

# 临床免疫学检验结果量值溯源

广东省中医院

黄宪章

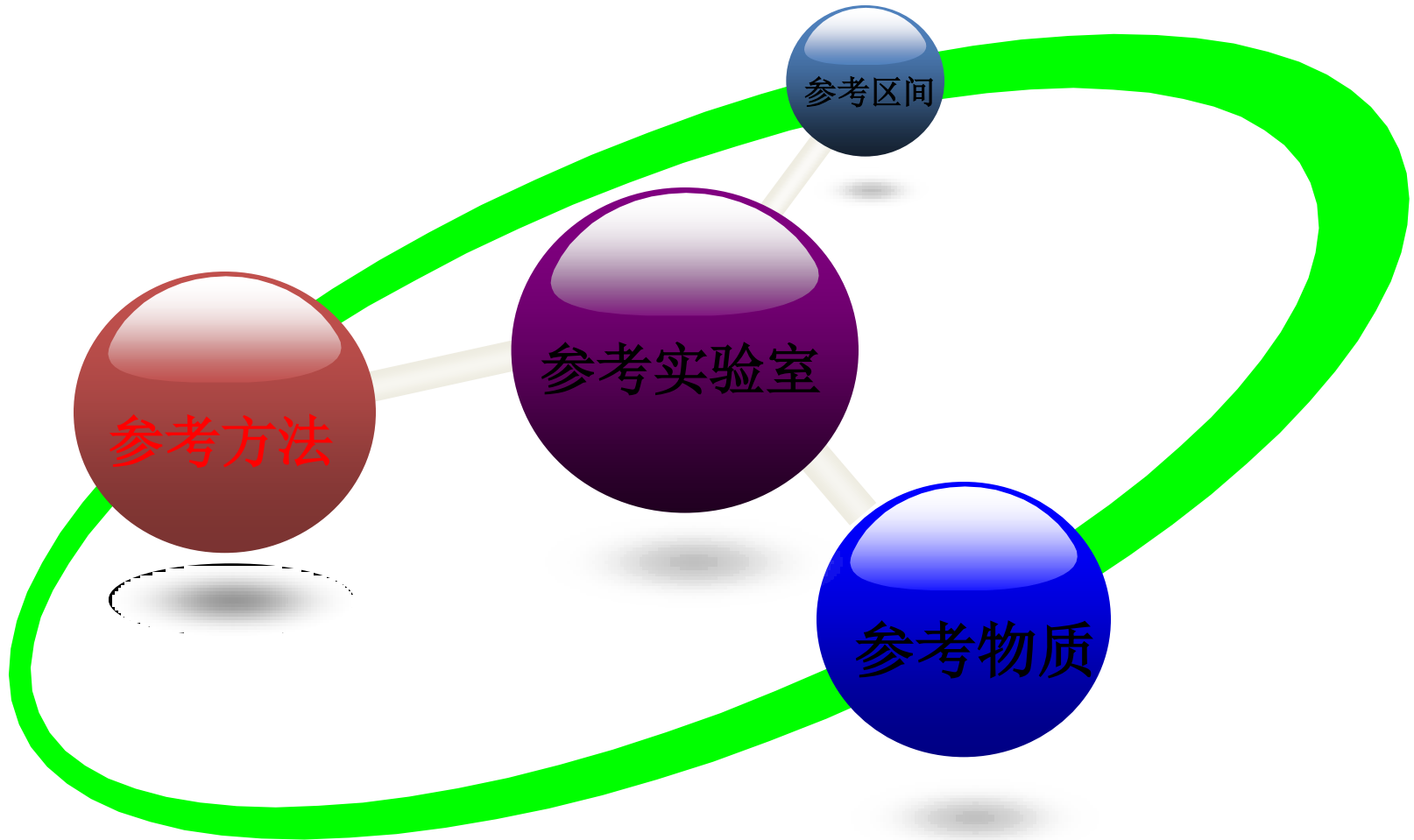
# 提 纲

- 临床免疫学检验
- 参考系统
- 量值溯源
  - ✓ ISO17511-2003
  - ✓ ISO 18153-2003
  - ✓ ISO/DIS 17511-2019
  - ✓ ISO/DIS 21151:2019
- 不确定度

# 一、背景

- 度量衡
- 计 量
- 标准化
- 临床检验标准化
- CE与ISO

## 二、参考系统



# 三、量值溯源

- ISO17511-2003
- ISO 18153-2003
- ISO/DIS17511-2019
- ISO/DIS 21151:2019

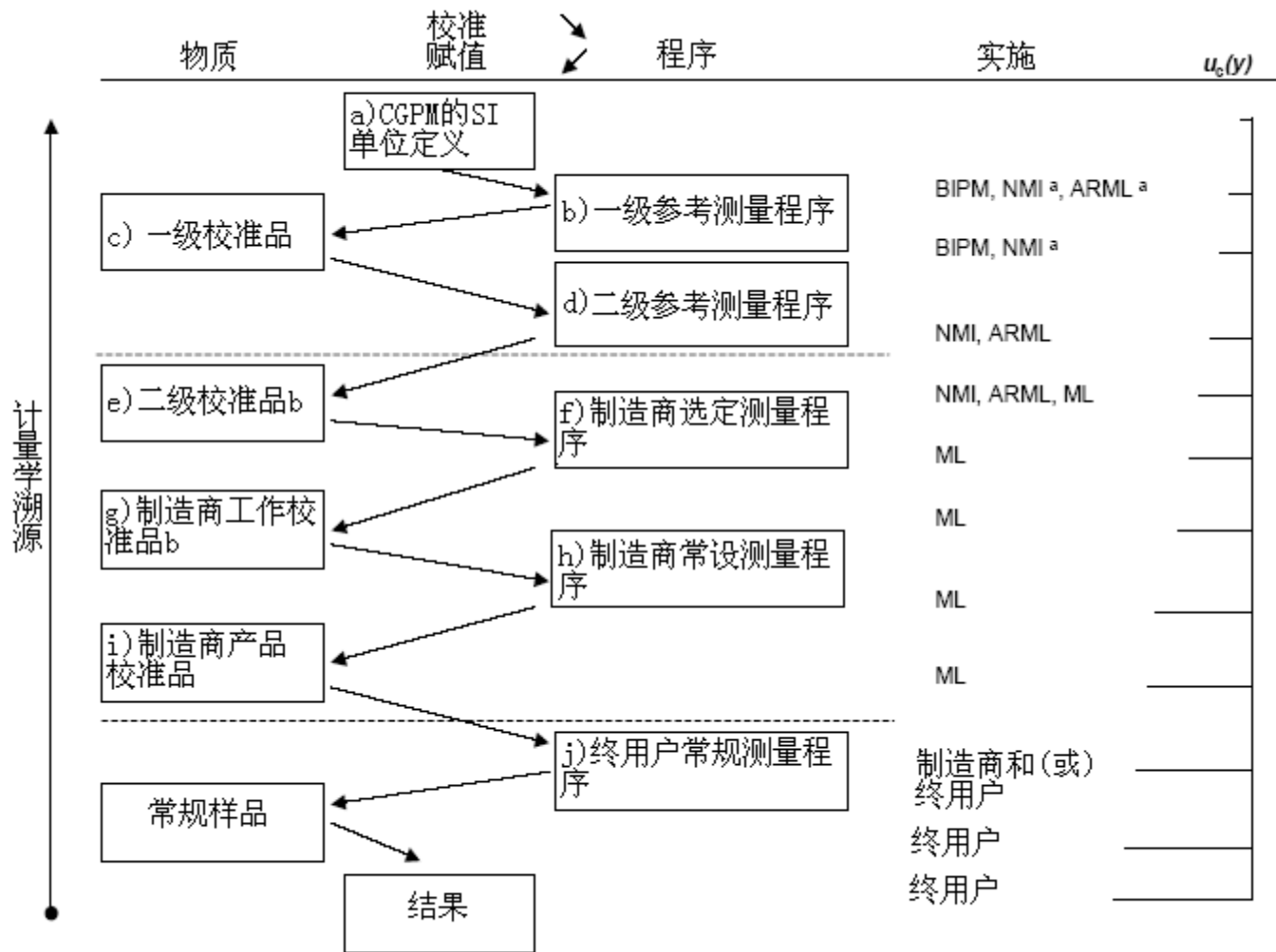
# ISO17511 : 2003

- ISO and CEN. In vitro diagnostic medical devices—Measurement of quantities in biological samples —Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. ISO17511(First edition) ,2003-08-15
- CNAS-GL18(IDT-ISO 17511:2003)量值溯源要求在医学测量领域的实施指南.  
2008年10月08日发布
- GB/T 21415-2008 体外诊断医疗器械—生物源性样品中量的测量—校准品和质控物质赋值的计量学溯源性 (ISO 17511:2003,IDT)

# ISO 18153:2003

- ISO and CEN. 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 18153 (First edition), 2003-08-15
- YY/T0638-2008 体外诊断医疗器械—生物源性样品中量的测量—校准品和质控物质中酶催化浓度赋值的计量学溯源性 (ISO18153:2003, IDT)

