



**CLSI C24 定量测定程序的统计质量控制：原理与定义**

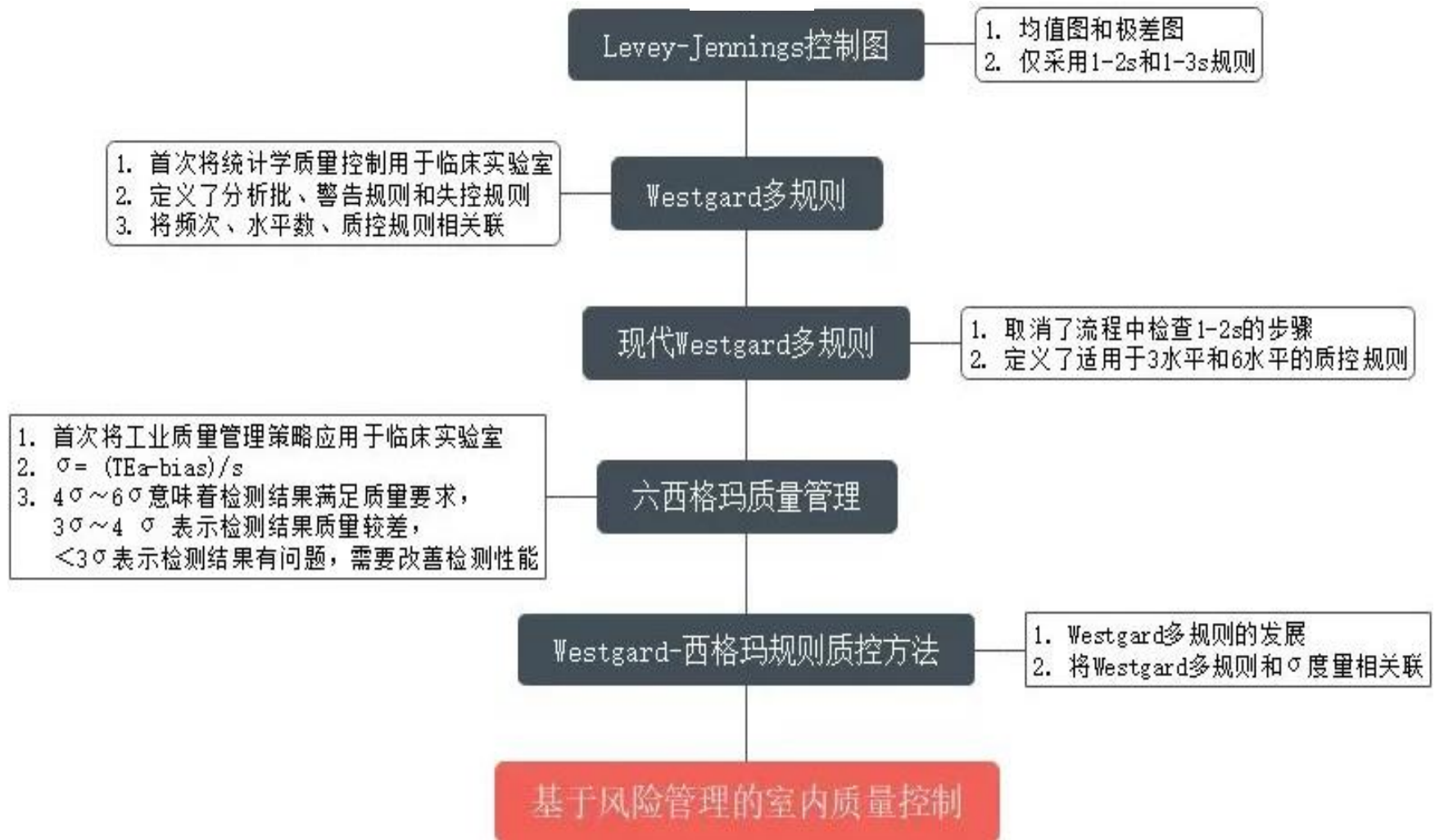
**文件解读**

姚亚军 2019.07.04

# 关于医学实验室的质量控制

- 实验室内质量控制方法有多种，比如：
  - 定量质控图法
  - 患者数据
  - 实验室内比对，等等
- 统计质控对于保证所有实验室测量程序结果的品质仍然起着至关重要的作用。
- 定量测量程序的统计质控几乎普遍使用，为实验室提供重要的质量管理工具，用于检测仪器、试剂、环境和操作员等多种变量对测定流程结果的影响。

