

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*

张诗诗^{1,2}, 王 薇², 赵海建², 王治国^{1,2}

(1. 北京协和医学院研究生院, 北京 100730; 2. 北京医院 卫生部临床检验中心, 北京 100730)

摘要:目的 运用 Westgard 西格玛规则帮助临床实验室选择适合糖化血红蛋白(HbA1C)检验项目的室内质量控制(质控)规则。方法 在参加 2015 年卫生部临床检验中心 HbA1C 室间质量评价(EQA)和室内质控(IQC)计划的所有实验室中按地区(华北、华中、华东等)随机选取 10 家,把每家实验室在 EQA 计划中的百分差值当作其偏倚(bias)的估计值,在 IQC 计划中的累积变异系数当作其不精密度(CV)的估计值。以生物学变异导出的适当要求、美国病理家学会(CAP)、中国 EQA 计划中的允许总误差(TEa)作为质量规范,利用公式 $\sigma = [(TEa - |bias|)/CV]$ 计算 σ 值,结合 Westgard 西格玛规则为各实验室 HbA1C 检验项目选择正确的质控规则。结果 使用基于生物学变异的 TEa,各实验室 σ 值均 < 2 ,应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ 规则。使用源自 CAP 的 TEa,2 号实验室 σ 值为 5.04,应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ 规则;其余实验室 σ 值均 < 4 ,应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ 规则。使用我国 EQA 计划可接受限作为 TEa,2 号实验室 σ 值 > 6 ,应选 1_{3s} 规则;1 号实验室 σ 值为 5.45,应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ 规则;6,10 号实验室 σ 值分别为 4.76 和 4.18,应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ 规则;其余实验室 σ 值均 < 4 ,应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ 规则。结论 临床实验室可以运用简便快捷的 Westgard 西格玛规则为检验项目选择正确的质控规则。

关键词: Westgard 西格玛规则;糖化血红蛋白;室内质量控制;质控规则

中图分类号:R446 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)02-157-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.046

Application of Westgard Sigma Rules in Selecting Internal Quality Control Rules for Hemoglobin A1C Tests

ZHANG Shi-shi^{1,2}, WANG Wei², ZHAO Hai-jian², WANG Zhi-guo^{1,2}

(1. Graduate School of Rejing Union Medical College, Beijing 100730, China;

2. National Center for Clinical Laboratories, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

Abstract: **Objective** To help clinical laboratories to select internal quality control rules which was adapt to Hemoglobin A1C (HbA1C) tests by the use of Westgard Sigma Rules. **Methods** Randomly chose 10 clinical laboratories in accordance with region (Northern China, Central China, Eastern China, et al) from all participants that attended both HbA1C external quality assessment (EQA) and internal quality control (IQC) schemes in 2015. The percentage difference in the external quality assessment scheme was viewed as the estimation value of bias, while the accumulated coefficient of variation in the internal quality control scheme was used as the estimation value of imprecision. Using the total allowable errors based upon desirable requirements from biological variation, College of American Pathologists (CAP) and EQA scheme of China as the quality specification, calculating sigma value by the equation $\sigma = [(TEa - |bias|)/CV]$ and then combining Westgard Sigma Rules to choose proper quality control rules for HbA1C tests in every laboratory. **Results** Using the total allowable error based upon biological variation as quality specification, $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ multi-rules were selected for all laboratories whose sigma values were less than 2. If the total allowable error derived from CAP was used, No. 2 laboratory (the number represents the corresponding laboratories in the following) should choose $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ multirules due to its sigma value 5.04 and other laboratories whose sigma values were less than 4 should choose $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ multi-rules. When the total allowable error from acceptable limits of Chinese EQA sheme was employed, No. 2 laboratory with sigma value more than 6 had to select 1_{3s} rule, No. 1 laboratory with sigma value 5.45 should make a choice of $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ multirules, and $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ multirules were suitable option for No. 6 and No. 10 laboratory whose sigma values were 4.76 and 4.18, respectively. In addition, $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ multi-rules were selected for other laboratories whose sigma values were less than 4. **Conclusion** Due to the convenience and rapidness, clinical laboratories can take advantage of Westgard Sigma Rules to correctly choose quality control rules.

