



CNAS技术报告

医学实验室—测量不确定度的评定与表达

中国合格评定国家认可委员会

目 录

序	4
1 范围	5
2 规范性引用文件	5
3 术语和定义	6
4 测量不确定度的功用	16
4.1 概述	16
4.2 目标不确定度	16
4.3 实验室的应用	17
4.4 医师的应用	18
4.5 计量溯源的作用	20
5 测量	20
5.1 概述	20
5.2 测量误差和测量不确定度	20
5.3 确定被测量	21
6 评定测量不确定度概论	21
6.1 评定测量过程的测量不确定度	21
6.2 医学实验室测量不确定度的评定方法	21
6.3 医学实验室中测量不确定度的来源	22
6.4 评定测量不确定度数据的主要来源	23
6.5 定义不确定度	24
6.6 不确定度分布图	25
6.7 测量不确定度的复审和再评定	26
7 “自上而下”方法评定测量不确定度	26
7.1 总则	26
7.2 测量不确定度评定步骤	28
8 测量不确定度报告	45
8.1 术语使用	45
8.2 报告被测量的测得的量值 (Y) 和扩展不确定度 ($U=k \times u_c$) 的方式	45
8.3 报告被测量的测得的量值 (y) 和合成标准不确定度 (u_c) 的方式	46
8.4 有效数字位数	46
8.5 补充信息	46

附录 A (资料性附录) 本文件中的符号及符号解释	48
附录 B (资料性附录) 评定测量不确定度实例	57
附录 C (资料性附录) 定义不确定度临床应用实例	61
参考文献	62

序

完整的测量结果应包括表征结果分散性的信息，即不确定度，已经成为共识，医学检验结果也不例外。对测量结果及不确定度的了解，可帮助使用者在诊断和治疗疾病时，更恰当地解释测量数值。

由于医学检验的特殊性，目前国际公布的一些指导不确定度评定的指南文件如“测量不确定度评定指南（Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, GUM）”等直接用于医学实验室尚缺乏实用性。本文件描述了如何利用自上而下（top-down）的方法评定与测量过程相关的医学检验结果的不确定度，而未涉及到生物学变异、测量前和测量后过程对结果分散性的影响。而这并不意味着它们不重要，可以探讨通过其它方法评定。

中国合格评定国家认可委员会（CNAS）一贯重视合格评定与认可基础理论和应用技术的研究，并将其作为实现合格评定认可工作可持续发展的一项重要措施。CNAS通过设立科技研究项目，组织相关机构和专家共同对医学实验室如何评定与表达不确定度进行了系统研究，本文件即是基于研究成果（项目编号：2010-CNAS-05）而制定的。

CNAS技术报告的主要目的是通过合作研发，对有关认可规范和相关标准与合格评定机构形成一致性理解和认识。这些技术报告并不打算作为对有关认可规范及相关标准要求的释义，它们仅从操作层面上就实施方法给出指导性建议，所提供的方法和示例并非是唯一可选的。这些技术报告是经过同行专家评审的文件，代表了该领域的技术水平，可为合格评定机构借鉴，也可为认可机构的评审提供参考。

本技术报告的附录A、附录B、附录C为资料性附录。

本技术报告由中国合格评定国家认可委员会提出并归口。

本技术报告主要起草单位：中国合格评定国家认可委员会、卫生部临床检验中心、北京航天总医院、南通大学附属医院、广东省中医院。

本技术报告主要起草人：杨振华、吕京、陈宝荣、陈文祥、周琦、王惠民、黄宪章、丁家华、史光华、胡冬梅、彭明婷、谭爱国、李小鹏、李军燕、贾汝静、李慎安。

医学实验室—测量不确定度的评定与表达

1 范围

本文件描述了如何用自上而下（top-down）的方法评定与测量过程相关的医学检验结果的不确定度，而未包括下述来源的不确定度：

- 测量的生物学变异；
- 测量前和测量后过程。

本文件适用于常规医学实验室出于客户要求或愿意以具有测量不确定度的测量量值（也称测量结果）提供医疗服务，以及依据相应标准（如ISO 15189）寻求认可的医学实验室。

本文件还可用于期望了解各种证书或检验报告上测量结果的不确定度的意义、用途、如何得到等问题的医护人员、管理人员和评审人员等。

本文件仅适用于定量测量。

2 规范性引用文件

下列文件对于本技术报告的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本技术报告。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本技术报告。

JJF1001 通用计量术语及定义

ISO 31 Quantities and units (being updated as ISO/IEC 80000, Quantities and units)

ISO 17511 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in biological samples –Metrological traceability of values assigned to calibrators and control material

ISO 18153 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in biological samples –Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes assigned to calibrators and control materials

ISO Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM), BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, First edition, 1993, corrected and amended 2008

JCGM 200 International Vocabulary of Metrology –Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM), BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, Third edition, ISO/IEC Guide 99:2007

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本技术报告。

3.1 测得的量值 measured quantity value

又称量的测得值 measured value of a quantity, 简称测得值 (measured value) 代表测量结果的量值。

注 1: 对重复示值的测量, 每个示值可提供相应的测得值。用这一组独立的测得值可计算出作为结果的测得值, 如平均值或中位值, 通常它附有一个已减小了的与其相关联的测量不确定度。

注 2: 当认为代表被测量的真值范围与测量不确定度相比小得多时, 量的测得值可认为是实际唯一真值的估计值, 通常是通过重复测量获得的各独立测得值的平均值或中位数。

注 3: 当认为代表被测量的真值范围与测量不确定度相比不太小时, 被测量的测得值通常是一组真值的平均值或中位值的估计值。

注 4: 在测量不确定度表示指南 (GUM) 中, 对测得的量值使用的术语有“测量结果”和“被测量的值的估计”或“被测量的估计值”。

【JJF1001 5.2】

3.2 合成标准不确定度 combined standard uncertainty

全称合成标准测量不确定度 (combined standard measurement uncertainty) 由在一个测量模型中各输入量的标准测量不确定度获得的输出量的标准测量不确定度。

注: 在数学模型中的输入量相关的情况下, 当计算合成标准不确定度时必须考虑协方差。

【JJF1001 5.22】

3.3 标准物质的互换性 commutability of a reference material

于给定标准物质的规定量,由两个给定测量程序所得测量结果之间关系与另一个指定物质所得测量结果之间关系一致程度表示的标准物质特性。

注 1: 定义中,给定标准物质通常是校准器,而另一指定物质通常是日常用的样品。

注 2: 定义中涉及的两个测量程序,依据校准等级关系,通常一个标准物质是校准等级中上一等级的,而另一个是下一等级的标准物质(校准器)。

注 3: 可互换标准物质的稳定性要定期监测。

【JJF1001 8.16】

3.4 包含因子 coverage factor

为获得扩展不确定度,对合成标准不确定度所乘的大于1的数。

注: 包含因子通常用符号 k 表示。

【JJF1001 5.30】

3.5 包含区间 coverage interval

基于可获得的信息确定的包含被测量一组值的区间,被测量值以一定概率落在该区间内。

注 1: 包含区间不一定以所选的测得值为中心。

注 2: 不应把包含区间称为置信区间,以避免与统计学概念混淆。

注 3: 包含区间可由扩展不确定度导出。

【JJF1001 5.28】

3.6 包含概率 coverage probability

在规定的包含区间内包含被测量的一组值的概率。

注 1: 为避免与统计学概念混淆,不应把包含概率成为置信水平。

注 2: 在GUM中包含概率又称“置信的水平(level of confidence)”。

注 3: 包含概率替代了曾经使用过的“置信水准”。

【JJF1001 5.29】

3.7 扩展不确定度 expanded uncertainty

全称扩展测量不确定度(expanded measurement uncertainty)

合成标准不确定度与一个大于1的数字因子的乘积。

注 1: 该因子取决于测量模型中输出量的概率分布类型及所选取的包含概率。

注 2：本定义中术语“因子”是指包含因子。

【JJF1001 5.27】

3.8 示值 indication

由测量仪器或测量系统给出的量值。

注 1：示值可用可视形式或声响形式表示，也可传输到其它装置。示值通常由模拟输出显示器上指示的位置、数字输出所显示或打印的数字、编码输出的码形图、实物量具的赋值给出。

注 2：示值与相应的被测量值不必是同类量的值。

【JJF1001 7.1】

3.9 期间测量精密度 intermediate measurement precision

简称期间精密度 (intermediate precision)

在一组期间精密度测量条件下的测量精密度。

【JJF1001 5.12】

3.10 期间测量精密度测量条件 intermediate precision condition of measurement

简称期间精密度条件 (intermediate precision condition)

除了相同测量程序、相同地点，以及在一个较长时间内对同一或相类似的被测对象重复测量的一组测量条件外，还可包括涉及改变的其他条件。

注 1：改变可包括新的校准、测量标准器、操作者和测量系统。

注 2：对条件的说明应包括改变和未变的条件以及实际改变到什么程度。

注 3：在化学中，术语“序列间精密度测量条件”有时用于指“期间精密度测量条件”。

【JJF1001 5.11】

3.11 被测量 measurand

拟测量的量。

注 1：对被测量的说明要求了解量的种类，以及含有该量的现象、物体或物质状态的描述，包括有关成分及所涉及的化学实体。

注 2：在VIM第二版和IEC 60050-300: 2001中，被测量定义为受到测量的量。

注 3：测量包括测量系统和实施测量的条件，它可能会改变研究中的现象、物体或物质，使被测量的量可能不同于定义的被测量。在这种情况下，需要进行必要的修正。

示例 1: 用内阻不够大的电压表测量时, 电池两端间的电位差会降低, 开路电位差可根据电池和电压表的内阻计算得到。

示例 2: 钢棒在与环境温度 23°C 平衡时的长度不同于拟测量的规定温度为 20°C 时的长度, 这种情况下必须修正。

示例 3: 在化学中, “分析物”或者物质或化合物的名称有时被称作“被测量”。这种用法是错误的, 因为这些术语并不涉及到量。

【JJF1001 4.7】

3.12 测量 measurement

通过实验获得并可合理赋予某量一个或多个量值的过程。

注 1: 测量不适用于标称特性(见JJF 1001 3.32条)。

注 2: 测量意味着量的比较并包括实体的计数。

注 3: 测量的先决条件是对测量结果预期用途相适应的量的描述、测量程序以及根据规定测量程序(包括测量条件)进行操作的经校准的测量系统。

【JJF1001 4.1】

3.13 测量准确度 measurement accuracy , accuracy of measurement

简称准确度 (accuracy)

被测量的测得值与其真值间的一致程度。

注 1: 概念“测量准确度”不是一个量, 不给出有数字的量值。当测量提供较小的测量误差时就说该测量是较准确的。

注 2: 术语“测量准确度”不应与“测量正确度”、“测量精密度”相混淆, 尽管它与这两个概念有关。

注 3: 测量准确度有时被理解为赋予被测量的测得值之间的一致程度。

【JJF1001 5.8】

3.14 测量偏移 measurement bias

简称偏移 (bias)

系统测量误差的估计值。

【JJF1001 5.5】

3.15 测量误差 measurement error , error of measurement

简称误差 (error)

测得的量值减去参考量值。

注 1: 测量误差的概念在以下两种情况均可使用:

- a) 当涉及存在单个参考量值, 如果用测得值的测量不确定度可忽略的测量标准进行校准, 或约定量值给定时, 测量误差是已知的;
- b) 假设被测量使用唯一的真值或范围可忽略的一组真值表征时, 测量误差是未知的。

注 2: 测量误差不应与出现的错误或过失相混淆。

【JJF1001 5.3】

3.16 测量精密度 measurement precision

简称精密度 (precision)

在规定条件下, 对同一或类似被测对象重复测量所得示值或测得值间的一致程度。

注 1: 测量精密度通常用不精密程度以数字形式表示, 如在规定测量条件下的标准偏差、方差或变异系数。

注 2: 规定条件可以是重复性测量条件, 期间精密度测量条件或复现性测量条件。

注 3: 测量精密度用于定义测量重复性, 期间测量精密度或测量复现性。

注 4: 术语“测量精密度”有时用于指“测量准确度”, 这是错误的。

【JJF1001 5.10】

3.17 测量程序 measurement procedure

根据一种或多种测量原理及给定的测量方法, 在测量模型和获得测量结果所需计算的基础上, 对测量所做的详细描述。

注 1: 测量程序通常要写成充分而详尽的文件, 以便操作者能进行测量。

注 2: 测量程序可包括有关目标测量不确定度的陈述。

注 3: 测量程序有时被称作标准操作程序, 缩写为SOP。

注 4: 参考测量程序 (reference measurement procedure) **【VIM 2.7】**是在校准或表征标准物质时为提供测量结果所采用的测量程序, 它适用于评定由同类量的其它测量程序获得的被测量量值的测量正确度。

注 5: 原级参考测量程序 (primary reference measurement procedure) 或原级参考程序 (primary reference procedure) **【VIM 2.8】**是用于获得与同类量测量标准没有关系的测量结果所用的参考测量程序。物质的量咨询委员会-化学计量 (CCQM) 对于这个概念使用术语“原级测量方法”。两个下级概念的术语“直接原级测量程序”

和“比例原级参考测量程序”的定义由CCGM给出(第五次大会, 1999)。

示例: 测量在20℃时从50mL吸液管放出的水量, 对由吸液管流到杯中的水称重, 取加水后杯子的质量减去起始空杯的质量, 并按实际水温对质量差进行修正, 用体积质量(质量密度)得到被测的水量。

【JJF1001 4.6】

3.18 测量重复性 measurement repeatability

简称重复性 (repeatability)

在一组重复性测量条件下的测量精密度。

【JJF1001 5.13】

3.19 测量复现性 measurement reproducibility

简称复现性 (reproducibility)

在复现性测量条件下的测量精密度。

【JJF1001 5.16】

3.20 测量正确度 measurement trueness, trueness of measurement

简称正确度 (trueness)

无穷多次重复测量所得量值的平均值与一个参考量值间的一致程度。

注 1: 测量正确度不是一个量, 不能用数值表示。

注 2: 测量正确度与系统测量误差有关, 与随机测量误差无关。

注 3: 术语“测量正确度”不能用“测量准确度”表示。反之亦然。

【JJF1001 5.9】

3.21 测量不确定度 measurement uncertainty

简称不确定度 (uncertainty)

根据所用到的信息, 表征赋予被测量量值分散性的非负参数。

注 1: 测量不确定度包括由系统影响引起的分量, 如与修正量和测量标准所赋量值有关的分量及定义的不确定度。有时对估计的系统影响未作修正, 而是当作不确定度分量处理。

注 2: 此参数可以是诸如称为标准不确定度的标准偏差 (或其特定倍数), 或是说明了包含概率的区间半宽度。

注 3: 测量不确定度一般由若干分量组成。其中一些分量可根据一系列测量值的

统计分布，按测量不确定度的A类评定进行评定，并可用标准差表征。而另一些分量则可根据基于经验或其他信息所获得的概率密度函数，按测量不确定度的B类评定进行评定，也用标准偏差表示。

