

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.12.16

22 项生化项目进行风险管理的统计质量控制策略设计

肖雪莲,李翔,周小琳,马健(四川锦欣妇女儿童医院检验科,成都 610066)

摘要:目的 根据临床和实验室标准研究院(CLSI)2016年版的C24-Ed4文件指南《定量检测程序的统计质量控制》,基于检测项目所需的质量、检测性能指标以及统计质量控制(SQC)程序(质控规则、质控检测数、SQC事件频率或运行量)的患者危害风险,为实验室22项常规生化项目进行SQC策略设计。方法 确定检测项目所需的质量要求即允许总误差(TEa),确定方法的精密度($CVA\%$)和偏移($Bias\%$)并计算出西格玛度量(σ)值,运用西格玛运行大小诺曼图(Sigma-Metric Run Size Nomogram),制定SQC计划,明确在某个质控品水平处应分析的最大预期样品量,并且在实验室检测过程中运行已经制定好的过程SQC程序。结果 镁(Mg)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、淀粉酶(Amy)、尿酸(UA)、总胆红素(T-Bil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、三酰甘油(TG)、磷(P)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)和肌酸激酶(CK)这12个项目的 $\sigma > 5$,在SQC设计里有长的分析批长度、简单的质控规则和最少的质控运行量;胆固醇(TC)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、钾(K)、氯(Cl)、尿素(Urea)、钠(Na)和乳酸脱氢酶(LDH)这7个项目的 $5 > \sigma > 3$,SQC里使用了较短的分析批和较严格的质控规则;总蛋白(TP)、葡萄糖(Glu)和钙(Ca)这3个项目的 $\sigma < 3$,使用了最短分析批和多规则质控。1周的过程质控中失控次数分别为:ALP、GGT、CK、Urea、Cl和Glu失控1次;Ca失控2次,TP失控3次。Ca和TP表现性能差。结论 σ 值的高低决定了检测过程监控SQC策略中分析批的长短、质控规则和质控数量。改善低 σ 值项目的方法性能,实际运用中为每一个项目制定最佳SQC策略,可以最大程度地降低患者风险。

关键词:风险管理;临床生化检测项目;质量控制计划

中图分类号:R446

文献标志码:A

质量控制(QC)是实验室保证检测质量的重要有效手段,实验室通过制定质控策略来监控检测系统的检测性能,以确保检验结果的可靠性。但是我们制定了不恰当的质控策略时,则不能确定对检验结果有效性具有危害的性能变化幅度,而这些变化可能会显著增加错误的患者结果的风险。设计良好的质控策略则能快速检测出测量系统产生了患者结果有危害风险的变化,以使有影响的患者结果的数量最小化。临床实验标准研究院(CLSI)2016年版的C24-Ed4文件《定量检测程序的统计质量控制》提供了建立基于风险统计质量控制(SQC)策略的指南^[1]。该指南指导实验室确立检测项目所需的质量、检测系统的性能指标以及SQC程序(质控规则、质控检测数、SQC事件频率或运行量)的患者危害风险^[2],以选择SQC策略的方法。本研究根据C24-Ed4中的SQC文件指南,运用统计QC设计程序为AU5810全自动生化分析仪22项常规生化项目进行SQC策略的设计,并实际运用于日常工作中。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 AU5810全自动生化分析仪及原装配套试剂与校准品(贝克曼库尔特公司)。质控品:2个浓度水平的质控品(批号:1255VN和

946UE,英国Randox公司)。

1.2 研究项目 钠(Na)、钾(K)、氯(Cl)、钙(Ca)、镁(Mg)、磷(P)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、葡萄糖(Glu)、尿素(Urea)、尿酸(UA)、总蛋白(TP)、总胆红素(T-Bil)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、淀粉酶(Amy)。

1.3 数据来源与计算 确定检测项目所需的允许分析总误差(TEa)、确定方法的不精密度(CV)和偏移($Bias$)、以及计算西格玛度量(σ)值。本研究中所有项目的临床允许分析总误差(TEa)采用WS/T403-2012临床生化检验常规项目分析质量要求^[3];精密度来源于本实验室2018年1月至2019年6月累计的2个批次质控的变异系数(CV);项目T-Bil、P的偏移来自于我室参加2018年度国家卫生健康委临床检验中心室间质量评价中与室内质控相近浓度结果值,其余项目的偏移来自于我室参加的2018年度国家卫生健康委临床检验中心正确度验证计划。计算西格玛度量公式: $\sigma = (TEa - |Bias|) / CV$ 。通过计算公式,每个项目得到2个 σ 值,选择低 σ 值^[4]来制定SQC程序。

