

基于蒙特卡洛法绘制医学实验室质控规则的功效函数图及应用研究

张津铭^{1,2}, 王惠民³, 钟堃¹, 袁帅¹, 陈星彤^{1,2}, 何法霖^{1,2} (1. 北京医院/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院/国家卫生健康委临床检验中心/北京市临床检验工程技术研究中心, 北京 100730; 2. 中国医学科学院/北京协和医学院, 北京 100730; 3. 南通大学附属医院检验科, 江苏南通 226001)

摘要:目的 探讨如何绘制功效函数图, 并绘制常见的几种质控规则对应的功效函数图以帮助医学实验室选择质控规则。方法 收集中国临床检验常用质控规则, 基于蒙特卡洛法绘制功效函数图, 且将模拟结果与已有结果对比进行验证。结果 蒙特卡洛法可简便绘制出最复杂的 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_{\bar{x}}$ 规则的功效函数图, 该方法结果准确度较高, 但准确度和精密度与模拟次数呈正相关; 统计七种常用的质控规则, 其中使用比例最高质控规则的为 $1_{3s}/2_{2s}$ 规则, 其次为 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ 规则, 绘制出 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/10_{\bar{x}}$ 规则功效函数图, 并标出西格玛水平线以帮助实验室确定质控规则。结论 蒙特卡洛法绘制功效函数图结果准确, 医学实验室可利用该方法自行绘制以满足日常质控要求。

关键词: 质量管理; 室内质控; 功效函数图

中图分类号: R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 04-192-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.035

Power Function Graph of Quality Control Rules in Medical Laboratories Based on Monte Carlo Method and Its Application Research

ZHANG Jinming^{1,2}, WANG Huimin³, ZHONG Kun¹, YUAN Shuai¹, CHEN Xingtong^{1,2}, HE Falin^{1,2}

(1. Beijing Hospital/National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science/National Center for Clinical Laboratories/Beijing Engineering Research Center of Clinical Diagnosis, Beijing 100730, China; 2. Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226001, China)

Abstract: Objective To discuss how to plot a power function graph and draw power function graphs corresponding to common quality control rules to assist medical laboratories in selecting quality control rules. **Methods** Commonly used quality control rules in clinical laboratory testing in China were collected, power function graphs based on the Monte Carlo method were plotted, and the simulation results with existing results were compared and tested the reliability of the method. **Results** The Monte Carlo method could be used to easily plot power function graphs for the most complex quality control rules such as $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_{\bar{x}}$. This method had a high level of accuracy, but the accuracy and precision were positively correlated with the number of simulations. In terms of statistical proportions of seven commonly used quality control rules, the $1_{3s}/2_{2s}$ rule had the highest usage proportion, followed by the $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$. The power function graph corresponding to the $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/10_{\bar{x}}$ rule was plotted, and the sigma level lines were marked to assist the laboratory in selecting quality control rules. **Conclusion** The Monte Carlo method accurately plotted power function graphs, and medical laboratories could use this method to independently plot efficiency function graphs to meet quality control requirements.

Keywords: quality management; internal quality control; power function graph

本研究聚焦于质控规则选择的核心功效函数图^[1], 功效函数图揭示了质控规则在不同系统误差 (system error, SE) 下的误差检测概率 (probability for error detection, P_{ed})^[2]。SE 等于 0 时对应的假失控概率 (probability for false rejection, P_{fr}) 应低于 0.05^[3-4]。而关键系统误差 (ΔSE_c) 对应的

P_{ed} 应当大于 0.9^[5]。绘制功效函数图对实验室技术人员是一个难点, 本研究引入检验中常见的蒙特卡罗法^[6-8]以绘制功效函数图, 帮助实验室选择质控规则, 从而提高我国室内质控水平。

