

临床化学实验室质量控制计算实际西格玛值的新方法*

王 辉,徐克和,唐书强,黄亨建 (四川大学华西医院实验医学科,成都 610041)

摘要:目的 计算实际西格玛(σ)值,正确评估实验室检测项目分析性能。方法 方法①结合室内质量控制(internal quality control, IQC),与室间质量评价(external quality assessment, EQA),计算 westgard 两种 σ 计算公式 $\sigma_1 = \frac{\text{TEa} - \text{bias}}{s}$ 和 $\sigma_2 = \frac{\text{TEa}\% - \text{bias}\%}{\text{CV}\%}$ 下的 σ_1 与 σ_2 值。以 IQC 累积均值 χ_1 与 EQA 靶值 μ_2 的比值(χ_1/μ_2)为横轴, σ_1, σ_2 为纵轴绘制散点图,比较 σ_1, σ_2 的关系;方法②以伯乐公司全球质控材料,批号为 45751 和 45753,仪器为罗氏 Cobas 8000 全自动生化分析仪,累积到 2018 年 1 月份的均值作为靶值 μ_1 ,结合 IQC 数据计算 Westgard 两种公式下检测项目的 σ_1, σ_2 值。结果 方法①计算的 σ_1 与 σ_2 值并不相同,甚至相差很大,而且对钠(Na)、氯(Cl)、钙(Ca)三个 TEa 要求高的检测项目, σ 值计算结果为负值。比较 σ_1, σ_2 的关系,当 $\chi_1/\mu_2 < 1$ 时, $\sigma_1 > \sigma_2$; 当 $\chi_1/\mu_2 > 1$ 时, $\sigma_1 < \sigma_2$ 。方法②中 χ_1/μ_1 值接近于 1, σ_1, σ_2 大小非常接近。结论 结合 IQC 与 EQA 计算 σ 时,应选取与质控材料同一浓度水平的测定值,这样才能真实反映实验室检测项目分析性能。

关键词:六西格玛;质量控制

中图分类号:R446 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)02-132-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.034

New Method for Calculating the Actual Sigma Metrics in Clinical Chemistry Laboratory Quality Control

WANG Hui, XU Ke-he, TANG Shu-qiang, HUANG Heng-jian

(Department of Laboratory Medicine,

the West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To calculate the actual sigma metrics (σ) and correctly evaluate analytical performance of tests. **Methods**

Method① combined internal quality assessment (IQC) with external quality assessment (EQA), σ_1 and σ_2 of two σ calculation formulas of westgard were calculated: $\sigma_1 = \frac{\text{TEa} - \text{bias}}{s}$ and $\sigma_2 = \frac{\text{TEa}\% - \text{bias}\%}{\text{CV}\%}$. The ratio of cumulative mean χ_1 of IQC to target value μ_2 of EQA (χ_1/μ_2) were plotted on the horizontal axis, and σ_1 and σ_2 were plotted on the vertical axis. The relationship between σ_1 and σ_2 were compared. Method② was based on the quality control materials from Bio-Rad laboratory with batch numbers of 45 751 and 45 753. The instrument was the Roche Cobas 8 000 automatic biochemical analyzer. The average value accumulated in January 2018 was taken as the target value μ_1 . The IQC data was used to calculate σ_1 and σ_2 of tests using Westgard formula. **Results** σ_1 and σ_2 calculated by method ① were different, and the σ value were negative for tests with high TEa requirements such as Na, Cl and Ca. In the relationship of σ_1 and σ_2 , when $\chi_1/\mu_2 < 1$, $\sigma_1 > \sigma_2$; when $\chi_1/\mu_2 > 1$, $\sigma_1 < \sigma_2$. In the method ②, the value of χ_1/μ_1 was close to 1, and the values of σ_1 and σ_2 were very close. **Conclusion**

When calculating σ by combining IQC and EQA. The measured value at the same concentration level as the quality control material should be selected, which can truly reflect analytical performance of tests.