# ISO17511 : 2003

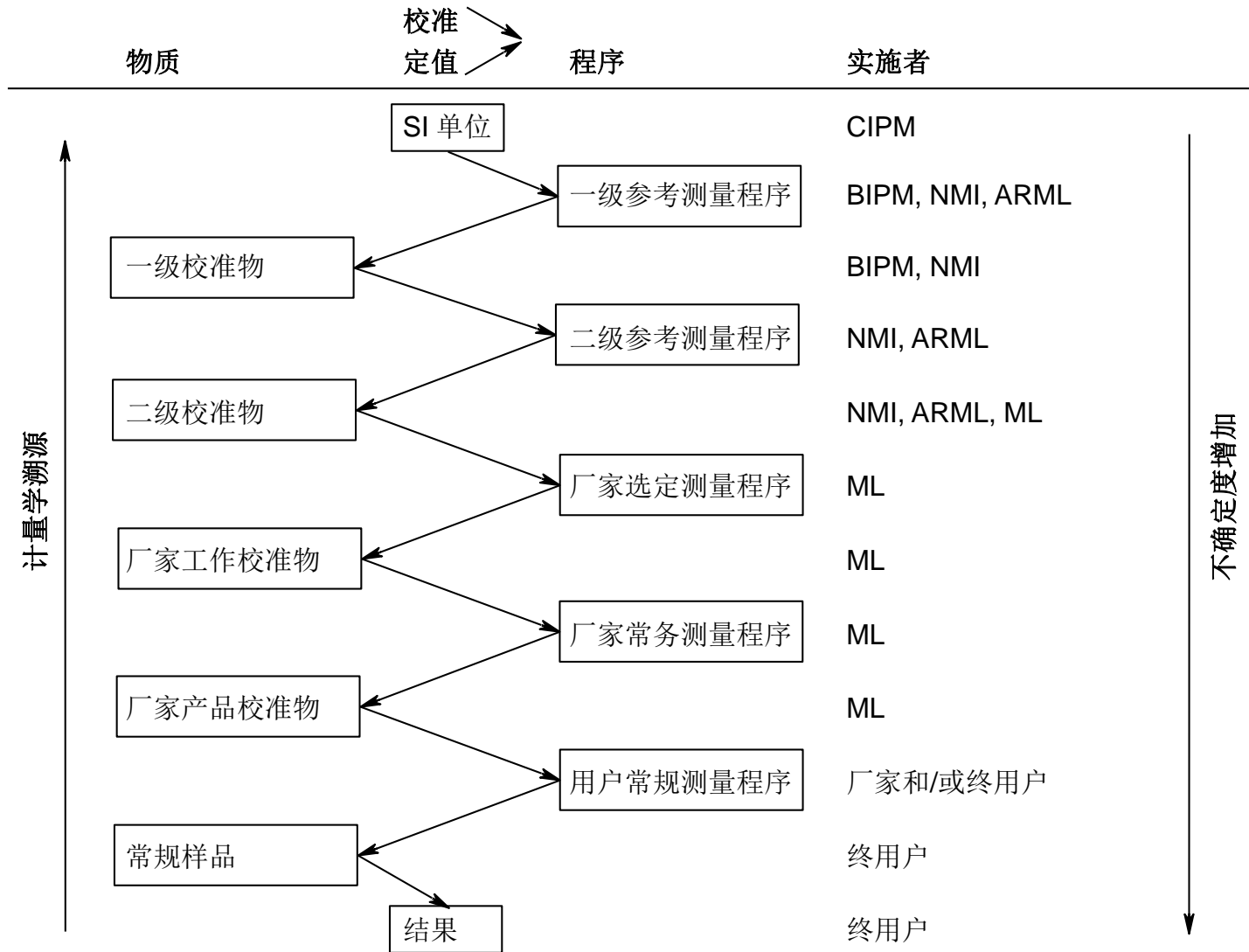




# 1

- 理想的溯源链，即溯源终点是SI单位。溯源至SI单位的前提是必须有一级参考测量方法、一级参考物质和二级参考测量方法。
- ✓ 目前国际上临床检验项目不少于1000个，能溯源至SI单位的只有25~30个，它们主要是一些化学定义明确的小分子化合物，包括电解质类物质(如钾、钠、氯、镁、钙、锂离子等)、代谢物类物质(如胆固醇、甘油三酯、葡萄糖、肌酐、尿酸、尿素等)和某些甾体类激素及甲状腺激素。
- ✓ 涵盖大部份生化常规测定项目。
- ✓ 通过努力，完全有可能使检验结果准确一致。

# 1

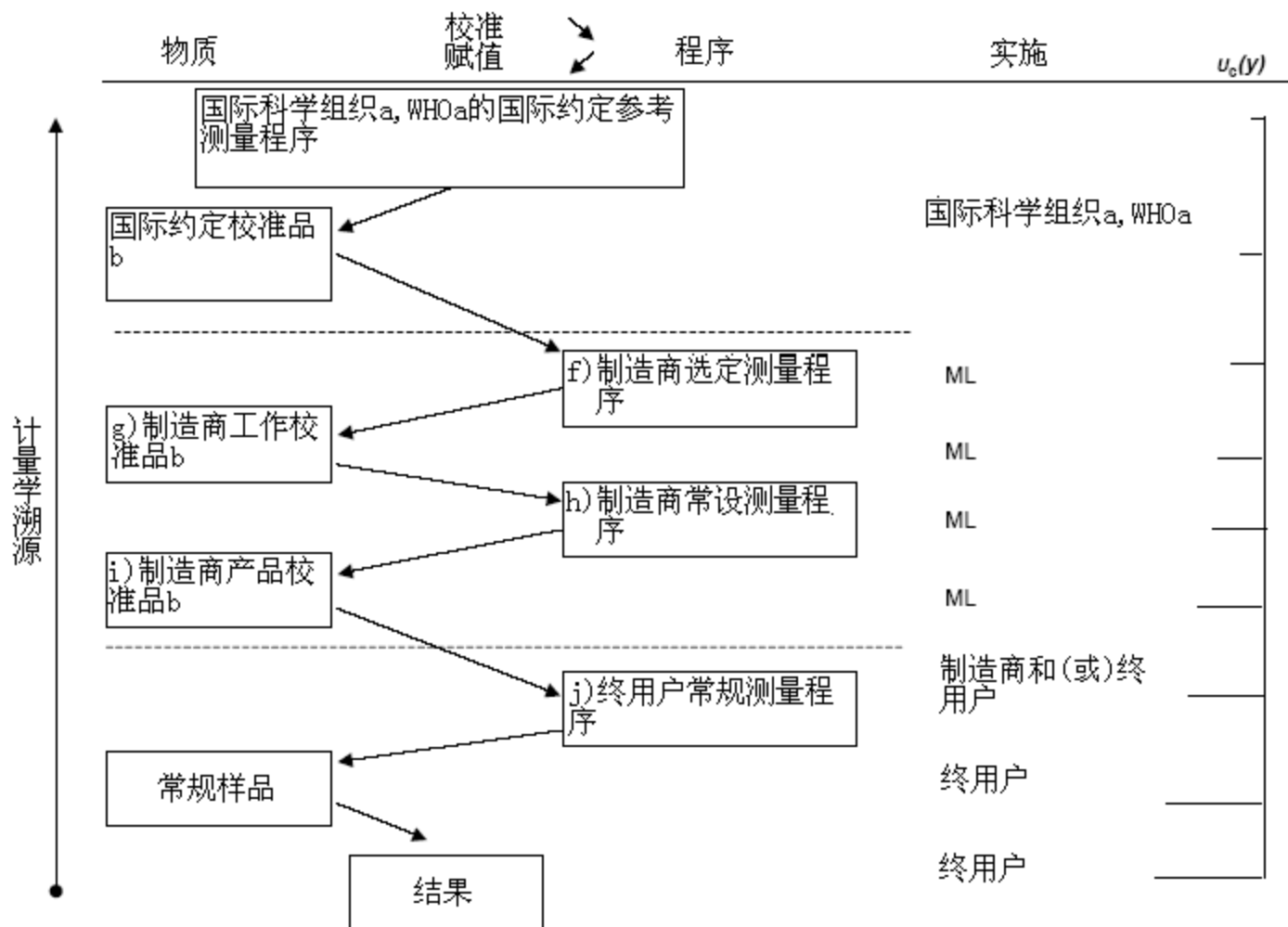


缩写：ARML，经认可的参考测量实验室(可以是独立的或厂家的实验室)；BIPM，国际计量局；CIPM，国际计量大会；ML，厂家实验室；NMI，国家计量机构。

# 2

- 有国际约定参考测量程序（非一级）和国际约定校准品，不能在计量上溯源至SI的情况
- 适用于含有如血红蛋白A1c这类成分的量。

# 2



# 3

- 有一种国际约定参考测量程序，无国际约定校准物质，约30种检验指标属于这种情况，如ICSH制定的血球测量方法、以及一些血凝固子和HDL-胆固醇等。
- 通过努力，有可能使检验结果准确一致。

