

临床检验方法学评价

The Methodology Evaluation Guide
in Clinical Laboratory

主编 杨有业 张秀明

 人民卫生出版社

临床检验方法学评价

The Performance of Diagnostic Methods

Principles and Applications

主编 杨惠娟 杨文彬

人民卫生出版社

临床检验方法学评价

*The Methodology Evaluation Guide
in Clinical Laboratory*

主 编 杨有业 张秀明

副主编 余元龙 王 前 庄俊华

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 前(南方医科大学南方医院 教授)

王治国(卫生部临床检验中心 研究员)

王丽娜(广州中医药大学第二附属医院 博士)

兰海丽(中山大学附属中山医院 副主任技师)

庄俊华(广州中医药大学第二附属医院 研究员)

刘忠民(广州医学院第一附属医院 主任技师)

杨有业(中山大学附属中山医院 教授)

杨志钊(中山大学附属中山医院 副主任技师)

吴新忠(广州中医药大学第二附属医院 副主任技师)

余元龙(中山大学附属中山医院 主任医师)

张秀明(中山大学附属中山医院 主任技师)

陈文祥(卫生部临床检验中心 研究员)

陈 茶(广州中医药大学第二附属医院 副主任技师)

陈桂山(中山大学附属中山医院 副主任技师)

周华友(广州中医药大学第二附属医院 博士)

郑 磊(南方医科大学南方医院 博士)

郑松柏(广州中医药大学第二附属医院 硕士)

徐建华(广州中医药大学第二附属医院 硕士)

黄福达(中山大学附属中山医院 主管技师)

曾建明(广州中医药大学第二附属医院 博士)

温冬梅(中山大学附属中山医院 主管技师)

蓝 错(广州中医药大学第二附属医院 硕士)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床检验方法学评价/杨有业等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2009. 6

ISBN 978-7-117-11771-5

I. 临… II. 杨… III. 临床医学-医学检验-
方法-研究 IV. R446.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 060268 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

临床检验方法学评价

主 编: 杨有业 张秀明

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 24.75

字 数: 587 千字

版 次: 2009 年 6 月第 1 版 2009 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11771-5/R·11772

定 价: 68.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

内容提要

检测系统或方法的分析性能评价是临床检验质量管理的重要内容，但目前国内尚缺乏有效的、规范的评价方案和实验方法，有鉴于此，出版此书。该书共分 15 章，首先介绍实验室统计学原理与技术基础，以及方法学性能评价所涉及的检验质量目标及其设定方法，然后系统地介绍了定量检验方法分析总误差、精密度、正确度、分析测量范围、分析灵敏度、分析干扰、参考区间、基质效应的评价方案和实验方法，以及定性检验方法的分析性能评价和诊断试验的诊断性能评价方法，最后对检验方法标准化所涉及的测量不确定度、临床检验量值溯源和参考系统进行介绍。该书主要参考美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) 的有关文件，并结合具体实际进行编写，内容先进，科学全面，图文并茂，实用性强；书中介绍内容大多有具体示例，力求介绍内容可操作性强，理论联系实际，以方便读者学习和使用，从实践中掌握这些技术。每章最后附有参考文献，可供感兴趣的读者进一步查阅。

该书主要供临床检验专业技术人员、临床实验室管理人员、医药院校检验专业师生以及实验室研究人员学习与参考。

前言

检测系统或方法的分析性能评价是临床检验质量管理的重要内容。1988年通过的美国临床实验室修正法规以及2003年国际标准化组织发布的医学实验室认可标准ISO 15189, 都要求临床实验室对所开展检验项目的检测系统或方法的分析性能进行验证确认或评价, 并提供其性能指标。我国政府于2006年颁布的《医疗机构临床实验室管理办法》也有类似规定。但目前国内尚缺乏有效的、规范的评价方案和实验方法, 有鉴于此, 出版此书, 以弥补这方面的匮乏和不足。

选择性能良好的检测系统或检验方法是保证病人检验结果可靠性的前提。近年来随着自动化分析仪器的广泛使用, 检验医学界更重视检测系统的概念和使用。检测系统是指完成一个检验项目所涉及的仪器、试剂、校准品、操作程序等的组合。可见检验结果是检测系统性能的综合表现。国外多采用固定组合的检测系统, 即仪器、试剂、校准品、质控品和检验程序等形成固定组合配套使用, 实验室使用这样的检测系统对病人标本进行检验, 仅需要对厂商声明的主要分析性能进行验证确认; 验证的性能指标主要包括精密度、正确度/准确度、分析测量范围/临床可报告范围和生物参考区间。国内实验室往往使用原检测系统中的分析仪器, 换用国产或其他进口试剂和校准品, 或更改检验程序, 形成新组合的检测系统。在以上任一情况出现时, 为了保证病人检验结果的可靠性, 实验室必须对新组合的各个项目检测系统的分析性能作全面评价, 评价的性能指标除上述指标外还包括灵敏度、特异性以及其他需要说明的性能, 用数据证明其分析性能能够满足预期的质量要求。验证和评价的实验方案和方法均不相同, 国内专著或文献很少提及, 我们在实验室认可过程中, 参考美国临床和实验室标准化协会(CLSI)的有关文件, 在检测系统方法学性能验证和评价方面做了大量工作, 融汇在该书中呈现给读者, 期望能从中有所收获。

