

doi: 10.11823/j.issn.1674-5795.2015.02.15

血沉标准物质不确定度分析

孙荣荣, 丁敏, 顾伟然, 陆逊, 肖瑶, 王鹏德

(上海市计量测试技术研究院, 上海 201203)

摘要: 临床血沉标准物质可以保证血沉测量结果在时间和空间上的准确性和可比性, 从而保证实现有效溯源。本文采用国际血液学标准委员会(ICSH)血沉参考方法对其进行定值, 并对血沉标准物质建立了一套合理完整的不确定度评定方案: 首先对标准物质不确定度的主要来源进行分析, 然后分别对标准物质均匀性、稳定性和定值过程引入的不确定度分量进行计算, 最后综合计算出血沉标准物质的不确定度。

关键词: 血沉; 不确定度; 均匀性; 稳定性

中图分类号: TB99; R446.11

文献标识码: A

文章编号: 1674-5795(2015)02-0058-04

Uncertainty Analysis for Reference Material of Erythrocyte Sedimentation Rate

SUN Rongrong, DING Min, GU Weiran, LU Xun, XIAO Yao, WANG Pengde

(Shanghai Institute of Measurement and Testing Technology, Shanghai 201203, China)

Abstract: Clinical reference material of erythrocyte sedimentation rate(ESR) can ensure the accuracy and comparability of ESR in time and space to realize its effective traceability. Reference method of International Council for Standardization in Haematology(ICSH) is used to define the ESR value. This paper establishes a complete and rational assessment scheme for uncertainty of ESR reference material. Firstly the main source that affects the uncertainty of reference material is analyzed, then the uncertainty component introduced by stability, homogeneity and value definition process of the reference material is calculated respectively, and finally the uncertainty of reference material is calculated synthetically.

Key words: erythrocyte sedimentation rate; uncertainty; homogeneity; stability

0 引言

红细胞沉降率, 是指红细胞在一定条件下沉降的速度^[1]。常以红细胞在第一小时末下沉的距离来表示。血沉是目前临床的常规检测指标, 应用广泛。临床实验室开展室内质量评价时, 因目前国内还没有血沉的标准物质, 只能使用昂贵、周期长的质控物, 有较大困难^[2-3]。在此背景下, 所研制的一套三种不同量值水平的临床血沉标准物质 RM₁, RM₂, RM₃ 已成为国家二级标准物质, 为评定血沉检测方法提供了依据。保证血沉测量结果在时间和空间上的准确性和可比性, 从而保证血沉实现有效溯源。

为了更合理、更科学地表示临床血沉标准物质的定值结果, 本文根据 JJG 1059-1999《测量不确定度评定与表示》建立了一套合理完整的血沉标准物质不确定

度的评定方案。

1 实验部分

甄选类人类血原料替代人血作为临床血沉标准物质的原料, 通过细胞提取分离技术、保养技术、细胞固化技术等加工技术, 模仿全血中纤维蛋白原和 α_1 , α_2 球蛋白作用, 分析影响血沉标准物质的多种因素, 最终确定其制备工艺, 研制成国内首创的一套三种水平临床血沉标准物质, 对其进行均匀性和稳定性检验, 由八家实验室包括医院临床检验实验室采用国际血液学标准委员会(ICSH)血沉检测参考方法——魏氏手工法协同定值^[4-8]。其具体操作如下:

Westergren-Katz 血沉管, 是一种厚壁、两端开口的玻璃管, 将血吸至干燥血沉管的“0”刻度处并垂直置于血沉架上, 在 18~25℃准确观察 1 h, 读取红细胞下沉的长度 mm 数。结果可表示为: ESR(Westergren) = γ mm/h。

2 不确定度评定

临床血沉标准物质的不确定度来源主要考虑为均

收稿日期: 2014-10-17; 修回日期: 2014-12-18

基金项目: 上海市质量技术监督局公益性科研项目(2011-07)

