

• 质控与标规 •

临床检验定量免疫分析检测项目的质量控制设计程序

肖亚玲¹, 王 薇², 王治国^{2△}

(1. 北京协和医学院研究生院, 北京 100730; 2. 北京医院卫生部临床检验中心, 北京 100730)

摘要:目的 研究定量免疫分析检测项目的室内质量控制设计程序, 为临床实验室免疫分析提供最合适的室内质量控制规则。方法 以甲状腺素、皮质醇和促甲状腺激素 3 个定量检测项目为例, 通过重复性试验得到方法的变异系数, 作为方法不精密度的评估, 再通过方法比对得到偏倚, 评估方法的正确度, 然后根据变异系数和偏倚在操作过程规范(OPSspecs)图中标出操作点的位置, 选择各定量免疫分析检测项目最合适的质量控制规则。结果 当甲状腺素决定水平为 0.064 4 mmol/L 时, $N=6$, 分析质量保证(AQA)为 90%的操作过程规范(OPSspecs)图提示 $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}/3_{1s}/6_{\bar{x}}$ 和 $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}/3_{1s}$ 两种多规则方法。当皮质醇的决定水平为 0.735 $\mu\text{mol/L}$, $N=3$, AQA 为 90%时, 可以采用 $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}/3_{1s}$, $1_{2.5s}$ 或 $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}$ 3 种方法。当促甲状腺激素为高浓度水平, $N=4$, AQA 为 50%时, 最好使用 $3_{1s}/2_{2s}/R_{1s}/4_{1s}$ 多规则; 当为低浓度水平, $N=2$, AQA 为 50%时, 可以使用 $1_{3s}/2_{2s}/R_{1s}$ 规则。结论 使用操作过程规范图可以为定量免疫分析检测项目选择合适的室内质量控制设计程序。

关键词:室内质量控制; 甲状腺素; 皮质醇; 促甲状腺激素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.16.045

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)16-2224-02

Quality control designing procedure of quantitative immunoassay testing item for clinical laboratory

Xiao Yaling¹, Wang Wei², Wang Zhiguo^{2△}

(1. Graduate School of Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. National Center for Clinical Laboratories, Beijing Hospital of Ministry of Health, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To study the internal quality control(IQC) designing procedure of the quantitative immunoassay testing item to provide the most suitable IQC rule for the clinical laboratory immunoassay. **Methods** 3 quantitative detection items of thyroxine, cortisol and thyroid stimulating hormone were taken for examples. The coefficient of variation(CV) of the method was obtained by the repeatability test for evaluating the methodological imprecision. Inaccuracy(bias) was obtained by the methods comparison. The accuracy of the method was evaluated. Then the most suitable IQC rule for each quantitative detection item was selected by plotting the location of the operating point on the normalized operational process specifications(OPSspecs) chart according to CV and bias. **Results** Two multirule methods of $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}/3_{1s}/6_{\bar{x}}$ and $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}/3_{1s}$ were identified when the operating point was plotted on the normalized OPSspecs chart for $N=6$ and 90% analytical quality assurance(AQA) at the thyroxine decisive level of 0.064 4 mmol/L. When the cortisol decisive level was 0.735 $\mu\text{mol/L}$, the normalized OPSspecs chart for $N=3$ with 90% AQA showed the three solutions of $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}/3_{1s}$, $1_{2.5s}$, and $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}$ as for thyroid stimulating hormone, $3_{1s}/2_{2s}/R_{1s}/4_{1s}$ multirole procedure was the best choice for $N=4$, 50% AQA at the upper control level, and the $N=2$ chart with 50% AQA showed a multirole procedure with $1_{3s}/2_{2s}/R_{1s}$ at the lower control level. **Conclusion** The suitable internal quality control designing procedure of the quantitative immunoassay testing item can be selected by using the OPSspecs chart.

Key words: internal quality control; thyroxine; cortisol; thyroid stimulating hormone

在临床检验中不同的方法和检测项目有不同的质量控制(QC)程序。质量计划应用中最有挑战的一个方面就是为免疫分析方法选择质量控制程序。免疫分析的质量计划较其他方法有许多特殊之处, 它通常具有多个决定水平, 不同的决定水平有不同的质量要求和不同的方法变异系数(CV)。2000年4月美国病理学家学会(CAP)免疫分析仪器调查指出“对于所有的分析仪来说, 免疫分析是最复杂的”^[1]。其质量控制设计会更复杂, 因为免疫分析检测程序的精密度通常不及高度自动化的化学和血液方法, 因此需要使用多水平或多阶段设计, 使用多规则控制程序和数量更多的质控测量。

