

临床检验 质量管理技术基础

Basic Quality Management Practice
in Clinical Laboratory

主编 冯仁丰



上海科学技术文献出版社

临床检验质量管理技术基础

主编 冯仁丰

上海科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床检验质量管理技术基础 / 冯仁丰主编. — 上海: 上海科学技术文献出版社, 2003.7

ISBN 7-5439-2125-1

I.临… II.冯… III.临床医学—医学检验—质量管理 IV.R446.1

中国版本图书馆CIP数据核字(2003)第045377号

责任编辑: 张科意

封面设计: 徐利

临床检验质量管理技术基础

主编 冯仁丰

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

上海教育学院印刷厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印张 8.25 字数 229 000

2003年7月第1版 2003年7月第1次印刷

印数: 1~5 100

ISBN 7-5439-2125-1/R·566

定价: 26.80元

内 容 提 要

本书对临床检验中使用的试剂、仪器、校准品和方法等,以及它们所具有的分析性能,按照精密度、准确度、病人结果可报告范围、分析灵敏度、分析特异性和参考范围等内容,逐一从定义到设计实验,由实验结果的统计分析进行叙述,说明每个性能的意义和实用性;并与临床要求结合,来判断这些被评估的检验产品各项性能和总分析性能的可接受性。

本书对日常检验进行质量控制的意义,开展实验室质量控制需要的基础和条件,如何绘制控制图,怎么了解控制值在控、失控,出现失控怎样处理等作详细介绍。也介绍了几种常用控制技术的特点、具体做法、实际应用等。

本书将国际上一些主要的标准文件,涉及分析性能评估和质量控制技术的新内容,结合作者的实践体会,汇编于有关章节中,体现了当前临床检验质量管理的要求。

书中介绍的所有内容都有具体示例,力求介绍内容可操作性强,读者可以模仿学习和使用,从实践中掌握这些质量管理的基础技术。这些内容是检验人员、临床实验室人员保证检验结果可靠所必需掌握的。

前 言

临床检验结果准确、可靠是临床检验工作的首要前提。我在第一次接触病人标本检验时,就在想:怎么知道检验结果是对的?这个问题伴随了我从事临床检验工作的37年。在众多师长和前辈的指导下,我逐渐将学习和工作的重点转向质量管理。由于所在单位工作的特点,让我有许多实践的机会,从实际工作中加深理解文献中的含义,并且在实践中体验实用性。上海第二医科大学检验系将实验室管理作为历届学生的必修课程,我是这门课程的任课老师。从教育中,我获得如何将实验室管理说明白的经验。在即将退休前夕,我将这些收获整理出来,通过书的形式,继续与临床检验同道交流。

做临床检验或实验,首先要了解和懂得:怎么去选择和评估使用的仪器、试剂、校准品和检测方法(综合起来为检测系统);怎么去判断公司提供的产品的分析性能是否符合临床要求。有了好的工具,在日常检测病人标本中,怎样用质量控制方法去揭示和控制发生的未预料误差?应该怎样正确使用?等等。本书为上述问题提供咨询和参考。

在编写时,力求简明扼要,实验示例具有可操作性,并从检验出发,解释统计方法的结论和意义。

限于本人的水平和能力,书中可能存有一些错误和不足,恳请读者提出宝贵意见和批评,以便弥补不足,修订再版,使本书更加符合现代检验医学发展的需要。

冯仁丰

目 录

第一章 临床检验质量管理要求	1
一、基本概念	1
二、临床检验管理技术的主要内容	2
第二章 检测系统的发展和完善	5
第一节 检测系统及其基本性能	5
一、什么是检测系统	5
二、检验管理对开展检验项目的要求	5
三、为何检测系统被如此重视,其原因是什么	6
四、检测系统性能的证实和评价	7
第二节 临床检验中的基体效应	8
一、基体效应和回收实验	8
二、控制品、校准品等引入的基体效应	9
三、基体效应的再认识	10
四、回收实验示例	11
五、对处理过样品具有基体效应的评价实验数据处理	14
六、具体实验示例	16
第三节 标准品和校准品	21
一、标准液的定值	22
二、校准品的定值	22
第三章 分析性能的评估	28
第一节 分析误差	28