注 4：通常，对于一组给定的信息，测量不确定度是相应于所赋予被测量的值的。该值的改变将导致相应的不确定度的改变。

注 5：本定义是按2008版VIM给出的。而在GUM中的定义是：表征合理地赋予被测量之值的分散性，与测量结果相联系的参数。

【JJF1001 5.18】

3.22 测量区间measuring interval

又称工作区间（working interval）

在规定条件下，由具有一定的仪器不确定度的测量仪器或测量系统能够测量出的一组同类量的量值。

注 1：在某些领域，此术语也称“测量范围（measuring range）或工作范围（working range）”。

注 2：测量区间的下限不应与检测限相混淆。

【JJF1001 7.7】

3.23 测量系统 measuring system

一套组装的并适用于特定量在规定区间内给出测得值信息的一台或多台测量仪器，通常还包括其他装置，诸如试剂和电源。

注：一个测量系统可以仅包括一台测量仪器。

【JJF1001 6.2】

3.24 计量溯源性 metrological traceability

通过文件规定的不间断的校准链，测量结果与参照对象联系起来特性，校准链中的每项校准均会引入测量不确定度。

注 1：本定义中的参照对象可以是实际实现的测量单位的定义、或包括无量测量单位的测量程序、或测量标准。

注 2：计量溯源性要求建立校准等级序列。

注 3：参照对象的技术规范必须包括在建立等级序列时所使用该参照对象的时间，以及关于该参照对象的任何计量信息，如在这个校准等级序列中进行第一次校准的时间。

注 4: 对于在测量模型中具有一个以上输入量的测量, 每个输入量本身应该是经过计量溯源的, 并且校准等级序列可形成一个分支结构或网络。为每个输入量建立计量溯源性所作的努力应与对测量结果的贡献相适应。

注 5: 测量结果的计量溯源性不能保证其测量不确定度满足给定的目的, 也不能保证不发生错误。

注 6: 如果两个测量标准的比较用于检查, 必要时用于对量值进行修正, 以及对其中一个测量标准赋予测量不确定度时, 测量标准间的比较可看作一种校准。

注 7: 两台测量标准之间的比较, 如果用于对其中一台测量标准进行核查以及必要时修正量值并给出测量不确定度, 则可视为一次校准。

注 8: 国际实验室认可合作组织 (ILAC) 认为确认计量溯源性的要素是向国际测量标准或国家测量标准的不间断的溯源链、文件规定的测量不确定度、文件规定的测量程序、认可的技术能力、向SI的计量溯源性以及校准间隔。

注 9: “溯源性”有时是指“计量溯源性”, 有时也用于其他概念, 诸如“样品可追溯性”、“文件可追溯性”或“仪器可追溯性”等, 其含义是指某项目的历程 (“轨迹”)。所以, 当有产生混淆的风险时, 最好使用全称“计量溯源性”。

【JJF1001 4.14】

3.25 随机测量误差 random measurement error

简称随机误差 (random error)

在重复测量中按不可预见方式变化的测量误差的分量。

注 1: 随机测量误差的参考量值是对同一被测量由无穷多次重复测量得到的平均值。

注 2: 一组重复测量的随机测量误差形成一种分布, 该分布可用期望和方差描述, 其期望通常可假设为零。

注 3: 随机误差等于测量误差减系统测量误差。

【JJF1001 5.6】

3.26 相对标准不确定度 relative standard uncertainty

全称相对标准测量不确定度 (relative standard measurement uncertainty)

标准不确定度除以测得值的绝对值。

【JJF1001 5.23】

3.27 重复性测量条件 repeatability condition of measurement

简称重复性条件 (repeatability condition)

相同测量程序、相同操作者、相同测量系统、相同操作条件和相同地点，并在短时间内对同一或相类似被测对象重复测量的一组测量条件。

注：在化学中，术语“序列内精密度测量条件”有时用于指“重复性测量条件”。

【JJF1001 5.14】

3.28 复现性测量条件 reproducibility condition of measurement

简称复现性条件 (reproducibility condition)

不同地点、不同操作者、不同测量系统，对同一或相类似被测对象重复测量的一组测量条件。

注 1：不同的测量系统可采用不同的测量程序。

注 2：在给出复现性时应说明改变和未变的条件及实际改变到什么程度。

【JJF1001 5.15】

3.29 样本 sample

从某系统中抽取的一个部件或较多部件，对其分析可获取该系统的信息，通常为系统属性的判定和系统形成提供参考。

示例：来源于较大量血清的一定量的血清样本。

【CLSI C51-P】

3.30 标准不确定度 standard uncertainty

全称标准测量不确定度 (standard measurement uncertainty, standard uncertainty of measurement)

以标准偏差表示的测量不确定度。

【JJF1001 5.19】

3.31 系统 system

世界上可感知和想象的所包含的要素和现象，而且能够区分，界定这一系列的要素和系列的关系或者其间的进程。

注：系统从某种意义上说就是一个主体，比如一个人血样本，运输，和测量仪器，试剂，辅助设施组成一个测量系统。

【CLSI C51-P】

3.32 系统测量误差 systematic measurement error, systematic error of measurement

简称系统误差 (systematic error)

在重复测量中保持不变或按可预见方式变化的测量误差的分量。

注 1: 系统测量误差的参考量值是真值, 或是测量不确定度可忽略不计的测量标准的测得值, 或是约定量值。

注 2: 系统测量误差及其来源可以是已知或未知的, 对于已知的系统测量误差可采用修正补偿。

注 3: 系统测量误差等于测量误差减去随机测量误差。

【JJF1001 5.4】

3.33 目标不确定度 target uncertainty

全称目标测量不确定度 (target measurement uncertainty)

根据测量结果的预期用途, 规定作为上限的测量不确定度。

【JJF1001 5.26】

3.34 量的真值 true quantity value, true value of a quantity

简称真值 (true value)

与量的定义一致的量值。

注 1: 在描述关于测量的“误差方法”中, 认为真值是唯一的, 实际是不可知的。在“不确定度方法”中认为, 由于定义本身细节不完善, 不存在单一真值, 只存在与定义一致的一组真值, 然而, 从原理上和实际上, 这一组值是不可知的。另一些方法免除了所有关于真值的概念, 而依靠测量结果计量兼容性的概念去评定测量结果的有效性。

注 2: 在基本常量的这一特殊情况下, 量被认为具有一个单一真值。

注 3: 当被测量的定义的不确定度与测量不确定度其他分量相比可忽略时, 认为被测量具有一个“基本唯一”的真值。这就是GUM和相关文件采用的方法, 其中“真”字被认为是多余的。

【JJF1001 3.21】

3.35 测量不确定度的A类评定 Type A evaluation of measurement uncertainty

简称A类评定 (Type A evaluation)

对在规定测量条件下测得的量值用统计分析的方法进行的测量不确定度分量的评定。

注: 规定测量条件是指重复性测量条件、期间精度度测量条件或复现性测量条件。

【JJF1001 5.20】

3.36 测量不确定度的B类评定 Type B evaluation of measurement uncertainty 简称B类评定 (Type B evaluation)

用不同于测量不确定度A类评定的方法对测量不确定度分量进行的评定。

示例：评定基于以下信息：

- a) 权威机构发布的量值；
- b) 有证标准物质的量值；
- c) 校准证书；
- d) 仪器的漂移；
- e) 经检定的测量仪器的准确度等级；
- f) 根据人员经验推断的极限值等。

【JJF1001 5.21】

4 测量不确定度的功用

4.1 概述

测量不确定度表达了测得值的可靠性，因为它提供了在一定包含概率中真值存在的区间。了解所谓真值、真值存在区间与包含概率的关系，实验室和医师会更好地理解、认识和解释测量结果，并恰当地应用于临床诊断和治疗，减少误用。

4.2 目标不确定度

4.2.1 目标不确定度的价值

目标不确定度的定义为“根据测量结果的预期用途，规定作为上限的测量不确定度”。为了更好应用测量不确定度概念和理论，医学实验室有责任与临床共同设立检验结果的目标不确定度，表达报告的测量量值是否达到临床应用的要求。

医学实验室在正式提供检验服务前，一件重要的工作就是要判断结果的不确定度是否符合该参数目标不确定度的要求；如果不符合，说明该医学实验室的检验结果尚未控制在期望的质量水平。

4.2.2 目标不确定度的确定

目标不确定度的确定可以基于生物变异、国内外专家组的建议、管理准则或当地医学界的判断。根据应用要求，对不同水平的测量结果可以确定一个或多个目标不确

定度。

4.2.3 确定“分析目标”的几种方式

虽然IFCC、ILAC、IUPAC和NMIS推荐应用合成标准不确定度作为“分析目标”，因为有通用、内部一致、可转换等优点，但目前尚无报告给出在检验医学中具体的目标不确定度数值。目前仍习惯分别为测量变异、偏移设立目标，其基础是测量变异应小于给定值的个体内和/或个体间变异。目前设定的“最佳”测量变异和测量偏移的上限，分别按公式（1）、公式（2）计算：

$$CV_{imp} < 0.25 \times CV_{intra} \dots\dots\dots (1)$$

式中：

CV_{imp} ——期间测量变异系数（不同批次试剂和校准品，不同操作员等）；

CV_{intra} ——一个体内的生物变异系数。

$$|b_{lab}| < 0.125 \times \sqrt{CV_{intra}^2 + CV_{inter}^2} \dots\dots\dots (2)$$

式中：

b_{lab} ——通过测得值与参考测量方法值（或公认的PT值）的差异而得到的实验室测量偏移；

CV_{intra} ——一个体内的生物学变异系数；

CV_{inter} ——一个体间的生物学变异系数。

注：对一些检测项目，如血清钠测量，在技术上要达到上述要求，暂时尚有困难，此时可将公式(1)中的0.25和(2)式中的0.125分别乘以2或3就可得到“期望限”和“最低限”。

在确定质控图的质控限时，可分开表达对测量变异和测量偏移的要求，即包括控制测量变异的质控图和控制偏移的质控图。

4.3 实验室的应用

4.3.1 评定测量不确定度是改进医学实验室质量的有效途径

测量不确定度存在的原因是存在影响测量结果的因素。这些影响因素中，有些因素可以消除，有些因素可以通过一些控制方法使其对测量的影响减低。如果实验室按科学规律和应用有效方法，找到那些可以消除或减低的影响因素，并采取措施，就会明显提高检验结果的质量。

4.3.2 测量不确定度是医学实验室选择测量程序的客观指标

医学实验室的任务是提供可靠的检验结果。所谓可靠的检验结果就是“真值”、真值存在区间与置信概率关系清楚的结果。在满足应用的前提下，测量不确定度是选择经济、可靠测量程序的关键指标。

4.3.3 加强与临床联系

经常、及时地向临床提供不确定度的信息，有助实验室工作者加强与临床联系，帮助临床改进对患者结果的解释与应用，从而促进与医师的合作。

4.4 医师的应用

4.4.1 诊断疾病时，一般先将报告测量量值与生物参考值或临床决定限进行比较，后者都不存在不确定度。由于测量量值并不是真值，也不是完整的检验结果，直接比较是有风险的。科学的方法是在比较时考虑结果的不确定度。

示例1：成年男性全血血红蛋白含铁量（Fe）浓度的参考区间为（7.5~9.5） $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ ，此参考区间的限值没有不确定度。三位患者A、B、C的被测量的测得值分别是：7.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ 、8.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ 、9.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ 。已知这3个测得值的标准不确定度均是0.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ ，取K=2，上述测得值可表达为：

$$A: (7.0 \pm 2 \times 0.2) \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1} = (6.6\sim 7.4) \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1};$$

$$B: (8.2 \pm 2 \times 0.2) \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1} = (7.8\sim 8.6) \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1};$$

$$C: (9.2 \pm 2 \times 0.2) \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1} = (8.8\sim 9.6) \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}.$$

这样可认为A患者结果偏低；B患者结果在参考区间内；虽然C患者结果在参考区间内，但无法确定是否正常，因为测得值加上扩展不确定度，已高于参考区间上限。

示例 2：血浆前列腺特异性抗原（PSA）广泛用于筛查前列腺癌。医师经常解释为：当 PSA 测量值 $> 4.0 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ ，指示需要对前列腺活检。某人测量了 PSA，他焦急地想知道 $4.3 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ 有多么异常，是否必须活检？医师征求实验室的意见。

已知 $\text{PSA}=4.0 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ 时的标准不确定度是 $0.08 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ ，对应的相对测量不确定度是 $(0.08 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}) / (4.0 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}) = 2.0\%$ 。使用包含因子 $k = 2$ 得到单侧的包含概率，扩展不确定度为 $U=0.16 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ 。按规定，临床决定值 $4.0 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ 没有测量不确定度。但考虑扩展不确定度，实验室可置信的决定值的最低值应是 $(4.0 + 0.16) \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1} = 4.2 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ 。这样，某人的 PSA 测量值 $4.3 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ 高于决定值的最低值（概率超过 97.5%）。

实验室还建议应该考虑 PSA 的个体内生物变异。目前的文献认为个体内生物变异系数为 10% 左右。则综合变异按公式 (3) 计算：

$$CV_{total} = \sqrt{CV_{imp}^2 + CV_{intra}^2} = \sqrt{(2.0\%)^2 + (10\%)^2} = 10.2\% \dots\dots\dots (3)$$

式中：

CV_{total} ——总变异；

CV_{imp} ——期间测量变异系数（不同批次试剂和校准品，不同操作员等）；

CV_{intra} ——个体内的生物变异系数值。

公式 (3) 表明：生物变异占据主导地位。包括个体内变异， $PSA=4.0 \mu g \cdot l^{-1}$ 的测量不确定度应为 $0.102 \times 4.0 \mu g \cdot l^{-1} = 0.41 \mu g \cdot l^{-1}$ ，使用包含因子 $k=2$ ，此扩展不确定度 $U=0.82 \mu g \cdot l^{-1}$ ，该实验室可置信的决定值的最低值应是 $(4.0+0.9) \mu g \cdot l^{-1} = 4.9 \mu g \cdot l^{-1}$ ，因此，实验室认为某人的 PSA 真值异常的概率不大，可暂不考虑活检。

4.4.2 临床医师常需比较两个量值，如同一个人的前、后两次测量量值。此时需要知道这两个量值的不确定度信息，如果是同一个实验室测量，通常认为测量不确定度是一样的。医师需要决定两个结果间差异的意义，通过考虑它们的不确定度可以做到此点。

示例：一个患者血浆中钠离子浓度为 $142 \text{mmol} \cdot l^{-1}$ ，后来第 2 次测量升高为 $146 \text{mmol} \cdot l^{-1}$ ，如果标准不确定度是 $1.2 \text{mmol} \cdot l^{-1}$ ，前后差异 $4 \text{mmol} \cdot l^{-1}$ 有意义吗？

如果有显著意义，两次测量结果间的差异要大于差异的不确定度 u_{Δ} （以 $\text{mmol} \cdot l^{-1}$ 报告）。 u_{Δ} 按公式 (4) 计算：

$$u_{\Delta} = \sqrt{(u_{142})^2 + (u_{146})^2} = \sqrt{1.2^2 + 1.2^2} = 1.2 \times \sqrt{2} = 1.7 \text{mmol} \cdot l^{-1} \dots\dots\dots (4)$$

式中：

u_{Δ} ——两次测量结果差异的不确定度；

u_{142} ——第 1 次测量结果的标准不确定度；

u_{146} ——第 2 次测量结果的标准不确定度。

如果按 95% 的包含概率认为差值 Δ 有显著意义，则差值应该大于扩展不确定度。

$$U_{\Delta} = 2 \times u_{\Delta} = 3.4 \text{mmol} \cdot l^{-1}, \quad (k = 2)$$

因此，从 $142 \text{mmol} \cdot l^{-1}$ 增高到 $146 \text{mmol} \cdot l^{-1}$ 按 95% 的包含概率是有显著意义。

