

tal diagnosis[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 62:768-775.

[5] Miura K, Higashijima A, Shimada T, et al. Clinical application of fetal sex determination using cell-free fetal DNA in pregnant carriers of X-linked genetic disorders[J]. *J Hum Genet*, 2011, 56(4): 296-299.

[6] Achargui S, Tijane M, Benchemsi NF, et al. RHD genotyping by PCR using plasma from D negative pregnant women[J]. *Transfus Clin Biol*, 2011, 18(1): 13-19.

[7] Cardo L, Garcia BP, Alvarez FV. Non-invasive fetal RHD genotyping in the first trimester of pregnancy[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48 (8): 1121-1126.

[8] Ho SS, Chong SS, Koay ES, et al. Noninvasive prenatal exclusion of haemoglobin Bart's using foetal DNA from maternal plasma [J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(1): 65-73.

[9] Illanes S, Parra M, Serra R, et al. Increased free fetal DNA levels in early pregnancy plasma of women who subsequently develop preeclampsia and intrauterine growth restriction [J]. *Prenat Diagn*, 2009, 29(12): 1118-1122.

[10] Tsui NB, Kadir RA, Chan KC, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by micro fluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA [J]. *Blood*, 2011, 117(13): 3684-3691.

[11] Chen Y, Ou QS, Zhou HR. Detection of deletional alpha-thalassemia from free fetal DNA in maternal plasma [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, 18(3): 679-682.

[12] Tsui DW, Lam YM, Lee WS, et al. Systematic identification of placental epigenetic signatures for the noninvasive prenatal detection of Edwards syndrome [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15069.

[13] Qin F, He J, Zhu FM, et al. Detection of fetal short tandem repeat loci in maternal plasma as gender-independent fetal DNA marker [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, 18(6): 1624-1626.

[14] Kawakami K, Brabender J, Lord R V, et al. Hypermethylated APC DNA in plasma and prognosis of patients with esophageal adenocarcinoma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92: 1805-1811.

[15] Hanada N, Takahata T, Zhou Q, et al. Methylation of the KEAP1 gene promoter region in human colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 66.

[16] Chowdhury S, Erickson SW, MacLeod SL, et al. Maternal genome-wide DNA methylation patterns and congenital heart defects [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16506.

[17] Chim SS, Tong YK, Chiu RW, et al. Detection of the placental epigenetic signature of the maspin gene in maternal plasma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 14753-14758.

[18] Tong YK, Ding C, Chiu RW, et al. Noninvasive prenatal detection of fetal trisomy 18 by epigenetic allelic ratio analysis in maternal plasma; theoretical and empirical considerations [J]. *Clin Chem*, 2006, 2: 2194-2202.

[19] Chan KC, Ding C, Gerovassili A, et al. Hypermethylated RASSF1A in maternal plasma: A universal fetal DNA marker that improves the reliability of noninvasive prenatal diagnosis [J]. *Clin Chem*, 2006, 52: 2211-2218.

[20] Bellido ML, Radpour R, Lapaire O, et al. MALDI-TOF mass array analysis of RASSF1A and SERPINB5 methylation patterns in human placenta and plasma [J]. *Biol Reprod*, 2010, 82(4): 745-750.

[21] Zejskova L, Jancuskova T, Kotlabova K, et al. Feasibility of fetal-derived hypermethylated RASSF1A sequence quantification in maternal plasma—next step toward reliable non-invasive prenatal diagnostics [J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 89(3): 241-247.

[22] Robert WO, Crea F, Puszyk W, et al. Candidate epigenetic biomarkers for non-invasive prenatal diagnosis of Down syndrome [J]. *Reprod Biomed Online*, 2007, 15(2): 227-235.

[23] Tong YK, Jin S, Chiu RW, et al. Noninvasive prenatal detection of trisomy 21 by an epigenetic-genetic chromosome-dosage approach [J]. *Clin Chem*, 2010, 56(1): 90-98.

[24] Tong YK, Chiu RW, Akolekar R, et al. Epigenetic-genetic chromosome dosage approach for fetal trisomy 21 detection using an autosomal genetic reference marker [J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15244.

[25] Nygren AO, Dean J, Jensen TJ, et al. Quantification of fetal DNA by use of methylation-based DNA discrimination [J]. *Clin Chem*, 2010, 56(10): 1627-1635.

