

· 论 著 ·

## 生化酶学检测指标分析批长度的统计质量控制策略分析\*

黄志刚, 贺 勇, 何 詠, 梁珊珊, 黄亨建<sup>△</sup>

(四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041)

**摘要:**目的 分析西格玛(Sigma)度量值与质控规则、每次质控测定数量以及分析批长度之间的关系,为生化酶学检测指标分析仪提供科学客观的统计质量控制(SQC)策略,以达到患者风险最小化的目标。方法 应用公式  $\text{Sigma} = (\text{TEa} - \text{Bias}) / \text{CV}$ , 根据分析批长度 Westgard Sigma 规则流程图, 列出相应质控规则、单次质控测定数量以及分析批长度的 SQC 策略。为生化酶学各指标选择假失控率  $\leq 5.00\%$ , 误差检出率  $\geq 90.00\%$  的候选质控规则、质控测定次数及适当的分析批长度。结果 肌酸激酶(CK)、淀粉酶(AMY)的 SQC 策略:(1) 1:3s N2, 最大分析批长度 1 000 个样本;(2) 1:3s N4, 最大分析批长度 1 000 个样本;(3) MR N2, 最大分析批长度 1 000 个样本;(4) 1:2.5s N1, 最大分析批长度 1 000 个样本;(5) 1:2s N1, 最大分析批长度 1 000 个样本。丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)的 SQC 策略:(1) MR N4, 最大分析批长度 1 000 个样本;(2) 1:3s N4, 最大分析批长度 900 个样本;(3) MR N2, 最大分析批长度 470 个样本;(4) 1:2s, 最大分析批长度 370 个样本。天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)的 SQC 策略:(1) MR N4, 最大分析批长度 800 个样本;(2) 1:3s N4, 最大分析批长度 220 个样本。碱性磷酸酶(ALP)、脂肪酶(LIP)因 Sigma 度量值较低, 无满足条件的质控策略, 因此需进一步改进分析方法性能。结论 分析方法的 Sigma 度量值大小决定了分析批长度或质控频率, Sigma 度量值越小, 所需质控频率越高, 因此, 应尽可能提高检测系统的性能, 降低实验室成本。

关键词: 西格玛度量值; 最大分析批长度; 统计质量控制

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.004

中图法分类号: R446.9

文章编号: 1673-4130(2020)20-2450-04

文献标识码: A

## Statistical quality control strategy for designing analysis batch length of enzymology tests\*

HUANG Zhigang, HE Yong, HE He, LIANG Shanshan, HUANG Hengjian<sup>△</sup>

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**Abstract: Objective** To provide a scientific and objective statistical quality control (SQC) strategy for continuous biochemical analyzers, we used the relationships among Sigma, quality control rules, quantity of each quality control and analysis batch length, so as to achieve the goal of minimizing the risks of patients. **Methods** Using the formula  $\text{Sigma} = [\text{total allowable error (TEa)} - \text{Bias}] / \text{coefficient of variation (CV)}$ , we designed the corresponding SQC strategies, including quality control rules, the number of single quality control and analysis batch length, according to the flow chart of Westgard Sigma rules of analysis batch length. Then we selected the candidate SQC strategies for enzymology items with the probability of false rejection  $\leq 5.00\%$  and the probability of error detection  $\geq 90.00\%$ . **Results** The SQC strategies of creatine kinase (CK) and amylase (AMY) were as follows: (1) 1:3s N2, with analysis batch length of 1 000 samples; (2) 1:3s N4, with analysis batch length 1 000 samples; (3) MR N2, with analysis batch length 1 000 samples; (4) 1:2.5s N1, with analysis batch length 1 000 samples; (5) 1:2s N1, with analysis batch length 1 000 samples. For alanine aminotransferase (ALT) and Gamma glutamyl transpeptidase (GGT), SQC strategies were: (1) MR N4, with analysis batch length 1 000 samples; (2) 1:3s N4, with analysis batch length 900 samples; (3) MR N2, with analysis batch length 470 samples; (4) 1:2s, with analysis batch length 370 samples. The SQC strategies of aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH) included MR N4, with analysis batch length 800 samples, and 1:3s N4, with analysis batch length 220 samples. The SQC of alkaline phosphatase

