

六西格玛理论在 4 种胱抑素 C 试剂性能评价中的应用

袁 勇, 孔凡斌, 吴晓明, 李 铮, 陈 琪, 吉 永, 高 辉[△]

(昆明医科大学附属延安医院检验科, 云南昆明 650051)

摘 要: **目的** 测定 4 种胱抑素 C(CysC)试剂的精密度和准确度,并根据六西格玛(σ)参数为新开展项目初步选择合适的检测系统,再对选出的试剂进行全面评价。 **方法** 用患者新鲜混合血清评价 4 种 CysC 试剂(A、B、C、D)的不精密度(CV%),通过测定 2016 年卫计委室间质评 CysC 项目的 5 个标本来评价各试剂盒的偏倚(Bias%),通过卫计委室间质评规定的总允许误差(TEa)计算西格玛值和质量目标指数(QGI),绘制西格玛验证图,对结果进行比较分析。再对西格玛值最高的试剂盒进行线性范围验证、干扰实验、临床可报告范围验证和生物参考区间的验证。 **结果** 4 种 CysC 试剂(A、B、C、D)的不精密度分别是 6.11%、5.39%、3.13%、3.66%,偏倚分别是 4.63%、4.42%、5.38%、1.09%,西格玛水平分别是 4.15 σ 、4.75 σ 、7.87 σ 、7.90 σ ,A、B 试剂盒的 QGI 分别是 0.50、0.55。西格玛验证图得出 A、B 试剂性能为良好水平,C、D 试剂性能为世界一流水平。4 种试剂中,D 试剂的总体性能最好。再对 D 试剂进行线性范围验证、干扰实验、临床可报告范围验证和生物参考区间的验证,结果均符合说明书的申明及临床的需求。 **结论** 西格玛性能验证能直观地反映出不同试剂之间的性能差异,能用于试剂盒的初步筛选。

关键词: 胱抑素 C; 六西格玛; 质量目标指数; 精密度; 偏倚

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.05.021

中图法分类号: R-331; R446.1

文章编号: 1673-4130(2018)05-0591-04

文献标识码: A

The application of the Six Sigma theory in the performance evaluation of the four cystatin C reagents

YUAN Yong, KONG Fanbin, WU Xiaoming, LI Zheng, CHEN Qi, JI Yong, GAO Hui[△]

(Department of Medical Laboratory, the Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650051, China)

Abstract: **Objective** To determine the accuracy and accuracy of 4 cystatin C (CysC) reagents, to initially select a suitable detection system according to the Six Sigma parameters for the new development projects, and to evaluate the selected reagents comprehensively. **Methods** Imprecision (CV%) of 4 kinds of CysC reagents (A, B, C, D) were evaluated with mixed fresh serum of patients, the bias of each kit (Bias%) was evaluated by measuring 5 specimens of the CysC project 2016 Health Planning Commission interventricular quality assessment, the total allowable error (TEa) from Health Planning Commission interventricular quality assessment was used to calculate the Sigma value and quality target index (QGI), sigma verification diagram was rendered, and the results were compared. The linear range verification, interference experiment, clinical reporting range verification and biological reference interval validation were carried out for the highest sigma kit. **Results**

The CV value of four kinds of CysC reagents (A, B, C, D) were 6.11%, 5.39%, 3.13% and 3.66%. The value of bias were 4.63%, 4.42%, 5.38% and 1.09%. The sigma value were 4.15 σ , 4.75 σ , 7.87 σ and 7.90 σ . The quality target index (QGI) of A and B were 0.50 and 0.55, The sigma performance verification diagrams indicated that the reagent A and B were at good performance level and reagent C and D were at the world class level, D was the best one. The linear range validation, interference test, clinical reportable range validation and biological reference interval validation of D reagent were carried out, which all accorded with the declaration and clinical needs of the instructions. **Conclusion** The performance verification of Sigma can directly reflect the difference of performance between different reagents, and can be used for the preliminary screening of the kit.

Key words: cystatin C; six sigma; quality target index; precision; bias

作者简介: 袁勇, 男, 主管检验师, 主要从事检验全面质量控制研究。 [△] 通信作者, E-mail: 1239113289@qq.com。

本文引用格式: 袁勇, 孔凡斌, 吴晓明, 等. 六西格玛理论在 4 种胱抑素 C 试剂性能评价中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 591-594.