(收稿日期: 2012-01-08)

• 综 述 •

## 临床实验室质量控制综述\*

余文辉 综述, 何进才 审校

(广东省深圳市中医院检验科 518033)

**关键词:** 实验室, 医院; 质量控制; 全面质量管理

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 09. 028

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2012)09-1086-04

实验室质量控制(quality control, QC)不单纯是操作方法,也是质量管理的一项内容。临床实验室要保证质量,应该实施总体质量管理(total quality management, TQM)原则。也许时至今日许多实验室技术人员都不知道实验室 QC 的来龙去脉,因此,对 QC 史的回顾与认识显得尤为重要,既可以引导人们洞察未来,也可以防止人们重复犯同一错误。现就 QC 的发展史作一综述。

### 1 QC 的起源

20 世纪 30 年代 Shewhart 将 QC 引入工业生产中,当时 Shewhart 是贝尔(Bell)实验室统计员,其高级文章“制造业中

经济实用的质量控制”为统计 QC(statistical quality control, SQC)提供了理论和实践指南<sup>[1]</sup>。该理论被应用于产品分组抽样和确定样品组的均值与临界特征范围,至今仍为制造业的标准化实操技术指南。

20 世纪 40 年代 Deming(Shewhart 的同事)负责为美国工业提供 SQC 训练,以确保战时产品质量<sup>[2]</sup>。美国军备的重要特征之一是质量过硬,因而 SQC 在美国工业界得到广泛应用。

20 世纪 40 年代末到 50 年代 Deming 被委派到日本,帮助日本改进工业品质量,尤其是电话通信等设备的质量。此外, Juran<sup>[3]</sup> 开始为质量管理提供更大范围的培训。他们的努力造

\* 基金项目: 深圳市科技计划项目(201003126)。

就了“TQM 和持续质量改进(continuous quality improvement, CQI)”的原理和实践指南。

## 2 Levey 和 Jennings 与第 1 代 QC

1950 年 Levey 和 Jennings 两位病理学家将 SQC 引入医学实验室<sup>[4]</sup>。该方法是利用患者样本进行重复测量。当然,这些重复测量的均值显示一定的偏差,偏差范围也即是测量的精密度。精密度通常以算术平均差、极差、标准差或方差来量度。

个体偏差引起的局限性很快由 Henry 和 Segalove 所克服。1952 年他俩推荐患者样本池供利用作为 QC 样本,这些样本的稳定时间较长<sup>[5]</sup>。在取得稳定性较好 QC 样本的同时,他们推荐单次测量,而非重复测量,即今天实施的“单值 QC”的基础。因此,众所周知的 Levey-Jennings 图实际是 Henry 和 Segalove 所采纳的单值 QC 测定控制图。日常实施的单值 QC 分析和 2s 控制限,正是该质量控制理论的具体应用。

## 3 自动化(automation)技术

20 世纪 60 年代临床实验室引入了自动化。SQC 操作变得规范,工厂开始为临床实验室提供商用 QC 品,支持实验室实施常规 QC。

1951 年从事肾透析工作的 Skeggs 医生发明了 Technicon 自动分析仪<sup>[6]</sup>。由于他同时从事临床实验室工作,因此他对如何实现血液检测自动化感兴趣,他所发明的“透析仪”对蛋白质检测过程中蛋白质分离实现自动化作出了重大贡献。

随着实验室操作的自动化,QC 也越来越规范。必须清晰认识到自动分析仪仅是一台连续流动式设备。当时分析仪的检测速度为每小时 40 个,实现了“样本批检测”。按“标准品-QC-患者样本”顺序进行加样测试。人们可能意识到泵蠕动过程中管道可能产生携带污染,使检测结果产生漂移。因此,为确保检测结果的稳定性和可靠性,进行“批质控”显得尤为重要。

