

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.11.21

利用电子表格设计基于患者风险的定量项目室内质控策略

张裕, 彭爱红, 杨丽华, 余启华(湖南省第二人民医院 湖南省临床检验中心, 长沙 410007)

摘要:探讨基于患者风险的定量项目室内质控策略,利用电子表格 EXCEL 编辑函数,计算当前质控策略下可能发出的不可靠患者结果的数量,绘制相关示意图,并利用实例帮助实验室进行基于患者风险的个性化质控策略设计。

关键词:质量控制;患者风险;质控频率

中图分类号:R446

文献标志码:A

美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)定量检测程序统计质量控制(statistical quality control, SQC)第4版文件 C24-Ed4^[1]指出,在设计室内质控(quality control, QC)策略时,实验室应认真考虑 QC 规则的评价以及 QC 事件的频率。以往室内 QC 设计的重点是基于检测系统在控时 QC 规则的功效^[2]。但是检测系统存在未检出的失控情况时,或是每批检测的患者样本数量有较大差异时,所采用的质控方案是否应相同,质控频率是否应作出调整,检验结果是否存在对患者治疗不利的风险,这些问题却往往被忽视^[3-5]。Parvin 在进行大量的研究后,结合 CLSI EP23^[6],提出一种基于 $\text{Max}E(N_{\text{ur}})$ 的患者风险模型。通过模拟分析当前 QC 方案存在的风险,计算出适合的 QC 频率以及推荐使用的 QC 规则,并开发出配套的风险防控软件,但该软件不能免费使用。除此之外, C24-Ed4 只提供了 SQC 的原理和定义,并没有实用的工具来辅助实验室进行设计^[7]。因此,大部分实验室受到条件限制,难以进行基于患者风险防控的室内质控设计。本研究通过使用常用的电子表格 EXCEL,计算和设计风险模型中的 $E(N_{\text{ur}})$ 和批长度等参数,并绘制示意图,在一定程度上帮助实验室进行基于患者风险防控的定量检测室内 QC 设计。

1 $\text{Max}E(N_{\text{ur}})$ 的患者风险模型

在连续检测模式下,与患者样本一起定期检测质控品,

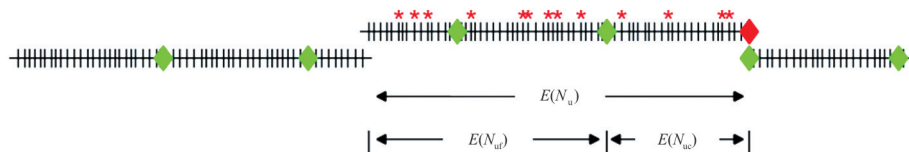


图1 存在失控误差情况下不可靠患者结果示意图^[8]

2 电子表格 EXCEL 在设计基于患者风险的质控策略中的实际应用

根据 Parvin 的研究,计算 $E(N_{\text{ur}})$ 需要参考检测系统的性能、采用的 QC 规则、检测项目的质量要求、计划的 QC 之间患者样本的预期数量等参数。计算公式为^[10]:

$$E(N_{\text{ur}}) = \Delta P_E \times \{ (ARL_{\text{ed}} - 1) \times E(N_B) - (1 - P_1) \times [E(N_B) - E(N_0)] \} \quad (\text{公式 1})$$

ΔP_E 为检测结果超过质量要求(以允许总误差 TE_a 表示)范围概率的增加值,等于失控状态时结果超过 TE_a 的概率减去在控状态时超过 TE_a 的概率。 P_1 为发生失控误差后

若当前 QC 结果可接受,则假定从上次可接受的 QC 事件起到当前 QC 事件之间,检测的患者样本结果可能是可接受的,报告可发出;若当前 QC 被拒绝,则此期间的报告不能被发出。这种类型的 QC 方式被称为“括号式 QC”^[1]。

