



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1789.2—2021

体外诊断检验系统 性能评价方法 第2部分：正确度

In vitro diagnostic test systems—Performance evaluation method—
Part 2: Trueness

2021-12-06 发布

2023-05-01 实施

国家药品监督管理局 发布

目 录

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 总则	2
4.1 总体要求	2
4.2 正确度评价方法	2
4.3 待评价产品	3
4.4 试验注意事项	3
4.5 数据分析	3
5 使用参考物质的正确度评价	3
5.1 参考物质要求	3
5.2 测试时间和测试次数	3
5.3 数据分析	3
5.3.1 偏倚估计	3
5.3.2 计算置信区间	3
5.3.3 示例	4
6 使用患者样品的正确度评价	4
6.1 样品要求	4
6.2 比较方法的选择	4
6.3 测试时间和测试次数	4
6.4 数据分析	4
6.4.1 散点图或偏差图绘制	4
6.4.2 离群值检验	5
6.4.3 偏倚初步估计	5
6.4.4 回归分析	5
6.4.5 医学决定水平处偏倚	5
6.4.6 数据分析示例	6
7 回收试验	7
7.1 适用条件	7
7.2 试验方法	7
7.3 数据分析	7
附录 A (资料性附录) 使用参考物质的正确度评价数据分析示例	8
附录 B (资料性附录) 使用患者样品的正确度评价的数据分析示例	10
参考文献	20

前 言

YY/T 1789《体外诊断检验系统 性能评价方法》，由下列部分组成：

- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第1部分：精密度；
- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第2部分：正确度；
- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第3部分：检出限与定量限；
- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第4部分：线性区间与可报告区间；
- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第5部分：分析特异性；
- 体外诊断检验系统 性能评价方法 第6部分：定性试剂的精密度、诊断灵敏度与特异性。

本部分为 YY/T 1789 的第2部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本部分由全国医用临床检验试验室和体外诊断系统标准化技术委员会(SAC/TC 136)归口。

本部分起草单位：北京市医疗器械检验所、美康生物科技股份有限公司、希森美康医用电子(上海)有限公司、上海市临床检验中心、北京市医疗器械技术审评中心、中国食品药品检定研究院、迈克生物股份有限公司、郑州安图生物工程股份有限公司、爱威科技股份有限公司、贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司、索灵诊断医疗设备(上海)有限公司。

本部分主要起草人：王军、沈敏、杨宗兵、王华梁、孙嵘、曲守方、孙可其、李忠信、周丰良、杨月娟、王成梅。

引 言

在对体外诊断医疗器械产品进行性能评价时,体外诊断仪器、试剂、校准品等共同参与,反映的是仪器、试剂、校准品等组成的测量系统的性能,因此本系列标准采用系统的概念进行描述。

分析性能的评价是指对测量系统检测患者样品结果可靠性的估计。体外诊断检验系统的分析性能包括精密度、正确度、准确度、检出限与定量限、线性区间与可报告区间、分析特异性等。

测量正确度是评价均匀样品的一系列测量结果中系统测量误差的性能特征。正确度是一个定性概念,但测量偏倚可以被评估。评估偏倚需有可用于确定被测量参考量值的适当参考物质或参考测量程序。正确度要与“准确度”进行区分。准确度是一个测得量值与被测量的真量值间的差异,这个测量误差包括由测量偏倚估计的系统测量误差分量和由标准差估计的随机测量误差分量,准确度是正确度和精密度的组合。

一般情况下,对测量系统进行精密度评价且符合要求后,才进行正确度评价。本部分提供了三种正确度评价方法,第一种方法是分析具有被测量参考量值的适当参考物质,第二种方法是使用患者样品进行方法学比对,第三种方法是采用回收试验。对正确度进行评价,估计出偏倚,其目的是知道偏倚的大小并根据需要进行校正。

体外诊断检验系统 性能评价方法

第2部分:正确度

1 范围

YY/T 1789 的本部分规定了体外诊断检验系统的正确度性能评价方法。

本部分适用于制造商对定量检验的体外诊断检验系统进行正确度评价。

本部分不适用于结果报告为名义标度和序数标度的体外诊断检验系统,例如用于血细胞鉴定、微生物分型、核酸序列鉴定、尿液颗粒鉴定,结果报告为阴性、阳性或1+、2+、3+的体外诊断检验系统的性能评价。本部分也不适用于基于定量测量并通过阈值判断结果的定性体外诊断检验系统(例如酶联免疫吸附法的病原微生物抗原或抗体检测试剂盒)的性能评价。

本部分不适用于医学实验室正确度性能验证,也不适用于产品型式检验。

2 规范性引用文件

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

YY/T 1441 体外诊断医疗器械性能评估通用要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

测量偏倚 measurements bias

偏倚 bias

系统测量误差的估计值。

注1:偏倚反相关于正确度。

注2:偏倚的估计是一系列测量值的平均值减去参考量值。

[GB/T 29791.1—2013,定义 A.3.25]

3.2

测量正确度 measurement trueness

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,且因而不能以数字来表达。一致程度的量度在 GB/T 6379.3 中给出。

注2:测量正确度与系统测量误差反相关,但与随机测量误差不相关。

注3:术语测量准确度不应用于测量正确度,且反之亦然。

[GB/T 29791.1—2013,定义 A.3.34]

3.3

参考测量程序 reference measurement procedure

被接受作为提供适合其下列预期用途的测量结果的测量程序,预期用途包括评价测量同类量的其

他测量程序测得量值的测量正确度、校准或参考物质赋值。

注 1：体外诊断医疗器械参考测量程序的要求在 GB/T 19702 中描述。

注 2：GB/T 21415 和 YY/T 0638 中给出用参考测量程序为体外诊断医疗器械校准物赋值的举例。

注 3：无需与相同类量的测量标准相关而得到测量结果的测量程序被称为原级参考测量程序。见 ISO/IEC 指南 99:2007, 定义 2.8。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 3.59]

3.4

参考物质 reference material

在一项或多项特性上具有足够的均匀性和稳定性,用于校准、给其他物质赋值或提供质量保证的物质。

注 1：“参考物质”包括具有量以及名义特性的物质。

注 2：改编自 ISO/IEC Guide 99:2007, 5.13。

示例 1：仅用于校准的被赋予了胆固醇物质的量浓度的人血清,包含了一个量。

示例 2：含有特定的核酸序列 DNA 的化合物包含了一个名义特性。

注 3：这个定义中,值既包括“量值”,也包括“名义特性值”。

注 4：有些参考物质的量值计量溯源到计量单位制以外的某个测量单位。这类物质包含有抗体溯源至世界卫生组织指定的国际单位(IU)。

注 5：参考物质有时与特制装置是一体化的,例如：

置于透射滤光器支架上的已知光密度的玻璃,

安放在显微镜载玻片上尺寸一致的小球,

微孔板阅读仪的校准板。

[ISO 15194:2009, 定义 3.4]