一、随机误差(random error, RE)或不精密度 (imprecision)	28
二、系统误差(systematic error, SE)或不准确度 (inaccuracy)	29
三、总误差(total error, TE)	30
第二节 检测系统性能证实或评估实验设计	30
第三节 重复性实验对精密度的估计	32
一、重复性实验基本要求	33
二、示例	34
第四节 分析灵敏度(检测限)	58
一、分析灵敏度(检测限)	58
二、检测低限(lower limit of detection, LLD)	58
三、生物检测限(biologic limit of detection, BLD)	61
四、功能灵敏度(functional sensitivity, FS)	62
五、实验需考虑的因素	62
六、计算示例	63
第五节 定量检验病人结果可报告范围评价实验	66
一、病人结果可报告范围	66
二、评价实验要求	67
三、判断可报告范围的统计处理	67
四、示例	68
第六节 分析干扰试验	96
一、分析干扰	96
二、干扰物质来源	97
三、干扰机制	97
四、临床重要性	98
五、实验步骤综述	99
第七节 准确度性能评价	100
一、方法学比较实验要点	101

二、实验数据的收集和处理	102
三、方法学比较数据统计应用的意义	104
四、方法学比较实验示例	106
第八节 检验项目的参考值和参考区间	136
一、几个基本概念	136
二、新项目建立参考值范围和参考区间计划	137
三、选择参考个体	138
四、参考个体的采样前准备以及需考虑的内容	138
五、参考值数据的要求和分析	139
附：上海市 1975 年 1 630 名健康人血清丙氨酸氨基 转移酶参考值调查摘要	140
第九节 判断检测系统性能的可接受性	144
一、如何画方法决定图	146
二、应用示例	148
三、讨论	149
第四章 统计质量控制	151
第一节 临床检验质量控制基础	151
一、临床检验质量控制发展简要	151
二、统计质量控制的含义	153
第二节 控制品的选用	155
一、控制品的定义	155
二、基体差异	155
三、稳定性	156
四、瓶间差	157
五、定值和不定值控制品	158
六、分析物水平(浓度)	159
七、控制品使用前的预准备	160
第三节 质量控制的基本统计计算	162
一、算术均值、标准差和变异系数	163

二、收集数据的要求	166
第四节 绘制 Levey-Jennings 控制图	171
一、绘制控制图的准备	171
二、每批控制品检测次数和控制规则	172
三、控制限计算和设定控制图	172
四、使用控制图	174
五、判断控制值	177
六、在控、警告和失控的理解	180
第五节 失控判断的可能性	181
一、质量控制识别失控的特性	183
二、质量控制方法的组合和选择	183
第六节 正确理解和应用 Westgard 多规则控制程序	186
一、Westgard 多规则是第二代的质量控制方法	186
二、Westgard 多规则控制方法	187
第七节 失控的处理	203
一、失控后的不当做法	203
二、解决问题和排除失控原因	205
三、结论	208
第八节 均值-极差($\bar{X}-R$)控制图	209
一、均值-极差控制图的基本概念	209
二、均值和极差控制图	210
三、双份检测的 X 和极差 R 控制图	215
第九节 病人样品结果均值控制方法	219
一、Bull 算法的基础	219
二、稳定性向应用转移	220
三、选择样本量大小	221
四、Bull 算法公式的意义	222
五、确定总体红细胞指数的“真值”(靶值)	227
六、病人数据的质量控制的实施	228

七、建立 Bull 算法控制图的示例	229
附录一 允许误差指标	242
附录二 参考文献	245

第一章 临床检验质量管理要求

一、基本概念

1. 临床实验室

临床实验室又称“医学实验室”。是对从人体获得的各种标本进行生物学的、微生物学的、免疫学的、化学的、免疫血液学的、血液学的、生物物理学的、细胞学的、病理学的检验,或其他的检验,为疾病的诊断、预防和治疗,或对健康状况评估提供信息。这些检验包括测定、测量,或者说明有无各类物质或微生物。这是临床检验(或医学检验)的定义。从事这项工作的实验室即是临床实验室或医学实验室。若某机构只进行收集或处理标本,或只是一个收发中心,这些只是较大实验室工作或系统的一部分,这不是实验室。实验室也提供检验涉及的各方面的咨询服务,包括对检验结果的解释和作进一步相应检查的建议。