Keywords: westgard sigma rules; hemoglobin A1C; internal quality control; quality control rules

* 基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7143182),北京医院课题资助(BJ-2015-025)。

作者简介:张诗诗(1991-),女,在读硕士研究生,研究方向:实验室质量管理。

通讯作者:王治国,研究员, E-mail: zgwang@nccl.org.cn。

目前,由于国际临床化学与医学实验室联盟(IFCC)及美国国家糖化血红蛋白标准化计划(NGSP)的标准化工作,糖化血红蛋白(Hemoglobin A1C, HbA1C)的测定方法均应以“HbA1C”或相当于“HbA1C”报告结果^[1]。HbA1C是糖化血红蛋白的主要组分,其含量主要取决于血糖浓度及血糖与血红蛋白的接触时间,可以反映测定前120天的平均血糖水平。HbA1C的检测在糖尿病的预防、诊断和治疗控制中有重要作用。因此,临床实验室迫切地需要为该项目选择正确的室内质控规则以提高检验结果的质量。为此,Westgard结合经典的Westgard多规则逻辑图和六西格玛(Six Sigma, 6 σ)管理,提出了一种更为简便快捷的室内质控方法设计工具,称为“Westgard西格玛规则”^[2]。通过计算 σ 值,临床实验室可运用Westgard西格玛规则为HbA1C检验项目选择合适的室内质控规则和每批质控测定值个数。

1 材料与方法

1.1 材料 采用基于Web方式的室间质量评价(external quality assessment, EQA)软件系统收集2015年全国HbA1C检验项目室间质量评价和室内质量控制(internal quality control, IQC)计划的回报结果,随机选取10家均上报EQA和IQC数据的临床实验室,收集内容包括EQA计划中各批号质控品的测量结果、靶值、差值、允许差值,以及IQC计划中两个浓度水平质控品的批号、在控均值、在控标准差(standard deviation, S)、在控变异系数(coefficient of variation, CV)、累积在控CV和质控规则。各实验室HbA1C检验项目的室内质控在控均值,见表1。

表1 10家实验室HbA1C项目2个浓度水平质控品室内质控在控均值(%)

实验室编号	批号1	批号2
1	5.49	9.36
2	9.73	4.91
3	5.10	9.80
4	5.10	9.80
5	8.99	4.83
6	6.30	9.10
7	4.60	9.50
8	5.55	10.22
9	4.99	7.35
10	5.19	10.11

1.2 方法

1.2.1 不精密度的估计:将选中实验室HbA1C检验项目IQC回报结果中各浓度水平(各批号)质

控品的累积在控CV(相同批号质控品累积2个月)作为不精密度的估计值。由于选取的实验室均采用2个浓度水平的质控品,因此使用合并CV作为实验室不精密度的估计值,在表2中用CV%表示。

$$CV_{\text{合并}} = \sqrt{[(CV_1^2 + CV_2^2)/2]}$$

注:CV₁和CV₂分别代表不同浓度水平的累积在控CV; CV_{合并}代表合并CV。

1.2.2 偏倚(bias)的估计:将选中实验室HbA1C检验项目EQA计划回报结果中各批号质控品的测量结果与靶值(相同方法组EQA结果的中位数)的百分差值作为偏倚的估计值(具体数值见表2)。由于HbA1C检验项目EQA计划包含5个批号的质控品,因此各实验室将5个批号质控品百分差值的绝对值求和后取平均值作为该实验室偏倚的估计值,在表2中用百分差值来估计偏倚%。

