

• 论 著 •

应用 6 $\sigma$  质量管理理论评价肿瘤标志物性能及质控方案选择\*陈先恋<sup>1</sup>, 何月娟<sup>2</sup>, 鄢仁晴<sup>1 $\Delta$</sup> , 韩妮薇<sup>1</sup>, 杜文胜<sup>1</sup>

(遵义医学院附属医院: 1. 检验科; 2. 呼吸医学研究室, 贵州遵义 563002)

**摘要:**目的 采用六西格玛(6 $\sigma$ )质量管理理论评价肿瘤标志物性能及选择合适的质控方案。方法 收集实验室 2015 年 6~12 月血清甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原(CA)125、CA199、癌胚抗原(CEA)、铁蛋白(FER)、游离前列腺特异抗原(FPSA)和总前列腺特异抗原(TPSA)的室内质控数据和卫生和计划生育委员会临床检验中心室间质评数据, 计算不精密度(CV%), 不准确度(Bias%)和 $\sigma$ 值,  $\sigma = (TEa\% - Bias\%) / \text{变异系数}(CV)$ , 质量目标为临床化学和分子病理学协会提供的生物学变异确定的“合适”和“理想”TEa。对于没有达到 6 $\sigma$  水平的单个项目计算 QGI, 查找原因和需改进内容。依据质控软件 QCeasy 对未达到 6 $\sigma$  质量水平项目计算质量水平, 可确定选用合适的质控规则及质控品水平的数量。结果 依据生物学变异确定的“合适”TEa 时, CA199、CA125、TPSA、AFP 各水平 $\sigma$ 值大于 4, FPSA 在两个水平水平 $\sigma$ 值大于 4, CEA 在两个水平 $\sigma$ 值大于 3。生物学变异确定的“理想”TEa 时, CA199、CA125 各水平 $\sigma$ 值大于 4, CEA、AFP 在两个水平 $\sigma$ 值大于 3。QGI 质控方案显示大多数项目需优先改进精密度, AFP、CEA 还需改进准确度。AFP、CEA、FER、CA199、FPSA 质量水平达到 2~3 $\sigma$ , 如果要求大于 4 $\sigma$ , 依据 QCeasy 提供方案可选用  $1_{3s}/2_{2s}/R_{1s}/8_X/4_{1s}$  等质控规则, AFP、CEA、FER 质控品需 4 个水平, CA199、FPSA 质控品需 2 个水平。结论 6 $\sigma$  质量管理理论及方法可以帮助管理人员了解该实验室检验项目的质量水平, 提供改进方案, 同时 6 $\sigma$  质量目标还可以约束现行的 Westgard 质控规则, 降低假失控概率。

关键词: 六西格玛; 生物学变异; 允许总误差; 质控规则

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.12.006

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)12-1607-03

## Apply 6 sigma quality management theory to evaluate tumor marker's performance and choose quality control project\*

CHEN Xianlian<sup>1</sup>, HE Yuejuan<sup>2</sup>, YAN Renqing<sup>1 $\Delta$</sup> , HAN Niwei<sup>1</sup>, DU Wensheng<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. The Respiratory Medicine Research Laboratory, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China)

**Abstract:** Objective Apply 6 sigma quality management theory to evaluate tumor marker's performance and choose quality control project. **Methods** To collect our laboratory inner quality control data and health department external quality control data of AFP, CA125, CA199, CEA, FER, FPSA and TPSA in second half 2015. To calculate CV%, Bias% and  $\sigma$ ,  $\sigma = (TEa\% - Bias\%) / CV$ . Quality targets were "appropriate" and "ideal" TEa providing by clinical chemistry and molecular pathology. To calculate quality goal index(QGI) of under 6 $\sigma$ , find reasons and need improvement projects. To calculate items quality levels by quality control software QCeasy. It could confirm appropriate quality control rules and amounts. **Results** Biological variation to determine the "appropriate" TEa, CA199, CA125, TPSA and AFP all levels of the sigma was greater than 4. FPSA two levels of the sigma was greater than 4. CEA two levels of the sigma is greater than 3. Biological variation to determine the "ideal" TEa, CA199, CA125 all levels of the sigma is greater than 4. CEA, AFP two levels of the sigma was greater than 3. QGI quality control project show majority items need improve degree of precision, AFP, CEA were needed improve degree of accuracy. AFP, CEA, FER's quality levels were 2 $\sigma$  and 3 $\sigma$ . QCeasy provide quality control rules  $1_{3s}/2_{2s}/R_{1s}/8_X/4_{1s}$  could increase 4 $\sigma$ , and quality control need 4 levels. CA199, FPSA quality control need 2 levels. **Conclusion** 6 $\sigma$  quality management theory and method could help manager know laboratory inspection item's quality levels and offer improvement projects. While 6 $\sigma$  quality objectives could also constrain the current Westgard control rules, reduce the false reject probability.