4.5 计量溯源的作用

溯源到规定的参照对象，是测量结果可以实现相互比较的基础。部分医学检验参数已具备了国际/国家在计量学上公认的参照对象（体现为SI单位或其它单位），但部分医学检验参数目前仍不具备国际/国家在计量学上公认的参照对象，缺乏相互比较的基础。

5 测量

5.1 概述

测量是通过实验获得并可合理赋予某量一个或多个量值的过程。被测量真值的信息通常以测得的量值和测量不确定度来表示。

当使用测量误差概念时，测得的量值等于真值加上由系统误差和随机误差总和形成的测量误差。测量误差是因测量过程不完善引入的，客观上不能得到确定的测量误差。因而对被测量真值的信息以测得的量值和测量不确定度表示是科学的。

5.2 测量误差和测量不确定度

“不确定度模型”与传统的“误差模型”对测量结果本质的表达有差异，表现在：测量误差：

- a) 是一个不可知的量值；
- b) 原则上系统和随机两种组分形式，处理不一样；
- c) 系统误差估计值已知，可被修正；
- d) 应用于单个测量量值，也可用于平均值。

注 1：传统上，所谓测得的量值的“总误差”是两项的和，对它们的处理不尽相同。第一项总系统误差，是各个系统误差的和。采用加法合成到总误差，并保留其正负号；第二项总随机误差，是随机误差的和，按各值的平方总和的平方根进行计算，再乘以包含因子 k ，一般常取 $k=1.96$ 。

注 2：总误差的主要缺点就是缺乏转换性，如果将已算出的一个值的总误差输入到另一个测得的量值，在与测量模型中其它输入量合并之前，必须将总误差分解成系统和随机误差。

测量不确定度：

- a) 定义为一个量值区间，与测量结果的测得的量值的可控程度成反比关系；
- b) 是一个不可知的量值，不能用来修正；

- c) 原则上, 只有一个组分类型, 也就是无论其来源类型, 可用同一方式处理所有的组分;
- d) 在质量控制下进行测量, 可用于给定测量程序在一定测量区间获得的所有测得值。

注: GUM将测量的各种要素组合在一起, 并以测量不确定度来表达量值不完整性的信息, 而不是去关注“真值”和“误差”的不可知本质。

5.3 确定被测量

定义临床检验被测量至少包括以下信息:

- a) 系统, 需要对其存在时间和空间说明;
- b) 组分(分析物);
- c) 量;

如需要, 可对测量程序说明; 必要时应进一步提供测量组分的生物和病理信息。

表1是检验医学中一些被测量的定义举例。

表1 检验医学中一些被测量的定义举例

系统	组分(分析物)	量	测量单位
人(尿液)	皮质醇(未结合)	物质的量浓度	$\text{nmol} \cdot \text{l}^{-1}$
血浆(动脉血)	二氧化碳(游离)	气压(37°C)	kPa
血浆	丙氨酸氨基转氨酶	催化活性浓度(37°C)	$\mu\text{kat} \cdot \text{l}^{-1}$
全血	白细胞	浓度	$\times 10^9 \cdot \text{l}^{-1}$

6 测量不确定度评定概论

6.1 评定测量过程的测量不确定度

ISO 15189将医学实验室一个完整的测量过程分为测量前、测量中和测量后3个阶段。理论上这3个阶段都存在测量不确定度的来源。本文件仅针对测量过程的不确定度如何评定进行描述。

6.2 医学实验室测量不确定度的评定方法

6.2.1 检验结果测量不确定度评定方法的分类

原则上, 可以使用二种方法评定检验结果的测量不确定度:

- a) 自下而上(bottom-up)的方法, 此方法常特指为GUM方法或模型(modeling)

方法。是基于对测量的全面、系统分析后，识别出每个可能的不确定度来源并加以评定；通过统计学或其它方法，如从文献、器具或产品的性能规格等处搜集数据，评定每一来源对不确定度贡献大小；然后将识别的不确定度用方差方法合并得到测量结果的“合成标准不确定度”。

- b) 自上而下 (top-down) 的方法，是在控制不确定度来源或程序的前提下，评定测量不确定度，即运用统计学原理直接评定特定测量系统之受控结果的测量不确定度。典型方法是依据特定方案（正确度评估和校准方案）的试验数据、QC数据或方法验证试验数据进行评定，正确度/偏移 (b) 和精密度/实验室内复现性 ($s(R_w)$) 是两个主要的分量。常规医学实验室常将这两者与系统误差和随机误差相联系。

注：如果采用自上而下的方法评定的测量不确定度没有达到目标不确定度的要求，可用自下而上的方法来识别不确定度的各种来源，改进主要影响因素从而减小测量不确定度。

6.2.2 检验结果测量不确定度评定方法的选择

测量不确定度的评定与其预期应用目的有密切关系。实践表明，对于常规医学实验室，自上而下评定测量不确定度的方法是经济、实用和可接受的方法。

6.3 医学实验室中测量不确定度的来源

医学实验室和化学实验室类似，测量不确定度分量来源包括（但不限于）：

- a) 精密度（重复性、实验室内复现性、复现性）；
- b) 校准（溯源性、值的不确定度、校准方式）；
- c) 校准值正确性和测量不确定度，校准品与参考物质的互通性；
- d) 与样本相关的效应（基体、干扰）；
- e) 试剂、校准品和参考物质的批间差；
- f) 不同的操作者；
- g) 器材的变异（如天平、注加器、仪器维护等）；
- h) 环境变化（如温度、湿度、振动、电压等）。

另外，有些影响因素虽然不直接作用于公信值，但对示值和测量结果之间的关系有影响，也需要识别。有些影响因子如脂血、溶血和黄疸等可能本身无量值特性，但其实质是产生了干扰测量的物质或颜色等。

6.4 评定测量不确定度数据的主要来源

6.4.1 从实验室外获得数据

医学实验室可以从国际/国家计量机构参考物质、开发测量程序的厂家或实验室的确认资料中取得评定测量不确定度所需的数据。

国际/国家计量机构参考物质证书上的数据不少是通过实验室网络确认，确认的数据按公式（5）计算该示值的标准不确定度：

$$u_{char} = \sqrt{\frac{S_R^2}{n}} \dots\dots\dots (5)$$

式中：

u_{char} ——示值的测量不确定度；

S_R ——测量复现性；

n ——实验室数。

注 1：在此情况下，测量不确定度包含了各种主要影响组分（样本、仪器、校准品、操作者、试剂、质控品、环境条件、时间等）的变异。由于综和多个权威或参考实验室的测量结果，具有很高的权威性。

注 2：通常情况下，国际/国家计量机构参考物质证书中的不确定度数据可直接引用。

利用参考物质修正偏移，参考物质的不确定度应转移到实验室的不确定度中。如果根据上述数据（特别是偏移和厂家内复现性），用自上而下的方法计算测量不确定度，需要了解方法的一致性和实验室水平的一致性。因为这些数据的大小最终与实验室的人员、设备、材料、方法、环境等有直接关系，不在一个统计总体内，就不宜直接利用。

6.4.2 从实验室常规工作中获得数据

本文件推荐医学实验室应根据本实验室内部数据来评定测量不确定度，而且数据不应是来自短期特定的实验，而是来自一段较长期间的日常工作，这样评定的测量不确定度具有很强的真实性。

实验室需要制定校准和正确度验证计划，应利用国际、国内（有证）参考物质（应考虑互换性），评估本实验室各项检测项目的正确性，获得相关的不确定度分量数据。

应认识到从质控品得到的标准不确定度可能不同于患者样本，需要时应评估这种差异。更重要的是数据要有足够长时间的积累，以保证数据的统计控制状态，如：多次校准、不同批号试剂、常规仪器维护、校准品批号更换以及操作者不同等。

6.4.3 从实验室参加的PT获得数据

上述方法都是基于被测量能够计量溯源到公认的参考系统,可以通过校准和正确度验证计划发现偏移。但是,目前不少医学实验室的被测量尚无法计量溯源到公认的参考系统。

这种情况下,医学实验室可以利用PT数据评定测量不确定度。PT数据中包括了不同实验室的可变因素。如果实验室间水平相近,所得到的数据会接近于本实验室的实际数据。如果PT方案设计或实施不当,或包含多种原理不同的测量方法,或参加实验室数量很少,或者参加的实验室能力差异大或欠佳时,所评定的标准不确定度的使用价值有限。

6.5 定义不确定度

“定义不确定度”是“由于被测量定义中细节量有限所引起的测量不确定度分量。”在QUAM文件中,在评定被测量的测量不确定度时,不是马上列出测量模型进行评定,而是要先明确被测量,找出由于被测量定义中细节量有限而引起的不确定度分量。给被测量定义实质上是要详细说明要测量什么量值以及如何测量的问题。在前面已指出,任何被测量的定义需要描述:

- a) 被检系统(例如:血浆、尿液、全血);
- b) 系统中需要考虑的组分(例如:葡萄糖、白细胞、血凝过程);
- c) 量(例如:浓度、反应速率)。

注:如表1中列出的前3个例子。需要的时候,还应对系统、成分或量增加说明。

构成定义不确定度还有两个重要来源,测量量值的计量以及参照物(参考系统)的类型。用以下3个例子说明。

示例1:人血浆中葡萄糖的物质的量浓度是一个清晰定义的被测量。通过不同测量程序获得的测量结果都是可计量溯源的,通过一级参考测量程序(如同位素稀释质谱法、分光光度法)可溯源到SI,例如 $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ 。

示例2:另外一类有关测量量值的类型也能计量溯源到一个测量单位,但只在使用规定的测量程序时才能达到,有时还包括一个或多个特定的校准品。此时,测量程序成为被测量定义中的一个成分。如:检测酶的催化活性浓度,重要的是要详细规定测量条件,如指定使用IFCC参考测量程序,则IFCC参考测量程序成为被测量定义的一部分。此时,应向临床详细说明,以更好用于患者的诊治。

示例3: 用免疫化学程序测量人血浆中的多肽激素浓度, 使用不同的抗体 (来自不同厂家) 产生不同的结果, 这在室间PT中表现得很明显。原因是测量结果取决于抗体的特异性, 不同抗体可能测量了不同的分子实体, 如不同的糖基化或不同构象的多肽激素。由于常常不知多肽激素的确切结构, 被测量的定义中应包括使用特异抗体的测量程序。

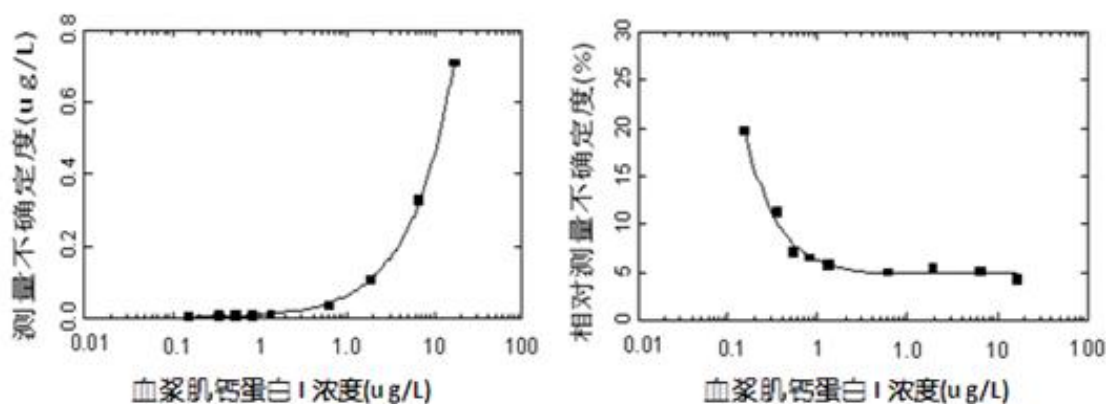
附录C举例说明定义不确定度的临床应用。

6.6 不确定度分布图

在理论上, 采用同一测量程序测量不同浓度的样本, 很难得到同样的测量不确定度, 不论是绝对测量不确定度还是相对测量不确定度。

在确认测量程序时, 如有可能, 应计算一系列浓度量值的测量不确定度, 形成不确定度分布图 (uncertainty profile)。理想情况是不确定度分布应说明横跨整个测量区间的测量不确定度。它们常表现为一条曲线, 测量不确定度随横坐标上浓度的变化而变化。图1是通过5日双份测量所得到的血浆肌钙蛋白的不确定度分布情况。

图1 血浆肌钙蛋白测量不确定度的分布



注: 上图中, 低浓度时的绝对测量不确定度和高浓度时的相对测量不确定度几乎恒定不变。检验医学中不少检测的测量不确定度分布显示出上图的特性。可以考虑在一个高浓度的较广范围内, 采用相对测量不确定度较为合适, 但在低浓度或在窄范围内, 采用测量不确定度的绝对值, 可能更好。在某些情况, 有理由可考虑使用二者。

本文件建议实验室确认新的测量程序时, 应建立测量不确定度分布图, 让临床医师对不同浓度测量量值的测量不确定度有一个全面了解, 尤其是临床决定限左右的测量不确定度有助于判断某一测量结果与临床判断值之间差异有无显著意义。

临床实验室建立不确定度分布图往往要花费大量资源, 可考虑按表2计算。

表2 低、中、高值的测量不确定度的计算

浓度	范围	报告内容
低值	参考值上限左右 ^a	报告测量不确定度
中值	参考值上限2倍左右 ^a	报告相对测量不确定度
高值	参考值上限5倍左右 ^a	报告相对测量不确定度
^a : 定值±20%		

6.7 测量不确定度的复审和再评定

医学实验室评定测量不确定度后，在下列情况下往往还要复审和再评定：

a) 测量阶段中的任何不确定度分量重要来源出现了显著性变化；

注：此情况常发生在测量系统发生明显改变。例如变更了试剂的厂家来源、更换了试剂和/或校准品批号、仪器进行了维护并更换重要部件。

b) 评定的不确定度不在测量程序期望的性能规格内或者未达到目标不确定度的要求，需要系统审核不确定度的来源和组分，或采取自下而上的方法评定；

注：如果采用自上而下的方法评定的测量不确定度明显不同于自下而上的方法的结果，使用者应审阅自下而上的方法所采用的测量模型，很可能是测量模型不全面，所评定的测量不确定度偏低所致。

按实验室质量体系规定应定期复审：采用自上而下的方法评定测量不确定度的基础是测量程序受控，依据的数据有代表性，因此需要实验室定期对测量程序及其控制状态进行评审，建议每年至少做一次系统的评审。

7 “自上而下”方法评定测量不确定度

7.1 总则

从理论上讲，“自上而下”方法评定测量不确定度是基于正确度和实验室内测量复现性进行测量不确定度评定的方法。偏移（系统误差）和实验室内测量复现性（随机误差）是医学实验室分析（测量）过程测量不确定度的最重要的两个分量。对于医学实验室，利用测量重复性（ S_r ）数据显然忽略了很多影响因素，用测量复现性（ S_R ）数据，也不一定合适。对于一个特定的医学实验室，利用实验室内测量复现性（ $s(R_w)$ ）数据评定测量不确定度是适宜的。值得注意的是，在本技术报告中实验室内测量复现性引入的测量不确定度分量【 $u(R_w)/u_{rel}(R_w)$ 】在量值上与 $s(R_w)/RSD(R_w)$ 是相等的，但表达含义不同。

自上而下的方法按公式 (6)、(7) 简单计算测量 (分析) 过程的合成标准不确定度 u_c 和相对合成标准不确定度 u_{crel} 。

$$u_c = \sqrt{u_c^2(bias) + u^2(R_w)} \dots\dots\dots (6)$$

$$u_{crel} = \sqrt{u_{crel}^2(bias) + u_{rel}^2(R_w)} \dots\dots\dots (7)$$

式中:

u_c ——合成标准不确定度;