3.5

正确度控制物质 trueness control material

用于评价特定测量系统的特定量测量偏倚的参考物质。

注 1：正确度控制物质的基质通常与预期检测的临床样品近似。

注 2：应评价并建立正确度控制物质与临床样品的互换性。

注 3：正确度控制物质可被其制造者作为有证参考物质。

[ISO 17511:2020, 定义 3.46]

4 总则

4.1 总体要求

制造商在对体外诊断医疗器械进行性能评价时,其计划、实施、评价和文件化等相关过程应符合 YY/T 1441 的规定。制造商应规定所有管理和实施体外诊断医疗器械性能评估相关人员的责任和相互关系,并确保具备充足的资源。制造商设计评价方案,并进行测试,做好相关记录,所有文件和记录作为该产品技术文件的一部分。性能评价的负责人应对性能评价结果最终评定和审查,并形成评价报告。

4.2 正确度评价方法

测量正确度是评价均匀样品的一系列测量结果中系统测量误差的性能特征。正确度是一个定性概念,但测量偏倚可以被评估,它是一个与正确度反义的可测量的量。本部分提供了三种评价方法,第一种方法是分析具有被测量参考量值的适当参考物质;第二种方法是基于用患者样品进行方法学比对并估计偏倚,此种偏倚实际上是两种方法之间的系统误差;考虑到前两种评价方法的可获得性有所限制,因此在有些情况下,可采用第三种方法即回收试验,但要注意的是回收试验评价的不是真正的“偏倚”。

4.3 待评价产品

待评价产品是试剂、仪器、校准品等组成的特定的测量系统,也可以是在特定使用条件下的体外诊断试剂。应对待评价产品的名称、型号、货号、批号等基本信息进行记录并报告。

4.4 试验注意事项

正确度评价试验的研究者应能正确、熟练操作待评价的产品和(或)比较方法,以及相关的校准程序、质控程序、维护程序等。在试验开始时,应对待评价的产品和(或)比较方法进行校准,在试验过程中的校准频率应依照待评价的产品和(或)比较方法的使用说明规定。试验中应运行质控程序,一旦待评价的产品和(或)比较方法出现失控,应重新测定。

应及时检测数据的完整性和有效性。如果因质控原因或其他已识别和确认出的错误来源,影响到数据的真实性时,则剔除错误数据,并及时重复测试以补充数据。若剔除数据较多时,应考虑测量系统性能的稳定性及此时进行性能评价的适宜性。

4.5 数据分析

数据分析不限于本部分介绍的几种方法,制造商也可根据产品特点进行设计。

5 使用参考物质的正确度评价

5.1 参考物质要求

推荐的参考物质包括:

- 具有互换性的有证参考物质或国家/国际标准品、参考品;
- 具有互换性的正确度控制物质;
- 具有互换性的能力验证(PT)物质或室间质量评价(EQA)物质;
- 参考方法赋值的临床样品。

所选用参考物质的不确定度应与该产品校准品的不确定度相当。一般情况下,建议选用多个水平的参考物质,覆盖待评价产品的测量区间,适用时,应有医学决定水平附近的测量点。参考物质的复溶、稀释应按照说明书推荐的方式进行。

5.2 测试时间和测试次数

同一浓度水平的样品的一组测试应在重复性条件下进行,即在短时间段内,由同一操作人员测试,重复测试次数一般不小于6。不同浓度水平样品的测试可以不在同一日进行。

5.3 数据分析

5.3.1 偏倚估计

偏倚的估计值 B 由式(1)给出:

$$B = \bar{X} - \mu \quad \dots\dots\dots(1)$$

式中:

$\bar{X}$ ——测试结果的算术平均值;

μ ——参考物质的被测量的标示值。

5.3.2 计算置信区间

必要时,可根据式(2)计算偏倚的置信区间(Confident Interval, CI)。

$$(B - \sqrt{U_X^2 + U_{\text{ref}}^2}, B + \sqrt{U_X^2 + U_{\text{ref}}^2}) \dots\dots\dots (2)$$

式中：

U_X ——重复测量参考物质的不确定度；

U_{ref} ——参考物质的不确定度。

5.3.3 示例

数据分析示例可参见附录 A。

6 使用患者样品的正确度评价

6.1 样品要求

应尽可能使用未经处理的样品，样品不应比较方法和待评价产品产生已知干扰，一般情况下样品数量不少于 100 份，分析物浓度应尽可能在测量区间内均匀分布。应记录样品相关信息（例如是否存在溶血、黄疸、脂血、混浊）。若样品量不够用于重复测定或复测，或测量区间的某些样品难以获得时，可通过混合、添加、稀释等办法进行处理。处理过程可能会引起样品互换性问题，因此使用处理过的样品应进行标注和记录，建议处理过的样品不超过样品总数的 20%。

6.2 比较方法的选择

对比较方法有以下要求：

- 具有与待评价产品相同的单位或能够转换成相同的单位；
- 比待评价产品更低的不确定度；
- 优先选择参考测量程序或标准方法。

6.3 测试时间和测试次数

应尽可能使用当天采集的样品同时使用比较方法和待评价产品进行测试。若使用贮存的样品，应保证样品的稳定性。可在一段时间期限内完成所有样品的测试。无论是比较方法还是待评价产品，每个样品可进行一次测试，也可重复多次测试，重复测试的目的是减小测量的随机误差。

6.4 数据分析

6.4.1 散点图或偏差图绘制

试验结束后，应目测检查数据，其目的是评估样品是否覆盖了预期的测量区间、检测是否存在离群值，并且可以对两种方法的差异有初步了解并决定如何去描述两种方法的差异特点。

绘制散点图或偏差图有助于进行目测检查。散点图用 x 轴表示比较方法测量结果， y 轴表示待评价产品测量结果。偏差图用 x 轴表示被测物浓度， y 轴表示待评价产品与比较方法间的差值。如果比较方法是参考测量程序，则偏差图的 x 轴一般用比较方法的测量结果。如果比较方法不是参考测量程序，则可用待评价产品与比较方法的均值作为 x 轴。 x 轴也可为样品按浓度排序的顺序编号（即顺序偏差图）。为了判断两个方法间的差异是否恒定或与浓度成比例，偏差图的 y 轴可以用两个方法的测量结果的差值，也可用差值的百分比。