2. 临床实验室的质量目标

临床实验室的质量目标:检验结果最好地符合病人实际情况;及时发出检验报告;依据检验结果结合病人临床状况,主动为临床诊断提供咨询。这是当今国际标准化(ISO)对质量广义定义“满足需求和期望”在实验室中的体现。

3. 质量管理体系

“建立质量方针和质量目标,并达到这些目标的体系为质量管理体系”(ISO 9000 定义)。在医院内按照院长提出的质量目标组织和实施全院质量管理体系,实验室和医院其他科室、部门都是全院质量管理体系的一个分支。为了实现院长的质量目标,实验室

按照自身工作的特点,明确实验室的质量目标,建立和完善实验室的质量管理体系,进行质量管理,保证日常工作实现质量目标。若实验室是一个社会上独立的实体,它的服务对象直接面向社会上的病人、医生和医院等“客户”。为了达到质量目标,它也必须建立自己的质量管理体系,向客户直接承诺实现质量目标。

4. 质量管理

“用于质量管理体系的一组完整的过程为质量管理”(ISO 9000定义)。在临床检验质量管理体系中,质量管理涉及检验过程的每一阶段。例如,对病人准备、标本采集和分离、分析检验、结果复核、报告方式等检验过程的质量管理;为了保证检验过程的顺利实施,对实验室聘用人员的使用、培训、教育等的管理;对仪器、试剂和各种消耗品使用的管理;实施检验方法的选择和证实的管理等。简言之,实验室日常运行涉及的每一方面都有质量管理。

按照 ISO 9000 文件,定义质量管理中致力于实现质量要求的措施、方法等称为质量控制。质量管理中致力于提供实现质量要求信任的证实的活动称为质量保证。

质量管理涉及行政管理和业务管理。本书仅对业务管理的内容进行介绍。

二、临床检验管理技术的主要内容

1. 选择和评估检测系统

任何一次检验都有误差。检验的测定值与理想的真值的差异即为误差。无论是选择和评估检测系统,还是在日常工作中进行质量控制,关心的都是误差。检验人员都应尽可能使病人标本的检验结果具有最小的误差,这是检验人员的职责和道德。因此,必须理解和懂得:误差产生的原因、如何设计实验去揭示了解它们的性质和大小,以及消除和减小误差的办法和措施、日常监视手段的有效性等。具体工作的首要步骤是:理解检测系统概念;什么是系统的分析性能,怎样用实验去证实或评估它们;怎样判断检测系统

可否用于常规工作等。

从质量管理意义上可以将误差分为检测系统的稳定状态(固有)误差和检测系统对病人标本日常检验的不稳定状态(外加)误差。要使检验结果符合质量要求,除了有质量控制外,还必须要对使用的检测系统(即方法学,包括:仪器、试剂、方法、原理、校准品、检测程序等一体,以往也称为实验方法学)作严格的选择和评价,确定它的不精密度、不准确度、病人结果可报告范围、分析灵敏度、分析干扰和参考范围等分析性能。这些性能反映了检测系统的稳定状态误差水平。在检测系统正式用于实际检测病人标本前,必须了解在检测系统最佳稳定状态下使用时的总(固有)误差水平。实验室只有使用总误差水平在临床上可接受的低水平的检测系统,才能真正使检验结果符合临床要求。

2. 统计质量控制

实验室期望所有病人检验结果的误差一直处于在评估检测系统时所具有的总误差水平,也即最佳水平,又称“稳定状态水平”。当检测系统用于日常工作时,由于频繁的检验,人员的轮换,试剂、校准品批号的变换,水电能源的不稳定,环境、室温的波动,仪器的磨损等都使检验结果出现不稳定状态(外加误差),增大了总误差水平。为了及时发现了解和控制不稳定状态误差水平,必须使用质量控制方法和技术。