# 实验室室内质量控制方法的发展历程





CLINICAL AND  
LABORATORY  
STANDARDS  
INSTITUTE®

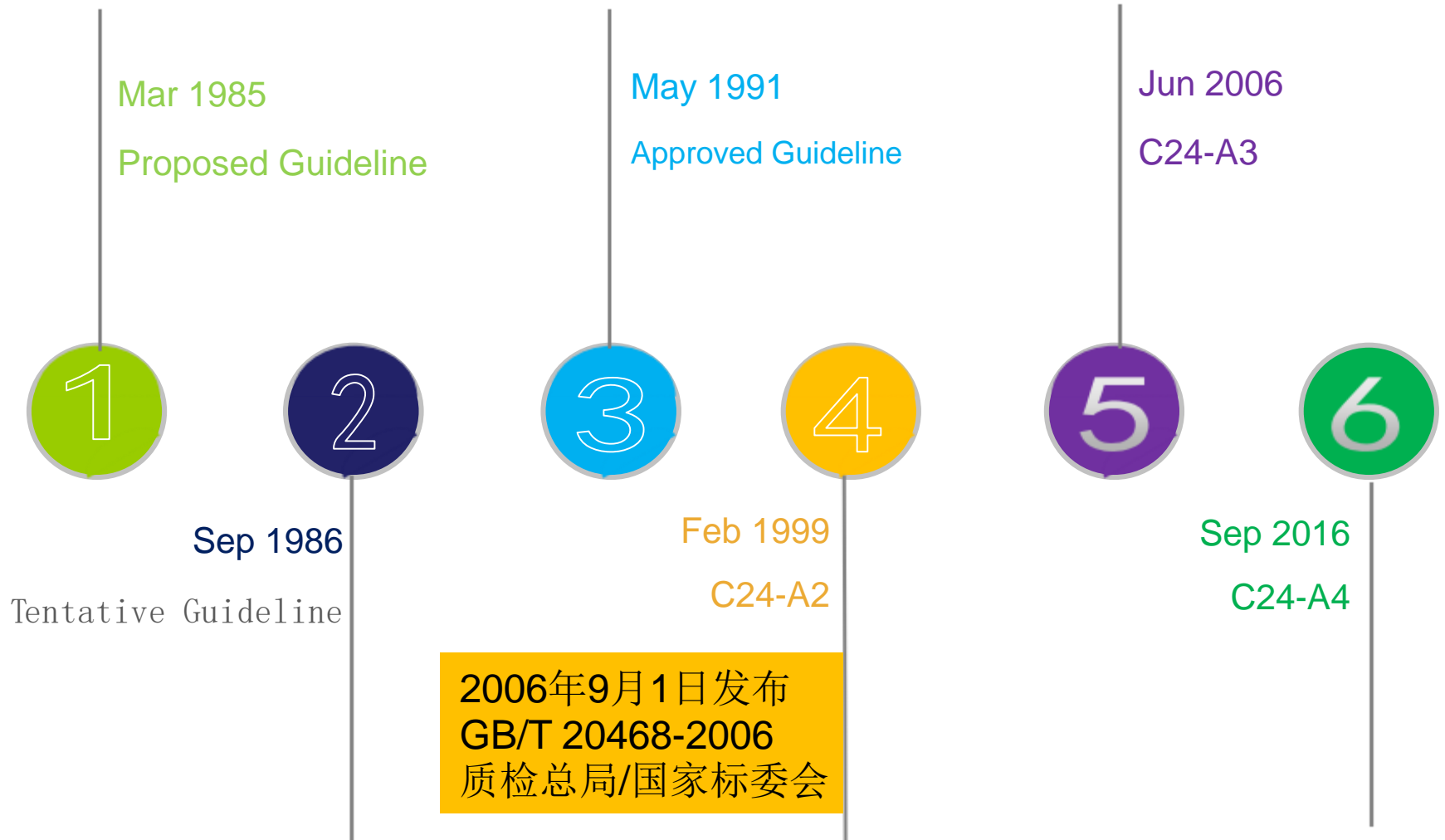
4th Edition

**C24**

**Statistical Quality Control for Quantitative  
Measurement Procedures: Principles and  
Definitions**



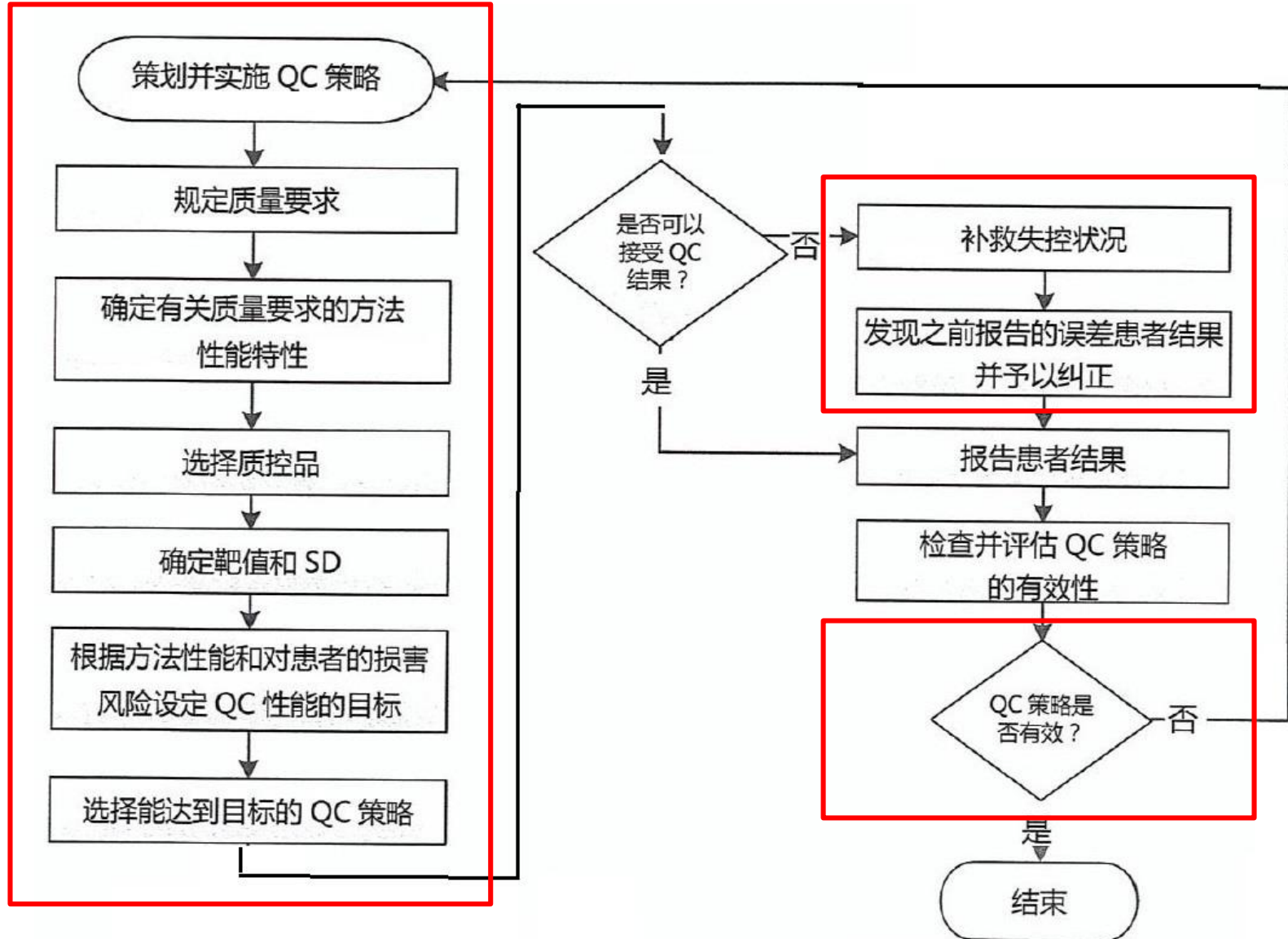
# C24 - 定量测定程序统计质量控制：原理和定义



## C24 – 4<sup>th</sup> Edition

- 本指南解释了定量测定程序的统计质控的目的，描述了为特定测量程序规划质控策略的方法和对质控品和质控数据的使用，并且为医学实验室提供了实用质控策划流程的示例。
- 本指南并未 .....
- 实施统计质控策略的**目的**是监测测量程序的性能，以检出偏离稳定基线分析性能的任何变化。
- **质量控制策略**：每次质控操作中要测量的质控品数目、质控结果数目和要使用的质控规则，以及检测质控品的频率。也可以称为质控程序。

# 统计质量控制的工作流程



# 1 规定质量要求

## 质量控制和患者风险

- 医学实验室统计质量控制，目的是尽可能快地**识别稳定运行的检测程序中出现的任何变化**，这种变化可能导致产生有问题的患者报告进而影响医疗决定的风险明显增加。
- 任何实验室质控方案的主要目标都是**降低误差结果对患者造成损害的风险**。
- 在使用风险管理方法制定质控策略时，应该考虑造成误差患者结果的失效情况的三个方面：
  - 发生失效的可能性有多大（概率）
  - 如果未检出失效，对患者造成的潜在损害有多严重（严重程度）