如图 1 所示^[8],每个垂线代表被检测的患者样本,每个菱形代表常规安排的 QC 事件,红色菱形表示 QC 结果被拒绝,绿色菱形表示 QC 结果可接受,红星代表在出现未检出失控状态下产生的超出质量要求的不可靠患者结果数量较在控时产生的超出质量要求的不可靠患者结果数量的增加值 $E(N_{\text{ur}})$,下文简称“不可靠患者结果数量”。在最后成功的 QC 评价后(图中第 2 次 QC 事件),到第 3 次 QC 事件期间,发生了失控误差情况,在这期间的任何样本处均有同等的发生失控情况的可能性,所以平均将有 50% 的患者样本会受到失控状态的影响^[9]。在存在失控状态后,经历了 2 次 QC 事件,但未被 QC 规则检出,在此期间患者报告已发出,已发出的不可靠患者结果数量为 $E(N_{\text{ur}})$ 。之后经历了第 3 次 QC 事件,失控状态终于被检出。鉴于括号式 QC 方式,自上次在控 QC 事件到本次 QC 拒绝事件之间的患者报告未发出,实验室启动失控分析,纠正失控状态,然后重新检测此期间的样本,此期间未报告的或可纠正的不可靠患者结果数量为 $E(N_{\text{uc}})$ 。关注患者风险的 QC 策略应被设计为,控制在检出失控误差状态前已发出的不可靠患者结果的数量,考虑将最大的 $E(N_{\text{ur}})$ 数量 $\text{Max}E(N_{\text{ur}})$ 控制在 1 以下^[10]。

质控规则的误差检出概率。 ARL_{ed} 为检测失控情况所需的平均质控次数,等于 P_1 的倒数。 $E(N_B)$ 为计划的 QC 之间患者样本的预期数量(批长度)。 $E(N_0)$ 为在发生失控误差状态后和下一个 QC 事件之间的平均样本数,且 $E(N_0) = 1/2 E(N_B)$ 。根据图 1 所示,上述公式可以简化为:

$$E(N_{\text{ur}}) = E(N_u) - E(N_{\text{uc}}) \quad (\text{公式 2})$$

其中, $E(N_u)$ 等于 ΔP_E 乘以存在失控误差状态期间检测的所有预期患者样本数,该样本数可以分为 2 部分:在发生失控误差状态后和下一个 QC 事件之间的样本数 $E(N_0)$,以及从发生失控误差状态之后的第 1 次 QC 事件到 QC 被拒绝期间

作者简介:张裕,1981 年生,男,副主任技师,硕士,主要从事临床检验质量控制研究工作。

通信作者:余启华,副主任技师, E-mail: yuqh521@qq.com。

的样本数 $(ARL_{ed}-1) \times E(N_B)$, 见图 2。因此, $E(N_u)$ 计算公式为:

$$E(N_u) = \Delta P_E \times [E(N_0) + (ARL_{ed}-1) \times E(N_B)] \quad (\text{公式 3})$$

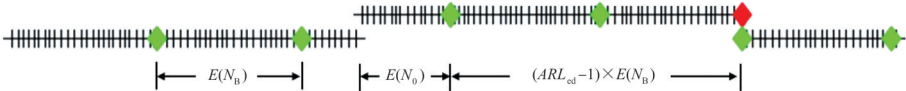


图 2 存在失控误差状态期间检测的患者样本示意图

$E(N_{uc})$ 等于 ΔP_E 乘以在 QC 被拒绝时被保留但尚未报告的预期患者结果数, 该数量取决于在失控误差状态发生后的第 1 个 QC 事件时 QC 规则的误差检出概率 P_1 。发生的误差越大, P_1 越接近 1, 检测到失控情况所需的平均 QC 次数越少, 此时该预期患者结果数越接近 $E(N_0)$, 见图 3; 发生的误

差越小, P_1 越接近质控规则的假失控概率 P_{fr} , 检测到失控情况所需的平均 QC 次数越多, 此时该预期患者结果数越接近 $E(N_B)$, 见图 4。因此, 该预期患者结果数计算公式为 $P_1 \times E(N_0) + (1-P_1) \times E(N_B)$ 。综上, $E(N_{uc})$ 计算公式为:

$$E(N_{uc}) = \Delta P_E \times [P_1 \times E(N_0) + (1-P_1) \times E(N_B)] \quad (\text{公式 4})$$