根据差值的特点，偏差图有以下几种情况：

- a) 差值恒定变化 (SD 恒定)，即两个方法间的差值是恒定的；
- b) 差值成比例变化 (CV 恒定)，即两个方法间的差值与浓度成比例；
- c) 差值混合变化，通常为低浓度时差值恒定而高浓度时差值与浓度成比例；

- d) 偏倚随浓度改变,即两个方法间的差值以线性方式改变;
- e) 两个方法间的差值呈非线性。

6.4.2 离群值检验

可用广义极端学生化偏差(Extreme Studentized deviate,ESD)方法检验离群值,离群值的数量不应超过 5%,具体步骤为:

- a) 根据至少 100 份样品的测定结果计算 $Y_i - X_i$ 或 $(Y_i - X_i)/X_i$ 的平均值($\bar{d}$)和标准差(s),并根据 $\bar{d}$ 和 s 计算最大偏倚(ESD_i), $ESD_i = \max(|d_i - \bar{d}|/s)$ 。
- b) 根据检验统计的样品数量计算临界值(λ_i);

$$\lambda_i = \frac{t_{\nu,p}(n-i)}{\sqrt{(n-i+1)(\nu+t_{\nu,p}^2)}} \quad \dots\dots\dots (3)$$

式中:

- n ——原始数据组中的样品数量;
- i ——1,2..., h , i 为 $Y_i - X_i$ 或 $(Y_i - X_i)/X_i$ 的结果按由大到小顺序排列的位数,即最大的为 1,次大的为 2 往下类推;
- $\nu = n - i - 1$;

$$p = 1 - \frac{\alpha}{2(n-i+1)};$$

$t_{\nu,p}$ —— t 分布中自由度为 ν 、概率为 p 下对应的 t 值;

α ——显著性水平,一般选 0.05 或 0.01。

- c) 若 $ESD_1 > \lambda_1$,则认为该观察值为离群值,排除后进行第二个($i=2$)最大偏倚比较。
- d) 离群值的个数是通过找到最大的 i 使得 $ESD_i > \lambda_i$ 。
- e) 排除离群值后补充数据,达到至少 100 例样品的数量要求。

6.4.3 偏倚初步估计

对于差值恒定(SD 恒定)或者差值成比例变化(CV 恒定)的偏差图,如果两种程序间的差值成正态分布,则利用差值平均值作为估算的偏倚;如果非正态分布,则用中位数作为估算的偏倚。

6.4.4 回归分析

回归分析类型通常包括线性回归方法(OLR)、加权最小二乘法(WLS)、Deming 回归和 Passing-Bablok 回归分析方法等。应根据方法间差值的变化特性(SD 恒定、 CV 恒定、差值混合变化)选择适当的模型拟合。 SD 恒定:推荐使用 OLR、Deming 回归; CV 恒定:推荐使用 WLS 回归或其他方法(如加权 Deming 回归);差值混合变化:推荐使用 Passing-Bablok 或其他方法(如加权 Deming 回归)。

6.4.5 医学决定水平处偏倚

医学决定水平处偏倚及其 95%置信区间(必要时)的计算,可参见下列公式。

- a) 对于 OLR 回归,计算公式如下:

$$\hat{B}_{md} = a + (b-1)x_{md} \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$[\hat{B}_{md,L}, \hat{B}_{md,U}] = \hat{B}_{md} \pm t_{(n-2, 1-\frac{\alpha}{2})} \cdot S_{y,x} \cdot \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(x_{md} - \bar{x})^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}} \quad \dots\dots\dots (5)$$

式中:

$\hat{B}_{md}$ ——医学决定水平处偏倚估计值;

- a ——回归方程的截距；
 b ——回归方程的斜率；
 x_{md} ——医学决定水平；
 $\hat{B}_{\text{md,L}}, \hat{B}_{\text{md,U}}$ ——分别为医学决定水平处偏倚 95% 置信区间下限、上限估计值；
 $t_{(n-2, 1-\frac{\alpha}{2})}$ —— t 分布 95% 分位数(α 取值为 0.05 时)；
 $S_{y \cdot x}$ ——回归标准误, 计算公式如下:

$$S_{y \cdot x} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-2}} \quad \dots\dots\dots (6)$$

b) 对于 WLS 回归, 计算公式如下:

$$\hat{B}_{\text{md}} = a + (b-1)x_{\text{md}} \quad \dots\dots\dots (7)$$

$$[\hat{B}_{\text{md,L}}, \hat{B}_{\text{md,U}}] = \hat{B}_{\text{md}} \pm t_{(n-2, 1-\frac{\alpha}{2})} \cdot \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^n w_i} + \frac{(x_{\text{md}} - \bar{x}_w)^2}{\sum_{i=1}^n w_i x_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n w_i x_i)^2}{\sum_{i=1}^n w_i}}} \quad \dots\dots (8)$$

式中:

- $\hat{B}_{\text{md}}$ ——医学决定水平处偏倚估计值；
 a ——回归方程的截距；
 b ——回归方程的斜率；
 x_{md} ——医学决定水平；
 $\hat{B}_{\text{md,L}}, \hat{B}_{\text{md,U}}$ ——分别为医学决定水平处偏倚 95% 置信区间下限、上限估计值；
 $t_{(n-2, 1-\frac{\alpha}{2})}$ —— t 分布 95% 分位数(α 取值为 0.05 时)；
 w_i ——加权值；
 $\bar{x}_w$ ——加权平均值。

c) 对于 Deming 回归, 计算公式如下:

$$\hat{B}_{\text{md}} = a + (b-1)x_{\text{md}} \quad \dots\dots\dots (9)$$

$$[\hat{B}_{\text{md,L}}, \hat{B}_{\text{md,U}}] = \hat{B}_{\text{md}} \pm t_{(n-2, 1-\frac{\alpha}{2})} \cdot \sqrt{\hat{\sigma}_a^2 + x_{\text{md}}^2 \hat{\sigma}_b^2 + 2x_{\text{md}} \hat{\sigma}_{ab}} \quad \dots\dots\dots (10)$$

式中:

