

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.026>

蒙特卡罗法对血清淀粉酶活性不确定度的评定

孟舒婷¹, 张忠印¹, 董业峰¹, 王惠民²

(南通大学 1. 附属海安医院检验科, 江苏 南通 226600; 2. 附属医院检验科, 江苏 南通 226001)

[摘要] 目的: 探讨参考实验室测量血清淀粉酶(amylase, AMY)的不确定度评定方法。方法: 利用参考测量程序测定血清AMY催化活性浓度, 分别采用测量不确定度表达指南为框架的不确定度评定方法(GUM Uncertainty Framework, GUF)和蒙特卡罗法(Monte Carlo method, MCM)评定不确定度, 通过分析不确定度来源, 并对各分量进行定量, 计算合成标准不确定度, 进而计算扩展不确定度。用自适应蒙特卡罗法(adaptive MCM)对GUF评定结果进行确认。结果: GUF评定样品A测量结果为(85.8450±1.1026) U/L ($k=1.96$), 95%CI 84.7424~86.9476 U/L; 样品B测量结果为(225.5625±2.9312) U/L ($k=1.96$), 95%CI 222.6313~228.4937 U/L。MCM评定样品A测量结果为(85.8350±1.0864) U/L, 95%CI 84.7596~86.9215 U/L; 样品B测量结果为(225.5847±2.8571) U/L, 95%CI 222.7570~228.4499 U/L。样本A数值容差取0.05时, 用自适应MCM对GUF确认, 通过验证; 数值容差取0.01时, 用自适应MCM对GUF确认时, 未通过。样本B数值容差取0.5时, 用自适应MCM对GUF确认, 通过验证; 数值容差取0.1时, 用自适应MCM对GUF确认, 未通过。结论: 依据JJF1059.2~2011《用蒙特卡罗法评定测量不确定度》推荐的adaptive MCM可作为GUF的确认方法。

[关键词] 血清淀粉酶; 蒙特卡罗法; 测量不确定度

Evaluation of serum amylase uncertainty by Monte Carlo method

MENG Shuting¹, ZHANG Zhongyin¹, DONG Yefeng¹, WANG Huimin²

(1. Department of Laboratory Medicine, Hai'an Hospital of Nantong University, Nantong Jiangsu 226600; 2. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong Jiangsu 226001, China)

Abstract **Objective:** To explore the uncertainty evaluation method of serum amylase measured by reference laboratory. **Methods:** The concentration of amylase (AMY) catalytic activity in serum was determined by reference measurement procedure. GUM Uncertainty Framework (GUF) and Monte Carlo method (MCM) were used to assess uncertainty, which includes the sources of uncertainty, quantifying each component, calculating the synthetic standard uncertainty and calculating extended uncertainty. Adaptive MCM was used to confirm the GUF assessment results. **Results:** Sample A measurement results assessed by GUF was (85.8450±1.1026) U/L

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-04

通信作者 (Corresponding author): 张忠印, Email: 18921621668@163.com

基金项目 (Foundation item): 南通市科技项目 (HS2012009)。This work was supported by the Nantong Science and Technology Project Foundation, China (HS2012009).

($k=1.96$), 95%CI 84.7424–86.9476 U/L; sample B measurement results assessed by GUF was (225.5625±2.9312) U/L ($k=1.96$), 95%CI 222.6313–228.4937 U/L. Sample A measurement results assessed by MCM was (85.8350±1.0864) U/L, 95%CI 84.7596–86.9215 U/L. Sample B measurement results assessed by MCM was (225.5847±2.8571) U/L, 95%CI 222.7570–228.4499 U/L. When the tolerance value of sample A was 0.05, the GUF was confirmed with adaptive MCM and verified. When the tolerance value of sample A was 0.01, the self-adaptive MCM was used to confirm GUF, and it did not pass. When the tolerance value of sample B was 0.5, the GUF was confirmed with adaptive MCM and verified. When the tolerance value of sample B was 0.1, the self-adaptive MCM was used to confirm GUF, and it did not pass. **Conclusion:** According to JJF1059.2–2011 “Assessment of Measurement Uncertainty by Monte Carlo Method”, adaptive MCM can be used as the confirmation or supplement method of GUF.

