

• 论 著 •

全自动发光免疫定量分析项目室内质量控制靶值确定方法的比较

程 实, 王 涛, 张 亮, 陆 军, 张雅莹, 安 成[△]

(中国中医科学院广安门医院检验科, 北京 100053)

摘要:目的 比较全自动发光免疫定量分析项目确立室内质量控制靶值的不同方法, 评估该实验室内简易方法的可行性。方法 收集 2016 年 1 月 1 日至 2016 年 3 月 31 日, 中国中医科学院广安门医院检验科免疫室全自动免疫发光分析仪上 22 个检测项目的质控数据, 模拟 2 种方法(传统方法、简易方法)确定室内质量控制的暂定靶值。比较 2 种方法确立暂定靶值的差异。同时按照即刻法累积靶值与传统方法进行比较。结果 除 E2(40862)、FPSA、2GTesto(40881/2)、TT3(40861/2, 40881)以及 FT4(40881)外, 其他项目经 2 种方法所得均值差异无统计学意义($P>0.05$)。Levey-Jennings 质控图对失控的检出能力差异无统计学意义($P>0.05$)。即刻法相对于传统方法, 易造成结果假在控或假失控。结论 在该实验室内, 应用简易方法确定室内质量控制暂定靶值能够代替传统方法确定的暂定靶值, 满足临床需求, 保证室内质控的正常进行, 缩短靶值累积时间, 降低成本, 并且可以避免即刻法造成的假失控或假在控现象。

关键词:免疫定量分析; 室内质量控制; 暂定靶值

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.021 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)02-0211-04

Comparison of the methods for determining the target value of internal quality control on quantitative automatic luminescence immunoassay

CHENG Shi, WANG Tao, ZHANG Liang, LU Jun, ZHANG Yaying, AN Cheng[△]

(Department of Clinical Laboratory, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract: **Objective** To compare the different methods of determining the target value of the internal quality control (IQC) and evaluate the feasibility of the simple method in our laboratory. **Methods** The quality control data of the 22 items on siemens IMMULITE 2000, Abbott ARCHITECT I2000, Roche Cobas E601 in our laboratory, during January 1, 2016 to March 31, 2016. We simulated two methods(traditional method and simple method) to establish the provisional target value of IQC with these data. The differences between the two methods were compared. At the same time, the data was processed with instant technique quality control, and then compared with the traditional methods. **Results** The mean values of the simple method and the traditional method had no statistical difference ($P>0.05$), in addition to E2(40862), FPSA, 2GTesto(40881/2), TT3(40861/2, 40881) and FT4(40881)outside. And there was no significant difference in monitoring the warning points and the out of control points in the Levey-Jennings quality control chart between the two methods($P<0.05$). Compared with the traditional method, the instant technique quality control was easy to cause false results in control or false out of control. **Conclusion** In our laboratory, the simple method could replace traditional method with a stable detection system. It can meet the clinical needs, ensure the normal operation of IQC, shorten the time of establishing a target value. And the simple method can avoid the false in control and out of control, compared with the instant technique quality control.

Key words: quantitative analysis; internal quality control; target value

室内质量控制是为临床提供可重复性试验结果的重要手段, 是临床诊断、疗效评价和疾病进展评估的重要质量保障。因此, 室内质量控制在临床标本检测中具有至关重要的地位^[1]。质控品靶值确立则是室内质量控制的核心环节。根据 GB/T 20468-2006《临床实验室定量测定室内质量控制指南》要求, 定量检测项目更换质控品批号时, 应新旧批号平行测定, 获得 20 个以上数据后, 重新确定新批号质控品的均值。此均值作为暂定靶值^[2-3]。随着检验技术的飞速发展, 高精度和高自动化的全自动发光免疫定量分析仪广泛应用于临床^[4], 减少手工操作和温度控制等反应条件所导致的误差, 使基于免疫反应原理的检测项目, 具有很好的精密度。高成本是该类检测方法的弊端, 为新批号质控品靶值的确定带来高成本的困扰。本文回顾性分析本实验室免疫发光定量分析检验项目的质量控制数据, 尝试建立确定室内质量控制暂定靶值的简易方法。

1 材料与方法

1.1 仪器及试剂 仪器: 西门子 IMMULITE2000 全自动免疫分析仪、雅培 ARCHITECT I2000 全自动免疫分析仪和罗氏 Cobas E601 全自动免疫分析仪。试剂: 上述各仪器相应检测项目配套试剂。质控品为美国伯乐公司生产的 Lyphechek 免疫测定多项目质控品, Liquichek 免疫测定多项目质控品和罗氏配套肿瘤标志物冻干质控品。

