·论　　著·

生物学变异允许总误差在血脂检测中的质量管理

栗秀芳[1]，钱　净[1]，赵　滢[2]，杨悦林[1]，曹杰贤[1△]
（1. 云南省昆明市第一人民医院　650000；2. 昆明医科大第一附属医院，昆明 650011）

摘　要：目的　探讨生物学变异允许总误差在血脂检测中的质量管理。**方法**　对 2015 年参加原卫生部脂类正确度验证的胆固醇（CHOL）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白（HDL-C）、低密度脂蛋白（LDL-C）进行 σ 分值、质量目标指数（QGI）、优先改进措施及性能评定等指标进行评价，对成绩不理想的 CHOL 作原因分析。**结果**　生物学变异设定的质量规范 3 个层次，当允许总误差处于适当的水平时，TG、HDL-C、LDL-C 的 σ 分值已满足 6，无需改进。而 CHOL 的分析性能为差，需优先改进正确度。当允许总误差处于最佳水平时，4 个项目中只有 TG 的 σ 分值可达到“良”，可进行精密度改进。当允许总误差处于最低水平时，TG、HDL-C、LDL-C 的 σ 分值远大于 6，分析性能达到“优”，CHOL 的 σ 分值（2.9）已接近 3σ 水平，应从正确度进行纠正。**结论**　6σ 质量理论可反映检测项目的性能，且能有效提高分析质量。

关键词：血清脂质；　生物学变异；　总允许误差；　准确性；　精密度
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2016.19.019　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1673-4130(2016)19-2708-03

Study on the quality management of biological variation allowed total error in detection of serum lipid

LI Xiufang[1], *QIAN Jing*[1], *ZHAO Ying*[2], *YANG Yuelin*[1], *CAO Jiexian*[1△]
(1. *The First People's Hospital of Kunming, Kunming, Yunan* 650000, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan* 650011, *China*)

Abstract: Objective　To study on the application of biological variation total allowable error in quality management of serum lipid detection. **Methods**　The σ score, quality goal index (QGI), priority improvement measures and performance evaluation of lipid accuracy criteria were evaluated, including cholesterol (CHOL), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL-C), low density lipoprotein (LDL-C), which included in the standard of accuracy of the Ministry of Health in 2015. The reason for unsatisfactory results of cholesterol (CHOL) test were analyzed. **Results**　Based on the three levels of quality specifications derived in biological variation, when the total allowable error was located at an appropriate level, the σ score of TG, HDL-C, LDL-C reached 6, it was not required for improvement. While the score of CHOL performance analysis was poor, accuracy was required to give priority to improving. When the total allowable error reached the best level, only the σ score of TG achieved “good” in the four items, improvement of precision was needed. When the total allowable error was located at the lowest level, the σ score of TG, HDL-C, LDL-C was greater than 6, the score of performance analysis reached the “excellent”. The σ score of CHOL (2.9) had been closen to 3σ, accuracy was required to be corrected. **Conclusion**　The biological variation derived total allowable error is easy to meet the requirements of the quality management in serum lipid determination by current technologies and methods. The theory of 6σ quality can reflect the performance of detection indexes, and improve the quality of analysis effectively.

Key words: serum lipid;　biological variation;　total allowable error;　accuracy;　precision

血脂检测对临床应用作用极大，其发展也相当迅速，准确度是核心要求。因此，客观合理地选择质量目标使临床实验室达到或提高检测水平非常重要。检测系统的方法性能的可接受性，是否达到实验室规定的质量目标，是质量管理的重要内容[1]。生物学变异的质量目标，是依据检验项目个体内生物学变异（$CV_{个体内}$）和个体间生物学变异（$CV_{个体间}$）数据，考虑客观医学监测和诊断需要，经统计分析导出临床实验室检测项目不精密度、不准确度和不同水平允许总误差的分析质量规范[2-3]。不同的项目生物学变异不同，达到的分析质量水平也不同。本研究拟运用生物学变异允许总误差，结合该科现行的质量状态，探讨源自生物学变异的允许总误差在血脂检测质量管理中的应用，现报道如下。

1　材料与方法

1.1　仪器与试剂　Roche Cobas 8000 型全自动生化分析仪（昆明医科大第一附属医院检验科）。校准品为罗氏公司产品，室内质控品为英国朗道公司生产，定值质控血清，包括正常和病理 2 个质控浓度水平，均在有效期内使用。原卫生部临床检验中心脂类正确度验证（TV）计划品：编码 NCCL-C-16，批号 201511 和 GBW0178b 的 2 个浓度水平。胆固醇（CHOL）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白（HDL-C）、低密度脂蛋白（LDL-C）项目试剂均使用罗氏公司原装试剂。