单通道自动分析仪很快迎合批量测试的需要。世界上第一台用于临床生化检验的自动分析仪是美国 Technicon 公司于 1957 年按 Skeggs 医师提出的设计方案生产的。仪器名为 Auto Analyzer,是一台单通道连续流动式自动分析仪。最初只用于血清葡萄糖(Glu)、尿素氮(Bun)测定,报告的结果是光密度(OD 值)。1964 年 Skeggs 发明了一种供多项同时测定用的分析仪。随后 Technicon 公司生产出连续多通道自动分析仪(sequential multiple analyzer, SMA)系列。直到 20 世纪 70 年代中期又研制出计算机控制连续多通道化学分析仪(SMAC),该仪器由电子计算机控制,每小时可测 150 份标本,每份标本可同时测定 20 个项目,使连续流动式自动分析达到一个新水平。自动分析仪从 20 世纪 60 年代初的 6 通道发展到 20 世纪 70 年代的 20 通道。与此同时,实验室继续使用 2s QC 规则(控制限),但由于固有假失控(false rejection, fr)的存在,很多实验室遇到不少困难。

众所周知,尽管操作过程是规范的,但 QC 超出 2s 控制线的概率达 5%。随着 QC 数量的增加,假失控概率(probability for false rejections, Pfr)也会升高。令人费解的是,随着检测通道的增多,Pfr 也升高。因此,分析仪经常因即使只有 1 个测试也要重复进行 QC,而使工作效率大打折扣。

## 4 第 2 代 QC

1976 年 James 开始研究工业 QC 以便了解实验室 QC 来龙去脉以及改进实验室 QC 规则。SMA 实验证明 2s 质控限不适应临床试验要求。工业 QC 将 2s 作为警告规则、3s 作为控制限,这也正是 Shewhart 原先所推荐的 QC 规则。而 3s 控制限虽可保持低 Pfr,但却存在误差检出率(probability of error

detection, Ped)低的风险而未能满足临床实验室的要求。因此,似乎将 2s 作为警告规则,3s 作为失控规则是合适的,并将可能提高 Ped 的其他规则纳入考虑范围。通过计算机模拟研究,能掌控大多数 QC 规则的失控特征。首先通过减少 Pfr 以优化 QC 性能。接着利用一系列 QC 规则提高 Ped<sup>[7]</sup>。

20 世纪 80 年代很多实验室将多规则 QC 程序作为自动分析系统 QC 规则,而实验室信息系统提供必要的 QC 软件。建立操作过程规范(operational process specifications, OPSpecs)图,OPSpecs 指实验室测定工作的操作过程要求,为 Westgard 近年提出的一种图示法,是测定方法的不精密度(用 CV 表示)、不准确度(用 bias 表示)和已知质量保证水平达到规定质量要求需要采用的质控方法之间的一种线条图。应用 OPSpecs 图可简化设计质控方法的过程。只要将测定方法的 CV 和 bias 标记在 OPSpecs 图上,就能直接查出选择的质控方法保证质量水平的能力。其设计步骤:(1)确定质量目标。这是设计质控方法的起点。质量目标可以用允许总误差(TEa)的形式表示。目前中国尚未确立各项目的 TEa。美国和欧洲分别提出了各项目的可接受的允许误差范围,如各实验室不能自行确定各项目的 TEa 时,可暂时参考美国临床实验室改进修改法案(CLIA'88)能力验证(PT)的评价限,将来有必要根据中国的实际情况,制定出我国临床检验定量测定项目的 TEa。(2)评价分析方法。对本实验室定量测定的项目逐一进行评价,确定每一项的 CV 和 bias。(3)绘制 OPSpecs 图。根据各项目的 TEa、CV、bias,画出 OPSpecs 图。可使用“QC Easy”计算机软件来绘制。从 OPSpecs 图上可获得达到质量目标时所需采用的质控方法的信息(包括质控规则、测定质控结果的个数、质控方法的性能特征等)。(4)评价质控方法的性能特征。质控方法的性能特征包括误差检出概率和 Pfr。通常误差检出概率达 90%以上,而 Pfr 在 5%以下就可满足一般临床实验室的要求。(5)选择质控规则。可从 OPSpecs 图上得到适合的质控规则。(6)确定测定质控结果个数。根据 OPSpecs 图给出的信息确定各项目测定质控结果的个数,见图 1。而功效函数图(power function graph)为分析批失控概率(误差检出概率和 Pfr)与该批发生随机或系统误差大小关系的图,即表示统计功效与分析误差大小[临界随机误差( $\Delta RE$ )和临界系统误差( $\Delta SEcrit$ )]的关系,见图 2。利用功效函数图可以评价不同质控方法的性能特征和设计质控方法,同时功效函数图也是建立 OPSpecs 图的基础。