# 3

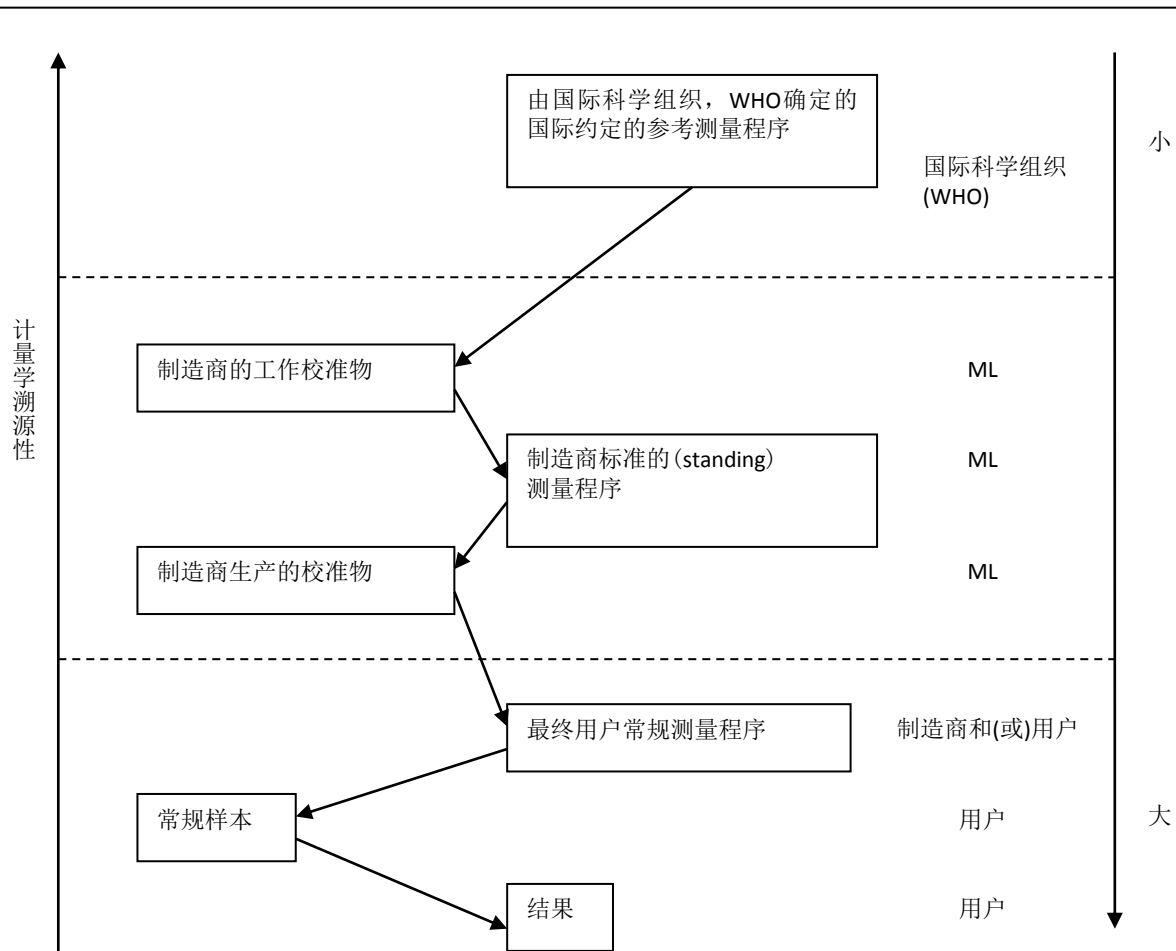
材料

校准物质的确定

程序

执行者

不确定度

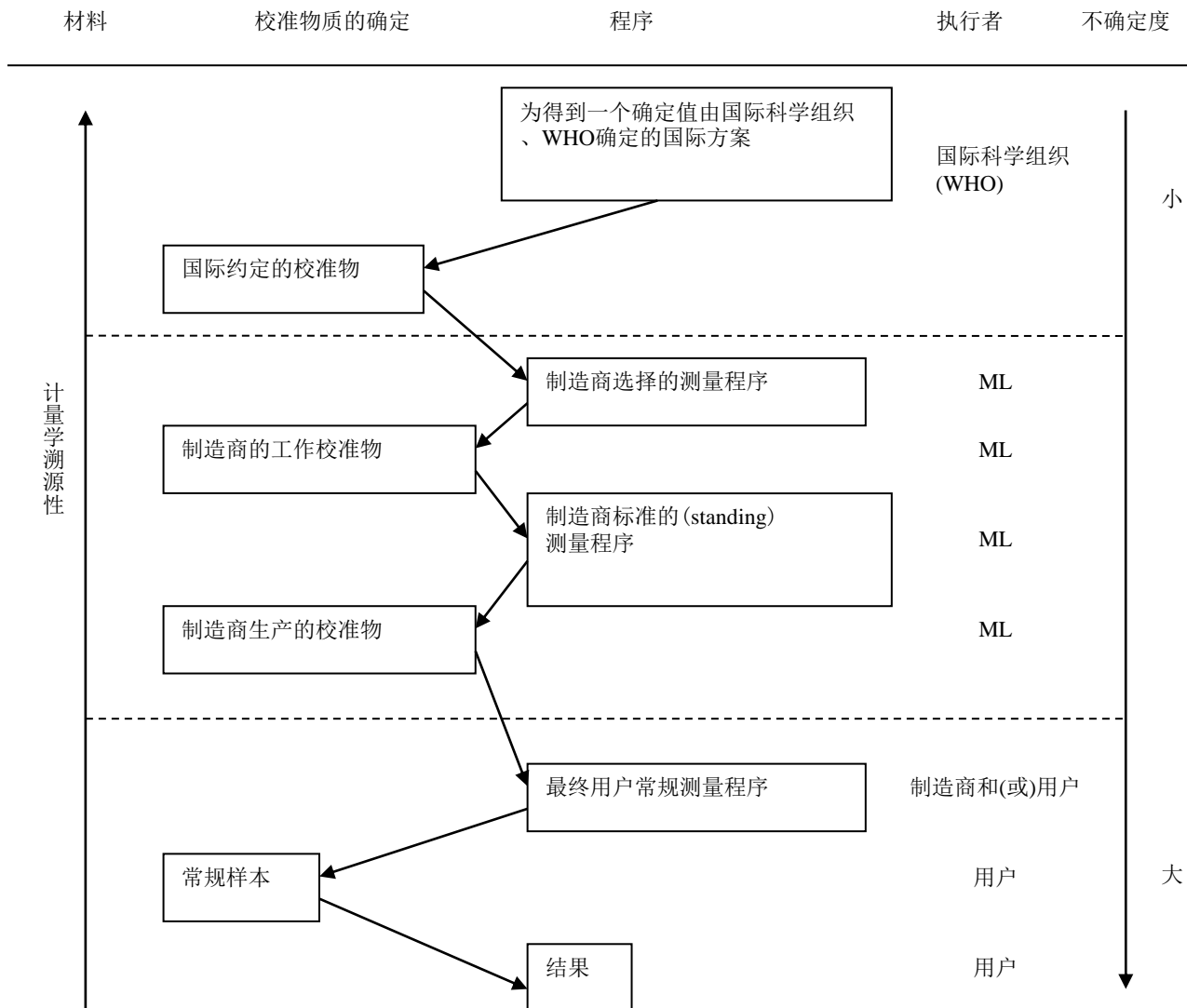


校准体系和溯源到国际约定的参考测量程序(无国际约定的校准物)的计量学溯源图

# 4

- 有国际约定校准品（非一级）及定值方案，但无国际约定参考测量方法，不能在计量上溯源至SI 单位。
- ✓ 属于这种情况的检验项目超过300种；如某些B 型肝炎表面抗原（ad 亚型）和绒毛膜促性腺激素及其抗体这类组分的量等蛋白激素、抗体、肿瘤标记物等。
- ✓ 既使通过努力，使检验结果准确一致也不容易。原因涉及抗原的结构和抗原抗体作用位点，抗体的来源和种类（单、多克隆）。
- ✓ 厂家必须要保证每一测量体系内结果的一致和准确。

# 4



校准体系和溯源到国际约定的校准物（无国际约定的参考测量程序）的计量学溯源图



# 5

- 既无参考测量程序，也无用于校准的考物质，厂家建立“内部”测量程序和校准物为其产品校准物定值。
- ✓ 如纤维蛋白降解产物（D-二聚体）、肿瘤标记物如癌抗原125（CA125）、衣原体抗体等某些肿瘤标记物和抗体超过300种。
- ✓ 通过努力，结果也暂无法准确一致。

