医院管理学
Hospital Management

主编　曹荣桂

临床实验室管理分册

［第2版］

分册主编　陈文祥

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

医院管理学

主编 曹荣桂

概论分册(第2版)	分册主编: 曹荣桂
人力资源管理分册(第2版)	分册主编: 刘金峰 方素珍
医学装备管理分册(第2版)	分册主编: 赵自林
质量管理分册(第2版)	分册主编: 朱士俊
药事管理分册(第2版)	分册主编: 吴永佩 张 钧
护理管理分册(第2版)	分册主编: 李淑迦 成翼娟 巩玉秀
医院文化分册(第2版)	分册主编: 周凤鸣 田文军
医院建筑分册(第2版)	分册主编: 于 冬
经营管理分册(第2版)	分册主编: 陈 洁 王 羽
后勤管理分册(第2版)	分册主编: 刘晓勤 王树峰
→ 临床实验室管理分册(第2版)	分册主编: 陈文祥
信息管理分册(第2版)	分册主编: 李包罗 傅 征
病案管理分册(第2版)	分册主编: 刘爱民
教学科研管理分册(第2版)	分册主编: 王玉琦
医学影像管理分册(第2版)	分册主编: 戴建平 郭启勇 祁 吉
医院法律事务分册	分册主编: 郑雪倩

策划编辑／匡罗均　　封面设计／李 蹊
责任编辑／宗 音 匡罗均　　版式设计／李秋斋

人民卫生出版社网站:
门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

销售分类/医院管理
ISBN 978-7-117-13811-6
9 787117 138116 >
定价: 37.00 元

医院管理学

Hospital Management

临床实验室管理分册

第2版

主　　编　曹荣桂

分册主编　陈文祥

分册副主编　王治国

编　　委（以姓氏笔画为序）

王治国　卫生部临床检验中心
王清涛　首都医科大学附属北京朝阳医院
申子瑜　卫生部临床检验中心
许　斌　江苏省临床检验中心
孙自镛　华中科技大学同济医院
杜静华　北京大学人民医院
杨振华　卫生部临床检验中心
李　萍　晶实（北京）医药研究有限公司
邹伟民　广东省临床检验中心
　　医院

郭铃新　北京大学人民医院
康熙雄　首都医科大学附属北京天坛医院
彭明婷　卫生部临床检验中心

人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

医院管理学．临床实验室管理分册/陈文祥分册主编．—2版．—北京：人民卫生出版社，2011.6
ISBN 978-7-117-13811-6

Ⅰ.①医… Ⅱ.①陈… Ⅲ.①医院-管理②医学检验-实验室-管理 Ⅳ.①R197.32②R446

中国版本图书馆CIP数据核字（2010）第258439号

门户网：www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网：www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有，侵权必究！

医 院 管 理 学

临床实验室管理分册

第 2 版

主　　编：曹荣桂
分册主编：陈文祥
出版发行：人民卫生出版社（中继线010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里19号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010-67605754　010-65264830
　　010-59787586　010-59787592
印　　刷：三河市富华印刷包装有限公司
经　　销：新华书店
开　　本：787×1092　1/16　　**印张：**17
字　　数：424千字
版　　次：2003年5月第1版　　2011年6月第2版第8次印刷
标准书号：ISBN 978-7-117-13811-6/R·13812
定　　价：37.00元
打击盗版举报电话：010-59787491　E-mail：WQ @ pmph.com
（凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换）

《医院管理学》第2版编委名单

顾　　问：张文康　黄洁夫　张雁灵　马晓伟　王陇德　郭子恒
顾英奇　殷大奎　朱庆生　张立平　白书忠　李建华
傅　征　张自宽　迟宝兰　吴明江　刘益清

主　　编：曹荣桂

副 主 编：王　羽　张宗久　潘学田　张衍浩　朱士俊　戴建平
张宝库　胡国臣

编　　委（按姓氏笔画为序）：
么　莉　于　冬　马　军　马家润　方素珍　王　农
王　羽　王　彤　王发强　王玉琦　王吉善　王治国
王树峰　王晓钟　邓利强　代　涛　冯晓源　叶文琴
田文军　刘　魁　刘义成　刘金峰　刘晓勤　刘海一
刘爱民　吕玉波　巩玉秀　成翼娟　朱士俊　朱同玉
祁　吉　何雨生　吴永佩　吴欣娟　张　钧　张宗久
张宝库　张衍浩　张焕春　张鹭鹭　李月东　李包罗
李淑迦　李清杰　杨炳生　沈　韬　肖十力　肖传实
陈　洁　陈文祥　陈励先　陈征友　陈春林　陈晓红
周凤鸣　孟建国　郑一宁　郑雪倩　胡国臣　胡燕生
赵自林　唐日晶　夏京辉　诸葛立荣　郭启勇　郭积勇
高树宽　曹荣桂　梁铭会　阎作勤　董　军　谢　红
韩全意　蒲　卫　潘学田　颜　青　薛万国　戴建平

《医院管理学》第2版总序

《医院管理学》第一版于2003年5月由人民卫生出版社出版，是在卫生部、解放军总后勤部卫生部数届领导的关怀下，由中国医院协会的前身中华医院管理学会和卫生部医院管理研究所组织全国医院管理界200多位专家学者，参考了大量文献资料，历时一年时间编写而成的。全书包括15个分册，总字数600多万字。这部专著密切结合我国医院管理实际，根据医院改革创新和发展建设的客观需求，系统总结了我国医院管理的理论、经验和方法，全面系统地介绍了当时国内外医院管理领域的最新理论和进展。本书出版后，受到业界广泛关注和广大医院管理工作者好评。多次重印，各个分册累计发行量达到17万册。

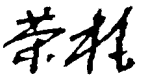
《医院管理学》第一版出版以来，我国医院管理与改革取得了很大的进展。医药卫生体制改革，尤其是公立医院改革与发展得到了党中央、国务院以及各级政府的高度重视，医疗服务的公平、效率和质量受到了全社会的广泛关注。特别是2009年4月发布的《中共中央国务院关于深化医药卫生体制改革的意见》及其配套文件，对于医药卫生体制改革，特别是医疗服务体系建设和公立医院改革提出了新的要求。自2005年起在全国开展的“以病人为中心，以提高医疗服务质量为主题”的医院管理年活动显著提升了我国医院管理水平。几年来，医院经营管理的内外环境发生了显著变化，医疗保险、患者安全、医患关系、医疗法制建设、医院文化、门急诊管理、医院社会工作乃至医院管理的各个方面都有了新的进展。医院改革的深入和医院管理学科领域的进展都要求对医院管理的新理论、新思想进行系统阐述，需要对成功的医院管理实践进行系统总结。在这种背景下，我们应人民卫生出版社之约，决定组织专家在第一版的基础上对《医院管理学》进行修订再版，同时应读者要求、医院管理学科的进展和医院经营管理实践的需要增设了《医院医院法律事务分册》。

作为本书的主编，在第二版的编写中始终强调把握三个问题：一是注意把握读者定位。据《2010年中国卫生统计年鉴》资料，2009年我国医院管理人员达到23.75万人，医院管理队伍人数众多；由于医院组织的特点和复杂性，医院管理往往涉及诸多学科领域，培训、教育和信息需求量大。作为一部面向整个行业机构管理人员的专著，既要作为医院管理领域各个专业管理人员岗位培训、继续教育的教材，也要作为医学院校卫生管理专业的教学参考，又要供广大医院管理人员日常工作中参考。所以要求所有参与编写的作者在编写中力图全面系统地反映国内外医院管理领域的最新进展，密切结合我国国情和医院管理实际情况，贴近医院管理实践。二是注意把握创新与袭承的关系。由于本次修订再版是在第一版

基础上进行的，要根据第一版存在的问题和近年相应学科领域的进展情况进一步充实和完善，保持全书的系统性、权威性和实用性，使之继续保持该书作为中国医院管理领域的权威性著作的地位。三是注意把握分册之间的衔接与协调。医院管理是一项系统工程，医院管理涉及诸多要素和资源，实施多种手段和措施，经历许多环节和过程，协调多项人际和人机关系。因此各分册间在根据本学科领域的特点，相互清晰界定，内容协调的同时，从学科完整性和系统性的角度出发，允许内容有少量的交叉或重复。

在本书第二版即将付梓之际，再次感谢医院管理领域众多的专家、学者和实际工作者，大家的理论研究和实践成果为本书提供了丰富的信息资源；感谢对本书第一版提出宝贵意见和建议的有识之士，大家的真知灼见使本书更趋于充实和完善；感谢给本书修订和编写予以热情关心和大力支持的有关领导和朋友，大家的鼓励和鞭策激发了我们的工作热情和信心；感谢为本书出版、印制和发行做出贡献的出版社同仁和工作人员，大家的辛勤工作使本书如期呈现在读者面前。

我们有充分的理由相信，伴随着医药卫生体制改革的逐步深化，中国医院管理学科一定会生机蓬勃，中国医疗卫生事业一定会繁荣昌盛。



2011年3月

前言

任何组织或机构的工作成效都在很大程度上依赖于其管理水平的高低，临床实验室也不例外。近年来，随着科学与技术的进步，更由于我国经济、社会的快速发展，我国检验医学发展迅速，临床实验室技术水平不断提高，在医疗卫生工作中发挥越来越重要的作用。但应该承认，我国临床实验室管理的发展进程相对滞后。检验报告是疾病诊断和预测的重要依据，因此临床实验室工作有很高的标准化和规范化要求。国际上一直十分关注临床实验室管理，对临床实验室管理有关问题不断进行探索和研究，使临床实验室管理体系不断完善，一些发达国家和国际组织还制定了相关法律、标准和工作守则。我国近年也在临床实验室管理方面做出许多努力，但与发达国家相比还存在一定差距。为了使有关工作人员，特别是实验室和医疗机构管理者系统了解实验室管理的理论和方法，促进检验医学持续发展，在中国医院协会的组织和领导下，我们于2003年编写《医院管理学——临床实验室管理分册》。

2006年我国出台《医疗机构临床实验室管理办法》，首次对临床实验室管理提出全面要求，除了强调检验中的质量管理外，还对检验前、检验后、实验室安全、信息化管理等提出了明确要求。为配合《医疗机构临床实验室管理办法》的有效实施，也为适应临床实验室管理的最新国际发展，中国医院协会组织对《医院管理学——临床实验室管理分册》进行修订。本书在上版的基础上，强调了质量管理体系在全面质量管理中的作用，增加了临床实验室安全管理、六西格玛管理、风险管理和床旁检测管理等内容，同时细化了临床检验各专业的室内质量控制具体要求。

本书共有十八章，主要分为五个方面的内容，第一章至第七章介绍有关实验室管理概论、组织管理、临床实验室认可、临床实验室安全管理、临床检验六西格玛管理、临床实验室风险管理和临床实验室信息系统。第八章至第十五章具体介绍检验医学分析前、分析中和分析后阶段的具体要求，着重介绍临床检验方法评价、计量学溯源性和测量不确定度、室内质量控制基础、室内质量控制的实际操作、室间质量评价等。第十六章是检验项目的临床应用评价。第十七章是床旁检测的管理。第十八章是病理科管理。

本书编者们均从事临床实验室管理工作多年，他们查阅、分析了大量的国内外文献，借鉴了检验界前辈的管理经验，认真组织内容，反复修改，付出了艰辛的劳动。希望该书有助于我国临床实验室管理水平，也有助于医院管理者了解临床实验室工作，促进检验医学的发展。

由于水平和经验有限，本书难免有不足或错误之处，恳请广大读者提出宝贵意见。

陈文祥

2010年12月

目 录

第一章 临床实验室管理概论 …… 1
第一节 临床实验室的定义、作用和功能 …… 2
第二节 临床实验室面临的挑战与变化 …… 4
第三节 管理及管理特性 …… 7
第四节 管理过程 …… 9
第五节 检验医学的规范化管理 …… 12

第二章 组织管理 …… 16
第一节 组织的含义与特性 …… 16
第二节 实验室的分类及独立实验室 …… 18
第三节 组织的结构 …… 19
第四节 组织设计与组织图 …… 21

第三章 临床实验室认可 …… 24
第一节 实验室认可 …… 24
第二节 合格评定和实验室认可的发展 …… 26
第三节 实验室认可体系 …… 27
第四节 实验室认可活动及相关标准 …… 29

第四章 临床实验室安全管理 …… 37
第一节 临床实验室的设计 …… 37
第二节 实验室安全设备和用品 …… 40
第三节 安全操作规范 …… 47
第四节 废弃物处理 …… 48
第五节 化学品、火、电、辐射等安全 …… 49

第五章 六西格玛质量管理 …… 52
第一节 六西格玛的基本概念 …… 52
第二节 六西格玛的实施模式 …… 54
第三节 六西格玛在临床检验中的应用 …… 55

第六章 临床实验室风险管理 …… 65
第一节 概述 …… 65
第二节 医疗器械行业的风险管理 …… 66
第三节 临床实验室应用 …… 69
第四节 确定适当的质量控制 …… 73

第七章 临床实验室信息系统 …… 76
第一节 概述 …… 76
第二节 临床实验室信息系统的建立流程 …… 76
第三节 构建临床实验室信息系统的基本框架 …… 78
第四节 建立实验室信息系统的功能需求 …… 83
第五节 供应商的全面评估 …… 89

第八章 检验前质量保证 …… 91
第一节 检验前阶段质量保证的主要内容及重要性 …… 91
第二节 检验项目的正确选择 …… 92
第三节 检验的申请 …… 95
第四节 患者准备 …… 95
第五节 标本的采集、运送和保存 …… 99
第六节 检验前阶段质量保证体系的建立 …… 102

第九章 临床检验方法评价 …… 104
第一节 准确度及其评价 …… 104
第二节 精密度及其评价 …… 110
第三节 方法决定图 …… 112
第四节 定量分析方法的线性评价 …… 115
第五节 定量分析方法检测限的评价 …… 116
第六节 定性实验方法的评价 …… 117
第七节 参考区间 …… 120

第十章 计量学溯源性和测量不确定度 …… 123
第一节 主要术语定义及有关概念 …… 123
第二节 计量学溯源性 …… 127
第三节 测量不确定度 …… 135

第十一章 室内质量控制基础 …… 141
第一节 概述 …… 141
第二节 误差及允许误差 …… 142
第三节 室内质控图和质控方法 …… 150
第四节 质量控制方法的设计和应用 …… 168

第五节 应用患者数据的质控方法…… 174

第十二章 室内质量控制的实际应用…… 178
第一节 临床化学检验室内质量控制…… 178
第二节 临床免疫学检验室内质量控制…… 182
第三节 临床血液体液学检验室内质量控制…… 188
第四节 临床基因扩增检验室内质量控制…… 194

第十三章 临床微生物检验质量控制…… 202
第一节 检验前质量控制…… 202
第二节 检验中质量控制…… 206
第三节 检验后质量控制…… 212

第十四章 室间质量评价…… 214
第一节 室间质量评价的类型…… 214
第二节 室间质量评价计划的目的和作用…… 215
第三节 我国室间质量评价计划的程序和运作…… 217
第四节 通过室间质量评价提高临床检验质量水平…… 219
第五节 实验室间比对…… 222
第六节 能力验证计划提供者认可…… 223
第七节 基于 Internet 方式的室间质量评价数据处理应用系统 …… 226

第十五章 检验后阶段的质量管理…… 228
第一节 对检验系统的评审…… 228
第二节 检验结果的审核和发放…… 230
第三节 检验后样品的储存及处理…… 232
第四节 咨询服务…… 233

第十六章 检验项目的临床应用评价…… 239
第一节 检验项目临床应用的评价指标…… 239
第二节 几种试验的联合应用…… 241
第三节 检验项目临床应用证据的评价原则…… 243
第四节 受试者工作特征曲线…… 244

第十七章 床旁检测的管理…… 247
第一节 概述…… 247
第二节 床旁检测管理要求…… 247

第十八章 病理科管理…… 251
第一节 病理科在医院中的地位和作用…… 251

第二节 病理科工作范围…… 251
第三节 送检标本注意事项及估价…… 252
第四节 病理报告的规范用语…… 254
第五节 病理科质量评估标准…… 254
第六节 标本取材的标准化…… 257
第七节 病理会诊中心的建立与病理诊断中心的设立…… 258
第八节 病理科在医疗纠纷中的作用…… 258
第九节 当今病理界研究新动向及医院病理科努力方向…… 260

第一章

临床实验室管理概论

为了了解人体结构和疾病产生的原因，古代的埃及人、罗马人和希腊人建立了解剖实验室，并在尸体解剖的基础上逐渐形成了病理学。尸体解剖的目的在于了解患者的死因，但除此之外，人类还需要了解疾病的起因和发展，需要了解组织细胞变化与疾病发展之间的关系，以便采取相应的预防和治疗措施，这些未知数是形成现代检验医学的基础。

检验医学是在医学和基础科学技术发展的基础上形成的，早期的临床检验是由医师或医师指导下的技术人员利用手工方法开展一些简单的实验，这种方式耗时、变异大、易受技术和人为因素的影响。随着医学科学的进步，临床医师对检验的需求越来越多，可供临床应用的检验项目也越来越多，实验过程也较之早期的实验复杂许多，因此一些熟知检验技术的医师，开始培训一些专门的人员帮助他们执行复杂而众多的实验。这些不同学科的医师对检验医学的建立起到了重要的作用，检验医学也逐步形成了自己的理论基础。

1928 年，美国临床病理家学会（ASCP）成立了国家注册委员会，专门教育培训非医师系列的实验室工作人员。这里需要说明的是在美国等西方一些发达国家，病理学包括解剖病理学和临床病理学两部分内容。解剖病理学即为目前我国医院病理科所从事的工作，临床病理学即为本书所指的检验医学，它包括临床化学、临床免疫学、临床血液学、临床微生物学、细胞分子遗传学等专业，通常由临床实验室（如医院检验科）承担相关工作。

20 世纪 40 年代以前，临床实验室（以下简称实验室）规模很小，只有显微镜、目测比色计、温箱等简单的仪器。到了 20 世纪 50 年代末期，生化分析仪、血液分析仪等自动化设备进入了实验室，增加了实验室可检测的项目，同时大大缩短了检测所需要的时间。到 21 世纪初期，一个现代化的实验室可以拥有数十台乃至近百台不同类型的仪器，每年可以完成数百万甚至上千万个检验结果，为临床医师和患者提供了大量的信息。20 世纪 80 年代以来，特别是近十年，我国许多医疗卫生机构的实验室改善了工作环境，更新了仪器设备，增加了检验项目。不仅如此，检验医学教育体系的不断完善、检验队伍的不断壮大，极大地促进了我国检验医学的发展，在疾病的预防、诊断、治疗、健康检查方面发挥着越来越重要的作用。

我们也必须清醒地认识到，仅仅拥有先进的自动化仪器并不是解决检验质量问题的根本所在。实验室手工操作被自动化仪器替代后，影响检验质量的主要因素与实验室整体管理水平更加紧密的联系在一起，因此实现实验室的规范化管理就成为当务之急。实验室要想取得成功，其管理人员必须具备良好的领导和管理才能。领导才能表现在对实验室准确的定位和把握实验室的发展方向上；管理才能则侧重于为了达到工作目标采取的具体步骤上。一个好的实验室管理人员必须拥有良好的洞察力，建立适当的工作目标，最大限度满

足患者、医师、实验室工作人员和医院管理层的需求。为了满足实验室用户的期待和要求，实验室的管理者还应对面临的各种挑战，对临床实验室管理理论的发展有充分的认识，加强实验室硬件和软件两方面的建设，不断将临床检验工作、将检验医学这门学科推向新的高度。

第一节 临床实验室的定义、作用和功能

一、临床实验室的定义

临床实验室（clinical laboratory）即医学实验室（medical laboratory）。在法国，此类实验室还被称为“生物医学分析实验室”。

中国合格评定国家认可委员会等同采用 ISO 15189：2007 于 2008 年发布的《医学实验室质量和能力认可准则》（*Accreditation Criteria for the Quality and Competence of Medical Laboratories*）中对“以为诊断、预防、治疗人体疾病或评估人体健康提供信息为目的，对来自人体的材料进行生物学、微生物学、免疫学、化学、血液免疫学、血液学、生物物理学、细胞学、病理学或其他检验的实验室”为医学实验室。并指出：“实验室可以提供其检查范围内的咨询服务，包括解释结果和为进一步的适当检查提供建议”。

2006 年我国卫生部颁布的《医疗机构临床实验室管理办法》（以下简称《管理办法》）中对临床实验室的定义为：“取自人体的各种标本进行生物学、微生物学、免疫学、化学、血液免疫学、血液学、生物物理学、细胞学等检验，并为临床提供医学检验服务的实验室”。

《管理办法》与 ISO 15189：2007 关于临床实验室定义的表达在检验材料、所用方法和服务目的方面基本是一致的。但《管理办法》与 ISO 15189：2007 也有不同之处。ISO 15189：2007 中将病理学检验列为临床实验室检验范围，《管理办法》基于我国具体情况，解剖病理学检查由病理科负责进行，不属于临床实验室范围。

根据以上所提到的临床实验室的定义，如果不考虑行政隶属的关系，就实验技术而言，我国临床实验室目前主要存在形式为：

（1）医院内的检验科和部分临床科室所属的实验室；

（2）门诊部所属的实验室；

（3）妇幼保健院（所）所属的实验室；

（4）专科疾病防治院（所）所属的实验室；

（5）采供血机构所属的实验室；

（6）疾病预防控制机构从事人体健康检查的实验室；

（7）体检机构所属的实验室；

（8）独立的临床检验所（又称医学检验所）；

（9）疗养院等机构所属的实验室。

这些机构所属的实验室不论其行政隶属关系，都必须按照我国有关法律、法规、规章等的要求做好实验室的管理工作。

根据上述定义，对于那些从事法医检验的实验室、检验结果不用于临床诊治的科研实验室则不属于临床实验室范畴。

仅仅收集或制备样本的机构，或作为检测样本或检验报告邮寄和分发中心，尽管可以

作为大型实验室网络体系的一个部分，但不能称之为实验室。

二、临床实验室提供的服务

实验室的最终服务对象是患者，直接服务对象是临床医师。实验室应以采用对患者伤害最小的方式，及时、准确地提供临床医师所需的诊断和治疗信息为服务宗旨。《管理办法》对实验室服务提出了“正确、及时、经济、便民、保护隐私”的要求，这是每个临床实验室应该努力做到的。近年来实验室的服务范围逐渐扩大，在我国，目前临床准入的检验项目已超过1000项，临床实验室提供的信息为临床医师所获得患者辅助诊疗信息的60%以上。尽管不同医疗机构临床实验室的规模大小和组织结构有一些不同，但实验室服务还是可以概括为以下几种类型：

1. 临床生物化学　对人体不同成分浓度的检测，如血糖、血脂、肝功、肾功等的检测；

2. 临床血液学　对血液及其组成成分进行研究，如白血病、贫血和凝血异常的诊断；

3. 临床体液学　除血液外，对人体体液（如尿液等）化学成分及有形成分进行的检测；

4. 临床免疫学　用免疫学方法对人体免疫因子（如免疫球蛋白等）、感染性疾病及异常免疫反应（如自身免疫病等）抗原、抗体或其他物质的检测；

5. 临床微生物学　检测对人体致病微生物，如细菌、真菌、病毒、寄生虫等以及对抗生素的敏感性检测；

6. 临床输血　研究血液收集、匹配性和安全性检测、血液发放等；

7. 分子生物学　通常用体外基因扩增或杂交的方法对病原微生物、遗传性疾病等相关DNA或RNA的检测；

8. 结果解释　为临床医师就检验结果的临床意义进行咨询，包括检验项目的选择及检验结果解释，也可以就下一步的实验选择和治疗方案进行讨论。

必须明确，实验室的服务不能仅仅局限于提供一个定量或定性的检验报告，其技术含量应重点体现在对检验项目的选择和检验结果的解释上，在此方面我国近年虽已取得一些成绩，但与发达国家相比还存在较大的差距，应该引起医院管理者足够的重视。

三、临床实验室的作用和功能

实验室的作用体现在利用必要的实验室技术在确认或建立对疾病的诊断、筛查，监测疾病的发展过程和观察患者对治疗的反应等方面提供参谋作用。

1. 诊断方面　患者的诊断是由临床医师根据患者的症状、体征、检验结果及其他物理学检查综合得出的。其中检验结果是诊断的重要依据之一，主要表现在以下几个方面：

(1) 临床诊断的“金标准”：如感染性疾病的病原学检测；白血病及某些肿瘤的血液细胞学、脱落细胞学检测；免疫学方面的确认试验等。

(2) 临床诊断的重要指标：如糖化血红蛋白测定对糖尿病的诊断；胆固醇、甘油三酯测定对于高脂血症的诊断等。

(3) 临床诊断的鉴别指标：如发热病人进行病原菌检查和白细胞计数及分类对判断是否存在细菌感染有重要价值；血沉试验对判断某些疾病是否在活动期有重要意义等。

2. 治疗方面　检验结果可用于指导治疗用药。如微生物检测中的抗生素药敏试验对合理使用抗生素有重要指导意义；血药浓度测定等对指导用药也十分重要。

检验结果可用于监测治疗效果。通常与某种疾病相关的检验结果如恢复正常，是临床

治疗有效，病情好转的指标。有时对治疗药物剂量的调整也需要根据相关检验结果的变化来进行。

有些治疗药物对机体有毒副作用，检验结果也可用于判断药物有无毒副作用的出现，最常用的检验项目如肝脏功能、肾脏功能、造血功能等方面的检查。

3. 预后方面　检验结果也可提供预后信息，如血清肌酐水平的高低可以提示患者的预后以及何时需要进行透析治疗；某些肿瘤标志物可用于对肿瘤患者病情转归的评估。

4. 健康评估及筛查方面　根据需要，不同的检验项目可用于健康体检和筛查，通过这些检验结果可以对受检者的健康状况进行评估。对某些特定人群易患疾病进行筛查，达到“早发现、早诊断、早治疗”的目的。

5. 疾病预防方面　检验结果为疾病防控可提供重要的决策依据。在一些突发性事件如严重急性呼吸综合征（SARS）、甲型 H1N1 流感的防控过程中，临床实验室提供了重要的信息。

总之，检验结果为临床医师提供了有关疾病诊断、治疗、预后等方面的重要信息，并且应该看到检验医学已从过去简单的诊断提示到目前多方位的用途。检验结果在不同个体、不同状态、不同时间针对不同目的的分析解释日益被大家重视，检验医学正在向前瞻性、预见性和主动性方向发展，在医疗卫生事业中，发挥着越来越重要的作用。

第二节　临床实验室面临的挑战与变化

一、面临的挑战

随着经济的发展和社会的进步，整个医疗事业已成为社会关注的焦点之一。作为提供预防、诊断、治疗、健康状况评估等重要信息提供者的临床实验室在新的形势下面临着新的挑战。主要来源于以下几个方面：

1. 人们对医疗服务水平的要求越来越高　一旦患病就医，患者和医师皆希望“早诊断、早治疗”，这就要求临床实验室在保证检验结果准确、可靠的基础上，加快检测速度，满足医患双方的要求。如何保证检验信息能更有效地为临床诊断和治疗提供帮助，这就给临床检验人员提出了更高的要求。检验结果是否准确可靠，既取决于检验人员是否认真工作，还涉及患者的准备及送检标本的质量等分析前因素，这些因素影响到检验结果能否正确反映患者的健康状况。分析前的质量控制是一个涉及多部门、多人员的复杂问题，又是影响检验结果的关键问题之一。满足患者及医师的需求还有一个时效性的问题，即尽早、尽快返回检验结果，这就要求临床实验室在检测方法学的选择中有一个统筹安排。检验信息能否更有效地为临床利用，加强实验室与临床的沟通非常重要，因此临床实验室设置检验医师的岗位，明确其职责、发挥其作用就显得尤为迫切。

针对临床实验室开展的检验项目应该满足临床诊疗的需求问题，目前我国允许临床开展的检验项目已超过 1000 项，临床实验室全部开展这些项目存在很大困难，如何在保证质量的基础上满足临床需要就成为摆在临床实验室面前的一个实际问题。

2. 医疗保障制度改革提出的新要求　我国正在实施的医药卫生体制改革，强调医疗资源和费用的合理应用，通过新的医疗保障制度的实施，政府希望在保障公民健康水平的基础上更有效和更经济地利用实验室服务，合理利用实验室资源、限制检验费用支出势在必

行，如何防止“过度检查”及“检查不足”，合理选择检验项目已成为医疗机构包括临床实验室面临的新的课题。提高医疗卫生资源利用的合理性会引发对实验室现有资源布局的重新定位。

在检验医学中必须引入循证医学的概念，对实验室现行的检验项目不仅从方法学性能而且应从临床应用方面重新进行评估和管理，向临床提供和推荐有价值的检验项目及其组合。对新的检验技术和项目实行准入制度，对允许临床准入的检验技术和项目，方可向临床提供诊疗方面的信息。

由于医疗事业的发展，跨地区或在同一地区的不同医疗机构就医的情况十分普遍。为了合理、有效利用卫生资源，降低患者就诊费用，简化就医环节，卫生部及各地卫生行政管理部门要求不同医疗机构间检验结果实现互认。建立在科学基础上的检验结果互认又是一个新的课题，它涉及检测系统的完整性及有效性，涉及检验结果的溯源性、稳定性和可比性，互认工作与检测仪器、检测试剂生产企业也有密切的关系。

为解决群众“看病贵”、“看病难”的问题，有关部门将会出台一系列政策，如对大型仪器检查收费的调整、单病种收费等，这些改变都可能对实验室的收入产生一定影响，实验室必须正确对待这一问题。实验室管理者亦应学习一些管理方面的知识，在防止“过度检查”的同时，还应防止因“检查不足”而造成的漏诊或误诊给患者带来更多的痛苦和医疗支出。

医改重点之一是加强基层医疗机构如乡镇卫生院的建设，因此在这些医疗机构从事实验室工作的人员，必须加强学习，学习新技术、学习先进仪器的使用，尤其要在质量管理方面下工夫，各地区也应组织相应专家对基层医务人员进行必要的培训。

3. 科学技术的进步带来的挑战　先进的科学技术发展，大大促进了检验医学的发展。自动化分析仪器的普及，不仅大大提高了工作效率，也提高了工作质量。生物科学及生物技术的发展，检验医学孕育着新的领域。随着分子生物学技术的逐步成熟，分子检测技术正在临床实验室普及应用，个体化诊断、个体化治疗成为发展的趋势。信息技术的进步、计算机和检验医学的紧密结合，也促进了检验医学的发展，信息系统的建立、检验信息的传递及利用更加快捷，远程检验医学、数据或图像（如细胞的三维图像）可以通过数字化形式高速度地在网上传递，实验室和医师可以得到远程快速咨询服务。具有高技术含量的床旁检测（POCT）的发展、可以在实验室外（在诊室甚至患者家中）由非实验室人员甚至患者进行自测。这些科学技术上的进步一方面促进了检验医学的发展，另一方面对实验室的管理也带来了新的挑战。

科学技术的发展可能促使实验室的工作模式、学科分类发生巨大变化，目前的临床血液学、临床生化、临床免疫学等专业划分模式可能要进行调整，事实上目前已经有一些实验室进行了调整。

新的科学、新的技术的发展，必然要产生许多新的检验项目，这些检验项目方法学及临床性能的评价，如何合理应用，与现有检验项目如何结合等都是摆在我们面前的新课题。

这些新技术需要人来掌握，应用这些技术产生的检验信息需要人来利用，这就涉及人才的教育和培养问题，队伍的建设问题。很明显，随着高新技术的逐步应用，实验室的自动化程度不断增强，实验室对高级检验人员的需求将有所增加，同时对熟知实验诊断学，并具备一定临床经验的检验医师的需求将大大增加。可以预测，在未来的一个时期内，实验室的咨询服务能力将是衡量临床实验室水平的一个重要指标。

除上述三个方面外，还有其他方面带来的挑战。例如临床检验带来伦理学的问题，可

能会对受检者的家庭乃至社会产生影响，因此如何适当应用检测技术服务于社会也成为我们面临的课题。

由此可见在新的历史时期，作为医疗机构的一个组成部分——临床实验室会受到来自多方面的挑战，同时这也是检验医学发展的一个机遇。面对这些挑战，加强实验室的管理是应对这些挑战的重要手段之一，临床实验室应充分体现“以人为本”的指导思想，坚持以质量管理为中心的工作原则，最大限度地满足患者和临床需求。

二、检验医学的变化

我们通常习惯于根据方法学的不同将实验室分为临床生化、临床免疫学、临床血液体液学、临床微生物学和分子生物细胞遗传学等不同的专业实验室。目前新的技术已使主要检验分析仪器的组合成为现实，一份血样在自动化的分析系统可以同时完成对生化、免疫和血液等多项检查，实现了标本分析、标本处理和标本储存的一体化。应用模块式的全自动生化分析仪，实验室可以在较短的时间内以组合的方式完成大量的多专业的实验，这必将引发实验室内部组织结构的变化，专业实验室的合并能促进实验室人力、设备和空间等资源的有效利用，减少费用支出。据估算在发达国家一个临床实验室自动化系统的建立可以节省 30%~35% 的劳务费用，特别是规模大、标本量多的实验室可以通过实验室自动化系统提高生产效率、缩短检验时间。实验室全自动化有效运行的前提是实验室具备使用真空采血管、条码系统、模块化智能设备等条件，医院信息系统（HIS）和实验室信息系统（LIS）的完成也对实验室全自动化系统的使用有积极的作用。实验室自动化系统减少了人工操作，强化了工作流程，降低了对实验室工作人员数量上的需求。

床旁检测（POCT）将会成为检验医学的另一发展趋势。在医疗活动中及时对患者实行诊治，可防止其病情恶化，减少住院天数，降低医疗成本，因此缩短检验周转时间（TAT）就显得尤为重要。床旁检测简便、易行，可在标本采集后几分钟内得出结果，已成为缩短检验周转时间的最有效的方法之一。简便快速的检验方法和便携式的小型仪器是实施床旁检测的必要条件。目前临床化学、免疫学、血液学和微生物学均有适用于床旁检测的仪器和试剂。虽然有客观的数据表明床旁检测有增长的趋势，但是也有部分专家对于床旁检测的未来发展持谨慎态度，床旁检测的质量保证措施目前尚不完善，操作一般由非检验专业人员执行，检测结果的稳定性和可靠性受到一定影响。加之所用仪器和试剂的特性，床旁检测的成本一般高于实验室的集中检测，这些因素都有可能制约这一服务方式的发展。

参考实验室、参考测量程序的建立，参考物质的研制，量值溯源及不确定度知识的普及，对检测系统完整性、有效性认识的加深，这些新的理念对提高检验质量会产生重要的影响。

《医疗机构临床实验室管理办法》的不断贯彻落实，使实验室规范化管理又上了一个新台阶。目前我国已有一批实验室通过了 ISO 15189 的认可，还有更多的实验室准备通过 ISO 15189 的认可，标志着我国实验室管理与国际标准接轨取得了可喜的成绩。

检验技术的不断创新和进步对实验室工作人员的技术能力产生了重大影响，过去实验室一些技术要求不高的、重复性的工作如标本采取、标本处理可以由非检验人员负责，检验技师负责维护设备的正常运行，控制实验过程的质量，分析和解决可能出现的问题。随着高新技术的逐步应用，检验范围不断扩大，在检验信息为临床更有效利用的需求越来越高的情况下，对高级检验人员的需求增加，对检验医师的需求增加，这些都将给我国检验人才

培养和教育体制带来影响。目前我国临床实验室不仅有大量的高等院校毕业生，还培养出一批硕士、博士，已拥有了一批硕士点、博士点，有自己的硕士生导师和博士生导师，这个队伍还在不断扩大中，可以预测，这些变化将会对检验医学的发展起到积极地促进作用。

第三节 管理及管理特性

一、管理的定义

管理作为一种普遍的社会活动，其产生已有久远的历史。尽管人类社会已对管理进行了长时间的研究和利用，但至今对于管理的定义尚无完全统一的认识。有专家认为管理“是一种特殊的社会实践，它是协调集体活动以达到预定目的的过程”。国际标准化组织将管理定义为“指挥和控制组织的协调的活动”。以上定义显然过于简单和抽象，不易理解。也有专家认为：“管理是对组织的资源进行有效整合以达到组织既定目标与责任的动态创造性活动。计划、组织、指导、协调和控制等行为活动是有效整合资源的部分手段或方式，因而他们本身并不等于管理，管理的核心在于对现实资源的有效整合。”实验室有技术人员、检验设备、环境设施和检验信息等资源，如何将以上的资源有效整合利用是实验室管理工作的核心。管理的第一要素是集体活动，只有集体活动才需要协调，临床实验室活动的参与者可以是几个人，也可以是数十人或更多。管理的基本对象是人，尽管管理还涉及财、物、信息等内容，但缺乏对人的管理不能称之为真正的管理。管理作为一门学科受到重视出现在工业革命时期，要想使实验室工作获得医院管理者、医护人员和患者的认可，达到预期目的，实验室的管理人员接受专门的管理技能培训就显得尤为重要。

管理是一种特殊类型的社会实践活动。在现实生活和工作中，存在着两种类型的社会实践活动：一类是人们亲自动手，作用于客体，产生直接效果，比如实验室的技术人员利用手工或自动化仪器按照一定的操作程序进行临床检验活动，获得检验结果，此类活动通常称之为“作业”；另一类是通过施作用于作业者，对改造客观世界产生间接效果，通过计划、组织、控制、指导等手段，整合资源，达到预期目的，这就是管理。实验室的工作目的是尽最大可能为临床医师和患者提供优质的检验技术服务。实验室的工作人员、设备、设施、资金等均为实验室的资源，如何有效整合利用这些资源对能否实现自己的工作目标、满足临床需求至关重要。实验室的工作完全符合管理工作的一些基本特性。只有实验室管理者认识到管理工作对于实验室的重要性，才会促使实验室服务水平得到质的提高。实验室的主任、班组长在一定程度上都扮演着管理者的角色。当然有些实验室的管理者有时会同时扮演管理者和作业者的双重角色。

二、成功的实验室管理必须具备的条件

管理渗透到实验室活动的各个方面，凡是存在实验室的地方就存在管理工作。成功的实验室管理必须至少具备以下五个条件：

1. 实验室希望达到的目的或目标　实验室的工作目的是以经济的和对患者伤害最小的方式，提供有效、及时、准确的检验信息，满足临床医师对患者在疾病预防、诊断、治疗方面的需求。实验室管理必须围绕这一目的进行，当然不同实验室的工作目标可有所不同，如有的实验室可将目标瞄准国际水平，参加国际上统一标准的实验室认可，争取与国际接

轨;有的可定位为地区内检测能力领先的实验室;也可以将目标定位于主要满足本院临床医师和患者的需求。

目标确定以后,实验室应进一步确定分目标以保证总目标的实现,这些分目标应紧紧围绕总目标而制定,如检验质量水平的分目标、检验周转时间的分目标、服务水平的分目标、检验覆盖水平的分目标等。总目标是长远计划,分目标是近期计划。

2. 管理者必须具备领导团队达到目标的权力 要达到实验室设定的目标,实验室管理者必须具有相应的权力,如实验室内部组织结构的设定权、人事安排权、财务分配权等。医院领导只有授予实验室管理者这样的权力,才能保证实验室管理者在实验室中的领导地位和权威,有利于实验室工作目标的实现,有利于医院工作总目标的实现。目前多数实验室的管理者没有相应的人事权和财务权,这些因素形成对实验室管理工作深入开展、实现实验室工作目标的最大制约。

3. 必需的人力、设备、资金等资源 资源是实现实验室工作目标的基础,没有资源作为保证,任何形式的工作目标都会成为空中楼阁。如实验室的检验周转时间工作目标明确后,如果没有足够的技术人员、没有足够的仪器,就不可能满足临床尽快返回报告的要求;如果没有既了解实验技术,又熟知临床医学的检验医师,实现对临床提供咨询服务的工作目标就有一定困难。没有相应的仪器设备,就无法开展相关的检测项目。总之,没有人、财、物等资源保证,实验室就失去了实现其工作目标的基础。

4. 个人工作岗位描述和岗位要求 实验室管理者对每个岗位的工作内容都应该围绕完成实验室的总体工作目标而设定,因此应对每一个工作岗位包括领导岗位进行详细描述并明确其职责,根据工作职责明确岗位要求,如学历水平、工作经验、工作业绩等。同时管理者应明确专业组之间、工作人员之间的关系,避免出现工作重叠和遗漏,切忌一个工作岗位受多人领导的情况出现。对每个岗位的工作描述最好能有量化考核指标,这样便于了解和评价工作人员的具体表现。

5. 评估与改进 实验室应定期(通常为半年或一年)对其工作情况进行评估,这种评估要紧密结合实验室实际工作情况,如制定的目标能否实现,资源的整合上是否存在缺陷,工作人员是否能够达到其岗位的需求等开展。评估的结果主要为了改正工作中存在的不足,有利于工作目标的顺利实现。当然,如果目标制定过高,无法达到,在评估后也可以对工作目标进行修正。

三、实验室管理者的能力要求

管理者是指在一定组织中担负着对整个组织及其成员的工作进行决策、筹划、组织和控制等职责的人。管理者在管理活动中起着决定性的作用。管理者的素质如何,管理机构的设置是否科学,管理职能的确定和运用是否合理等,直接影响管理的效果。

实验室管理者要在管理活动中发挥作用必须要有相应的权力并具备一定的能力,实验室管理者的权力通常是通过医院领导任命和授权获得的,但我们不应忽略实验室管理者本人的威信和声望,其影响力也是权力的一个重要组成部分。实验室管理者的能力主要是指组织、指挥能力,技术、业务能力,影响、号召能力等。作为一个实验室管理者,要尽量满足这三种能力的要求,但是在不能求全的情况下,对于管理者而言,最主要的能力应该是组织和指挥能力,实验室管理者管理大量的组织、指挥、协调工作,而不是单纯的技术、业务工作。管理者应当设计科室的工作目标和工作流程;组织实验所需人员、资金和设备等资源;

提供检验结果和服务；努力满足医师、患者的需求，同时达到医院管理层对实验室的要求。目前我国的现状是实验室管理者多是生化、血液、免疫、微生物中某个专业的技术专家，技术和业务能力较强，影响、号召力也有，但唯独缺乏组织和管理能力，缺乏在此方面的系统培训。医院领导和实验室负责人一定要认识到组织管理工作对实验室的重要性，中国医院协会临床检验管理专业委员会也应组织相应的培训，帮助实验室管理者尽快提高自己的管理水平。

总之，实验室要想取得成功，实验室管理者要有清晰的管理思路和工作方式，必须接受过良好的教育并具备相应的管理能力，拥有敏锐的洞察力，善于发现检验技术的发展方向，有良好的身体条件，精力充沛，反应敏捷，思路开阔，勇于开拓，愿意承担责任，有从事检验工作的知识、经验和能力，最好对经营、财务管理等专业知识也有一定的了解。

四、临床实验室管理人员工作方式

现今的医疗环境要求实验室的检验工作应具有有效性、准确性、安全性、时效性和经济性，而实验室的检验项目、检验技术、分析仪器、实验人员等工作环境总是处在不断的变化之中，这就对实验室管理提出了较高的要求。尽管实验室的工作环境在不断变化，但实验室管理的工作模式可以相对稳定，现就实验室管理人员的工作方式建议如下：

1. 与医院领导、临床科室等商议，明确实验室应该并能够提供的检验服务能力和水平，明确工作目标；

2. 明确实现工作目标的要素及工作条件；

3. 制定实验室管理文件，建立实验室质量保证体系，定期审核和修订以保证质量体系的正常运转和不断提高；

4. 全面落实《医疗机构临床实验室管理办法》，从管理和技术两方面对实验过程实施从分析前、分析中到分析后的全面质量控制；

5. 配备适宜的人员、设备和设施等资源，满足医院的要求和实验室用户的需求；

6. 检验结果必须以准确、完整、易于理解的方式迅速送达医师等用户手中；

7. 实验室有责任就检验报告为临床医师提供科学的解释和参考意见；

8. 建立实验室内部和外部的沟通制度，沟通必须是双向的和开放的；

9. 对实验室的收入和支出应实行有效的管理和控制；

10. 实验室应有发展规划，要对实验室有明确的定位、未来希望达到的目标以及在现有的环境下通过采取什么样的措施才能达到这个目标，制定短期应达到的分目标应是整个战略发展规划的一部分。

第四节 管 理 过 程

实验室管理是整合和协调实验室资源以达到既定目标的过程。管理过程通常由计划、组织、指导和控制四个阶段组成。计划阶段主要指确立实验室工作目标，实行目标管理；组织阶段则是指对实验室内部的人、财、物等各种资源进行有效整合和分配；指导阶段是指实验室管理者应建立一系列规章、制度和标准，并依据有关规定指导实验室人员的具体工作；以建立的文件对已做的工作进行对比检查，协调、控制整个检测过程，并修正已建立的目标及相关程序，此为控制阶段。

管理过程中计划、组织、指导和控制并不是完全独立的，实际工作中管理者常常需要同时进行几项工作。管理过程的运行循环往复，可不断改进与完善。

一、计划

计划是指通过对相关信息进行分析并评估未来可能的发展，从而决定未来应进行的行动的过程。

管理的首要活动是计划，计划将对一个实验室的未来产生重大影响。如果一个实验室没有计划，其活动将是凌乱无章的，很难取得良好的结果。计划主要包括建立工作目标、评价现实状况、明确时间进度和执行人、预测资源需求、完成计划内容、听取反馈意见。实验室管理者的一个重要职责就是制订计划，实验室的远期目标和近期目标是计划的重要内容。管理者应首先确立实验室的长远发展目标，然后围绕长远目标建立近期工作计划，如长远目标是将实验室建成与国际接轨的、通过实验室认可的临床实验室，在确定这个远期目标后，近期计划应该包括何时能够配置满足认可所需的实验室设备、空间和人员，何时完成认可所需的文件准备，怎样建立实验室的质量体系，要有计划、有步骤地满足实验室认可管理和技术两方面的全部要求。近期计划要与远期计划有效结合，要围绕着远期计划完成。目标制定以后的具体工作如书写标准操作规程和程序文件，可以由专业组或技术人员完成。实验室管理应紧紧围绕实验室制定的远期目标和近期目标进行。

二、组织

组织是有意识地协调两个或两个以上的人的活动或力量的协作系统。

确立目标以后，就要将实验室内部的人、财、物等资源合理配置，建立组织框架，高效利用现有资源，努力实现已制定的目标。实验室的组织结构为金字塔形，通常以组织框架图来表示，它明确了实验室中的上下级关系，专业组之间以及工作人员之间的关系。实验室管理者应投入一定的精力建立和维持这种层次关系，主要应通过制定实验室规章制度、工作流程、程序文件来实现这种层次关系的维护。

在进行组织活动时应注意以下原则：

1. 目标性　每一个工作岗位都有明确的工作目标和任务，这些岗位目标应与实验室的总体目标保持一致；
2. 权威性　必须明确界定每一个工作岗位的权限范围和内容；
3. 责任性　每一个工作人员都应对其行为负责，责任应与工作权限相对应；
4. 分等原则　每一个工作人员都清楚其在实验室组织结构中所处的位置；
5. 命令唯一性　一个人应只有一个上级，不宜实行多重领导；
6. 协调性　实验室的活动或工作应很好地结合，不应发生冲突或失调。

三、指导

指导是指监督每天的日常工作以保证单位工作的正常运行。指导是管理过程四个环节中最直接工作、最易于发现问题的部分。

传统的领导者乐于发号施令，要求被领导者绝对服从。这反映了这些人认为大多数人是不愿意工作，必须有人施加压力，进行监督。现代的管理者认为领导是一种影响力，是对

人们施加影响的艺术或过程，从而使人们情愿地、热心地为实现组织或群体的目标而努力。

领导的本质是影响力，领导者依靠自己的个人魅力把组织中的群体吸引到他的周围，取得他们的信任，实验室中的工作人员心甘情愿地追随他为完成实验室的目标而努力工作；其次明确指出领导是一个对人们施加影响的过程，是一门艺术。领导者面临随时可能发生变化的内外环境，面对不同背景和需求的人们，因此做好领导就一定要有影响能力；最后这个定义说明领导是一项目的性非常强的行为，它的目的在于使人们情愿地、热心地为实现组织的目标而努力。

实验室管理者应该相信大多数的工作人员是热爱实验室工作的，应帮助他们找到适合的岗位，这样工作人员才会最大限度地贡献出他们的才华和智慧。切忌管理者成为灭火队员，忙于日常烦琐事务，解决鸡毛蒜皮的小事。

四、控制

所谓控制就是监督各项活动，以保证它们按计划进行并纠正各种重要偏差的过程。如果所有上述管理过程进行十分顺利，则不需要进行控制工作，但事实上这是不可能的。控制活动主要涉及建立控制标准、衡量执行情况和采取纠正措施来完成。

（一）建立控制标准

建立控制标准是实现有效控制的基础，实验室应尽可能地为各项工作建立标准，以评价工作的执行情况。由于管理者不可能对所有过程进行监督并与标准进行对照，故应挑选出一些关键的控制点，通过对它们的衡量和监督实现对全部活动的控制。如在实验室的质量管理中，建立室内质量控制标准，确定检测的不精密度，用2倍标准差或3倍标准差监测检验的重复性是否良好。

（二）衡量执行情况

实验室管理者可以通过个人观察、统计报告、书面报告等形式收集实际工作的数据，了解和掌握工作的实际情况，并与标准进行比较，衡量实际工作与已制定标准是否存在差距。

1. 个人观察　没有任何其他方法能取代管理者直接观察工作状态和与工作人员接触以了解其实际活动，因为这样可获得第一手资料，避免了可能出现的遗漏、忽略和失真。但这种方法也有一定的局限性，首先是费时费力，不可能普遍应用。其次仅靠一般观察往往不能了解到深层的问题，管理者很可能被假象所蒙蔽。为了克服这些问题，进行现场调查和观察时，应准备好调查提纲，选择恰当的时间，采取灵活多样的形式，如召开座谈会、个别访问等效果会更好。

2. 统计报告　将日常实际工作采集到的大量数据以一定的统计方法进行加工处理后可制成多种报告。特别是引入计算机技术后，这类报告有可能得出一些深层信息和结论，如通过每月室内质控图表不难看出实验室质量存在问题和发展趋势。从室间质评机构发回的室间质评结果不仅可以知道自己实验室的准确度，还可以了解到各类仪器性能的优劣。因此实验室管理者在进行科学管理时愈来愈多地依靠报表来衡量实验室的实际工作情况并由此发现存在的问题。

3. 书面报告　在既往管理者往往要求下级对一些工作和情况做出口头报告，随之给以口头指示。这类方式存在一定的随意性，一旦出现分歧和问题，往往无法说清。现代化的实验室目前更多地采用书面报告和批复的方式，既便于存档复查，又便于弄清问题。

在实际工作中还存在一些其他类型的方法，例如抽样检查等，管理者可以灵活加以应用。在此阶段最重要的是管理者应设法保证所获取的信息具有准确性、及时性、可靠性和适用性。

（三）采取纠正措施

控制过程的最后一项工作是采取纠正措施。最常用的是除外控制（control by exception），也就是纠正由标准与实际工作成效的差距产生的偏差。纠正偏差的方法有两种：要么改进工作，要么修订标准。

1. 改进工作　这是最常用的方法。首先应分析问题所在和偏差产生的原因，然后采取相应的行动，如改变检测方法、变动实验室内部结构、改变人力资源分配等。

2. 修订标准　在少数情况下，偏差是由于标准制定不合适引起的。过高的、实现不了的标准会影响检验人员的士气，而过低的标准会引起检验人员的懈怠。但是修订标准时必须慎之又慎，因为它的影响面较大。

采取管理行动或者纠正偏差是控制过程的最后环节，也是其他管理工作与控制过程的连接点。

第五节　检验医学的规范化管理

一、国际上临床实验室的管理模式

为了保证临床实验室的质量，美国国会于1967年通过了一个专门针对临床实验室管理的法律——《临床实验室改进法案》（*Clinical Laboratory Improvement Act* 1967，以下简称CLIA 67）。在实行此法案20年后，美国国会1988年又通过了对CLIA 67的修正案——《临床实验室改进法案修正案》（*Clinical Laboratory Improvement Amendment* 1988，以下简称CLIA 88），并于1992年正式实施。法国政府也于1999年11月26日发布了NOR：MESP9923609A《关于正确实施医学生物分析实验的决议》。2002年，国际标准化组织制订了专门针对临床实验室的管理标准，即ISO/DIS 15189·2-2002《医学实验室——质量和能力的具体要求》，此标准经修改，2007年颁布了最新版本，中国合格评定国家认可委员会已等同采用（以下简称ISO 15189）。该标准从管理和技术两个方面提出了如组织与管理、质量体系、审核与评审、人员、设施与环境、设备、质量和技术记录、报告，外部支持和供应品、申诉等21项具体要求。目前国际上对临床实验室的管理标准与法规主要为ISO 15189和CLIA 88两种模式。ISO 15189主要强调实验室内部质量体系的建立，在此基础上建立的实验室认可制度是一种自愿行为，是实验室质量保证的较高标准；CLIA 88着眼于政府对临床实验室质量的外部监控，是政府对实验室强制执行的最低要求，两者存在互补性。两者之间的区别详见表1-1。它们对加强实验室管理，提高检验质量，减少差错率，进而提高医疗质量，降低医疗费用，保障患者健康，均有积极的促进作用。

表1-1　CLIA 88与ISO 15189的区别

名称	性质	实施方式	实施主体	内容情况
CLIA 88	政府法律	强制实施	资格标准	内容具体
ISQ 15189	国际组织标准	推荐采用	自愿参加	内容较原则

二、我国检验医学的管理

我国政府对临床检验工作十分重视，特别是改革开放以来，出台了一系列文件以促进临床检验质量的提高。

（一）建立和颁布了《医疗机构临床实验室管理办法》

卫生部于2006年正式颁布了《医疗机构临床实验室管理办法》（以下简称《管理办法》），这是医疗机构临床实验室建设和管理中一个重要事件，是临床实验室准入的标准，卫生部临床检验中心于2000年初向卫生部提出制定《管理办法》的建议并获同意。经过将近六年时间的实践、修改最终经卫生部批准颁布，这意味着我国临床实验室的管理迈进了法制化和规范化的轨道，为提高临床实验室质量和服务水平打下基础。

《管理办法》共分七章，明确了临床实验室的定义及功能；明确了临床实验室的工作目标、必备条件。质量管理是《管理办法》最重要的组成部分，在质量管理方面，除了对校准、室内质控、室间质评提出要求外，还对以下内容提出了具体的要求：

1. 建立了临床检验专业登记注册制度；
2. 明确了临床实验室可开展的检验项目和方法；
3. 明确了医疗机构内部实验室应集中设置、统一管理、资源共享；
4. 明确提出了检测系统完整性、有效性的概念；
5. 明确了实验室工作人员应有的任职资格；
6. 明确了实验室应设立检验医师岗位，并提供咨询服务；
7. 明确了检验前质量保证要求，并由医疗机构统一组织实施；
8. 明确了检验报告应包含的内容。

在生物安全方面，强调临床实验室的安全管理，保护工作人员的健康、防止医源性感染的扩散。国务院颁布的《病原微生物实验室生物安全管理条例》，卫生部颁布的《医疗卫生机构医疗废弃物管理办法》等规定了实验室生物安全风险评估，上岗人员岗前培训，实验室场所的建筑设计、安全设备、防护用品、检验样本管理等规定。

《管理办法》确定了监督管理的主体及管理范围；明确各级卫生行政部门、医疗机构和临床检验中心在贯彻本办法中的职责。

《管理办法》的制定参考了国际标准和发达国家的经验，但更主要的是密切结合了我国的国情，它既与发达国家管理模式接轨，又结合了我国的经济发展现状，操作性较强。

《管理办法》是强制性执行的。任何一个拟向临床出具报告，并为临床诊治服务为目的的实验室，必须达到《管理办法》所规定的要求，否则不得开展相关检验项目，这与实验室认可不完全相同，后者是自愿性的。因此各级医疗机构必须重视在本单位落实这一办法，临床实验室的管理也必须以此办法所提出的要求为核心开展工作。

（二）组建卫生部临床检验中心，负责临床实验室管理

20世纪70年代末，我国临床实验室开展检验项目少、方法学落后，自动化程度低、试剂应用混乱、专业队伍人员缺乏，临床检验质量差，远远不能满足临床医师和患者的要求。为了提高我国临床检验工作水平，卫生部于1981年12月正式批准成立卫生部临床检验中心，负责全国临床检验管理、业务指导和科学研究，其主要任务是临床检验技术指导、培训技术骨干、开展科学研究、推荐常规检验方法、负责组织临床检验质量控制工作以及进行国际技术交流等。卫生部临床检验中心成立后，在卫生部的直接领导下，1980年在全国范围内组

织开展了临床化学室间质量评价活动，其后于1985年、1988年和1989年相继开展了临床细菌、乙肝免疫诊断和临床血液学的质评活动，迄今为止已开展了49项室间质量评价计划，2010年参加各专业质评活动计划的实验室已累计达到20 751家，大大提高了临床检验结果的准确性和可比性。

目前已有30个省、自治区、直辖市和10余个城市成立了省、市级临床检验中心并积极地开展了地区性的质量改进活动，和卫生部临床检验中心一起，形成了一个检验医学质量控制网络，提高了专业人员的业务水平、工作责任心和对质量体系的认识，推动了方法学的改进和统一，加强了仪器的校准工作，促进了检验工作的标准化，为改变我国临床检验的落后面貌作出了贡献。

（三）编写部门规章和文件，实行规范化管理

为加强检验管理，卫生部于1991年委托卫生部临床检验中心组织编写了《全国临床检验操作规程》，并于1997年修订再版，2006年修订出版第3版。该书是我国第一部检验医学的标准操作规程，是我国规范临床实验室操作的理论基础。

为提高我国临床检验水平，经科学研究、试点和专家反复论证，卫生部于1991年12月20日发布中华人民共和国卫生部令第18号，决定自1992年7月1日起至1993年1月1日，分步淘汰硫酸锌浊度试验等三十五项临床检验项目和方法。

1997年成立了卫生部标准化委员会临床检验标准化专业委员会，13年来，临床检验标准化委员会已组织编写并经卫生部正式发布了WS/T 102-1998《临床检验项目分类与代码》等35个行业推荐标准。2000年卫生部印发了卫医发[2000]412号文件《出凝血时间检验方法操作规程的通知》，以上规章、规程和标准的出台对于规范实验室的检验行为，提高检验质量发挥了重要作用。

临床基因扩增检验实验室近年来在我国发展很快，基因检验技术的发展对疾病的预防、诊断、治疗作用显著。由于基因扩增检验技术的应用对临床实验室的环境条件、仪器设备、试剂耗材、人员技术操作和实验室质量控制等方面要求严格，而部分医疗机构和实验室工作人员由于对此不甚了解，实验室未能严格按照规范设置和管理，出现了气溶胶的污染，检验结果无法得到保证，影响了临床的正确诊断和治疗。为保证临床基因扩增技术的有效应用，经国内专家多次研究论证，并结合该技术在国内外的发展现状和实际情况，卫生部发布了卫医发[2002]10号文及其配套文件《临床基因扩增检验实验室基本设置标准》，这是我国第一个实验室质量保证的法规性文件，也是首次对特殊的检验技术进入临床实行准入。《临床基因扩增检验实验室管理暂行办法》的出台充分体现了卫生行政管理部门和广大检验界专家尊重科学、服务患者的根本宗旨。

（四）我国临床实验室质量管理未来发展趋势

近年来我国临床实验室的硬件环境有了较大的改善，检验人员的技术素质也有了提高，但实验室内部的质量管理与发达国家相比仍有一定差距，我们还应该学习和借鉴国际上先进的实验室管理经验，在已取得经验的基础上，进一步规范实验室管理，以高质量、高水平的服务最大限度地满足临床医师、患者对检验工作的需求。

1. 进一步贯彻、落实《医疗机构临床实验室管理办法》《医疗机构临床实验室管理办法》出台，意味着我国检验医学质量管理迈入法制化和规范化管理的轨道，为提高临床检验质量和临床诊治水平打下坚实的基础。《管理办法》颁布以来，各省、市、自治区卫生行政管理部门都组织了培训班，对《管理办法》进行学习、宣贯，并多次组织检查。中国医院协会临

床检验管理专业委员会还组织专家制定了检查表。目前临床实验室管理水平已得到不同程度的提高，且创造和积累了许多新的经验，一定程度上推动了检验医学的发展。但我们也必须清醒地看到，《管理办法》的贯彻落实存在不平衡性，在不同地区、不同医疗机构间临床实验室管理水平存在较大差距；在同一医疗机构不同实验室间（如规模较大的检验科与临床科室小实验室）也存在一定差距；虽然近年来医疗机构在贯彻、落实《管理办法》方面已取得一定成效，但还须进一步加强，必须将《管理办法》的要求使实验室工作人员人人皆知，并贯彻在实际工作中，使我国临床实验室管理提高到一个新的水平。

2. 进一步完善与国际接轨的临床实验室认可制度　实验室认可制度是较高水平的要求，主要针对满足《管理办法》基本要求之后希望在质量管理上再上一个台阶的实验室。申请认可应为临床实验室的自愿行为。在我国已组建了针对临床实验室的专门评审机构，培训评审人员，建立了评审员库，颁布了许多有关认可方面的文件，推动临床实验室资格认可工作的顺利开展，我国已有一批实验室通过了 ISO 15189 或 ISO 17025 的认可，有的通过了美国病理学家协会（CAP）认可，使我国实验室管理逐步与国际接轨。为促进实验室在日常检测过程中能高标准、严要求，提高临床检验质量，政府在对医疗保险定点医疗机构的选择中应对已通过临床实验室认可的医疗机构予以重点关注，形成实验室努力提高检验质量的动力，改变以往以行政命令为主要手段的管理模式，使临床检验管理的各项措施真正落到实处。

总之，《医疗机构临床实验室管理办法》的落实和临床实验室认可制度的推行，将使我国的临床实验室管理规范化，管理模式与发达国家的管理模式接轨，必将有利于临床检验质量的提高，也可为其他学科的管理提供很好的借鉴作用。

（申子瑜）

第二章

组织管理

实验室围绕工作目标开展的各项活动，以圆满完成所承担的任务，必须通过组织的形式有条不紊的进行，并充分发挥团队作用，才能达到预期的目的。因此，实验室管理者应充分认识到组织管理的重要性，不断学习和研究实验室组织管理的规律，探索适合于实验室的组织管理模式。

第一节　组织的含义与特性

一、组织的含义

组织是指“为了实现既定目标，按照一定的规则、程序而设置的多层次、多岗位及其相应人员配备和职权隶属关系的权责角色结构”。也有定义为“为了达到一个共同的目标协同工作的人的集合体”。显然，实验室有明确的工作目标，有检验医师、检验技师等不同岗位协同工作的技术人员，有一定的工作方式、要求和规则，它具有组织的全部特征。

对临床实验室而言，为完成所承担的任务并实现其工作目标，必须将实验室工作人员进行有效整合，按一定的要求与规则进行活动，这是实验室有效开展工作的基础。医院领导和实验室的管理者必须充分认识到这一点，如果不从组织的角度对实验室的管理和运作进行认真的研究和分析，会在某种程度上影响检验工作目标的实现，从而影响临床检验的质量。

二、组织特性与实验室

组织一般具有以下三种特性：

1. 既定目标　组织成员一致努力以求达到的共同目标。目标是组织存在的前提，任何组织都是为目标而存在的。医院存在的目的是为了解决患者的健康问题，实验室的既定目标是为了提供有效、准确、可靠和及时的检验信息，协助临床医师对疾病进行预防、诊断和治疗。

2. 既定分工　组织内的成员通过分工承担指定的某项具体工作。分工与合作是根据组织目标制定的。医院检验科通常分为生化室、免疫室、临检室、微生物室、细胞分子遗传实验室等。实验室有管理岗位和技术岗位等，每个成员都在具体的岗位上工作，既有明确

的分工，也有相互间的合作。

3. 既定秩序 组织内部的有关规定明确了成员之间的相互关系、权力与责任。分工之后，就要赋予每个部门乃至每个人相应的权力和责任，有责无权会阻碍工作的开展，有权无责又可能导致权力滥用，均不利于组织工作目标的实现。权力和责任的合理分配是实现组织目标的根本保证。

《医疗机构临床实验室管理办法》已明确规定“医疗机构临床实验室应当集中设置、统一管理、资源共享”。各医疗机构应该根据这一规定来整合本医疗机构的实验室。目前在一些规模较大的医院，除检验科外，少数临床科室也设有实验室，一个医院中有多个实验室对临床出具检验报告，甚至不同的实验室开展同一个检验项目，这会带来质量和安全等诸多问题，如在同一医院两个实验室的检验结果不一致，就很有可能出现医疗纠纷甚至法律诉讼。一些小的实验室对于临床检验的质量控制措施了解甚少。出现以上现象最主要的原因是医院领导未能对临床检验的工作进行有效分工和建立既定秩序，过多地考虑了科室的经济收入问题，没有从科学管理和质量保证的角度去分析和解决这一问题。

三、组织环境

（一）组织环境的定义

组织环境是指所有直接、间接或潜在地影响组织表现的力量。一般来说组织环境可分为外在环境和内在环境。

（二）内在环境与外在环境

外在环境是指那些组织无法控制的影响因素，如政治、经济、科技等的发展；内在环境则是指存在于组织内部而组织有能力控制的因素，如组织文化、员工士气、组织制度等。除了以上内、外环境对实验室的影响之外，实验室的外部环境还包括检验技术的进步、与检验有关的卫生政策、医院领导和相关科室、医师和患者的意见等，实验室内部环境包括工作氛围、规章制度等。

（三）环境的不确定性

实验室管理者之所以要关注环境，是由于不论是外部环境还是内部环境都存在着不确定性。这些不确定性增加了实验室管理者在规划和决策实验室未来发展和制定执行规章制度的难度，影响管理决策。环境的不确定性又可分为“改变程度”与“复杂程度”两方面。