Key words: six sigma; biological variation; allow total overall error; quality control rules

六西格玛(6 $\sigma$ )质量管理是以数据为基础, 顾客为中心的先进质量管理模式, 近年来在国际上发展迅速, 而 6 $\sigma$  质量管理应用于临床检验领域尚处于初级阶段。在 6 $\sigma$  过程质量控制评定中, 一般将 $\sigma$ 水平大于 4 $\sigma$  的性能评定为“优”, 3 $\sigma$ ~4 $\sigma$  为“良”, 2 $\sigma$ ~3 $\sigma$  为“中”, <2 $\sigma$  水平为“差”<sup>[1]</sup>。将 $\sigma$ 水平改进达到 4 $\sigma$  水平以上, 才能满足临床对实验室检验结果的高要求。肿瘤标志物是在肿瘤的发生和增殖过程中, 由肿瘤细胞本身或由机体对肿瘤细胞反应而产生的, 反映肿瘤存在和生长的一类物质, 包括蛋白质、激素、酶、多胺及癌基因等。肿瘤标志物多用于临床

疗效观察, 以及预测肿瘤是否复发或转移, 其检测质量与临床治疗、预后判断密切相关。临床常采用化学发光免疫分析检测肿瘤标志物水平, 室内质量控制可以保证结果准确性和重复性, 选择质控规则和质控物水平是室内质控中的关键步骤。目前, 关于采用 6 $\sigma$  质量管理评价肿瘤标志物性能及质控方案的选择国内报道较少, 笔者对此研究报道如下。

## 1 材料与amp;方法

1.1 仪器与试剂 美国 Beckman DXI800I 全自动化学发光免疫分析仪, 配套试剂及校准品。美国伯乐质控品: 未定值质控

\* 基金项目: 贵州省卫生计生委科学技术基金项目(gzwwkj2014-2-2174)。

作者简介: 陈先恋, 女, 检验技师, 主要从事临床检验技术研究。

 $\Delta$  通讯作者, E-mail: 244300880@qq.com。

血清批号为 54531、54532、54533。

**1.2 评价项目** 评价同时具备卫生和计划生育委员会室内质评和生物学变异数据的项目,包括 7 项检测质保:甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原(CA)125、CA199、癌胚抗原(CEA)、铁蛋白(FER)、游离前列腺特异性抗原(FPSA)、总前列腺特异性抗原(TPSA)。

**1.3 方法**

**1.3.1 计算  $\sigma$  值** 选用西班牙临床化学和分子病理学协会提供的最新扩充生物目标资料的生物变异数据库,其中的生物学变异确定的“合适”及“理想” $TEa$  为质量目标<sup>[2]</sup>,不精密度(CV%)来源于本实验室 2015 年 5~10 月质控品的室内质控累积 CV%,不准确度(Bias%)由本室参与 2015 年卫生和计划生育委员会临床检验中心肿瘤标志物室内质评结果计算平均值。根据 Westgard 等<sup>[1]</sup>提出的多规则程序方法来计算每个项目每个水平的  $\sigma$  值, $\sigma = (TEa\% - Bias\%) / CV\%$ ,每个检验项目质控品有 3 个水平,对应计算每个水平的  $\sigma$  值作为方法评价和设计质控方案的依据。