# 5

材料

校准物质的确定

程序

执行者

不确定度

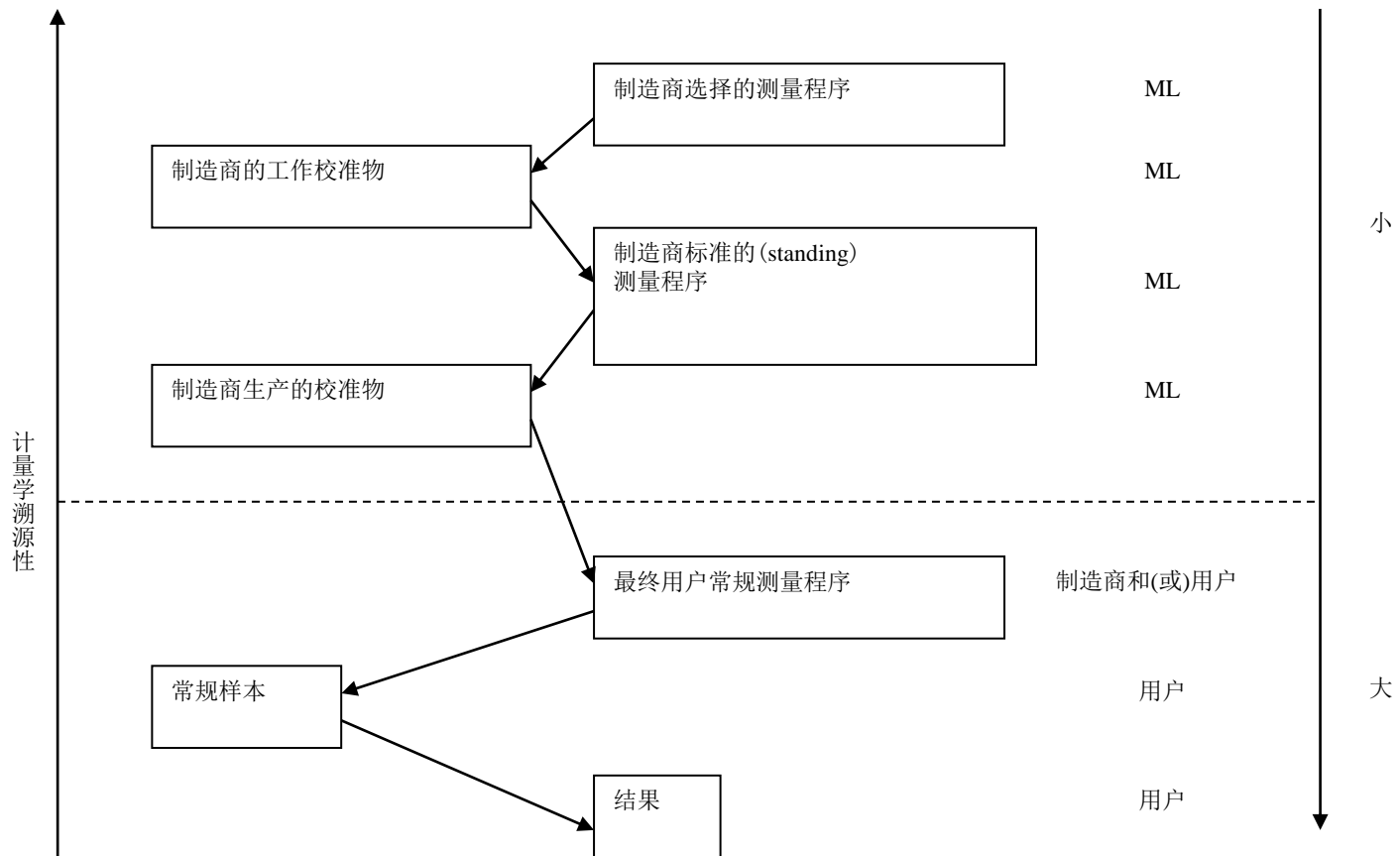
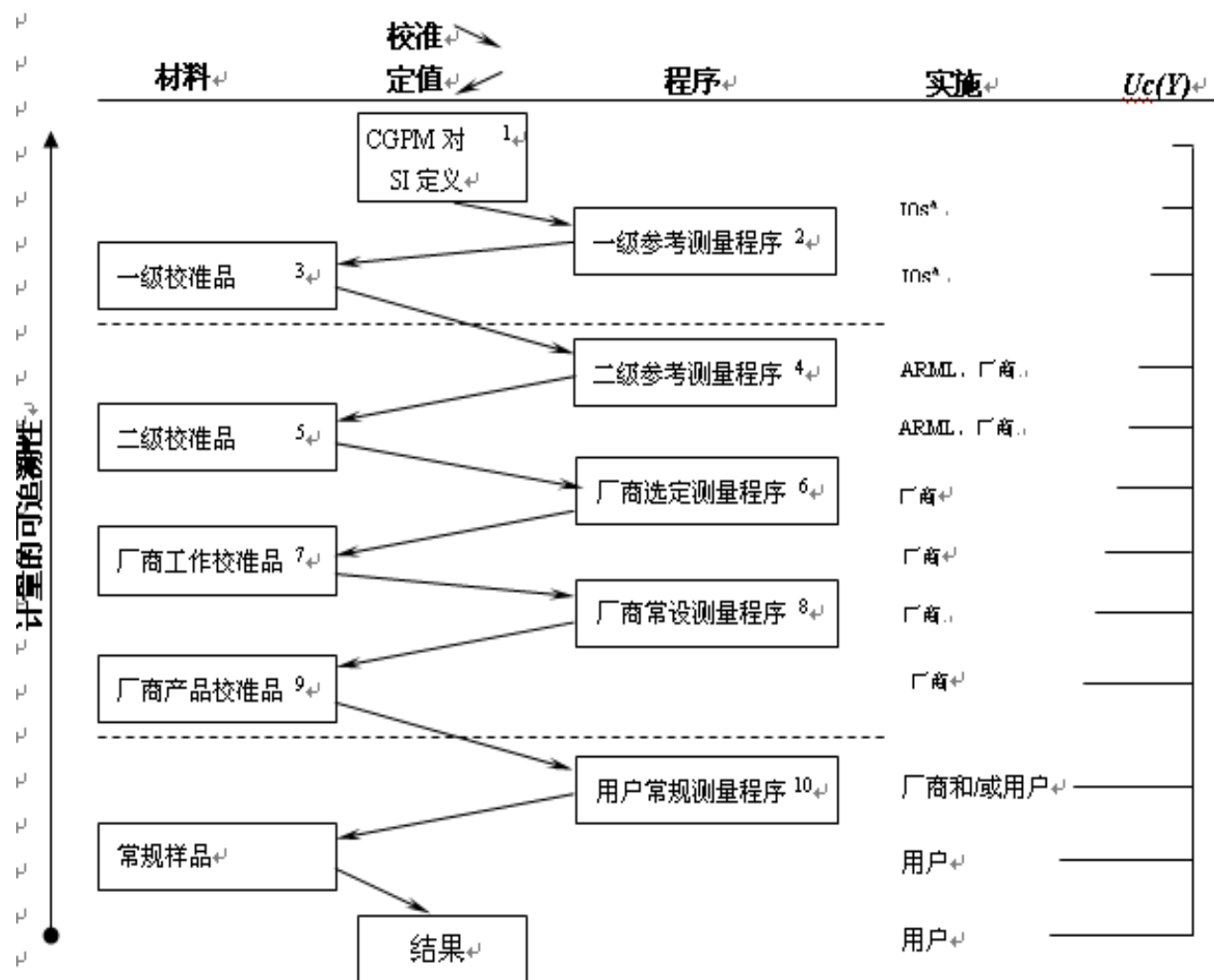
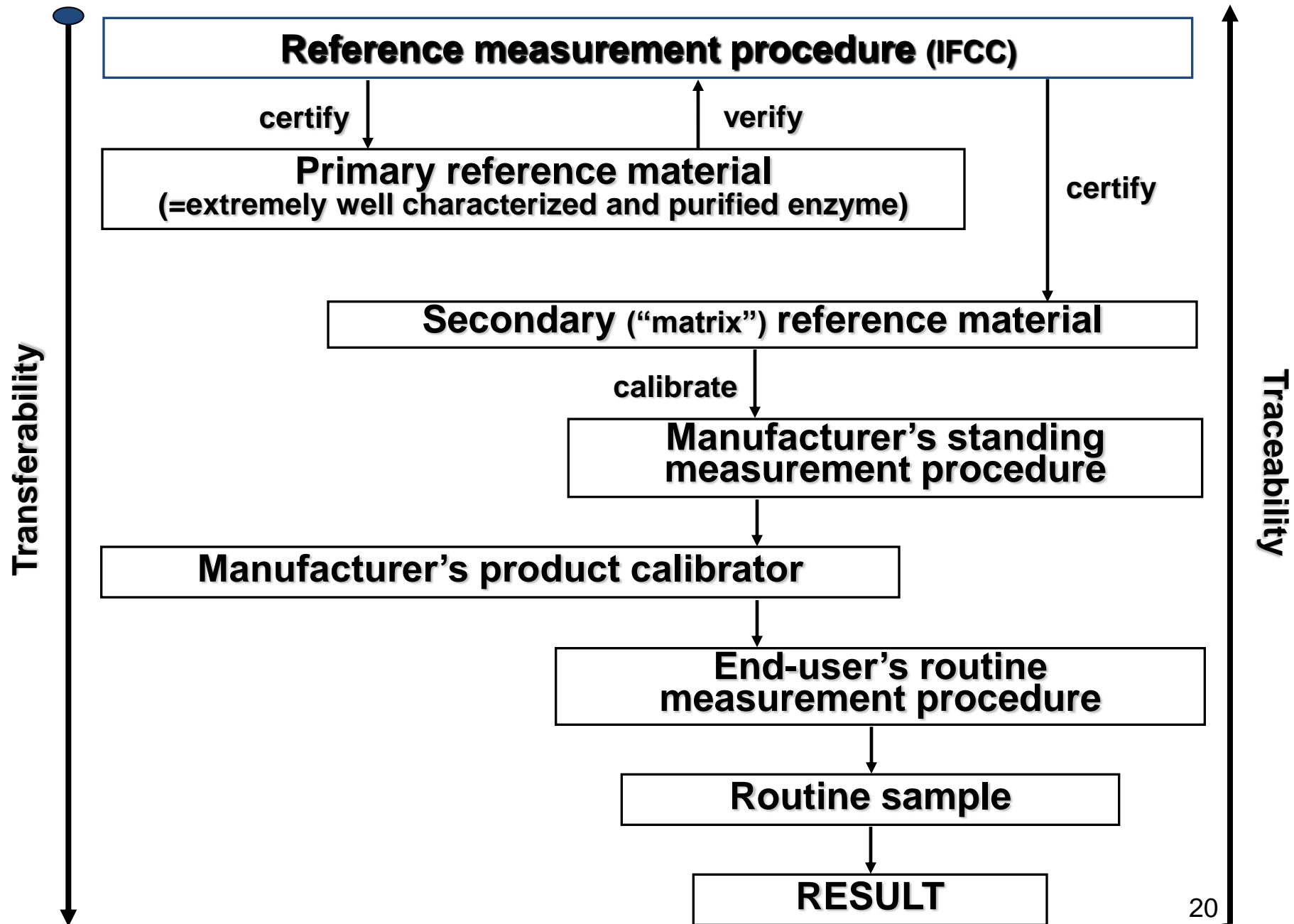


图27-8 校准体系和溯源到制造商选择的测量程序的计量学溯源性

# ISO 18153



ISO 18153 完整校准等级和溯源图



# ISO17511 (second edition)

- ✓ 《国际计量学基本词汇和通用术语》（VIM）、《测量不确定度表示指南》（GUM）等文件相继修订发布，这些文件是计量学研究的基础性、指南性文件；
- ✓ 2002年6月国际计量局（BIPM）、国际临床化学与检验医学联合会（IFCC）和国际实验室认可合作组织（ILAC）合作成立检验医学溯源联合委员会（JCTLM）。  
JCTLM自成立以来，认可、发布了一批参考测量程序、参考物质和参考测量实验室，参考测量系统的建立完善对临床检验量值溯源实质性开展工作提供了必要条件；
- ✓ 自2003年开始，由国际临床化学联合会(IFCC)主办、德国临床化学和实验医学协会(DGKL)承办的国际医学参考实验室比对（IFCC-RELA)活动的开展，为实验室运行的参考测量程序的质量状况提供了评价平台；
- ✓ 近年来，国际学术机构提出“检验结果一致化（harmonization）”的新概念和相应技术途径，这对临床检验标准化的理念进行了进一步拓宽和延伸。