1.2　质量目标　对每项试验以允许总误差（TEa）的形式规定质量要求，TEa 采用生物学变异允许总误差[4]。

1.3　质量水平评估

1.3.1　不精密度评价　采用变异系数（$CV\%$）表示，2015 年 1～10 月实验室信息系统自动记录生成的 8 000 个生化分析仪的室内质控结果，每个项目 2 个浓度水平的质控，取 2 次 $CV\%$ 均值作为评估依据。

1.3.2　不准确度评价　偏倚（Bias）表示，该室 2015 年参加原卫生部临床检验中心血脂正确度验证计划结果数值（以该室测定均值与靶值之间的相对偏差作为实验室偏倚 Bias），取 2 个批号偏倚数据均值。

作者简介：栗秀芳，女，主管技师，主要从事临床生物化学检验研究。　△　**通讯作者，**E-mail：caojiexian2014@163.com。

1.3.3 西格玛水平分析　按照公式 σ 值＝(TEa－|Bias|)/*CV*[5]。

1.3.4 判断标准　将分析性能水平判定为世界级(σ≥6)、优秀(5≤σ<6)、良好(4≤σ<5)、临界(3≤σ<4)、差(2≤σ<3)和不可接受(σ<2)[6]，低于 3σ 性能的检测项目应立即采取措施改进或换用其他检测方法。

1.3.5 未达 6σ 的原因分析　计算质量目标指数(QGI)分析性能未达 6σ，QGI＝Bias/(1.5×*CV*)。QGI<0.8，提示导致方法性能不佳的主要原因是精密度超出允许范围，优先改进精密度；QGI>1.2 提示方法准确度较差，优先改进准确度；QGI 为 0.8～1.2，提示准确度和精密度均需改进[7]。

2 结　果

2.1 各检测项目 TEa%最佳水平的优先改进措施　当 TEa%处于最佳水平时，4 个项目只有 TG 的 σ 值达到“良”，可优先改进其准确度。其余 4 项的 σ 值均小于 3σ。见表 1。

表 1　各检测项目 TEa%最佳水平的优先改进措施

项目	TEa (%)	Bias (%)	*CV* (%)	σ 值	QGI	优先改进措施
TC	4.5	7.05	2.21	－1.2	10.4	
TG	14	5.01	1.83	4.9	6.1	准确度
HDL-C	5.5	1.04	1.69	2.6	1.2	
LDL-C	6.8	4.59	1.49	1.5	4.6	

注：“优先改进措施”未标注者，表明该 TEa%目前在该科室要求过高。

2.2 各检测项目 TEa%适当水平的优先改进措施　当 TEa%处于适当水平时，TG 的 σ>6σ；HDL-C、LDL-C 的 σ 值已满足 6σ，该 3 个项目分析性能均达到“优”，无需任何改进，而 TC 的 σ<2σ，分析性能水平不可接受，应立即采取措施改进或换用其他检测方法。见表 2。

表 2　各检测项目 TEa%适当水平的优先改进措施

项目	TEa (%)	Bias (%)	*CV* (%)	σ 值	QGI	优先改进措施
TC	9	7.05	2.21	0.9	10.4	差
TG	28	5.01	1.83	12.6	—	—
HDL-C	11.1	1.04	1.69	6.0	—	—
LDL-C	13.6	4.59	1.49	6.0	—	—

注：“—”分别对应表示 σ>6 时不用计算 QGI 及采取纠正措施。

2.3 各检测项目 TEa%最低水平的优先改进措施　当 TEa%处于最低水平时，TG、HDL-C、LDL-C 3 个项目的 σ 值均大于 6σ，TC 的 σ 达到“差”，需优先改进准确度。见表 3。

表 3　各检测项目 TEa%最低水平的优先改进措施

项目	TEa (%)	Bias (%)	*CV* (%)	σ 值	QGI	优先改进措施
TC	13.5	7.05	2.21	2.9	10.4	差
TG	42.0	5.01	1.83	20.2	—	—
HDL-C	16.6	1.04	1.69	9.2	—	—
LDL-C	20.4	4.59	1.49	10.6	—	—

注：“—”分别对应表示 σ>6 时不用计算 QGI 及采取纠正措施。

2.4 TC 项目改进结果　采取改进措施后，TC 的 σ 值由 2.9 上升到 4.8，分析性能由“差”提高到“良”，需优先改进其准确度。见表 4。

表 4　TC 改进前后的性能评定

TC 项目	TEa (%)	Bias (%)	*CV* (%)	σ 值	QGI	性能评定	优先改进措施
改进前	13.5	7.05	2.21	2.9	10.4	差	准确度
改进后	13.5	2.94	2.21	4.8	4.3	良	准确度

