

六西格玛理论在生殖内分泌激素项目质控中的应用

解磊^{1,2,3}, 满姗姗³, 高选³, 许晓群^{1,2}

1. 济南大学, 山东 济南 250001; 2. 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250001;
3. 山东大学生殖医学研究中心, 山东 济南 250001

摘要: **目的** 应用六西格玛(6 σ)理论评价生殖内分泌激素项目检测性能,并结合质量目标指数(QGI)查找检测性能不佳的原因,指导质量改进及选择适宜的室内质控规则。**方法** 收集本科室参加 2017 年卫生部临检中心内分泌测定室间质评的促卵泡生成激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、催乳素(PRL)、睾酮(TO)、雌二醇(E2)、孕酮(PROG)、胰岛素(INS)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)质量评价数据,以室间质评中的百分差值作为项目偏倚(Bias%)的估计值,2017 年各项目的室内质控的累积变异系数(CV%)作为不精密度的估计值,将内分泌室间质评的允许总误差(TEa%)作为质量规范,使用临检中心推荐的软件计算 σ 值及绘制 σ 验证图,评价项目检测性能并设计质控方案;计算 $\sigma < 6$ 项目的QGI,根据QGI设计改进方案,比较改进前后的检测性能。**结果** 参与评价的10个检验项目中,FSH、LH、PRL、TO、E2、INS、TSH、FT3、FT4项目 σ 值 ≥ 6 ,占90%,采用13s, N=2, R=1的质量控制规则;PROG项目 σ 值=2.07,占10%,采用22s、13s、R4s、41s、8 \bar{x} , N=2, R=4的质控规则, QGI < 0.8, 优先改进精密度,改进后 σ 值由2.07提升到4.93,质控规则优化为22s、13s、R4s、41s, N=2, R=2。**结论** 6 σ 理论可以直观评价生殖内分泌激素项目的检测性能,并能提供改进方案,实现室内质控规则的合理化设定。

关键词: 六西格玛; 实验室; 内分泌激素检测; 质量控制规则

中图分类号: R 197.32 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)08-1135-03

临床上常通过检测内分泌激素水平判断男女双方内分泌情况,来诊断不孕不育或生殖内分泌相关的疾患。由于内分泌激素检测对于明确诊断和指导治疗有重要意义,做好实验室检测性能质控就尤为重要。西格玛(σ)是一种评估产品和生产过程特征波动大小的统计量,用来表征数据或结果的离散程度,其大小可以反映质量水平的高低^[1],六西格玛(6 σ)理论最早用于工业管理,在检验医学中的应用首先由国外学者 Nevalainen 提出,将实验室差错或缺陷率转化为 σ 水平进行评价和管理^[2],近年来,6 σ 质量管理的理念越来越多的被应用到检测体系的质量评价上,特别是质控方案的设计及质量水平的持续改进^[3-4]。本研究收集我院参加的2017年度卫生部临检中心内分泌室间质量评价(EQA)计划而上报的室内质量控制(IQC)数据,计算促卵泡生成激素(FSH)、黄体生成激素(LH)、催乳素(PRL)、睾酮(TO)、雌二醇(E2)、孕酮(PROG)、胰岛素(INS)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)10个检测项目的 σ 水平并找出推荐的质控规则,同时根据 $\sigma < 6$ 项目的质量目标指数(QGI)^[5],进行质量改进,总结分析改进前后的检测性能。

1 材料与方法

1.1 材料仪器 罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光免疫分析仪(德国罗氏公司)。试剂、校准品:罗氏公司原装诊断试剂盒及配套校准品(德国罗氏公司)。室间质评材料:2017年度卫生部临检中心全国内分泌室间质评样本(2017年3月、2017年9月),样本为冻干粉,使用时每瓶样本中准确加入3ml蒸馏水,加盖室温正反放置30min,轻轻混匀后同患者样本随机测定,核对后上报。室内质控材料:上海昆涑复合免疫非定值质控品(批号:540141、540143)。

