

• 质控与标规 •

临床实验室定量测定室内质控界限设定的讨论

冯志刚,刘肖瑛,林佩娜,黄明兰,徐名烤
(东莞康华医院检验科,广东东莞 523080)

摘要:目的 讨论临床实验室定量测定室内统计质量控制程序中质控图控制界限的设定问题。方法 使用 SPSS14.0 统计软件对血清清蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)3 个项目每月质控数据作正态性检验并与累积数作比较。结果 30 组数据中有 18 个正态性检验不符合,30 组均数 t 检验有 20 组差异具有统计学意义($P<0.05$),因此短期内计算出的均数和标准差不能直接应用为质控图的控制限。结论 临床实验室定量检测室内质量控制图控制限的设定应当按照 CLSI 的 C24-A3 文件指导,使用稳定时期大量质控数据得到的标准差估计值或 6 个月累积值作为新批号的标准差,并定期评估。

关键词:定量检测; 室内质控; 界限设定
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.042 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2014)20-2718-03

Discussion on setting control limit of internal quality control in clinical laboratory quantitative measurement
Feng Zhigang, Liu Xiaoying, Lin Peina, Huang Minglan, Xu Mingkao
(Department of Clinical Laboratory, Dongguan Kanghua Hospital, Dongguan, Guangdong 523080, China)

Abstract: **Objective** To discuss the setting problem of control limit for quality control chart during the statistical quality control procedure of clinical laboratory quantitative measurement. **Methods** The normality test of the monthly quality control data for 3 items of albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT) and creatinine (Cr) was performed by using the SPSS 14.0 statistical software and which was compared with the cumulated data. **Results** Among 30 groups of data, the normality test was inconformity in 18 groups, among 30 groups of mean t test, the differences in 20 groups showed statistical significance ($P<0.05$). Therefore, the calculated means and standard deviation (SD) in short term could not be directly set as the control limit of the quality control chart. **Conclusion** Setting the control limit of internal quality control in clinical laboratory quantitative measurement should be according to the guidance of C24-A3 document in CLSI. The SD estimated value obtained from large amount stable quality control data or the 6-month cumulative values is recommended to be used as SD of the new batch number, which should be regularly assessed.

Key words: quantitative measurement; internal quality control; limit setting

室内质量控制是临床实验室质量体系的重要内容,国内外的多个指南文件对其给出详尽指导^[1-3]。它们均以正态分布为理论基础,并将控制图作为核心工具,而控制限的确定在临床实验室质量标准和检验技术水平不断发展及相互适应的过程中几经变迁^[4]。本文以具体的数据讨论了实际工作中的质控界限确定的问题。

1 材料与方法

1.1 材料 Siemens 公司 ADVIA 2400 全自动生化分析仪,产品注册号为国食药监械(进)字 2012 第 2400587 号。Siemens 公司肌酐(Cr)测定试剂盒(苦味酸法)、血清蛋白(ALB)测定试剂盒(溴甲酚绿法)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)测定试剂盒(速率法),产品注册号分别为国食药监械(进)字 2012 第 2400720 号、2010 第 2400198 号、2010 第 2402928 号。Siemens 公司 ADVIA 生化分析仪配套生化校准液,产品注册号国食药监械(进)字 2013 第 2400793 号。质控品为 Randox 公司 Human Assayed Multi-Sera Level 2 和 3,批号分别为 736UN 和 506UE,产品注册号分别为国食药监械(进)字 2009 第 2401838 号和 2009 第 2401837 号。

1.2 方法 按照《全国临床检验操作规程》第 3 版和 GB/T 20468-2006《临床实验室定量测定室内质量控制指南》建立室

内质量控制程序,从 2012 年 8 月至 2013 年 1 月,每日两水平一次质控,选择 12 s 警告规则,13 s、22 s 失控规则,统计当月样本均值和标准差,计算变异系数(CV);将每月的数据与之前数据累积合并计算均值和标准差作为下月的质控品靶值和标准差。

1.3 统计学处理 使用 SPSS14.0 统计软件进行数据处理和分析。对当月和累积的数据进行两样本均数 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。利用 Excel 函数计算假失控概率(即 I 类错误)分别为 0.10、0.050、0.010、0.003、0.002 时,对应正态分布, t 分布($n=20$)的概率密度为 90%、95%、99%、99.7%、99.8% 时的分布区间。以 1/3EQA 作为质量目标来评价 ALB、ALT、Cr 的精密度,以 EQA 标准为允许总误差,分别以国家卫计委临检中心常规化学室间质评结果、酶学正确度验证结果和小分子代谢物正确度验证结果评估偏倚,利用 6 σ 质量管理评价 ALB、ALT、Cr 检测系统性能。