在改变程度方面，如果环境所含的因素随时间变化而产生很大的改变，这种环境便称为“动态的”环境；相反，则是“静态的”环境。动态环境所面对的是不断创新及变化的环境，组织较难预测其变化，管理人员必须想方设法在较短的时间内做出应变。实验室管理者在管理过程中面临的一个重要问题就是如何应对动态环境的变化，有些实验室管理者由于缺乏管理经验，没有建立相应的应对措施，故当面临这些变化的时候，由于工作强度大、难度大，而手足无措，常使自己陷于被动之中。

至于环境的复杂程度，则以简单和复杂来描述。实验室须应对的临床医师、患者、供应商等服务对象和竞争对手越少，实验室的复杂程度就越低，反之则越高。因此，大医院实验室面临的环境复杂程度较高，管理难度较大。门诊部、诊所实验室面临的环境复杂程度较低，管理难度较小。

第二节 实验室的分类及独立实验室

一、实验室的分类

临床实验室(clinical laboratory)又称医学实验室(medical laboratory)。

在美国和欧洲的一些发达国家,临床检验和临床病理是作为一个科室对临床提供服务的。在日本,临床检验、临床病理、心电图、脑电图、超声检查等合为一个功能检查科对外提供服务。在我国,临床病理、心电图、超声检查等是独立科室,不属于临床实验室的范畴。

实验室的规模大小及隶属关系是发达国家临床实验室最常用的一种分类原则,根据该原则,临床实验室可分为医院所属的实验室、独立实验室和医师诊所实验室。此外,根据营利原则,可分为商业实验室和非商业实验室;根据法人资格,可分为独立实验室和非独立实验室等。针对不同实验室,其管理制度、管理模式又可能不同。

二、医疗机构内临床实验室

在我国,医院、社区医疗服务中心、体检中心等所属的实验室主要任务是服务于本单位就诊的患者或体检人群;实验室是该医疗机构组织的一部分,是作为该医疗机构的一部分开展工作的;通常不是独立法人;收费是根据当地物价部门统一标准收取的。规模较大的医院中,一些临床科室可能设有实验室,但主要检验工作是由检验科完成的。

在我国,医院虽可分为公益性的和营利性的,其所属实验室规模有大有小,开展的检验项目有多有少,但临床实验室通常开展生化、免疫、血液体液和微生物检查等。

三、独立实验室

独立实验室属于商业实验室,也被称为医学检验所,它不依附于任何医疗机构独立存在,是独立的法人单位。独立实验室的业务范畴仅仅局限于开展临床检验,有的独立实验室除开展临床检验外尚开展临床病理工作,除此之外,并不涉及任何其他医疗活动。

这种形式的实验室在国外普遍存在,比较大的有美国的 Quest,欧洲的 Uni-lab,日本的 SRL 等。根据 2000 年美国临床实验室上报的数据统计,8558 家医院实验室每年的检测量约为 2 860 000 000 人份,95 906 家医师诊所实验室每年的检测量约为 3 470 000 人份,5070 家独立实验室每年的检测量约为 1 500 000 000 人份。由此可见独立实验室的规模及其在检验医学领域所发挥的作用。独立实验室也有两种类型,一类是由少数人拥有,规模不大,服务于有限区域的医院和诊所;另一类是上市公司,网络化经营,在多个地区设立连锁实验室,利用公路、铁路甚至飞机物流从事全国范围内检验服务工作。

独立实验室一般是出于商业目的建立的,是为了赢得利润。它主要是抓住了医院或诊所实验室由于技术能力或成本核算压力不能或不愿开展部分检验项目而临床又有需求这个商机,从不同的医院和诊所收集此类检验项目,汇集到一起,形成规模效应以赢利。独立实验室的存在是建立在市场需求的基础上的,是市场经济的产物。独立实验室虽然是为了赢得利润而产生,但此类实验室的资质会受到政府更为严格的审核,其收费并不高于医院

的标准，患者和医院都不会有任何额外的经济负担。独立实验室的存在可以在减少医院成本支出的前提下，弥补医院或诊所检验资源的不足，满足临床医师的诊疗需求。另外，独立实验室内部必须有严格的规章制度和工作程序等质量保证体系，卫生行政部门必须加强对其的监管，以保证其检测质量和实验室安全。

我国独立实验室已起步，目前北京、广州、浙江等省市已相继建立了数十个独立实验室，独立实验室还在发展之中。随着市场经济的不断深入，政策的不断完善，独立实验室有望在不远的将来作为现有医疗机构检验资源的重要补充发挥其积极的作用。

第三节 组织的结构

管理者与组织结构是相互依赖和相互支持的关系，组织结构是管理者决策的结果，管理者工作的方式又会受到组织机构的强力制约和影响。正式组织是经过有计划的设计，将组织的工作分配到各个部门和不同层次，形成系统并由程序规范不同人员的工作职责，强烈反映出管理者的思想和理念。正式组织具有以下特征：

1. 有计划、有目的的形成，组织机构的形式反映出管理的理念；
2. 有明确的组织目标；
3. 领导者由上级任命，组织内有明确的上下级关系；
4. 组织结构相对稳定；
5. 讲求效率；
6. 有明确的规章制度约束个人行为；
7. 组织内部人员的行为可以相互替代。

在正式组织中，组织的工作目标明确，责任和权力清楚，组织内的工作人员知道他们为谁工作，他们监督哪些人的工作，本部门与其他部门有什么样的关系，谁在监督他们领导的工作。组织机构是指组织内部关于职务及权力关系的一套形式化系统，它阐明各项工作如何分配，谁向谁负责及内部协调的机制。适当的组织化结构，清楚界定每个组织成员的权力和责任角色。再加上适当的协调和控制，组织的工作效率将会提高，组织的整体表现亦会比较出色。相反当组织的结构与其管理需要之间出现脱节时，将导致决策延误、应变失误、成本高涨及士气低落等问题。

临床实验室必须明确自己的工作目标，明确临床实验室内部专业组和每个工作人员的责任和权力，要界定主任与实验室专业组之间的关系、不同专业组相互之间的关系、组长与组内技术人员的关系、检验医师与检验技师之间的关系等。

组织结构是一个实验室的“框架”，实验室组织机构的合理与否在很大程度上决定了实验室的工作目标能否顺利实现。虽然我国每个实验室的内部环境和外部环境有所不同，但我国临床实验室的组织结构的类型基本相同。现阶段，机构的组织结构的类型主要有直线型结构、职能型结构、事业部结构、矩阵结构、多维立体结构等。由于临床实验室规模不大，故在组织结构上通常采用直线型结构和职能型结构，下面就对这两种结构形式予以重点介绍：

一、直线型结构

直线型结构有时也称作“军队式结构”，是最早使用的一种组织结构类型，也是最简单

的组织类型，其特点是：

1. 组织中每一位主管人员都对其下属有直接管理权；

2. 组织中每一个人只有一位直接上司，只向其报告工作情况；

3. 主管人员在其管辖的范围内，有绝对的职权。

直线型结构的优点是结构比较简单，每一个人都明白谁是自己的直接上司，应该向谁汇报工作，责任和权力明确，比较容易和迅速的作出决定。直线结构适用于规模小、技术简单的单位，而且还需要管理者具备运作经营所需要的全部知识和经验。这种结构形式不适于规模较大的单位，因为单位较大，业务比较复杂，所有的管理职能都集中在一个人身上是不现实的。

对于临床实验室而言，这种类型的组织结构比较适用于规模较小的医疗机构的实验室，如门诊部或一级医院的实验室，也适用于较大医疗机构中检验项目开展比较单一的实验室，如传染科实验室、血气实验室等，其结构形式如图 2-1 所示。

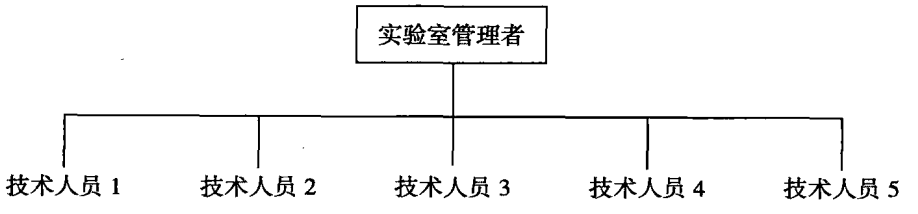


图 2-1 直线型结构

二、职能型结构

职能型结构的特点是采用专业分工的管理者，代替直线型组织中的全能管理者。单位内除了直接主管外还相应设立一些其他的管理部门或专兼职管理人员，如临床实验室中的质量负责人或技术负责人，这些人员有权在自己的业务范围内，直接向下级下达命令和指示，下级直线主管除了接受上级直线主管的领导外，还必须接受职能负责人专业领域的领导和指示，也就是说专业组的管理者或组长除了接受实验室管理者的领导外，同时还应接受质量负责人、技术负责人在技术方面、质量方面依据管理文件进行的监督和管理。职能型结构的优点是能够适应现代诊治技术比较复杂和管理分工较细的特点，有效发挥专家的作用，减轻实验室最高管理者的负担。但这种形式如果职责不清、运作不好也有可能妨碍实验室的集中领导和统一指挥，形成多头领导，不利于划分直线人员和职能科室的职责和权限，容易造成管理上的混乱。这种结构比较适用于专业划分较细，有多种检测项目如生化、免疫、临检、微生物和分子生物学检测的规模较大的检验科或临床实验室。参加实验室认可的实验室应采用职能型结构建设实验室，实验室职能型结构图见图 2-2。

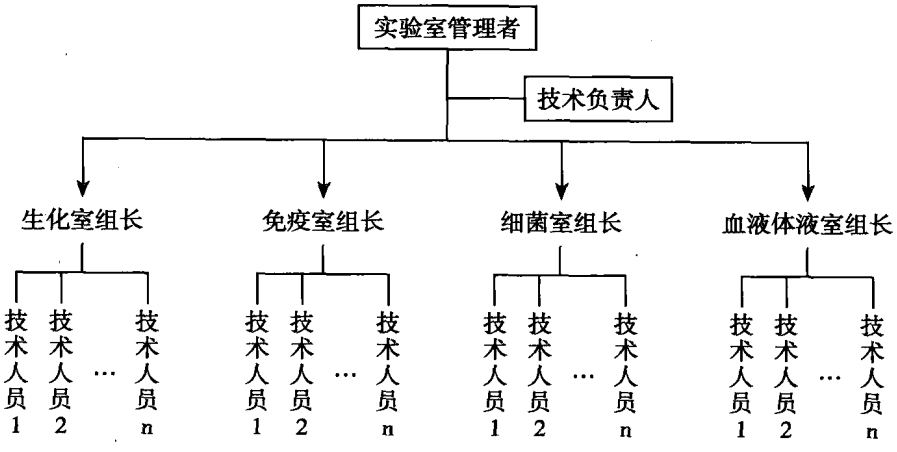


图 2-2 职能型结构

第四节 组织设计与组织图

一、组织结构设计的关键因素

组织管理者在进行组织结构设计时应考虑工作专门化、部门化、命令链、权利分配、管理幅度和管理层次、正规化这 6 个关键因素。

1. 工作专门化 是指将某项复杂的工作分解成许多简单的重复性活动。工作专门化是组织设计的首要内容，因为随着科学技术的不断发展和检验技术复杂性的提高，检验项目众多，已经很少有人能够完成所有这些复杂精细的工作。其次，个人知识积累量的差别，造成了人们能力上的不同，组织中有些工作需要有掌握特定技能的人员，如果不进行分工，高层次技术人员较少，会影响组织目标的实现。反之，低层次人员较少，高层次人员就必须从头到尾完成整个工作，造成资源的浪费。临床实验室设立检验医师和检验技师两种职称系列、不同的检验人员负责不同的检验项目，就是检验工作专门化的具体体现。检验医学近年来的迅速发展促使实验室工作人员的分化，如检验技师主要负责检测结果的准确性和稳定性，检验医师的职责在于与临床医师沟通，保证检验结果的有效应用。未来随着全自动化临床实验室和实验室信息系统的普及，实验室还需要专门的仪器维护和计算机系统维护的工程技术人员，这都是实验室工作专门化的具体表现。

虽然工作专门化能够使组织工作效率得以提高，但年复一年从事同样的工作会使员工工作兴趣降低，因此如果有可能，建立适当的工作轮换或共同工作制度等可弥补工作专门化的负面影响。

2. 部门化 一旦通过工作专门化完成任务细分后，就需要按照类别对他们进行分组，以便使共同的工作可以进行协调。工作分类的基础是部门化。根据职能进行部门的划分适用于所有的组织，对工作进行分类主要是根据活动或操作的职能和特性。实验室管理者通过将不同的工作人员划分在生化、免疫、临检、微生物和分子生物学专业实验室来实现临床实验室的工作部门化。它的优点在于能把同类人员集中在一起，熟悉专业知识，有利于进行专业上的交流和讨论，熟练操作，提高工作效率。

3. 权力分配　即决策权是集权还是分权。集权化是组织中的决策权集中于一点的程度。一般来讲，实验室中的负责人如果自己决定实验室的主要事宜，则这个实验室的集权化程度就高。反之，实验室工作人员参与管理决策程度越高，或他们能够自主作出决策，组织的分权化程度就越高。在分权式的实验室中，采取行动、解决问题的速度较快，更多的人为决策提供建议，以便实验室以更有效的方式实现目标。集权和分权的形式可以在一个实验室中并存，无论是集权还是分权特别要注意的是要使每一位工作人员得到明确的指示。

4. 管理幅度和管理层次　管理幅度是指一个管理人员所能有效地直接领导和控制的下级人员数。管理层次是指组织内纵向管理系统所划分的等级数。一般情况下，管理幅度和管理层次成反比关系。扩大管理幅度，有可能减少管理层次；反之，缩小管理幅度，就有可能增加管理层次。

管理幅度受多种因素的影响，如实验室管理者的知识、能力、经验等，被领导的实验室工作人员的素质、业务熟练程度和工作强度等。管理业务的复杂程度、所承担任务的绩效要求、工作环境和信息沟通方式等都能影响管理幅度和管理层次。规模较大的临床实验室因下设生化、免疫、微生物等专业组，故管理层次较多，实验室管理者的管理幅度主要针对专业组的负责人；规模较小的实验室由于不设专业组，实验室管理者全面、直接负责实验室工作，故管理层次少，管理幅度宽。

5. 正规化　是指组织中的工作实行标准化的程度。如果一种工作的正规化程度较高，就意味着做这项工作的人对工作内容、工作时间、工作手段等没有多大的自主权。管理者总是期待员工以同样的方式投入工作，能够保证稳定一致的检验质量和服务质量。在高度正规化的组织中，有明确的工作说明书和组织规章制度，对于工作过程有详尽的描述。由于个人权限与组织对员工行为的规定成反比，因此，工作标准化程度越高，员工决定自己工作方式的权力就越小。工作标准化不仅减少了员工选择工作行为的可能性，而且使员工无须考虑其他行为选择。临床实验室的检测结果涉及量值溯源，因此工作标准化要求程度很高，要求有详细的规章制度、明确的标准操作规程，实验室工作人员必须遵照已定的文件实施操作，自主发挥的空间较小。国际标准化组织推荐的 ISO 15189:2007《医学实验室质量和能力认可准则》即为临床实验室工作规范化的具体体现。

二、组织结构设计影响因素

在设计组织结构时有三个重要因素应该予以考虑：工作任务、人员情况和工作地点。

工作任务是实验室建设的关键因素。设备的类型及数量、自动化水平、工作量和服务要求都与实验室组织结构的建设相关。实验室技术人员在工作中的需要也会影响机构的组织形式，实验室工作人员现有的工作技能和知识决定所需工作监督的力度和范围，实验室管理者必须知道不同的岗位和人员需要不同的监督和培训，什么样的技术人员可以在有限监督的范围内相对独立地开展工作。实验室工作人员所受教育水平、技能甚至智商都应在组织结构设定的计划中予以考虑。工作地点是第三个影响因素，实验环境、实验条件，技术人员和监督人员的视野及监督程度都会影响组织的建设。

中等和较大的临床实验室管理者应该明确实验室的组织结构图。实验室管理者可在实验室设立质量负责人，质量负责人可以由科室副主任或科室秘书兼任。质量负责人负责实验室检验工作的日常监督并向管理者汇报，质量负责人也可以负责协调和指导专业组负责人的工作。

在实践中，不同实验室组织结构的变化很大，因为实验室是医院内最复杂的一个科室，实验室管理者需要有良好的检验技术、临床经验和管理能力作为基础。此外，实验室是一个高度规范化的部门，需要严格的技术标准和操作规范才可以保证检验结果的准确性和可比性。

医院的规模、实验室的大小、实验室工作人员的多少、开展检验项目的种类和难易程度、政府的法规和标准等都会影响实验室的组织结构。现在的组织结构通常为实验室管理者向院长负责，专业组组长向实验室管理者负责。这种形式应明确科室主任与副主任的职责分工，防止职责不明，造成该管的没有管，不该管的可能又去管了的情况发生。

实验室的组织结构根据科室的自身情况可以有多种形式，最重要的是要明确领导层相互之间的关系，如专业组组长平时工作是向科主任汇报还是向质量负责人或副主任汇报，或者说什么样的工作向什么人汇报一定要明确。

医院院长在确定医院的组织结构之前，首先应根据医院的工作目标和职责建立临床科室，然后再根据临床科室的需求确定实验室应该提供的检测服务。临床实验室的工作含有医疗、技术和管理三种职能（表 2-1），尽管这种划分还不完善，不可能包括实验室所有的工作，但有助于加深对实验室管理的理解。什么样的人员适合担当医疗、技术和管理的职能应与实验室中人员配置、组织的需要、实验的复杂程度结合起来，通常检验医师可以担当以上所有的工作职能。在规模较大、检测项目和检测数量较多的实验室，检验医师可以负责医疗方面的工作，检验技师可负责技术方面的工作，管理人员负责管理方面的工作。当然，实验室最高管理者可以负责所有的工作，关键是他的确要具备这样的知识和能力。部分实验室医疗方面的工作可以通过聘用兼职的医师负责。实验室医学和非医学方面的职能最好通过一个管理团队来完成，这就需要实验室工作人员在了解实验室主要负责人的同时，也要了解谁是管理团队中的成员，他们具体的职责是什么。

表 2-1 实验室管理者所承担的医疗、技术和管理职责

	医疗	技术	管理
检验结果解释	是		
人员培训		是	
设施与环境		是	
设备、试剂、耗材的选择		是	
设备校准、维护		是	
方法学选择和验证		是	
质间质量评价		是	
质内质量控制		是	
标本管理		是	
委托实验室选择			是
抱怨处理			是
质量和技术记录			是
内审与管理评审			是
实验室安全			是
实验室预算			是
文件制定			是

（申子瑜）

第三章

临床实验室认可

实验室认可活动因国际贸易对实验室结果互认的内在要求而产生，并随着贸易的国际化和自由化而逐步深入和推广。由于临床实验室肩负着为疾病诊断、治疗效果监测和疾病的预后判断提供客观依据的任务，其服务质量直接涉及病人的身体健康乃至生命安全。因此，对于临床实验室的质量和能力有着特殊的要求，临床实验室的认可工作越来越被行政管理部门和实验室管理者所重视。

第一节　实验室认可

除了质量保证的需要，政府医院临床实验室还面临着来自国内同行、国内和国际商业实验室、独资和合资医院的巨大竞争压力；随着中国法律体系的不断完善、人们自我保护意识的增强，对临床实验室结果的准确性、科学性和公正性提出了越来越高的要求。实验室认可为临床实验室向社会证明其能力和公正性提供了有效的途径。

一、实验室认可的定义

（一）实验室认可

实验室认可（laboratory accreditation）是指权威机构对检测或校准实验室及其人员是否有能力进行规定类型的检测和（或）校准所给予的一种正式承认。

目前，大部分国家的实验室认可机构主要依据 ISO/IEC 17025《检测和校准实验室能力的通用要求》（以下简称 ISO/IEC 17025）对实验室开展认可活动；依据 ISO/IEC 15189《医学实验室——质量和能力的专用要求》（以下简称 ISO/IEC 15189）对于临床实验室开展认可活动。美国病理学家协会（CAP）的实验室认可计划（LAP）作为一种权威的认可计划也被许多临床实验室所采用。

经认可的实验室，其认可领域范围内的检测能力不但为政府所承认，其检测结果也被社会和贸易双方所使用。同时，由于实验室认可的国际性，认可实验室的检测结果还可以通过国家认可机构与国际组织达成的互认协议，以得到更广泛的国际承认。

（二）认可和认证

认可与认证在负责机构，活动对象、结果和效力等方面均不同。

1. 认可（accreditation）　指权威机构对某一组织或个人有能力完成特定任务做出正式承认的程序。

2. 认证(certification) 指第三方对产品/服务、过程或质量管理体系符合规定的要求给予书面保证的程序。

3. 认证与认可的区别

(1) 负责机构不同:认证是由第三方机构来进行的,这样的机构一般称为"认证机构",它可以是一个经注册的商业机构。而认可由权威机构进行,所谓"权威机构"是指具有法律上的权利和权力的机构,既可以是政府机构,也可以是得到政府授权的机构或组织。认可机构具唯一性,以保证认可结果的一致性和认可制度实施的国家权威性。

(2) 活动对象不同:认证的对象是供方的产品、过程或服务。认可的对象是实施认证、检验和检查的机构或人员。

(3) 活动结果不同:认证是证明符合性,比如是否符合了质量管理体系 ISO 9001 的要求或环境管理体系(ISO 14000)的要求等。认可是证明具备能力,是对人(审核员、授权签字人等)或机构(实验室等)能力的评审。

(4) 活动结果的效力不同:认证是给出一个"书面保证",通过由第三方认证机构颁发的认证证书,使外界确信经认证的产品、过程或服务符合规定的要求。而认可则是给予"正式承认",说明经批准可从事某项活动。

二、实验室认可的意义

随着中国社会保障体系和医疗体制的改革,医学实验室面临着越来越大的市场竞争。人们对实验室检验服务质量的要求越来越高,对医院、诊所的选择性也越来越大和灵活。同时,随着医疗纠纷的增加,国家对保护患者权益的法律和法规也日趋严格。这些要求均是对医学实验室的技术能力、检验结果的正确性和有效性的要求。完善的实验室认可体系,可以规范实验室的质量管理活动,提高实验室的质量管理水平和技术能力,对于医学实验室有重要的意义。归纳起来,实验室认可的意义主要包括以下五个方面:

1. 贸易发展的需要 由于实验室的服务质量在世界贸易和各国经济中的作用日益突出,国际贸易的竞争日趋激烈,竞争者通过检测显示其产品的高技术和高质量,以加大进入其他国家市场的力度,并借用检测形成某种技术性贸易壁垒,阻挡外来商品进入本国/本地区的市场。因此,对实验室检测服务的客观保证提出了更高的要求。

2. 政府管理部门和客户的需要 政府管理部门需要客观、准确的数据来支持其管理行为;各类实验室需要按照统一的标准进行管理,以提供给客户一致的质量保证。

3. 社会公证和公共事业活动的需要 随着法制化的进程,客户的维权意识越来越强,检验结果是诉讼时质量责任划分的重要依据;临床实验室的检验结果已成为法律判决或司法鉴定的依据。因此,无论出于自身保护还是参与社会公证活动的需要,实验室都应该确保检验结果的准确、有效。

4. 产品认证发展的需要 实验室的检测结果为产品认证提供客观支持,而认可的实验室为准确的检测提供了保证。

5. 自我改进和市场竞争的需要 通过建立质量管理体系,实验室不仅可以向社会、客户证明其技术能力,还可以实现自我改进和自我完善,不断提高技术能力,以适应市场竞争的需要。

因此,通过认可,可以提高实验室的质量管理水平,使实验室检测数据具有更强的可信度;使检验工作条理化,改善内部管理,提高工作效率;提高政府机关及各相关方的信任度,

提高竞争力和市场占有率;减少检测中的错误,降低由工作失误所带来的检验成本;可以为政府提供信息,降低管理决策中的失误;提高公共资源利用,减少重复性检测,从而为实验室服务对象节省成本;可以通过专题培训提高员工的素质;可以为社会公证和国家安全等公共事业管理提供技术保证。

第二节 合格评定和实验室认可的发展

一、合格评定的发展历史

1. 合格评定的定义 合格评定(conformity assessment)是指用于确定(直接或间接)满足技术法规或标准要求的活动,包括了:抽样、检测和检查;符合性评价、证实和保证;注册、认可和批准以及上述活动的综合运用。合格评定源于认证,是认证概念的发展与扩大,实验室认可和质量体系认证统称为合格评定。

2. 合格评定与认证和认可

(1) 产品认证和实验室认可:在产品认证的同时,需要有相应能力的实验室对产品进行检测和质量评定,由此,实验室认可的工作得到了高度重视。

(2) 实验室认可和质量体系认证:质量管理体系的国际互认比产品认证更为重要,ISO于1987年应用质量管理体系ISO 9000系列标准,在世界范围内启动了质量管理体系的认证工作,使由原来的单一的产品合格认证逐步扩展到实验室认可和质量体系认证。

(3) 合格评定与认证和认可:国际标准化组织认证委员会从1985年起改名为国际标准化组织合格评定委员会(ISO Committee on conformity assessment,简称ISO/CASCO),促进了认证和认可工作的标准化和统一管理。此后将所有的关于质量的评价活动,包括自我声明、检验、检查、认证、认可等统称为合格评定活动,合格评定与认证、认可的关系见图3-1。

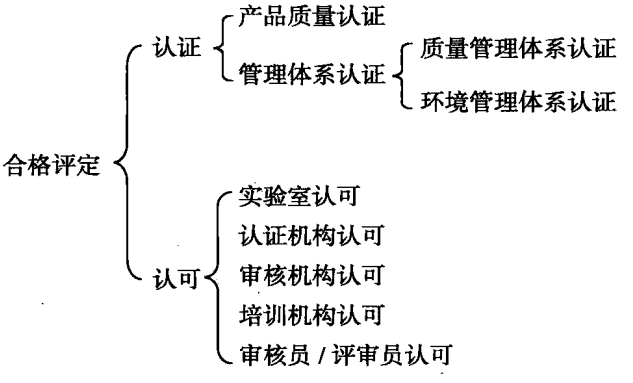


图3-1 合格评定与认证、认可的关系

二、实验室认可的发展

(一) 实验室认可的产生和国际发展

1. 实验室认可的产生 20世纪中叶,英联邦成员澳大利亚由于缺乏统一的检测标准和技术,无法在第二次世界大战中为英国提供军火,促使其于1947年成立了世界上第一个国家实验室认可体系,即澳大利亚国家检测机构协会(NATA)。1966年英国工贸部利用国家物理实验室的国家基准和雄厚的技术力量,建立了英国校准服务局(BCS),即世界上第二个实验室认可机构,现名为英联邦认可机构(UKAS)。在澳大利亚和英国的影响下,欧洲各国拉开了实验室认可的序幕。20世纪70年代,美国、新西兰等国家开始了实验室认可活动,80年代扩展到东南亚,90年代不少发展中国家,包括中国也加入了实验室认可的行列。

2. 认可合作机构

(1) 区域性的实验室认可合作机构：随着各国实验室认可制度和机构的建立，国家之间实验室认可机构的协调问题引起了广泛的关注。为了促进检测和校准结果在获得认可的实验室间的互认性，并协调各国认可机构的运作，国际和区域实验室认可合作机构应运而生。20世纪70年代初，在欧洲首先出现了区域性的实验室认可合作组织。目前国际上已成立了亚太实验室认可合作组织(APLAC)、欧洲认可合作组织(EA)、美洲认可合作组织(IAAC)和南部非洲认可发展合作组织(SADCA)四大与实验室认可有关的区域组织。

(2) 国际实验室认可合作组织：国际实验室认可合作组织(International Laboratory Accreditation Cooperation，ILAC)，致力于推进国际范围内实验室认可活动的合作与互认，中国实验室国家认可委员会(CNAL)、香港认可委员会(HKAS)和中国台北认可委员会(CNLA)均为ILAC的正式成员。

(二) 中国实验室认可活动的产生和发展

1. 实验室认可在中国的产生　随着经济体制的转变，流通领域日益活跃，中国先后建立了一系列国家级和省、部级质量检测中心，形成一支国家质检队伍。20世纪80年代初，由原国家标准局和原国家进出口商品检验局(SACI)共同派员参加了在法国巴黎召开的国际实验室认可合作委员会，并根据ILAC的宗旨和目的，逐步组建了实验室认可体系，以满足全国质检机构的考核工作和质量许可制度下检测实验室能力的检查评定工作。

2. 实验室认可在中国的发展　从1986年开始计量认证工作，到1993年年底成立“中国实验室认可委员会(CNACL)”，中国实验室认可活动真正开始并与国际接轨。2002年，中国实验室认可委员会和中国国家出入境检验检疫实验室认可委员会(CCIBLAC)合并成立了中国实验室国家认可委员会(China National Accreditation Board for Laboratories，CNAL)，实现了我国统一的实验室国家认可体系。2006年，CNAL与中国认证机构国家认可委员会(CNAB)、中国认证人员与培训机构国家认可委员会(CNAT)等三个认可委员会合并，成立了中国合格评定国家认可委员会(China National Accreditation Service for Conformity assessment，CNAS)，统一负责对认证机构、实验室和检查机构等的认可工作。

第三节　实验室认可体系

实验室认可体系至少应包括五个要素：权威的认可机构、规范的认可文件、明确的认可标准、完善的认可程序、合格的评审员。

一、权威的认可机构

认可机构是建立实验室认可体系，并对实验室进行认可的政府或民间组织。它是依据相关的法律，按照科学、公正和与国际通用准则相一致的原则进行实验室认可的运作。其目的是加强实验室管理，提高技术能力，使实验室以公正的行为、科学的方法、准确的结果，为社会提供有效的服务，促进参与实验室认可的国际合作和相互承认。

二、规范的认可文件

认可文件是由认可机构依据国际通行的有关认可文件及其运作规范制定和颁发的，这些文件既规范了认可权威机构的实验室认可工作，也使实验室明确了实验室认可的准备和

申请过程。CNAL 的认可规范文件基于中国有关法律法规和国际规范而建立，由认可方针政策和规则、认可准则及认可指南三部分组成，任何申请实验室都可以通过正规有效的途径从 CNAL 获取这些认可文件。美国病理学家协会（CAP）的认可文件主要有实验室认可标准、认可核查清单和评审员的总结报告。

三、明确的认可标准

“质量是根本，标准是依据，检测是手段”，各个专业领域、不同部门、不同机构都遵循这一共同的规律。国际标准由国际权威专家起草，并经严格程序制定，是先进的技术要求和理念，它是各级医学实验室的建设、管理标准；是认可机构或管理部门对实验室进行认可、考核验收的标准；也是开展国际交流与对话的基础平台。现在中国医学实验室遵循的国际认可标准主要有 ISO/IEC 17025《检测和校准实验室能力的通用要求》、ISO/IEC 15189《医学实验室——质量和能力的专用要求》、CAP 的实验室认可计划（LAP）。

四、完善的认可程序

（一）国际标准化组织的认可程序

大致包括三个部分：初次认可、监督评审及复评审。

1. 初次认可　初次认可一般分为五个阶段，即意向申请、正式申请、评审准备、现场评审、评定认可。

（1）意向申请：实验室可以用任何方式向认可机构提出认可申请，如来访、电话、传真以及其他电子通信方式，认可机构将向申请实验室提供最新版本的认可标准、核查表和其他有关文件。

（2）正式申请：申请实验室按要求，提供申请资料并缴纳申请费用。认可委员会审查申请资料的完整性和正确性，如发现与认可条件不符合，将通知申请实验室，以便其采取相应的措施。若对申请予以正式受理，认可机构通常将在 3 个月内安排现场评审。

（3）评审准备：认可机构指定评审组，并征得申请实验室同意。评审组审查实验室提交的相关资料和文件，当发现有不符合项时，评审组长应以书面方式通知申请方采取纠正措施。在申请实验室采取有效纠正措施解决发现的问题后，评审组长方可进行现场评审。文件审查通过后，评审组长与实验室商定现场评审的具体时间安排和评审计划，报认可机构批准后实施。

（4）现场评审：现场评审是通过现场检查，以验证申请实验室是否符合认可准则的要求。在进行现场评审时，评审组具体对申请实验室的文件、实验室实际操作、管理活动等进行评审。现场评审结束时将给出评审结论，即符合或基本符合或不符合三种结论，以及提出整改要求。评审组应对纠正措施的有效性进行验证，最后将确认意见连同现场评审资料报认可机构。申请实验室针对整改要求，拟定并提交纠正措施，并在规定的期限内完成整改。

（5）评定认可：经评定合格的实验室，认可机构签发认可证书并予以公布。

2. 监督评审　认可机构在认可有效期内，对已认可实验室进行定期或不定期的抽查评审，以验证其是否持续地符合认可条件，所有已获认可的实验室均需接受该监督评审。监督评审还可以保证在认可规则和认可准则修订后，及时将有关要求纳入认可实验室的质量管理体系中。

3. 复评审　是指认可机构在认可有效期结束前，对已获认可实验室实施的全面评审，

以确定是否持续符合认可条件，并将认可延续到下一个有效期。复评审的其他要求和程序与初次认可一致，是针对全部认可范围和全部要素的评审。

（二）CAP 的认可程序

CAP 的认可程序包括认可前（认可申请）、认可中（现场评审）和认可后（不合格项的整改报告）。CAP 现场评审两年一次，在两年之间，要求实验室对照核查表进行自我评审。自我评审报告要提交 CAP，不合格项要求在自我评审后的 30 天内整改，并提供支持性文档。CAP 现场评审程序同 ISO 的现场评审程序。

五、合格的评审员

评审员是经认可机构注册，能够独立作为评审组的成员，对申请实验室或已获认可实验室实施评审，合格的评审员是实验室认可活动的质量保证之一。CNAS 对评审员的管理进行了规范统一，文件 CNAL/AR06：2002《评审员和技术专家管理规则》对评审员的培训、考核、注册、晋升等均作出了详细的规定。CAP 对认可评审员有相似的管理，评审员可通过现场或远程接受培训和能力评估。

第四节 实验室认可活动及相关标准

一、国际标准化组织的实验室认可标准

（一）ISO/IEC 17025《检测和校准实验室能力的通用要求》

ISO/IEC 17025 用于实验室建立质量、管理和技术体系并控制其运作。实验室的客户、法定管理机构和认可机构也可使用本标准对实验室的能力进行确认或承认。

1. ISO/IEC 17025 的发展 ILAC 于 1978 年起草了《检测实验室基本技术要求》的文件，并将此推荐给国际标准化组织。同年，ISO 批准了该文件，这是第一份用于实验室认可的国际标准，即 ISO 导则 25：1978《实验室技术能力评审指南》。第 2 版于 1982 年发布，即 ISO/IEC 导则 25：1982《检测实验室基本技术要求》。该版引入了“质量体系”新的概念，但仅涉及检测，未涉及校准。通过的实验室只具有技术资格，未明确为实验室认可。ISO 合格评定委员会吸收 ISO 9000 标准中有关管理要求的内容，于 1990 年发布了 ISO/IEC 导则 25：1990《校准和检测实验室能力的通用要求》，它涵盖了 ISO 9000 管理方面的内容。经过进一步修订，1999 年 12 月发布了新的标准，即 ISO/IEC 17025：1999《检测和校准实验室能力的通用要求》，该标准由原来的导则改变为正式的国际标准，形成了管理与技术两大部分要求，并完全与 ISO 9000：1994 标准兼容。

2. ISO/IEC 17025 的内容 ISO/IEC 17025：2005 分 7 个部分，即前言、范围、引用标准、术语和定义、管理要求、技术要求及附录和参考文献。其实质部分是管理要求和技术要求。管理要求分 15 节，主要包括组织、管理体系的建立、持续改进和审核评审等的要求。技术要求分 10 节，主要包括对人员、设施与对设备、方法及结果等的要求。

（二）ISO 15189：2007《医学实验室质量和能力认可准则》

1. ISO 15189 的发展 ISO/IEC 17025 的标准是“通用要求”，从管理和技术两方面对所有的实验室（工业的、农业的、医学的等）提出了要求，ISO 15189 则从医学专业角度，更细化了医学实验室的管理要求，专用性更强。ISO 15189 的形成也像其他国际标准一样，按照标

准起草的程序经过了对草案协议达成一致、国际标准草案和国际标准最终草案的过程。在多次征求意见、修改后逐步形成了2003年由ISO发布的正式标准ISO 15189:2003《医学实验室——质量和能力的专用要求》,现在应用的为2007年发布的最新标准。

2. ISO 15189的内容　在ISO 15189中,很多要求与ISO/IEC 17025相一致,只是更多地使用了医学术语。ISO 15189同样分为管理要求与技术要求两大部分,将ISO/IEC 17025中的"检测/校准方法及方法确认"、"检测溯源性"、"抽样"、"样品处置"等要素不再以要素形式列出,而是融入了"检验前程序"、"检验程序"和"检验后程序"三个过程,这样更利于临床实验室的理解和操作。ISO 15189根据医学实验室的特点淡化了ISO/IEC 17025中"测量不确定度"和"测量溯源性"的要求,在附录中增加了对实验室信息系统(LIS)的要求和实验医学中伦理学的有关内容。

(1) 管理要求:是对实验室组织和管理、质量管理体系、服务活动、持续质量改进等15个方面的要求。

1) 组织和管理:实验室的组织与管理要能确保检测的公正性、准确性及高效性。要求有合理的组织机构、完善的管理体系、充足的人力资源,明确的人员职、责、权。

2) 质量管理体系:质量管理体系由组织结构、过程、程序和资源四要素组成。建立质量管理体系实际是将管理体系文件化,实验室的政策、过程、计划、程序和作业指导书均应形成文件,并被理解、贯彻执行和有效控制。

3) 文件控制:实验室应对每一工作程序文字化,形成文件,将复件存档。并制定程序加以控制,即规定使用范围、保存期限、地点和人员。

4) 合同评审:实验室如果以合同方式提供服务,应建立及运行合同评审程序,包括所用方法、实验室能力和资源(包括人力、物力和信息资源)、检验程序满足合同和临床需要;实验室要严格评审过程及保存评审记录。

5) 委托实验室的检验:实验室应建立委托实验室或会诊者的选择、评估、监督程序,以保证委托实验室或会诊者的能力满足用户的要求。

6) 外部服务和供应:实验室应建立外部服务、设备和消耗品的选择和购买程序,以保证其持续符合质量要求。

7) 咨询服务:实验室应有一定的专业人员提供咨询服务,包括检验项目的选择、结果解释、疑难病案讨论和会诊等。

8) 投诉的解决:实验室有程序以解决来自临床医生、患者和其他方的投诉或反馈意见,从而维护客户对实验室的满意度和信誉度。

9) 不符合项的识别和控制:实验室应建立程序以识别不符合项,包括投诉、质量控制指标的异常、设备和耗材的质量异常、内部审核和外部评审发现的问题等,并有程序分析原因、及时纠正、追踪和预防。

10) 纠正措施:即对问题产生的过程进行调查,确定其产生的根本原因,采取行动加以改正,并能提出相应的预防措施。

11) 预防措施:预防措施是为消除潜在的问题,事先主动识别所采取的措施。因此,它不同于纠正措施,是对已发生的问题或投诉的反应。

12) 持续改进:实验室设立一定的质量指标,以系统地监测、评价实验室的服务质量,及时发现存在的问题,制定纠正和预防措施,确保质量管理体系得到持续有效的改进和完善。

13) 质量和技术记录:记录是实验室所得的结果或所完成活动的证据,是实验室活动可

追溯的证据，也对纠正和预防措施效果验证提供证据。实验室应对记录的格式、要求、保存、管理等建立程序，以保证记录的完整性、可靠性和安全性。

14）内部审核：实验室建立的内部审核程序包括内部审核的负责人、审核小组成员、范围、方法、频次等。内部审核是对管理体系的审核，负责人多是质量主管，实验室每年应进行1~2次内部审核。

15）管理评审：实验室管理层对实验室质量管理体系及包括检验及咨询等在内的全部的医学服务的评审，及时发现存在的问题，制定纠正和预防措施，确保质量管理体系得到持续有效的改进和完善。管理评审的负责人是实验室最高管理者，管理评审周期为1年一次，如有重大变化应随时进行管理评审。

(2) 技术要求：对人员、设施、设备、检验前中后程序和结果报告等5个方面作出了规定。

1）人员：实验室管理者应制定适宜的组织规划、人事政策，合理配置人力资源、加强人员培训，明确人员的资格和责任，以保证其满足实验室工作的需要。

2）设施和环境条件：实验室设施和环境条件是进行检验工作的基本条件，是影响检验质量的重要因素之一。实验室的工作环境和设施要能满足工作质量和人员安全的要求。

3）实验室设备：实验室应建立设备的唯一性标识和档案，制定正确的使用、维护和校准的程序，以保证仪器设备处于良好的工作状态，并对各种设施和工作环境进行有效的管理和监控。

4）检验程序及其质量保证：检验程序包括“检验前程序”、“检验程序”和“检验后程序”三个部分。实验室应对全部检验活动建立文件化的操作程序，并制定适宜的室内质量控制和室间质量评价程序，以监控和改进检验质量。此外，建立测量不确定度程序、结果量值溯源程序和检测系统校准程序也是完善质量保证的组成部分。

5）结果报告：实验室应建立检验报告发放、修改及保存的程序，确保检验报告信息完整、数据准确、结果表述清晰易懂。

(三) 其他

1. ISO 15195《医学参考测量实验室的要求》 ISO 15195是对医学参考实验室提出的专用要求，是为保证医学检验溯源性而提出的质量管理要求，它可促进参考测量实验室间的比对，以及国际参考测量实验室网络的形成。

2. ISO/IEC 17011《合格评定——认可机构的通用要求》 ISO/IEC 17011是对评审合格评定——认可机构的通用要求，只有符合该标准的认可机构其运作才是有效的，才可能得到国际承认。本标准也可作为一个要求性文件，用于签署认可机构相互承认协议而实施的同行评审过程。合格评定机构是指提供下列合格评定服务的组织：检测、检查、管理体系认证、人员认证和产品认证及校准。

3. ISO 15190《医学实验室——安全要求》 该标准规定了医学实验室的安全要求，即包括电气、建筑结构、医疗器械和用具、废物处理等方面的安全要求和生物安全（主要是对P1、P2级实验室防护水平）的要求。

二、美国的实验室认可

(一) 一般概况

在美国，由官方授权的国家实验室认可机构成立于1976年，实施国家实验室自愿认可计划（NVLAP）。最初只对校准实验室认可，1988年逐步开展了检测实验室的认可。美国的

实验室认可体系的发展快速而广泛，既有联邦政府管理或授权的认可机构，又有各州地方性的认可机构，还有民间私营或学术团体的认可组织，约有200个左右的认可组织，大多专业领域比较专一。目前美国尚未形成一个全国统一的可从事多专业领域的实验室认可组织。

与临床实验室有关的认可组织主要有美国病理学家协会（CAP）、医疗机构评审联合委员会（JCAHO）、临床实验室认可和教育协会（COLA）、美国血库协会（AABB）及美国组织相容性与免疫遗传学协会（ASHI）等。他们均属民间的非营利性组织，均制订了各自组织的认可标准，具有一定的独立性。

（二）美国病理学家协会的实验室认可计划

美国病理学家协会（College of American Pathologists，CAP）建立了三个认可计划，其目的是通过同行专家的检查评审，保证临床实验室的服务质量。

1. CAP认可的发展　CAP的实验室认可计划（laboratory accreditation program，LAP）始建于1961年，在1995年根据1988年美国《临床实验室改进法案修正案》（CLIA 88），正式被美国卫生与人类服务部（U.S. Department of Health and Human Services）辖下的医疗保险及医疗补助服务中心（Centers for Medicare and Medicaid services，CMS）认可。1988年建立了法医尿液检测认可计划（forensic urine drug testing，FUDT）和生殖实验室认可计划（reproductive laboratory program，RLAP）。三个认可计划由实验室认可委员会（Commission on Laboratory Accreditation，CLA）组织和管理，CLA由CAP主席指定的符合要求的病理学家组成。

2. CAP认可的检查内容　CAP认可的检查内容有三个基本文件，即实验室认可标准、认可核查表和评审员的总结报告（inspector's summation report，ISR）。CAP的实验室认可计划检查实验室分析前、分析中和分析后涉及质量管理的各方面，包括质量控制、试验方法和性能特征、试剂、控制品、设备、样本处理、结果报告、内部性能评估和外部能力验证、人员能力要求、安全、文件管理、计算机服务和信息系统管理等。

3. 实验室认可标准　标准是认可决策的基础，CAP的三个认可计划分别有相应的标准，涉及4个方面。标准Ⅰ与人员资质、责任和主任的作用有关；标准Ⅱ是有关实验室的物理设施和安全，包括空间、仪器设备、家具、联络工具、实验室空气流通、公共用具和安全设施等；标准Ⅲ围绕着质量，包括质量控制、能力验证（PT）、仪器维护、质量管理和性能改进等；标准Ⅳ是检查的要求，包括外部组织的现场检查和内部的自我检查。

4. 实验室认可检查表（checklist）

（1）认可检查表的内容：认可核查表是认可标准的细化，以问题的形式表示，约有3000多条问题，它覆盖了认可标准的方方面面，是实践标准的指南。

实验室一般要求，是对整个实验室和各专业的基本要求，包括：

1）能力验证：要求实验室各项检验都要参加由CAP组织的能力验证（PT）计划，或有其他替代方案（对CAP无PT的检验项目），并有具体的改进和实施方案；

2）质量管理：有系统、有计划、有目的地评价包括实验室分析前、中、后的质量和实验室设备的适用性，并能发现问题、及时改进；

3）质量控制：实验室有完整的质量控制方案，其中包括室内质量控制和室间质量评价，要求实验室所开展的每一检验项目均要开展室内质量控制和室间质量评价；

4）标本和报告：对病人准备、标本标识、标本采集、标本处理、标本储存、报告格式、报告管理等有具体规定；

5）对实验用水和玻璃器皿洗涤的要求；

6）方法性能验证：实验室所用方法/仪器在应用于病人标本检测前，均应对其性能进行验证，这些性能包括精密度、准确性、特异性、分析测量范围、临床可报告范围等的验证或评估；

7）人员要求：对实验室主任、医学顾问、实验室主管和各级实验室检验人员的要求和职责；

8）实验室计算机和信息系统的功能和安全的各项要求；

9）实验室安全：对实验室的安全不仅强调生物安全，还对消防安全、化学和放射物品的使用和处理安全、职业防护、应急处理等做出了具体要求；

10）实验室环境设施：对实验室环境设施、温度、湿度、照明等都有要求。除此之外，对不同的专业还有针对性的要求和核查表，包括解剖病理、化学和毒物学、细胞遗传学、细胞病理学、流式细胞术、血液学和凝血、组织相容、免疫学和梅毒血清学、有限的实验室服务、微生物学、分子病理学、POCT、输血学、尿液分析和临床镜检、法医尿液药物试验、生殖实验室等的核查表。不同的专业，有些认可核查表的内容可能相同。可通过CAP网站（www.cap.org）下载最新的LAP标准、核查表等电子文档。

（2）认可核查表的用途：每条认可细则有一个唯一的编号。有三种不同的回答供选择："Yes"指实验室完全符合该条要求；"No"指实验室不能满足该要求；"N/A"指该问题此时不涉及。缺陷分两个层面：层面Ⅰ的缺陷对病人和员工安全无严重影响，实验室只需将整改方案以书面形式报告给CAP，不需提交支持性文档；但层面Ⅱ的缺陷则可能对服务质量、病人和员工安全有严重影响，实验室不仅必须提交整改计划，且需提供整改行动和效果的支持性文档。

根据认可核查表，申请实验室明确应该如何准备才能满足标准要求，评审员也明确应该如何对实验室进行检查，因此，便于理解和操作。

（三）CAP实验室认可过程

1. 认可申请

（1）实验室要确保所有检验项目都参加了CAP或CAP接受的能力验证计划。

（2）实验室提交认可申请表及交付押金。申请表包含实验室人员信息、所有人员花名册、实验室人员联系人、实验室条件等。

（3）申请受理后，实验室将收到包含四个部分的申请材料包。这四个部分分别是正式申请表和附件；实验室认可标准；CAP实验室认可手册；认可核查表，无论从申请到正式认可标准有何变化，材料包中的认可核查表用于即将进行的认可。

（4）新申请实验室在收到材料后填写申请表和准备附件要求的材料提交CAP。

2. 申请表和附件　初次申请认可实验室必须提交以下材料：

（1）申请表：包含实验室的基本信息。

（2）申请认可每个实验室部门信息：包括部门名称、负责人、技术和非技术人员的信息，估计的年实验检测量，该部门所有检验项目、检验方法和仪器清单。

（3）人员资质表：包括实验室主任、病理医生、行政主管、实验室其他管理者的资质表。

（4）组织结构和实验室布局：实验室主任的简历，填写CAP要求的实验室主任问卷表，包含职位、姓名的组织结构图，实验室布局平面图等。

（5）其他：不合格项回复材料，包括不合格项回复表和主任签字页，系列评审用核查表等。

3. 现场评审

(1) 确定评审安排:根据实验室的学科和亚学科分布和工作规模等组成评审组,由组长安排评审任务,并与各评审员联系、落实。评审组长将通过信件与实验室主任联系,确定评审的日程安排。

(2) 现场评审过程:通常在评审最开始有个简介活动,如:实验室核心成员与检查组成员相互介绍,以及实验室的总体简介,之后评审员会快速巡查整个实验室,然后根据分工各评审员分别对相应专业进行检查。

(3) 现场评审方式:评审员通常按检验的测试过程,即按分析前、中、后;或按核查表顺序,如:能力验证、质量管理和质量控制、样本收集、数据处理、结果报告、方法性能验证等检查程序、运作和记录等,通过阅读、观察、提问、查阅记录等方式检查符合情况。

(4) 现场评审会见人员:CAP 现场评审包含几个见面会。

1) 会见实验室主任:以评估实验室主任是否满足实验室运作的权利和职责要求。该会面通常 15~20 分钟。

2) 会见医院院长和医疗主管:对于在医院的实验室,评审员将用 15~20 分钟与医院院长和医疗主管会谈,以了解院长和有关主管对实验室的评价和实验室与临床是否建立了有效的沟通关系。

3) 会见医护人员:评审员可能在检查过程中会见某些特殊病区的医护人员,如会见输血病区或床旁检测病区的医护人员,以了解医护人员是否有效使用实验室数据和良好地与实验室交流。

4) 独立实验室:不要求会见独立实验室的客户。

(5) 现场评审中评定不合格或建议:如果实验室不能满足核查表某条款要求,如:无政策规定、无操作程序或无相应记录,评审员可评定此条款不合格。如果实验室符合要求,但通过改进可以做得更好,评审员可以给予建议,建议项不一定针对某条款,而是针对做某事或记录保存的方式。不能将不合格评为建议,CAP 技术人员或区域专员可以将此建议项改变为不合格。

(6) 评审员总结报告:包括 A 和 B 两个部分。

1) A 部分:报告实验室任何重要的不合格项。该部分对实验室保密,仅供 CAP 专家和区域专员评估用。

2) B 部分:评审员开出的不合格和建议。如果实验室对于不合格进行了现场纠正,报告为不合格已现场改正,并注明改正方式。如果评审员在评审过程中发现实验室申请项目与开展项目不符合或 CAP 提供的核查表不合适,要将此发现填写在表格中,并作一定的解释。

(7) 评审后:对于不合格项,实验室必须在现场评审后的 30 天内提交给 CAP 改进报告。对于层面 I 的不合格,要求改进和书面报告。层面 II 的不合格,不仅要有改进和书面报告,而且要提供改进的支持性文件。整改得到 CAP 的认可后,方可授予认可。

三、中国合格评定国家认可委员会

(一) 机构组成

中国合格评定国家认可委员会(CNAS)包括全体委员会、执行委员会、认证机构技术委员会、实验室技术委员会、评定委员会、申诉委员会、技术委员会和秘书处。

(二) 实验室认可文件

CNAS 按照国际标准 ISO/IEC 17011 建立和保持认可工作质量管理体系,并根据国际通行的有关认可文件及其运作规范制订了大量的文件,以规范认可工作。文件主要由认可规则和政策、认可准则和认可指南三部分组成。用于医学实验室的认可准则为 CNAS /CL02 :2006《医学实验室认可准则》,等同于 ISO 15189 :2003。

(三) 实验室认可原则

CNAS 制定的《实验室认可管理办法》明确规定了中国实验室认可原则,即自愿申请、非歧视原则、专家评审和国家认可原则。

(四) CNAS 实验室认可过程

CNAS 认可活动按 ISO/IEC 17011 标准运行,其过程大致分为三个阶段:即准备及申请阶段、现场评审阶段和批准认可阶段。

1. 准备及申请阶段

(1) 准备:学习认可准则,根据认可准则建立实验室的质量管理体系,并按体系要求运行半年以上时间,进行至少一次内部审核和管理评审。

(2) 申请前准备:实验室可采用电话、信函、电子邮件方式向 CNAS 表明申请意向。在收到实验室的认可意向后,CNAS 为实验室提供申请书及相关资料。根据实验室要求,CNAS 可派员去实验室初访。

(3) 正式申请:实验室在理解 CNAS 的章程及认可要求并确认其已符合申请要求后,向认可机构提出正式申请,包括承诺自愿履行相关义务、提交申请书及必要的相关资料,也可通过 CNAS 网站在线申请。

(4) 资料审查:CNAS 对实验室提交的申请资料进行规范、完善的审查,其目的是了解和评价实验室提供材料所描述的技术能力范围、配置、质量管理体系是否能满足要求。

2. 现场评审阶段

(1) 评审前准备:CNAS 依据实验室的性质、工作量、工作范围,选配一位评审组长,并将实验室的申请书及相关资料转交其审查,评审组长制订评审计划,并将《现场评审日程表》提交给被评审实验室。CNAS 指定评审组成员,如申请方基于公正性理由对评审组的任何成员表示拒绝时,CNAS 认可评审处经核实后可以给予调整。评审组长在现场评审前,召开全体评审组成员参加的预备会,以检查评审的准备情况,重申评审纪律,签署《现场评审人员公正性声明》。

(2) 现场评审:包括首次会议、现场检查、召开座谈会和末次会议。

1) 首次会议:由组长召开由评审员和实验室有关人员参加的首次会议,主要内容是由实验室负责人介绍实验室概况、主要工作人员及实验室评审准备工作情况,评审方强调公正客观原则和向实验室作出保密的承诺。必要时,首次会议结束后,评审组成员全体或分专业进行现场观察。

2) 现场检查:包括对“软件”和“硬件”两方面的评审。“软件”评审主要对质量管理体系的建立、质量手册和有关的质量文件与现实情况的符合性进行评审。“硬件”评审是对认可项目所涉及的所有参数进行逐项确认,可通过现场试验、利用能力验证结果、盲样测试、实验室间比对结果、现场演示、现场提问、查阅记录或报告、核查仪器设备配置等方式进行。

3) 召开座谈会:评审组可能在评审过程中召开实验室有关人员的座谈会,以了解实验室人员对认可准则、质量手册、程序文件等的了解程度。

4）末次会议：评审结束时，评审组完成评审报告，并召开末次会议。末次会议上向实验室报告评审情况，对评审中发现的主要问题加以说明，确认不符合项，宣布现场评审结论，提出整改要求及具体的整改验收日期（通常在3个月之内）。

3. 批准认可阶段　CNAS组织专家评审组，依据现场评审组提交的实验室现场评审的所有资料，包括申请资料、各种附加信息、实验室整改报告、能力验证结果及评审员的各项准备计划，对现场评审活动进行程序性和规范性审查。CNAS秘书处对专家评审组的报告及相关资料进行最终审查。CNAS向实验室提出整改要求，整改满意后，CNAS正式批准认可。

（李　萍）

参 考 文 献

[1] 中国合格评定国家认可委员会.ISO 15189：2007 医学实验室质量和能力认可准则，2007.

[2] Francis Sharkey.CAP Laboratory Accreditation Manual.College of American Pathologists，Northfield IL，2009.

[3] CAP.Standards for Laboratory Accreditation.College of American Pathologists，Northfield IL，2009.

[4] CAP.Laboratory General Checklists.College of American Pathologists，Northfield IL，2010.