1.2.3 允许总误差(TEa):以3种不同来源的TEa作为质量规范分别计算各实验室相应的 σ 值。3种不同来源分别是生物学变异导出的适当要求^[3,4]、美国病理家学会(CAP)^[5]、我国EQA计划,具体见表2。

表2 10家实验室HbA1C项目EQA计划各批号质控品的百分差值(%)

实验室编号	批号					平均值
	201511	201512	201513	201514	201515	
1	-1.89	-1.64	0	-1.32	-1.09	1.19
2	-3.57	-1.56	-1.39	-1.27	-1.06	1.77
3	-1.89	1.64	1.45	0	0	1.00
4	1.89	-1.64	-2.90	0	-1.09	1.50
5	-1.79	0	-1.39	-1.27	-2.13	1.32
6	-1.89	-1.64	-1.45	-1.32	-1.09	1.48
7	-3.57	-3.13	-2.78	-1.27	0	2.15
8	0	-1.59	-2.82	-3.78	-2.13	2.06
9	0.74	0.63	-1.69	-3.29	-6.49	2.57
10	-1.89	-4.92	-4.35	-5.26	-4.35	4.15

1.2.4 计算 σ 值:依照以下公式计算各实验室在3种不同来源TEa下的相应 σ 值。

$$\sigma = [(TEa - |bias|)/CV]$$

1.2.5 选择质控规则:利用2个浓度水平质控品的Westgard西格玛规则(见图1)为各实验室选择正确的质控规则。图中的垂直虚线表示一定的 σ 水平下应该选择相应的质控规则。例如,某实验室HbA1C检验项目的 σ 值为5.25,则使用第1,2条垂直虚线中间的质控规则,即 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ 规则(N=2, R=1表示每批检测2个质控测定值, R代表批)。

2 结果

2.1 相同 TEa 下各实验室 σ 值不同 见表 3。依照方法所述和公式计算各实验室 HbA1C 项目的

不精密度、偏倚和 3 种不同来源 TEa 的相应 σ 值。

表 3 10 家实验室 HbA1C 项目的 CV、偏倚及 3 种来源 TEa 的相应 σ 值

实验室编号	CV(%)	偏倚(%)	生物学变异导出的“适当”要求(%)	σ 值	CAP (%)	σ 值	我国 EQA 计划 (%)	σ 值
1	1.25	1.19	3	1.45	6	3.85	8	5.45
2	0.84	1.77	3	1.46	6	5.04	8	7.42
3	1.90	1.00	3	1.05	6	2.63	8	3.68
4	1.95	1.50	3	0.77	6	2.31	8	3.33
5	2.88	1.32	3	0.58	6	1.63	8	2.32
6	1.37	1.48	3	1.11	6	3.30	8	4.76
7	2.66	2.15	3	0.32	6	1.45	8	2.20
8	5.50	2.06	3	0.17	6	0.72	8	1.08
9	8.53	2.57	3	0.05	6	0.40	8	0.64
10	0.92	4.15	3	—	6	2.01	8	4.18

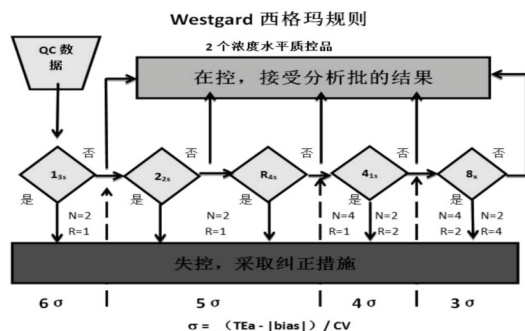


图 1 2 个浓度水平质控品的 Westgard 西格玛规则

2.1.1 采用生物学变异导出“适当要求”中的 TEa: 依据 Westgard 西格玛规则, 各实验室 σ 值均 <2 ; 如果 $2\sigma < 4\sigma$, 质量水平应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_{\bar{x}}$ 规则。 $1_{3s}, 2_{2s}, R_{4s}$ 规则均是每批 2 个质控测定值 ($N=2, R=1$); 4_{1s} 规则是每批 4 个质控测定值 ($N=4, R=1$) 或者 2 批每批 2 个质控测定值 ($N=2, R=2$); $8_{\bar{x}}$ 规则是 2 批每批 4 个质控测定值 ($N=4, R=2$) 或者 4 批每批 2 个质控测定值 ($N=2, R=4$)。