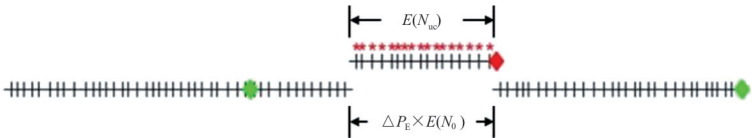


图 3 存在极大失控误差状态时 $E(N_{uc})$ 示意图



图 4 存在极小失控误差状态时 $E(N_{uc})$ 示意图

综合公式 2、3、4, 可得出公式 1。在进行计算之前, 需对当前检测系统性能进行评价, 并选择合适的质量要求^[11]。以单规则为例, 计算 $E(N_{ur})$ 所需相关的参数、英文简称、计算公式、EXCEL 函数见表 1。

以实验室 A 清蛋白项目为例, 采用 2 个浓度水平质控物, 质控规则为 1_{3s} , TEa 为 6%, $Bias$ 为 0, CV 为 1.5%, 计划的 QC 之间患者样本数量 (批长度) $E(N_B)$ 为 120。参照表 1 的计算公式, 在第 4 列“/”输入上述对应的参数, 在 $SE(\%)$ 处按一定间隔输入不同的系统误差大小 (本例从 -10% 至 10%, 间隔 1%), 计算出相应结果, 可以绘制不同误差状态下检测出失控情况所需的平均质控次数 $E(QCE)$ 与不可靠结果数占比 ($UnR\%$) 示意图 (图 5)、 $E(N_{ur})$ 与 $E(N_{uc})$ 示意图 (图 6)。图 5 蓝色曲线代表 $E(QCE)$, 参照左侧纵坐标; 红色曲线代表 $UnR\%$, 参照右侧纵坐标。当没有发生系统误差时, 所需要的 $E(QCE)$ 最多, 此时 $UnR\%$ 约等于 0; 随着发生系统误差的增大, $E(QCE)$ 大幅减小直至为 1, 但 $UnR\%$ 逐渐增大, 趋向 100%。图 6 绿色曲线代表 $E(N_{ur})$, 参照左侧纵坐标; 紫色曲线代表 $E(N_{uc})$, 参照右侧纵坐标。当没有发生系统误差时, 二者均接近于 0, 随着系统误差的增大, $E(N_{ur})$ 由最初的逐渐上升, 到一定数量后, 也就是达到 $MaxE(N_{ur})$ 后, 开始逐渐下降, 最终又接近于 0, 可见 $E(N_{ur})$ 在发生很小或很大的系统误差时都会很小; 而 $E(N_{uc})$ 曲线与图 5 中 $UnR\%$ 类似, 随着发生系统误差的增大, $E(N_{uc})$ 由 0 逐渐增大, 直到达到最大值 $E(N_0)$ 。

CLSI C24-Ed4 中明确了实验室室内质控的目标, 即降低与错误结果有关的患者的危害风险。按该项目当前的质控方案, 若发生较小的系统误差, 如 $SE=3\%$ 时, 平均需要 3.4 次质控才能检出误差状态 (见表 2), 平均将发出 5.6 份不可靠

报告, 2.3 份可纠正的不可靠报告。若发生较大的系统误差, 如 $SE=10\%$ 时, 则只需 1 次质控即可检出误差状态, 鉴于括号式 QC 方式, 未发出的 60 份不可靠报告均可纠正, 因此发出错误报告的数量为 0。由此可见, 较小的失控状态难以检出, 可能会持续很长的时间, 发出不可靠报告的风险更大。通过计算, 当前方案 $MaxE(N_{ur})$ 达到了 5.72, 为了降低患者风险, 将 $MaxE(N_{ur})$ 控制在 1 以下, 需调整原有的质控方案。可以通过调整质控规则或批长度来减小 $MaxE(N_{ur})$ 。因实验室 A 项目西格玛值较低, 需采用更严格的质控规则或更小的批长度。新的方案一缩小了质控限并减小了批长度, 方案二则增加一次 QC 运行次数并减小了批长度, 两种新方案均可将 $MaxE(N_{ur})$ 控制在 1 以下 (图 7)。