作者简介:肖雪莲,1979年生,女,副主任技师,大学本科,主要研究方向为临床生物化学。

通信作者:马健,主任技师,E-mail:601500025@qq.com。

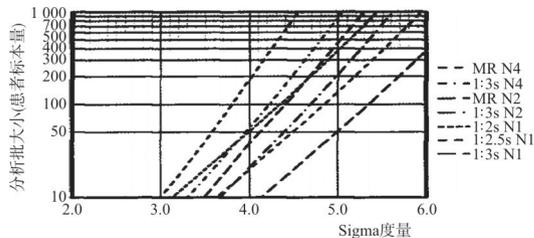
1.4 西格玛度量运行大小诺曼图 (Sigma-Metric Run Size Nomogram)

1.4.1 西格玛度量运行大小诺曼图规则描述 (1) MR4 表示 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ 多重规则, 每个 QC 事件有 4 个控制测量值, 误差检出率为 1.00 ($P_{ed} = 1.00$), 假失控率为 0.03 或 3% ($P_{fr} = 0.03$); (2) $1:3s$ N4 表示 1_{3s} 单规则, 每个 QC 事件有 4 个控制测量值, 误差检出率为 0.98 ($P_{ed} = 0.98$), 假失控率为 0.01 或 1% ($P_{fr} = 0.01$); (3) MR2 表示 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ 多重规则, 每个 QC 事件有 2 个控制测量值, 误差检出率为 0.94 ($P_{ed} = 0.94$), 假失控率为 0.01 或 1% ($P_{fr} = 0.01$); (4) $1:3s$ N2 表示 1_{3s} 单规则, 每个 QC 事件有 2 个控制测量值, 误差检出率为 0.085 ($P_{ed} = 0.85$), 假失控率为 0.00 或 1% ($P_{fr} = 0.00$); (5) $1:2s$ N1 表示 1_{2s} 单规则, 每个 QC 事件有 1 个控制测量值, 误差检出率为 0.90 ($P_{ed} = 0.90$), 假失控率为 0.05 或 5% ($P_{fr} = 0.05$); (6) SR1w2.5s 表示为 $1_{2.5s}$ 单规则, 每个 QC 事件有 1 个控制测量值, 误差检出率为 0.82 ($P_{ed} = 0.82$), 假失控率为 0.01 或 1% ($P_{fr} = 0.01$); (7) $1:3s$ N1 表示 1_{3s} 单规则, 每个 QC 事件有 1 个控制测量值, 误差检出率为 0.66 ($P_{ed} = 0.98$), 假失控率为 0.00 或 1% ($P_{fr} = 0.00$)。

1.4.2 制定 SQC 策略并运行质控 在 $P_{ed} \geq 0.90$ 同时 $P_{fr} \leq 0.05$ 前提下制定 SQC 策略, 确认质控规则、质控运行数量(N)和最大预期样本运行量。根据制定的 SQC 策略进行质控运行, 以 1 周为单位的运行数据绘制出每个项目 1 周的 Levey-Jennings (L-J) Z 分数质控图。

2 结果

2.1 西格玛度量运行大小诺曼图 结果见图 1。



注: X 轴代表 Sigma 度量, 虚线代表不同的 SQC 程序; Sigma 度量作垂直线与 SQC 程序线交叉点确定 QC 规则和 QC 测定的个数; 交叉点对应 Y 轴上的值即样本分析批大小或 QC 频率。MR, 多规则; N, 质控测量数量。