多规则 QC 是自动分析仪的第 2 代 QC,人们称多规则 QC 为“Westgard 规则”。正如 Levey-Jennings QC 被统一作为手工方法的第 1 代 QC,多规则 QC 作为第 2 代 QC 广泛应用于自动分析仪所有检测项目。

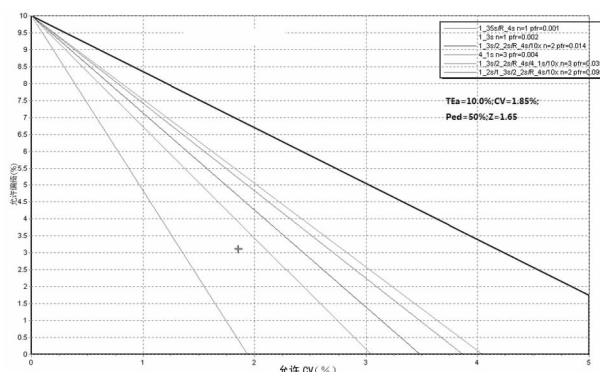


图 1 允许总误差为 10% 分析质量保证为 50% 操作过程规范图

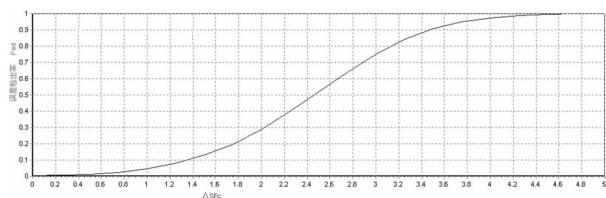


图 2 1—3s 规则功效函数图

### 5 第 3 代 QC

20 世纪 80 年代美国杜邦公司自动化学分析仪 (automated chemistry analyzer, ACA) 开辟了随机存取自动分析仪稳定性的新纪元。此前从未有过自动分析仪稳定性超过 24 h, 更不用说能稳定数天甚至数周。基于以往经验, 人们每天多批次运行 QC, 结果显示新分析系统可适当减少 QC 频次, 并将 QC 重点转移到如何改进 QC 技术方面。杜邦公司 ACA 的应用, 指出不同分析系统必须使用不同 QC 程序。从此人们开始致力于 QC 程序的优化设计, 以迎合不同检测技术和不同分析系统性能特征的要求, 这就是第 3 代 QC 技术。

### 6 第 4 代 QC 和 TQM

20 世纪 80 年代美国制造业形成了 TQM 的理念, 以寻求与日本高质量的工业品的竞争。Deming 和 Juran 正引导美国制造业执行与日本制造业同等技术标准。随着 SQC 定义的放大, 尤其强调管理责任心和质量评估。质量现在定义为产品或服务的总特征以满足美国质量协会 (American society for quality, ASQ) 要求——“适用性”、“一致性”和“满意度”。所有这些定义都集中强调“适用性”, 为了提供好的质量, 必须理解客户的需求。

满足客户需求, 首先取决于方法性能的有效性, 接着利用 QC 监测方法性能。现在可采用“TEa”作为方法学评价工具。SQC 程序对检验质量并没有优化作用, 也不便于观察方法学的精密度和偏倚。

1986 年 James 在“成本-效用质量控制”一书中首次提出一般方法学 (general methodology) 理论, 将 TQM 原理应用于医学实验室<sup>[8]</sup>。

20 世纪 90 年代高稳定性、高精确性和高通量分析仪问世如日立 (Hitachi) 系列分析仪。分析系统除利用不同 QC 程序外, 同一分析系统中不同检验项目所采用的 QC 程序 (规则、频次) 也不同。TQM 原理指出: 在 QC 符合检验项目以及特殊方法学观察值设定的精密度和偏倚的质量要求基础上, 进一步优化 QC 程序性能<sup>[9]</sup>。通过改进 QC 程序使 Pfr 降低, 显而易见, 优化 QC 设计可提高成本效用<sup>[10]</sup>。