表 2 中实验室 B 磷酸根离子项目具有较高的西格玛值, 尽管在发生 4% 的系统误差时, 需要 2.6 次质控才能检出误差状态, 但 $E(N_{ur})$ 只有 0.1。当前方案的 $MaxE(N_{ur})$ 为 0.24, 风险程度很低。因此, 可以通过采用更宽松的质控规则或更大的批长度来进行设计。方案一增大了批长度, 方案二则放宽了质控限, 2 种新方案 $MaxE(N_{ur})$ 均在较低水平 (图 8)。

在经过重新设计后, 不管发生何种程度的系统误差, 均可保证 $E(N_{ur})$ 小于 1。对于中低西格玛水平的检测程序, 更严格的质控规则和更频繁的质控活动将增加实验室质控成本, 但减少了重复患者样本测量的时间和成本, 以及发布更正报告和危害的风险^[1]。对于高西格玛值的检测程序, 放宽质控限或适当增大批长度, 则可减低质控成本。此外, $MaxE(N_{ur})$ 值除通过改变 QC 策略来降低外, 降低检测系统的不精密度或选择一个宽松的质量要求也是另一种可行的方式^[8]。

表 1 利用 EXCEL 计算 $E(N_{uf})$ 所需参数及公式

参数	英文简称	计算公式		EXCEL 函数
质控规则	1_{ks}	/	/	
质控物个数	N	/	/	
质控规则假失控概率	P_{fr}	/		$1-((\text{NORMSDIST}(D2)-\text{NORMSDIST}(-D2))^{\wedge}D3)$
允许总误差	$TEa(\%)$	/	/	
偏倚	$Bias(\%)$	/	/	
不精密度	$CV(\%)$	/	/	
西格玛值	σ	$(TEa-Bias)/CV$		$(D5-ABS(D6))/D7$
无偏倚的西格玛值	/	TEa/CV		$D5/D7$
偏倚相当于 CV 的倍数	/	$Bias/CV$		$D6/D7$
发生系统误差(百分比)	$SE(\%)$	/	/	
发生系统误差(标准差)	$SE(s)$	$SE(\%)/CV(\%)$		$D11/D7$
发生失控误差后质控规则的误差检出概率	P_1	/		$1-((\text{NORMSDIST}(D2-D12)-\text{NORMSDIST}(-D2-D12))^{\wedge}D3)$
检测到失控情况所需的平均质控次数	$E(QCE) \sqrt{ARL_{ed}}$	$1/P_1$		$1/D13$
计划的 QC 之间患者样本的预期数量(批长度)	$E(N_B)$	/	/	
从失控误差开始到下个 QC 事件之间的样本均数	$E(N_0)$	$E(N_B)/2$		$D15/2$
从失控误差开始到被 QC 检出处理的患者样本平均数	$E(N_P), ANP_{ed}$	$E(N_0)+(ARL_{ed}-1) \times (N_B)$		$D15/2+D15 \times (1/D13-1)$
在控时,结果超过 TEa 部分的概率	$P_E(0)$	/		$\text{NORMSDIST}(-D9-D10)+(1-\text{NORMSDIST}(D9-D10))$
存在失控误差时,结果超过 TEa 部分的概率	$P_E(SE)$	/		$\text{NORMSDIST}(-D9-D10-D12)+(1-\text{NORMSDIST}(D9-D10-D12))$
产生超过 TEa 范围结果概率的增加值	ΔP_E	$P_E(SE)-P_E(0)$		$D19-D18$
不可靠患者结果数量	$E(N_u)$	$\Delta P_E \times E(N_P)$		$D17 \times (D19-D18)$
发生失控误差后不可靠患者结果占比	UnR	$E(N_u)/E(N_P)$		$D21/D17 \times 100$
已发出报告的不可靠患者结果数量	$E(N_{uf})$	$\Delta P_E \times \{ (1/P_1-1) \times E(NB) - (1-P_1) \times [E(N_B)-E(N_0)] \}$		$D20 \times ((D14-1) \times D15-(1-D13) \times (D15-D16))$
可纠正的不可靠患者结果数量	$E(N_{uc})$	$\Delta P_E \times [P_1 \times E(N_0) + (1-P_1) \times E(N_B)]$		$(D13 \times D16 + (1-D13) \times D15) \times D20$