作者简介: 孙荣荣(1981-), 女, 高级工程师, 博士, 从事医学计量工作。

匀性、稳定性和定值过程引入。

2.1 标准物质的不均匀性引入的不确定度 u_{rm}

按照 JJG 1343 – 2012《标准物质定值的通用原则及统计学原理》均匀性检验要求，用方差分析法对该套标准物质均匀性进行评价。具体方法为：随机抽取 m 瓶样本混合在一起，从中取样对其测量 m 次得 x_i ，计算组内差方和，另随机抽取 n 瓶样本，对每瓶测量一次得 y_i ，计算组间差方和，在此 $m = 10, n = 15$ 。

标准物质的不均匀性引入的不确定度 u_{rm} 计算见公式(1)，有

$$u_{\text{rm}} = s_{\text{rm}} = \sqrt{\frac{1}{n}(\frac{Q_1}{\nu_1} - \frac{Q_2}{\nu_2})}$$
 (1)

式中： s_{rm} 为瓶间标准偏差； n 为组内测量次数； $\nu_1 = n - 1$ (组间自由度)， $\nu_2 = m - 1$ (组内自由度)； Q_1, Q_2 分别为组间差方和以及组内差方和。计算 Q_1, Q_2 的公式为

$$Q_1 = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2$$
 (2)

$$Q_2 = \sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})^2$$
 (3)

式中： x_i 为组内测量值； y_i 为组间测量值。

以临床血沉标准物质 RM₂ (定值结果 $y = 61.42$ mm/h) 为例，计算其不均匀性引起的不确定度。

$$u_{\text{rm}}(\text{RM}_2) = \sqrt{s_{\text{rm}}^2} = \sqrt{\frac{1}{n}(\frac{Q_1}{\nu_1} - \frac{Q_2}{\nu_2})} = \sqrt{\frac{1}{10} \times (\frac{47.19}{14} - \frac{16.17}{9})} = 0.397 \text{ mm/h}$$

RM₁, RM₃ 的标准不确定度计算方法同 RM₂，如表 1 所示。

表 1 临床血沉标准物质不均匀性引入的不确定度 mm/h

标准物质	定值结果	u_{rm}
RM ₁	10.2	0.251
RM ₂	61.4	0.397
RM ₃	121.0	0.308

2.2 标准物质的不稳定性引入的不确定度 u_{s}

以 RM₂ 为例，计算其不稳定性引入的不确定度 $u_{\text{s}}(\text{RM}_2)$ 。

对标准物质进行了短期稳定性实验，其引入的不确定度量值较小，可以忽略，因此只考虑长期不稳定性引起的不确定度。

有效期 $X = 25.43$ 周(半年)的长期不稳定性引起的不确定度贡献为

$$u_{\text{s}}(\text{RM}_2) = s(b_1)X = 0.11962 \times 25.43 = 3.042 \text{ (mm/h)}$$

式中： $s(b_1)$ 为长期稳定性检验部分求出的与斜率相关的不确定度，(mm · h⁻¹)/周。本文选用线性模型对 4℃ 贮存条件下得到的稳定性实验数据进行评价，有 $s(b_1) = 0.11962$ (mm · h⁻¹)/周。

RM₁, RM₃ 不稳定性引入的不确定度计算方法同 RM₂，如表 2 所示。

表 2 临床血沉标准物质不稳定性引入的不确定度

标准物质	定值结果 /(mm · h ⁻¹)	$s(b_1)$ / (mm · h ⁻¹ · 周 ⁻¹)	$u_{\text{s}}/(\text{mm} \cdot \text{h}^{-1})$
RM ₁	10.2	0.0858	2.182
RM ₂	61.4	0.11962	3.042
RM ₃	121.0	0.1471	3.741

2.3 标准物质定值过程引入的不确定度 u_{char}

按照 JJG 1343 – 2012《标准物质定值的通用原则及统计学原理》要求，对本标准物质采用多家实验室包括医院检验实验室合作定值的方法，邀请了八家具有临床血沉检验能力的机构共同定值，每个单位分别随机抽取 3 个量值水平标准物质 (RM₁, RM₂, RM₃) 各 8 瓶，测定 8 次，进行定值分析。