图 1 西格玛度量运行大小诺曼图

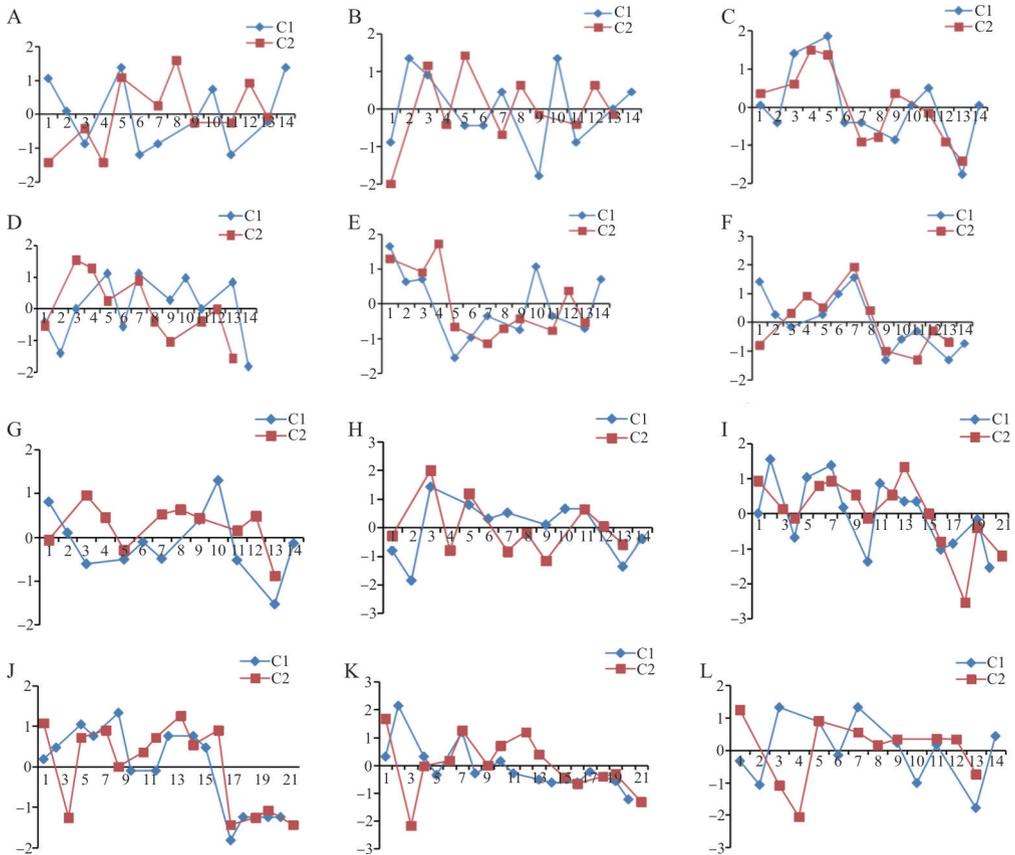
2.2 各生化项目的 σ 值、SQC 策略及 L-J Z 分数质控结果 22 项生化项目的 σ 值结果见表 1, 为每个项目制定 SQC 策略见表 2, 按照制定的 SQC 策略在实验室内进行实际运行, 以每项的质控数据绘制出 1 周的 Levey-Jennings (L-J) Z 分数质控图(图 2、3)。

表 1 22 项生化项目 2 个水平质控的 σ 值

项目	质控均值	CV(%)	Bias(%)	TEa(%)	σ 值
ALT	38	2.25	2.38	16	6.05
	131	2.42	1.37	16	6.05
AST	41	3.14	1.15	15	4.41
	148	2.22	0.17	15	6.68
GGT	54	1.93	0	11	5.70
	180	1.93	0.61	11	5.38
ALP	187	2.25	4.52	18	5.99
	333	2.42	2.37	18	6.46
LDH	202	2.60	2.36	11	3.32
	363	2.44	0.30	11	4.39
CK	186	2.37	2.69	15	5.19
	535	1.93	0.97	15	7.27
Amy	87	1.72	0.20	15	8.60
	276	1.64	4.40	15	6.46
Glu	6.16	2.05	1.49	7	2.69
	15.80	1.88	0.47	7	3.47
Urea	7.25	1.91	0.50	8	3.93
	19.30	1.74	1.13	8	3.95
UA	360	1.36	1.04	12	8.06
	560	1.65	1.57	12	6.32
TP	58.60	1.23	1.36	5	2.96
	44.60	1.34	1.46	5	2.64
TC	4.14	1.94	0.60	9	4.33
	7.51	2.07	0.32	9	4.19
TG	1.12	1.80	0.78	14	7.34
	2.90	1.74	1.05	14	7.44
HDL	1.37	1.60	1.05	30	18.09
	2.74	2.39	0.81	30	12.21
LDL	3.62	3.39	0.90	30	8.58
	4.98	4.13	0.83	30	7.06
K	4.06	0.98	0.92	6	5.18
	6.16	1.30	0.17	6	4.48
Na	144	0.69	1.41	4	3.75
	158	0.92	0.10	4	4.24
Cl	107	0.80	0.38	4	4.53
	113	0.99	0.26	4	3.78
Ca	2.07	1.37	1.34	5	2.67
	3.09	1.61	0.64	5	2.71
Mg	0.92	1.29	0.98	15	10.87
	1.72	1.70	2.31	15	7.46
T-Bil	28.50	1.94	1.03	15	7.20
	91.50	2.26	0.88	15	6.25
P	1.35	1.78	0.29	10	5.46
	2.22	1.82	0.03	10	5.48

