



CNAS-CL07

医学参考测量实验室认可准则

**Accreditation Criteria for Reference Measurement
Laboratories in Laboratory Medicine**

中国合格评定国家认可委员会

目 录

目录.....	2
前言.....	4
引言.....	5
1 范围.....	6
2 规范性引用文件.....	6
3 术语和定义.....	6
4 管理体系要求.....	11
4.1 组织和管理.....	11
4.2 质量管理体系.....	11
4.3 人员.....	12
4.4 测量文件和记录.....	12
4.5 合同.....	13
5 技术要求.....	13
5.1 设施和环境条件.....	13
5.2 样品处理.....	13
5.3 设备.....	13
5.4 参考物质.....	14
5.5 参考测量程序.....	14
5.6 计量学溯源性—测量不确定度.....	14
5.7 质量保证.....	15
5.8 报告结果.....	15
附录 A.....	17
(资料性附录).....	17
与 CNAS-CL01 的对照表.....	17
附录 B.....	18
(资料性附录).....	18
本准则与 ISO 15195 所引部分名词术语变更对照表.....	18
附录 C.....	19
(资料性附录).....	19
参考测量程序的说明 (摘自 ISO 15193 正文部分).....	19

附录 D.....	31
(资料性附录)	31
<i>参考物质的说明 (摘自 ISO 15194 正文部分)</i>	31
附录 E.....	43
(资料性附录)	43
<i>校准品和控制品赋值的计量学溯源性 (摘自 ISO 17511 正文部分)</i>	43
附录 F.....	58
(资料性附录)	58
<i>校准品和控制品中酶催化浓度赋值的计量学溯源性 (摘自 ISO 18153 正文部分)</i>	58
参考文献.....	63

前 言

本文件的要求等同国际标准 ISO15195:2003 “ Laboratory medicine-Requirements for reference measurement laboratories”。

与ISO15195:2003相比，本文件：

- a) 引用文件未注明日期；
- b) 增加了资料性附录B《本准则与ISO15195的术语与定义对照表》，以方便读者；
- c) 增加了资料性附录C《体外诊断医疗器械 生物源性样本中量的测量 参考测量程序的说明》（GB/T 19702的正文部分）；
- d) 增加了资料性附录D《体外诊断医疗器械 生物源性样本中量的测量 参考物质的说明》（GB/T 19703的正文部分）；
- e) 增加了资料性附录E《体外诊断医疗器械 生物源性样本中量的测量 校准品和控制品定值的计量学溯源性》（GB/T 21415的正文部分）；
- f) 增加了资料性附录F《体外诊断医疗器械—生物源性样品中量的测量—校准品和控制物质中酶催化浓度定值的计量学溯源性》（YY/T 0638的正文部分）。

以上变化的原因是：ISO15195的部分引用文件已经有了更新的版本，本准则引自VIM的术语和定义采用了最新版VIM的相应定义，CNAS鼓励相关方使用最新的标准；增加附录B以方便使用者；附录C、附录D、附录E和附录F是实施本准则的重要文件，本准则正文中引用了相关条款，增加上述附录以方便使用者。

在使用与国际标准对应的国标时，若因翻译问题导致理解歧义，应同时参照原文理解。对一些名词术语的翻译，本准则采用尽量与该行业相关标准保持一致性的原则。

本文件代替：CNAS-CL32：2011。

本次为换版修订，相对于CNAS-CL32：2011，本次换版仅涉及文件编号和名称改变。

引 言

CNAS-CL01《检测和校准实验室能力认可准则》和本准则共同规定了中国合格评定国家认可委员会（CNAS）对医学参考测量实验室的认可要求，以符合国际实验室认可合作组织（ILAC）和国际检验医学溯源性联合委员会（JCTLM）的政策。

对参考测量程序的说明应遵循 ISO 15193（对应的国标为 GB/T 19702《体外诊断医疗器械 生物源性样本中量的测量 参考测量程序的说明》）。

对参考物质/参考样品的表述应遵循 ISO 15194（对应的国标为 GB/T 19703《体外诊断医疗器械 生物源性样本中量的测量 参考物质的说明》）。

对校准品和控制物质的计量溯源性要求应遵循 ISO 17511（对应的国标为 GB/T 21415《体外诊断医疗器械 生物源性样本中量的测量 校准品和控制品定值的计量学溯源性》）。

医学参考测量实验室的工作条件必须保证其提供的结果可以溯源至现有的最高级计量学等级，并应保证其提供的计量服务可满足医学要求。

参考测量与校准在提供计量学服务层面的内涵是相同的。由于医学测量的特点，参考测量是医学计量学溯源的主要途径，因此，无论国内外，该行业的相关标准和惯例对此类实验室通常称为参考测量实验室。

在我国，“Reference material”对应的术语包括参考物质和标准样品。为节省篇幅和符合行业惯例，在无需特别说明时，本准则统一使用“参考物质”代替“参考物质/标准样品”。

申请 CNAS 认可的医学参考测量实验室应同时满足本准则和 CNAS-CL01 的要求，适用时，亦应满足 CNAS 发布的在特定专业领域应用说明的要求。

本准则的附录均为资料性附录，旨在帮助理解和实施本准则。

医学参考测量实验室认可准则

1 范围

本准则规定了医学参考测量实验室（以下简称参考测量实验室）的认可要求。本准则不适用于以定名或定序方式报告结果特性的测量。

本准则不适用于常规医学实验室。

注 1：遵守相关法规对健康和安全的要求是实验室的责任。

注 2：对常规医学实验室的要求见 CNAS-CL02。

注 3：对校准/参考测量实验室的通用要求见 CNAS-CL01。

2 规范性引用文件

下列引用文件对于本文件的应用不可缺少。对注明日期的参考文件，只采用所引用的版本；对没有注明日期的参考文件，采用最新的版本(包括任何的修订)。

GB/T 19702《体外诊断医疗器械—生物源性样本中量的测量—参考测量程序的说明》(ISO 15193, IDT)

GB/T 19703《体外诊断医疗器械—生物源性样本中量的测量—参考物质的说明》(ISO 15194, IDT)

GB/T 21415《体外诊断医疗器械—生物源性样品中量的测量—校准品和控制物质定值的计量学溯源性》(ISO 17511, IDT)

YY/T 0638《体外诊断医疗器械—生物源性样品中量的测量—校准品和控制物质中酶催化浓度定值的计量学溯源性》(YY/T 0638, IDT)

ISO/IEC 98-3: 1995 《测量不确定度 第三部分：测量不确定度表述指南》(GUM)，国际计量局 (BIPM)、国际电工技术委员会 (IEC)、国际临床化学和实验医学联合会 (IFCC)、国际实验室认可合作组织 (ILAC)、国际标准化组织 (ISO)、国际理论化学和应用化学联合会 (IUPAC)、国际理论物理和应用物理联合会 (IUPAP) 和国际法制计量组织 (OIML) 联合发布。

ISO/IEC Guide 99:2007 国际计量学词汇——基础通用的概念和相关术语(VIM)，BIMP, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP 和 OIML 联合发布。

3 术语和定义

VIM 中的术语以及下列术语和定义适用于本文件：

3.1

测量准确度 measurement accuracy , accuracy of measurement

准确度 accuracy

测量值与被测量的真值之间的一致程度[VIM, 2.13]。

注 1：概念“测量准确度”不是一个量，不给出有数字的量值。当测量提供较小的测量误差时就说该测量是较准确的。

注 2：术语“测量准确度”不应用于“测量正确度”，也不应将“测量精密度”用于“测量准确度”。

注 3：测量准确度有时理解为赋予被测量的各测量值间的一致程度。

3.2

可测量 measurable quantity

可定性区分和定量确定的现象、物体或物质的属性。

注：本定义来源于 VIM:1993, 1.1, VIM:2007 取消了该定义。

3.3

测量精密度 measurement precision

简称精密度 precision

在规定条件下，对同一或类似被测对象重复测量所得示值或测得值之间的一致程度[VIM, 2.15]。

注 1：测量精密度通常用不精密程度以数字形式表示，如在规定测量条件下的标准偏差、方差或变差系数。

注 2：“规定条件”可以是诸如重复性测量条件、期间精密度测量条件或复现性测量条件。

注 3：测量精密度用于定义测量重复性、期间测量精密度或测量复现性。

注 4：有时“测量精密度”被错误地用于指“测量准确度”。

3.4

参考物质 reference material, RM

特性充分均匀和稳定的物质，已确定适用于在测量或标称特性的检查方面预期的用途【VIM:2007,5.13】。

注 1：标称特性的检查提供一个标称特性值及其不确定度。该不确定度不是测量不确定度。

注 2：未赋值的参考物质可用于测量精密度控制，只有具有赋值的参考物质可用于校准或测量正确度控制。

注 3：“参考物质”由包含了量以及标称特性的物质组成。

例 1：包含了量的参考物质的举例：

- a) 声称为纯净的水，其动态粘性用以校准粘度计；
- b) 未赋予固有胆固醇物质的量浓度量值的人体血清，仅用作测量精密度控制的物质。
- c) 具有说明了戴奥辛（一种致癌或致畸杂环族碳氢化合物）的质量分数的鱼网织物，用

作校准器。

例 2: 具有标称特性的参考物质举例:

- a) 指明一种或多种指定颜色的色图
- b) 含有一种规定的核酸序列的 DNA 合成物
- c) 含有 19-雄(甾)烯二酮的尿

注 4: 有时参考物质是与专制的装置合成一体的。

例 1: 装在三相点容器中已知三相点的物质。

例 2: 置于透射滤光器支架上的已知光学密度的玻璃

例 3: 安放在显微镜载玻片上尺寸一致的小球

注 5: 有些参考物质具有赋予的量值, 这些量值计量溯源到制外单位的测量单位。如包含疫苗的物质是计量溯源到由世界卫生组织规定的国际单位(IU)。

注 6: 在给定的测量中, 参考物质可能仅用于校准或质量保证。

注 7: 参考物质的技术规范应该包括其物质的追溯性, 指出其由来和处理过程。

注 8: ISO/REMCO 有一个类似的定义, 但用术语“测量过程”意指“检查”(ISO 15189:2007,3.4), 它包含了量的测量和标称特性的检查两个方面。

3.5

有证参考物质 certified reference material, CRM

附有由权威机构发布的文件, 并使用有效程序提供一个或多个指定的特性值及其测量不确定度和溯源性的标准物质【VIM:2007,5.14】。

例: 具有胆固醇浓度赋值的人体血清及其在所附的证书中说明的测量不确定度, 用作校准器或测量正确度控制的物质。

注 1: “文件”是以“证书”的形式给出, (见 ISO Guide 30:2000)。

注 2: 制备及证明标准物质的程序如在 ISO Guide 34 和 ISO Guide 35 种给出。

注 3: 在定义中, “不确定度”包含了“测量不确定度”和标称特性值的“不确定度”两个含义, 这样做是为了一致和连贯。“溯源性”既包含了量值的“计量溯源性”也包含“标称特性值的溯源性”。

注 4: “有证参考物质”的特定量值要求具有测量不确定度的计量溯源性。

注 5: ISO/REMCO 有一个类似的定义, 但对于量和标称特性使用了不同的修饰词, 分别为“metrological”和“metrologically”

3.6

参考测量实验室 reference measurement laboratory

实施参考测量程序并提供带有规定不确定度的结果的实验室。

注: CNAS-CL01 使用的术语是“校准实验室”。

3.7

参考测量程序 reference measurement procedure

经过全面分析研究的测量程序, 其所产生的值具有与其预期用途相称的测量不确定度, 尤其是评价测量同一量的其他测量程序的正确度和表征参考物质时。[ISO

15193, 3.7]

注 1: 如存在几个参考测量程序对同一给定的可测量进行测量, 则可以按照测量不确定度的大小对这些参考测量程序进行排列。一级参考测量程序常被称为“测量的定义法”, 但 VIM:2007 无此说法。

注 2: BIPM 的物质的量顾问委员会 (CCQM) 已将“一级测量方法”定义为具有最高级计量学特性的方法, 其操作能够被充分说明和理解, 可以 SI 单位对其测量不确定度进行充分说明, 因此由该方法所得到的测量结果可以在不参考被测量的标准的情况下被接受。对于物质的量, 证明如下测量原理适用于一级测量程序: 同位素稀释质谱法、库仑法、重量法、滴定法、依数性测定如冰点下降法。BIMP, Comité Consultatif pour la Quantité de Matière, 1995。

注 3: IUPAC 的分析化学部提出了一个相关概念, 即“绝对方法”, 其中的计算只能以通用量和基本物理常数为基础。

3.8

计量溯源性 metrological traceability

测量结果通过文件规定的不间断的校准链将其与规定的参照对象联系起来特性, 每个链接点均对测量不确定度有贡献【VIM:2007,2.41】。

注 1: 本定义中, 参照对象可定义为通过其实际实现的测量单位、或包括无量纲的测量单位的测量程序、或测量标准。

注 2: 计量溯源性要求建立校准等级关系。

注 3: 参照对象的技术规范必须包含其用于确定校准等级关系的时间, 以及关于参照对象的其它有关计量信息, 例如在校准等级关系中是什么时候实施第一次校准的。

注 4: 对于在测量模型中具有一个以上输入量的测量, 每个输入量本身应该是计量溯源的, 并且校准等级关系可以形成一个分支结构或网络。为每个输入量建立计量溯源性所作的努力应该是与对测量结果的贡献相适应的。

注 5: 测量结果的计量溯源性不保证测量不确定度对给定目的是适当的, 也不保证没有错误。

注 6: 如果两个测量标准的比较用于核查, 及必要时, 用于对量值进行修正, 以及对其中一个测量标准赋予测量不确定度时, 则测量标准间的比较可以看作是一种校准。

注 7: 国际实验室认可组织 (ILAC) 认为确认计量溯源性的要素是向国际测量标准或国家测量标准的不间断的溯源链、形成文件的测量不确定度、测量程序、认可的技术能力、向 SI 的计量溯源性以及校准间隔 (见 ILAC P-10: 2002)。

注 8: 缩写词“溯源性”有时是指“计量溯源性”, 也有时用于其他概念, 诸如“样品可追溯性”、“文件可追溯性”或“仪器溯源性”等, 其含义是指某项目的历程 (“轨迹”)。所以, 如果会有任何混淆的风险时, 最好使用“计量溯源性”全称。

3.9

量的真值 true quantity value, true value of quantity

真值 true value

与量的定义一致的量值【VIM:2007,2.11】。

注 1: 在描述测量的误差方法中, 认为真值是惟一的, 实际上是未知的。不确定度方法中认为, 由于真值的定义细节之固有不完善, 不存在单个的真值, 只存在与定义一致的一组真值, 然而, 这一组值, 从原理上和实际上, 是未知的。还有一些方法认为, 免去真值的概念, 而依靠测量结果的计量兼容性的概念以评定其有效性。

注 2: 在基本常量的特殊情况下, 量可被认为具有一个单一的真值。

注 3: 当被测量的定义的不确定度与测量不确定度的其它分量相比可忽略时, 认为被测量可以用“实际唯一”的量值表示。这就是 GUM 采用的方法, 其中“真”字认为是多余的。

3.10

测量正确度 measurement trueness, trueness of measurement

正确度 trueness

无穷多次重复测量的测量值的平均值与一个参考量值之间的一致程度【VIM:2007,2.14】。

注 1: 测量正确度不是一个量, 不能用数值表示, 但一直程度的度量可见 ISO 5725。

注 2: 测量正确度相反地与系统测量误差有关, 与随机测量误差无关。

注 3: 术语“测量正确度”不应用于“测量准确度”, 反之亦然。

3.11

测量不确定度 measurement uncertainty

测量的不确定度 uncertainty of measurement

不确定度 uncertainty

根据所用到的信息, 表征赋予被测量的量值分散性的非负参数【VIM:2007,2.26】。

注 1: 测量不确定度包括由系统影响引起的分量, 例如与修正量和测量标准所赋值有关的分量以及定义的不确定度。有时对估计的系统影响未作修正, 而是当作不确定度分量处理。

注 2: 此参数可以是诸如称为标准测量不确定度的标准偏差 (或其特定的倍数), 或者是说明了包含概率的区间的半宽度。

注 3: 测量不确定度一般由若干个分量组成。其中一些分量可以根据一系列测量的测量值的统计分布按测量不确定度的 A 类评定进行评定, 并用实验标准差表征。而另一些分量则可以根据经验或其它信息假设的概率密度函数按测量不确定度的 B 类评定进行评定, 也用标准偏差表征。

3.12

确认 validation

通过提供客观证据对特定的预期用途或应用要求已得到满足的认定。[GB/T 19000-2008,3.8.5]

注 1: “已确认”一词用于表明相应的状态;