$u_c(bias)$ ——偏移引入的测量不确定度分量;

$u(R_w)$ ——实验室内测量复现性引入的测量不确定度分量;

u_{crel} ——相对合成标准不确定度;

$u_{crel}(bias)$ ——偏移引入的相对测量不确定度分量;

$u_{rel}(R_w)$ ——实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度分量。

例: 在水平 X 测得值为 $200\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$, 实验室内测量复现性 $S(R_w)$ 为 $2.4\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$, 则: $RSD(R_w) = 2.4 \times 100 / 200 = 1.2\%$ 。实验室内测量复现性引入的测量不确定度分量 $u(R_w)$ 为 $2.4\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$, $u_{rel}(R_w)$ 为 1.2%。

计算偏移引入的测量不确定度比计算与由精密度引入的测量不确定度复杂得多。除了考虑偏移量值 (b) 以及由参考值引入的测量不确定度 ($u(Cref)$) 两个偏移组分外, 还要考虑增加由于反复测量所得均值的测量不确定度。评定偏移引入的测量不确定度分量存在多种情况:

a) 如果按 GUM 原则, 修正了偏移, 则由偏移引入的测量不确定度和相对测量不确定度分别按公式 (8)、公式 (9) 计算:

$$u_c(bias) = \sqrt{u^2(Cref) + u_{CRM}^2} \dots\dots\dots (8)$$

$$u_{crel}(bias) = \sqrt{u_{rel}^2(Cref) + u_{rel}^2(CRM)} \dots\dots\dots (9)$$

式中:

$u_c(bias)$ ——偏移引入的测量不确定度;

$u_{crel}(bias)$ ——偏移引入的相对测量不确定度;

$u(Cref)$ ——示值引入的测量不确定度;

$u_{rel}(Cref)$ ——示值引入的相对测量不确定度;

u_{CRM} ——重复测量参考物质引入的测量不确定度；

$u_{rel}(CRM)$ ——重复测量参考物质引入的相对测量不确定度。

b) 如果不修正偏移，则由偏移引入的测量不确定度和相对测量不确定度按公式 (10)、公式 (11) 计算：

$$u_c(bias) = \sqrt{u^2(Cref) + u_{CRM}^2 + b^2} \dots\dots\dots (10)$$

$$u_{c,rel}(bias) = \sqrt{u_{rel}^2(Cref) + u_{rel}^2(CRM) + b_{rel}^2} \dots\dots\dots (11)$$

式中：

$u_c(bias)$ ——偏移引入的测量不确定度；

$u_{c,rel}(bias)$ ——偏移引入的相对测量不确定度；

$u(Cref)$ ——示值引入的测量不确定度；

$u_{rel}(Cref)$ ——示值引入的相对测量不确定度；

u_{CRM} ——重复测量参考物质引入的测量不确定度；

$u_{rel}(CRM)$ ——重复测量参考物质引入的相对测量不确定度；

b ——测量平均值与 CRM 认定值间的偏移量值；

b_{rel} ——测量平均值与 CRM 认定值间的相对偏移量值。

7.2 测量不确定度评定步骤

7.2.1 实验室内测量复现性引入的测量不确定度的评定

7.2.1.1 评定方法概述

依据得到数据方法的不同，可从不同途径评定此参数，推荐的优先次序为：

a) 从实验室内质控数据计算实验室内测量复现性引入的测量不确定度；

b) 从实验室间比对 (PT) 数据计算测量复现性引入的测量不确定度；

c) 从重复测量常规样品的合并标准偏差计算实验室内测量复现性引入的测量不确定度。

7.2.1.2 利用室内质控数据评定实验室内测量复现性引入的测量不确定度

如果室内质控所使用的质控品，经过完整的测量过程并表达与常规样品类似的基体，则根据质控数据计算出来的标准偏差就是实验室内测量复现性；如果实验室室内质控计划是每一批次实验前后均测量某一特定浓度的质控品一次，可按公式 (12)、公式 (13) 和公式 (14) 分别计算测量平均值、标准偏差和变异系数，此时的标准

偏差和变异系数在数值上与实验室内测量复现性引入的测量不确定度和实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度相等。

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n \chi_i}{n} \dots\dots\dots (12)$$

$$u(R_w) = s(R_w) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\chi_i - \bar{x})^2}{n-1}} \dots\dots\dots (13)$$

$$u_{rel}(R_w) = RSD(R_w) = \frac{s(R_w)}{|\bar{x}|} \times 100\% \dots\dots\dots (14)$$

式中：

\bar{x} ：平均值；

χ_i ：单个测量值；

n ：测量次数；

$u(R_w)$ ：实验室内测量复现性引入的测量不确定度；

$s(R_w)$ ：实验室内测量复现性；

$RSD(R_w)$ ：相对的实验室内测量复现性；

$u_{rel}(R_w)$ ：实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度；

以下举例说明。表3给出在同一个仪器上测量同一个质控品中乳酸脱氢酶（LDH）的结果，共40批次，批次1-20和批次21-40使用了不同批号试剂。

表3 同一批号质控品中LDH常规测量结果

批次	操作者	试剂批号 A		批次	操作者	试剂批号 B	
		实验前	实验后			实验前	实验后
1	FH	151.0	152.2	21	FH	158.0	156.5
2	LSM	158.9	162.1	22	FH	156.4	156.1
3	LSM	162.5	152.8	23	FH	158.4	157.6
4	FH	158.6	160.1	24	LSM	159.0	151.1
5	FH	160.0	160.0	25	LSM	156.3	153.7
6	FH	160.0	158.0	26	LSM	157.3	153.0

7	LSM	162.9	152.8	27	FH	155.6	154.0
8	LSM	158.8	157.8	28	FH	150.6	152.8
9	FH	157.3	154.2	29	LSM	153.9	155.4
10	FH	159.5	153.6	30	LSM	157.2	152.9
11	LSM	154.8	160.2	31	LSM	154.4	155.8
12	FH	154.0	155.0	32	FH	153.5	155.8
13	FH	161.0	156.9	33	FH	152.9	151.0
14	FH	154.9	151.5	34	FH	157.0	155.3
15	LSM	157.1	153.6	35	LSM	155.8	153.4
16	LSM	154.4	151.5	36	LSM	159.9	153.3
17	LSM	152.8	153.1	37	FH	154.7	158.0
18	FH	151.3	152.9	38	FH	152.1	158.7
19	FH	152.9	151.5	39	LSM	154.5	165.0
20	LSM	159.0	158.7	40	LSM	157.0	154.2

根据表 3 的数据按以下步骤计算：

- a) 分别按公式 (12)、公式 (13) 和公式 (14) 计算前 20 批次 (40 次) 测量结果的平均值、实验室内测量复现性引入的测量不确定度和实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度：

$$\text{平均值为: } \bar{\chi} = \frac{\sum_{i=1}^n \chi_i}{n} = \frac{\sum_{i=1}^{40} \chi_i}{40} = 156.3 \quad (\text{U} \cdot \text{I}^{-1})$$

实验室内测量复现性引入的测量不确定度为：

$$u(R_w) = s(R_w) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\chi_i - \bar{\chi})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{40} (\chi_i - 156.3)^2}{39}} = 3.6 \quad (\text{U} \cdot \text{I}^{-1})$$

实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度为：

$$u_{rel}(R_w) = RSD(R_w) = \frac{s(R_w)}{|\bar{\chi}|} \times 100\% = \frac{3.6}{156.3} \times 100\% = 2.30\%$$

- b) 分别按公式 (12)、公式 (13) 和公式 (14) 计算后 20 批次 (40 次) 测量结果的平均值、实验室内测量复现性引入的测量不确定度和相对测量不确定度：

$$\text{平均值为: } \bar{\chi} = \frac{\sum_{i=1}^n \chi_i}{n} = \frac{\sum_{i=1}^{40} \chi_i}{40} = 155.5 \quad (\text{U} \cdot \text{I}^{-1})$$

实验室内测量复现性引入的测量不确定度为:

$$u(R_w) = s(R_w) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\chi_i - \bar{\chi})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{40} (\chi_i - 155.5)^2}{39}} = 2.8 \quad (\text{U} \cdot \text{I}^{-1})$$

实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度为:

$$u_{rel}(R_w) = RSD(R_w) = \frac{s(R_w)}{|\bar{\chi}|} \times 100 = \frac{2.8}{|155.5|} \times 100 = 1.80\%$$

c) 分别按公式 (12)、公式 (13) 和公式 (14) 计算 40 批次 (80 次) 测量结果的平均值、实验室内测量复现性引入的测量不确定度和相对测量不确定度:

$$\text{平均值为: } \bar{\chi} = \frac{\sum_{i=1}^n \chi_i}{n} = \frac{\sum_{i=1}^{80} \chi_i}{80} = 155.9 \quad (\text{U} \cdot \text{I}^{-1})$$

实验室内测量复现性引入的测量不确定度为:

$$u(R_w) = s(R_w) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\chi_i - \bar{\chi})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{80} (\chi_i - 155.9)^2}{79}} = 3.2 \quad (\text{U} \cdot \text{I}^{-1})$$

实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度为:

$$u_{rel}(R_w) = RSD(R_w) = \frac{s(R_w)}{|\bar{\chi}|} \times 100 = \frac{3.2}{|155.9|} \times 100 = 2.06\%$$

图 2 为 40 批次 (80 次) 测量的质控图。

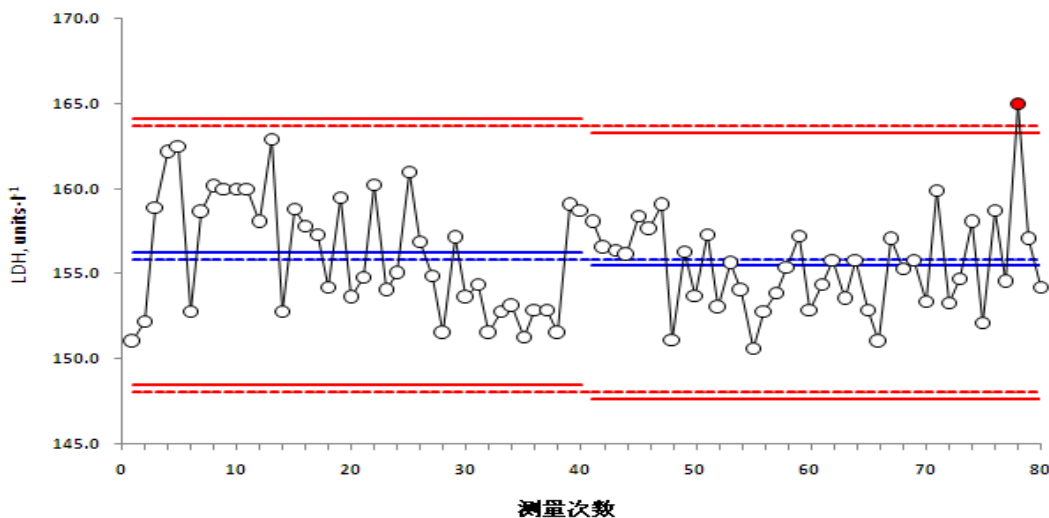


图2 同一批号质控品中LDH40批次（80次）测量的质控图

注：测量次数按每批次实验前和实验后的顺序依次排序。中间兰色实线分别为A批号、B批号试剂测量结果均值，兰色虚线为40批次（80次）结果均值；红色实线分别为A批号、B批号试剂测量结果95%可信限，红色虚线是40批次（80次）结果的95%的可信限。

观察图2可得出以下结论：；

- a) 均值的变化与相应的 95%包含概率的不同, 反应了随着时间的延长, 预期测量条件变异增加。从总均值和 $s(R_w)$ 可计算实验室内相对测量复现性,

$$S(R_w) = \frac{3.2 \times 100\%}{155.9} = 2.06\%$$

注 1: 仔细观察, 第 39 批次实验后结果 $165 \text{ U} \cdot \text{l}^{-1}$ 。如除去此值, 则后 20 批次 (40 次) 结果均值为 $155.2 \text{ U} \cdot \text{l}^{-1}$, $s(R_w)$ 为 $2.3 \text{ U} \cdot \text{l}^{-1}$, 相应的 $u_{rel}(R_w) = 1.48\%$; 总均值为 $155.7 \text{ U} \cdot \text{l}^{-1}$, $s(R_w)$ 为 $3.1 \text{ U} \cdot \text{l}^{-1}$, 相应的 $u_{rel}(R_w) = 1.99\%$ 。

注 2: 如果只收集连续几个批次的结果, 数据较少, 常因为测量系统运行不当, 而高估测量不确定度; 如果每个批次多次测量质控 IQC, 由于减少了批间变异组分, 引起低估测量不确定度。低估测量不确定度还可源自不按统计原则剔除离群值或处理资料。

注 3: 如将 IQC 数据依据质控品、试剂或其它测量条件出现重大改变, 分为亚组, 然后合并计算有可能减小过高和过低评估测量不确定度的危险。

7.2.1.3 利用 PT 数据评定实验室内测量复现性引入的测量不确定度

采用此法评定, 实验室需参加足够次数的 PT, 同时还需要考虑 PT 的背景 (见 6.4.3)。由于每次 PT 的公认值很难一致, 所以通常采用相对值进行计算, 有两种情况:

- a) 若实验室单次 PT 每个浓度水平样本测量次数不只一次, 可按公式 (15) 计算实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度。单一实验室某浓度水平样本的 n 次 PT 结果可通过加权处理得到所有 PT 的平均值。

$$u_{rel}(R_w) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \text{RSD}_i^2(R_w)}{n}} \dots\dots\dots (15)$$

式中:

$u_{rel}(R_w)$ ——实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度；

$RSD_i(R_w)$ ——单次 PT 的相对实验室内测量复现性；

n ——PT 总次数。

以下举例说明，假设某一实验室参加了 6 次 PT，数据见表 4。

表 4 某实验室 6 次 PT 数据

PT 次数	测量均值 ($U \cdot 1^{-1}$)	测量次数	$RSD_i(R_w)$ (%)	$RSD_i^2(R_w)$
1	196.6	20	0.49	0.2401
2	101.7	6	0.75	0.5625
3	246.6	8	0.68	0.4624
4	178.8	6	1.08	1.1664
5	192.0	6	1.36	1.8496
6	147.1	8	0.56	0.3136
合计				4.5946

根据表 4 的数据按公式 (15) 计算：

$$u_{rel}(R_w) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n RSD_i^2(R_w)}{n}} = \sqrt{\frac{4.5946}{6}} = \sqrt{0.7658} = 0.88\%$$

b) 若实验室单次 PT 每个浓度水平样本测量次数只有一次，原则上不能采用 PT 数据评定实验室内测量复现性引入的不确定度。但在某些特殊情况下，如仍需采用此法评定，也可参照公式 (16) 计算实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度。所有实验室某个浓度水平样本 n 次 PT 结果可通过加权处理得到所有 PT 的平均值。但应注意此法评定的结果实质是利用实验室间复现性代替实验室内复现性。此时，如果参加 PT 的实验室测量水平接近，此法评定结果基本可代表实验室内测量复现性；如果各参加 PT 实验室的测量水平相差悬殊，则此法评定结果缺乏可靠性。一般认为，该法评定的实验室内测量复现性与实验室真实测量水平会有一定差异，应慎用。

$$u_{rel}(R_w) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [RSD_{R,i}^2 \times (m_i - 1)]}{\sum_{i=1}^n m_i - n}} \dots\dots\dots (16)$$