2.1.2 采用源自 CAP 的 TEa: 依据 Westgard 西格玛规则, 2 号实验室 σ 值为 5.04, 5σ 质量水平应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ 规则; 其余实验室 σ 值均 <4 , $<4\sigma$ 质量水平应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ 规则。

2.1.3 采用我国 EQA 计划可接受限作为 TEa: 依据 Westgard 西格玛规则, 2 号实验室 σ 值 >6 , 应选 1_{3s} 规则; 1 号实验室 σ 值 5.45, 5σ 质量水平应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ 规则; 6, 10 号实验室 σ 值分别为 4.76 和 4.18, 4σ 质量水平应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ 规则; 其余实验室 σ 值均 <4 , $<4\sigma$ 质量水平应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ 规则。

当 TEa 相同时, 各实验室由于偏倚和不精密

度不同, σ 值也不同。实验室应该根据实际的 σ 质量水平选择相应的质控规则。

2.2 同一实验室在不同 TEa 下 σ 值不同 表 3 中每一行包含一个实验室在不同来源 TEa 下相应 σ 值。当不精密度和偏倚确定时, TEa 不同, σ 值也不同, 对应的质控规则也不同 (具体 σ 值和质控规则上文已述及)。

3 讨论 质控规则是临床实验室用于判断检测结果在控与失控的一种工具。质控规则的确定取决于实验室对于检验项目的质量规范和检测程序的分析性能。Westgard 西格玛规则通过计算 σ 值, 将检测程序的精密度和正确度与质量规范之间相互联系并由此选择适当的质控规则和质控测定值个数。相比于功效函数图^[6]、操作过程规范图 (OPSpecs 图)^[7] 等, Westgard 西格玛规则更为直观明了、简单实用。

Westgard 西格玛规则中不同 σ 质量水平对应的质控规则有着不同的误差检出概率 (Ped) 和假失控概率 (Pfr)。根据公式 $\sigma = [(TEa - |bias|) / CV]$ 可知, TEa, bias 和 CV 均会影响 σ 值和质控规则的选择。本研究中各实验室因仪器、试剂、质控品批号、实验室检测水平等的差异导致不同的 CV% 和偏倚%, 因此在相同 TEa 下各实验室 σ 值不同, 应选的质控规则也不同。同时, 对于每个实验室, TEa 不同, σ 值不同, 应选的质控规则也不同。因此, 针对某个检验项目, 实验室首先根据质量要求选择合适的 TEa, 接着计算检测程序的 CV% 和偏倚%, 再根据公式 $\sigma = [(TEa - |bias|) / CV]$ 计算 σ 值, 并结合 Westgard 西格玛规则为该实验室的检测项目选择合适的质控规则和质控测定值个数。然而, 确定 TEa, CV% 和偏倚% 是较为