Keywords serum amylase; Monte Carlo method; uncertainty of measurement

测量不确定度是根据所得到的信息表征赋予被测量值分散性的非负参数^[1]。近年来, 国内外高度关注检验结果的一致性, 提倡不同实验室出具可供互认的检验报告, 可显著减轻患者的医疗负担, 同时也避免了不必要的检查。检验结果一致化的关键是溯源, 不确定度则是保证溯源可靠性的重要手段。目前对不确定度评定方法的分类未有公认标准。按照对输入量分布类型的处理模式分为3种方法, 测量不确定度表达指南为框架的不确定度评定方法(GUM Uncertainty Framework, GUF)和蒙特卡罗法(Monte Carlo method, MCM)^[2]及自助法(Bootstrap)方法。与GUF利用线性化模型传播不确定度的方法不同, MCM通过对输入量 X_i 的概率分布函数(probability distribution function, PDF)随机采样, 由测量模型传播输入量的分布, 计算获得输出量 Y 的PDF分布, 根据该分布获得输出量的最佳估计值、标准不确定度和包含区间^[3]。

1 材料与方法

1.1 仪器

KDC-2046低速冷冻离心机购自安徽中科中佳科学仪器有限公司; BT25S电子天平购自德国Sartorius公司; Direct-Q 3UV纯水仪购自美国Millipore公司; U-3310紫外/可见分光光度计购自日本Hitachi公司; HI98183型pH计购自意大利Hanna公司; Hart Scientific1521型数字温度计购自美国Fluke公司; Eppendorf reference移液器购自德国Eppendorf公司。

1.2 试剂

N-2-羟乙基哌嗪乙烷磺酸-N'-乙磺酸

[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid, HEPES]、 α -葡萄糖苷酶(EC 3.2.1.20)、氯化钠(NaCl)、氯化钙, 二水合物($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)及牛血清白蛋白(BSA)购自美国Sigma公司。亚乙基-P-硝基苯-D-麦芽七糖苷(EPS)购自德国罗氏公司。

1.3 标本来源和处理

分别收集南通大学附属医院检验科淀粉酶(amylase, AMY)高低浓度新鲜血清(低浓度A, 高浓度B), 剔除溶血、黄疸、脂血标本。高速离心后通过0.2 μm 过滤膜, 以2 mL EP管分装, 置-70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

1.4 AMY催化活性浓度测量

AMY活性测量严格按照国际临床化学联合会(International Federation of Clinical Chemistry, IFCC)一级参考测量程序进行^[4]。

1.5 MCM评定AMY测量结果不确定度

1.5.1 MCM输入

1) 定义输出量 Y , 即需测量的量(被测量); 2) 确定与 Y 相关的输入量; 3) 建立 Y 和 X_1, \dots, X_N 之间的模型; 4) 利用可获信息, 为 X_i 设定PDF, 如正态分布, 矩形(均匀)分布等; 5) 选择蒙特卡罗试验样本量 M 。

1.5.2 MCM传播

1) 从输入量 X_i 的PDF中抽取 M 个样本值; 2) 对每个随机抽取的样本根据测量模型计算相应 Y 值。

1.5.3 MCM输出

将 M 个 Y 值严格按递增次序排序, 根据这些排序的模型值得到输出量 Y 的PDF。

1.5.4 报告结果

1)根据Y的PDF计算Y的估计值 y 及 y 的标准不确定度 $u(y)$; 2)根据Y的PDF计算在给定包含概率 p 时的Y的包含区间 $[y_{low}, y_{high}]$ 。

1.6 自适应MCM的步骤^[1]