随着医学技术的发展,临床对检验项目的需求不断增加,检验科每年都要开展新的检测项目,如何经济快速地从众多试剂产品中选择出性能较好的试剂已成为新项目开展的关键环节。西格玛(σ)为正态分布数据的标准差,达到 6σ 的质量标准说明百万件产品中不合格产品为 3.4 件^[1]。 6σ 度量在评价临床检验项目性能的应用中将检测系统的精密度、准确度结合总允许误差进行量化,能综合地描述检测系统的性能,客观地评价检测性能的水平,结合西格玛验证图就能直观地看出各试剂性能水平,为实验室选择试剂盒提供科学依据^[2]。本研究经过查阅文献^[1,3-6],对 4 种胱抑素 C(CysC)试剂的精密度和正确度进行检测,并结合总允许误差计算 4 种试剂盒的西格玛水平,绘制西格玛验证图,再通过计算质量目标指数分析不准确度的主要来源,比较 4 种试剂盒性能之间的差异。选择出优质的试剂盒后,再对所选择的试剂盒进行全面的性能评价。本方法能快速地在众多试剂盒中选择出目标试剂盒,为开展新项目节约成本,避免所有试剂盒都进行全面评价带来的巨大工作量和资源的浪费。

1 资料与方法

1.1 标本来源 准确度评价标本:卫计委临床检验中心发放的 2016 年 CysC 室间质量评价的 5 份标本。精密度评价标本:患者新鲜混合血清分装 40 份后冰冻保存。

1.2 仪器与试剂 贝克曼 AU5421 全自动生化分析仪。4 种 CysC 试剂(A、B、C、D),其中 A 和 B 为国产试剂盒,C 和 D 为进口试剂盒,4 种试剂均为免疫比浊法。试剂盒配套的校准品和质控品。

1.3 方法

1.3.1 准确度评价 在质控在控的情况下,用 4 种试剂盒测定 5 份标本,重复测定 1 次,取均值,与回报靶值计算 5 个水平的偏差,再计算平均偏差。

1.3.2 精密度评价 分别测定质控品,在控后,批内精密度在 2 h 内用 4 种试剂盒分别重复测定新鲜混合血清 20 次,批间精密度每天用 4 种试剂盒测定新鲜混合血清 1 次,连续测定 20 d,分别计算批内精密度和批间精密度的均值、标准差和变异系数,再计算总精密度的均值、标准差和变异系数。

1.3.3 σ 值和质量目标指数(QGI)的计算 以卫计委室间质评规定的控制范围 $\pm 30\%$ 作为 TEa,用公式 $\sigma = (\text{TEa} - \text{Bias}) / \text{CV}$ ^[2],计算四种试剂的 σ 水平, $\sigma > 6.0$ 说明性能很好, $\sigma < 6.0$ 说明性能需要改进。对 $\sigma < 6.0$ 的项目用公式 $\text{QGI} = \text{Bias} / (1.5 \times \text{CV})$ 来分析性能不佳的原因,若 $\text{QGI} > 1.2$,提示方法性能不佳的主要原因是偏倚较大, $\text{QGI} < 0.8$ 说明精密度较差,若 QGI 介于两者之间说明精密度和正确度均需改进^[7]。

1.3.4 绘制西格玛性能验证图 用 TEa、Bias 和 CV

数值绘制出西格玛性能验证图^[5],得出试剂盒的检测性能水平。

1.3.5 性能验证 对性能最好的 1 种试剂盒进行以下全面评价和验证。

1.3.5.1 线性范围验证 将线性范围上限的高值标本 H 和低值标本 L 按:L、3L+H、2L+2H、L+3H、H 配置成梯度浓度进行测定,结果重复测定 1 次取均值与预期值计算偏差,偏差 $>10\%$ 表明超过线性范围,同时对测定值和预期值进行线性回归,相关系数 $R^2 > 0.95$ 为验证通过^[8]。

1.3.5.2 干扰实验 将高浓度的脂血、溶血和黄疸的标本用生理盐水配置成系列梯度,加入 CysC 后测定对应的三酰甘油、血红蛋白、胆红素、类风湿因子及 CysC,计算 CysC 的回收率,回收率 $<90\%$ 或 $>110\%$ 判断为干扰。