3 讨　论

质量规范(目标)的制定直接影响检验结果的准确性，质量规范过宽，不能提高检测水平，范围过窄不利于整体发展[8]。目前，大多数临床实验室采用美国临床实验室修正法规(CLIA′88)为评判标准，其是基于可通过要求的标准而不是适当的标准，可接受范围就相对较宽，所以以生物学变异为基础的质量规范研究成为关注焦点[2-3,7-9]。国内学者将 TEa%进一步分为最佳、适当、最低性能 3 个层次，以便于实验室根据各项目检测系统的 TEa%来评价其能达到质量要求的层次，特别是高度关注那些尚不能达到最低性能的项目。

σ 是定量描述实验室分析性能的指标之一，6σ 是近年来才开始广泛使用的一个概念，代表新兴的质量管理系统[11]。临床实验室的 6σ 与全面质量管理(TQM)显著相关，有利于 TQM 的顺利实施。采用 σ 评价检验项目性能，适合于已经积累了一定质控数据和室间质量评价数据的常规检验项目的性能评价[12]。6σ 质量管理不仅是评价方法性能的工具，也是指导质量改进的工具，为使分析性能达到 6σ，有必要了解导致性能不佳的原因——正确度和(或)精密度较差，QGI 值可以科学地指导实验室决策优先改进精密度还是正确度。

本研究将血脂 4 项使用 6σ 质量管理理论进行性能指标调查。表 1 结果表明，当 TEa%处于最佳水平时，只有 TG 的 σ 达到“良”，可优先改进其准确度。表 2 结果显示，当 TEa 处于适当水平时，TG 的 σ>6，HDL-C、LDL-C 已满足 6σ，3 个项目均无需改进，但 TC 的 σ 水平不可接受，必须立即采取措施改进或换用其他检测方法。表 3 结果提示，当 TEa 处于最低水平时，除 TC 项目的 σ 水平为“差”，需改进其准确度外，其余均大于 6，无需改进。因此，本组对 TC 项目的优先改进措施进行处理。表 4 结果说明，TC 采取改进措施前后的 TEa、Bias、*CV*%、σ 值、QGI、优先改进措施及性能评定的对比。对 TC 优先改进措施进行原因查找：仪器由有资质的专业人员严格按 SOP 操作；仪器各部件正常，运行正常；试剂均在有效期内使用，无仪器内试剂开瓶过期等情况；校准品、质控品均无过期，无保存不当、反复冻融等现象；实验室水质合格；方法为胆固醇氧化酶法，各上机参数按厂商提供设定；环境温、湿度均在受控范围；且该实验室在做脂类正确度验证期间，整个分析系统(人、机、料、环、法)未发现异常，室内质控在控。考虑系统误差所致，重新定标后，室内质控值处于 2S～3S，和试剂厂家联系后，重新订购新批号校准品，重新定标，室内质控值降至 1S 以内，重新分析存留的脂类正确度计划品样本后，Bias%从 7.05%降至 2.94%，σ 水平也由 2.9 升至 4.8，分析性能由“差”转为“良”，其优先改进措施仍需提高准确度。对于 σ 水平为 4.8 或更高的方法，质控方法的选取就很容易。从构成分析系统的每一个要素认真分析，对不够完善的地方进行后续的改进和研究，以期不断完善。

允许总误差的确定是影响 σ 值的重要因素，同一试验用不同来源的 TEa 计算得到的 σ 值并不相同，甚(下转第 2712 页)

CD117、HLA-DR 和 CD13 的表达均较低，但特异性地高表达 CD33。约 60%的 M3 标本高表达单核细胞 CD15 和中性粒细胞 CD64，对鉴别诊断疾病起到积极作用，其原因有待于进一步研究[8]。本研究对免疫表型交叉表达结果显示，交叉表达是细胞出现的某些抗原缺失、过表达、系列交叉和跨阶段表达等免疫分子异常表达现象，除髓系抗原表达外伴有淋巴细胞抗原表达或淋巴细胞伴髓系抗原表达[9]。这种异质性表现有利于白血病免疫分型的诊断及预后，在微量残留白血病检测中也有较大的临床价值[10]。本组结果提示，髓系白血病可能出现的淋巴系统表达为 CD7、CD10 和 CD2，以 CD7 最为常见。患者预后观察说明，CD7 表达的 M1～2 患者 4 个疗程后，无 1 例达完全缓解，且 CD7 表达的 AML 13 例患者中 7 例发病时 WBC＞50×10^9/L，完全缓解率较无交叉表达的患者也明显减低，提示 CD7＋AML 预后较差。表达 CD7 的 7 例都伴有 CD34 表达，提示 CD7＋AML 细胞可能起源于 CD7＋/CD34＋多能干细胞或更早期造血阶段的多能干细胞，且对化疗不敏感。

综上所述，白血病具有高度异质性和形态多样性，结合外周血液学、骨髓形态学和流式细胞术免疫分型诊断已成为白血病综合分析的重要手段，可辅助确诊部分特殊类型，提高白血病诊断和分型的准确性，且对初发患者的相关免疫表型，特别是交叉表达情况进行监测，对治疗指导和预后判断均具重要的临床价值。

参考文献

[1] 李顺义. 血细胞形态学漏诊分析与对策[J]. 中华检验医学杂志，2005，28(2)：140-141.