1 质量要求

通常激素检测和某些毒理学检测是使用免疫分析的方法。美国临床实验室改进修正法案(CLIA)列出的关于常规激素的检测项目很少, 只有 7 个, 分别为皮质醇、游离甲状腺素、人类绒毛膜促性腺激素、 T_3 摄取、三碘甲状腺氨酸、促甲状腺激素

和甲状腺素。除了皮质醇和甲状腺素, 其他激素的质量要求都是以(靶值 $\pm 3s$)的形式表示, 此处的标准差(s)是根据所有参加能力验证调查的实验室结果得出。皮质醇的允许总误差(TEa)为 25%, 甲状腺素为 20%或 0.012 9 mmol/L, 选择高值。CLIA 对于毒理学的要求通常是(靶值 $\pm 20\%$ 或 25%), 高值更常用。

对于其他分析项目, 最好使用实验室间同方法组比对计划和室内质量评价计划中的数据来制定质量要求。虽然可以使用临床质量要求, 但这需要利用更加复杂的质量计划模型和计算机设备来进行计算^[2-3]。

2 方法不精密度和正确度

重复试验可以评估方法的不精密度, 通常是检测三个或更多水平的质控物。在可报告范围的不同区段, s 和 CV 都会有所变化。在可报告范围的两端, CV 可高达 10%~15%, 但是在范围的中间段, 可能只有 5%。方法的比对可以评估正确

度,但是由于参考方法的缺乏,所以很难确定其他方法的系统误差。因此,现在普遍使用的方法是在每月同组审核计划或定期能力验证调查中通过相似方法的比对来评估系统误差。

3 应用实例

Mugan 等^[4]发表的一项研究介绍了 7 种在自动分析仪上进行的检测项目的应用——催乳素、总 β 人绒毛膜促性腺激素 (β -hCG)、癌胚抗原 (CEA)、卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、促甲状腺激素 (TSH) 和 β_2 微球蛋白。有学者提供了一些常用的 QC 计划指南以及网络上能获得的关于茶碱、皮质醇、甲状腺素和叶酸的具体的例子^[5]。此处就将介绍甲状腺素、皮质醇和促甲状腺激素三个定量检测项目的质量控制设计程序。

3.1 甲状腺素 当决定水平为 0.064 4 mmol/L 时,方法的 CV 为 5.5%, 偏倚 (bias) 为 0.0%, CLIA 规定的 TEa 为 20%。根据 CV 和 bias 在操作过程规范 (OPSpecs) 图中标出操作点的位置^[6]。标准操作点的横坐标为 27.5% [(CV/TEa) \times 100% = (5.5/20.0) \times 100%], 纵坐标为 0.0% (bias)。当 N=6, 分析质量保证 (AQA) 为 90% (保证 90% 测定结果不超过 TEa) 时, 在 OPSpecs 图中标出操作点, 可以得到 $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}/3_{1s}/6_{\bar{x}}$ 和 $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}/3_{1s}$ 两种多规则方法见图 1 (见国际检验医学杂志网站首页“论文附件”)。多规则 QC 程序可以提高误差检出率, 由此而设计的全面 QC 策略有利于改善方法的性能和减少质控测量的数量。当减少测量数量时, 可以提高方法的 CV, 例如当 N=3 时, 90% AQA 的图表显示横坐标的最大值是 23%, 相当于将方法的 CV 改进到 4.6%。

3.2 皮质醇 当决定水平为 0.735 μ mol/L 时, 方法的 CV 为 5.3%。假定 bias 为 0.0%。CLIA 的 PT 标准为 25%。标准操作点的横坐标为 21.2% [(5.3/25) \times 100%], 纵坐标为 0.0%。N=3, 90% AQA 的 OPSpecs 图提示了 4 种可能的解决方案, 分别为 $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}/3_{1s}$ 、 $1_{2.5s}$ 、 $1_{3s}/(2\sigma f3)_{2s}/R_{1s}$ 和 1_{2s} 见图 2 (见国际检验医学杂志网站首页“论文附件”)。但是由于 1_{2s} 程序的假失控率很高, 约为 14%, 所以不考虑使用该规则。 $1_{2.5s}$ 单规则程序是最简单的, 并且完全可以在第一轮中检测出在医学上重要的系统错误。