  - 失效发生时，质控策略检出失效的可能性如何（检出率）
- 误差结果对患者造成损害的可能性越高，或者造成的损害越严重，实验室就越应该严格地识别失控状况以尽可能减少报告的误差结果数量。



# 1 规定质量要求

## 质量要求

- 所选测量程序的性能规范应该足以满足结果的预期医疗用途。
- 允许总误差（TEa）是建立医疗质量要求的常用参数。
- TEa规定了在不影响医疗决定的前提下允许的最大误差，从而建立了给定测量程序的“误差预算”。
  - 基于结果研究的目标（模型1），根据测量程序的分析性能对临床结果的影响设定TEa目标是首选模型
  - 基于检测量生物变异的目标（模型2）
  - 基于先进技术的目标（模型3）

# 1 规定质量要求

## 质量要求

三等质量指标

等级	变异系数 $CV$	偏倚 $B$	总误差 $TE$
优	$<0.25CV_I$	$<0.125(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$	$<1.65 \times 0.25CV_I + 0.125(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$
中	$<0.5CV_I$	$<0.25(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$	$<1.65 \times 0.5CV_I + 0.25(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$
低	$<0.75CV_I$	$<0.375(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$	$<1.65 \times 0.75CV_I + 0.375(CV_I^2 + CV_G^2)^{0.5}$