[2] 杨艳丽，耿英华，李佳佳，等. 急性髓细胞白血病免疫分型特点及临床意义[J]. 蚌埠医学院学报，2011，36(6)：561-563.

[3] 杨瑞宁，王红，王兰，等. 血常规指标综合分析对白血病的诊断意义[J]. 检验医学与临床，2011，8(23)：2902-2903.

[4] 丁慧芳. 形态学、免疫学、细胞遗传学联合检测诊断急性白血病的临床意义[J]. 山东医药，2003，43(17)：7-9.

[5] 桑奕雯. 外周血细胞计数与形态学检查对常见白血病诊断的重要性[J]. 国际检验医学杂志，2014，35(21)：2934-2936.

[6] Gong X，Lu X，Wu X，et al. Role of bone marrow imprints in haematological diagnosis：a detailed study of 3781 cases [J]. Cytopathology，2012，23(2)：86-95.

[7] 杨川艺，倪萍，涂文瑞. 流式细胞术在本院急性白血病免疫分型中的应用[J]. 标记免疫分析与临床，2013，20(6)：414-417.

[8] 方美云，沈悌，王一. 急性白血病免疫分型及交叉表达的临床意义[J]. 白血病・淋巴瘤，2003，12(5)：267-270.

[9] 杜秀敏，陈英剑，胡成进. 59 例急性白血病形态学分型与免疫分型结果对比分析[J]. 国际检验医学杂志，2012，33(17)：2162-2163.

[10] 杨丽妙，张亚平，杨洪乐，等. 55 例非霍奇金淋巴瘤免疫分型与骨髓血液学分析[J]. 检验医学，2015，30(2)：132-136.

（收稿日期：2016-02-23　修回日期：2016-04-18）

（上接第 2709 页）

至差异很大。张路等[13]报道 5 种不同来源 TEa 标准 σ 值的评价，生物学变异 TEa 值常被认为是最严格、真实且适当。这和已经发布的行业标准 WS/T403-2012 及 WS/T 406-2012 中分析质量指标的设定具有一致性。

综上所述，根据该实验室的血脂检测质量目标、室间质评（正确度验证计划）和室内质控数据，计算 σ 值和质量目标指数，能准确评价实验室的检测水平，尤其对于方法性能不佳的项目，需持续改进检验质量，以更好地满足临床需求。

参考文献

[1] 王伦善，贾建安，金玉亮，等. 6σ 标准在临床生化质量管理中的应用[J]. 临床输血与检验，2014，16(3)：269-272.

[2] Ricós 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.

[3] Kallner A，Mcqueen M，Heuck C. The Stockholm consensus conference on quality specifications in laboratory medicine，25-26 April 1999[J]. Scand J Clin Lab Invest，1999，59(7)：475-476.

[4] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 北京：人民卫生出版社，2004：343-345.

[5] Westgard JO. Six sigma risk analysis[M]. Madison：Westgard Qc，2011.

[6] 王治国. 临床检验方法确认与性能验证[M]. 北京：人民卫生出版社，2009.

[7] Westgard JO，Westgard SA. 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.

[8] 何法霖，白玉，王薇，等. 由生物学变异确定的质量规范在常规化学室间质评和室内质控中的应用[J]. 中华检验医学杂志，2012，35(6)：531-537.

[9] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 3 版. 北京：人民卫生出版，2014：146-150.

[10] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 上海：上海科学技术文献出版社，2003.

[11] Mbrowski GS，Anderson PG，Crampton CA，et al. Pump up your PTIQ[J]. MLO Med Lab Obs，1996，28(10)：46-51.

[12] 赵海建，张传宝，周伟燕，等. 应用六西格玛管理方法评价脂类检验项目质量水平[J]. 中华检验医学杂志，2014，37(4)：311-314.

[13] 张路，王薇，王治国. 允许总误差在西格玛度量用于评价临床化学检测项目分析质量上的应用研究[J]. 检验医学，2015，30(9)：953-957.

（收稿日期：2016-02-24　修回日期：2016-05-10）