方法学性能评价需要进行大量的统计学处理, 故在本书的第一章首先介绍了有关的统计学知识。书中还对目前检验医学界共同关注的与检测系统有关的基质效应评价、测量不确定度评定、临床检验量值溯源和参考系统进行了介绍。

该书由中山大学附属中山医院、广州中医药大学第二附属医院、卫生部临床检验中心、南方医科大学南方医院、广州医学院第一附属医院等单位的多名专家、教授共同编写完成。在此对诸位编者的大力支持和真诚合作表示诚挚的谢意! 广州中医药大学第二附属医院的部分老师也为本书的出版提出了许多意见和建议, 并提供了不少实验数据和资料, 在此一并表示感谢! 因编者水平所限, 书中缺点或错误在所难免, 恳请读者和专家批评指正并提出宝贵意见, 以弥补不足。期望该书的出版能为进一步提高我国的临床检验质量管理水平, 继续推进医学实验室认可工作做出些许贡献。

杨有业 张秀明

目 录

第一章 实验室统计学基础····· (张秀明 杨有业)	1
第一节 统计学基本概念和术语·····	1
一、总体与样本·····	1
二、变量与资料·····	2
三、随机误差和系统误差·····	2
四、频率和概率·····	3
五、参数检验和非参数检验·····	3
第二节 计量资料的统计描述·····	3
一、描述数据集中趋势的统计量·····	3
二、描述数据离散趋势的统计量·····	4
第三节 正态分布及其应用·····	8
一、正态分布·····	8
二、正态分布的特征·····	8
三、正态分布的应用·····	8
第四节 参数检验·····	10
一、假设检验的基本步骤·····	10
二、 t 检验·····	11
三、多个样本均数比较的方差分析·····	17
第五节 秩转换的非参数检验·····	24
一、Wilcoxon 符号秩检验·····	25
二、Wilcoxon 秩和检验·····	26
三、Kruskal-Wallis H 检验·····	28
四、Friedman M 检验·····	30
第六节 χ^2 检验·····	32
一、四格表资料的 χ^2 检验·····	32
二、配对四格表资料的 χ^2 检验·····	34
三、行 \times 列表资料的 χ^2 检验·····	34
四、多个样本率比较的 χ^2 分割法·····	36
五、有序分组资料的线性趋势检验·····	37
第七节 直线相关与回归分析·····	39
一、直线相关·····	39
二、直线回归·····	41

第八节	一致性检验的统计分析方法	46
一、	定量资料两种检测方法的一致性检验	46
二、	定性资料两种方法的一致性检验	48
三、	等级资料的一致性检验	51
第二章	分析误差与检验质量目标	(王丽娜 张秀明) 53
第一节	分析误差的有关概念	53
一、	真值和平均值	53
二、	分析误差和准确度	54
三、	系统误差和偏倚	54
四、	随机误差和不精密度	55
五、	精密度、正确度和准确度的关系	56
第二节	检验质量目标及其设定方法	57
一、	依据特定临床情况下分析性能对临床决策的影响设定质量目标	57
二、	依据一般临床情况下分析性能对临床决策的影响设定质量目标	58
三、	根据已经出版的推荐性文件设定质量目标	66
四、	利用政府机构或室间质量评价计划组织者确定的质量目标	67
五、	基于当前技术水平设定质量目标	70
第三节	方法性能决定图	71
一、	方法性能决定图的绘制	71
二、	方法性能决定图的应用	72
第四节	应用方法性能决定图判断分析总误差的可接受性	73
一、	实验材料与方法	73
二、	实验结果与评价	74
第三章	分析总误差的评估	(蓝锴 张秀明) 77
第一节	文件概述及有关定义	77
一、	文件概述	77
二、	有关定义和术语	78
第二节	分析总误差评估的基本原理	79
一、	医学误差的因效图	79
二、	评估分析总误差的重要性	80
三、	确定分析总误差的性能目标	81
四、	分析总误差评估的具体应用	81
第三节	实验要求与数据分析	81
一、	实验要求	81
二、	质控品的使用	82
三、	数据分析	82
第四节	分析总误差的评估方法	83
一、	离群值的检验与处理	83

