

临床实验室室间质量评价结果解释 及不合格结果原因调查的建议性方法^{*}

李婷婷^{1,2}, 王 薇¹, 赵海建¹, 何法霖¹, 钟 堃¹, 袁 帅¹, 王治国^{1,2}

(1. 北京医院 国家老年医学中心 卫生部临床检验中心/北京市临床检验工程技术研究中心,
北京 100730; 2. 北京协和医学院研究生院, 北京 100730)

摘要: 室间质量评价(external quality assessment, EQA)的重要作用是发现分析错误并督促实验室采取相应的纠正措施。该文阐述了 EQA 结果解释需要的知识并呈现了一种 EQA 结果不合格时处理的框架性方法。EQA 结果的解释取决于 5 个重要的要素:质控品、靶值、重复测量次数、可接受范围、试剂的批间变异。当出现不合格的 EQA 结果时,这些因素可能是误差的来源。理想的 EQA 样品有两个重要的特点:无基质效应,拥有由参考方法建立的靶值。如果这两种标准中任何一个标准不完全满足,将可能导致与实验室性能无关的结果。为了帮助和指导实验室处理不合格的 EQA 结果,卫生部临床检验中心对 EQA 计划中的 15 个专业的不合格项目的原因及其纠正措施进行了初步的调查。该文结合此次调查以及文件 QMS24 绘制了一种附有注释的流程图,以期帮助实验室利用 EQA 结果改进质量。

关键词: 室间质量评价;质量改进;互通性;参考方法;批间变异;误差

中图分类号:R446 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)05-152-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.041

Interpretation of External Quality Assessment Results in Clinical Laboratories and Suggested Approach on Investigating Unacceptable Results

LI Ting-ting^{1,2}, WANG Wei¹, ZHAO Hai-jian¹, HE Fa-lin¹, ZHONG Kun¹,
YUAN Shuai¹, WANG Zhi-guo^{1,2} (1. National Center for Clinical Laboratories/Beijing
Engineering Research Center of Laboratory Medicine, Beijing Hospital, National Center
of Gerontology, Beijing 100730, China; 2. Graduate School, Peking Union Medical College,
Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Abstract: Important objectives of external quality assessment (EQA) is to detect analytical errors and urge laboratories to take corresponding corrective actions. The paper described knowledge required to interpret EQA results and present a structured approach on how to handle unacceptable EQA results. The interpretation of EQA results depends on five key points: the control material, the target value, the number of replicates, the acceptance limits and between lot variations in reagents. When there are unacceptable EQA results, these factors may be the sources of errors. The ideal EQA sample has two important properties: having no matrix effects; having a target value established with a reference method. If either of these two criteria is not entirely fulfilled, results not related to the performance of the laboratory may arise. To help and guide the laboratories in handling an unacceptable EQA result, National Center for Clinical Laboratories has developed a preliminary investigation on the sources of errors and corrective actions for nonconforming EQA results in fifteen EQA schemes. Then a flow-chart with additional comments was developed based on the investigation and the document of QMS24 to help laboratories improve quality by use of EQA results.

Keywords: external quality assessment; quality improvement; commutability, reference method; between lot variation; error

自从 20 世纪 40 年代后期, Belk 等^[1]首次开展室间质量评价(external quality assessment, EQA), EQA 在检验医学中已经涉及相当广泛。如今, EQA 是实验室质量管理体系中的一个必要的组成部分。在许多国家, EQA 是实验室认可要

求中的一部分^[2,3]。EQA 除了用于监测和文件化分析质量之外, 它的重要目的还包括鉴别较差的性能、发现分析误差和督促实验室及时采取纠正措施。另外, 参加 EQA 还可以对单个实验室间以及不同方法和仪器间性能进行评价^[3,4]。因此临床实

^{*} 作者简介: 李婷婷(1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 实验室质量管理, E-mail: tingting_li151154@163.com。
通讯作者: 王治国, E-mail: zgwang@nccl.org.cn。