- $\hat{B}_{\text{md}}$ ——医学决定水平处偏倚估计值；
 a ——回归方程的截距；
 b ——回归方程的斜率；
 x_{md} ——医学决定水平；
 $\hat{B}_{\text{md,L}}, \hat{B}_{\text{md,U}}$ ——分别为医学决定水平处偏倚 95% 置信区间下限、上限估计值；
 $t_{(n-2, 1-\frac{\alpha}{2})}$ —— t 分布 95% 分位数(α 取值为 0.05 时)；
 $\hat{\sigma}_a^2$ ——截距方差估计值；
 $\hat{\sigma}_b^2$ ——斜率方差估计值；
 $\hat{\sigma}_{ab}$ ——截距斜率协方差估计值。

6.4.6 数据分析示例

数据分析示例可参见附录 B。

7 回收试验

7.1 适用条件

当被测量复杂,不能采用参考物质、患者样品进行正确度偏倚估计的情况下,可采用回收试验。回收试验所用高浓度参考物质应有计量学溯源性、互换性,并具有适当的测量不确定度。

7.2 试验方法

预先准备标准溶液作为 A 液。A 液可以直接选用合适的高浓度参考物质,若无参考物质,也可用与被测量一致的纯品进行配制,配制时应采用重量法,以减小配制过程中的不确定度。选择合适浓度的临床样品,作为 B 液。将不同体积量的标准溶液 A 加入样品 B 中,配制成至少 3 个不同浓度的回收样品,覆盖待评价产品的测量区间。每个浓度重复检测 3 次。需注意的是:

- 为保证样品的基质尽可能接近临床样品,加入的标准溶液体积一般不超过总体积的 10%;
- 因为标准物溶液加入的体积不到 10%,为保证得到不同浓度的回收样品,标准溶液的浓度应足够高;
- 为保证加样准确度,可采用重量法;
- 至少有一份回收样品的被测物浓度在医学决定水平附近。

7.3 数据分析

根据下列公式计算回收率 R 。

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_s} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (11)$$

式中:

- R ——回收率;
- C ——将标准溶液 A 加入样品 B 后的检测浓度均值;
- V_0 ——样品 B 的体积;
- V ——标准溶液 A 的体积;
- C_0 ——样品 B 的浓度;
- C_s ——样品 A 的浓度。

附 录 A (资料性附录)

使用参考物质的正确度评价数据分析示例

A.1 试验方案

使用 3 个水平的血清胆固醇国家标准物质进行胆固醇测定试剂盒正确度评价。使用试剂配套校准品进行校准,校准通过后测试配套质控品,当质控品测试结果落在质控范围内后,进行正确度评价试验。试验在重复性测量条件下进行,重复测试 6 次。

A.2 试验数据

测试结果见表 A.1。

表 A.1 正确度评价数据

单位:mg/dL

测量项目	胆固醇		
水平	水平 1	水平 2	水平 3
1	193.2	149.7	120.1
2	192.9	149.5	118.9
3	192.1	150.0	119.2
4	191.6	150.2	119.5
5	192.4	149.3	119.8
6	191.9	150.1	119.5
均值	192.35	149.80	119.50

A.3 评价结果

A.3.1 国家标准物质信息

国家标准物质的赋值及其不确定度见表 A.2。

表 A.2 国家标准物质赋值及其不确定度

单位:mg/dL

测量项目	胆固醇		
水平	水平 1	水平 2	水平 3
赋值	197.6	152.4	122.1
不确定度(U_{ref})	2.5	1.9	1.6

A.3.2 计算实验室测量均值及测量不确定度

对每一水平国家标准物质的测量结果均值、标准差、标准不确定度以及扩展不确定度,计算过程中比原始数据多保留一位有效数字,见表 A.3。

表 A.3 测试国家标准物质均值及不确定度

单位:mg/dL

测量项目	胆固醇		
水平	水平 1	水平 2	水平 3
测试均值	192.35	149.80	119.50
标准差(s)	0.61	0.36	0.42
标准不确定度(U_X) ^a	0.25	0.15	0.17
扩展不确定度(U_X) ^b	0.50	0.30	0.34
^a 标准不确定度为标准差(s)/ $\sqrt{n}$ 。 ^b 扩展不确定度为标准不确定度(U_X) $\times k$,此处 $k=2$ 。			

A.3.3 计算偏倚及其置信区间

实验室测量偏倚及其置信区间的计算结果见表 A.4。

表 A.4 测量偏倚计算结果

单位:mg/dL

测量项目	胆固醇		
水平	水平 1	水平 2	水平 3
国家标准物质赋值	197.6	152.4	122.1
测试国家标准物质均值	192.35	149.80	119.50
偏倚(B)	-5.2	-2.6	-2.6
U_X^2	0.3	0.1	0.1
U_{ref}^2	6.3	3.6	2.6
$CI_{下限}$	-7.7	-4.5	-4.2
$CI_{上限}$	-2.7	-0.7	-1.0

附 录 B

(资料性附录)

使用患者样品的正确度评价的数据分析示例

B.1 试验方案

待评价产品和比较方法线性范围和医学决定水平均相同,线性区间为(10 mg/dL,300 mg/dL),医学决定水平为 125 mg/dL。

使用分析物浓度在线性区间内均匀分布的至少 100 份人血清样品,在比较方法和待评价产品上同时对每份样本测量 1 次。

B.2 测量结果

测量结果见表 B.1。

表 B.1 正确度评价数据

单位:mg/dL

样品序号	比较方法	待评价产品	样品序号	比较方法	待评价产品	样品序号	比较方法	待评价产品
1	21	23	24	91	87	47	78	81
2	128	130	25	12	13	48	25	21
3	43	40	26	23	28	49	34	35
4	125	128	27	25	30	50	48	52
5	165	163	28	82	88	51	198	204
6	223	228	29	199	207	52	196	203
7	228	242	30	230	245	53	45	54
8	19	20	31	158	152	54	65	69
9	24	21	32	143	147	55	37	32
10	68	72	33	125	128	56	89	84
11	75	76	34	79	88	57	90	95
12	129	125	35	72	75	58	91	95
13	142	137	36	38	42	59	186	195
14	54	51	37	66	67	60	54	57
15	37	35	38	54	56	61	28	27
16	88	94	39	27	30	62	95	99
17	94	87	40	83	87	63	132	138
18	107	113	41	98	95	64	139	142
19	123	128	42	168	172	65	256	260
20	43	41	43	243	250	66	231	253
21	55	52	44	265	272	67	78	83
22	65	69	45	134	138	68	92	95
23	78	75	46	123	128	69	37	39