1 数据采集与方法

1.1 数据采集 通过国家卫生健康委员会临床检

基金项目: 北京医院国家自然科学基金预研专项 (BJ-2020-138); 国家重点研发计划 (2021YFC1005304)。

作者简介: 张津铭 (2000-), 男, 硕士研究生在读, 研究方向: 临床检验质控模型研究, E-mail: 1437023709@qq.com。

通讯作者: 何法霖 (1981-), 女, 博士研究生, 副研究员, 研究方向: 临床检验质量控制, E-mail: hefalin@126.com。

验中心网站(www.nccl.org.cn)收集2023年全国5 175家临床检验实验室全血细胞技术和常规生化专业质控规则,筛选出使用实验室最多的质控规则。

1.2 蒙特卡洛模拟 蒙特卡洛方法利用计算机生成的正态分布数据来模拟现实情景,并在此基础上引入不同大小的系统误差,从而计算得到相应的失控概率。

1.2.1 模拟和绘图软件选择: 使用R语言(版本4.2.3)进行模拟和绘图。

1.2.2 设定质控规则: 指南和Westgard个人网站中对五条基本质控规则的解释^[9-11],见表1。其中 R_{4s} 规则有两种理解。

表 1	质控规则解释
质控规则	违反质控规则情况
1_{ns}	任意质控结果超过 $\bar{x} \pm ns$ 。其中“s”代表标准差,“n”是倍数。
2_{2s}	两个质控测定结果同向超过 $\bar{x} + 2s$ 或 $\bar{x} - 2s$
R_{4s}	①同一批次的测定结果中,最大值与最小值的差超过了 $4s$ ②同一批次的测定结果中,存在某结果超过 $\bar{x} + 2s$,且另一结果超过 $\bar{x} - 2s$
4_{1s}	连续四次测定超过 $\bar{x} + 1s$ 或 $\bar{x} - 1s$,可以是同一浓度内,也可以是不同浓度间。
n_x	连续的 n 次结果大于 \bar{x} ,或小于 \bar{x} ,可以是同一浓度内,也可以是不同浓度间。