二、非参数评估方法	84
三、参数评估方法	84
四、EP-21A 方法与其他评估方法的比较	87
五、结果报告格式与说明	87
第五节 分析总误差评估示例	87
一、血清低密度脂蛋白胆固醇测定	87
二、血清钠测定	92
第四章 精密度性能评价	(郑松柏 黄福达 张秀明) 98
第一节 概述	98
一、常用的精密度评价方案	98
二、EP5-A2 方案的特点	99
三、有关概念和术语	99
第二节 EP5-A2 实验方案和要求	100
一、实验前准备	100
二、实验方法	100
三、质量控制	102
第三节 数据的收集、处理与统计分析	102
一、实验数据记录	102
二、离群值检验	102
三、精密度评价	102
四、结果与厂家性能要求或其他性能标准的比较	103
第四节 实验示例	105
第五节 EP5-A2 的其他实验方案	108
一、每日 1 个批次的实验方案	108
二、生产厂家建立精密度性能	109
第六节 简便的精密度评价实验方案	110
一、样本准备	110
二、实验过程	110
三、质量控制程序	111
四、实验数据的统计学处理	111
五、应用举例	113
第五章 正确度性能评价	(郑松柏 张秀明) 118
第一节 概述	118
一、常用的正确度评价方案	118
二、EP9-A2 方案的特点	119
三、有关概念和术语	119
第二节 EP9-A2 实验方案和要求	119
一、实验前准备	119

二、实验方法	121
三、质量控制	121
第三节 数据的收集、处理与统计分析	121
一、实验数据记录	121
二、本方案中应用的缩写	122
三、方法内离群值检验	123
四、数据作图	123
五、线性关系的目测检查	124
六、方法间离群值检验	124
七、X 值合适范围的检验	125
八、线性回归分析	125
九、预期偏倚及可信区间计算	126
十、预期结果与可接受标准的比较	127
第四节 实验示例	128
一、实验数据记录	129
二、数据作图	130
三、方法内离群值检验	132
四、方法间离群值检验	132
五、合适范围的检验	133
六、回归参数的估计	134
七、残差和回归标准误的计算	134
八、预期偏倚的计算和比较	134
第五节 EP9-A2 方案对生产厂家的要求	135
一、实验设计	135
二、数据分析	135
三、偏倚性能的声明	135
第六节 简便的正确度评价实验方案	136
一、两种方法间病人标本结果的比较	136
二、定值参考物质检测	139
第六章 分析灵敏度性能评价 (张秀明 温冬梅)	142
第一节 概述	142
一、CLSI EP-17A 文件中的有关定义	142
二、对目前几个常用术语的讨论	143
三、既往确定检测限的方法	144
四、在较低水平的其他限值	144
五、检出限及其与定性试验的关系	145
六、厂商、实验室和临床的责任	145
第二节 检测低限、生物检测限和功能灵敏度	146

一、检测低限	146
二、生物检测限	147
三、功能灵敏度	148
四、实验注意事项	148
五、实验示例	149
六、功能灵敏度实验示例	152
第三节 空白限、检出低限和定量检出限	153
一、确定和验证检出限的程序	153
二、LoB 和 LoD 的实验设计	155
三、确定与验证 LoB 和 LoD 的程序	156
四、定量检出限	160
五、报告结果	161
六、实验示例	162
第七章 分析测量范围性能评价 (吴新忠 庄俊华)	168
第一节 有关概念和术语	168
第二节 分析测量范围评价方法概述	169
一、目测法	169
二、平均斜率法	170
三、EP 6-P 指南	170
四、EP 6-A 指南	171
第三节 采用平均斜率法评价分析测量范围	172
一、实验要求	172
二、分析测量	174
三、数据收集与统计处理	174
第四节 采用 CLSI EP 6-A 方案评价分析测量范围	175
一、实验要求	175
二、测量顺序	177
三、数据收集与统计处理	177
第五节 分析测量范围评估实验示例	180
一、平均斜率法验证分析测量范围示例	180
二、多项式回归法评价分析测量范围实验示例	185
第六节 三种分析测量范围评价方法的比较	190
一、33 个临床化学项目的分析测量范围三种方法评价结果	190
二、不同评价方法的优缺点及适用性	191
第七节 临床可报告范围验证实验	192
一、实验方法	193
二、实验结果与分析	193
第八章 分析干扰性能评价 (徐建华 余元龙)	196