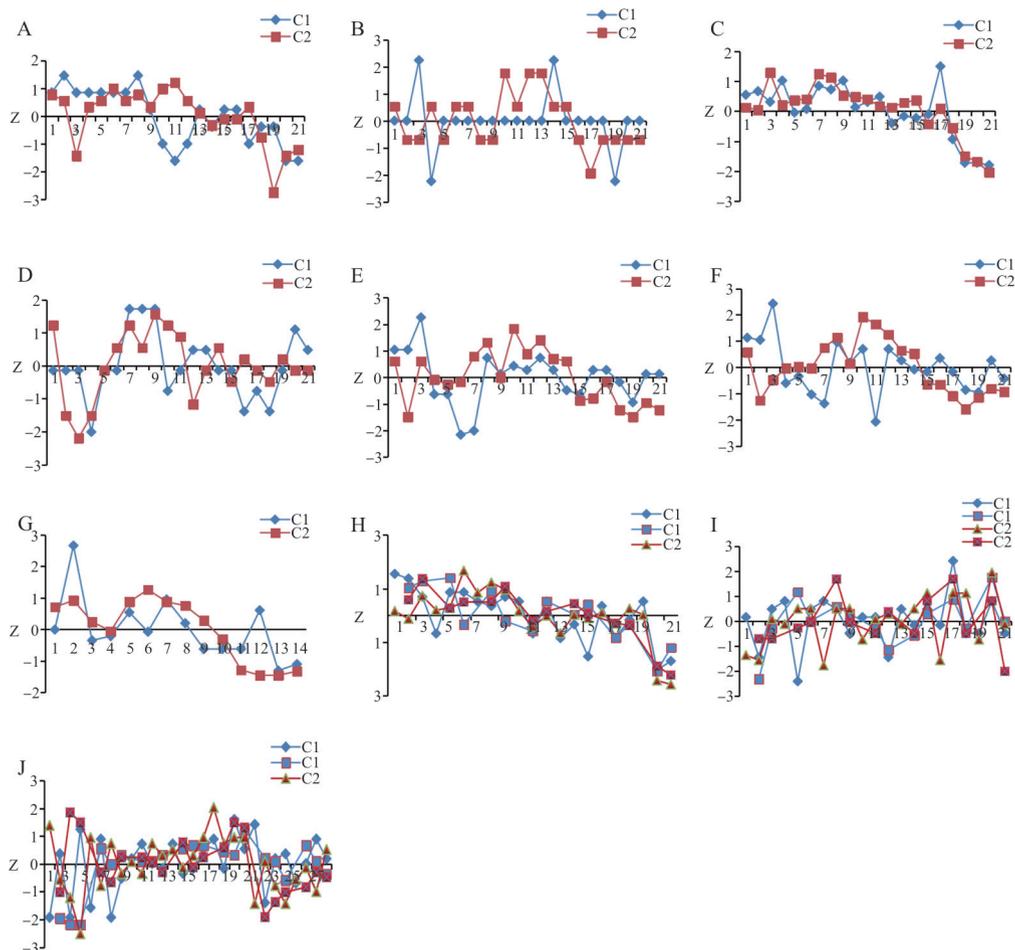
表 2 22 项生化检测项目 SQC 策略

项目	σ 值	日工作量	设定 QC 间隔的 分析批长度	起始 质控程序	过程监测 质控程序	每日 QC 活动次数	每日使用的 QC 数量
HDL	12.21	20	20	MR N2	1 _{2.5s} N1	2	3
Mg	7.46	40	40	MR N2	1 _{2.5s} N1	2	3
TG	7.34	20	40	MR N2	1 _{2.5s} N1	2	3
LDL	7.06	20	20	MR N2	1 _{2.5s} N1	2	3
Amy	6.46	300	300	MR N2	1 _{2.5s} N1	2	3
UA	6.32	120	120	MR N2	1 _{2.5s} N1	2	3
T-Bil	6.25	300	300	MR N2	1 _{2.5s} N1	2	3
ALT	6.05	300	300	MR N2	1 _{2.5s} N1	2	3
ALP	5.99	300	150	MR N2	1 _{2s} N1	3	4
P	5.46	40	20	MR N2	1 _{2s} N1	3	4
GGT	5.38	300	150	MR N2	1 _{2s} N1	3	4
CK	5.19	10	10	MR N2	1 _{2s} N1	2	3
K	4.48	40	20	MR N2	1 _{3s} N2	3	6
AST	4.41	300	150	MR N2	1 _{3s} N2	3	6
TC	4.19	40	20	MR N2	1 _{3s} N2	3	6
Urea	3.93	120	60	MR N2	MR N2	3	6
Cl	3.78	40	20	MR N2	MR N2	3	6
Na	3.75	40	20	MR N2	MR N2	3	6
LDH	3.32	10	10	MR N2	MR N2	2	4
Glu	2.69	100	50	MR N2	MR N4	3	10
Ca	2.67	40	20	MR N2	MR N4	3	10
TP	2.64	300	100	MR N2	MR N4	4	14