1.2 方法

1.2.1 质控数据收集 收集 2016 年 1 月 1 日至 2016 年 3 月 31 日本实验室全自动免疫分析仪西门子 IMMULITE2000、雅培 ARCHITECT I2000 和罗氏 Cobas E601 上 22 个检测项目(包括性激素、甲状腺功能 and 肿瘤标志物)的质控数据, 不排除失控数据。见表 1

1.2.2 质控数据的处理 根据每个批号质控水平分为高值组

和低值组。每组数据模拟 2 种方法确立室内质量控制暂定靶值。传统方法:连续累积 20 个数据,剔除离群值,计算均值作为暂定靶值;简易方法:连续累积 6 个数据,基于格拉布斯(Grubbs)原理,排除离群值。计算均值作为暂定靶值。对上述

确定的暂定靶值,分别根据本实验室质量目标计算标准差(*SD*),确定控制限,绘制 Levey-Jennings 质控图(L-J 质控图)。质量目标见表 2。同时,在累积连续 3 个数据后,引入即刻法。监控质控数据。

表 1 数据相关信息列表

仪器	项目	试剂	质控品	质控品批号
西门子 IMMULITE2000	雄烯二酮(AND)	西门子配套试剂	伯乐 Lyphochek	301(低) 2(高)
	硫酸去氢表雄酮(DHES)			311(低) 2(高)
雅培 ARCHITECT I2000	性激素检测	雅培配套试剂	伯乐 Liquichek	40861(低) 2(高)
				40881(低) 2(高)
	甲状腺功能检测	雅培配套试剂	伯乐 Liquichek	40861(低) 2(高)
				40881(低) 2(高)
罗氏 Cobas E601	肿瘤标志物检测	罗氏配套试剂	罗氏 Precicontrol	178928

表 2 本实验室项目质量目标

项目	缩写	质量目标(%)	项目	缩写	质量目标(%)
雌二醇	E2	8.3	促甲状腺激素	TSH	6.3
睾酮	2GTesto	8.3	总甲状腺激素	TT4	6.3
促黄体生成素	LH	6.3	三碘甲状腺原氨酸	TT3	6.3
促卵泡激素	FSH	6.3	游离甲状腺素	FT4	6.3
催乳素	Prolactin	6.3	游离三碘甲状腺原氨酸	FT3	6.3
黄体酮	Progest	6.3	抗甲状腺球蛋白自身抗体	Anti-Tg	6.3
雄烯二酮	AND	8.3	甲状腺过氧化物酶抗体	TPOAB	8.3
硫酸去氢表雄酮	DHS	8.3			
癌抗原 125	CA125	5.0	总前列腺特异性抗原	TPSA	5.0
癌抗原 199	CA199	5.0	游离前列腺特异性抗原	FPSA	5.0
癌抗原 153	CA153	5.0	癌胚抗原	CEA	5.0
甲胎蛋白	AFP	5.0	—	—	—

注:—表示此项无数据。

1.3 统计学处理 将分组后的质控数据分别按照传统方法和简易方法进行累积数据,计算均值。采用 SPSS19.0 软件进行处理,分别描述 2 组数据的偏度系数和峰度系数、正态性分析,以及差异显著性分析;比较传统方法和简易方法所绘的 L-J 质控图,比对分析警告和失控数据;分析即刻法剔除数据,与传统方法进行比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 所有项目分组后分别利用统计传统方法计算和简易方法累积数据的偏度和峰度 仅项目 2GTesto(40862)、LH(40882)以及 FPSA(178928)用简易方法累积 6 个数据时,相对集中,使得偏态系数和(或)峰度系数不满足正态。后续比较 L-J 质控图,并不影响质控图的绘制和监控。其余所有结果的峰度和偏度均接近于 0,且小于 2 倍标准误,即呈正态分布。同时,2 种方法的暂定靶值进行统计学分析,绝大部分差异无统计学意义($P>0.05$),个别项目差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.2 即刻法产生剔除数据分析 以 LH(40861)为例,如表 4 所示,在第 11 点时检测上限超出警告,回顾第 7 点应剔除。剔除第 7 点后,第 3、8 等多个位点均应剔除。而用传统方法累积

