

临床检验分析总误差的应用与评价

肖亚玲, 王 薇, 王治国[△]

(北京医院卫生部临床检验中心, 北京 100730)

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.15.072

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2014)15-2115-03

Plebani 等^[1] 在近期的一篇文章中提到应将“总误差(TE)”的范围扩大到整个分析过程, 不光分析中阶段, 还应包括分析前-前期、分析前期、分析后期和分析后-后期, 考虑 Lundberg “脑-脑”循环中所有的误差来源。Lundberg “脑-脑”循环介绍了患者样品检测过程中的 9 个步骤: 申请、采集、识别、运输、分离或准备、分析、报告、解释和临床措施。Plebani 等^[1] 认为这 9 个步骤都需要制定质量目标。分析总误差(TAE)概念的扩大为建立一个更加全面的质量管理模型奠定了基础。

1 分析总误差的概念

1974 年, Westgard 等^[2] 引入了分析总误差的概念, 即随机误差和系统误差的总效应。他们试图据此提供一个更加量化的判断方法性能可接受性的方法。当时, 实验室人员认为不精密度和偏倚为误差的不同来源, 并且分开评估它们的可接受性。这种做法起源于经典的分析实验室, 他们往往是通过重复检测来提高精密度, 用偏倚来评价检测结果的正确度。然而在医学实验室中, 每个样品通常只检测 1 次。因此, 检测结果的质量同时受到方法精密度和正确度的影响^[3]。实验室间的这种差异就是引入分析总误差概念的原因。如今美国食品和药品管理局(FDA)将分析总误差定义为“所有来源的误差的集合, 既包括随机误差(RE)也包括系统误差(SE), 通常用常规方法和比对方法之间差异的特定比例(例如 95%)所组成的区间来表示”。

2 分析总误差的评估

推荐的方法为: 用方法比对评估偏倚, 重复性研究评估不精密度, 将两者结合起来评估分析总误差。例如对于 95% 置信区间或可能的分析误差限, $TAE = Bias + 2s$ (Bias 为偏倚, s 为标准差), 见图 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

Westgard 等^[2] 提出该定义后, 一些分析学家认为还需要考虑其他误差来源, 例如影响个别患者样品的干扰因素。为了把这些因素都考虑进去, Krouwer^[4] 建议直接使用与参考方法的比对结果进行评估。随后美国临床和实验室标准化研究院(CLSI)颁布了有关这种直接评估方法的指南文件——EP21A。该方法至少需要 120 份患者样品, 因此主要用于生产商对新方法的确认。对于临床实验室, 美国临床实验室改进修正案(CLIA)规则规定至少使用 20 个质控样品进行精密度评估, 至少使用 20 个患者样品验证生产商提供的偏倚。因此, 将重复性试验的结果和方法比对的结果结合起来进行初步的分析总误差评估的方法会更加实际。随后, 实验室人员可以使用长期统计质量控制(SQC)数据进行后续的评估, 并且参加定期的能力验证(PT)或室内质量评价(EQA)调查的偏倚评估。

通常生产商会提供不精密度和偏倚的数据, 但不会提供分析总误差的信息, 因此实验室人员需要对生产商提供的不精密度和偏倚进行验证, 但是“被豁免”的方法例外。FDA 建议生

产商在开始临床研究之前为每个被豁免的方法和设备建立一个允许总误差(TEa)的标准, 然后用该标准对其进行客观地评估。建议 3 个决定水平中的每一个都至少使用 120 个患者样品进行比对, 所以一共需要 360 个患者样品。

3 允许总误差的目标

查阅有关临床化学的文献, 可以发现以允许误差的形式出现的质量要求已经有很长的历史了, 可以追溯到 20 世纪 60 年代 Tonks^[5] 和 Barnett 的文章^[6]。Tonks^[5] 定义允许误差为参考范围的四分之一, 或者测量结果的 10%, 选择较大值。Barnett 根据临床医生对检测结果的使用情况定义了医学允许标准差。在 Tonk^[5] 的标准中误差的概念是包括所有的误差, 例如允许总误差, 但是在 Barnett 的标准中只代表不精密度。