表 B.1 (续)

单位:mg/dL

样品序号	比较方法	待评价产品	样品序号	比较方法	待评价产品	样品序号	比较方法	待评价产品
70	75	79	87	28	24	104	128	132
71	56	52	88	29	26	105	18	15
72	98	104	89	89	94	106	25	23
73	57	65	90	73	75	107	189	194
74	54	56	91	57	56	108	254	267
75	38	42	92	189	194	109	173	180
76	32	37	93	194	199	110	66	69
77	56	59	94	199	209	111	73	78
78	189	189	95	78	83	112	85	89
79	200	213	96	42	44	113	81	85
80	243	255	97	78	82	114	182	188
81	105	107	98	89	94	115	195	204
82	124	127	99	95	100	116	65	67
83	109	112	100	104	109	117	75	75
84	79	83	101	189	192	118	57	59
85	92	95	102	28	25	119	190	199
86	84	90	103	147	150	120	82	86

B.3 数据分析

B.3.1 图示分析

B.3.1.1 散点图

以比较方法测量结果为 x 轴,待评价产品测量结果为 y 轴绘制散点图,见图 B.1。

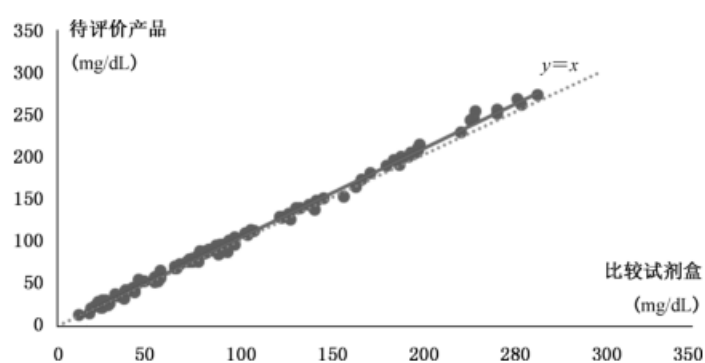


图 B.1 散点图

散点图显示比较方法测量结果和待评价产品测量结果紧密分布在 $y=x$ 的周围,差异与浓度不成比例。

B.3.1.2 偏差图

以比较方法和待评价产品测量结果的平均值作为 x 轴,以待评价产品与比较方法测量结果的差值及差值占比较方法测量结果的百分比分别作为 y 轴绘制偏差图和相对偏差图,见图 B.2 和图 B.3。

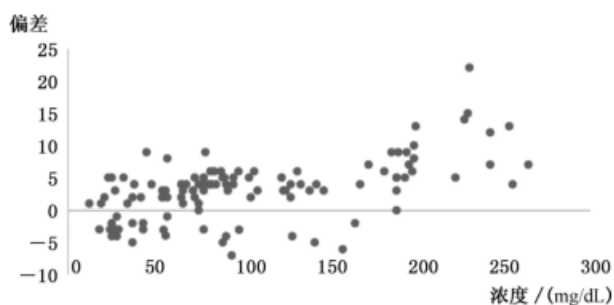


图 B.2 偏差图

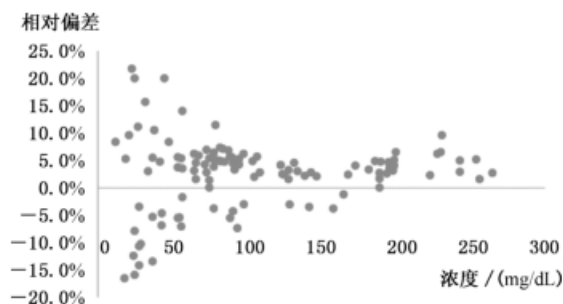


图 B.3 相对偏差图

偏差图显示比较方法和待评价产品测量结果的偏差在低浓度时偏差基本恒定,在高浓度时相对偏差基本恒定,同时看出 100 mg/dL 可以作为偏差分组的临界值。

B.3.2 离群值检验

根据 B.3.1.2 的偏差分布图得知, x 轴数据小于 100 mg/dL 时偏差基本恒定,大于或等于 100 mg/dL 时相对偏差基本恒定,因此,将以上数据分为两组,其中小于 100 mg/dL 的有 75 个,大于或等于 100 mg/dL 的有 45 个,分别使用 ESD 法进行偏差和相对偏差离群值检验,检验结果见表 B.2。

表 B.2 离群值检验结果

偏差类型	偏差			相对偏差		
i	1	2	3	1	2	3
平均值	1.827	1.946	1.849	3.00%	3.16%	3.31%
SD	3.633	3.507	3.431	2.52%	2.33%	2.11%
ESD_i	2.430	2.011	2.084	2.695	2.870	3.038
λ_i	3.648	3.638	3.627	3.435	3.415	3.392
偏差	-7.000	9.000	9.000	-3.80%	-3.52%	-3.10%
编号	17	53	34	31	13	12
结果判定	非离群值	非离群值	非离群值	非离群值	非离群值	非离群值

B.3.3 偏倚估计

B.3.3.1 低值区间(<100 mg/dL)

x 轴数据小于 100 mg/dL 的 75 个数据之间的偏差基本恒定,其偏差分布 P - P 图、 Q - Q 图分别见图 B.4、图 B.5。

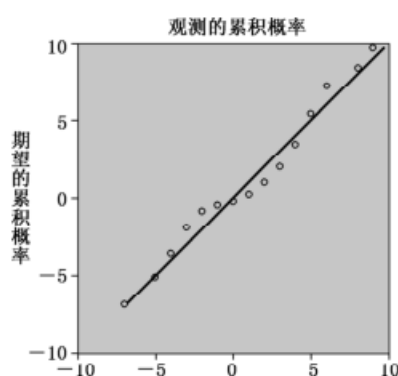


图 B.4 DIFF 的正态 P - P 图

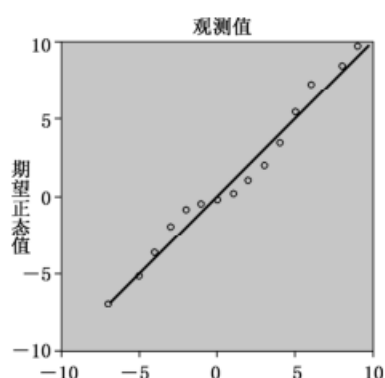


图 B.5 DIFF 的正态 Q - Q 图

从 P - P 图、 Q - Q 图可以看出数据紧邻对角线,未见明显偏离正态情形;同时进行偏度和峰度检验,检验结果见表 B.3。

表 B.3 正态性检验结果

描述统计量									
标题	N	极小值	极大值	均值	标准差	偏度		峰度	
	统计量	统计量	统计量	统计量	统计量	统计量	标准误差	统计量	标准误差
DIFF	75	-7.00	9.00	1.826 7	3.633 08	-0.463	0.277	-0.600	0.548
有效的 N	75								