1.2 方法

1.2.1 数据采集 (1)允许总误差数据:本次选取的内分泌激素检测项目10项,分别为FSH、LH、PRL、TO、E2、PROG、INS、TSH、FT3、FT4,允许总误差(TEa)均为25%。(2)不精密度水平数据:选择本实验室2017年度全年度的室内质控累积的在控变异系数(CV%)作为不精密度的水平估计。见表1。(3)偏倚数据根据10个内分泌激素检测项目上报后回馈的两次室间质评成绩(2017年度),包括5个浓度水平,取10个百分差值的绝对值的平均值作为本

表 1 不精密度数据

| 项目 | 水平 1 | 水平 2 | 不精密度 | 质控点数 |
|------|--------|-------|-------|---------|
| FSH | 3.130 | 3.370 | 3.250 | 668/668 |
| LH | 3.020 | 2.920 | 2.970 | 836/835 |
| PRL | 3.020 | 2.850 | 2.935 | 591/591 |
| TO | 3.030 | 3.000 | 3.015 | 580/581 |
| E2 | 4.790 | 2.480 | 3.635 | 908/908 |
| PROG | 13.320 | 4.120 | 8.710 | 897/899 |
| INS | 2.700 | 2.150 | 2.425 | 526/526 |
| TSH | 2.540 | 2.300 | 2.420 | 493/495 |
| FT3 | 2.670 | 2.220 | 2.444 | 427/430 |
| FT4 | 1.930 | 3.110 | 2.521 | 427/428 |

表 2 偏倚数据

| 项目 | 偏差 1(%) | 偏差 2(%) | 平均偏差(%) |
|------|---------|---------|---------|
| FSH | 3.132 | 2.290 | 2.711 |
| LH | 3.020 | 2.920 | 6.001 |
| PRL | 3.020 | 2.850 | 4.198 |
| TO | 3.030 | 3.000 | 1.031 |
| E2 | 4.790 | 2.480 | 1.056 |
| PROG | 13.320 | 4.120 | 4.572 |
| INS | 2.700 | 2.150 | 1.337 |
| TSH | 2.540 | 2.300 | 2.340 |
| FT3 | 2.670 | 2.220 | 0.916 |
| FT4 | 1.930 | 3.110 | 0.795 |

实验室该项目偏倚的数据统计。见表 2。

1.2.2 σ 值计算 由统计的 TEa% 的值、不精密度的统计值以及偏倚的估计值,根据公式 $\sigma = (TEa - |Bias|) / CV$,计算各项目的 σ 水平值。

1.2.3 评价标准 $\sigma < 2$ 为不可接受, $2 \leq \sigma < 3$ 为欠佳, $3 \leq \sigma < 4$ 为临界, $4 \leq \sigma < 5$ 为良好, $5 \leq \sigma < 6$ 为优秀, $\sigma \geq 6$ 为世界一流。

1.2.4 QGI 的计算 $QGI = Bias(\%) / [1.5 \times CV(\%)]$ 。QGI < 0.8,提示导致性能不佳的原因主要表现在精密度方面,需优先改进精密度;QGI > 1.2 时,提示问题主要为正确度较差,需优先改进正确度;QGI 值为 0.8 ~ 1.2,提示问题出现在不精密度和正确度两方面,均需进行改进^[6-7]。

2 结果

2.1 各项目 σ 水平 其中,FSH、LH、PRL、TO、E2、INS、TSH、FT3、FT4,9 个内分泌项目的 $\sigma \geq 6$,为世界一流水平;PROG 的 $\sigma < 3$,性能欠佳。见表 3。

2.2 绘制 σ 性能验证图 使用检验医学信息网-6 σ 管理推荐的专业软件,绘制 σ 性能验证图(图 1)。

2.3 选择质量控制规则 本次使用的 6 σ 管理软件根据统计的 σ 水平值推荐了与各 σ 值相适合的质量控制规则(图 2)。

2.4 质量改进方案及改进前后性能比较 针对“性能欠佳”的项目 PROG,计算 QGI 值约为 0.35,需优先改进精密度,经过 2018 年上半年(1~6 月)的性能