验室有必要及时查看和评价 EQA 结果,这也是 ISO 15189:2012 中所要求的^[3]。另外,根据《医疗质量管理办法》(中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 10 号)^[5]、《医疗机构临床实验室管理办法》(卫医发〔2006〕73 号)^[6]和《临床实验室室间质量评价要求》(GB/T 20470-2006)^[7]对医学实验室 EQA 的要求,实验室在得到不合格的 EQA 结果时,应及时查找项目不合格的原因并采取纠正措施。本文将概括 EQA 结果解释需要的知识,并结合此次卫生部临床检验中心(以下简称“我中心”)对 2016 年 EQA 计划中 15 个专业中不合格项目原因的初步调查结果和 QMS24 指南^[8],绘制了一种用于处理不合格 EQA 结果的结构化流程图。本文局限于定量检测 EQA 结果的评价。

1 室间质量评价结果的解释 典型的 EQA 计划包括后面一系列事件:实验室接收到由外部 EQA 提供者(external quality assessment provider, EQAP)提供的一组样品用于检测样品中包含的一种或多种成分。实验室不知道样品中成分的浓度,并以处理患者样品一样的方式检测。然后将结果回报给 EQAP 进行评价,一段时间后实验室收到一份显示他们结果与“真值”(靶值)的偏差的报告。报告也可能包括评估实验室结果是否满足分析性能规范以及评估参加者使用的不同检测程序的性能。实验室参加 EQA 的价值取决于对 EQA 结果适当的评价和解释。EQA 结果解释的关键在于对这五个方面知识的了解:EQA 样品、靶值设定的过程、EQA 样品重复检测的次数、可接受范围、检测程序中使用的试剂的批间变异^[4,9,10]。

1.1 EQA 样品 EQA 样品最重要的特性是互通性^[11,12]。近年来越来越意识到这个特性的重要性。具有互通性的 EQA 样品与患者样品表现一致,它们在不同检测系统间的数量关系与检测患者样品观察到的数量关系一样。不具有互通性的 EQA 样品包含基质相关的偏倚,这种偏倚只会发生在 EQA 样品上而不会发生在真正的临床患者样品上,因此不具有互通性的 EQA 样品不能给出方法差异相关的有用信息。如果是为了评价方法间的差异,那么应该评价 EQA 材料的互通性,这是强制性的。另外,样品在调查期间应该稳定,均一,样品量足够并具有临床意义的浓度^[13,14]。在实践中,EQA 样品既需要更好的与患者样品表现一致又要具有很好的稳定性,从而需要在两者间平衡,最终导致样品可能不具有互通性,从而限制了 EQA 结果的评价^[4]。

1.2 靶值的设定 如果 EQA 样品具有互通性,靶值可通过参考测量方法或可以溯源至参考测量

方法的高特异性的比对方法设定^[15,16]。在这种情况下,所有的参加者与同一靶值比较,并进行正确度评价。然而许多项目没有参考方法或有证参考物,这种情况下,可通过去除离群值或通过使用稳健统计方法得整体的均值或中位数^[17]。对于同一互通性样品,所有检测方法期望给予相同的结果,这样就可能与其他方法进行结果比较。然而,实验室使用最多的检测方法将对整体均值或中位数产生最大的影响,你不知道真值是多少。替代的方法是使用方法组均值或中位数,以给每个方法相同的权重^[18]。如果 EQA 样品的互通性未知,就不应该使用相同的参考指定值,因为不能确定与指定值的偏差是由基质相关的偏倚、校准偏倚或者实验室没有遵循厂家推荐的操作规程导致的。对于互通性未知的 EQA 样品,最常见的靶值设定方法是根据参加者使用的测量方法分组,然后去除离群值后计算每组均值或中位数作为靶值。局限性是每个组参加实验室的数量不同。实验室数量少的分组计算出的靶值的不确定度比实验室数量多的分组大。组中结果的变异也将影响靶值的不确定度。一个实验室数量少且结果变异大的分组的靶值的不确定度最大,因此对于实验室数较少的分组可能将得不到充分的评价。