第一节	概述	196
一、	分析干扰的定义	196
二、	分析干扰评价的目的	196
三、	干扰对临床的重要性	197
四、	概念和原理	197
五、	相关术语	198
第二节	干扰试验的判断标准	200
一、	临床可接受的标准	200
二、	统计学意义和作用	200
三、	分析物浓度	201
四、	干扰物浓度	201
五、	潜在的干扰物质	201
第三节	EP7-A2 实验方案和要求	202
一、	应用范围	202
二、	质量管理和安全	202
三、	实验方案	203
第四节	“配对差异”实验方案	204
一、	实验设计	204
二、	实验材料	204
三、	重测次数要求	205
四、	实验程序	206
五、	数据分析	207
六、	结果解释	207
七、	实验示例	207
第五节	“剂量效应”实验方案	209
一、	实验设计	209
二、	实验材料	209
三、	实验程序	210
四、	数据分析	211
五、	结果解释	213
六、	实验示例	213
第六节	“用患者标本作偏倚分析”实验方案	215
一、	实验设计	215
二、	比较方法	216
三、	实验材料	216
四、	实验程序	216
五、	数据分析	217
六、	结果解释	218

第七节 建立、验证和确认干扰声明	218
一、建立干扰声明	219
二、确认分析特异性	220
三、验证分析特异性	221
四、确认干扰和特异性声明	221
附录 A 推荐的常用分析物测试浓度	222
附录 B 推荐的常用药物、代谢成分及抗凝药物测试浓度	223
附录 C 推荐的常用内源性干扰物测试浓度	232
第九章 参考值和参考区间 (张秀明 陈桂山)	235
第一节 文件概述及有关定义	235
一、CLSI C28-A2 文件简介	235
二、有关定义和术语	236
三、各术语的区别和联系	237
第二节 建立参考值和参考区间	238
一、获得参考值和建立参考区间的大体步骤	238
二、参考个体的选择	239
三、分析前和分析中需要考虑的因素	241
四、参考值数据的处理与分析	243
五、建立参考区间的示例	245
六、参考限的可信区间	248
第三节 参考区间的转移和验证	249
一、参考区间的转移	249
二、参考区间的验证	250
三、参考区间的转移和验证示例	251
第四节 参考值的描述	251
一、实验室参考值的描述	251
二、制造商参考值的描述	253
第十章 基质效应及其评估方法 (曾建明 兰海丽)	254
第一节 概述	254
一、什么是基质效应	254
二、基质效应与干扰作用	255
三、使用范围	255
四、生物安全	255
第二节 有关概念和术语	256
第三节 基质效应的评估方法	258
一、原理	258
二、评估方法	259
三、评估实验示例	262

第四节 基质效应的应对措施·····	264
第十一章 定量试验分析性能的初步评价····· (周华友 杨志钊)	268
第一节 有关概念和术语·····	268
一、EP10-A2 文件中的有关定义·····	268
二、符号及其含义·····	270
第二节 评价方案·····	271
一、材料·····	271
二、校准和测试中的样本顺序·····	271
三、分析天数和批数·····	271
四、试验前准备·····	272
五、数据收集和记录·····	272
六、原始数据绘图和检查·····	272
七、不精密度数据分析·····	273
八、偏倚的初步评价·····	273
九、完整数据分析程序·····	274
十、总结·····	275
第三节 实验示例·····	275
一、一般介绍·····	275
二、数据记录与分析·····	276
三、统计解释·····	293
第十二章 定性试验分析性能的评价方法····· (陈茶 曾建明)	296
第一节 概述·····	296
一、应用范围·····	297
二、仪器设备的熟悉及培训·····	297
第二节 概念和术语·····	297
第三节 评价方案与试验方法·····	299
一、材料与方法·····	299
二、重复试验·····	299
三、检测方法分析性能的比较·····	301
第四节 试验数据分析·····	302
一、已知诊断结果·····	302
二、未知诊断结果·····	306
第五节 试验示例·····	308
一、已知诊断结果·····	308
二、未知诊断结果·····	311
第十三章 测量不确定度及其评定方法····· (王治国)	313
第一节 引言·····	313