式中：

$u_{rel}(R_w)$ ——实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度

$RSD_{R,i}$ ——单次 PT 的相对测量复现性；

m_i ——单次 PT 的实验室数量；

n ——PT 总次数。

公式(16)较复杂，计算时可分解为以下步骤：

1) 计算单次 PT 的 RSD_R ，用单次 PT 的 RSD_R^2 乘以单次 PT 的自由度

$(m-1)$ (m : 实验室数量)；

2) 将单次 PT 的 $RSD_R^2 * (m-1)$ 相加得总和 $\sum_{i=1}^n [RSD_{R,i}^2 \times (m_i - 1)]$ ，再除以自

由度总 $\sum_{i=1}^n m_i - n$ ；

3) 将上一步的计算值开方得实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度。

以下举例说明，假设某一实验室参加了 6 次 PT，6 次 PT 数据见表 5。

表 5 某实验室参加的 6 次 PT 数据

PT 次数	C_{cons} (公认值) $U \cdot 1^{-1}$	m_i	$RSD_{R,i}$ %	$RSD_{R,i}^2 \times (m_i - 1)$
1	42.3	1128	11.93	160400
2	51.1	1119	7.20	57957
3	65.9	1062	7.27	56077
4	55.3	1177	9.80	112943
5	72.8	1303	12.62	207362
6	31.2	1250	28.03	981315
合计		7039	-	1576055

根据表 5 的数据按公式 (16) 计算：

$$u_{rel}(R_w) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [RSD_{R,i}^2 \times (m_i - 1)]}{\sum_{i=1}^n m_i - n}} = \sqrt{\frac{1576055}{7039 - 6}} = \sqrt{224.09} = 14.97(\%)$$

7.2.1.4 利用重复测量常规样本的合并标准偏差 S_p (pooled standard deviation) 评定实验室内测量复现性引入的测量不确定度

如果利用重复测量常规样本的数据,可考虑在每个批次测量时,对一些浓度接近的样本重复测量 2 次,计算其合并标准偏差。合并标准偏差是评定在不同情况下不同样本真实标准偏差的一个较好的方法,此时不同样本的均值可有差异但测定标准偏差(精密度)仍差不多。分别按公式(17)、公式(18)计算实验室内测量复现性引入的测量不确定度和实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度。

$$u(R_w) = S_p = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k (n_i - 1) S_i^2}{\sum_{i=1}^k n_i - k}} \dots\dots\dots (17)$$

$$u_{rel}(R_w) = RSD_p = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k (n_i - 1) \times RSD_i^2}{\sum_{i=1}^k n_i - k}} \dots\dots\dots (18)$$

CLSI C51-P中提出当每个样本仅重复测量2次时,可按公式(19)、公式(20)计算:

$$u(R_w) = s_p = \sqrt{\frac{1}{2 \times k} \sum_{i=1}^k \Delta_i^2}, \quad \nu = k \dots\dots\dots (19)$$

$$u_{rel}(R_w) = RSD_p = \sqrt{\frac{1}{2 \times k} \sum_{i=1}^k \Delta_{irel}^2}, \quad \nu = k \dots\dots\dots (20)$$

式中:

$u(R_w)$ ——实验室内测量复现性引入的测量不确定度;

$u_{rel}(R_w)$ ——实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度;

S_p ——合并标准偏差;

S_i ——第*i*个样本的标准偏差;

n_i ——第*i*个样本重复测量次数;

k ——要合并的样本数量;

RSD_p ——相对合并标准偏差;

RSD_i ——第*i*个样本的相对标准偏差;

Δ_i ——第*i*个样本2次重复测量的绝对差；

Δ_{irel} ——第*i*个样本2次重复测量的相对差；

ν ：自由度。

注1： Δ_i ——第*i*个样本2次重复测量的绝对差，按公式（21）计算：

$$\Delta_i = |x_{i1} - x_{i2}| \dots\dots\dots (21)$$

式中：

x_{i1} 和 x_{i2} ——分别为第*i*个样本的第一次测量结果和第二次测量结果。

注2： Δ_{irel} ——第*i*个样本2次重复测量的相对差异，按公式（22）计算：

$$\Delta_{irel} = \frac{|x_{i1} - x_{i2}|}{|\bar{x}_i|} \times 100 = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 \quad (22)$$

式中：

\bar{x}_i ——第*i*个样本的2次重复测量平均值。

以下举例说明。某实验室使用一个特定测量程序，重复测量20份不同来源的人血清 γ -谷氨酰转移酶（GGT）的催化活性浓度。 $K=20$ ， $k=1, \dots, K$ 。被测量以 $\{c_{1k}; c_{2k}\}$ 表示，并以 $\{c_{1k}/(U \cdot l^{-1})\}$ ； $\{c_{2k}/(U \cdot l^{-1})\}$ 形式写成为：

{49.5;47.7}，{46.8;44.7}，{50.5;50.0}，{50.8;50.2}，{54.4;53.7}，{43.2;45.4} {54.7;56.1}，{55.8;56.4}，{49.6;48.9}，{50.2;50.5}，{43.3;44.8}，{53.5;52.9}，
{48.1;49.5}，{54.7;54.2}，{47.4;45.6}，{47.1;49.4}，{49.8;50.9}，{{50.5;50.6}，
{46.6;48.6}，{54.5;54.4}。

按以下步骤计算由实验室内测量复现性引入的测量不确定度：

a) 按公式（21）计算每对数据差异 Δ_i 为：

$$\Delta_1 = x_{i1} - x_{i2} = 49.5 - 47.7 = 1.8 (U \cdot l^{-1}) ; \quad \Delta_2 = x_{i1} - x_{i2} = 46.8 - 44.7 = 2.1 (U \cdot l^{-1})$$

$$\Delta_3 = x_{i1} - x_{i2} = 50.5 - 50.0 = 0.5 (U \cdot l^{-1}) ; \quad \Delta_4 = x_{i1} - x_{i2} = 50.8 - 50.2 = 0.6 (U \cdot l^{-1})$$

$$\Delta_5 = x_{i1} - x_{i2} = 54.4 - 53.7 = 0.7 (U \cdot l^{-1}) ; \quad \Delta_6 = x_{i1} - x_{i2} = 43.2 - 45.4 = -2.2 (U \cdot l^{-1})$$

$$\Delta_7 = x_{i1} - x_{i2} = 54.7 - 56.1 = -1.4 (U \cdot l^{-1}) ; \quad \Delta_8 = x_{i1} - x_{i2} = 55.8 - 56.4 = -0.8 (U \cdot l^{-1})$$

$$\Delta_9 = x_{i1} - x_{i2} = 49.6 - 48.9 = 0.7 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}; \quad \Delta_{10} = x_{i1} - x_{i2} = 50.2 - 50.5 = -0.3 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}$$

$$\Delta_{11} = x_{i1} - x_{i2} = 43.3 - 44.8 = -1.5 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}; \quad \Delta_{12} = x_{i1} - x_{i2} = 53.5 - 52.9 = 0.6 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}$$

$$\Delta_{13} = x_{i1} - x_{i2} = 48.1 - 49.5 = -1.4 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}; \quad \Delta_{14} = x_{i1} - x_{i2} = 54.7 - 54.2 = 0.5 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}$$

$$\Delta_{15} = x_{i1} - x_{i2} = 47.4 - 45.6 = 1.8 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}; \quad \Delta_{16} = x_{i1} - x_{i2} = 47.1 - 49.4 = -2.3 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}$$

$$\Delta_{17} = x_{i1} - x_{i2} = 49.8 - 50.9 = -1.1 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}; \quad \Delta_{18} = x_{i1} - x_{i2} = 50.5 - 50.6 = -0.1 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}$$

$$\Delta_{19} = x_{i1} - x_{i2} = 46.6 - 48.6 = -2.0 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}; \quad \Delta_{20} = x_{i1} - x_{i2} = 54.5 - 54.4 = 0.1 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}$$

b) 设定每次重复测量时，在测量阶段记录数值时的测量仪器是稳定的，按公式

(19) 计算由实验室内测量复现性引入的测量不确定度：

$$u(R_w) = s_p = \sqrt{\frac{1}{2 \times k} \sum_{i=1}^k \Delta_i^2} = \sqrt{\frac{(3.24 + 4.41 + 0.25 + 0.36 + 0.49 + 4.84 + 1.96 + 0.36 + 0.49 + 0.09 + 2.25 + 0.36 + 1.96 + 0.25 + 3.24 + 5.29 + 1.21 + 0.01 + 4.00 + 0.01)}{2 \times 20}} = 0.94 \text{ (U} \cdot \text{1}^{-1}\text{)}, \quad \nu = 20$$

注：在计算合并标准偏差时，建议自由度大于20。此法导出的|s|可能比实际实验室内测量复现性分布偏低。

若需计算实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度，按以下步骤进行：

a) 按公式(22)计算每对数据差异 Δ_{irel} 为：

$$\Delta_{1rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |49.5 - 47.7|}{|49.5 + 47.7|} \times 100 = 3.70\%; \quad \Delta_{2rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |46.8 - 44.7|}{|46.8 + 44.7|} \times 100 = 4.59\%$$

$$\Delta_{3rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |50.5 - 50.0|}{|50.5 + 50.0|} \times 100 = 1.00\%; \quad \Delta_{4rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |50.8 - 50.2|}{|50.8 + 50.2|} \times 100 = 1.19\%$$

$$\Delta_{5rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |54.4 - 53.7|}{|54.4 + 53.7|} \times 100 = 1.30\%; \quad \Delta_{6rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |43.2 - 45.4|}{|43.2 + 45.4|} \times 100 = 4.97\%$$

$$\Delta_{7rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |54.7 - 56.1|}{|54.7 + 56.1|} \times 100 = 2.53\%; \quad \Delta_{8rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |55.8 - 56.4|}{|55.8 + 56.4|} \times 100 = 1.07\%$$

$$\Delta_{9rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |49.6 - 48.9|}{|49.6 + 48.9|} \times 100 = 1.42\%; \quad \Delta_{10rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |50.2 - 50.5|}{|50.2 + 50.5|} \times 100 = 0.60\%$$

$$\Delta_{11rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |43.3 - 44.8|}{|43.3 + 44.8|} \times 100 = 3.41\%; \quad \Delta_{12rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |53.5 - 52.9|}{|53.5 + 52.9|} \times 100 = 1.13\%$$

$$\Delta_{13rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |48.1 - 49.5|}{|48.1 + 49.5|} \times 100 = 2.87\%; \quad \Delta_{14rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |54.7 - 54.2|}{|54.7 + 54.2|} \times 100 = 0.92\%$$

$$\Delta_{15rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |47.4 - 45.6|}{|47.4 + 45.6|} \times 100 = 3.87\%; \quad \Delta_{16rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |47.1 - 49.4|}{|47.1 + 49.4|} \times 100 = 4.77\%$$

$$\Delta_{17rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |49.8 - 50.9|}{|49.8 + 50.9|} \times 100 = 2.18\% ; \quad \Delta_{18rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |50.5 - 50.6|}{|50.5 + 50.6|} \times 100 = 0.20\%$$

$$\Delta_{19rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |46.6 - 48.6|}{|46.6 + 48.6|} \times 100 = 4.20\% ; \quad \Delta_{20rel} = \frac{2 \times |x_{i1} - x_{i2}|}{|x_{i1} + x_{i2}|} \times 100 = \frac{2 \times |54.5 - 54.4|}{|54.5 + 54.4|} \times 100 = 0.18\%$$

b) 设定每次重复测量时，在测量阶段记录数值时的测量仪器是稳定的，按公式

(20) 计算实验室内测量复现性引入的相对测量不确定度：

$$u_{rel}(R_w) = RSD_p = \sqrt{\frac{1}{2 \times k} \sum_{i=1}^k \Delta_{i,rel}^2} = \sqrt{\frac{(3.70+4.59+1.00+1.19+1.30+4.97+2.53+1.07+1.42+0.60 + 3.41+1.13+2.87+0.92+3.87+4.77+2.18+0.20+4.20+0.18)}{2 \times 20}} = 1.97\%, \nu = 20$$

7.2.2 偏移引入的测量不确定度的评定

7.2.2.1 评定方法概述

常用的偏移引入测量不确定度的评定方法有下列几种，建议的优先次序为：

- 使用有证参考物质/标准物质 (CRM)，包括正确度控制品 (trueness control material)；
- 应用 PT 数据；
- 与参考测量方法比较。

7.2.2.2 采用分析 CRM 的方法评定偏移引入的测量不确定度

通过 CRM 来评定偏移，可将 CRM 示值作为正确值。检验医学领域通常用 2 个参数描述 CRM：示值（认定值/标称量值/赋值）和示值的扩展不确定度。示值用于确定偏移量值。当评定偏移引入的测量不确定度时，应考虑示值的扩展不确定度。将重复测量 CRM 所得的均值与 CRM 的示值比较，在此基础上计算偏移。

在检验医学中，由于被测样本来自生物，不可避免地存在生物样本中除被测物以外物质对测量的影响，即基体效应。也就是在评定正确度时不仅要使用 CRM，还要检查 CRM 的互通性，并以自然的、未经人工处理的生物标本作为判断正确性的标准。

具体按以下步骤计算：

- 分别按公式 (23)、公式 (24) 计算测得的量值与 CRM 示值间的偏移量值和相对偏移量值：

$$b = \bar{x} - C_{ref} \dots \dots \dots (23)$$

$$b_{rel} = \frac{|\bar{x} - C_{ref}|}{C_{ref}} \times 100 \dots \dots \dots (24)$$

式中：

b ——测得的量值与CRM值间的偏移量值；

\bar{x} ——实验室测得的量值；

C_{ref} ——CRM示值；

b_{rel} ——测得的量值与CRM值间的相对偏移量值。

- b) 分别按公式（25）、公式（26）计算重复测量参考物质引入的测量不确定度和相对测量不确定度：

$$u_{CRM} = \frac{S(R_w)}{\sqrt{n}} = \frac{1}{\sqrt{n}} \times \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \dots\dots\dots (25)$$

$$u_{rel}(CRM) = \frac{RSD(R_w)}{\sqrt{n}} = \frac{s(R_w)}{\sqrt{n} \times |\bar{x}|} \times 100 \dots\dots\dots (26)$$

式中：

u_{CRM} ——重复测量参考物质引入的测量不确定度；

$u_{rel}(CRM)$ ——重复测量参考物质引入的相对测量不确定度；

$S(R_w)$ ——测量参考物质时的实验室内测量复现性；

x_i ——实验室的单次测量值；

\bar{x} ——实验室测得的量值；

n ——参考物质重复测量次数。

$RSD(R_w)$ ——测量参考物质时的相对实验室内测量复现性；

- c) 分别按公式（27）、公式（28）计算由参考物质的测量不确定度和相对测量不确定度：

$$u(C_{ref}) = \frac{U(C_{ref})}{k} \dots\dots\dots (27)$$

$$u_{rel}(C_{ref}) = \frac{U(C_{ref})}{k \times C_{ref}} \times 100 \dots\dots\dots (28)$$

式中：

$u(C_{ref})$ ——由CRM引入的测量不确定度；

$U(C_{ref})$ ——CRM 的扩展不确定度 ($k=2$)；

k ——包含因子；

$u_{rel}(C_{ref})$ ——由参考物质的示值引入的相对测量不确定度；

d) 将上述各分量合成为由偏移引入的测量不确定度：按 7.1 中的公式 (8)、公式 (9)、公式 (10)、公式 (11) 进行计算。如果参考物质证书上无 k 值的信息，从稳健考虑，可将 $U(C_{ref})$ 视为 $u(C_{ref})$ 使用。