# 修订过程

- ISO/TC212第2工作组2012年3月在比利时吉尔市（Geel）召开的工作组会议上首次提出对ISO17511进行修订
- 2012年8月22日～8月24日ISO/TC212第十八届年会在德国  
WG2是本次会议的焦点。工作组讨论了ISO17511的修订工作。
- 2013年2次工作组会议（1月亚特兰大WG2正式会议、8月休斯顿与CLSI C59的联合会议）
- 2013年11月19日～21日，ISO/TC212第19届年会，新加坡  
讨论了17511草案（第1稿，不完整）
- 2014年4月28日～30日，WG2工作组会议，法国巴黎  
讨论了草案（第2稿，不完整）
- 2014年10月13日～17日，ISO/TC212第20届年会，加拿大多伦多  
讨论了草案（第3稿,较完整的版本）
- 2015年4月芝加哥工作组会议（第4稿,较完整的版本）
- 2015年11月10~13日比利时吉尔市（Geel）第21届年会（第5稿,较完整的版本）
- .....
- 2019年3月 ISO/DIS 17511 版（Voting begins on: 2019-03-14，Voting terminates on: 2019-06-06）

# 修订过程

- 扩展ISO 17511的适用范围，从校准品和正确度控制物质的溯源要求扩展到病人样本赋值的溯源性要求。
- 要强调校准等级中的二级校准品、制造商工作校准品、制造商产品校准品互换性的重要性。
- 对那些没有参考测量程序的检验项目，定义“一致性”校准传递方案并建立相关要求。
- 将ISO 18153酶催化浓度赋值的计量学溯源性的重要概念整合到ISO 17511中。

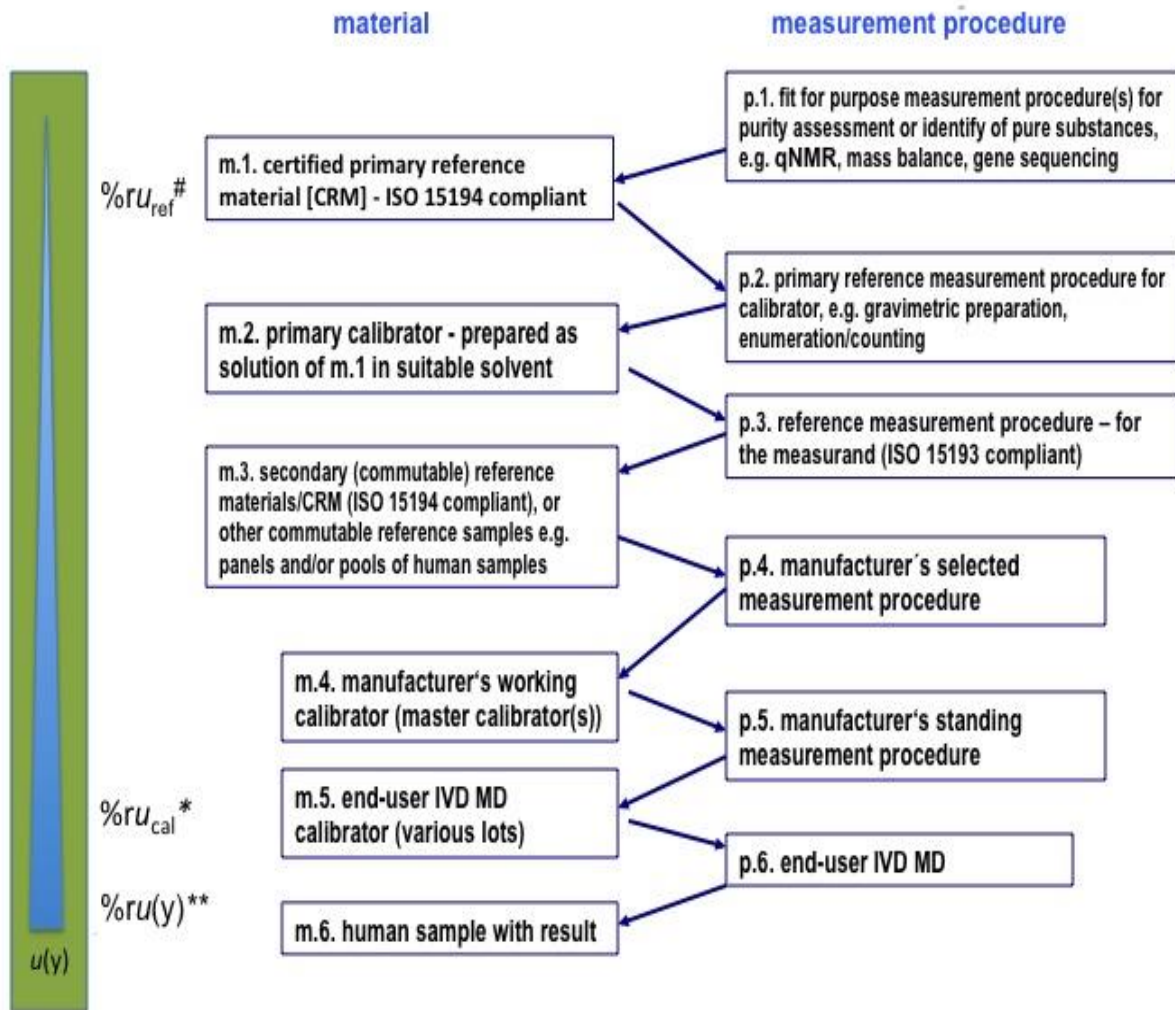
# ISO/DIS 17511:2019修改主要内容

- 修改点1: 标题和范围
- 修改点2: 参考标准改用VIM 2008并删除ISO GUIDE 35:1989
- 修改点3: § 4修改
- 修改点4: § 5修改
- 修改点5: 添加了计量溯源校准等级的新模式（有关酶催化浓度测量的模式（以前在ISO18153: 2003谈及）
- 修改点6: § 3部分术语进行了重新定义，新增了部分术语

修改点1-5在DIS版的引言（Foreword）中进行了简要阐述



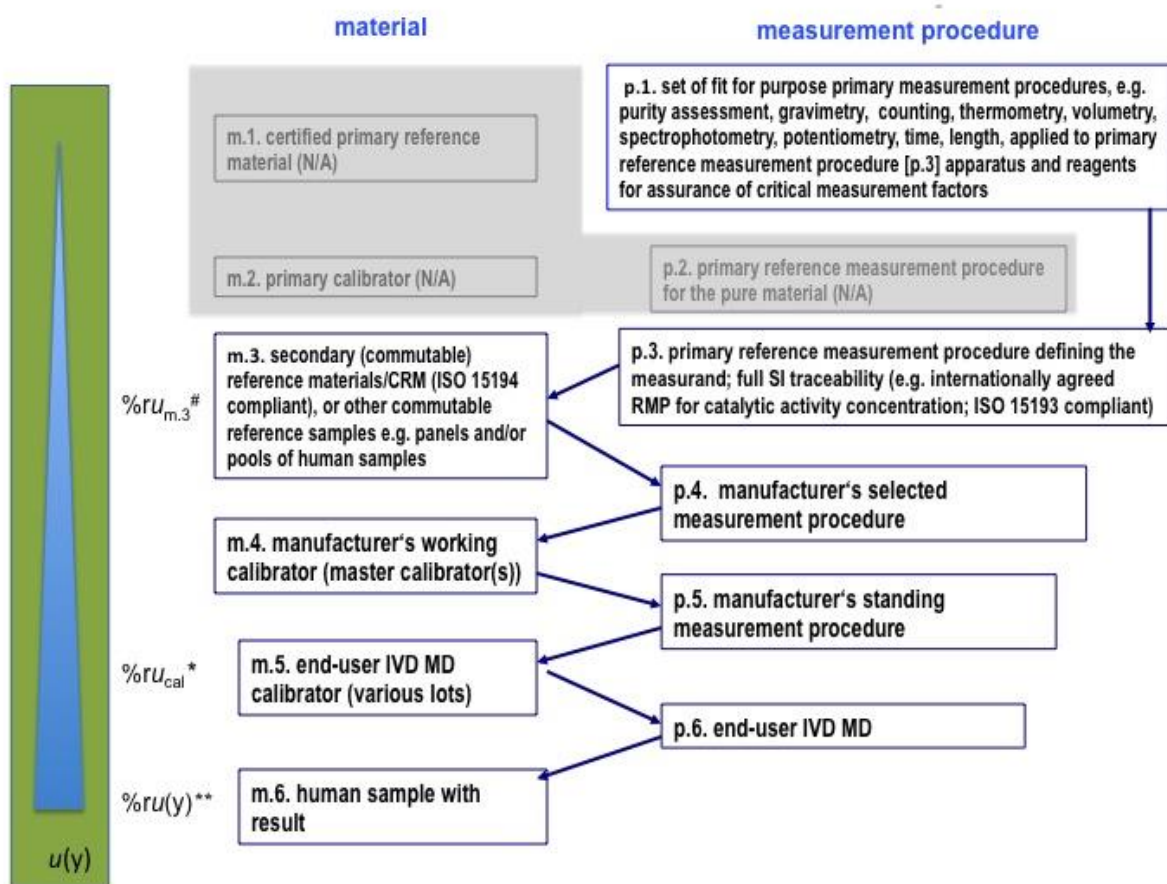
## 5. 2具有RMPs和一级RMs，溯源至SI



被测量的校准等级得到已有的RMPs (p. 3) 和一级RMs (图中m. 1, CRM) 支持并完全溯源到SI。

用p. 3为次级校准品 (m. 3) 赋值。

## 5.3 具有确定被测量的一级RMP，无一级RM，溯源至SI



- 图2叙述了具有确定被测量的一级RMP (p. 3) 测量溯源到SI。
- 对此类型的被测量没有真正意义的一级RMs。
- 某些酶的活性浓度量是这种类型校准等级的例子。