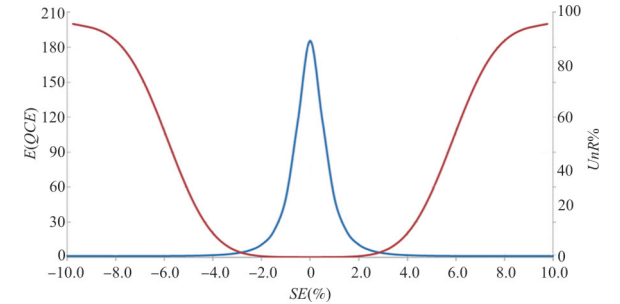


图 5 不同误差状态下 $E(QCE)$ 与 $(UnR\%)$ 示意图

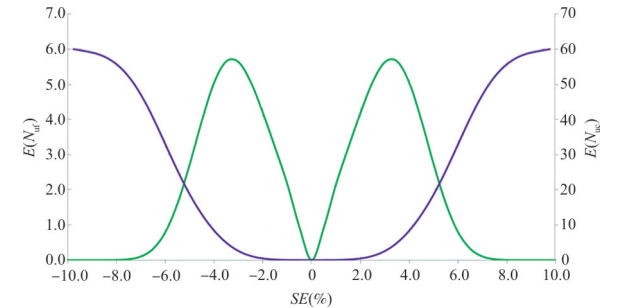


图 6 不同误差状态下 $E(N_{uf})$ 与 $E(N_{uc})$ 示意图

3 小结

CNAS-CL02《医学实验室质量和能力认可准则》^[12]指出:应定期检验质控物且检验频率应基于检验程序的稳定性和错误结果对患者危害的风险而确定。基于 $\text{Max}E(N_{uf})$ 的患者风险模型可以定量地将实验室的 SQC 策略(质控物个数、质控规则、质控频率)和在发生失控状态时报告的不可靠患者结果预期数关联起来。这些定量方式牵涉到许多参数,需要大量的数学计算,靠手工不易完成。电子表格具有简单方便易获取的特点,在编辑好函数后,只需更改相关的变量数据,即可进行基于患者风险的质控方案个性化设计,尤其是在设计单规则方案时非常方便^[13],在设计多规则方案时,参数 P_1 和 P_{fr} 则需要更加复杂的计算函数。在 Parvin 的研究中,患者风险还需考虑检测系统发生失控的频率,失控事件之间检测的样本个数以及报告错误的结果将导致不恰当的医疗决策或导致患者伤害的可能性^[14]。将这些与患者风险相关的参数纳入到患者风险模型中来设计 SQC 策略更为完善。

表 2 利用 EXCEL 结合 $\text{Max}E(N_{\text{uf}})$ 的个性化质控方案示例

参数	实验室 A 清蛋白				实验室 B 磷酸根离子		
	发生误差情况一	发生误差情况二	方案一	方案二	发生误差情况一	方案一	方案二
质控规则	1_{3s}	1_{3s}	$1_{2.5s}$	1_{3s}	1_{3s}	1_{3s}	$1_{3.5s}$
质控物个数	2	2	2	$2(R=2)$	2	2	2
$TE_a(\%)$	6	6	6	6	10	10	10
$Bias(\%)$	0	0	0	0	0	0	0
$CV(\%)$	1.5	1.5	1.5	1.5	1.8	1.8	1.8
西格玛值	4.00	4.00	4.00	4.00	5.56	5.56	5.56
$SE(\%)$	3	10	/	/	4	/	/
$E(N_B)$	120	120	64	55	200	500	200
$E(QCE)$	3.4	1	/	/	2.6	/	/
$E(N_{\text{uf}})$	5.6	0.0	/	/	0.1	/	/
$E(N_{\text{uc}})$	2.3	60	/	/	0.1	/	/
$\text{Max}E(N_{\text{uf}})$	5.72	5.72	0.99	0.97	0.24	0.6	0.83