注 1: 三等分析质量指标按国际专家共识计算。检验结果临床应用可分监测和诊断两种情况, 不精密度主要影响临床监测, 造成总随机变异(个体内生物学变异和分析变异)增加, 优、中、低等不精密度造成总随机变异增加的幅度分别为 3%、12% 和 25%; 偏倚主要影响临床诊断, 相当于造成参考区间平移, 从而出现错误诊断, 优、中、低等偏倚造成错误诊断的发生率分别为 4%、14% 和 32%。

注 2: 生物学变异主要采用国际数据, 部分数据参考我国近年研究结果。

# 1 规定质量要求

## 相对于质量要求的方法性能

- 统计质控范畴内的测量程序误差通常被认为由两个部分组成：
  - 恒定误差，即偏倚；
  - 随机误差，即不精密度。

$$\text{西格玛}(x) = \frac{\text{TEa}(x) - |\text{偏倚}(x)|}{\text{SD}(x)}$$

## 2 选择质控品

### 质控品的来源

- 由测量程序生产商制作并供应的质控品
  - 经过优化的质控品，特别时酷似校准品的质控品，可能无法检出某些系统误差。
- 由第三方为测量程序生产商制作的质控品
  - 这些质控品的配方可能与生产商的校准品类似，或与患者样本差异过大，则可能无法有效检出方法性能出现的某些变化。
- 由与测量程序生产厂商无关或与测量程序校准品无关的第三方制作的质控品
  - 可能会对基质进行改善以符合实验室对稳定性的要求，或达到要求的浓度值。因此，此类质控品在用于对基质敏感的分析测量程序时，可能会显示出不同幅度的基质作用。

## 2 选择质控品

### *Declaration for Roche CC and Immunology controls*

#### 5.2.5 Relation to Calibrators

QC materials should be different from the calibrator materials to ensure that the QC results provide an independent assessment of the measurement procedure's performance in its entirety, including the procedure for calibration.

- 质控品应该不同于校准品，以确保质控结果能够提供有关测量程序整个性能（包括校准程序）的独立评估结果。

We, Roche Diagnostics GmbH, Germany, hereby state in this document, that all calibrator and control products for the current marketed Elecsys assays (for further information please refer to GRIPS) are manufactured at Operation Centralized Diagnostics, Penzberg under the following conditions:

- Separate production events
- Separate manufacturing master protocols
- Different material no. and/ or lot no. of raw materials and intermediates

## 2 选择质控品

### 质控品内被测量的浓度

- 质控品内被测量的浓度，应位于或接近临床判定值水平。
  - 临床判断值
  - 分析判断值
- 对于大多数测量程序，建议质控品最少有两个浓度。

### 3 确定目标值和SD

#### *确定可代表稳定分析性能的质控品靶值和标准差*

- 特定质控品的靶值和SD是由**实验室**建立的。
- 生产商随附的指定值仅作为参考，不能用来替代实验室建立的靶值和SD。
  -
- 采用实验室使用的测量程序，重复测量质控品，用得到的结果计算出平均值（用作靶值）和SD。然后用测量程序稳定运行时在实验室观测的靶值和SD计算质控限值。

### 3 确定目标值和SD

#### 每一批次质控品的稳定总不精密度（标准差）

- 根据长期稳定运行累积的质控数据建立的SD（或CV）用于新质控批次。
- 已有测量程序的SD用作新程序的初始估计值。
- 如果没有历史估计值，可分多天测量至少**20**个数据点，从而获得SD的初始估计值，直至可以根据更大的样本集改进估计值（数月，包含长期变异源分量，但要避免质控批次不同引起的基质效应导致的数值偏移的假象）。

- 混合SD的计算：
$$SD_{\text{混合}} = \sqrt{\frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2 + \dots + (n_k-1)SD_k^2}{n_1 + n_2 + \dots + n_k - k}}$$



### 3 确定目标值和SD

#### 每个批次质控品的靶值

- 没有质控历史数据，可以使用估计SD的数据点估计质控平均值，用作初始靶值。
- 正在使用一种质控品，平行分析新批次，分多天测量10次，得到初始靶值。
- 在质控批次的使用寿命内调整靶值。
  - 原则上不应该修改建立的靶值，除非受到未改变患者结果的影响因素影响时（如试剂批次改变、某些维护程序或质控的改变）
  - 取决于：当前条件和变化后的条件下检测的患者样本之间的平均偏差是否  $< CD$ （ $CD$ , Critical Difference, 会引起患者医疗决定发生变化的临界值）
- 累积平均值可能不适合用作质控靶值
  - （如试剂批次改变、某些维护程序或质控的改变）