注 2: 确认所使用的条件可以是实际的或是模拟的。

3.13

验证 verification

检定 verification

通过提供客观证据对规定要求已得到满足的认定。[GB/T 19000-2008, 3.8.4]

注 1: “已验证”一词用于表明相应的状态。

注 2: 认定可包括下述活动, 如:

- 变换方法进行计算;
- 将新设计规范与已证实的类似设计规范进行比较;
- 进行试验和演示;
- 文件发布前进行评审。

注 3: 针对测量仪器而言, 本文件中的“verification”译为“检定”, 以查明和确认测量仪器符合法定要求的程序, 包括检查、加标记和/或出具检定证书。

4 管理体系要求

4.1 组织和管理

实验室的组织和运作应确保其判断的独立性和诚实性不受商业、财务或其它利益冲突的影响。

对涉及影响参考测量工作质量的所有的管理、操作、审核和批准人员, 实验室管理层应规定其责任、权力及相互关系。

实验室管理层应任命一名质量负责人, 并指定一名代理人, 在质量负责人不在时代理其工作。

4.2 质量管理体系

实验室应建立和维护质量管理体系, 并在质量手册中予以规定。质量手册应表述总体目标、质量方针和质量控制工作安排, 以使实验室确保参考测量结果(带有所声称水平的测量不确定度, 依据 GUM 评定)的质量。

质量手册的内容应适合于实验室人员利用与执行。

质量管理体系应包括以下要素并在质量手册中形成文件:

- a) 介绍;
- b) 实验室法律地位的说明;
- c) 质量方针;
- d) 组织机构图(识别实验室在组织中的地位);
- e) 实验室内部组织以及负责人和员工职责分配的说明;
- f) 实验室设施及其功能、环境控制的说明;
- g) 全部安全要求;
- h) 所用参考物质清单;
- i) 实验室主要设备及其维护和确认程序的说明;
- j) 实验室所能提供的参考测量量的清单;

- k) 实验室应用的参考测量程序文件（符合 ISO15193 的要求）；
- l) 室内质量控制和室间质量评价程序的说明；
- m) 实验室提供的计量服务声明；
- n) 避免卷入任何可能降低对实验室能力、公正性、判断或操作诚实性信任的活动的政策和程序；
- o) 发现不符合项或错误时应执行的反馈、纠正措施和报告程序；
- p) 处理偏离规定测量程序的政策和程序；
- q) 处理投诉并记录所采取措施的程序；
- r) 保护客户机密和所有权的程序；
- s) 内部审核和管理评审程序；
- t) 文件控制和维护程序；
- u) 遵守管理部门的要求；
- v) 关于认可状态和实施认可之机构的说明；
- w) 证书签发程序。

4.3 人员

参考测量实验室的管理层负责确定并提供针对实验室人员培训的文件清单，包括对一般技能和特殊技能的培训要求。

实验室人员应在相关的参考测量技术领域具备适当的理论背景和足够的实践经验。

参考测量实验室的主任或其代理人应具备相关的学历、培训和足够的经验，以确保正确运行参考测量程序。

实验室员工应包括在下列方面训练有素的人员：实验室政策和运作、提供计量溯源性和不确定度声明所需的技术设备及材料、所有相关的校准和质量控制程序。

实验室人员宜由认可机构或国家计量机构对其在教育、培训、经验和实施测量能力等方面进行评审。

实验室人员仅在按照培训程序文件经过适当的培训并且由实验室管理层确认其有能力实施参考测量程序后，才能进行测量操作；对上述规定可以例外的情况仅包括：以培训为目的测量操作和在直接指导下的测量操作。

实验室管理层应确保对员工的培训与最新进展保持同步。

实验室应维护所有技术人员的专业资格和培训记录。

4.4 测量文件和记录

参考测量实验室应建立和维护体系文件，包括质量手册、所有相关安全的法规、参考测量程序和校准程序。所有文件都应经实验室管理层批准，并应易为实验室人员利用。所有文件都应有唯一识别性，应按照规定方案定期对所有文件评审，必要时修订。

记录在实验室记录本和工作单上的内容应可持久保存并可查获，应有测量人员签

字或用测量人员的姓名或代码进行标识。记录内容应包括测量日期、测量人员、量、样品标识、测量前或测量中明确规定的观察内容、质量控制数据、基本数据（例如吸光度值、峰面积或峰高、同位素比值）和结果计算。应改正不正确的记录（但原始信息应可辨识），改正者应签字或以其它方式标识并注明日期。记录的保管时间和存留在文本或电子媒体上的时间应持久，内容易于查获，符合管理部门或客户规定的时限。

应建立审核程序以识别影响结果不确定度的因素。

4.5 合同

在签署合同之前，实验室管理层应逐份审查客户要求利用参考测量程序为其赋值的申请，以确保实验室具备相应的能力和资源履行与客户对不确定度水平的约定和测量完成时间的约定。

若需要分包，本准则定义的参考测量实验室应保留首要责任，并确保分包方有能力进行相应工作和至少符合本准则的要求。实验室应将任何涉及分包的情况告知客户。

5 技术要求

5.1 设施和环境条件

实验室设施及环境条件应能保证正确执行参考测量程序。

应采用有效措施隔离从事不相容活动的相邻区域，例如预防交叉污染。

适用时，应对明显影响测量结果和不确定度的环境条件进行控制、监测并按文件要求予以记录。

5.2 样品处理

实验室应有对参考测量样品识别（适当时包括保管链）、登记、标记和对其后续处理的书面程序。

为避免在参考测量实验室负责的运输过程中，造成样品变质或损坏，实验室应有文件程序和适当的保存设施可利用。

5.3 设备

实验室应配备正确操作其所列参考测量程序需要的全部设备。涉及测量的全部设备都应达到所要求的准确度。

如使用经处理的信号（如经内置的微处理器处理），宜由制造商告知、验证和确认校准和转换函数，或自主进行（见参考文献[12]）。

参考测量程序所需的全部设备都应由授权人员进行定期检查并维护。应建立对设备性能进行校准和检定的计划。应保持相关环境条件。设备的操作手册应及时更新并易于利用。每台设备都应有唯一身份。应在日志中记录所有主要设备的使用和维护情况，包括：

- a) 实施的测量类型、控制或维护程序；

- b) 校准和检定状态;
- c) 测量或维护日期;
- d) 测量或维护人员;
- e) 维护原因 (预防或故障修理);
- f) 明确规定的操作条件 (相关时),;
- g) 有必要应调查的异常情况。

应在拟不使用的设备 (如计划废弃或修理) 上贴警示牌。

对于基本量, 如质量、体积和温度, 实验室既可以利用经校准之设备, 也可以对天平和容量设备进行内部校准。对每台仪器的校准均应溯源至由国家计量机构保存的国家标准 (复现的 SI 单位)。应在要求的测量不确定度水平内校准并记录。

当参考物质的称量不确定度 (或用于校准的其他物品的称量不确定度) 是合成不确定度的显著分量时, 如果空气浮力对结果或其不确定度有影响, 宜根据这些物质与所用砝码的相对密度, 进行浮力修正。相关时, 宜考虑温度、气压和湿度的影响。

若以称量相应量的水或其它适当液体的方法对容量设备校准, 宜特别注意液体在相应温度和气压下的密度。宜使用经校准的天平和砝码称重。

对于小容积样品的准确取样, 建议使用柱塞式移液设备, 并用重量法对所移取的容量进行校准。

5.4 参考物质

参考测量实验室应使用适宜的参考物质。

应尽量依据 ISO15194 表述参考物质。

参考物质宜被国际承认并由国家计量机构或国际组织颁布。

一个指定的参考物质既可以被用作校准物质, 也可以被用作控制物质, 但在一个实验室的一种指定情况下, 同一参考物质不宜同时用于以上两种目的。

应按照参考物质证书的说明对其正确标识和保存。

应按照 ISO15194: 2002 5.9.4 条款和 5.11.2 条款给出参考物质保质期的信息。

5.5 参考测量程序

参考测量程序通常是复杂的, 一般由某个实验室建立和发表, 被 CIPM 合作框架下的国际专业科学组织或国家计量机构批准。一个程序要被接受为参考测量程序, 其设计、表述和应用应使测量结果可以溯源至更高等级的参考测量程序或参考物质, 结果的测量不确定度符合要求。

应依据 ISO15193 说明参考测量程序。

在给客户提供参考测量之前, 实验室应证明 (例如通过认可) 其有能力正确操作参考测量程序, 且所用设备和试剂适宜。

5.6 计量学溯源性—测量不确定度

参考测量实验室应证明其测量结果可以按照 ISO17511 和 ISO18153 的规定, 通过不间断的比较链溯源至现有最高等级的参考物质或参考测量程序。

测量和校准的设计及操作，只要有可能，应确保测量结果溯源至 SI 单位，这可通过使用适宜的一级参考物质实现。

若不能溯源至 SI 单位，则溯源链终止于较低的计量学等级。

所报告的每一个测量结果都应附有依据 GUM 进行评定和表示的不确定度声明。

5.7 质量保证

应针对客户的需求确定分析目标，并同时考虑适宜的计量学水平，以使客户的需求满足医学要求。用质控规则评价符合性之方法应形成文件。为建立行之有效的质控规则，满足客户的要求，在做内部质控时，应在每一个分析系列中测量足够数目的基质质控样品。

宜优先使用基质与被测样品基质相似的有证参考物质。

在实验室声明的测量能力范围内，质控物质的测得值应与其赋值相符。

在内部质控的基础上，实验室应定期参加由国家计量机构、认可机构或国际科学机构组织的相应类型量的实验室间比对活动（优先利用参考测量实验室网络内的比对），以定期核查其运行情况。

5.8 结果报告

5.8.1 报告的最低要求

应以报告或证书的形式签发参考测量的结果，应至少包括以下要素：

- a) 标题；
- b) 签发机构的名称和地址；
- c) 认可机构（适用时）；
- d) 所接收材料的类型和来源；
- e) 材料的唯一标识和序列号；
- f) 所测的分样品数；
- g) 客户名称和地址；
- h) 定单号；
- i) 报告或证书的页数；
- j) 报告或证书的日期；
- k) 所用的测量程序；

例：经认可的同位素稀释-质谱人血清肌酐物质质量浓度参考测量程序。

- l) 各次测量的结果；

例：分别校准的不同系列测量得到的结果。

- m) 所报告的参考测量值；
- n) 报告值或有证值之溯源性说明；
- o) 依据 GUM 表示的测量不确定度；
- p) 报告或证书适用地域（国家，区域）的信息。

只应由参考测量实验室的授权人员和负责人或其代理人签署报告或证书。

5.8.2 可选要素

适用时或客户要求时，技术报告或证书还应包括下述要素：

- a) 合法免责的声明；
- b) 结果解释；
- c) 用于校准或检定之值的使用；
- d) 对于结果作其它用途的专业判断；
- e) 版权限制；
- f) 适用时，报告或证书符合本准则的声明。

附录 A

(资料性附录)

与 CNAS-CL01 的对照表

表 A.1 本准则和 CNAS-CL01 的联系

本准则的条款号	CNAS-CL01 的条款号
1	1
2	2
3	3
4.1	4.1
4.2	4.2
4.3	4.1.5,5.2
4.4	4.3
4.5	4.4,4.5
5.1	5.3
5.2	5.8
5.3	5.5,5.6.1,5.6.2.1
5.4	5.6.3
5.5	5.4
5.6	5.4.6,5.6
5.7	5.9
5.8	5.10

附录 B

(资料性附录)

本准则与 ISO 15195 所引部分名词术语变更对照表

表 B.1 本准则所引术语来源的变化

术语	ISO 15195: 2003	本准则
3.1 测量准确度	VIM:1993,3.5	VIM:2007,2.13
3.2 可测量	VIM:1993, 1.1	沿用
3.3 测量精密度	ISO 3534-1:1993, 3.14	VIM:2007,2.15
3.4 参考物质	VIM:1993, 6.13	VIM:2007,5.13
3.5 有证参考物质	VIM:1993, 6.14	VIM:2007,5.14
3.8 溯源性	VIM:1993, 6.10	VIM:2007,2.41
3.9 量的真值	VIM:1993, 1.19	VIM:2007,2.11
3.10 测量正确度	ISO 3534-1:1993, 3.12	VIM:2007,2.14
3.11 测量不确定度	VIM:1993, 3.9	VIM:2007,2.26
3.12 确认	ISO 9000:2000, 3.8.5	ISO 9000:2005, 3.8.5
3.13 验证	ISO 9000:2000, 3.8.4	ISO 9000:2005, 3.8.4

附录 C

(资料性附录)

体外诊断医疗器械 生物源性样品中量的测量

参考测量程序的说明 (摘自 ISO 15193 正文部分)

本资料性附录的章节号与 ISO 15193 保持一致, 以方便使用者索引标准原文和对该标准的理解和准确掌握。

4 参考测量程序的说明

4.1 书面参考测量程序的要素

一个参考测量程序的说明应该至少包括表 1 中所列的必需要素 (M)。表 1 中所列的要素的次序可以更改, 在适当的时候可以添加附加要素, 如摘要。

4.2 警告和安全性注意事项

4.2.1 与样品类型、试剂、设备或操作有关的危险都应引起注意, 并且应该对所有必需的注意事项进行说明, 包括废弃物处理方面的警告。应该符合区域、国家和地方的法律和法规。

4.2.2 下述信息应该以黑体进行印刷:

- a) 如果遇到的危险是由被分析产品引起的, 则应在标准中紧接标题的后面写明, 例如, 生物源性的天然材料;
- b) 如果遇到的危险是由某一特殊的试剂或物质而引起的, 则应在试剂的说明中, 在试剂或物质的名称后面写明, 例如, 致癌物、放射性物质等;
- c) 作为警告性声明在应用参考测量程序的第一条进行说明, 例如, 使用易燃物的测量程序。

警告性的注释和安全性注意事项不应编号。

注: 适当时应该引用对健康危害进行说明的源文本。

表 1 参考测量程序说明中的要素

要素	类型 ¹⁾		本标准中的条
	M	O	
标题页	I		
目录		I	
序言	I		
警告和安全性注意事项	I		4.2
引言		I	4.3
题目	N		
范围	N		4.4
规范性引用文件	N		
定义		N	
符号和缩略语		N	
术语		N	4.5
测量原理和方法	N		4.6
核查表		N	4.7
试剂	N		4.8
仪器	N		4.9
采样和样品	N		4.10
测量系统和分析部分的准备	N		4.11
测量系统的操作	N		4.12
数据处理	N		4.13
分析可靠性	N		4.14
特殊事项	N		4.15
实验室间研究验证	N		4.16
报告	N		4.17
质量保证		I	4.18
参考资料（附录）		I	4.19
发布和修订日期	I		4.20
1) 标准中要素类型的符号：M 必需，O 可选；I 信息，N 规范性。			

4.3 引言

引言中应该包括下述项目，可以按照任意次序进行描述：

- a) 由参考测量程序进行测量的量的性质，包括系统、成份和量的类；
- b) 适当时，简要说明其在医疗保健中的作用；

- c) 测量方法和选择的合理性;
- d) 在测量程序分级系统中的位置和溯源性

4.4 范围

范围应该规定主题和所包括的方面, 标明任何已知的适用性, 此要素不应包含要求。

注: 范围包括以下项目:

- a) 参考测量程序所用样品材料的类型以及是否有限制;
- b) 可以由参考测量程序测量且依赖于其他成份的量值的限制;
- c) 干扰成份—例如, 药物、代谢物、添加剂、微生物生长—或其他干扰因素;
- d) 注明基础参考测量程序所允许的改变, 例如, 需要去除不常见的和可以识别的干扰(改变后的程序的细节应该列为一个单独的章“特殊事项”(见 4.15));
- e) 参考测量程序适用的测量对象。

4.5 术语

4.5.1 概念

如果适当, 本章应该对所有理解参考测量程序所必需的要素进行说明。

注 1: 概念中可以包括, 例如:

- a) 相关的概念体系, 例如, 按照电泳迁移率进行分类的乳酸脱氢酶的同工酶;
- b) 以一种特殊意义使用的, 预期读者不熟悉的术语, 例如, “量”指“特性”时, 或“物质的量”指带有“摩尔”单位的基础的“量的类”时;
- c) 由于某一原因, 当前术语不用, 例如, 避免使用“百万分之几(ppm)”而使用“毫克/千克的质量分数”或“立方厘米/立方米(或微升/升)的体积分数”(见 4.8.4)。