- 1)设 n_{dig} 为适当小的正整数(取 $n_{dig}=1$);
- 2)设 $M=\max(J, 10^4)$, J 是大于或等于 $100/(1-p)$ 的最小整数;
- 3)设 $h=1$, 表示在序列中初次应用MCM;
- 4)执行 M 次MCM试验;
- 5)利用获得的 M 个模型值 y_1, \dots, y_M , 计算 $y^{(h)}$, $u(y^{(h)})$, $y_{low}^{(h)}$ 和 $y_{high}^{(h)}$, 它们分别为Y的估计值、标准不确定度, $p\%$ 包含区间的左、右端点, 也就是序列中的第 h 个值;
- 6)如果 $h=1$, 增加1, 返回到步骤4);
- 7)按下式计算Y的估计值的平均值的标准差 S_y ;
- 8)以相同的方式分别计算 $u(y^{(1)}), \dots, u(y^{(h)})$ 的平均值的标准偏差 $S_{u(y)}$, $y_{low}^{(1)}, \dots, y_{low}^{(h)}$ 的平均值的标准偏差 $S_{y_{low}}$ 以及 $y_{high}^{(1)}, \dots, y_{high}^{(h)}$ 的平均值的标准偏差 $S_{y_{high}}$ 。

$$s^2_y = \frac{1}{h(h-1)} \sum_{r=1}^h (y^{(r)} - y)^2 \tag{公式1}$$

$$y = \frac{1}{h} \sum_{r=1}^h y^{(r)} \tag{公式2}$$

- 9)利用所有的 $h \times M$ 个模型值来获得 $u(y)$;
- 10)计算 $u(y)$ 的数值容差 δ ;
- 11)如果 $2S_y, 2S_{u(y)}, 2S_{y_{low}}$ 中的任何一个值大于数值容差, 则 h 增加1并返回到步骤4);
- 12)若所有的计算已达稳定, 利用获得的 $h \times M$ 个模型值计算出 $y, u(y)$ 和 $100p\%$ 包含区间。

1.7 MCM确认GUF的评定结果

- 1)应用GUF得到输出量的包含区间 $y \pm U_p$, 此处 p 为约定包含概率
- 2)运用自适应MCM获得稳定的输出量的标准不确定度 $u(y)$ 和 $p\%$ 包含区间的端点值 y_{low} 和 y_{high}
- 3)比较由GUF及MCM获得的包含区间在约定的数值容差下是否一致:
 - ①确定 $u(y)$ [自适应MCM获得的稳定的 $u(y)$];
 - ②计算 $u(y)$ 的数值容差; ③计算GUF和MCM所获

包含区间各自端点的绝对偏差, 其中, y 为GUF的均值, U_p 为GUF的扩展不确定度, y_{low} 和 y_{high} 为MCM包含区间端点值; ④比较 d_{low} 和 d_{high} 与数值容差的大小, 如果都小于数值容差, 则GUF通过确认, 否则不通过确认。

以上所有的随机抽样和计算均在Medlab软件上完成。

2 结果

2.1 样品A, B测量相关的原始数据

样品A、样品B, 重复测量3次, 连续测4 d, 记录12个数据及相关统计分析(表1)。移液器校准体积项的数据见表2。

表1 AMY活性浓度测量结果及统计分析
Table 1 Results of AMY activity concentration measurement and statistical analysis

| 样本 | 第1天 | 第2天 | 第3天 | 第4天 |
|--------------------------|----------|--------|--------|--------|
| 样本A/(U·L ⁻¹) | | | | |
| 1 | 85.13 | 86.58 | 85.30 | 85.00 |
| 2 | 87.00 | 85.70 | 85.01 | 85.67 |
| 3 | 85.59 | 86.63 | 86.32 | 86.21 |
| 均值 | 85.91 | 86.30 | 85.54 | 85.63 |
| 总均值 | 85.8450 | | | |
| 标准误 | 0.1714 | | | |
| CV(=标准误/总均值) | 0.1997% | | | |
| 样本B/(U·L ⁻¹) | | | | |
| 1 | 225.10 | 225.80 | 226.70 | 224.10 |
| 2 | 224.60 | 225.38 | 227.70 | 225.70 |
| 3 | 224.70 | 225.50 | 226.56 | 224.90 |
| 均值 | 224.80 | 225.56 | 226.99 | 224.90 |
| 总均值 | 225.5625 | | | |
| 标准误 | 0.5040 | | | |
| CV(=标准误/总均值) | 0.2234% | | | |