标准物质定值过程引入的不确定度由按统计方法和非统计分析方法评定的不确定度两部分组成。

2.3.1 统计方法引入的不确定度 u_{char1}

统计方法引入的不确定度即是八家实验室测量数据统计引入的不确定度。以 RM₂ 为例，各实验室的测量结果如表 3 所示。

表 3 临床血沉标准物质 RM₂ 的定值数据

实验室	测量结果/ (mm · h ⁻¹)								平均值/ (mm · h ⁻¹)
1	50.0	52.0	55.0	52.0	53.0	54.0	54.0	53.0	52.88
2	65.0	64.0	60.0	56.0	61.0	60.0	64.0	57.0	60.88
3	52.0	65.0	64.0	66.0	56.0	56.0	61.0	58.0	59.75
4	65.0	56.0	63.0	66.0	58.0	55.0	56.0	57.0	59.50
5	65.0	66.0	64.0	62.0	64.0	64.0	65.0	63.0	64.13
6	65.0	66.0	64.0	65.0	66.0	65.0	63.0	64.0	64.75
7	67.0	71.0	66.0	68.0	63.0	65.0	63.0	66.0	66.13
8	65.0	63.0	59.0	66.0	64.0	65.0	63.0	62.0	63.38

定值结果的实验方差的计算公式为

$$s^2 = \frac{1}{p-1} \sum_{i=1}^p (Y_i - \bar{Y})^2 = 17.74$$
 (4)

式中： $\bar{Y}$ 为总平均值； Y_i 为各组数据的平均值； p 为实

验室数目。总平均值的标准不确定度即为定值数据统计引入的不确定度,有

$$u_{\text{char1}} = \frac{s}{\sqrt{p}} \quad (5)$$

定值数据统计方法引入的不确定度 u_{char1} 的评定结果如表 4 所示。

2.3.2 非统计分析的方法评定引入的不确定度 u_{char2}

非统计分析方法的不确定度即为测量过程引入的不确定度。首先对血沉测量值建立数学模型为

$$y = \frac{l}{t} \quad (6)$$

式中: l 为标准物质红细胞在血沉管中下降的高度; t 为计时时间。 l 与 t 相互独立, 因此

$$\left[\frac{u(y)}{y}\right]^2 = \left[\frac{u(l)}{l}\right]^2 + \left[\frac{u(t)}{t}\right]^2 \quad (7)$$

式中: $u(y)$ 为测量过程引入的不确定度; $u(l)$ 为使用血沉管测量引入的不确定度; $u(t)$ 为计时不准确引入的标准不确定度。

对 $u(l)$ 来说, 需要考虑血沉管管壁刻度误差引入的不确定度 $u_1(l)$ 、血沉管分辨力引入的不确定度 $u_2(l)$ 和标准物质溶液在不同温度下体积膨胀引入的不确定度 $u_3(l)$, 而 $u_3(l)$ 相较于 $u_1(l)$ 和 $u_2(l)$ 很小可忽略不计。由于血沉管管壁刻度最大允许误差为 0.35 mm, 血沉管的最小刻度分值为 1 mm, 分辨力为 0.5 mm, 量化误差以等概率出现在半宽为 0.5 mm 的区间, 故

$$u_1(l) = 0.35 \text{ mm} / \sqrt{3} = 0.202 \text{ mm}$$

$$u_2(l) = 0.5 \text{ mm} / \sqrt{3} = 0.289 \text{ mm}$$

$$u(l) = \sqrt{u_1^2(l) + u_2^2(l)} = 0.352 \text{ mm}$$

所以, 当 $l = 10.2 \text{ mm}$ 时, 有

$$\frac{u(l)}{l} = \frac{0.352 \text{ mm}}{10.2 \text{ mm}} = 0.0345$$

电子秒表计时一小时最大允许误差为 0.10 s, 所以当 $t = 3600 \text{ s}$ 时, 计时不准确引入的不确定度

$$u(t) = 0.10 \text{ s} / \sqrt{3} = 0.0580 \text{ s}$$

$$\frac{u(t)}{t} = \frac{0.0580}{3600} = 0.1611 \times 10^{-4}$$

对定值结果 $y = 10.2 \text{ mm/h}$ 的血沉标准物质来说, 由公式(7)有

$$\left[\frac{u(y)}{y}\right]^2 = 1.193 \times 10^{-3}, \text{ 则 } \frac{u(y)}{y} = 0.0345$$

