• 论 著 •

血液流变仪检测系统过程能力与质量控制的研究

黄永富¹, 许文荣², 陈冬³

(1. 扬州大学第四临床医学院/南通瑞慈医院医学检验中心, 江苏南通 226010; 2. 江苏大学基础医学与医学技术学院, 江苏镇江 212013; 3. 北京众驰伟业科技发展有限公司 210036)

【摘要】 目的 探讨过程能力研究在临床血流变检测系统方法评价和质控方案设计中的应用。**方法** 按照《临床定量指标过程能力研究进展》介绍的方法, 应用恰当的过程能力评价方法, 评定临床血流变 8 项直接检测项目的过程能力, 并根据血流变检测项目的方法性能特征参数应用质控方案, 设计工具软件理性化地设计出基于其过程能力的、合适的、个性化的质控方案。**结果** 检测出 ZL6000 血流变检测系统 8 项直接检测项目在自配血流变质控物 3 个水平上的多项过程能力参数, 评定其过程能力在 A⁺ 级~D 级之间, 其中 A⁺ 级 33.33%, A 级 20.83%, B 级 25.00%, C 级 16.67%, D 级 4.17%。根据血流变项目检测方法性能特征参数绘制出各项目的过程能力图、6 σ 水平方法决定图、功效函数图和 OPSpecs 图, 最终制定出各血流变项目的合适的、个性化的质控方案, 同时提出各项目过程能力和质控方案的维持和改进措施。**结论** 血流变检测项目过程能力研究是其质控方案设计、选择和改进的前提基础, 对临床血流变项目的质控方案设计与选择和血流变检测系统的过程改进与维持具有重要的意义。

【关键词】 血液流变学; 过程能力; 质量控制; 检测系统

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.07.009

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)07-0741-03

Investigations of Process Capabilities and Quality Control Procedures of Blood Rheology Detection System

Huang Yongfu¹, Xu Wenrong², Chen Dong³

(1. the 4th Clinical Medical College of Yangzhou University, Laboratory Medicine Centre of Nantong Rich Hospital, Nantong Jiangsu 226010, China; 2. School of Medical Science and Laboratory Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu 212013, China; 3. Beijing ZONCI Technology Development Co. Ltd, Beijing 102200, China)

【Abstract】 Objective To explore the application of process capability research on method evaluation and quality control procedures selection of the items of blood rheology detection system. **Methods** According to the methods which were introduced in the paper《Research advances in process capabilities and performances of quantitative items in clinical laboratories》, we applied the appropriate evaluation methods of the process capabilities to access the process capabilities of the direct detection items of clinical blood rheology, and simultaneously according to the parameters of the characteristics of the method performances, we applied the design tool softwares on quality control procedures to scheme out the suitable and personal quality control procedures rationally which were based on their process capabilities. **Results** We measured out many parameters of the process capabilities of the eight direct detection items of ZL6000 rheology detection system with the self-made blood rheology quality controls which had three levels (high, middle, low). we accessed and categorized the process capabilities of the direct detection items of blood rheology into five groups ranged from A⁺ to D. Group A⁺ to D accounts for 33.33%, 20.83%, 25.00%, 16.67%, 4.17% respectively. According to the parameters of the performance characteristics of the detection methods of the items of blood rheology, we drew the the process capability analytic charts, 6 sigma metric decision charts, power functional charts and operational process specification charts with the corresponding software simultaneously. We established the suitable and personal quality control procedures of the items and meanwhile put forward the maintenance and improvement measures of process capabilities and quality control procedures of the items finally. **Conclusion** The study on process capabilities of the items of blood rheology, which has important and significant meaning to design and selection of the quality control procedures and process maintenance and improvement of blood rheology detection system, is the premise and foundation of design, selection and improvement of the quality control procedures of them.