2.2 GUF和MCM分别评定不确定度及adaptive MCM对GUF的验证

简单模型分析不确定度分量:

$$C_{AMY} = \frac{1}{\varepsilon L} \times \frac{V_{R1} + V_{R2} + V_S}{V_S} \times \frac{\Delta A}{\Delta T} \times 10^6$$

表2 移液器校准体积项数据(水温22.604 °C, 密度0.997631 g/L)

Table 2 Volume data of pipette calibration (Water temperature 22.604 °C, density 0.997631 g/L)

| 体积 | 质量 /g | \bar{x} /g | \bar{x} /μL | s/g | s/μL |
|-------------------|---------|--------------|---------------|-----------|--------|
| V_{R1} 2 000 μL | 1.99809 | 1.9948 | 1999.5720 | 0.002263 | 2.2686 |
| | 1.99355 | | | | |
| | 1.9967 | | | | |
| | 1.99725 | | | | |
| | 1.99342 | | | | |
| | 1.99331 | | | | |
| | 1.99435 | | | | |
| | 1.99707 | | | | |
| | 1.99126 | | | | |
| | 1.99335 | | | | |
| V_s 80 μL | 0.07945 | 0.07877 | 78.9520 | 0.0003614 | 0.3623 |
| | 0.0791 | | | | |
| | 0.07855 | | | | |
| | 0.07841 | | | | |
| | 0.07837 | | | | |
| | 0.07879 | | | | |
| | 0.07831 | | | | |
| | 0.07897 | | | | |
| | 0.07882 | | | | |
| | 0.07888 | | | | |
| V_{R2} 400 μL | 0.39439 | 0.3938 | 394.7752 | 0.001435 | 1.4381 |
| | 0.39335 | | | | |
| | 0.39517 | | | | |
| | 0.39712 | | | | |
| | 0.39377 | | | | |
| | 0.39385 | | | | |
| | 0.39295 | | | | |
| | 0.39277 | | | | |
| | 0.39249 | | | | |
| | 0.39254 | | | | |

2.2.1 GUF对AMY(样品A)催化活性浓度不确定度评定^[5]

参考测量程序中主要影响因素见表3。

样品A测量结果: (85.8450 ± 1.1026) U/L ($k=1.96$), 95%CI 84.7424~86.9476 U/L; 样品B测量结果: (225.5625 ± 2.9312) U/L ($k=1.96$), 95%CI

222.6313~228.4937 U/L。

2.2.2 MCM法对AMY(样品A)催化活性浓度不确定度评定

2.2.2.1 不确定度分量分析及定量

根据简单模型分析不确定度分量, 同GUF分量, 计算不精密度以吸光度表示。样品A: 0.1714/

$F=0.6 \times 10^{-5}$, 样品B: $0.5040/F=1.6 \times 10^{-4}$ 。

$$F = \frac{1}{\varepsilon \times L} \times \frac{V_S + V_{R1} + V_{R2}}{V_S} \times 10^6$$

其中, $\varepsilon = 1012 \text{m}^2 / \text{mol}$, $L = 10 \text{mm}$
 $V_{R1} = 2000 \mu\text{L}$, $V_{R2} = 400 \mu\text{L}$
 $V_S = 80 \mu\text{L}$