2 结 果

2.1 ADVIA 2400 配套检测系统 ALB、ALT、Cr 3 个项目室内质控数据分析 使用 t 检验进行的 30 组均数比较中有 20 组差异具有统计学意义($P<0.05$),说明是来自不同总体的样本,其集中趋势和分散趋势指标不同,不宜作为相应质量控制

图表的靶值和控制限,见表 1。

2.2 ALB、ALT、Cr 质控数据正态性 Shapiro-Wilk 检验结果 36个样本中有 18 个非正态分布,原因为 30 个数据仍然为小样本,表现为 *t* 分布而非正态分布。

2.3 正态分布和 *t* 分布的相互关系 I 类错误水平 0.10、0.05、0.01、0.003、0.002 对应正态分布区间分别为 1.281、1.645、2.326、2.748、2.878;对应 *t* 分布区间(*n*=20)分别为 1.729、2.093、2.861、3.401、3.579。可见,相同水平下,*t* 分布的区间比正态分布更广,如果以 *t* 分布为数理统计质量控制的基础,Levey-Jennings 图上应当使用比目前所用的 2 *s*、3 *s* 更宽的控制限。自由度 *v* 趋近无穷时,*t* 分布变成正态分布,见图 1。

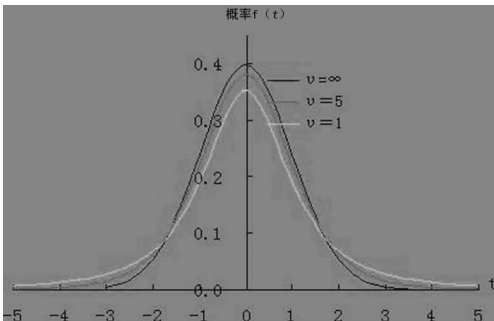


图 1 正态分布的概率密度函数

2.4 2012 年 9 月至 2013 年 1 月的 CV 与 1/3EQA 比较 ALB 质控水平 2 依次为 0.99%、1.14%、1.34%、0.64%、0.82%,水平 3 依次为 1.02%、0.71%、1.01%、0.69%、0.75%,均小于 3.3%;ALT 质控水平 2 依次为 2.78%、2.54%、3.53%、2.15%、3.30%,水平 3 依次为 1.19%、1.08%、1.74%、1.01%、1.78%,均小于 6.7%;Cr 质控水平 2 依次为 3.36%、4.29%、4.93%、4.01%、3.42%,水平 3 依次为 3.57%、2.59%、3.90%、2.51%、2.09%,均小于 5%。可见现有的精密度水平能够较好满足该质量标准。

2.5 6 σ 质量管理评估的 ALB、ALT、Cr 结果 ALB、ALT 检测系统具有“卓越”的性能,可以采用较宽的质量控制规则,而 Cr 需要增加质控水平或测定次数,并采用多规则来密切监测其性能,见表 1。

表 1 ALB、ALT、Cr 检测系统性能 6 σ 质量管理评估结果

项目	TEa (%)	Bias (%)	CV (%)	Sigma (σ)	推荐使用
ALB	10	-1.65	1.08	7.73	<i>n</i> =2 时,3.5SD
ALT	20	1.11	2.08	9.08	<i>n</i> =2 时,3.5SD
Cr	15	2.39	4.19	3.01	<i>n</i> =6 或 8,多规则

3 讨 论

自 1950 年 Levey 和 Jennings 将统计质量控制引入临床实验室以来,临床实验室的质量控制经历 Levey-Jennings 控制技术、Westgard 多规则控制技术和以临床允许误差范围推导质量目标 3 个阶段,不断在成本和质量控制方面持续改进。