注 2: “术语”章是“定义”章, 有时也是“符号和缩略语”(见表 1)章的补充, 这些术语可以包含二者之一或分散在二者之中。

4.5.2 命名

可行时, 所使用的化合物、生物学成份、量、单位和符号的名称应该与欧洲或国际标准一致, 或按照适当的国际组织的最新建议而定。如果权威机构建议的名称多于一个, 则应选择一个名称。所选择的名称及其同义词应该与相关的标准或提出建议的组织一起列出。

4.5.3 通俗名称

如果某个试剂要使用通俗名称, 则应在第一次出现于文本中的系统名称后面的括号里进行注明。

4.6 测量原理和方法

4.6.1 参考测量程序中应该给出测量原理, 例如, 对一个液体溶液中的胆红素浓度进行测量的程序中应用了可见光的分子吸光原理。

4.6.2 应该描述测量方法。适当时应该给出选择某一步骤的原因。应列出有助于理解文本或计算方法的主要反应。适当时以离子式表达。

4.7 核查表

4.7.1 适宜性

如果含有核查表，则应列出进行测量所需的物品和条件。

注：核查表在文件很大时尤其有用。该表特别适用于试剂（见 4.8）和仪器（见 4.9）。应该在文本后面或以附录形式给出试剂制备的完整说明和指导。

4.7.2 试剂

如果核查表中列入试剂，则应给出其系统名称或通俗名称。

注：本章应按下述系统顺序进行起草：

- a) 以商品形式使用的产品（溶液除外）；
- b) 溶液、悬液或粉末（参考物质除外）及其标示的近似浓度；
- c) 校准物质，如，有确定浓度的物质溶液；
- d) 指示剂；
- e) 溶剂（水、有机溶剂）；
- f) 质控物质。

4.7.3 仪器

应该列出主要使用的仪器，包括型号和特殊要求，例如官方校准设备（天平和容量具）。

4.7.4 辅助设备

其他不按 4.7.3 条列出的仪器应该列出其型号和其他的适当信息，如材料、等级、校准、尺寸和所有其他特殊的性能要求。

4.7.5 特殊的实验室要求

应该详细规定测量所需物质、环境和安全方面的要求。

4.8 试剂

4.8.1 通则

适用时，参考测量程序应该包括如下介绍性内容：

“除非有特别说明，在测量过程中，只能使用 ISO 6353-2 和-3 中规定的试剂；如果这两个标准中没有规定，则应使用 GB 6682 中规定认可的分析级别的试剂和至少 3 级试验用水。”

注：如果某种试剂使用了商标名称，应该加一条说明：“可以用符合要求的其他品牌试剂代替”。

4.8.2 需说明的项目

每一种商品试剂和内部使用的试剂都应以专门的段落给出如下适当信息：

- a) 化学文摘服务处注册号（CAS-，CARN-号）；
- b) 通俗名称（主要成份和（或）性能）；
- c) 对于最终形式的制备试剂的每一项特性，应尽可能提供化学或生物学的系统全称，以标签标示成份名称、相关的特性的类的名称、及特性的值，可能的

情况下应规定对测量不确定度的测量（见 ISO 15194）；

- d) 内部使用试剂必需的生产过程：
 - 1) 每种使用产品的化学式（包括结晶水）、摩尔质量、级别（纯度）、或生物学说明（如果需要还要说明人源或动物源性），以及数量；
 - 2) 器具和特殊的清洗程序；
 - 3) 以允许区间进行检查的程序，例如，确定没有干扰成份的检查程序；
 - 4) 可接受的性能；
- e) 贮存；
- f) 保质期；
- g) 处理；
- h) 以符号、R-类和 S-类表示的危险类别。

如果某一试剂所用的制备和检查方法是参考国际标准的通用方法，则应引用该标准（见 4.8.1）。

4.8.3 重要的影响量

应该对所有对测量有重要影响的量进行规定，例如测量容积时的温度。

4.8.4 浓度表达法

以滴定法确定了准确浓度的溶液的浓度应以物质的量的浓度（指明元素组成）表示，即摩尔每立方米（ mol/m^3 ）或摩尔每升（ mol/L ）³⁾。某些情况下，如果基本物质未知，应该给出质量浓度的单位，例如克每升（ g/L ）。

不应再使用如 ppm = “百万分之几” = 10^{-6} 和 ppb = “十亿分之几” = 10^{-9} 这样的单位。

量的类名称如“当量浓度”和“摩尔浓度”应该废止，而以“物质的量浓度”（或物质浓度或量的浓度）代替，如果需要，再写明所示成份的基本物质。

如果某一试剂溶液的组成不能以物质的量浓度表示，则应该选择其他的表达方法，例如：

- a) 质量浓度（单位为千克每升（ kg/L ）或其他适当的倍数单位表示）；
- b) 质量分数（单位为 1 或千克每千克（ kg/kg ））；
- c) 体积分数（单位为 1 或升每升（ L/L ））；
- d) 催化活性浓度，催化浓度（单位为摩尔每升每秒（ $\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$ ）也即卡特每升（ kat/L ））。

注：单位“酶单位每毫升”（ U/ml ）= $16.67 \times 10^{-6} \text{kat/L}$ 。

4.8.5 稀释

在一定体积的液体中加入一定体积的另一种液体进行稀释时应该表示为：

- a) “稀释 $V_1 \rightarrow V_2$ ”：将体积为 V_1 的特定液体稀释至总体积为 V_2 的最终混合物，例如，稀释 25ml \rightarrow 1l；
- b) “稀释 $V_1 + V_2$ ”：将体积为 V_1 的特定液体加入到体积为 V_2 的溶剂中，例如，

25ml+975ml。

不能使用“ $V_1: V_2$ ”或“ V_1/V_2 ”的表达方式，因为它们具有不同的意义。

4.8.6 引用专利项目

例外情况下，如果因为技术原因在制定标准的过程中使用专利项目，则应符合 ISO/IEC 导则 第 2 部分：2001 中附录 H 的要求。

4.9 仪器

4.9.1 说明

每一个仪器均应说明：

- a) 名称（一般名称，需要时写明型号）；
- b) 基本性能特征。

4.9.2 辅助设备

适当时应按照与 4.9.1 相同的内容以一个独立的段落进行说明。

4.10 采样和样品

4.10.1 通则

如果已知某些分析前的因素可以改变原始样品的某些特性从而影响到测量的结果，则应将这些因素及其识别和预防方法一起列出。

注：这些因素包括遗传因素、环境因素、饮食、药物、生理锻炼、时机、姿势、静脉采血前的状况、局部表面处理和原始样品的处理等。

4.10.2 样品

应该说明对原始样品的要求，包括可接受的材料、所需的量、所需的添加物、运输条件、贮存条件、稳定性、危险和注意事项。

应该说明对实验室样品的要求，包括怎样获得、可接受的材料类型和量、贮存条件、解冻过程和混匀。

应该说明制备分析样品的步骤，例如，分离、研磨、混匀、冷冻干燥、贮存和复溶。

4.11 测量系统和分析部分的准备

注：可以表格或流程图或其他表达方案对测量系统的准备和分析部分的分析步骤进行说明，以帮助理解和提供概况。

4.11.1 仪器准备

如果仪器准备程序与仪器操作手册中所讲的不同，应对在实施测量之前进行的仪器准备工作进行规定和说明，应包括如下适当的项目：

- a) 警告和安全性注意事项；
- b) 组合；
- c) 检查是否超出性能特征的耐受限；
- d) 操作模式；
- e) 需用户进行的预防性保养。

4.11.2 校准

应该对所有校准操作涉及到的原理、材料和步骤进行说明，包括如下项目：

- a) 校准类型（校准品值的数目，例如两点法、多点法；交叉法（见 4.11.4）；校准加入法）；
- b) 某一不变校准函数及其测量不确定度的计算方法；
- c) 校准函数的接受标准；
- d) 校准程序的选择；
- e) 溯源性；
- f) 合适的校准材料和所有必需细节的检查；
- g) 校准程序，例如，稀释液和系列稀释液的制备或为修正基质效应所需的标准加入技术；
- h) 校准函数的建立；
- i) 系列（也称为批）内和（或）系列间重新校准的间隔；
- j) 特殊的注意事项。

4.11.3 分析样品的类型

应该列出并说明分析样品的不同类型。

注：这些样品可以取自原始样品、校准品、或包括（没有被分析物的）基质物质在内的质控物质。

4.11.4 分析序列的结构

如果要按照序列安排使用来源于分析样品的材料，则应规定这些序列（或批）中如下物质的顺序和数目：

- a) 校准物质（如适用）；
- b) 质控物质（如适用）；
- c) 空白物质（如适用）；
- d) 被分析的“未知”物质。

注：在重复批次中利用低值校准品、未知物质、高值校准品的交叉原理可以很好地减小结果的不确定度。

应该说明防止样品间产生携带污染的方法并规定其最大值。

4.11.5 分析部分

对分析部分的说明应该包括所有的危险和注意事项、测量的量所需的程序和准确度和所有的预处理。

4.11.6 分析溶液

应该说明分析溶液的制备方法。

4.12 测量系统的操作

4.12.1 测量步骤的顺序

应该明确说明每一个测量步骤（见 ISO/DIS 78-2）。应以条或段落的形式清楚地说

明次序。

测量步骤的顺序应该包括如下项目：

- a) 设备，包括辅助设备测量功能的性能验证；
- b) 按照说明中的步骤对分析部分进行的测量；
- c) 读数。

4.12.2 空白

适用时应详细说明分析样品空白和分析试剂空白的空白分析部分的准备过程。

4.12.3 原始资料的验证

应该对所获得的原始资料进行验证。应该给出相应的导则，以使操作者能够保证设备正常运行，周围环境理想，对校准品、样品和空白的测量值符合规定的区间。这一初始验证工作应该分别符合 4.13.1、4.14 和 4.18 中规定的要求。

4.12.4 待机和关机程序

如果为测量所必须，则应给出将设备置于待机状态和关机操作的指导。

4.12.5 提供程序方案

以表格、流程图或其他表达方式对所使用的测量系统进行说明可以帮助理解和了解概况。

4.13 数据处理

4.13.1 结果计算

计算结果的程序应该包括：

- a) 原始资料的处理（见 4.12.3），包括空白校正、重复试验的值；
- b) 测量函数的构建；
注：测量函数通常是校准函数的反函数。
- c) 表达结果应用的量和单位；
- d) 对测量值进行统计学处理的模式；
- e) 结果计算使用的完整的方程，只能使用量的符号、数学符号和数字；应该列表对符号进行解释，并注明表达符号的单位；应该对所有数字因子的含义进行解释；
- f) 所使用的运算法则；
- g) 形成测量函数的点的最小数目；
- h) 计算结果所需的重复测量值的数目，其最大允许差值和所用的公式；
- i) 结果中有效数字的位数和所有修约程序。

必要时以一个单独的条给出数据贮存的建议。

4.13.2 换算公式

应该给出推荐的结果表达方式及与以其他的量的类和（或）单位表达的结果之间的换算公式。

示例：

将血浆中血红蛋白（铁）的物质的量浓度换算为质量浓度的公式。

4.13.3 与其他测量程序所得的结果进行比较

如果涉及可比性，则应该由参考测量程序声明适用的不同样品所得的测量结果的资料，与在测量原理、测量方法或测量程序的细节上不同的测量程序所得的结果进行比较。

4.14 分析可靠性

4.14.1 概念、值及其应用

应该注明所有分析性能特征的值及其测量不确定度。

注：一个测量程序的分析可靠性只能由几个分析性能特征来估计。这些特征是评价一个测量程序是否适合完成指定任务的基本条件。

4.14.2 分析校准函数 **analytical calibration function**

应该给出分析校准函数。

注：这一基本特征可以用一个校准曲线（或分析曲线）表示，是测量系统（Y 轴）对具有被分析量（X 轴）的约定真值的物质引发的信号（或输入信号）的响应（或输出信号）。

4.14.3 分析灵敏度 **analytical sensitivity**

应该给出分析的灵敏度。

注 1：本特征为校准曲线（或分析曲线）的斜率。如果校准函数既非线性关系又不能转化为线性关系，则应给出在不同量值水平上的斜率。

注 2：术语“分析灵敏度”与通常定义的“检测限”的概念不同（见 4.14.14）。

4.14.4 分析测量函数 **analytical measuring function**

当需把一个测量响应转化为一个量的测量值时，应使用分析测量函数。应该给出测量函数的计算方法及其测量不确定度。

4.14.5 线性或其他形式的分析测量曲线 **linearity or other form of analytical measuring curve**

适当的时候，测量曲线的线性部分应该明确为一个量值的区间。其他情况下，应该给出另一个已知的数学函数适用的区间。

4.14.6 分析影响量 **analytical influence quantities**

应该给出已知的分析影响量产生影响方面信息。应该分别注明以影响量的相关水平上的量值对目标量的相关水平的影响。

示例 1：当人血清样品中混有血红蛋白时会引起胆红素的测量浓度增加即是非特异性影响的一个例子。

示例 2：在原子吸收光谱法中，磷可以干扰钙所产生的信号。

4.14.7 空白测量 **blank measurement**

适用时，应该说明空白测量（见 4.12.2）在修正背景影响方面的适当性。

4.14.8 回收测量 **recovery measurement**

如果可能，应该进行回收测量并注明结果。

4.14.9 误差和不确定度 error and uncertainty

对每个已知原因的系统误差产生影响的估计应该使用相反的符号表示，为校正加入，或表示为校正因子或更加复杂的函数。由于不可避免的系统影响校正不完善而引起的测量不确定度，应该并入不确定度评定（见测量不确定度表达指南）。应将消除所有已知系统误差的原因作为参考测量程序设计的目标。

由于随机因素的影响，一组值具有分散性，其测量不确定度应由统计学计算进行确定，从而可以给出一个界限值（见 4.14.12 和 4.14.13）。对一个测量不确定度的估计应该与规定的精密度条件联系起来。

测量不确定度是由测量程序本身所引起的，应该与因错误而产生的影响区别开来，后者是违反规定程序所致（见 4.14.16）。

4.14.10 测量准确度 accuracy of measurement

测量准确度包括了真实性和精密度，应该按照如下的一或两个反义的量度术语进行表达：

- a) 合成不确定度 u_c ，是由测量不确定度评定而获得的结果；
- b) 扩展不确定度 U ，用包含因子 k 处理而获得（ $U = k u_c$ ）。

注：由于测量准确度是一个“定性”的概念，不能被赋与以数字值和单位形式表示的值，但可以使用等级表述如“差”和“好”。

4.14.11 测量精密度 precision of measurements

应该按照如下内容对精密度进行说明：

- a) 重复性条件，即批内试验条件；
- b) 中间精密度条件，即批间试验条件；
- c) 重现性条件，几个实验室参加的试验条件。

注：由于测量精密度是一个“定性”的概念，不能被赋与以数字值和单位形式表示的值，但可以使用等级表述如“差”和“好”。精密度的反义量度指标为标准差，方差，和变异系数。

4.14.12 重复性标准差 (s_r) repeatability standard deviation

应该注明重复性标准差，最好带有测量不确定度。如果该值随量的值而变化，则应给出一个表格或函数。

注 1：同义词有批内标准差、序列内标准差。

注 2：重复性的统计学表达法见 ISO/DIS 78-2。

4.14.13 重现性标准差 (s_R) reproducibility standard deviation

应该注明重现性标准差，如果可能，还要带有测量不确定度。如果该值随量的值而变化，则应给出一个表格或函数。

注：重现性的统计学表达法见 ISO/DIS 78-2。

4.14.14 检测限 limit of detection

应该说明检测限。

注：检测限受分析灵敏度（见 4.14.3）、真实性（见 4.14.10）、精密度（见 4.14.11）和空

白值（见 4.14.7）分布的影响。应该根据分析测量结果的假阴性和假阳性的概率进行计算。

4.14.15 测定的低限和高限 lower and higher limits of determination

应该注明测定的低限和高限。

注 1：这两个值与分析灵敏度（见 4.14.3）、线性或其他函数（见 4.14.5）、空白测量（见 4.14.7）、回收（见 4.14.8）、真实性（见 4.14.10）、精密度（见 4.14.11）和检测限（见 4.14.14）有关。

注 2：为了评价一个参考测量程序对一个给定目的有用性，尤其是在评价检测限（见 4.14.14）和测定的低限和高限是否充分时，有必要说明记录的或在个体中可能会出现最低结果和最高结果，此时与个体的因素相关，如年龄、性别、生育状态和相关的疾病状态。

4.14.16 错误来源 sources of mistake

如果对参考测量程序的研究显示出的错误来源不是通常预料到的，则应以一个单独的条对其进行说明并写明补救措施（见 4.14.9）。

4.15 特殊事项

本要素应该说明对常规参考测量程序进行的明确的修改，这些修改是为了消除不常见的某种特定成份或被分析的物质特性存在或不存在而带来的影响。这些修改应该在“范围”中进行说明（见 4.4）。