偏度和峰度的 u 检验结果均小于 1.96, $P > 0.05$,说明该组数据在偏度和峰度上均未偏离正态分布。既然数据分布未偏离正态,则用偏差的平均值作为该区间内偏倚的估计值。

偏倚为 1.8 mg/dL,其 95%CI 为(1.0,2.7)mg/dL。

B.3.3.2 高值区间($\geq 100\text{ mg/dL}$)

x 轴数据大于或等于 100 mg/dL 的 45 个数据之间的相对偏差基本恒定,其相对偏差的分布的 P - P 图、 Q - Q 图分别见图 B.6、图 B.7。

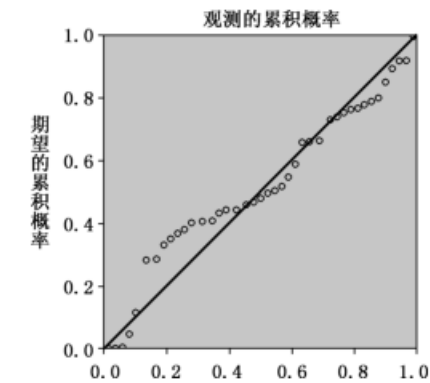


图 B.6 DIFFre 的正态 P - P 图

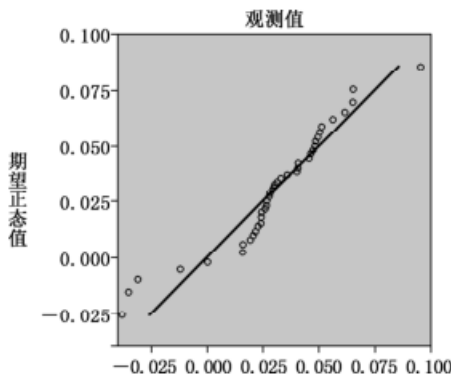


图 B.7 DIFFre 的正态 Q - Q 图

从 P - P 图、 Q - Q 图可以看出数据不紧邻对角线,呈一定的离散状态,怀疑数据存在偏离正态情形;使用偏度和峰度检验进行进一步确定,检验结果见表 B.4。

表 B.4 正态性检验结果

描述统计量									
标题	N	极小值	极大值	均值	标准差	偏度		峰度	
	统计量	统计量	统计量	统计量	统计量	统计量	标准误	统计量	标准误
DIFFre	45								
有效的 N	45	—0.04	0.10	0.030 0	0.025 23	—0.692	0.354	1.994	0.695

偏度和峰度的 u 检验结果分别为 1.95、2.87,峰度检验的 $P<0.01$,说明该组数据在峰度上偏离正态分布。既然数据分布偏离正态,则用偏差的中位值作为该区间内偏倚的估计值。

偏倚为 2.9%,其 95%CI 为(2.6%,4.0%)。

B.3.4 一元一次回归分析

根据偏差的分布选择适合的拟合方式获得回归方程,本例中不考虑偏差分布情况,分别就以下几种回归分别举例。以下公式中 i 表示参与回归样本数量, $i=1\cdots n$; j 表示重复次数, $j=1\cdots r$ 。

B.3.4.1 普通线性回归(OLR)

普通线性回归步骤如下:

a) 方程及参数

方程: $y=a+bx$

均值: $\bar{x}=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^n x_i$; $\bar{y}=\frac{1}{n}\sum_{i=1}^n y_i$; $x_i=\frac{1}{r}\sum_{j=1}^r x_{ij}$; $y_i=\frac{1}{r}\sum_{j=1}^r y_{ij}$

斜率: $b=\frac{\sum_{i=1}^n (x_i-\bar{x})(y_i-\bar{y})}{\sum_{i=1}^n (x_i-\bar{x})^2}$; $\sigma_b=\frac{S_{y\cdot x}}{\sum_{i=1}^n (x_i-\bar{x})^2}$

截距: $a=\bar{y}-b\bar{x}$; $\sigma_a=S_{y\cdot x}\cdot\sqrt{\frac{1}{n}+\frac{\bar{x}^2}{\sum_{i=1}^n (x_i-\bar{x})^2}}$

回归标准误: $S_{y\cdot x}=\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i-\hat{y}_i)^2}{n-2}}$

系数 95%CI: 系数 $\pm t_{(n-2, 1-\alpha/2)} \cdot \sigma$

b) 参数计算

按照以上公式计算结果见表 B.5。

表 B.5 OLR 回归结果

模型	系数	标准误差	t	Sig.	95% CI	
					下限	上限
常量	-0.842	0.663	-1.269	0.207	-2.154	0.471
斜率	1.039	0.005	190.100	0.000	1.029	1.050

c) 回归方程

使用 OLR 得到的回归方程为 $y=-0.842+1.039x$ 。OLR 回归散点图见图 B.8。

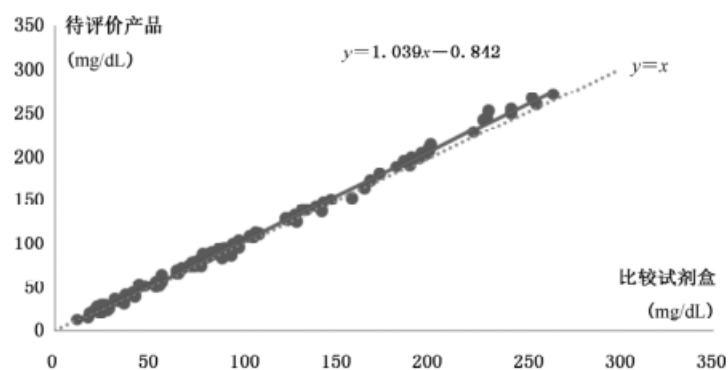


图 B.8 OLR 回归

B.3.4.2 加权的最小二乘法(WLS)

加权的最小二乘法步骤如下：

a) 方程及参数

方程： $y=a_w+b_w\cdot x$

权重： $\hat{w}_i=\frac{1}{\sigma_i^2};\hat{\sigma}_i=a_{\sigma}+b_{\sigma}x_i;\sigma_i=|e_i|;e_i=y_i-\hat{y}_i=y_i-(a+b x_i)$