经过多年有关质量目标、规范和要求的正确形式的讨论之后, 终于在 1999 年的斯德哥尔摩会议上, 对质量目标的层次结构达成了一致意见^[7]。该结构包括几种不同形式的质量目标, 见图 2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

在许多国家和国际的 PT 和 EQA 计划中, 都能够找到有关 TEa 的推荐。此外, 现已开发了一个生物学目标的数据库^[8], 网站地址为 www.westgard.com。该数据库以已发表的关于生物学变异的研究为基础, 包括了超过 300 个被测量, 推荐了允许不精密度、允许偏倚和允许生物学总误差, 与 Fraser^[9] 的结合允许 s 和允许偏倚的指南一致。

4 操作规范

对实验室人员来说, 制定目标是一件简单的事, 但是完成目标却不是那么简单。后者需要一个可执行的方案, 必须根据不精密度和偏倚选择具有合适稳定性能的方法, 并且使用正确的 SQC 检出引起不稳定性的分析问题。研究者使用“操作规范”来形容检测程序允许的不精密度和偏倚, 包括质控规则和质控测量的数目。这与 ISO 15189 的要求一致。

CLIA 规定, 控制程序应该监测方法的正确度和精密度, 能够检出医学上重要的误差, 并且保证实验室满足能力验证调查的可接受性能的标准。再者, 实验室人员应该明白质量目标、正确度、精密度和 SQC 之间的关系, 对实验室检测过程的分析质量进行合理的管理。

5 应用工具

对于已豁免的检测, FDA 要求生产商定义 TEa 并评估 TAE, 但是 CLIA 不要求实验室验证或确认方法性能或执行 SQC, 除非生产商的说明书中指明需进行。对于非豁免的检测, 其大部分检测过程都是在医学实验室中进行, CLIA 要求对生产商提供的不精密度和偏倚进行验证, 每天至少进行两个质控水平的 SQC, 且在定期的 PT 调查中其性能必须达标。更理想的系统是以 TEa 的形式为所有的方法(豁免的和非豁免的)制定质量目标, 且参加所有方法的 PT 计划。目前, 建议实验室制定自己的质量目标, 使用下面的应用工具进行分析质量

[△] 通讯作者, E-mail: zgwang@nccl.org.cn.

管理。

5.1 西格玛度量值 以往的文献推荐的总误差的标准为 $TEa \geq Bias + 2s$, 如今为 $TEa \geq Bias + 4s$, 随着六西格玛概念的采用, 又变成了 $TEa \geq Bias + 5s$ 和 $TEa \geq Bias + 6s$ 。西格玛度量值可以描述检测质量, 计算公式为 $\sigma = (TEa - Bias) / s$, 六西格玛“容许界限”相当于实验室允许总误差限, 见图 3(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。西格玛度量值越高, 表示检测过程的质量越好, SQC 也越简单有效。工业指南推荐常规的生产过程使用至少 3σ 质量水平, 当实验室使用 CLIA 规定的每次分析两个质控水平的最低要求时, 5σ 至 6σ 质量水平的方法会比较有效。

5.2 方法决定图 方法决定图是用西格玛度量值评价实验室检测质量的绘图工具。Y 轴为允许偏倚, 刻度从 0 到 TEa ; X 轴为允许不精密度, 刻度从 0 到 $0.5TEa$ 。TEa、偏倚和不精密度的单位必须统一, 要么是浓度, 要么是百分数。然后画出代表不同 TEa 标准的直线, 其 Y 轴截距为 TEa, X 轴截距为 TEa/m , m 为总误差标准中 s 或 CV 的倍数。图 4(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)为 HbA1c 项目的方法决定图, 其 PT 标准为 7.0%。操作点的纵坐标为观测偏倚, 横坐标为观测 s 或 CV。图中点 A 代表偏倚为 1.0%, CV 为 1.5%, 该点落在 4σ 线上, 说明该方法具有 4σ 质量水平。同时也可以公式计算 σ 值来验证其正确性 [$\sigma = (7.0 - 1.0) / 1.5 = 4.0$]。