1.3.5.3 临床可报告范围 将高值标本进行稀释,CysC 测定结果与预期值偏差 $<10\%$ 的最大稀释倍数作为最大稀释度,将最大稀释度乘以线性范围得出临床可报告范围(CRR)。

1.3.5.4 参考区间验证 选择 20 份外观正常的无脂血、溶血和黄疸的体检患者血清,测定 CysC 值。试剂盒提供的参考范围为 0.57~1.01 mg/L。超出试剂盒提供参考范围比例 $>20\%$ 为参考区间验证失败,应重新验证或自建参考范围^[9]。

2 结果

2.1 计算偏倚、不精密度、西格玛值 对 4 种试剂盒进行常规偏倚和精密度评价,以卫计委室间质评的控制范围 $\pm 30\%$ 作为 TEa 计算西格玛值,见表 1。4 种方法的西格玛值显示,A 和 B 两种试剂盒的 $\sigma < 6.0$,性能需要改进,C 和 D 两种试剂的 $\sigma > 6.0$,说明性能非常好。

表 1 4 种 CysC 试剂盒的偏倚、不精密度和西格玛值比较

试剂盒名称	Bias(%)	CV(%)	西格玛值
A	4.63	6.11	4.15
B	4.42	5.39	4.75
C	5.38	3.13	7.87
D	1.09	3.66	7.90

2.2 绘制西格玛性能验证图 以偏倚(bias/TEa)为纵坐标,不精密度(CV/TEa)为横坐标绘制出标准化的西格玛性能验证图^[7],4 种试剂盒的标准化性能验证图,见图 1。图中 5 条斜线将整个正方形划分成了 6 个区域,从右上到左下分别是: $\sigma < 2.0$ (不可接受), $2 \leq \sigma < 3$ (欠佳), $3 \leq \sigma < 4$ (临界), $4 \leq \sigma < 5$ (良好), $5 \leq \sigma < 6$ (优秀), $\sigma \geq 6$ (世界一流)。从西格玛验证图上可直观地看出,A 和 B 试剂性能为良好水平,C 和 D 试剂性能为世界一流水平,且 D 试剂最靠近左下角,说明整体性能最佳。

2.3 QGI 的计算 对 $\sigma < 6.0$ 的 2 个试剂盒 A、B 计算 QGI, A 试剂盒为 0.50, B 试剂盒为 0.55。说明 2 种试剂盒性能不佳的主要原因是精密度不好。

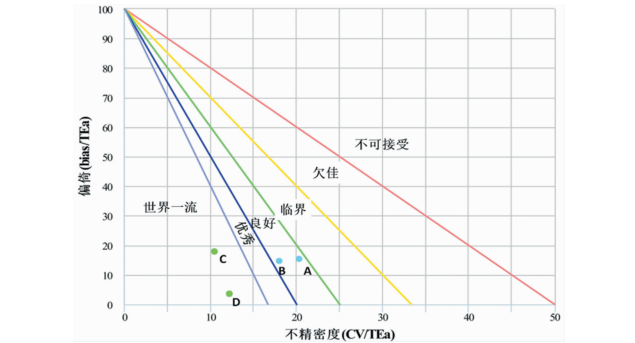


图 1 4 种 CysC 试剂盒的标准化西格玛性能验证图

2.4 试剂盒性能验证结果

2.4.1 线性范围验证 在 0~10 mg/L 范围内验证结果,见表 2,测定结果偏差小于 10%,线性回归相关系数 $R^2 = 0.999\ 6$ ($P < 0.05$),回归方程为 $Y = 0.988\ 4X - 0.039\ 8$,线性范围验证成功。

表 2 CysC 试剂盒 D 线性范围验证结果

测定值(mg/L)	预期值(mg/L)	偏差(%)
0.51	0.50	2.00
3.00	2.875	4.35
5.30	5.25	0.95
7.86	7.625	3.08
10.09	10.000	0.90

2.4.2 干扰实验 三酰甘油浓度在 10.89 mmol/L 以下,总胆红素浓度在 116 μ mol/L 以下,血红蛋白浓度在 5 g/L 以下时,测定结果回收率均 $>90\%$ 或 $<110\%$,符合试剂说明书的申明,见表 3~5。