1.2.3 模拟患者数据: 利用正态分布模拟质控数据,生成100万个质控数据,采用向量化操作,将生成的正态分布数据存储在一个含有100万行的矩阵中。

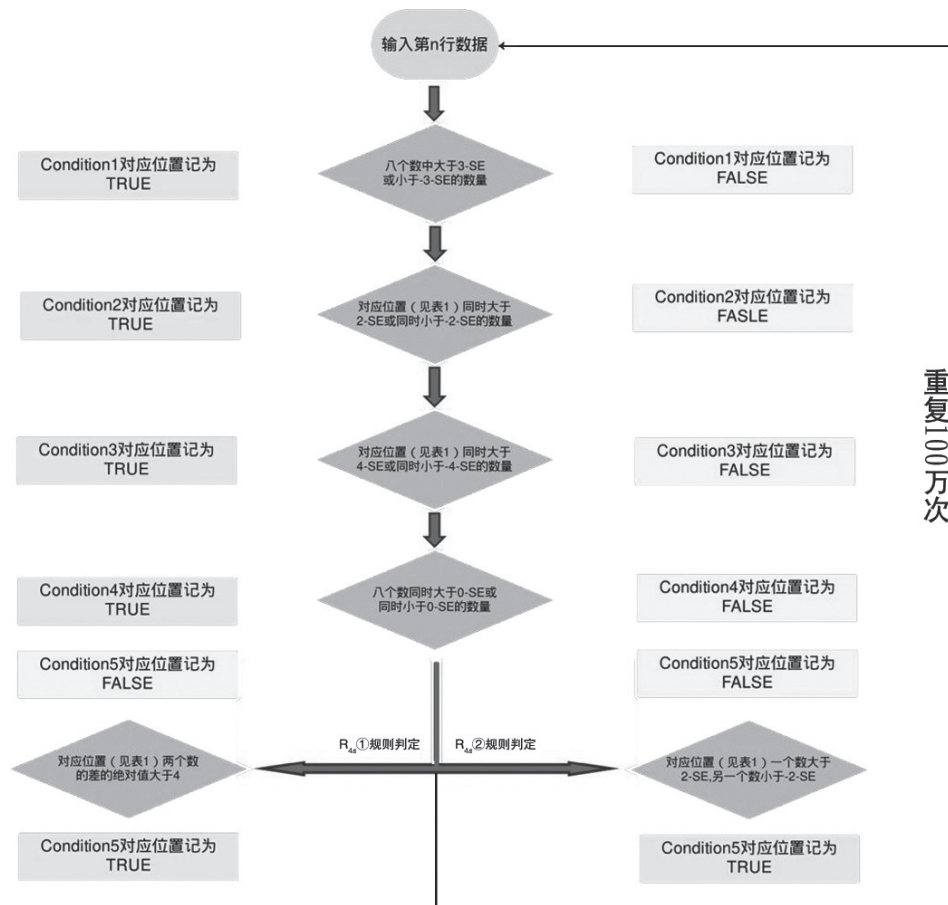
1.2.4 模拟误差: 将控制限项左移动SE个单位长度。

1.2.5 模拟质控规则是否失控: 对每次模拟是否违反某一单质控规则进行判断。若违反规则,记为“TRUE”;反之为“FALSE”。结果分别储存在不同的逻辑向量中。合并所有单一规则的逻辑向量,生成存储多规则判断结果的逻辑向量。违反任一或多条单规则均视为违反多规则,记为“TRUE”;反之为“FALSE”。

1.2.6 计算 P_{ed} : 统计违反质控规则的数量,除以总数,算出 P_{ed} 。

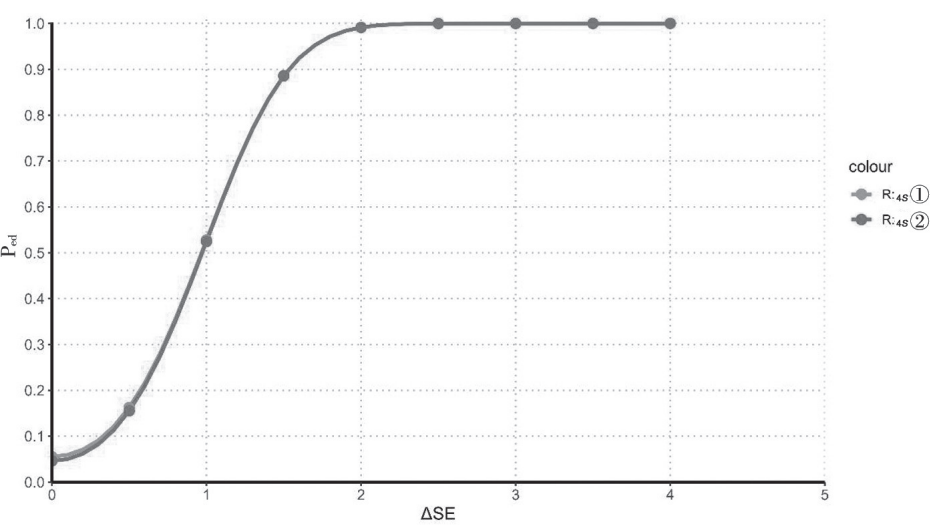
2 结果

2.1 绘制五规则功效函数图 根据表1违反质控规则的情况模拟单规则的 P_{ed} (流程见图1),合并单规则计算出最复杂 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_x$, $N=2$, $R=4$ (N 为质控物浓度水平, R 为质控物检测次数)规则的 P_{ed} 。 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_x$ 的功效函数图见图2。



注: R_{4s} ①规则对应表1中的①, R_{4s} ②规则对应表1中的②。

图1 单规则 P_{ed} 模拟流程图



注：根据 R_{4s} 规则两种解释绘制出两种 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_{\bar{x}}$ 对应的功效函数图， R_{4s} ①规则对应表 1 中的①， R_{4s} ②规则对应表 1 中的②

图 2 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_{\bar{x}}$ 功效函数图

2.2 验证蒙特卡洛模拟法结果 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ ， $1_{3s}/2$ of 比较见表 2，表中可见两种方法结果一致。
 $3_{2s}/R_{4s}$ 规则的蒙特卡洛法结果与 PARVIN 等^[12] 结果