每一个特殊事项都应作为一段，给出如下信息：

- a) 修改的原则；
- b) 采样的变化；
- c) 修改的程序性步骤；
- d) 结果的计算和表达；
- e) 4.14 中规定的统计学处理。

4.16 通过实验室间的研究进行验证

4.16.1 通则

原则上，一个测量程序被接受为一个参考测量程序之前应该通过实验室间的研究进行验证。应该给出实验室间进行研究的详细情况。

注 1：由计划性的实验室间研究对一个候选参考测量程序进行验证是识别误差来源、评价性能特征的有效途径，并且可以评价该参考测量程序的可比性和可靠性。

注 2：实验室间合作研究的信息应该以附录的形式给出。

注 3：ISO 5725 对组织实验室间研究和分析资料的原则进行了详细的说明。

注 4：如果进行实验室间研究不可行，则可以使用其他参考测量程序对同一量进行测量而进行验证。

4.16.2 统计学

对资料进行统计分析的结果应该包括每一个被测量物质适用的下述统计学信息：

- a) 去掉所得结果完全错误的实验室后所剩余的实验室数目；
- b) 被去掉的实验室数目及其被去掉的原因；

- c) 接受的结果的数目;
- d) 排除的结果数及其原因;
- e) 结果表和假设的分布类型 (如果适用);
- f) 算术平均值 (\bar{x}) 和其他相关的位置测量值;
- g) 约定真值 (如适用);
- h) 重复性标准差 (s_r) (见 4.14.12);
- i) 重复性变异系数 (s_r/\bar{x} 或 $(s_r \cdot 100/\bar{x}) \%$);
- j) 重复性限 ($r_{0.95}=2\sqrt{2} s_r=2.8 s_r$);
- k) 重现性标准差 (s_R) (见 4.14.13);
- l) 重现性变异系数 (s_R/\bar{x} 或 $(s_R \cdot 100/\bar{x}) \%$);
- m) 重现性限 ($R_{0.95}=2\sqrt{2} s_R=2.8 s_R$)。

如果常规统计学参数不适用, 应该使用自由分布 (非参数性) 统计学处理方法。

4.17 报告

一份测量报告应该列出如下分析信息所包括的项目:

- a) 样品来源的识别;
- b) 对所使用的方法和 (或) 程序的引用;
- c) 结果, 带有被测量的量的名称、数字形式的值和测量单位;
- d) 测量不确定度的表述;
- e) 对样品非常见特性的观测;
- f) 对测量程序非常规性的特点或修改使用方法所引起的后果的观查;
- g) 相关的生理学和临床信息。

4.18 质量保证

如果包括有一个质量保证的章, 则应包括下列适当内容:

- a) 室内质量控制;
- b) 日志;
- c) 室间质量评价。

4.19 参考文献

作为规范性引用文件的补充参考文件部分应该列为一个附录, 包括了附加的信息, 但这些信息在实施参考测量程序或计算相关结果或做统计学处理时不必要。

注 1: 参考文献可以包括如下的文件:

- a) 只作为参考信息;
- b) 只在准备标准的过程中作为引用文件。

注 2: 出版物的类型可以是法律法规、国家标准、科学机构的建议、科学性杂志上的论文、教科书、实验室内的研究报告, 以及制造商提供的信息。

4.20 发布和修订日期

应该给出目前发布的日期和早期版本的日期。

附录 D

(资料性附录)

体外诊断医疗器械 生物源性样品中量的测量
参考物质的说明 (摘自 ISO 15194 正文部分)

本资料性附录的章节号与 ISO 15193 保持一致，以方便使用者索引标准原文和对该标准的理解和准确掌握。

4 参考物质的分类和命名

4.1 参考物质特性的说明

参考物质都有其自身的特性，每个特性都应以下述格式对其进行说明：

- a) 系统（即物质本身）；
- b) 所有相关成份；
- c) 量的类（普通意义的量）。

如果这一特性是可以测量的量，则应有一个值，等于：

- d) 一个数字值乘以
- e) 一个测量单位

示例：

有证参考物质（BCR;CRM 303）—钙（II）；物质的量浓度（复溶） $c=2.472\text{mmol/l}(U=0.019\text{mmol/l}; k=2)$ ，此处 U 指使用包含因子 k 的扩展测量不确定度。

4.2 系统

4.2.1 功能

参考物质应该具有如下之一的功能：

- a) 校准物质（校准品）：确定一个指定测量程序的校准函数（由此该程序即可以用于校准另外一个参考物质）；或
- b) 控制物质：评价在一个指定实验室或一组实验室中已建立的或新的测量程序的分析真实度或测量不确定度。

在一个指定的实验室中的一个指定的测量系统中，一个参考物质如果只行使其中的一项功能，则该物质应被命名为校准物质（校准品）或控制物质。

4.2.2 应用和授权

系统的应用和授权应包括如下几个方面：

- a) 地理范围；例如国际、区域、国家、地方；
- b) 负责机构；例如授权机构、研究所、公司或实验室；
- c) 特性证明（如适用）。

注：b)项所指的负责机构可以包括中国计量科学研究院，世界卫生组织（WHO），欧盟标准、测量和检测计划组织，国家标准物质研究院，独立的参考物质的制造商或某个特殊的医院实验室。在 c)中，某些值必须经认证，例如中国计量科学研究院，欧盟标准、测量和检测计划组织或美国的国家标准技术研究院（NIST）。其他值可只作为信息提供。

4.2.3 较高水平参考物质在参考测量系统中的等级位置

某一指定量的较高水平测量标准应该按照其在参考测量系统中的位置进行如下分类：

- a) 一级测量标准（见 3.1）
- b) 二级测量标准（见 3.2）

4.2.4 识别码

应该给参考物质指定一个识别码。如果可能应该包括一个批识别码。

4.2.5 参考物质的特征

参考物质的特征应该以下述词语进行描述：

- a) 起始物质的来源和性质：无机的、有机的、合成的、天然的或某一物种的生物学方面的，如人，猪。
- b) 基质：
—简单的，此时参考物质为在一个定义明确的介质中含有一种单一的成份；
—复杂的，此时该成份存在于部分已知的介质中，如稳定化的血或血清。
- c) 存在于物质中的被分析物的物理状态：溶液，胶体或悬液。
- d) 参考物质的物理状态：固体，液体或气体。
- e) 均一性和相：对参考物质以一个或多个个体均一的或不均一的相这样的术语进行描述，如血液可以被看作是由一个均一的血浆相和一个不均一的细胞相的组合。

4.3 成份

应该按照国际上所接受的命名法对各成份进行命名，应包括任何必要的标示，如元素组成，相对分子量或摩尔质量，氧化状态，包含的多种组成形式，酶的 EC 号等。

示例：

脂肪族羧酸盐（C₁₀至 C₂₆，非酯化型），纤维蛋白原（340 000），铁（Fe²⁺+Fe³⁺），乳酸脱氢酶（E.C.1.1.1.27）同工酶 1，碱性成纤维细胞生长因子（人，重组型 DNA）。

4.4 量的类（普通意义的量）

量的类（普通意义的量），例如质量，物质的量，分数，物质浓度等一定要进行说明。如果成份和系统之间不能以简单的关系进行说明，则应参照测量程序。

注 1 “普通意义的量”是 VIM 术语，IFCC/IUPAC 一直称之为“量的类”。

注 2 GB3102、IFCC 和 IUPAC 的出版物中给出了“量的类”（普通意义的量）的适当的名称和符号。

4.5 数字值

应选择结果的有效数字位数，如果不确定度测量的第一个有效数字是 1 或 2，则测量不确定度依赖于最后一位；其它则依赖于最后两位数。如果在小数点任一侧的数位多于 4 位数，则应从小数点开始，向左或向右每 3 位数为为一组以空格分开。

4.6 测量单位

只要可能，所选择的测量单位应是一个 SI 单位或其他的法定单位。

注：WHO 定义了一些系统外的单位称为国际单位（IU）。

4.7 系统名称和通俗名称的结构

一个系统的名称和值应该包含 4.2 至 4.6 中所列的要素，并且应该按照 4.1 中的格式给出。

示例 1：

校准/控制用一级参考物质（WHO IS XXX；有证的；冷冻干燥品）—成份；量的类 = (XXX±XX) 单位；给出置信水平为 0.95 区间的平均和扩展不确定度。

示例 2：

一个血细胞分析仪用校准品的系统名称可以是

校准用二级参考物质（负责机构 NN；产品号 YYYYY）—

红细胞；数字浓度 = (XXX±VV) 单位；平均和扩展不确定度（置信水平为 0.95）。

白细胞；数字浓度 = (VVV±ZZ) 单位；平均和扩展不确定度（置信水平为 0.95）。

血小板；数字浓度 = (ZZZ±YY) 单位；平均和扩展不确定度（置信水平为 0.95）。

4.8 通俗名称

通俗名称可以省略掉系统名称中对理解参考物质在测量中的功能所不必要的元素。

示例 1：

4.7 中示例 1 的通俗名称可以是 WHO (IS XXX) —成份。

示例 2：

4.7 中示例 2 给出的物质的普通形式的通俗名称可以是

校准品（负责机构 NN；产品号 YYYYY）—红细胞，白细胞和血小板；或

校准品（负责机构 NN；产品号 YYYYY）—血细胞。

每个相应产品的通俗名称可以是

校准品（公司 NN；产品号 YYYYY；批号 AAAA）—血细胞。

5 参考物质的说明

5.1 说明的要素

较高计量学水平参考物质的说明应该至少包括表 1 中所列的必需要素（M）。

注：表 1 中所列要素的次序可以更改，适当时可以添加附加要素，如摘要。

5.2 警告和安全性注意事项

5.2.1 任何与参考物质及其使用有关的危险都应引起注意。应该对所有必需的注意事项进行说明。应该符合区域、国家和地方的法律和法规。

5.2.2 下述信息应该以黑体进行印刷：

- (a) 如果遇到的危险是由参考物质引起的,则应在紧接标准题目的下面写明,例如,源于人体的物质原则上具有潜在传染性(尽管 HIV 抗体、乙肝表面抗原和丙肝病毒抗体试验阴性),放射性物质,或致癌物;
- (b) 在使用说明中作为警告性的说明,例如,使用平衡气体所做的测量(窑洞气溶胶形成)。

警告性的安全性注意事项不应编号。

注:适用时应该引用对健康危害进行说明的源文本。

5.3 引言

引言中应该包括下述项目,可以按照任何适当的次序进行描述:

- a) 参考物质预期要使用的测量中可测量的名称,需对其系统、成份和物质的量(普通意义的量)进行说明;
- b) 按照第 4 章对参考物质进行系统性说明;
- c) 为参考物质所选择的特定的基础物质及稳定方法(例如以冷冻方法稳定小牛溶血剂)的主要原因;
- d) 为参考物质赋值所使用的参考测量程序或其他测量程序;
- e) 参考物质已达到的要求的说明,包括:
 - 可溯源至测量程序或较高计量学水平的参考物质(如果有)的能力;
 - 合作研究的组织以及物质证明性研究的总结性报告;
 - 所有研究中参与的实验室的数目;
 - 在研究过程中按照声明规则去除的数据占所收集的全部数据的百分数。

表 1 对较高计量学水平参考物质进行说明的报告中的主要要素(章)

要素	类型 ¹⁾		本标准中的条
	M	O	
标题页	I		
目录		I	
序言	I		

警告和安全性注意事项	N		5.2
引言		I	5.3
报告标题	N		
范围	N		5.4
定义		N	
符号和缩略语		N	
术语		N	5.5
参考物质选择的理由	I		5.6
普通特征	I		5.7
特殊特征	I		5.8
验证	I		5.9
预期功能	I		5.10
使用说明	I		5.11
供应商	I		5.12
参考文献		I	5.13
附录		I	5.14
日期	I		5.15
1) 标准中要素类型的符号: M 必需, O 可选; I 信息, N 规范性。			

5.4 范围

本章应该规定主题和所包括的方面，声明适用性的限制。

注：本章可以包括

- f) 当前的参考测量程序或当前普遍应用的常规测量方法或参考物质校准的测量程序；
- g) 已知的该物质不适用的测量方法或测量程序；
- h) 参考物质中包含的影响量，例如，药物、代谢物、添加剂、微生物生长；
- i) 按照特定测量程序，应对在生物学样品当中不能进行的参考物质所需的主要的预处理（如，冷冻干燥物质的复溶）进行说明。

5.5 术语

5.5.1 通则

本要素应该对概念和术语的含义和使用方法进行说明，这些概念和术语有特定含义、预期读者不熟悉、或是为一个明确的原因而从几种可能中选择其一。

注：“术语”章是“定义”章（见表 1），有时也是“符号和缩略语”章（见表 1）的补充，这些术语可以含在二者之一或二者之中。

5.5.2 命名

可测量的名称、拼写和结构应该按照权威部门的最新建议而定。

物质的量（普通意义的量）的名称，符号和单位应该与欧洲或国际标准，尤其是

GB 3102 系列标准相符合。

5.5.3 通俗名称

使用通俗名称时，应在第一次出现于文本中的系统名称后面的括号里进行注明。

5.6 选择的合理性

参考物质的生产和选择是一个多因素优化的结果，应该从临床需要、生产可能、计量学需要、分析的问题、经济学、伦理学和安全方面的考虑，以及最终使用的需要等进行考虑。应该对这些考虑进行说明。

5.7 普通特征

5.7.1 应该按照 4.2.5 的要求对初始物质的来源进行说明。

5.7.2 应该对初始物质相关的可影响最终物质性能的详细历史资料进行说明，例如捐献者的年龄和性别，血样中血清和凝血块在分离之前一起贮存的温度和时间，分离之后的贮存时间和温度。应该包括安全方面的内容，例如对每个来源于人体的捐献物质进行的乙肝表面抗原、丙肝病毒抗体、HIV 抗体和其他的法规要求的感染性标记物的检测。

5.7.3 应该对初始物质样品制备的细节进行说明。应该描述包含检查纯度的纯化过程。

5.7.4 应该说明任何添加剂中的化合物和浓度。

示例：

在临床实验室中使用的参考物质中的添加剂包括抗凝剂、抗氧化剂、抗菌制剂、稳定剂、湿润剂和颗粒包被剂。

5.7.5 应该按照 4.2.5 的要求对参考物质的物理状态和相进行说明。

5.7.6 应该说明估计的样品自身及样品之间的均一性至最小分析部分（见 5.9.2）。

示例：

某一有证参考物质由冷冻干燥的组织粉组成，装入小瓶中。从 20 个小瓶的参考物质中各取出 3 份样品，每份 200mg 样品，测定瓶内的均一性。从冷冻干燥板上不同部位的 60 个小瓶中各取出一份 200mg 样品，测定瓶间变异。使用说明中应该说明“建议最小分析部分质量为 200mg”。

5.7.7 如果适用，应该对参考物质的物理形态进行描述，如形状、尺寸、数目和总量。

示例：

某一用于分光光度法的玻璃滤光片有证参考物质，预期作为参考源对分光光度计的吸光度值进行校准。它包括 3 个独立的滤光片和一个空的滤光片支架，10mm×10mm×50mm。每个滤光片均有一个识别码。滤光片左上角已去除以标明放入金属支架中的正确位置。

5.7.8 应该对所有使用的灭菌程序进行说明。

5.7.9 应该规定容器和（或）包装的类型、材料、密封性和大气环境。

5.7.10 应该给出未开封容器的贮存条件，例如，温度、湿度和光线。应该说明规定

条件下不稳定的时限。应该说明在一批参考物质的使用期限内对物质稳定性进行检查的频率（见 5.9.4）。参考物质在开封后有稳定性方面的限制条件时，应该进行说明。

注：此类参考物质通常包装在密闭包装中。

5.7.11 应该确定在生产、处理、贮存和发送过程中所遵守的质量体系，如按照 GB 19000 体系进行。

5.7.12 应该对任何与参考物质及其使用有关的危险和适当的详细预防措施进行说明（见 5.2）。

5.8 特殊特征

5.8.1 如果一个参考物质的特殊特征可以影响某些有确定值的量，则至少应该按照 5.8.2 到 5.8.12 的内容对其进行说明。

5.8.2 如果可行，应按照 4.3 的要求对每一相关成份的分子组成或其生物学功能进行说明。

5.8.3 应该对被赋值的量进行说明。

5.8.4 对一个“纯”参考物质中的主要成份的纯度，应该在质量分数、体积分数、物质的量分数、或数目分数等几方面进行说明。应该对潜在不稳定的生物学成份（被分析物）的恒定生物学活性进行说明。