注：某些血液凝固因子也可以通过测量它们的催化浓度来检查，例如因子VIII。

修改2003版5.2模式，改用ISO 18153模式。校准等级中不存在一级RM。

2003版认为酶活性浓度测定具一级RMP和RM，只是不溯源到SI。

## 5.4 用于特定的一级校准品校准RMP确定的被测量

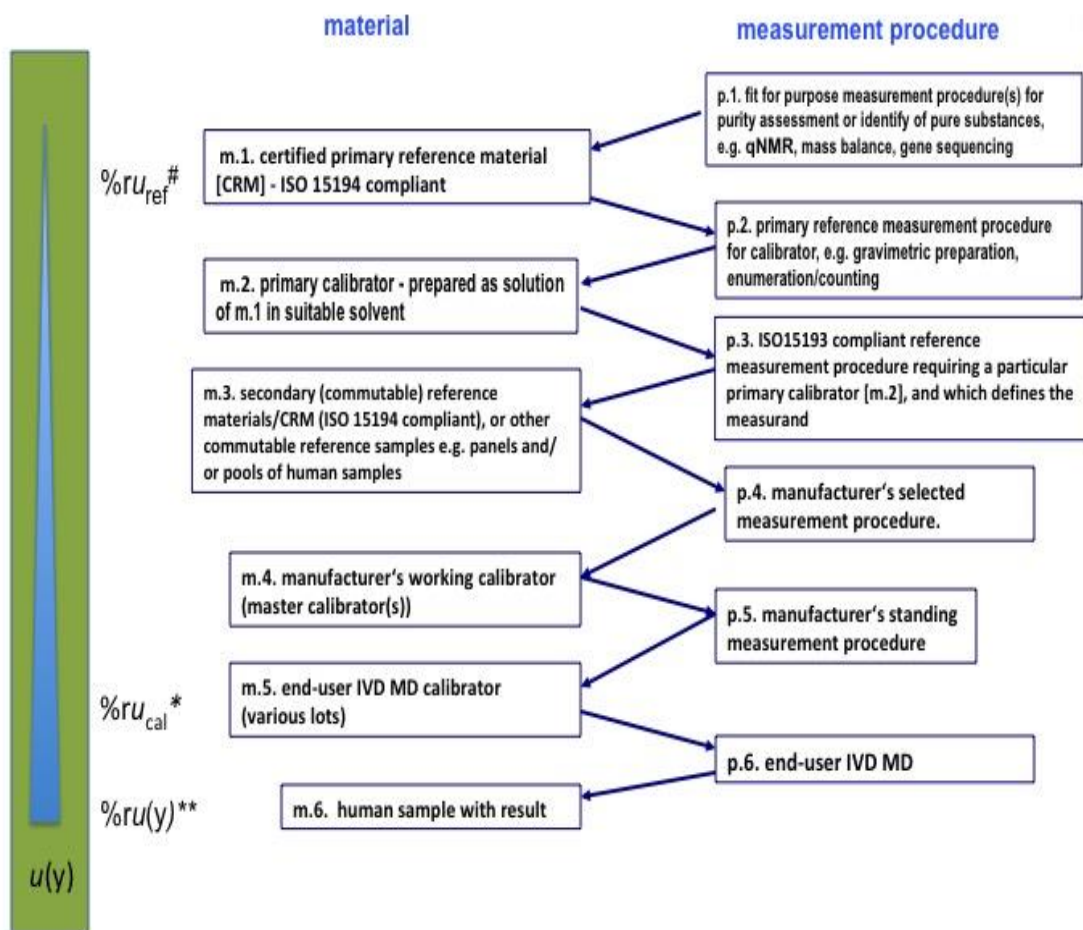


图3叙述了被测量由RMP确定，它被一个特定的一级校准品校准（溯源到SI）。

在这种情况下，RMP检出的是被测量的一个组分量（例如一个多肽片段或者一个位点）不是被测量的整个分子结构。

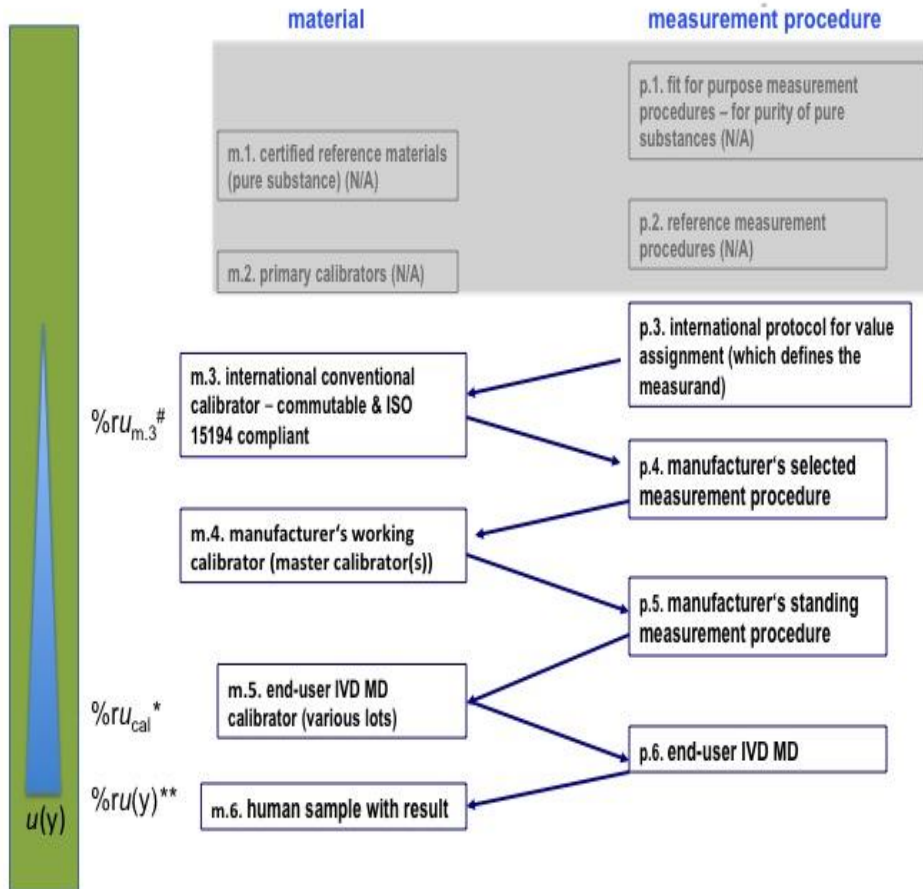
例1：IFCC的HbA1c参考测量系统；

例2：用匀相分析免疫法测定GRP时与分析物寡聚态相关。一种约定参考方法就是使用

GRP衍生的单个多肽。

5.4模式完全不同于2003版

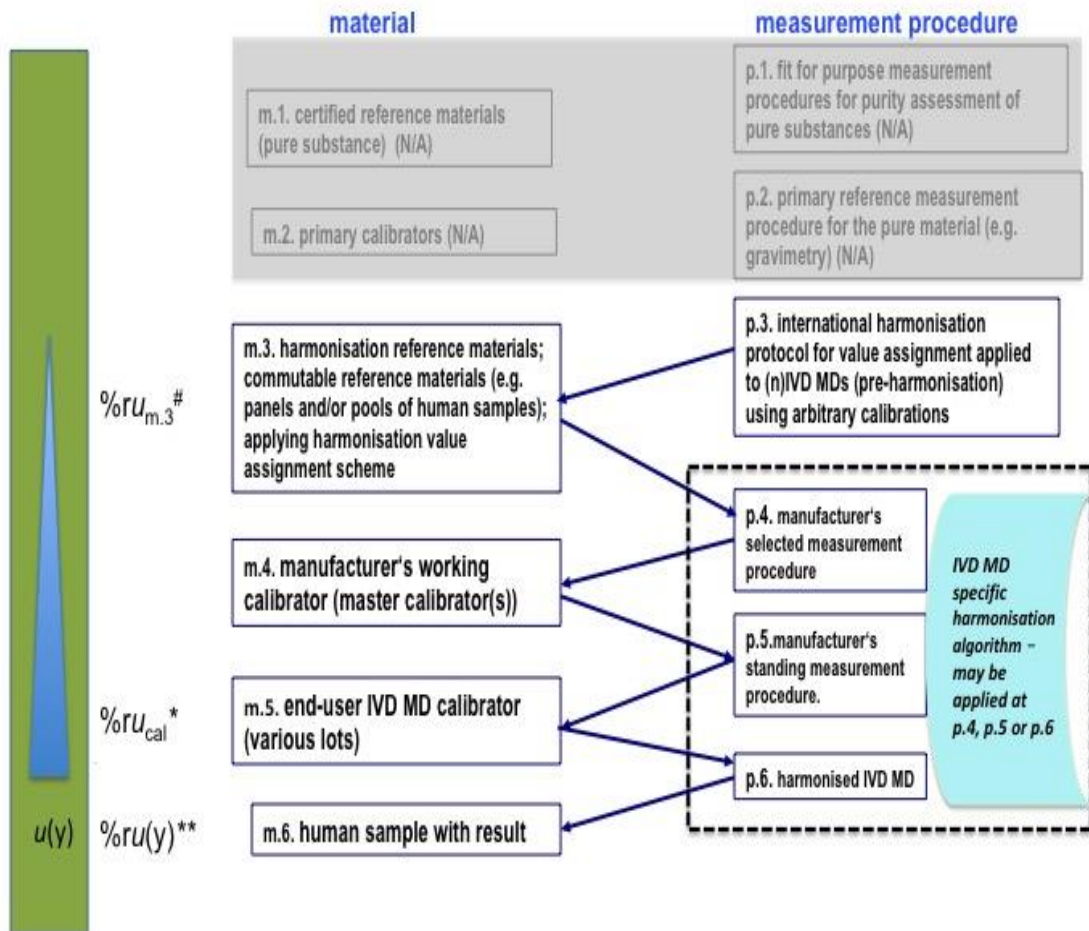
## 5.5 国际约定校准品确定的被测量(非SI单位)