**1.3.2 计算质量目标指数(QGI)<sup>[3]</sup>** 对于没有达到 6 $\sigma$  水平的单个项目进行计算 QGI,从而查找原因。依据公式  $QGI = Bias\% / (1.5 \times CV\%)$ 。QGI < 0.8,说明导致方法性能不佳的主要原因是精密度超出允许范围,应优先改进精密度;QGI > 1.2,提示方法准确度较差,应优先改进准确度;QGI 为 0.8~1.2,提示准确度和精密度均需改进。

**1.3.3 依据  $\sigma$  值选择质控规则<sup>[4]</sup>** 依据质控软件 QCeasy 对未达到 6 $\sigma$  质量水平的 AFP、CEA、FER、FPSA 等项目计算本科室现行质量水平,按 QCeasy 计算的结果可选用合适的质控

规则及质控品水平的数量。

**2 结 果**

**2.1 生物学变异确定的“合适”及“理想” $TEa$**  根据生物学变异确定的每个项目的“合适”及“理想”的参数  $TEa$  公式:“合适” $TEa = 1.65 \times 0.5 \times CV_{\text{个体内}} + 0.25 [(CV_{\text{个体内}})^2 + (CV_{\text{个体间}})^2]^{1/2}$ ;“理想” $TEa = 1.65 \times 0.25 \times CV_{\text{个体内}} + 0.125 [(CV_{\text{个体内}})^2 + (CV_{\text{个体间}})^2]^{1/2}$  得到结果见表 1。

表 1 生物学变异确定的“合适”及“理想” $TEa$

项目	CV <sub>个体内</sub>	CV <sub>个体间</sub>	“合适” $TEa$	“理想” $TEa$
AFP	12.00	46.00	21.78	10.89
CA125	24.70	54.60	35.36	17.78
CA153	6.10	62.90	20.83	10.41
CA199	16.00	102.00	39.01	24.56
CEA	12.70	55.60	24.73	12.36
FER	14.20	15.00	16.87	8.43
FPSA	18.10	72.40	35.58	16.79
TPSA	18.10	72.40	33.60	16.80

**2.2 分析项目的分析性能** 标本给定靶值为 X,本室测试结果为 Y,做出回归统计分析得到回归方程  $Y = a + bX$ ,再将本室内质控物水平作为 X 代入回归方程计算得到 Y,  $Bias\% = (Y - X) / X \times 100\%$ 。见表 2。

表 2 3 个水平质控物分析性能

项目	回归方程	水平 1			水平 2			水平 3		
		水平	Bias%	CV%	水平	Bias%	CV%	水平	Bias%	CV%
AFP	$Y = 0.9000X - 0.14$	10.10	11.30	5.97	78.50	10.17	6.27	189.00	10.07	6.93
CEA	$Y = 0.9153X + 0.32$	2.70	3.30	7.64	22.40	7.00	8.33	69.20	8.00	6.32
CA199	$Y = 0.9453X + 0.45$	32.70	4.10	5.54	103.00	5.03	6.03	288.00	1.70	6.23
CA125	$Y = 1.0240X - 1.85$	23.90	5.30	5.47	57.50	0.82	4.54	158.00	1.22	4.67
FER	$Y = 0.9670X + 2.03$	29.70	3.50	5.42	220.00	2.30	5.76	490.00	2.88	6.39
TPSA	$Y = 0.9867X + 0.05$	0.08	70.70	0.00	3.00	0.59	5.62	14.60	0.90	4.47
FPSA	$Y = 1.0160X + 0.05$	0.06	95.10	18.33	2.90	20.90	5.93	13.50	2.01	7.69

表 3 水平 1“合适”和“理想” $TEa$  时每个项目  $\sigma$  值及质控方案

项目	$\sigma$ 值		QGI		优先改进	
	合适	理想	合适	理想	合适	理想
AFP	5.6	3.7	1.27	1.27	A	A
CEA	2.7	2.7	0.33	0.33	B	B
CA199	7.8	5.1	—	0.48	—	B
CA125	7.5	4.3	—	0.68	—	B
FER	2.5	1.0	0.40	0.39	B	B
TPSA	6.3	2.9	—	0.01	—	B
FPSA	1.8	0.9	0.00	0.00	B	B