\* 基金项目: 四川省科技计划项目(2019YFS0320)。

作者简介: 黄志刚, 男, 技师, 主要从事疾病发生发展的生物化学机制研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 1261369481@qq.com。

本文引用格式: 黄志刚, 贺勇, 何詠, 等. 生化酶学检测指标分析批长度的统计质量控制策略分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20):

(ALP) and lipase (LIP) were not available due to low Sigma, therefore, the performance of the analytical method needed to be further improved. **Conclusion** Sigma, the performance of the analytical method, determines the analytical batch length or the frequency of quality control. The smaller the Sigma, the higher the frequency of quality control. Therefore, we should improve the performance of the detection system to reduce the cost of laboratory.

**Key words:** Sigma-Metric; analysis batch length; statistical quality control

统计质量控制(SQC)对于保证实验室测量程序结果的质量起着至关重要的作用。定量测量程序 SQC 的普遍使用,为实验室提供了重要的质量管理工具,主要用于检测仪器、试剂、环境和操作人员等多种因素对测定程序结果的影响。美国临床实验室标准协会(CLSI)制定的 EP23-A<sup>[1]</sup> 和 C24<sup>[2]</sup> 中指出,SQC 策略更加关注患者检测结果在临床应用中的风险。相关指南推荐实施基于风险的 SQC 可将误差结果对患者的影响降到最低,理想状态为使误差检出率(Ped)接近 100.00%,而假失控率(Pfr)接近 0.00%,通常要求临界系统 Ped 为 90.00%,Pfr ≤ 5.00%<sup>[3]</sup>。C24 指出,基于风险的 SQC 策略需要确定 4 个要素:质控品的数目、质控测定次数、质控规则以及样本分析批长度,建议对连续分析过程设计限定区间 SQC,即在检测限定的一组样本前后都要实施一次质量控制事件,该一组样本数目即为分析批长度<sup>[2]</sup>。

目前已有多种 SQC 设计工具,如功效函数图<sup>[4]</sup>、西格玛(Sigma)度量值临界误差图<sup>[5]</sup>、操作规范图(OPSpecs)<sup>[6-7]</sup>、Westgard Sigma 规则<sup>[8-10]</sup>、《临床检验定量测定室内质量控制:WS/T 641-2018》<sup>[11]</sup>,以上工具没有明确提供连续分析过程所需的 SQC 频率选择及参数设计。有研究者以不可接受患者结果最大预期数目 ≤ 1 为目标确定分析批长度,建立了 Sigma 度量分析批长度列线图<sup>[12]</sup>,在此基础上,与 Westgard Sigma 规则流程图相结合,制作了简单实用的“分析批长度 Westgard Sigma 规则”表<sup>[13-14]</sup>。本文考虑 Ped 与 Pfr 的平衡,运用实验室检测方法的 Sigma 与质控

规则、单次质控测定数量以及分析批长度之间的关系,为进行连续工作的分析仪其生化酶学检测指标建立科学、客观的 SQC 策略,达到降低患者风险及实验室成本的目标。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 生化酶学检测指标 Sigma 度量计算公式为:Sigma=(TEa-Bias)/CV,其中 TEa 为允许总误差,该值为欧洲临床化学和实验室医学联盟于 2017 年发表的生物变异数据的更新质量规范<sup>[14]</sup>;CV 为变异系数,该值为连续 6 个月的室内质控(IQC)数据,CV<sub>平均</sub>%=(CV<sub>高值</sub>%+CV<sub>低值</sub>%)/2;Bias 为偏倚,即本实验室 2019 年国家临床检验中心外部质量评价(EQA)酶学检测项目 3 次结果的平均值。

**1.2 方法** 实验室根据 Sigma 计算公式计算各指标方法的 Sigma 度量值,根据 2018 年美国临床化学年会会议提出的“分析批长度 Westgard Sigma 规则”表,列出相应质控规则、单次质控测定数量以及分析批长度的 SQC 策略<sup>[5]</sup>。