### 7 第 5 代 QC 和 6σ (sigma) 质量管理

**7.1 质量管理的演变** 近年来临床实验室质量管理领域经历了 TQM 到 CQI, 再到改进组织的性能 (improving organizational performance, IOP) 和羚羊 (ORYX) 运算模式的演变。在实行一个新质量管理程序的时候, 这个程序通常被一些新的和截然不同的东西所取代。事实是程序名称通常的变化反映所强调重点的改变, 而非所有原则都变化。所有这些质量管理程序都是由 Deming 和 Juran 等的质量管理哲学交互发展而来。在质量管理程序的推广中, 其名称通常是重要的。(1) TQM: 强调质量管理的宽阔前景, 确定顾客的重要性以及理解他们的需求, 着眼于生产期望质量的严格机制的过程。(2) CQI: 强调质量并非静止的, 而需要不断改进。其提供了解决问题的方法, 对长期存在的 (尤其是发生在不同部门间的问题) 进行鉴别并作出决定。协作及团队协调解决问题是重要因素。(3) IOP: 强调质量管理不仅应用于工作过程, 也应用于管理过程,

这一过程决定组织各部分共同工作将优质提供给顾客。(4) ORYX 运算模式: 强调结果评估有助于一个组织评估如何很好地工作。ORYX 这一名称在与质量管理的基本原理和概念关系方面没有特别含义, 其仅反映了营销策略。

20 世纪 90 年代初制造业为改进 QC 设计强力推出“6σ 质量管理”理念, 并于 20 世纪 90 年代末将该质量管理程序引入卫生保健机构和实验室<sup>[11]</sup>。6σ 强调必需定义“允许限度”描述预期目的, 设定 6σ 质量目标为“世界级质量”, 提供专业术语描述质量, 如缺陷、缺陷率, 百万分之缺陷率 (defects per million, DPM) 和 Sigma 量度本身。“Sigma 量度 QC 选择工具”包括“临界误差”工具, 后来被纳入“定量测定 SQC”的美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) C24A3 指南<sup>[12]</sup>。因此, 标准 QC 计划工具变成可用的人工工具形式, 即计算机程序。

### 7.2 6σ 突破方法学 (six sigma breakthrough methodology)

6σ 不仅是在特定刻度上质量量化的工具, 它也是应用于每一个企业的方法学。这一概念, 被称为 6σ 突破方法学, 被用来改进质量、减少缺陷个数、降低成本及满足顾客期望。最终的目的是建立达到 6σ 性能的过程。6σ 突破方法学通常总结为 DMAIC, 即为定义 (Define)、测量 (Measure)、分析 (Analyze)、改进 (Improve) 和控制 (Control)。实验室试验的 σ 水平和 ΔSEcrit 之间有直接关系, 其误差大小是 QC 规则必须检出的。从下列公式可导出:  $\Delta SE_{crit} = (TEa - bias) / CV - z$ 。其中 TEa 为允许总误差, CV 为变异系数, z 为统计水平, 通常设置为 1.65, 意思是当缺陷率达到 ±5% 时应判断分析批为失控。使用下列公式可以估计实验室试验的 σ 水平。  $\sigma = (TEa - bias) / CV$ ; σ 水平和 ΔSEcrit 之间的关系:  $\Delta SE_{crit} = \sigma - z$ 。

目前, 对于床旁检测 (point of care testing, POCT), 美国病理学家协会 (CAP) 承认可接受的备选的 (电子) QC。除电子 QC 外, CAP 要求用检测患者样本相同的方式检测质控样本<sup>[13]</sup>。

6σ 突破方法论也可应用于解决与医院气运管道运输系统有关的问题。在这种情况下, 使用气动系统作为常规运输系统到实验室, 以解决周转时间 (TAT) 长和标本丢失等问题。通过应用 6σ 策略, 以及与气运管道系统销售商密切合作, 工作人员能够缩短 TAT 达 20%, 降低误差 35%<sup>[14]</sup>。

### 8 CLIA 质量承诺和等效 QC (equivalent QC, EQC)

为防止医疗差错美国医疗保健和医疗保险服务中心 (health care and medical insurance service center of the United States of America, CMS) 提出对单测 (unit use) 及 POCT 等设备采用 EQC。