第四章

临床实验室安全管理

在临床实验室执业过程中，除了要保证检验质量，安全也是需要关注的一个重要方面。临床实验室安全管理涉及的内容较多，主要包括生物安全、化学品安全、用电安全、消防安全和辐射安全等。临床实验室安全管理要素包括：实验室建筑设计、实验室安全设备、实验室个人防护用品、实验室安全管理制度、实验室工作流程及操作规程、消毒及废弃物处理、实验室人员安全培训及考核、完整的工作记录等。

第一节　临床实验室的设计

一、临床实验室危害程度评估及其安全防护级别

临床实验室安全防护级别是与其可能受到的生物危害程度相互对应的，生物危害程度主要取决于病原微生物的种类及其在实验材料中的浓度及活性。《人间传染的病原微生物名录》由国务院卫生主管部门和国务院有关部门制定并予以公布。国家根据病原微生物的传染性、感染后对个体或者群体的危害程度，将病原微生物分为四类：第一类病原微生物，是指能够引起人类或者动物非常严重疾病的微生物，以及我国尚未发现或者已经宣布消灭的微生物；第二类病原微生物，是指能够引起人类或者动物严重疾病，比较容易直接或者间接在人与人、动物与人、动物与动物间传播的微生物；第三类病原微生物，是指能够引起人类或者动物疾病，但一般情况下对人、动物或者环境不构成严重危害，传播风险有限，实验室感染后很少引起严重疾病，并且具备有效治疗和预防措施的微生物；第四类病原微生物，是指在通常情况下不会引起人类或者动物疾病的微生物。第一类、第二类病原微生物统称为高致病性病原微生物。实验室活动涉及传染或潜在传染性生物因子时，应进行危害程度评估。危害程度的评估工作可由有经验的专业人员进行，首先对实验室活动可能接触到的生物因子的种类（已知的、未知的、基因修饰的或未知传染性的生物材料）进行预测，然后依据中华人民共和国卫生部制定的《人间传染的病原微生物名录》最新版本进行评估，最终得出危害程度的结论。

国务院于2004年11月12日公布并实施的《病原微生物实验室生物安全管理条例》对实验室的设立和管理做了明确的规定。根据实验室对病原微生物的生物安全防护水平，并依照实验室生物安全国家标准的规定，将实验室分为一级、二级、三级和四级。一级、二级实验室不得从事高致病性病原微生物实验活动。三级、四级实验室从事高致病性病原微生

物实验活动，则应当具备四个条件：实验目的和拟从事的实验活动符合国务院卫生主管部门或者兽医主管部门的规定；通过实验室国家认可；具有与拟从事的实验活动相适应的工作人员；工程质量经建筑主管部门依法检测验收合格。

通过危害程度的评估，有助于生物安全实验室的合理设计与建造，还可以确定所计划开展的实验室工作的生物安全防护级别，以配备相应的硬件设施，选择适合的个体防护装备，并制订科学合理的标准操作程序（standard operating procedure，SOP）文件，确保在安全的环境中开展工作。

二、临床实验室的建筑设计要求

在考虑建筑新的实验室或计划对已建好的实验室进行结构改造时，应遵守相应的国家、地方建筑法规和对实验室的专用建筑安全标准。未得到实验室负责人或其指定代表的许可禁止进行建筑或工程作业。

实验室的设计应保证对技术区域中生物、化学、辐射和物理危害的防护水平达到经过评估的相应风险程度，为关联的办公区和邻近的公共空间提供安全的工作环境，防止风险进入周围社区。通向出口的走廊和通道应无障碍。应对空气的流动速度进行常规监测，以保证足够的通风和防止潜在传染因子和有害气体的扩散。实验室的每个出口和入口应可分辨，入口处应有标记，标记应包括国际通用的危险标志（如：生物危险标志、火险标志和放射性标志）以及其他有关规定的标记。应设紧急出口并有标记以和普通出口区别。紧急撤离路线应有在黑暗中也可明确辨认的标识。实验室入口应有可锁闭的门。门锁应不妨碍紧急疏散。实验室的进入应仅限于经授权的人员。房间内的门按需要安装门锁。正当操作高危险样本时应有进入限制。存放高危险样本、培养物、化学试剂或供应品的地点，还需采取其他的保安措施，如可锁闭的门、可锁闭的冷冻箱、只允许专人进入等。应有专门设计以确保存储、转运、收集、处理和处置危险物料时的安全。实验室内温度、湿度、照度、噪声和洁净度等内环境符合工作要求和有关要求。

不同级别的生物安全水平实验室对建筑设计要求也不尽相同，可以将一级和二级生物安全防护实验室的建筑设计要求视为通用要求，三级、四级生物安全防护实验室的建筑设计要求在一级和二级的基础上增加一些特殊的、更加严格的要求。

（一）一级和二级生物安全防护实验室的建筑设计要求

1. 必须为实验室安全运行、清洁和维护提供足够的空间。

2. 实验室墙壁、天花板和地板应当光滑、易清洁、防渗漏并耐化学品和消毒剂的腐蚀。地板应当防滑。

3. 应保证实验室内所有活动的照明，避免不必要的反光和闪光。

4. 应当有足够的储存空间来摆放随时使用的物品，以免实验台和走廊内混乱。

5. 在实验室的工作区外还应当提供可长期使用的储存间。

6. 应当为安全操作及储存溶剂、放射性物质、压缩气体和液化气提供足够的空间和设施。

7. 在实验室的工作区外应当有存放外衣和私人物品的空间。

8. 在实验室的工作区外应当有进食、饮水和休息的场所。

9. 每个实验室都应有洗手池，并最好安装在出口处，尽可能用自来水。

10. 实验室的门应有可视窗，并达到适当的防火等级，最好能自动关闭。

11. 二级生物安全防护水平，应在靠近实验室的位置配备高压灭菌器或其他消毒设备。

12. 实验室最好设置污物专用通道。

13. 安全系统应当包括消防、应急供电、应急淋浴以及洗眼设施。

14. 应在显著位置配备急救箱，急救箱应防尘、防湿，箱内应装有常用的应急抢救材料，如快速阅读卡片、单独包装的不同尺寸无菌包扎敷料、三角绷带、消毒用酒精、带有绷带的无菌眼垫等。

15. 在设计新的设施时，应当考虑设置机械通风系统，以使空气向内单向流动。如果没有机械通风系统，那么实验室的窗户应当能够开启，同时应安装防虫纱窗。

16. 必须为实验室提供可靠和高质量的水。要保证实验室水源和饮用水源的供应管道之间没有交叉连接。应当安装防止逆流装置来保护公共饮水系统。

17. 要有可靠和充足的电力供应以及应急照明，以保证人员安全离开实验室。备用发电机或安装大容量不间断电源（UPS）对于保证重要设备的正常运转是非常必要的。

18. 要有可靠和充足的燃气供应。

19. 实验室须使用坚固的防火门及门禁系统。

（二）三级生物安全防护实验室的建筑设计要求

三级生物安全防护实验室除了满足一级和二级生物安全防护实验室的建筑设计要求外，还应满足以下要求：

1. 三级生物安全防护实验室可与其他用途房屋设在一栋建筑物中，但必须自成一区。该区通过隔离门与公共走廊或公共部位相隔。

2. 三级生物安全防护实验室的核心区，包括实验间及与之相连的缓冲间。缓冲间形成进入实验间的通道。必须设两道连锁门，当其中一道门打开时，另一道门自动处于关闭状态。如使用电动连锁装置，断电时两道门均必须处于可打开状态。应当配备能击碎的面板供紧急撤离时使用。

3. 当实验室的通风系统不设自动控制装置时，缓冲间面积不宜过大，不宜超过实验间面积的 1/8。

4. 实验室内所有的门均可自动关闭。

5. 除观察窗外，不得设置任何窗户。观察窗必须为密封结构，所用玻璃为不碎玻璃。

6. 必须安装独立的通风空调系统以控制实验室气流方向和压力梯度。该系统必须确保实验室使用时，室内空气除通过排风管道经高效空气过滤器（high-efficiency particulate air filters，HEPA 过滤器）过滤排出，不得从实验室的其他部位或缝隙排出；同时确保实验室内的气流由“清洁”区域流向“污染”区域。进风口和排风口的布局应使实验区内的死空间降低到最小范围。

7. 生物安全柜的安装位置应远离实验间入口，避开工作人员频繁走动的区域。

8. 通风空调系统为直排系统，不得采用部分回风系统。

9. 实验室的进风应经初、中、高效三级过滤。

10. 实验室的排风必须经高效过滤或加其他方法处理后，以不低于 12m/s 的速度直接向空中排放。该排风口应远离系统进风口位置。处理后的排风也可排入建筑物的排风管道，但不得被送回到该建筑物的任何部位。

11. 应安装风机启动自动连锁装置，确保实验室启动时先开排风机后开送风机。关闭时先关送风机后关排风机。

（三）四级生物安全防护实验室的建筑设计要求

四级生物安全防护实验室分为：安全柜型实验室和穿着正压服型实验室。在安全柜型实验室中，所有微生物的操作均在Ⅲ级生物安全柜中进行。在穿着正压服型实验室中，工作人员必须穿着特殊的正压服式保护服装。实验室应建造在独立的建筑物内或实验室建筑物内独立的区域。实验室核心区域包括安装有Ⅲ级生物安全柜的房间（安全柜室）和进入通道。进入通道至少有三个部分，依次为外更衣室、淋浴室和内更衣室。任何相邻的门之间都有自动连锁装置，防止两个相邻的门被同时打开。对于不能从更衣室携带进出安全柜室的材料、物品和器材，应在安全柜室墙上设置具有双门结构的高压灭菌锅，并有浸泡消毒槽、熏蒸室或带有消毒装置的通风传递窗，以便进行传递或消毒。必须设置带气闸室的紧急出口通道。进入实验室的门可自动关闭，可以上锁。所有在实验室内外传递物品的设备都必须为双开门结构，两门之间也必须有自动连锁装置。在实验室的墙洞上安装用于对Ⅲ级生物安全柜和安全柜室传递出来的物品进行消毒的双开门高压灭菌锅。其外门在实验室外开启，缝隙必须密封良好。进风为三级过滤系统，最后一级必须经过高效过滤器过滤。来自整个核心区域的排风必须连续经过两个高效过滤器处理。排风口应远离实验室区和进风口。每台高效过滤器安装前后都必须进行检测，运行后每年也必须进行一次检测。

根据我国的法律、法规的要求，已对不同等级的实验室在进行实验室设计时有相应的规定，国际认可实验室尚有一些具体的经验可供我们借鉴学习。如：要求实验区应与病房分开设置，根据实验室存储的易燃、易爆化学品的种类和数量及建筑物内是否设置了自动防火系统等因素，决定应安装防火等级不同的防火门。对于实验区内面积超过 1000ft^2 (92.9m^2) 的房间，应至少设置两扇门，且其中一扇门须直接通向消防通道。实验区内的紧急洗眼装置应足够，保证员工在 100ft (30.5m) 或 10 秒钟内能够到达实验区的某处紧急洗眼装置。

第二节 实验室安全设备和用品

临床实验室危害程度评估结果提示实验室安全需要配备必要且足够的安全设备和用品，同时需要具有专业知识和技能的人员正确地使用这些安全设备和用品。以生物安全为例，《病原微生物实验室生物安全管理条例》规定，采集病原微生物样本应具备的条件为：①具有与采集病原微生物样本所需要的生物安全防护水平相适应的设备；②具有掌握相关专业知识和操作技能的工作人员；③具有有效地防止病原微生物扩散和感染的措施；④具有保证病原微生物样本质量的技术方法和手段。

一、生物安全柜

生物安全柜（biological safety cabinets，BSCs）是操作具有感染性的实验材料时，用于保护操作者本人、实验室内外环境以及实验材料，使其避免暴露于上述操作过程中可能产生的感染性气溶胶和溅出物而设计的一种实验室安全防护设备。气溶胶是悬浮于气体介质中的粒径直径一般为 0.001~100μm 的固态或液态微小粒子形成的相对稳定的分散体系。当操作液体或半流体，例如摇动、倾注、搅拌，或将液体滴加到固体表面上或另一种液体中时，均有可能产生气溶胶。在对琼脂板划线接种、用吸管接种细胞培养瓶、采用多道加样器

将感染性试剂的混悬液转移到微量培养板中、对感染性物质进行匀浆及涡旋振荡、对感染性液体进行离心以及进行动物操作时，这些实验室操作都可能产生感染性气溶胶。由于肉眼无法看到直径小于5μm的气溶胶以及直径为5~100μm的微小液滴，因此实验室工作人员通常意识不到有这样大小的颗粒在生成，并可能吸入或污染工作台面的其他材料。已经表明，正确使用生物安全柜可以有效减少由于气溶胶暴露所造成的实验室感染以及培养物交叉污染。生物安全柜同时也能保护环境。多年以来，生物安全柜的基本设计已经历了多次改进。主要的变化是在排风系统增加了HEPA过滤器。对于直径0.3μm的颗粒，HEPA过滤器可以截留99.97%，而对于更大或更小的颗粒则可以截留99.99%。HEPA过滤器的这种特性使得它能够有效地截留所有已知传染因子，并确保从安全柜中排出的是完全不含微生物的空气。生物安全柜设计中的第二个改进是将经HEPA过滤的空气输送到工作台面上，从而保护工作台面上的物品不受污染。这一特点通常被称为实验对象保护。这些基本设计上的变化使得三种级别的生物安全柜都得到了改进。应特别强调的是水平和垂直方向流出气流的工作柜（“超净工作台”）不属于生物安全柜，不能应用于生物安全操作。依据我国生物安全柜标准YY0569-2005，生物安全柜包括三大类共六种型号，即Ⅰ级生物安全柜、Ⅱ级A1型生物安全柜、Ⅱ级A2型生物安全柜、Ⅱ级B1型生物安全柜、Ⅱ级B2型生物安全柜和Ⅲ级生物安全柜。

（一）Ⅰ级生物安全柜

房间空气从生物安全柜前面的开口处以0.38m/s的低速率进入安全柜，空气经过工作台表面，并经排风管排出安全柜。定向流动的空气可以将工作台面上可能形成的气溶胶迅速带离，被送入排风管内。操作者的双臂可以从前面的开口伸到安全柜内的工作台面上，并可以通过玻璃窗观察工作台面的情况。安全柜的玻璃窗还能完全抬起来，以便清洁工作台面或进行其他处理。安全柜内的空气可以通过HEPA过滤器按下列方式排出：①排到实验室中，然后再通过实验室排风系统排到建筑物外面；②通过建筑物的排风系统排到建筑物外面；③直接排到建筑物外面。HEPA过滤器可以装在生物安全柜的压力排风系统里，也可以装在建筑物的排风系统里。有些Ⅰ级生物安全柜装有一体式排风扇，而其他的则是借助建筑物排风系统的排风扇。Ⅰ级生物安全柜是最早得到认可的，并且由于其设计简单，目前仍在世界各地广泛使用。Ⅰ级生物安全柜能够为人员和环境提供保护，也可用于操作放射性核素和挥发性有毒化学品。但因未灭菌的房间空气通过生物安全柜正面的开口处直接吹到工作台面上，因此Ⅰ级生物安全柜对实验材料不能提供切实可靠的保护（图4-1）。

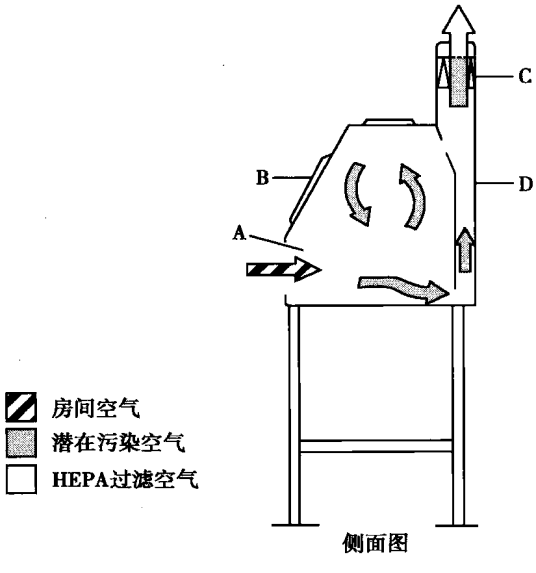


图4-1 Ⅰ级生物安全柜原理图

（二）Ⅱ级生物安全柜

在应用细胞和组织培养物来进行病毒繁殖或其他培养时，未经灭菌的房间空气通过工作台面是不符合要求的。Ⅱ级生物安全柜在设计上不但能提供个体防护，而且能保

护工作台面的物品不受房间空气的污染。Ⅱ级生物安全柜有四种不同的类型(分别为A1、A2、B1和B2型),它们不同于Ⅰ级生物安全柜之处为:只让经HEPA过滤的(无菌的)空气流过工作台面。Ⅱ级生物安全柜可用于操作危险度2级和3级的感染性物质。在使用正压防护服的条件下,Ⅱ级生物安全柜也可用于操作危险度4级的感染性物质。

1. Ⅱ级A1型生物安全柜 Ⅱ级A1型生物安全柜的内置风机将房间空气(供给空气)经前面的开口引入安全柜内并进入前面的进风格栅。在正面开口处的空气流入速度至少应该达0.38m/s。然后,供气先通过供风HEPA过滤器,再向下流动通过工作台面。空气在向下流动到距工作台面6~18cm处分开,其中的一半会通过前面的排风格栅,而另一半则通过后面的排风格栅排出。所有在工作台面形成的气溶胶立刻被这样向下的气流带走,并经两组排风格栅排出,从而为实验对象提供最好的保护。气流接着通过后面的压力通风系统到达位于安全柜顶部、介于供风和排风过滤器之间的空间。由于过滤器大小不同,大约70%的空气将经过供风HEPA过滤器重新返回到生物安全柜内的操作区域,而剩余的30%则经过排风过滤器进入房间内或被排到外面。Ⅱ级A1型生物安全柜排出的空气可以重新排入房间里,也可以通过连接到专用通风管道上的套管或通过建筑物的排风系统排到建筑物外面。安全柜所排出的经过加热和(或)冷却的空气重新排入房间内使用时,与直接排到外面环境相比具有降低能源消耗的优点。有些生物安全柜通过与排风系统的通风管道连接,还可以进行挥发性放射性核素以及挥发性有毒化学品的操作(图4-2)。

2. Ⅱ级A2型、Ⅱ级B1型和Ⅱ级B2型生物安全柜 外排风式Ⅱ级A2型以及Ⅱ级B1型(图4-3)和Ⅱ级B2型生物安全柜都是由Ⅱ级A1型生物安全柜变化而来,这些不同类型的Ⅱ级生物安全柜,连同Ⅰ级和Ⅲ级生物安全柜的特点见表4-1。生物安全柜设计上的每一种变化可以使不同的类型适用于特定的目的(表4-2)。这些生物安全柜相互间都有一定

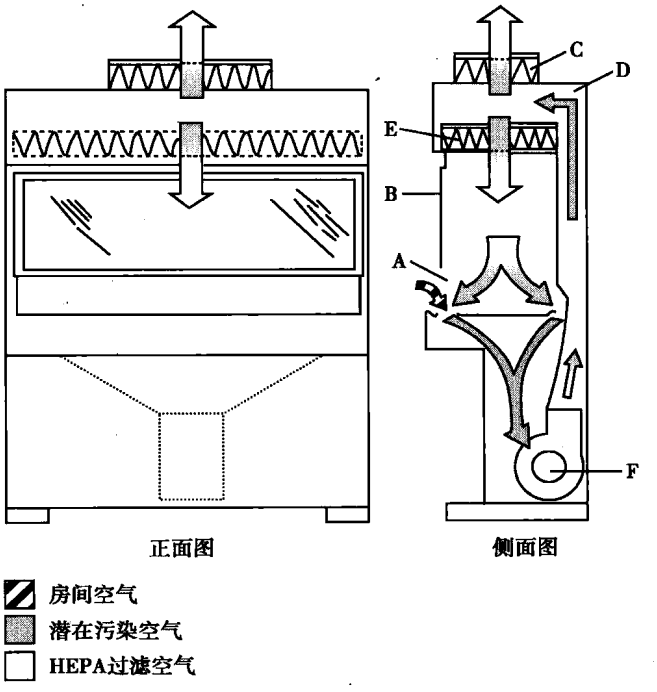


图4-2 Ⅱ级A1型生物安全柜原理图

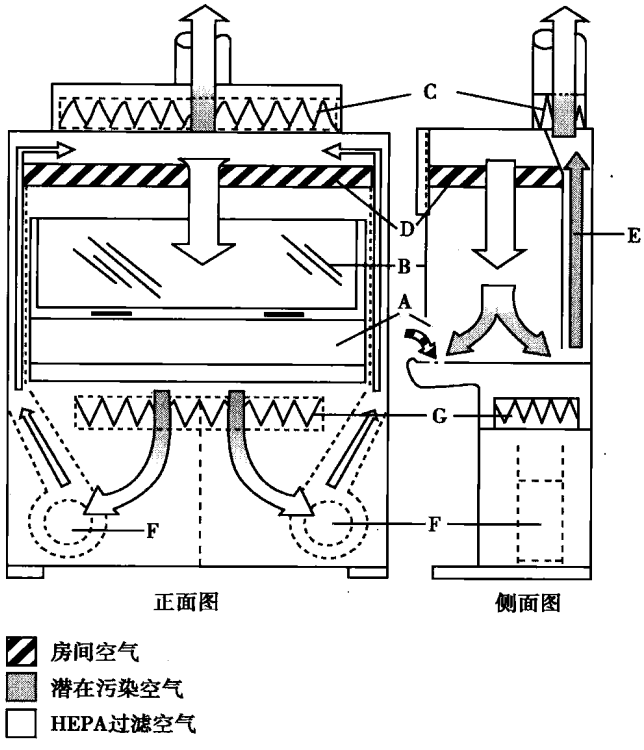


图 4-3　Ⅱ级 B1 型生物安全柜原理图

表 4-1　Ⅰ级、Ⅱ级以及Ⅲ级生物安全柜之间的差异

生物安全柜	正面气流速度（m/s）	气流百分数（%）		排风系统
		重新循环部分	排出部分	
Ⅰ级 *	0.36	0	100	硬管连接，排向室外
Ⅱ级 A1 型	0.38~0.51	70	30	排到房间或通过排气罩排向室外
外排风式	0.51	70	30	排到房间或通过排气罩排向室外
Ⅱ级 A2 型 *				
Ⅱ级 B1 型 *	0.51	30	70	硬管连接，排向室外
Ⅱ级 B2 型 *	0.51	0	100	硬管连接，排向室外
Ⅲ级 *	NA	0	100	硬管连接，排向室外

注：NA：不适用；* 所有生物学污染的管道均为负压状态，或由负压的管道和压力通风系统围绕

表 4-2　不同保护类型及生物安全柜的选择

保 护 类 型	生物安全柜的选择
个体防护，针对第一类病原微生物，手套箱型实验室	Ⅲ级生物安全柜
个体防护，针对第一类病原微生物，防护服型实验室	Ⅰ级、Ⅱ级生物安全柜
实验对象保护	Ⅱ级生物安全柜，柜内气流是层流的Ⅲ级生物安全柜
微量挥发性放射性核素 / 化学品的防护	Ⅱ级 B1 型生物安全柜，外排风式Ⅱ级 A2 型生物安全柜（必须连接功能合适的排气罩）
挥发性放射性核素 / 化学品的防护	Ⅰ级、Ⅱ级 B2 型、Ⅲ级生物安全柜

的差异，包括从前面的开口吸入空气的速度、在工作台面上再循环空气的量以及从安全柜中排出空气的量、安全柜的排风系统（是通过专门的排风系统还是通过建筑物的排风系统，是排到房间内还是排到建筑物的外面）以及压力设置（安全柜是负压状态下的生物学污染管道和压力通风系统，还是由负压管道和压力通风系统所包围的生物学污染管道和压力通风系统）。

3. Ⅲ级生物安全柜　Ⅲ级生物安全柜用于操作危险度 4 级的实验材料，可以提供最好的个体防护（图 4-4）。Ⅲ级生物安全柜的所有接口都是“密封的”，其送风经 HEPA 过滤，排风则经过两个 HEPA 过滤器。Ⅲ级生物安全柜由一个外置的专门的排风系统来控制气流，使安全柜内部始终处于负压状态（大约 124.5Pa）。只有通过连接在安全柜上的结实的橡胶手套，手才能伸到工作台面。Ⅲ级生物安全柜应该配备一个可以灭菌的、装有 HEPA 过滤排风装置的传递箱。Ⅲ级生物安全柜可以与一个双开门的高压灭菌器相连接，并用它来清除进出安全柜的所有物品的污染。Ⅲ级生物安全柜适用于三级和四级生物安全水平的实验室。

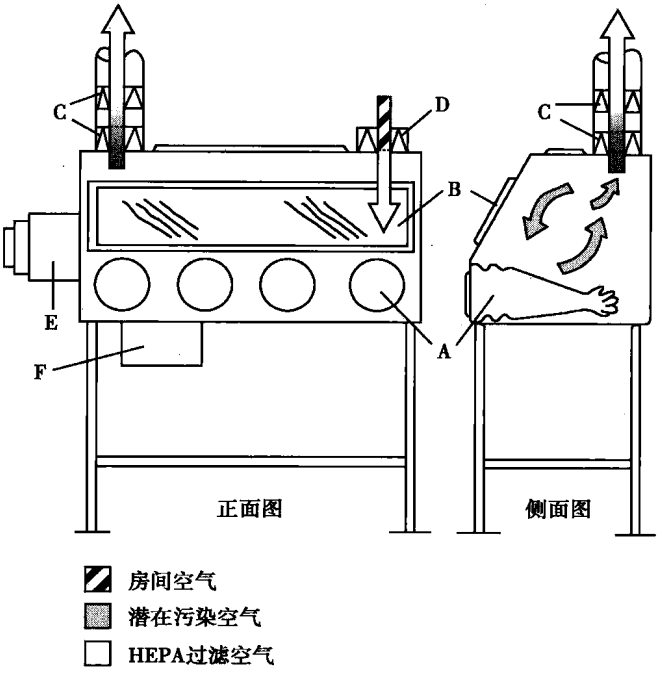


图 4-4　Ⅲ级生物安全柜（手套箱）示意图

二、超净工作台

超净工作台与生物安全柜无论是在工作原理上还是在实际的用途方面都有本质的区别，这两种设备工作时的气流模式截然不同，超净工作台的气流是由外部经 HEPA 过滤后进入操作区，通过操作区后由超净工作台前侧开口区流向操作者一侧进入实验室。生物安全柜除了能保护实验材料免受污染外，还可保护操作人员及环境；而超净工作台只能保护实验材料，不能保护操作人员及环境。如果将超净工作台代替生物安全柜进行有感染性的实验材料操作将会造成致命伤害。超净工作台只适于无毒、无味、无刺激性挥发气体以及

无感染性的实验材料操作。

三、通风柜

实验操作时往往会产生各种有害气体、臭气、湿气以及易燃、易爆、腐蚀性物质，为了保护使用者的安全，防止实验中的污染物质向实验室扩散，在污染源附近要使用排风设备，保障实验室操作员免受危险化学制剂危害。通风柜可有效遏制毒性、刺激性或者易燃材料的安全设备，尤其是当试验过程中出现操作失误，蒸气和灰尘从使用器皿中大量泄出时，通风柜可起到后备安全保障作用。

四、消毒设施及用品

临床实验室生物安全防护工作常用的消毒方式有三种，即化学消毒、高压消毒和焚烧。具体工作中应根据具体情况来选择不同的消毒方式。

(一) 化学消毒

许多化学品可以用作消毒剂，由于其数量与种类还在不断增加，因此，要根据具体的用途认真选择。许多化学品在较高温度时其杀菌效果更快也更好。但同时，较高的温度能够加速其挥发和降解。因此在夏季或热带地区，由于室温较高，可能缩短化学杀菌剂的有效期，在使用和储存这些化学品时要特别注意。许多消毒剂对人或环境有害，应当按生产商的说明小心地进行选择、贮存、操作、使用和废弃。为了个人的安全，建议在稀释化学杀菌剂时戴手套、围裙和保护眼睛的器具。消毒剂的作用时间因具体的品种和生产商而不同。因此，所有消毒剂使用的推荐意见均必须遵守生产商的说明。实验室应提供消毒剂的配制方法，明确有效消毒浓度及配制日期和有效期，确保相关人员知晓。消毒剂的配制及使用均应有记录，记录应得到妥善保管。

(二) 高压消毒

压力饱和蒸汽灭菌(高压灭菌)是对实验材料进行灭菌的最有效和最可靠的方法之一。对于大多数目的，下列组合可以确保正确装载的高压灭菌器的灭菌效果：

1. 不同种类的高压灭菌器

(1) 重力置换式(下排气式)高压灭菌器：蒸汽在压力作用下进入灭菌器，由上而下置换较重的空气并通过灭菌器的排气阀(装有 HEPA 过滤器)排出。

(2) 预真空式高压灭菌器：这样的灭菌器可以在蒸汽进入前使空气从灭菌器排出。气体通过一个装有 HEPA 过滤器的排气阀排出。在灭菌结束时，蒸汽自动排出。这种高压灭菌可以在 134℃下进行，因此灭菌周期可以缩短至 3 分钟。预真空式高压灭菌器对于多孔性物品的灭菌很理想，但由于要抽真空而不能用于液体的高压灭菌。

(3) 燃料加热压力锅式高压灭菌器：只有在没有重力置换式高压灭菌器的情况下才使用这一种灭菌器。从其顶部装载物品，通过燃气、电力或其他燃料来加热。通过加热容器底部的水来产生蒸汽，由下而上置换空气并经排气孔排出。当所有的空气排出后，关闭排气孔的阀门，缓慢加热使压力和温度上升到安全阀预置的水平。此时记为灭菌开始时间。灭菌结束后停止加热，让温度下降到 80℃以下再打开盖子。

2. 高压灭菌器使用注意事项

(1) 应由受过良好培训的人员负责高压灭菌器的操作和日常维护。

(2) 预防性的维护程序应包括：由有资质人员定期检查灭菌器柜腔、门的密封性以及所

有的仪表和控制器。

(3) 应使用饱和蒸汽，并且其中不含腐蚀性抑制剂或其他化学品，这些物质可能污染正在灭菌的物品。

(4) 所有要高压灭菌的物品都应放在空气能够排出并具有良好热渗透性的容器中；灭菌器柜腔装载要松散，以便蒸汽可以均匀作用于装载物。

(5) 当灭菌器内部加压时，互锁安全装置可以防止门被打开，而没有互锁装置的高压灭菌器，应当关闭主蒸汽阀并待温度下降到80℃以下时再打开门。

(6) 当高压灭菌液体时，由于取出液体时可能因过热而沸腾，故应采用慢排式设置。

(7) 即使温度下降到80℃以下，操作者打开门时也应当戴适当的手套和面罩来进行防护。

(8) 在进行高压灭菌效果的常规监测中，生物指示剂或热电偶计应置于每件高压灭菌物品的中心。最好在“最大”装载时用热偶计和记录仪进行定时监测，以确定灭菌程序是否恰当。

(9) 灭菌器的排水过滤器(如果有)应当每天拆下清洗。

(10) 应当注意保证高压灭菌器的安全阀没有被高压灭菌物品中的纸等堵塞。

(11) 高压灭菌操作应有严格的记录，高压灭菌效果的监测结果一定及时观察并记录，如发现异常情况立即报告安全负责人。应妥善保存记录。

(三) 焚烧

在临床实验室生物安全防护工作中，焚烧环节一般由其他部门完成，也是医疗废弃物消毒的终末环节。在处理那些经过或事先未经清除污染的动物尸体以及解剖组织或其他实验室废弃物时，焚烧是一种有效的方法。许多焚烧炉，尤其是那些只有单个焚烧室的，不能满足处理感染性物质、动物尸体和塑料制品的要求。这些材料可能不能完全销毁，微生物、有毒化学品和烟尘还可能通过烟囱排放而污染大气。但也有许多结构令人满意的焚烧室。理想的是一级焚烧室的温度至少应达到800℃，二级焚烧室的温度至少应达到1000℃。需要焚烧的材料(即使事先已清除污染)应当用袋子运送到焚烧室，最好使用塑料袋。负责焚烧的工作人员应当接受关于如何装载和控制温度等的正确指导。还需要注明的是，焚烧炉的操作是否有效主要取决于对需要处理的废弃物中物品的正确混放。人们已经关注到现有的或计划制造中的焚烧炉可能对环境造成的负面影响，并正努力使焚烧炉对环境的影响更小，也更节约能源。

五、安全防护用具

安全防护用具是避免操作人员暴露于气溶胶、喷溅物以及意外接种等危险的一个屏障。可根据所进行工作的性质来选择防护用具。在实验室中工作时，必须穿着防护服。在离开实验室前，要脱下防护服并洗手。

(一) 实验服

实验服包括一般操作服、隔离衣、连体衣和围裙等。一般操作服应该能完全扣住。长袖、背面开口的隔离衣、连体衣的防护效果比一般操作服好，因此更适用于在微生物学实验室以及生物安全柜中的操作。在针对化学溶液、血液或培养液等物质可能的溢出提供进一步防护时，应该在实验服或隔离衣外面穿上围裙。实验服或围裙不得穿离实验室区域。

(二) 护目镜和面罩

要根据所进行的操作来选择相应的防护用品,从而避免因实验物品飞溅对眼睛和面部造成的危害。护目镜应该戴在常规视力矫正眼镜或角膜接触镜(它们对生物学危害没有保护作用)的外面来对飞溅和撞击提供保护。面罩(面具)采用防碎塑料制成,形状与脸形相配,通过头带或帽子佩戴。护目镜、安全眼镜或面罩均不得戴离实验室区域。

(三) 手套

当进行实验室操作时,手可能被污染,也容易受到"锐器"伤害。在进行实验室一般性操作,以及在处理感染性物质、血液和体液时,应使用一次性手术用手套。在操作完感染性物质、结束生物安全柜中工作以及离开实验室之前,均应该摘除手套并彻底洗手。用过的一次性手套应该与实验室的感染性废弃物一起丢弃。个别人员在戴乳胶手套,尤其是那些添加了粉末的手套时,可发生皮炎及速发型超敏反应等变态反应,应该配备不引起皮炎的乳胶手套。在进行尸体解剖等可能接触尖锐器械的情况下,应该戴不锈钢网孔手套。但这样的手套只能防止切割损伤,而不能防止针刺损伤。手套不得戴离实验室区域。

(四) 鞋

鞋应舒适,鞋底应防滑。推荐使用皮制或合成材料的不渗液体的鞋类。在从事可能出现液体材料漏出的工作时可穿一次性防水鞋套。在实验室的特殊区域(例如有防静电要求的区域)或三级、四级生物安全防护实验室要求使用专用鞋(例如一次性或橡胶靴子)。

第三节 安全操作规范

一、安全管理制度

安全管理制度至少包含以下内容:首先明确安全管理的目标,然后根据实验室的具体情况明确安全管理的范围及内容,针对每项内容均要求制定标准操作程序,并要求符合国家及行业法规及规定。要求建立相应的紧急预案。明确实验室安全责任人、安全负责人和安全监督员,并成立实验室安全管理小组。明确以上人员岗位职责,明确安全管理小组组成人员及职能。通过评估确定防护级别,要求配备必要的防护设备及用品,明确安全工作流程。确定安全培训的范围及培训内容,规定安全培训周期,明确要求考试合格者方可上岗。明确各类相关的安全模拟演练的内容及周期。明确实验室安全检查与自查的方式,明确实验室安全通报或交流的方式。要求定期召开安全管理总结会,对正在运行的安全制度、安全流程以及安全操作程序存在的问题进行整改,修订相关文件,并及时组织新文件的培训。要求安全管理工作应持续改进,记录完整并妥善保存。

二、安全操作规程

应根据实验对象、生物危害程度评估、实验内容、设施与设备特点具体制定相应的标准操作程序。实验室的标准操作程序应包括对涉及的任何危险以及如何在风险最小的情况下开展工作的详细作业指导书。负责工作区活动的管理责任人每年应对这些程序至少评审和更新一次。对于重要的安全文件,除了需进行文件的年审外,还应对该文件的有效性进行合理评估。安全操作规程应至少包括以下方面:

1. 员工的健康监护。

2. 实施危害评估，记录结果及采取措施的安排。
3. 化学品和其他危险物品的确认(包括适当的标识要求)、安全存放与处置及监控程序。
4. 操作有害材料的安全行为的程序。
5. 防止高风险和污染材料失窃的程序。
6. 确认培训需求和教材的方法。
7. 获得、维持和分发实验室所有使用材料之安全数据单(MSDS)的程序。
8. 实验室设备安全去污染和维护的程序。
9. 紧急程序，包括漏出处理程序。
10. 事件记录、报告及调查。
11. 废弃物处理和处置。
12. 紧急疏散程序。该程序中要兼顾到残障人士的紧急疏散方法。
13. 人体工程学评估程序。

三、安全培训

实验室负责人应保证对实验室所有相关人员包括运输和清洁员工等工作人员安全培训计划的实施。培训应强调安全工作行为。应有明确的培训计划，培训计划应包括对新员工的培训以及对有经验员工的周期性再培训。应要求员工在某一领域工作前阅读适用的安全手册。员工应书面确认其已接受适当的培训，阅读并理解了安全手册，包括其执行日期。

安全培训计划内容至少还应包括消防和预备状态、化学和放射安全、生物危险和传染预防。课程内容应按照员工岗位的实际情况制定，应适当考虑怀孕、免疫缺陷和身体残障情况。

实验室应保证全体人员接受过急救培训。应提供相应防护用品及程序以减少潜在传染性材料、化学品或有害物质的危害。还应有应急预案，必要时，还应配备与实验室内可能遇到的危险有关的紧急医学处理措施和急救箱，并附有救治指南。

第四节 废弃物处理

废弃物是指将要丢弃的所有物品。医疗废弃物是指医疗卫生机构在医疗、预防、保健以及其他相关活动中产生的具有直接或者间接感染性、毒性以及其他危害性的废物。对于临床实验室而言，废弃物可分为化学性废弃物、感染性废弃物以及放射性废弃物。实验室废弃物处置的管理应符合国家、地区或地方的相关要求。在实验室内，废弃物最终的处理方式与其污染被清除的情况是紧密相关的。废弃物处理的首要原则是所有感染性材料必须在实验室内清除污染，一般采用化学消毒和高压消毒等方式。所有不再需要的样本、培养物和其他生物性材料应弃置于专门设计的、专用的和有标记的用于处置危险废弃物的容器内，生物废弃物容器的充满量不能超过其设计容量。锐器(包括针头、小刀、金属和玻璃等)应直接弃置于锐器收集容器内，不得对废弃针头等锐器进行折弯、折断、回帽等处理。实验室管理层应确保由经过适当培训的人员使用适当的个人防护装备和设备处理危险废弃物。不允许积存垃圾和实验室废弃物，已装满的容器应定期运走。在去污染或最终处置之前，应存放在指定的安全地方，通常在实验室区的污物间。所有弃置的实验室生物样本、培养

物和被污染的废弃物在从实验室中取走之前，应使其达到生物学安全。实验室废弃物应置于适当的密封且防漏容器中安全运出实验室。

有害气体、气溶胶、污水、废液（包括放射性废液）应经适当的无害化处理后排放，应符合国家相关的要求。动物尸体和组织的处置和焚化应符合国家相关的要求。以上所有废弃物容器的颜色和危害标识均应符合通用标准。废弃物的清运及交接均应严格的记录，记录应妥善保存。

实验室最好能够根据本实验室的实际情况，拟定减少医疗废弃物计划，使实验室能够合理减少医疗废弃物的生成数量。拟定减少水银使用计划，在保证实验室安全的同时，更好地保护周围环境。

第五节 化学品、火、电、辐射等安全

一、化学品使用安全

按照目前我国已公布的法规、标准，如《危险货物分类和品名编号》（GB6944-86）、《危险货物品名表》（GB12268-90）、《常用危险化学品分类及标志》（GB13690-92）等将危险化学品分为八大类，第一类为爆炸品；第二类为压缩气体和液化气体；第三类为易燃液体；第四类为易燃固体；第五类为氧化剂和有机过氧化物；第六类为毒害品；第七类为放射性物品；第八类为腐蚀品。在实验室中，对化学危险物品的存放、使用及处置的规定和程序均应符合安全要求。化学危险物品必须储存在专用储存室（柜）内，并设专人管理。应按照相关标准在每个储存容器上标明每个产品的危害性质和风险性，还应在正使用材料的容器上清楚标明“使用中”。使用化学危险物品的实验室必须遵守各项安全生产制度和操作规程，严格用火管理制度。使用化学危险物品时，必须有安全防护措施和用具；盛装化学危险物品的容器，在使用前后，必须进行检查，消除隐患，防止火灾、爆炸、中毒等事故发生。使用化学危险物品的实验室必须按照环境保护法的规定，应当采取安全措施，妥善处理废水、废气、废渣。销毁、处理有燃烧、爆炸、中毒和其他危险的废弃化学危险物品。储存化学危险物品，应当符合下列要求：化学危险物品应当分类分项存放，不得超量储存；遇火、遇潮容易燃烧、爆炸或产生有毒气体的化学危险物品，不得在露天、潮湿、漏雨和低洼容易积水的地点存放；受阳光照射容易燃烧、爆炸或产生有毒气体的化学危险物品和桶装、罐装等易燃液体、气体应当在阴凉通风地点存放；化学性质或防护、灭火方法相互抵触的化学危险物品，不得在同一储存室内存放。化学危险物品购入后，必须进行检查登记，在储存期间应当定期检查。储存化学危险物品的区域严禁吸烟和使用明火。对实验室内所用的每种化学制品的废弃和安全处置应有明确的书面程序，应包括对相关法规的充分及详细说明，以保证完全符合其要求，使这些物质安全及合法地脱离实验室控制。

实验室应有完整的化学卫生计划，该计划应包括本实验室在实验过程中涉及的每种化学品的保存、转运、使用及处理的具体操作程序及注意事项，有针对每种化学品操作过程中的个体防护要求和撒溢后的处置方法。该计划也应包括 MSDS 清单等内容。该计划应每年进行有效性评估。

实验室在不影响化学品纯度的条件下，尽量不使用玻璃容器存储易燃、易挥发化学品。各类化学品应分类使用专用化学品柜保存。如酸碱应分别存储、放置在接近地面且远离水

源处保存。如有可燃性气缸，应将气缸固定，并单独放置于通风良好的房间，气缸的存储数目应限制，同时防火门应能够防火 2 小时以上。

二、消防安全

除了重视化学品危害以外，火的危害也不容忽视。建在病房区的临床实验室，应采用防火建筑。根据实验室存在的火险因素决定建筑要求。根据存放易燃液体量采用相应的防火墙和防火门。在每个房间、走廊以及过道中应设置显著的火警标志、说明以及紧急通道标志。实验室应安装自动烟雾监测器和警报系统。每个检测和报警装置都与总警报系统连接。实验室的任何地方，包括储藏室、盥洗室和暗室都应能听到警报系统的报警。消防器材应放置在靠近实验室的门边以及走廊和过道的适当位置。这些器材应包括软管、桶（用于装水和沙子）以及灭火器。灭火器要定期进行检查和维护，使其维持在有效期内。最好由消防专业人员协助对实验室人员进行定期消防培训。实验室应定期组织进行消防演练。消防演练建议每年一次，选择员工实际工作场所，进行实地演练为佳。在演练过程中，应对实验室警铃等消防设备及消防通道进行评估，保证实验室内的所有区域，如盥洗间、更衣室等处，在发生火灾时，均能听到报警铃。实验室的消防通道符合消防法的相关规定，畅通无障碍物。实验室的每位员工都应熟知灭火设备的位置，并能熟练操作。

三、用电安全

实验室的所有电器设备和线路均必须符合国家电气安全标准和规范。在实验室电路中要配置断路器和漏电保护器。断路器不能保护人，只是用来保护线路不发生电流超负荷从而避免火灾。漏电保护器用于保护人员避免触电。实验室的所有电器均应接地，最好采用三相插头。应建立安全用电档案，定期对所有电器设备进行检查和测试，包括接地系统。电线、电源插座、插头应完整无损，并将检查结果记录在案。对所有电器设备的维修与维护只能由取得正式资格的维修人员进行。除校准仪器外，仪器不得接电维修，维修时要确保手干燥，取下所有的饰物（如手表和戒指），然后谨慎操作。为保证高压设备（如高压电泳仪等）的安全，要制定具体的详细操作规程。对于实验室的仪器设备，在初装机时、仪器设备搬离实验室大修时或怀疑存在明显安全隐患时，均应由有资质的电工进行仪器设备的接地检查。

四、电离辐射安全防护

辐射保护可使实验室及其相关人员免受电离辐射伤害。

（一）电离辐射保护原则

为了限制电离辐射对人体的有害影响，应该控制使用放射性核素，并遵守相应的国家标准。

辐射防护的管理需要遵循以下四项原则：

1. 尽可能减少辐射暴露的时间。
2. 尽可能增大与辐射源之间的距离。
3. 隔离辐射源。
4. 用非放射测量技术来取代放射性核素。

（二）电离辐射保护性措施

1. 时间　可以通过下列方法来减少放射性物质操作过程中实验暴露的时间：

（1）不使用放射性核素来进行新的技术和不熟悉的技术工作，直到操作熟练为止。

（2）操作放射性核素要从容、适时，不能急躁。

（3）确保在使用完毕后立即将所有放射源回收并储藏好。

（4）清除实验室内放射性废弃物的周期要短。

（5）在辐射区或实验室停留尽可能少的时间。

（6）进行必要的训练，以最有效地安排时间，并对与放射性材料有关的实验操作进行适当计划安排。

2. 距离　与辐射源之间的距离增大一倍，相同时间内的暴露将减少为 1/4。采用各种不同的装置和机械方法来增加操作人员与辐射源之间的距离，例如长柄的钳子、镊子、螺丝钳以及远程移液器。要注意距离的少量增加就可能造成剂量率的显著降低。

3. 屏蔽　在辐射源与实验室的操作人员或其他人员之间放置用于吸收或减弱辐射能量的防辐射屏蔽，有助于控制人员的辐射暴露。

4. 替代方法　当有其他技术可用时，不应使用放射性核素物质。如果没有替代方法，则应使用穿透力或能量最低的放射性核素。

（三）电离辐射监测

1. 操作人员应随身佩戴电离辐射监测器，定期检查受辐射的程度。

2. 定期对操作人员进行必要的体格检查。

（王清涛）

参 考 文 献

[1] 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 19489—2004 实验室生物安全通用要求，2004.

[2] 中华人民共和国国务院．病原微生物实验室生物安全管理条例，2004.

[3] 中华人民共和国国务院．医疗废物管理条例，2003.

[4] WHO. 实验室生物安全手册 .2 版，2003.

[5] 中华人民共和国卫生部 .WS 233—2002 微生物和生物医学实验室生物安全通用准则，2002.

[6] 祁国明．病原微生物实验室生物安全．北京：人民卫生出版社，2006.

第五章

六西格玛质量管理

六西格玛(6σ 或 six sigma)管理法起源于美国 20 世纪 80 年代兴起的一场质量革命,最早应用于摩托罗拉公司,取得了令人瞩目的成绩。以后逐步推广到通用电气(GE)、IBM 等一些著名跨国公司,至 20 世纪 90 年代形成一股 6σ 风暴。进入 21 世纪以后,6σ 管理法仍然是非常有影响的质量管理理念。

第一节　六西格玛的基本概念

六西格玛有两层含义:一层是基于统计角度,另一层是基于管理角度。

σ 是一个希腊字母,在数理统计中表示“标准差”,是用来表征任意一组数据或过程输出结果的离散程度的指标,是一种评估产品和生产过程特性波动大小的统计量,如图 5-1 所示。由于 σ 的大小可以反映质量水平的高低,所以六西格玛采用“σ 水平”的尺度来衡量过程绩效。图上的 LSL 和 USL 分别为下规范限和上规范限。

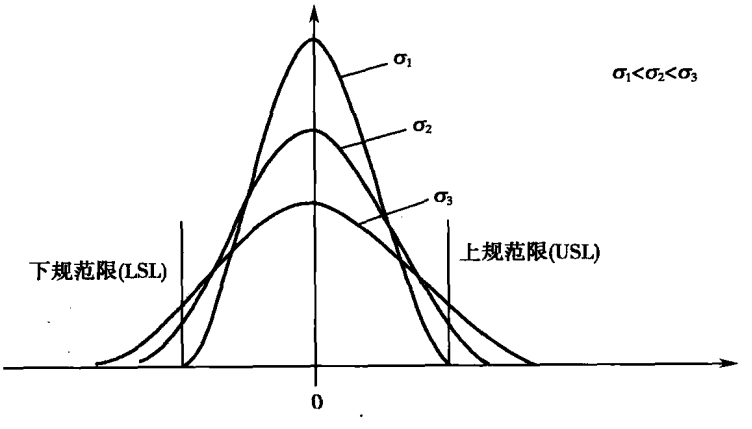


图 5-1　不同西格玛水平的统计含义

σ 质量水平则是将过程输出的平均值、标准差与顾客要求的目标值(target value)、规范限(specification limit)联系起来进行比较,是对过程满足顾客要求能力的一种度量。σ 水平越高,过程满足顾客要求的能力就越强;σ 水平越低,过程满足顾客要求的能力就越低。六西格玛管理法中提到的 6σ 代表的是质量水平,6σ 质量水平意味着 100 万次机会中有 3.4 个缺陷的可能。

图 5-2 为过程无漂移即实际分布中心与规格中心重合时产品特征分布图。其中 P_L 为低于下规范限(LSL)的概率;P_U 为高于上规范限(USL)的概率;μ 为正态分布的中心值;M 为规范中心;σ 为标准差,ppm 为百万分之一。表 5-1 显示了 σ 水平与合格率及缺陷数之间的关系(无漂移)。

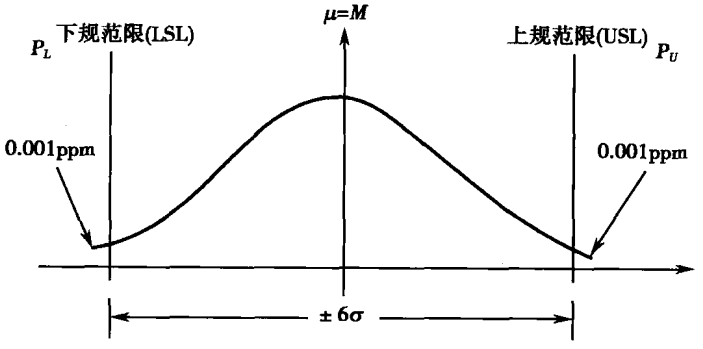


图 5-2 产品特征正态分布图(无漂移)

表 5-1 σ 水平与合格率及缺陷数之间的关系(无漂移)

σ 水平	合格率(%)	ppm 缺陷数	σ 水平	合格率(%)	ppm 缺陷数
1	68.27	317 300	4	99.9937	63
2	95.45	45 500	5	99.999943	0.57
3	99.73	2700	6	99.99999983	0.0018

实际上过程输出质量特性的分布中心与规范中心重合的可能性是很小的,而且只能维持很短一段时间,在这种状况下计算出的过程能力为短期过程能力。在生产中,即便是最佳的过程随着时间的推移也会存在波动——漂移,长期的质量水平就得将各种短期的情况综合起来考虑。因此,在计算过程长期运行中出现缺陷概率时,一般考虑将上述正态分布的中心向左或向右偏移 1.5σ,如图 5-3 所示。表 5-2 显示了 σ 水平与合格率及缺陷数之间的关系(中心偏移 ±1.5σ)。

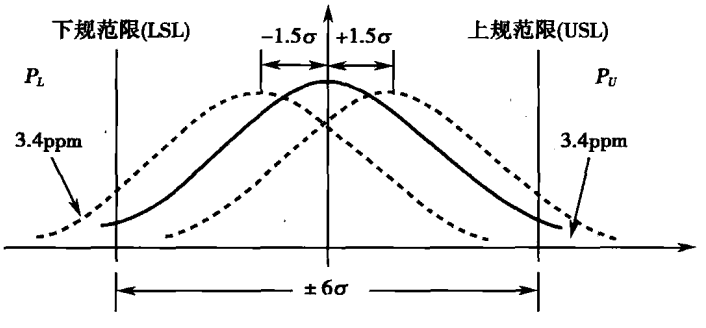


图 5-3 过程有 ±1.5σ 偏移时产品特征正态分布图

表 5-2 σ 水平与合格率及缺陷数之间的关系(中心偏移 1.5σ)

σ 水平	合格率(%)	ppm 缺陷数	σ 水平	合格率(%)	ppm 缺陷数
1	30.23	697 700	4	99.3790	6210
2	69.13	308 700	5	99.97670	233
3	93.32	66 810	6	99.999660	3.4

因此，通常所说的六西格玛质量水平代表 3.4ppm 的缺陷率，是考虑了分布中心相对规范中心偏移 ±1.5σ 后的情况，是过程在长期运行中出现缺陷的概率。

既然 99% 的合格率看上去已经很高了，企业和临床实验室检测过程为什么还要追求六西格玛质量？表 5-3 说明了 99% 的合格率是远远不够的。临床检验实验室追求六西格玛质量水平，表示临床检测的合格率可达到 99.999660%。

表 5-3 不同质量水平的比较分析

99%(3.8σ)	99.999660%(6σ)
每小时丢失 2 万件邮件	每小时丢失 7 件邮件
每天有 15 分钟有不安全自来水	每 7 个月有 1 分钟不安全自来水
每星期有 5000 例不成功的外科手术	每星期有 1.7 例不成功的外科手术
在一些主要机场每天有 2 个航班不能降落	在一些主要机场每 5 年有 1 次航班不能降落
每月有 7 个小时停电	每 34 年有 1 个小时停电

注：上述数据以美国为基线

第二节 六西格玛的实施模式

经过近 20 年的高速发展，六西格玛渐渐形成了一套行之有效的解决问题和提高企业绩效的系统的方法论，也形成了更深入人心、层次更高的以顾客为中心的蓬勃发展、永无止境的企业文化。它个性化的具体实施模式，基本上可以分为两大类。

一、六西格玛改进的模式——DMAIC

前面讲到，六西格玛自 20 世纪 80 年代诞生于摩托罗拉以来，经过 20 多年的发展，现在已经演变为一套行之有效的解决问题和提高企业绩效的系统的方法论。其具体实施模式为 DMAIC。DMAIC 代表了六西格玛改进活动的五个阶段：界定阶段(define)，测量阶段(measurement)，分析阶段(analysis)，改进阶段(improvement)，控制阶段(control)。

DMAIC 是一个逻辑严密的循环过程，它是在总结了全面质量管理几十年来的发展及实践经验的基础上产生的。

DMAIC 过程共分五个阶段实施，每个阶段的工作内容如下：

1. 界定阶段 确认顾客的关键需求并识别需要改进的产品或流程，决定要进行测量、分析、改进和控制的关键质量特性，将改进项目界定在合理的范围内。

2. 测量阶段 通过对现有过程的测量和评估，制定期望达到的目标及业绩衡量标准，识别影响过程输出 y 的输入 Xs，并验证测量系统的有效性。

3. 分析阶段 通过数据分析确定影响输出 y 的关键 Xs，即确定过程的关键影响因素。

4. 改进阶段 寻找最优改进方案，优化过程输出 y 并消除或减小关键 Xs 的影响，使过程的缺陷或变异降至最低。

5. 控制阶段 将改进成果进行固化，通过修订文件等方法使成功经验制度化。通过有效的监测方法，维持过程改进的成果并寻求进一步提高改进效果的持续改进方法。

国内有学者利用此模式用于分析前的质量控制。

二、六西格玛设计的模式

与六西格玛改进的 DMAIC 流程相似，六西格玛设计也有自己的流程，但是到目前为止还没有形成完全统一的模式，比较典型的有 DMADV（define 界定—measure 测量—analyze 分析—design 设计—verify 验证）和 IDDOV（identify 识别—define 界定—develop 研制—optimize 优化—verify 验证）等模式。下面以 DMADV 流程为主线介绍每个阶段的工作内容。

1. 界定阶段　通过项目团队章程，创建项目计划，确定顾客需求，并根据顾客需求说明产品要求和目标，同时明确整个项目开展中所需的资源和受限条件。

2. 测量阶段　确认采用何种方法获知顾客的需求，并将它们列入“顾客的声音”（VOC）清单中，将顾客的声音转化为实际的要求，确认关键质量特性（CTQ）的衡量方法。

3. 分析阶段　利用创造性的方法确定可行的概念，使用符合逻辑的、客观的方法来评估可选的方案，确认并消除产品或服务失效的潜在可能。

4. 设计阶段　落实具体的产品研制规划，尽量减少产品或流程的差异性（稳健性优化），调整输出信息，使其达到可测量的指标。

5. 验证阶段　验证生产过程的能力，进行试生产，建立、测试并固化原型。

第三节　六西格玛在临床检验中的应用

一、临床检验过程中的 σ 质量水平

Nevalainen 等学者首次发表了六西格玛质量管理在检验医学中的应用，其研究阐明了使用结果测量描述实验室相关过程的性能，分析了三个特定实验室数据以及 300~500 家实验室参加美国病理学家协会质量探索（Q-Probe）计划性能汇总结果。原文章提供了样本大小及缺陷或误差的数量，可将其转换为误差的百分数和每百万中的缺陷数。在表 5-4 中列出从 Q-Probe 数据代表性的质量指征的每百万的缺陷数及转换的 σ 质量水平。

表 5-4　Q-Probe 质量指征及相应的误差百分数、每百万中的缺陷数及 1.5*S* 偏移时 σ 质量水平

Q-Probe 质量指征	误差百分数（%）	每百万中的缺陷数	1.5*S* 偏移时 σ 质量水平
申请试验的准确度	1.8	18 000	3.60
双份重复试验的申请	1.52	15 200	3.65
袖带标识误差（没有系紧）	0.65	6500	4.00
治疗药物监测时间上的误差	24.4	244 000	2.20
血液学标本的可接受性	0.38	3800	4.15
化学标本的可接受性	0.30	3000	4.25
外科病理标本的采集	3.4	34 000	3.30
细胞学标本的适当性	7.32	73 700	2.95
实验室能力验证（室间质量评价）	0.9	9000	3.85
外科病理切片诊断的不一致	1.7	17 000	3.60
PAP 涂片复查的假阴性	2.4	24 000	3.45
结果报告误差	0.0477	477	4.80

表 5-4 显示了分析前、分析中、分析后过程不同的指标，使用结果测量的方法实际上可应用于任何过程。这些过程有几种情况观察的误差发生率在 0.3%~3.0%，将其转换后为典型 3σ 到 4σ 水平。即使是由能力验证数据估计的分析性能，也只在 3.85σ 水平。最佳的过程是“结果报告误差”，其 σ 质量水平为 4.8。上述的所有过程中没有达到 6σ 目标的。

二、六西格玛在质量控制中的应用

从简单的公式能计算出 σ 质量水平，σ=(TEa-bias)/*S*，其中 TEa 表示允许总误差，bias 和 *S* 分别为测量程序观测的系统误差和不精密度。图 5-4 阐述了测量程序的 σ 水平计算过程，其中 TEa 为 10%，bias 为 1.0%，*S* 为 2.0%，σ 值为 4.5。

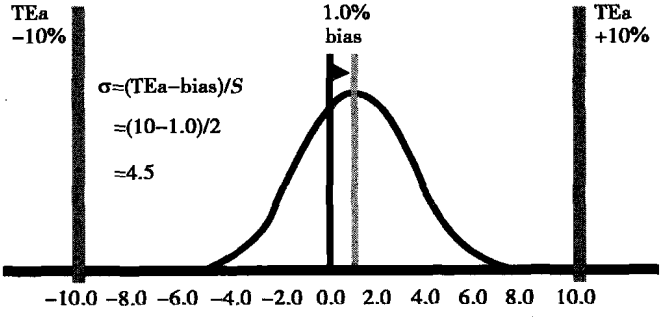


图 5-4 测量程序 σ 计算过程

1. 分析系统 本研究对 Hitachi 7170A 配套系统检测常规检测工作，进行控制方法的设计。其分析项目有甘油三酯、碱性磷酸酶、镁、尿酸、肌酐、酸性磷酸酶、葡萄糖、总蛋白、胆固醇、氯、乳酸脱氢酶、尿素、白蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、淀粉酶、钾、钠、钙。

2. 在化学分析仪质控性能基础上收集数据 《卫生部临床检验中心全国临床化学室间质量评价准则》用于规定项目的质量要求（即允许总误差 TEa）。偏倚从室间质量评价活动中计算出来。此外，变异系数（CV）从两个水平质控物的长期积累，一般为 3~5 个月累积在控的质控结果计算出来。质控物 1 和质控物 2 的变异系数相似，最差(最大)的值用来计算“最差情况”的 σ 水平值。质控物 1 和质控物 2 相差很大时，采用平均值来计算 σ 水平值。常规生化检验项目的不精密度（CV%）和偏倚（bias）及允许总误差见表 5-5。

表 5-5 分析项目的质量要求、偏倚、变异系数

分析项目	室间质量评价标准(%)	偏倚(%)	变异系数(%)
甘油三酯	25	2.0	0.9
碱性磷酸酶	30	3.8	1.2
镁	25	2.8	1.3
尿酸	17	1.2	1.1
肌酐	16	1.7	1.2
酸性磷酸酶	30	4.6	3.1
葡萄糖	10	1.9	0.9
总蛋白	10	2.6	1.4
胆固醇	10	5.8	1.3
氯	5	2.7	0.6
乳酸脱氢酶	25	10.5	2.0

续表

分析项目	室间质量评价标准(%)	偏倚(%)	变异系数(%)
尿素	9	3.6	1.3
白蛋白	10	5.6	1.5
谷丙转氨酶	20	8.9	3.9
谷草转氨酶	20	1.1	4.0
总胆红素	20	2.9	4.9
淀粉酶	30	3.1	2.8
钾	12 或 ±0.5mmol/L(取大者)	1.2	1.5
钠	2.6 或 ±4mmol/L(取大者)	2.1	1.2
钙	14 或 ±0.25mmol/L(取大者)	5.2	1.0

3. 分析项目的 σ 水平　σ 水平可使用简单的计算公式:σ=(TEa-|bias|)/CV。西格玛水平可预测分析质量,其中 TEa 代表允许总误差,bias 和 CV 分别为测量系统观测的系统误差和不精密度。

从表 5-6 可见:有 10 个项目的 σ 水平值大于 6,仅有 5 个项目的 σ 水平值小于 4。为什么会出现有的项目的 σ 水平值很高而有的项目的 σ 水平值如此之低? 当然,许多项目方法的性能,如偏倚(bias)和(或)变异系数(CV)是高的时,σ 水平值将是低的。但是,对于某些特定的项目,由于卫生部临床检验中心(NCCL)临床化学室间质量评价规定的质量要求较大,例如,甘油三酯具有如此之高的 σ 水平值的原因是由于 NCCL 规定质量要求是 25%。相反的情况,钠的 NCCL 分析质量要求非常严格,对于变异的空间就很小,甚至很小的偏倚和变异系数,其 σ 水平值是不可信的小。

表 5-6　分析项目的 σ 水平

分析项目	室间质量评价标准(%)	偏倚(%)	变异系数(%)	σ 水平值
甘油三酯	25	2.0	0.9	25.6
碱性磷酸酶	30	3.8	1.2	21.8
镁	25	2.8	1.3	17.1
尿酸	17	1.2	1.1	14.4
肌酐	16	1.7	1.2	11.1
酸性磷酸酶	30	4.6	3.1	8.2
葡萄糖	10	1.9	0.9	9.0
总蛋白	10	2.6	1.4	5.3
胆固醇	10	5.8	1.3	3.2
氯	5	2.7	0.6	3.8
乳酸脱氢酶	25	10.5	2.0	4.8
尿素	9	3.6	1.3	4.2
白蛋白	10	5.6	1.5	2.9
谷丙转氨酶	20	8.9	3.9	2.8
谷草转氨酶	20	1.1	4.0	4.7
总胆红素	20	2.9	4.9	3.5
淀粉酶	30	3.1	2.8	9.6
钾	12	1.2	1.5	7.2
钠	2.6	2.1	1.2	0.4
钙	14	5.2	1.0	8.8

4. 推荐的质量控制方法 表 5-6 的数据输入到质量控制设计软件(如本作者开发的 QC Easy),对每一试验,就可以进行自动的质控方法选择和设计。通过软件推荐如下的质控方法:

(1) 甘油三酯:室间质量评价标准为靶值 ±25%,其允许总误差为 25%。该项目参加国外室间质量评价的偏倚为 2.0%。室内质量控制两个水平质控物的近三个月累积在控数据计算的变异系数分别为 0.9% 和 0.8%。

1) σ 水平图(sigma metrics graph):图 5-5 的右边为 8 种不同的质控规则可检出临界误差。一般情况下,在 σ 水平图上,粗的垂直线将显示特定试验的 σ 水平。在本例中,方法性能如此之好,垂直线实际上已超出本图的右侧。基本上,如果有这样好的性能,任何质控方法都可以,并且加宽质控限是一个不错的思想。

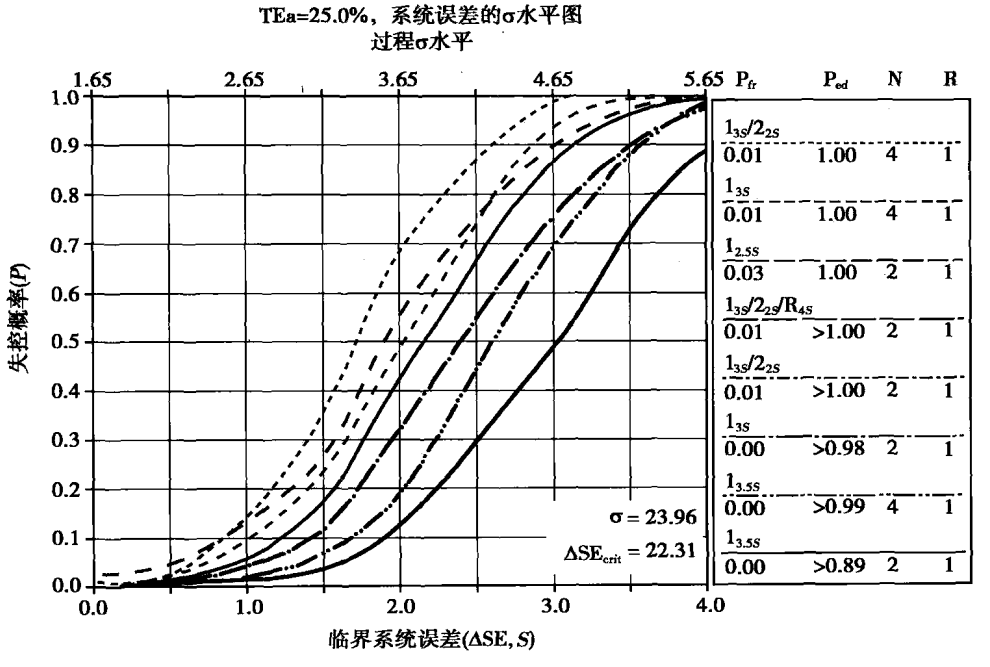


图 5-5 甘油三酯测定项目的 σ 水平图

2) 操作过程规范(OPSpecs)图:见图 5-6,本方法的操作点是很低的,再次显示出实际上右侧的任何质控规则均能提供所需要的误差检出能力。

(2) 尿素:室间质量评价质量要求为 9%,偏倚为 3.6%,变异系数为 1.3% 或 1.1%。

1) 水平图:在此我们实际看到的是临界误差图(图 5-7)。因为本方法的性能不太好,要求的质控规则更复杂(多规则)和要求更多的质控测定结果个数(N=4)。实际显示的质控规则并不能提供期望的误差检出(大约 90% 或更高),尽管有些规则相当接近,见图 5-7 的右侧。

2) 操作过程规范(OPSpecs)图:本操作过程规范图(图 5-8)实际上显示的只是 50% 的误差检出,而不是 90% 的误差检出,因为它达不到。正如图 5-7 的 σ 水平图,所有这些质控规则提供至少 50% 的误差检出,但是最好的情况是多规则,且质控结果个数为 4。

如果要达到 90% 的误差检出有什么要求? 如果需要达到 90% 或更高的误差检出,需要使用至少 8 个质控测定结果(8 个浓度水平的质控品,或 4 个浓度水平质控品重复 2 次),见图 5-9。这样可达到 90% 的误差检出,但这样严格的质量控制是不实际的。

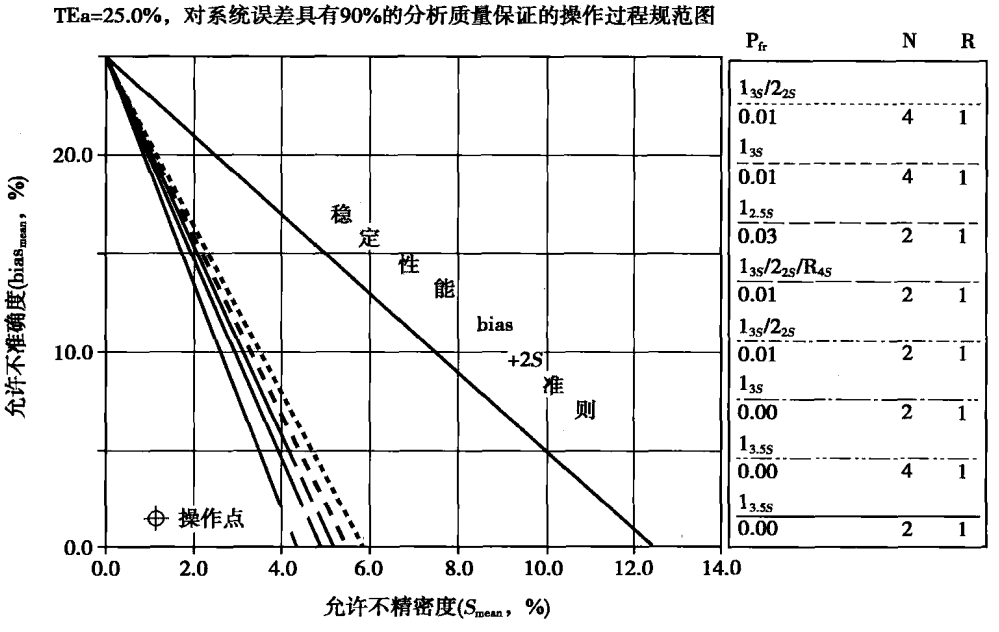


图 5-6　甘油三酯测定项目的操作过程规范图

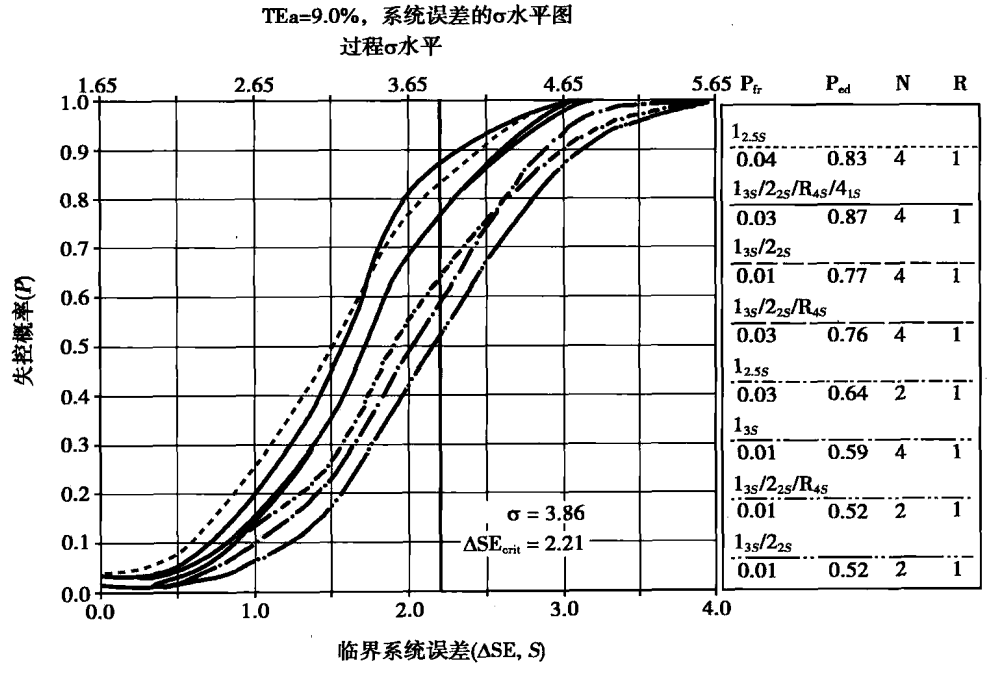


图 5-7　尿素测定项目的 σ 水平图

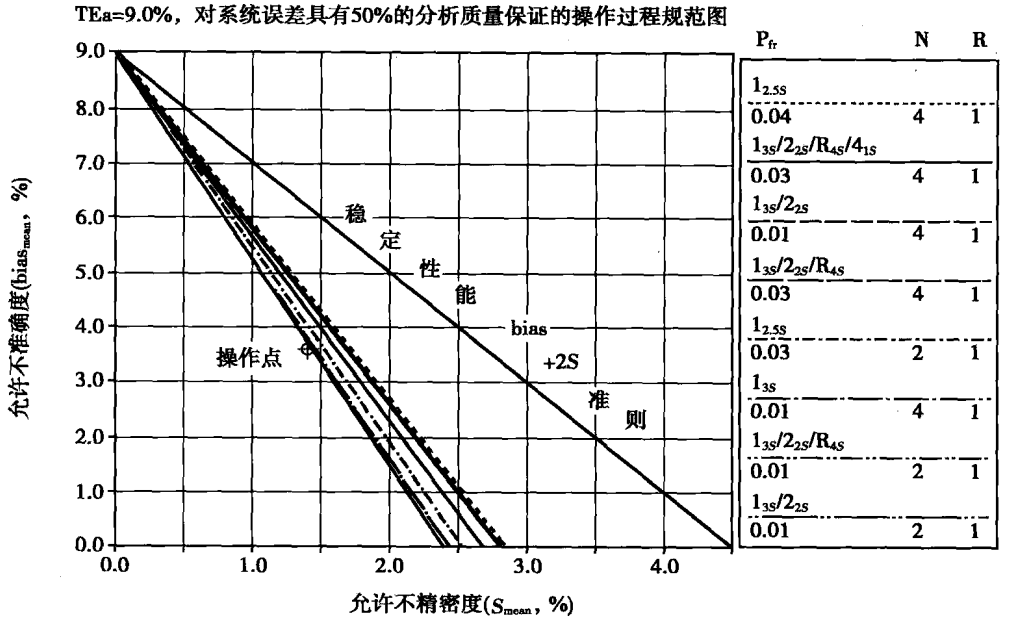


图 5-8 尿素测定项目的操作过程规范图(50% 分析质量保证)