加权均值： $\bar{x}_w=\frac{\sum_{i=1}^n x_i w_i}{\sum_{i=1}^n w_i};\bar{y}_w=\frac{\sum_{i=1}^n y_i w_i}{\sum_{i=1}^n w_i}$

斜率： $b_w=\frac{\sum_{i=1}^n w_i x_i y_i - \frac{\sum_{i=1}^n w_i x_i \sum_{i=1}^n w_i y_i}{\sum_{i=1}^n w_i}}{SSx_w};\sigma_b=\frac{S_{y\cdot x}}{SSx_w}$ 。其中 $SSx_w=\sum_{i=1}^n w_i x_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n w_i x_i)^2}{\sum_{i=1}^n w_i}$

截距： $a_w=\bar{y}_w-b_w\bar{x}_w;\sigma_a=S_{y\cdot x}\sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^n w_i}+\frac{\bar{x}_w^2}{SSx_w}}$

回归标准误： $S_{y\cdot x}=\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n e_i^2 w_i}{n-2}}$ 。其中 $e_i=y_i-\hat{y}_i=y_i-(a_w+b_w x_i)$

系数 95% 区间：系数 $\pm t_{(n-2,1-\alpha/2)}\cdot \sigma$

b) 参数计算

按照以上公式计算结果见表 B.6。

表 B.6 WLS 回归结果

模型	系数	标准误差	t	Sig.	95% CI	
					下限	上限
常量	-0.700	0.620	-1.129	0.261	-1.927	0.528
斜率	1.038	0.006	179.599	0.000	1.027	1.050

c) 回归方程

使用 WLS 得到的回归方程为 $y=-0.700+1.038x$ 。WLS 回归散点图见图 B.9。

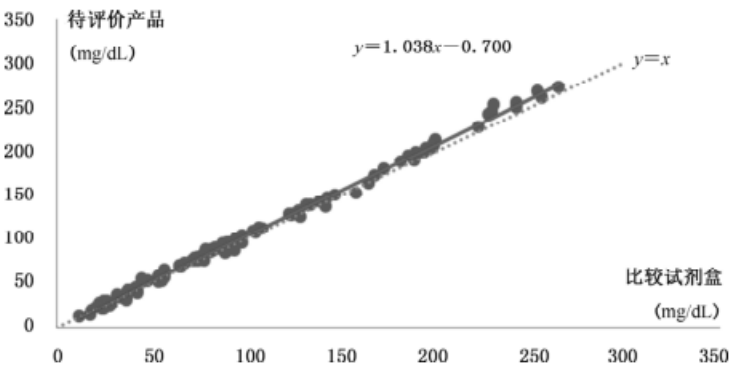


图 B.9 WLS 回归

B.3.4.3 Deming 回归

Deming 回归步骤如下：

a) 方程及参数

方程: $y = a + bx$ 均值: $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i; \bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i; x_i = \frac{1}{r} \sum_{j=1}^r x_{ij}; y_i = \frac{1}{r} \sum_{j=1}^r y_{ij}$ 斜率: $b = \frac{\hat{\sigma}_y^2 - \hat{\lambda} \hat{\sigma}_x^2 + \sqrt{(\hat{\sigma}_y^2 - \hat{\lambda} \hat{\sigma}_x^2)^2 + 4 \hat{\lambda} \hat{\sigma}_{xy}^2}}{2 \hat{\sigma}_{xy}}; \hat{\sigma}_b^2 = \frac{b^2}{n \hat{\sigma}_{xy}^2} (\hat{\sigma}_x^2 \hat{\sigma}_y^2 - \hat{\sigma}_{xy}^2)$ 。其中 $\hat{\sigma}_x^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$; $\hat{\sigma}_y^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2; \hat{\sigma}_{xy}^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}); \hat{\lambda} = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^r (x_{ij} - x_i)^2}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^r (y_{ij} - y_i)^2}$, 当 $r=1$ 时假定预期值为 1; $\hat{\sigma}_{ab} = -\frac{\bar{x} b^2}{n \hat{\sigma}_{xy}^2} (\hat{\sigma}_x^2 \hat{\sigma}_y^2 - \hat{\sigma}_{xy}^2)$ 截距: $a = \bar{y} - b \bar{x}; \hat{\sigma}_a^2 = \frac{1}{n} [\hat{\sigma}_y^2 - 2b \hat{\sigma}_{xy} + b^2 \hat{\sigma}_x^2 + \frac{\bar{x}^2 b^2}{\hat{\sigma}_{xy}^2} (\hat{\sigma}_x^2 \hat{\sigma}_y^2 - \hat{\sigma}_{xy}^2)]$ 系数 95% 区间: 系数 $\pm t_{(n-2, 1-\alpha/2)} \cdot \sigma$

b) 参数计算

按照以上公式计算结果见表 B.7。

表 B.7 Deming 回归结果

模型	系数	标准误差	t	Sig.	95% CI	
					下限	上限
常量	-1.023	0.658	-1.554	0.123	-2.327	0.281
斜率	1.041	0.005	191.704	0.000	1.030	1.052

c) 回归方程

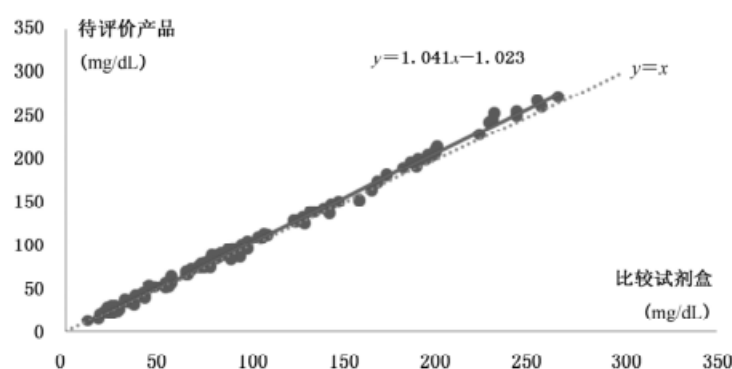
使用 Deming 得到的回归方程为 $y = -1.023 + 1.041x$ 。Deming 回归散点图见图 B.10。

图 B.10 Deming 回归

B.3.4.4 Passing-Bablok 回归

Passing-Bablok 回归步骤如下:

a) 方程及参数

方程: $y = a + bx$ 斜率: 当 n 为奇数时, $b = S_{(\frac{n+1}{2}+k)}$; 当 n 为偶数时, $b = \frac{1}{2} [S_{(\frac{n}{2}+k)} + S_{(\frac{n}{2}+1+k)}]$ 。其中 n 组排序的