1.3 可接受范围 可接受范围可以通过不同的方式确定。它们可以是统计学上的[例如,靶值 ± 3 标准差(standard deviation, SD)],也可能是固定的百分数或量值(例如,靶值 $\pm 15\%$ 或靶值 ± 10 mg/dl)。有些情况下,可接受范围是由监管部门设定的,在这种情况下,监管部门需要更新界限值,如技术改进了,以确保界限值仍然有利于评价实验室性能。

如果 EQAP 将可接受范围定为靶值 $\pm 3SD$,并使用传统的方式删除离群值,那么大概有 99% 的实验室将为“合格”,还有 1% 的实验室将是“不合格”。如果性能评估是根据方法进行分组,并且如果其中一个分组有着非常低的再现性(实验室间不精密度),也就是说,检验结果都非常靠近中位数,实际上,这些参加实验室将比变异较大的分组的实验室的评价更严格。举个例子,如果组 A 的中位数是 350, s 是 10,那么使用 $3s$ 标准的可接受范围是 320 ± 380 。相反,如果组 B 的中位数是 350, s 是 20,那么使用靶值 $\pm 3s$ 标准的可接受范围是 290 ± 410 。换句话说,组 A 的可接受范围宽度是 60,而组 B 的可接受范围宽度是 120。由于这个原因,一些 EQAP 使用固定标准作为允许限(如百分数)。继续上述案例,如果可接受标准是靶值 $\pm 10\%$,那么组 A 和组 B 将具有共同的可接受范围

(315±385)。最后效果为组 A 将有更高比例的实验室被评为“合格”。使用百分数评价的另外的优势在于考虑到了不具有互通性的材料,中位数在不同方法组间将有差异。另外,使用百分数的缺点在于百分数评价限对于低浓度水平批号来说较严格,而对于高浓度较宽松。因此,EQAP 可能会根据不同的浓度定义不同的可接受范围。例如,对于有些项目,EQAP 给出的可接受范围为靶值±10%或 10 mg/dl,取较大值。至于固定标准,EQAP 可能会使用当前可达到的标准(即允许 95%~99%的实验室通过),并且随着时间推移可能会使标准更加严格以实现给定的临床目标。

1.4 重复检测次数 EQA 结果是为了反映患者样品的结果,在大多数计划中,要求参加者单次检测 EQA 样品。可接受范围通常根据允许总误差(total error allowable, TEa)概念^[19]设定并以百分数表示。总误差的评价是因为偏倚、不精密度和分析非特异性都会导致单次结果的变异。如果 EQAS 包含样品的重复检测,那么可以设定不同的界限值来单独评价偏倚和不精密密度。

1.5 试剂批间变异 样品检测过程中试剂的批间变异可能影响参加者 EQA 结果的评价^[20]。拥有“较差”质量评价的参加者,当分别使用方法特异性靶值和试剂批号特异性靶值时,其百分比从 38%降至 10%^[9]。况且有多篇文献均报道了葡萄糖试纸的批间变异^[21,22]。理想情况下,在 EQAS 中使用批号特异性靶值将可以评价参加者性能,但是这种评价在常规的 EQAS 中是不可行的,因为市场上有大量的批号。