注: A, HDL; B, Mg; C, TG; D, LDL; E, Amy; F, UA; G, T-Bil; H, ALT; I, ALP; J, P; K, GGT; L, CK; X 轴为 1 周所运行的质控次数, Y 轴为每次质控数据的 Z 分数; 蓝色标记线 C1 为批号 1255UN 质控, 红色标记线 C2 为批号 946UE 质控。

图 2 实际应用的 12 个生化项目的 QC 图



注: A, AST; B, K; C, TC; D, Urea; E, Cl; F, Na; G, LDH; H, Glu; I, Ca; J, TP。X 轴为 1 周所运行的质控次数, Y 轴为每次质控数据的 Z 分数; 蓝色标记线 C1 为批号 1255UN 质控, 红色标记线 C2 为批号 946UE 质控。

图 3 实际应用的 10 个生化项目的 QC 图

3 讨论

C24-Ed4 指南则是基于 Parvin, s MaxE (Nuf)^[5] 患者风险参数估计来选择 SQC 策略的方法。Yago 等^[6]和 Hassan 等^[7]将 Westgard 的 σ 与 Parvin, s MaxE (Nuf) 方法结合起来确定了西格玛度量运行大小工作计量图, 该图将西格玛度量、控制规则、控制检测数量和分析批长度(样本运行量)联系起来。 P_{ed} 和 P_{fr} 是质量控制的性能特征, Sigma 值是一种性能度量, 是制定合适 SQC 中的评价指标, 可以帮助实验室表现检测系统的分析性能^[8]。本实验室实际执行了 SQC 策略后, 用 1 周的运行数据为每个项目绘制出了 Z 分数 L-J 质控图。HDL、Mg、TG、LDL、Amy、UA、T-Bil、ALT 这 8 个项目用了最少的质控规则 and 质控运行数量, 在监测过程中的分析性能优秀, 没有失控点出现。ALP、P、GGT、CK、K、AST、TC 这 7 个项目缩短了分析批长度, 使用了较严格的质控规则。1 周的过程监控中, ALP、GGT、CK 这 3 个项目有 1 次失控, P、K、AST、TC 没有出现失控点。