ΔSE	P_{ed}			
	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ (蒙特卡洛)	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ (Parvin)	$1_{3s}/2$ of $3_{2s}/R_{4s}$ (蒙特卡洛)	$1_{3s}/2$ of $3_{2s}/R_{4s}$ (Parvin)
0	0.009 7	0.009 7	0.020 2	0.020 2
0.5	0.019 4	0.019 5	0.037 7	0.037 6
1	0.065 3	0.065 3	0.120 3	0.120 4
1.5	0.188 3	0.188 4	0.324 2	0.324 3
2	0.408 9	0.408 9	0.619 3	0.619 3
2.5	0.668 6	0.668 6	0.861 3	0.861 3
3	0.866 5	0.866 5	0.970 2	0.970 2
3.5	0.963 2	0.963 2	0.996 5	0.996 5
4	0.993 3	0.993 3	0.999 8	0.999 8
4.5	0.999 2	0.999 2	1.000 0	1.000 0
5	0.999 9	0.999 9	1.000 0	1.000 0

2.3 模拟次数对蒙特卡洛法精确度的影响 精确度包括准确度和精密度两个方面。表 3 中 P_{ed} 的 | 均值 - 理论值 | / 理论值 (%) 体现准确度，十次模拟

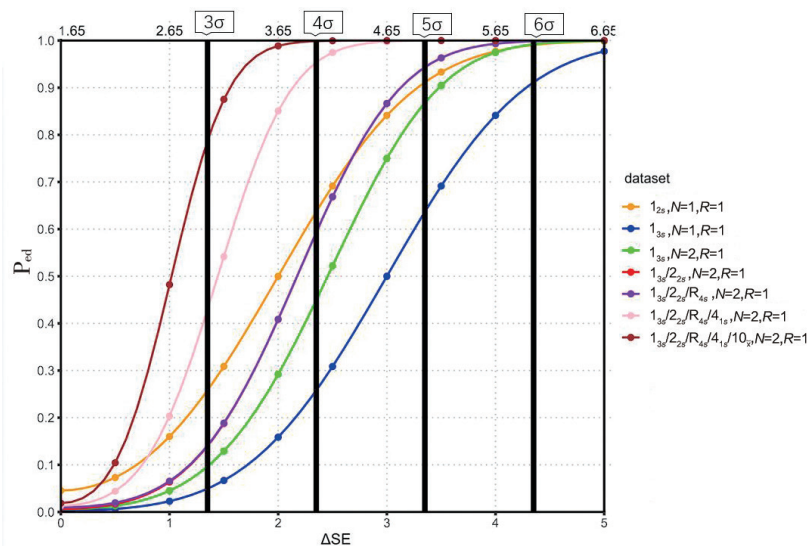
模拟次数对 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_{\bar{x}}$ 的 P_{ed} 影响					
模拟次数	P_{ed} 均值	CV (%)	95% 置信区间	P_{ed} 理论值	均值 - 理论值 / 理论值 (%)
10^{-3}	0.044 7	11.840 161 07	0.040 913 94 ~ 0.048 486 06	0.046 075 69	2.985 717 631
10^{-4}	0.046 35	5.359 788 565	0.044 382 87 ~ 0.047 937 13	0.046 075 69	0.595 346 483
10^{-5}	0.046 231	1.300 889 23	0.045 800 77 ~ 0.046 661 23	0.046 075 69	0.337 075 799
10^{-6}	0.046 144 7	0.603 309 589	0.045 945 55 ~ 0.046 343 85	0.046 075 69	0.149 775 294
10^{-7}	0.046 055 6	0.126 936 479	0.046 013 79 ~ 0.046 097 43	0.046 075 69	0.043 580 465

2.4 绘制常见质控规则功效函数图 全血细胞计数和常规生化质控规则中排名前七的规则占比为 87.65%， 1_{2s} 规则使用占比仍有 3.69%，见表 4。七个质控规则的功效函数图见图 3。实验室可以根据

西格玛公式 $\sigma = (\text{TEa} - \text{Bias}) / \text{CV}$ 计算出自身西格玛水平, 在图中选择对应 P_{ed} 等于 0.90 的规则。