表 3 三酰甘油干扰实验结果

三酰甘油(mmol/L)	测定值(mg/L)	预期值(mg/L)	回收率(%)
0	1.58	1.60	98.75
2.92	1.59	1.60	99.36
5.82	1.58	1.60	98.75
10.89	1.74	1.60	108.75
21.39	2.03	1.60	126.88

表 4 溶血干扰实验结果

血红蛋白浓度(g/L)	测定值(mg/L)	预期值(mg/L)	回收率(%)
0.10	1.39	1.40	99.29
0.73	1.41	1.40	100.71
1.27	1.37	1.40	97.86
2.48	1.37	1.40	97.86
5.00	1.41	1.40	100.71

2.4.3 临床可报告范围 将一高值标本按比例用生理盐水进行稀释,以偏差小于 10% 的稀释倍数为最大

稀释度,将最大稀释度乘以线性范围的上限得出临床可报告范围,稀释结果见表 6。通过最大稀释度实验得出最大稀释度为 20 倍,临床可报告范围为 0.1~200 mg/L。

表 5 黄疸干扰实验结果

总胆红素浓度(μ mol/L)	测定值(mg/L)	预期值(mg/L)	回收率(%)
0.0	2.62	2.60	100.77
28.8	2.55	2.60	98.08
57.0	2.61	2.60	100.38
87.2	2.72	2.60	104.62
116.0	2.84	2.60	109.23

表 6 最大稀释度实验结果

稀释倍数	稀释后结果(mg/L)	预期值(mg/L)	偏差(%)
1	4.5	4.5	0.00
5	0.91	0.9	1.11
10	0.5	0.47	6.67
15	0.32	0.3	6.67
20	0.25	0.23	8.70
25	0.21	0.18	16.67

2.4.4 参考区间验证 取本院体检者血清 20 例,体检者表观健康,无肝脏、肾脏、心血管等疾病,血尿检验结果正常,标本无脂血、溶血、黄疸,年龄 19~60 岁,平均年龄 35 岁,男 11 例,女 9 例,测定其血清 CysC,验证结果均在说明书给定的参考范围(0.57~1.01 mg/L)之内,其中最大值为 1.01 mg/L,最小值为 0.59 mg/L,均值为 0.78 mg/L,符合率为 100%,可以应用说明书给定的参考区间。

3 讨论

不同试剂由于分析性能的不同,要求达到较低的假失控率(Pfr)和较高的误差检出率(Ped)就要制订不同的质控方案,性能较差的试剂需要增加质控品个数或增加质控测定次数才能达到要求,这将增加日常工作量,同时增加质量控制的成本^[10]。因此,在开展新项目时选择 1 种性能可靠的试剂盒将影响到整个项目是否能成功开展。而如果从试剂盒的精密度、正确度、线性范围、可报告范围、抗干扰实验等方面都进行全面评价,将会浪费许多时间和精力,不但基层医院难以做到,即使是三级医院也较困难。西格玛理论应用于试剂的性能评价正好将精密度、正确度结合总允许误差最终得出一个度量值,并进行分级,结合标准化的西格玛验证图,就能直观地看出各个试剂盒性能的差异。再对西格玛值较高的试剂盒进行后续的评价,能节省很大的精力和成本。本研究方法流程简便易行,不需要复杂的材料准备和较高的技术支持,能科学直观地选出性能水平较好的产品,可以避免由于试剂性能不佳带来的一系列后续问题,为基层医院提供一个模型。

西格玛管理理念被广泛应用于各领域,西格玛管理的目标是消除或降低过程中的变异^[2,6],六西格玛尺度一般分是 0~6,达到六西格玛大约百万个产品中有 3 个缺陷^[1]。在计算西格玛的过程中,主要变量有 TEa、CV 和 Bias, CV 和 Bias 可以通过实验计算得出,而 TEa 则是质量的规范,在 CV 和 Bias 相同的情况下,引用不同的质量规范所计算得出的西格玛值不同^[11-12]。因此各实验室应结合实际情况,选择合适的质量规范。目前可应用的质量要求和目标主要有:(1)由国家卫计委所制定的中华人民共和国卫生行业标准;(2)美国实验室实施的临床实验室改进修正案(CLIA)能力验证指南;(3)Carman Ricos 教授及其同事提供的持续更新的生物学变异数据库;(4)ISO15189 提供的分析检测指南等^[2]。良好的精密度是进行其他方法学验证的前提,精密度验证的方法较多,原则上累积的数据越多,精密度越接近真实值。批内精密度和批间精密度应各不少于 20 个数据^[3]。有条件的实验室可以采用美国临床和实验室标准研究院(CLSI)发布的 EP05-A2 对精密度进行评价。正确度评价的常用方法有:(1)与决定性方法或参考方法进行比对;(2)参加外部室间质量评价;(3)与其他实验室进行比对;(4)测定定值质控品或标准品等^[3]。