以下举例说明。某实验室重复测量一个有互通性的参考物质，参考物质的示值为 $(195.8 \pm 2) \text{ U} \cdot \text{l}^{-1}$ ($k=2$)。测量 4 个批次，每批次都重新溶解 CRM，并在重复条件下重复测量 3 次。这是因为虽主观上不想改变测量条件，但不可避免会有些小变化，如试剂和环境条件等，应多个批次而不是一次测量有互通性参考物质。表 6 列举了 12 个测得值。

表6 某实验室某参考物质测量结果

测量批次	结果 ($\text{U} \cdot \text{l}^{-1}$)		
	1	2	3
1	173.6	173.2	173.0
2	170.9	171.0	171.8
3	171.0	172.0	173.0
4	171.0	172.7	171.9

注：测量批次增加，测量结果的可信限增加。但CRM很难得到，并且价格昂贵，实际工作中应测量不少于4个批次。

根据表 6 数据进行计算：

a) 按公式 (12) 计算 12 次测得的量值：

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n \chi_i}{n} = \frac{\sum_{i=1}^{12} \chi_i}{12} = 172.1 \text{ (U} \cdot \text{l}^{-1}\text{)}$$

b) 分别按公式 (23)、公式 (24) 计算测得值与 CRM 示值间的偏移量值和相对偏移量值：

$$b = \bar{x} - C_{ref} = 172.1 - 195.8 = -23.7 \text{ (U} \cdot \text{l}^{-1}\text{)}$$

$$b_{rel} = \frac{|\bar{x} - C_{ref}|}{C_{ref}} \times 100 = \frac{|172.1 - 195.8|}{195.8} \times 100 = 12.1\%$$

c) 分别按公式 (25)、公式 (26) 计算重复测量参考物质引入的测量不确定度和相对测量不确定度：

$$u_{CRM} = \frac{S(R_w)}{\sqrt{n}} = \frac{1}{\sqrt{n}} \times \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\chi_i - \bar{\chi})^2}{n-1}} = \frac{1}{\sqrt{12}} \times \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\chi_i - 172.1)^2}{12-1}} = \frac{0.98}{\sqrt{12}} = 0.283 \quad (\text{U} \cdot \text{l}^{-1})$$

$$u_{CRM} = \frac{RSD(R_w)}{\sqrt{n}} = \frac{s(R_w)}{\sqrt{n} \times |\bar{x}|} \times 100 = \frac{0.98}{\sqrt{12} \times |172.1|} \times 100 = 0.16\%$$

d) 分别按公式 (27)、公式 (28) 计算 CRM 引入的测量不确定度和相对测量不确定度:

$$u(\text{Cref}) = \frac{U(\text{Cref})}{k} = \frac{2}{2} = 1 \quad (\text{U} \cdot \text{l}^{-1})$$

$$u_{rel}(\text{Cref}) = \frac{U(\text{Cref})}{k \times C_{ref}} \times 100 = \frac{2}{2 \times 195.8} \times 100 = 0.51\%$$

e) 将上述各分量合成为由偏移引入的测量不确定度和相对测量不确定度:

如果按 GUM 原则, 修正了偏移, 则分别按公式 (8)、公式 (9) 计算:

$$u_c(\text{bias}) = \sqrt{u^2(\text{Cref}) + \frac{S^2(R_w)}{n}} = \sqrt{1^2 + 0.283^2} = 1.040 \quad (\text{U} \cdot \text{l}^{-1})$$

$$u_{c,rel}(\text{bias}) = \sqrt{u_{rel}^2(\text{Cref}) + \frac{RSD^2(R_w)}{n}} = \sqrt{0.51^2 + 0.16^2} = 0.53(\%)$$

如果不修正偏移, 则分别按公式 (10)、公式 (11) 计算:

$$u_c(\text{bias}) = \sqrt{u^2(\text{Cref}) + \frac{S^2(R_w)}{n} + b^2} = \sqrt{1^2 + 0.283^2 + (-23.7)^2} = 23.723 \quad (\text{U} \cdot \text{l}^{-1})$$

$$u_{c,rel}(\text{bias}) = \sqrt{u_{rel}^2(\text{Cref}) + \frac{RSD^2(R_w)}{n} + b_{rel}^2} = \sqrt{0.51^2 + 0.16^2 + 12.1^2} = 12.11\%$$

很清楚, 偏移大时又不修正, 则产生较大的测量不确定度。

7.2.2.3 应用 PT 数据评定偏移引入的测量不确定度

7.2.2.3.1 “方法和实验室偏移 (RMS_{bias})” 的含义

通过分析有互通性的 CRM 或者参加正确性能力比对计划是判定偏移引入的测量不确定度较好的方法。但在相当一段时间内, 对大多数常规医学实验室而言, 最现实、可行的方法可能还是从 PT 数据推导出与偏移有关的测量不确定度。此时将 PT 样本均值或所谓的测量的“公认 (consensus)”值考虑为“正确值”, “公认”值一般是除去离群值后的参加 PT 实验室结果的平均值。如果该参数不具备计量溯源性, 宜理解为“一致性值”。

此所谓“正确值”受多种因素影响, 仅利用单次 PT “公认”值常会得出不可靠

的结果。Nordtest 建议以 6 次 PT 结果数据作为评定测量不确定度的依据，从而得到一个具有足够可信限的与偏移相关的不确定度。为此 Nordtest 提出一个新的术语“方法和实验室偏移”，符号为 RMS_{bias} 。

7.2.2.3.2 通过 PT 数据评定由偏移引入的测量不确定度

利用 PT 数据评定不确定度简便经济。但是对于无计量溯源性的项目，应慎用。不可为了有不确定度而评定不确定度，如果使用不确定度的概念就要符合其内涵。

实际工作中，由于每次 PT 的公认值很难一致，所以通过 PT 数据评定由偏移引入的测量不确定度时多采用相对值进行计算，需要的参数包括 PT 组织者给出的公认值 C_{cons} 、每个参加实验室测量值 x_i 和由全部 PT 数据得出的测量复现性 S_R 或 RSD_R ，可按以下步骤计算：

- a) 根据每个实验室实测值和 PT 组织者提供的公认值，分别按公式 (29)、公式 (30) 计算单次 PT 的偏移量值和相对偏移量值：

$$b_i = x_i - C_{cons,i} \dots\dots\dots (29)$$

$$b_{rel,i} = \frac{(x_i - C_{cons,i}) \times 100}{C_{cons,i}} \dots\dots\dots (30)$$

式中：

b_i ——单次 PT 的偏移量值；

x_i ——每个参加实验室单次 PT 的测量值；

$C_{cons,i}$ ——单次 PT 的公认值。

$b_{rel,i}$ ——单次 PT 的相对偏移量值；

- b) 按公式 (31)、公式 (32) 分别计算方法和实验室偏移和相对偏移：

$$RMS_{bias} = \sqrt{\frac{\sum_i^n b_i^2}{n}} \dots\dots\dots (31)$$

$$RMS_{rel}(bias) = \sqrt{\frac{\sum_i^n b_{rel,i}^2}{n}} \dots\dots\dots (32)$$

式中：

RMS_{bias} ——方法和实验室偏移；

b_i ——单次 PT 的偏移量值；

n ——PT 次数；

$RMS_{rel}(bias)$ ——相对的方法和实验室偏移；

$b_{rel,i}$ ——单次 PT 的相对偏移量值。

注：在实际工作中，通常采用相对值进行计算。

C) 按公式(33)计算单次PT公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度：

$$u_{rel}(cons,i) = \frac{RSD_{R,i}}{\sqrt{m}} \dots\dots\dots (33)$$

式中：

$u_{rel}(cons,i)$ ：单次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度；

$RSD_{R,i}$ ：单次 PT 的相对测量复现性；

m ：参加单次 PT 的实验室数量。

d) 按公式(34)计算多次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度：

$$u_{rel}(Cref) = \frac{\sum_{i=1}^n u_{rel}(cons,i)}{n} \dots\dots\dots (34)$$

式中：

$u_{rel}(Cref)$ ——多次PT公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度。可

将此值看成类似分析CRM方法评定偏移引入的测量不确定度中的重复测量标准物质的测量不确定度 $u_{rel}(CRM)$ ，以符号

$u_{rel}(Cref)$ 表示。

$u_{rel}(cons,i)$ ——单次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度；

n ——PT 次数；

c) 按公式(35)计算偏移引入的相对测量不确定度：

$$u_{crel}(bias) = \sqrt{RMS_{rel}^2(bias) + u_{rel}^2(Cref)} \dots\dots\dots (35)$$

式中：

$u_{crel}(bias)$ ——偏移引入的相对测量不确定度；

$RMS_{rel}(bias)$ ——相对的方法和实验室偏移；

$u_{rel}(Cref)$ ——多次PT公认值引入的相对测量不确定度。可将此值看成类似分析CRM方法评定偏移引入的测量不确定度中的重复测量标准物质的测量不确定度 $u_{rel}(CRM)$ ，以符号 $u_{rel}(Cref)$ 表示。

注：某些情况下，从PT计算出的偏移引入的测量不确定度对目标不确定度而言太大，此时要放弃从PT数据评定不确定度，改用其它办法乃至暂不评定测量不确定度。

以下举例说明。某实验室参加 7 次 PT，原始数据及某些处理后数据见表 7。

表 7 某实验室 7 次 PT 数据

n	$C_{cons,i}$ $U \cdot 1^{-1}$	x_i $U \cdot 1^{-1}$	b_i $U \cdot 1^{-1}$	$b_{rel,i}$ %	$b^2_{rel,i}$	m	RSD_R %	$\frac{RSD_R}{\sqrt{m}}$ %
1	73	69	-4	-5.48	30.02	1128	11.93	0.36
2	85	81	-4	-4.71	22.15	1119	7.20	0.22
3	102	97	-5	-4.90	24.03	1062	7.27	0.22
4	95	94	-1	-1.05	1.11	1177	9.80	0.29
5	85	86	1	1.18	1.38	1303	12.62	0.35
6	85	77	-8	-9.41	88.58	1250	28.03	0.79
7	85	85	0	0.00	0.00	1291	11.98	0.33
合计					167.27	-	-	2.56

根据表 7 数据按以下步骤计算：

a) 按公式 (32) 计算相对的方法和实验室偏移：

$$RMS_{rel}(bias) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n b_{irel}^2}{n}} = \sqrt{\frac{167.27}{7}} = 4.89(\%)$$

b) 按公式 (34) 计算多次 PT 公认值的测量复现性引入的相对测量不确定度：

$$u_{rel}(Cref) = \frac{\sum_{i=1}^n u_{rel}(cons,i)}{n} = \frac{2.56}{7} = 0.37(\%)$$

c) 按公式 (35) 计算由偏移引入的相对测量不确定度：

$$u_{crel}(bias) = \sqrt{RMS_{rel}^2(bias) + u_{rel}^2(Cref)} = \sqrt{4.89^2 + 0.37^2} = \sqrt{24.05} = 4.91(\%)$$

7.2.2.4 通过方法学比对方法评定由偏移引入的测量不确定度

如果采用方法学比对方法评定由偏移引入的测量不确定度,应考虑与参考测量方法比较。用参考测量方法和常规方法同时测量患者样本,根据这些数据也可评定测量不确定度。需要注意参考测量方法与常规方法之间的计量溯源关系,须合理设计比对方案。

7.2.3 评定合成标准不确定度 (u_c) 和相对合成标准不确定度 (u_{crel})

采用自上而下的方法,只考虑评定测量过程的不确定度,不考虑测量前和测量后阶段各种组分对测量不确定度的贡献,按公式(6)和公式(7)进行计算。

$$u_c = \sqrt{u_c^2(bias) + u^2(R_w)} \dots\dots\dots (6)$$

$$u_{crel} = \sqrt{u_{crel}^2(bias) + u_{rel}^2(R_w)} \dots\dots\dots (7)$$

7.2.4 评定扩展不确定度 (U)

按公式(36)和公式(37)计算:

$$U = k \times u_c \dots\dots\dots (36)$$

$$U_{rel} = k \times u_{crel} \dots\dots\dots (37)$$

式中:

U —— 扩展不确定度;

k —— 包含因子。对于正态分布, $k=2$ 时, 包含概率 $p=95.45\%$; $k=3$, 包含概率 $p=99.73\%$; 通常采用采用 $k=2$;

u_c —— 合成标准不确定度;

U_{rel} —— 相对扩展不确定度;

u_{crel} —— 合成相对标准不确定度。

8 测量不确定度报告

8.1 术语使用

术语“测量不确定度”是一个总的概念,不能与量值相对应。与量值相对应的是合成标准不确定度,扩展不确定度等。

8.2 报告被测量的测得的量值 (Y) 和扩展不确定度 ($U=k \times u_c$) 的方式

本文件建议,如在报告被测量的测得值和测量不确定度时,应选择报告扩展不确

定度。包含因子 (k) 应总是与 U 一起表述, 用括号说明选用的包含因子。常用的报告形式如下:

- a) $Y=1.03\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$, $U=0.10\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ($k=2$)。 U 为扩展不确定度, 包含概率大约为 0.95 (或 95%) ;
- b) $Y=(1.03\pm 0.10)\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ($k=2$)。此处符号“ \pm ”后的量值为扩展不确定度 U , 因为后面括号中表示一个确定包含区间, 包含因子 $k=2$, 包含概率大约为 0.95 (或 95%)。当 $|y| \neq 0$, 可以表述相对扩展不确定度, $\%U=U/|y|$ 。

8.3 报告被测量的测得的量值 (y) 和合成标准不确定度 (u_c) 的方式

如果测量报告在报告被测量的测得的值 (y) 时, 同时报告合成标准不确定度 (u_c), 而不报告扩展不确定度, 有下列两种报告的方式 (下例中符号 y 代表一个虚构的以 $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ 表达的实际值, 符号 y 是此量的测得的值):

a) $y=1.03\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$, $u_c=0.05\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$;

b) $y=1.03(0.05)\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ 。括号中为量值 y 的合成标准不确定度 (u_c) 的量值, 此量值测量单位由引用量值的计量单位表达, 在任何情况下, 只要 $|y| \neq 0$, 都可有相对合成标准不确定度 $u_c/|y|$ 。

8.4 报告中的有效数字位数

不要对测量值 (X)、它的标准不确定度 (u)、合成标准不确定度 (u_c) 及扩展不确定度 (U) 的数值给予多余位数。在引用 u_c 和 U 时, 大多数采用两位有效数字。在报告最终结果时, 一般做法是将测量不确定度修约为小数后一位, 所报告的测得值应与不确定度相一致。例如 $U=1.2\text{mg}$, 结果应修约为 48.3mg; 同样, 如 $U=1\text{mg}$, 结果应修约为 48mg。

要使计算有足够的有效数字, 在计算扩展不确定度的最后步骤前不进行修约。

8.5 补充信息

文件中所有符号及符号解释见附录A。

评价一个测得的量值和另一个测得的量值之间的统计学显著差异时, 最好同时提供测量不确定度与个体不同状况的测量量值的信息, 这有助于更好地解释和利用测量结果:

- a) 将测量值 y 与无测量不确定度的固定临床决定限 y_{fixed} 进行诊断比较时, 假如

差值 Δ 符合下列条件 $|\Delta| \geq 2u_c$ 或者 $|\Delta| \geq U(k=2)$ ，差异具有显著意义，包含概率 $p=0.95$ 。