5.3 西格玛 SQC 选择图 功效曲线可以反映误差大小与失控概率之间的关系。图 5(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)展示了几个不同 SQC 程序的功效曲线。Y 轴为失控概率, X 轴的下端刻度为系统误差的大小(以方法 s 的倍数表示), X 轴的上端刻度为方法的西格玛度量值。曲线从上到下对应右侧表格所示的不同的质控规则和不同的质控测量数目。误差增大、质控测量的数目增多, 误差检出率(Ped)随之增加, 相应的假失控概率(Pfr)也有所增加, 曲线的 Y 轴截距即表示假失控概率。理想的 SQC 程序可以提供高误差检出率和低假失控概率。医学上重要的系统误差称为临界系统误差 ΔSE_{crit} , 可以根据检测的质量目标以及方法的偏倚和不精密度计算出来, 公式为 $\Delta SE_{crit} = [(TEa - Bias) / s] - 1.65$, 系数 1.65 表示检测结果的错误风险为 5%。根据检测过程的西格玛度量值作一条垂直线, 实验室就可以选择合适的 SQC 程序。如此处实例, 可以选择 $N=4$ 的 $1_{2s}/5s$ 单规则, 也可以选择 $N=4$ 的 $1_{3s}/2_{2s}/R_{1s}/4_{1s}$ 多规则。有关使用西格玛度量工具选择 SQC 程序的说明可以参考 CLSI C24-A3 文件。

5.4 操作过程规范图 操作过程规范图与方法的观测不精密度和偏倚有关, 其形式与方法决定图相同^[10], 见图 6(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。图中的各直线组成不同 SQC 程序的允许区域。操作点以下的任何一条线对应一种至少能提供 90% 医学上重要系统误差检出率的 SQC 程序。质控规则和质控测量的数目显示在右侧表格中, 从上至下依次与图中的直线相对应。例如, 点 A 表示偏倚为 1.0%, CV 为 1.5% 的方法可以使用 $N=4$ 的 $1_{2.5s}$ 单规则程序或 $N=4$ 的 $1_{3s}/2_{2s}/R_{1s}/4_{1s}$ 多规则程序。

5.5 标准方法决定图和操作过程规范图 为每个误差目标不同的检测项目绘制方法决定图和操作过程规范图是有困难的。实验室可以使用标准化的图, Y 轴的范围为 0~100%, X 轴的范围为 0~50%。操作点的坐标为与误差目标的百分比。例如某方法的 TEa 为 7%, 偏倚为 1.0%, CV 为 1.5%, 纵坐标即为 14%, 横坐标即为 21%。标准化图的优势在于不同质量要求的检测可以绘制在同一张图上。例如, 血糖的床旁检测

(TEa=15%), 血糖的实验室检测(TEa=10%)以及 HbA1c(TEa=7%)可以绘制在同一张方法决定或操作过程规范图上。此外, 也可以将多项目分析仪上的所有检测绘制在同一张图上。

5.6 能力评估图 西格玛度量值现已用于描述 PT 或 EQA 调查的实验室检测质量。方法决定图可以提供一个显示方法亚组操作点的能力评估图。此外, 还可计算整个调查组的西格玛度量值。图 7(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)展示的是 2012 年第 2 次 CAP 调查时 3 045 家实验室 27 个方法亚组的西格玛性能。调查数据从美国国家糖化血红蛋白标准计划(NGSP)网站(www. NGSP. org)获得。Y 轴的范围为 0%~7.0%, 7.0% 为 CAP 可接受性能的标准。X 轴包括全部 27 个方法亚组的观测 CV。对于样品 GH2-04, 其 Hb 的真值 5.40% 由参考方法分析获得。调查报告总结了每个方法亚组的均值和 CV。计算出了每个方法亚组的偏倚, 作为亚组均值与真值之间的差异。操作点的纵坐标代表方法的偏倚, 横坐标代表方法的不精密度, 直线代表 2σ 和 3σ 性能。从图中可以看出只有三分之一的亚组的性能高于 2σ , 没有亚组的性能高于 3σ 。整个调查组的平均值为 1.73 σ 。

为了保证研究的普遍性, 同时也对样品 GH2-05 进行了分析, 其 Hb 真值为 8.30%。图 8(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)为其结果展示。图中可以看出只有一个亚组的性能高于 3σ , 8 个亚组的性能在 2σ 至 3σ 之间, 总体平均值为 2.01 σ 。