Keywords: six sigma; quality control

质量控制在医学实验室具有重要作用。近年来,将工业上六西格玛(sigma, σ)管理理论引入医学检验领域,建立了一种在统计学基础上的量化质量控制管理方法^[1-2]。基本理论为以 σ 值量化分析流程,作为评价分析过程性能度量的指标^[3-4], σ 值越大代表分析过程质量越高, σ 值越小代表分析过程质量越差。获得 σ 值有两种方法,一种是通过观

察输出流程的结果,计数缺陷产品数,进而获得每百万次的缺陷率(defects per million, DPM),通过 σ 与 DPM 换算表得 σ 值;另一种方法是以预先定义的允许限值和过程的特征指标计算 σ 值,其中分析项目的允许限值通常来源于美国 CLIA'88、德国 RilibaK 质控指南、澳大利亚皇家病理学会(RC-PA)质量规范、生物学变异最低、期望和最优的质

* 基金项目:四川省科技厅(2017SZ0063 和 2014SZ0170)。

作者简介:王 辉(1982—),女,大学本科,研究方向:实验室管理,E-mail: 244183570@qq.com。

通讯作者:黄亨建(1964—),男,副主任技师,E-mail: huanghenjian@sina.com。

量规范,即允许总误差(allowable total error, TEa)。过程的特征指标包括分析方法的不精密度即标准差(standard deviation, s)或变异系数(coefficient of variation, CV)和偏倚(bias),分别可通过室内质量控制(internal quality control, IQC)连续6个月以上的数据和室间质量评价(external quality assessment, EQA)的偏差获得^[5]。

6 σ 质量管理理论通过对检测过程量化^[6],为临床实验室的检测过程性能评价提供了客观的衡量标准,从而发现影响检测性能的因素,促进实验室质量改进。在实际工作中,采用第二种方法计算 σ 值发现存在以下问题:westgard两种计算公式(绝对浓度和百分数)所计算的 σ 值并不一致,甚至可能相差很大,错误估计检测项目分析性能;对于质量目标要求高的检测项目可能计算出 σ 为负值等。COSKUN等^[7]提出一种新方法,通过Z分数转化计算实际的 σ 值,解决了以上问题。但其研究中分析物的靶值通过参考方法测定,CV来源于用常规方法对同一检测项目多次测定,计算平均值和标准差后得到,再进行Z分数转化。这在常规实验室应用中有一定难度,不可能对每一个分析物都采用参考方法测定,本研究以伯乐公司全球质控材料为分析对象结合IQC中两个批号质控材料测定数据计算检测项目 σ 值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 钾(K)、钠(Na)、氯(Cl)、钙(Ca)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、淀粉酶(AMY)、乳酸脱氢酶(LDH)和谷氨酰基转移酶(GGT)等10个生化检测项目。

1.2 仪器与试剂 仪器为罗氏Cobas8000全自动生化分析仪,试剂与校准物均为罗氏产品,EQA为卫生部室间质量评价,IQC材料为伯乐公司产品,批号为45751和45753。

1.3 研究方法 σ 计算公式由WESTGAND^[8]提出,公式为: $\sigma_1 = \frac{TEa - bias}{s}$ (1) 或 $\sigma_2 =$

$\frac{TEa\% - bias\%}{CV\%}$ (2)。TEa%为分析方法允许总误差百分数,TEa为分析方法允许总误差绝对浓度,本研究采用生物学变异数据库中的期望质量规范。

方法(1):结合IQC与EQA,其中 x_1 , s , CV为连续6个月IQC数据的累积均值、标准差和变异系数。bias通过EQA获得, x_2 为本实验室EQA测量结果, μ_2 为EQA靶值。则:

$$CV\% = \frac{s}{x_1} \times 100 \quad (3)$$

$$bias_1 = |x_2 - \mu_2| \quad (4)$$

$$bias\%_1 = \frac{|x_2 - \mu_2|}{\mu_2} \times 100 \quad (5)$$

$$TEa_1 = TEa\% \times \mu_2 \quad (6)$$

方法(2):伯乐公司全球质控材料,批号为45751和45753,仪器为罗氏Cobas8000全自动生化分析仪,累积到2018年1月份的均值作为靶值 μ_1 , x_1 , s , CV为连续6个月IQC数据的累积均值、标准差和变异系数。则