## 4 设定质控性能目标

- 质控结果是否可接受的标准，主要是依据测量程序能够达到的性能，因为进行质控测量的目的是验证测量程序是否能继续达到预期的分析性能。
- 如果将损害患者的风险保持在可以接受的水平，则可以使用不那么严格的质控接受标准。
- 实验室对报告误差结果的允许程度取决于误差结果将对患者造成的损害的可能性和患者损害的严重程度。
- 设定质控规则接受标准并不会改变测量程序的性能，如果质控结果不符合质控规则接受标准，则表示测量程序的性能发生了变化。
- 更为严格的接受标准能够检出幅度更小的性能偏差，但同时也会使质控规则违规率上升。

## 5 为测量程序规划质控策略

- 实验室选择质控策略（**质控浓度、浓度数量、每个质控浓度的测量次数、质控规则和质控日程**）时应该根据**质量要求和规定的患者风险相关性能目标**。
  - 允许总误差（TEa）
  - 常见**3种**质量目标模型
  - 测量程序失效的可能性、失效对患者造成损害的严重程度、失效时质控策略检出失效的检出率
- 对于候选质控规则、质控结果的数量和质控日程，可以通过算术方法或计算机模拟，计算：
  - 假失控的概率（ **$P_{fr} \rightarrow 0\%$ ，通常应该 $\leq 5\%$** ）
  - 两次假失控之间预期的质控操作数量
  - 两次假失控之间患者检查数量
  - 两次假失控之间预期时间
  - 检出失控状况的概率（ **$P_{ed} \rightarrow 100\%$ ，实际使用时 $\geq 90\%$** ）
  - 预期在检出失控状况之前的质控操作数量
  - 预期在检出失控状况之前的患者检查数量
  - 预期在检出失控状况之前的误差患者结果数量

## 5 为测量程序规划质控策略

### a. 质量控制规则

- 计数规则:  $1_{3s}$ ,  $1_{3.5s}$ ,  $2_{2s}$ ,  $2/3_{2s}$ ,  $3_{1s}$ ,  $4_{1s}$ , ...
- 转换合并
  - 平均值规则: z分数或SDI平均值
  - 移动平均规则: 最近N个z分数或SDI平均值
  - 指数加权移动平均数 (EWMA) 规则
  - 累计和 (CUSUM) 规则
  - 范围规则: z分数或SDI超出限值
- 质控多规则