**8.1 EQC 适用范围** 目前大部分仪器测定系统 (没有提及具体产品); 未包括某些需要特别考虑 QC 的较新技术。

**8.2 使用 EQC 的前提** 传统 QC 对于内部监控系统 (internal monitoring system, IMS) 可能是多余的; 通过一个 10 d 的试验, 实验室可将 QC 减至每个月 1 次。

**8.3 EQC 与 QC 比较** 传统 QC 和 EQC 并非完全重叠, 彼此都不能检出所有误差。可预防的医疗差错是一系列错误连锁反应的结果, 这种连锁反应能在早期通过一些措施终止; 防止误差或检出误差并从错误中恢复, 采用 QC 或 IMS 检出误差。

1988 年 CLIA 立法, 1992 年 CLIA 规则和条例生效执行, 后因法案的部分内容需经美国食品与药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) “清关规定” (clearance provision) 厂商所推荐 QC 指南而一再延迟, 所执行的是法案中的最低标准, 至少每轮 2 个水平 QC 或每 24 小时执行 2 个水平 QC。这个最低标准 QC 规则大约每 2~3 年延期 1 次, 直至

2003 年,厂商所提供的 QC 规则被废除,CLIA 法案才真正实施<sup>[15]</sup>。20 世纪 90 年代 POCT 设备流行起来,美国医疗保健和医疗保险服务中心(CMS)甚至每天执行 2 个水平 QC 的最低要求都困难重重。厂商确认内置 QC 符合要求,CMS 暂时允许“电子 QC 替代液体 QC 应用于 POCT 装置”直至 QC 清关规定被执行。QC 清关规定最终并没有执行,CMS 随后出台 POCT 应用补救措施,要求实验室执行校检程序降低 QC 代用品的使用频率。该校检程序称之为“EQC”,虽简便,但易与“电子 QC”混淆。随后 CMS 出版了国家操作手册(state operations manual,SOM)新 EQC 指南<sup>[16]</sup>描述设备 QC 的校检方法,以降低 QC 频率。

## 9 展望未来

无论是制造业或实验室用户,在使用 EQC 规则时都存在不少问题。2005 年 3 月 CLSI 召开“未来质量控制”大会<sup>[17]</sup>。该会议原先计划形成“EQC 相关问题处理措施的新指南”,可直至今日,尚未见该指南出版。

医学实验室应对危险的主要策略是改进检测程序,即对每种高危失败模式制定相应的 QC 计划。危险分析包括对仪器分析过程中可能发生各种失败模式的系统评价。执行风险分析的方法为失败模式与效应分析(failure modes and effects analysis,FMEA)。FMEA 在制造业已应用多年,但对于医学实验室来说却是件新鲜事。FMEA 是发现并减少医疗差错的一个重要的前瞻性方法<sup>[18]</sup>。现时国际标准化组织(international organization for standardization,ISO)和 CLSI 指南所描述质量方法学对残存风险的可接受性存在偏见。可能存在一种更为科学的定量方法,即将 6 $\sigma$  概念与量度融合在一起<sup>[19]</sup>,但可能使风险分析的要求更高,主要适于实验室进行中、高度复杂性试验,而不适于 POCT 设备,这将有利于 CLSI 风险管理 QC 指南的实施<sup>[20]</sup>。由于实验室最低限度迎合厂家的推荐规范和认证机构的规定,因此,风险管理并非减少或消除 QC 频数的方法<sup>[21]</sup>。

当今高度复杂的自动化分析系统,需要使用先进的 QC 计划即第 6 代 QC,同时以传统 SQC 程序作为补充,共同为监测分析前、中、后的失败模式保驾护航。多元分析显示,质量管理的评价指标应包括可操作性、有形元素、反应能力、安全性及专业能力等<sup>[22]</sup>。依托现有的实验室管理专长、量化的科学背景和精通的信息技术,临床实验室完全有能力在减少实验误差和提高患者安全感方面扮演更重要的角色<sup>[23]</sup>。

## 10 结 语

QC 的目的是满足组织自身和其服务对象的质量要求,其体现为监视“过程”并排除质量环节中的所有阶段中导致不符合、不满足的原因以取得经济效益<sup>[24]</sup>。临床实验室要保证质量,应该实施 TQM 原则。TQM 的实质是过程控制,即利用系统学原理分析每一试验的全过程,找出影响试验结果质量的环节和因素,制定相应的措施加以控制。医学实验室建立质量管理体系,首先是一种自我认识、自我评价的过程,然后才是引进国际先进管理经验,提高管理水平,不断发展的过程。

## 参考文献:

[1] Shewhart WA. Economic Control of Quality of Manufactured Product[J]. New York: D Van Nostrand Company, 1931.  
 [2] Deming WE. Quality, Productivity, and Competitive Position[J]. Boston: MIT Center for Advanced Engineering Study, 1982.  
 [3] Juran JM. Managerial Breakthrough[M]. New York: McGraw-Hill Book Co, 1964.