【Key words】 hemorheology; process capability; quality control; detection system

血液流变(blood rheology)是测定血液或血浆宏观或微观流变性质的科学,是从宏观或微观上研究血液或血浆流动与变形性质的改变与临床疾病诊断与防治之间关系的科学。然而血液流变检测尚未规范化、标准化,血液流变学室内质控(IQC)尚未普遍开展,室间质控(EQA)刚刚起步,没有统一的、商品化的、合格的全血血液流变质控物,这些与临床血液流变学质量要求相差甚远^[1-4]。因此开展血液流变学室内、外质控

已成为血液流变学急需解决的问题。本组在详细介绍临床实验室常用仪器的过程能力和与之相适应的质控方案的基础之上,对血流变检测系统的过程能力和质量控制方案及其性能特征进行认真研究,旨在理性化地建立一种科学、合理、富有特征、基于具体检测过程并与其过程能力相适应的、个性化的血液流变学质控方案,为卫生部提倡的临床实验室间结果互认和临床实验室认证作好必要的准备^[5-7]。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对在 ZL-6000 自清洗旋转式血液流变仪、EHK-40 血沉/压积仪和 Sysmex CA530 血凝检测仪上直接检测的 $1s^{-1}$ 、 $5s^{-1}$ 、 $30s^{-1}$ 、 $200s^{-1}$ 全血黏度、 $120s^{-1}$ 血浆黏度、压积(HCT)、血沉(ESR)和纤维蛋白原(FBG)等 8 项血液流变学指标的过程能力与质量控制方法进行评价。

1.2 仪器与试剂 ZL-6000 自清洗旋转式血液流变仪,北京众驰伟业科技发展有限公司。GBW136 国家标准物质标准黏度液。GBW(E)130241 ZLB 非牛顿流体黏度标准物质(羧基甲基纤维素钠水溶液),北京众驰伟业科技发展有限公司(批号:20080501)。ZLC 冲洗液(原液)(批号:20080501)。EHK-40 红细胞沉降压积仪,天津市亚坤电子科技有限公司。Sysmex SF-3000 全自动血细胞计数仪及配套试剂, Sysmex 株式会社。COULTER[®] 5C cell control 质控物(Lot 1C8324), Beckman Coulter 公司。Sysmex CA530 全自动血凝测定仪, Sysmex 株式会社。Dade 纤维蛋白原试剂、Dade Ci-Trol[®] 凝血质控物、Dade 纤维蛋白原定标品,美国 Dade Behring 公司。

1.3 方法与步骤 (1)全血/血浆质控物制备方法^[8]。静脉采血,与抗凝液 8:1 混合,每 100 mL 全血加入 RPMI1640 液 25 mL,此为低值质控液。高、中值质控物以取出血浆量来调节,将以上质控液混匀后均用无菌技术分装 BD 真空管,全血每管 3 mL,血浆每管 1.5 mL,全血置 $2^{\circ}\text{C}\sim 4^{\circ}\text{C}$,血浆置 -20°C 保存。(2)自配全血/血浆质控物的靶值转移。1)血流变检测系统的标定与校正:使用蒸馏水、GBW136 低、高标准油标定 ZL6000 自清洗旋转式黏度计,应用清洁程序后测定蒸馏水 $120s^{-1}$ 37°C 表观黏度在本底范围(0.695 ± 0.03)内。2)自配全血/血浆质控物赋值:测定前须将全血质控液和血浆质控液置室温回温,擦净全血质控液管内壁上端陈旧血迹。连续 1 个月分别检测以上不同水平自配全血/血浆质控物的 8 项血液流变学数据,每天上午和下午各 1 次。计算该月结果的均值($\bar{x}$)、标准差(s)和变异系数($CV\%$)。以($\bar{x}\pm s$)作为该质控物的靶值,其日间 CV 除血沉为 14.89%外,其余均小于 8%。该质控物具有良好的均一性和稳定性(稳定 3 月左右),石冬敏等^[8]已作了系统报道。(3)分析质量要求:HCT、FBG 两指标的临床允许总误差(TEa)按美国 CLIA'88 能力验证分析质量要求确定^[9]。全血黏度、血浆黏度和 ESR 的 TEa 参照文献报道^[10]按北京众驰伟业科技发展有限公司的临床应用专员根据 20 家单位仪器安装调试正常后先后检测 3 份全血质控物的结果结合它们的室内质量控制结果而确定。4)自配质控物的常规检测:使用 3 个水平的自配质控物每天随常规样本检测一次,记录血流变的 8 项直接检测项目的结果,计算该月结果的($\bar{x}\pm s$)和 $CV\%$ 值。5)确定分析方法性能:不精密度来源于本组 1 个月 3 个水平自配质控物每天随常规样本检测 1 次室内质控(IQC)在控数据的标准差($\bar{s}$)和变异系数($CV\%$)。6)过程能力评估和质控方案的选择:根据文献报道方法^[5-7]收集每日 3 个水平的血流变室内质控数据,确定并评价各项目检测方法的临界系统误差(ΔSE)、临界随机误差(ΔRE)、 σ 水平、均值偏离规格中心的过程能力指数(Cpk)、百万缺陷率(DPM)等过程能力参数指标。