Urea、Cl、Na、LDH、Glu、Ca、TP 这 7 个项目则使用的更短的分析批长度和更多的质控规则控制, Urea、Cl、Glu 出现了 1 次失控点, Ca 有 2 次失控点, TP 出现了 3 次失控点。同时从图中可知一些项目出现了明显的系统偏移, 如 UA、P、GGT、AST、TC、LDH、Glu 这 7 个项目均出现了系统偏移, 对于高 Sigma 值项目即使出现了明显系统偏差, 质控监测仍然在控, 检测结果准确性得到了保证; 而对于低 Sigma 值的 Glu 项目, 一旦系统开始出现偏移, 很快就反映出失控。当 Sigma 值低于 3.0 时, 根据 Parvin, s MaxE (Nuf) 风险参数的计算, 将会有高的错误的患者结果风险, 即使用了更大的 N_s 和更多的规则程序, 也没有办法实现最优的 SQC, 此时仍不保证患者风险得到了有效的控制。因此改善和提高检测项目的方法性能, 得到良好的 σ 值, 才能实现最佳的 SQC 策略。

从 SQC 策略的实际运用来看, 对于分析性能差的项目实际监控意义更大, 在短分析批中可以及时发现失控, 降低了患者检测结果的错误风险。同时

在实际应用中,实验室可以根据应用结果来制定每个检测项目的最优 SQC 策略。如在本实验室中,对于 ALP、P、GGT、CK、K、AST、TC 这几个性能优秀的项目起始质控可以选用更少的质控规则 12.5s N1 或 13s N1;对于 Urea、Cl、Na 等,虽然属于低 Sigma 值项目,但是在实际应用中发现分析性能稳定,1 周数据里只出现了 1 个失控点,因此可以适当增加分析批长度,减少质控运行量。总之,实验室运用合适的 SQC 策略,目的是使实验室在经济成本和错误的患者结果风险上得到双重控制。

4 参考文献

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions. 4th ed CLSI guideline C24[S]. Wayne, PA: CLSI, 2016.
- [2] Parvin CA. What's new in laboratory statistical quality control guidance? The 4th edition of CLSI C24, statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions [J]. Appl Lab Med, 2017, 1: 581-584.
- [3] 中华人民共和国卫生部. WS/T 403-2012. 临床生物化学检验常规项目分析质量指标[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
- [4] 赵海建, 张传宝, 周伟燕, 等. 应用六西格玛管理方法评价脂类检验项目质量水平[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(4): 311-314.
- [5] Parvin CA. Assessing the impact of the frequency of quality control testing on the quality of reported patient results [J]. Clin Chem, 2008, 54(12): 2049-2054.
- [6] Yago M, Alcover S. Selecting statistical procedures for quality control planning based on risk management [J]. Clin Chem, 2016, 62(7): 959-965.
- [7] Hassan B. Selecting multi-rule quality control procedures based on patient risk [J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(11): 1702-1708.
- [8] Jamuna J, Zarinah S, Lee SL. Sunway medical laboratory quality control plan based on six sigma risk management and uncertainty [J]. Clin Lab Med, 2017, 37(1): 163-176.
- [9] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424.
- [10] Barat-Houari M, Sarrabay G, Gatinois V, et al. Mutation update for COL2A1 gene variants associated with type ii collagenopathies [J]. Hum Mutat, 2016, 37(1): 7-15.
- [11] Xu Y, Li L, Wang C, et al. COL2A1 clinical and molecular characterization and discovery of novel genetic mutations of chinese patients with -related dysplasia [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(5): 859-868.
- [12] Terhal PA, Nievelstein RJ, Verver EJ, et al. A study of the clinical and radiological features in a cohort of 93 patients with a COL2A1 mutation causing spondyloepiphyseal dysplasia congenita or a related phenotype [J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(3): 461-475.
- [13] Cole WG, Hall RK, Rogers JG. The clinical features of spondyloepiphyseal dysplasia congenita resulting from the substitution of glycine 997 by serine in the alpha 1(ii) chain of type ii collagen [J]. J Med Genet, 1993, 30(1): 27-35.
- [14] Hoornaert KP, Dewinter C, Vereecke I, et al. The phenotypic spectrum in patients with arginine to cysteine mutations in the COL2A1 gene [J]. J Med Genet, 2006, 43(5): 406-413.

(收稿日期: 2020-07-16)

(本文编辑: 许晓蒙)

(上接第 921 页)

(收稿日期: 2020-06-28)
(本文编辑: 许晓蒙)