注:CA199、CA125、TPSA 在水平 1 已达到 6 $\sigma$ ,不用再行计算;—表示无数据。

**2.3 不同  $TEa$  计算的  $\sigma$  值** QGI 质控方案及主要存在问题分析见表 3~5。以 A 表示改进方案为准确度,B 表示改进方案为精密度。

**2.4 依据  $\sigma$  值选择质控规则**

**2.4.1 质控品水平 1** AFP、CEA、FER、FPSA 项目在本室现行误差小于 2.0%时,质量水平达到 2~3 $\sigma$ ,如果要求大于 4 $\sigma$ ,误差小于 2.0%,依据 QCeasy 提供方案可选用  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/8_X/4_{1s}$  等质控规则,质控品必须要求 4 个水平。

**2.4.2 质控品水平 2** AFP、CEA、FER 项目本科室现行误差小于 2.0%时质量水平达到 2~3 $\sigma$ ,如果要求大于 4 $\sigma$ ,误差小于 2.0%,依据 QCeasy 提供方案可选用  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/8_X/4_{1s}$  等质控规则,质控品要求 4 个水平。FPSA 本科室现行质量水平达到 2~3 $\sigma$ ,误差大于 3.0%,如果要求达到大于 4 $\sigma$ ,误差小于 2.0%,依据 QCeasy 提供方案可选用  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/8_X/4_{1s}$  等质控规则,质控品要求 2 个水平。

**2.4.3 质控品水平 3** AFP、CEA、FER 项目本科室现行误差小于 2.0% 时质量水平达到 2~3 $\sigma$ , 如果要求大于 4 $\sigma$ , 且误差小于 2.0%, 依据 QCeasy 提供方案可选用  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/8_X/4_{1s}$  等质控规则, 质控品要求 4 个水平。CA199、FPSA 本科室现行质量水平达到 2~3 $\sigma$ , 误差大于 3.0%, 如果要求达到大于 4 $\sigma$ , 误差小于 2.0%, 依据 QCeasy 提供方案可选用  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/8_X/4_{1s}$  等质控规则, 质控品要求 2 个水平。

**表 4 水平 2“合适”和“理想”TEa 时每个项目  $\sigma$  值及质控方案**

项目	$\sigma$ 值		QGI		优先改进	
	合适	理想	合适	理想	合适	理想
AFP	5.1	3.5	1.07	1.07	A+B	A+B
CEA	3.8	3.8	0.56	0.55	B	B
CA199	7.3	4.9	—	0.55	—	B
CA125	7.9	4.1	—	0.13	—	B
FER	3.4	1.9	0.28	0.28	B	B
TPSA	8.2	3.9	—	0.15	—	B
FPSA	5.1	2.3	0.35	0.35	B	B

注: CA199、CA125、TPSA 在水平 2 已达到 6 $\sigma$ , 不用再行计算; —表示无数据。

**表 5 水平 3“合适”和“理想”TEa 时每个项目  $\sigma$  值及质控方案项目**

项目	$\sigma$ 值		QGI		优先改进	
	合适	理想	合适	理想	合适	理想
AFP	4.3	2.0	0.57	0.57	B	B
CEA	5.6	3.7	1.15	1.15	A+B	A+B
CA199	6.9	4.6	—	0.47	—	B
CA125	7.7	3.9	—	0.06	—	B
FER	2.7	1.3	0.01	0.01	B	B
FPSA	4.1	1.9	0.16	0.17	—	B

注: —表示无数据。

### 3 讨论

临床实验室室内质量控制体系通常采用功效函数图法和 OPSpecs 图法作为评价室内质量控制有效性的方法<sup>[5]</sup>。而 6 $\sigma$  质量管理理论不仅可以评价方法性能, 还能指导质量改进, 即可根据  $\sigma$  水平选择合理的质控规则, 又可评价其质量控制方法的性能特征<sup>[6]</sup>。QGI 值应用于指导实验室决策优先改进精密度或者准确度, 从客观上为实验室提供改进的方向, 实验室可以通过统计学质量控制和非统计学质量控制两个方向进行全面的质量管理<sup>[7]</sup>。