2 结果

2.1 根据 3 个水平 8 项直接检测项目的 $TEa\%$ 、 $Bias\%$ 、 $CV\%$ 等方法性能特征指标,运用 Minidata[®] SPC V3.3 软件作过程

能力分析图,Sixsigma MEDX charts 程序作各指标的 6σ 水平方法决定图。运用 WQC Validator[®] V2.0 软件,选择合适的 AQA,绘制功效函数图和 OPSpecs 图。以低水平质控物 $1s^{-1}$ 切变率上的全血黏度为例进行说明。

2.2 在 ZL-6000 自清洗旋转式血液流变仪上 8 项直接检测项目在全血质控物的 3 个水平上的质控方案性能结果进行评价。根据 8 项直接检测项目现有方法性能特征确定的不同的质控规则、每批质控品测定个数以及质控方法性能特征。

3 讨论

根据过程能力分级标准将特定水平的项目过程分为 5 级:其中 $Cpk > 1.67$, $\Delta Sec > 3.35$, $DPM < 232.6$, σ 水平大于 5,为 A^+ (特优)级。对于 A^+ 级项目可适当降低过程监测和质量控制成本,降低过程能力。本研究中低水平 $1s^{-1}$ 切变率全血黏度,中水平 $1s^{-1}$ 、 $5s^{-1}$ 、 $30s^{-1}$ 切变率全血黏度,高水平所有切变率全血黏度项目过程达到此水平,占 3 个水平所有血流变项目的 33.3%; Cpk 在 1.33~1.67 之间, σ 水平在 4~5 之间, ΔSec 2.35~3.35, DPM 在 232.6~6 209.7 之间,为 A(优)级。对于 A 级项目,说明项目检测方法过程状态良好,需继续维持。A 级项目占 3 个水平所有血流变项目的 20.83%,以上 2 级项目一般采用单规则质控方法即可控制过程的稳定性,满足临床的需要; Cpk 在 1.0~1.33 之间, σ 水平在 3~4 之间, ΔSec 1.35~2.35, DPM 在 6 209.7~6 810.6 之间,为 B(良)级。 Cpk 在 0.67~1.0 之间, σ 水平在 2~3 之间, ΔSec 0.35~1.35, DPM 在 66810.6~308770.2 之间的项目为 C(中)级过程能力的项目。 $Cpk < 0.67$, σ 水平小于 2, $\Delta Sec < 0.35$, $DPM > 308 770.2$ 项目的过程能力为 D(差)级。同一血流变项目在 3 个水平上的过程能力总评价可按单项目在 3 个水平上的平均过程能力水平的高低来划分。低水平各切变率上全血黏度的平均水平为优级,占各水平所有血流变项目的 21%。中、高水平各切变率上全血黏度的平均水平均为特优级,占 42%。各水平、各切变率上全血黏度的平均水平为特优级,占 50.4%;各水平上纤维蛋白原检测的平均水平为优级,占 12.6%。各水平上压积检测的平均水平为良级,占 12.6%。各水平上血浆黏度和血沉检测的平均水平均为中级,占 25.2%。总误差(total error, TE)是反映检测系统稳定状态和判断检测系统可接受性中最重要参数。由随机误差和系统误差组成,即 $TE = Bias + 1.96CV$ 。