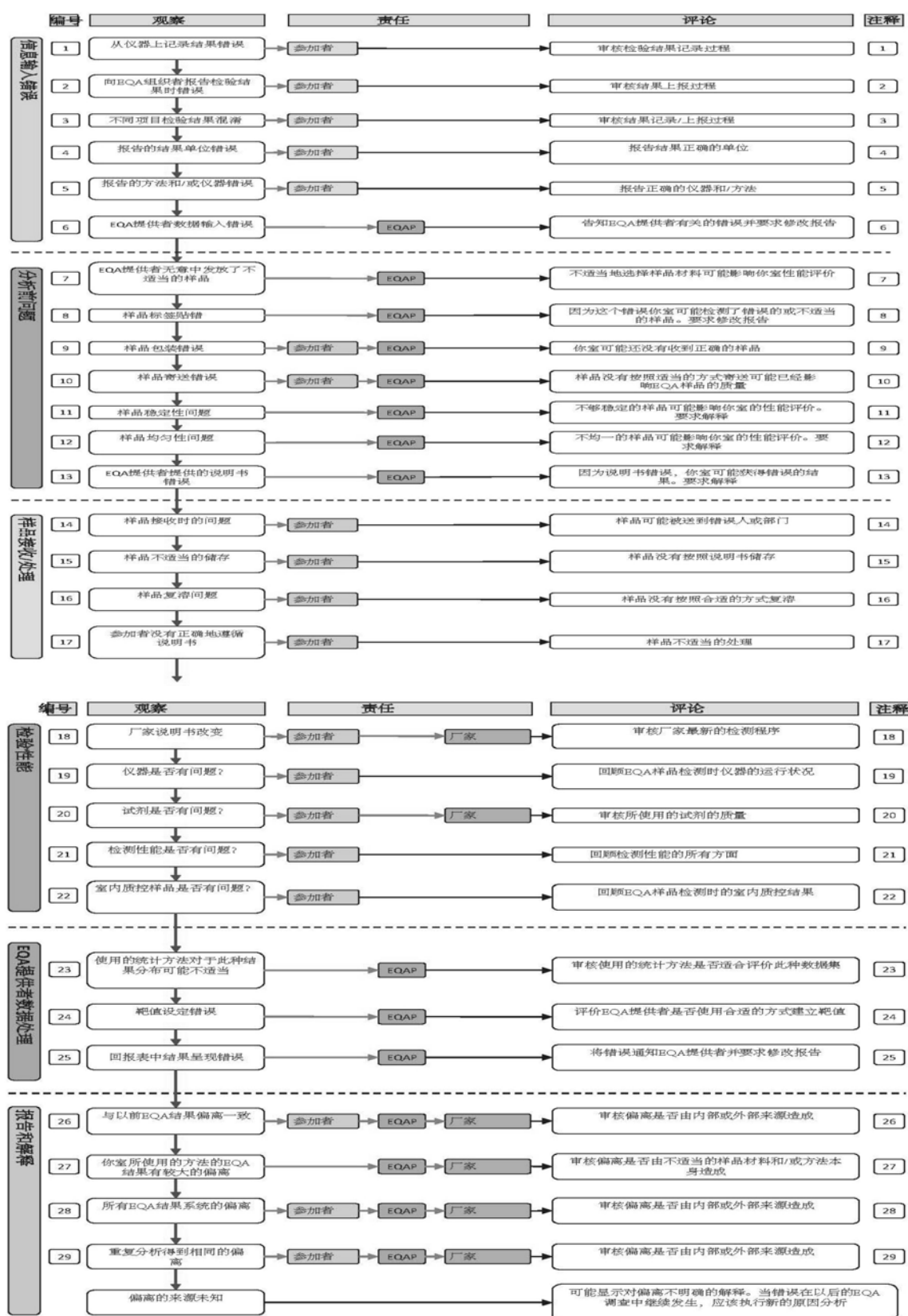
2 不合格 EQA 结果原因调查 为了了解目前中国 EQA 结果不合格的原因,为 EQA 结果不合格原因分析流程图的绘制提供基础,我中心在 2016 年 11 月启动了 15 个专业(包括常规化学、内分泌、特殊蛋白、脂类、心肌标志物、肿瘤标志物、血气和酸碱分析、血铅、糖化血红蛋白 A1c、脑钠肽/N 末端前脑钠肽、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、全血五元素、中孕期母血清产前筛查、尿液定量生化、脑脊液生化)EQA 成绩不及格原因初步调查工作。根据 QMS24^[8]中推荐的不及格原因的问题分类进行汇总统计。结果显示 37%是由技术问题导致(注:技术问题与使用者有关,涉及设备操作或方法执行);其次是方法问题(注:方法问题与分析检测系统、手工方法、文件程序本身有关,占 17%),信息输入错误(占 16%)和设备问题(注:设备问题与分析设备或设备配件有关,占 16%);还有 11%的不及格 EQA 结果调查后无法解释;对于 EQA 评价问题