一、正确表述测量不确定度的意义	313
二、“GUM”的由来	314
第二节 测量不确定度的基本概念	315
一、概率统计	315
二、基本术语及其概念	316
第三节 产生测量不确定度的原因和测量模型化	320
第四节 标准不确定度的 A 类评定	322
第五节 标准不确定度的 B 类评定	324
第六节 合成标准不确定度的评定	327
第七节 扩展不确定度的评定	330
第八节 测量不确定度的报告与表示	331
第九节 测量不确定度应用	333
一、检测实验室应用不确定度的几项规定	333
二、临床化学检验项目测量不确定度的评估	334
三、临床化学不确定度计算实例	334
附录 A t 分布在不同置信概率 P 与自由度 ν 的 $t_p(\nu)$ 值(t 值)	336
附录 B 概率分布情况的估计	337
第十四章 临床诊断试验的诊断性能评价 (郑磊 王前 刘忠民)	340
第一节 概述	340
第二节 参考值与医学决定水平	341
一、参考值	341
二、分界值	343
三、医学决定水平	344
第三节 临床诊断试验的诊断性能评价指标	346
一、临床诊断试验的准确性评价指标	346
二、临床诊断试验的有效性评价指标	347
三、临床诊断试验的可靠性评价指标	351
四、提高临床诊断效率的方法	352
第四节 受试者工作特征曲线	352
一、ROC 曲线的概念	352
二、ROC 曲线的主要作用	353
三、ROC 曲线分析的主要步骤	353
四、ROC 曲线的优点与局限性	354
五、ROC 图与其他评价指标的关系	355
第五节 诊断试验诊断性能的评价方法	355
一、定量诊断试验诊断性能评价的基本步骤	355
二、诊断试验诊断性能评价的实例分析	357
第十五章 临床检验量值溯源与参考系统 (王丽娜 张秀明 陈文祥)	362

第一节	概述	362
第二节	主要术语、定义及有关概念	363
	一、量和量值及有关概念	363
	二、准确度、正确度和精密度及有关概念	364
	三、测量方法和程序及有关概念	364
	四、溯源性和不确定度及有关概念	364
	五、参考测量系统及有关概念	365
	六、互换性和基质效应及有关概念	365
第三节	溯源性的建立	366
	一、临床检验量值溯源链的结构	366
	二、与量值溯源有关的几个重要问题	368
	三、不同检验指标的计量学溯源	368
第四节	临床实验室及室间质评机构与溯源性	369
	一、临床实验室的量值溯源	369
	二、室间质量评价与量值溯源	370
第五节	临床检验参考系统的现状及其应用	371
	一、国际检验医学溯源联合会的成立及工作任务	371
	二、参考方法和参考物质的应用	372
	三、参考物质的研制	374
	四、我国临床检验参考系统现状	374
第六节	参考方法建立的基本原理	375
	一、小分子物质参考方法的基本原理	375
	二、临床酶学参考方法的基本原理	376

第一章 实验室统计学基础

统计学(statistics)是数学的一个分支,它是研究数据的搜集、整理、分析的科学。医学统计学是运用统计学的原理和方法,研究医学科研中有关数据的搜集、整理和分析的科学。实验室统计学是医学统计学的一个重要分支,分析过程质量控制,临床检验方法学性能指标(如精密度、正确度、分析灵敏度、分析测量范围、分析总误差)的评价或验证,医学实验室参考值和参考区间的建立,测量不确定度评定等实验室工作离不开统计学知识。因此,统计学是一个重要的实验室工具。本章主要介绍临床实验室常用的基本统计学技术,感兴趣的读者可参考有关统计学专著获得进一步的资料。

第一节 统计学基本概念和术语

一、总体与样本

1. 总体(population):指同质的研究对象中所有观察单位研究指标变量值的集合。如对某地区成人血糖参考值进行研究,研究对象是该地区成年人,观察单位是每个成年人,变量值为血糖测量值,该地区所有成年人的血糖值即构成总体,该总体是建立在该地区成年人的同质基础上。

2. 样本(sample):指从总体中随机抽取部分观察单位,其变量实测值构成样本,目的是用样本指标推断总体特征。在医学实践与研究中,由于人力、物力、时间和条件等限制,要直接研究总体通常是不可能的,也不必要。抽样要经过严谨的设计,以样本的可靠性和代表性为基础。样本的可靠性主要使样本中每一观察单位确属同质总体;样本的代表性使样本能充分反映总体的实际情况,要求抽样遵循随机化原则,目的是使每个观察单位有同等的机会被抽取。此外,还要保证足够的样本量,不能太大,也不能过小。样本量太大研究难以执行,样本量过小不能代表总体特征。如上述血糖参考值研究,事先规定好人组标准和排除标准,在该地区随机抽取部分成年人进行血糖测定。

3. 参数(parameter):统计学上描述总体变量的特征称为参数。如总体均数、中位数、众数等是描述总体集中趋势的参数;总体标准差、极差、四分位数间距等是描述总体离散趋势的参数。统计量是由样本确定的,不含任何未知参数的统计指标。因总体参数常属未知,