4 种试剂盒通过检测,精密度和正确度均小于试剂盒说明书申明的范围,但是通过西格玛的计算,能明显看出,A、B 试剂盒的性能只能达到良好水平,而 C、D 试剂盒为世界一流水平,通过 QGI 计算得出导致 A、B 试剂盒西格玛水平较低的主要原因是精密度差。本研究为小样本的研究,可能会导致更乐观的估计和较高的西格玛值,实际使用中的结果可能会低于此方法评估的结果,选择试剂盒时应预留更大的性能范围^[12]。总体来看,西格玛理论用于试剂的初步评价能直观地体现出试剂性能之间的差别,通过西格玛值计算初步选择出目标试剂盒后再进行详细评价,可节省很大一部分工作量和成本,此法可作为一种工具应用于临床工作中。

(上接第 590 页)

验医学,2010,25(8):654-658.

- [3] MEISNER M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin [J]. Clin Chim Acta, 2002, 323(1/2): 17-19.
- [4] GENDREL D, BOHUON C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection [J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19(8): 679-688.
- [5] ASSICOT M, GENDREL D, CARSIN H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection[J]. Lancet, 1993, 341(8844): 515-518.
- [6] 张庆勇, 鲜胜, 曾晶晶, 等. 细菌感染中 WBC、N%、CRP 及 PCT 检测的比较分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(3): 289-290.

参考文献

- [1] BERTOLACCINI L, VITI A, TERZI A. The statistical point of view of quality: the lean six sigma methodology [J]. J Thorac Dis, 2015, 7(4): E66-E68.
- [2] 张路, 王治国. 六西格玛度量在实验室性能评价和质量控制设计中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(17): 2613-2614.
- [3] 毕波, 吕元. 定量检测方法学性能验证的系统设计[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(2): 143-145.
- [4] 赵彦, 康凤凤, 王薇, 等. 同型半胱氨酸不同检测方法结果分析[J]. 检验医学, 2015, 30(3): 284-286.
- [5] 肖亚玲, 王薇, 赵海建, 等. 西格玛性能验证图在常规化学检测项目性能评价中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 159-162.
- [6] SCHWEIKHART S A, DEMBE A E. The applicability of Lean and Six Sigma techniques to clinical and translational research[J]. J Investig Med, 2009, 57(7): 748-755.
- [7] 赵海建, 张传宝, 周伟燕, 等. 应用六西格玛管理方法评价脂类检验项目质量水平[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(4): 311-314.
- [8] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2008.
- [9] CLSI. Defining, Establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline C28-A3[S]. Wayne, PA: CLSI, 2008.
- [10] 费阳, 王薇, 王治国. 临床检验室内质量控制规则设计新工具-Westgard 西格玛规则[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 149-152.
- [11] FRIEDECKY B, KRATOCHVILA J, BUDINA M. Why do different EQA schemes have apparently different limits of acceptability[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(4): 743-745.
- [12] 张路, 王薇, 王治国. 允许总误差在西格玛度量用于评价临床化学检测项目分析质量上的应用研究[J]. 检验医学, 2015, 30(9): 953-957.

(收稿日期: 2017-09-11 修回日期: 2017-11-18)

- [7] 乔维洲, 杨婷婷, 杨芸芸. 降钙素原对新生儿脓毒症的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(7): 913-914.
- [8] 陈兰刚, 邓耀明. PCT、PA 和 WBC 检测在儿童感染性疾病中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(1): 35-36.
- [9] 董慧敏, 宋志兴, 朱远航, 等. 联合检测降钙素原和 C-反应蛋白在指导术后感染抗生素应用的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(3): 375-377.
- [10] 董亮, 李朗, 张秀红, 等. 降钙素原导向的抗生素使用对重症患者抗感染疗效及预后影响的 Meta 分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(5): 437-441.

(收稿日期: 2017-09-20 修回日期: 2017-11-10)