临床检验工作和其他分析领域工作最突出的差异,是临床检验对每份病人标本只做一次检验就发出报告。和一般分析工作取多份样品、做多次检验,以均值报告结果的做法相比,报告结果的误差要多,而且大,特别是随机误差。因此,必须强调做检验一定要有质量控制。将控制品和病人样品一起做检验分析,以控制品检验结果(控制值)了解分析过程的质量情况称之为“分析过程质量控制”。分析过程质量控制使用了统计方法对控制值进行归纳分析,便于了解质量状况,所以分析过程质量控制亦称为统计质量控制。Levey-Jennings 控制图和 Westgard 多规则等是分析过程质

量控制的内容,其他还有如病人结果的均值差值($\bar{X}-R$)控制,病人结果差值控制(delta check),病人结果移动均值控制(\bar{X}_B),累积和控制(culmulative control)等。要正确认识 and 掌握 Westgard 多规则的控制方法。

以往的统计质量控制都是以统计概率理论为基础。随着分析方法的进步,自动化仪器较手工操作的误差明显减小的情况下,被控制的误差越来越小,检验人员提出,究竟要控制怎样大小的误差为目标是对统计质量控制的挑战。近几年来,结合行政分析允许误差限值以及临床允许误差限值要求,提出花最少的钱做最有效的控制的高效率质量控制是当今第三代控制技术,引人注目。

3. 重视分析前和分析后检验的质量管理

随着检测系统和质量控制方法的发展,分析中的质量已有了极其显著的改进。近几年,将改进实验室质量的努力已逐渐致力于分析前和分析后阶段。没有好标本,检测系统无法获得可靠结果,质量控制方法也无能为力。因此从病人被临床要求进行检验起,直至取样品作检测前,必须重视在分析前对病人准备和识别、标本采集、运送、处理、保存等每一环节,确保病人标本的质量。分析后对检验结果的数据运送、计算、打印检验报告单中,任一疏忽出现的问题,都应属于差错,不是分析误差。差错不是要控制而是要消除。应充分重视分析前、后的检验过程的质量管理,尽早改变目前国内这一方面的落后状况。

4. 检验项目在临床运用中的价值

加强检验与临床的联系和交流,让临床了解各个检验项目在诊断和治疗、随访中的价值,了解诊断和体检中检验结果应用的不同。使临床医生在申请检验时,可以有目的地选择有关项目,并使每个检验结果都在临床上发挥作用。这是近 20 年来国际上倡导的检验与临床紧密合作的一个方面,也是实现花最少的钱,做最有效的治疗需求的内容。

第二章 检测系统的发展和完善

第一节 检测系统及其基本性能

一、什么是检测系统

完成一个项目检测所涉及的仪器、试剂、校准品、操作程序、质量控制、保养计划等的组合,称为检测系统。若是手工操作,则还必须包括具体操作人员。

为了保证达到质量要求,提高检测效率,有的将真空标本采集管、配套离心机等也纳入了检测系统。30年前北京、上海在研制国产自动化仪器时,两地研制人员已经深深地体会到仪器、试剂、方法的互相依赖关系。这就是检测系统的基础。

二、检验管理对开展检验项目的要求

1. 1988年美国国会通过的临床实验室修正法规(CLIA'88)中,明确指出:实验室收取病人标本,进行检验、发出报告的项目必须要有具体数据和资料,说明如下:

(1) 开展该项目检验使用什么牌号、型号的仪器;使用什么公司的试剂(包括产品号);什么校准品(来源,产品号);具体操作程序(另有详细规定);质量控制(另有详细规定);仪器保养计划等。

(2) 项目的操作分析性能。在上述检测系统下,经具体实验,说明:① 不精密度(总不精密度);② 不准确度(方法学比较结果);③ 病人结果可报告范围;④ 分析灵敏度(检测限);⑤ 分析特异性;⑥ 参考范围;⑦ 其他需说明的性能。