### 2 结果

**2.1 Sigma 度量值与 SQC 策略关系** 根据“分析批长度 Westgard Sigma 规则”流程图,不同的 Sigma 度量值,制订不同的 SQC 策略,见表 1。根据表 1 结果,Sigma 度量值越大,所需质控规则越简单,分析批长度越大。如对于 6-Sigma,可设计 1:2s N1 质控规则,分析批长度为 1 000,以达到 Ped ≥ 90.00%,Pfr ≤ 5.00%。而对于 3.5-Sigma,即使设计 MR N4,分析批长度为 40,也无法实现最低风险目标。

表 1 Sigma 度量值与 SQC 策略关系

候选质控规则	Pfr (%)	6-Sigma		5.5-Sigma		5-Sigma		4.5-Sigma		4-Sigma		3.5-Sigma	
		最大分析批长度(n)	Ped (%)	最大分析批长度(n)	Ped (%)	最大分析批长度(n)	Ped (%)	最大分析批长度(n)	Ped (%)	最大分析批长度(n)	Ped (%)	最大分析批长度(n)	Ped (%)
		MR N4	3.00	1 000	100.00	1 000	100.00	1 000	100.00	800	98.00	190	91.00
1:3s N4	1.00	1 000	100.00	1 000	100.00	900	99.00	220	89.00	60	66.00	15	41.00
MR N2	1.00	1 000	100.00	1 000	99.00	470	94.00	120	82.00	40	59.00	10	35.00
1:2s N1	5.00	1 000	98.00	1 000	97.00	370	91.00	140	20.00	50	62.00	20	43.00
1:3s N2	0.00	1 000	98.00	700	96.00	220	86.00	70	70.00	25	48.00	<10	25.00
1:2.5s N1	1.00	1 000	94.00	400	92.00	150	82.00	50	66.00	20	44.00	<10	24.00
1:3s N1	0.00	380	85.00	150	82.00	50	67.00	20	46.00	10	27.00	<10	11.00

注:N 为单次质控测定数量,如 N4 为单次质控测定数量为 4,N2 为单次质控测定数量为 2。MR N4 代表质控规则为 13s/22s/R4s/41s,单次质控测定数量为 4;MR N2 代表质控规则为 13s/22s/R4s,单次质控测定数量为 2。

**2.2 生化酶学检测指标的 Sigma 度量值** 本研究分析了常见 8 个生化酶学检测指标的 Sigma 度量值,见表 2。由于受生物学变异的影响,TEa 在各行业标准中相差较大,本研究选取来自欧洲临床化学和实验室医学联盟最新的质量规范。其中肌酸激酶(CK)、淀粉酶(AMY)具有 6-Sigma 性能,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)为 5-Sigma,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)为 4.5-Sigma,碱性磷酸酶(ALP)、脂肪酶(LIP)小于 3.5-Sigma。

**2.3 生化酶学检测指标的 SQC 及分析批长度** 考虑 Ped 与 Pfr 的平衡,优先选择质控程序 Pfr  $\leq$  5.00%,Ped  $\geq$  90.00% 的候选质控规则、质控测定次数及分析批长度,见表 3。对于 CK、AMY,其具有 6-Sigma 性能,依据表 1,选择 1 : 3s N2,分析批长度 1 000 个样本, Ped 为 98.00%, Pfr 为 0.00%; 选择

1 : 3s N4,分析批长度 1 000 个样本, Ped 为 100.00%, Pfr 为 1.00%; 选择 MR N2,分析批长度 1 000 个样本, Ped 为 100.00%, Pfr 为 1.00%; 选择 1 : 2.5s N1,分析批长度 1 000 个样本, Ped 为 94.00%, Pfr 为 1.00%; 选择 1 : 2s N1,分析批长度 1 000 个样本, Ped 为 98.00%, Pfr 为 5.00%。而对于 AST、LDH,为 4.5-Sigma,可设计 MR N4,分析批长度 800 个样本, Ped 为 98.00%, Pfr 为 3.00%; 或设计 1 : 3s N4,分析批长度 220 个样本, Ped 为 89.00%, Pfr 为 1.00%。当减少分析批长度为 120 时,使用 MR N2, Ped 为 82.00%, Pfr 为 1.00%, 无法满足最低 Ped 的要求。对于 ALP 和 LIP,即使分析批长度为 40 个样本,使用 MR N4, Ped 为 73.00%, Pfr 为 3.00%, 也无法满足最低 Ped 的要求,因此无满足条件的质控规则。

