

• 论 著 •

ISO 15189 血细胞分析仪室内质控管理体系的建立*

王 琳, 张丽霞[△], 刘 健, 高 丽, 徐 建, 潘世扬
(南京医科大学第一附属医院检验学部, 南京 210029)

摘 要:目的 为提高实验室全血细胞分析结果的准确性和可靠性, 根据 ISO 15189:2012 的相关规定, 建立一套适宜的血细胞分析仪室内质控体系。方法 使用仪器配套的高、中和低 3 种水平质控品对全血细胞常规分析 22 个项目进行检测, 绘制 Levey-Jennings 控制图, 每月或每批次对质控数据进行分析与评估。结果 建立了一套适宜的室内质控管理体系, 包括质量目标的设立、新质控靶值和标准差的设定和质控规则的选择等。新批号质控设定靶值时, MCV、HCT 和 MCHC 应采用至少 20 个值的均值, 而其余项目可以采用 10 个值的均值; 同一项目不同水平和不同品牌以及相同品牌不同仪器之间, 某些项目 CV 值也存在差异, 因此应根据不同水平、不同仪器设立相应的质量目标以及新批号的 SD 值。MCV、HCT 和 MCHC 根据质控品特点, 质控图存在漂移现象, 因此采用 1_{3s} 和 2_{2s} 规则, 其余项目则采用 1_{3s} 、 2_{2s} 和 $10x$ 规则。结论 在符合 ISO15189 相关规定的基础上, 结合本实验室的实际情况, 建立了一套适宜的室内质控管理体系。

关键词:血液分析仪; 室内质控; ISO15189

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0883-04

Establishment of internal quality control system for automated hematology analyzer according to ISO15189*

Wang Lin, Zhang Lixia[△], Liu Jian, Gao Li, Xu Jian, Pan Shiyang
(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Objective To establish a proper internal quality control(QC) system for the automated hematology analyzer according to the corresponding stipulation by ISO15189:2012. **Methods** The high, normal and low levels of controls offered by the instrument were used to detect 22 items in whole blood cells routine analysis, draw the Levey-Jennings chart, analyze and evaluate the quality control data for each month or each batch. **Results** A proper QC system was established, including quality goals setting, new QC target value and standard deviation calculating and the QC rules choosing. In setting the target value for new batch of control, MCV, HCT and MCHC should adopt the mean values of at least 20 values, while other items could adopt the mean values of 10 values; the difference of CV values for some items existed in different QC levels, different brands or different instruments in the same brand. Therefore, the quality goals and standard deviation for new batch should be set according to different levels and different instruments. Due to the QC characteristics and existence of QC chart drift phenomenon, therefore MCV, HCT and MCHC should adopt the 1_{3s} and 2_{2s} rules. For the other items, the 1_{3s} , 2_{2s} and $10x$ rules were adopted. **Conclusion** Under the corresponding stipulations of ISO15189 and by combining with the laboratory practical situation, a set of applicable internal quality control system is established.

Key words: hematology analyzer; quality control; ISO15189

ISO15189 医学实验室认可准则和各个领域的应用说明为实验室质量管理提供了重要依据。相比旧版, 新版(ISO15189:2012)部分内容发生变化, 本文依据新版相关规定, 结合本实验室实际工作情况, 探讨如何通过血常规质量目标的设立、新质控靶值和标准差的设定以及质控规则的选择等, 来建立一套适宜的血细胞分析仪室内质控管理体系。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器及试剂 Sysmex XE-2100、Sysmex XT-4000i 和 Beckman Coulter LH750 全自动血细胞分析仪及相应的配套试剂。

1.1.2 质控品 Sysmex 和 Beckman Coulter 提供的仪器配套

质控品, 包含高、中和低 3 个水平。

1.2 方法

1.2.1 仪器状态 4 台全自动血液分析仪按照 ISO15189 相关规定定期完成仪器校准、性能验证和仪器比对等工作, 并做好日常维护保养以保证仪器处于良好状态。

1.2.2 室内质控检测 每日至少检测 1 次室内质控, 高、中、低 3 个水平, 包含常规分析 22 个项目。检测前将质控品从冷藏冰箱($2\sim 8\text{ }^{\circ}\text{C}$)中取出, 室温下回温 15 min, 按要求充分轻轻混匀。

1.3 靶值及标准差的设定

1.3.1 暂定靶值及标准差设定 与旧批号平行, 每天不同时间段, 每水平质控品各取 1 瓶, 至少 3 d, 检测 10 次。对数据进

* 基金项目:江苏省实验诊断学重点实验室(No. XK201114)。 作者简介:王琳,女,技师,主要从事临床基础检验研究。 [△] 通讯作者, E-mail:ssrwater@126.com。