和 EQA 材料问题所占比例很少不到 2%(具体数据还未发表)。进一步分析发现对于每个专业,信息输入错误发生的概率都较高,因此在绘制流程图时,第一步检查的问题类型是信息输入错误,并根据此次调查实验室反馈的原因种类,进行归纳总结,绘制了不合格 EQA 结果分析流程图初稿。针对此流程图初稿,课题组通过走访北京 8 家医院检验科了解 EQA 样品从接收到结果上报的全过程以及出现不合格 EQA 结果的处理过程,同时还通过微信公众平台向全国我中心 EQA 参评实验室征求此流程图的意见。经过多次修改,最终形成图 1 所示终稿。

3 不合格 EQA 结果调查流程图 尽管 EQA 广泛应用于评价医学实验室的分析性能,但当实验室结果发生偏离时,EQAP 对发现误差来源却几乎没有帮助,因此我中心决定开发一种用于处理不合格 EQA 结果的结构化流程图。所有前面提到的用于解释 EQA 结果时必须考虑的关键因素也适应于处理不合格 EQA 结果。在采取纠正措施前,关键是区分误差的责任,包括由 EQAP 或厂家导致的外部原因和实验室自身的原因,后者才是实验室真正需要着手处理的。为了简化不合格 EQA 结果的原因分析过程,此流程图涵盖了所有 EQA 结果偏离的原因来源。实验室使用此流程图进行原因调查将会比较全面地揭露问题的所在。

下面对流程图(图 1)进行简要的介绍:流程图以常见的错误开始,并遵循 EQA 样品检测流程的逻辑步骤(从分析前问题到报告和解释)。在进行原因探查前,请仔细阅读由 EQAP 提供的回报表或其他能力验证报告以获得可能的解释。如果没有获得有效的解释,请使用此流程图逐条进行分析。图中的注释部分在另外的文件中有详细的解释(2017 年 5 月 20 号之后可在检验医学信息网 <http://www.clinet.com.cn/>免费下载),以补充说明此类问题的具体内容以及可采取的纠正措施。

4 展望 本文展现的流程图列举了 EQAP 和实验室一起处理不合格的 EQAP 结果的结构化步骤,并可作为纠正措施和预防行动的参考以及根本原因分析工具的补充。本文中的流程图是国内发布的第一个用于处理不合格 EQA 结果的结构化方法。虽然此流程图还未投入实验室实践中,但是在接下来我中心开展的 2017 年正式的 EQA 成绩不合格项目的原因调查中将建议实验室使用此流程图进行原因查找,并收集反馈意见以便进一步改进。



缩写: 室间质量评价提供者 (external quality assessment provider, EQAP), 室间质量评价 (external quality assessment, EQA)。

注: 在你室开始评价 EQA 不合格结果的潜在原因之前, 请仔细阅读 EQAP 反馈的结果回报表和/或能力验证报告以获取有用的信息。如果这些文件中没有给出解释, 请使用此流程图来查找潜在的原因。流程图的四个方面: 观察—潜在的错误是什么; 责任—错误的责任方; 评论—对采取的措施的简短意见; 注释—对问题分类和纠正措施的详细描述 (2017 年 5 月 20 号之后可在检验医学信息网 <http://www.clinet.com.cn/> 免费下载)。

图 1 EQA 结果不合格原因调查流程图

参考文献:

- [1] Belk WP, Sunderman FW. A survey of the accuracy of chemical analyses in clinical laboratories [J]. *Am J Clin Pathol*, 1947, 17(11): 853-861.
- [2] Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG, et al. Characterization and classification of external quality assessment schemes (EQA) according to objectives such as evaluation of method and participant bias and standard deviation external quality assessment (EQA) working group A on analytical goals in laboratory medicine [J]. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1996, 34(8): 665-678.
- [3] ISO 15189:2012. Medical laboratories-Requirements for quality and competence [S]. Switzerland: Geneva, ISO15189, 2012.
- [4] Miller WG, Jones GR, Horowitz GL, et al. Proficiency testing/external quality assessment: current challenges and future directions [J]. *Clinical Chemistry*, 2011, 57(12): 1670-1680.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 医疗质量管理暂行办法 [Z]. 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第10号, 2016.
- National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Management method of medical institution [Z]. No 10 of National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China, 2016.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 医疗机构临床实验室管理办法 [Z]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2006.
- Ministry of Health of People's Republic of China. Management method of clinical laboratories in medical institution [Z]. Beijing: Ministry of Health of People's Republic of China, 2006.
- [7] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 临床实验室室内质量评价要求 GB/T 20470-2006 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2006.
- General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the people's Republic of China, Standardization Administration of China. Requirements of external quality assessment for clinical laboratories GB/T 20470-2006 [S]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006.
- [8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Using Proficiency Testing and Alternative Assessment to Improve Medical Laboratory Quality [S]. 3rd Edition Wayne: PA, CLSI QMS24, 2016.
- [9] Kristensen GB, Christensen NG, Thue G, et al. Between-lot variation in external quality assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(9): 1632-1636.
- [10] Miller WG, Erek A, Cunningham TD, et al. Commutability limitations influence quality control results with different reagent lots [J]. *Clin Chem*, 2011, 57(1): 76-83.
- [11] Vesper HW, Miller WG, Myers GL. Reference materials and commutability [J]. *The Clinical Biochemist. Reviews/Australian Association of Clinical Biochemists*, 2007, 28(4): 139-147.
- [12] Kristensen GB, Rustad P, Berg JP, et al. Analytical bias exceeding desirable quality goal in 4 out of 5 common immunoassays: results of a native single serum sample external quality assessment program for Cobalamin, Folate, Ferritin, Thyroid-Stimulating hormone, and free T4 analyses [J]. *Clin Chem*, 2016, 62(9): 1255-1263.
- [13] Middle JG, Libeer JC, Malakhov V, et al. Characterisation and evaluation of external quality assessment scheme serum. Discussion paper from the European External Quality Assessment (EQA) Organisers Working Group C [J]. *Clin Chem Lab Med*, 1998, 36(2): 119-130.
- [14] Schreiber WE, Endres DB, McDowell GA, et al. Comparison of fresh frozen serum to proficiency testing material in College of American Pathologists surveys: alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, human chorionic gonadotropin, and prostate-specific antigen [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129(3): 331-337.
- [15] Stockl D, Franzini C, Kratochvila J, et al. Analytical specifications of reference methods compilation and critical discussion (from the members of the European EQA-Organizers Working Group B) [J]. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1996, 34(4): 319-337.
- [16] Thienpont L, Franzini C, Kratochvila J, et al. Analytical quality specifications for reference methods and operating specifications for networks of reference laboratories, discussion paper from the members of the external quality assessment (EQA) Working Group B1) on target values in EQAS [J]. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 1995, 33(12): 949-957.
- [17] Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison [S]. Switzerland: Geneva, ISO13528, 2015.
- [18] Van Houcke SK, Rustad P, Stepman HC, et al. Calcium, magnesium, albumin, and total protein measurement in serum as assessed with 20 fresh-frozen single-donation sera [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(11): 1597-1599.
- [19] Westgard JO. Useful measures and models for analytical quality management in medical laboratories [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(2): 223-233.
- [20] Stavelin A, Riksheim BO, Christensen NG, et al. The importance of reagent lot registration in external quality assurance/proficiency testing schemes [J]. *Clin Chem*, 2016, 62(5): 708-715.
- [21] Harrison B, Markes R, Bradley P, et al. A comparison of statistical techniques to evaluate the performance of the Glucometer Elite blood glucose meter [J]. *Clin Biochem*, 1996, 29(6): 521-527.
- [22] Skeie S, Thue G, Nerhus K, et al. Instruments for self-monitoring of blood glucose: comparisons of testing quality achieved by patients and a technician [J]. *Clin Chem*, 2002, 48(7): 994-1003.