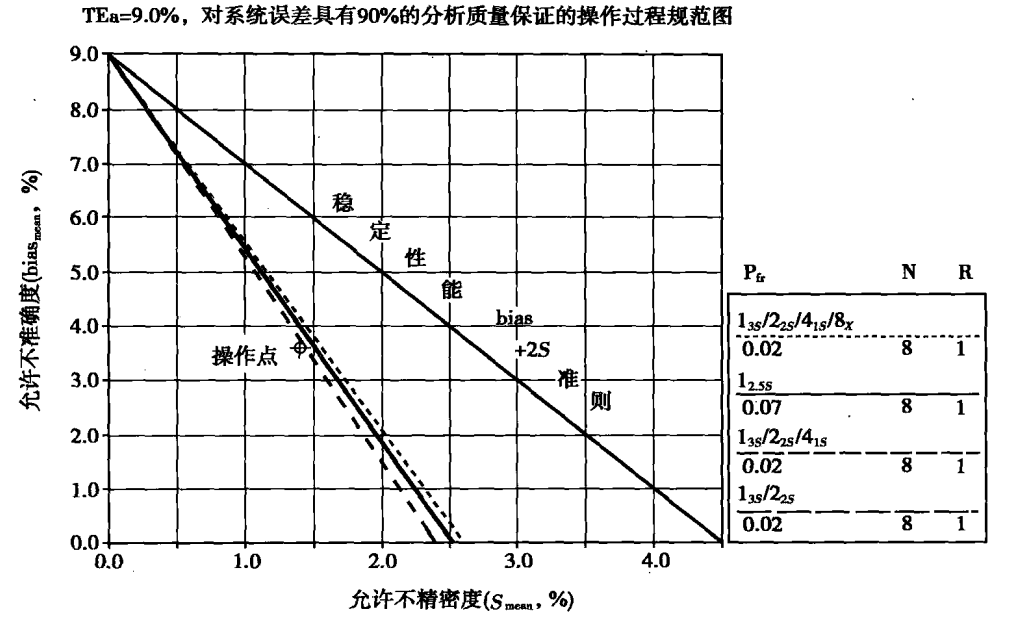


图 5-9 尿素测定项目的操作过程规范图(90% 分析质量保证)

重复上述甘油三酯和尿素测定的质控方法设计过程，对其他检测项目亦可设计出质控方法（表 5-7）。

表 5-7 分析项目的推荐的质量控制方法

分析项目	TEa（%）	偏倚（%）	变异系数（%）	σ 水平值	推荐的质控方法
甘油三酯	25	2.0	0.9	25.6	$1_{3.5S}$，N=2
碱性磷酸酶	30	3.8	1.2	21.8	$1_{3.5S}$，N=2
镁	25	2.8	1.3	17.1	$1_{3.5S}$，N=2
尿酸	17	1.2	1.1	14.4	$1_{3.5S}$，N=2
肌酐	16	1.7	1.2	11.1	$1_{3.5S}$，N=2
酸性磷酸酶	30	4.6	3.1	8.2	$1_{3.5S}$，N=2
葡萄糖	10	1.9	0.9	9.0	$1_{3.5S}$，N=2
总蛋白	10	2.6	1.4	5.3	1_{3S}，N=2
胆固醇	10	5.8	1.3	3.2	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}$，N=4，50% 分析质量保证
氯	5	2.7	0.6	3.8	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}$，N=4，50% 分析质量保证
乳酸脱氢酶	25	10.5	2.0	4.8	$1_{2.5S}$，N=2
尿素	9	3.6	1.3	4.2	$1_{2.5S}$，N=4
白蛋白	10	5.6	1.5	2.9	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/8_{\bar{X}}$，N=4，最大化的质量控制 *
谷丙转氨酶	20	8.9	3.9	2.8	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/8_{\bar{X}}$，N=4，最大化的质量控制 *
谷草转氨酶	20	1.1	4.0	4.7	$1_{2.5S}$，N=2
总胆红素	20	2.9	4.9	3.5	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}$，N=4，50% 分析质量保证
淀粉酶	30	3.1	2.8	9.6	$1_{3.5S}$，N=2
钾	12	1.2	1.5	7.2	$1_{3.5S}$，N=2
钠	2.6	2.1	1.2	0.4	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/8_{\bar{X}}$，N=4，最大化的质量控制 *
钙	14	5.2	1.0	8.8	$1_{3.5S}$，N=2

注：* 指的是使用在此的质控规则甚至不能达到 50% 的分析质量保证。建议使用能执行的最大化的质控方法，增加非统计质量控制方法，即对该项目采用其他的检测方法。N 为每批质控测定结果个数

5. 使用更实际的质控规则 关于质量控制规则的推荐是基于数学基础，当对实验室需要更实用的方法时还是可能的。要求的质控方法必须与实验室的某些疑问进行很好的协商来解决。更实际的质控方法见表 5-8。

表 5-8 根据 σ 水平可使用的实际的质控规则和质控结果个数

质控规则	分析项目
5.0σ 水平或更高：1_{3S} 规则，N=2	甘油三酯，碱性磷酸酶，镁，尿酸，肌酐，酸性磷酸酶，葡萄糖，总蛋白，淀粉酶，钾，钙
4.0σ 到 5.0σ 水平：$1_{2.5S}$ 规则，N=2	乳酸脱氢酶，尿素，谷丙转氨酶
小于 4.0σ 水平：Westgard 多规则，N=2	胆固醇，氯，白蛋白，谷草转氨酶，总胆红素，钠

由于所有这些分析项目均在同一仪器上检测，对于每一分析项目不可能检测不同的质控物个数。最大可能是只检测两个水平的质控物，这对于较高 σ 水平的分析项目是很好的，但是降低了需要 N=4 的方法的性能。然而，对于每一检测项目，质控规则的解释可以不同。另一现象就是许多市面上质控软件包不能使用 $1_{2.5S}$、$1_{3.5S}$ 质控规则。对于推荐使用 $1_{3.5S}$ 规

则的，采用 1_{3S} 将会更好些，因为后者有更严格的质控界限。

对于 σ 水平为 5 或更高的方法，质控方法的选取就很容易。对于 σ 水平性能在 4 和 5 之间的方法，在变异系数和偏倚上的很小的改进将对 σ 水平具有很大的影响。对于 σ 水平在 4.0 或更低的水平，需要花很大的精力对变异系数和偏倚进行改进。降低偏倚是第一位并且是较容易的。但是实验室也必须增加对这些检测方法的各种监测方法，而不仅仅是统计质量控制，如需要更多的仪器功能检查、校准、预防性维护等，即采用全面质量控制策略。

常规化学试验这种 σ 水平的评价显示实验室使用现代自动分析系统的情况。许多方法显示卓越的性能，且需要很少的质量控制。对于某些试验要求对质量控制规则仔细选择使得误差检出最大。仍然有些试验其误差检出不足，对这些试验需要花精力在其性能上进行改进。

最初的性能改进主要集中在降低方法的偏倚。这通常与该方法的校准物及其赋值是相关的。在操作过程规范图上通过将操作点简单地向 x 轴靠近（即 y 轴为偏倚）就可评价降低偏倚的潜在效果。

最重要的是，计算的 σ 水平显示达到或满足规定质量要求潜在的能力。在常规操作中，通过应用恰当的质量控制方法就可保证实际上可取得这种质量。

表 5-9 是对不同测定过程 σ 质量水平的室内质量控制的一些建议。

表 5-9 六西格玛和传统的质量控制的一些经验做法

性能	质量控制建议
6σ	使用 N=2，具有 3.0*S* 或 3.5*S* 控制界限。重要的是使假失控最低，这样确保避免使用 2*S* 控制界限。
5σ	使用 N=2*S*，2.5*S* 或 3.0*S* 控制界限。当高于 5σ 时优先使用 3.0*S* 控制界限，当低于 5.0σ 时优先使用 2.5*S* 控制界限。
4σ	使用 N=4，多规则或 2.5*S* 单规则。实验室也应考虑多规则具有追溯到以前批的规则来最大化误差检出。
<4σ	使用可提供的最大化的质量控制。也应最大化的预防性维护、专业化仪器和功能检查，以及采用有丰富经验的分析人员来执行这些试验。

(1) 甘油三酯：根据我国临床检验室间质量评价标准，其 TEa 为 25%，如果实验室方法的 CV 为 3.0%，偏倚为 7.0%，则 σ=(25−7)/3=6.0，表示该测量程序的性能是 6σ 水平。因此，实验室的质量控制方法应为 N=2，控制界限为 3.5*S*。

(2) 葡萄糖：根据我国临床检验室间质量评价标准，其在决定性水平 6.94mmol/L 下 TEa 为 10%，如果实验室方法的 CV 为 2.0%，偏倚为 0，则 σ =(10−0)/2.0=5.0。因此，实验室的质量控制方法为 N=2，控制界限为 2.5*S* 或 3.0*S*。

(3) 钙：根据 TEa 为 0.25mmol/L，在 2.5mmol/L 决定性水平下的 TEa 为 10%，如果实验室方法的 CV 为 2.0%，偏倚为 2.0%，则 σ=(10−2)/2=4.0。因此，实验室的质量控制方法应该是 N=4，使用 2.5*S* 单规则或多规则质量控制方法。

(4) 胆固醇：根据 5.2mmol/L 决定性水平 TEa 为 10%，如果实验室方法的 CV 为 3.0%，偏倚为 0，则 σ=(10−0)/3=3.3。因此，实验室的质量控制方法应使用 N=6 的多规则质量控制方法。

(5) 钠：根据 TEa 为 4.0mmol/L，在决定性水平 140mmol/L 下的 TEa 为 2.9%，如果实验

室方法的 CV 为 1.0%，偏倚为 0，则 σ=(2.9–0)/1=2.9。在这种情况下，实验室应使用能提供最大的质量控制批数的方法。

上述项目阐述了当执行不同的质量控制方法时实验室人员所遇到的一些困难。事实上甘油三酯容易控制，钠几乎不可能进行控制。因为许多试验通常在自动生化分析仪器上检测多个项目，大多数实验室对每一项目将检测相同的质控物个数，尽管上述描述需要不同的质量控制。在此，我们需要认识到统计质量控制只是作为全国质量控制策略的一部分。对于多项试验检测系统，你需要解决质控结果个数的问题，然后试图采用不同的质控规则来调整误差检出能力。质量控制软件具有对不同的试验提供执行不同规则的灵活性。对于较低 σ 的检测方法，需要关注的是预防性维护、仪器功能检查和其他质量检查。对分析系统的技术能力和知识对于定义和执行全面质量控制计划将是非常宝贵的。

六西格玛(6σ)是一门管理战略，通过它可以实现顾客满意度的最大化，并使引起顾客不满的缺陷最小化。解决问题是 6σ 管理的一个显著特征，它帮助减少缺陷。6σ 方法包括五个连续的步骤，即界定阶段，测量阶段，分析阶段，改进阶段，控制阶段。每一步都是执行下一步的基础。

同缺陷率一样，还有许多缺陷评估方法可以度量 6σ 质量水平。由于缺陷方法有简单、一致和可比性等特点，因此，在 6σ 团队活动中经常被采用。常用的指标有：单位产品缺陷率(defects per unit，DPU)、每次机会中出现缺陷的概率(defects per opportunity，DPO)、每百万机会缺陷数(defects per million opportunity，DPMO)。

如今在医疗领域关注的是患者安全和质量，临床实验室已更加关注质量控制和新的管理工具，如六西格玛质量管理。六西格玛是一种卓有成效的管理方法，被评定为获得和保持企业在经营上的成功并将其经营业绩最大化的综合管理体系和发展战略，是使企业获得快速增长的经营方式。同时，六西格玛也是寻求同时增加顾客满意和企业经济增长的重要战略途径。因此，它不是单纯的方法学基础，而是一种全新的管理模式。现代临床实验室的发展对我们的管理方法提出了更高的要求，要全面考虑检验成本、服务质量、创新能力、反应速度、可持续改善、品牌效益、顾客满意度等关键因素的内在联系，从而有效实施流程优化管理。

6σ 管理法是在传统质量管理基础上发展起来的，所以传统的质量管理方法和工具仍然是 6σ 管理的重要工具。6σ 管理特别强调测量的作用，强调用顾客满意的方式，用提高竞争力和追求卓越的方法测量公司的业绩。这点与我们传统的管理模式与方法是根本不同的。在“测量什么”和“怎样测量”上，6σ 管理与我们传统的做法有什么不同？在“测量什么”上，6σ 管理提供了广泛的业绩测量“视角”。我们许多企业在组织业绩的测量方面是不完善的，在我们的日常管理活动中用对产品特性或实现过程的测量往往比较明确，但对其他业绩的测量则比较含糊。6σ 管理是基于对组织业绩测量的管理，它强调按照顾客的需求和企业发展重点测量组织业绩的各个方面。在“怎样测量”上，6σ 管理提供了“追求卓越”的测量方法。传统上，我们的测量仅限于“符合性”上，对合格品来说，一般我们不再关心其符合顾客要求的程度。但正是这种测量方法忽略掉的差异，在竞争力方面带来了不可忽略的差异。6σ 管理重视符合顾客要求程度方面的差异，并通过采用揭示这些差异的测量方法，展示业绩改进的空间。

在应用六西格玛对实验室流程进行改进的过程中，我们体会到，相对于传统的质量管理方法，六西格玛的管理理念有以下优势：①以顾客需求为关注焦点，强调关注顾客的多方

面需求。在分析前流程改善中我们的出发点就很明确地界定为患者的需求，通过了解患者的需求来确定改善目标；在检测过程中，以卫生部临床检验中心室间质量评价标准为允许总误差(TEa)，作为检测过程的质量要求。②将组织作为系统来看待，而不是一些独立部门和孤立过程的简单累加。③依据数据决策，以实际调查的数据作为分析基础，在建立目标、确定关键影响因素、提出改善方案等方面才能具有更强的客观性和说服力。为了获得方法的不精密度的估计值，可使用每日室内质量控制数据。相同方法组比较数据对于估计偏倚是有用的，但是另一选择可简单地假定偏倚为0，然后当偏倚的估计变得重要时，可对其重新评价。④关注“过程管理”，在流程的各个环节追求“六西格玛”品质。在临床检验分析前、分析中和分析后过程，可针对不同的质量指标，计算出每一质量指标的误差百分数、每百万中的缺陷数及 σ 质量水平。⑤采用“上下结合”的持续改进方法，通过“群策群力”会议，让相关部门的领导及一线工作人员反复论证改善方案以达成共识，充分调动员工的积极性。⑥推动文化变革。六西格玛强调流程改善要达到顾客、管理者、工作人员三方的满意，应用六西格玛加速变革流程有助于使工作人员意识到改革的必要性和迫切性，有利于建立改革创新的组织文化氛围，也有利于提高员工的凝聚力。因此，在临床实验室领域六西格玛管理的应用具有良好潜力。

(王治国)

参 考 文 献

王治国．临床检验质量控制技术．北京：人民卫生出版社，2008.

第六章

临床实验室风险管理

第一节 概 述

通常，涉及个人、组织或政府的某些活动，可能会使这些或那些受益者的有价值的物品受到损失或毁坏的危害。由于每个受益者对于发生损害的概率和危害可能造成的损害具有不同的价值观，所以风险管理是一个非常复杂的问题。

众所公认的是，风险概念具有两个组成部分：损害发生的概率，亦即：损害发生的经常性如何；损害的后果，亦即：损害的严重性如何。

对受益者来说，对风险的可接受性，受到上述组成部分和受益者对风险感知度的影响。

由于受益者的多样性，包括医师、提供保健的组织、政府、工业部门、患者和公众成员，有关医疗器械的这些概念特别重要。

所有的受益者必须理解，医疗器械的使用必然带来某种程度的风险。影响每个受益者对风险感知度的因素包括：有关社会的社会、经济和教育背景，以及患者实际的和觉察的健康状态。对风险的觉察方式也应考虑在内，例如，由于缺乏了解而造成疏忽的人为因素或着眼于社会中的弱势群体等原因，对是否处于风险之中似乎是不知不觉的或是可以避免的。利用医疗器械从事一项临床程序的决定，要求剩余风险和程序的预期受益相平衡。这样的判断应考虑到和医疗器械有关的预期使用或预期用途、性能和风险，以及和临床程序或使用环境有关的风险和受益。只有了解患者个人健康状况或患者个人意见的有资格的医师，才能做出其中一些这样的判断。

作为受益者之一，制造商应在考虑通常可接受的技术水平的情况下，对医疗器械的安全性包括风险的可接受性做出判断，以便决定医疗器械按其预期用途或预期目的上市的大致适宜性。ISO 14971:2007《医疗器械——风险管理对医疗器械的应用》制定了一种程序，按此程序，医疗器械的制造商可以判定和医疗器械及其附件有关的危害，估计和评价与这些危害相关的风险，控制这些风险并监控这一控制的有效性。

下列的术语和定义来自国际标准化组织（ISO）的有关标准。

1. 损害（harm） 对人体健康的实际伤害或侵害，或是对财产或环境的侵害（ISO/IEC 指南 51:1999，定义 3.1）。

2. 危害（hazard） 损害的潜在源（ISO/IEC 指南 51:1999，定义 3.5）。

3. 危害处境（hazardous situation） 人员、财产或环境处于一个或多个危害之中的境遇（ISO/IEC 指南 51:1999，定义 3.6）。

4. 医疗器械(medical device) 其制造商预期为某些目的用于人类的单独或者组合使用的仪器、设备、器具、材料或者其他物品,包括应用所需要的软件;其用于人体体表及体内的作用不是用药理学、免疫学或者代谢的手段获得,但是可能有这些手段参与并起一定的辅助作用。这些目的是:①对疾病的预防、诊断、治疗、监护、缓解;②对损伤或者残疾的诊断、治疗、监护、缓解、补偿;③对解剖或者生理过程的研究、替代、调节;④妊娠控制(ISO 13485:1996,定义 3.1)。

5. 剩余风险(residual risk) 采取防护措施后余下的风险(ISO/IEC 指南 51:1999,定义 3.9)。

6. 风险(risk) 损害的发生概率与损害严重程度的结合(ISO/IEC 51:1999,定义 3.2)。

7. 风险分析(risk analysis) 系统运用可得资料,判定危害并估计风险(ISO/IEC 指南 51:1999,定义 3.10)。

8. 风险评定(risk assessment) 包括风险分析和风险评价的全部过程(ISO/IEC 指南 51:1999,定义 3.12)。

9. 风险控制(risk control) 作出决策并实施保护措施,以便降低风险或把风险维持在规定水平的过程。

10. 风险评价(risk evaluation) 在风险分析的基础上,根据给定的现行社会价值观,对风险是否达到可接受水平的判断(以 ISO/IEC 指南 51:1999,定义 3.11 和 3.7 为基础)。

11. 风险管理(risk management) 用于风险分析、评价和控制工作的管理方针、程序及其实践的系统运用。

12. 风险管理文档(risk management file) 由风险管理过程产生的无须相连接的一组记录和其他文件。

13. 安全性(safety) 免除不可接受的风险(ISO/IEC 指南 51:1999,定义 3.1)。

14. 严重度(severity) 危害可能后果的度量。

第二节 医疗器械行业的风险管理

在 ISO 14971 中描述了医疗器械生产厂家的风险管理过程。图 6-1 所示的为其逐步过程。主要要素的简要描述将揭示其在临床实验室的实用性。

一、危害分析

风险管理过程开始于基于医疗器械预期用途已知的和可预见危害的系统的识别。这不仅包括医疗用途要求的分析性能,而且包括与设备或其结果相关的任何可预见使用的误差。任何未能满足明确的和不言而喻的要求也应作为潜在危害的评估内容。

对于实验室方法,对患者主要的危害是不正确的结果,在医生手中的这些不正确的结果可能导致危险的错误诊断或治疗决策。另一危害可能是延误了危急值结果的报告,这样可能导致耽搁了治疗。

二、风险分析

几种可能的风险模型可应用于体外诊断医疗器械,其中之一如图 6-2 所示,描绘了一系列事件,开始于制造商的质量体系失败导致有缺陷的设备。在这一实例中,实验室使用设

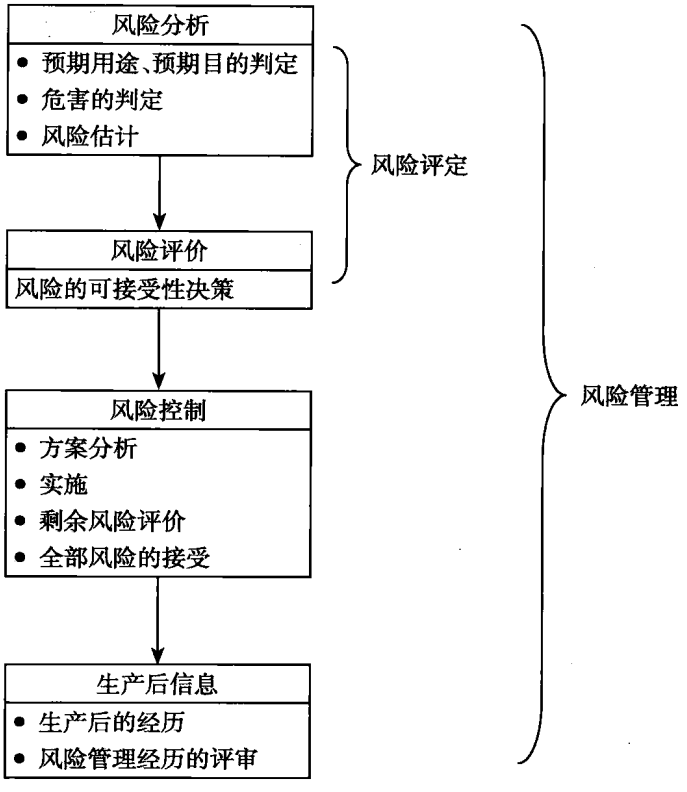


图 6-1　风险管理过程示意图

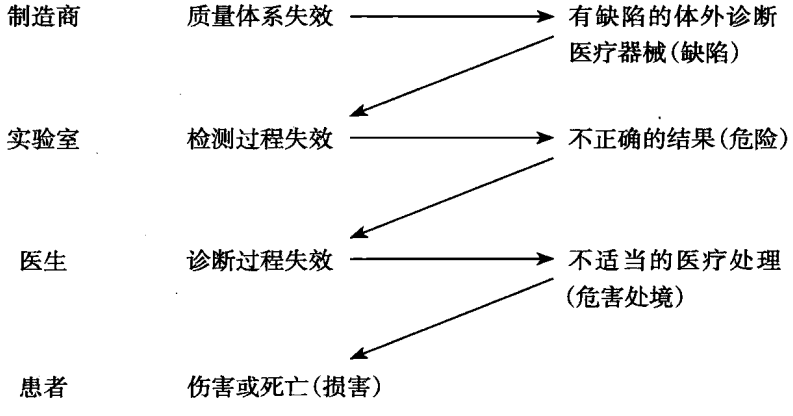


图 6-2　体外诊断风险模型

备产生不正确的结果，并将其报告给医生，其依赖于它并产生错误的诊断。这就导致患者处于危害状态，其可能受到不适当的治疗的危害。

一旦建立一系列的潜在的危害，就可以识别出可能伤害的方案。由 Clarke 及其同事建立的误差的网格分析基于误差的程度及患者的生理状况将不正确的葡萄糖的结果进行了分类。Parkes 及其同事已发表基于大量医师协商一致建立的误差网格的改进程序，他们的方法可应用于许多临床分析物。图 6-3 显示的是误差网格假设方法比较数据进行叠加。每一区域由潜在的结果对其区域造成患者的危害的程度从区域 A（临床上可接受性能）到区

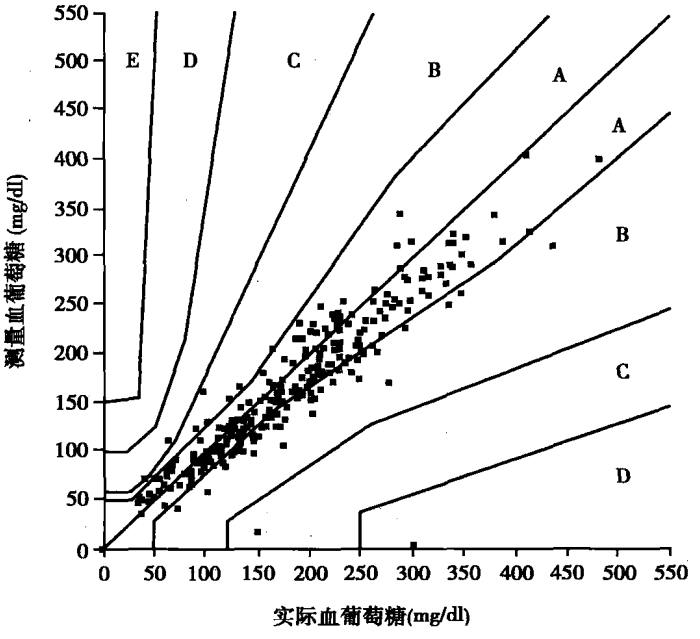


图 6-3 误差的网格分析

域 E(危害的不正确的治疗)来进行描述。误差网格提供了危害分级从刻度 1(区域 A)到 5(区域 E)的逻辑基础。

在典型的风险分析中,分析每一种危害来估计其在实际使用中的发生的概率。当从经验中获得失败的数据时,可以设计失败率的半定量的估计(如:1/1000,1/10 000,1/100 000 等)。当失败的数据不可获得时,在评价新的检测、技术或应用时,可以依赖专家判断以定量刻度将可能性进行排列,使用词如经常的、偶尔的、极少的和理论上的。既然初步危害分析的目的是早期识别出风险,这样在产品或过程的设计阶段就可以系统地消除它们,或至少将其降低到可接受水平,了解这些相关的风险是够好的。随后的经验被用来验证和改进风险的估计。

在危害分析中识别的概率通常应用于危害的发生,虽然并非所有的危害都会发展到危害处境,以及并不是所有的危害处境都会造成损害。风险管理决策是基于损害的概率。如果实验室或医生首先发现不正确的结果,就可以避免损害。因此,实验室质量控制检出不正确结果的概率可构成损害的概率。医生使用的测试结果也可降低不正确结果的危害。医生将面临不大可能的结果的挑战及医生不理会难以置信的结果。

三、风险评价

下一步就是参考在风险管理计划中已预先确定的可接受标准评估风险。每一个制造商必须作出可接受风险程度的决定,衡量对患者的益处以及考虑当前社会的价值观。可以建立风险可接受图来区分概率和严重程度的可接受和不可接受的组合(表 6-1)。在减少之前对每一特定的风险,再就是在减少之后对每一剩余风险,以及最后在已执行所有的风险控制后的所有的剩余风险,在最初就作出风险可接受性的决策。

表 6-1 风险可接受性

损害的概率	损害严重程度				
	可以忽略的	较轻微的	严重的	危急的	灾难性的
经常的	不能接受的	不能接受的	不能接受的	不能接受的	不能接受的
可能的	可接受的	不能接受的	不能接受的	不能接受的	不能接受的
偶发的	可接受的	可接受的	可接受的	不能接受的	不能接受的
久远的	可接受的	可接受的	可接受的	可接受的	不能接受的
不可能的	可接受的	可接受的	可接受的	可接受的	可接受的

四、风险控制

落在“宽泛可接受”区域的特定风险可以忽略，且不需要进一步的关注。落在不可接受区域的风险必须将其减轻到可接受水平。落在两者之间的风险也可要求减轻。尽管不是标准要求，许多制造商制定降低所有风险的政策——即使是在接受范围内或是在尽可能低的水平内，其意味着考虑了技术和经济的可行性。

“内置”监测系统使得等同质量控制（equivalent quality control，EQC）术语成为风险控制度量的实例。当正在设计仪器或检测方法时，可通过失效模式和效果分析（failure modes and effects analysis，FMEA）识别潜在失效模式，在风险分析中确定需要的监测。系统的监测关键仪器参数以及相关的失效原因（孵育器温度，试剂的吸光度，检测器电压稳定性，临界点，样本水平等）融入检测方法的设计中避免或防止报告不正确的结果。这些内部监测系统是针对潜在的失效原因防止产生不正确的结果。由于制造商的风险评定，在生产过程中也可以执行风险控制防止生产有缺陷的部件。

根据 ISO 14971 标准，风险控制必须按照下面的优先顺序执行。首先，必须试图消除来自设备的重大风险。其次，如果固有的安全设计是不可行的，保护性措施必须包括在设备本身（如：监测传感器、故障保险警报、容错系统）或在生产过程中（如：条形码材料、可接受的检测、进程中监测）。最后，如果不能避免或防止危害，使用者必须提供了解和解决的残余风险的信息。在 ISO 14971 中这种被称为“信息安全”，其包括用途说明、警告和预防、禁忌和限制、性能特征和质量控制建议。

五、风险监测

根据 ISO 14971，风险管理是产品“寿命周期”过程，其指的是只要生产产品它就必须持续，且仍应积极使用。对于一些重负荷机器的实验室分析仪器来说，这可能是 10 年或更长时间。在此期间，制造商监督设备的经验可以提示在以前未识别出的危害或指征的发生，其已知的风险可能被认为是不能接受的。除外部来源的用户的反馈，如性能评估，用户抱怨及不良事件的报告，也可监测内部数据资源。

第三节 临床实验室应用

要求制造商在他们的质量体系中执行风险管理过程，保护患者免受有害的结果的影响。遗憾的是，这提出的只是如图 6-2 所示可能失效的一小部分。产生危害结果的许多其他机会在实验室控制范围内。相同的 ISO 14971 风险管理过程可用来分析、评价和控制这

些风险。它也可以完成美国医疗机构评审联合委员会(JCAHO)要求规定和实施进行积极的方案,识别出风险对患者安全,以及减少医疗保健差错。

在临床实验室容易适合的一种方法是危害分析和关键控制点(hazard analysis and critical control points,HACCP)。它应用公共风险分析工具,如故障树分析(fault tree analysis,FTA)和失效模式与效果分析(failure modes and effects analysis,FMEA)来识别在检测过程中要求控制的活动。然后评价已有的控制,验证它们维护患者风险在预先规定可接受水平内,以及在分析显示他们需要的地方增加其他的工具。对于下列典型分析物的实例将说明它是怎样工作的。正如前面描述识别出危害——不正确结果,及任何潜在的损害,这样此示例开始识别在检测过程中潜在的失效模式。

一、详细规划过程

为了发现在何处可发生失效,实验室开始建立整个检测过程的详细的流程图。大多数分析系统是由若干部件组成:标本、仪器、试剂、附件、校准物及控制物,以及每一种涉及几个细化流程图在一起产生可报告的试验结果。例如,在样本加到测量仪器之前,必须采集、运输、贮存和处理标本,而测量的仪器也必须已正确的安装、功能满足要求、校准、维护以及设置分析。对于特定的分析,必须获得合格的试剂、校准品及控制品。最后,从分析测量中计算结果,以一定的方式进行验证以及将结果上传到实验室信息管理系统,最终用于与临床医生的交流。

临床实验室过程规划图可能很复杂,如图 6-4 所示。每一步都必须被分解成一个水平,使得可以分析活动的关键质量属性,以及识别出潜在的失效模式及适当的控制。对于复杂的过程,故障树分析可用来关注 FMEA 中的重大的失效。

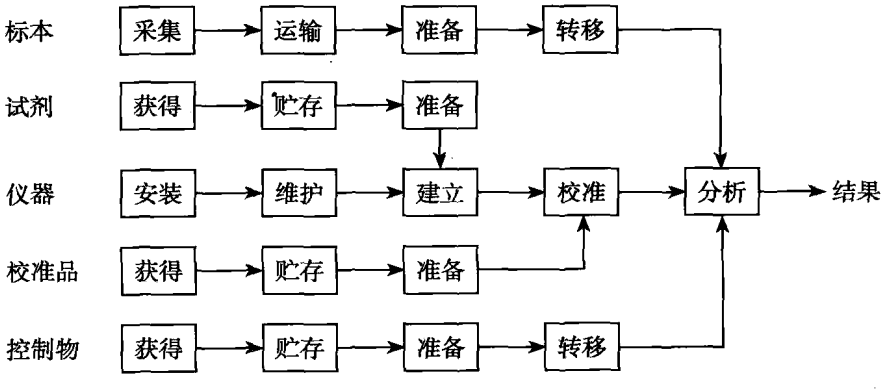


图 6-4 临床实验室过程图

二、头脑风暴潜在失效模式及可能原因

这一步骤要求参与的人员对分析技术、试剂化学、标本 / 分析物、人员、方法和系统的其他组成的通晓。这些主题的专家开会从不同的观点讨论其可能性,权衡事实并对潜在的失效及其效果达成共识。一个综合的跨部门团队在较短的时间内可以完成客观的风险评定。

可以制作一张表格用来记录团队的决策。指定的记录员记录每一过程失效(危害)、失效原因、效果(损害)、严重性、存在的过程控制(预防失效)、发生事件(失效)的概率、检测能力(在损害前)及评论解释基本原理。如表 6-2 所示的格式对于用在故障排除、根本原因分

表 6-2 风险评定

要素	潜在失效模式	效果	失效原因	损害的严重性	存在的控制	事件发生概率	在损害之前的检出能力	评论 / 基本原理
1 试剂	稳定性没有满足声明要求(负漂移)	不正确的结果 / 错误的诊断	由于不正确的保存使试剂变质	8	标准操作规程(SOP)(确认保存条件),培训人员,每周质量控制	6	2	制造商的说明书
2 试剂	批号改变大的偏倚	不正确的结果 / 错误的诊断	试剂批号的差异	8	质量控制可接受检测,供应商的资质	6	2	
3 仪器	在高的分析物浓度时不精密度增加	不正确的结果 / 错误的诊断	灯泡老化	6	预防性维护计划 / SOP(灯泡更换时间表)	2	8	制造商的说明书
4 仪器	散发“异常”读数	不正确的结果 / 错误的诊断	实验室不稳定的电源	8	电压调整器,安装合格	4	10	观测类似的仪器
5 校准品	校准后大的偏倚的偏移	不正确的结果 / 错误的诊断	制造商不正确的校准品值的赋值	8	溯源性证书,校准后质量控制,能力验证	6	2	
6 校准品	校准后大的偏倚的偏移	不正确的结果 / 错误的诊断	校准品复溶误差	8	有资格的人员,标准操作规程,培训,校准后质量控制,能力验证	4	2	
7 样本	散发的“异常”的结果	不正确的结果 / 错误的诊断	药物干扰(已知的干扰物质)	8	标本申请格式,医院药房药物警告系统	4	10	在方法验证研究中观察
8 样本	样品不适合(溶血)	没有结果 / 耽搁治疗	不适当的标本准备	4	SOP(样本准备),培训 / 人员资格	6	4	要求重新采样

析及实验室改进计划是有价值的参考文件。每当得到新的风险的信息时就可以对此文件进行更新。

该团队处理分析阶段的潜在失效以及分析前和分析后阶段的潜在失效。理想的制造商会在设备的标识上披露重要的残余风险，这样实验室可将其直接融合在它们的风险评价中，但是对于需要交流什么样的风险以及怎样表达这种信息是没有标准的。这些决定都留给制造商，且虽然历史上的制造商没有发表预期的失效率，当用户有要求时将其提供给他们将是有用的。实验室也可以识别潜在失效模式以及根据他们对仪器或类似的仪器的经验估计其发生的概率。在 CLSI EP18-A 指南中，其是对于“使用的设备”而写，但其可普遍地应用于所有的体外诊断医疗器械，以及在 2006 年完成的新版的 ISO 14971 的附录 H 中。实验室一定要问他们的供应商关于剩余风险的信息，以及执行风险评定涉及器械的建议和技术援助。

三、评估风险

下一步，需要参考实验室主任批准的准则评价风险。为了识别必须控制的过程活动，以维持可接受的风险，风险评定小组基于严重性、事件发生及检测能力值做出决策。为简单起见，可建立如表 6-3 所示的三种等级，这样较低的数字是好的，6 以及更大则必须说清楚（检测能力等级与检出概率具有相反的关系）。

表 6-3 严重性、发生事件及检出的能力

得分	损害严重性（SEV）	发生事件的概率（OCC）	损害之前的检出能力（DET）
10	灾难的——患者死亡	经常的（$\geq 10^{-3}$）	几乎无法测出
8	关键的——永久性减损或危及	很可能的（$<10^{-3}$ 和 $\geq 10^{-4}$）	低的可检出概率
6	严重的——伤害或需要医疗的干预减损	偶然的（$<10^{-4}$ 和 $\geq 10^{-5}$）	中度可检出的概率
4	较轻微的——临时损害或损伤不需要医疗的干预	久远的（$<10^{-5}$ 和 $\geq 10^{-6}$）	高度的可检出概率
2	可以忽略的——不方便或临时不舒服	不可能的 / 理论的（$<10^{-6}$）	几乎肯定可以检出

四、识别基本控制点

由团队指定的等级级别可用来确定过程或亚过程是否要求基本控制点（ECP），以及存在的控制是否适当或需要进一步的控制降低风险。基本控制点（ECP）定义为控制过程的活动维持风险在一个可接受的水平。下列为规则规定措施：

1. 所有过程具有 SEV≥6 要求基本控制点（ECP）。

2. 过程活动具有 OCC≥6 要求基本控制点（ECP）确保控制。ECP 必须是有效的检出方法，既然 OCC 得分意味着预期发生的过程失效的重要的数量。基本控制点（ECP）是处在失效点或在一连串的步骤中。

3. 过程活动具有损害之前的检出能力（DET）≥6 要求基本控制点确保控制。在这种情况下，由于 DET 得分意味着将检出失效的概率，如果它们发生不是够高，基本控制点（ECP）必须是预防失效的过程控制。

4. 如果 OCC≥6 及 DET≥6，则过程活动缺乏足够的控制，以及必须采取纠正措施，即

降低失效率或增加检出失效的能力或两者均有。在执行改变确定是否需要 ECP 后，则需要重新分析事件发生概率及损害之前的检出能力（DET）。

5. 基于 SEV、OCC 和 DET，可建立另外的规则来识别和优先考虑改进的机会。

在表 6-4 中给出可能结果的实例。注意所有的步骤具有相同的严重性得分，因为不管其原因，不正确结果的医疗后果通常是相同的。医疗行为和损害的严重性可能依赖于误差的方向和大小。

表 6-4　基本控制点的分配

步骤（ECP）	损害严重性（SEV）	发生事件的概率（OCC）	损害之前的检出能力（DET）	基本控制点
1	8	2	2	没有
2	8	2	7	过程
3	8	6	6	增加控制
4	8	4	5	改进
5	8	7	2	检出

五、验证和监测基本控制点

一旦识别出基本控制点，要求的客观证据证明适当的控制是有效的。小组审核证据以满足自身的控制将维持风险在一个可接受的水平。另外，因为这些控制防止报告不正确结果的重要性，必须在长时间内监测它们的持续有效性。必须调查已导致报告不正确结果的失效的任何指征，以确定何处失效控制，以及必须提出根本原因防止再发生。基于实验室失效的调查及在风险控制测量上继续长期的加强的信心，周期地审核和更新风险评定。

第四节　确定适当的质量控制

美国医疗保险和公共医疗补助服务中心（CMS）提出的倡议允许对一定的分析系统减少质量控制频次已引发要求有证据证明实验室的质量控制策略是有效的激烈的争论。基于科学根据不可能支持任意选择执行修订的 CLIA，并且已达成共识必须确认备选的质量控制。“等同的质量控制”提倡者指望制造商证明他们的内部监测系统是有效的，已经要求它们在设计控制法规下执行，并要求食品和药物管理局（FDA）基于评审制造商的风险评定和设计确认数据证明系统是“等同质量控制就绪”。遗憾的是，这一解决方案太简单。实验室的整个质量控制过程必须具有坚实的科学基础。而且，新的提议集中在与商业检测系统故障有关的立即的控制上，一般认为与分析前和分析后的故障发生率相比其具有较低的水平。真正的问题实验室必须回答的问题是这样的：“使患者风险最低适当的实验室控制是什么样？”ISO 14971 风险管理过程提供回答这个问题的系统的方法。

只要有可能，控制度量应具体地针对可能导致故障的事件，正如在风险评定中确定。表 6-5 说明了与导致不正确结果的失效有关的各种类型的事件及一些可能风险控制。

表 6-5 针对特定事件控制的实例

事 件	实验室控制	
	预 防	检 测
仪器漂移	预防性维护方案;校准计划表	在预定的时间间隔中检测质控样本
试剂变质	根据制造商的指示存储;标准操作规程;培训	在预定的时间间隔中检测质控样本
新批号试剂、控制物或校准品	材料处理程序;材料规格	材料收到就进行质量控制可接受的检测
新运输的材料	确认运输条件(制造商)	收到就进行质量控制可接受检测
系统校准	根据制造商的说明书进行校准;标准操作规程;培训	校准后检测质量控制样本;能力验证
新的校准品	溯源性证书	收到就进行质量控制可接受检测;能力验证
维护及维修	根据制造商的说明书进行;人员资格,SOPs,培训	之后的质量控制样本检测
方法修改	确认或验证	执行后的质量控制样本检测
设备重新安置	重新评定	之后的质量控制样本检测
样本制备	根据制造商的说明书制备;人员资格,SOPs,培训	合理性检查
标本识别	条形码;人员资格,SOP,培训	验证方案;冗余的检查
药物干扰	样本可接受性要求;药物警告系统(药学)	无
仪器故障	根据制造商说明书的预防性维护	定期地检查关键功能
操作误差	人员资格;对使用和 SOP 培训制造商的说明	操作人员敏感性程序的质量控制样本的检测,验证关键步骤
方法的不精密度(在制造商声明范围之内)	确认;如果不能满足医学要求改进/更换方法	质量控制样本检测(均值和极差控制图)
软件更新	软件确认(制造商);验证关键功能(实验室)	之后的质量控制样本检测

在实现一个有效的解决方案之前,必须克服一些障碍。监管部门(CMS 和 FDA)、制造商和实验室需要合作来克服障碍。

CMS 应该将自己的管理哲学与 FDA 采用的质量体系方法统一起来。当前的 CLIA 包含有质量体系的要素,但是它们保留过度的惯例的要求。

当不正确的结果是重大的危害时,由于缺乏一致的医学要求使得其难以确定。实验室团体应该以自己的任务规定医学实用性所需的性能,可以通过美国临床和实验室标准化研究院(CLSI)协议一致的过程进行帮助。强迫每个制造商对他们生产的检测方法解决医学要求是高度无效的,并难以进行宣传。制造商需要知道:①诊断、分类或治疗患者需要什么样的准确度;②未能满足要求能发生什么样的损害。使用 Parkes 方法对许多分析物能建立协商一致的误差网格。

实验室应该做好限定供应商的资质工作,不仅要规定它们的性能要求,而且坚持他们需要控制患者风险的信息。更大的价值应体现在患者安全利益的合作关系上。

制造商需要以剩余风险的方式表达对于实验室是有用的。默认建议的惯例就是执行传统的质量控制方法，阻碍实验室设计更合适的和成本 - 效益的控制系统。

FDA 可以通过提供有关风险管理期望的清楚指南及严格执行规定来帮助制造商在同一水平上进行竞争。对于系统工作，实验室需要制造商们在设计和确认其设备上能有信心做好工作。自从制定质量体系法规（QSR）已差不多 10 年了，所以现在每个制造商应该已经执行设计控制和全面的风险管理计划。

美国临床和实验室标准化研究院（CLSI）应在风险信息上促成达到一致的意见，制造商需要将这些信息提供给用户以及采用这些信息作为支持证据提供给 FDA 进行评审来证明内部设备控制是有效的。

ISO/TC 212 应制定 ISO 14971 风险管理原理应用于临床实验室的国际标准，作为成功的质量管理标准 ISO 15189 的指南。

有人认为风险评定超出了多数实验室的能力，但是事实并不是那样。有大量的教科书、培训计划和其他资源来帮助开始实施，并且已有实验室成功地应用失效模式和效果分析（FMEA）方法的实例。尽管如此，一套切实可行的风险评定准则针对临床实验室将是“选择 4”建议的明显的扩展。

有关当前方法分析性能对于医学使用是否足够的好的争论应该仍在继续。如果像钙和肌酐这样的分析物没有足够的精密度进行测量，则它们必然产生一些危险的比例导致正常的使用，其可能以正确地执行风险评定被识别和评价，如果规定医学要求，这样的结果应该激励在当前设计控制法规下改进方法。然而，再多的质量控制检测也不能改进这些检测方法差的性能，且这种差距不应对于风险转移重点集中在确定和执行适当的实验室控制。

（王治国）

参 考 文 献

[1] ISO.Medical Devices—Application of risk management to medical devices, 2007.

[2] Clarke WL.Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care, 1987, 10:622-628.

[3] Parkes JL.A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. Diabetes Care, 2000, 23:1143-1148.

第七章

临床实验室信息系统

第一节 概 述

现代社会里，物资、能源、信息是构成现代社会大厦的三大支柱，物资是构筑社会的基础，能源是构筑社会的动力，而信息构筑的是社会的神经系统。信息是可以加以利用的最重要的资源之一。信息（information）一词妇孺皆知，在人们的实际生活和工作中，无论你愿不愿意，也不管你在不在意，每个人随时随地都在与信息打交道，都在不断地接收、加工和利用信息。管理学家将人类与信息的关系看作和人与空气的关系一样重要。随着社会经济和科学技术的迅速发展，信息在管理中的地位也越来越重要。

临床实验室信息系统（laboratory information system，LIS）是以临床实验室科学管理理论和方法为基础，借助现代通信技术、网络技术、计算机技术、数字化和智能化技术等现代化手段，对实验室各种信息进行综合管理，进而从整体上提高实验室综合效能的复杂的人机系统。通过计算机网络将实验室的各种分析仪器连接起来，实现了对检验医学信息的收集、存储、传递、分析、发布、利用等系统化的管理。所以说 LIS 是对实验室标本处理，实验数据（采集、传输、处理、输出、发布），人力资源，仪器试剂购置与使用等所有事务进行综合管理的网络系统。因此，LIS 是涉及现代管理学、临床医学、检验医学、信息学、机械电子学以及通信技术等多学科交叉的综合学科，是医学信息学的分支学科。

临床实验室信息系统的诞生和发展同其他信息科学一样得益于计算机技术的高速发展，近年来，国内外迅速发展起来的 LIS 不仅提高了劳动效率和工作质量，而且扩大了获得新信息和新知识的范围，加深了人们对健康与疾病的认识。

第二节 临床实验室信息系统的建立流程

一、临床实验室信息系统的特性

临床实验室信息系统具有系统工程学的特性，因此，建立临床实验室信息系统应遵循系统工程的特性来实施。所谓系统就是极其复杂的研制对象，即由相互作用和相互依赖的若干组成部分结合成具有特定功能的有机整体。所谓系统工程则是组织管理这种系统的规划、研究、设计、制造、试验、使用和评估的科学方法，是一种对所有系统都具有普遍意义的科学方法。系统工程是一门高度综合性的管理工程技术，涉及自然科学和社会科学的多

门学科。构成系统工程的基本要素是：人、物、财、目标、机器设备、信息等六大因素。各个因素之间是互相联系、互相制约的关系。系统工程大体上可分为系统开发、系统制造和系统运用三个阶段，每个阶段又可划分为若干小阶段或步骤。系统工程的基本方法是：系统分析、系统设计的综合评价。具体地说，就是用数学模型和逻辑模型来描述系统，通过模拟反映系统的运行、求得系统的最优组合方案和最优的运行方案。临床实验室信息系统就符合系统工程的定义，因此，它也应遵循从规划、研究、设计、制造、试验到使用、评估，进一步完善与改进具备一系列流程的科学思维和方法。不遵循规划、研究、设计等科学地规则，盲目地将构建 LIS 当成实验室仪器设备引进，简单地走招标采购流程往往会埋下失败的伏笔。

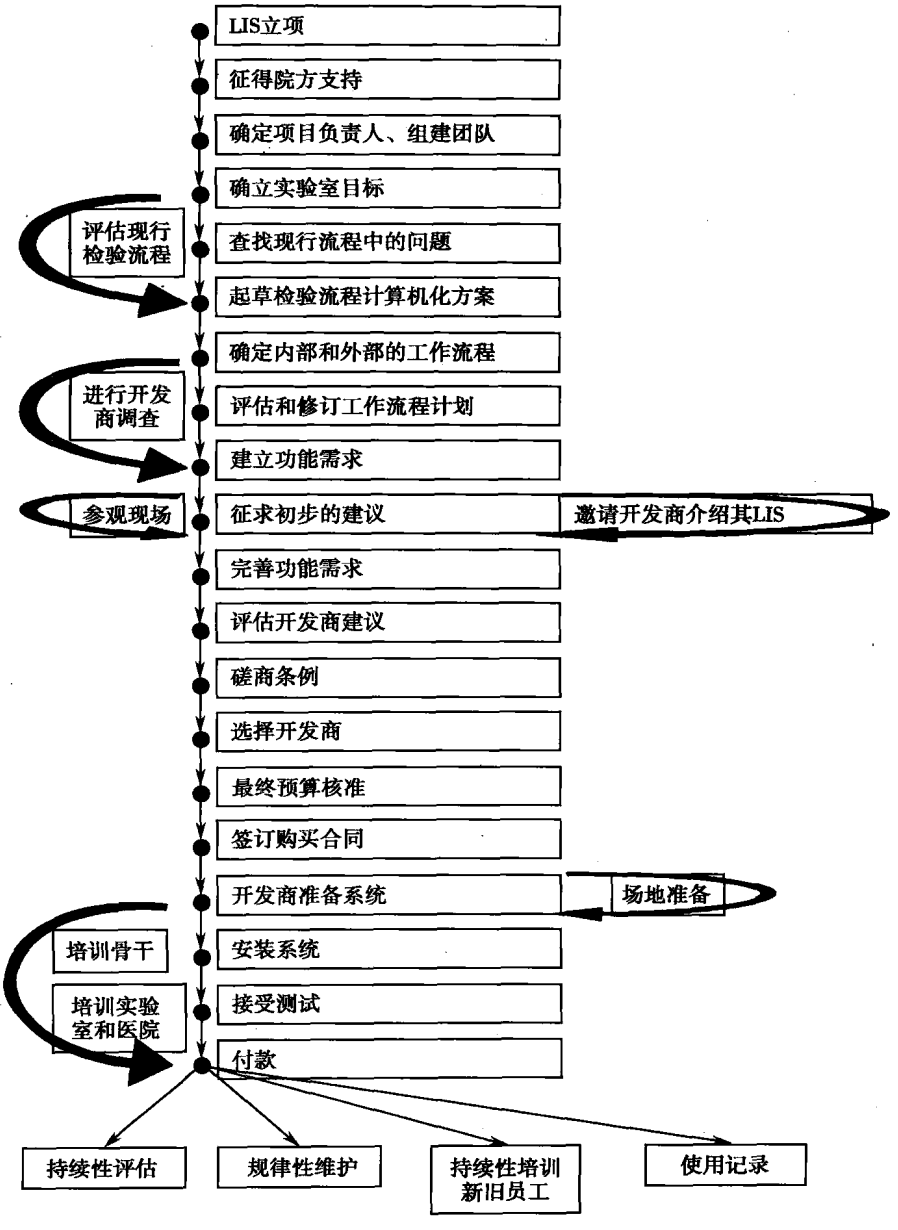


图 7-1 建立临床实验室信息系统流程图

二、建立 LIS 的流程

系统工程讲究的是严格地立项、规划、设计等流程，就好像是建一栋高楼大厦，一边设计一边施工是建不好的。目前，国内不少实验室在引进开发或构建 LIS 时忽视设计规划流程，导致项目失败或难以达到心理预期目标的现象比比皆是，其根本原因之一就是缺乏流程的概念。其实，早在 2002 年，美国临床和实验室标准化研究院（Clinical and Laboratory Standard Institute，CLSI）下属的实验室信息系统与自动化委员会就在其发布的正式标准 LIS3-A《临床实验室信息管理系统的选择指南》（*Standard Guide for Selection of a Clinical Laboratory Information Management System*）中对建立 LIS 的流程做了科学化的阐述（图 7-1）。

依照这一指南的推荐，LIS 系统的建立应包含如下几个重要步骤：

1. LIS 项目负责人的确定和团队的建立；
2. 建立 LIS 方案的初步架构；
3. 功能需求的建立；
4. 供应商的全面评估；
5. 功能需求的进一步完善；
6. 预算的核准；
7. 对 LIS 项目内容征求各方意见（包括供应商）；
8. 评估和选择供应商；
9. 购买和安装；
10. 人员培训；
11. 系统验收；
12. 系统维护、功能增强或升级。

尽管 LIS3-A 说的是实验室信息系统的选择，实际上，大部分内容介绍的是实验室应该如何科学地建立流程，并按部就班地照章办事。

第三节 构建临床实验室信息系统的基本框架

为了构建适合实验室实际需求的 LIS，参考 LIS3-A 的指引，下面就 LIS 建立过程中需要关注的关键问题展开来讨论：

一、确定项目负责人、选择合适团队

在上述要点中，最容易被国内实验室忽视或错误执行的第一要点就是 LIS 项目负责人的确定和团队的建立。LIS 项目的成功与否很大程度上取决于项目负责人的选择。最佳方案是在实验室内部筛选，而最佳候选人是临床实验室主任。实验室主任有责任和义务也有能力按实验室发展需要改变实验室内部和外部的操作流程。第二候选人是生化组的主管。然而，国内大多数医院将项目负责人的选择定位在信息科或对 LIS 有兴趣的实验室常规工作人员中，这常常是导致项目失败的最主要原因之一。因为 LIS 系统本身就是一个庞大而复杂的系统工程，它要求项目负责人在医院中具有足够的地位，可以与管理层、临床以及其他项目相关人员达成有效沟通，该负责人应熟悉临床实验室工

作流程，并具备改进检验流程的绝对权威，甚至包括有绝对的权力去改变临床的某些操作习惯，如用电子申请单替代纸质验单、用蝶形针和真空采血管替代注射器抽血等。对项目负责人来说，重要的是，他应该有能力与信息技术领域和医疗领域的人员进行良好沟通，而不必成为与项目相关的各个专业领域的专家。不然，可能就因为没有与某些部门取得有效合作而导致整个项目失败。所以说，无论从责、权、利任何一个角度来看，临床实验室主任都应该是责无旁贷的第一责任人。建立 LIS 应该是临床实验室一把手负责的工程。

选择合适的团队执行这个信息系统项目同样非常重要。这个团队中应该配置各方面的人员，包括实验室服务的使用者（检验的申请者、报告的阅读者等）、完成实验室服务的职员、收费人员、医院信息中心、管理层。项目负责人可以从医疗机构中选择一些有技术专长的人员参与协助。当新的 LIS 可能影响标本采集流程或习惯时，护理部门的支持与配合就显得尤为重要。团队成员还应该包括那些具备必要技能的专业人士，包括医院运转、实验室操作、计算机系统设计、数据库和文件管理系统、软硬件特征、信息系统生命周期、管理技能、表格设计、微缩图形学（如果档案文件设计需要）等。

总而言之，医疗机构负责任命实验室信息系统项目负责人和搭建领导班子，负责监督项目进程和追踪最终实施评估报告，其他中间环节交由项目负责人和团队具体落实。

二、建立 LIS 方案的初步架构

建立实验室信息系统的目标和初步架构同样重要。目标的建立是一个持续修订、不断完善的过程。首先，目标的制定依赖于信息技术的不断进步，信息技术发展到新的阶段，实验室可实现的目标就可以上一个新台阶。所以实验室信息系统的目标可以分阶段制定，分阶段实施，分阶段评估。但这不代表目标的不确定性和随意性，总体目标和总体框架是在建立信息系统之初，就已经经过不断论证，反复斟酌，通过集体的智慧和团队的力量共同制定的。后续一些小的功能的实现，可以通过软件的升级不断完善。例如，实验室在建立总体目标时可以确定将所有标本使用条形码作为唯一识别标志、LIS 与医院信息系统（hospital information system，HIS）实现无缝连接、标本的全过程管理实现无纸化、系统可以有效控制标本流程中的时间和信息节点等作为系统的总体目标；将检验结果的自动审核，通过移动短信平台发布危急值报告等功能的实现作为预期目标，确定了目标，才好确定方案、实施路径、资源与预算等一系列步骤。有些工作也可以建立不同的软件模块来实现，比如将试剂管理，实验室 SOP 文件管理，实验室人力资源管理，科研平台管理等作为子系统与 LIS 分开甚至独立来建设，可能会更有利于 LIS 的功能开发。

初步方案的建立不应该是从零开始，也不是制定一个框架，去严丝合缝的套用现有的手工操作流程，而是以实验室现有的人工系统为基础，参照理想中的 LIS 方案，通过书面表格的形式逐条自查对比而形成的。对现行检验流程的自查是非常有价值的，它能同时展现出实验室当前可行的一面和不足的一面，甚至包括还没有被实验室注意到的一些特点，并确定最终安装这个信息体系架构的合理性。通过自查不仅要求我们考虑更为细致，而且也提示了使系统更合理化的切入点。从逻辑上讲，这种以标本为中心的检验流程的自我检查是从确立实验室的功能开始的。现行流程的自查是实验室流程再造的先决条件。自我检查内容包括：检验结果的产生和传达，用户身份识别，优先权设置，成本 / 效益分析，改进原有人工系统流程等。

LIS项目团队正确组建和初步方案合理制定是LIS得以科学合理建立过程中最关键的步骤，有了良好开端才有机会达到事半功倍的理想效果。

三、建立实验室信息系统的基本目标

在良好开端基础之上，对LIS功能需求细化应根据各实验室具体要求和实验室标准操作流程制定。而且在筛选系统开发商的过程中，通过与不同开发商多次接触，也使LIS功能架构得以进一步增强和完善。从目前实验室对LIS的功能与作用的基本要求来看，条形码技术的应用、LIS与仪器的双向通信以及检验流程的无纸化是发展趋势，实验室应围绕着这种方向与趋势建立LIS。

（一）条形码技术的应用

条形码（bar code）又称条码。中华人民共和国国家标准GB/T 12905-2000对条码的定义为："条码是由一组规则排列的条、空及其对应字符组成的标记，用以表示一定的信息。"通俗地说，条形码是由一组宽度不同、反射率不同的条和空，按照一定的编码规则排列的、用以表达一组数字或字母符号信息的图形标识符。

一维条码是只在一维方向上表示信息的条码。通常它只是对物品的标识，而不能对物品进行描述。常见的一维条码有25码、交叉25码、39码、128码、库德巴码等。美国CLSI AUTO2-A明确规定从2003年12月31日起，LIS中仅推荐使用128码。

条形码是目前最先进的自动识别应用技术，它可以载录包括患者信息、标本信息、医生信息等各方面的信息，并保证其负载标本的唯一性。检验标本从医生申请到标本检测和保存有许多环节，涉及医生、护士、交运工和检验人员等多层次交接，这些环节和交接过程是标本运输流程中最易出错，且仅靠人为控制不易解决的难题。条形码可以很好地实现对标本时效性的再现与监控，因患者标本自离体后，受外界环境因素的影响，许多生命指标随时间的推移，在不断发生变化，离体时间越长检测结果的可靠性就越差。如果将标本检验看成一个流程的话，那么，从临床医生开检验医嘱到标本检测、结果报告的整个流程中有许多环节影响着检验进程，这些环节可以称之为时间节点。可以简单地用图7-2表示。

如果希望通过人工来控制这些时间节点，其耗资耗时是非常巨大的，而且效果也较差。如果通过条形码来实现对各时间节点的管理，其效果会非常显著，工作也变得很轻松。

条形码赋予检测标本标识的唯一性，应用于整个标本的分析过程中，从标本的采集、储存、运输到患者信息的传递、标本的接收、核对与处理、分析检测、查询结果、报告打印、标本保存等实验室的常规操作，极大地方便了医师和患者获取相关信息。

（二）LIS与仪器的双向通信

数据通信既包括计算机与计算机之间，也包括计算机与外部设备之间的信息交换。实验室信息系统的数据通信除了系统工作站与服务器以及各工作站之间的数据共享外，主要涉及计算机与外部设备也就是各种检验仪器设备之间的信息交换，单向通信时主要是工作站采集、接收仪器发送出来的检测数据，双向通信时实验室信息系统除接收数据外还要向实验仪器设备发送测试指令。

检验仪器与计算机之间的双向通信是指检验仪器不仅可以自动发送检验结果到LIS，而且，还可以接收和处理由计算机发出的各种检测指令，自动完成系统给予的这种指令，从而实现信息从计算机到仪器和从仪器到计算机的双向传输。相对于仪器只向LIS工作站发

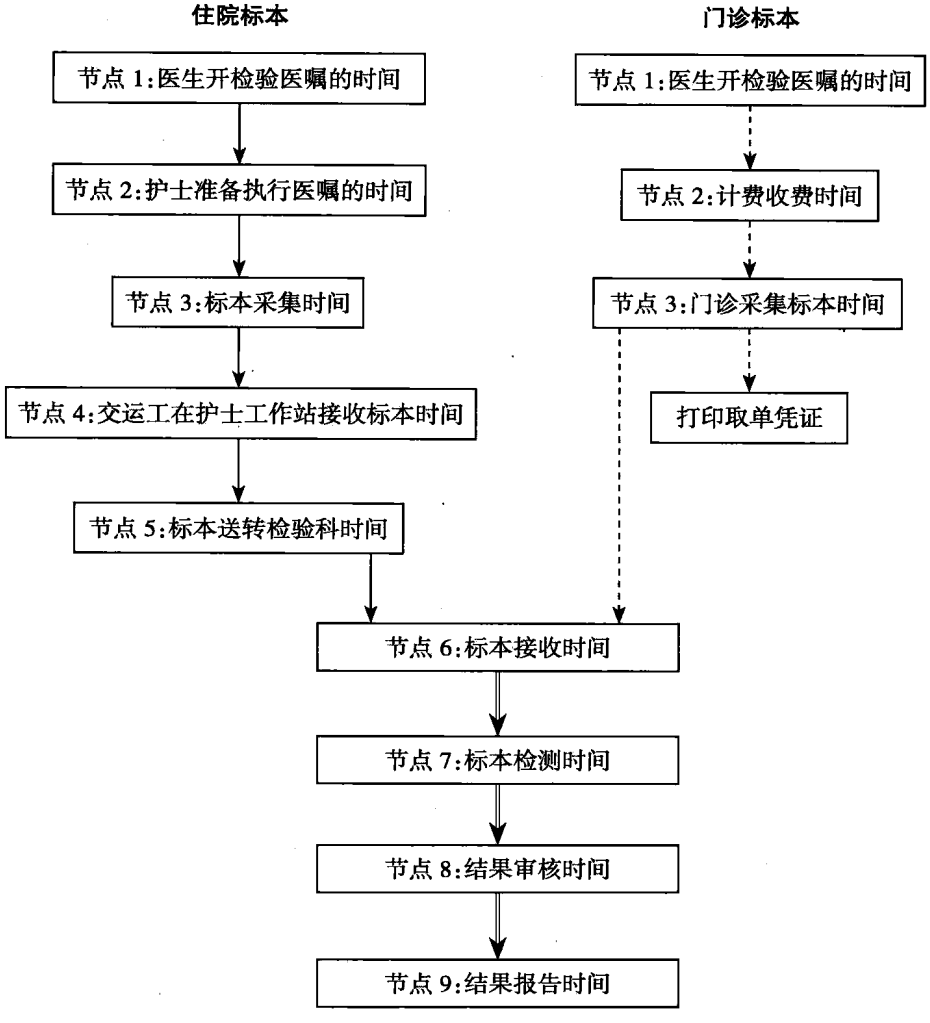


图 7-2　门诊和住院标本检验流程中时间节点示意图

送检验数据，而不接收 LIS 工作站发出的任何指令的单向通信技术而言，双向通信技术的应用促进了临床实验室信息应用技术的飞跃发展，LIS 不仅可以接收检验仪器传过来的检验数据，甚至还可以指挥仪器进行工作。在这种模式下，检验申请单可以在医师工作站生成，也可以在护士工作站生成，还可以在实验室由检验人员手工录入生成，只要在 HIS 或 LIS 任意一个工作站输入标本的检验信息，LIS 就会将这些信息传递到检验仪器上，并指令仪器完成相应检验，最后仪器将检测结果通过 LIS 传递到数据库中，避免了在检验仪器上重复录入检验项目的不便以及录入过程中人为错误的发生。实际上，也只有应用了检验标本的条码系统，LIS 与检验仪器之间才有可能真正实现双向通信，从而使标本进入仪器后在不需要人工录入检测项目的情况下实现真正意义上的全自动化检测。而双向通信技术的应用彻底改变了实验室传统的工作流程，从根本上避免了标本调错、项目输错等人为差错。

LIS 与实验室自动化仪器的连接主要是通过电缆实现 LIS 工作站的 RS232 串口与仪器的 RS232 串口之间的直接连接，而且这种连接由于距离很近而不需要调制解调器（modem）的参与。LIS 与仪器的直接电缆连接，实现数据接收的方式一般有两种，一种为硬件方式，

另一种为软件方式。

1. 硬件方式 在LIS网络与自动化分析仪器之间连接一台数据采集器，起数据缓存的作用，可以较好地解决数据在收发过程中丢失的问题。尽管一台数据采集器可以连接多台仪器，但成本还是相对比较高，而且由于国内实验室空间分布的局限性，一个科室内部所有实验室仪器一般很难布置在一个相对集中空间范围内，所以数据采集器配置起来就显得不够灵活。鉴于存在这些不足，这种硬件方式的数据采集器在目前的LIS中已经较少应用了。

2. 软件方式 使用汇编语言、C语言等编写数据接收程序，并将其安装在与自动化仪器相连的LIS工作站，系统一旦启动就使其驻留于LIS网络系统中与实验室自动化分析仪器相邻连接的计算机的内存中，就可以随时接收自动化仪器通过串口连接线发送过来的数据，LIS工作站在不停止前台工作而且不需要任何人工干预的情况下，以后台通信方式实时自动接收数据。这种方式具有不需要硬件成本，配置灵活等优点，已经成为各种LIS实现数据接收的最主要工作方式。