$$bias_2 = |x_1 - \mu_1| \quad (7)$$

$$bias\%_2 = \frac{|x_1 - \mu_1|}{\mu_1} \times 100 \quad (8)$$

$$TEa_2 = TEa\% \times \mu_1 \quad (9)$$

当测定结果为绝对浓度时采用公式(1),当为百分数时采用公式(2),分别计算Westgard两种公式在两种方法下检测项目的 σ_1 , σ_2 值。

2 结果

2.1 方法①计算 σ 值 本实验室10个生化检测项目EQA的结果见表1。方法①计算公式的 σ_1 与 σ_2 值,见表2。表2中可以看出 σ_1 与 σ_2 值并不相同,甚至相差很大。而且对Na, Cl, Ca三个TEa要求高的检测项目, σ 值计算结果为负值。

表1 生化检测项目EQA结果

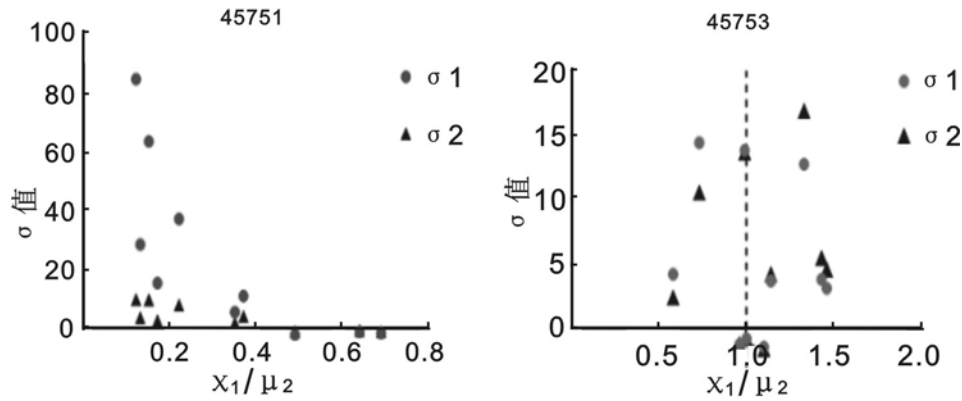
检测项目	x_2	μ_2	$bias_1$	$bias_1(\%)$	方法
K(mmol/L)	6.82	6.99	0.17	2.43	离子选择性电极(间接法)
Na(mmol/L)	164.00	167.00	3.00	1.80	离子选择性电极(间接法)
Cl(mmol/L)	111.60	114.40	2.80	2.45	离子选择性电极(间接法)
Ca(mmol/L)	3.14	3.02	0.12	3.97	OCPC比色法
ALT(U/L)	173.00	176.00	3.00	1.70	速率法
AST(U/L)	204.00	197.00	7.00	3.55	速率法
ALP(U/L)	168.00	174.00	6.00	3.45	速率法(AMP缓冲液)
AMY(U/L)	362.00	370.00	8.00	2.16	酶法底物(麦芽七糖苷)
LDH(U/L)	283.00	294.00	11.00	3.74	速率法(乳酸-丙酮酸, L-P)
GGT(U/L)	214.00	209.00	5.00	2.39	速率法

表 2 方法 1 计算生化检测项目 σ 值

检测项目	TE _{a1}	TE _a (%)	45751					45753				
			x_1	s	CV(%)	σ_1	σ_2	x_1	s	CV(%)	σ_1	σ_2
K	0.39	5.61	2.58	0.02	0.78	11.11	4.10	8.00	0.06	0.75	3.70	4.24
Na	1.22	0.73	115.7	1.16	1.00	-1.54	-1.07	160.81	1.43	0.89	-1.25	-1.20
Cl	1.72	1.50	72.89	0.97	1.33	-1.12	-0.71	114.81	1.38	1.20	-0.79	-0.79
Ca	0.08	2.55	1.49	0.02	1.34	-2.15	-1.06	3.32	0.03	0.90	-1.43	-1.57
ALT	48.36	27.48	26.95	0.71	2.63	63.89	9.79	173.89	3.28	1.89	13.83	13.67
AST	32.88	16.69	42.42	0.69	1.63	37.51	8.08	261.16	2.03	0.78	12.75	16.90
ALP	20.95	12.04	30.42	0.96	3.16	15.57	2.72	254.00	4.75	1.87	3.15	4.59
AMY	54.02	14.60	43.21	0.54	1.25	85.22	9.95	270.58	3.19	1.18	14.43	10.55
LDH	33.52	11.40	102.25	4.01	3.92	5.61	1.95	420.42	5.86	1.39	3.84	5.50
GGT	46.21	22.11	27.05	1.43	5.29	28.82	3.73	120.47	9.73	8.08	4.24	2.44