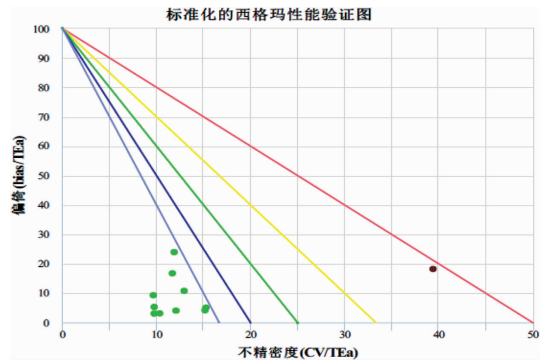
表 3 标准化 σ 性能验证数据(2017 年度)

| 项目 | TEa (%) | Bias (%) | CV (%) | σ 水平 | 性能 | 质控规则 |
|------|---------|----------|--------|-------------|------|--------------|
| FSH | 25 | 2.711 | 3.250 | 6.860 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| LH | 25 | 6.001 | 2.970 | 6.400 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| PRL | 25 | 4.198 | 2.935 | 7.090 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| TO | 25 | 1.031 | 3.015 | 7.950 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| E2 | 25 | 1.056 | 3.635 | 6.280 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| PROG | 25 | 4.572 | 8.710 | 2.070 | 欠佳 | |
| INS | 25 | 1.337 | 2.425 | 9.700 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| TSH | 25 | 2.340 | 2.420 | 9.360 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| FT3 | 25 | 0.916 | 2.444 | 9.840 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| FT4 | 25 | 0.795 | 2.521 | 9.350 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |

表 4 标准化 σ 性能验证数据(2018 年度)

| 项目 | TEa (%) | Bias (%) | CV (%) | σ 水平 | 性能 | 质控规则 |
|------|---------|----------|--------|-------------|------|--------------|
| FSH | 25 | 4.591 | 3.075 | 6.637 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| LH | 25 | 4.109 | 2.980 | 7.010 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| PRL | 25 | 2.335 | 2.285 | 9.919 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| TO | 25 | 3.740 | 3.325 | 6.393 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| E2 | 25 | 1.385 | 3.485 | 6.776 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| PROG | 25 | 2.215 | 4.620 | 4.932 | 良好 | |
| INS | 25 | 0.581 | 2.385 | 10.238 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| TSH | 25 | 1.336 | 2.640 | 8.964 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| FT3 | 25 | 1.476 | 2.725 | 8.633 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |
| FT4 | 25 | 3.138 | 3.110 | 7.030 | 世界一流 | 13s(N=2,R=1) |

注:数据统计来源为 2018 年 1 月至 6 月。



注:斜线从右上到左下依次代表 $\sigma < 2$ 为不可接受, $2 \leq \sigma < 3$ 为欠佳, $3 \leq \sigma < 4$ 为临界, $4 \leq \sigma < 5$ 为良好, $5 \leq \sigma < 6$ 为优秀, $\sigma \geq 6$ 为世界一流。

图 1 σ 性能验证图

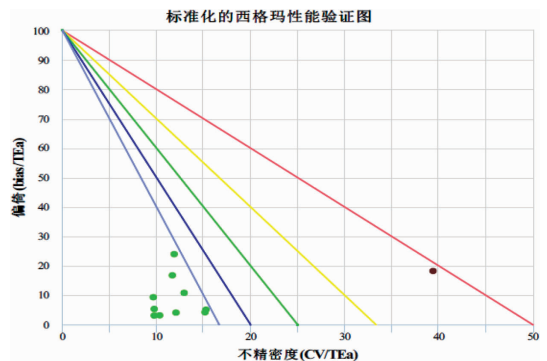


图 2 σ 验证图法选择质控规则

改进,选用 2018 年卫生部临检中心第一次内分泌室间质评数据,结合上半年室内质控数据,重新计算 σ

值。除 PROG 外其余 9 个项目仍达到了 6σ 质量水平, PROG 的 σ 值从 2.07 提升到 4.93, 性能由欠佳改进为良好, 质控规则由 22s、13s、R4s、41s、 $8\bar{x}$, $N=2$, $R=4$ 优化为 22s、13s、R4s、41s, $N=2$, $R=2$ 。见表 4。

3 讨论

室内质量控制目前是评价临床实验室分析质量、判断分析系统性能最常用的方法, 质控规则的合理选用是保证质控最重要的工具。 σ 质量管理利用公式计算 σ 评价实验室检测性能水平^[6], 根据 σ 水平设计最优的质量控制方法^[8-10], 不仅可以评价方法性能, 还能用于指导质量改进。这种方法无需考虑各项目的不精密度、偏倚和总误差是否满足要求, 评价过程简单易行^[11]。