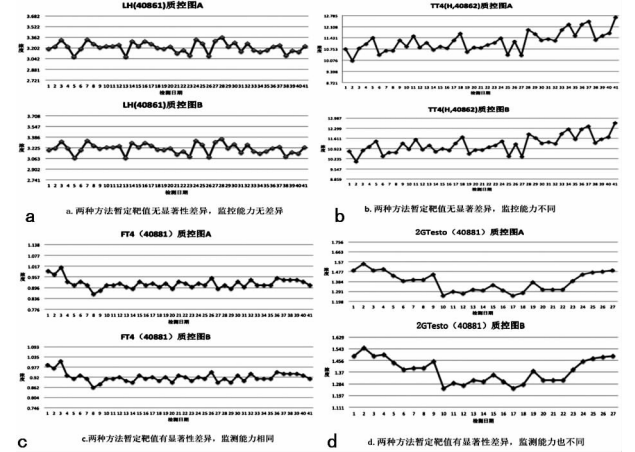
数据时,无离群值;简易方法,基于 Grubbs 准则也未检出离群值。

表 3 2 种方法暂定靶值统计学差异显著的项目列表

项目	质控品批号	方法	均值	<i>t</i>	<i>P</i>
E2	40862(高)	简易	260.67	-2.116	0.045
		传统	265.20		
2GTesto	40881(低)	简易	1.476 7	2.664	0.014
		传统	1.370 0		
	40882(高)	简易	6.073 3	2.904	0.008
		传统	5.516 0		
FPSA	178928(低)	简易	0.869	3.456	0.002
		传统	0.844		
TT3	40861(低)	简易	0.820	-2.16	0.041
		传统	0.868		
	40862(高)	简易	1.921 7	-4.932	0.001
		传统	2.025 6		
TT3	40881(低)	简易	0.875	2.602	0.016
FT4	40881(高)	简易	0.956 7	2.193	0.038
		传统	0.919 5		

表 4 LH(40861)由即刻法累积靶值数据处理结果							
次数	测定值	均值	SD	SI 上限	SI 下限	n2SD	n3SD
1	3.19						
2	3.22						
3	3.32	3.24	0.07	0.78	1.13	1.15	1.15
4	3.22	3.24	0.06	0.84	1.45	1.49	1.49
5	3.07	3.20	0.09	1.50	1.29	1.67	1.75
6	3.19	3.20	0.08	1.64	1.47	1.82	1.94
7	3.33	3.22	0.09	1.71	1.25	1.94	2.10
8	3.26	3.23	0.08	1.88	1.27	2.03	2.22
9	3.21	3.22	0.08	1.98	1.38	2.11	2.32
10	3.23	3.22	0.07	2.11	1.45	2.18	2.41
11	3.23	3.22	0.07	2.23	1.52	2.23	2.48
12	3.25	3.23	0.07	2.36	1.55	2.29	2.55
13	3.07	3.21	0.08	1.88	1.50	2.33	2.61
14	3.30	3.22	0.08	2.23	1.61	2.37	2.66
15	3.23	3.22	0.07	2.03	1.45	2.41	2.71
16	3.30	3.23	0.07	2.09	1.39	2.44	2.75
17	3.26	3.23	0.07	2.17	1.40	2.47	2.79
18	3.20	3.23	0.07	2.21	1.45	2.50	2.82
19	3.19	3.22	0.07	2.22	1.51	2.53	2.85
20	3.22	3.22	0.07	2.28	1.56	2.56	2.88

2.3 按照 2 种方法绘制 L-J 质控图 简易方法暂定靶值绘制质控图 A,传统方法绘制质控图 B,并将累积靶值所用数据和被监控数据同时绘制在图上。结果显示,绝大部分数据经 2 种方法绘制质控图检出警告和失控点的能力基本一致,如图 1a 和 c 所示。个别项目存在监控能力的差异,如 TT4(见图 1b),质控图 A 检出第 34、36 和 41 点超出 2SD,37 点失控;相应质控图 B 只检出第 37 和 41 为警告点。2GTesto(见图 1d),被监控的第 21 至 27 点,在质控图 A 中表现为在-2SD~+1SD 波动;而在质控图 B 中却表现为在-1SD~+2SD 波动。



注:质控图 A 为简易方法,质控图 B 为传统方法。质控图 A 中第 1~6 点为简易方法累积靶值数据;质控图 B 中第 1~20 点为传统方法累积靶值数据。

图 1 2 种方法暂定靶值质控数据 L-J 图多种情况比较

3 讨 论

发光免疫定量分析技术由 20 世纪 90 年代开始引入我国,依赖进口,封闭系统,检测成本较高。目前,我国全自动发光免疫分析仪主要用于感染标志物、性腺激素、甲状腺功能和肿瘤标志物等项目的检测。其室内质控品多采用进口商品化非定值质控品,价格昂贵。某些情况下,受到实验室条件或供货商的影响,质控品批号更换频繁。由此带来了新批号质控品靶值确定的困扰。