$$u_{\text{char2}} = u(y) = 0.352 \text{ mm/h}$$

测量过程引入的标准不确定度 u_{char2} 的评定结果见表 4。

定值过程引入的不确定度 u_{char} 可以由式(8)计算, 评定结果如表 4 所示。

$$u_{\text{char}} = \sqrt{u_{\text{char1}}^2 + u_{\text{char2}}^2} \quad (8)$$

表 4 临床血沉标准物质定值过程带来的不确定度

mm/h				
标准物质	定值结果	u_{char1}	u_{char2}	u_{char}
RM ₁	10.2	0.502	0.352	0.613
RM ₂	61.4	1.489	0.352	1.530
RM ₃	121.0	1.355	0.352	1.400

3 合成标准不确定度及扩展不确定度

临床血沉标准物质的合成标准不确定度 u_c 由公式(9)计算, 如表 5 所示。

$$u_c = \sqrt{u_{\text{rm}}^2 + u_s^2 + u_{\text{char}}^2} \quad (9)$$

表 5 临床血沉标准物质不确定度 mm/h

标准物质	u_{rm}	u_s	u_{char}	u_c
RM ₁	0.251	2.182	0.613	2.3
RM ₂	0.397	3.042	1.530	3.6
RM ₃	0.308	3.741	1.400	4.1

综合以上不确定度评定结果, 标准物质定值结果、合成标准不确定度及扩展不确定度^[9-10]如表 6 所示。

表 6 临床血沉标准物质定值结果 mm/h

标准物质	定值结果	合成标准 不确定度 u_c	扩展不确定度 $U(k=2)$
RM ₁	10.2	2.3	4.6
RM ₂	61.4	3.6	7.2
RM ₃	121.0	4.1	8.2

4 结语

本文评定了血沉标准物质的不确定度。由合成标准不确定度可以发现, 其主要来源为稳定性变化引起的不确定度, 由此, 可以进一步研究改进血沉标准物质的配制方法, 进一步增强稳定性, 以减小测量不确定度。此外, 因为温度对血沉参数有较大影响, 所以在实际检测工作中, 从冰箱中取出的标准物质应放置到常温再测定。

参 考 文 献

- [1] 杨雁华. 血沉质控物的研制及初步评价[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- [2] 国家质量技术监督局. JJF1059-1999 测量不确定度评定与表示[S]. 北京: 中国计量出版社, 1999.

- [3] 张敏. 猪尿冻干粉中盐酸克伦特罗标准物质的研制[D]. 天津: 天津大学, 2012.
- [4] International Council for Standardization in Hematology. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate [J]. J Clin pathol, 1993, 46: 198 – 203.
- [5] ICSH. Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response[J]. J Clin pathol, 1988, 41: 1203 – 1212.
- [6] ICSH. Reference method for the erythrocyte sedimentation rate (ESR) test on human blood [J]. Br J Haematol, 1973, 24: 671 – 673.
- [7] ICSH. recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate of human blood [J]. Am J Clin pathol, 1977, 68: 505 – 507.
- [8] 洪伟, 王金良. 国际血液学标准化委员会(ICSH)关于血沉测定的建议[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 1994, (15)3: 125 – 126.
- [9] 钱善华, 葛世荣, 吴兆宏. 扩展不确定度中包含因子的确定方法[J]. 中国计量学院学报, 2005, 16(2): 112 – 115.
- [10] 袁玉静, 钱绍圣. 扩展不确定度分析与评定[J]. 中国计量学院学报. 2004, 15(3): 181 – 185.

(上接第 14 页)

例, 因而传统检测方法无法提取飞参数据异常的特征, 对新生种类异常的检测效果较差。同时, 浅层结构不能拟合高维复杂函数, 非凸优化能力较差, 梯度稀释使模型易陷入局部最小, 分类效果较差。而以 SAE 为理论基础的异常检测方法的重大优势就是可以在遇到未知种类的异常时, 通过学习正常飞行参数的代价函数模式来识别异常数据。理论上, 如果训练样本完备, 基于 SAE 的方法可以发现所有异常模式并确定异常发生的时刻, 检测准确率接近 100%, 因此, 将 SAE 用于飞行数据异常检测是实现飞行数据机器判读的有效途径。