复杂的。

本研究中所用的 TEa 有 3 种不同来源。根据国际理论和应用化学联合会、国际临床化学和检验医学联合会以及世界卫生组织于 1999 年 4 月在瑞典斯德哥尔摩举行会议中所提出的“质量规范层级模式”,基于生物学变异的一般质量规范位于其中的第二层,是最广泛使用的模式,它实际上分 3 种水平:最低的、适当的和最佳的^[8]。本文中选用“适当”水平的 TEa。源自 CAP 和我国 EQA 计划的质量规范均位于层级的较低层次。因此,使用基于生物学变异的 TEa 是最好的也是最严格的,但在实验室偏倚较大时无法获得 σ 值(表 2 中 10 号),其余实验室 σ 值均 <2 应选 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ /规则,而规则越复杂越难检出误差。若采用 CAP 的 TEa,仅 1 家实验室的 σ 值 >4 ;若采用我国 EQA 计划中的 TEa,各实验室 σ 值处于不同 σ 质量水平,对应不同的质控规则。这说明在 HbA1C 的检验中,采用基于生物学变异和 CAP 的 TEa 对于大部分实验室要求过于苛刻,而采用我国 EQA 计划中可接受限作为 TEa 适合于大部分实验室。因此,最好的并非最合适的,实验室主管应该根据实验室的实际情况选择最合适的 TEa。

本研究中所用 CV% 是由 IQC 计划中的累积在控 CV 计算而得,虽然可以反映实验室的真实情况,但是若能获得更长时间(本研究仅累积 2 个月)的累积在控 CV 作为不精密度的估计值,可能会更准确。

偏倚%是由 EQA 计划中各批号质控品的百分差值计算而得。相较于正确度验证计划,EQA 计划中使用的质控品存在基质效应,采用相同方法组检测结果的中位数作为靶值并用实验室的检验结果与该靶值的百分差值作为偏倚%的估计是有局限性的。如表 2 所示,EQA 计划 5 个批号质控品的偏倚(百分差值)可能不同,有的较大有的较小(甚至为 0),会导致各批号质控品的偏倚在直接计算均值时所占权重大小不一。因此为了避免个别结果对整体规则的影响,最好是剔除离群值并选择靶值接近 cut-off 值的批号的偏倚进行计算。Friedecky 等^[9]认为,EQA 结果应该与参考方法的靶值进行对比,要求计量可溯源性和绝对正确度。所以,如果能通过正确度验证计划获得相应的偏倚是最好的。

本研究中随机选取的 10 家实验室分别来自我国几大地区(华北、华中、华东等),具有一定的代表性。现阶段我国大部分实验室通过使用较为宽松的质量规范来确保实验室获得合适的 σ 值和质控

规则,但是这无法从根本上提高实验室的质控能力。实验室应该把基于生物学变异的质量规范作为目标,通过提高全面质量控制的各方面,包括技术人员培训、仪器维修保养、试剂、校准品、质控品检查等,不断提高检验结果的正确度和精确度。本文以 HbA1C 检验项目为例分析被选实验室的 σ 值和质控规则的选取,为 Westgard 西格玛规则在其他检验项目中的应用提供参考。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS/T 461-2015 糖化血红蛋白检测[S]. 北京:中国标准出版社,2015.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. WS/T 461-2015, Measurement of Hemoglobin A1C[S]. Beijing:Standards Press of China,2015.
- [2] 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.
Fei Y, Wang W, Wang ZG. A new internal quality control rules design tool in clinical laboratory-Westgard sigma rules[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2015,30(1):149-152.
- [3] Desirable Biological Variation Database specifications [EB/OL](2014). <https://www.westgard.com/quality-requirements.htm>.
- [4] Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress[J]. Scand J Clin Lab Invest,1999,59(7):491-500.
- [5] College of American Pathologists(CAP) GH-5a 2015 summary[EB/OL](2015). <https://www.ngsp.org/CAPdata.asp>.
- [6] Westgard JO, Groth T. Power functions for statistical control rules[J]. Clin Chem,1979,25(6):863-869.
- [7] Westgard JO. Charts of Operational process specifications (OPSpecs Charts) for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing criteria[J]. Clin Chem,1992,38(7):1226-1233.
- [8] 王治国. 临床检验生物学变异与参考区间[M]. 北京:人民卫生出版社,2012.
Wang ZG. Biological variation and reference interval in clinical laboratory[M]. Beijing: People's Medical Publishing House,2012.
- [9] 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.

收稿日期:2016-01-26

修回日期:2016-01-27