在 3 个水平上 8 项血流变指标中 41.67% 的项目 $\Delta Sec > 3.0$, 适用单质控规则,采用使 Pfr 尽可能小的质控规则。33.33% 的项目 ΔSec 在 2.0~3.0 之间,本组结合检测方法 f 的大小、质控性能指标 Ped 的要求及成本效益的原理和实际应用,尽可能选择单规则质控方案。必要时可通过缩小 AL, 增加 N、R 等方法来增加 Ped。25% 的项目 $\Delta Sec < 2.0$, 适用多重质控规则,尤其 $\Delta Sec < 1.0$ 更如此,必要时适当增加 N、R、AL 以提高 Ped。当 $\Delta SE < 1.0$ 时,应采取积极的改良检测方法性能的措施。75% 的血流变项目采用单规则质控方案,主要有各水平各切变率的全血黏度,各水平纤维蛋白原和中、低水平的压积项目。25% 的项目采用多规则质控方案,主要有各水平血沉,低、高水平血浆黏度和高水平压积项目。79.17% 的项目每天仅需运行 1 个批次,它们是各水平各切变率的全血黏度,各水平的纤维蛋白原,中、高水平的压积和中水平血浆黏度。20.83% 的项目需要每天运行两个批次,它们是低水平压积,

高、低水平的血浆黏度和各水平血沉项目。79.17%的项目每天每个批次仅需检测 1~2 个质控品,它们是各水平各切变率的全血黏度,各水平纤维蛋白原,中水平血浆和中、低水平的压积项目。20.83%的项目需要 3~6 个质控品,它们是各水平血沉、高、低水平血浆黏度和高水平压积项目。绝大多数实验室每天仅做 1 个批次 1 个水平的血流变质控并对所有血流变项目均采用 $\pm 2s$ 或 $\pm 3s$ 规则的做法存在低 Ped 的弊病,使质控方案的质量控制效率极低,这样的做法并不能满足临床对血流变检测的质量要求,当前应当提出质疑。f 是误差发生率,表示检测方法过程的稳定性。 $f > 10\%$ 是不稳定的测定过程, f 在 $2\% \sim 10\%$ 之间是中等程度稳定的测定过程, $f < 2\%$ 是稳定的测定过程。在 3 个水平上 8 项血流变指标中,4.17%的项目测定过程不稳定, Ped 仅为 0.10, Pfr 在 0.075 左右,如高水平血沉。16.67%的项目是中等稳定的测定过程,如中、低水平血浆黏度,中水平血沉和高水平压积。它们的 Ped 波动在 0.15~0.57 之间, Pfr 在 0.038 左右,其中仅 25%的项目 $Ped > 0.50$,可见对其余 75%中等稳定测定项目采取积极的改良检测方法性能的措施和通过缩小 AL,增加 N、R 等方法以增加 Ped 等质控方案性能指标的必要性。79.17%的项目是稳定的测定过程, Ped 波动在 0.33~0.99 之间, Pfr 波动在 0.000 1~0.018 之间。从检测方法过程能力来看, $\Delta Sec > 3$, 应选择质控规则来最小化 Pfr; ΔSec 在 2~3 之间, 应选择质控规则来增加 Ped; 如果 $\Delta Sec < 2$, 应选择质控规则来增加 Ped, 增加 N 以增加质控图的直观检查; 如果 $\Delta Sec < 1$, 应选择质控规则来最大化 Ped, 增加 N 以增加质控图的直观检查以及采取必要的纠正措施。从质控方案性能特征来看, 当 $f > 10\%$ 时, Ped 要求在 0.90 以上。除了 $\Delta Sec < 2.0 s$, 为了保持 N 切实可行, 甚至允许 Pfr 增加到 0.10 或更高, 其 Ped 在 0.70~0.80 之间是必须的; 当 $f < 2\%$ 时, Ped 要求在 0.25~0.50 范围之内, Pfr 在 0.01 或更小。除了 $\Delta Sec < 2.0 s$, N 值小时, 其 Pfr 可升至 0.02~0.05; 当 f 在 $2\% \sim 10\%$ 之间时, Ped 至少为 0.50, Pfr 可达到 0.05。N 值一般每批为 1~4, 最差的情况时, 其最大值可达 4~8。血流变检测一般 N 取 1~4 即能满足临床质量要求。ZL6000 血流变仪配套质控品只有 1 个, 本组在实际应用中配置出 3 个水平的全血血流变质控物来满足临床对血流变质量控制的需要, 通过以上研究可供临床选用, 其能对多项血液流