由 σ 的计算公式可以看到, 偏倚和不精密度的来源都会影响最终的 σ 值。其中, 偏倚是系统测量误差的估计值^[12], 是反映检验结果正确度的指标, 本研究的偏倚来源于我院参加卫生部内分泌室间质计划的反馈百分差值, 虽然本研究使用的偏倚不是基于与参考方法靶值的对比, 但反映了本实验室日常操作的情况。不精密度采用本实验室 2017 全年度的累积在控的质控数据的 CV 值来估计, 长期的室内质控数据确保更加稳定的不精密度估计值^[13], 避免短期计算的不精密度数据导致错误乐观的 σ 估计值。

本次研究发现 PROG 项目的检测性能欠佳, 根据 QGI 提示需改进精密度, 在改进不精密度的过程中发现, 试剂溯源性改变后(溯源性由 ID-GC/MS 更换为 CRM6400a ID-GC/MS), 低水平质控受其影响导致累积 CV% 值增大是导致本次 σ 值减小的主要原因。重新选择室内质控范围, 选择 2018 年 1~6 月累积 CV% 数据和 2018 年第一次内分泌 EQA 数据作为统计来源, 计算 σ 值为 4.93, PROG 达到了良好的质量水平。 σ 理论结合 QGI 分析为后续持续改进提供了良好的理论依据。

对于达到 6σ 的 9 个项目, 进行了室内质控规则的优化。在本次研究之前, 本实验室各检测项目采用统一的质控规则: 12s、22s、13s、R4s, $N=2$, 因实验室规定每盒均做质控, R 值根据各项目的试剂放置量来要求, 检测数较多的项目 R 值平均约为 3~4, 增加了室内控制、校准等干预的次数, 仪器、试剂的损耗较大, 检测成本较高。通过标准化的 σ 性能验证图法推荐的各项最适合的室内质量控制规则, 对于达到 6σ 质量水平的检测项目采用 13s, $N=2$, $R=1$ 的质控方案进行管理, 自 18 年 1 月开始使用新的质控规

则后, 选用 2018 年第一次内分泌 EQA 数据, 结合上半年室内 CV% 数据, 这 9 个项目仍可达到 6σ 水平(表 4), 未影响其分析性能, 新的质控规则可简化操作流程, 在保证检测质量的前提下, 降低实验室成本, 简化工作流程。

6σ 理论不仅可以直观评价实验室检测项目的性能水平, 为实验室的质量控制、质量改进提供便捷、有效的帮助, 也能够对检测性能欠佳的项目进行持续改进, σ 理论的应用不是最终目的, 不断提高实验室的检测质量, 为临床和患者提供更准确可信的结果才是实验室追求的目标。综上所述, 6σ 理论是行之有效的现代临床实验室质量管理方法。

参考文献

- [1] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 554-567.
- [2] Nevalainen D, Berte L, Kraft C, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(4): 516-519.
- [3] 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. GB/T20470-2006 临床实验室室间质量评价要求[S]. 北京: 中国标准出版社, 2006.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS/T403-2012 临床生物化学检验常规项目分析质量指标[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [5] Nevalainen D, Berte L, Kraft C, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(4): 516-519.
- [6] 王治国. 临床检验生物学变异与参考区间[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [7] Westgard JQ. Six Sigma Risk Analysis[M]. Madison: Westgard QC, 2012.
- [8] Kinns H, Pitkin S, Housley D, et al. Internal quality control: best practice[J]. J Clin Pathol, 2013, 66(12): 1027-1032.
- [9] Schoenmakers CH, Naus AJ, Vermeer HJ, et al. Practical application of Sigma Metrics QC procedures in clinical chemistry[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(11): 1837-1843.
- [10] 康凤凤, 王薇, 何法霖, 等. 已通过 ISO 15189 认可的临床实验室常规生化指标的性能评价[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(1): 57-59.
- [11] 肖亚玲, 王薇, 赵海建, 等. 西格玛性能验证图在常规化学检测项目性能评价中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 159-162.
- [12] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. JJF1001-2011 通用计量术语及定义[S]. 北京: 中国质检出版社, 2012.
- [13] 张路, 王薇, 王治国, 等. 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.