- b) 将一个新量值 y_{new} 与一个以前测量量值 y_{old} 相比较时，假定前后两个量值的合成标准不确定度 (u_c) 相同，差值 Δ 符合下列条件 $|\Delta| \geq 2.8u_c(y) (= 2u_c(y) \times \sqrt{2})$ 或 $|\Delta| \geq 1.4U(k=2)$ ，差异具有显著意义，包含概率 $p=0.95$ 。

附录 A

本文件中的符号及符号解释

(资料性附录)

- 1 b/b_{rel} : 偏移/相对偏移
- 1.1 b_{lab} : 通过测量值与参考测量方法测量值的差异而得到的实验室测量偏移
- 1.2 b/b_{rel} : 实验室测得的量值与 CRM 示值间的偏移/实验室测得的值与 CRM 示值间的相对偏移
- 1.3 $b_i/b_{rel,i}$: 单次 PT 的偏移/单次 PT 的相对偏移
- 2 C_{cons} : PT 公认值
- 3 $C_{cons,i}$: 单次 PT 的公认值
- 4 CV_{imp} : 期间测量变异系数 (不同批次试剂和校准品, 不同操作员等)
- 5 CV_{inter} : 体间的生物变异系数
- 6 CV_{intra} : 个体内的生物变异系数
- 7 CV_{total} : 总变异
- 8 C_{ref} : CRM 示值
- 9 k : ①要合并的样本数量②包含因子。对于正态分布, $k=2$ 时, 包含概率 $p=95.45\%$; $k=3$, 包含概率 $p=99.73\%$; 通常采用 $k=2$ 。
- 10 m : 实验室数量
- 11 m_i : 单次 PT 的实验室数量
- 12 n : 数量或次数
- 12.1 n : 实验室数
- 12.2 n : PT 次数
- 12.3 n : 测量次数
- 12.4 n : CRM 重复测量次数
- 12.5 n_i : 第 i 个样本重复测量次数
- 13 $RMS(bias)/RMS_{rel}(bias)$: 方法和实验室偏移/相对的方法和实验室偏移

- 14 S_i / RSD_i :第i个样本的标准偏差/第i个样本的相对标准偏差
- 15 S_p / RSD_p :合并标准偏差/相对合并标准偏差
- 16 S_r / RSD_r : 测量重复性/相对测量重复性
- 17 S_R / RSD_R : 测量复现性/相对测量复现性
- 17.1 $RSD_{R,i}$: 单次 PT 相对测量复现性
- 18 $S(R_w) / RSD(R_w)$: 实验室内测量复现性/相对实验室内测量复现性
- 18.1 $S(R_w) / RSD(R_w)$:测量 CRM 时的实验室内测量复现性/测量 CRM 时的
相对实验室内测量复现性
- 19 u_{char} :赋值的测量不确定度
- 20 u / u_{rel} : 标准不确定度/相对标准不确定度
- 21 $u_c / u_{c,rel}$: 合成标准不确定度/相对合成标准不确定度
- 22 $u_c(bias) / u_{c,rel}(bias)$: 由偏移引入的测量不确定度/由偏移引入的相对测量
不确定度
- 23 $u(C_{ref}) / u_{rel}(C_{ref})$: 由CRM示值、多次PT公认值引入的测量不确定度/由CRM
示值、多次PT公认值引入的相对测量不确定度
- 24 $U(C_{ref})$: CRM 示值的扩展不确定度 ($k=2$)
- 25 $u_{CRM} / u_{rel}(CRM)$: 由重复测量CRM引入的测量不确定度/由重复测量CRM引入的
相对测量不确定度
- 26 $u_{rel}(cons,i)$: 由单次 PT 公认值引入的相对测量不确定度
- 27 $u(R_w) / u_{rel}(R_w)$: 由实验室内测量复现性引入的测量不确定度/由实验室
内测量复现性引入的相对测量不确定度。
- 29 U / U_{rel} :扩展不确定度/相对扩展不确定度
- 30 u_{Δ} :两次测量结果差异的不确定度;
- 31 \bar{x} : 测量平均值
- 31.1 \bar{x} : 实验室测得的量值
- 32 x_i : 单次测量值
- 32.1 x_i :每个参加实验室单次PT的测量值;

- 33 \bar{x}_i : 第*i*个样本的两次重复测量平均值。
- 34 x_{i1} 和 x_{i2} : 分别为第*i*个样本的第一次测量结果和第二次测量结果。
- 35 Δ_i : 第*i*个样本两次重复测量的绝对差异
- 36 Δ_{irel} : 第*i*个样本两次重复测量的相对差异
- 37 ν : 自由度

附录 B

评定测量不确定度实例

(资料性附录)

B.1 Nordtest 计算测量不确定度流程图和总结表

在Nordtest的TR 537文件“环境实验室计算测量不确定度手册”中，用简单、明确的图表形象地表达了计算测量不确定度步骤和过程。

B.2 计算测量不确定度的空白流程图和总结表


Nordtest介绍用1个流程图和1个总结表概括说明计算测量不确定度的步骤和过程。在评定测量不确定度时可利用此包含6个步骤的流程图和总结表，随着使用数据不同，每一步骤可有多个选择。

B.2.1 流程图

被测量：用（__方法）测量（__系统）中的（__组分）

按下列步骤计算测量不确定度：

图 B.1 Nordtest 计算测量不确定度的空白流程图

步骤	操作	被测量物
1	确定被测量	用（__方法）测量（__系统）中的（__组分） 顾客对扩展不确定度的要求是±__%
2	量化 $u(R_w)$ A 质控品 B 质控品测量	A: B:
3	量化 $u_c(bias)$ 各组分	
4	评定由偏移引入的 测量不确定度 $u_c(bias)$	
5	计算合成标准不确定 度 $u_c = \sqrt{u_1^2 + u_2^2}$ 	

6 计算扩展不确定度 U

B.2.2 总结

将上图计算结果总结于下表中，并妥善完存。

被测量：用（__方法）测量（__系统）中的（__组分）

评定在（__系统）中的（__组分）被测量浓度为（__）时的扩展不确定度（95%可信限）为__%。临床要求为__%。

此计算基于（质控品/质控限/CRM/室间比对/其它）。

表 B.1 Nordtest 计算测量不确定度总结表

项目	参数	(相对) 数值	(相对) 不确定度	评论
实验室内测量复现性				
质控品 \bar{X} = (浓度) (单位)	$s(R_w)$			
其他成分				
方法和实验室偏移				
参考物质	偏移			
实验室间比对	偏移			
回收率	偏移			
实验室间测量复现性				
实验室间比对	S_R			
参考测量方法	S_R			

从（__）计算由精密度引入的测量不确定度，从（__）计算由偏移引入的测量不确定度，将两者合并为合成标准不确定度，并进一步计算扩展不确定度。填入表B.2。

表B.2 合成标准不确定度与扩展不确定度列表

被测量	合成标准不确定度 u_c	扩展不确定度 U
		$2 \times u_c$

B.3 测量水中氨浓度时的测量不确定度计算--基于室间比对和室内质控

B.3.1 按流程图计算测量不确定度

被测量：用（吡啶酚方法）测量（水）中（氨）浓度（ $\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$ ）。

此实验室使用自动比色方法测量水中氨浓度。在最近参加了6次室间PT，所有结果均稍高于指定值，可能存在正偏移，平均偏移量值为+2.2%。实验室认为偏移不大，所以不修正其分析结果，应将此正偏移考虑为不确定度分量。

表B.3为6次室间PT结果。

表B.3 6次室间PT结果

PT		单次PT	实验室	单次PT相	单次PT测	单次PT	单次PT公认值
年份	次数	公认值	结果	对偏移量	量复现性	实验室	的相对测量不
		$C_{cons,i}$	x_i	值 $b_{rel,i}$	$RSD_{R,i}$	数量	确定度
		$\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$	$\text{mg} \cdot \text{l}^{-1}$	%	%	m_i	$u_{rel}(cons,i)$
							%
1999	1	81	83	2.4	10	31	1.8
	2	73	75	2.7	7	36	1.2
2000	1	264	269	1.9	8	32	1.4
	2	210	213	1.4	10	35	1.7
2001	1	110	112	1.8	7	36	1.2
	2	140	144	2.9	11	34	1.9
\bar{x}				+2.18	8.8	34	-
RMS_{bias}				2.25	-	-	-

按以下步骤计算由偏移引入的相对测量不确定度：

a) 按公式（32）计算相对的实验室和方法偏移：

$$RMS_{rel}(bias) = \sqrt{\frac{\sum_i^n b_{irel}^2}{n}} = \sqrt{\frac{2.4^2 + 2.7^2 + \dots + 2.9^2}{6}} = 2.25(\%)$$

b) 按公式(33)计算由单次 PT 公认值引入的相对测量不确定度：

$$u_{rel}(cons,i) = \frac{RSD_{R,i}}{\sqrt{m}}$$

注：结果见表B.3。

c) 按公式 (34) 计算由多次PT公认值引入的相对测量不确定度:

$$u_{rel}(Cref) = \frac{\sum_{i=1}^n u_{rel}(cons,i)}{n} = \frac{1.8+1.2+1.4+1.7+1.2+1.9}{6} = 1.5(\%) \quad \text{或}$$

按公式 (B.1) 计算由多次PT公认值引入的相对测量不确定度:

$$u_{rel}(Cref) = \frac{\bar{RSD}_R}{\sqrt{\bar{n}}} = \frac{8.8}{\sqrt{34}} = 1.5(\%) \dots\dots\dots (B.1)$$

式中:

$u_{rel}(Cref)$ ——由多次PT公认值引入的相对测量不确定度;

\bar{RSD}_R ——所有PT测量复现性的平均值;

\bar{n} ——所有PT实验室数量的平均值;

d) 按公式 (35) 计算由偏移引入的相对测量不确定度:

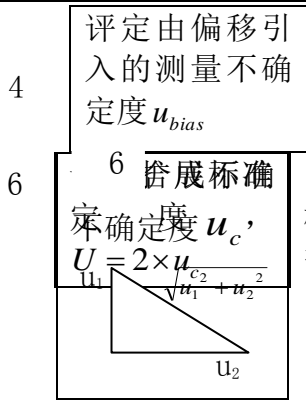
$$u_{crel}(bias) = \sqrt{RMS_{rel}^2(bias) + u_{rel}^2(Cref)} = \sqrt{2.25^2 + 1.5^2} = \sqrt{7.32} = 2.71(\%)$$

注: t 检验 (t=0.6) 显示偏移+2.18%无显著性差异。为了使计算不过于复杂, 如偏移不大, 一般都不进行t检验。为计算方便, 此处 S_R 使用均值。但如参加6次室间比对的实验室数值和 RSD_R 差异较大, 则应分别计算每次 $u_{rel}(cons)$ 结果, 最后计算合并标准偏差。此例中 RSD_R 的合并标准偏差为8.9%, 而平均值为8.8%, 二者差异不大。

用上面数据, 按流程图的步骤进行计算:

图 B.2 Nordtest 计算测量不确定度的流程图 (实例 1)

步骤	操作	举例——铵盐 NH_4-N
1	确定被测量	根据EN/ISO 11732/11/测量水中铵盐。顾客要求扩展不确定度<10%
2	量化 $u(R_w)$ A 质控品 B 质控品测量	A: 控制限设置为±3.34%(95%可信限), 转换为标准不确定度为: $u_{rel}(R_w)=3.34/2=1.67(\%)$ B: 质控品测量包括所有分析步骤
3	量化 u_{bias} 中各组分	前3年来自室间PT的相对偏移量值是+2.4%; +2.7%; +1.9%; +1.4%; +1.8%; +2.9%。相对偏移的均方根 ($RMS_{rel}(bias)$) 是+2.25%。由多次PT公认值引入的相对测量不确定度是 $u_{rel}(Cref)=1.5%$ 。



由 $RMS_{rel}(bias)$ 和 $u_{rel}(Cref)$ 合成由偏移引入的相对测量不确定度:

$$u_{crel}(bias) = \sqrt{RMS_{rel}^2(bias) + u_{rel}^2(Cref)} = \sqrt{2.25^2 + 1.5^2} = 2.71(\%)$$

通过对扩展不确定度的原因因素求得相对扩展不确定度 (95% 可信限) 是 95%)，使“真值”在测量结果 ± 扩展不确定度的区间内。 $U = 2 * 3.18 = 6.36 \approx 6\%$ 或 7% 。

$$u_{crel} = \sqrt{u_{crel}^2(bias) + u_{rel}^2(R_w)} = \sqrt{2.71^2 + 1.61^2} = 3.18(\%)$$

铵-氮
(NH₄-N) 在

(73~264) mg · l⁻¹ 浓度的相对扩展不确定度为 6% 或 7%。

B. 3. 2 总结表

被测量：用（吡啶酚比色法）测量（水）中（铵盐中氮）浓度（mg · l⁻¹）

评定在（水）中的（铵-氮）被测量浓度为（75~269）mg · l⁻¹ 时的相对扩展不确定度（95%可信限）为 7%，临床要求为 10%。

此计算是基于质控限/室间 PT。

表 B. 4 Nordtest 计算测量不确定度总结表（实例 1）

项目	参数	(相对) 数值	(相对) 不确定度	评论
实验室内测量复现性				
质控品 \bar{X} = (浓度) (单位)	$S(R_w)$	质控限设置 为: ±3.34%	1.67%	
其他成分				
方法和实验室偏移				
参考物质	偏移			
实验室间比对	偏移	$RMS_{rel}(bias) = 2.25\%$ $u_{rel}(Cref) = 1.5\%$	2.71%	$u_{crel}(bias) = \sqrt{RMS_{rel}^2(bias) + u_{rel}^2(Cref)}$
回收试验	偏移			
实验室间测量复现性				

实验室间比对	S_R			
参考测量方法	S_R			

将质控限和室间比对偏移的相对测量不确定度合并为相对合成标准不确定度，并计算出相对扩展不确定度，见表B.5。

表B.5 相对合成标准不确定度与相对扩展不确定度列表（实例1）

被测量	相对合成标准不确定度 u_{rel}	相对扩展不确定度 U_{rel}
水中铵盐	$\sqrt{1.67^2 + 2.71^2} = 3.18\%$	$3.18 \times 2 = 6.4 \approx 7\% \text{ or } 6\%$
目前不少专家建议修约时，如小数点后有数字，则将其进一位，如Nordtest在2007年的报告中将此例相对扩展不确定度报告为 $\approx 7\%$ 。		

B.4 测量废水中生物需氧量（BOD）时的测量不确定度计算——只基于CRM

B.4.1 按流程图计算测量不确定度

生物需氧量（Biological Oxygen Demand, BOD）是监测废水的标准参数。在本例中使用同一个 CRM，既用它来判断测量的偏移，也将其作为质控品。CRM 的示值为 $(26 \pm 5) \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ ($k=2$)，作为质控品测量，其 $RSD(R_w)$ 为 2.6%。