表 2 8 个生化酶学检测指标的 Sigma 度量值

指标	TEa(%)	EQA Bias (%)	IQC			Sigma
			CV <sub>低值</sub> (%)	CV <sub>高值</sub> (%)	CV <sub>平均</sub> (%)	
ALT	14.4	1.75	3.58	1.23	2.41	5.26
AST	13.4	2.76	3.07	1.36	2.22	4.80
GGT	15.7	3.38	3.07	1.62	2.35	5.25
ALP	10.7	1.86	3.29	1.97	2.63	3.36
LDH	7.7	0.85	1.92	0.99	1.46	4.71
CK	20.4	1.32	1.47	1.00	1.24	15.45
AMY	13.4	1.18	1.37	0.90	1.14	10.77
LIP	12.6	2.18	3.93	1.70	2.82	3.70

表 3 生化酶学检测指标的 SQC 及分析批长度

指标	每日工作量(n)	候选质控策略
CK、AMY	1 000	(1)1 : 3s N2,最大分析批长度 1 000 个样本;(2)1 : 3s N4,最大分析批长度 1 000 个样本;(3)MR N2,最大分析批长度 1 000 个样本;(4)1 : 2.5s N1,最大分析批长度 1 000 个样本;(5)1 : 2s N1,最大分析批长度 1 000 个样本
ALT、GGT	1 000	(1)MR N4,最大分析批长度 1 000 个样本;(2)1 : 3s N4,最大分析批长度 900 个样本;(3)MR N2,最大分析批长度 470 个样本;(4)1 : 2s,最大分析批长度 370 个样本
AST、LDH	1 000	(1)MR N4,最大分析批长度 800 个样本;(2)1 : 3s N4,最大分析批长度 220 个样本
ALP	1 000	无满足条件的质控规则
LIP	50	无满足条件的质控规则

### 3 讨 论

多种 SQC 工具的使用,为现代医学实验室提供了质量保证的重要基础。随着实验室风险管理理念的出现和推广,越来越多的文件和指南建议将分析批长度纳入连续分析过程质量控制策略中<sup>[2]</sup>。WEST-GARD 等<sup>[13]</sup>结合 Sigma 度量值分析批长度列线图与

Westgard Sigma 规则流程图,建立了分析批长度 Westgard Sigma 规则流程图,临床医学实验室也已开始进行相应的应用<sup>[15-17]</sup>。基于风险管理及分析批长度 Westgard Sigma 规则流程图的 SQC 策略设计因素较多,本文平衡 Ped 和 Pfr,依据分析批长度 Westgard Sigma 规则流程图,列出相应质控规则、单次质

控制测定数量以及分析批长度的 SQC 策略,并提出策略选择要点,为临床实验室 SQC 策略设计及选择提供依据。根据质控策略可见,同一质控规则及单次质控品测定数量的情况下,分析批长度随着 Sigma 度量值增大而增加。对于 Sigma 度量值较小的检测程序,如当 Sigma 度量值小于 4,质控规则为 MR N4,即 13s/22s/R4s/41s,单次质控测定数量为 4,分析批长度为 190, Ped 为 91.00%。当质控规则为 MR N2,单次质控测定数量为 2 时,分析批长度为 40, Ped 仅为 59.00%,在此种分析批长度下,质控的花费非常高,实际工作中很难实现,因此,对于 4-Sigma 水平以下的检测系统,不应该追求更严格的质控规则,而是需要进一步提高分析系统的性能,与此前的观点一致<sup>[18]</sup>。基于考虑 Ped 与 Pfr 的平衡,运用实验室检测方法的 Sigma 度量值与质控规则、每次质控测定数量以及分析批长度之间的关系,实验室可依据分析批的大小,选择适合的 SQC 策略,具有较高的 Ped 和较低的 Pfr 规则,优先选择质控程序 Pfr 最低, Ped  $\geq$  90.00% 的候选质控规则、质控测定次数及最大分析批长度。如实验分析方法性能为 5-Sigma 时,就有多个 SQC 策略可选择。也可考虑具体实验室的工作量和质控材料的测定次数,对实验室成本的控制。