行异常值检验,如果发现异常值,需重新检测以补足 10 个数据。以此 10 个数据的平均数作为新批号质控品的暂定靶值,靶值应落在厂商提供的范围内,并根据实验室过去半年的 CV 值以及本实验室制定的质量目标,选择本实验室适宜的 CV 值,根据公式:“标准差=本实验室适宜 CV×靶值÷100”计算出暂定标准差。

1.3.2 靶值及标准差的确定 累计 20 个质控结果,重新计算靶值,并根据适宜的 CV 值计算出标准差,以此作为该批号质控品的最终设定靶值和标准差。

1.3.3 本实验室适宜 CV 值的选择

1.3.3.1 加权平均 CV 的使用 根据不同水平质控品,分别计算之前 6 个月该水平所有批号的 CV 累计值即加权平均 CV%,计算式为:加权平均 CV%^[1-3]=(*n*₁×CV₁+*n*₂×CV₂+*n*₃×CV₃+*n*₄×CV₄+*n*₅×CV₅+*n*₆×CV₆)÷(*n*₁+*n*₂+*n*₃+*n*₄+*n*₅+*n*₆),*n* 为每批的质控次数,其中也包括失控的次数。

1.3.3.2 最大 CV 的使用 根据各个项目特点,选择前半年所有 CV 值中最大 CV 值作为适宜 CV 值。

1.4 质控分析 检测完绘制 Levey-Jennings 控制图,按月或者批号打印质控图并进行质控分析,统计 CV 值。

1.5 室内质控规则的选定 根据 ISO15189:2012 规定,应至少采用 1_{3s} 和 2_{2s} 规则。根据实验室质控情况,对于 MCV、HCT 和 MCHC 项目采用 1_{3s} 和 2_{2s} 规则,其他项目则加 10x 规则。

1.6 质量目标的设定 本实验室血液常规分析 22 个项目,CLIA'88 实验室法规涵盖的项目主要有 WBC、RBC、HGB、HCT、MCV、MCH、MCHC 和 PLT。此类项目室内质控目标均设为 CV≤1/3 Tea。其余项目室内质控目标则根据本实验

室实际工作中室内质控数据累计统计,并根据不同仪器,采用适宜的质量目标。

1.7 统计学处理 通过实验室信息系统得到 Levey-Jennings 控制图,并得到平均值、标准差和 CV 值等。

1.8 相关依据

1.8.1 ISO15189:2012《医学实验室质量和能力的认可准则》。

1.8.2 《医学实验室质量和能力认可准则在临床血液学检验领域的应用说明》(CNAS-CL43:2012)。

1.8.3 《临床实验室定量测定室内质量控制指南》(GB/T 20468-2006)。

1.8.4 《临床血液学检验常规项目分析质量要求》(WS/T406-2012)。

1.8.5 美国临床实验室改进修正法案 CLIA 88 能力验证计划。

2 结 果

2.1 靶值的设定 新批号质控设定靶值时,笔者多次将不同水平 10 个值、20 个值和一个批号或者 1 个月所有值的实际均值进行了比较分析,见表 1,发现无论是 Beckman Coulter 还是 Sysmex,MCV 的 10 个值计算的均值和 20 个值计算出的均值以及实际均值相差较大,总是低于后两者。而 Beckman Coulter 的 HCT 和 MCHC 也存在差异(MCHC 前者高于后者),但差异低于 MCV。这 3 个项目如果采用 10 个数值的均值作为靶值,会在后期造成质控图的明显漂移,出现假失控。相比于这几项,其余项目则相差不大。因此认为在设定靶值时,MCV、HCT 和 MCHC 采用至少 20 个值的均值作为靶值比较合适,而其余可以采用 10 个值作为设定靶值。