评估两个质控浓度的  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$

评估两个质控浓度的  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/8_{1s}$

评估三个质控浓度的  $1_{3s}/2$  of  $3_{2s}/R_{4s}$

评估三个质控浓度的  $1_{3s}/2$  of  $3_{2s}/R_{4s}/6_{1s}$

## 5 为测量程序规划质控策略

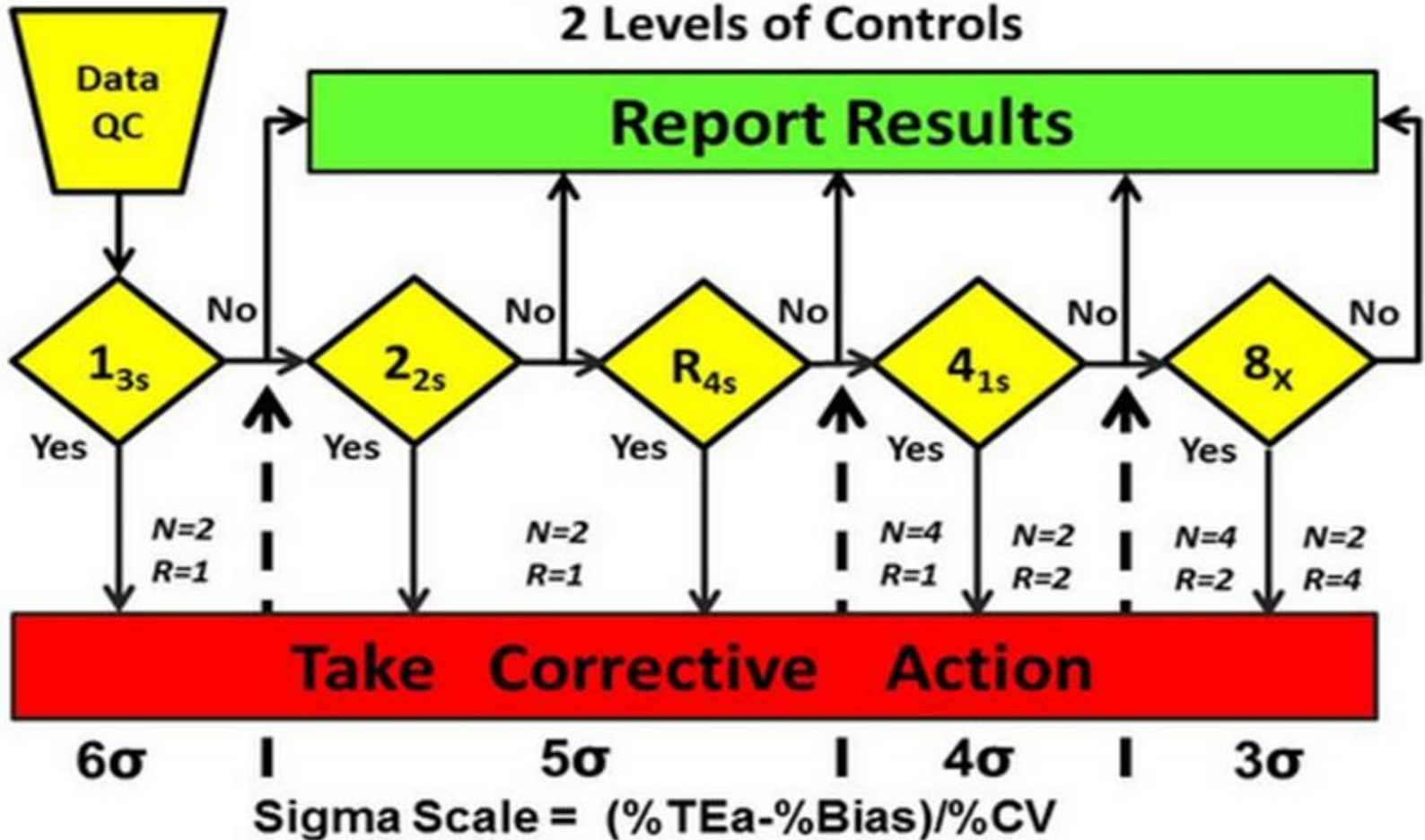
### *b. 质量控制日程*

- 批量质量控制
- 连续质量控制 -- 插入式质控
- 关键控制点质量控制
  - 校准
  - 维护保养
  - 更换试剂盒
  - 更换试剂批次
  - 更换校准品批次