从质控策略可以看出,分析方法的性能 Sigma 度量值大小决定了分析批长度或质控频率,对具有较高 Sigma 度量值的检测指标可减少质控频率,增加分析批长度;而对于低 Sigma 度量值的指标,质控频率高,且应减少分析批长度,一旦失控,则需重复测定样本,这将会提高实验室成本且增加 Pfr。因此,实验室设计良好的 SQC 策略确保其质量控制实践的重点是提高分析方法的 Sigma 度量值,从而降低患者风险和降低成本。

#### 4 结 论

分析方法的 Sigma 度量值大小决定了分析批长度或质控频率, Sigma 度量值越小所需质控频率越高,分析批长度越小,应尽可能提高检测系统的性能,从而降低患者风险和降低实验室成本。

#### 参考文献

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory Quality Control Based on Risk Management; Approved Guideline: EP23-A[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2011.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; C24[S]. 4th ed. Wayne, PA, USA: CLSI, 2016.

[3] WESTGARD J O, BAYAT H, WESTGARD S A. Planning Risk-Based SQC Schedules for Bracketed Operation of Continuous Production Analyzers[J]. Clin Chem, 2018,

64(2):289-296.

[4] WESTGARD J O, GROTH T. Power functions for statistical control rules[J]. Clin Chem, 1979, 25(6):863-869.

[5] WESTGARD J O, WESTGARD S A. Establishing Evidence-Based Statistical Quality Control Practices[J]. Am J Clin Pathol, 2019, 151(4):364-370.

[6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions; C24-A3[S]. 3rd ed. Wayne, PA, USA: CLSI, 2016.

[7] WESTGARD J O. Chart of operational process specifications ("OPSspecs charts") for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing performance criteria[J]. Clin Chem, 1992, 38(7):1226-1233.

[8] WESTGARD J O. Basic quality control practices; training in statistical quality control for medical laboratory[M]. 4th ed. Madison(WI): Westgard QC, Inc., 2016:148-151.

[9] 费阳, 王薇, 王治国. Westgard 西格玛规则在临床血液学检验项目室内质量控制规则选择中的应用[J]. 检验医学, 2016, 31(11):993-996.

[10] 张诗诗, 王薇, 赵海建, 等. Westgard 西格玛规则在糖化血红蛋白检验项目室内质量控制中的选择应用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(2):157-160.

[11] 国家卫生健康委员会. 临床检验定量测定室内质量控制: WS/T641-2018[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.

[12] 杨培, 刘颖, 蒙立业, 等. 多阶段质量控制程序设计定量分析的质量控制策略[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(3):214-215.

[13] WESTGARD J O, BAYAT H, WESTGARD S A. Planning Risk-Based SQC schedules for bracketed operation of continuous production analyzers[J]. Clin Chem, 2018, 64(2):289-296.

[14] 张莉, 蒙立业, 杨培, 等. 临床检验室内质量控制策略设计新工具-分析批长度 Westgard 西格玛规则[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2):137-139.

[15] CAROBENE A, RØRAAS T, SØLVIK U, et al. Biological variation estimates obtained from 91 healthy study participants for 9 enzymes in serum[J]. Clin Chem, 2017, 63(6):1141-1150.

[16] 徐晓华, 孔丽蕊. 分析批长度 Westgard 西格玛规则图在甲状腺功能检查项目质控中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3):156-157.

[17] 王宏斌, 王丹. Westgard 西格玛规则和标准化性能验证图在临床生化质量持续改进中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(21):2677-2681.

[18] 刘长德, 马颖, 周杏园, 等. Westgard 多规则质量控制中 22S 规则的理解与应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(19):2680-2681.