表 4 质控规则对应使用实验室比例

质控规则	比例
$1_{2s}, N=1, R=1$	3.69% (318/8 607)
$1_{3s}, N=1, R=1$	9.12% (785/8 607)
$1_{3s}, N=2, R=1$	1.5% (129/8 607)
$1_{3s}/2_{2s}, N=2, R=1$	29.12% (2 507/8 607)
$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}, N=2, R=1$	19.79% (1 704/8 607)
$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}, N=2, R=1$	6.59% (568/8 607)
$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/10_{\bar{x}}, N=2, R=1$	17.81% (1 533/8 607)



根据 ΔSEc 与 σ 的公式 $\Delta \text{SEc} = \sigma - 1.65$, 将 3σ , 4σ , 5σ , 6σ 线绘制在图上。

图 3 八种常见质控规则功效函数图

研究结果显示模拟次数对模拟结果的准确度和精密度均有较大影响。随着模拟次数的增加, 模拟结果逐渐趋近于理论值, 准确度与精密度均呈上升趋势。不过, 随着模拟次数的增加, 边际效应愈发明显。这表明增加蒙特卡洛法模拟次数可以提高结果的精确度, 但过度增加模拟次数会导致模拟速度下降, 并对计算机性能有一定要求。因此, 实验室人员需要在精确度和运算效率之间找到平衡点以达到最佳效果。

绘制复杂多规则功效函数图时, 容易出现代码编写错误。研究人员需要通过理论计算进行验证。直接通过理论验证多规则质控十分困难, 分别验证单规则的准确度显然更为可行。 1_{3s} , 2_{2s} , 4_{1s} 的单规则理论计算方法在张裕等^[13]人的文章中有论述。而 $8_{\bar{x}}$ 和 2_{2s} 的计算也与之类似。

R_{4s} 规则使用的合理性值得实验室人员思考。本研究结果显示仅在 $\Delta \text{SE} < 0.5$ 条件下, R_{4s} 的两种选项才在 P_{ed} 上有所区别。一般而言, 理想的功效函数应具备较小的 P_{fr} , 且较小的 ΔSE 对应的 P_{ed} 也不宜

3 讨论

对质控规则的理解是科学开展室内质控的重要保证。即使专业检验人员也存在对质控规则的理解偏差, 例如, Westgard 个人网站上就存在前后不一致的地方^[9-10]。本研究综合行业标准、Westgard 和 CLSI C24 里对规则描述^[9-11], 明确了质控规则的含义, 特别是增加 R_{4s} 规则两种情况的注释, 能有效避免实验室人员自行绘制功效函数图时产生误解。另一方面, 本研究展示了整个误差引入的全过程的流程图, 为实验室人员提供了可视化的操作方法。

过高。从单一规则的理论计算中可发现, 如果将 R_{4s} 设定为差值绝对值大于 4, P_{ed} 并不会随着 ΔSE 改变而改变, 那么从仅检测 ΔSE 而言, 将 R_{4s} 设定为存在一个数大于 2, 另一个数小于 -2 更加合理。然而, 即使采用这种设定, 本研究绘制功效函数图中 $1_{3s}/2_{2s}$ 和 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ 的功效函数曲线几乎完全重叠, 可以看出 R_{4s} 对 SE 的检测并没有太大影响, 也就说明如果实验室只为检测 SE, 完全可以删除 R_{4s} 规则, 从而减少人工审核次数并降低成本。

本研究绘制我国七种常用功效函数图, 并标出了西格玛水平线方便实验室进行规则选择。已有研究表明 1_{2s} 规则错误检出率不如多规则, 且假失控率较高, 不具备成本效益, 浪费人力物力^[15], 建议使用该规则的实验室根据功效函数图改用更符合自身需求的质控规则。同时, 调查发现, 我国大多数实验室仅使用 1 ~ 3 个质控物, 质控物仅检测一次, 那么 Westgard 绘制功效函数图^[14]中推荐的 $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_{\bar{x}}$, $N=4, R=2$ or $N=2, R=4$ 不符合我国实际情况。因此, 本研究将质控规则设定为