- 图4叙述的校准等级只能用于具有确定的被测量 [m. 3] 国际约定校准品，它应符合 ISO 15194。
- 这类能够测量的量，没有RMPs [p. 2]，没有原级RMS [m. 1]，或者原级校准品 [m. 2]，以及不能溯源到SI。
- 对国际约定校准品 [m. 3] 赋值是对被测量的一个人为约定的数值，它是由一个国际上达成共识的赋值方案 [p. 3] 给出的量值。方案包含特定被测量最高等级的计量学溯源。

主要针对WHO制备的一系列标准物质。基本与2003稿相类似

## 5.6 国际一致化支持的计量溯源



- 图5所述的校准等级只能应用于被一个国际一致化方案所确定的人体样本中的被测量。
- 没有国际公认的RMPs，没有一级RMs。没有约定的RMPs或者RMs，以及没有计量溯源到SI。
- 可以在ISO 21151找到有关在计量溯源校准等级使用和应用一致性方案的详细情况。

这是一类与2003版不同，新的校准等级类型。



## 5.7 被测量的计量溯源只到制造商的内部人为确定的RMS

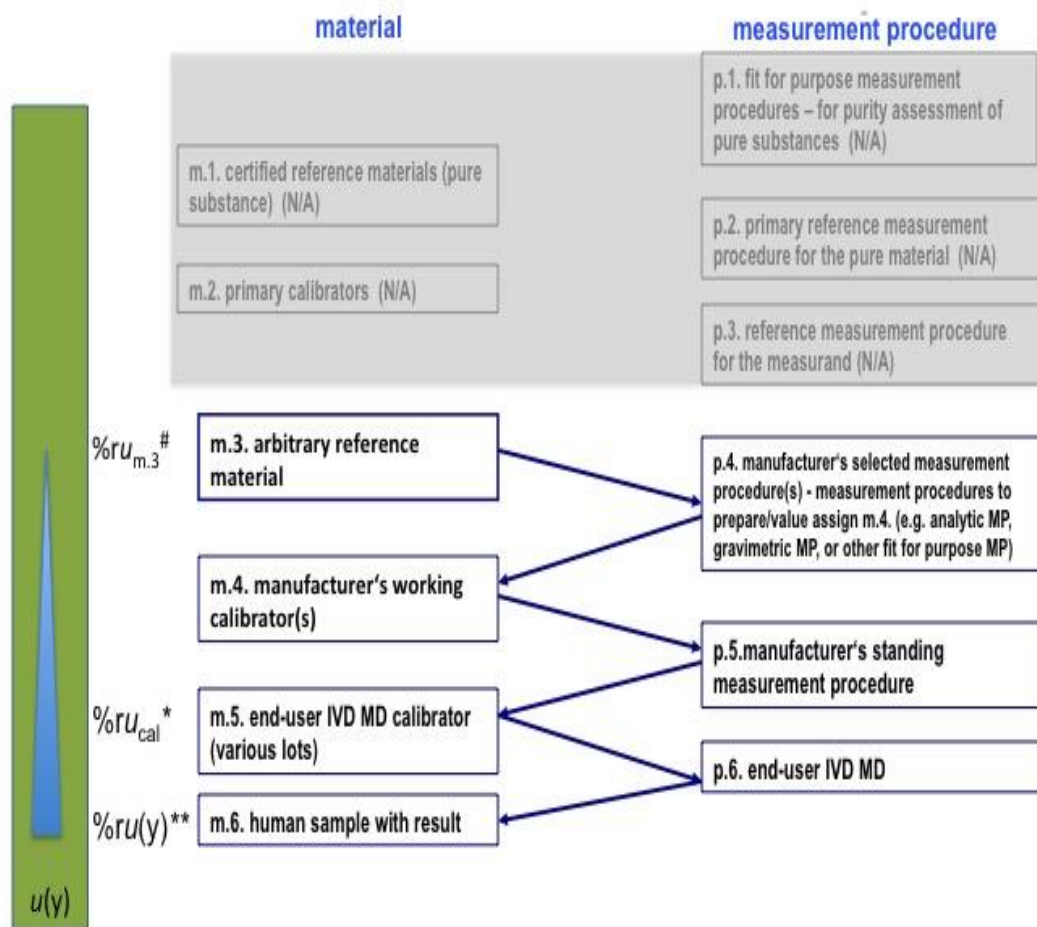


图6叙述的校准等级只能应用到:

- 被测量的计量溯源只到制造商的内部人为确定的RMS [m. 3],
- 对某些被测量, 没有有证的纯RMs [m. 1], 没有原级校准品 [m. 2], 没有RMPs [p. 3], 没有一致性的方案, 以及没有溯源到SI。

基本与2003稿相类似

**In vitro diagnostic medical devices— Measurement of quantities in samples of biological origin — Requirements for international harmonization protocols establishing metrological traceability of values assigned to calibrators and human samples**

**体外诊断医疗器械-生物样本中量的测量-为校准品和人样本赋值的计量溯源性建立国际一致化程序要求**

**ISO/DIS 21151:2019(E)**

(Voting begins on: 2019-03-13 , Voting terminates on:  
2019-06-05 )

# Contents

**Foreword**

**Introduction**

**1** Scope

**2** Normative references

**3** Terms and definitions

**4** Abbreviated terms and symbols

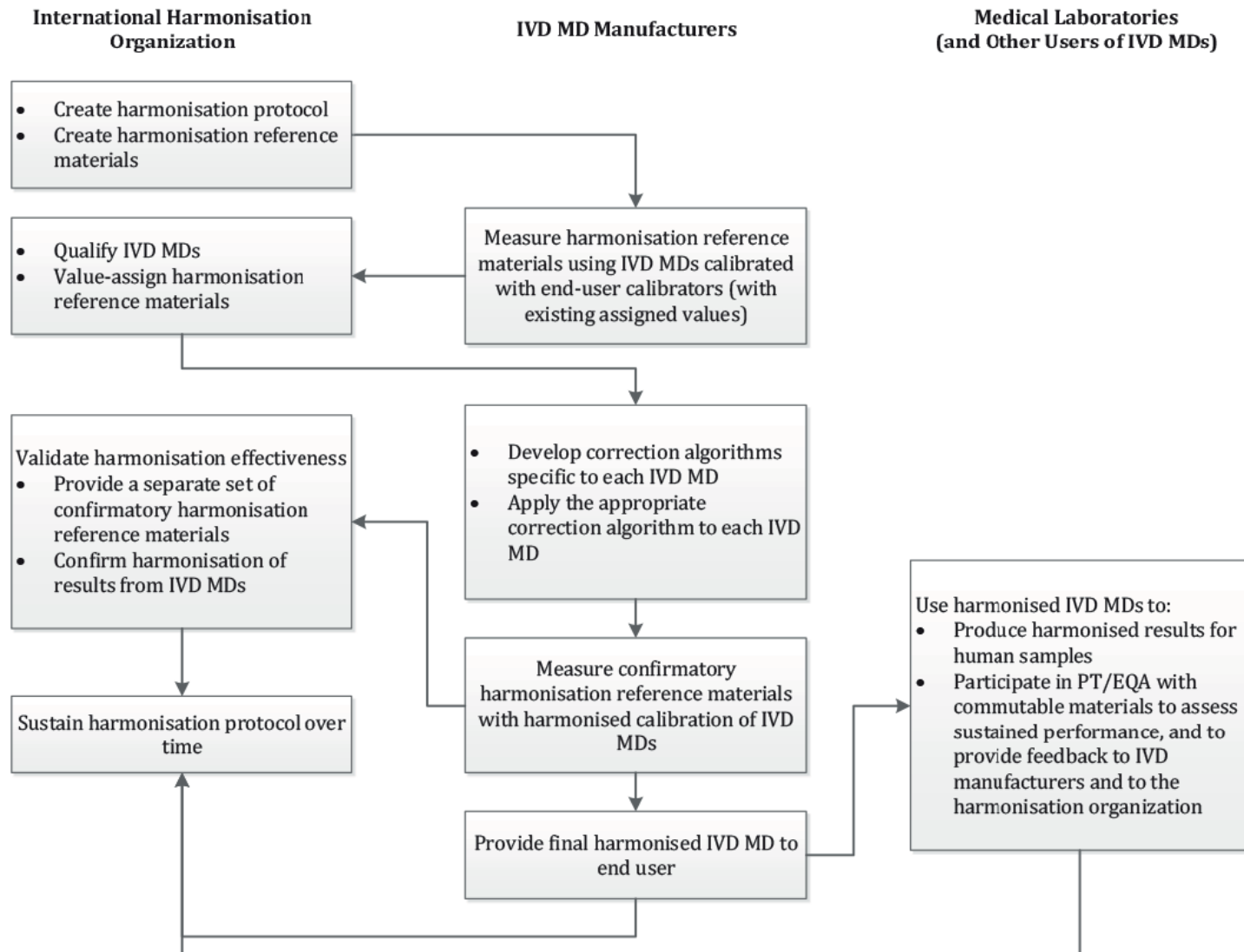
**5 Requirements for a harmonization protocol**