2.2 σ_1 与 σ_2 值的比较 以 IQC 累积均值与 EQA 靶值的比值(x_1/μ_2)为横轴, σ_1, σ_2 为纵轴绘制散点图,比较 σ_1 与 σ_2 的关系,结果见图 1,当 $x_1/\mu_2 < 1$

时,公式(1)和(2)计算值: $\sigma_1 > \sigma_2$; 当 $x_1/\mu_2 > 1$ 时,公式(1)和(2)计算值: $\sigma_1 < \sigma_2$ 。



注:左为质控材料批号 45751 σ_1 与 σ_2 值的比较,右为质控材料批号 45753 σ_1 与 σ_2 值的比较。

图 1 σ_1 与 σ_2 值的比较

2.3 方法(2)计算 σ 值 全球伯乐公司质控材料,批号为 45751 和 45753,仪器为罗氏 Cobas8000 全自动生化分析仪,累积到 2018 年 1 月份的均值作为靶值 μ_1 ,计算 IQC 累积均值 x_1 与 μ_1 的比值,

x_1/μ_1 值大小接近于 1,见表 3。利用方法(2)计算 σ_1, σ_2 值结果见表 4。从表 4 中可以看出 σ_1 与 σ_2 值大小非常接近。

表 3 全球伯乐公司质控材料累积值

检测项目	45751				45753			
	实验室数	累积点	μ_1	x_1/μ_1	实验室数	累积点	μ_1	x_1/μ_1
K	89	22 748	2.60	0.99	84	22 630	8.08	0.99
Na	89	22 540	115.80	1.00	92	23 574	161.30	1.00
Cl	88	22 495	72.54	1.00	83	22 409	115.90	0.99
Ca	8	1 578	1.50	0.99	10	1 595	3.32	1.00
ALT	52	11 485	27.84	0.97	44	12 529	170.50	1.02
AST	52	11 247	40.28	1.05	44	12 239	246.50	1.06
ALP	15	3 986	31.37	0.97	20	4 294	246.50	1.03
AMY	46	11 022	43.56	0.99	49	11 101	269.70	1.00
LDH	45	7 811	114.50	0.89	36	8 071	423.20	0.99
GGT	18	4 232	27.99	0.97	23	5 458	124.40	0.97

注:实验室数:累积到 2018 年 1 月份参与实验室总数。

表 4

方法 2 计算生化检测项目 σ 值

检测项目	TEa (%)	45751					45753				
		TEa ₂	bias ₂	bias% ₂	σ_1	σ_2	TEa ₂	bias ₂	bias% ₂	σ_1	σ_2
K	5.61	0.15	0.02	0.77	6.29	6.24	0.45	0.08	0.99	6.22	6.16
Na	0.73	0.85	0.10	0.09	0.64	0.64	1.18	0.49	0.30	0.48	0.48
Cl	1.5	1.09	0.35	0.48	0.76	0.76	1.74	1.09	0.94	0.47	0.47
Ca	2.55	0.04	0.01	0.67	1.41	1.40	0.08	0.00	0.00	2.82	2.82
ALT	27.48	7.65	0.89	3.20	9.52	9.22	46.85	3.39	1.99	13.25	13.51
AST	16.69	6.72	2.14	5.31	6.64	6.99	41.14	14.66	5.95	13.04	13.82
ALP	12.04	3.78	0.95	3.03	2.94	2.86	29.68	7.50	3.04	4.67	4.81
AMY	14.6	6.36	0.35	0.80	11.13	11.04	39.38	0.88	0.33	12.07	12.11
LDH	11.4	13.05	12.25	10.70	0.20	0.18	48.24	2.78	0.66	7.76	7.71
GGT	22.11	6.19	0.94	3.36	3.67	3.55	27.50	3.93	3.16	2.42	2.35