测量数据对中 S_{ij} 为任意两点的斜率, $S_{ij} = \frac{(y_i - y_j)}{(x_i - x_j)}$; k 为 S_{ij} 小于 -1 的数量

截距: $a = \text{中位值}\{y_i - bx_i\}$

系数 95% 区间: $S_{(m_1+k)} \leq b \leq S_{(m_2+k)}$; 其中 $m_1 = \frac{n-C_\gamma}{2}$, $m_2 = n - m_1 + 1$, $C_\gamma = Z_{(1-\frac{\gamma}{2})}$

$\sqrt{\frac{n(n-1)(2n-5)}{18}}$, $Z_{(1-\frac{\gamma}{2})}$ 为标准正态分布的分位数, γ 为显著性水平

$a_L = \text{中位值}\{y_i - b_U x_i\}$ $a_U = \text{中位值}\{y_i - b_L x_i\}$

b) 参数计算

按照以上公式计算结果见表 B.8。

表 B.8 Passing-Bablok 回归结果

模型	系数	95% CI	
		下限	上限
常量	0.025	-0.879	1.012
斜率	1.038	1.025	1.049

c) 回归方程

使用 Passing-Bablok 得到的回归方程为 $y = 0.025 + 1.038x$ 。Passing-Bablok 回归散点图见图 B.11。

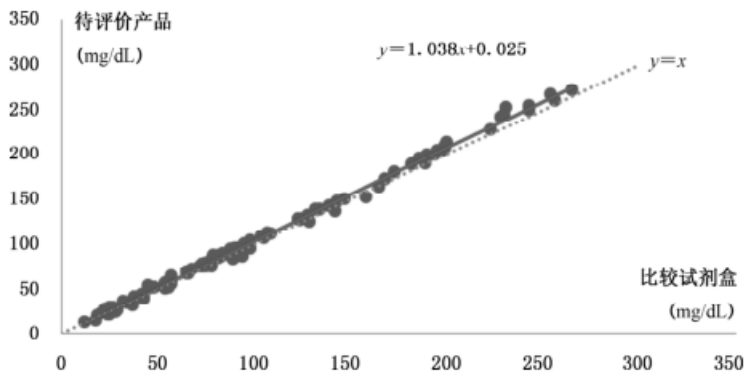


图 B.11 Passing-Bablok 回归

B.3.5 医学决定水平处偏倚

将医学决定水平浓度代入回归方程,按照公式 $\hat{B}_{md} = a + (b - 1)x_{md}$,计算其偏倚估计值。

依据式(5)、式(8)、式(10)计算几种不同回归方式对应的偏倚 95%CI,结果分别见表 B.9、表 B.10、表 B.11。

表 B.9 125 mg/dL 处偏倚及其 95%CI(OLR)

类型	偏倚	下限	上限	单位
偏倚	4.1	3.4	4.8	mg/dL
偏倚/%	3.3	2.7	3.9	—

表 B.10 125 mg/dL 处偏倚及其 95%CI(WLS)

类型	偏倚	下限	上限	单位
偏倚	4.1	3.5	4.7	mg/dL
偏倚/%	3.2	2.8	3.7	—

表 B.11 125 mg/dL 处偏倚及其 95%CI(Deming)

类型	偏倚	下限	上限	单位
偏倚	4.1	3.4	4.9	mg/dL
偏倚/%	3.3	2.7	3.9	—

参 考 文 献

- [1] GB/T 3358.1—2009 统计学词汇及符号 第1部分:一般统计术语与用于概率的术语
- [2] GB/T 3358.2—2009 统计学词汇及符号 第2部分:应用统计
- [3] GB/T 3358.3—2009 统计学词汇及符号 第3部分:实验设计
- [4] GB/T 6379.1—2004 测量方法与结果的准确度(正确度与精密度) 第1部分:总则与定义
- [5] GB/T 6379.2—2004 测量方法与结果的准确度(正确度与精密度) 第2部分:确定标准测量方法重复性与再现性的基本方法
- [6] GB/T 6379.3—2012 测量方法与结果的准确度(正确度与精密度) 第3部分:标准测量方法精密度的中间度量
- [7] GB/T 6379.4—2006 测量方法与结果的准确度(正确度与精密度) 第4部分:确定标准测量方法正确度的基本方法
- [8] GB/T 6379.5—2006 测量方法与结果的准确度(正确度与精密度) 第5部分:确定标准测量方法精密度的可替代方法
- [9] GB/T 6379.6—2009 测量方法与结果的准确度(正确度与精密度) 第6部分:准确度值的实际应用
- [10] GB/T 26124—2011 临床化学体外诊断试剂(盒)
- [11] GB/T 29791.1—2013 体外诊断医疗器械 制造商提供的信息(标示) 第1部分:术语、定义和通用要求
- [12] WS/T 492—2016 临床检验定量测定项目精密度与正确度性能验证
- [13] 国家药品监督管理局体外诊断试剂分析性能评估(准确度——方法学比对)技术审查指导原则
- [14] 国家药品监督管理局体外诊断试剂分析性能评估(准确度——回收试验)技术审查指导原则
- [15] BIPM JCGM 200:2012 International vocabulary of metrology—Basic and general concepts and associated terms (VIM)
- [16] CLSI EP09c Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples(用患者样品进行测量方法比对及偏倚估计,2018年)
- [17] CLSI EP15-A3 User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline—Third Edition(用户对精密度和偏倚估计的验证,2014年)
- [18] CLSI EP10-A3-AMD Preliminary Evaluation of Quantitative Clinical Laboratory Measurement Procedures(临床实验室定量测定方法的预评估,2014年)

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
体外诊断检验系统 性能评价方法
第 2 部分:正确度
YY/T 1789.2—2021

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

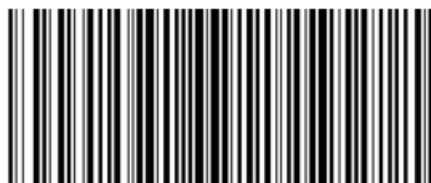
*

开本 880×1230 1/16 印张 1.75 字数 44 千字
2021 年 12 月第一版 2021 年 12 月第一次印刷

*

书号:155066·2-35727 定价 33.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1789.2—2021



码上扫一扫 正版服务到