这种形式的能力评定有利于实验室选择性能良好的方法, 特别是在医疗系统中的多个实验室中运用时。尽管 NGSP 证明了所有的这些方法都具有相同的性能, 但是方法亚组之间仍然具有明显的偏倚。这两个调查样品的平均绝对偏倚分别为 1.8% 和 1.9%, 最大偏倚高达 5%。根据 Bruns 等^[11]所述, 0.1% Hb 的偏倚会导致美国有 110 万人会被错分类, 0.3% Hb 的偏倚会导致美国人群中被归为糖尿病患者的人数翻倍。当使用全国诊断分类指南时, 偏倚仍然是个严重的问题, 即使美国使用的所有方法都被证明是相等的。

5.7 测量不确定度 分析总误差和测量不确定度之间的关系依然是个有争议的问题, ISO 15189 要求“实验室为每个测量患者样品的程序制定测量不确定度, 规定每个测量程序的测量不确定度的性能要求, 并定期对其进行评估”。ISO 15189 建议使用长期的 SQC 数据来评估测量不确定度, 这样就可以考虑试剂批号、质控品、操作者和系统维护的改变。也可以使用长期的 QC 数据或 PT、EQA 调查数据评估测量不确定度, 但是 ISO 并不接受这种方式, 他们宁可修正偏倚, 也不愿意考虑观测的偏倚。当偏倚真的被修正, 分析总误差的评估就会与测量不确定度的评估接近(使用长期的 SQC 数据)。当计量原理与实际应用相冲突时, 分析总误差和测量不确定度的问题就会变得很复杂。尽管如此, 测量不确定度的实际应用往往会参考允许总误差的目标, 建议实验室监测测量不确定度的同时监测偏倚。

实验室工作人员的使命是为临床医生提供准确有效的检测结果, 掌握如何设置检测的质量目标和如何完成目标非常重要。本文只是概括地介绍了分析总误差的概念, 及其评估和管理实验室检测过程分析质量中的应用, 更详细的内容有待进一步研究。

参考文献

[1] Plebani M, Lippi G. Closing the brain-to-brain loop in laboratory

testing[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(7): 1131-1133.

[2] Westgard JO, Carey RN, Wold S. Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation[J]. Clin Chem, 1974, 20(1): 825-833.

[3] 冯仁丰. 分析误差概念的更新[J]. 检验医学, 2012, 27(12): 979-983.

[4] Krouwer JS. Estimating total analytical error and its sources[J]. Arch Pathol Lab Med, 1992, 116(1): 726-731.

[5] Tonks DB. A study of the accuracy and precision of clinical laboratory determinations in 170 Canadian laboratories[J]. Clin Chem, 1963, 20(9): 217-233.

[6] Barnett RN. Medical significance of laboratory results[J]. Am J Clin Path, 1968, 50(1): 671-676.

[7] Fraser CG, Kallner A, Kenny D, et al. Strategies to set global ana-

lytical quality specifications in laboratory medicine[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1999, 59(7): 477-478.

[8] Ricos C, Alvarez F, Cava JV, et al. Current databases on biological variation: Pros, cons, and progress[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1999, 59(2): 491-500.

[9] Fraser CG. Biological variation: From principles to practice[M]. Washington DC: AACC Press, 2001.

[10] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 204-226.

[11] Bruns DE, Boyd JC. Few point-of-care Hemoglobin A1c methods meet clinical needs[J]. Clin Chem, 2010, 56(1): 4-6.

(收稿日期: 2014-03-23)

• 检验科与实验室管理 •

PDCA 循环在检验科规范化管理中的应用

黄学忠

(中国人民解放军第一一八医院, 浙江温州 325000)

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 15. 073

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2014)15-2117-02

随着等级医院评审以及各类质量管理认证工作的深入, 全面质量管理理念越来越受到管理者的关注。PDCA 循环作为全面质量管理体系运转的基本方法, 其全部过程就是质量计划的制订和组织实现的过程^[1], 将搜集的大量数据资料进行综合的运用各个管理环节, 周而复始、不停地运转, 最终达到质量持续改进之目的。本文就 PDCA 循环在检验科规范化管理中的应用介绍如下。