在统计质量控制的实践过程中,一些规范的做法逐步为广

大检验工作者所熟知和应用,并且在此过程中发现一些问题^[5]。在新批号质控品靶值和标准差的建立过程中,普遍认识是在 20 d 或更长的时间内新旧批号质控品同时检测,完成至少 20 个数据的累积,统计并剔除超过 3 *s* 的数据,计算出均值和标准差作为暂定中心线和标准差,继而累积 3~5 个月的在控数据同理操作。实际中在高精密的全自动生化分析仪上,很容易出现设定的标准差过小,出现较多的 12 *s* 警告,如果采用多规则的做法,4_{1s}、10_x 的情况出现的频率也不少。这样造成假失控的概率增大,增加了质控的成本,同时也影响日常工作顺利进行。

造成这种现象的原因可以从以下方面来分析。首先,上述作法源于以检验技术实际水平为目标的第二代质量控制技术的历史时期,由于缺乏计算机技术的高效辅助,需要采用 12 *s* 警告的多规则失控来提高工作效率;其次,Westgard 多规则奠定在正态分布的理论基础上^[6]。正态分布是统计学中很重要的一个概率分布,是抽样和抽样分布的理论基础,*t* 分布、 χ^2 分布、*F* 分布,甚至二项分布和泊松分布的极限也是正态分布。质量控制中均值和标准差的确定,分别对应样本均值和方差的抽样分布。当总体服从正态分布 *N*(μ , σ^2) 时,来自该总体的所有容量为 *n* 的样本的均值也服从正态分布(μ , σ^2/n)。样本方差的分布,则比值 *s*²/ σ^2 的抽样分布服从自由度为(*n*-1)的 χ^2 分布^[7]。据此理论,利用 20 个或者短期累积的数据来估计总体的参数,如本文中所反映出的问题,会存在属于 *t* 分布而非正态分布的情况,随之带来概率密度分布区间的差异,在结合 I 类错误水平来确定控制限时会造成差异。统计学上通常引入样本均值的抽样标准误($\sigma\bar{x}=\sigma/\sqrt{n}$)来解决这一问题^[7]。实际上检测系统中的仪器、校准、试剂等重要因素的不确定,分布类型通常无法估计,导致建立数学模型是个复杂的问题。因此短期内质控数据不能涵盖检测系统的大部分变异因素并体现方法学指标的长期特征。

CLSI 在其指南文件 C24-A3 中提出相应的解决原则,控制限通常基于包含了稳定的检测系统运行中所有变异来源的总的标准差。在新批号均值的建立过程,需要新旧批号同时检测,理想情况时在至少 20 d 内至少做 20 瓶获得所需数据,也可在 5 d 内,每天最多检测 4 次来获得。对新批号标准差的确定,文件推荐的做法是若在相当长的时间内操作稳定,有大量质控数据,则由此确定的标准差估计值可用于新批号,但对标准差估计值应定期重新评估。其次可选的做法是若无较好的资料,则应重新做评估,最好是在 20 d 得到至少 20 个数据。在以后能有较长的稳定操作的数据时,计算的估计值更好,用其替代前者。由每个月质控数据对标准差的估计(对均值亦有一定的影响)常由于检测数量局限的固有困难,造成月与月之间的变异较大。例如:由 20 个检测数估计标准差,它和标准差真值间的差异可达 30%;由 100 个检测数估计标准差,估计值和真值的差异大于 10%。较好的估计是将较短周期内的质控数据累积起来。要注意的是作为每个月周期的均值没有持续下降或上升的改变。

在临床实验室管理日趋规范化、体系化的今天^[8],已经有一些将质量标准与质量目标相结合从而更加科学合理的确定质量控制程序的做法^[9],近来,临床实验室风(下转第 2822 页)

会对塑料有一定的降解作用^[8-9],可能会令含有 PVC 成分的贮存袋释出有害物质邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(DEHP),因而生产厂家要求贮存袋内 DMSO 的浓度不能超过 20%。鉴于 DMSO 会对塑料的降解作用,用户在测试过程中,一定要加入 DMSO 来测试,研究者是按 10 % 的 DMSO 使用常规来进行测试。

此次启用新冷冻贮存袋的原因是 Baxter 公司停产 Cryocyte 冷冻贮存袋,需要选用其他品牌的冷冻贮存袋。经过实验室正确度试验,新型号的冷冻袋在材质、工艺、规格、性能效果上与原来的 Baxter 公司的产品基本一致,符合本脐带血库现行的标准操作程序要求。

参考文献

[1] Pomper GJ, Wilson E, Isom S, et al. A validation study of new cryopreservation bags for implementation in a blood and marrow transplant laboratory[J]. Transfusion, 2011, 51(6):1291-1295.