$F=3063.2$ 。

并将所有的不确定度分量根据分布类型不同以概率分布表示, 见表4。

2.2.2.2 MCM 评定方法的编程

在Matlab软件上编制运算MCM的程序, 设MCM重复抽样 10^6 , 根据表4的数据编程如下:

```
rand('state',0);
M=1000000;
A=random('norm', 0.02802,0.00006,1,M);
B1=rand(1,M);
B2=rand(1,M);
B=1001.88+10.12*(B1+B2);
C=random('norm',10,0.0016,1,M);
D= random('norm', 2000,2.2686,1,M);
E= random('norm', 400,1.4381,1,M);
F= random('norm', 80,0.3623,1,M);
y= A.*( D+E+F).*1000000./(B.*C.*F);
[mean(y),std(y)]
[prctile(y,2.5), prctile(y,97.5)]。
```

2.2.2.3 MCM 评定结果

Matlab软件运行后, 可自动显示结果。

样品A: $(85.8350 \pm 1.0864) \text{U/L}$, 95%CI $84.7596 \sim 86.9215 \text{U/L}$; 样品B: $(225.5847 \pm 2.8571) \text{U/L}$, 95%CI $222.7570 \sim 228.4499 \text{U/L}$ 。

2.2.3 Adaptive MCM 验证 GUF 评定结果

2.2.3.1 样品 A GUF 和 MCM 评定结果汇总

GUF和MCM评定样品A的不确定度结果汇总见表5, 其中MCM评定结果分别为重复抽样 10^5 次和 10^6 次时获得。

2.2.3.2 Adaptive MCM 验证 GUF 评定结果

$$y = \frac{1}{h} \sum_{r=1}^h y^r = \frac{1}{2} (85.8352 + 85.8350) = 85.8351$$

$$s_y^2 = \frac{1}{h(h-1)} \sum_{r=1}^h (y^{(r)} - y)^2$$

$$S_y = \sqrt{\frac{1}{2} [(85.8352 - 85.8351)^2 + (85.8350 - 85.8351)^2]} = 0.0001$$

$$u(y) = \frac{1}{h} \sum_{r=1}^h u(y^{(r)}) = \frac{1}{2} (0.5537 + 0.5543) = 0.554$$

$$s_{u(y)}^2 = \frac{1}{h(h-1)} \sum_{r=1}^h [u(y^{(r)}) - u(y)]^2$$

$$s_{u(y)} = \sqrt{\frac{1}{2 \times (2-1)} [(0.5537 - 0.554)^2 + (0.5543 - 0.554)^2]} = 0.0003$$

$$y_{low} = \frac{1}{h} \sum_{r=1}^h y_{low}^{(r)} = \frac{1}{2} \times (84.7563 + 84.7596) = 84.75795$$

$$s_{y_{low}}^2 = \frac{1}{h(h-1)} \sum_{r=1}^h (y_{low}^{(r)} - y_{low})^2$$

$$s_{y_{low}} = \sqrt{\frac{1}{2} \times [(84.7563 - 84.75795)^2 + (84.7596 - 84.75795)^2]} = 0.00165$$

$$y_{high} = \frac{1}{h} \sum_{r=1}^h y_{high}^{(r)} = \frac{1}{2} \times (86.9248 + 86.9215) = 86.92315$$

$$s_{y_{high}}^2 = \frac{1}{h(h-1)} \sum_{r=1}^h (y_{high}^{(r)} - y_{high})^2$$

$$s_{y_{high}} = \sqrt{\frac{1}{2 \times (2-1)} \times [(86.9248 - 86.92315)^2 + (86.9215 - 86.92315)^2]} = 0.00165$$

计算 $u(y)$ 的数值容差:

$$u(y) = \frac{1}{h} \sum_{r=1}^h u(y^{(r)}) = \frac{1}{2} (0.5537 + 0.5543) = 0.554$$

取有效十进制整数个数: $n_{dig}=1$;

$$u(y) = 0.554 = 5 \times 10^{-1}$$

$$c = 5 \quad l = -1 \quad \delta = \frac{1}{2} 10^l = 0.05$$

$$2s_y = 0.0002$$

$$2s_{u(y)} = 0.0006$$

$$2s_{y_{low}} = 0.0033$$

$$2s_{y_{high}} = 0.0033$$

$$\delta = \frac{1}{2} 10^l = 0.05$$

输出量估计值、标准差和95%CI上下限值的2倍标准差均小于数值容差, 说明测量结果已达统计意义上的稳定, 则MCM评估AMY活性浓度不确定度结果为抽样 10^6 次时对应的输出量估计值、标准差和95%CI上下限。