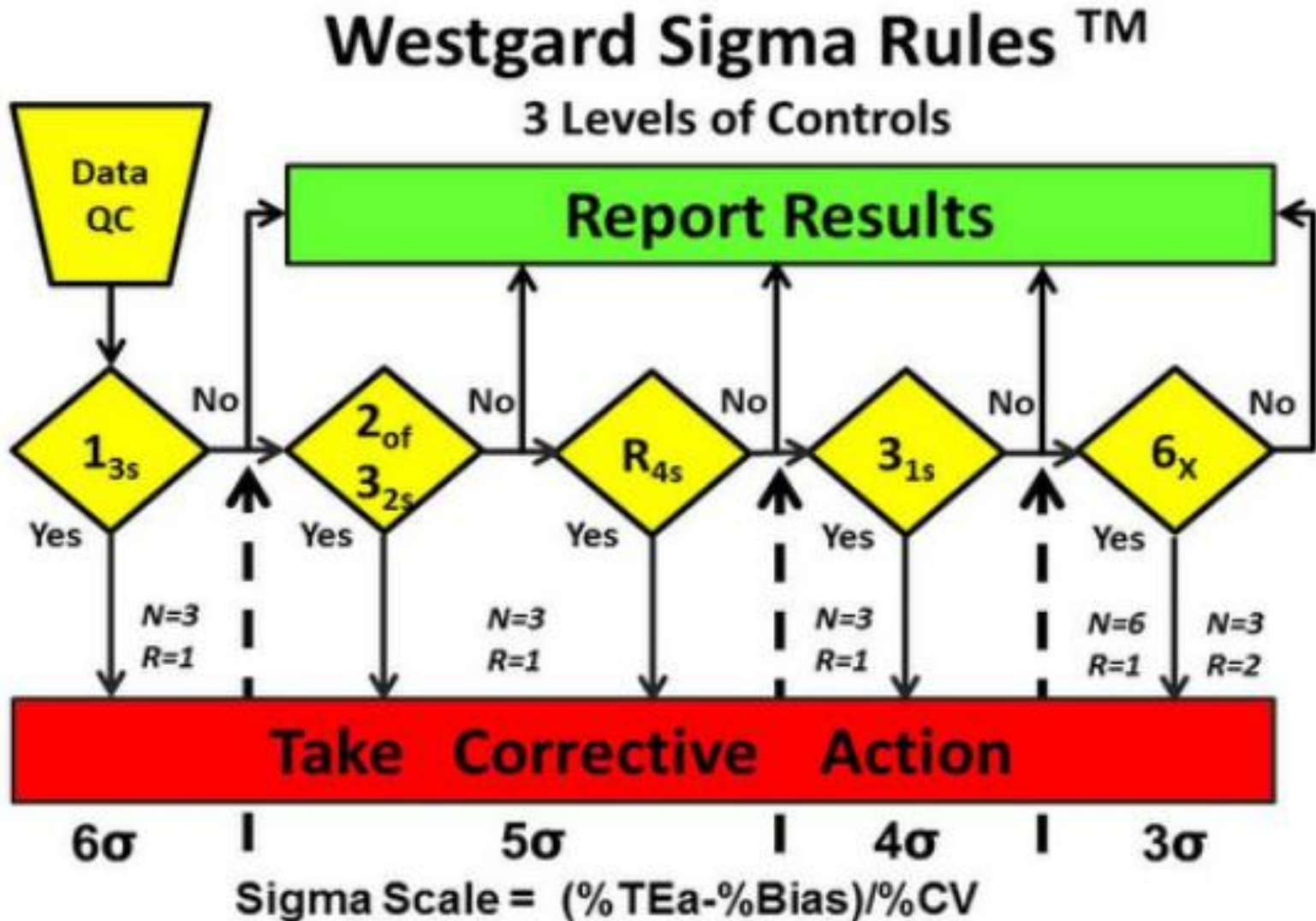
# 5 为测量程序规划质控策略

## Westgard Sigma Rules™

2 Levels of Controls



# 5 为测量程序规划质控策略



# 5 为测量程序规划质控策略

AJCP / ORIGINAL ARTICLE

## Establishing Evidence-Based Statistical Quality Control Practices

James O. Westgard, PhD,<sup>1</sup> and Sten A. Westgard, MS<sup>2</sup>

From the <sup>1</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison; and <sup>2</sup>Westgard QC, Madison, WI.

**Key Words:** Statistical quality control; SQC; Frequency of SQC; Run size; Patient risk; Evidence-based practices; Sigma-Metrics

*Am J Clin Pathol* April 2019;151:364-370

DOI: 10.1093/AJCP/AQY158

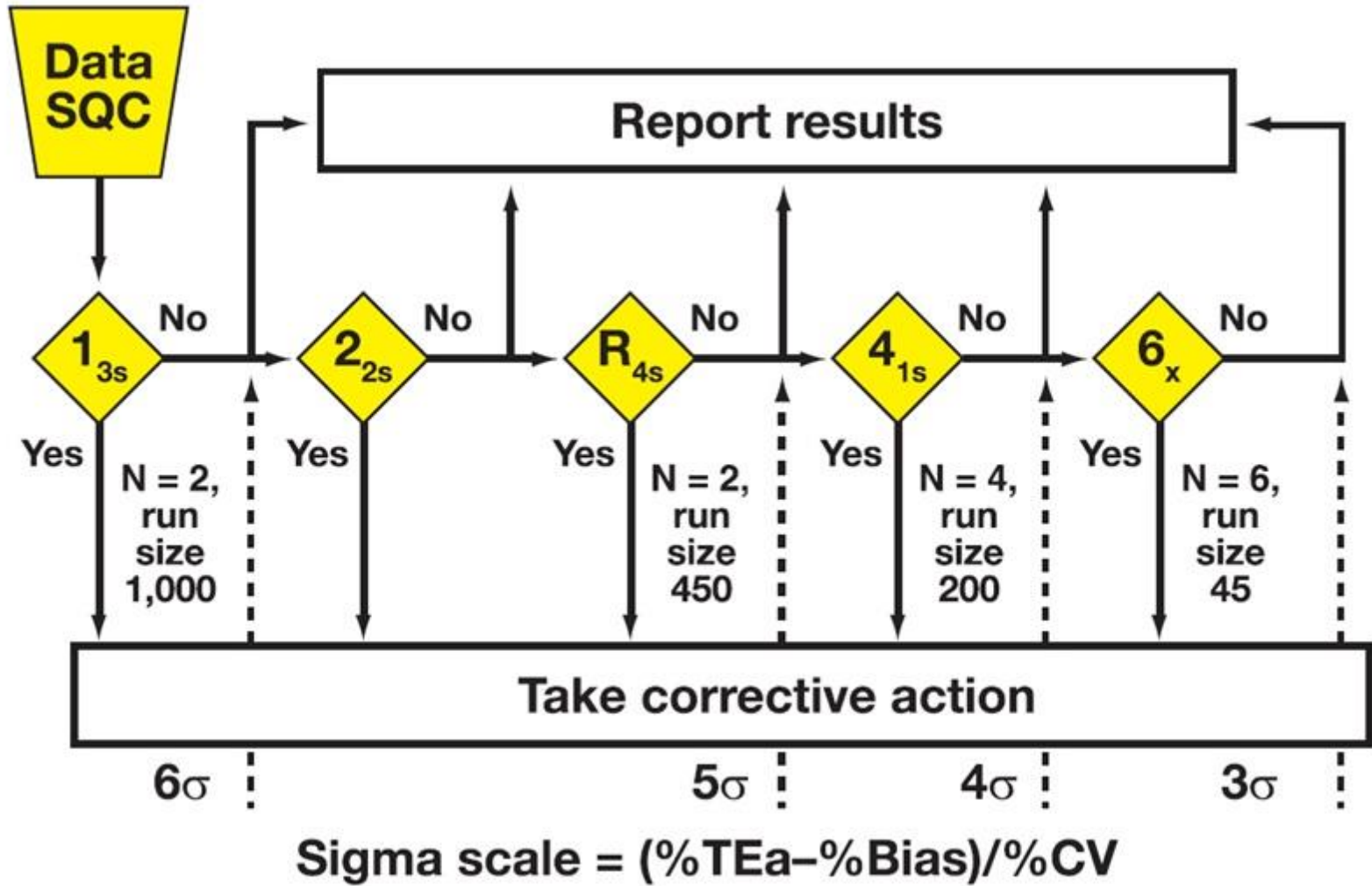
### ABSTRACT

**Objectives:** *To establish an objective, scientific, evidence-based process for planning statistical quality control (SQC) procedures based on quality required for a test, precision and bias observed for a measurement*