(3) 经有关行政管理部门核实,认可该实验室开展的一些项目在

性能上符合要求,行政同意该实验室可对认可的项目开展收费检验。

(4) 在开展检验期间,实验室不可对上报内容所属范围作任意变动或修改。例如,调换试剂厂商产品,或者不同型号产品;变换校准品;操作程序作调整,如样品用量减小、试剂用量变化、或迟缓时间缩短、或计算方式变动等。凡出现任一变动的,将视为新的系统。实验室必须在变动后,进行详细实验,再次提供上述七方面性能资料,证明可靠性,并上报行政管理部门。经核实后,方可正式启用。否则将被行政取消开展该项目的资格。

2. 面对众多项目,实验室单靠自己的努力,无法完成所有项目的性能评估实验,希望有专家帮忙。

3. 生产厂商从只提供仪器或试剂,进而为保证检验质量,提供了配套试剂和校准品,也规定了操作程序。对这系列服务具有的性能作了完整的评价。在向美国联邦药品和食品管理局(FDA)申报产品许可时,并不是一台仪器的被认可,而是对整个系统的认可。

4. 在美国,按 CLIA'88 规定,实验室使用的检测系统若得到 FDA 认可,用户若完全按照厂商要求,使用相应配套试剂、校准品,按操作程序作检验,开展质量控制,定期保养,则该系统各项目的操作分析性能完全由厂商提供,承担责任。行政部门对这些项目在实验室中的使用属“免检”项目。

5. 但是,若用户换用其他型号、牌号的试剂和(或)校准品,更换操作程序等,原被认可性能无效。行政部门要求实验室必须重作评估,上报材料。

6. 最近,欧共体的诊断产品认证机构对厂商明确要求,在今后的推广和服务中,厂商必须做到:告诉用户,只有使用公司提供的系列产品,方能保证得到审批认可的可靠结果。

三、为何检测系统被如此重视,其原因是什么

1. 追求质量。让检验结果最好地符合病人实际情况,并能及时地发出检验报告;依据检验结果,实验室还能主动地为临床或病人提供咨询,建议再做什么检验项目,有助于临床对病人的诊断和

治疗。这就是实验室承诺的质量目标。简言之,要检验结果可靠、及时、有价值。

2. 检验结果在对病人的诊断和治疗中应有可比性。不管病人在世界上什么地方,同一病人同一项目的检验结果是一样的。这是质量管理的目标。客观地讲:追求检验结果具有可比性,是最实在的质量。

3. 所有的仪器、试剂、方法的发明和研究,都是用来作病人新鲜标本检验的。因此,各个检测系统对同一份标本的同一项目结果,相互间应具有可比性。这是所有生产厂商为之努力的方向。

4. 长期实践说明,只有形成一个固定组合的检测系统,才能在世界上任何地方,所有检验结果间具有可比性。否则就没有可比性。

5. 大量资料证明,数千套同一检测系统(同一公司,同一型号)遍布世界,它们的室间评估成绩变异系数可以很小。这充分说明检测系统的必要性、可行性和有效性。

四、检测系统性能的证实和评价

刚添置的检测系统在正式用来检测病人标本、发出检验报告前,实验室需对系统的操作分析性能做实验予以证实。证实实验性能主要是精密度、病人结果可报告范围和准确度;肿瘤标志物类的检验还需做灵敏度分析。实验结果符合厂商的性能规格,说明检测系统可检测病人标本,报告结果具有可靠性。以往将性能的证实称为“评价”,其实两者并不一样。评价是,实验室自行研究或开发了一个检测方法,为了使方法的检测结果符合临床要求,必须对方法的性能做详细而全面的实验,这时的实验是对性能的评价。而证实是,只对他人或厂商的评价资料中几个主要性能做实验予以确认。实验室如使用的检测系统是公司的系列产品,只要做性能的证实。但是,实验室对原检测系统作任意变换,仪器不变,换用各种试剂盒和校准品,有的还改动操作程序等,在以上任一情况出现时,为了保证病人检验结果的可靠性,实验室必须对新组合的