MCM确认GUF评估结果:

计算GUF和MCM所获包含区间各自端点的绝对偏差 d_{low} 和 d_{high} 。

$$d_{low} = |y - U_p - y_{low}| = |85.845 - 1.1025 - 84.75795| = 0.01545$$

$$d_{high} = |y + U_p - y_{high}| = |85.845 + 1.1025 - 86.92315| = 0.02435$$

其中 y 为 GUF 评估的均值, U_p 为 GUF 评估的扩展不确定度, y_{low} 和 y_{high} 为 MCM 包含区间端点值。约定数值容差下一致性比较, 见表6。

2.3.1 样品 B GUF 和 MCM 评定结果汇总

GUF和MCM评定样品B的不确定度结果汇总表7, 其中MCM评定结果分别为重复抽样 10^5 次和 10^6 次时获得。

2.3.2 Adaptive MCM 验证 GUF 评定结果

评定结果见表8。

$$s_y = \sqrt{\frac{1}{2}[(225.5803 - 225.5825)^2 + (225.5847 - 225.5825)^2]}$$

$$= 0.0022$$

$$s_{u(y)} = \sqrt{\frac{1}{2 \times (2-1)} [(1.4619 - 1.4598)^2 + (1.4577 - 1.4598)^2]}$$

$$= 0.0021$$

$$s_{y_{low}} = \sqrt{\frac{1}{2} \times [(222.7522 - 222.7546)^2 + (222.7570 - 222.7546)^2]}$$

$$= 0.0024$$

$$s_{y_{high}} = \sqrt{\frac{1}{2 \times (2-1)} \times [(228.4757 - 228.4628)^2 + (228.4499 - 228.4628)^2]}$$

$$= 0.0129$$

$$2s_y = 0.0044$$

$$2s_{u(y)} = 0.0042$$

$$2s_{y_{low}} = 0.0048$$

$$2s_{y_{high}} = 0.0258$$

$$\delta = \frac{1}{2} 10^l = 0.5$$

测量结果稳定:

$$d_{low} = |y - U_p - y_{low}| = |225.5625 - 2.9312 - 222.7546| = 0.1233$$

$$d_{high} = |y + U_p - y_{high}| = |225.5625 + 2.9312 - 228.4628| = 0.0309$$

表3 AMY参考测量程序测定中主要影响因素的不确定度分量

Table 3 Uncertainty components of main influencing factors of AMY's reference measurement procedure determination

| 输入量 X_i | 变量参数 | 标准误 | 来源 | 函数分布类型 | 不确定度 评定类型 | 相对标准不确定度/% |
|------------|--------|----------------|------|--------|--------------|------------|
| A | 样品A | 0.1714 U/L | 实验 | 正态 | A | 0.1997 |
| B | 样品B | 0.5040 U/L | 实验 | 正态 | A | 0.2234 |
| ϵ | 摩尔消光系数 | <1.00% | 文献 | 三角 | B | 0.4082 |
| L | 光径 | 0.0032 mm | 校准证书 | 正态 | B | 0.0160 |
| V_{R1} | 试剂1体积 | 2.2686 μ L | 实验 | 正态 | A | 0.1135 |
| V_{R2} | 试剂2体积 | 1.4381 μ L | 实验 | 正态 | A | 0.3643 |
| V_S | 样本体积 | 0.3623 μ L | 实验 | 正态 | A | 0.4589 |