质量控制的通用要求指出,更换质控品批号时,应新旧批号平行测定,获得 20 个以上数据后,重新确定新批号质控品的均值作为暂定靶值,绘制 L-J 质控图^[2-5]。这个通用要求用于全自动发光免疫定量分析上,需要较高的检测成本(包括时间成本、人力成本和经济成本)。而且在某些医院或检测中心,全自动发光免疫分析仪上的一些项目不是每日进行检测,导致实际工作中应用传统方法累积 20 个数据周期过长,可操作性受到挑战。因此,本研究探讨简易方法累积暂定靶值的可行性。

简易方法基于 Grubbs 准则^[6]。新批号质控品随旧批号质控品一同检测,在旧批号质控品在控的情况下,累积连续 6 d 的新批号质控品检测数据。按照 SI 上限=(最大值-均值)/SD,SI 下限=(均值-最小值)/SD,且均小于 1.822,剔除离群值,计算均值作为暂定靶值。根据本实验室质量目标推算 SD,作为控制限,绘制 L-J 质控图,进行室内质控。继续累积 14 个数据后,将在控结果与前 6 个质控结果一起,计算累积均值。按照传统方法的规则进行质量控制。

相对于传统方法的 20 d,简易方法大大缩短了检测周期。考虑到日间变异,必须保证是连续 6 个工作日的检测数据。如果进一步缩短检验周期,如每日检测 2 次,连续检测 3 个工作日,可能会不利于日间变异的监控,有待进一步研究。实际上,为缩短检测周期,1989 年由国家卫生部临检中心^[7]参照英国质控理论将“即刻法”引入免疫学室内质量控制,但是该方法具有明显的局限性^[8]。当前 3 个数据的方差较大时,随后会出现假在控现象;3 个数据中,出现 2 个分别在 2 个极端的异常值时,也同样会对均值和 SD 的计算造成影响,出现假在控现象。这就是所谓的掩盖效应。相反,当前 3 个点 CV 较小时,要求接下来的 CV 更小,出现假失控。如表 4 所示,应该剔除第 7、3、8 等多个点,但经传统方法进行数据累积时并非是离群值。这样剔除后必然会造成靶值的偏移。此外,当前 3 个数据中有 2 个相同数据,根据即刻法计算公式,另一个数值无论如何,都不影响上下限值的计算,即“即刻法”不能起作用。这些均是由于起始累积数据量不足造成。

从功效上看,简易方法确立的暂定靶值,没有偏离总体均值。由该靶值推算控制限并绘制 L-J 质控图,具有良好的监控能力。本研究中,除表 3 所示项目外,简易方法和传统方法的暂定靶值均差异无统计学意义(P>0.05)。并且,考虑到在 CV 固定的情况下,靶值的变化会带来 SD 的不同,监控能力的不同。比较了 22 个项目 74 组 148 张 L-J 质控图,可见大部分项目 2 种方法暂定靶值差异无统计学意义(P>0.05),监控能力也一致,如图 1 中 a 组 LH(40862)质控图所示。甚至,FT4(40881,图 1c)2 种方法的暂定靶值具差异有统计学意义(P<0.05),L-J 质控图仍具有良好的监控能力。追溯原因,是试剂批号变更造成后续数据呈现靶值的漂移^[9]。但该靶值的波动开始在第 4 个点,也就是说简易方法累积靶值时已存在这种变