6 $\sigma$  质量管理可以对每个环节作出定量的评价, 并提供统一而简单的评价标准, 便于实验室客观准确地定位自身的质量水平, 发现问题, 制订解决方案, 实现质量改进<sup>[8-9]</sup>。用 6 $\sigma$  理论来评价检验质量, 可以克服传统评价方法中以百分数表示缺乏统一判断标准的不足之处, 其评价方法简便、直观, 是行之有效的现代临床实验室检验管理手段。

从本实验可以看出, 由生物变异确定的“合适”TEa 来计算  $\sigma$  值时, 从表 3~5 总结得出 CA199、CA125、TPSA 3 个项目的  $\sigma \geq 6$ , 说明检验性能良好, 不需要改进。而 AFP、CEA、

FER、FPSA 都未达到。为了解导致性能不佳的原因, 如 FER  $\sigma$  水平停留在较低的水平, 本研究采用计算 QGI 的方法选择质量改进方案, 采用相应的质控规则即可。对于  $\sigma < 6$  者来看, 可以采用 QGI 值来分析检验性能不佳的主要原因, 其中 AFP、CEA 需要改进精密度和准确度。通过仪器校准来纠正或者减小系统误差提高精密度, 严格执行 ISO15189 的质量体系, 实行周期性的校准、试剂或者质控品更换后的校准。依据 TPI 评定方法评定 Beckman DXI800I 化学发光免疫分析仪中 AFP、CEA、FER、FPSA 的精密度, 可以不断地完善检测体系, 改进检验技术, 提高仪器的精密度。通过科室质控软件 QCeasy 提供质控方案, 对于 AFP、CEA、FER、FPSA 结合本科室的质控规则( $1_{3s}$ 、 $2_{2s}$ 、 $10_X$  等规则), 可以增加  $R_{4s}$  规则反映随机误差, 也可以增加一个质控品水平来提高仪器的质量监测能力。

临床实验室引进 6 $\sigma$  质量管理理论及方法可以全面提高检验中的质量控制。本次试验评价的 CA199、CA125、TPSA 3 个项目已实现 6 $\sigma$  质量目标, 这并不代表误差不会出现, 应考虑存在随机因素、人为差错、参数设置不当和校准等因素导致的干扰。当  $\sigma$  值已经达到 6 或者 6 以上, 失控经常是由于假失控所致, 并不是真正的系统差错。

综上所述, 依据 6 $\sigma$  质控理论计算提出改进的精密度或准确度等措施对提高肿瘤标志物检测准确性具有重要意义; 同时 6 $\sigma$  质量目标还可以约束现行的 Westgard 质控规则, 降低假失控概率。

### 参考文献

- [1] Westgard JO, Westgard SA. The quality of laboratory testing today: an assessment of sigma metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance [J]. Am J Clin Pathol, 2006, 125(3): 3432354.
- [2] Nevalainen D, Berte L, Kraft C, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(4): 516.
- [3] Fraser CG. Biological variation: from principles [M]. AACC Press; Washington DC, 2001.
- [4] 刘忠民, 高月亭, 肖洪广, 等. 6 $\sigma$  质量管理方法在临床实验室质量控制中的应用研究[J]. 检验医学, 2010, 25(3): 224-227.
- [5] 黄国清, 李如凯, 周美容. Westgard 质控选择表格在临床生化检验室内质控的应用[J]. 重庆医学, 2010, 39(7): 870.
- [6] 吴学兵, 居漪, 孙文化, 等. 用 6 $\sigma$  质量管理理论评价糖化血红蛋白 A1c 指标的检测性能[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(6): 416-417.
- [7] 徐国宾. 也谈临床检验测量的不确定度[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(9): 641-642.
- [8] 张莉, 张健, 陆银华. 不同允许总误差在肿瘤标志物检测性能评价与质量控制规则选择中的应用[J]. 检验医学, 2010, 25(5): 382-384.
- [9] Coskun A. Six sigma and calculated laboratory tests[J]. Clin Chem, 2006, 52(4): 770-771.