[2] Dijkstra-Tiekstra MJ, Sestroikromo AC, Wildt-Eggen J. Freezing ‘stem cells’ in a bag and tube under various freezing conditions? [J]. Vox Sang, 2012, 102(3):273.

[3] Abbruzzese L, Michieli M, Rupolo M, et al. A new freezing and storage procedure improves safety and viability of haematopoietic stem cells and neutrophil engraftment: a single institution experi-

ence[J]. Vox Sang, 2010, 98(2):172-180.

[4] Rabe F, Kadidlo D, Van Orsow L, et al. Establishment of an unrelated umbilical cord blood bank qualification program; ensuring quality while meeting Food and Drug Administration vendor qualification requirements[J]. Transfusion, 2013, 53(10):2243-2247.

[5] Hmel PJ, Kennedy A, Quiles JG, et al. Physical and thermal properties of blood storage bags; implications for shipping frozen components on dry ice[J]. Transfusion, 2002, 42(7):836-846.

[6] Khuu HM, Cowley H, David-Ocampo V, et al. Catastrophic failures of freezing bags for cellular therapy products: description, cause, and Consequences[J]. Cytotherapy, 2002, 4(6):539-549.

[7] Thyagarajan B, Berger M, Sumstad D, et al. Loss of integrity of umbilical cord blood unit freezing bags; description and Consequences[J]. Transfusion, 2008, 48(6):1138-1142.

[8] Laura C, Susan B, Bas-Davis S, et al. Development and Implementation of a Computerized System for Collection, Processing, and Administration of Cellular Therapy Products [J]. J Oncol Prac, 2012, 8(5):262-266.

[9] 贾国荣. 二甲基亚砜临床应用的安全性国内外研究现状[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(11):1284-1286.

(收稿日期:2014-05-11)

(上接第 2819 页)

险管理的兴起将人们的观念又向前推进了一步^[10-11],其前提是识别和分类风险,统计技术在制定相应的质量控制计划中也将发挥不可或缺的重要作用。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部医政司编. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006.

[2] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会. GB/T 20468 临床实验室定量测定室内质量控制指南 [M]. 秦皇岛:中国标准出版社,2006.

[3] Clinical Laboratory Standards Institute. C24-A3 Statistical quality control for quantitative measurement procedures; principles and definitions; approved guideline[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2006.

[4] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2003.

[5] Westgard JO. Statistical quality control procedures[J]. Clin Lab

Med, 2013, 33(1):111-124.

[6] Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, et al. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry [J]. Clin Chem, 1981, 27(3):493-501.

[7] 王云峰. 统计学原理:理论与方法[M]. 上海:复旦大学出版社, 2010.

[8] 王治国, 居漪, 王薇. 临床检验质量规范[J]. 检验医学, 2012, 27(12):984-988.

[9] 何法霖, 王薇, 钟堃, 等. 临床血液学检验项目质量规范的研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(18):2302.

[10] Westgard S. Prioritizing risk analysis quality control plans based on Sigma-metrics[J]. Clin Lab Med, 2013, 33(1):41-53.

[11] Westgard JO. Perspectives on quality control, risk management, and analytical quality management [J]. Clin Lab Med, 2013, 33(1):1-14.

(收稿日期:2014-05-14)

统计资料类型

统计资料共有三种类型:计量资料、计数资料和等级资料。按变量值性质可将统计资料分为定量资料和定性资料。

定量资料又称计量资料,指通过度量衡的方法,测量每一个观察单位的某项研究指标的量的大小,得到的一系列数据资料,其特点为具有度量衡单位、多为连续性资料、可通过测量得到,如身高、红细胞计数、某一物质在人体内的浓度等有一定单位的资料。

定性资料分为计数资料和等级资料。计数资料为将全体观测单位(受试对象)按某种性质或特征分组,然后分别清点各组观察单位(受试对象)的个数,其特点是没有度量衡单位,多为间断性资料,如某研究根据患者性别将受试对象分为男性组和女性组,男性组有 72 例,女性组有 70 例,即为计数资料。等级资料是介于计量资料和计数资料之间的一种资料,可通过半定量的方法测量,其特点是每一个观察单位(受试对象)没有确切值,各组之间仅有性质上的差别或程度上的不同,如根据某种药物的治疗效果,将患者分为治愈、好转、无效或死亡。