(三) 检验流程的无纸化

旧的检验流程，临床医生需要开具检验申请单，护士根据申请单采集标本，再运送到检验科，检验人员根据申请单的要求开展项目检测，整个流程中都离不开纸质的化验单作为向导指引。应用条形码技术，上述过程全部在HIS和LIS中完成。临床医生通过HIS下电子医嘱，开检验申请，护士根据医嘱打印条码，将条码贴于标本采集容器上，所有医生、患者的相关信息附于条形码上。护士采集标本后，交运输人员送至检验科或通过管道系统自动运送，检验人员通过条码阅读器，识别标本，将标本检测信息传送至相应检验仪器，并自动完成检测。标本复检通过条码查找而无需依赖申请单，最后，形成电子报告，检验的全过程弃用了纸质载体，实现了计算机管理。这就是所谓的检验流程中信息载体由电子的代替了纸质的，无论是成本，还是信息的稳定性、可靠性和准确性都得到了极大地保障。

(四) LIS与HIS的标准连接

LIS与HIS全面的无缝连接，才能真正实现信息资源共享，提高工作效率和实验室的自动化程度。如果LIS和HIS不能实现无缝连接，就会在各自的系统内形成信息孤岛。所谓的“信息孤岛”，是指系统相互之间在功能上不关联互助、信息不共享互换以及信息、业务流程和应用相互脱节的计算机应用系统。造成LIS与HIS无法连接的原因主要是在软件开发时，开发者各自为政。目前，国家尚没有统一的指引性标准，也少有开发商会遵循国际标准，导致数据编码和数据格式混乱无序，不同开发者开发的LIS和HIS之间的数据无法交换。因此在LIS与HIS互联时，需要根据HIS或LIS的数据编码和格式开发专门的接口软件，进行数据交换，增加了数据交换难度，也加大了软件开发和维护成本。

国际上卫生行业推行的标准有HL7、ASTM、ICD、LOINC、SNOMED、DICOM等，涉及数据编码标准化和系统接口标准化的系统协议。其中，HL7(Health Level Seven)是卫生领域不同系统之间电子数据传输的协议，是目前卫生信息数据交换标准中应用最广泛的国际标准，是美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention，CDC)规定的实验室数据格式和数据交换协议。HL7涉及LIS方面定义的数据格式已经非常的详细，消息、段及字段的定义足够使用。

HL7是一个基于文本的属于应用层协议的标准。HL7在数据通信方面，有两种层次

的应用。第一层次数据交换应用是对现有信息进行处理，只“交换”现有系统中存在的数据。第二层次是基于不同系统之间进行整合的数据通信，其目的是实现不同系统之间的无缝连接而进行的数据通信与交换应用。在这个层次的数据交换不仅要交换各种结果信息，同时要交换各种过程信息，从而达到系统之间的信息交互。HL7 在 LIS 中的应用主要在：① LIS 的数据格式标准；② LIS 与 HIS 的接口标准；③不同 LIS 间的接口标准；④分析仪与 LIS 通信接口标准。这些方面数据格式标准化后，LIS 的程序可以在不同的系统或分析仪中使用，使接口软件具有可重用性、可理解性、可维护性、可修改性，不需要花大量的时间去了解某个字段在不同系统或分析仪中所代表的不同的信息，提高了 LIS 软件产品的质量和开发效率。

数据编码格式标准化、系统接口标准化是避免形成信息孤岛、实现系统之间无缝连接的基础和关键。LIS 在高效率处理高速增长的检验数据，充分发挥各种自动化仪器快速、准确的优势，缓解自动化仪器高速测定产生的大量实验数据与手工报告结果的低效率之间的矛盾等方面起到了不可替代的巨大作用。最为关键的是 LIS 实现了对自动化分析仪器产生的大量数据的自动采集和接收，这一点也正是 LIS 与 HIS 中其他的诸如医师工作站、护士工作站、药房工作站、收费工作站等子系统最为根本性的区别。因为 HIS 中的其他子系统一般都不涉及数据的自动采集问题，而一套 LIS 不管其功能和操作界面如何，首先必须解决好与实验室仪器的通信问题，以实现实验数据的实时自动采集和准确无误的接收。否则，就不能算是一套完整意义上的 LIS，也就缺乏实用价值。由于 LIS 的这些特点，造成了 LIS 与 HIS 的开发者往往不同，开发出来的系统也互不兼容的局面。如果信息系统在开发过程中不遵循一个共同标准，其最后的结局就是系统之间无法形成有效连接。所以说，一个不遵循标准而设计的信息系统是没有生命力的系统，只能维持短期运行。实现 LIS 与 HIS 的无缝连接是实现医院信息化永无止境的追求。

综上所述，在实验室信息化建设过程中，条形码技术的应用，LIS 与仪器的双向通信，全检验流程中实现无纸化以及 LIS 与 HIS 的无缝连接是实验室建立信息系统的基本目标，也是信息化的基础。LIS 的许多功能都是在此基础上建立起来的。

第四节 建立实验室信息系统的功能需求

确定了实验室 LIS 的基本目标后，实验室就可以制定实现目标的路径。要制定路径，就要对整个的检验流程进行有效分析、发现问题、查找原因、制订解决方案，为整个检验流程起草一份计算机化的解决方案，并由此建立各专业的功能需求方案。无论实验室曾经是否使用过 LIS，只要提出新建或更换系统，都涉及对旧的检验流程改造的问题。以往的检验流程，常存在许多制约标本管理的瓶颈环节即流程节点，影响着检验质量和检验效率。所谓流程节点是指：①绩效低下的流程：其流程运行的效率较低，并可能直接影响其他流程的正常运行；②位置重要的流程：可能控制、影响整个检验效率的关键步骤。

有学者对检验结果的回报时间（turn around time，TAT）做了科学分析，从中可以发现住院部和门诊标本检测各个环节 TAT 均有节点，而这些节点的形成正是由于在传统的标本检测流程中存在着运行效率低下的环节，影响了检验效率。

下面举例说明实验室在进一步完善检验流程功能需求的过程中应如何设计方案、因地制宜地解决检验前、中、后流程节点问题。

一、标本采集流程的功能需求

标本采集流程包括：医嘱申请、患者信息、患者的唯一标识、标本管的正确选取、标本管的唯一性标识、标本的传递等节点。严格来讲，检验前的标本采集流程本不属于 LIS 管辖范围，但是，因为标本的质量直接影响着检测分析质量，如果实验室无法追踪标本的采集运送信息，对标本进行盲目地检测分析并发放结果，那么，检验质量将大打折扣，正所谓“garbage—in—garbage—out（垃圾—进—垃圾—出）”。另外，LIS 的建立、LIS 与 HIS 无缝连接也使得原来用手工操作看来难于上青天的工作变得易如反掌。所以，建立 LIS 的功能需求已不再是局限于实验室内部的信息开发利用，更应着眼于检验标本的全过程管理。

由卫生部颁布的《医疗机构临床实验室管理办法》（卫医发〔2006〕73 号）中第十五条特别规定“医疗机构临床实验室应当有分析前质量保证措施，制定患者准备、标本采集、标本储存、标本运送、标本接收等标准操作规程，并由医疗机构组织实施”。CNAS-CL02：2008《医学实验室质量和能力认可准则》（ISO 15189：2007）中也强调了检验前标本的质量控制。由此可见，标本质量对于检测的准确性和可靠性至关重要，但是，检验前标本流程又并非临床实验室内部可以控制的。因此，这个部分需要医疗机构管理层的统筹、协调和监督管理。

各医疗机构在标本采集流程及存在的节点问题不尽相同，但大同小异。在完善这部分功能需求的过程中，应充分分析和了解影响标本质量和时效性的根本原因，针对存在的问题，提出解决方案。一般来说，要解决常见的节点问题应做到：① LIS 与医院 HIS 进行无缝隙连接，为医师工作站编写检验申请模块，使临床医师可以利用 HIS 开展网上检验项目的申请。此模块的编写可以视为功能需求的一部分，应充分考虑门急诊、住院检验医嘱申请时间点，如果没有使用 PDA 病床边记录采集标本时间，就应设置合理流程确保信息系统记录的是较真实的标本采集时间点（而非护士核对医嘱时间点），交运工接收标本时间点，检验科接收标本时间点等一系列涉及标本采集运送流程的可控的时间节点。②建立条码标识系统，使在 HIS 上形成的检验申请，通过网络和条形码可以传递到 LIS，避免实验室重复输入患者信息的操作，节省上机时间。③为了解决标本运输滞后的问题，有条件的大型综合性医院，可以设置标本气道运输系统，或成立标本运送中心，建立标本定期运送的物流体系，由专人负责标本的运输，根据方便快速检测的原则，建立门诊标本采集中心。这些措施的制定都是为了减少标本在病房或门诊的停留时间，确保采集后的标本能及时送检。

二、实验室内标本前处理流程的功能需求

实验室内标本前处理流程包括：标本的签收、标本的分类整理、编号、核对标本及医嘱申请、患者信息登录、标本离心及血清分离分杯等节点。

标本进入实验室，从标本签收到上机检测这一过程可以称之为实验室内标本前处理，属于实验室内部可控范畴，临床实验室可以将现代管理理念和方法融入 LIS 中。如建立统一的标本前处理室，用 LIS 来接收、核查和跟踪标本；进一步优化标本核对 / 签收程序，标本签收时既可以用条形码扫描器对每份标本逐个扫描确认，又可以对同病区同批标本进行批量扫描确认，只要病房护士在送检前打印出一张带有条形码标识的批量标本任务清单，并随该批标本一起送往实验室，当此批标本进入实验室后，标本核收人员仅仅需要扫描一下任务清单上的条码，并清点标本数量，确认无误，即可成批接收标本。避免每份标本的逐一扫描的操作程序，节省标本接收时间。

三、标本检验流程的功能需求

标本检验流程包括：各类分析仪器的检测能力、各类分析检测的应变能力、各类分析检测的备份能力以及人员的培训等节点。标本检验是实验室最主要的工作任务之一，正如 CNAS-CL02:2008《医学实验室质量和能力认可准则》(ISO 15189:2007)所要求的那样，实验室应具备满足所从事检验要求的必要物力、人力和信息资源，且实验室人员具有应对开展检验遇到问题所必需的技能与经验。因此，实验室在进一步完善标本检验流程的功能需求时，应从实验室现有的硬件和软件资源分析入手，从实验室场地设施、仪器设备、试剂消耗品供应、技术人员、质量控制等各个环节上入手，充分了解和利用实验室现有的各种资源，完善 LIS，建立室内登记系统、批量登记系统、条码阅读系统，开发所有仪器的双向通信功能，配置与工作量相当的各专业分析仪器，并配备完善的仪器、试剂备份系统，实验室建立健全全面质量管理体系，确保分析检验的准确、可靠，完善 LIS 的数据审核功能。当然，在完善这部分功能需求设计时，可以根据不同的功能任务特点，单独建立子模块，如建立相对独立的室内质控软件、实验室人员管理软件、仪器设备使用维护管理软件等。将这些子模块从 LIS 中分离出来的目的在于优化 LIS 资源，便于系统管理。此外，应该培养一批有实践经验及临床应用知识的专业技术人才，重视检验结果的解释及分析判断，加强与临床的沟通和联系。

四、标本检验后处理流程的功能需求

标本检验后处理流程包括：检验结果审核、报告打印、签名确认、报告派发等节点。建立检验结果定期向医院信息网络上传制度、建立各工作站检验结果自行打印系统以及急诊工作站的共享打印系统，向临床提供最快、最便捷的服务。为了提高结果回报的效率，可以使用电子签名，实现检验全流程的无纸化。

五、LIS 功能规范相关法规

卫生部于 1997 年印发并公布了《医院信息系统软件基本功能规范》，于 2002 年修订颁布了《医院信息系统基本功能规范》。该规范共二十四章，其中，第六章为“临床检验分系统功能规范”。规范规定临床检验分系统是协助检验科完成日常检验工作的计算机应用程序。其主要任务是协助检验师对检验申请单及标本进行预处理，检验数据的自动采集或直接录入，检验数据处理，检验报告的审核，检验报告的查询、打印等。系统应包括检验仪器、检验项目维护等功能。实验室信息系统可减轻检验人员的工作强度，提高工作效率，并使检验信息存储和管理更加简捷、完善。

(一)《医院信息系统基本功能规范》规定《临床检验分系统》基本功能

1. 预约管理

(1) 预约处理：预约时间，打印预约单(准备、注意事项)。

(2) 预约浏览：查询预约情况。

2. 检验单信息

(1) 患者基本信息：科室、姓名、性别、年龄、病例号、病区、入院诊断、送检日期等。

(2) 检验相关信息：种类、项目、检体、结果、日期。

3. 登录功能

(1) 患者基本信息:科室、姓名、性别、年龄、病例号、病区、入院诊断、送检日期等。

(2) 检验相关信息:种类、项目、检体、结果、日期。

(3) 医生相关信息:申请医生姓名、科室;检验科医生姓名,检验师姓名,一经确认,不得更改。

4. 提示查对

(1) 采取标本时:科别、床号、姓名、项目、检体。

(2) 收集标本时:科别、姓名、性别、标本数量和质量。

(3) 检验时:查对试剂和项目。

(4) 检验后:查对目的和结果。

(5) 发报告时:查对科别、化验单完整。

5. 检验业务执行

(1) 镜检业务。

(2) 仪器检查业务。

(3) 结果录入。

(4) 检验单生成、核准、打印。

6. 报告处理功能

(1) 生成检验结果报告。

(2) 向临床反馈信息。

(3) 既往检验结果查询,提供比较功能。

7. 检验管理功能

(1) 检验仪器录入。

(2) 检验类型录入。

(3) 镜检标准提示。

(4) 正常值范围提示。

8. 检验质量控制功能

(1) 定期调试制度。

(2) 发现问题及时调整。

9. 统计功能

(1) 工作量:检验报告数量、时间。

(2) 特殊疾病及时提示、规范统计功能。

(3) 费用提示。

(4) 打印功能。

(二)《临床检验分系统》运行要求

1. 输入数据和信息:提供多种输入格式和内容,提高录入速度。

2. 权限控制功能:录入者及审核者具有不同权限控制。审核者对医嘱进行审核、校对后才能提供执行,并对审核后医嘱的正确性承担责任。对未经审核的医嘱可提供修改和删除的功能。

3. 由病历号/处方号自动生成检验单号,并保证由检验单号查询唯一检验结果。

4. 检验仪器能够提供自动数据采集的接口,镜检仪器能够提供手工录入的接口,并对两者提供相关的核准操作手续。

5. 每次检查的检验单号必须与患者在院资料相对应。
6. 每次检验的数据都要经过严格核准后方可生效。
7. 检验数据具备图形显示功能。
8. 查询和修改：提供多种格式的单项和多项查询显示，对未存档数据可提供修改。
9. 网络运行：提供数据和信息快速、准确、可靠。

实验室在完善 LIS 功能需求时应参照卫生部颁布的《医院信息系统基本功能规范》文件要求，注重检验前、中、后流程的再造，使传统检验流程中存在的问题迎刃而解，使医师、护士、检验人员的工作模式发生根本性的改变：医师在 HIS 上申请检验，生成电子检验医嘱，护理人员通过执行电子检验医嘱，使用贴有条码的标本管采集标本，采集标本后护士在 HIS 上确认，系统记录标本采集时间并通知运送人员转运标本至实验室；运送人员在与护士和检验人员交接标本时通过扫描条码实现快速的交接并可避免人为差错，确认后网络自动记录交接的时间，还可打印相关的标本送检清单，便于随时查对标本的去向和处理进程，从而优化了检验标本的物流过程。

为了进一步说明实验室通过功能需求的细化与完善，利用 LIS 管理标本时间节点。这种基于条形码的节点控制，将整个检验流程分为 9 个节点，分别是：申请、准备、采集、传送、送达、接收、检测、审核、发布。使用该 LIS 的某病区经常反映急诊血常规检验报告时间较长，在使用时间节点信息控制前，实验室对某月份该病区急诊血常规标本检测时效性进行分析发现（图 7-3），如果单从医生开出检验申请单到电子报告反馈到病房来看，检验报告平均耗时 132 分钟，有近 30% 的报告时间大于 2 小时，甚至最大时间可以到 1470 分钟，违背了实验室急诊血常规 1 小时出报告的承诺。如果不借助 LIS 的标本从采集到检验全过程时间节点分析功能，很难发现是哪个环节问题最大。借助时间节点信息控制功能，进一步对各个部门环节分析（图 7-4、7-5、7-6）。结果显示，从送达检验科开始到报告结果平均时间为 20 分钟，相对时间较长的为需涂片手工镜检的报告，完全符合急诊的要求。而主要问题在于从临床科室本身申请到采样和标本输送的时间延迟，平均时间分别为 41 分钟和 73 分钟。这些数据符合医院目前布局的实际情况，即医院规模较大，科室较分散，标本运输耗时长，运力短缺等现状。实验室利用这些时间节点数据与院领导及相关部门反复磋商，研究出一整套解决方案。如利用 HIS 与 LIS 对急诊申请进行强制提示，规定哪些检验项目可以申请急诊，哪些不能，以避免急诊资源的浪费；增加标本运送人员，并加大运送频率，缩短运送周

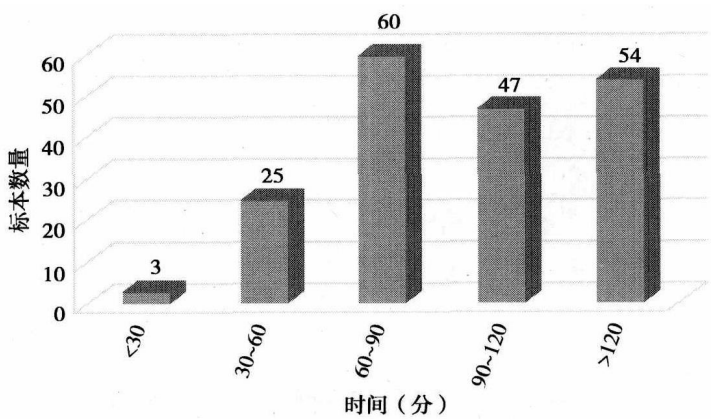


图 7-3　从检验申请到结果报告所用时间

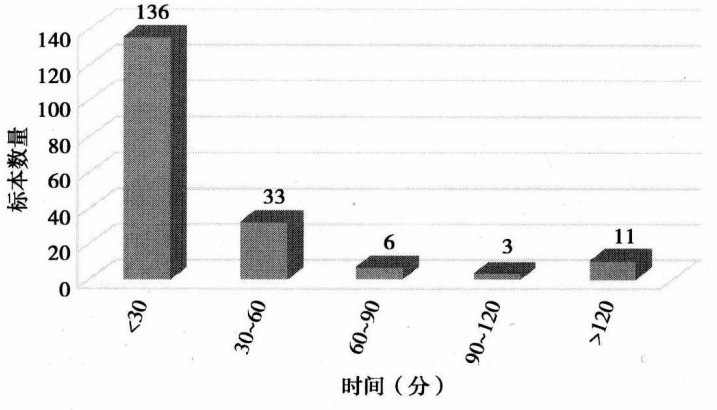


图 7-4 从检验申请到标本采集所用时间

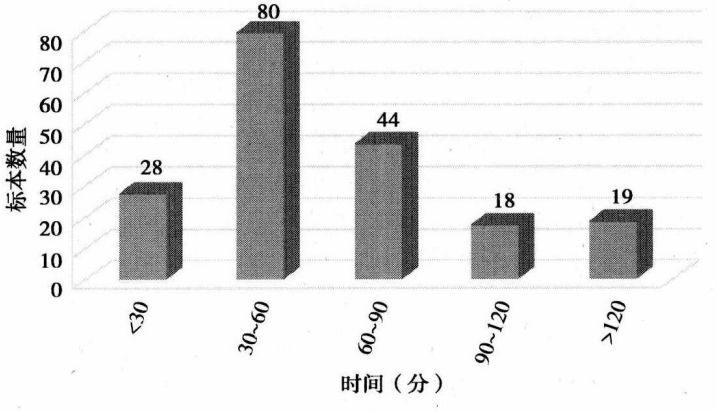


图 7-5 从标本采集到标本送达所用时间

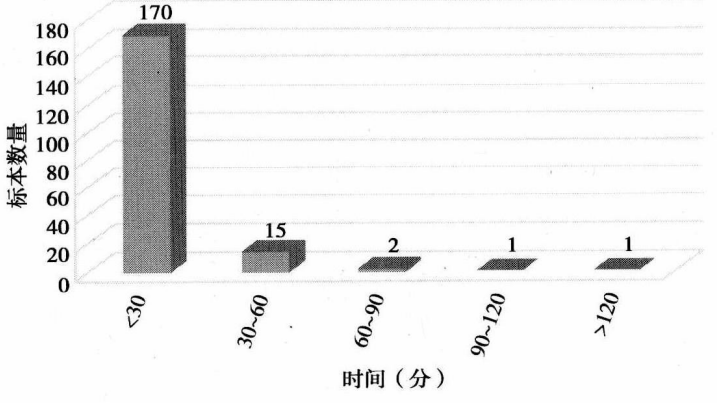


图 7-6 从标本送达到结果报告所用时间

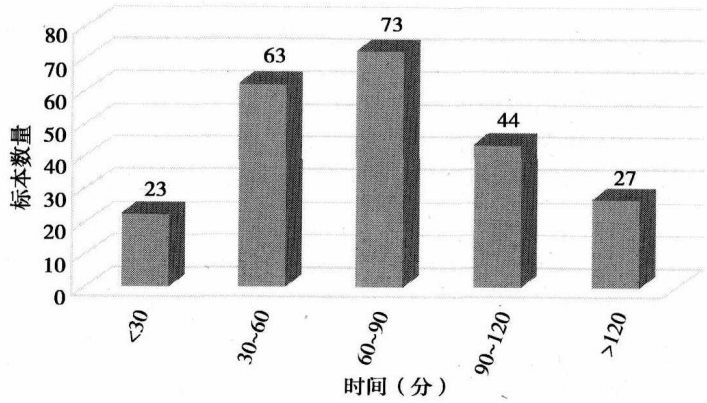


图 7-7　整改后从检验申请到结果报告所用时间

期。方案执行后，再对该科室第 2 个月节点信息进行分析（图 7-7）。结果显示，从申请至报告时间明显缩短，控制在 2 小时以内甚至达 1.5 小时，由此可见，节点信息有效控制对检验流程管理的作用是非常大的，也是非常重要的。

第五节　供应商的全面评估

大多数临床实验室是没有能力自建 LIS 的，如何选择一个适合实验室的 LIS 就显得尤为重要。虽然，LIS 引进国内的临床实验室不到 20 年，但是，与发达国家相比，我们的 LIS 发展缓慢且落后，其中很重要的原因之一就是临床实验室乃至医院管理层对于信息系统作用的不理解甚至轻视。近几年，医疗机构对信息化建设开始重视了，投入大量资金购买医院信息系统（HIS）、影像归档和通信系统（PACS）和临床实验室信息系统（LIS），这是很好的现象。但也有一些机构将 LIS 的需求打包到 HIS 的招标过程中，这是非常不可取的，因为，HIS 与 LIS 的开发过程和功能需求差异很大，国内很少见两者均开发完善的公司。如果让 HIS 供应商打包 LIS，LIS 的服务和日后升级往往会大打折扣。

一般来说，实验室在 LIS 立项，并确定了项目负责人和团队后，要对国内外现有的供应商进行全面的调查，以确保没有忽略更好、更合适的系统。实验室可以先找到一两家潜在的供应商洽谈，将初步的功能需求提交给他们，目的在于了解供应商能否满足实验室的要求以及是否还有实验室功能要求中尚未涉及的问题，这对功能需求的进一步完善是非常必要的。经过与供应商反复多次的交往与磋商，明确实验室的目标和功能需求实现的可能性，然后才是进入现场参观考察。现场参观有助于发现需要修改和增减的细节，考察供应商的能力和解决困难的态度，以及系统是否实际上达到其所陈述的技术要求。到现场参观之前，为了获得最大收获，应预先熟悉功能要求，准备一份提问及可能答案的清单，避免进入现场参观的盲目性。另外，现场参观时还应注意：

1. 勿让受访者的特性影响你的判断，一个消极的受访者能使一个好的系统看起来很糟糕，而一个热情好客的受访者能将一个平庸的系统说得很好，应该注重尽量收集客观信息（例如：每月发生故障的次数，而不是简单记录“它很好”的陈述）。

2. 受访实验室的管理和人文环境可能影响系统的有效运作。员工关系紧张，组织涣散，妒忌和互相倾轧也很容易导致 LIS 运行出问题。

3. 要请教信息主管、实验室主任和实际操作系统的人员。听取对系统每天运作更熟悉的基层人员的意见也是很有帮助的。

4. 夜诊和急诊时系统的运行情况不应忽视。

5. 临床医护人员使用情况的信息也应重视。

6. 现场参观时没有供应商的代表在场会更好，友情和客套的倾向会影响对任何真实问题的讨论。

关于系统的确认购买、安装调试、人员培训等方面的问题，在信息化建设过程中都应关注到。容易被忽视但往往比较重要的一点是系统的使用维护和相关记录。一般实验室习惯在日常使用过程中，遇到什么问题马上向供应商提出来，并要求马上解决，这种做法有失偏颇。正确的做法是，在使用过程中认真记录遇到的每一个问题，对照实验室目标和功能需求，找出是实验室自身的问题，还是 LIS 供应商的问题，然后再寻求解决的办法。系统使用异常情况容易受到关注，而正常操作记录文件往往容易被忽视，或被默认为没有出现问题。实际上，这样做是不利于系统的更新换代的。

临床实验室信息系统是实验室现代化管理的重要手段和工具，其重要意义不仅在于提高检验速度，减轻工作人员的劳动强度，更重要的是减少实验过程中的差错，避免人为误差，并可以自动地记录错误发生的时间、地点和相关责任人。因此，加快实验室信息化建设是实验室未来发展的主要任务和目标，也是考量实验室是否具备科学管理水平的重要标志。本章节针对国内实验室在信息化建设过程中普遍存在的问题展开讨论，希望起到抛砖引玉的作用。

（邹伟民）

第八章

检验前质量保证

检验的总测试过程(total testing process,TTP)指的是从临床医师提出检验申请,通过对患者样本的检测,到临床医师根据检验结果对患者采取必要临床诊治行动这一总过程。这一过程被划分为检验前、检验中、检验后三个阶段(又称分析前、分析中、分析后阶段)。其中当临床医师对该患者第一次提出检验申请直至采取必要临床诊治行动为止,是这一总测试过程的第一个"循环",患者可能需要进一步检查,这就进入了第二个、第三个……循环。从全面质量管理的要求看,全过程的质量管理是全面质量管理的一个重要组成部分,将实验室质量管理区分为检验前、检验中、检验后三个阶段是对实验室质量管理认识的深化,根据不同阶段的特点和要求,提出相应的质量保证措施,标志着实验室质量管理水平进一步提高。

第一节 检验前阶段质量保证的主要内容及重要性

检验前阶段又称分析前阶段或检验前过程(pre-examination procedures)或分析前期(pre-analytical phase)。按 ISO 15189:2007《医学实验室质量和能力认可准则》的解释,这阶段按时间顺序,始于临床医师的申请,止于分析检验过程的启动,其步骤包括:检验申请、患者准备、原始样本采集、运送到实验室并在实验室内部的传递。

根据此定义,检验前阶段质量保证的主要内容为:保证检验项目申请的科学性、合理性;根据检验要求,患者的正确准备;原始样本的正确采集及运送。

这一阶段的质量保证实际上是实验室质量保证体系中最重要、最关键的环节之一,也是检验结果准确、有效的基础。如果不能针对患者病情选择检验项目,只能是无效的劳动;如果送检的标本不合格,犹如"原料"不合格无法保证产品质量一样,检验结果是得不到保证的,而"失真"的检验结果不仅对临床医师的诊治决策帮助不大,甚至起误导作用,贻误患者及时诊断和治疗。例如,一个溶血的血清标本作血钾测定,即使采用最好的方法、技术最熟练的人员去检测,其测定值一定是增高的。对该标本来说,此结果是"准确"的,因它反映了血清中钾的真实含量,但对患者来说,此信息是无效的,因为此结果并不反映患者当前病情变化,血钾增高是由溶血引起而不是病情变化引起的。

近三十多年来,由于自动化程度的提高,室内质控及室间质评的加强,检验质量有了普遍提高,由于以往侧重于检验中(分析中)的质量管理,检验中阶段的质量问题大量减少,根

据国内统计，目前45%~70%的质量问题发生在检验前阶段，在国外（如美国）也有同样情况。产生这种情况有其客观原因，以送检血液样本来说，标本溶血、血量不足容易发现，但是患者的饮食、治疗的药物甚至患者的状态，都能影响检验结果，但检验人员难以发现。何况检验项目的申请、患者准备、原始样本采集及运送等是由不同岗位的医护人员来完成的，这些原因都造成了这一阶段质量控制的困难，这些影响因素又不是检验人员可以完全控制的，需要医师、护士甚至患者的参与和相互配合方可解决。卫生部于2006年颁布的《医疗机构临床实验室管理办法》第十五条明确规定："医疗机构临床实验室应当有分析前质量保证措施，制定患者准备、标本采集、标本储存、标本运送、标本接收等标准操作规程，并由医疗机构组织实施。"这里既规定了临床实验室应做的工作，也规定了医疗机构应尽的职责，也只有这样，检验前阶段质量保证工作才能落到实处。

检验前阶段指的是从医师选择检验项目提出检验申请直至将检验样本送至实验室这一阶段而言，这是从检验的总测试过程每一循环的角度而言的。其实，临床实验室在检验步骤开始前，还必须保证所应用的检测系统（分析系统）的完整性和有效性；保证检测过程在控和正常进行。检测系统主要指方法、仪器、试剂、校准品、质控品、操作规程等，有时尚包括操作人员及实验室场所及环境等。检测系统的完整性就是要保证这些要素的完整无缺。目前检测系统在我国有两种情况：配套检测系统及非配套检测系统（含自建系统）。检测系统虽然并不严格要求完全"配套"，但要求"匹配"，保证其完整和有效。检测系统的有效性指的是通过该检测系统得到的检测结果是准确的、可靠的，检测系统间的结果是可比的。因此临床实验室不论采用何种检测系统，在应用于临床标本检测前，必须对其性能进行验证，保证检验结果的正确可靠。首先应对精密度、准确性、参考区间、线性范围等进行验证（具体验证方法见第九章"临床检验方法评价"）。非配套检测系统特别是自建系统应与配套系统或公认的可靠方法进行比对，也可利用室间质量评价结果进行评估。无论配套检测系统、非配套检测系统都应要求生产厂方提供准确性的证明、提供校准品量值溯源及不确定度等资料。

第二节 检验项目的正确选择

检验项目的正确选择是检验前阶段第一个步骤，也是最基本的一个步骤。卫生部制定和颁布了22个专业100多种疾病"临床路径"，并正进行试点。"临床路径"中规定了某种疾病入院时必查的项目及住院期间应复查的项目。如支原体肺炎的患儿，入院后第1~2天，必须检查：血、尿、便常规；C反应蛋白（CRP）；肝、肾功能，血电解质；血清肺炎支原体抗体或冷凝集试验或咽拭子分离支原体；必要时做痰培养、血气分析、心肌酶谱、呼吸道病毒和细菌检测等。住院期间必须复查项目有：血常规、CRP、肝功能、肾功能等。

"临床路径"可以指导临床医师对检验项目的选择，但患者的病情是复杂的，检查项目的选择会有变化，况且大部分疾病尚未制定"临床路径"，所以日常诊治工作中，检验项目的选择仍是临床医师肩负而不可替代的工作。检验项目选择不正确，不仅使随后的一切检测为无效劳动，更主要的是贻误对患者的诊治工作。

临床检验项目选择应考虑"适当性"。"适当性"或"合理性"体现在根据患者的情况在合适的时间内选择正确有效的测试，目的是尽快地对患者作出正确的诊断和及时采取治疗措施。检测选择的"适当性"应避免"检查过度"，也要防止"检查不足"。

一、检验项目选择的原则

1. 针对性 目前国际上可用于临床检测的项目有4000项之多，我国准入临床应用的检验项目已超过1000项，涉及临床血液学、临床体液学、临床生化、临床免疫学、临床微生物学及分子细胞遗传学等领域。这些检验项目有的是诊断的“金标准”，有的是临床诊断综合标准中的重要指标，还有许多项目是辅助诊断的指标。可以用于医疗工作鉴别诊断、患者治疗过程中疗效观察及病情转归观察，还可用于高危人群中筛查某些疾病、健康状况的评估等。因此应根据所需提供何种信息来确定检验项目的选择，如对糖尿病患者显然检查血糖、糖化血红蛋白、尿糖十分重要；治疗过程中监测用末梢血用血糖仪进行床旁监测是可以的，但要用于诊断就不合适；为监测肾脏有无受损，有时需要检查肾功。又如怀疑乳腺癌的女性患者，选择特异性前列腺抗原就无此必要。多数肿瘤标志物用于早期诊断效果并不理想，但用于疗效及病情观察价值更大些。又如当某种疾病治疗后观察治疗效果时，显然选择的是针对该疾病的特定试验，但当观察治疗过程中有无不良反应时，则需进行有关功能性试验的检测，如肝功、肾功、造血功能等的有关检验项目。

2. 有效性 首先应考虑到诊断价值。主要应考虑该项检验对某病诊断的敏感度（sensitivity，SEN）及特异度（specificity，SPE）。当然我们希望某个试验的敏感度和特异度都非常高，但实际情况并非完全如此，敏感度和特异度都有一定的限度，因此在不同情况下，侧重点可能有所不同。

一般而言，人群筛查时，应考虑敏感度较高的检验项目防止假阴性，筛查出的可疑者作进一步检查；同样在临床诊断时为除外某些疾病，亦可选择敏感度较高的检验项目，当结果阴性（或正常）时可缩小诊断范围。

为了确诊，应选用特异度较高的试验，这对确诊有较高的价值（关于敏感度、特异度的概念，计算方法及意义参阅第十六章“检验项目的临床应用评价”）。

临床上经常遇到的一种情况是，当怀疑某患者的疾病有几种可能时，往往采用序贯或平行试验的方法，前者先作某一检查，这一检查敏感度一般比较高或涉及范围广，然后根据检查结果再选用另外的检查进行确诊（这些试验包括心电图、B超、CT、MRI等检查）。在检验工作中，则经常是几种试验联合进行，用以缩短确诊时间。历来检验工作中就有许多常规试验（血常规、尿常规、便常规、肝功、肾功等）。近年来在生化、免疫等不同领域又形成了许多“组合”，这可以向临床医师提供更多有用的信息及帮助临床医师尽早确诊为目的。

3. 时效性 及早确诊这是临床医师和患者共同的期望，也是检验工作者的期望，因此，检验工作者应努力做到尽快提供检验信息，但有时难以做到这一点，有一些检查需要一定的时间才能得出结果，如细菌培养，这时就需要采用相应的补救办法，最常用的就是一些快速方法和筛查方法，如呼吸道感染伴有发热的患者，白细胞计数及分类仍是判断有无细菌感染一个灵敏指标，但确诊细菌感染或何种细菌感染，还需依靠细菌培养；怀疑泌尿系有革兰阴性杆菌感染时，可先进行尿亚硝酸盐试验；缺血性心脏病患者一时作不了肌钙蛋白T或I定量测定时，可用快速的胶体金免疫层析法进行定性或半定量测定等。但必须指出，这些快速的方法和筛查方法不能完全代替传统的经典的方法和定量方法（如培养和定量的方法），这是应该注意的。

4. 经济性 解决“看病贵”、“看病难”是医改的重点，在保证及早向临床医师提供有效信息的前提下，还应考虑选用检验项目的费用，以减轻患者的经济负担。首先要防止“过

度检查”，防止进行那些不必要的检查。上面提到的检验项目的“组合”，可以同时向临床医师提供多方面的信息，且简化了检验申请的步骤，这是肯定的，但患者病情是不同的，病程中不同时期对检验的需求又是不同的，“组合”应该是以向临床医师提供更多有用的信息及帮助临床医师尽早确诊为目的。不同医院情况不同，“组合”不可能完全一致，但必须考虑其合理性。其原则应是有效、实用，防止医疗资源的浪费和加重患者经济负担。另一方面，“经济性”还应从成本-效益或成本-效果总体上来分析，不能简单地仅从某一检验项目收费来考虑。如作某一项目检验，收费即使略高，但迅速确诊，就减少了今后的医疗费用。总之要防止“过度检查”，也要防止该检查的不检查，一切要以患者的需求出发，这是原则。

二、检验项目选择中临床实验室的责任

一个患者需作什么检查（包括影像学、心电图、内镜、病理学检查等，医学检验是其中最常作的检查的内容），往往由临床医师根据患者病情来决定，选择哪些检验项目既取决于患者病情，又取决于医师的经验。

检验医学近来发展很快，新的检验项目不断出现，原有的项目不断被更新，临床医师有时还不了解或还不善于应用这些项目；有时有的医师甚至对本医疗机构临床实验室开展了多少检验项目也不了解，以及对某些检验项目的临床应用价值不熟悉，都可能影响检验项目的正确选择，这就需要加强临床与临床实验室的沟通，临床实验室也必须负起应有的责任。

1. 首先临床实验室必须向临床医师提供本实验室开展检验项目的清单。其内容至少应包括：

(1) 检验项目名称；
(2) 英文缩写；
(3) 采用的方法；
(4) 标本类型；
(5) 参考范围；
(6) 主要临床意义；
(7) 结果回报时间；
(8) 其他。

如因限于条件，本实验室尚未开展需外送的项目，必须明确委托实验室，并将外送项目同样列出清单，向所在医疗机构管理部门（如医务处）备案。

规模较大的医疗机构，有一些临床科室往往设有临床小实验室，其开展的检验项目亦应列出清单，并明确检测实验室名称。原则上同一医疗机构不应重复开展同一检验项目。

2. 临床实验室还应主动与临床沟通，无论是提高服务质量还是医疗质量，协助临床医师选择检验项目是每个检验工作者义不容辞的责任，应把检验项目的选择作为检验工作与临床工作结合的起点，特别是检验医师在检验项目的选择中更应发挥作用，检验医师应是检验工作与临床沟通的桥梁，而沟通也应从这里开始。当然其作用是协助临床医师，其意见应是建议性的。

要发挥这些作用，对检验医师有如下要求：

(1) 有一定的临床医学知识和临床经验；
(2) 和临床科医师应有良好的关系，能定期或不定期并有目的的参加临床科查房，并参

加一些疑难患者及危重患者的会诊；

(3) 通过医院信息管理系统或实验室信息管理系统，了解住院患者大致情况并主动下病房查阅一些病历，以了解临床医师选用检验项目的情况，同时也了解检验结果与病情吻合的情况及检验信息被应用的情况；

(4) 要用循证检验医学的知识来理解和掌握各检验项目的临床应用价值及应用范围；

(5) 通过全院性业务学习，向全院医护人员介绍有关检验项目的临床应用价值，特别是新开展的检验项目及其临床应用价值等的有关知识。

第三节 检验的申请

检验申请原则上应由负责该患者诊治工作的临床医师或其上级医师申请，特殊情况(如手术、抢救时)可委托相关医务人员申请。申请方式可以是医疗文书纸质的检验申请单，也可以是电子检验申请单。不论何种方式，申请单至少有下列内容：

(1) 患者姓名、性别、年龄；

(2) 科室、床号、住院号(门诊患者应有门诊号或其他唯一性标识号)；

(3) 临床初步诊断；

(4) 申请医师的姓名或唯一性标识；

(5) 送检标本类型；

(6) 申请检验项目或其组合；

(7) 申请日期、标本采集日期、送检日期(接收日期及时间由临床实验室人员填写)；

(8) 如需急检或有特殊要求应注明。

申请单必须逐项填写、字迹清楚、内容正确。

第四节 患 者 准 备

送检标本质量高低，是否具有代表性，直接关系到检验结果的正确、可靠和能否真实、客观地反映患者当前的病情，关系到检验结果临床应用的可信度及有效性，越来越多的人认识到“只有在对送检标本进行全面质量控制的前提下，才有可能获得对临床有价值的检验信息”。

从质量管理各要素受控情况来看，方法学的选择、仪器的操作、试剂的使用等，检验人员可直接进行控制——完全自控要素；送检标本的质量，非检验人员所能完全控制的——非完全自控要素，它需要医师、护士、患者共同配合才能完成。

患者的准备

送检标本的质量可分外在的及内在的两个方面。以血标本而言，标本溶血、抗凝血、有血凝块等是外在的，是容易发现的。除此以外，诸如饮食、药物甚至患者的状态都可以影响检验结果，这是内在的原因，其影响是不易发现的，而这些影响又是非疾病原因引起的，所以患者的准备是检验前阶段保证送检标本质量首先应该注意的问题。

患者的年龄、性别、民族以及妇女怀孕后孕期不同，都可能影响检验结果，但这是人们难以控制的，我们将这些因素称之为不可控的生物学因素，它们对检验结果的影响在分析

后阶段对检验结果解释时进行考虑。

下面一些情况同样影响到检验结果，但这些情况在一定程度上是可以控制的，我们将它们归入可控的因素范围内予以讨论。

（一）患者的状态

1. 精神状态　原则上患者应在平静、休息状态下采集标本，特别是血液标本。但由于患者对采集标本时的恐惧、紧张，有时造成标本采集的失败。有研究指出，患者处于激动、兴奋、恐惧状态时，可使血红蛋白、白细胞增高。

2. 运动　运动后，由于能量消耗、体液丢失、剧烈呼吸，可造成许多检验结果的变化，如谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、乳酶脱氢酶（LDH）、肌酸激酶（CK）等的一时升高，还可引起血中钾、钠、钙、白蛋白、血糖等成分的变化。又如乘公共交通工具来医院就诊的门诊患者，由于劳累或受冷、热空气刺激，往往可见白细胞的增高，干扰了医师的判断。

3. 体位　在采集血液标本时，患者的体位也可影响某些成分浓度的改变，如直立位或坐位血浆总量比卧位减少 12% 左右，导致总蛋白、白蛋白、胆红素、胆固醇、甘油三酯等增高；卧位到直立位，红细胞计数、白细胞计数、血小板计数等也可能增高。由于门诊患者通常坐位采集标本，而住院患者通常卧位采集标本，可能造成某些检验结果的差异。

4. 昼夜生理变化　这是生物生理性的变化。部分血液成分昼夜生理变化见表 8-1。

表 8-1　部分血液成分昼夜生理变化

分析物	峰值时间	谷值时间	峰谷值相差范围（日均值的 %）
钾	14~16 时	23~1 时	5~10
钠	4~6 时	12~16 时	60~80
铁	14~18 时	2~4 时	50~70
磷酸盐	2~4 时	8~12 时	30~40
血红蛋白	6~18 时	22~24 时	8~15
TSH	20~2 时	7~13 时	5~15
T_4	8~12 时	23~3 时	10~20
生长素	21~23 时	1~21 时	300~400
泌乳素	5~7 时	10~12 时	80~100
醛固酮	2~4 时	12~14 时	60~80

昼夜生理变化是内在的生理变化，并非人们可主观控制的，但了解了这个规律，可以在采集标本时间上进行调控，如建立参考范围时、解释同一患者不同时间进行的检测结果时、比较不同患者同一个检测项目结果时等，在采集标本时间上可以进行科学合理的安排。

（二）患者的饮食

1. 饮食　进食后一定时间内可使血液中许多化学成分发生变化。有人研究指出，一顿标准餐后，可使血中 TG 增高 50%、GLU 增高 15%。进食高碳水化合物食物，可引起 GLU 增高；进食高蛋白或高核酸食物，可引起血中 BUN 及 UA 的增高；进食高脂肪食物，可引起 TG 的大幅度增高。餐后采集的血液标本，其血清常呈现乳糜状，影响到许多检验测定的正确性。尿、便检查也需注意饮食影响。最简单的例子如进食富含葡萄糖的食物，可引起一时性尿糖阳性；进食动物血、肉、内脏及富含铁质的蔬菜时，可引起化学法检测便隐血的假阳性。

2. 饮料　一些饮料如咖啡，也可使 AMY、AST、ALT、ALP、TSH 等升高；高糖饮料也可使血糖暂时升高；酒可使 GLU 降低，使 TG、GGT、HDL-C 升高。

3. 抽烟　抽烟可使儿茶酚胺、胃泌素、皮质醇、生长激素、碳氧血红蛋白、血细胞比容、癌胚抗原升高；使免疫球蛋白降低。

由于人们饮食的多样性，生理功能又不完全相同，控制这一因素的唯一办法是空腹采血（空腹 12 小时左右），许多参考范围也是以空腹血液测定值为基础的。最好是早晨空腹采血，急诊及一些特殊要求的试验（如餐后 2 小时血糖测定）及不受饮食影响的一些检测项目例外。空腹采血是为了防止饮食的影响，但并非空腹时间越长越好，延长空腹时间，患者处于饥饿状态过久，会使血糖、蛋白质降低，胆红素可能升高。

（三）药物的影响

所有药物都会对患者的某些检验项目的结果产生或大或小的影响，它是通过以下途径发生的：

1. 药理作用　首先是对生理病理过程产生影响。如某些甲状腺素类制剂是治疗黏液性水肿等甲状腺功能减退症的药物，但它们也能促进糖的吸收，增加糖原分解及糖异生作用，还可加速胆固醇转变为胆酸由粪便排出，因而造成血糖增高和胆固醇降低。

其次是药物的毒副作用，如有些药物对造血功能，肝、肾功能造成损害，引起有关指标的变化。

2. 对测定方法产生影响　有些影响是物理性的，如有的药物有颜色，影响比色；有的药物参与化学反应，如维生素 C 具还原性，对利用氧化还原法的测定就带来一定影响；还有的药物可抑制酶的活性，造成酶活性测定结果的降低等。

表 8-2、表 8-3 为常用几种抗生素、镇静剂对检测结果的影响的情况，从中也可看到药物对检验结果影响的大致情况。

表 8-2　几种常用抗生素对部分检验项目检测结果的影响

检验项目	青霉素 G 钾	氨苄西林	羧苄西林	头孢噻吩钠	硫酸链霉素	硫酸庆大霉素	硫酸卡那霉素	红霉素	异烟肼	利福平
WBC	↓	●	↓	↑	↓	–	↑	↓	↓	↓
RBC	↓	↓	↓	↓	↓	↓	–	–	↓	↓
Hb	↓	↓	–	↓	↓	–	–	–	↓	↓
PLT	↓	↓	↓	↓	↓	–	–	↓	↓	↓
ALT	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
AST	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
AMY	–	–	–	–	–	–	–	–	↑	–
ALP	–	–	↑	↑	–	↑	↑	↑	↑	↑
CK	–	↑	↑	–	–	–	–	–	–	–
LDH	–	–	↑	–	↑	↑	↑	–	–	–
Ch	–	–	–	–	–	–	↓	↓	↓	–
GLU	–	–	–	–	–	–	–	↓	●	↓
BIL	↑	–	–	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
BUN	↑	–	–	↑	↓	↑	↑	–	–	↑

注：↑结果增高；↓结果降低；●结果增高、降低不定；– 结果无影响

表 8-3 几种常用镇静剂对部分检验项目检测结果的影响

检验项目	地西泮	苯巴比妥	苯妥英钠	氯丙嗪
WBC	↓	↓	↓	?
RBC	–	↓	↓	?
Hb	–	↓	↓	?
PLT	–	↓	↓	?
嗜酸性白细胞	–	–	↑	?
ALT	–	↑	–	↑
AST	–	↑	–	–
ALP	↑	↑	↑	–
Ch	–	–	↑	–
GLU	–	–	↑	–
BIL	↑	↑	↑	↑
BUN	–	–	–	–
Ca	–	↓	–	–
尿蛋白	–	–	–	↑
尿糖	↓	–	?	–

注：↑结果增高；↓结果降低；– 结果无影响；? 结果不明

由于药物品种的众多，患者对药物耐受性的不同，目前对药物对检验结果影响的了解还很有限，尤其是中药。

关于药物对检验结果的影响，必须强调说明下列几点：①为观察治疗效果，某种药物造成检验结果的变动，恰恰是临床需要的信息，如服用降血脂药物观察血脂变化来观察疗效；有时还用某些特定指标作为治疗监测之用，如血糖测定对降糖药物剂量的调整具有重要作用。②某些药物具有毒副作用，观察某些指标来调整用药剂量或是否停药，如肿瘤化疗时，经常要检查白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数及肝、肾功能等。

上述两种情况，检验结果的变化对临床医师是有重要价值的，除上述两种情况外，药物引起检验结果的变化，对临床医师常起误导作用，本节说的药物影响指的就是这种情况。

为减少这种干扰，在作某种检验时应暂时停用对结果可能产生影响的药物，如不能停用，则解释结果时要将可能产生的影响考虑在内。

此外，输液、输血亦影响检验结果。如单纯输电解质可使钾、钠、镁升高；输葡萄糖可使葡萄糖升高，但可使无机磷、钾、淀粉酶、胆红素降低；输入右旋糖酐可使凝血酶原时间降低、血细胞分析时产生假性凝集；输血则可使血 pH 降低等。

（四）患者准备控制的要点

1. 作好解释工作　即向患者说明作该项检验的目的及注意事项，消除在抽血，特别是在抽取脑脊液，胸、腹水及骨髓穿刺时的恐惧和紧张，使之能较好配合。

2. 避免饮食、药物等的影响。

3. 由患者自己留取标本时（如中段尿、24 小时尿标本、痰标本、大便标本中病理成分的采集等），要告之留取方法、注意事项，以保证采得高质量的标本。

第五节 标本的采集、运送和保存

一、标本的采集

这是分析前阶段质量保证最关键的一步。要重视下列环节的控制：

1. 采样时间的控制 即最佳采样时间的选择。最佳采样时间的选择的基本原则是：

(1) 最具“代表性”的时间：原则上晨起空腹时采集标本。其主要原因有：

1) 尽可能减少昼夜节律带来的影响：许多血液成分昼夜间变化很大，如血钾峰值期比低值期增加 5%~10%，血红蛋白增加 8%~15%，促甲状腺素增加 5%~15%，血管紧张素可增加 120%~140%。为减少昼夜节律带来的影响，使不同患者或同一患者不同时期检验结果有可比性，除特殊情况外，一般晨起空腹时采集标本，特别是血液标本；

2) 患者处于平静状态：减少患者由于运动带来的影响，并减少饮食的影响；

3) 易于与参考范围作比较：因为许多检测项目的参考范围是来自健康人空腹的血液标本。

血液标本特别是临床生化检测的标本最好是早晨 7~9 时采集的空腹 12 小时左右的标本，如不能在这个时间则一定要注明采集标本的时间。

(2) 检出阳性率最高的时间：如细菌培养应尽可能在抗生素使用前采集标本；尿常规检查应采集晨起第一次尿；尿早孕试验应在孕后 6~7 天即可出现阳性；

(3) 对诊断最有价值的时间：如 cTnT 或 cTnI 的测定在急性心肌梗死发病后 4~6 小时采样较好；病毒性感染抗体检查，在急性期及恢复期，采取双份血清检查对诊断意义较大。药物监测应根据药物峰值效应，在药物分布期结束后监测（通常在药物输液结束后 2~4 小时进行，而地高辛、洋地黄毒苷在输液后 6~8 小时进行）。

2. 采取具代表性的标本 即采取标本的病理部分。如大便检查应取脓、血病理部分；骨髓穿刺、脑脊髓液穿刺应防止外伤性血液的渗入；痰标本的留取应防止唾液的混入等。

静脉采血时，患者的姿势（卧位、坐位或立位）及止血带的松紧都可影响某些检验结果，通常规定患者采取卧位或坐位采血，止血带使用后 1 分钟内采血，见回血后应立即松开。通过这些措施予以保证血标本质量。

3. 采取最合乎要求的标本 主要控制下列 3 点：

(1) 抗凝剂的正确应用：血标本如需抗凝，究竟用何种抗凝剂（EDTA、草酸钠、枸橼酸钠、肝素等），根据检验要求而选定；抗凝剂的用量与血标本的比例必须正确无误。目前绝大多数医疗机构应用真空采血管采集标本，可避免许多这方面的错误，但一定注意要选用质量优良的真空采血管，采血时不要用错真空采血管；

(2) 防溶血、防污染：如容器不洁，化学物质的污染；细菌培养时非病原菌的污染等。有时还需防止接触空气（如血气分析、厌氧菌培养等）。在生化测定中，溶血、乳糜血及黄疸是影响检验准确性三个常见的主要因素，其中尤以溶血影响最大也最常见，从表 8-4 可见，许多物质红细胞内和血浆中的含量是不一样的，某些物质，如血钾、ALT、AST、LDH，红细胞内含量比血浆中高出数倍乃至数百倍，一旦溶血，造成血浆（清）中这些物质测定值的增高。而另一些物质，如血钠、氯、钙等，又比血浆中含量低，一旦溶血，特别是严重溶血，由于稀释作用而使血浆（清）中测定值降低。此外，溶血还干扰比色测定，特别影响光谱蓝色部分的

吸光度，血红蛋白还可能与化学试剂起反应，干扰测定结果，其影响可能使测定结果增高，也可能使测定结果降低，甚至出现负值。乳糜血对吸光度的干扰是可造成被分析物分布非均一性，标本中的脂蛋白还可整合亲脂成分，降低与抗体的结合，并影响电泳和层析结果。尽管现在多数试剂的制造厂商在他们产品的“性能特性”中都会有“抗干扰性能”的说明，其中主要的就是这三项，但采集的血标本还是要防止溶血。乳糜血的防止，主要在患者准备时，防止高脂饮食及大量饮酒。黄疸是由一些疾病引起的，属不可控的干扰因素，如血清中胆红素浓度过高，在报告结果时，应在检验结果报告单上注明。

表 8-4 几种物质在红细胞和血浆中及在溶血标本中测定值的差别

项目	红细胞 / 血浆	溶血标本 / 正常标本	项目	红细胞 / 血浆	溶血标本 / 正常标本
Cl	0.50	1.05	LDH	180.0	8.04
Na	0.11	0.81	CK	0	14.08
K	22.7	1.91	Cr	1.63	1.94
Ca	0.10	0.96	UA	0.55	0.5
ALT	6.7	2.2	GLU	0.82	0.91
AST	40.0	3.59	BUN	0.82	1.14

(3) 防止过失性的采样：如边输液边抽血作 K、Na、GLU 等测定。还要防止张冠李戴。

4. 唯一性标志 不同检验项目应有不同的标志（现用真空采血管，可做到这一点）。标本容器的标签上至少应注明下列内容：①送检科别及病床号；②患者姓名及病历号；③送检标本名称及量；④检查项目；⑤采集标本的时间。

如采用条码技术，在申请单及标本容器上都应贴上相同的条码。

二、标本的保存及输送

原则上，标本采集后应立即送检，如不能立即送检，临床生化、临床免疫学检测标本可暂放冰箱保存，有的血清标本可冷冻保存，但需防止反复融冻。标本采集后切忌室温中放置过久，放置过久会造成某些血液成分的变化（如血糖及酶活性的降低），还可造成溶血现象的增多，水分蒸发又可造成血液浓缩。同时应避光保存，阳光照射下，一些化学成分如胆红素会分解；细菌培养的标本强调立即送检，最好用输送培养基，否则容易引起病原菌的死亡，而污染的细菌或并存于标本中的正常菌大量繁殖会造成虚假的结果。

标本从采集部门输送到临床实验室应注意下列问题：

1. 专人输送 除门诊患者自行采集的某些标本允许患者自行送往实验室外，其他情况原则上一律由医护人员或经过训练的护工输送；送往外院或委托实验室的标本同样要求，如外院或委托实验室有专人接收及输送，该人员必须经专业培训、具备相应知识（如运输途中保证标本质量不受影响，保证标本送达实验室的及时性、标本输送过程中的安全性及发生意外时的处理措施等），并经该实验室负责人授权。

2. 保证标本输送途中的安全性 所有送检标本都应认为具有或潜在具有病原微生物，应按《病原微生物实验室管理条例》的相关要求输送，尤其对于疑有高致病病原微生物的标本更是如此，应有安全防护设备、预防措施。

标本输送途中应防止过度震荡、防止标本容器的破损、防止对周围环境的污染；同时也要防止标本被外来物污染污染，防止标本及唯一性标识的丢失和混淆，防止水分蒸发等。

送往外院或委托实验室的标本更应注意安全性，应有冷藏或保温设备，防止标本因温度过高变质（如酷暑），也防止因温度过低冷冻而溶血（如严寒）；输送途中还要严防阳光直接照射。

3. 保证输送的及时性　标本采集后应及时送检，有些检测项目的标本（如血气分析等）应立即送检。表 8-5 为部分检验项目的原始标本在室温中的稳定时间，考虑到标本送达实验室后，实验前尚需要一定时间进行前处理，因此标本采集后送至实验室间隔时间各临床实验室应根据标本量的多少作出相应规定。

标本的采集时间（最好精确至分钟，至少至刻）应有记录，收到标本的时间也应有记录。

表 8-5　原始标本在室温中的稳定时间

项　目	稳定时间	项　目	稳定时间
肌红蛋白	1 小时	pH（血浆）	<15 分钟
肌钙蛋白 T	8 小时	pCO_2（血浆）	<15 分钟
全血葡萄糖	10 分钟	pO_2（血浆）	<15 分钟
总胆红素	不稳定	氯	1 天
结合胆红素	不稳定	钾	1 小时
凝血酶原时间	8 小时	无机磷	1 小时
部分凝血活酶时间	4 小时	氨	<15 分钟
纤维蛋白原	8 小时	离子钙	<15 分钟
纤维蛋白降解产物	不稳定	白细胞分类	2~3 小时
C3	1 小时	嗜酸性粒细胞	9 小时
C4	1 小时	血细胞沉降率	2 小时

三、保证标本质量的基本措施

1. 制定《标本采集指南》　实验室对各类标本采集的要求应有明确规定，称之为《标本采集指南》或《采集标本须知》，其基本内容至少应包括：

(1) 检验项目名称；

(2) 采集何种标本；

(3) 采集最佳时间；

(4) 标本采集量；

(5) 是否抗凝，用何种抗凝剂，抗凝剂的用量（如用真空采血管，应说明什么样的真空采血管）；

(6) 保存方法及输送时间；

(7) 其他注意事项。

这一《标本采集指南》与前述的开展的检验项目清单可合二为一。

2. 建立严格的标本验收制度和不合格标本的拒收制度　检验科要有专人接收标本，并按要求验收，其程序和内容至少应包括：

(1) 查对：查对检验申请单所填项目和标本是否相符；申请单填写有无漏项、字迹是否清楚；唯一性标志是否完整；同时推荐条码技术，这有利于减少错误及提高工作效率。

(2) 外观：检查标本的量和外观质量，其中外观质量包括有无溶血、血清有无乳糜状、抗

凝血中有无凝块、容器有无破裂等。

(3) 送检时间:核实标本采集及送检之间时间的间隔,必要时了解标本采集后的保存方法。

(4) 接收或拒收:对符合要求的标本,接收后立即送往各专业工作室进行检查;不符合要求的标本有权拒收并说明原因。在无法拒收的情况下如(门诊患者采集标本后已离去;一些难以采集的标本等),应与申请医师联系,如果进行检验,则必须在检验报告单上注明标本质量情况。

每天标本的接收情况及拒收情况(包括拒收原因及处理情况)应有记录。

验收工作实际上是临床实验室对送检标本外在质量的把关。如果临床实验室建立了LIS并与HIS联网,验收情况可通过HIS反馈。

第六节 检验前阶段质量保证体系的建立

1. 纳入医院医疗质量管理体系 检验前阶段质量保证工作既是检验工作质量保证体系的重要组成部分,又是医疗机构医疗质量保证体系的重要组成部分,影响要素又非检验人员完全可控,因此需要该医疗机构各有关科室人员共同参与和配合。应该说这项工作不仅是一个技术问题,更多的还是管理问题,因此应该纳入医院医疗质量管理体系内来解决。

检验前阶段质量管理的结果除临床实验室的努力外,还取决于有关科室及人员对这项工作的理解、重视和责任感;医院职能科室如医务处、护理部、门诊部的重视、参与及协调;医疗机构内有无对检验前阶段每一个环节的质量保证措施,有无相应的检查、评比及考核制度及办法等。

2. 临床实验室在这一阶段应做的工作至少应包括:

(1) 向临床科室提供《标本采集指南》一类的书面文件,作为送检标本采集、输送、保存的指南,也是规范化管理的依据。

(2) 检验人员特别是学科带头人应向全院医护人员进行宣讲,与有关部门(如医务处、护理部)合作,对相关人员进行必要的培训,使有关人员了解此项工作的重要性、要求及应负的责任。临床实验室能经常与临床科室沟通并进行指导。

(3) 统一供给采集标本的用具、容器及试剂(抗凝剂、防腐剂等),并保证在保质期内使用。

(4) 建立送检标本的验收制度和验收程序,对质量不符合要求的标本应有退回(或拒收)的标准和程序。"对质量不合格的标本进行检测不如不进行这项检测"这是一条重要的原则。

(5) 要定期分析检验前的质量保证工作中存在的问题,及时总结,与有关部门一起研究进一步落实检验前质量保证工作的各项措施,使之落到实处。

(6) 加强学术研究,不断提高学术水平和深化认识。检验前的质量保证工作从学术上讲,还有许多未知数,例如药物影响(特别是新药及中药)、个体的生理变异、不同检测项目及不同标本稳定性的资料国内尚少报道;又如各医疗机构管理模式不同,检验前的质量保证工作的实施方式也可能不同。如何做好这项工作,需要我们不断研究,不断总结经验,不断前进。

(秦晓光)

参 考 文 献

[1] 中国合格评定国家认可委员会 .ISO 15189 :2007 医学实验室质量和能力认可准则,2007.
[2] 中华人民共和国卫生部 . 医疗机构临床实验室管理办法,2006.
[3] 杨振华 . 临床实验室管理学 . 北京:人民卫生出版社,2003.
[4] 李萍 . 临床实验室管理学 . 北京:高等教育出版社,2006.
[5] 卫生部医政司 . 全国临床检验操作规程 .3 版 . 南京:东南大学出版社,2006.