B.4.2 按流程图的步骤进行计算：

图 B.3 Nordtest 计算测量不确定度的流程图（实例 2）

步骤	操作	举例——废水中的BOD
1	确定被测量	应用EN1899-1(稀释、接种和ATU方法)测量废水中的BOD。顾客要求相对扩展不确定度 $< \pm 10\%$
2	量化 $u(R_w)$ A 质控品 B 质控品测量	A: 采用 CRM 为质控品，浓度为 $206 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ 时，室内质控测量 19 次，测得 $RSD(R_w) = 2.6\%$ B: 19 次测量 CRM 包括取样后所有的分析步骤。
3	量化 u_{bias} 中各组分	证实CRM为 $(206 \pm 5) \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ ($k=2$) O_2 。控制图表的平均结果是 214.8 。因此，偏移为 $214.8 - 206 = 8.8 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ ，相对偏移为 4.3%。平均偏移的标准偏差为 $RSD(R_w) / \sqrt{n} = 2.6 / \sqrt{19}$ 。 $u(Cref)$ 为 $5 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1} / 2 = 2.5 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ ，相对值 $u_{rel}(Cref)$ 为 $2.5 / 206 = 1.2\%$

4 评定由偏移引入的测量不确定度 u_{bias}

5 计算扩展标准不确定度 $2 \times u_c$

$$u_{crel}(bias) = \sqrt{u_{rel}^2(Cref) + \frac{RSD^2(R_w)}{n} + b_{rel}^2}$$

$$= \sqrt{1.2^2 + \frac{2.6^2}{19} + 4.3^2} = 4.5\%$$

$$U = 2 \times u_{crel} = 2 \times 5.2 = 10.4 \approx 11\%$$

$$u_{crel} = \sqrt{2.6^2 + 4.5^2} = 5.2\%$$

废
水
中
需
氧
量

206mg · l⁻¹浓度的相对扩展不确定度为 11%。

B. 4. 3 总结表

用 RN 1899-1 规定方法测量废水中生物需氧量。

评定在废水中的需氧量被测量浓度为 206mg · l⁻¹ 的相对扩展不确定度（95%可信限）为 11%。临床要求扩展不确定度为 <10%。

此计算基于 CRM。

表 B. 6 Nordtest 计算测量不确定度总结表（实例 2）

项目	参数	(相对) 数值	(相对) 不确定度	评论
实验室内测量复现性				
质控品 $\bar{X} =$ (浓度) (单位)	$S(R_w)$	2.6% 214.8 mg · l ⁻¹	2.6%	
其他成分				
方法和实验室偏移				
参考物质	偏移	$b_{rel} = 4.3\%$ $RSD(R_w) / \sqrt{n} =$ $2.6 / \sqrt{19} = 0.6\%$ $u_{rel}(C_{ref}) = 1.2\%$	4.5%	$u_{crel}(bias)$ $= \sqrt{u_{rel}^2(Cref) + \frac{RSD^2(R_w)}{n} + b_{rel}^2}$
实验室间比对	偏移			
回收试验	偏移			

实验室间测量复现性				
实验室间比对	S_R			
参考测量方法	S_R			

将实验室测得的量值与 CRM 示值间的相对偏移量值、CRM 示值的相对扩展不确定度和由重复测量 CRM 引入的相对测量不确定度合并为相对合成标准不确定度，并计算出相对扩展不确定度，见表 B. 7。

表B. 7 相对合成标准不确定度与相对扩展不确定度列表（实例2）

被测量	相对合成标准不确定度 u_c	相对扩展不确定度 U
废水中BOD	$\sqrt{2.6^2 + 4.5^2} = 5.2\%$	$5.2 \times 2 = 10.4 \approx 11\%$
少专家建议修约时，如小数点后有数字，则将其进一位，如Nordtest在2007年报告中将此例相对扩展不确定度报告为 $\approx 11\%$ 。		

综合上述数据得到相对合成标准不确定度约为 11%，超出顾客要求 $< \pm 10\%$ 。此时如果修正测量结果的偏移，则 $u_{rel}(bias)$ 降为 1.5%，可将相对扩展不确定度降低为 6%，达到顾客要求。

附录 C

定义不确定度临床应用实例

(资料性附录)

C.1 定义不确定度

被测量是拟测量的量，应很好地确定。被测量定义包括：含有关组分（分析物）的系统，如全血、血浆、脑脊液、需要进一步说明的特性（如：第 1 次晨尿），以及被测的量、浓度、物质活性、数浓度等。

确定化学结构明确的分析物，如：钠、尿素是直接、简单的。但医学实验室中不少被测量结果和所用方法密切相关，例如在特定 pH 或温度的酶催化活性浓度测量，或者多肽类内分泌的免疫测量，不同厂家试剂中 pH 或者所用抗体和位点特异性不同，会使所得测量结果很难一致。在这种情况下，被测量的定义还应包括其它足够的详细信息，例如：某诊断公司二位点夹心法测量 β -人绒毛膜促性激素试剂盒。

与被测量相关的不确定度是由于：

- a) 定义的不完全：如抗体与多肽片段的相互作用的标准不同；
- b) 被测量的测量实施过程不完全；
- c) 被测量从天然结合的蛋白释放不完全；
- d) 环境（pH、温度等）对被测量的影响了解不完全；
- e) 所用标准、校准品、常数、计算的数值不恰当；
- f) 所采用的方法和设定的测量原理有缺陷；
- g) 未包括的系统 and 随机效应。

医学实验室中的被测量大多数来自生物体，但所使用的测量方法往往简单，例如不分离提纯就进行测量，不可避免地产生测量不确定度。不少方法分析特异性不高，除规定的被测量外，还可测量其它相关代谢物、相似分子结构的无关物质，常出现化学交叉反应。这些干扰物质可自然地或病理地存在于患者样本中，或来自于治疗或诊断药物，这些因素都可引起测量不确定度。

临床医师是通过报告中的分析物的名称来识别检测结果，并不清楚上述种种问题，这些问题常明显地改变检测结果。医学实验室工作者，特别是检验医师有责任弄清测量的是什么量以及如何测量。在评定定义不确定度时，记录下列各项就很重要：

- a) 分析原理;
- b) 方法设计的被测量、实际被测量、测量单位;
- c) 方法诊断的局限性;
- d) 其他具有影响临床解释的交叉反应的物质。

如有明显引起定义不确定度的因素存在, 医学实验室应主动通告临床医师。

C.2 定义被测量的记录实例

医学实验室可用表 C.1 记录被测量的各项参数:

表 C.1 定义被测量的各项参数 (实例)

分析物	被测量	符号	检测原理	单位	参考数值 (成年人) (儿科值见小儿科数值手册)	检测局限	临床有意义的干扰
HCG	血清/血浆 完整 β HCG, β HCG亚基 浓度	β HCG	2 点夹心 法 微粒免 疫测定	$\text{IU} \cdot \text{l}^{-1}$	未怀孕成年人: $<5 \text{IU} \cdot \text{l}^{-1}$ 怀孕成年人: $>25 \text{IU} \cdot \text{l}^{-1}$	仅用于正常怀孕。在诊断/管理滋养层或非滋养叶瘤时, 不可作为唯一标准。	异嗜性抗体; 用于成像/治疗的鼠源性抗体
碱性磷酸酶	血清/血浆 碱性磷酸酶 总活性浓度	ALP	PNPP/AMP	$\text{U} \cdot \text{l}^{-1}$	成年人: $30 \text{U} \cdot \text{l}^{-1} \sim 110 \text{U} \cdot \text{l}^{-1}$	未报告	未报告
钾	血清/血浆/ 尿液浓度 (另于见独立输入全血钾)	K	缬氨霉素离子 选择电极法	$\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$	血浆: $3.2 \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} \sim$ $4.3 \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ 血清: $3.5 \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1} \sim$ $5.0 \text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$	溶血标本	EDTA
白蛋白	血清/血浆/ 尿液浓度	ALB	溴甲酚 紫染料 结合分 光光度 测定法	$\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$	住院病人: $31 \text{g} \cdot \text{l}^{-1} \sim 44 \text{g} \cdot \text{l}^{-1}$ 门诊病人: $33 \text{g} \cdot \text{l}^{-1} \sim 46 \text{g} \cdot \text{l}^{-1}$	严重溶血标本	未报告

C.3 向临床提供定义不确定度信息的实例

C.3.1 催乳素

巨泌乳素在人群中并不少见，此时使用血清催乳素试剂盒进行免疫测量时，会导致结果不同程度的增高。当这种干扰物含量足够高时，可造成高泌乳素血症和泌乳素瘤的误诊以及处理不当。当催乳素结果高于参考区间上限时，实验室应建议用户注意被测量的定义不确定度。例如在报告评论上注明：此法还可以检测巨泌乳素，如果数量异常可错误地提高催乳素结果；如果结果不符合临床预期，请联系实验室。

C.3.2 人绒毛膜促性腺激素（HCG）

不同 HCG 免疫测定试剂盒对下列物质：完整 HCG、怀孕期增加的不同 HCG 片段、以及肿瘤产物检出和定量的能力差异很大。临床医师往往不知道某种方法能检出/不能检出 HCG 的某些种类，以及制造商对检出限的警告。实验室应通知用户 HCG 的定义不确定度，包括对检测结果的适当评论。例如在报告评论上注明：此实验只适用于诊断正常怀孕，而不应作为滋养层或非滋养层恶性肿瘤的诊断或管理的唯一标准。

C.3.3 小鼠单克隆抗体夹心免疫测定

虽然对患者标本采取了一些技术措施，但有些试剂盒仍对患者样本中高浓度的动物抗体和嗜异抗体敏感，成为阳性或阴性的干扰物质。实验室应通知用户此被测量的定义不确定度，包括对检测结果的适当评论。例如在报告评论上注明：如果标本中存在干扰抗体，此实验偶尔会产生假性高的或低的结果。这些会偶尔发生在个别患者身上，但也可能是因为患者为成像/治疗目的使用了小鼠抗体。

C.3.4 地高辛

一些地高辛免疫测定受到高剂量类固醇的严重的负干扰。实验室应考虑选择性地将定义不确定度通知临床用户（如重症监护医师）。例如在报告评论上注明：患者接受高剂量螺内酯或脱氢皮质醇治疗时可能引起其对地高辛实验结果的明显（可至 50%）负干扰。

参考文献

[1] ISO 3534-1: Statistics-Vocabulary and symbols-Part 1: General statistical terms and terms used in probability.

[2] ISO 3534-2: Statistics-Vocabulary and symbols-Part 2: Applied statistics.

[3] ISO 3534-3: Statistics-Vocabulary and symbols-Part 3: Design of experiments.

[4] ISO 5725-1: Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results- Part 1: General principles and definitions.

[5] ISO 5725-2: Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results- Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method.

[6] ISO 5725-3: Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method.

[7] ISO 5725-4: Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method.

[8] ISO 5725-5: Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 5: Alternative methods for the determination of the precision of a standard measurement method.

[9] ISO 5725-6: Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 6: Use in practice of accuracy values.

[10] ISO 10012: Measurement management systems - Requirements for measurement processes and measuring equipment.

[11] ISO/TR 13425: Guidelines for the selection of statistical methods in standardization.

[12] ISO/TS 14253-2 : Geometrical Product Specifications (GPS) - Inspection by and specification measurement of work pieces and

measuring equipment - Part 2: Guide to the estimation of uncertainty in GPS measurement, in calibration of measuring equipment and in product verification.

[13] ISO/TS 14253-3: Geometrical Product Specifications (GPS) Inspection by measurement of work pieces and measuring equipment -- Part 3: Guidelines for achieving agreements on measurement uncertainty statements.

[14] ISO 15189: Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence.

[15] ISO 15193: In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in samples.

[16] ISO 15194: In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in samples of biological origin - Description of reference materials.

[17] ISO 15195: Laboratory medicine - Requirements for reference measurement laboratories.

[18] ISO/IEC 17025: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.

[19] ISO/TS 21748: Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation.

[20] ISO/TS 21749: Measurement and uncertainty for metrological applications - Repeated measurements and nested experiments.

[21] ISO/TR 22971: Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Practical guidance for the use of ISO 5725-2:1994 in designing, implementing and statistically analyzing inter laboratory repeatability and reproducibility results.

[22] IFCC, IUPAC; Properties and units in the clinical laboratory sciences, [http:// www.iupac.org/divisions/VII/VII.C.1/NPU-publications.html](http://www.iupac.org/divisions/VII/VII.C.1/NPU-publications.html).

[23] ILAC-G17:2002: Introducing the concepts of uncertainty of measurement in testing in association with the application of the Standard

ISO/IEC 17025.

[24] JCGM 101:2007: Evaluation of measurement data - Supplement 1 to the "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement" - Propagation of distributions using a Monte Carlo method, BIPM:Sèvres.

[25] Joint Committee for Guides in Metrology, Working Group 1, Bibliography , www.bipm.org/committees/joint_committees/JCGM/bibliography on uncertainty.

[26] EURACHEM/CITAC Guide, Quantifying uncertainty in analytical measurement. Second edition, 2000.

[27] European co-operation for Accreditation, EA-4/16, EA guidelines on the expression of uncertainty in quantitative testing, 2003.

[28] EP5-A2, Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; Approved Guideline - Second edition, CLSI: Wayne, PA, 2004.

[29] Cole, L.A., Sutton, J.M., Higgins, T.N., Cembrowski, G.S., Between-method variation in human chorionic gonadotropin test results, Clin Chem, 50(5):874-82, 2004.

[30] Dybkaer, R. From total allowable error via metrological traceability to uncertainty of measurement of the unbiased result, Accred Qual Assur, 4(9-10):401-5, 1999.

[31] Fraser, C.G., Quality specifications in laboratory medicine - current consensus views, Accred Qual Assur 4(9-11):410-13, 1999.

[32] Hosogaya, S., Ota M., Ozaki Y., Kuwa K., Hamsaki N., Kawai T., Method of estimating uncertainty of measurement values in case of measurement methods involving non-linear calibration, Japan J Clin Chem, 37(3):300-7, 2008 (in JAPANESE).

[33] Hosogaya, S., Kuwa K., Hamasaki N., Estimation methods for various cases of uncertainty of measurement in clinical chemistry, Japan J Clin Chem, 34(1): 40-6, 2005 (in JAPANESE).

[34] Hyltoft Petersen, P. Fraser, C.G., Kallner, A., Kenny, D. (ed),

Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine, Scand, J Clin Lab Invest 1999;57(7):475-585.

[35] Kristiansen, J., Description of a generally applicable model for the evaluation of uncertainty of measurement in clinical chemistry, Clin Chem Lab Med, 39(10):920-31, 2001.

[36] Kristiansen, J., Counterpoint. The Guide to Expression of Uncertainty in Measurement approach for estimating uncertainty: An appraisal, Clin Chem, 49(11):1822-9, 2003.

[37] Krouwer, J.S., Point. Critique of the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement method of estimating and reporting uncertainty in diagnostic assays, Clin Chem, 49(11):1818-21, 2003.

[38] Linko, S., Örnemark, U., Kessel, R., Taylor, P.D.P, Evaluation of uncertainty of measurement in routine clinical chemistry - Applications to determination of the substance concentration of calcium and glucose in serum, Clin Chem Lab Med, 40(4):391-8, 2002.

[39] Ricós, C., Alvarez, V., Cava, F., García-Lario, J.V., Hernández, A., Jiménez, C.V., Minchinela, J., Perich, C., Simón, M., Current databases on biological variation: pros, cons and progress, Scand J Clin Lab Invest, 59(7):491-500, 1999.

[40] Stenman, U.-H., Standardization of assays for human chorionic gonadotropin, Clin Chem, 50(5):798-800, 2004.

[41] White, G.H., Farrance, I., Uncertainty of measurement in quantitative medical testing - A laboratory implementation guide, Clin Biochem Rev, 25(4):S1-24, Australasian Association of Clinical Biochemists, Mt Lawley, WA 6929, 2004