$N=2$, $R=1$ 绘制的功效函数图更具实操性。

总之, 本研究提供了科学合理的功效函数图绘制和验证方法, 并为实验室在绘制西格玛功效函数图出现的实际问题提供了解决方案, 可协助医学实验室根据其具体需求选取更为合理且高效的质控规则。

参考文献:

- [1] 王治国, 李小鹏, 武平原. 临床检验定量测定室内质控系统的建立 [J]. 检验医学, 2004, 19(1): 6-9.
WANG Zhiguo, LI Xiaopeng, WU Pingyuan. Establishment of an indoor quality control system for clinical laboratory quantitative measurements[J]. Laboratory Medicine, 2004, 19(1): 6-9.
- [2] WESTGARD J O, GROTH T. Design and evaluation of statistical control procedures: applications of a computer “quality control simulator” program [J]. Clinical Chemistry, 1981, 27(9): 1536-1545.
- [3] WESTGARD J O, GROTH T, ARONSSON T, et al. Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection [J]. Clinical Chemistry, 1977, 23(10): 1857-1867.
- [4] WESTGARD J O, GROTH T. Power functions for statistical control rules[J]. Clinical Chemistry, 1979, 25(6): 863-869.
- [5] 张裕, 余启华, 杨丽华. 利用 EXCEL 制作单规则质量控制方法功效函数图及操作过程规范图 [J]. 临床检验杂志, 2019, 37(3): 229-232.
ZHANG Yu, YU Qihua, YANG Lihua. Construction of efficacy function chart and operation procedure chart for single-rule quality control method using EXCEL[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2019, 37(3): 229-232.
- [6] 吴桂云, 高月霞, 陈德喜, 等. 蒙特卡罗法实现医学检验测量不确定度的评定 [J]. 中国卫生统计, 2014, 31(1): 70-73.
WU Guiyun, GAO Yuexia, CHEN Dexi, et al. Assessment of measurement uncertainty in medical laboratory testing using Monte Carlo method[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2014, 31(1): 70-73.
- [7] 王惠民. 用蒙特卡罗法评定测量不确定度 [J]. 临床检验杂志, 2012, 30(10): 753-757.
WANG Huimin. Assessment of measurement uncertainty using the Monte Carlo method[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2012, 30(10): 753-757.
- [8] LIM Y K, KWEON O J, LEE M K, et al. Estimation of measurement uncertainty of factor assays using the Monte Carlo simulation[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2021, 156(5): 717-721.
- [9] WESTGARD J O. “Westgard Rules” and Multirules [EB/OL]. <https://www.westgard.com/westgard-rules.html>.
- [10] WESTGARD S A. 50 Ways (+) to break your westgard rules [EB/OL]. <https://www.westgard.com/lessons/westgard-rules/862-50-ways-westgard-rules.html>.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI C24: Statistical quality control for quantitative measurement procedures [S]. Wayne: PA, CLSI C24, 2006.
- [12] PARVIN C A, KUCHIPUDI L, YUNDT-PACHECO J C. Should I repeat my 1:2s QC rejection? [J]. Clinical Chemistry, 2012, 58(5): 925-929.
- [13] 张裕, 彭爱红, 余启华, 等. 利用 EXCEL 绘制多规则功效函数图及操作过程规范图 [J]. 临床检验杂志, 2021, 39(1): 61-64.
ZHANG Yu, PENG Aihong, YU Qihua, et al. Construction of efficacy function chart and operation procedure chart for multi-rule quality control method using EXCEL[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2021, 39(1): 61-64.
- [14] WESTGARD J O. Statistical quality control procedures[J]. Clinics in Laboratory Medicine, 2013, 33(1): 111-124.
- [15] WESTGARD J O, WESTGARD S A. Establishing evidence-based statistical quality control practices[J]. American Journal of Clinical Pathology, 2019, 151(4): 364-37.

收稿日期: 2023-11-30

修回日期: 2024-01-04

欢迎来稿

欢迎订阅