5.8.5 应该按照 4.2.5b) 的要求对物质的基质进行说明。

注：对于干燥的和冷冻干燥的物质来说，溶剂残留的比例是很重要的信息，相关时应该进行说明。

5.8.6 对于有确定值的可测量来说，应对其系统、成份、量的类以及各相关细节进行充分说明（见 4.1）。

5.8.7 适用时应给出研究的可互换性程度数据，例如，酶的催化浓度。

5.8.8 应给出量值的测量标度类型，即它是否为名义标度、顺序标度、差示标度（也称为区间）或比例标度。

注：如果需要还应给出可能的值的集合。

示例：

用一个稳定的血样品作为对血中的碱基结合基团（剩余碱）的物质的量浓度的差值进行测量的参考物质，需要一个差值标度（... -4.2 -4.1... -0.1 0.0 0.1 ... 4.1 4.2...）mmol/L；而碳酸氢离子的物质的量浓度应以一个比例标度（0.0 0.1 0.2 ...）mmol/L 进行测量。

5.8.9 在可能和适当的情况下应该使用 SI 单位。如果使用自定义单位，则应该有国际公认的定义或是由测量程序所描述的定义。

5.8.10 应该对测量不确定度进行表述，可以合成标准不确定度或由规定了置信水平的扩展不确定度导出的区间来描述。

注：测量不确定度的组成是由于物质的不均一性和——在赋值操作过程中——其不稳定性 and 实验室间、操作者间、测量系统的校准间、测量程序间和批间分析的变异而引起的。这些一起组

成了系统性和随机性分量。

示例 1:

有证参考血清 (No. 348 NN, 复溶) 一孕酮; 物质的量浓度 $c=(40.3\pm 1.0)\text{nmol/L}$; 给出估计置信水平为 0.95 时的区间的未加权均值和扩展不确定度。

示例 2:

某一物质经认证的纯度以物质的量的相对含量表示 (实际值/理论值) = 0.9963 (0.9936; 0.9975) 即中位数 (0.25-和 0.75-分位数)。

5.8.11 应该对参考物质的溯源性进行说明。

5.8.12 应该引用实验室在为参考物质赋值的过程中所实施的质量保证方法。

5.9 验证

5.9.1 试验设计计划

应该对物质证明性研究进行说明。

注: 应该根据参考物质的性质和其使用方式进行研究。通常在考虑为其赋值之前应对其均一性和稳定性进行研究。同时有必要确定为赋值所做的测量的最大允许不确定度, 因为后者可以影响到研究的设计。

5.9.2 均一性评价

应该描述对参考物质样品本身和样品之间的均一性所做的研究。

注: 统计学处理方面的补充性资料参见 ISO/IEC 导则 35。

5.9.3 结果的统计学评价

应该对研究中所得到的数据进行统计学评价。同时应该说明评价方法。

注: 应该按照 ISO 5725-2 仔细审查数据的一致性和离群值, 并进一步按照 ISO/IEC 导则 35 进行评价, 或选择性使用非参数方法。

5.9.4 稳定性评价

应该对评价稳定性的程序进行说明, 应考虑到适当的区域、国家和地方的法律和法规, 并且按照适当的统计学要求出示结果。

注 1: 对于较高级水平的参考物质来说, 稳定性的相关目标为能保证 8 到 10 年的贮存期。常常通过将样品在一定范围的温度下, 包括比在推荐贮存温度降解速度快的温度范围, 存放相对短的时间 (例如几个星期) 来估计样品随时间降解的程度。

应该记录相关性影响量对稳定性的影响。

应该描述包括校准和准确性控制在内的测量程序。

注 2: 在参考物质有效期内监测其稳定性的程序包括在参考物质使用期间的预定时间间隔内对其特征性的量进行测量; 例如对稳定血液参考制品中的血浆中的血红蛋白的浓度进行测量。

示例:

装入小瓶的物质, 贮存于 -20°C , 37°C , 45°C 和 56°C , 分别贮存 110 天, 244 天和 604 天后进行复样测量。如果各测量值与在 -20°C 贮存条件下样品所测得的值相比没有统计学上的显著性改变; 而在 -20°C 贮存的样品与 -90°C 贮存的样品相比已证明是稳定

的,则该物质可以看作具有充分的稳定性。物质的稳定性应在整个有效期内进行检查。

5.9.5 赋值

应该对赋值所用的试验方案和参考测量程序进行说明(见 ISO/IEC 导则 35)。

注:可以实验室中充分验证的测量程序为基础对指定量进行赋值(见 5.9.6)。然而,多数情况下,由几个有经验的实验室在某一较高计量学水平进行合作研究可能会取得更好的效果,如果可能,需使用不同的测量方法甚至不同的测量原理。

5.9.6 在一个实验室内由一个测量程序得到的值和测量不确定度

应该选择最高计量学水平的参考测量程序。应该包括不确定度评定的细节说明或引用,以使其在其它实验室中可以重现。

注 1:应该保存一份记录,内容包括实际所做的设备调整与保养,测量程序的验证资料和控制资料。

应该报告如下试验要素:

- a) 批内试验重复次数;
- b) 批次数;
- c) 每批之间的时间间隔;
- d) 不同操作者的数目;
- e) 校准次数;
- f) 同一测量目的不同测量系统的数目;
- g) 试剂的供应商和批次。

最终结果和经鉴定的结果都应带有各自的不确定度(见 5.8.10)。

注 2:补充性资料见 ISO/IEC 导则 35 和 ISO 5725-2。

5.9.7 区域互认

应该列出参考物质的所有互认的区域。

5.10 预期功能

应该说明参考物质的预期功能(见 4.2.1)。例如,当预期与一特定领域的测量程序一起使用的校准品和控制物质给出的测量值所需的校正与用于原始物质的值的校正不同时,应该提供已知的适用性限制的文件。应该对由用户所得的物质每一项预期功能值建议的统计学处理方法进行说明,至少应该通过引用文献进行说明。

示例 1:

把对校准品进行测量的次数考虑进去,可以由校准物质所赋的值的校准不确定度和测量程序重复测量的标准差计算一个校准方法的测量不确定度。计算公式见 ISO/IEC 导则 33。

示例 2:

为了检查一个实验室中所用测量程序的精密度,应该根据该批错误接受或错误丢弃的可接受的概率选择参考物质重复测量的次数。真实性评价是由观测到的数据的平均值与所赋的值相比而进行的,评价时需考虑到二者的测量不确定度。可能需要去除

离群值。计算公式见 ISO/IEC 导则 33。

示例 3:

用对参考物质的 4 次测量对每次分析的真实性进行控制时,可以使用的一个控制规则是:没有观察值超出 $\pm 3s_r$ 的接受性限值。此时,可以检测到 $2s_r$ 的系统性误差的概率为 0.55,同时错误排除的概率为 0.01。(测量程序的重复性标准差以 s_r 表示)。

5.11 使用说明

5.11.1 安全

第一段应该包括所有警告性声明(见 5.2)。在使用说明中应包括有关设备、材料、样品和废弃物的安全性注意事项。

5.11.2 通则

应该提供详细的使用说明,至少应包括下列适当的信息:

- a) 接到参考物质时和打开其包装后所需的贮存条件和稳定性;
- b) 容器开启;
- c) 样品制备;
- d) 通过混匀进行融化或复溶的技术;
- e) 获得最小分析样品和最小分析部分的程序;
- f) 测量程序(推荐性或强制性);
- g) 打开容器后参考物质所需的贮存条件和稳定性;
- h) 使用后剩余物质的处理。

5.11.3 试剂

如果使用说明中包括试剂,则应对每一项进行说明。

5.11.4 设备

应该列出使用参考物质所需的设备。

5.11.5 环境

如果参考物质需在特殊的环境中进行使用,则应对其进行说明。

5.11.6 测量体积

必要时应注明测量体积时的温度(测量气体时应注明压力)。在一定体积的液体中加入一定体积的另一种液体进行稀释时应该表示为:

- c) “稀释 $V_1 \rightarrow V_2$ ”表示将体积为 V_1 的特定液体稀释至总体积为 V_2 的最终混合物,例如,稀释 25ml \rightarrow 1l; 或
- d) “稀释 $V_1 + V_2$ ”表示将体积为 V_1 的特定液体加入到体积为 V_2 的溶剂中,例如,25ml+975ml。

不能使用“ $V_1: V_2$ ”或“ V_1/V_2 ”的表达方式,因为它们具有不同的意义。

5.11.7 冷冻干燥参考物质的复溶

应该给出复溶的细节。

注:冷冻干燥保存的参考物质是临床实验室中最常见的参考物质类型。

5.11.8 引用专利项目

例外情况下，如果因为技术原因在起草标准的过程中使用了专利，则应符合 ISO/IEC 导则一第 2 部分：2001 中附录 H 的要求。

5.12 供应商

应该说明参考物质供应商的身份。

5.13 参考文献

根据预期功能使用参考物质时非必需但包含有补充性信息的文件应列在参考文献中。

注 1：参考文献应该采用附录的形式（见 5.14）。可以包括下述类型的文件：

- a) 不能公开获得；
- b) 只提供信息；
- c) 仅在起草标准时作为参考。

注 2：出版物类型可以包括，例如，区域和国家标准、工业标准、法律法规、国际或区域的科学组织提供的建议、科学杂志、论文、教科书、制造商的标准或产品中使用的文献、以及实验室间的试验报告。

5.14 附录

不适宜放在报告中主要部分的数据和信息应该以附录的形式给出。

注：附录可以包括如下项目：

- a) 均一性资料（见 5.9.2）；
- b) 赋值资料（见 5.9.5, 5.9.6）；
- c) 参考文献（见 5.13）；
- d) 标签（见 6 章）；
- e) 证书（见 7 章）；
- f) 包装插页（见 8 章）。

5.15 发布和修订日期

应该给出当前版本和早期版本的日期。

6 标签

即开容器和外部容器上的标签应该符合 EN 375 的规定。标签上的产品名称应该符合第 4 章的要求。

7 证书

证书中应包括 ISO 导则 31 中规定的项目，并且应加入下述适当的项目：

- a) 参考物质各部分的识别；
- b) 参考物质的来源或起源；
- c) 参考物质的制备方法；

- d) 运输;
- e) 正确处理参考物质的指导, 包括贮存条件, 保质期和开封后的稳定期;
- f) 试验过程中获得的每一个可测量的经认证的值及其不确定度, 以及可接受的值的数目;
- g) 统计学处理方法的说明;
注 1: 由单个实验室所获得的基础数据和方法常被引用为一个附录或一个报告。
- h) 如果适当, 非认证的值(“建议值”, “指示值”)和由较低计量学水平的程序而获得的数值都应该提供测量不确定度的评价;
- i) 使用数值对真实性进行校准和控制(常常引用整个报告);
- j) 供验证用的测量方法;
- k) 所有对稳定性检查的计划;
- l) 操作者的名称、负责人、和(或)参与不同部分试验的实验室;
- m) 引用包括所有相关信息的较全面的报告;
- n) 如果参考物质由非认证机构提供, 则需注明其供应商;
- o) 如上所述的附录。使用附录是为了使证书的主体文本篇幅减小;
- p) 发证日期。

注 2: 证书应由一个公认的计量机构颁发。

应该给出与参考物质有关的所有起源、制备和添加物, 即, 没有因保密性而省去的信息。

8 包装插页

如果某一较高级参考物质不提供证书, 则应随带一个包装插页。插页中可以包括第 5 章对参考物质的全面描述的一个简要概括, 适当的时候可以包括进第 7 章规定的内容。

附录 E

(资料性附录)

体外诊断医疗器械 生物源性样品中量的测量

校准品和控制品赋值的计量学溯源性(摘自 ISO 17511 正文部分)

本资料性附录的章节号与 ISO 17511 保持一致，以方便使用者索引标准原文和对该标准的理解和准确掌握。

4 计量学溯源链和校准等级

4.1 原理

4.1.1 在计量学溯源链建立之前，应根据测量结果在医学决定中的预期用途定义可测量（被测量）。定义细节应酌情包括以下方面：

a) 量在特定医学决定中的预期用途[如血浆绒毛膜促性腺激素（hCG）作为肿瘤标记物或对妊娠检出和监控]。

b) 以有关国际科学组织（如IFCC, ICSH）和（或）制造商定义的量的形式表述的生物样品系统（如人血清）和相关组分（如钠离子）。

c) 由国际计量大会（CGPM）、ISO、WHO、国际科学组织和（或）制造商定义的量的类（如“物质的量浓度”）。

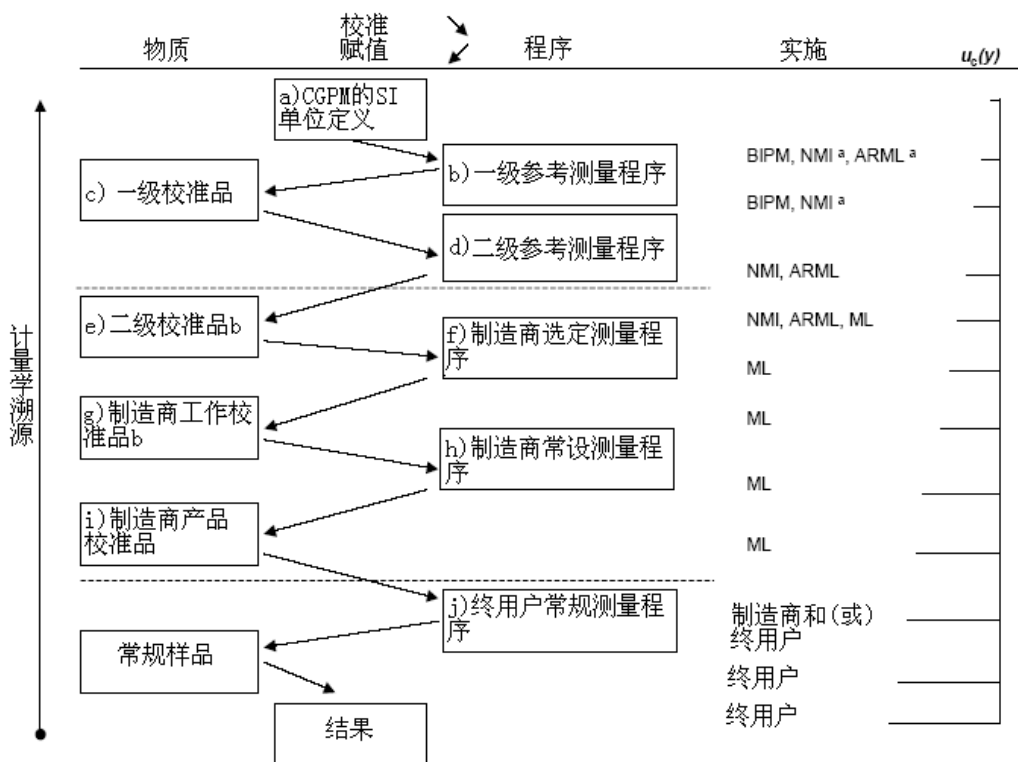
d) 由CGPM、WHO、国际科学组织和（或）制造商定义的测量单位（如mmol/L），如有。

4.1.2 计量学溯源的目的，应是使经校准的常规测量程序所得的结果，按现有校准等级最高水平所得值表示。应在开始进行最终测量前建立计量学溯源链，并应以相反方向的降序校准等级，即从计量最高参考到终端用户结果进行描述（见图1）。

4.1.3 校准等级的每一水平应是一个测量程序或测量标准，测量标准指测量系统或起校准品功能的参考物质。

4.1.4 给定的有赋值的测量标准，应通过传递方案中指定的测量程序，校准下一级较低水平的测量标准。

注：需要多个校准品进行校准时，这些校准品可以来源不同，也可以用一种测量标准制备，如通过稀释。



缩写: ARML 认可参考测量实验室(可以是独立实验室或制造商实验室); BIPM 国际计量局; CGPM 国际计量大会; ML 制造商实验室; NMI 国家计量机构。