**6** Information on metrological traceability to be  
provided in instructions for use

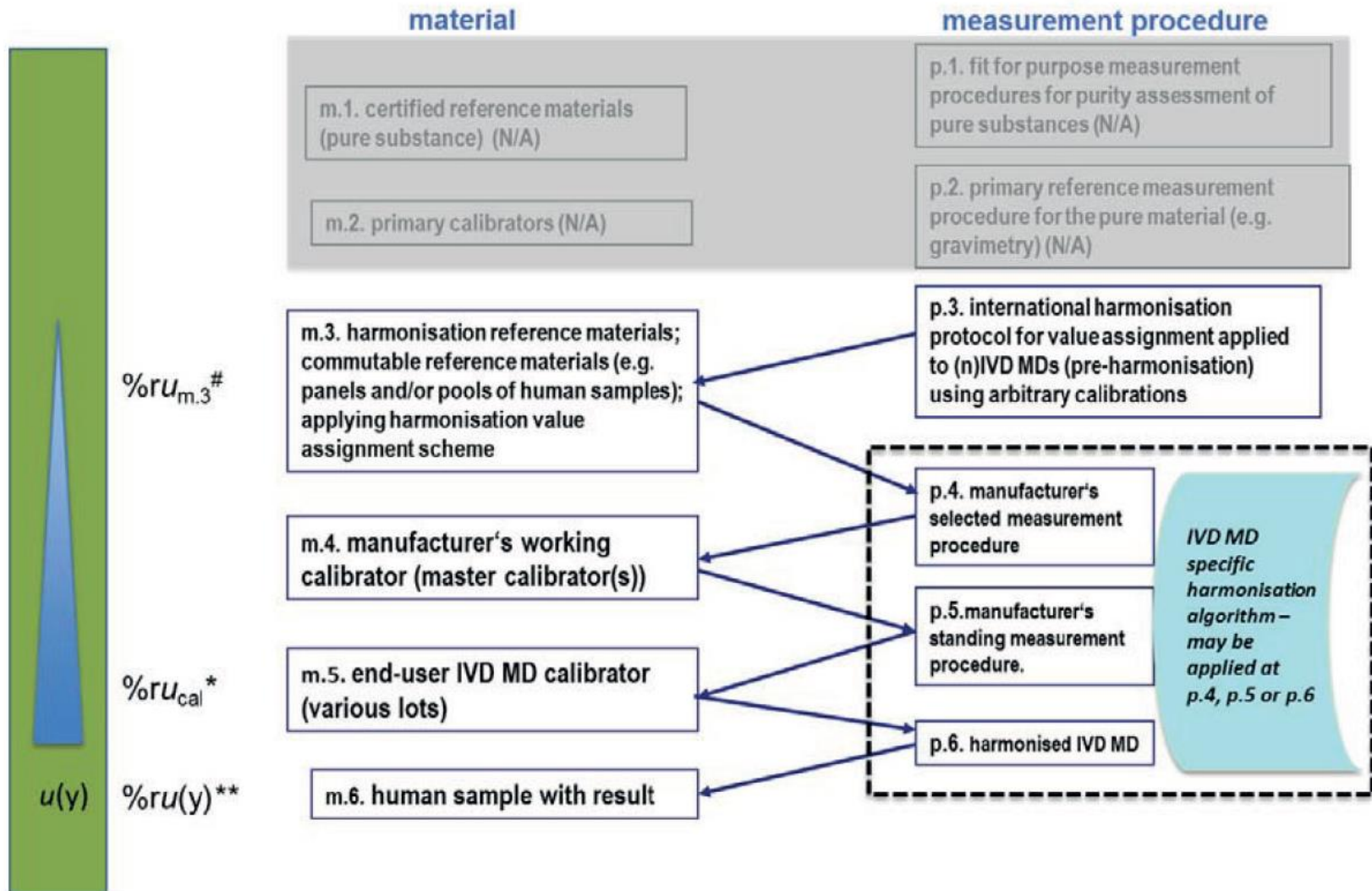
**Annex A** Worked example of a harmonization protocol



# 5. Requirements for a harmonization protocol



**Fig1 Flowchart for steps in a harmonization protocol**



**Figure 2 Calibration Hierarchy- Measurand defined by international harmonisation protocol[no CRM; not traceable to SI].Materials[m.1, m.2], MPs[p.1, p.2] are not applicable.**

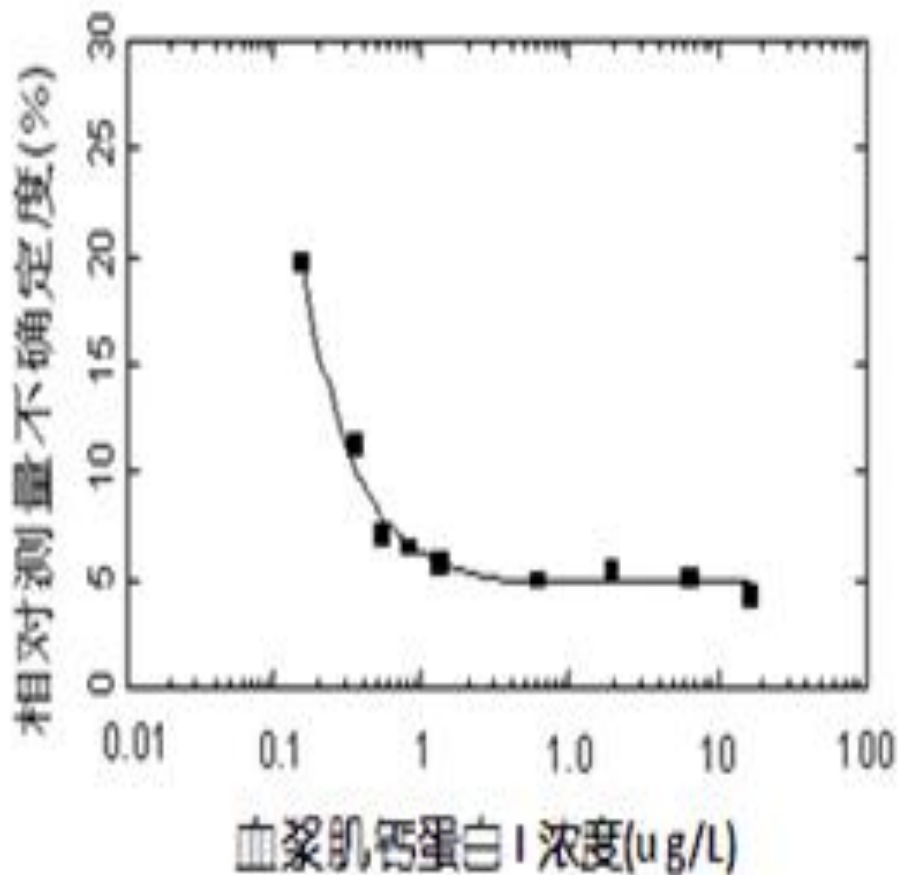
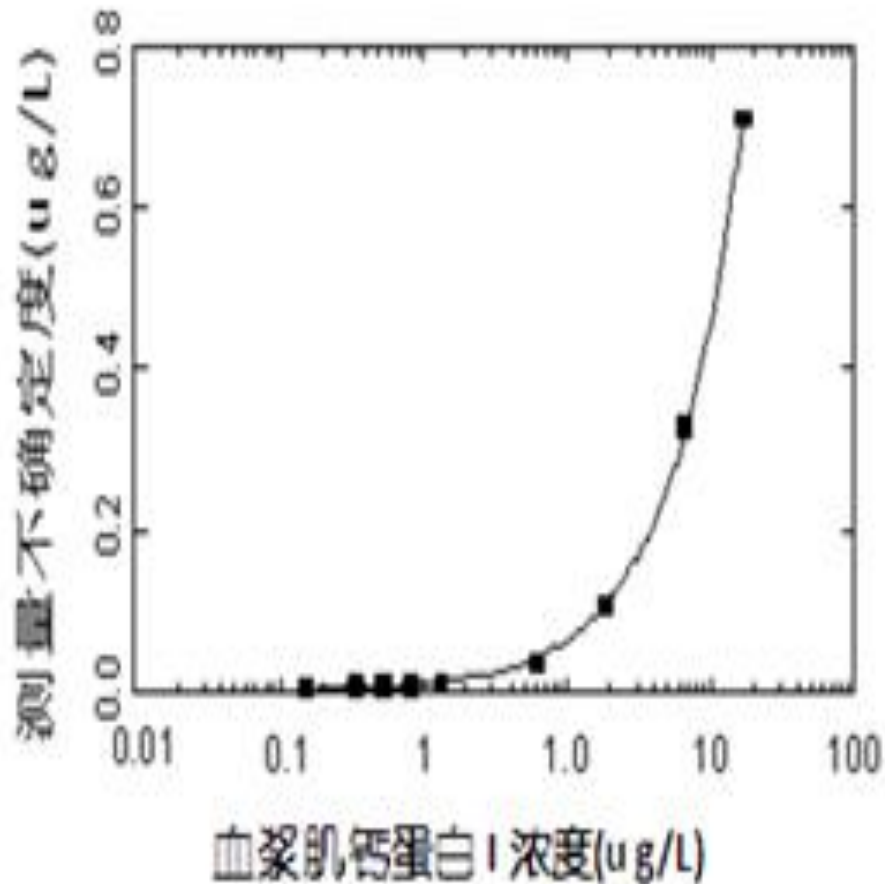
## 四、不确定度

- 误差
- 不确定评定背景
- 不确定评定方法
- 医学实验室不确定度评定方法
- 医学实验室不确定度评定作用

# 医学实验室测量不确定度评估的作用

- Utility for laboratory
  - 用于验证检验方法，是否满足目标不确定度，改进测量质量
  - 用于判断不同方法差异的显著性,选择不确定度小的检验方法（产品）
- Utility for administrative department
  - 用于评价PT的结果
- Utility for patients
  - 用于判断不同实验室的显著性，选择不确定度小的实验室做检验

# 血浆肌钙蛋白I测量不确定度的分布



# 有待解决的问题

- 合格判断标准？
- 是对某个点和几个点进行评定，还是所有测量结果？
- 临床检验报告单有没有可能报告测量不确定度？

# 致 谢

北检所王军主任提供

ISO/DIS 17511:2019版和ISO/DIS 21151:2019版文件!