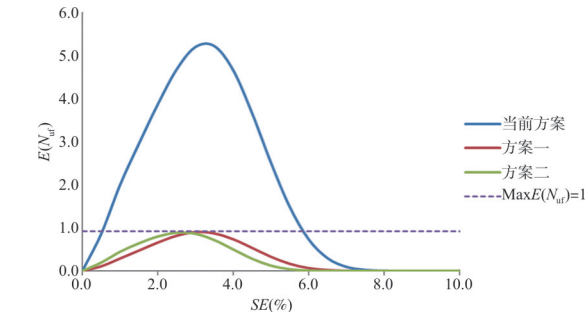


图 7 实验室 A 清蛋白 3 种质控方案 $E(N_{\text{uf}})$ 示意图

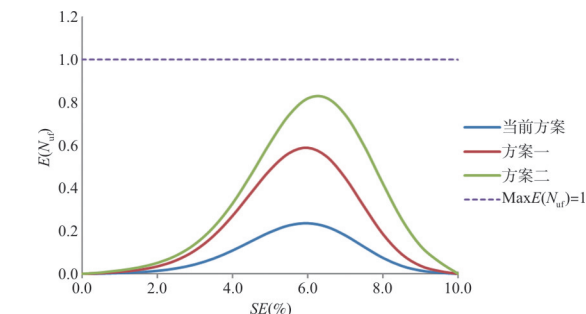


图 8 实验室 B 磷酸根离子 3 种质控方案 $E(N_{\text{uf}})$ 示意图

4 参考文献

[1] CLSI C24-Ed4. Statistical quality control for quantitative measurement procedures; principles and definitions[S]. 4th Ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016.

[2] CLSI C24A3. Statistical quality control for quantitative measurement procedures; principles and definitions[S]. 3rd Ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006.

[3] Parvin CA, Gronowski AM. Effect of analytical run length on quality-control (QC) performance and the QC planning process[J]. Clin Chem, 1997, 43(11): 2149-2154.

[4] Yundt-Pacheco J, Parvin CA. The impact of QC frequency on patient results[J]. MLO Med Lab Obs, 2008, 40(9): 24, 26-27.

[5] Parvin CA. Planning statistical quality control to minimize patient risk: It's about time[J]. Clin Chem, 2018, 64(2): 249-250.

[6] CLSI EP23-3. Laboratory quality control based on risk management; Approved guideline[S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011.

[7] Parvin CA. What's new in laboratory statistical quality control guidance? The 4th edition of CLSI C24, statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions[J]. J Appl Lab Med, 2017, 1: 581-584.

[8] Yundt-Pacheco J, Parvin CA. Validating the performance of QC procedures[J]. Clin Lab Med, 2013, 33(1): 75-88.

[9] Parvin CA. Statistical topics in the laboratory sciences[J]. Methods Mol Biol, 2007, 404: 353-375.

[10] Parvin CA. Assessing the impact of the frequency of quality control testing on the quality of reported patient results[J]. Clin Chem, 2008, 54(12): 2049-2054.

[11] Panteghini M, Sandberg S. Defining analytical performance specifications 15 years after the Stockholm conference[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(6): 829-832.

[12] CNAS-CL02. 医学实验室质量和能力认可准则[S]. 中国合格评定国家认可委员会, 2012.

[13] 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.

[14] Parvin CA, Baumann NA. Assessing quality control strategies for HbA1c measurements from a patient risk perspective[J]. J Diabetes Sci Technol, 2018, 12(4): 786-791.

(收稿日期:2020-02-04)
(本文编辑:王海燕)