表 1 某批次部分 3 种不同水平不同质控数量数据的平均值计算

项目	WBC(×10 ⁹ /L)			RBC(×10 ¹² /L)			HGB(g/L)			HCT			MCV (fL)			MCH (pg)			MCHC(g/L)			PLT(×10 ⁹ /L)		
		B	S		B	S		B	S		B	S		B	S		B	S		B	S			
1	a	3.6	2.9	1.87	2.29		51	58	14.8	17.1		78.7	75.0		27.4	25.1		348	335		70	59		
	b	3.6	2.9	1.87	2.29		51	58	15.0	17.2		79.3	75.2		27.4	25.2		346	334		70	60		
	c	3.6	2.9	1.86	2.29		52	58	15.0	17.2		80.4	75.3		27.6	25.2		343	334		70	60		
2	a	19.7	7.0	4.17	4.34		129	125	37.0	36.1		88.9	83.1		30.9	28.9		348	347		408	226		
	b	19.6	7.0	4.17	4.34		129	125	37.4	36.2		89.7	83.4		30.9	28.9		345	346		404	226		
	c	19.5	7.0	4.15	4.35		129	125	37.9	36.3		91.4	83.6		31.1	28.9		340	345		397	227		
3	a	9.0	18.0	5.37	5.29		161	167	48.0	47.1		89.2	89.1		30.0	31.7		336	355		208	531		
	b	9.0	17.9	5.37	5.29		161	168	48.2	47.3		89.9	89.5		30.1	31.8		334	355		208	532		
	c	9.0	17.9	5.35	5.28		161	168	49.0	47.3		91.5	89.6		30.2	31.8		330	355		208	531		

1~3 代表不同水平质控;a、b 和 c 分别代表 10 个数据和 20 个数据、当批次或者当月实际均值;B 和 S 分别代表 Beckman Coulter 和 Sysmex 品牌质控。

表 2 2014 年下半年部分项目累计 CV 值一览表

项目	XT-4000i			XE-2100			LH750		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
WBC	3.01	1.79	1.73	2.47	1.62	1.48	2.60	1.47	1.25
RBC	0.94	0.90	0.70	0.67	0.64	0.58	0.77	0.67	0.66
HCT	1.08	0.95	0.80	0.91	0.91	0.83	1.22	1.19	1.27

续表 2 2014 年下半年部分项目累计 CV 值一览表

项目	XT-4000i			XE-2100			LH750		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
MCV	0.96	0.92	0.63	0.66	0.62	0.60	0.92	0.83	0.86
HGB	0.95	0.58	0.60	0.74	0.59	0.66	1.34	0.55	0.55
MCH	1.26	1.12	0.93	0.95	0.74	0.68	1.29	0.86	0.78
MCHC	1.48	1.16	1.04	1.09	0.83	0.86	1.70	1.10	1.33
PLT	4.38	2.30	1.66	3.14	1.83	1.11	2.19	2.11	1.69
N%	2.80	2.14	2.01	2.62	2.10	2.06	2.14	1.29	1.24
E%	7.44	7.15	7.27	8.00	7.85	6.94	7.98	8.02	7.05
B%	2.30	1.44	0.85	2.91	1.78	2.01	40.43	31.66	35.75
M%	8.21	7.63	9.61	9.29	8.85	14.74	6.59	4.31	3.37
L%	3.01	2.28	2.83	2.81	2.45	3.16	1.88	2.58	3.64

1~3 代表不同水平质控。

2.2 CV 值分析 对 22 个项目的累计 CV 值分析发现, 累计 CV 值与各项目质控的水平值高低相关, 同一项目不同水平质控品累计 CV 值有差异。不同仪器品牌, 以及相同仪器品牌不同仪器之间, 某些项目累计 CV 值也存在差异, 部分项目累计 CV 值见表 2、图 1。

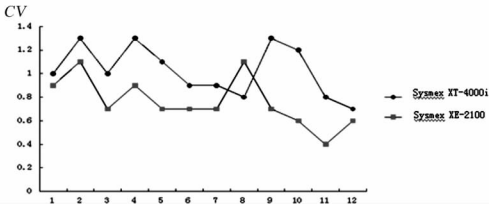
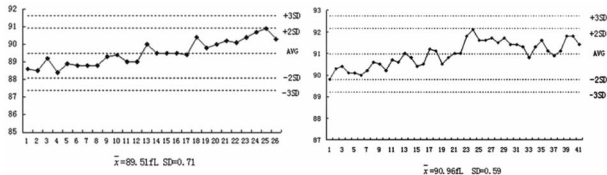


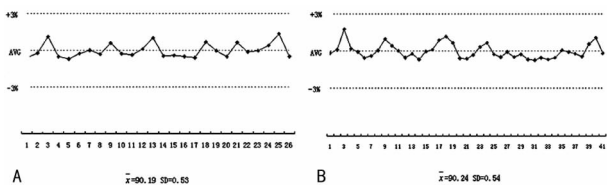
图 1 2014 年 RBC 低值水平 CV 值

2.3 各项指标质控图分析 对本实验室不同仪器的血常规各项指标质控图进行分析, 发现 MCV、HCT 和 MCHC 质控图有漂移趋势。尤其 MCV 值, 其前期和后期值分别在均值下方和上方。其余项目的在控质控数据在均值两侧随机分布。根据 MCV 这个项目的特点, 笔者采用了浮动均值法(X-B 分析法) 作为补充。图 2 为本实验室随机抽取的 Beckman Coulter LH750 与 Sysmex XE-2100 某批次全血质控品 MCV 质控图, 图 3 为相对应的浮动均值法 MCV 质控图。