3.3 促甲状腺激素 (TSH) 当医学决定水平为 0.8 mIU/L 时, 该方法的 CV 为 7.5%; 当医学决定水平为 4.8 mIU/L 时, CV 为 6.0%; 当医学决定水平为 26.6 mIU/L 时, CV 为 6.0%。假定方法的 bias 为 0.0%。CAP 同行评议计划得出的 TEa 值: 当医学决定水平为 1.0 mIU/L 时为 28%, 5.0 mIU/L 时为 19%, 25 mIU/L 时为 19%。此处可以设计一个多水平的质控物用于监测 5~25 mIU/L 范围内性能的 QC 程序, 再设计另一个质控物监测低值端的性能。即将两个高值质控材料用于一个质控物中, 低值材料用于另一个中。

3.3.1 高浓度水平 此处可为可报告范围的中间到高值端选择 QC 程序。标准操作点的横坐标为 31.6% [(6.0/19) \times 100%], 纵坐标为 0.0%。使用 N 等于 2 和 4 的操作过程规范图, 因为当质控物为 5.0 mIU/L 和 25.0 mIU/L 时, 其质量要求和 CV 是相同的。在 N=4, 50% AQA 标准操作过程规范图中有 3 种可能的方法见图 3 (见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。此处 $1_{2s}/2_{2s}/R_{1s}/4_{1s}$ 多规则程序是最好的选择。

3.3.2 低浓度水平 监测可报告范围中低值端的质控物的平

均值为 0.1 mIU/L, 标准操作点的横坐标为 26.8% [(7.5/28) \times 100%], 纵坐标为 0.0%。在 N=2, 90% AQA 的标准操作过程规范图中没有可用的方案。但是在 N=2, 50% AQA 中, $1_{3s}/2_{2s}/R_{1s}$ 的多规则程序可以提供至少 50% 的差错检出率见图 4 (见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。添加 4_{1s} 规则来回顾之前的质控数据, 在两轮中的差错检出率应该接近 90%。每一轮中可以收集两个低质控物的观测值, 多规则程序可以应用于当前和之前的数据。全面的 QC 策略应该考虑到单轮检测中差错检出率可以小于 50%。还应该注意非统计的 QC 程序, 以防问题的发生。

4 讨论

设计免疫分析检测项目的质量计划需要技术和经验。基本的质量计划工具可以帮助提高技术, 促使了解临床质量要求和更先进的计划工具。使用临床质量要求也需要掌握个体间生物学变异的知识, 来解释重要的影响检测结果的分析前因素。

根据 CLIA 最初设定质量要求的方式, 实验室可以使用同方法组的 s 来计算允许总误差。

为了满足误差检出率的要求, 可以增加质控检测的数量。多规则设计已经将数量优化到 8, 以增大误差检出率, 减小假失控率。当 N=8 时, $1_{3s}/(3\sigma f 8)_{2s}$ 多规则能够提供较高的误差检出率, 同时保持 2%~3% 的假失控率。

当在整个可报告范围内质量要求和方法 CV 相似时, 可以使用一个质控物, 所有水平的质控材料都能合并到该质控物中。但是在免疫分析领域很难满足该要求, 因此, 需要为不同的医学决定水平和可报告范围的不同区段设计不同的 QC 程序。此外, 当很难用一个 QC 设计同时达到高误差检出率和低假失控率时, 也可以使用两个不同的 QC 设计——一个误差检出率较高 (假失控率有适当程度的增加), 另一个假失控率较低 (有适当的误差检出率)。每周更换试剂批号时可以使用高误差检出率的 QC 设计, 而接下来的时间使用低失控率的 QC 设计。

参考文献

- [1] Aller RD, Smalley D. Of all analyzers, immunoassay the trickiest [J]. CAP Today, 2000, 14(4): 30
- [2] Westgard JO, Stein B, Westgard SA, et al. QC Validator 2.0: a computer program for automatic selection of statistical QC procedures for applications in healthcare laboratories. Comput Methods Programs Biomed, 1997, 53(3): 175-186.
- [3] Westgard JO, Stein B. Automated selection of statistical quality-control procedures to assure meeting clinical or analytical quality requirements [J]. Clin Chem, 1997, 43(1): 400-403.
- [4] Mugan K, Carlson IH, Westgard JO. Planning QC procedures for immunoassays [J]. J Clin Immunoassay, 1994, 17(1): 216-222.
- [5] Carey RN. Tips for managing the quality of immunoassays [EB/OL]. [2013-8-22]. <http://www.westgard.com/guest4.htm>.
- [6] 王治国. 临床检验质量控制技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.