1 PDCA 管理循环的基本方法

PDCA 是英文 Plan(计划)、Do(执行)、Check(检查)和 Action(处理)4 个单词的缩写。它的基本原理是按照 P、D、C、A 的转动方式进行大环扣小环、螺旋式上升的管理过程^[2]。每个 PDCA 循环都是解决一个或几个质量问题的过程, 持之以恒就能取得显著进步^[3]。因此, 在检验科规范化管理中, 管理者首先应该从中策划和协调使之能够达到解决本部门在管理方面存在的问题和主要矛盾, 从而实现提高管理能力和管理水平之目的; 其次要注意过程之间的接口和相容性, 并根据具体情况确定 PDCA 管理循环的内容; 最后要通过培训在全员中不断灌输 PDCA 管理循环的理念, 使其了解 PDCA 管理循环的具体步骤, 并不断强化末端落实是确保 PDCA 有效循环的责任意识, 自觉规范个人行为, 严格执行规章制度。

2 PDCA 管理循环的流程构建

根据工作实际制作质量持续改进(PDCA)记录表单模板, 各专业组根据工作实际每月提供一个内容的 PDCA 循环记录, 原始表单留各专业组存档备查。同时, 建立 LIS 系统 PDCA 质量持续改进信息发布平台, 并制订《PDCA 质量持续改进》LIS 信息规范要求。将各组手工留存的 PDCA 循环记录上载到 LIS 系统, 确保记录信息数据的客观、真实和可溯源性。最后, 根据文献介绍的方法^[4]创建 PDCA 质量持续改进动态数据源^[5]及制式电子表单^[6], 科务组每月刷新数据库并更新制式质量持续改进(PDCA)记录表, 打印电子文档后归类保存。

3 PDCA 管理循环的应用案例

创新是一种把认知转化为实践的过程^[7], 其中蕴藏着极大

的思维发散空间。PDCA 循环在检验科规范化管理中的应用就是一种创新, 应结合 PDCA 循环法“四阶段八步骤”流程图来完成, 见图 1(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。在计划阶段(P)尤其要注重步骤四的措施制定。根据《5W1H》原则, 特别要明确为什么要制定该措施(Why)、要达到什么目标(What)、在何处执行(Where)、由谁负责完成(Who)、什么时间完成(when)等细节。在处理阶段(A)要善于问题总结和提炼, 对已被证实的有效措施, 要进行标准化, 以便推广执行, 对方案效果不显著或实施过程中出现的问题, 要进行总结, 为开展新一轮的 PDCA 循环提供依据。

本院 2012 年底新病房大楼结项投入使用后, 检验科也随之搬迁新病房大楼。但在医院大楼建设过程中, 由于检验科为后调整纳入新楼建设行列, 科室的分布以及整体布局一片空白。如何在短时间内设计规划好检验科有关《生物安全》与《院感管理》流程即成燃眉之急。根据 PDCA 原理, 首先在设计装修上融入《生物安全》与《院感管理》理念, 见图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”), 将其划分为办公生活区、工作区、患者候诊区等物理区间, 硬件环境构建后, PDCA 循环自然进入下一环节即流程规范管理层面。

在制定计划措施(P)阶段, 通过 PDCA 管理循环的《5W1H》原则进行细化, 进一步明确制定该措施是为了落实《实验室生物安全防范》与《院感管理工作》的需要(Why)、其目标是制订规范、按章落实(What)并由科室主任牵头组织(Who)在本科室执行实施(Where)等的具体细节。计划制定后, 关键在于落实(即执行)阶段(D)。首先要安排《检验科办公生活区管理规范》的解读与培训, 结合《实验室生物安全》与院感管理要求同步进行学习, 进一步强化生物安全理念和院感管理要求与实验室单向人流的具体做法和流程。培训结束后, 通过考试及不定期检查对培训效果进行评估与验证, 基本达到要求后, 要进一步强化抓常态化落实的工作, 并提出规范《质量持续改进(PDCA)记录》等相关环节和流程。本案例提出的规范《质量持续改进(PDCA)记录》等相关环节和流(下转插 II)