符号 $u_c(y)$ 为测量的合成标准不确定度。

最右侧 $u_c(y)$ 下的各水平短线不代表刻度。

详细概念参见 4.2.2 a)~j)。

制造商的计量溯源性责任从产品校准品的赋值, 到二级校准品或二级参考测量程序(这部分用两条虚线隔开)。制造商还应负责指导使用。

正确度控制品的计量溯源性也应使用上述校准等级, 此时将 i)项替换为“制造商产品正确度控制品”。

注 1: 根据测量程序和校准品的可获得性, 计量学溯源链从用户常规测量程序(j)起向上, 到可以使用的水平处为止。

注 2: 尚无一级或二级校准品的条件下, 最高计量特性的校准品最好为国际约定校准品。

注 3: 尚无一级或二级参考测量程序的条件下, 最高水平的测量程序最好为国际约定参考测量程序。

注 4: 完整的校准等级可以按需求减少, 省略连续等级中的配对项, 但必须保留 a)、b)、和 i) 项, 仍然可以提供计量上可追溯至 SI。

a 经国际科学/医学组织认可, 如 IFCC 和 WHO。

B 此校准品可以是具有基质的物质, 使其类似于终端用户常规测量程序所测量的人体来源的样品。

图1 完整校准等级和向 SI 单位的计量学溯源（见 4.2.2）

4.1.5 在给定水平为某测量标准所赋的值应带有测量不确定度，此不确定度应包括所有有较高水平校准等级的测量标准和测量程序连续传递的不确定度分量。

注：宜按GUM估计选定的不确定度（见第6章）。

4.1.6 为保证计量学溯源链的有效性，各水平上的量应相同。所描述的常规测量程序和较高计量学水平的参考测量程序的分析特异性，以及校准品的稳定性和互换性应是已知的或经过论证的，这些内容应在制造商的技术文件中予以说明。

4.1.7 制造商对计量学溯源链的说明应始于制造商产品校准品的值，止于制造商所使用的计量上最高参考标准，此参考标准的不确定度应包括所有更高计量水平的合成不确定度。

4.2 结构和命名

4.2.1 因实际计量学溯源链的结构依赖于计量上的可能性，所以对溯源链中各要素的说明应包括术语定义及有关测量系统和参考物质的计量学性质。

注1：VIM定义的一系列测量标准是基于物理量校准等级的需要。如长度、时间、温度、压力、电位差（电压）、体积和吸光度，这些测量标准包括：

- 一级测量标准
- 二级测量标准
- 参考测量标准
- 工作测量标准

注2：出于实用目的，尤其对于化学量，宜将校准等级中在测量程序中说明并按测量程序操作的测量系统要素，与用于校准测量系统的要素加以区分，后者称为校准物或校准品。在化学测量中，“参考物质”包括“校准品”和“正确度控制品”。

4.2.2 在提供计量上可溯源至SI的给定校准等级中，下列概念应相应予以证实（见图1），也见4.2.3和4.2.4：

a) 测量的SI单位，在计量上应尽可能追溯至SI单位，无论是基本单位或导出单位，例如：摩尔、千克、摩尔/立方米（=毫摩尔/升）、克/千克（= 10^{-3} ）。

b) 一级参考测量程序应以已证实具有分析特异性的测量原理为依据，它不参考某相同量的校准品而提供向SI的计量学溯源性，并具有低的测量不确定度。

注1：国际计量委员会（CIPM）在1994年成立了物质的量咨询委员会（CCQM），临时确认以下测量原理可能会作为一级参考测量程序：同位素稀释/质谱（ID/MS）、库仑法、重量法、滴定法，用于重量摩尔渗透浓度测定的冰点降低测量等。

注2：一级参考测量程序一般由国际或国家计量机构或国际科学组织批准，不宜发展国家一级参考测量程序。实施该测量程序的实验室宜经权威认可机构认可。

注3：在一定时间内为一级校准品某给定类型的量赋值时，可以由一个以上的一级参考测量程序（用两个这样的程序对指定被测量得到的值间不宜有显著性差异，均在规定的 uncertainty 内）赋值。

c) **一级校准品**是具有最小测量不确定度的测量单位的实物体现。一级校准品应直接用一级参考测量程序赋值，或用适当的分析方法测定物质杂质后间接赋值。一级校准品一般是高度纯化的、物理化学性质明确的分析物，经过稳定性和组成完整性检验，并附有证书（有证参考物质CRM）。

注 4：一级校准品的认证通常在具有最高计量学能力的实验室内进行，如国际或国家计量机构。

d) **二级参考测量程序**应是由一或多个一级校准品校准的测量系统。

注 5：可以由国家计量机构、或经权威认可机构认可的参考测量实验室内建立二级参考测量程序。

注 6：二级参考测量程序的测量原理可以不同于一级参考测量程序。

e) **二级校准品**应由一或多个二级参考测量程序赋值，通常附有证书。

注 7：二级校准品通常将测量单位从国家计量机构传递至经认可的校准实验室和制造商的校准中心。

注 8：二级校准品可以是具有基质的物质，使其类似于终用户常规测量程序所测量的人体来源的样品。

f) **制造商选定测量程序**应是由一或多个现有的一级或二级校准品校准的测量系统。

注 9：制造商选定测量程序可以是二级参考测量程序。

g) **制造商工作校准品**应由一或多个制造商选定测量程序赋值。此校准品有时称为“制造商主校准品”（或内部校准品），应证明该校准物质在制造商选定测量程序及被校准的测量程序间有互换性。

注 10：制造商工作校准品可以是具有基质的物质，使其类似于终用户常规测量程序所测量的人体来源的样品。

h) **制造商常设测量程序**应是由一或多个制造商工作校准品或更高级别的校准品校准、并已验证了分析特异性的测量程序。

注 11：制造商常设测量程序的测量分析原理和方法可与常规测量程序相同，但宜通过大量的重复测定和较严格的控制系统等措施来实现较低的测量不确定度。

i) **制造商产品校准品**应由制造商常设测量程序赋值，用于终用户常规测量程序的校准。

注 12：制造商产品校准品可以是具有基质的物质，使其类似于终端用户常规测量程序所测量的人体来源的样品。

j) **终用户常规测量程序**应是由一个或多个制造商的产品校准品进行校准的测量系统，常由制造商提供。

4.2.3 当校准等级中一对连续的水平被省略时（校准品和测量程序或相反），不确定度会降低。原则上，如制造商声明其产品校准品赋值在计量学上可溯源至 SI 单位，则 4.2.2 a)、b)和 i) 应是必不可少的。

4.2.4 尚无第 4.2.2 点中叙述的校准等级的较高水平时，应规定最高计量质量的测量

程序或校准品（见 5.3 至 5.6）。某些情况下即是制造商工作校准品（见 4.2.2 g）或制造商常设测量程序。

4.2.5 除了在 4.2.2 c)、e)、g)和 i)中的校准品要求外，对给定的校准品，还应进一步依据下列的信息明确特性：

- a) 公认水平（如国际级、区域级或国家级）；
- b) 发布权威机构（如 WHO、BCR、IRMM、NIST）³⁾；
- c) 证书情况（有证，无证）；
- d) 材料来源（如无机的、人或动物的、植物的、或微生物的等）；
- e) 制备（如合成的、天然的或重组的）；
- f) 分析物的分子形式或替代物（如氨基酸的空间异构体，或用甘油替代甘油酯）；
- g) 基质（如牛白蛋白缓冲液）；
- h) 聚集状态（气体、液体、固体）；
- i) 物相（溶液、混悬液、冻干品）；
- j) 预期用途。

4.2.6 对于可测量的值在计量上不能溯源到 SI 的，不会有一级参考测量程序或一级校准品。其最高水平的测量程序或校准品，若可行，应是经国际计量机构或国际科学组织认可的国际约定参考测量程序（见 3.12）或国际约定校准物质（见 3.11）。若可行，这些程序和物质应由提供计量上可溯源至国际水平的计量机构或经认可的参考测量实验室来实施。

注 1：各种传递方案参见 5.3-5.5。

注 2：不能溯源至 SI 的参考测量系统，有必要建立国际约定，以避免不同国家或地区的参考测量系统提供不同的计量学溯源链，使患者样品测量结果不一，因而妨碍跨时空的可比性。

注 3：WHO 生物标准化专家委员会（ECBS）建立了国际生物参考物质，称为“国际标准（IS）”[以前称为“国际参考制品（IRP）”]，用于生物和免疫分析程序。对于第一批这样的物质，根据其特定的生物学活性，人为地规定该物质的量定义为“国际单位”。以后各批制品由各实验室协作测量，以原有物质校准。各批依次被称为“第一批 IS”、“第二批 IS”等。这类参考物质尽管是高度纯化的，但是赋值和使用的生物测量程序有关，都不能在计量上溯源至 SI，所以这类物质不能称为一级参考物质（见 3.24）。

注 4：国际约定的校准物质（如 WHO 国际标准），在研发时已经对临床应用关联的量有明确的定义，且物质赋值具有的不确定度在校准常规测量系统时属可接受的前提下，可以作为校准品。有些 WHO 国际标准原先以其生物活性（尤其为治疗目的）为基础作为体内测量程序的校准品。这类物质用于体外免疫测量程序的校准可能会存在一些问题（见 4.3）。

注 5：测量程序提供的结果不能在计量上追溯至 SI 的，仍然需要仪器设备的可追溯性，涉及的如体积、时间、质量、压力等。

4.3 建立计量学溯源性需考虑的问题

4.3.1 建立计量学溯源性应考虑到下列易出现的问题：

a) 人体样品中分析物定义不充分。

b) 在实现物质的量的单位摩尔 (mole) 时的技术问题, 即难以获取指定化学化合物的超纯物质。

c) 校准品中分析物的非均一性 (异构体、衍生物), 难以阐明其物理—化学性质, 如酶、抗体、糖蛋白等情况。

d) 测量程序对给定校准品中的分析物有不同的特异性和选择性。

注 1: 此问题涉及给定校准等级中的所有测量程序, 包括常规测量程序, 以及用同一制造商产品校准品校准的一组两个或多个常规测量程序; 此问题可致校准品的互换性无效。

注 2: 此问题是免疫分析程序中的典型问题, 不同程序中所用的抗体可能对被测抗原表型的反应活性不同, 或作为试剂的抗原可能对被测抗体的反应活性不同。

e) 测量的各人体样品中分析物和校准品分析物间有微小不均一性, 如用白蛋白溶液校准双缩脲反应测量血清中的 (总) 蛋白浓度; 免疫化学测量血清铁蛋白浓度时, 因分析物的微小不均一性, 不同的多克隆抗体对各个异构体的识别程度不同。

f) 人样品基质与校准品基质不同。

g) 校准品具有不适宜的“替代分析物”。

h) 样品及分析物在测量过程中的物理或化学修饰, 如由变性引起的修饰, 参见 ISO 指南 35:1989,9.3.1。

4.3.2 如用天然人体样品组作为二级校准品 (见 4.2.2 e)) (或作为制造商工作校准品, 见 4.2.2 g)), 通过分析物和基质的相应组成来保证在分析物水平处的互换性, 则这些样品应覆盖实际测量区间。

注 1: 若需要增加或减少样品中的分析物, 需确认处理过样品的互换性。

应由更高水平的测量程序为每个样品赋值和确定不确定度。这一组人样品应用于校准制造商选定测量程序 (见 4.2.2 f)) [或制造商常设测量程序 (见 4.2.2 h)], 后者用于制造商工作校准品 (见 4.2.2 g)) [或制造商产品校准品 (见 4.2.2 i))] 的赋值。

将人体样品组用作二级校准品 (4.2.2 e)) 校准制造商选定测量程序 (4.2.2 f))、制造商工作校准品 (4.2.2 g)) 时, 为确保计量上的溯源性, 应另外选择更高水平的测量程序 (如用于为人体样品组赋值的测量程序) 进行测量。这些测量的结果应记录在与产品相关的技术文件中。

注 2: 这些测量结果有助于评价制造商选定测量程序的分析特异性和工作校准品的互换性。

注 3: 制造商工作校准品 (见 4.2.2 g)) 可以是指定的一批有代表性的产品校准品 (或正确度控制品), 在这种情况下, 只有这一批指定的工作校准品需要用更高水平的测量程序直接测量。

当人体样品组用作工作校准品 (4.2.2 g)) 校准制造商标准测量程序 (4.2.2 h)) 时, 产品校准品 (4.2.2 i)) [或正确度控制品] 应另外用选定的更高水平的测量程序 (即用于为这组人样品赋值/赋值的测量程序) 进行测量, 以保证计量学溯源性。这些测量的结果应包括在与产品相关的技术文件中。

注 4: 当成批的产品校准品 (或正确度控制品) 按照稳定的配方和过程连续生产, 批间的均匀性和稳定性也得到证明时, 只需对一批有代表性的产品校准品 (或正确度控制品) 用选定的较高

水平的测量程序进行被测量值的直接测量。以后批次的产品校准品[或正确度控制品]，可以根据以往的经验估计其用较高水平测量程序所测量的被测量的值。对这批有代表性的产品校准品(或正确度控制品)在计量上可追溯至较高级校准品程序的说明也适用于以后的连续批次。

不应用同一人样品组来确认相关校准品(见7.2)的互换性和其赋值的计量学溯源性。

4.4 参考物质的功能

4.4.1 校准品(见3.7)应具有赋值和已知的测量不确定度，其目的应是校准某一测量系统，从而建立此系统测量结果的计量学溯源性。

4.4.2 用于评价测量偏倚的正确度控制品(见3.32)的赋值应具有在计量学上可溯源到更高计量学水平的测量程序或校准品。赋值应有已知的、不超过产品校准品的测量不确定度。

4.4.3 给定的参考物质在一个给定的测量系统中应只用作校准品或控制品，不能兼用。

5 校准传递方案

5.1 可获得性和结构

用已有的参考物质和参考测量程序，从较高计量等级到某一给定参考物质，为某给定量赋值时，应制定一个校准传递方案。对校准传递方案的叙述应包括以下相关内容：

- a) 选择参考物质，包括它们的稳定性和互换性的依据；
- b) 选择测量程序，包括仪器设备的依据；
- c) 相应的统计学方法；
- d) 基质效应和对分析物修饰的评估。

注1：体外诊断医疗器械制造商和用户常遇到的问题是可用的参考物质有限，这些参考物质，无论有证与否，在给定测量系统中显示的分析物和基质行为，与常规人体样品(血液、血浆、血清、尿等)内的分析物和基质行为相似(见4.3)。此外，很多被测量也没有参考测量程序。

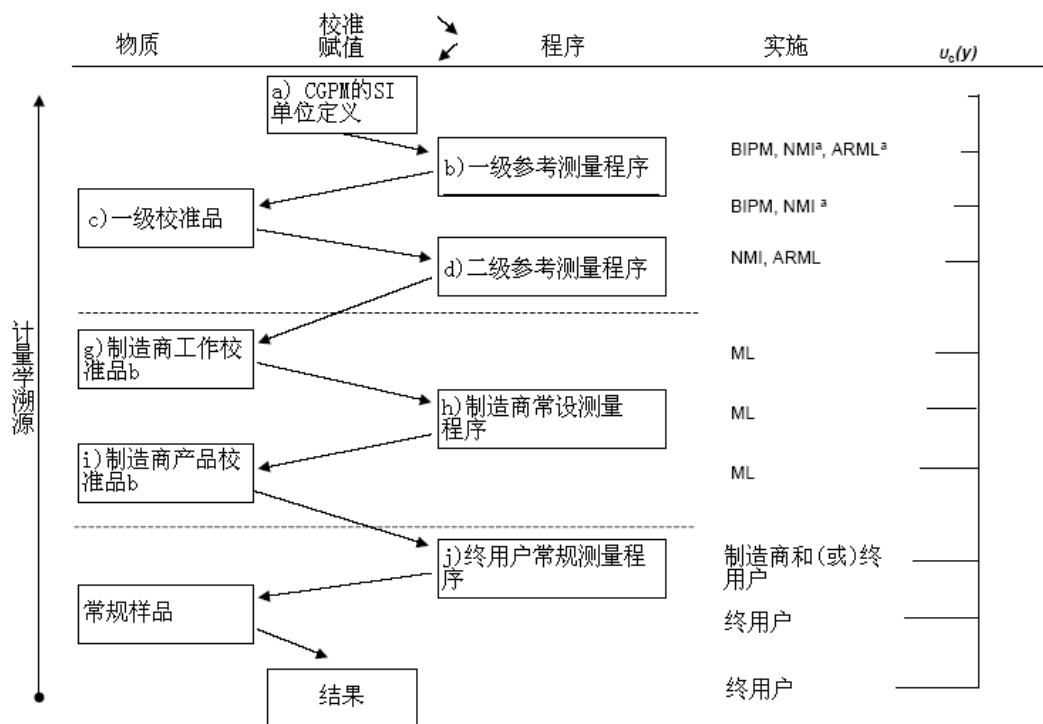
注2：如果某一给定校准等级水平上现有的参考物质缺乏互换性，可使用一组覆盖整个测量区间的人体样品。

注3：在给定情况下，计量学水平的最终选择有赖于最终结果可接受的测量不确定度、测量程序和校准品的可获得性、技术和经济情况。这些因素激发一种活跃态势，其动向是国际承认和向SI的计量学溯源。