This journal recently reported a survey of statistical quality control (SQC) practices in a group of academic medical centers.<sup>1</sup> The 21 laboratories represented “highly regarded academic institutions comprising the entirety of the US News & World Report 2016 to 2017 honor roll list.”<sup>1</sup> The laboratories utilized a wide variety of instru-



# 5 为测量程序规划质控策略



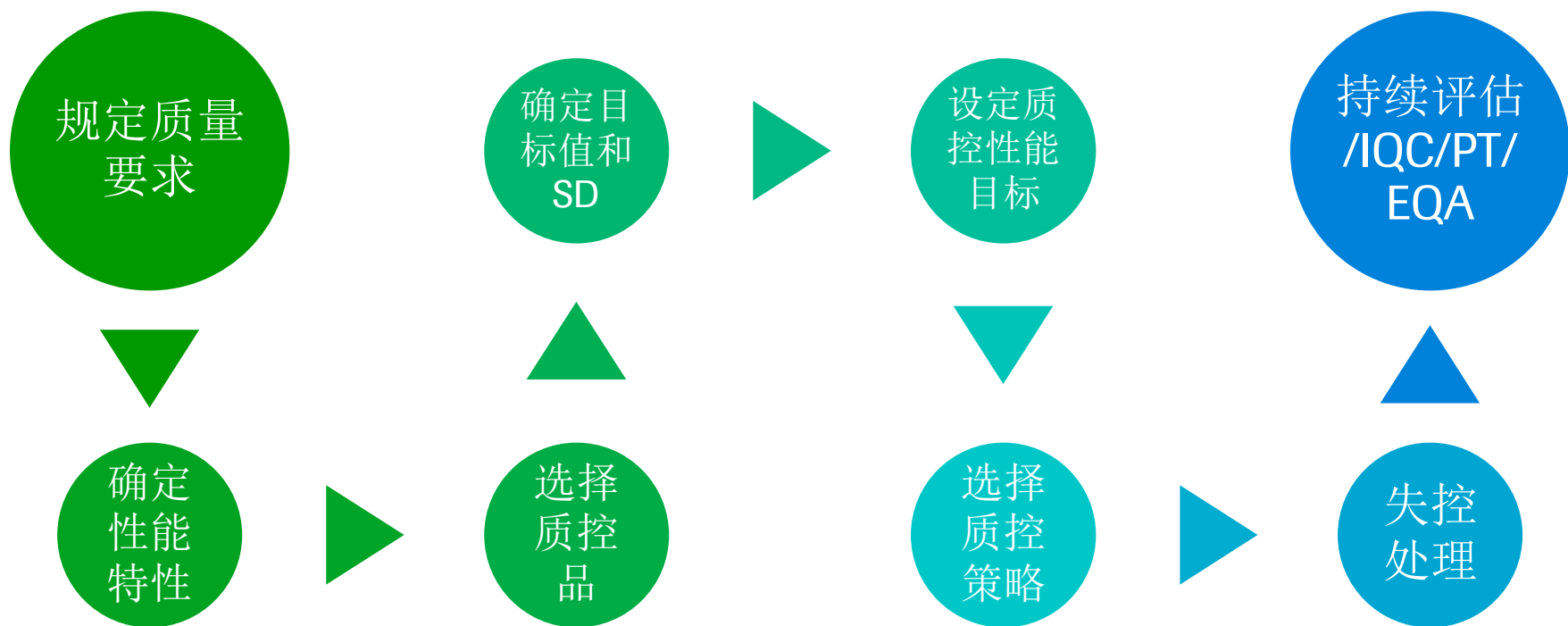
## 6 失控处理

- 应对失控质量控制操作
  - “重测新鲜质控品”
- 应对失控状态
  - 停止检测患者标本，停止报告患者结果
  - 采取干预措施，纠正失控状态：校准、更换试剂盒等
- 识别和纠正报告的误差患者结果
  - 针对被测量，规定有必要纠正报告的具有医学意义的变化幅度。
  - 采取纠正措施，复测核发纠正后的患者报告，或无法复测时核发纠正患者报告，说明结果无效。
    - 复测自上次在控质控操作以来测量的所有患者标本
    - 按批（10份）追溯复测患者标本，直至整批标本均无需纠正

## 7 持续评估质量控制计划

- 定期检查靶值、SD
- 调查频繁出现质控失效的测量程序，判断失效的根本原因并确定纠正措施
- 监测质控规则拒绝率并将质控规则拒绝导致的患者标本复测数量与需要纠正的患者结果数量相比较
- 检查统计质控没有检出的分析误差，以判断是否可以修改质控策略以便在误差再次发生时将其检出

# C24 4<sup>th</sup> Edition 小结



*Doing now what patients need next*