第九章

临床检验方法评价

随着科学技术的进步，临床检验方法不断发展、创新和完善，为临床实验室提供可靠、准确的检验结果奠定了技术基础。为保证高质量的临床实验室服务，在选定的方法经过初步试验之后，用于临床实践之前或对已用方法进行了修改，实验室须对方法进行严格、系统的技术性能评价或确认，或对厂家所提供的技术性能指标进行验证。方法学评价或确认是指通过实验途径测定分析方法的技术性能，并判定其是否符合预期的标准或验证其是否达到厂家声明的技术性能，以掌握方法特征，判断其能否满足临床使用的要求。通常的方法技术性能指标有准确度（accuracy）、灵敏度（sensitivity）、特异度（specificity）、分析测量范围（analytical measure range，AMR）等。临床实验室中使用的检验方法性能，直接影响检验结果的质量，因此，确认或验证检验方法性能，是判断检验方法是否适合临床实验室应用的重要手段。

第一节　准确度及其评价

一、定义

准确度（accuracy）是指单次测量值与真值接近的程度，现实通常用可接受参考值代替真值。而一系列测量结果的平均值与可接受参考值之间的接近程度，则称为正确度（trueness）。可接受参考值是在严格的实验条件下，使用准确和精密的方法（通常是参考方法），经过多次（至少 20 次以上）测定所得的平均值，代表相对意义上的真值。测量值与真值或可接受参考值之间的差异称偏倚或偏差（bias），偏差或相对偏差即偏差系数（coefficient of bias）反映不准确度，不准确度是测定结果中系统误差和随机误差的综合，但主要受系统误差的影响。回收试验、干扰试验和方法比较试验是评价方法准确度的常用试验。

二、回收试验

回收试验用于评估试验方法准确测定加入纯分析物的能力，结果用回收率表示。该试验可以检测试验方法的比例系统误差，并可有助于校正物的定值。

回收试验用于评估试验方法检测出常规样本中加入的被测物量的（质量、浓度、活性）能力，通过测定比例系统误差，对试验方法的准确度进行评价。进行回收试验应满足以下基本要求：①使用常规样本基质，如血清或血浆；如果加入的被测物为液体，应尽可能减少其在样本中的体积比，可能时应控制在 10% 以内。②为保证样本基质的一致性，原始样本中应加入

不含被测物的相同溶液作为基本样本。③对加入的物质能够实现准确定量，如称重、使用标准物质或标准液。④应选择有临床意义的浓度加入基本样本，一般加入的浓度应有 3 个或以上不同的浓度水平，并保证对实验样本最终的测定结果在检测方法的线性范围内。

1. 基本步骤

(1) 制备样本：在常规分析样本中分别加入一定量的待测物标准和同样量的无被测物的溶剂以制作回收样本和基础样本。

(2) 样本测定：用分析方法测定回收样本和基础样本中待测物的浓度。

(3) 计算回收率

$$\frac{\text{回收样本待测物含量} - \text{基础样本待测物含量}}{\text{加入的待测物量}} \times 100\% = \text{回收率}$$

(4) 计算平均回收率：加入不同浓度水平回收率的均值。理想状态的平均回收率为 100%。

(5) 计算比例系统误差：比例系统误差 =100%- 平均回收率

2. 试验要点

(1) 加入标准液体积：加入的标准液体积要尽可能少，使回收样本的基质成分与原始样本接近，一般加入的标准液体积在总体积的 10% 以内。

(2) 吸量准确：因加入分析物的浓度值是根据加入标准液体积及原样本的体积计算而得，吸量是否准确直接影响回收结果的准确性，应选择经校正的吸样器并按规范要求操作吸量。

(3) 加入待测物的浓度：为保证总浓度在方法分析测量范围内，最好使加入标准液后的样本中被测物浓度达到医学决定水平。

(4) 标准液浓度：因加入标准液体积占总体积的 10% 以内，即标准液将被稀释约 10 倍，配制的标准液浓度应为回收浓度的 10 倍。

(5) 重复测定：为了减少随机误差的干扰，每一个样本通常重复测定 2~3 次；一般需要作高、中、低不同浓度的回收试验，分别计算各浓度的平均回收率。

三、干扰试验

干扰试验是通过定量检测样本中的物质所引起试验方法的系统误差，以评价方法的准确度。由干扰物质引起的误差通常是恒定系统误差，与分析物的浓度没有关系。干扰物质可能来自于检验过程中的不同环节，见表 9-1。

表 9-1　临床实验室测量过程中干扰物质的来源

来　源	举　例
病理条件下产生的代谢物	如糖尿病、多发性骨髓瘤、高脂血症、高胆红素血症等
由治疗过程引入的化合物	如药物、非肠道营养物、血浆扩充剂，抗凝剂等
病人本身原因引入的物质	如饮酒、滥用药物、补品、不同饮食习惯等
标本处理过程中的添加物或处理不当	如抗凝剂、添加剂、稳定剂、溶血等
操作过程对样品的污染	如护手霜、手套粉、血清分离器、采血管盖等
样品本身的基质效应	如化学和物理性质与新鲜样品不同

1. 基本步骤

(1) 制备样本：在常规分析样本中分别加入一定量的可疑干扰物质和等量的无可疑干

扰物质的溶剂以制作干扰样本和基础样本。

(2) 样本测定:用试验方法测定干扰样本和基础样本中待测物的浓度。

(3) 计算干扰值:干扰值 = 干扰样本测得值 - 基础样本测得值

2. 试验要点

(1) 试验样本:标准溶液或患者样本均可作为干扰试验的样本,由于患者样本来源方便、基质成分同实际样本,常选择患者样本作为试验样本。

(2) 加入干扰物的体积:加入干扰物的体积要尽可能小,以减少稀释。

(3) 吸量精确:吸量的精密度要尽可能高,以保证干扰样本和基础样本的体积一致。

(4) 干扰物的浓度:加入干扰物的浓度须达到有价值的水平,尽可能达到病理样本的最高浓度值。在确定某物质对分析方法有干扰后,进一步测定在何种水平上产生的误差在临床上无意义,即确定不影响临床应用价值的最低可疑物浓度值。

(5) 可疑干扰物的选择:可根据方法的反应原理、干扰物数据库、厂家建议和文献提示选择可能的干扰物。一般考虑的干扰因素包括胆红素、溶血、脂血、防腐剂、抗凝剂、某些药物和食物成分等。

(6) 重复次数:每个样本通常重复测定 2~3 次。

3. 可接受性判断 将干扰引起系统误差的大小与可允许误差进行比较,若小于可允许误差即可接受。表 9-2 是美国 1988 年临床实验室修正案规定的临床化学分析总允许误差。

表 9-2 临床化学分析推荐的允许误差(CLIA 88)

项目	医学决定水平(Xc)	总分析误差目标(CLIA)	精密度的目标要求(Xc × CLIA/4)
谷丙转氨酶	50U/L	± 20%	2.5U/L
白蛋白	35g/L	± 10%	0.9g/L
碱性磷酸酶	100U/L	± 30%	7.5U/L
	150U/L	± 30%	11U/L
谷草转氨酶	30U/L	± 20%	1.5U/L
胆红素	7.1μlmol/L	± 6.8μmol/L	1.71μmol/L
	342μmol/L	± 20%	17.1μmol/L
总钙	1.75mmol/L	± 0.25mmol/L	0.0625mmol/L
	2.7mmol/L	± 0.25mmol/L	0.0625mmol/L
	3.25mmol/L	± 0.25mmol/L	0.0625mmol/L
氯	90mmol/L	± 5%	1.125mmol/L
	110mmol/L	± 5%	1.375mmol/L
胆固醇	5.2mmol/L	± 10%	1.3mmol/L
高密度脂蛋白胆固醇	0.91mmol/L	± 30%	0.06825mmol/L
低密度脂蛋白胆固醇	1.69mmol/L	± 30%	0.12675mmol/L
皮质醇	50μg/L	± 25%	3.125μg/L
肌酸激酶	200U/L	± 30%	15U/L
肌酐	88.4μmol/L	± 15%	7.072μmol/L
	265.2μmol/L	± 15%	9.724μmol/L

续表

项目	医学决定水平(Xc)	总分析误差目标(CLIA)	精密度的目标要求(Xc × CLIA/4)
葡萄糖	2.8mmol/L	± 0.336μmol/L	0.084μmol/L
	7.0mmol/L	± 10%	0.1764mmol/L
	11.2mmol/L	± 10%	0.28mmol/L
铁	26.85μmol/L	± 20%	1.3425μmol/L
乳酸脱氢酶	300U/L	± 20%	15U/L
钾	3mmol/L	± 0.5mmol/L	0.13mmol/L
	6mmol/L	± 0.5mmol/L	0.13mmol/L
总蛋白	70g/L	± 10%	1.75g/L
钠	130mmol/L	± 4mmol/L	1mmol/L
	150mmol/L	± 4mmol/L	1mmol/L
甘油三酯	1.76mmol/L	± 25%	0.11mmol/L
尿素	9.639mmol/L	± 9%	0.217mmol/L
尿酸	357μmol/L	± 17%	15.17μmol/L
镁	0.646mmol/L	± 25%	0.04mmol/L
淀粉酶	100U/L	± 30%	7.5U/L
pH	7.35	± 0.04	0.01
	7.45	± 0.04	0.01
pCO_2	35mmHg	± 5mmHg 或 ± 8%	1.3mmHg
	50mmHg	± 5mmHg 或 ± 8%	1.3mmHg
pO_2	30mmHg	± 3SD	0.75SD
	80mmHg	± 3SD	0.75SD
	190mmHg	± 3SD	0.75SD

4. 干扰形成的机制　干扰物质对测量过程的影响或干扰的形成，可通过以下方式：①通过与检测试剂竞争或抑制指示反应。②干扰物具有与被测物相似的性质，如荧光、颜色、光散射、电极反应等。③干扰物可以改变样品基质的物理性状，如黏度、表面张力、浊度、离子强度等。④干扰物可通过屏蔽金属离子(激活剂)、结合活性位点、氧化巯基等改变酶(被测物或试剂)的活性，也可竞争酶反应过程中的关键底物。⑤干扰物发生与被测物相似的反应。⑥在免疫化学反应过程中，干扰物结构与抗原类似，而与相应抗体发生交叉反应。

四、方法学比对

随着科学技术的发展，在引进新的检验方法或用一种方法替代另一种方法或实验室使用一台以上的仪器或一种以上的方法检测同一项目时，为保证临床实验室检验结果的连续性和可比性，通常要进行方法学比对和偏差分析，以分析不同检验方法在测定同一项目时其实验结果的一致程度和差异大小。如果在计量学水平相同的方法(如常规方法)间进行方法学比对，其结果可以表明方法间是否存在偏差。如果将实验室使用的方法与较高计量学水平的方法(如参考方法)进行比对，还可对实验室检验结果的正确度和准确度做出判断。

1. 样品要求　最好选择常规应用的检测对象作为试验样本，如患者血清样本、尿液样本。样本数量至少 40 例，其浓度要尽可能覆盖整个“可报告范围”，即常规检验中可能遇到的整个分析范围。样本的质量比样本数量更为重要，即选择的样本浓度范围广比样本数量

多对于方法之间系统误差的分析更有价值。增加样本数量可提高比对结果的可信性，可克服个别样本基质效应的差异对结果解释的影响。比对样本的浓度或活性应在医学决定水平或临床有意义的范围内均匀分布，应尽可能保证检测结果在参考区间以外的样品数量不少于标本总数的50%。

2. 对比方法　根据实验室进行方法学比对的需求，对比方法可采用实验室常规方法或公认的参考方法，前者的试验结果是对方法间偏差的评估，后者的试验结果可用于实验室结果准确度或正确度的评估。原则上，对比方法应具有好的精密度、与试验方法的结果单位相同、没有已知的干扰物、相对国家标准或参考方法的偏差为已知、分析范围至少与试验方法相同等。

3. 试验程序

(1) 试验准备：进行方法学比对试验前，实验者应有足够的时间掌握相关仪器设备的操作和维护，并熟悉全部评价方案。在比对试验过程中，还必须采取适当的质量控制措施，以保证比对试验结果的可靠性。

(2) 样品测定：将40份比对样品分为5组，每天测定一组8份样品，每份样品分别用试验方法和对比方法进行双份测定，连续测定5天。测定时先对试验样品排序，每组样品按顺序1~8测定第一次，再按顺序8~1测定第二次。对于同一样品，应在尽可能短的时间内用试验方法和对比方法完成测定。如果已知比对样本的稳定性不足5天，可增加每天的样品测定数量，缩短比对时间。当使用储存样品进行试验时，两种方法测定的样品其保存条件和时间应该相同。比对试验完成后，按表9-3收集试验数据，试验方法的结果记为Y，对比方法的结果记为X，D为两方法间的差值。

(3) 结果绘图：依据比对试验的结果可绘制散点图和偏差图。绘制散点图时，可使用Y_i对X_i（又称均值散点图），或Y_{ij}对X_i。绘制偏差图时可使用(Y_i-X_i)对X_i，或$(Y_{ij}-X_{ij})$对X_i。

表9-3　方法学比较试验记录表

样本号	试验方法(Y)			对比方法(X)			E_{ij}
	Y_{i1}	Y_{i2}	DY_i	X_{i1}	X_{i2}	DX_i	
1							
2							
3							
4							
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
37							
38							
39							
40							
平均值			$\overline{DY}$			$\overline{DX}$	$\overline{E}$

(4) 判断离群点：依据表9-3的试验结果计算以下参数，以判断试验方法和对比方法在重复测定样本时是否产生了离群点。

1) 计算每个样品双份测定结果差值的平均值（X为试验方法，Y为对比方法，i为样品序号）：

$$DX_i=|X_{i1}-X_{i2}|$$

$$DY_i=|Y_{i1}-Y_{i2}|$$

分别计算试验方法和对比方法样品双份测定结果差值的绝对值的平均值：

$$\overline{DX}=\frac{\sum DX_i}{N}$$

$$\overline{DY}=\frac{\sum DY_i}{N}$$

2）计算试验方法与对比方法结果间绝对偏差和绝对偏差的均值：

$$E_{ij}=|Y_{ij}-X_{ij}|$$

（i 为样品号，j 为重复测定次数）

$$\overline{E}=\frac{1}{2N}\sum_{i}^{N}\sum_{j}^{2}E_{ij}$$

（E_{ij} 为绝对偏差值，N 为样品总数）

3）观测图中有无明显的离群点，如有明显的离群样品值，可对试验数据进行检查，若试验方法重复结果的差值 DY_i 或对比方法重复结果的差值 DX_i 或两个方法结果间绝对偏差值 E_{ij} 超出界限 $4\times\overline{DY}$、$4\times\overline{DX}$ 或 $4\times\overline{E}$，则该数据点视为离群点。

在全部 40 个样品检验结果数据中，最多可排除一个（小于全部数据的 2.5%）离群点。若离群点多于一个，则应将同组数据一起排除，并另增加一组 8 个试验数据。

（5）线性回归：计算线性回归方程 $y=bx+a$ 及相关系数 r。a 为回归线截距（$a=\bar{y}-b\bar{x}$），反映恒定系统误差的大小。理想情况下，$a=0$ 时，表示无恒定系统误差；b 为回归线斜率，$b=\frac{n\sum XY-\sum X\sum Y}{n\sum X^2-(\sum X)^2}$，反映比例系统误差的大小。$b=1$ 时，表示无比例系统误差。通过回归方程对于任何给定值 X 可计算出预期值 Y，并可进一步评估两种方法间的预期偏差。通常可计算某医学决定水平（Xc）下相应的预期值 Y（Yc），从而得到此医学决定水平的预期偏差，由此反映该医学决定水平的系统误差（SE）。计算公式为：$Yc=a+bXc$，$SE=Yc-Xc$。如胆固醇比较实验的回归方程为：$Y=0.05+1.03X$，可见回归线截距 a 为 0.05mmol/L，斜率 b 为 1.03。由此可计算在胆固醇医学决定水平 5.2mmol/L 时试验方法测定值为 5.4mmol/L，可见在胆固醇医学决定水平 5.2mmol/L，有 0.2mmol/L 的系统误差。

（6）相关系数：相关系数（r）可帮助判断测定的浓度范围对于斜率和截距的评估是否合适，而不能用于判断方法是否可接受。

$$r=\frac{\sum_{i}^{N}\sum_{j}^{2}(X_{ij}-\overline{X})(Y_{ij}-\overline{Y})}{\sqrt{\sum_{i}^{N}\sum_{j}^{2}(X_{ij}-\overline{X})^2}\times\sqrt{\sum_{i}^{N}\sum_{j}^{2}(Y_{ij}-\overline{Y})^2}}$$

$$\overline{X}=\frac{\sum_{i}^{N}\sum_{j}^{2}X_{ij}}{2N}$$

$$\overline{Y}=\frac{\sum_{i}^{N}\sum_{j}^{2}Y_{ij}}{2N}$$

$$b=\frac{\sum_{i}^{N}\sum_{j}^{2}(X_{ij}-\bar{X})(Y_{ij}-\bar{Y})}{\sum_{i}^{N}\sum_{j}^{2}(X_{ij}-\bar{X})^2}$$

若 $r\geq0.975$ 或 $r^2\geq0.95$，则认为 X 的取值范围合适，数据满足要求。如果 $r<0.975$ 或 $r^2<0.95$ 时，必须增加测定样品数，以扩大有效数据范围。否则必须选择其他统计方法，如配对 t 检验进行数据处理，以判断两方法间检测结果的一致性。

(7) 配对 t 检验：对于比对分析物质浓度范围窄的项目，如：血钠、血钙，或比对分析的相关系数 $r<0.975$，必须选择其他统计方法，如配对 t 检验进行数据处理，以判断两方法间检测结果的一致性。

t 值的计算公式为：

$$t=(\text{bias}/S_{\text{diff}})\,\text{N}^{1/2}$$

偏差 $\bar{X}$(bias)来自于系统误差，S_{diff} 来自于随机误差。可见 t 值不仅受到系统误差的影响，还受到随机误差和样本例数的影响。两方法均值之差具有统计学意义，并非表明差异具有临床意义；反之无统计学意义，也并非表明差异无临床意义。判断差异能否被接受，应与可允许误差比较。

注意：配对 t 检验要求数据呈正态分布，且两组数据为方差齐性。否则，需使用非参数检验，如：配对样本比较的 Wilcoxon 符号秩和检验。

(8) 性能判断：任何常规分析方法都存在不同程度的系统误差(SE)和随机误差(RE)，其总误差(TE)可计算如下：

$$\text{TEcalc}=\text{SE}+\text{RE}$$

$$\text{TEcalc}=\text{bias}_{\bar{X}}+3S_{\bar{X}}$$

$S_{\bar{X}}$ 为重复测定计算得到的标准差，$\text{bias}_{\bar{X}}$ 为两方法的平均值之差。当计算总误差(TEcalc)小于总允许误差(TEa)，该试验方法可接受。TEcalc<1/4TEa 或更小，表明方法性能更好。可根据系统误差和随机误差的大小，使用后面介绍的方法决定图，来判断方法性能。

第二节 精密度及其评价

一、精密度评价的内容

精密度(precision)反映测量程序在相同测量条件下，对同一被测量物进行连续多次测量所得结果之间的一致性，又称重复性(repeatability)。精密度自身无量度指标，常用标准差(standard deviation，SD)或变异系数(coefficient of variation，CV)来描述不精密度，从而度量精密度大小。标准差或变异系数越小精密度越好，反之则差。变异系数是样本标准差与样本均数的百分比值，即 $\text{CV}(\%)=\frac{S}{\bar{X}}\times100$，CV 值用于比较各组数据间的变异情况，不受单位的影响。

精密度评价的目的是评价检测方法、程序或设备的总不精密度，即测量系统在一定时间内的稳定性。许多变异源可在不同程度上影响测量系统的精密度。在进行精密度评价时，

要充分考虑所有可能影响总不精密度的因素及其来源，但不必评价每个因素或来源对精密度影响的相对大小。用于描述与时间相关的不精密度的内容包括：批内、批间、日内、日间和总不精密度。其中，批内不精密度和总不精密度的内容最为重要。

二、精密度评价的试验要求

（一）熟悉测量系统与评价方案

在开始评价试验前，试验操作者应熟悉检测系统的性能；掌握设备的操作、维护和校准程序；熟悉评价试验方案的全部内容；建立有效的质量控制程序。可用 5 天左右时间对试验操作者进行培训。

（二）试剂与校准物

为减少对评价结果的影响因素，在精密度评价的全部试验过程中应尽可能使用同一批号的试剂和校准物。

（三）试验样品

标准液、控制物溶液、患者样本或混合血清均可用于精密度评价，视其用途而定。①标准液简便易得，可制成不同浓度，干扰因素少，可作为评价随机误差的最佳样品。②冻干质控物稳定、使用方便，适用于进行日间重复性试验。但应注意质控血清与患者血清基质不同对结果的影响，加入的稳定剂、防腐剂可能干扰某些成分的测定，反复冻融亦会对试验结果有影响。③患者样本或混合血清常用于短时间内完成的试验，如批内和日内的重复性试验，使用时应详细记录样本的特性，如混浊、溶血、药物等。

进行重复性试验的被测物浓度宜选择在医学上具有决定性意义的浓度水平，通常选择低、中、高三个水平的试验样本。

（四）评价试验过程

精密度评价试验应在操作者完全熟悉试验过程和评价方案以后（通常需要 5 天时间）进行。每天可分 2 批测定精密度样品，每批测定 2 个浓度的样品，每个样品重复测定 2 次，各批实验至少间隔 2 小时。如有一批试验结果因质控或操作原因必须舍弃时，可增加 1 批测定。

（五）数据记录与计算

按表 9-4 记录试验结果，并依据试验结果完成对精密度的统计计算。

表 9-4　方法精密度试验数据汇总表

天数（I）	1 批（如：上午）				2 批（如：下午）				$\bar{X}_i$
	X_{i11}	X_{i12}	X_{i1}	X_{i11}-X_{i12}	X_{i21}	X_{i22}	X_{i2}	X_{i21}-X_{i22}	
1									
2									
3									
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
18									
19									
20									

1. 批内不精密度的计算

$$S_{wt} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{I}\sum_{j=1}^{2}(X_{ij1} - X_{ij2})^2}{4 \cdot I}} \quad \text{(批内)}$$

I= 总试验天数(一般为 20 天);

j= 每天测定的批次(一般为 2 批);

X_{ij1}= 第 i 天第 j 批试验第一次结果;

X_{ij2}= 第 i 天第 j 批试验第二次(重复)结果。

2. 总不精密度计算

$$A = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{I}(\overline{X}_{i1} - \overline{X}_{i2})^2}{2 \cdot I}} \quad \text{(批间)}$$

I= 试验天数(通常为 20 天);

X_{i1}= 第 i 天第 1 批试验结果的平均值(通常重复 2 次);

X_{i2}= 第 i 天第 2 批试验结果的平均值(通常重复 2 次)。

$$B = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{I}(\overline{X}_i - \overline{X})^2}{I - 1}} \quad \text{(日间)}$$

i= 试验天数;

$\overline{X}_i$= 第 i 天全部试验结果的平均值;

$\overline{X}$= 所有结果的平均值。

$$S_{dd}^2 = B^2 \times A^2/2$$

$$S_{rr}^2 = A^2 \times S_{wt}^2/2$$

总不精密度:$S_t = \sqrt{S_{dd}^2 + S_{rr}^2 + S_{wt}^2}$

(六) 性能可接受性判断

将计算得到的标准差或变异系数与 CLIA 规定的 TEa(表 9-2)进行比较,判断其不精密度是否可接受。

(1) 批内不精密度:批内的标准差(S)应小于或等于 CLIA 规定的 TEa 的 1/4,即:$S_w \leqslant 1/4$ TEa。

(2) 总不精密度:总的标准差(S_t)应小于或等于 CLIA 规定的 TEa 的 1/3,即:$S_t \leqslant 1/3$ TEa。

(3) 方法决定图(method decision chart,MDC):精密度试验得到的随机误差(RE)和准确度试验得到的系统误差(SE),构成了试验方法的总误差(TE),利用方法决定图可判断方法的性能。

第三节 方法决定图

1. 方法决定图的意义 方法性能最重要的是不精密度和不准确度,而方法应用者难以区别误差类别,他们更关心的是方法误差所造成的后果。此误差即总误差,包括了不精密度和不准确度,随机误差可由重复试验估计,得到方法的不精密度;系统误差可由方法

比较试验所得到的试验方法和比较方法结果的均值间偏倚或者由回归方程计算某特定医学决定水平处的偏倚估计，得到方法的不准确度。由此可计算得到总误差的大小，或应用Westgard的方法决定图（MD图），将不准确度（或偏倚）和不精密度在坐标图上表达，其结合点即总误差，将其与要求的质量作比较，从图上可判断方法性能。在决定图上，Westgard将方法性能分为四种：不符要求性能、临界性能、良好性能、优良性能。

2. 方法决定图的制作　取坐标纸，按以下步骤作图：

（1）确定分析质量要求，以TEa表示。将TEa表示为某决定水平浓度或靶值的百分数（%）。

（2）在坐标纸上标记Y轴为允许不准确度（偏倚，%），从0到TEa；X轴为允许不精密度（CV%），从0到0.5 TEa。

（3）从Y轴的TEa到X轴的0.5 TEa画一条直线（0，TEa；0.5 TEa，0），该线为偏倚+2S线；从Y的TEa到X的0.33 TEa画一条直线（0，TEa；0.33 TEa，0），该线为偏倚+3S线；从Y的TEa到X的0.25 TEa画一条直线（0，TEa；0.25 TEa，0），该线为偏倚+4S线。这几条线分别划分出了四个性能区域，即性能差（poor performance）、临界（marginal performance）、良好（good performance）和优秀（excellence performance）。TEa以10%为例，如图9-1所示。

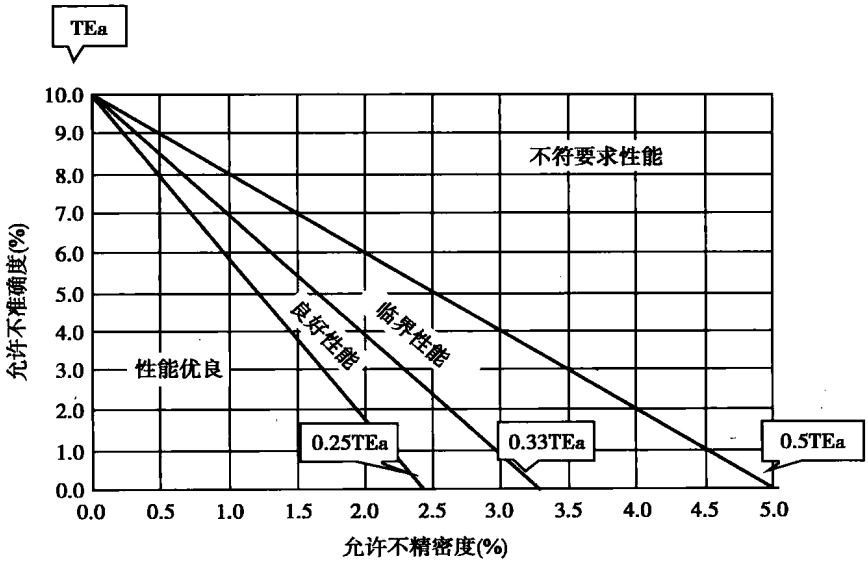


图9-1　方法性能决定图

（4）评价试验所得到的不准确度（或偏倚）和不精密度的交点在坐标图上的位置即是该方法性能。

3. 方法决定图的解释　使用MD图时，将方法的误差表示为决定水平浓度或靶值的百分值。在X轴上点出不精密度的估计值（从精密度试验得到），在Y轴上点出不准确度的估计值（从方法比较试验得到）。

（1）从数学函数关系分析，通过偏倚TEa—不精密度0.5TEa（+2S）线是确定方法性能的最低限：①如果试验方法的性能点在该线的上方，说明方法的总误差水平超过了TEa要求，方法性能不可接受；②如果试验方法的性能点在该线上，表示方法的总误差等于TEa水平，方法性能处于临界水平的起点；③如果试验方法的性能点在该线的下方，说明方法的总误

差水平低于 TEa 要求，方法性能可接受。

(2) 通过偏倚 TEa—不精密度 0.33TEa(+3*S*)线是区分方法性能属临界还是良好的界线：①方法性能点处于偏倚 +2*S* 线和偏倚 +3*S* 线的区域(包括在偏倚 +3*S* 线上的)，说明方法的总误差小于偏倚 +2*S*，但仍然大于或等于偏倚 +3*S* 水平，这样的方法性能属于临界水平，方法在实际应用时对质量控制要求很高；②方法性能点处于偏倚 +3*S* 和偏倚 +4*S* 线的区域(包括在偏倚 +4*S* 线上的)，说明方法的总误差小于偏倚 +3*S* 水平，但仍然大于或等于偏倚 +4*S* 水平，这样的方法性能属良好，该方法可在一定程度容忍实际使用中不稳定引起的误差；③方法性能点处在偏倚 +4*S* 线以下，说明方法的总误差小于偏倚 +4*S* 水平，方法性能属优秀，这类方法在实际应用时很容易控制。

4. 应用示例

(1) 示例 1：某测定白蛋白的方法，测定值 35g/L 处的 CV 为 2.0%，偏倚为 0%；CLIA 的质量要求是 10%；*X* 取 2.0%，*Y* 为 0.0%，即图中的“1”点，如试验所示。因此它在方法性能决定图上的性能点位置清楚说明方法的性能属于优秀，该试验方法在常规应用中很易控制。

(2) 示例 2：某测定血糖的方法，测定值 7.0mmol/L 处的 CV 为 2.0%，偏倚为 2.0%；当葡萄糖含量超过 5.6mmol/L 的时候，CLIA 的质量要求也是 10%，因此可以使用同一个方法性能决定图。该方法的性能点 *X* 取 2.0%，*Y* 为 2.0%，即图 9-2 中的“2”点。性能点位于良好区，方法性能可接受。此方法在日常应用中对质量控制要求较高，如同时用 4 个控制物(N=4)的多规则控制方法，才能保证要求的质量。

(3) 示例 3：某测定胆固醇的方法，测定值在 5.17mmol/L 处的 CV 为 3.0%，偏倚为 3.0%。取 *X* 为 3.0%，*Y* 为 3.0%，在方法性能决定图上点出性能点“3”(图 9-2)，性能点的位置在临界性能区。对于这类方法，如能保证分析各环节的规范化操作，采用更多的质控方案，质量可以符合要求。

(4) 示例 4：某测定葡萄糖的方法，测定值在 6.6mmol/L 处的 CV 为 4.0%，偏倚为 3.0%。当葡萄糖含量超过 5.6mmol/L 的时候，CLIA 的质量要求也是 10%。取 *X* 为 4.0%，*Y* 为 3.0%，此方法的性能点为图 9-2 中的“4”点。性能点位于性能不符合要求区，

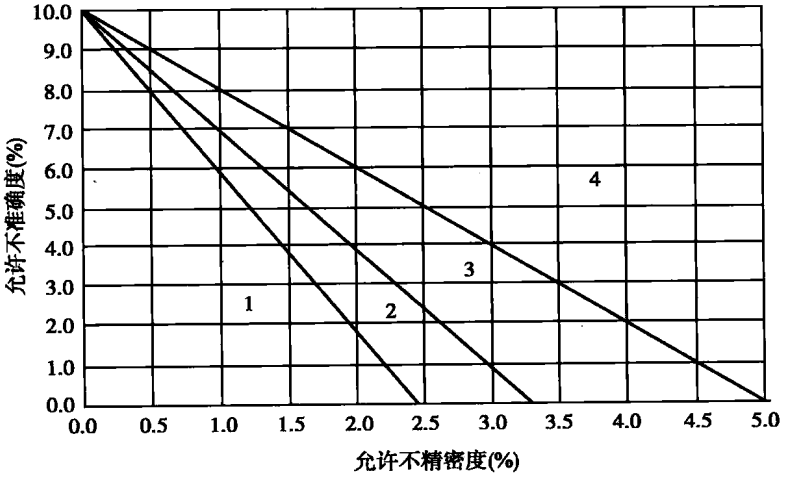


图 9-2 方法性能决定图应用示例

此方法不能用于临床常规检验。

第四节　定量分析方法的线性评价

一、线性评价

线性(linearity)是分析方法的一个特征，是描述分析方法的反应曲线接近直线的程度的量。线性范围(linear range)又称分析测量范围(analytical measurement range，AMR)指对没有进行任何预处理(稀释、浓缩等)的样本，分析方法能够直接测定出的待测物的范围，也就是系统最终的输出值(活性或浓度)与被分析物的活性或浓度成线性比例的范围，它反映整个系统(包括仪器、样品、人员、试剂、消耗品和程序等)的输出特性。线性评价实验用于评价仪器或方法能否满足其线性指标(验证线性实验)，也可为用户自建的分析方法设定线性范围(建立线性实验)。

二、线性评价实验

(一) 一般要求

实验人员必须掌握有关的仪器操作、校准和维护程序及样品的准备方法，对较简单的设备或检测系统需要 5 天内完成操作培训，对较复杂的多通道设备或检测系统则需要更长的时间。在完成对分析方法或程序的熟悉过程后，即可开始评价实验并收集实验数据。

(二) 实验样品要求

尽可能使用与患者样本基质相似的样品，如：混合患者血清(理想的样品基质)、加入待测物的混合人血清(加入品在没有干扰物存在时不需高纯度)、透析过的混合人血清(用于降低分析物浓度，如透析、热处理、层析、用盐水透析过的混合血清在线性实验中使用可掩盖基质效应)。有证线性材料或有足够高浓度的商品质控物或校准物也可用于线性评价，但要注意可能有基质效应的影响。

(三) 实验样品的准备

验证线性范围的实验应使用 5~7 个浓度水平的样品，每个样品重复测定 2 次。而建立线性范围的实验应使用 7~11 个浓度水平的样品，每个样品测定 2~4 次。选用的高值样品应尽可能高于线性上限 30%，低值样品应尽可能低于线性低限。使用足够量的混合血清制作线性实验样品(X_1~X_5)，制备如下：

X_1：低浓度混合血清；

X_2：3 份“X_1”+ 1 份“X_5”；

X_3：2 份“X_1”+ 2 份“X_5”；

X_4：1 份“X_1”+ 3 份“X_5”；

X_5：高浓度混合血清。

(四) 实验程序

全部线性评价实验和数据采集应在同一个工作日内完成。分析序列应为随机排列。若存在显著携带污染时，应用空白样品将线性实验的样本隔开。每个浓度样品重复测定 2~4 次。记录测定结果。

(五) 结果分析

配制的样品浓度按下式计算：

$$样本浓度=\frac{X_1\times V_1+X_5\times V_5}{V_1+V_5}\quad (X:样品浓度,V:样品体积)$$

实验完成后按表 9-5 记录检验结果。

表 9-5 线性实验记录表

样品浓度	测定次数			
X_1	$Y_{1\text{-}1}$	$Y_{1\text{-}2}$	$Y_{1\text{-}3}$	$Y_{1\text{-}4}$
X_2	$Y_{2\text{-}1}$	$Y_{2\text{-}2}$	$Y_{2\text{-}3}$	$Y_{2\text{-}4}$
X_3	$Y_{3\text{-}1}$	$Y_{3\text{-}2}$	$Y_{3\text{-}3}$	$Y_{3\text{-}4}$
X_4	$Y_{4\text{-}1}$	$Y_{4\text{-}2}$	$Y_{4\text{-}3}$	$Y_{4\text{-}4}$
X_5	$Y_{5\text{-}1}$	$Y_{5\text{-}2}$	$Y_{5\text{-}3}$	$Y_{5\text{-}4}$

注:X:样品浓度,Y:测定结果,表中记录的是 4 次重复测定

观察结果有无离群点,对于特定浓度 Y_i 值的离群点进行检验时,需将其 4 个重复值从大到小排列($Y_{i\text{-}1}$~$Y_{i\text{-}4}$)。计算极差 $D=Y_{i\text{-}1}-Y_{i\text{-}4}$。若 $Y_{i\text{-}1}$ 可能是离群点,计算:$D_1=(Y_{i\text{-}1}-Y_{i\text{-}2})/D$。若 $Y_{i\text{-}4}$ 可能是离群点,计算:$D_4=(Y_{i\text{-}3}-Y_{i\text{-}4})/D$。计算结果($D_1$ 或 D_4)如果大于 0.765,则该点判为离群点。全部数据中的离群点如果有 2 点或以上,则应保留全部数据或重新进行实验。

以分析物浓度为 x 轴,反应值或仪器输出值为 y 轴,绘制 x-y 线性图($y=ax+b$),计算 x-y 回归方程。当斜率 a 和截距 b 符合规定要求时(由实验室主任根据不同方法特点来确定),可以确定方法的线性范围,或验证厂家推荐范围的可接受性。

在临床实际工作中,应慎用方法线性范围从 0 开始,因为每个检测系统都有其极限条件,包括被测量的高、低极限值。被检测系统检测出的最低浓度称为检测限(limit of detection,LoD),有时也称检测低限(lower limit of detection)或最小检出浓度(minimum detectable concentration)。

与线性范围或分析测量范围不同,临床可报告范围(clinical reportable range,CRR)是指对临床诊断、治疗有意义的待测物浓度范围。此范围如果超出了线性范围,可将样本通过稀释、浓缩等预处理使待测物浓度处于线性范围内,最后结果乘以稀释倍数。

第五节 定量分析方法检测限的评价

检测限是指检测系统可检测出的最低分析物浓度,此浓度限值对于要求准确定量体液中的某些低浓度物质,如毒物、肿瘤标志物等的检测特别重要。通过检测限试验(detection limit experiment)可确定某检测系统 / 方法的检测限,包括检测低限、生物监测限和功能敏感度。

检测限试验

检测限试验用于评价检测系统可检测出的最低分析物浓度。

1. 试验样本 一般制备两种不同类型的样本。

(1) 空白样本:即不含有待分析物的样本,常使用系列参考物中的“零标准”作为空白,理想的空白样本应和所检测的患者样本具有相同的基质。

(2) 检测限样本:在空白样本中加入一定量的分析物配制成检测限样本,使其浓度达预期或厂家推荐的检测限浓度,通常要在预期检测限浓度附近制备几份不同浓度的检测限样

本。对于某些项目，可使用某疾病已治愈的患者样本，如：前列腺特异抗原（PSA）的检测限样本，可使用前列腺癌治疗后的患者血清。

2. 测定次数　对于样本的重复检测次数并无具体的规定，一般测定 10~20 次。

3. 试验时间　如果从空白样本的重复性了解检测低限，常常做批内重复性或短期试验；如果从检测限样本的重复性了解检测低限，推荐做较长时间的重复性试验来评价日间的检测性能，一般做 10 次或 10 天检测。

4. 结果计算　有三种表示检测限的术语，即检测低限，生物监测限和功能灵敏度。

（1）检测低限（lower limit of detection，LLD）：检测限试验结果中，空白样本测定均值加 2 倍（或 3 倍）标准差（空白样本），即：

95% 可能性：$LLD=\overline{X}_{空白}+2S_{空白}$

99.7% 可能性：$LLD=\overline{X}_{空白}+3S_{空白}$

检测低限反映了方法对空白样本测定的不确定度。需注意，直接读出浓度的检测系统对低于零的检测将报告为零，其分布不是正态分布，因此计算的标准差不能如实表达检测低限的真实情况。如果检测响应以初始值表示，如：吸光度、荧光等，此时计算的标准差有效。所以应使用初始响应值来计算均值和标准差，然后再转换成浓度单位。如测定结果小于或等于检测低限，报告为“无某待测物检出”。

（2）生物检测限（biologic limit of detection，BLD）：检测低限加 2（或 3）倍标准差（检测限样本），即：

95% 可能性：$BLD=LLD+2s_{检测限样本}$

99.7% 可能性：$BLD=LLD+3s_{检测限样本}$

生物检测限更真实地反映实际检测限浓度水平样本测定的不确定度。

（3）功能灵敏度（functional sensitivity，FS）：重复测定变异系数为 CV20% 的检测限样本浓度，即在预期检测限附近几份不同浓度的样本重复性试验测定结果中，变异系数为 CV20% 的检测限样本浓度为功能灵敏度，功能灵敏度反映了方法能可靠测定的最低浓度。

几种检测限定义的关系见图 9-3。

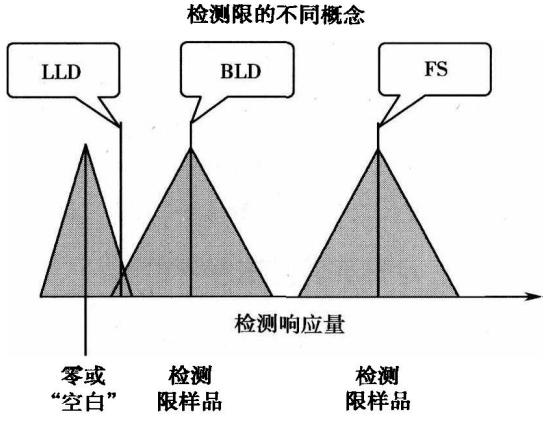


图 9-3　检测低限、生物监测限和功能灵敏度的关系

第六节　定性实验方法的评价

定性实验（qualitative test）仅给出阳性或阴性（是或非）的实验结果，可用于各种疾病的筛查、诊断及管理。临床实验室在使用新的定性检验方法前，使用者必须进行相关的实验准备工作，包括实验方法评价，与其他方法的比较，正确采集标本、方法操作程序和室内质量控制过程等的培训。根据临床应用目的的不同，对定性实验的性能要求也不同。

一、定性实验的临床应用

临床实验室开展的定性实验可用于疾病的筛查、诊断、确认或监测。实验的敏感性、特

异性、预测值和效率等，决定了其在临床应用的范围和价值。从临床应用的角度讲，将定性实验分为筛查实验、诊断实验和确认实验。

1. 筛查实验（screening test） 筛查实验通常用于对整个人群或特定人群中是否存在初测物的检查，如大便潜血实验。作为筛查实验，通常要求检验方法有较高的敏感性，以保证不漏掉真阳性结果。一般情况下，筛查实验可能产生假阳性结果，但在有较好的确证实验及不会带来严重后果的前提下，有益于减少漏诊而带来的严重的临床后果，如使用了感染血液进行输血，或错过了严重但可治疗的时间和条件等。对筛查阳性的结果进行确认实验，可排除假阳性结果，提高诊断的特异性。

2. 诊断实验（diagnostic test） 诊断实验用于特定疾病的诊断或临床可疑指征的判断，如微生物学培养与细菌鉴定。通常情况下，诊断性实验要求方法学同时具有较好的敏感性和特异性。但是，在有确证实验的条件下，可以适当放宽对方法学特异性的要求。

3. 确认实验（confirmatory test） 确认实验通常在筛查实验和诊断实验之后进行，对已做出的检验结果进行验证和确认，以帮助临床医生做出正确的临床诊断。确认实验一般具有较好的特异性和较高的阳性预测值，如使用免疫印迹法（Western blotting，WB）作为 HIV 抗体检测的确认实验。

4. 临床敏感度（clinical sensitivity） 在指定的患病人群中，阳性结果病例的比例。

5. 临床特异性（clinical specificity） 在非指定患病人群当中，阴性结果病例的比例。

6. 临界值（cut off） 实验结果处于（阴、阳性）分界点时的样品中分析物浓度值。低于此值，定性实验的结果为阴性；高于此值，定性实验的结果为阳性。对定性实验来讲，临界值是唯一的医学决定水平，当样品中被测物浓度处于临界水平时，定性实验重复检查同一样品，将产生 50% 的阳性结果和 50% 的阴性结果。当样品浓度在临界值以上增加时，阳性结果比率增加；而当样品浓度在临界值以下减低时，阴性结果比率增加。

7. 临床界值的 95% 区间 在样品浓度高于临界值并重复实验产生 95% 阳性结果和浓度低于临界值并产生 95% 阴性结果之间的样品浓度范围。

二、定性实验方法学评价

（一）评价准备

在开展定性实验方法的评价工作之前，操作人员应接受培训，熟悉样本的处理和保存、试剂的处理和保存、正确的实验过程和结果解释以及质量控制（QC）操作等。对大多数定性实验，每日进行阴性和阳性质控物测定可达到质控目的。用于评价实验的临床标本，应按要求采取。必要时，应新鲜采取并尽快完成检测。

（二）重复性评价

定性实验方法的重复性评价目的是确立或验证方法的临界值，进一步确立或验证临界值 ±20% 的样本浓度范围是否在该方法临界值 95% 区间内。在评价实验期间，应做好质量控制工作，以保证实验在预期的质量目标下进行和实验数据的有效性。质控物可使用试剂生产者推荐的阴性和阳性质控物，并尽可能使用临界值样本进行精密度的评价。重复性评价实验可按以下步骤进行：

1. 确立方法的临界值 参考试剂说明书或用阳性样品进行稀释，直至重复实验给出的阳性和阴性结果各占 50%，此时的样品浓度即为实验方法的临界值。

2. 在临界值基础上制备 -20% 浓度的样品和 +20% 浓度的样品。

3. 对以上低、高浓度样品分别测定 20 次，记录阴性及阳性结果数；重复次数低于 20 次时，统计学意义可能降低。

4. 当实验结果表明“临界值”样品的阴性结果和阳性结果不是各占 50% 时，原因可能是：被评估的临界值浓度不准确或结果数据不充足或方法学剂量反应曲线在临界值处是非线性的。

5. 当实验结果表明 +20% 浓度的样品产生阳性结果数≥95%，同时，-20% 浓度的样品产生阴性结果数≥95%，说明临界值 ±20% 浓度范围等于或超出临界值的 95% 区间。对于被测物浓度在 ±20% 浓度范围以外的样品结果，可得到实验方法稳定性的结果。当阳性和（或）阴性结果数 <95% 时，应另外准备不同浓度的实验样品，重新进行评价。

（三）方法学比较

一般情况下，方法学比较采用同一组样品，经 2 种或 2 种以上方法同时测定，并对测定结果进行比较。作为对比的方法可以是另一个定性方法（如用户正在使用的方法）、“金标准”方法、定量方法或临床诊断。有时，参考组合样本（reference panel）和能力验证的样品也可用于对定性方法的性能评价。但是，能力验证的样品往往存在基质效应，从而影响对实验结果的正确评估，特别是当样品中被测物浓度在临界值附近时或被测物分子结构与原始样品不同时。对定性实验进行方法比较研究，应考虑以下几方面的因素：

1. 样品种类和数量　进行方法学研究时的样品最好使用常规患者的新鲜标本，样品量应保证评价实验方法和比较方法测定的需要。样品中被测物应稳定，应尽可能用评价方法和比较方法同时完成测定。作为最低要求，用比较方法测定的阴性和阳性样品，应分别在 50 例以上。

2. 实验过程　对比实验应在 10~20 天内完成，一方面能保证足够的样品量，另一方面也确保对实验方法的评价在常规实验条件下进行。全部实验样品都应妥善保存，以备复检用。可以通过比较方法复检或使用另一种比较方法或使用临床诊断提供更多的信息以解释实验中的问题。

3. 参考组合样品　由一组临床样品组成，测定结果可与指定的参考方法或临床诊断相联系，对评价定性实验方法非常有效。参考组合样品通常包含不同浓度被测物的临床样品，可能还包括干扰物质。虽然参考组合样品有许多优点，适用于评价实验，但是不易得到，也不能反映实验室条件下患者的实际分布情况和预测效果。

（四）数据分析

定性实验性能通常用敏感性和特异性来描述。在已知样本临床诊断结果的情况下，可采用 2×2 表格计算定性方法的操作性能，见表 9-6。

表 9-6　2×2 表格

评价方法	临床诊断		总计
	阳性	阴性	
阳性	A	B	A+B
阴性	C	D	C+D
总计	A+C	B+D	N

1. 方法敏感度 =100% ×[A/(A+C)]

2. 方法特异性 =100% ×[D/(B+D)]

3. 相关样品的患病率 =100% ×[(A+C)/N]

4. 阳性结果预测值(PVP)=100% ×[A/(A+B)]

5. 阴性结果预测值(PVN)=100% ×[D/(C+D)]

6. 方法效率 =100% ×[(A+D)/N]

对定性实验方法进行评价时,许多情况下样品的临床诊断是未知的,实验方法只能与比较方法进行对比分析。由于比较方法的准确度并非 100%,此情况下不能简单使用敏感性和特异性来描述方法学性能,应使用“符合率”对实验方法结果与对比方法结果的一致程度进行描述,见表 9-7。

表 9-7 定性实验方法比较

实验方法	比较方法		总计
	阳性	阴性	
阳性	a	b	a+b
阴性	c	d	c+d
总计	a+c	b+d	n

7. 总符合率 =100% ×[(a+d)/n]

8. 阳性符合率 = 100% ×[a/(a+c)]

9. 阴性符合率 = 100% ×[d/(b+d)]

第七节 参 考 区 间

对临床实验室数据的解释是一个综合性的决策过程,实验室检验结果需要与一定的参考区间进行比较,以做出医学诊断、治疗决定或对健康状况做出评估。因此,为实验室定量测定提供可靠的参考区间是非常重要的任务。

一、定义

1. 参考个体(reference individual) 指根据设计标准筛选出进行实验的个体,这些个体具有要求的健康状况,确定参考个体的健康状况对于建立合适的参考区间非常重要。

2. 参考人群(reference populations) 是由参考个体组成的群体,为数量未知的假设实体,可以只有一个成员(为自身或其他人做参考)。

3. 参考样本组(reference sample group) 指选出代表参考人群的适当数量的参考个体。

4. 参考值(reference value) 是对参考个体的某一特定被测量物质进行观测或检测而得到的值,从参考样本组可以得到一组参考值。

5. 参考分布(reference distribution) 是指参考值的分布,采用适当的统计方法对参考值进行处理可得到参考值的分布特征。

6. 参考限(reference limit) 是从参考分布得到的界限值,用于描述部分参考值的位置,如小于或等于上限、大于或等于下限。

7. 参考区间(reference interval) 在上下两个参考限之间的范围。习惯上有时又称为正常值、期望值或参考范围(reference range)。有时只有参考值高限(X)有临床意义,参考区间可以表示为:0~Xmmol/L。

二、临床实验室对参考区间的需求

为满足临床需要，实验室在提供检验结果的同时，应当给出参考区间，帮助临床医生对实验室数据做出正确的判断和分析，从而在临床医学实践中更好地诊断疾病，监测治疗效果和判断疾病的预后。临床实验室遇到以下情况时，需要建立或验证参考区间：

1. 实验室建立了新的检验方法，对新被测物进行测定时。
2. 对已知被测物（有参考区间）采用新的或与实验室所用方法不同的方法进行测定时。
3. 不同实验室使用相同（或可比较）方法对相同分析物进行测定时（参考区间转移）。

临床实验室使用的参考区间可以与参考人群的健康状况（如有无疾病）、生理状况（如年龄、性别）或病理状况（如疾病的发生与发展）相关联。参考区间作为解释实验室数据的依据，特别应注意其建立时参考人群的代表性和参考个体的入选标准。

三、参考区间的建立

（一）建立参考区间

当临床实验室建立了新的检验方法，可按以下步骤建立参考区间：

1. 确定生物学变异和分析干扰因素。
2. 建立对参考个体选择和分组的标准及适合的调查表。
3. 参考个体完成知情同意书和调查表的填写。
4. 依据调查表和其他健康评估结果，对参考个体进行分类。
5. 排除不符合条件的个体。
6. 确定适当数量的参考个体，以满足设定的可信限。
7. 对选定的参考个体做好检测前的采样准备。
8. 标本的采集和处理与实验室常规检测时标本采集方法一致。
9. 在指定条件下常规测定样品，并收集测量值。
10. 审查测定结果数据，制作柱状分布图，评估数据分布。
11. 排除可能的错误数据和离群值。
12. 参考数据分析，确定评估方法、评估参考限和参考区间（需要时分为亚组）。

（二）参考个体的选择

当实验室要确立与健康相关的参考区间时，应注意“健康”是相对的，由于缺少对健康通用的定义，可以通过排除非健康的标准来获得“健康”人群。排除标准见表 9-8。

表 9-8　非健康因素的排除标准

因素	因素	因素
饮酒	空腹或不空腹	口服避孕药
献血	遗传因素	怀孕
血压（异常）	住院（最近或正在）	手术（最近）
药物滥用	疾病（最近）	吸烟
处方药	哺乳期	输血（最近）
自服药	肥胖	维生素滥用
环境因素	职业	

为了与疾病人群的其他非目标疾病的指标相似，在选择健康参考个体时要尽量选择不同年龄段的人群。在许多情况下，与年龄相关的参考区间，可能更适用于临床诊断。在临床实际工作中，有些与年龄相关的实验室指标改变可能不代表健康状况的改变，如老年人的总胆固醇或生长激素水平改变。参考个体除非特别需要（如婴儿或老年人）通常不应是临床患者。

（三）参考个体的分组

在选定的参考人群中如果存在以下因素，可以考虑对参考个体进行分组，如年龄、性别、血型、种族、生理变异、月经周期、孕期、运动、采样时的体位、采样时间、禁食与非禁食、饮食习惯、吸烟、地理位置等。这些因素可能会影响参考值的分布。

（四）数据分析与处理

为了保证参考标本能够较好地代表参考人群，应保证参考个体有足够的数量。一般情况下，参考个体的数量应不少于 120 例，当参考标本需要进一步分组时，每组的参考个体数量也应在 120 例以上。当实验室需要进行参考区间的转移时，如在同一实验室中的不同方法间进行转移、在不同实验室间进行转移、在不同地区或不同人群间进行转移时，必须对原有的参考区间进行验证，此时，参考个体的数量可在 20~60 例，如 95% 的数据落在验证参考区间内，该参考区间可接受，否则实验室需要建立参考区间。在对参考值分布进行分析时，一般参考限可分别设在参考分布的 2.5% 和 97.5% 位置上，应注意有些被测物的测量值只有上限或下限有临床意义。

（李 萍）

参 考 文 献

[1] CLSI EP5 A: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline, CLSI, Wayne, PA, 1999.

[2] CLSI EP-62 : Evaluation of the Linearity of Quantitative Analytical Methods: A Statistical Approach; Proposed Guideline Second Edition, CLSI, Wayne, PA, 2002.

[3] CLSI EP7 P Interference Testing in Clinical Chemistry; Proposed Guideline, CLSI, Wayne, PA, 1986.

[4] CLSI EP9 A: Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline, CLSI, Wayne, PA. CLSI EP10 A: Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline, CLSI, Wayne, PA, 1995.

[5] CLSI EP12-P: User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Proposed Guideline, CLSI, Wayne, PA, 2000.

[6] CLSI EP15-A: User Demonstration of Performance for Precision and Accuracy; Approved Guideline, CLSI, Wayne, PA, 2001.

[7] CLSI EP17-A: Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation, Approved Guideline, CLSI, Wayne, PA, 2004.

[8] CLSI EP21-P (New): Estimation of Total Analytical Error for Clinical Laboratory Methods; Proposed Guideline, CLSI, Wayne, PA, 2002.

[9] Westgard JO. Basic Method Validation. 3th ed. Madison: Westgard QC 7614 Gray Fox Trail, 2008.

[10] 李萍 . 临床实验室管理学 . 北京：高等教育出版社，2006.

[11] 申子瑜，李萍 . 临床实验室管理学 . 北京：人民卫生出版社，2007.

第十章

计量学溯源性和测量不确定度

临床检验结果准确，具有跨时空的可比性，是医疗卫生工作的需要，也一直是临床检验领域的工作目标。按目前计量学理论，实现检验结果准确可比，必须使具备两个基本属性，一是计量学溯源性，二是合适（足够小）的测量不确定度。本章介绍临床检验结果计量学溯源性和测量不确定度有关概念、原理和现状。

第一节　主要术语定义及有关概念

一、检验标度及有关术语

临床检验有多种情况，多数检验是定量检验，检验结果用数字和单位表示，如某份血清样品的总胆固醇浓度为 5.12mmol/L；有的是半定量检验，如用“+”数表示的尿蛋白浓度；还有的是分类检验，如 ABO 血型。描述上述检验结果类型的术语为“标度”（scale）。

最简单的标度是“名义标度”（nominal scale），如上述分类检验的结果类型，这种标度的数据只是为了一种结果与另一种结果相区别，无大小或先后之分，也不能求其均值。

另一种标度为“序次标度”（ordinal scale），如上述半定量结果类型，这类结果可以分出大小，但不知道具体大多少或小多少，只供排序。

定量检验结果有两种情况，一种是结果有正有负，其零点在某种意义上是人为规定的，如阴离子隙结果可以是 -0.2、0、0.2mmol/L 等，这类结果不仅可表示差别，还可以计算差别的大小，但不能计算比例，这种结果类型称“差示标度”或“区间标度”（difference scale or interval scale）。

另一种情况是结果有自然零点或绝对零点，其零点意为“无”，这类结果既可计算差值，也可计算比例，如甲、乙、丙三者的血清胆固醇浓度分别为 0（假设）、2.56、5.12mmol/L，代表甲的血清中“不含”胆固醇，乙和丙的血清胆固醇相差 2.56mmol/L，丙的血清胆固醇是乙的 2 倍，这类结果类型称“比例标度”（ratio scale）。

溯源性和不确定度概念主要适用于以比例标度和差示标度表示的检验结果。

上述各种标度的样品属性可统称为“特性”（property），特性的确定过程称为“检验”（examination），而用比例标度和差示标度表示的特性一般称为“量”（quantity），量的确定过程称“测量”（measurement）。可见，特性和检验是更宽泛的概念，而量和测量则主要针对定量检验。因此，在讨论临床实验室质量和能力的标准 ISO 15189 中大量使用“检验”一词，而

在讨论溯源性和参考系统的标准 ISO 17511、ISO 18153、ISO 15193、ISO 15194 和 ISO 15195 中则主要使用“测量”。

二、量和量值及有关术语

临床检验领域很少使用“量”(quantity)这一词汇,但它是一个重要的计量学概念。它的定义为现象、物体或物质可定性区别和定量确定的属性。

量可分为“广义量”(quantity in a general sense)和“特定量”(particular quantity)。广义量在化学(包括临床化学)界常称“量类”(kind-of-quantity),未规定条件的量类只是量的种类,是不可测量的,如质量、物质量、体积分数等。而规定了一定条件的量类称为特定量,是可以测量的,故又称“可测量的量”(measurable quantity),很多情况下简称为量。

特定量的描述原则上需要三要素,即系统(system)、组分(component)和量类。“系统”在临床检验领域可简单理解为样品物质,如血液、血清、尿液等;“组分”指样品中的被测物质成分。如“24 小时尿液(系统)中葡萄糖(组分)的物质量(量类)”是一个特定量。待测的特定量称为“被测量”(measurand)(被测量的量),被测量中的组分称“分析物”(analyte),如上例中的整个短语为一被测量,其中的葡萄糖为分析物。

值得指出的是上述“物质量”(amount of substance)是一个重要的基本量类[国际单位制(SI)七个基本量中的一个],其单位是 mol,目前凡是化学定义明确的物质的多少都建议用“物质量”这一基本量类表示,因此目前许多小分子临床检验项目都用 mol/L 或其十进分数单位(如 mmol/L)表示其结果。以 mol/L 或其十进分数单位表示的量称物质量浓度(amount-of-substance concentration),在不至于造成混淆时可简化为物质浓度或浓度。

“量值”(value of a quantity)是指一般由一个数乘以测量单位表示的特定量的大小,量值常可简称为“值”(value)。

“测量结果”(result of a measurement)是通过测量得到的赋予被测量的值。

“真值”(true value)是与给定的特定量的定义一致的值。理论上真值只有通过完美的测量才能获得,现实中难以获得。

在实际工作中经常使用的是“约定真值”(conventional true value),它是一个特定量的赋予值,对于给定的目的具有适当的不确定度,因而被接受为真值。通常约定真值是用不确定度符合要求的测量程序多次测量的平均值。约定真值有时也称为定值或赋值(assigned value)、最佳估计值(best estimate of the value)、约定值(conventional value)或参考值(reference value)。

三、准确度、正确度和精密度及有关术语

“准确度”(accuracy)和“精密度”(precision)是常用术语,但近年 ISO 对准确度重新定义,并提出一个新的术语“正确度”(trueness),它们的定义为:准确度是一次测量的结果与被测量真值的接近程度,正确度是大量测量的均值与真值的接近程度,精密度是在规定条件下获得的独立测量结果之间的接近程度。

可见准确度涵盖正确度和精密度,既正确又精密的结果才是准确的,而过去常用准确度表示现在的正确度概念。上述三个概念都不能用数字表示其优劣,只能用“良好”、“不足”

等词汇描述。可以用数字表示的是其反义概念，如用“偏倚”（bias）（均值与真值之差）表示不正确度，用标准差（SD）或变异系数（CV）表示不精密度；不准确度可用偏差（deviation）（单次测量值与真值之差）表示。

四、测量方法和程序及有关术语

方法一词人们都非常熟悉，而程序则是一个较新的概念，两者有一定区别。“测量方法”（method of measurement）是一般描述的测量操作逻辑次序，“测量程序”（measurement procedure）则是用于特定测量的、根据给定的测量方法具体描述的一组操作。

一般一个测量程序可使操作者直接进行相应特定量的测量，无须提供另外的说明，测量方法则不能。由于测量方法是一般描述的，不具备具体的性能参数，而测量程序则对测量操作的每一个细节进行了规定，因此它有相对固定的性能指标。一个测量程序一般只是在一种情况下，针对一个特定量，而一个测量方法则可以产生多个测量程序，每个测量程序的性能也可能有所不同。

测量程序有时也称为“分析方案”（analytical protocol）或“标准操作程序”（standard operating procedure，SOP）。

五、标准和参考及有关术语

“标准”（standard）有时指书面标准或标准文件，有时指测量标准。“书面标准”（written standard）是通过公议而建立、由特定机构批准的文件，它提供以达到规定情况下的理想秩序为目的、供经常和重复使用的关于活动或其结果的规则、指南或特征。书面标准的例子有ISO 标准、欧洲标准、我国的国家和行业标准等。

“测量标准”（measurement standard）是为了定义、实现、保存或复现量的单位或一个或多个量值，用作参考的实物量具、测量仪器、参考物质或测量系统。测量标准分一级测量标准（primary measurement standard）和二级测量标准（secondary measurement standard），一级测量标准在我国又称测量基准，是指定的或公认具有最高计量学特性的测量标准，其值不用参考相同量的其他标准而被承认。二级测量标准是通过与相同量的一级测量标准相比较而确定其量值的测量标准。

对于检验医学领域的定量检验，测量标准在多数情况下是指较高级别的参考物质。

“参考”（reference）一词在临床检验标准化或计量学溯源中经常使用，如上文中的测量标准是一种参考，还有参考物质、参考方法等，其意义应理解为参比或比照标准等，通过与之比较，而达到校准或验证准确性的目的，故我国也经常将“参考”与“标准”同用，如我国有标准物质、标准样品等称谓。

六、溯源性和不确定度及有关术语

“计量学溯源性”（metrological traceability）的定义是，测量结果通过经论证的连续的校准链与一定的参考标准相联系的属性，每步校准都贡献测量不确定度。首先，溯源性是测量结果的属性，严格讲，不应用于描述测量、测量方法或程序。在临床检验等化学测量中，校准链由计量学级别由低到高的、交替出现的测量程序和校准物组成。校准链也称溯源链（关于溯源性及有关问题详见本章第二节）。

“测量不确定度”（uncertainty of measurement）的定义是，与测量结果相关的参数，表征

可合理地赋予被测量的值的分散性(关于不确定度及有关问题详见本章第三节)。

七、参考测量系统及有关术语

在临床检验领域,“参考测量系统”(reference measurement system),有时简称为“参考系统”(reference system),是由“参考物质”(reference material)、“参考测量程序”(reference measurement procedure)和“参考测量实验室”(reference measurement laboratory)组成的测量系统。

参考物质是一种材料或物质,其一种或多种特性值足够均匀并被良好确定,用于校准测量系统、评价测量程序或为材料赋值。对于定量临床检验,参考物质主要包括“校准物质”(calibration material)和“正确性控制物质”(trueness control material)。校准物质又称“校准物”(calibrator),是在校准函数中其值被用做自变量的参考物质(校准测量系统或为材料赋值),正确性质控物质是用于评价检验程序给出结果的正确度的参考物质。可见参考物质有校准和评价检验程序两个主要功能。一种参考物质在一个测量程序中既可以用做校准物质,也可以用做正确性质控物质,但不可以同时用做校准物质和正确性质控物质。

参考物质是一个较宽的概念,起实现国际单位制(SI)单位作用的一级校准物(见本章第二节),是参考物质,试剂盒中的校准物也是参考物质,但一般情况下参考物质是指较高级别的参考物质,是“有证参考物质”(certified reference material)。有证参考物质是附有证书的参考物质,其一种或多种特性值用可建立溯源性的程序确定,使之可溯源至准确复现的表示该特性值的测量单位,每种确定的特性值都有给定置信水平的不确定度。还有一类重要参考物质是“国际约定校准物质”(international conventional calibration material),它们的量值不能溯源至 SI 单位,但是国际约定的,因而也被广泛承认。

参考测量程序,有时简称参考方法(但方法和程序有不同含义,见上文),是经过充分研究的测量程序,给出的值的测量不确定度适合其预期用途,尤其是评价测量相同量的其他测量程序的正确性和鉴定参考物质方面的用途。在临床检验领域参考测量程序可按其计量学作用分为一级参考测量程序(primary reference measurement procedure)和二级参考测量程序(secondary reference measurement procedure)。一般提到的“参考方法”在多数情况下指的是二级参考测量程序。它们被称作“二级”,只是计量学上的分级,因需一级参考物质校准。“二级”并不意味着性能低于“一级”,相反它们是高度特异、精密,适合于复杂生物样品分析的方法,而一级参考测量程序在不少情况下只适合于一级参考物质(纯物质)的鉴定,不适合生物基质样品的分析。

与参考物质类似,也有一类“国际约定参考测量程序”(international conventional reference measurement procedure),它们得出的结果不能溯源至 SI 单位,但被广泛承认。

在有的国家,将高度准确的、经充分论证的参考测量程序称为决定方法(definitive method),它们都是采用放射性核素稀释质谱分析原理的方法。对某些检验项目,还有一类方法,原理或性能逊于参考方法,但起参考方法作用,称为指定比对方法(designated comparison method,DCM),主要用于尚无公认参考方法或参考方法过于复杂的检验项目的标准化。

参考测量实验室,可简称为参考实验室,是运行参考测量程序、提供有给定不确定度的测量结果的实验室。参考实验室有特定的管理和技术要求,往往需要通过一定程序才能成为参考实验室。对于同一检验指标,参考实验室最好形成国际网络,并定期进行测量比对,

以保证参考测量的有效性。

八、互通性和基质效应及有关术语

互通性(Commutability),或称互换性、替换性等,是参考物质的重要属性,是指用不同测量程序测量该物质时,各测量程序所得的测量结果之间的数字关系,与用这些测量程序测量实际临床样品时测量结果的数字关系的一致程度。

互通性是指参考物质基质和分析物的理化性质与实际临床样品的接近程度。造成互通性问题的原因是制备参考物质时,出于调整浓度、便于贮存和运输等目的,对原料所进行的成分调整(如添加外源性的替代分析物等)和加工(如冻干等)。

包括我国在内的有些国家过去常用"基质效应"一词描述上述参考物质与新鲜样品的性质差异,但近年ISO标准中用互通性表示参考物质与病人样品的性质接近程度,对基质效应(matrix effect)的定义则是,被测量以外的某种样品特性对测量因而对被测量的值的影响,如用火焰发射分光光度法测量人血浆钙离子物质量浓度时,样品中的磷酸盐浓度和样品黏度可能会影响测量结果。

一种明确的基质效应的起因是一种"影响量"(influence quantity),即被测量以外的影响测量的量。影响量的作用有两种情况,一种是影响量本身不产生测量信号,但它增大或减小被测量的测量值,这种作用称为"分析干扰"(analytical interference);另一种情况是影响量本身产生测量信号,这种作用是由测量程序的非特异性造成的。测量程序的"分析特异性"(analytical specificity)是指该程序只测量它想要测量的被测量的能力。

可见基质效应主要是非特异性和干扰易感性问题,是使参考物质缺乏互通性的原因之一。参考物质缺乏互通性的另一个主要原因是参考物质中的分析物与实际样品中的分析物性质不同。

第二节　计量学溯源性

一、概述

如上所述,溯源性是测量结果与公认标准相联系的属性。在临床检验领域,所谓"计量学溯源"可简单理解为使常规检验与参考系统相联系的过程。溯源原理是包括临床检验在内的各种(物理、化学等)测量质量保证的基本原理,其应用贯穿临床检验标准化的发展史。如美国疾病控制与预防中心(CDC)的血脂标准化计划始于20世纪50年代,其基本工作方案是,制备胆固醇纯物质参考物质和建立胆固醇参考方法,为血清胆固醇参考物质定值,将血清参考物质分发到不同实验室,用于当地实验室方法校准或评价;20世纪80年代末CDC又建立胆固醇参考方法实验室网络(CRMLN),通过此网络将常规方法用新鲜样品直接与参考方法进行对比,以达到校准或评价的目的。这些标准化计划在国际血脂标准化中产生巨大影响,目前仍在发挥重要作用。同样具有广泛国际影响的美国糖化血红蛋白标准化计划,基本采用CRMLN工作方式,迄今也已有十几年的历史。欧美国家的其他机构或组织,尤其是计量机构,也于20世纪60至70年代开始建立临床检验参考方法和参考物质。我国于20世纪80年代开始研究胆固醇测定参考方法和参考物质问题。

以计量学溯源为核心的临床检验标准化工作过去主要以重要疾病的预防和控制为导向(如上述血脂标准化计划和糖化血红蛋白标准化计划主要针对心血管病和糖尿病的预防和控制),溯源性作为一个计量学概念在临床检验领域很少受到关注。溯源性用于临床检验结果的质量描述并在国际上受到广泛重视,主要是由于欧盟于 1998 年签署体外诊断器具的指令(Directive 98/79/EC)(法律文件,2003 年生效),该指令要求"体外诊断器具的校准物质和(或)质控物质定值必须通过参考测量程序或参考物质保证溯源性"。