A: Beckman Coulter LH750; B: Sysmex XE-2100。

图 2 MCV 某批次质控图



A: Beckman Coulter LH750; B: Sysmex XE-2100。

图 3 浮动均值法 MCV 质控图

3 讨 论

血液分析仪检测的室内质控, 新批号质控靶值的设定非常关键, 根据 ISO15189:2012, 应至少采用 3 d 不同时间段 10 个值的均值作为中心线。本实验室对室内质控数据分析发现, 对于 MCV, 如果采用前 3 天 10 个值的均值作为中心线, 有可能造成后期实际均值偏离设定靶值, 出现警告、假失控的概率升高^[4], 这是因为血常规质控品稳定性较差, 开瓶有效期短, 在检测过程中难免会出现因封闭, 冷藏不及时, 导致质控品挥发, 细胞膨胀等情况^[5], 因此引起 MCV 的曲线趋势变化。所以笔者就各类质控品的有效期长短(Beckman Coulter 提供的质控品有效期为 1 个月, Sysmex 提供的质控品有效期为 2 个月) 制定出先以 10 个值为暂定靶值, 再以累计 20 个和 30 个数据为最终设定靶值的方法, 很大程度减小了因质控品性质改变而造成的偏差。而相对于 Sysmex, Beckman Coulter 除了 MCV, 其 HCT 和 MCHC 随着时间的延长, 测定值的差异性也较明显, 因此也采用 20 个值的累计值为最终设定靶值。

根据 ISO15189:2012, 全血细胞计数至少使用 1₃ 和 2₂ 失控规则。笔者经过分析, 根据各个项目的特点, 采用了不同的质控规则。例如 MCV、HCT 和 MCHC 只选用了 1₂ 警告规则、1₃ 和 2₂ 失控规则, 而对于其他项目, 相对稳定, 除了以上规则, 再增加 10x 规则, 用来监测仪器结果是否发生偏移。

MCV 质控图经常会出现随时间推移曲线从下到上的趋势变化, 曲线的漂移导致实际工作中报警和出控概率提高, 但这并不是因为仪器本身准确性出现问题, 所以笔者针对这种现象加用了浮动均值法(X-B 分析法) 进行监测^[6-7], 即每天随机选取 20 份患者血液样本为一组(血液科患者除外, 标本量多的可以多选几组), 计算 MCV 均值, 连续 20 d 以上, 以均值的 3% 为失控线绘制质控图, 结果显示, 即便 MCV 每日质控品检测结果有上漂趋势, 但 X-B 分析法显示正常, 并无出控现象, 很好地补充了全血质控品因本身稳定性差而出现假失控的缺陷。此方法同样用于 HCT 和 MCHC。

根据 ISO15189:2007, 血常规新批号质控 CV 的设定应采用前 3 或 6 个月的累积 CV 即加权平均 CV, 从而得出预设 SD, 而 ISO15189:2012 则未做具体说明。本实验室对累计 CV 值做了统计, 但在新批号设定 CV 值时并没(下转第 889 页)

的判断。

虽然处于 1 个月至 7 岁之间的儿童,性别的特征并不明显,但是性别仍然显著影响一些白细胞参数。甚至有些白细胞参数如 EOS# 在男、女组中,随年龄增长变化的趋势并不相同。很多文献也报道了儿童阶段性别对一些指标具有显著性的影响^[6,10,12]。对于儿童阶段不同性别造成的检测参数的不同原因及结果,需要更多的研究与关注。

在各个生理生化指标剧烈变化的儿童生长阶段,需要收集更为详细的资料,如准确到月的年龄资料、身高、体质量、生长环境、患病史、生长环境、检测方法等,进行更为深入详细的研究,从而科学划分分组,制定合理的正常参考区间,将具有重要的医学价值。

参考文献

[1] 许文荣,丁磊,胡丽华,等. 临床基础检验学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.

[2] 宫春勇,胡坤. 红细胞平均体积在疾病检测与治疗中的临床应用[J]. 医学综述,2007,13(18):1434-1436.

[3] Adeli K,Raizman JE,Chen Y,et al. Complex biological profile of hematologic markers across pediatric,adult,and geriatric ages:establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the canadian health measures survey[J]. Clinical Chemistry,2015,26(3):421-424.

[4] 袁明生,吴起武. 4 536 名健康儿童末梢血血常规参数参考区间的调查分析[J]. 中国妇幼保健,2014,35(4):573-575.