3 讨论 计算 σ 值可评估实验室测定项目的检测性能^[9],当 σ 值越小,检测性能越差,实验室发出错误报告的风险越大; σ 值越大,表明检测性能越好,6 σ 被认为是世界级的高质量。因此, σ 值的计算在实验室工作中具有重要作用,Westgard 提出计算公式(1)和(2),当采用百分数计算 σ_2 时,将公式(3),(4),(5),(6)代入公式(2),得到 $\sigma_2 =$

$$\frac{\text{TEa}\% - \text{bias}\%}{\text{CV}\%} = \frac{\frac{\text{TEa} \times 100 - |x_2 - \mu_2|}{\mu_2} \times 100}{\frac{s}{x_1} \times 100} = \frac{x_1}{\mu_2} \times \frac{\text{TEa} - \text{bias}}{s} = \frac{x_1}{\mu_2} \times \sigma_1 \quad (10)$$

因此, $\frac{x_1}{\mu_2}$ 值的大小决定了 σ_1 与 σ_2 的大小关系。只有当 $\frac{x_1}{\mu_2} = 1$ 时, $\sigma_1 = \sigma_2$; $\frac{x_1}{\mu_2} > 1$ 则 σ_2 大于 σ_1 ; 反之, $\frac{x_1}{\mu_2} < 1$,则 σ_2 小于 σ_1 ,与图 1 的结果相吻合。

此推导公式结果基于 IQC 与 EQA,IQC 得到均值 x_1 、标准差 s 、变异系数 CV ,EQA 得到 bias , x_2 为本实验室 EQA 测量结果, μ_2 为 EQA 靶值,因此 σ_1 与 σ_2 关系建立是 IQC 累积均值 x_1 与室间质评靶值 μ_2 的比值。很显然,这两者之间并没有直接的关系,甚至相差非常大,如质控批号 45751, K 的 x_1 为 2.58,而 μ_2 为 6.99,这是因为 IQC 与 EQA 测定物质不是一个浓度水平。从表 2 中可以看出方法 1 计算 K 的 σ_1 (11.11)与 σ_2 (4.10)值相差非常大,这会导致实验室做出错误的性能判断,设定不适当的质控策略。

当采用方法(2)计算 σ 时发现, x_1/μ_1 值大小接近于 1, σ_1 与 σ_2 值大小非常接近。同理将公式(3),(7),(8),(9)代入公式(1),(2),则 $\sigma_2 =$

$$\frac{\text{TEa}\% - \text{bias}\%}{\text{CV}\%} = \frac{\frac{\text{TEa} \times 100 - |x_1 - \mu_1|}{\mu_1} \times 100}{\frac{s}{x_1} \times 100} =$$

$$\frac{x_1}{\mu_1} \times \frac{\text{TEa} - \text{bias}}{s} = \frac{x_1}{\mu_1} \times \sigma_1$$

同理, $\frac{x_1}{\mu_1}$ 值的大小决定了 σ_1 与 σ_2 的大小关系。只有当 $\frac{x_1}{\mu_1} = 1$,即不存在偏倚, $\text{bias}_2 = |x_1 - \mu_1| = 0$ 时, $\sigma_1 = \sigma_2$; $\frac{x_1}{\mu_1} > 1$,即存在正偏倚时, σ_2 大于 σ_1 ;反之, $\frac{x_1}{\mu_1} < 1$,存在负偏倚时, σ_2 小于 σ_1 ,与表 4 中结果相符合。方法(2)中 σ_1 与 σ_2 值的大小关系与正负偏倚有关,尽管对同一个质控材料批号,实验室检测值 x_1 与靶值 μ_1 间存在偏倚,但都在同一个浓度水平,其比值不可能太大,即 $\frac{x_1}{\mu_1}$ 值大小接近于 1, σ_1 与 σ_2 值差异不会太大,不会导致错误估计检测项目分析性能。