表4 MCM AMY参考测量程序测定中主要影响因素的不确定度分量

Table 4 Uncertainty components of major influencing factors of MCM AMY's reference measurement procedure

| 输入量 | 代号 | 量值 | 不确定度 | 分布类型 | 概率分布表示 |
|-----------------------|----|------------------|----------------|------|-------------------------|
| $\Delta A / \Delta T$ | A | 0.02802 s^{-1} | 0.00006 | 正态 | $N(0.02802, 0.00006^2)$ |
| | A | 0.07364 s^{-1} | 0.00016 | | $N(0.07364, 0.00016^2)$ |
| ϵ | B | 1 012 m^2/mol | <1.00% | 三角 | $T(1001.88, 1022.12)$ |
| L | C | 10 mm | 0.0032 | 正态 | $N(10, 0.0016^2)$ |
| V_{R1} | D | 2 000 μ L | 2.2686 μ L | 正态 | $N(2000, 2.2686^2)$ |
| V_{R2} | E | 400 μ L | 1.4381 μ L | 正态 | $N(400, 1.4381^2)$ |
| V_S | F | 80 μ L | 0.3623 μ L | 正态 | $N(80, 0.3623^2)$ |

表5 GUF和MCM汇总表

Table 5 Summary of GUF and MCM

| MCM试验次数 | $y/(U \cdot L^{-1})$ | $u_y/(U \cdot L^{-1})$ | U | 95%CI |
|----------|----------------------|------------------------|--------|---------------------|
| GUF | 85.845 | 0.5625 | 1.1026 | 84.7424~86.9476 U/L |
| $M=10^5$ | 85.8352 | 0.5537 | 1.0853 | 84.7563~86.9248 U/L |
| $M=10^6$ | 85.8350 | 0.5543 | 1.0864 | 84.7596~86.9215 U/L |

表6 GUF与MCM获得的包含区间在约定数值容差下的一致性比较

Table 6 Consistency comparison of inclusion intervals obtained by GUF and MCM under the agreed numerical tolerance

| 方法 | y | $u(y)$ | 95%CI | d_{low} | d_{high} | GUF确认结果($\delta=0.05$) | GUF确认结果($1/5 \delta=0.01$) |
|-----|---------|--------|-----------------|-----------|------------|--------------------------|------------------------------|
| GUF | 85.845 | 0.5625 | 84.7425~86.9475 | 0.01545 | 0.02435 | 通过验证 | 不通过验证 |
| MCM | 85.8350 | 0.5543 | 84.7596~86.9215 | | | | |

表7 GUF和MCM汇总表

Table 7 Summary of GUF and MCM

| MCM试验次数 | $y/(U \cdot L^{-1})$ | $u_y/(U \cdot L^{-1})$ | U | 95%CI |
|----------|----------------------|------------------------|--------|-----------------------|
| GUF | 225.5625 | 1.4955 | 2.9312 | 222.6313~228.4937 U/L |
| $M=10^5$ | 225.5803 | 1.4619 | 2.8653 | 222.7522~228.4757 U/L |
| $M=10^6$ | 225.5847 | 1.4577 | 2.8571 | 222.7570~228.4499 U/L |

表8 GUF与MCM获得的包含区间在约定数值容差下的一致性比较

Table 8 Consistency comparison of inclusion intervals obtained by GUF and MCM under the agreed numerical tolerance

| 方法 | y | $u(y)$ | 95%CI | d_{low} | d_{high} | GUF确认结果($\delta=0.5$) | GUF确认结果($1/5 \delta=0.1$) |
|-----|----------|--------|-------------------|-----------|------------|-------------------------|-----------------------------|
| GUF | 225.5625 | 1.4955 | 222.6313~228.4937 | 0.1233 | 0.0309 | 通过验证 | 未通过验证 |
| MCM | 225.5847 | 1.4577 | 222.7570~228.4499 | | | | |

3 讨论

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应^[6]。临床以急性上腹痛、恶心、呕吐、发热和血胰酶增高等为特点,而其诊断主要依赖于典型临床表现和实验室检查。近年来,重症胰腺炎发病率逐渐升高,因其病死率较高,故淀粉酶的准确测量对急腹症的鉴别诊断有重要意义。