注4：在4.2.2和图1所列举并概括性描述的完整的测量程序和校准品中，选出具有不同校准等级的典型校准传递方案，参见5.2到5.6、和图2到图6。

5.2 有一级参考测量程序和一级校准品、能在计量学上溯源到SI的情况

原则上，校准等级以应按如下所述(见图2)，适用的分析物的可测量如：电解质、代谢物、葡萄糖、胆固醇、甾体激素、及某些甲状腺激素和药物等。



a 经国际科学/医学组织认可，如IFCC和WHO。

b 此校准品可以是具有基质的物质，使其相似于终端用户常规测量程序所测量的人体来源的样品。

图2 选择的校准等级和向 SI 单位的计量学溯源（见 5.2 和图 1）

—— 一级参考测量程序（见4.2.2 b）

例1：对于血浆中的皮质醇，为重量法结合化学方法杂质分析。

—— 一级校准品（见4.2.2 c）

例2：美国国家标准技术研究院的胆固醇SRM911b（NIST, Gaithersburg, MD, US），质量分数 0.998 ± 0.001 ，“此纯度和估计的不确定度基于认定过程中对该物质的多种分析试验的科学判断和评估，给出的不确定度约为认定值的两倍标准差。”（因而0.001为包含因子 $k=2$ 的扩展不确定度，其置信水平约0.95）。

—— 二级参考测量程序（见4.2.2 d）

例3：同位素稀释气相色谱质谱法（ID-GC/MS）测定血浆皮质醇浓度。

—— 制造商工作校准品（见4.2.2 g），由制造商确定，用以下两种方法之一赋值：

a) 称量，即称取一级校准品形式的分析物和称取基质，或

b) 测量，即用一级或二级参考测量程序

—— 制造商常设测量程序（见4.2.2 h）

—— 制造商产品校准品（见4.2.2 i）

5.3 有国际约定参考测量程序（非一级）和国际约定校准品，不能在计量学上溯源到

SI的情况

原则上，校准等级应如下所述（见图3），适用于含有如血红蛋白A_{1c}这类成分的量。

—— 国际约定参考测量程序（见4.2.6）

例1：候选高效液相色谱质谱法（HPLC/MS）法测定血红蛋白中血红蛋白A_{1c}的物质的量分数[13]

—— 国际约定校准品（见4.2.6）

例2：对于血液血红蛋白(Fe)的物质的量浓度，其氰化衍生物的分光光度法，由欧共体标准局（EU-BCR）的牛血溶血液氰化血红蛋白[Hi(Fe)CN]参考物质CRM 522校准，物质的量浓度[Hi(Fe)CN]为(49.61 ± 0.08) μmol/L，给出的扩展不确定度为0.95置信区间的半宽度。

—— 制造商选定测量程序（见4.2.2 f）

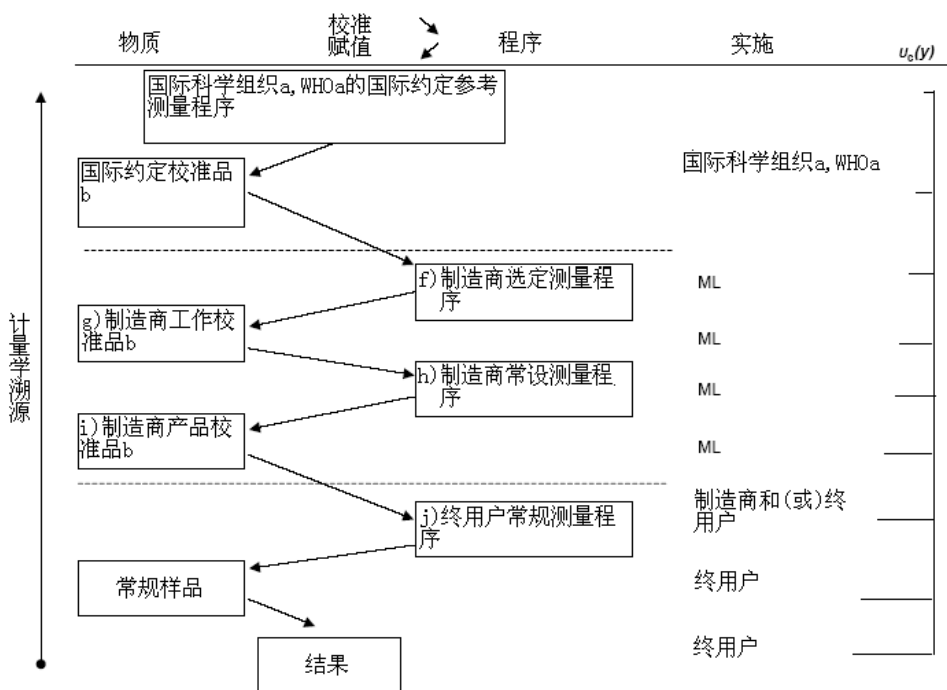
—— 制造商工作校准品（见4.2.2 g），由制造商确定，并以下两种方法之一赋值：

a) 称量，即称取国际校准品形式的被测物和称取基质，或

b) 测量，即用制造商选定参考测量程序

—— 制造商常设测量程序（见4.2.2 h）

—— 制造商产品校准品（见4.2.2 i）



a 与BIPM、NMI、ARML及制造商合作。

b 此校准品可以是替代型的参考物质或人样品。

图3 校准等级和向非一级国际约定参考测量程序和国际约定校准品的计量学溯源(见 5.3 和图 1)

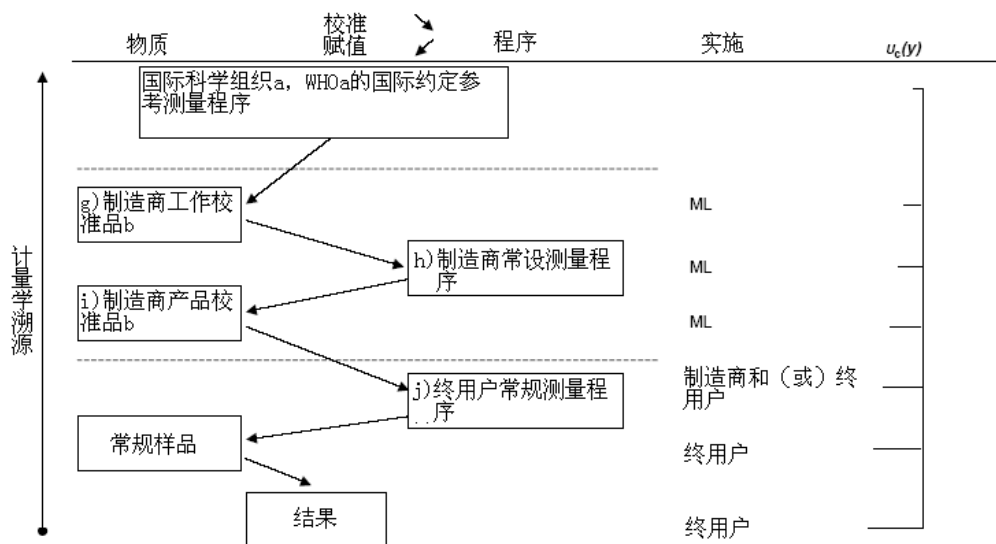
5.4 具有国际约定参考测量程序（非一级），无国际约定校准品，不能在计量学上溯源到 SI 的情况

原则上校准等级应如下所述（见图4），它适用于如HDL-胆固醇、血细胞和某些凝血因子这类组分的量。

—— 国际约定参考测量程序（见4.2.6）

例：国际血液学标准化学会（ICSH）提出的测量人血液红细胞和白细胞数量浓度的测量程序（Clin Lab Haemat 1994; 16:131-8）

- 制造商工作校准品（见4.2.2 g），由国际参考测量程序赋值
- 制造商常设测量程序（见4.2.2 h）
- 制造商产品校准品（见4.2.2 i）



a 与BIPM、NMI、ARML及制造商合作。

b 此校准品可以是替代型的参考物质或人样品。

图4 校准等级和无国际约定校准品、向非一级国际约定参考测量程序的计量学溯源（见 5.4 和图 1）

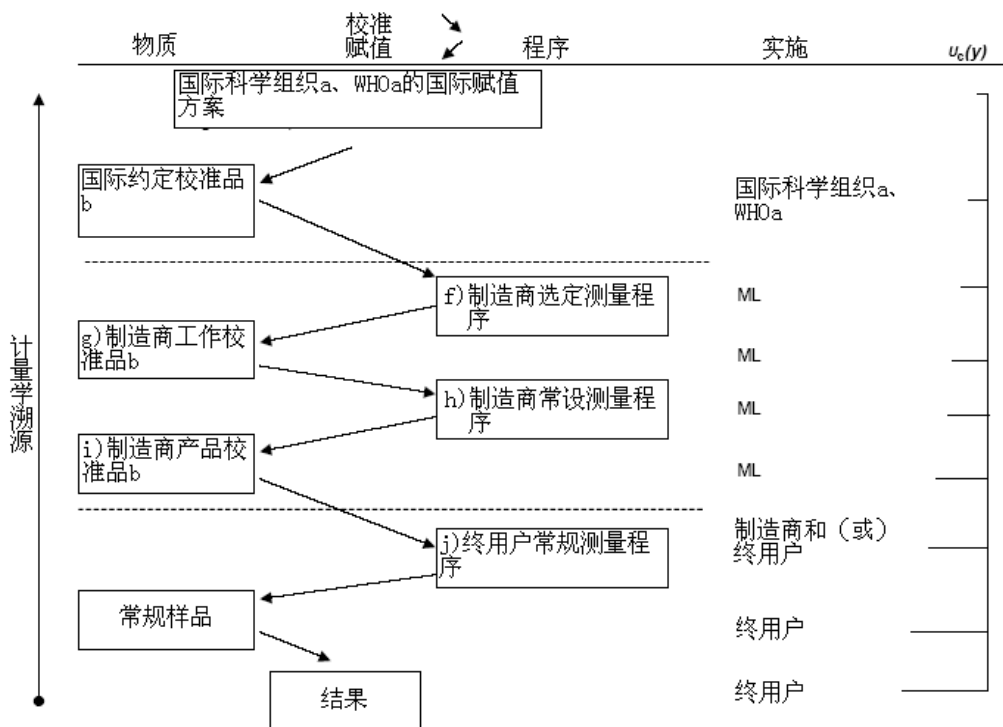
5.5 具有国际约定校准品（非一级），无国际约定参考测量程序，不能溯源到 SI 单位的情况

原则上此种情况的校准等级按如下所述（见图 5），它适用于如 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

—— 国际约定校准品，用国际公认方法（见 4.2.6）赋值，其单位有时是规定的非 SI 单位（如 WHO 国际单位）（生物学标准专家委员会年会报告，WHO 技术报告系列 1969-1997，和 WHO 传染病记录周报 1997-1999）。

注：赋值需附有不不确定度。

- 制造商选定测量程序（见 4.2.2 f）
- 制造商工作校准品（见 4.2.2 g），按照 5.3 确定和制备；
- 制造商常设测量程序（见 4.2.2 h）
- 制造商产品校准品（见 4.2.2 i）



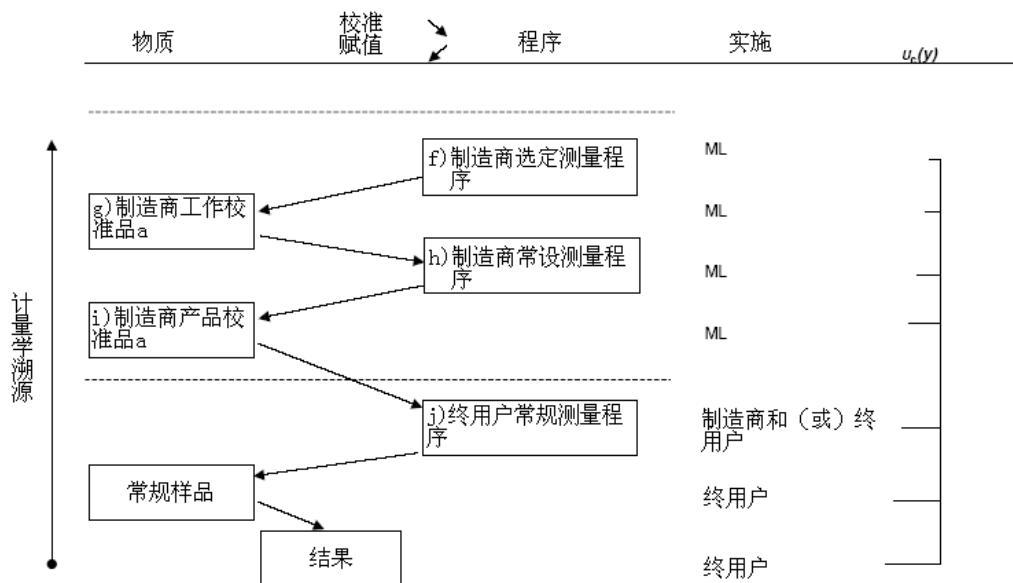
- a 与BIPM、NMI、ARML及制造商合作。
- b 此校准品可以是替代型的参考物质或人样品。

图5 校准等级和无国际约定参考测量程序、向非一级国际约定校准品的计量学溯源（见 5.5 和图 1）

5.6 具有制造商选定测量过程，但即无国际约定参考测量程序，也无国际约定校准品，不能在计量学上溯源到 SI 的情况

原则上此种情况下的校准等级应按如下所述（见图 6），它适用于如纤维蛋白降解产物（D-二聚体）、肿瘤标记物如癌抗原 125（CA125）、衣原体抗体等分析物的量：

- 制造商选定测量程序（见 4.2.2 f）
- 制造商工作校准品（见 4.2.2 g）
- 制造商常设测量程序（见 4.2.2 h），有时同制造商选定测量程序
- 制造商产品校准品（见 4.2.2 i）



a 此校准品可以是替代型的参考物质或人样品。

图6 校准等级和向非一级制造商选定测量程序的计量学溯源（见 5.6 和图 1）

5.7 正确度控制品

5.7.1 正确度控制品应满足以下要求：

a) 基质应相近于受控的测量程序测量的样品；

注 1：与此相反的是，具有计量学上较高水平的参考物质最好具是高纯度且较为单一的组分。

b) 与用途相适应的具有测量不确定度的赋值。

注 2：原则上，须使用正确度控制品验证测量正确度；因此，为正确度控制品赋值的传递方案相似于校准品的传递方案。

5.7.2 根据正确度控制品的用途，应使用为相应产品校准品赋值时给定等级或更高水平的赋值方案。

6 测量不确定度表达

和参考物质有关的每个可测量的赋值，应用适当的术语表达测量不确定度。

注：宜遵循“测量不确定度表达指南”中的原则。需说明代表参考物质特性的可测量的赋值 y 及其扩展不确定度 U （或合成标准不确定度 $u_c(y)$ ），至少需包括以下信息：

(y 的数字值 $\pm U$ 的数字值) 单位

其中， $U = u_c(y) \times k$ ，包含因子 $k=2$ ，置信水平约 95%。

7 计量上可溯源校准的确认

7.1 计量上可溯源校准应具备以下条件：

a) 参考测量程序和常规测量程序测量相同的量

b) 所有有关的人体样品，具有相同的常规测量程序结果与较高等级测量程序测量结果间的数字关系。

c) 用参考程序和常规程序测量某一给定校准品的被测量时所得测量结果的数字关系，与用这些程序测量常规人体样品时测量结果的数字关系一致。这一特点被定义为参考物质的互换性（见3.9）。

注1 常规测量程序，如体外诊断医疗器械的测量程序，应用计量上可溯源校准品的目的，是为了使被测量的测量结果与用这些校准品所溯源的参考测量程序测量这些相同样品所得结果的接近程度达到要求。因此，经校准的常规测量程序给出的结果的正确度，若可行，来自参考测量程序。

注2 当条件a)、b)和c)不能应用时，用赋值的制造商产品校准品不能保证常规结果在计量上可溯源至参考测量程序。

7.2 制造商应通过用参考测量程序（见4.2.2 b）或d）和常规测量程序（见4.2.2 j）同时测量制造商工作校准品和一组相关的人体样品，评估工作校准品（见4.2.2 g）的互换性。