COSKUN 等^[7]也提出 westgard 两种计算公式(绝对浓度和百分数)所计算的 σ 值并不一致,其研究指出通过 Z 分数转化,分别计算上控制线(upper control limit, UCL)和下控制线(lower control limit, LCL)对应的 Z 分数(Z_{UCL} 与 Z_{LCL}),查 Z 分数分布统计表可得上下控制线间的曲线下面积(A), $(1-A)/2$ 曲线下面积为真实超过控制线外的缺陷率,其对应的 Z 值为实际的 σ 值。但 WESTGARD^[10]指出 Z 分数转化方法计算实际 σ 值与 westgard 计算 σ 值差异较小,不会影响对实验室检测项目分析性能的判断,也不会影响对实验室统计质量控制方案的选择。此外,westgard 计算 σ 值始终小于 Z 分数转化计算 σ 值,但 Westgard 这个值相对于来说更保守,意味着不会高估了实验室检测项目分析性能而做出错误的判断。

本研究通过推导 σ_1, σ_2 转化公式,阐明其间存在一个比例关系,决定了 σ_1 与 σ_2 大小关系,这也警示着实验室工作人员在结合 IQC 与 EQA 计算 σ

时,应选取 EQA 中与室内质控材料同一浓度水平的测定值,而且这个值最好在医学决定水平^[11],才能真实反映实验室检测项目分析性能,选择正确的统计质量控制方案,促进实验室质量改进。

参考文献:

- [1] SINGH B, GOSWAMI B, GUPTA V K, et al. Application of sigma metrics for the assessment of quality assurance in clinical biochemistry laboratory in india: A pilot study[J]. Indian J Clin Biochem, 2011, 26(2): 131-135.
- [2] TRAN M T, HOANG K, GREAVES R F. Practical application of biological variation and sigma metrics quality models to evaluate 20 chemistry analytes on the Beckman Coulter AU680[J]. Clin Biochem, 2016, 49(16-17): 1259-1266.
- [3] COSKUN A. Six sigma and calculated laboratory tests[J]. Clin Chem, 2006, 52(4): 770-771.
- [4] ALEXANDER M. Six sigma: the breakthrough management strategy revolutionizing the world's top corporations[J]. Technometrics, 2001, 43(3): 370.
- [5] LEE G R, FITZGIBBON M C, OSHEA P. In control? IQC consensus and statutory regulation[J]. Int J Health Care Qual Assur, 2016, 29(5): 492-506.
- [6] 章晓燕, 王薇, 赵海建, 等. ISO15189:2012 与六西格玛级别[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(11): 846-848.
ZHANG Xiaoyan, WANG Wei, ZHAO Haijian, et al. ISO15189:2012 and Six Sigma[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2015, 33(11): 846-848.
- [7] COSKUN A, SERTESER M, KILIERCIK M, et al. A new approach to calculating the Sigma Metric in clinical laboratories[J]. Accred Qual Assur, 2015, 20(2): 147-152.
- [8] WESTGARD J O, WESTGARD S A. The quality of laboratory testing today: an assessment of sigma metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance[J]. Am J Clin Pathol, 2006, 125(3): 343-354.
- [9] 李润青, 宫丽君, 王腾蛟, 等. 西格玛方法在临床生化检验质量管理中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(9): 727-732.
LI Ruiqing, GONG Lijun, WANG Tengjiao, et al. The application of sigma metrics quality models in quality management of clinical biochemistry laboratory[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2017, 40(9): 727-732.
- [10] WESTGARD J O, WESTGARD S A. Six sigma quality management system and design of risk-based statistical quality control[J]. Clin Lab Med, 2017, 37(1): 85-96.
- [11] 张路, 王薇, 王治国. 临床检验质量管理中西格玛度量的评估[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(10): 724-728.
ZHANG Lu, WANG Wei, WANG Zhiguo. Evaluation of sigma metrics in clinical laboratory quality management[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2015, 33(10): 724-728.