化。因而所得靶值存在统计学差异,却不足以导致监控能力的变化。

值得注意的是,某些情况下,由于数据量的局限,简易方法 L-J 质控图相对于传统方法会呈现不同的监控能力。根据公式 $SDa = CV \times \bar{X}_a(a, \text{传统方法或简易方法})$,在 CV 固定的情况下,得到计算简易方法 $\pm 2SD$ 控制限的公式为 $X \pm 2SD_{\text{简易}} = K\bar{X}_{\text{传统}}(1 \pm 2CV)$ (K 为简易方法累积靶值与传统方法累积靶值的比值, $K \neq 0$)。当 $K < 1$ 时,简易方法累积的均值低于传统方法的均值,导致控制限范围相对较窄,控制限范围相对下移, $\pm 2SD$ 和 $\pm 3SD$ 的控制限均要低于传统方法,对监测高于简易方法靶值的质控数据能力严格于传统方法,而对监测低于简易方法靶值的质控数据能力宽松于传统方法。如 TT4 (40682, 图 1b),简易方法检出第 34、36 超出 $2SD$,第 37 点失控;而传统方法仅检出第 37 点为警告;当 $K > 1$ 时,简易方法累积的均值高于传统方法的均值,其控制限范围也相对较宽, $\pm 2SD$ 和 $\pm 3SD$ 的控制限均要高于传统方法,对监测低于简易方法靶值的质控数据能力严格于传统方法,而对监测高于简易方法靶值的质控数据能力宽松于传统方法。如 2GTesto (40881, 图 1d),简易方法在第 10~12 点、14、16~18 点均超出一 $2SD$,而传统方法均在一 $2SD$ 以内。回溯数据,2GTesto 的靶值漂移出现在第 10 点,即简易方法处理时没有累积到这种变化。导致 2 种方法暂定靶值存在显著差异,同时监控能力也不同。因此,在使用简易法时 2_{-2S} 规则慎用^[10],明确系统误差来源。并在暂定靶值运行 2 周后,重新累积靶值,进行相应调整。为保证简易方法的控制能力,可以考虑使用 $2.5SD$ 作为失控限。2 周后重新累积靶值时,回顾分析失控点和在控点,可重新纳入共同累积靶值。

总之,在本实验内稳定的全自动发光免疫定量分析检测系统上更换新批号质控品时,根据 Grubbs 准则,累积连续 6 个数据,计算均值,确立暂定靶值和控制限。可以节约成本和时间,并且质控效果良好,与传统方法无明显差异,还可以避免即刻

法的假失控和假在控及判断滞后等问题。

参考文献

[1] Lock RJ. My approach to internal quality control in a clinical immunology laboratory[J]. J Clin Pathol, 2006, 59 (7):681-684.

[2] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004:241.

[3] UTT ISO/Tc. Awareness and use of ISO 9000:2005, Quality management systems-fundamentals and vocabulary[S]. Geneva:ISO, 2005.

[4] 陈建魁, 左向华, 金欣, 等. 化学发光免疫分析系统质量管理相关问题探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21 (3): 759-760.

[5] BS Institution. BS EN ISO 15189:2012 Medical laboratories: requirements for quality and competence[S]. Geneva:ISO, 2012.

[6] 陈锐, 周书民. 改进的格拉布斯准则在氦浓度计数中的应用[J]. 核电子学与探测技术, 2009, 29 (1): 113-115.

[7] 卫生部临检中心. 临床实验室质量管理文件汇编[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999:6-7

[8] 秦晓光. 如何正确理解和使用“即刻性”质控法[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29 (2): 190-192.

[9] 李涛, 刘亚婷, 闫川, 等. 电化学发光法不同批号癌胚抗原试剂检测结果偏倚分析[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50 (5):625-627.

[10] 李小鹏, 王治国. 临床化学实验室室内质控方法的简便设计[J]. 临床检验杂志, 2001, 19 (1): 47-48.

(收稿日期:2016-08-05 修回日期:2016-10-11)

(上接第 210 页)

14 (6B):1726-1739.

[6] 黄巍, 陈哲, 王代平. IL-33 在类风湿关节炎合并间质性肺炎患者中的表达及意义[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19 (7): 1213-1216.

[7] 刘飞, 雷后兴, 曲春生, 等. 肺炎支原体肺炎患儿血清白介素-33 水平的变化及意义[J]. 中华全科医学, 2015, 13 (12):1970-1972.

[8] Leonel D, Lucia C. Pulmonary function test: its correlation with pulmonary high-resolution computed tomography in patients with rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2012, 32 (7): 2111-2116.

[9] 陈立辉, 张源潮, 孟红艳. 检测早期类风湿关节炎(RA)患者血清中 IL-33 水平的临床意义[J]. 中国医药指南, 2012, 10 (15): 424-425.

[10] 夏玲, 张继先, 杨炯. 结缔组织病并间质性肺病患者血清 IL-32、IL-12 的临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16

(7):1026-1027.

[11] 李艳敏, 成旭明. 糖皮质激素治疗支气管哮喘急性发作期患者血清 IL-18、IL-33 水平的变化及临床意义[J]. 实用药物与临床, 2013, 16 (10): 897-899.

[12] Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49 (8): 1483-1489.

[13] 谢莉, 朱平. IL-33 在免疫相关疾病中的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2013, 29 (6): 535-539.

[14] Lefrançois E, Roga S, Gautier V, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109 (5): 1673-1678.

(收稿日期:2016-08-09 修回日期:2016-10-15)