为实施上述指令,规范临床检验计量学溯源活动,欧洲标准化委员会 1999 年开始制定有关标准,后被国际标准化组织(ISO)采用,于 2002 年至 2003 年出版。这些标准包括,ISO 17511:2003《体外诊断医学器具——生物样本中量的测量——校准物质和质控物质定值的计量学溯源》,ISO 18153:2003《体外诊断医学器具——生物样本中量的测量——酶催化浓度校准物质和质控物质定值的计量学溯源》,ISO 15193:2002《体外诊断医学器具——生物样本中量的测量——参考测量程序的表述》,ISO 15194:2002《体外诊断医学器具——生物样本中量的测量——参考物质的描述》和 ISO 15195:2003《临床检验医学——参考测量实验室要求》。我国有关标准委员会近年已将上述标准转化为我国行业标准或国家标准。

临床检验计量学溯源的另外一个推动因素是实验室认可。实验室认可近年来在临床检验领域逐渐受到重视,作为国际实验室认可准则的 ISO 17025:1999《检测和校准实验室的通用要求》和 ISO 15189:2003《医学实验室——质量和能力的具体要求》均提出溯源性要求。我国实验室认可机构已等同采用上述标准并已开始进行临床检验实验室认可工作。

溯源作为提高和保证检验结果准确性的重要手段,已被广泛接受,检验结果的溯源性将成为检验试剂生产和临床实验室检验中的重要质量指标。

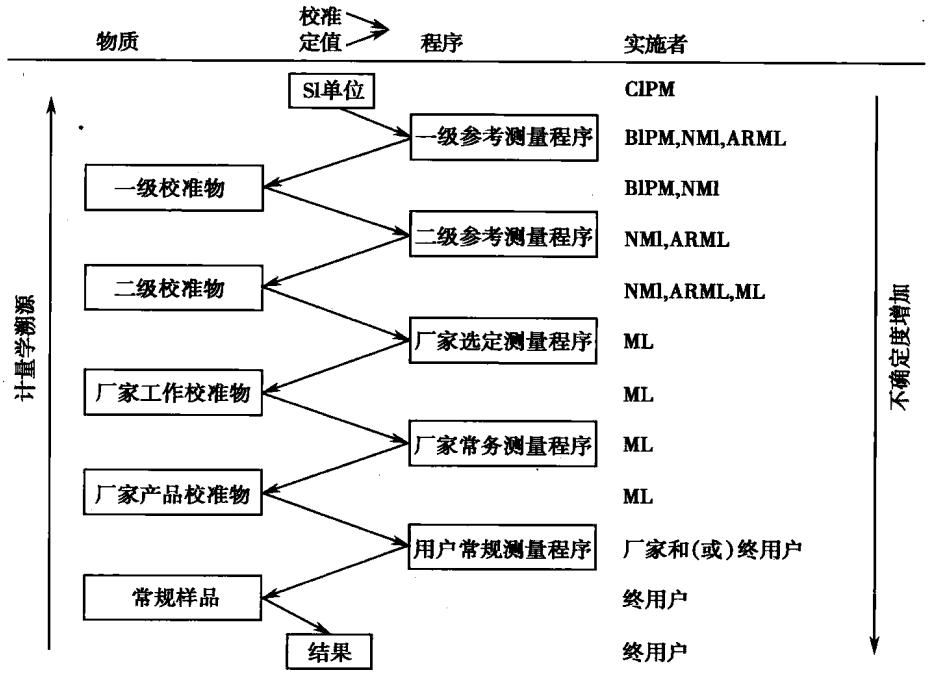
二、溯源性的建立

溯源性是检验结果的属性,检验结果由检验程序获得,故检验程序的建立者负责溯源性的建立。目前绝大多数临床检验常规检验程序(体现为试剂、校准物、仪器、操作参数等)由厂家建立,故临床检验结果的溯源性主要由厂家建立。上述关于体外诊断器具的欧盟指令及关于临床检验计量学溯源的 ISO 标准(ISO 17511 和 ISO 18153)所针对的对象也主要是厂家。

关于临床检验结果的溯源性建立,ISO 17511 和 ISO 18153 提出原则说明和要求,ISO 17511 介绍临床检验计量学溯源的基本原理,ISO 18153 专门针对临床酶活性测量。

建立溯源性,需首先定义被测量。定义内容包括,被测量在医学决定中的预期用途,生物样品系统(如人血清)和任何有关组分(如钠离子),量类(如物质量浓度)及测量单位。量的定义是计量学的重要问题,定义不足,可以造成溯源困难,也是测量不确定度的重要来源。这一问题对于临床检验可能尤为突出,因有些检验项目高度复杂,有时可能很难明确定义。这时出于标准化的需要,可能需要必要的国际约定。

根据 ISO 17511 规定,常规检验结果的溯源性通过不间断的交替出现的测量程序和测量标准(校准物)而建立,这些程序和校准物通常具有不断降低的测量不确定度。计量学溯源链应以相反方向的降序校准等级描述,即从最高计量学参考到最终用户结果。涵盖各种可能情况的广泛的临床检验量值溯源链的结构如图 10-1 所示。



缩写：ARML，经认可的参考测量实验室（可以是独立的或厂家的实验室）；BIPM,国际计量局；CIPM,国际计量大会；ML，厂家实验室；NMI，国家计量机构。

图 10-1　广泛的临床检验计量学溯源

如图 10-1 所示，SI 单位是计量学溯源的理想终点，计量学溯源性应尽量指向 SI 测量单位（基本或导出单位）。溯源链的下一级是一级参考测量程序。一级参考测量程序是基于特异、不需同量校准物而能溯源至 SI 单位、低不确定度的测量程序。一级参考测量程序一般由国际或国家计量机构或国际科学组织批准，一般在国际或国家计量机构或经认可的校准实验室内运行。一级参考测量程序的作用是鉴定一级校准物或为一级校准物定值。

一级校准物是测量单位的实物体现，具有最可能小的测量不确定度。一级校准物应直接用一级参考测量程序定值，或通过用适当的分析方法测定物质杂质间接定值。一级校准物一般是高度纯化的分析物，一般是有证参考物质。一级校准物的鉴定通常在具有最高计量学能力的实验室内进行，如国际或国家计量机构。一级校准物主要用于二级参考测量程序的校准。

二级参考测量程序是由一级校准物校准的可靠测量程序。二级参考测量程序一般在国家计量机构或经认可的参考测量实验室内建立和运行。

二级校准物按一种或多种二级参考测量程序定值，通常附有证书。二级校准物可以是基质与常规测量程序所测量的人源样品相似的物质。

厂家选定测量程序是由一种或多种可获得的一级或二级校准物校准的测量程序，可以是一个二级参考测量程序。厂家工作校准物应按一种或多种厂家选定测量程序定值。厂家常务测量程序是由一种或多种厂家工作校准物或更高级别的校准物校准的测量程序，可以是原理与常规测量程序相同的测量程序，但需有较低的不确定度。厂家产品校准物应按厂家的常务测量程序定值，用于最终用户常规测量程序的校准。

用户常规测量程序是通常由厂家提供的、由一种或多种厂家产品校准物校准的测量系统。

以上是涵盖各种可能情况的临床检验量值溯源链结构，在实际工作中可以根据情况省略某些中间环节，而且理论上溯源宜尽量短，溯源链越短，最后结果的不确定度越小。

如前（本章第一节）所述，溯源链中较高级别的测量程序和校准物（参考物质）及从事参考测量的实验室称为参考系统。ISO 15193、ISO 15194 和 ISO 15195 分别对临床检验参考测量程序、参考物质和参考测量实验室做出说明和要求。显然，参考系统是临床检验量值溯源的基础。

计量学溯源的前提是较低级别的测量程序具有足够的分析特异性，所测量的量与参考测量程序所测量的量一致。分析特异性问题是免疫分析程序中的典型问题，不同测量程序中所用的抗体可能对被测抗原表型的反应活性不同，或作为试剂的抗原可能对被测抗体的反应活性不同。对于某些临床检验项目的测定，同时实现简便和特异性尚十分困难，分析特异性仍是目前常规检验中比较突出的问题，也是影响临床检验标准化的主要因素之一。

临床检验量值溯源中的另一个重要问题是校准物的互通性，各级别校准物必须对于两个有关测量程序具有互通性。检验互通性的方法是用两种程序同时测定此校准物和一定数量的实际样品。

建立的溯源性需经过确认。确认的方法是用常规测量程序和参考测量程序同时足够数量的、有代表性的、分别取自不同个体的实际新鲜样品，可用线性回归的方法分析两种方法所得结果的接近程度是否可以接受。溯源性是指全测量范围内的溯源性，而不是“单点”溯源性；是测量范围内各点的溯源性，而不是平均值的溯源性。

不同检验项目的计量学溯源水平取决于计量学可能性。目前临床检验项目至少有数百种，不是所有项目都已有参考系统，有参考系统的项目，其计量学级别又有不同。计量学溯源的理想情况是可溯源至国际单位制（SI）单位。要溯源至 SI 单位，须有一级参考测量程序。目前能满足这一条件的检验指标有 25~30 种定义明确的小分子化合物（如某些电解质、代谢产物和底物类、甾体激素、甲状腺激素等）。

测量结果不能溯源到 SI 单位的情况目前有以下几种。第一种是有国际约定参考测量程序和一种或多种用此参考测量程序定值的国际约定校准物质，如糖化血红蛋白。第二种情况是有一种国际约定参考测量程序，无国际约定校准物质，约 30 种检验指标属于这种情况，如某些凝血因子、血细胞、高密度脂蛋白胆固醇等。第三种情况是有一种或多种国际约定校准物质（用作校准物）及定值方案，但无国际约定参考测量程序，目前有几百种指标属于这种情况，如某些蛋白激素、抗体和肿瘤标记物等。最后一种情况是既无参考测量程序，也无用于校准的参考物质，厂家建立“内部”测量程序和校准物为其产品校准物定值，如某些肿瘤标记物和抗体等的几百种量属于这种情况。

酶催化浓度测量是临床检验中的一种较特殊的情况，它是活性测量，不是物质测量，测量结果依赖于测量程序，因此酶催化浓度不能单用数字和单位描述，还需指明测量程序。关于酶催化浓度检验量值溯源问题 ISO 18153 做出具体说明，其溯源链与图 10-1 相似，规定 SI 导出单位“摩尔每秒立方米”［$mol/(s \cdot m^3)$ 或 kat/m^3］为溯源链的最高等级，要求一级参考测量程序的各步骤都有明确的定义和描述，能给出标准不确定度。一级参考物质用一

级参考测量程序由国际参考实验室网络定值。近几年国际临床化学联合会(IFCC)组织多家国际实验室合作,对过去的 IFCC 酶催化浓度测量程序进行了修改和优化(包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、淀粉酶、肌酸激酶、g- 谷氨酰基转移酶、乳酸脱氢酶等),并对原参考物质重新定值,已取得令人满意的结果。这些测量程序和参考物质目前公认的有国际一级参考测量过程和一级参考物质。

三、临床检验参考系统

如前所述,参考系统是临床检验溯源的基础,欧盟指令也要求“校准物和(或)质控物的定值,必须通过现有的较高级别的参考测量程序和(或)参考物质保证其溯源性。”一个重要的问题就是哪些参考测量程序和参考物质是国际公认的“较高级别的参考测量程序和参考物质”。为此,国际计量委员会(CIPM)、国际临床化学与检验医学联合会(IFCC)和国际实验室认可合作组织(ILAC)成立检验医学溯源联合委员会(JCTLM),其秘书处设在国际计量局(BIPM)。

JCTLM 设立两个工作组(WG-1 和 WG-2),WG-1 的任务是,建立程序,按一定标准(ISO 15193 和 ISO 15194 等)对现有参考测量程序和参考物质进行鉴别和评审,并公布符合要求的参考测量程序和参考物质。WG-2 的主要任务是,收集现有候选参考测量实验室信息,鼓励和促进按检验项目分类的参考测量实验室网络的形成,按 ISO 15195 评审并公布参考测量实验室。

WG-1 已开展多轮参考测量程序和参考物质评审工作,并于 2004 年 4 月开始公布临床检验参考测量程序和参考物质,详细列表见 BIPM 网站(http://www.bipm.org/jctlm/)。这些项目主要是化学定义明确或由国际公认参考测量程序定义的检验项目,JCTLM 称之为列表Ⅰ,包括电介质类、酶类、药物类、代谢产物和底物类、非肽激素类和部分蛋白质类检验项目。不能溯源至 SI 单位,也无国际公认参考测量程序的检验项目的参考物质,包括凝血因子类、核酸类和另外一部分蛋白质类检验项目,被称为列表Ⅱ。

WG-2 也已开展多轮参考测量实验室评审工作,参考实验室需满足 3 个要求:①使用 JCTLM 公布的参考测量程序;②通过 ISO 17025 校准实验室和 ISO 15195 医学参考测量实验室认可;③参加国际参考实验室外部质量评价计划。国际参考实验室外部质量评价计划已由 IFCC 和德国临床化学与检验医学学会(DGKL)于 2003 年建立,每年进行一次,详细信息见 DGKL 网站(http://www.dgkl-rfb.de:81/index.shtml)。

JCTLM WG-2 根据溯源需要归纳提出检验医学校准与测量等级框架,如图 10-2 所示。该框架从计量学角度将检验医学校准与测量有关实验室分国家计量机构、参考实验室和常规实验室三级,并对各级实验室应具备的能力及主要服务职能作出说明。

显然,临床检验参考系统是动态的、发展的。随着人们对溯源性的逐渐重视,将会出现更多临床检验参考系统。

在国际形势及国内最新法规要求和行业发展需求的推动下,近年我国积极开展临床检验参考系统研究和建立工作。已建立并运行国际承认的血脂、血细胞计数和酶学等检验指标的参考方法,有关血脂测量实验室目前是美国 CDC 胆固醇参考方法实验室网络成员,血细胞计数实验室已通过 ISO 17025 校准实验室认可,两者均已参加国际比对并开始向厂家或临床实验室提供溯源或校准服务;酶学参考实验室已初步形成适当规模实验室网络并已开始参加国际比对;已研制多种血脂及肝炎病毒核酸参考物质,被国家权

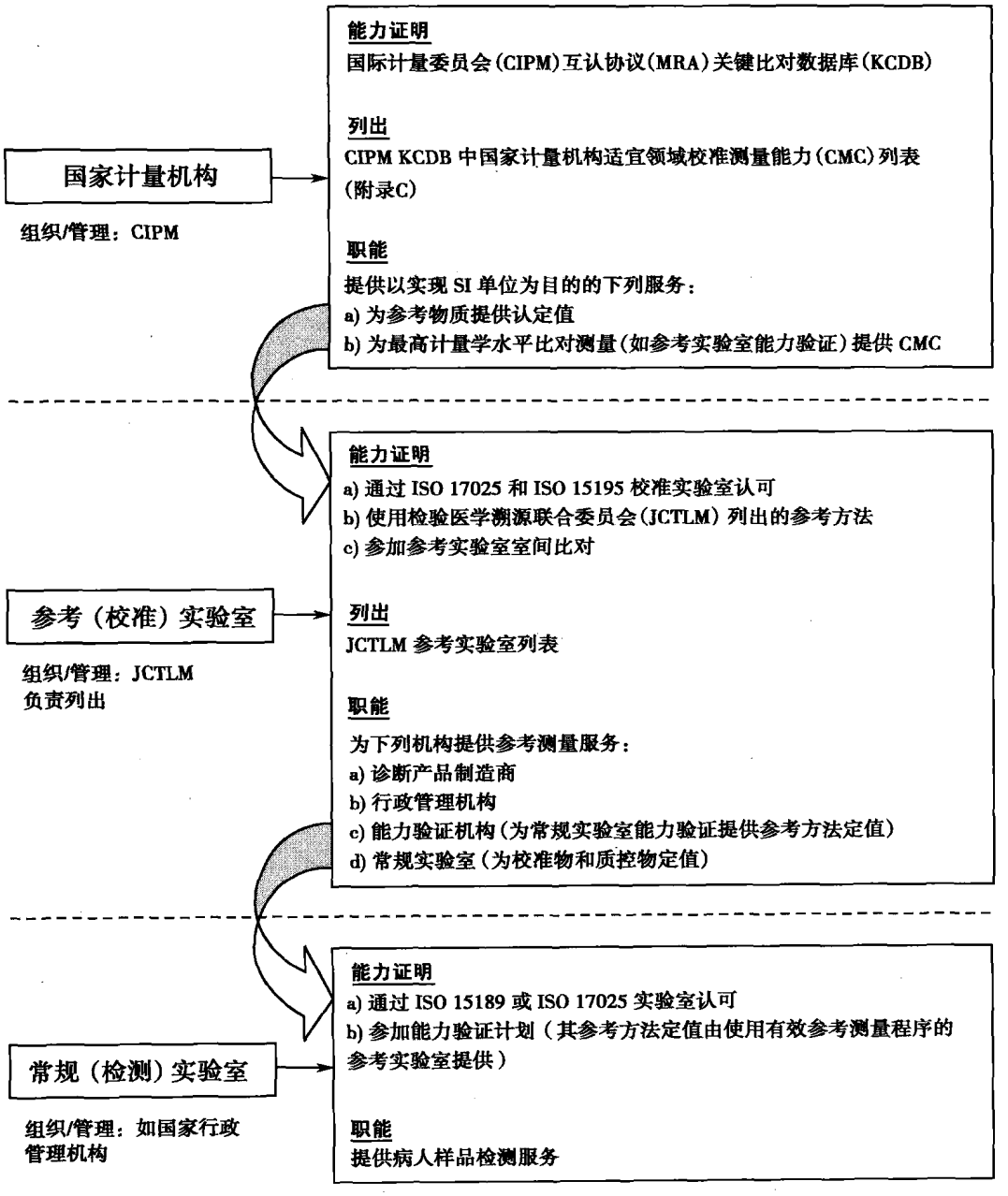


图 10-2 临床检验校准与测量等级框架

威机构批准为国家一级或二级标准物质。国家有关政府部门最近批准研究计划，支持我国重要常规检验项目参考系统建立，预计我国临床检验参考系统将在近年得到较快发展。

四、临床检验参考系统应用

本节第二部分介绍了临床检验溯源的一般原理和有关情况。对于临床检验，计量学溯源可简单理解为参考系统应用过程，即参考方法或参考物质的应用过程。对于化

学定义明确的检验项目，即有参考方法的检验项目，既可以应用参考方法，也可应用参考物质。

应用参考物质相对方便，参考物质也更容易获得，但应用参考物质需对参考物质种类、性质和作用有足够了解。目前定义明确的检验项目的国际现有参考物质，如上述 JCTLM 列表中的参考物质，可大致分为两类，即纯物质参考物质和基质参考物质。基质参考物质又大致分为冻干物质和冰冻物质，其中大部分为冻干物质。冰冻物质的多数是个别水平（多数为 1 水平或 2 水平）的混合物质（来自多个体的生物物质的混合物），极少数是血清组参考物质（分别来自不同个体的多水平血清组）。出现上述不同参考物质，一方面是由于不同的预期应用，另一方面是出于制备、鉴定、贮存和运输的方便。

在考虑应用参考物质时需充分考虑参考物质的互通性。目前认为，未添加人工物质的新鲜冰冻血清对于多数常规方法一般具有足够的互通性，纯物质（一级参考物质）溶液和冻干血清的互通性可能会因检验项目和方法而异，存在互通性问题的可能性较大，除非经过论证，一般不宜直接用于常规方法的校准或准确性判断。对于目前现有参考物质的应用，较一致的意见是，纯物质参考物质主要用于参考方法校准，冻干基质参考物质主要用于参考方法的质量控制，只有新鲜冰冻基质参考物质可用于常规方法的校准或评价。

除互通性问题外，多数现有基质参考物质还有另外一个局限性，即其浓度水平和其他代表性有限，应用这些参考物质仅能解决校准问题，不能论证或揭示方法的特异性和测量范围等其他分析质量问题。

理想的临床检验基质参考物质是浓度覆盖特定范围、来自不同个体、不添加任何人工物质、足够数量的新鲜（冰冻）样品组，但目前这样的参考物质仅限个别检验项目。应用这种参考物质与应用参考方法十分接近（见下文）。

应用参考方法是一种更有效、可靠的溯源方式。其基本做法是“分割样品对比”，取一组足够数量的、有代表性的实际新鲜样品，将每个样品一分为二，分别用参考方法和常规方法进行分析。可用线性回归进行结果判断。若两种方法结果一致（在一定置信水平下斜率与“1”及截距与“0”无显著差异），常规方法结果的准确性或溯源性得以验证或确认；若两种方法结果不一致，可能会有不同情况，一种情况是两种方法结果关系密切，无明显截距，但斜率与“1”的偏离不能接受，此种情况说明常规方法有足够的特异性，但存在校准偏差，可通过调整校准使常规方法结果准确；另一种情况可以是两种方法结果的关系过于分散，此种情况的出现往往是由于常规方法存在特异性问题。当然常规方法的特异性问题还会有其他表现，如两种方法关系呈明显截距等。常规方法测量范围不足也会在与参考方法对比中得以发现。两种方法结果的比较，除用上述线性回归方法外，还可用其他统计方法，如用两种方法结果之差对浓度作图等。

应用参考方法方式的优点是不存在互通性或基质效应问题，而且在解决校准问题的同时可以鉴定特异性、测量范围等其他分析质量问题。目前国际影响较大的临床检验标准化计划均采用这种校准或溯源模式，ISO 17511 中的溯源性确认也采用这种方式。

值得指出的是，还有许多检验项目目前尚无参考方法，只有参考物质。除上述 JCTLM 列表Ⅱ列出的参考物质外，世界卫生组织（WHO）多年来制备许多生物物质国际参考制剂，其中有些应可以用做临床检验参考物质。对于这些检验项目，因只有参考物质可用，且参考物质互通性和常规方法特异性在不同程度上缺乏有效的评价手段，故目前不同方法结果

存在较大差异，这类检验项目的标准化或一致化问题是目前临床检验领域的重要课题。

五、临床实验室及室间质评机构与溯源性

临床检验计量学溯源是临床检验分析质量保证的重要组成部分。除厂家（检验程序建立者）外，临床实验室（检验程序使用者）是临床检验质量保证的另一个主要环节。另外，临床检验室间质评计划也是重要的质量保证活动。

1. 对于临床实验室，作为通用实验室认可准则的 ISO 17025:2005（中国合格评定国家认可委员会 CNAS-CL01）的要求

（1）校准

1）对于校准实验室，设备校准计划的制订和实施应确保实验室所进行的校准和测量可溯源到国际单位制（SI）单位。

2）某些校准目前尚不能严格按照 SI 单位进行，这种情况下，校准应通过建立对适当测量标准的溯源来提供测量的可信度，例如：①使用有能力的供应者提供的有证标准物质（参考物质）来对某种材料给出可靠的物理或化学特性；②使用规定的方法和（或）被有关各方接受并且描述清晰的协议标准。

（2）检测

1）对检测实验室，前文“校准”中给出的要求适用于测量设备和具有测量功能的检测设备，除非已经证实校准带来的贡献对检测结果总的不确定度几乎没有影响。这种情况下，实验室应确保所用设备能够提供所需的测量不确定度。

2）测量无法溯源到 SI 单位或与之无关时，与对校准实验室的要求一样，要求测量能够溯源到诸如有证标准物质（参考物质）、约定的方法和（或）协议标准。

2. 医学实验室认可准则 ISO 18189:2003（中国合格评定国家认可委员会 CNAS-CL01）中的溯源性要求　应设计并实施测量系统校准和正确度验证计划，以确保结果可溯源至 SI 单位，或可参比至自然常数或其他规定的参考标准。如果上述无法实现或不适用，应用其他方式提供对结果的可信度，包括但不限于以下方法：

（1）参加适当的实验室间比对计划；

（2）使用有证书说明其材料特性的适当参考物质；

（3）用其他程序进行检验或校准；

（4）比率或倒易型测量；

（5）使用已明确建立的、经规定的、性能已确定的、被各方承认的协议标准或方法；

（6）若由供应商或制造商提供溯源性，应有关于试剂、程序或检验系统溯源性的声明文件。

美国 2003 年颁布的《临床实验室改进法案修正案》（CLIA）最终法规，虽未提“溯源性”要求，但要求临床实验室在将分析系统用于病人标本分析之前，需对厂家提供的分析系统的性能指标进行验证，其中包括准确度，并指出验证准确度可用下列 3 种方法：①分析参考物质；②将本实验室结果与参考方法结果进行比较；③与已证明有效的其他方法进行分割样品对比。

我国卫生部颁布的《医疗机构临床实验室管理办法》也未使用“溯源性”一词，但要求保证检测系统的完整性和有效性。

临床实验室采取适当措施，保证检验结果的溯源性或准确性，是满足上述标准或法规

要求的需要，也是日常质量保证工作的需要。实现这一目的的方法可以包括：了解所采用的分析系统或程序（原理、性能指标及溯源情况等）；分析适当的、有互通性的参考物质；与参考方法或其他可靠方法进行对比。另外，有的临床实验室有时会根据自己的经验或工作需要对商品方法作一定调整，如试剂、校准物的重新组合，分析参数或模式的调整等，这在某种意义上相当于建立新的方法，这时更应采取适当措施，保证检验结果的准确性。

室间质评计划是重要的临床检验质量保证计划，其中心目的是评价和提高检验结果的准确性和室间可比性。室间质评物质靶值经常使用总体或同方法组均值（或其他统计值）。当参加实验室数目足够大且各实验室结果符合特定分布时，统计方法是简便、有效的确定靶值方法。但在某些情况下，统计值会偏离质评物质的真正靶值，影响室间质评计划的有效性。用参考方法为质评物质定值，起码是对于某些小分子检验指标，是一种有效的确定质评物质靶值的方法。ISO 17511（2003）在其“范围”中指出，“用于外部质量评价，具有被证实的互通性，用国际认可的参考测量系统或国际认可的国际约定参考测量系统定值的样品，适用本标准。”即室间质评样品的靶值应具有计量学溯源性，但前提是质评物质有已知的互通性。互通性或基质效应一直是室间质评计划中的一个重要技术问题，但目前关于何种检验项目的何种检验程序对于何种质评物质，有无互通性或有无明显的基质效应，目前尚缺乏足够的信息。这一问题的解决有赖于参考方法的建立及参考方法在室间质评计划中的应用。

第三节　测量不确定度

一、概述

测量不确定度是一个代表测量结果质量的参数，其基本含义是对测量结果的“怀疑”。一个测量结果只是某特定被测量的值的估计（真值是不可知的），估计有好有坏，因此一个测量结果需要伴有说明其质量的参数，否则，给出的结果就不够完整，结果使用者无法判断结果的可靠性，结果间也很难进行比较。

测量不确定度是一个较新的概念。测量领域曾一直使用“误差”概念描述测量结果的可靠性。误差分随机误差和系统误差。按定义，随机误差是测量结果与无限次测量的结果的均值之差，系统误差是无限次测量的结果的均值与真值之差，误差是随机误差与系统误差之和，是测量结果与真值之差。理论上误差是不可知的，因真值不可得，无限次测量也无法实现。通过实验得到的结果均值的标准差及偏倚，经常被称为“随机误差”和“系统误差”，但按误差的定义，它们不是随机误差和系统误差，而是由随机效应和修正系统效应不完善引起的测量结果的变异性或不确定性。不确定度概念的提出大概与此有关。

一般认为，测量不确定度是经典误差理论发展的产物。测量不确定度的概念于20世纪60年代就已提出，但直到20世纪90年代才就不确定度评定和表示形成较一致的意见。1993年ISO与7个其他有关国际机构（包括IFCC）合作出版《测量不确定度表示指南》（简称“GUM”），对测量不确定度评定与表示的一般规则作出规定和说明。1995年和2008年对GUM做了简单修改。我国1999年根据GUM提出国家计量技术规范JJF 1059《测量不确定度评定与表示》。

测量不确定度首先在世界各国的计量领域得到广泛应用，测量不确定度出现在临床检

验领域也和近年来本领域的计量学溯源活动和实验室认可活动有关。

测量不确定度与溯源性关系密切，在某种意义上不确定度代表溯源性的好坏，溯源性的建立必然伴随不确定度评定。在关于临床检验溯源的 ISO 17511 和 ISO 18153 及关于临床检验参考系统的 ISO 15193、ISO 15194 和 ISO 15195 中，有关参考物质（校准物、正确性质控物）定值及测量结果的要求或描述，都包含测量不确定度内容。

1. 对于临床实验室，ISO 17025（2005）（CNAS-CL01）有关不确定度的要求

（1）检测实验室应具有并应用评定测量不确定度的程序。某些情况下，检测方法的性质会妨碍对测量不确定度进行严密的计量学和统计学上的有效计算。这种情况下，实验室至少应努力找出不确定度的所有分量且作出合理评定，并确保结果的报告方式不会对不确定度造成错觉。合理的评定应依据对方法特性的理解和测量范围，并利用诸如过去的经验和确认的数据。

（2）在评定测量不确定度时，对给定情况下的所有重要不确定度分量，均应采用适当的分析方法加以考虑。

2. 对于临床实验室，ISO 15189（2003）（CNAS-CL01）有关不确定度的要求　适用且可能时，实验室应确定检验结果的不确定度。应考虑所有重要的不确定度分量。不确定度来源可包括采样、样品制备、样品部分的选择、校准品、参考物质、加入量、所用设备、环境条件、样品状态和操作人员的变更。

在临床检验领域，参考测量实验室需要评定并给出测量结果的不确定度，已无异议。但对临床实验室检验结果的测量不确定度的评定与报告，目前意见尚不十分统一，有关国际组织或机构正在起草有关指南性文件。

二、不确定度评定的一般规则与方法

GUM 是不确定度评定与表示的通用指南。GUM 中描述的不确定度评定的一般思路是，将测量模型化以鉴别不确定度来源，对各种来源的不确定度（不确定度分量）进行评定和量化，最后将各不确定度分量合成。

（一）不确定度来源

测量不确定度有多种可能来源，GUM 中指出了下列不确定度可能来源：

1. 被测量的定义不完整；
2. 被测量定义的复现不完善；
3. 取样的代表性不足，即被测的样品不能代表所定义的被测量；
4. 对环境条件的影响认识不足或不佳环境条件；
5. 读取仪器信号的个人偏差；
6. 仪器分辨或区别能力有限；
7. 测量标准或参考物质的值的不确定性；
8. 引用的常数或其他外部参数的值的不确定性；
9. 测量方法和测量程序中引入的近似和假设；
10. 在相同条件下的重复观察结果的变异性。

上述来源，有些各自独立，有些可能相互关联，如第 10 项可能与某些其他来源相关。不同不确定度之间是否相关，需在不确定度评定与合成中予以考虑。

上述来源的不确定度有的属于随机效应，有的属于系统效应。不确定度评定在已知显

著系统效应已被修正的情况下进行，修正的不确定度记入总不确定度。

（二）测量模型化

测量模型化即将测量用数学模型表示，其目的是鉴别不确定度来源以及为选择不确定度分量合成方式提供依据。

对某被测量（Y）的测量，通常不是直接测量此被测量，而是通过 N 种其他量（$X_1, X_2, \cdots, X_N$）及特定的函数关系（f）确定的。函数关系通常称为测量方程，其一般表达式为：

$$Y=f(X_1, X_2, \cdots, X_N)$$

被测量 Y 可称为输出量，其他量 $X_1, X_2, \cdots, X_N$ 可称为输入量。根据上述方程，输出量的估计值（输出估计值）（y），与输入量的估计值（输入估计值）（$x_1, x_2, \cdots, x_N$）有如下关系：

$$y=f(x_1, x_2, \cdots, x_N)$$

输出估计值亦即测量结果，输入估计值可以是测量信号值或引用值。

测量方程以测量结果计算公式为基础。但影响测定结果的不仅仅是公式中所含变量，还有其他因素，测量方程中还应包括影响测量的其他主要因素。

（三）不确定度的 A 类评定

A 类评定是指通过实验和适当的统计处理，对某估计值的不确定度进行评定。最简单也是最常用的方法是在测量条件下对输入量 X_i 进行 n 次测量或观察，计算观察值的平均值（$\bar{x}$）和标准差[$S(x_{ik})$]。若实际测量中用一次观察的值（x_i）作估计值，则该输入估计值的不确定度即为其标准差：$u(x_i)=S(x_{ik})$。

若用多次观察的均值（$\bar{x}_i$）作估计值，则该估计值的不确定度为该均值的标准差（有时称标准误），即：$u(x_i)=S/\sqrt{n}$。

（四）不确定度的 B 类评定

B 类评定是指利用其他信息对估计值的不确定度进行评定。这些信息包括：

1. 以前的观察数据；
2. 对有关材料或仪器的了解或使用经验；
3. 制造商提供的技术指标；
4. 校准证书或其他报告中给出的数据；
5. 手册或其他资料中的参考数据的不确定度。

利用上述信息进行不确定度评定的方法主要有以下几种：

若某输入值 x_i 取自制证书、手册或其他技术资料，给出的不确定度是标准差的倍数，此时，将给出的不确定度除以倍数即得该估计值的不确定度 $u(x_i)$。

有时资料中给出的不确定度不是标准差的倍数，而是一定置信水平（如 95%）下的区间。在这种情况下，可按正态分布处理，将置信区间的半宽除以相应的因子（如与 95% 置信水平对应的因子为 1.96）计算不确定度。

在有些情况下，只能获得或估计某输入量 X_i 的上下限（a_- 到 a_+），无法获得关于 X_i 估计值在此区间内分布情况的任何信息，这时只能认为 X_i 会落在此区间内任何一点，且几率相等（均匀分布或矩形分布），其最佳估计值 x_i 是此区间的中点，即 $x_i=(a_++a_-)/2$。若 $a=(a_+-a_-)/2$，则 $u(x_i)=a/\sqrt{3}$。均匀分布是缺乏估计值分布信息或对其分布无把握时的通用假设分布，用这种分布评定的不确定度较大，故较为“安全”，但当评定的不确定度是不确定度显著分量时，宜获得进一步信息，作出更确切的评定。

实际上呈均匀分布的情况较少，更多的情况是估计值在区间中点附近的可能性较大，

分布于两端的可能性较小，这时可采用三角分布，这时 $u(x_i)=a/\sqrt{6}$。

（五）不确定度的合成

输出估计值 y 的不确定度来源于各输入估计值的不确定度 $u(x_i)$。评定各不确定度分量后，将各分量合成得 y 的合成标准不确定度[$u_c(y)$]。各分量以方差的形式合成，合成不确定度为合成方差[$u_c^2(y)$]的正平方根。合成方差的计算方法如下：

若各输入量 X_i 是彼此独立的，或不相关，则按下式计算合成方差：

$$u_c^2(y)=\sum_{i=1}^{N}\left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 u^2(x_i)$$

当 X_i 不是彼此独立的，按下式计算合成方差：

$$u_c^2(y)=\sum_{i=1}^{N}\left[\frac{\partial f}{\partial x_i}\right]^2 u^2(x_i)+2\sum_{i=1}^{N-1}\sum_{j=i+1}^{N}\frac{\partial f}{\partial x_i}\frac{\partial f}{\partial x_j}u(x_i,x_j)$$

上述两式称不确定度传播律，式中 f 对 x_i 的偏导数（$\partial f/\partial x_i$）称为灵敏系数，描述的是 y 随 x_i 的变化而变化的程度。

上述合成方差计算公式有些复杂，但在多数实际测量中，X_i 是彼此独立的（或可在评定不确定度时设法避免彼此相关的输入量），而且多数测量的测量方程是如下形式或可分解为如下形式，即加减形式和乘除形式：

$$Y=a_1X_1+a_2X_2+\cdots+a_NX_N$$

$$Y=\frac{X_1X_2\cdots X_i}{X_{i+1}X_{i+2}\cdots X_N}$$

在这种情况下，上述方差合成公式可以分别简化为易于理解和计算的下列形式：

$$u_c^2(y)=u^2(x_1)+u^2(x_2)+\cdots+u^2(x_N)$$

$$u_c^2(y)=y^2\left[\left(\frac{u(x_1)}{x_1}\right)^2+\left(\frac{u(x_2)}{x_2}\right)^2+\cdots+\left(\frac{u(x_N)}{x_N}\right)^2\right]$$

（六）扩展不确定度

可直接用合成不确定度表示测量结果的不确定性，但在很多情况下更需要一个区间，测量结果的大部分将分布于此区间内，或有较大把握认为被测量 Y 将落在此区间内。定义此区间的不确定度指标为扩展不确定度（U），扩展不确定度由合成不确定度 $u_c(y)$ 乘以一个包含因子（k）而得，即：$U=ku_c(y)$。

一般 k 值的大小取决于所需要的置信水平，通常 k 值在 2~3 范围内。$u_c(y)$ 实际上是 y 的标准差，当 $k=2$，U 所定义的区间的置信水平约为 95%；当 $k=3$，置信水平约为 99%。

测量结果一般可用 $y\pm U$ 表示，注明 k 值。

不确定度也可用相对不确定度表示，相对不确定度为不确定度除以相应量的估计值，如相对扩展不确定度：$U_r=\frac{U}{|y|}$（$y\neq 0$）。

三、不确定度评定有关问题及临床检验中的测量不确定度

以上根据 GUM 介绍不确定度评定基本原理和步骤。关于不确定度评定，还有以下问题需作说明：

不确定度评定注意事项之一是不遗漏主要的不确定度来源或分量，也需避免不确定度分量的重复评定。对不确定度来源的全面、准确鉴别，有赖于对测量及测量方法的充分了解。

评定不确定度也需针对主要不确定度来源。考虑不确定度来源的细致程度取决于测量的性质，如在精密化学分析中可能需考虑有关物质分子量的不确定度，但在一般分析中就不需考虑。

对各有关输入量也需进行分析，以选择合适的评定方式。有的输入量可能又是由几种“亚输入量”的函数，可以直接评定该输入量的不确定度，也可以分别评定各“亚输入量”的不确定度。与之相似，有时也可将几种输入量的不确定度合并评定，而且这种综合不确定度比分别评定再合成的不确定度可能更为可靠。

对于某输入量，其不确定度评定很多情况下既可选择 A 类评定也可选择 B 类评定。一般 A 类评定更接近自己实验室的实际情况，具有较高的可靠性，但有些 A 类评定显得缺乏可行性和必要性。B 类评定不见得逊于 A 类评定，尤其当 A 类评定中重复观察的数目及代表性不足时。

不确定度评定的原则同样是努力与目的相适应，应避免不成比例的时间和资源花费。实验室质量控制（内部和外部）数据和方法研究或验证数据等是重要的不确定度信息来源。在实际工作中，只要可能，一般不通过额外实验进行不确定度评定。

不确定度评定的一般原则是首先对影响测量的各种因素作出分析，以鉴别主要不确定度来源，因此不确定度评定与表示也是鉴别主要质量问题和改进测量质量的重要手段。

GUM 是不确定度评定与表示的通用指南，预期适用于各领域的各种测量情况。不同专业情况的不确定度评定可能有其特点。以化学测量溯源为任务的网络性组织欧洲分析化学中心（EURACHEM）根据 GUM 提出《分析化学测量不确定度评定指南》（QUAM）。QUAM 将不确定度评定分四个步骤，即定义被测量、鉴别不确定度来源、量化不确定度分量及合成不确定度。QUAM 鼓励利用质量控制 / 保证和方法验证实验数据进行不确定度评定。

临床检验与分析化学有些相近，尤其是临床检验参考测量。临床检验参考测量完全可以也应该按 GUM 或 QUAM 进行不确定度评定，但临床实验室常规检验更为复杂，也有很多特点。

有些学者、组织或机构开始尝试根据 GUM 或 QUAM 对常规临床检验结果进行不确定度评定，但可能还有些有待澄清的问题，例如，分析前因素的考虑，是否包括生物学变异，对 GUM 要求的鉴定并修正系统效应的理解，以及检验报告中是否需要给出不确定度等。

一般来讲，临床检验的主要不确定度来源可能包括溯源情况或校准因素、方法精密度因素、样品因素及方法特异性等其他因素，评定这些来源的不确定度可用的信息可以包括厂家提供的校准物定值的溯源性和不确定度报告，室内质控和室间质评数据，方法验证实验结果，文献报告的分析前变异及干扰或特异性实验结果等。

目前美国临床与实验室标准研究所与 ISO 合作，正在起草临床实验室测量不确定度评定与表示的指南文件。

（陈文祥）

参 考 文 献

[1] International Organization for Standardization. ISO 17511 In Vitro Diagnostic Medical Devices-Measurement of Quantities in Samples of Biological Origin-Metrological Traceability of Values Assigned to Calibrators and Control Materials, 2003.

[2] International Organization for Standardization. ISO 18153 In Vitro Diagnostic Medical Devices-Measurement of Quantities in Samples of Biological Origin-Metrological Traceability of Values for Catalytic Concentration of Enzymes Assigned to Calibrators and Control Materials, 2003.

[3] International Organization for Standardization. ISO 15193 In Vitro Diagnostic Medical Devices-Measurement of Quantities in Samples of Biological Origin-Presentation of Reference Measurement Procedures, 2003.

[4] International Organization for Standardization. ISO 15194 In Vitro Diagnostic Medical Devices-Measurement of Quantities in Samples of Biological Origin-Description of Reference Materials, 2003.

[5] International Organization for Standardization. ISO 15195 Clinical Laboratory Medicine-Requirements for Reference Measurement Laboratories, 2003.

[6] International Organization for Standardization. ISO 17025 General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories, 1999.

[7] International Organization for Standardization. ISO 15189 Medical Laboratories- Particular Requirements for Quality and Competence, 2003.

[8] Dybkaer R. Vocabulary for use in measurement procedures and description of reference materials in laboratory medicine. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997, 35: 141-173.

[9] International Organization for Standardization. Guide to the expression of uncertainty in measurement. Geneva: ISO, 1995: 101.

[10] EURACHEM/CITAC. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, 2nd ed., Eurachem, 2000. http://www.eurachem.bam.de.

第十一章

室内质量控制基础

第一节 概 述

一、室内质量控制发展简史

早在20世纪20年代就由美国的休哈特(W.A.Shewhart)提出统计过程控制(statistical process control,SPC)的概念与实施过程监控的工具——质控图。今天的统计质量控制(statistical quality control,SQC)与当年的休哈特方法并无根本的区别。

1950年Levey和Jennings将生产过程的统计控制引入临床实验室,形成了临床检验的分析过程的质量控制(quality control,QC)。Shewhart原来要求每次做一组检验计算平均值和极差,然后将以后每组的平均值和极差点在两个不同的质控图上,一个为均值质控图,另一个为极差质控图。Levey和Jennings建议每次对某患者标本做双份检测,然后计算平均值和极差。

Henry和Segalove在1952年发展了改良的方法,用稳定的参考材料做重复检测,将各个检测值直接点在质控图上。在分析过程质量控制上,使用质控物、将各个单一检测结果直接点在图上,这种做法发展为当今所熟悉的Levey-Jennings质控图。在20世纪70年代,Westgard等人提出了许多质量控制规则,特别是著名的Westgard多规则(Westgard multi-rules),以及发展了系统化的统计质量控制理论,采用计算机模拟(computer simulation)方式对质量控制规则和方法的性能特征进行评价和设计。至20世纪90年代,Westgard等人提出了新的质量控制方法设计工具,即操作过程规范(Operational Process Specifications,OPSpecs)图。到了21世纪,Westgard尝试将工业管理上最新提出的六西格玛(six sigma,6σ)质量管理方法应用于临床实验室质量控制。

二、统计质量控制

(一)统计质量控制

统计质量控制也称为统计过程控制(statistical process control,SPC),指的是应用统计方法对过程中的各个阶段进行监控与诊断而改进与保证产品(检验结果)质量的目的。SQC强调全过程的预防原则。

SQC给实验室各类人员都带来好处。对于操作者,可用SQC方法改进他们的工作;对于管理者,可用SQC方法消除在生产部门与质量管理部门间的传统的矛盾;可用SQC方法

控制检验结果质量，减少返工与浪费，提高工作效率及质量水平。

SQC 的特点是：① SQC 是全系统的，全过程的，要求全员参加，人人有责。这点与全面质量管理的精神完全一致。② SQC 强调用科学方法（主要是统计技术，尤其是质控图理论）来保证全过程的预防原则。

（二）从统计学观察检验结果的质量

影响检验结果质量的检验过程的五大因素：人、机、料、法、环，无时无刻不在变化，因而决定了检验结果质量具有变异性。检验结果质量并非是漫无边际的变异，任何检验结果质量都是在一定范围内按照一定的规律变异，但它不是通常的确定性现象的确定性规律，而是随机现象的统计规律。

如计量数值服从正态分布、计件数值服从二项分布、计点数值服从泊松分布。通常应用分布来描述随机现象，分布可以告诉我们：变异的幅度有多大，出现这么大幅度的可能性（概率）有多大，这就是统计规律。对于计量特性值，如浓度等连续性数据，最常见的是正态分布，参见图 11-1。正态分布曲线是以均值为中心、左右完全对称的钟形曲线。在横轴上方均值处曲线位置最高。正态分布有两个参数，即平均值 μ 和标准差 σ。μ 是位置参数，σ 是变异参数。一般用 $N(\mu, \sigma^2)$ 表示均值为 μ，方差为 σ^2 的正态分布。正态曲线下的面积有一定的分布规律。正态曲线总面积为 1 或 100%，则理论上曲线下面积为（图 11-1）：$\mu \pm 1\sigma$ 的面积占总面积的 68.2%；$\mu \pm 2\sigma$ 的面积占总面积的 95.5%；$\mu \pm 3\sigma$ 的面积占总面积的 99.7%。

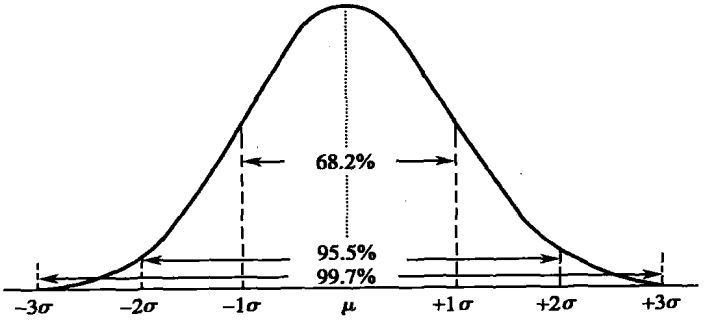


图 11-1 正态曲线下的面积分布图

检验过程质量特性变异的幅度大小，主要表现在质量特性值分布的特征值，如正态分布的分布中心 μ 和标准差 σ。了解检验过程的质量特性，必须清楚出现一定幅度的变异，其概率是多少，例如是 99.73% 还是 99.99%。

第二节 误差及允许误差

一、随机误差

随机误差（random error，RE）曾被定义为："在同一量的多次测量过程中，以不可预知方式变化的测量误差的分量。"这个以不可预知方式变化的分量，是指相同条件下多次测量时误差的绝对值和符号变化不定的分量，它时大时小、时正时负、不可预知。事实上，多次测

量时的条件不可能绝对地完全相同，多种因素的起伏变化或微小差异综合在一起，共同影响而导致每个测得值的误差以不可预知的方式变化。

1993 年国际计量局（BIPM）、国际电工技术委员会（IEC）、国际标准化组织（ISO）、国际法定计量组织（OIML）等国际组织确定的定义是："测量结果与在重复性条件下，对同一被测量进行无限多次测量所得结果的平均值之差，称为随机误差。"

重复性条件是指在尽量相同的条件下，包括测量程序、人员、仪器、环境等，以及尽量短的时间间隔内完成重复测量任务。这里的"短时间"可理解为保证测量条件相同或保持不变的时间段，它主要取决于人员的素质、仪器的性能以及对各种影响量的监控。从数理统计和数据处理的角度来看，在这段时间内测量应处于统计控制状态，即符合统计规律的随机状态。通俗地说，它是测量处于正常状态的时间间隔。重复观测中的变动性，是由于各种影响量不能完全保持恒定而引起的。

它表明测量结果是真值、系统误差与随机误差三者的代数和；测量结果与无限多次测量所得结果的平均值（即总体均值）之差，则是这一测量结果的随机误差分量。随机误差按其定义，能确定的只是其估计值，因为测量只能进行有限次数。就单个随机误差估计值而言，它没有确定的规律；但就整体而言，却服从一定的统计规律，故可用统计方法估计其界限或它对测量结果的影响。

随机误差大抵来源于影响因素的变化，这种变化在时间上和空间上是不可预知的或随机的，它会引起被测量重复检测值的变化，故称之为"随机效应"。

随机误差的统计规律性，主要可归纳为对称性、有界性和单峰性三点。

1. 对称性　是指绝对值相等而符号相反的误差，出现的次数大致相等，即测得值是以它们的算术平均值为中心而对称分布的。由于所有误差的代数和趋近于了零，故随机误差又有抵偿性，这个统计特性是本质的，换言之，凡是有抵偿性的误差，原则上均可按随机误差处理。

2. 有界性　是指测得值的误差的绝对值不会超过一定的界限，不会出现绝对值很大的误差。

3. 单峰性　是指绝对值小的误差比绝对值大的误差数目多，也即测得值是以它们的算术平均值为中心而相对集中地分布的。

二、系统误差

在重复性条件下，对同一被测量进行无限多次测量所得结果的平均值与被测量的真值之差，称为系统误差（systematic error，SE）。它是测量结果中期望不为零的误差分量。

由于只能进行有限次数的重复测量，真值也只能用约定真值代替，因此系统误差只是其估计值，并具有一定的不确定度。

系统误差大抵来源于影响因素，若已知并可定量表述它对测量结果的影响，则称为"系统效应"。该效应的大小若是显著的，则可通过估计的修正值予以补偿。另外，为了尽可能消除系统误差，测量仪器须经常地用计量标准或标准物质进行调整或校准。但是同时须考虑的是：这些标准自身仍带有不确定度。

三、总误差

在常规测定中每个标本测定结果都会有误差，这个误差包括了各种类型的随机误差和

系统误差，因此测定结果与真值的差异是随机误差（RE）和系统误差（SE）的总和，即总误差（total error，TE）。也可用 TE=1.96s+|bias| 表示（95% 允许误差限）。所选用的检测方法的总误差必须在临床可接受的水平范围内，也就是允许总误差（allowable total error，TEa），这种检测方法才能用于临床常规检查。

四、质量规范

检验项目的分析质量规范（analytical quality specification）对于临床应用是非常重要的和有用的。分析质量规范可表现为允许不精密度（CV%），允许偏倚（bias）和允许总误差（TEa）等形式，其中最重要的是允许总误差要求，它是医学实用性所能耐受的分析误差的大小。医学实验室所使用的方法要求在不精密度（imprecision）、准确度（trueness）和总误差（total error，TE）上应小于这些分析质量规范。

五、如何制定允许总误差

制定的允许总误差，既应反映临床应用的要求，又应不超过实验室所能达到的技术水平。因此，需要由临床医学家和临床化学家共同研究制定。

IFCC、国际纯粹与应用化学联合会（International Union of Pure and Applied Chemistry，IUPAC）、WHO 三家机构于 1999 年 4 月在瑞典斯德哥尔摩举办的“建立全球检验医学质量规范的策略会议”上提出了“一致性声明（草案）”，其中提出可应用下列层次模型来建立分析质量规范：

1. 评价在特定的临床情况下分析性能对临床结果的影响。

2. 评价在一般情况下分析性能对临床决定的影响：①基于生物变异分量的数据；②基于临床医生观点分析的数据。

3. 已发表的专业性推荐文件：①来源于国家和国际专业团体；②来源于地区性或少数的专家。

4. 性能目标由以下机构确定：①政府机构；②室间质量评价（EQA）计划的组织者。

5. 基于当前技术水平的目标：①由室间质评或能力验证计划数据证实；②当前关于方法学的发表文章。

早在 20 世纪 50 年代，一些医师根据经验提出了一些检验项目的允许总误差。这种方法的缺点是主观成分较大，而且收集临床的意见也很困难，不同临床医生的建议往往差异很大，实验室无所适从。

Tonks 于 1963 年从理论上研究此问题，提出根据参考值（reference value）与参考区间（reference interval）而设定，其公式是：

$$\text{允许总误差}(\%) = \pm (1/4)\left[(\text{参考值上界} - \text{参考值下界}) / \text{参考值均值}\right] \times 100\%$$

由于其允许总误差以参考值范围表示，有临床实用意义，但缺点是参考值范围的宽度与实验本身的不精密度有关，一项不精密的方法由于测出的参考范围较宽，以致可制定出较宽的可允许误差限度，就会使一些性能不好的分析方法的应用合法化。

目前国际上常推荐根据生物学变异（biological variation）制定不精密度标准。生物学变异或称生理变异（CV_B），包括个体内（within-subject）变异（CV_I）及个体间（between-subject）变异（CV_G），也就是通常所说的生理波动。

生物学变异可用来导出临床实验检测项目允许不精密度(I)或允许变异系数、允许不准确度(B)或允许的偏倚和允许总误差(TEa),可分别按下列公式计算出来:

允许不精密度:$I<0.5CV_I$

允许不准确度:$B<0.25\sqrt{CV_I^2+CV_G^2}$

允许总误差:$TEa<1.65I+B(\alpha<0.05)$

$TEa<2.33I+B(\alpha<0.01)$

表 11-1 是常用检测项目根据上述公式计算出来的允许变异系数、允许的偏倚和允许总误差。

表 11-1 根据生物学变异计算出来的允许变异系数、允许偏倚和允许总误差

试验项目	个体内变异(%)	个体间变异(%)	允许变异系数(%)	允许偏倚(%)	允许总误差(%)
淀粉酶	9.5	29.8	4.8	7.8	15.7
酸性磷酸酶	8.9	8	4.5	3	10.3
谷丙转氨酶	24.3	41.6	12.2	12	32.1
白蛋白	3.1	4.2	1.6	1.3	3.9
碱性磷酸酶	6.4	24.8	3.2	6.4	11.7
载脂蛋白 A1	6.5	13.4	3.3	3.7	9.1
载脂蛋白 B	6.9	22.8	3.5	6	11.6
谷草转氨酶	11.9	17.9	6	5.4	15.2
β_2-微球蛋白	5.9	15.5	3	4.1	9
总胆红素	25.6	30.5	12.8	10	31.1
结合胆红素	36.8	43.2	18.4	14.2	44.5
CA125	13.6	46.5	6.8	12.1	23.3
CA15-3	5.7	42.9	2.9	10.8	15.5
CA19-9	24.5	93	12.3	24	44.3
CA549	9.1	33.4	4.6	8.7	16.2
钙	1.9	2.8	1	0.8	2.4
癌胚抗原	9.3	55.6	4.7	14.1	21.8
氯	1.2	1.5	0.6	0.5	1.5
胆固醇	6	15.2	3	4.1	9
胆碱酯酶	7	10.4	3.5	3.1	8.9
补体 C3	5.2	15.6	2.6	4.1	8.4
补体 C4	8.9	33.4	4.5	8.6	16
铜	4.9	13.6	2.5	3.6	7.7
皮质醇	20.9	45.6	10.5	12.5	29.8
C 肽	9.3	13.3	4.7	4.1	11.7

续表

试验项目	个体内变异(%)	个体间变异(%)	允许变异系数(%)	允许偏倚(%)	允许总误差(%)
C-反应蛋白	52.6	84.4	26.3	24.9	68.3
肌酸激酶	22.8	40	11.4	11.5	30.3
CK-MB	6.9	42.8	3.5	10.8	16.5
CK-MB,活性	19.7	24.3	9.9	7.8	24.1
CK-MB,质量	18.4	61.2	9.2	16	31.2
肌酐	4.3	12.9	2.2	3.4	6.9
红细胞计数	3.2	6.1	1.6	1.7	4.4
纤维蛋白原	10.7	15.8	5.4	4.8	13.6
游离 T_4	7.6	12.2	3.8	3.6	9.9
γ-谷氨酰基转移酶	13.8	41	6.9	10.8	22.2
总蛋白	5.5	12.9	2.8	3.5	8
糖	4.9	7.7	2.5	2.3	6.3
血细胞容积	2.8	6.4	1.4	1.7	4.1
血红蛋白	2.8	6.6	1.4	1.8	4.1
HDL-C	7.1	19.7	3.6	5.2	11.1
同型半胱氨酸	7.7	29.9	3.9	7.7	14.1
IgA	5	36.8	2.5	9.3	13.4
IgG	4.5	16.5	2.3	4.3	8
IgM	5.9	47.3	3	11.9	16.8
胰岛素	21.1	58.3	10.6	15.5	32.9
乳酸	27.2	16.7	13.6	8	30.4
乳酸脱氢酶	6.6	14.7	4.3	4.3	11.4
白细胞计数	10.9	19.6	5.5	5.6	14.6
LDL-C	8.3	25.7	4.2	6.8	13.6
脂酶	23.1	33.1	11.6	10.1	29.1
脂蛋白(a)	8.5	85.8	4.3	21.6	28.8
镁	3.6	6.4	1.8	1.8	4.8
肌红蛋白	13.9	29.6	7	8.2	19.6
渗透压	1.3	1.2	0.7	0.4	1.5
pCO_2	4.8	5.3	2.4	1.8	5.7
pH	3.5	2	1.8	1	3.9
磷	8.5	9.4	4.3	3.2	10.2
磷脂	6.5	11.1	3.3	3.2	8.6

续表

试验项目	个体内变异（%）	个体间变异（%）	允许变异系数（%）	允许偏倚（%）	允许总误差（%）
钾	4.8	5.6	2.4	1.8	5.8
血小板计数	9.1	21.9	4.6	5.9	13.4
总蛋白	2.7	4	1.4	1.2	3.4
前列腺特异性抗原	14	72.4	7	18.4	30
凝血酶原时间	4	6.8	2	2	5.3
类风湿因子	8.5	24.5	4.3	6.5	13.5
硒	12	12	6	4.6	14.5
钠	0.7	1	0.4	0.3	0.9
TSH	19.7	27.2	9.9	8.4	24.6
甲状腺结合球蛋白	6	6	3	2.1	7.1
T_4	6	12.1	3	3.4	8.3
转铁蛋白	3	4.3	1.5	1.3	3.8
甘油三酯	20.9	37.2	10.5	10.7	27.9
T_3	8.7	14.4	4.4	4.2	11.4
尿酸	8.6	17.2	4.3	4.8	11.9
尿素	12.3	18.3	6.2	5.5	15.7
锌	11	14	5.5	4.5	13.5

这样规定出来的分析质量规范对某些检测项目要求太高，目前技术水平很难达到，主要是一些生物变异小的项目，如血清钠、钙和钾等。

在实际工作中常综合上述因素，由权威机构制定允许总误差，最好的例子是美国《临床实验室改进法案修正案》（*Clinical Laboratory Improvement Amendments*，CLIA 88）中能力验证（室间质量评价）对检测项目的分析质量要求，见表 11-2，此表内容目前也作为卫生部临床检验中心（National Center for Clinical Laboratory，NCCL）室间质量评价可接受的分析质量要求（analytical quality requirement）。

表 11-2 美国 CLIA 88 能力验证计划的分析质量要求

检验项目	可接受范围
常规临床化学	
谷丙转氨酶	靶值 ±20%
白蛋白	靶值 ±10%
碱性磷酸酶	靶值 ±30%
淀粉酶	靶值 ±30%
谷草转氨酶	靶值 ±20%

续表

检验项目	可接受范围
胆红素	靶值 ±6.84μmol/L(0.4mg/dl)或 ±20%(取大者)
血气 pO_2	靶值 ±3S
血气 pCO_2	靶值 ±5mmHg 或 ±8%(取大者)
血气 pH	靶值 ±0.04
总钙	靶值 ±0.250mmol/L(1.0mg/dl)
氯	靶值 ±5%
胆固醇	靶值 ±10%
高密度脂蛋白胆固醇	靶值 ±30%
肌酸激酶	靶值 ±30%
肌酐	靶值 ±26.52μmol/L(0.3mg/dl)或 ±15%(取大者)
葡萄糖	靶值 ±0.33mmol/L(6mg/dl)或 ±10%(取大者)
铁	靶值 ±20%
乳酸脱氢酶	靶值 ±20%
镁	靶值 ±25%
钾	靶值 ±0.5mmol/L
钠	靶值 ±4mmol/L
总蛋白	靶值 ±10%
甘油三酯	靶值 ±25%
尿素氮	靶值 ±0.71mmol/L 尿素(2mg/dl 尿素)或 ±9%(取大者)
尿酸	靶值 ±17%
内分泌	
皮质醇	靶值 ±25%
游离的甲状腺素	靶值 ±3S
人绒毛膜促性腺激素	靶值 ±3S 或(阳性或阴性)
T_3 摄取	靶值 ±3S(方法)
三碘甲状腺素原氨酸	靶值 ±3S
促甲状腺激素	靶值 ±3S
甲状腺素	靶值 ±20% 或 ±12.87nmol/L(1.0μg/dl)(取大者)
毒理学	
酒精(血)	靶值 ±25%
血铅	靶值 ±10% 或 ±0.019μmmol/L(4μg/dl)(取大者)
酰氨咪嗪	靶值 ±25%
地高辛	靶值 ±20% 或 ±0.256nmol/L(0.2μg/L)(取大者)

续表

检验项目	可接受范围
乙琥胺	靶值 ±20%
庆大霉素	靶值 ±25%
锂	靶值 ±0.3mmol/L 或 ±20%(取大者)
苯巴比妥	靶值 ±20%
苯妥英	靶值 ±25%
扑痫酮	靶值 ±25%
普鲁卡因酰氨(及代谢物)	靶值 ±25%
奎尼丁	靶值 ±25%
茶碱	靶值 ±25%
妥布霉素	靶值 ±25%
丙戊酸	靶值 ±25%
血液学	
细胞识别	在分类上 90% 或更高的一致性
白细胞分类	靶值 ± 在不同类型白细胞百分数上的 3S
红细胞计数	靶值 ±6%
血细胞容积	靶值 ±6%
血红蛋白	靶值 ±7%
白细胞计数	靶值 ±15%
血小板计数	靶值 ±25%
纤维蛋白原	靶值 ±20%
激活部分凝血酶时间	靶值 ±15%
凝血酶原时间	靶值 ±15%
一般免疫学	
α_1- 抗胰蛋白酶	靶值 ±3S
抗核抗体	靶值 ±2 个稀释或(阳或阴)
抗 -HIV	反应(阳性)或不反应(阴性)
补体 3	靶值 ±3S
补体 4	靶值 ±3S
α- 甲胎蛋白	靶值 ±3S
肝炎(HBsAg,anti-HBc,HBeAg)	反应(阳性)或不反应(阴性)
IgA	靶值 ±3S
IgE	靶值 ±3S
IgG	靶值 ±25%

续表

检验项目	可接受范围
IgM	靶值 ±3S
传染性单核细胞增多(症)	靶值 ±2 个稀释或(阳性或阴性)
类风湿因子	靶值 ±2 个稀释或(阳性或阴性)
风疹	靶值 ±2 个稀释或(阳性或阴性)
免疫血液学	
ABO	100%
D(Rho)	100%
相容性检测	100%
抗体识别	80%

第三节 室内质控图和质控方法

一、室内质控图概述

(一) 质控图的定义和功能

1. 质控图的定义 质控图(quality control chart)是对过程质量加以测定、记录从而进行评估和监察过程是否处于控制状态的一种统计方法设计的图。图上有中心线(central line, CL)、上质控界限(upper control limit, UCL)和下质控界限(lower control limit, LCL),并有按时间顺序抽取的样本统计量值的描点序列,参见图 11-2。UCL、CL 与 LCL 统称为质控线(control lines)。若质控图中的描点落在 UCL 与 LCL 之外或描点在 UCL 与 LCL 之间的排列不随机,则表明过程异常。世界上第一张质控图是美国的休哈特(W.A.Shewhart)在 1924 年 5 月 16 日提出的不合格品率(*P*)质控图。

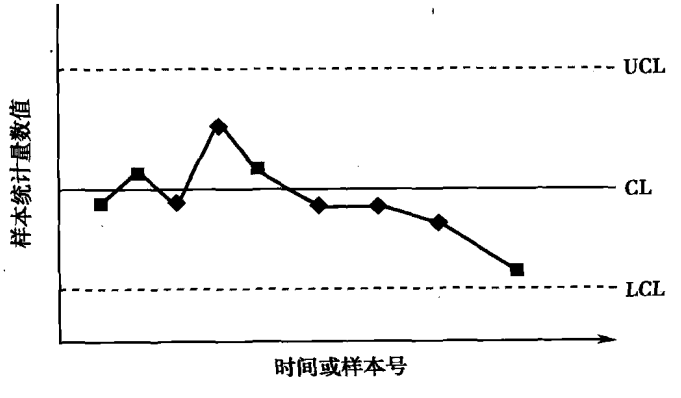


图 11-2 质控图示例

质控图也是用于区分异常或特殊原因所引起的波动和过程固有的随机波动的一种特殊统计工具。这里所讲的过程固有的随机波动指过程的正常质量波动。因为在过程中固

有的随机波动是始终存在的，是无法消除的。从质控图的定义可以理解，质控图是用于判断过程正常还是异常的一种统计工具。

2. 质控图的功能　质控图的功能有：①诊断：评估一个过程的稳定性。②控制：决定某一过程何时需要调整，以保持原有稳定状态。这实际是指：当过程发生异常质量波动时必须对过程进行调整，采取措施消除异常因素的作用（加以控制）。当过程稳定在合理的正常质量波动状态时，就应保持这种状态（听之任之）。③确认：确认某一过程的改进效果。故质控图是质量管理七个工具图表的核心。