变学指标进行质控, 可以稳定 3 个月, 重复性好, 87.5%的项目平均变异系数 $CV < 8.0\%$ 。

总之, 血流变检测项目过程能力研究是其质控方案设计和选择的基础, 对建立各临床实验室血流变检测项目个性化的质控方案, 血流变检测项目过程能力的改进与维持, 同一实验室不同时期和同一时期不同实验室间血流变检测结果互认和比较等均有十分重要的意义。

参考文献

[1] Stoltz JF, Boisseau M, Levenson J, et al. Quality control in clinical hemorheology: preliminary study by three centers[J]. J Mal Vasc, 1994, 19(2): 143-146.

[2] Holdt B, Lehmann JK, Schuff WP. Comparative evaluation of two newly developed devices for capillary viscometry[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2005, 33(4): 379-387.

[3] 胡金麟, 李桂山, 钱自奋, 等. 临床血液流变学常用指标检测规范化的建议[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(5): 318-320.

[4] 王红杰, 李宇. 临床血液流变学检测技术全面质量管理探讨[J]. 中国血液流变学杂志, 2001, 11(2): 141-148.

[5] 黄永富, 曹兴建. 临床实验室定量指标的过程能力与性能研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(3): 35-40.

[6] 黄永富, 刘春霞, 曹兴建, 等. 血液分析方法的过程能力与性能及其室内质量控制方法的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(6): 106-112.

[7] 黄永富, 张孔志, 蒋赐思. 方法过程能力与性能评价在凝血试剂选择中应用的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 22(6): 30-34.

[8] 石冬敏, 吴元健, 钮丽萍. 血液流变检测质控物制备方法探讨[J]. 中国血液流变学杂志, 2004, 14(2): 250-252.

[9] U. S. Dept. of Health and Human Services. Medicare, Medicaid, and CLIA Programs; regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988 (CLIA). Final Rule [J]. Fed Regist, 1992, 57(28): 7002-7186.

[10] Krouwer JS, Astles CJ, Gregory FW, et al. CLSI/NCCLS EP21A: Estimation of Total Analytical Error for Clinical Laboratory Methods; Approved Guideline, EP21-A[S]. Wayne, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003: 1-39.

(收稿日期: 2011-04-01)

(上接第 740 页)

制备方法和表征[J]. 硅酸盐通报, 2005, 2(4): 123-126.

[7] 胡朝晖, 朱庆义, 刘本荣, 等. 军团菌选择性分离培养基及其实用性比较研究[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(3): 209-214.

[8] 吕维平, 王海滨, 霍冀, 等. 抗菌材料进展[J]. 化工新型材料, 2003, 31(3): 7-10.

[9] 季军晖, 史维明. 抗菌材料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 195.

[10] 李宏伟. 凹凸棒石抗菌复合材料制备及其抗菌试验研究[D]. 合肥: 合肥工业大学硕士学位论文, 2004.

[11] 黄振宇. 蛭石的结构修饰及环氧树脂/蛭石纳米复合材料的制备

[D]. 北京: 中国地质大学硕士学位论文, 2005.

[12] 余志伟, 王菽明, 王霞. 蒙脱石抗菌材料研究[J]. 矿物岩石, 2003, 4(2): 15-17.

[13] 胡大千, 朱建喜. 辽宁清原未膨胀蛭石及其有机改性研究[J]. 非金属矿, 2001, 24(3): 14-15.

[14] 卢红芳. 载树脂的制备及抗菌性能研究[D]. 西安: 西安建筑科技大学硕士学位论文, 2007.

[15] 马均宝, 赖胜华, 崔东岚, 等. 各类抗生素对阴沟肠杆菌的抗菌活性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(9): 781-785.

(收稿日期: 2010-11-10)