参 考 文 献

- [1] HINTON G, OSINDERO S. A fast learning algorithm for deep belief nets [J]. Neural Computation, 2006, 18 (7): 1527 – 1554.
- [2] ERHAN D, BENGIO Y, COUVILLE A. Why does unsupervised pre-training help deep learning [J]. Journal of Machine Learning Research, 2010, 11(3): 625 – 660.
- [3] POON H, DOMINGOS P. Sum-product networks: a new deep architecture [C]//Proc of IEEE International Conference on Computer Vision. Barcelona: IEEE, 2011: 689 – 690.
- [4] ZINKEVICH M, SMOLA A, WEIMER M, et al. Parallelized stochastic gradient descent [J]. Advances in Neural Information Processing Systems. 2010(23): 2595 – 2603.
- [5] BENGIO Y. Learning deep architectures for AI [J]. Foundations and Trends in Machine Learning, 2009, 2(1): 1 – 127.
- [6] BENGIO Y, LAMBLIN P, POPOVICI D. Greedy layerwise training of deep networks in Advances [C]//Proc of the 20th International Conference on Neural Information Processing Systems. Cambridge: MIT Press, 2007: 153 – 159.
- [7] 孙志军, 薛磊, 许阳明. 深度学习研究综述 [J]. 计算机应用研究, 2012, 29(8): 2805 – 2810.
- [8] GLOROT X, BORDES A, BENGIO Y. Deep Sparse Rectifier Neural Networks [C]//Proc of the 14th International Conference on Artificial Intelligence and Statistics. Fort Lauderdale: IEEE, 2011: 315 – 323.
- [9] BENGIO Y, DELALLEAU O. On the expressive power of deep architectures [C]//Proc of the 14th International Conference on Discovery Science. Berlin: Springer-Verlag, 2011: 18 – 36.
- [10] YUNLONG MA, PENG ZHANG, YANAN CAO. Parallel Auto-encoder for Efficient Outlier Detection [C]//Proc of IEEE International Conference on Big Data. Silicon Valley: IEEE, 2013: 15 – 17.
- [11] MUHAMMAD G, BASTIAAN K W, MENGJIE Zhang. Sparse Representations in Deep Learning for Noise-Robust Digit Classification [C]//Proc of the 28th International Conference on Image and Vision Computing. Wellington: IEEE, 2013: 340 – 345.
- [12] CHARALAMPOUS K, KOSTAVELIS I, AMANATIADIS A. Sparse deep-learning algorithm for recognition and categorization [J]. Electronics Letters, 2012, 48(20): 55 – 56.
- [13] YUXI LUO, YI WAN. A Novel Efficient Method for Training Sparse Auto-Encoders [C]//Proc of the 6th International Congress on Image and Signal Processing. Hangzhou: IEEE, 2013: 1019 – 1023.
- [14] XIAO JUAN JIANG, YINGHUA ZHANG, WENSHENG ZHANG. A Novel Sparse Auto-Encoder for Deep Unsupervised Learning [C]//Proc of the 6th International Conference on Advanced Computational Intelligence. Hangzhou: IEEE, 2013: 256 – 261.
- [15] BENJAMIN L, ROMAIN H, CLEMENT C. Learning Deep Neural Networks for High Dimensional Output Problems [C]//Proc of the IEEE International Conference on Machine Learning and Applications. Miami Beach: IEEE, 2009: 63 – 68.
- [16] WONG W K, MINGMING SUN. Deep Learning Regularized Fisher Mappings [J]. IEEE Transactions on Neural Networks, 2011, 22(10): 1668 – 1675.
- [17] BENGIO SAMY, LI DENG, HUGO LAROCHELLE. Guest Editors' Introduction: Special Section on Learning Deep Architectures [J]. IEEE Transactions On Pattern Analysis And Machine Intelligence, 2013, 35(8): 1795 – 1797.
- [18] TELMO AMARAL, LUIS M, LUIS S. Using Different Cost Functions to Train Stacked Auto-encoders [C]//Proc of 12th Mexican International Conference on Artificial Intelligence. Mexico City: IEEE, 2013: 114 – 120.