[5] 郑风英. 山东青海玉树籍学生血常规的调查分析[J]. 滨州医学院学报,2014,35(4):297-298.

[6] 郑建新,杨慧,傅启华. 上海市学龄前儿童末梢血血常规的范围调查分析[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(16):2194-2196.

[7] 陈宗波,李国选,周碧芸,等. 佛山市南海区 3~14 岁健康儿童静脉血细胞参数参考范围调查[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(8):1005-1006.

[8] Qiao R,Yang S,Yao B,et al. Complete blood count reference intervals and age-and sex-related trends of North China Han population[J]. Clin Chem Lab Med,2014,52(7):1025-1032.

[9] Colantonio DA,Kyriakopoulou L,Chan MK,et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals;a caliper database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children[J]. Clinical Chemistry,2012,26(2):216-219.

[10] Bailey D,Colantonio D,Kyriakopoulou L,et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood:establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort[J]. Clinical Chemistry,2013,59(9):1393-1405.

[11] 李松涛,唐吟岫,徐静华,等. 南京地区 2~5 岁健康儿童末梢血血常规参考范围调查[J]. 广东医学,2014,(8):1247-1248.

[12] 梁有勇. 8 岁以下儿童末梢血血红蛋白参考范围分析[J]. 中国全科医学,2012,28(15):1744-1745.

(收稿日期:2015-11-18)

(上接第 885 页)

有完全采用累计 CV,而是在不超过本实验室制定的室内质控目标的情况下,采用最适宜的 CV 值,主要根据实际情况包含 6 个月的累计 CV 值和最大 CV 值。从而根据相应公式计算出标准差作为设定标准差。原因为某些项目加权平均 CV 值相比室内质控目标过小,计算出的标准差也相对较小,造成控制限较窄,质控检测时警告和失控的次数变多,给实际工作带来了不必要的麻烦。但如果采用累计最大 CV,既满足了室内质控目标要求,又可以简化计算,减少假失控次数和分析时间。

对于白细胞分类,Beckman Coulter 的嗜碱性粒细胞由于质控品水平含量低的原因,CV 值大,评价价值不大,根据每个月的实际情况采用 SD 值作为质控目标,并且在新批号质控品设定的时候也采用直接设定 SD 的方法。

根据对累计 CV 值的统计,发现 CV 值与项目水平值高低相关,同一项目不同水平质控品累计 CV 值有差异。而不同仪器品牌,以及相同仪器品牌不同仪器之间某些项目累计 CV 值也存在差异。仪器之间因其放置环境、温湿度、维护保养状态、工作量、损耗程度的不同,所以即便是同一批质控品,每台仪器的不精密度也会呈现差异。因此针对这种差异,实际工作中应该根据不同水平和不同仪器设定不同的 CV 值以及相应的质量目标。

本实验室除了按照相关 ISO15189 要求建立自己的室内质控管理体系外,还通过参加 Sysmex 在线质控和采用浮动均值法作为补充^[8-9]。总之,在 ISO15189 血细胞分析仪室内

质控工作中,既要熟读相关规定,也要结合实际情况,建立适合本实验室的管理体系。

参考文献

[1] 肖亚玲,王薇,王治国. ISO15189:2012 与室内质量控制[J]. 临床检验杂志,2014,32(2):124-125.

[2] 胡丽涛,何法霖,王治国,等. 血液分析仪的室内质量控制[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(15):1777-1779.

[3] 董家书,彭华,邹单东,等. 血液细胞分析仪室内质控的范围设定与实践[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(23):3213-3214.

[4] 高淑芳,吴春燕. 血液分析仪全血细胞计数两种室内质控规则的探讨[J]. 临床检验杂志,2009,27(1):74-75.

[5] 李胜发,白垚. 血常规室内质控项目平均红细胞体积的趋势解析[J]. 检验医学与临床,2014,11(22):3228-3229.

[6] 何育才. 血液分析仪的室内质量控制研究[J]. 检验医学与临床,2013,10(4):471-472.

[7] 杨文念,钟金清,孟明. 浮动均值法在血液分析中的应用探讨[J]. 实验与检验医学,2011,29(4):445-447.

[8] 曾素根,李倚,左永太,等. 血细胞分析仪的新型质控模式-在线质控[J]. 华西医学,2007,22(3):581-583.

[9] 金永梅,毛志刚,曾素根,等. Sysmex-XN 系列全自动血细胞分析仪质量监管体系的建立及应用[J]. 华西医学,2014,29(5):875-878.

(收稿日期:2015-11-10)