[4] Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory[J]. J Clin Pathol, 1950, 20: 1059-1066.  
 [5] Henry RJ, Segalove M. The running of standards in clinical chemistry and the use of the control chart[J]. J Clin Pathol, 1952, 27: 493-501.  
 [6] Lewis LA, Leonard Tucker Skeggs-A multifaceted diamond[J]. Clin Chem, 1981, 27: 1465-1468.  
 [7] Westgard JO, Groth T, Aronsson T, et al. Performance characteristics of rules for internal quality control: Probabilities for false rejection and error detection[J]. Clin Chem, 1977, 23: 1857-1867.  
 [8] Westgard JO, Barry PL. Cost-Effective Quality Control: Managing the quality and productivity of analytical processes[M]. Washington DC: AACC Press, 1986.  
 [9] Koch DD, Oryall JJ, Quam EF, et al. Selection of medically useful QC procedures for individual tests on a multi-test analytical system[J]. Clin Chem, 1990, 36: 230-233.  
 [10] Westgard JO, Oryall JJ, Koch DD. Predicting effects of QC practices on the cost-effective operation of a multitest analytic system[J]. Clin Chem, 1990, 36: 1760-1764.  
 [11] Westgard JO. Six Sigma Quality Design & Control: Desirable precision and requisite QC for laboratory measurement processes[M]. Madison WI: Westgard QC, 2001.  
 [12] CLSI C24A3. Statistical Quality Control for Quantitative Measurements[M]. 3rd ed. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne PA, 2006.  
 [13] 白玉, 王治国, 王薇, 等. 美国政府对临床检验项目管理及质量控制要求[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(3): 384-385.  
 [14] 王薇, 王治国, 李少男, 等. 六西格玛在临床实验室的应用[J]. 中国医疗器械信息, 2008, 14(12): 10-15.  
 [15] US Centers for Medicare & Medicaid Services(CMS). Medicare, Medicaid and CLIA Programs. Laboratory Requirements Relating to Quality Systems and Certain Personnel Qualifications. Final Rule[J]. Federal Register Jan, 24, 2003, 16: 3640-3714.  
 [16] CMS State Operations Manual Appendix C. Regulations and Interpretive Guidelines for Laboratories and Laboratory Services [J]. [http://www.cms.hhs.gov/CLIA/03\\_Interpretive\\_Guidelines\\_for\\_Laboratories.asp](http://www.cms.hhs.gov/CLIA/03_Interpretive_Guidelines_for_Laboratories.asp).  
 [17] Quality Control for the Future. LabMedicine, 2005, 36: 609-640.  
 [18] 毕玉田, 唐静, 文爱清, 等. 失效模式和效应分析在降低医院医疗差错中的应用[J]. 中华医院管理杂志, 2011, 27(10): 739-741.  
 [19] Westgard JO. Six Sigma Risk Analysis: Designing analytic QC Plans for the medical laboratory[M]. Madison WI: Westgard QC, 2011.  
 [20] CLSI EP23P. Laboratory Quality Control Based on Risk Management[M]. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne PA, 2010.  
 [21] James H, Nichols Ph. D, DABCC et al. Laboratory Quality Control Based on Risk Management[J]. Ann Saudi Med, 2011, 31(3): 223-228.  
 [22] Molero T, Panunzio A, Cruz S, et al. Managing the quality of attention in public hospitals' clinical laboratories in Maracaibo, Venezuela[J]. Rev Salud Publica (Bogota), 2010, 12(4): 658-668.  
 [23] Robert Hawkins. Managing the Pre-and Post-analytical Phases of the Total Testing Process[J]. Ann Lab Med, 2012, 32: 5-16.  
 [24] 张欣. 临床医学检验的质量管理[J]. 河南预防医学杂志, 2011, 22(6): 489-490.