$n_{dig}=1$ 目前对不确定度评定方法主要分为

GUF, MCM和Bootstrap方法。近年来, MCM在医学领域被广泛应用,如放疗确定放射剂剂量、预测抗感染药疗效、模拟整形的三维构建、用于健康风险苯污染的不确定度评估等。而在医学参考实验室中,国内王惠民等^[7]首次使用MCM来评定谷氨酰基转移酶(GGT)催化活性浓度测量结果的不确定度。在下列情况下, MCM较GUF更适用于不确定度的评估: 1)各不确定度分量大小不相近; 2)应用不确定度传播公式时,计算模型的偏导数困难或不方便; 3)输出量的PDF背离正态分布、缩放平移t分布; 4)输出量的估计值和其标准不确

定度的大小相当; 5)模型非常复杂, 不能用线性模型近似; 6)输入量的PDF不对称。但MCM并非完美, 它依然存在以下缺陷: 1)收敛速度慢, 在解决维数较低的问题时, 没有其他方法实用; 2)具有概率性。在一定的概率下, 所求得不确定度与置信水平相关联。因此, GUF明显适用的情况下, 依然首先考虑GUF, 在GUF不适用时, 考虑使用MCM评定不确定度。同时, MCM克服了GUF无法评定非性模型、非正态分布的模型, 故可作为GUF的确认方法。在计量学已有案例证明在GUF不适用情况下, MCM可作为一种重要的替代方法。本研究用2个数值容差判断自适应MCM确认是否通过, 一般认为 $n_{dig}=1$ 时确认通过即可, 有时取其1/5是更严格的要求。

综上所述, 本研究分别采用MCM和GUF评定AMY催化活性浓度不确定度, MCM借助Matlab软件运行数据模拟, 得到相应参数, 为不确定度的评定提供另一种可能, 并通过采用adaptive MCM对GUF的结果进行确认, 结果显示通过。同时, 对于MCM评估一些特殊临床项目的不确定度有待进一步研究。

参考文献

1. JCGM 200:2008. International vocabulary of metrology-basic and general concepts and associated terms[S]. Joint Committee for Guides in Metrology, 2008.
2. JJF 1059.2-2011. 用蒙特卡洛法评定不确定度[S]. 北京: 中国标准出版社, 2011.
3. JJF 1059.2-2011. Evaluation of uncertainty by Monte Carlo method[S]. Beijing: China Standard Press, 2011.
4. JCGM 101:2008. Evaluation of measurement data. Supplement 1 to the "Guide to the expression of uncertainty in measurement"—propagation of distributions using a Monte Carlo method[S]. BIPM, IEC, IFCC, 2008.
5. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 6. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of gamma-glutamyltransferase[J]. Clin Chem Lab Med, 2002, 40(7): 734-738.
6. BIPM, IEC, IFCC, et al. Evaluation of measurement data—Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM)[EB/OL]. <http://www.bipm.org/en/publications/guides/gum.html>.
7. 刘柏林, 龚杰, 方艳秋, 等. 诊断急性胰腺炎的生化检测指标评析[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(10): 1850-1852.
8. LIU Bolin, GONG Jie, FANG Yanqiu, et al. Evaluation and analysis of biochemical indexes for the diagnosis of acute pancreatitis[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2013, 17(10): 1850-1852.
9. 王惠民, 沈蕾, 王艳秋, 等. 蒙特卡罗法对参考测量程序测定 γ -谷氨酰基转移酶活性浓度不确定度的评价[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(9): 836-838.
10. WANG Huimin, SHEN Lei, WANG Yanqiu, et al. Evaluation of uncertainty of activity concentration of gamma-glutamyl transferase by monte carlo method for reference measurement procedure[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2013, 36(9): 836-838.

本文引用: 孟舒婷, 张忠印, 董业峰, 王惠民. 蒙特卡罗法对血清淀粉酶活性不确定度的评定[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 615-622. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.026

Cite this article as: MENG Shuting, ZHANG Zhongyin, DONG Yefeng, WANG Huimin. Evaluation of serum amylase uncertainty by Monte Carlo method[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(3): 615-622. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.026