如果参考测量程序的结果 x 和常规测量程序的结果 y 的数字关系，对人体样品和制造商工作校准品无明显差别，则可以证明校准品的互换性。

注：如果点 (x, y) 在回归线上的离散或偏移不可接受，其原因可能是两种测量程序的分析特异性不同。

7.3 应同时使用参考程序和经校准的常规程序测量准备由常规测量程序测量的某类型的一组实际样品，将结果作比较，以证实制造商产品校准品的互换性。

注1：对于进一步分装的或后续生产的批次，如果产品校准品各部分间的均匀性和稳定性得到足够的证明，可以在最初进行全面验证后，减少对后续部分的验证。

样品应是原始的，最好来自各个单一供体的，未添加任何物质的的人体样品，它们的值应尽可能分布于被测量特定的测量区间的整个范围。

注2：只有添加过的样品与实际样品相似，才允许添加。

7.4 应对每一样品用参考和校准的常规程序进行重复测量。为达到计量学溯源性，常规程序的结果应与参考程序的结果相关，如一定概率下线性回归的斜率为1、截距为零。

注：如果用线性回归，需说明观察到的斜率值及其不确定度。

期望斜率为1，但斜率和1的偏离如在量值给定区间内仍属可容许。在具体情况下，容许限（不同于测量不确定度）依赖于测量方法的成熟程度和测量结果的医学应用。

宜说明观察到的截距值。若截距和0的差异在一定概率下是显著的，但仍然被考虑接受的，应说明理由。如果引入修正，应在需要时提供修正根据及使用方法。如果

修正的不确定度有显著意义，则制造商产品校准品赋值的不确定度应相应增大。常规测量程序坐标轴上明显不同于 0 的截距可能提示两种测量程序的分析特异性不同，致计量学溯源性无效。

可以根据样品数和两种测量程序各自的不确定度，估算一定概率下由回归线估计比较的预计变异（预测限）。大于此限的变异提示方法间关系中存在非典型的样品依赖性变异，使某些样品常规结果的计量学溯源性无效。也可以由制造商给出参考和校准的常规程序结果间允许的最大相对变异。变异低于和等于这一限度，应说明有恒定的可接受程序间关系。

7.5 如果使用人体样品组作为制造商产品校准品赋值过程的一部分，这组人体样品不应再用于确认计量溯源性。

8 体外诊断医疗器械使用说明中应给出的计量学溯源性信息

EN 375:2001（特别是 5.16）适用。用户需要、制造商也具备时，制造商应向专业用户提供校准品和正确度控制品赋值的不确定度。

还应提供产品校准品互换性资料，说明为产品校准品赋值的测量程序和使用该校准品的常规测量程序的互换性。

注：产品校准品的详细传递方案包括在产品技术文件中。

附录 F

(资料性附录)

体外诊断医疗器械 生物源性样品中量的测量

校准品和控制品中酶催化浓度赋值的计量学溯源性 (摘自 ISO 18153 正文部分)

本资料性附录的章节号与 ISO 18153 保持一致, 以方便使用者索引标准原文和对该标准的理解和准确掌握。

4 计量学溯源性链与校准溯源等级

4.1 原理

4.1.1 ISO17511 给出的对生物源性样品中量的测量结果的计量学溯源的命名和基本原理, 也应适用于分析物是酶、被测量是导出量类“催化活性”(或者进一步的导出量类, 如“催化浓度”或“催化含量”)的情况。图 1 中列出了校准等级的几个典型级别水平。一级参考测量程序应对一级校准品赋值, 该校准品再用于校准下一级测量程序, 以此类推, 直到终端用户测定常规样品得到的结果。

注: 此处“一级参考测量程序”是指一套详细的测量说明, 而物质的量咨询委员会 (CCQM) 将“一级测量方法”定义为: 对涉及多个程序的某种测量测量原理或方法的一般描述。

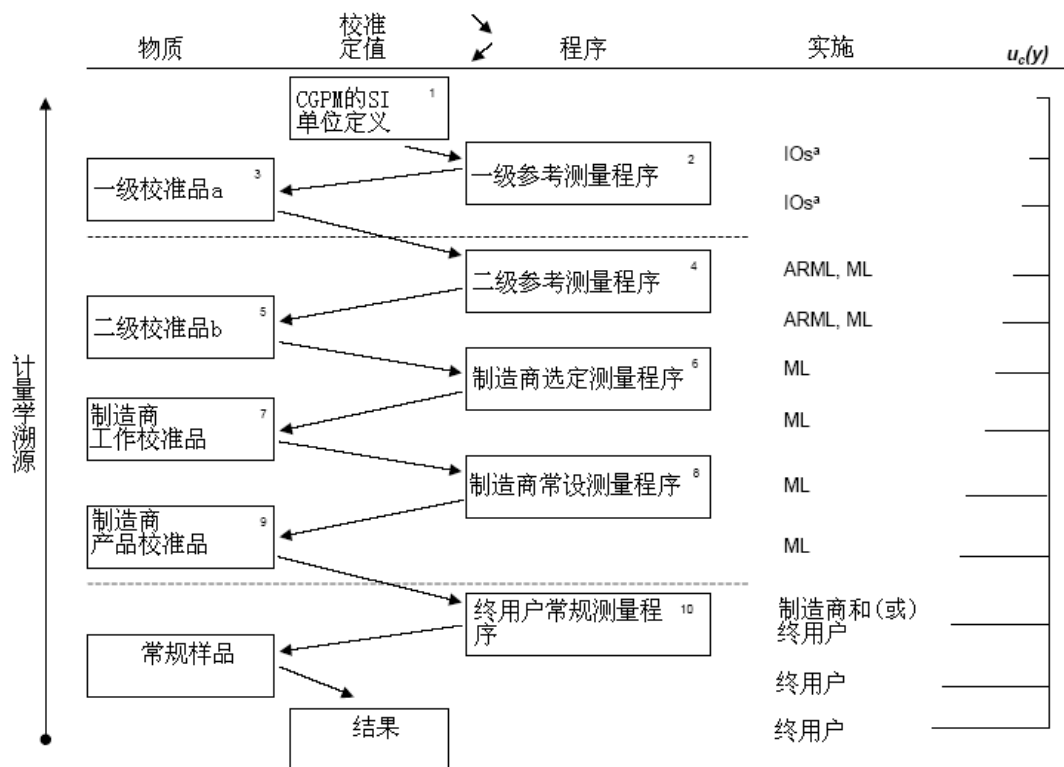
4.1.2 使用这样的传递方案的先决条件是: 等级图中以降序列出各测量程序测量相同的量。因此, 应证明校准等级中从属于一级参考测量程序的各程序测量相同的被测量。例如: 在一给定系统中的一种特定同工酶的催化浓度, 或表现相同相对活性的一组同工酶的催化浓度。

注 1: 由于催化活性量类定义为在特定反应体系 (具体指, 例如, 底物浓度、辅因子、分析部分的体积分数、温度) 中, 特定底物被转化的速率; 所有降序排列的测量程序的反应体系宜尽量相似。这些反应条件的变异将会增加校准品或控制物质赋值的不确定度, 需予以避免。

注 2: 一些中等催化特异性的酶, 可以接受不同性质的底物; 但是, 若在等级较低的测量程序中选择底物不同于参考测量程序, 则需要另外实验提供证据, 说明修改过的程序测量相同的被测量。

4.1.3 原则上, 如果制造商产品校准品的赋值要溯源到 SI, 则应有一级参考测量程序和制造商产品校准品。

注 1: 为减小不确定度, 宜尽可能多的去除校准等级中的连续水平对 (校准品和程序)。鼓励按实际需求去除多个连续水平的校准品和程序对。



索引数字对应 4.2 中条款的第 3 位数。ISO 17511 有详细解释。

缩写：ARML 认可的参考测量实验室（可以是独立的实验室或制造商的实验室）；BIPM 国际计量局；CGPM 国际计量大会；IOS 国际科学组织（例如 IFCC）；ML 制造商实验室；NMI 国家计量机构。

符号 $u_c(y)$ 表示测量的合成标准不确定度。

最右侧 $u_c(y)$ 下的短线不代表刻度。

- a 与BIPM、NMI、ARML及制造商合作。
- b 校准品可以是合适的代用参考物质或人体样品。

图7 完整校准等级和向 SI 单位的计量溯源

4.2 结构

4.2.1 在有可获得的一级参考测量程序时，一贯导出 SI 单位“凯塔尔每立方米”或者“摩尔每（秒·立方米）”（符号为 $\text{kat m}^{-3} = [\text{mol s}^{-1}\text{m}^{-3}]$ ）应是所有酶催化浓度校准等级的最高级。

注 1：“催化浓度”量类是以 katal（或摩尔每秒）为单位的组分的催化活性除以立方米为单位的（原始）系统取样体积。

注 2：检验医学中，分母可选用“升”，得到非一贯导出单位“凯塔尔每升”符号为 $\text{kat l}^{-1} = \text{mol s}^{-1}\text{l}^{-1} = (\text{mol/s})/\text{l}$ 。

注 3：另一个使用的非一贯单位为催化活性单位“酶单位”（或“国际单位”），符号为 U，转

化式为： $1\text{U}=1\text{ mol min}^{-1}=16,667\times 10^{-9}\text{kat}$ ；于即， $1\text{U/L}\approx 16,667\times 10^{-9}\text{kat/L}$ 。

测量单位与测量程序无关。

4.2.2 一级参考测量程序，在给定校准等级中应优于其它水平、处于第一级操作水平的测量程序。通过对包括反应条件等的测量系统的描述，它定义被测量，尤其是酶组分。

测量结果应直接用催化浓度表示，如导出 SI 单位凯塔尔每升或摩尔每秒升，或是其相应的倍数或约数。

测量的每一步应清楚定义，这样才可能对标准不确定度进行估计。应明确从所有输入量计算输出量（被测量）的函数关系，这样才能按照 GUM:1993 计算合成不确定度。

注 1：不确定度评估要求每一测量步骤清楚定义明确，可通过实验控制，这对于自动化测量程序有时难以实现。

注 2：一级参考测量程序宜由国际组织推荐，如国际临床化学和检验医学学会（IFCC）。如果没有国际认可的一级参考测量程序，可鼓励国家计量机构或科学组织建立这样的程序，以寻求国际认可。

注 3：IFCC 目前正在更新其参考测量程序，反应温度用 37°C 代替 30°C 。已经发布了新的 37°C 下测量 ALT, AST, CK, r-GT 和 LDH 的参考测量程序。

4.2.3 一级校准品应由一级参考测量程序确定其量值和测量不确定度，此过程应通过正式实验室间验证实验完成，验证试验包括互换性评估。

注 1：一级校准物质的制备和验证宜由国际组织负责。

注 2：举例来说，BCR^{®4)}有证参考物质是一级校准物质，由欧盟“测量和测试机构”建立。

或者由欧盟的“参考物质和测量研究院（IRMM）”与 IFCC 合作建立。

4.2.4 二级参考测量程序应是由一个或多个一级校准品校准（见 4.2.3）的测量系统。其反应条件应保证被测量与一级参考测量系统相同。应按 4.2.2 给出的原则描述测量程序和计算量值及不确定度。

注 1：为操作方便，二级参考测量程序应比一级参考测量程序更适合机械操作。但 4.2.2 注 1 仍适用。

注 2：二级参考测量程序可由参考测量实验室或制造商进行说明和实施。

4.2.5 二级校准品应由二级参考测量程序赋值。（见 4.2.4）

注 1：二级校准品可以有证书。

注 2：可在参考测量实验室或制造商实验室内进行赋值。

注 3：二级校准品可以是具有基质的材料；这些基质相似于终端用户常规测量程序测量的人体样品。

4.2.6 制造商选定测量程序应指定一个测量系统，如果可能，该系统应经一个或多个一级或二级校准品校准。

注：制造商选定测量程序可以是二级参考测量程序。（见 4.2.4）

4.2.7 制造商工作校准品应由二级参考测量程序赋值并确定测量不确定度（见 4.2.4），也可直接由一级参考测量程序赋值（见 4.2.2）。在参考测量程序和被校准的程序间的校准物质应具有足够的互换性（见 5.3）。

注：制造商工作校准品可以是具有基质的材料；这些基质相似于终端用户常规测量程序测量的人体样品。

4.2.8 制造商常设测量程序应由一个或多个制造商工作校准品校准，也可以由计量学上更高级别的校准品进行校准。

注：制造商常设测量程序和常规测量程序很接近，但通过使用较小的输入量和影响量容许区间及进行重复测量，可以有较低的测量不确定度。

4.2.9 制造商产品校准品的值和不确定度应由制造商常设测量程序来确定（见 4.2.8），或者由计量上更高级的程序来确定。校准物质对于赋值测量程序与常规测量程序应具有足够的互换性。

4.2.10 终端用户常规测量程序应由一个或多个制造商产品校准品进行校准（见 4.2.9）。制造商应负责证明常规测量程序测量常规样品的量与一级参考测量程序测量的量相同。

5 计量学溯源校准的确认

5.1 原理

正确度传递应确保所有相关的测量程序具有相同的分析特异性，并且校准品应具有足够的互换性。

注 1：在常规测量程序中（例如体外诊断医疗器械）使用计量上可溯源的校准品的目的是：常规测量程序测量样品得到的被测量结果，与使用的校准品在计量上可追溯到的参考测量程序测量同一样品的测量结果尽可能接近。因此，由校准的常规测量程序给出的值的真实度，来自可用的参考测量程序。

注 2：依据酶分析物的性质与样品的基质，即使两个测量程序间测量系统和测量步骤的微小差异，也能造成特异性上的差异。

5.2 测量程序的分析特异性

5.2.1 首先，按照现有的资料，应完整描述候选测量程序的性质，说明测量程序测量的有可能是相同的量。

例 1：丙氨酸氨基转移酶（EC 2.6.1.2⁴）受磷酸吡哆醛的影响，根据在试剂中是否加入这一因子，测量程序可以据此分为不同类型量的不兼容测量程序。

例 2：淀粉酶（EC 3.2.1.1）存在异构体，在将测量程序列入校准溯源等级前，宜对每一对测量程序测量得到的相对催化活性进行比较。

5.2.2 其次，应证明纵向校准等级中的所有测量程序，本质上具有相同的分析特异性。应使用典型的终端用户的系列人体样品，样品值的范围分布于实际具有的测量区间。

为表明两个测量程序在本质上具有相同的分析特异性，两个程序对每个样品得到的值的比例，应在常见的测量区间内和规定实验不确定度下是恒定的。

注：具有相同分析特异性的所有测量程序，组成了指定量的测量程序组合。

5.3 校准品的互换性

5.3.1 制造商工作校准品的互换性应同时使用参考测量程序和常规测量程序，测量制造商工作校准品和有关的人体（常规）样品作评估。

若以参考测量程序测量结果为 x ，常规测量程序测量结果为 y ，两个程序对人体样品测量结果的数学关系与制造商校准品测量结果的数学关系间在统计上没有显著性差异，则证明校准品的互换性。

注 1：如果实验点 (x, y) 于回归线周围的离散或其偏移属不可接受，问题的原因可能是两个测量程序间的分析特异性有差异。

注 2：如果人体样品的数学关系和工作校准品的数学关系不同，可以用修正因子或修正函数处理产品校准物赋值，纠正差异。应按用户的需求提供校正因子或校正函数。

5.3.2 制造商产品校准品的有效性，应由参考程序和校准过的常规程序，对本用于常规测量程序测量的一组实际标本进行测量结果的比较予以证明。

这些样品应最好是单一供体、未添加其他物质的人体样品，它们的值应尽可能分布于被测量特定测量区间的整个范围。

只有含添加物质的样品与实际样品相似，才允许添加分析物。

5.4 控制物质的互换性

如果控制物质赋值采用的测量程序和常规测量程序不同，应采用和校准物质同样的方法对其互换性进行研究。

参考文献

- [1] ISO 3534-1:2006, Statistics — Vocabulary and symbols — Part 1: General statistical terms and terms used in probability
- [2] ISO 5725-1, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions
- [3] ISO 9000:2005, *Quality management systems — Fundamentals and vocabulary*
- [4] CNAS-CL02:2008 医学实验室—质量和能力的要求
- [5] CNAS-CL01: 2006 校准和检验实验室能力的通用要求
- [6] ISO Guide 30:1992, Terms and definitions used in connection with reference materials
- [7] ISO/IEC 17011:2004 Conformity assessment — General requirements for accreditation bodies accrediting conformity assessment bodies.
- [8] SIEKMANN, L., DOUMAS, B. T., THIENPONT, L. and SCHUMANN, G. Networks of reference laboratories. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 33, 1995, pp. 1013–1017
- [9] BÜTTNER, J. The need for accuracy in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 33, 1995, pp 981–988
- [10] DYBKAER, R. Vocabulary for use in measurement procedures and description of reference materials in laboratory medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 35, 1997, pp. 141–173
- [11] QUINN, T. J. Primary methods of measurement and primary standards. *Metrologia*, 34, 1997, pp. 61–65
- [12] THIENPONT, L., FRANZINI, C., KRATOCHVILA, J., MIDDLE, J., RICOS, C., SIEKMANN, L., STÖCKL, D. Analytical quality specifications for reference methods and operating specifications for networks of reference laboratories. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 33, 1995, pp. 949–957
- [13] WICHMANN, BA. Measurement system: Validation of measurement software. Best practice guide No. 1. National Physical Laboratory, April 2000