（二）质控图贯彻了预防为主的原则

前面提到一旦过程中有了异常因素起作用，就会导致典型分布遭到破坏，质控图可以监测到这些变化和破坏。起到捕捉异常先兆，对异常质量波动的发生起到报警的作用。那么质控图如何达到预防的原则，我们按下列情况分别考虑：

情况 1：应用质控图对生产（检测）过程进行监控，如出现图 11-3 的上升倾向，则显然过程有问题，故异常因素刚一露头，即可发现，可及时采取措施加以消除，预防了异常因素的作用。

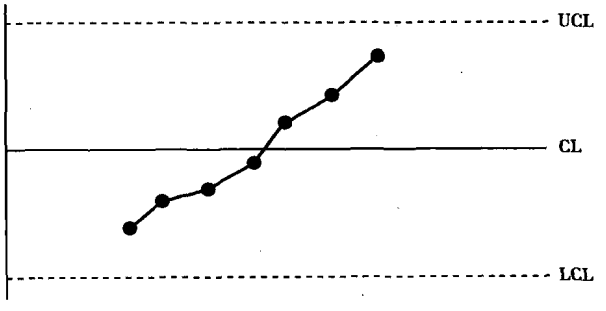


图 11-3　质控图点子形成倾向

情况 2：更经常见到的是质控图上有数据点突然出界，显示异常。这时必须按照下列 20 字方针去做："查出原因，采取措施，加以（保证）消除，不再出现，纳入标准。"上述 20 字方针要牢牢记住！每执行一次这 20 字方针，就有可能消灭一个异常原因，于是对此异常原因而言，起到了预防作用。不照这 20 字方针去做，质控图将形同虚设，就不必画质控图。因此，"点超出界限就判异常"这 9 个字与 20 字方针一共 29 个字是必须连起来记住与执行的。但应注意的是"点超出界限就判异常"不等于就一定是出现异常原因，就一定是操作过程出现质量问题。

质控图的作用是及时告警。只在质控图上描一描数据点，是不可能起到预防作用的。要贯彻预防作用就必须执行上述 20 字方针。

（三）分析用控制图与控制用控制图

控制图是过程的灵魂，从控制图可以看出过程处于什么状态。如果一道工序从来没有应用过控制图，则一开始建立控制图对该道工序进行分析（称为分析用控制图），几乎可以肯定控制图不会处于稳态。这时需要执行上文提到的"20 字方针"，逐个消除异因，逐步改进，最终可以达到只有偶因而无异因的稳态，建立起控制用控制图。由于分析一个过程从分析用控制图开始，最后改进到建立控制用控制图为止，故日本有句质量管理的名言"始于控制图，终于控制图"就是这个含义。因此，根据使用的目的不同，控制图可分为：分析用控制图

与控制用控制图。

1. 分析用控制图 主要分析以下两点：

(1) 所分析的过程是否处于统计稳态。

(2) 该过程的过程能力指数(process capability index，过去称为工序能力指数)是否满足要求。荷兰学者维尔达(S.L.Wierda)把过程能力指数满足技术要求称作技术稳态(state in technical control)。

2. 控制用控制图 当过程达到我们所确定的状态后，才能将分析用控制图的控制线延长作为控制用控制图。由于后者相当于生产中的立法，故由前者转为后者时应有正式交接手续。这里要用到判断统计稳态的准则(简称判稳准则)，在稳定之前还要用到判断异常的准则(简称判异准则)。进入日常管理后，关键是保持所确定的状态。经过一个阶段的使用后，可能又出现异常，这时应按照上文提到的“20字方针”去做，恢复所确定的状态。

从数学的角度看，分析用控制图的阶段就是过程参数未知的阶段，而控制用控制图的阶段则是过程参数已知的阶段。

(四) 质控图的两种错误

质控图对过程的监控是通过抽查来进行的，很经济。但既然是抽查就不可能没有风险(risk)，不可能不犯错误。

1. Ⅰ型错误 虚发警报(假失控或弃真)。过程正常而数据点偶然超出界外，根据点出超出界限就判异常，于是就犯了Ⅰ型错误。通常以 α 为犯Ⅰ型错误的概率，参见图11-4。

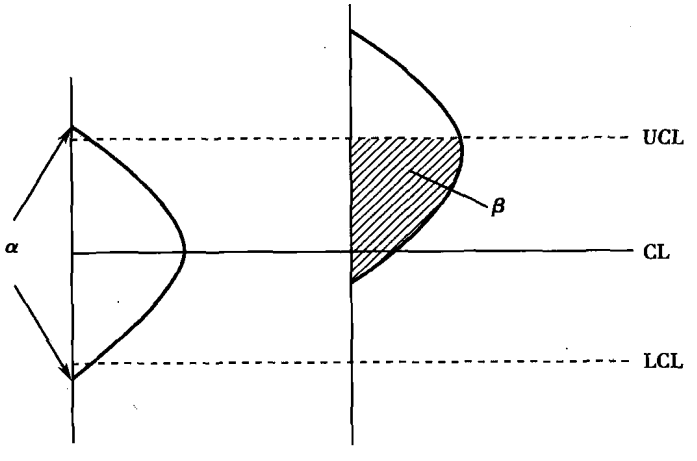


图 11-4 质控图的两种错误

犯Ⅰ型错误的概率只受质控界限幅度(上、下质控界限的间距)所影响。当采用 3σ 原则设计质控图时，虚发警报概率 σ=0.0027。国际上大多数国家均采用 3σ 原则设计质控图。

2. Ⅱ型错误 漏发警报(假在控或取伪)。过程已经异常，但仍会有部分批次检验，其质量特性值的数值仍位于质控界限界内。此时室内质控物的测量值一般也在质控界限内，这就是犯Ⅱ型错误。通常以 β 表示犯Ⅱ型错误的概率，见图11-4。

有四个方面的因素影响犯第二种错误的概率：①控制界限幅度；②均值偏倚幅度；③标准差变动幅度；④样本大小。

（五）3σ 方式

休哈特对其质控图提出一个设置质控限的总公式，如下：

$$UCL=\mu+3\sigma, CL=\mu, LCL=\mu-3\sigma$$

式中：μ、σ 为统计量的总体参数，μ 为均值，σ 为标准差。

具体应用时需要经过下列两个步骤：①将 3σ 方式的公式具体化到所使用的具体质控图；②对总体参数进行估计。

注意事项：

1. 总体参数与样本参数不能混为一谈　总体包括过去已制定的产品、现在正在制造的产品以及未来将要制造的产品的全体。而样本只是过去已制成产品的一部分。故总体参数的数值是不可能精确知道的，只能通过以往已知样本参数的数据来估计。

2. 规格（公差）界限（在检验医学领域，称之为允许总误差）不能用作质控界限　规格界限用以区分合格与不合格，质控界限则用以区分偶然误差和异常误差，两者完全是两码事，不能混为一谈。

（1）质控图中的质控界限（control limits）与公差界限是完全不同的两个概念，切不能混为一谈。

公差界限是产品设计的结果，属于技术、质量标准的范畴，是对产品作“合格”与“不合格”的符合性判断的依据。

质控界限是过程中质量数据的实际分布，是过程处于稳定受控状态时质量数据所形成的典型分布的 $\mu \pm 3\sigma$ 范围。是判断过程正常与异常的依据。

（2）质控图所控制的是过程处于稳定受控状态时质量数据形成的典型分布的 $\mu \pm 3\sigma$ 范围。强调过程稳定受控，是稳定在典型分布上。

二、休哈特质控图

质控图最开始由美国的休哈特（W.A.Shewhart）于 1924 年提出。他采用 3σ 质控图，并以数理统计的方法预测和预防产品质量变动来保证工业产品的质量。在提出质控图以前，人们曾试图采用各种方法来预测质量变动的预兆，但均未获得成功，工业品的不合格率相当之高。采用 3σ 质控图之后，工业产品的不合格率下降。1931 年 Shewhart 发表了《产品质量的经济管理》（*Economic Control of Quality of Manufactured Product*）一书，系统地论述了应用数理统计控制产品质量的思想及方法，为质量管理科学的独立奠定了基础。在工业生产中，目前仍广泛使用休哈特控制图。我国根据休哈特质控图制定了国家标准 GB/T 4091.1~GB/T 4091.9《常规质控图》。根据该国家标准，常规休哈特质控图如表 11-3 所示。这些质控图各有各的用途，可根据所控制质量指标的情况和数据性质等因素分别加以选择。

对于计量值数据而言，这是最常用、最基本的质控图。它用于控制对象为长度、质量、强度、纯度、时间、收率和生产量等计量值的场合。

$\bar{x}$ 质控图主要用于观察正态分布的均值的变化，R 质控图用于观察正态分布的分散情况或变异度的变化，而 $\bar{x}$-R 质控图则将两者联合运用，用于观察正态分布的变化。

表 11-3 常规质控图表

分布	质控图代号	质控图名称	质控图界限	备 注
正态分布（计量值）	$\bar{x}$-R	均值-极差质控图	$UCL_{\bar{x}}=\bar{\bar{x}}\pm A_2\bar{R}$ $UCL_R=D_4\bar{R}$ $LCL_R=D_3\bar{R}$	①正态分布的参数 μ 和 σ 互相独立，控制正态分布需要分别控制 μ 与 σ，故正态分布质控图都有两张质控图，前者控制 μ，后者控制 σ。二十项分布与泊松分布则并非如此 ② $\bar{x}$-R 可由 $\bar{x}$-S 代替 ③ $\bar{x}$-R 可淘汰 ④故只剩下 $\bar{x}$-S 与 x-Rs
	$\bar{x}$-S	均值-标准差质控图	$UCL_{\bar{x}}=\bar{\bar{x}}\pm A_3\bar{S}$ $UCL_S=B_4\bar{S}$ $LCL_S=B_3\bar{S}$	
	$\tilde{x}$-R	中位数-极差质控图	$UCL_{\tilde{x}}=\bar{\bar{x}}\pm m_3A_2\bar{R}$ $UCL_R=D_4\bar{R}$ $LCL_R=D_3\bar{R}$	
	x-Rs	单值-移动极差质控图	$UCL_x=\bar{x}+2.66\bar{R}_s$ $LCL_{R_s}=\bar{x}-2.66\bar{R}_s$	

三、Levey-Jennings 质控图

临床实验室在许多方面与制造产品的工厂有类似之处，如接收原材料（标本和试剂），用各种特定的仪器和工具对其进行加工处理并最终生产出产品（检验结果）。因此，把工业上发展的质量控制方法应用于临床检验是很自然的。Levey 和 Jennings 在 20 世纪 50 年代初把上述休哈特质控图引入临床检验中。

他们描述的质控方法，首先是将质控物（control material）取代了标本抽查，因此患者标本和产品不一样，其检验结果随标本不同而异，因此制备了稳定性高、结果一致的特定质控物作为质控图的测试对象。其次他们的质控图是建立在将质控物的测定结果画在质控图上，也就是单个质控物双份测定值的平均值（$\bar{x}$）和极差（R）的基础上。历史上检验医学最初采用的质控方法就是从两个角度观察误差，即可观察批内误差（R）和批间误差（平均值$\bar{x}$的变化）。通过此质控图能直观地看出误差，在问题出现之前能发现预示迹象，便于及早采取措施，预防误差的发生。使用此种质控图，还能使分析人员决定特定分析批检验结果的可接受性。在每一分析批中，用相同的测定方法检测患者样品和稳定的质控物；质控物结果画在质控图上，并与其上的质控限比较。分析人员通过观察质控结果是否超过质控限可确定分析批是在控（in-control）还是失控（out-of-control），作出是否可报告在此批中患者测定结果的决定。

这种质控图从 20 世纪 60 年代起已在临床检验中普遍使用并被称之为 Levey-Jennings 质控图。每一分析批将包括患者标本和一定数量的质控物。质控物的测定结果数（N）是质控方法（quality control procedures）重要性能特征之一。

在 Levey 和 Jennings 原来设计的质控方法中，绘制质控图的数据来源于 20 对质控物的检测值。利用这些数据，计算出每对数据的极差（R）、平均值（$\bar{x}$）以及所有样本的总均值（$\bar{\bar{x}}$）和平均极差（$\bar{R}$）。然后，建立以总均值（$\bar{\bar{x}}$）为中心线，质控限为 $\pm 1.88\,\bar{R}$ 的 $\bar{x}$ 质控图。类似地，也建立以平均极差 $\bar{R}$ 为中心线，质控限为 0 到 $3.27\,\bar{R}$ 的 R 质控图。此质控限大体相当于 3 倍的标准差。这意味着稳定系统由于随机误差的原因使得 1000 个结果中只有 3 个

超出了质控限，当观测到的平均值或极差超过各自的质控限时则判断为失控。在 Levey 和 Jennings 的研究中，每周两次对质控物进行双份测定。严格要求把质控物当作常规患者样品一样对待，不能给予特殊的处理。测定后将双份测定值的平均值和极差画在制好的质控图上来判断质控结果是在控还是失控。

自 Levey 和 Jennings 建立了检验医学中的质控图后，在临床检验中得到了普遍的应用。但也存在一些问题和困难，例如常规检验中，大多数项目只测一次而非双份；每一质控物需同时绘制两张图等。Henry 和 Segalove 对 Levey-Jennings 质控图（$\bar{x}$-R）进行了修改，以 20 份质控物的试验结果，计算平均值和标准差，定出质控限（一般 $\bar{x} \pm 2S$ 为警告限，$\bar{x} \pm 3S$ 为失控限），每批随患者样品测定质控物，将所得的质控物结果标在质控图上。这种质控图一般称为单值质控图（single-value control chart），因历史和习惯，我们将 Henry 和 Segalove 修改后的质控图仍称为大家熟悉的 Levey-Jennings 质控图。此图 Y 轴为浓度单位，X 轴为日期或分析批。画出的水平线相当于 $\bar{x}$、$\bar{x} \pm 1S$、$\bar{x} \pm 2S$ 和 $\bar{x} \pm 3S$。为了使用方便，可用颜色区分质控限，例如：$\bar{x}$ 为绿色、$\bar{x} \pm 1S$ 为蓝色、$\bar{x} \pm 2S$ 为橙色、$\bar{x} \pm 3S$ 为红色。图 11-5 为 Levey-Jennings 质控图。

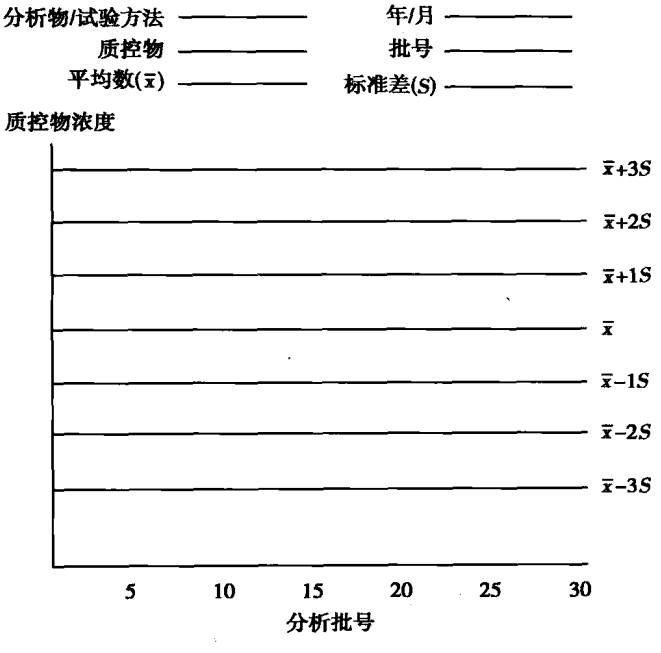


图 11-5 Levey-Jennings 质控图

每一分析批的质控物必须与患者样品一起进行分析，根据 Levey-Jennings 质控图判断分析批在控时，方能报告患者样品的测定结果。当判断分析批为失控时，则说明测定过程可能存在问题，应予以解决然后重复检测该分析批。分析批失控时，不能报告患者样品测定的结果。

可用质控物的重复测定值来描述测定方法固有的不精密度或随机误差。对于重复实验，收集的数据通常是 20 天或以上的时间，每天一个或两个分析批，每分析批至少有一个质控物的测定值。如每批具有两个质控物测定值，除可计算出批间标准差外还可计算出批内标准差，这对优化质控方法具有重要价值。

四、Z-分数图

每一浓度质控物都必须制定一份 Levey-Jennings 质控图。当同时测定一个以上质控物时，必须使用多份 Levey-Jennings 质控图。为了更方便记录，可制作单个 Z-分数（Z-score）质控图来显示所有质控物的测定值。Z-分数是质控测定值与各自平均值之间的差，除以质控物的标准差：

$$Z\text{-分数} = (x_{imat} - \bar{x}_{mat})/S_{mat}$$

其中下标指的是特定的质控物，x_{imat} 是给定质控物第 i 个测定值，$\bar{x}_{mat}$ 是该质控物的平均值，S_{mat} 是质控物的标准差。例如，平均值为 120，标准差为 4 的质控物的测定值为 124，则 Z-分数是 +1。Z-分数质控图纵坐标刻度从 -4 到 +4，平均值为 0，±1、±2、±3 为界限，横坐标为分析批。如图 11-6。

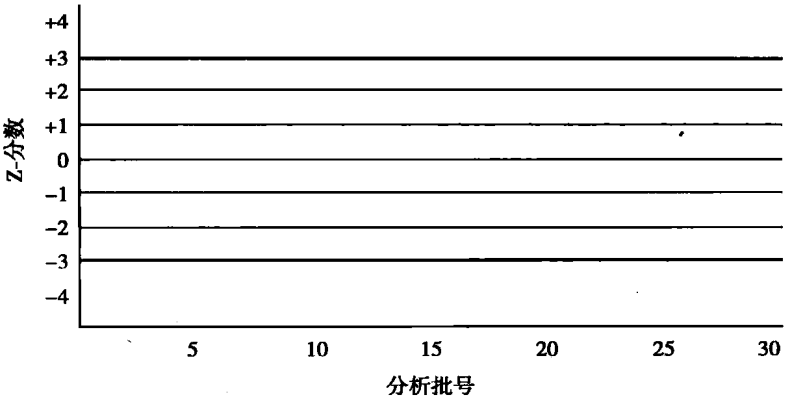


图 11-6 2 个或多个质控物 Z-分数图

五、质控方法的性能特征

不同的质控方法具有不同的检出分析误差的能力。因此，实际的质量控制程度依赖于所选择使用的特定质控方法。质控方法由质控规则和质控测定值个数（N）两个因素确定。通过估算在不同大小误差时的分析批失控的概率，能评价质控方法的性能特征，这些特征确定了质控方法的功效。

质控方法对分析批的判断结果或是在控或是失控。而分析过程可分为两种情况：即分析过程除了固有的随机误差外没有其他误差的分析批（在此称无误差分析批）和分析过程除了固有的随机误差外还存在其他的误差（有误差分析批）。表 11-4 是对分析批误差情况和质量控制状态的分类。真失控（true reject，tr）指质控方法对有误差分析批作出了失控判断；假失控（false reject，fr）指质控方法对无误差分析批作出了失控判断；假在控（false accept，fa）指质控方法对有误差分析批作出了在控判断；真在控（true accept，ta）指质控方法对无误差分析批作出了在控判断。

为了对质控方法的性能特征进行量化，需确定总批数中各种质量控制状态所占的批数，即真在控批数、假在控批数、真失控批数和假失控批数。其中最有意义的是真失控批数和假失控批数以及与之相应的误差检出概率（probability for error detection，Ped）和假失控概

表 11-4 分析批和质量控制状态分类

分析批	质量控制状态	
	失控	在控
有误差	真失控(tr)	假在控(fa)
无误差	假失控(fr)	真在控(ta)

率(probability for false rejection,Pfr)。

正如灵敏度和特异性可指导临床医生申请和解释试验的诊断价值,Ped 和 Pfr 可指导实验室人员设计质控方法和解释质量控制数据。Ped 和 Pfr 之间存在着密切的关系,增加 Ped 通常也增加了 Pfr。具有高误差检出概率和低假失控概率的质控方法取决于对各种质控规则的精心选择和取舍。

(一) 误差检出概率

临床医生通常提到诊断试验的灵敏度。在实验室质量控制中,这种概念可以类似地用误差检出概率表示,其定义为:$Ped=n_{tr}/(n_{tr}+n_{fa})$,式中 n_{tr} 为有误差分析批中失控的批数,n_{fa} 为有误差分析批中假在控的批数(表 11-5)。Ped 即检出超过允许分析误差那部分误差的概率。理想的质量控制方法 Ped 应为 1.00,意即可 100% 地检出有误差的分析批。在表 11-5 所举之例中,Ped 是 0.50,指实际上仅有一半有误差的分析批被检出(50%)。在统计学中,误差检出概率相当于 1-β 概率或第二类误差,也被称之为统计检验的功效(power)。

表 11-5 质控方法的性能特征的计算举例

分析批	质量控制状态			计算
	失控	在控	总和	
有误差	n_{tr}(100)	n_{fa}(100)	$n_{tr}+n_{fa}$(200)	$Ped=n_{tr}/(n_{tr}+n_{fa})=100/200=0.50$;
无误差	n_{fr}(6)	n_{ta}(194)	$n_{fr}+n_{ta}$(200)	$Pfr=n_{fr}/(n_{fr}+n_{ta})=6/200=0.03$

(二) 假失控概率

假失控概率相当于临床诊断试验的特异性。Pfr 指当分析批除了本身固有的随机误差外没有其他误差时,判断分析批失控的概率。其定义为 $Pfr=n_{fr}/(n_{fr}+n_{ta})$,式中 n_{fr} 为错判失控批的批数,n_{ta} 为真在控的批数(表 11-5),即这一概率等于错判失控批数除以无误差总批数。理想的质量控制方法的 Pfr 应为 0,意指无误差分析批均在控。在表 11-5 所举之例中,假失控概率 Pfr 是 0.03,表示尽管测定过程除了本身固有的随机误差外没有其他的误差,但每 100 批中仍有 3 批(3%)被判断为失控。在统计学中,假失控概率相当于 α 概率或第一类误差。

当选择或设计质量控制方法时,首先要作出的决定之一是,多大的假失控概率是可耐受的或可接受的。在工业生产领域中,经常选用低到 0.002 的概率,因为报废一批产品的成本相当之高。在临床检验上,当然也要考虑成本问题,但分析批通常所需时间较短,容易重新开始新的检测过程。因此,较之工业生产领域,相对来说,可耐受较高的假失控率。在临床检验质量控制上,一般认为 Pfr 值为 0.01~0.05 范围是合理的。0.05 表示分析过程在实验效率上有 5% 的损失。当然,更"精打细算"的实验室宁愿选择更保守的假失控概率值(如 0.01),而把花费在重复测定上的精力应用于提高质量控制方法的性能上。

(三) 误差检出概率和假失控概率的确定

从表 11-5 中可见,通过考查,除了方法本身的固有随机误差外,有无其他误差以及这

些误差的分类和误差的多少可确定质控方法的性能特征；然而，进行具体的实验研究来计算 Ped 和 Pfr 是不切实际的，因为在实验室中难以区分假失控和假在控，并需要花大量的时间和精力研究分析批的实际质量控制结果来确定真在控批数、假在控批数、真失控批数和假失控批数。

值得庆幸的是，从理论上能确定质控方法的性能特征。质控方法是一种统计检验，它的性能特征就是统计的特征。例如，质控限为 $\pm 3S$ 的 Levey-Jennings 质控图，当 N=1，从高斯曲线落在 $\pm 3S$ 质控限外的面积能确定判断各种大小误差为失控的概率。当误差仅是测定过程的固有随机误差时，在每一 $3S$ 质控限外的面积是 0.0 0135，总面积为 0.0027，假失控概率为 0.27%。

但是当系统误差导致分布偏移，其中之一尾端超过 $3S$ 限；对于 $2.0S$ 偏移，质控限是在 $1.0S$ 处截断尾端，计算将变得更加复杂，这对于大多数实验室分析人员来说，计算是不切实际的。此时可进行大量的实验，来确定质控方法对具有不同类型和大小误差多组质控数据的反应如何。例如，给定一组在稳定操作下获得的质控测定值，通过数学处理这些值并引入误差，然后由质控方法检验处理的数据看产生的是在控还是失控。通过这样处理成百上千组质控数据，使用失控批的比例来估计失控概率值。

为了获得质控方法性能特征的完整资料，我们需要研究三种不同的误差情况：①除了固有随机误差外没有误差，从中能估计 Pfr；②从平均值上的偏移能估计系统误差的 Ped；③从标准差（S）的增加上能估计随机误差的 Ped。此外，可能需要研究在几个不同大小的随机和系统误差来描述质控方法总的性能。

大量地进行这些试验的实用方法是使用计算机来产生数值、引入误差、检验数据、列表描述结果以及计算概率的估计值。这样的“计算机模拟程序”试图模拟在评价质控方法上的各种感兴趣的条件。模拟程序允许分析人员输入测定方法的平均值和标准差，从菜单上选择评价的质控方法，以及规定每批质控测定值个数，然后计算机程序执行模拟来估计分析误差范围的失控概率，并以表格和图形的形式来描述这些信息。此外，程序还能够考虑一些更复杂的因素，如批内和批间标准差的相对大小、数据取舍、甚至误差分布形状（偏离高斯分布）对结果的影响。这就是目前在选择质控方法（质控测定结果个数和质控规则）时使用的功效函数图（power function graph）的由来。

1. 质控方法的功效函数图　为了监测常规检验过程的质量，目前在我国临床实验室常采用$\bar{x} \pm 2S$ 或$\bar{x} \pm 3S$ 质控图进行室内质量控制。但它们是否就能有效地控制质量，是否需选用其他的质控规则？此外增加每个批次中质控物的数目是否就能更好地达到质量控制的目标？回答这些问题都要求我们确定这些质控方法的性能特征，并对其进行评价。功效函数图是完成这一任务的有效的方法和有力的工具。

功效函数图为每个分析批的失控概率（误差检出概率和假失控概率）与该批次发生随机误差和（或）系统误差之间关系的图。利用功效函数图可以设计出较好的质控方法，保证常规检验达到设定或理想的质量水平；当分析批中存在随机误差或系统误差时，从功效函数图还能查出其概率。

图 11-7 描述了这一设计过程的框架图。

起点是临床质量要求，即对检验项目的医学临床的应用要求，由此可导出实验室质量重要要求之一，即分析误差的允许界限。为此要求有测定方法稳定性能的数据，如批内标准差（S_w）和批间标准差（S_b），以及分析方法的偏倚（bias）等。借助于特定质控方法的功效函数图和测定方法的参数，可对质控规则和质控测定结果个数 N 作出优化选择。

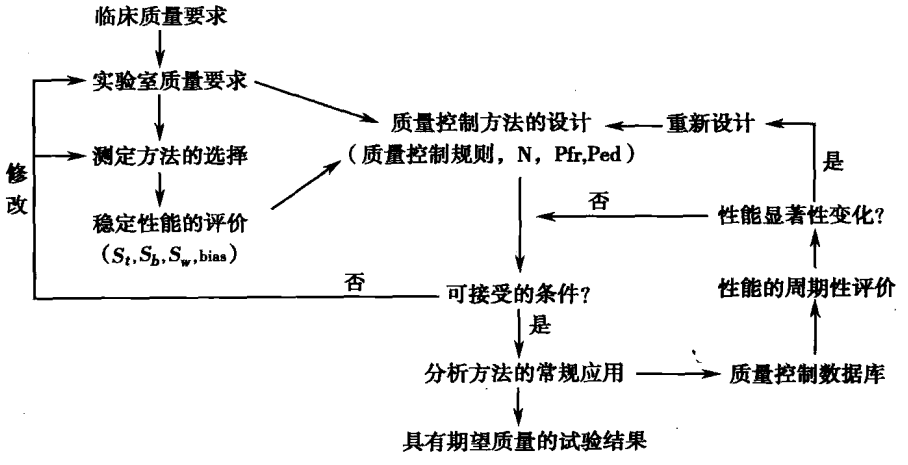


图 11-7　建立质量控制方法过程框架图

理论上执行了按上述流程制定的特定质控方法，常规检验将产生具有规定质量的试验结果。为了观察在实际常规工作是否达到预期的质量，应将质控数据贮存在实验室信息系统（laboratory information system，LIS）的数据库中，定期调出以周期性地评价质控方法的性能，确定是否取得预期的质量要求；如果性能发生了改变，则需重新设计质控方法。如图 11-8 所示，功效函数图描述了质控方法的统计“功效”，其中 Y 轴为误差检出概率 Ped，X 轴为临界误差大小。在图中，Ped 作为质控测定值个数 N 和检出分析误差大小的函数，Y 轴的截距则为假失控概率 Pfr。

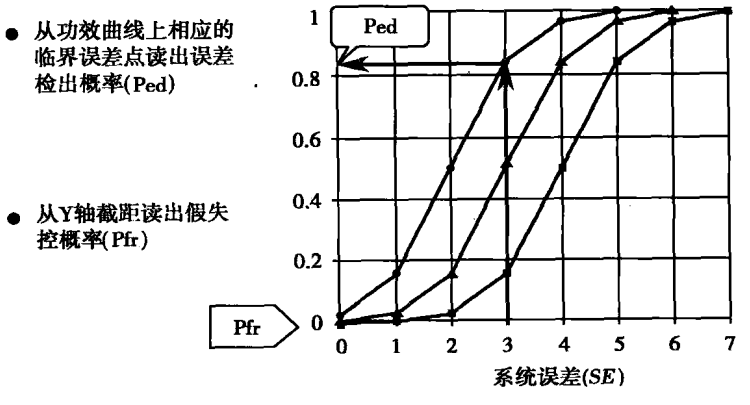


图 11-8　确定 Pfr 和 Ped 的功效函数图

应当说明，功效函数图的前提是假设处于稳定状态的分析过程的系统误差（SE）为 0。当系统波动时，此时的系统误差称为临界系统误差（critical systematic error，SEc），其波动大小则以 $\Delta SEc=SEc-SE$ 表示，功效函数图即表达了当分析过程有波动（即 $\Delta SEc>0$）时误差检出概率与 ΔSEc 的关系。图 11-8 描述的就是这种情况。其中 X 轴为临界系统误差（ΔSEc），指的是被检出系统误差的大小，并以标准差的个数表示。例如 $\Delta SEc=1S$，表示测定方法的平均值已较稳定状态时的平均值偏移了一个标准差；$\Delta SEc=2S$，表示测定方法平均值已偏移两个标准差。显然，误差检出概率不仅与系统误差有关，而且也与分析过程或分析方法的随机误差（RE）有关。任何分析过程，即使是决定性方法，不管其随机误差小到什么程度，

在其稳定状态下也必然存在固有的随机误差。

2. 常用单个质控规则的功效函数图　功效函数可以认为其自变量为 ΔSEc 和 N 或 ΔREc 和 N，其中的 N 为质控测定值个数（number of control measurements，N），N 可以是同一质控物重复测定的次数，也可是同一批次内不同浓度质控物测定结果的总数。而误差检出概率 Ped 则为其应变量。功效函数图就是该函数在笛卡儿坐标上的轨迹，Y 轴上的截距则为其假失控概率 Pfr。

以下将简要介绍由质量控制计算机模拟程序（quality control computer simulator，QCCS）所得的常用质控规则和质控方法的功效函数图。QCCS 程序可提供 18 种对随机误差敏感和 25 种对系统误差敏感的质控规则，并可按用户的要求对两者进行选择性地联合，由计算机模拟产生功效函数图。

（1）1_{2S} 质控规则：图 11-9 显示了 1_{2S} 质控规则的功效函数曲线。图上的不同曲线代表了每批质控物测定值个数 N。对于 1_{2S} 规则，若 N=2，由图 11-9 可见，在稳定状态下（ΔSEc=0，ΔREc=1），假失控概率已高达 10%，显然这是不可能接受的。随着 N 值的进一步增加，虽然误差检出概率 Ped 显著上升，但与此同时假失控概率 Pfr 亦大幅度增加。因此，此规则无重大实用价值。

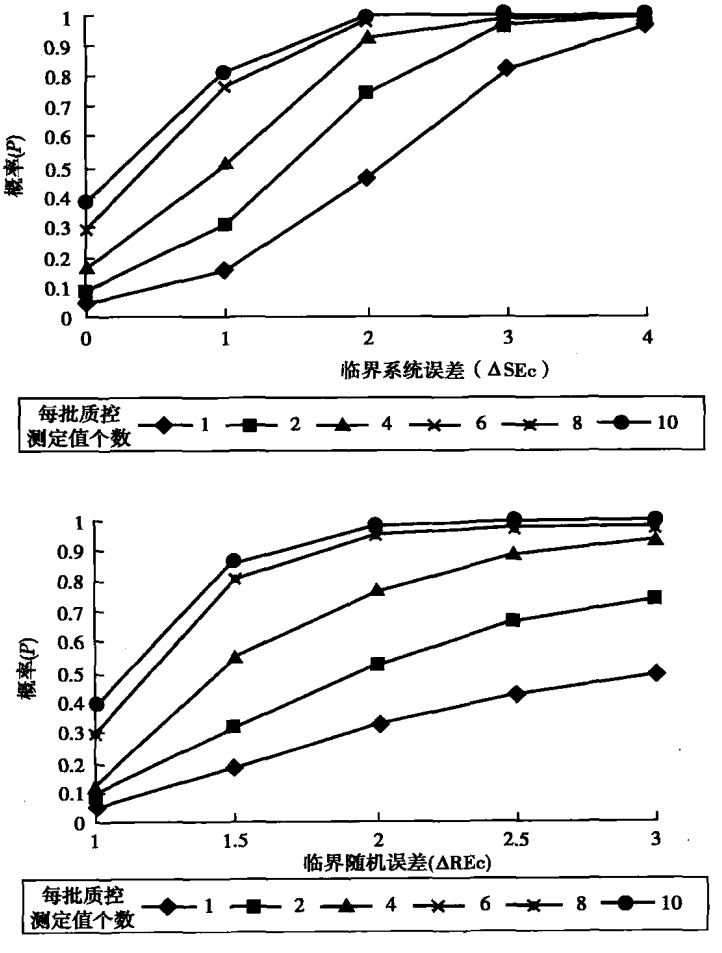


图 11-9　1_{2S} 质控规则检出系统误差和随机误差的功效函数图

(2) 1_{3S} 质控规则：图 11-10 显示的是 1_{3S} 质控规则检出系统误差和随机误差的功效函数曲线。从图上可见，假失控概率 Pfr 很低。每批一个质控测定值时，假失控概率约为 0.3%；20 个质控测定值时，假失控概率约为 5%。遗憾的是，对于较小的 N 值，误差检出概率也很低。例如，2 个质控测定值时，检出 2s 偏移（系统误差）的概率为 30%，检出随机误差加倍的概率为 20%。若 N=4，系统误差的检出看来尚可，但对大的随机误差的误差检出概率仍相当低。

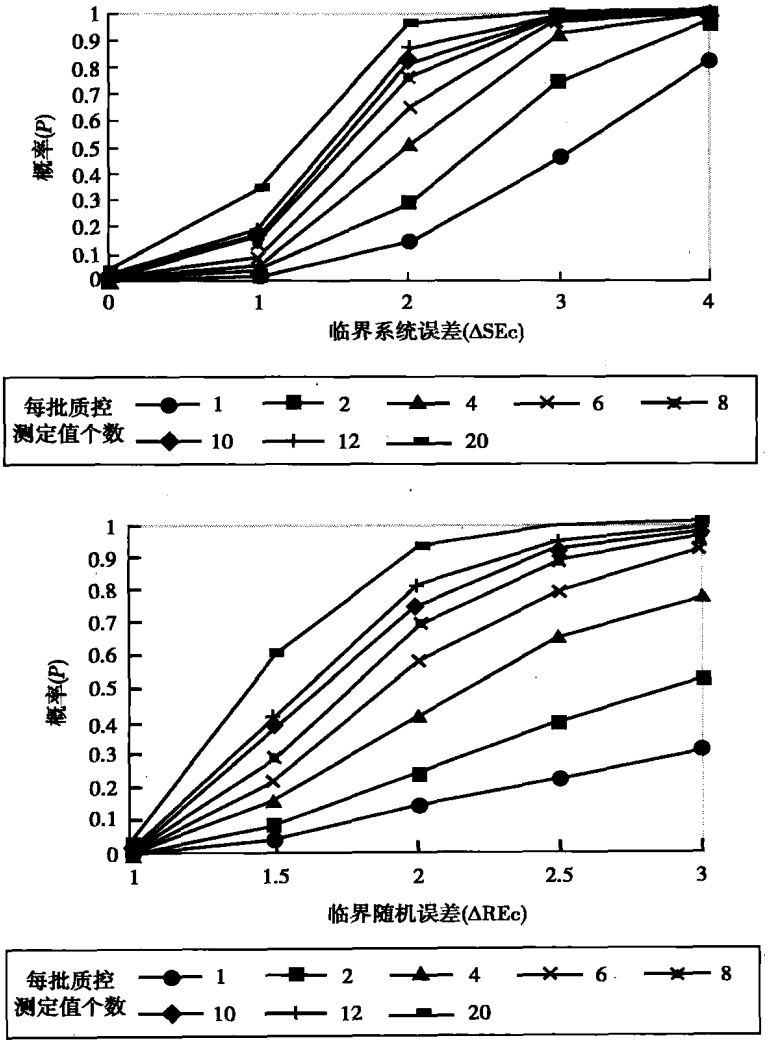


图 11-10 1_{3S} 质控规则检出系统误差和随机误差的功效函数图

(3) $1_{2.5S}$ 质控规则：图 11-11 显示了它的功效函数图。N=1 时，Pfr 大约为 2%；N=2 时，Pfr 为 4%；以及 N=4 时，Pfr 为 7%。使用这一规则，N 为 4 或更多时将产生不可接受的假失控概率。当使用 2 个质控物时，对于 2S 的偏移 Ped 从 1_{2S} 规则的 0.76 降到 $1_{2.5S}$ 规则的 0.50。随机误差加倍时的 Ped 从 0.54 降到 0.38。

(4) $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/10_{\bar{X}}$ 质控方法：Westgard 等人推荐了五个规则进行联合的方式，即著名

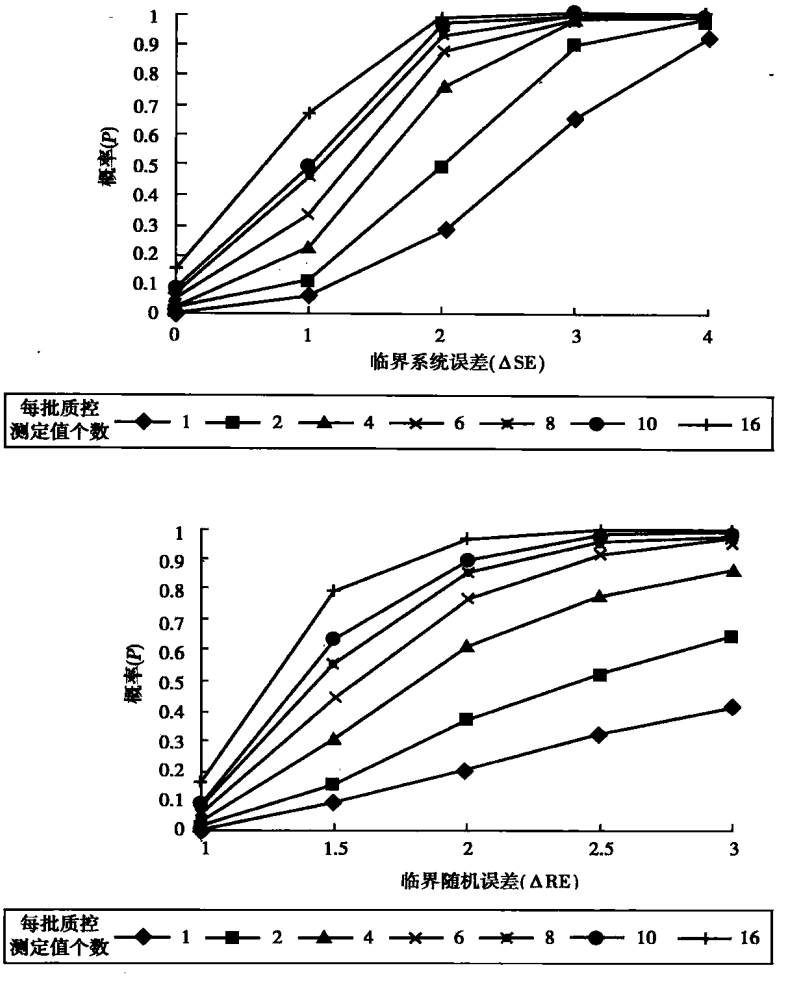


图 11-11 $1_{2.5S}$ 质控规则检出系统误差和随机误差的功效函数图

的 Westgard 多规则质控方法。此多规则质控方法是在以上规则的基础上加入了 R_{4S}、4_{1S} 和 $10_{\bar{x}}$ 规则，其检出系统误差和随机误差的功效函数曲线见图 11-12。加入的 4_{1S} 和 $10_{\bar{x}}$ 规则增加了系统误差的检出概率 Ped，尽管为使此两规则有效，系统误差必须分别持续至少 4 个或 10 个质控测定值。当每批有 4 个质控测定值时，2S 偏移的误差检出概率从 $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}$ 联合规则的 0.66 增加到 $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/10_{\bar{x}}$ 多规则的 0.82。图 11-12 显示，较小的偏移也有较大的检出概率。当 N 小于或等于 4 时，Westgard 多规则质控方法的假失控概率低于 5%。从图 11-9，图 11-10 和图 11-12 的比较可知，Westgard 多规则质控方法的假失控概率要低于 1_{2S} 规则，而误差检出概率又高于 1_{3S} 规则。

六、常规质控规则

质控规则(control rules)是解释质控数据和判断分析批质控状态的标准。以符号 A_L 表示，其中 A 是质控测定值个数或超过质控限(L)的质控测定值的个数，L 是质控限。当质控物测定值达到规则要求的条件时，则判断该分析批违背此规则。例如 1_{2S} 质控规则，其中 A 为一个质控测定值，L 为 $\bar{x} \pm 2S$。1_{2S} 代表有一个质控测定值超过 $x \pm 2S$ 时，即判断为失控。

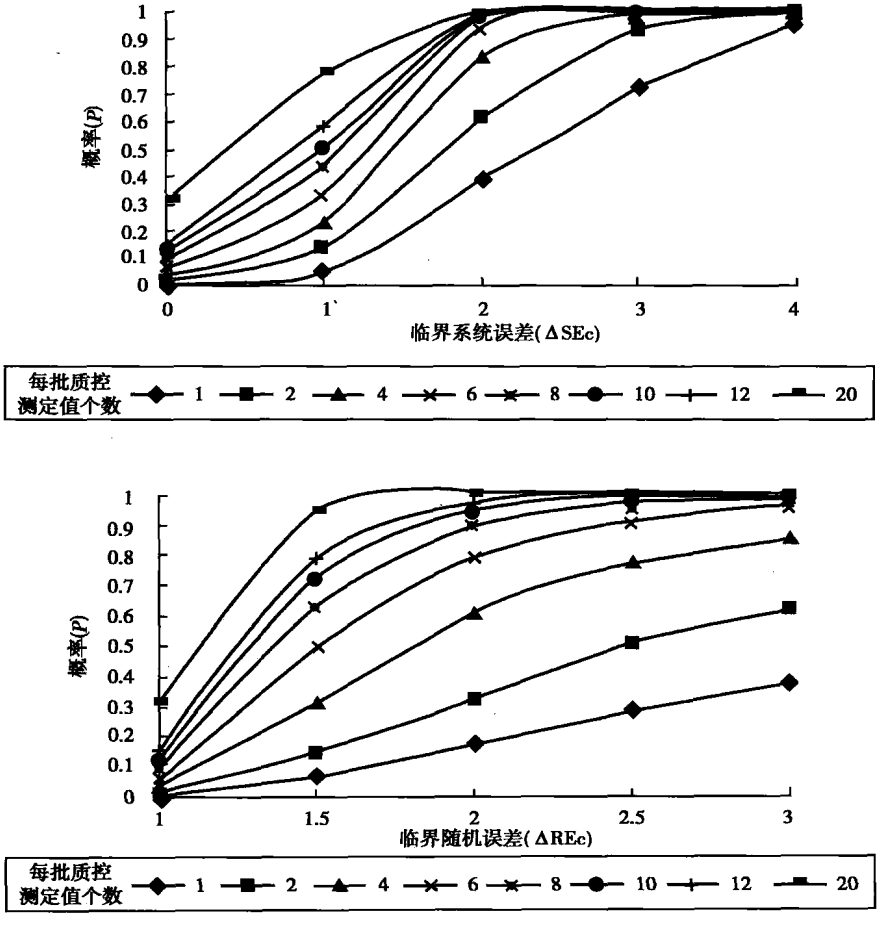


图 11-12 Westgard 多规则质控方法($1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/10_{\bar{X}}$)
检出系统误差和随机误差的功效函数图

常用质控规则的符号和定义如下：

1. 1_{2S} 1个质控物测定值超过 $\bar{x} \pm 2S$ 质控限。传统上，这是在 Shewhart 质控图上的“警告”限。也用为 Levey-Jennings 质控图上的警告界限。见图 11-13。

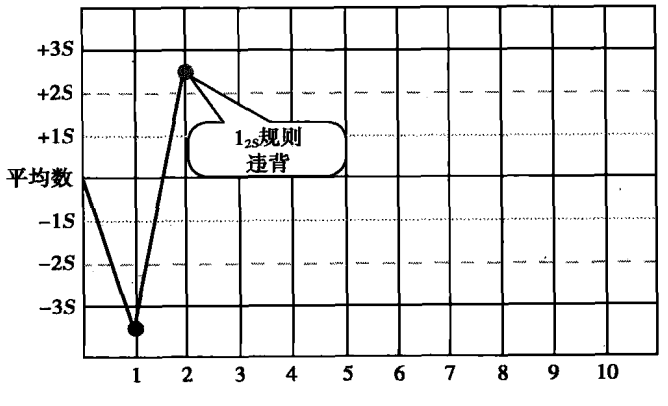


图 11-13 1_{2S} 质控图

2. 1_{3S} 1个质控物测定值超过 $\bar{x} \pm 3S$ 质控限。此规则对随机误差敏感。见图 11-14。

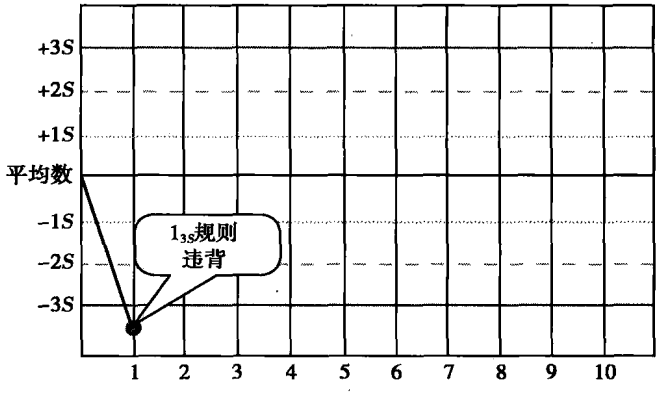


图 11-14 1_{3S} 质控图

3. 2_{2S} 2个连续的质控物测定值同时超过 $\bar{x}+2S$ 或 $\bar{x}-2S$ 质控限。此规则主要对系统误差敏感。见图 11-15。

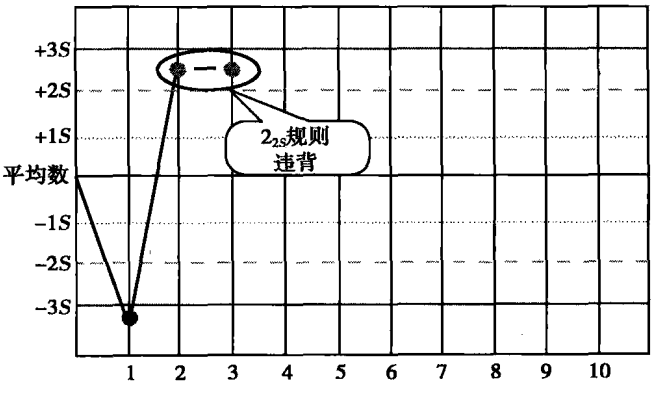


图 11-15 2_{2S} 质控图

4. R_{4S} 在同一批内最高质控物测定值与最低质控物测定值之间的差值超过 4S。此规则主要对随机误差敏感。见图 11-16。

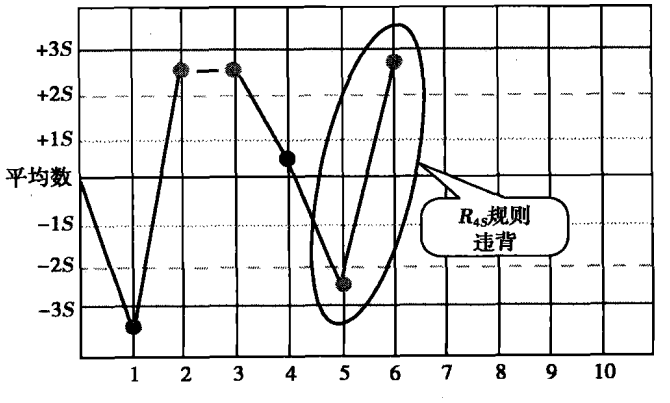


图 11-16 R_{4S} 质控图

5. 4_{1S} 4个连续的质控物测定值同时超过$\bar{x}+1S$或$\bar{x}-1S$。此规则主要对系统误差敏感。见图11-17。

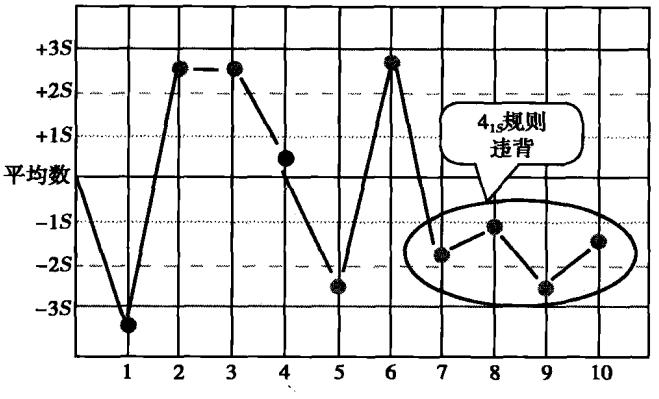


图11-17 4_{1S}质控图

6. $9_{\bar{x}}$ 9个连续的质控物测定值落在平均值($\bar{x}$)的同一侧。此规则主要对系统误差敏感。见图11-18。

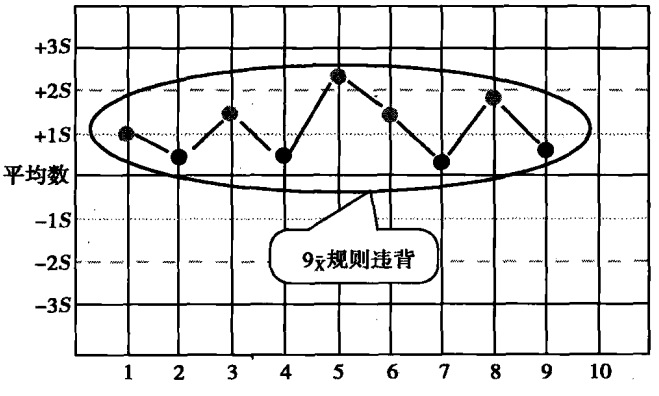


图11-18 $9_{\bar{x}}$质控图

7. $10_{\bar{x}}$ 10个连续的质控物测定值落在平均值($\bar{x}$)的同一侧。此规则主要对系统误差敏感。见图11-19。

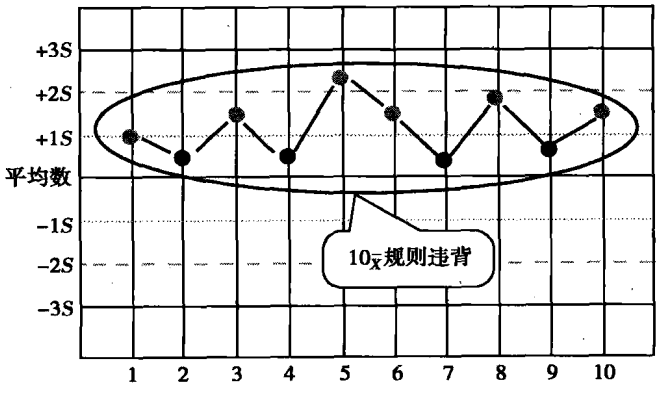


图11-19 $10_{\bar{x}}$质控图

8. 比例质控规则(m of n)$_L$ 例如最常用的是(2 of 3)$_{2S}$规则,即是连续的三个质控物测定值中有两个质控测定值超过$\bar{x}$ +2S 或$\bar{x}$ −2S 质控限。见图 11-20。

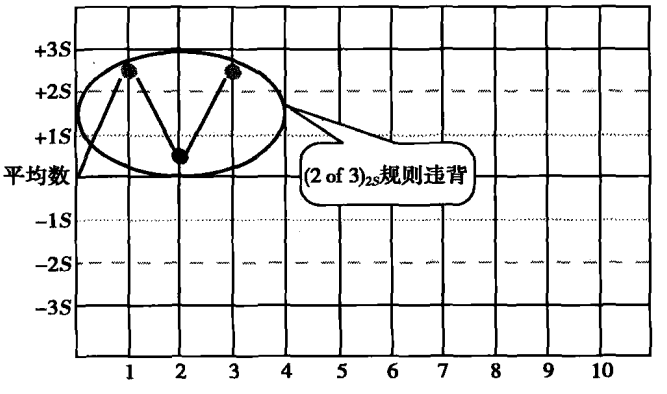


图 11-20 (2 of 3)$_{2S}$ 质控图

七、多规则质控方法

选择两个或多个质控规则,以提高误差检出概率和降低假失控概率,多规则质控方法由 Westgard 等人推荐使用。

1. 多规则质控方法的特点 ①能够通过单值质控图进行简单的数据分析和显示;②容易与 Levey-Jennings 质控图适应和统一;③具有低的假失控概率;④当判断一批为失控时,能确定发生分析误差的类型,有助于确定失控原因和解决问题。

2. Westgard 多规则质控方法 Westgard 推荐下列 6 个基本质控规则,通常称为"Westgard 规则",其定义如下:

(1) 1$_{2S}$ 质控规则:1 个质控测定值超过$\bar{x}$± 2S 质控限,作为"警告"。

(2) 1$_{3S}$ 质控规则:1 个质控测定值超过$\bar{x}$± 3S 质控限时,则判断该分析批为失控。这一规则主要对随机误差敏感,但也对大的系统误差产生响应。

(3) 2$_{2S}$ 质控规则:当 2 个连续的质控测定值同时超过 $\bar{x}$ +2S 或 $\bar{x}$ −2S 质控限时,则判断为失控。两个测定值可以是同一质控物,也可以是两个不同的质控物。当在同一批内两个连续的质控测定值超过它们各自的 +2S 或 −2S 质控限,则判断为失控;或当同一质控物在连续两个批的测定值超过 $\bar{x}$ +2S 或 $\bar{x}$ −2S 限时,则判断为失控。该规则对系统误差敏感。

(4) R_{4S} 质控规则:当在同一批内高和低的质控测定值之间的差或极差超过 4S 时,则判断为失控。这一规则对随机误差敏感。

(5) 4$_{1S}$ 质控规则:当 4 个连续的质控测定值同时超过 $\bar{x}$ +1S 或 $\bar{x}$ −1S 质控限,则判断为失控。连续的质控测定值可能发生在同一质控物或不同质控物的测定值。这一规则对系统误差敏感。

(6) 10$_{\bar{x}}$ 质控规则:当 10 个连续的质控测定值落在平均值的同一侧,则判断为失控。连续的质控测定值来源于几个分析批中,这一规则对系统误差敏感。

图 11-21 显示了将上述六项基本规则联合成为 Westgard 多规则的实际应用方法。1$_{2S}$ 规则作为警告规则启动其他的质控规则来检查质控数据。如果没有质控数据超过 2S 质控限,则判断分析批在控,并且可报告患者的结果。如果一个质控测定值超过 2S 质控限,应

由 1_{3S}，2_{2S}，R_{4S}，4_{1S}，和 $10_{\bar{x}}$ 规则进一步检验质控测定值，如果没有违背这些规则，则该分析批在控；如果违背任一规则，则判断该批为失控。违背的特定规则可提示发生分析误差的类型。在实践中常由 1_{3S} 或 R_{4S} 规则检出随机误差，而由 2_{2S}，4_{1S}，$10_{\bar{x}}$ 规则检出系统误差。当系统误差非常大时，也可由 1_{3S} 规则检出。

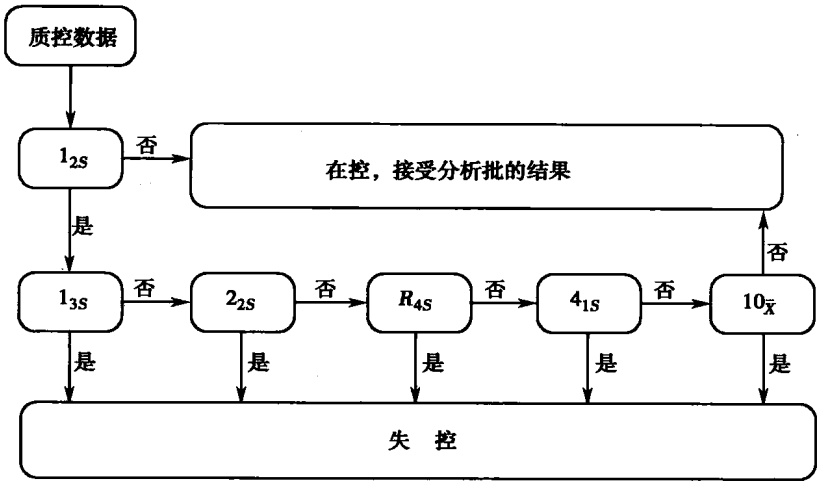


图 11-21　应用 $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/10_{\bar{x}}$ 系列质控规则的逻辑图

3. Westgard 多规则质控方法的修改　将 4_{1S} 和 $10_{\bar{x}}$ 规则解释为警告规则，用于启动预防性维护过程，见图 11-22。

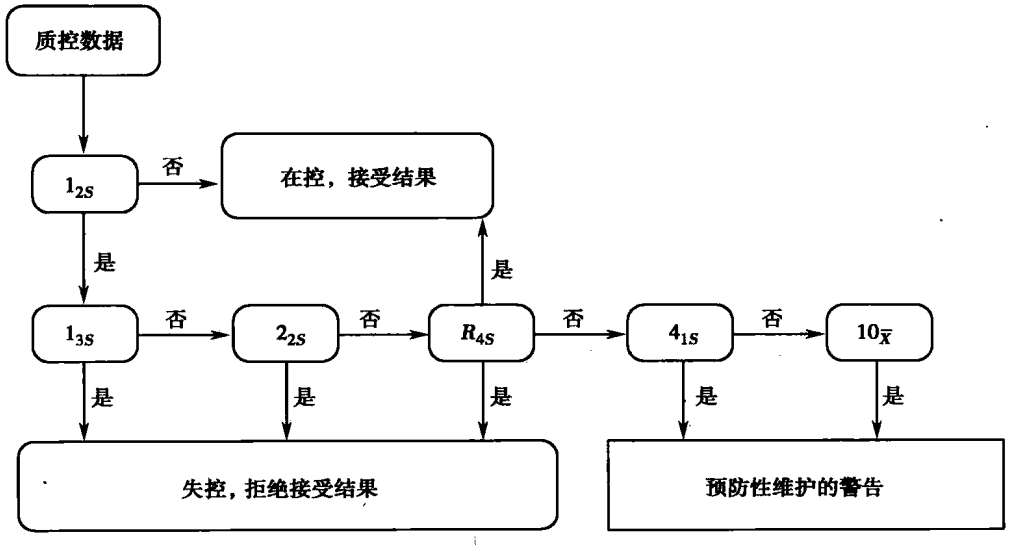


图 11-22　修改的 $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/10_{\bar{x}}$ 多规则方法

4. N=2 多规则质控方法　上面介绍了只有一个质控测定值时使用多规则控制的方法。实际工作中往往测定多个质控物，特别在早期的流动式自动分析仪，仪器状态常不稳定，当时每 20 个标本就要加测一个质控物。随科学技术发展，现代自动化分析仪工作状态已经相当稳定，一些高质量的临床实验室往往测定两个质控物。两个质控测定值可以在一个工

作日内、一个工作日不同班次如日班或夜班内或在一个班中的每一检验批次内，一般而言最好在一个批次中，因为质控结果是决定批次测定检测结果能否发放的重要依据。按下列步骤进行此项方法：

(1) 分析两个不同浓度的质控物：将两个质控物测定值画在各自的质控图上或“Z 分数图”上。

(2) 由 1_{2S} 质控规则：当两个质控测定值在$\bar{x} \pm 2S$ 限之内，则判为在控；当一个测定值超过$\bar{x} \pm 2S$ 限时，则保留患者结果，使用其他的质控规则来进一步检验质控测定值。

(3) 检查同一批内质控测定值：① 1_{3S} 规则检验：当一个质控测定值超过$\bar{x} \pm 3S$ 时，则判断该分析批为失控，不能报告患者的结果；②用 2_{2S} 规则检验：当两个质控测定值同时超过$\bar{x}+2S$ 或$\bar{x}-2S$ 控制限时，该分析批判断为失控，不能报告患者的结果；③用 R_{4S} 规则检验：当一个质控测定值超过$\bar{x}+2S$ 限，且另一个测定值超过$\bar{x}-2S$ 限时，判断该批为失控，不能报告患者的结果。

(4) 检查不同分析批质控测定值：①用 2_{2S} 规则检验同一质控物：当同一质控物的本次和前次测定值同时超过$\bar{x}+2S$ 或$\bar{x}-2S$ 质控限时，判断该分析批为失控，不能报告患者的结果。②用 4_{1S} 规则检验不同质控物：当最近的 4 个连续的质控测定值同时超过$\bar{x}+1S$ 或$\bar{x}-1S$ 时，判断为失控，不能报告患者的结果。③用 $10_{\bar{x}}$ 规则检验同一质控物：当同一质控物最近 10 个测定值落在平均值的同一侧时，判断为失控，不能报告患者的结果。④用 $10_{\bar{x}}$ 规则检验不同的质控物：当最近的 10 个连续的质控测定值落在平均值的同一侧时，判断为失控，不能报告患者结果。

(5) 当没有违背规则时，判断为在控，报告患者的结果。

质控物放置的位置、顺序、间隔或时间由特定的测定过程决定。如：将两个质控物随机放在患者的样品中；更多的是将一个质控物放在检测患者样品之前，即在进行分析前观察测定过程是否在控制状态下，另一个质控物放在分析后，这样可以监测整个分析过程。

第四节 质量控制方法的设计和应用

临床检验室内质控方法评价和设计的工具有：功效函数图法、质控方法选择和设计表格、操作过程规范图法。

一、功效函数图法

利用功效函数图可以评价不同质控方法的性能特征和设计质控方法，同时功效函数图是建立操作过程规范(operational process specifications，OPSpecs)图的基础。进而选择和建立合适的质控方法。利用功效函数图进行质控方法设计步骤如下：

1. 确定质量目标(quality goal) 这是设计质控方法的起点。质量目标可以用允许总误差(TEa)的形式表示。目前可采用美国 CLIA 88 能力验证计划的分析质量要求，同时也是卫生部临床检验中心室间质量评价的评价限作为允许总误差标准(表 11-2)。

2. 评价分析方法 按照方法评价方案对本实验室定量测定的项目逐一进行评价，确定每一项目的不精密度(用 CV% 表示)和偏倚(用 bias% 表示)。

3. 计算临界系统误差 临界系统误差△ SEc= [(TEa-| bias |)/S]-1.65)

4. 绘制功效函数图 功效函数图描述了质控方法的统计“功效”，其中 Y 轴为误差检

出概率 Ped，X 轴为临界误差大小。

5. 评价质控方法的性能特征　质控方法的性能特征包括误差检出概率和假失控概率评价。

6. 选择质控规则及质控测定值个数　根据评价的结果，选择的质控方法既要有高的误差检出概率和低的假失控概率，又要简单、方便计算。通常误差检出概率达 90% 以上，而假失控概率在 5% 以下就可满足一般临床实验室的要求。

二、质控方法选择和设计表格

质控方法的选择和设计需要仔细的计划，要考虑几个重要的因素：①检验结果的临床质量要求(clinical quality requirement)；②测定方法的稳定性能特征，如不精密度(imprecision)和不准确度(inaccuracy)；③测定方法的不稳定的性能特征；④质控方法的性能特征，如误差检出和假失控概率；⑤分析过程的质量和实验效率的特征。分析过程的成本 - 效率执行依赖于最低的缺陷率(高质量)和最大的实验有效比(高的实验效率)，两者受到选定的质控规则和质控测定值个数的影响。因此，质控方法的选择和设计需要用系统的方法考虑所有这些因素以及它们之间的交互作用。

我们推荐利用此种表格作为实际质控设计的方法，用它来选择质控规则和质控测定值个数 N。

质控选择表格是一种 3×3 表格，其确定了适合于九种不同分类测定方法的质控方法(质控规则和 N)。对单规则固定限质控方法建立质控选择和设计表格，如 Levey-Jennings 质控图；以及对多规则控制方法建立质控选择和设计表格，如 Westgard 多规则质控方法。表 11-6 和表 11-7 分别显示出两种质控选择和设计表格。表格的行由医学上重要的系统误差大小(△ SEc)描述过程能力(process capability)。表格的列由误差发生率(frequency of errors，f)描述过程的稳定性。

表 11-6　单规则固定限质控方法设计表格

过程能力(系统误差大小，△ SEc)	过程稳定性(误差发生率，f)		
	差(>10%)	中度(2%~10%)	良好(<2%)
<2.0*S*	1_{2S}，N=3~6	1_{2S}，N=2	1_{2S}，N=1
	$1_{2.5S}$，N=6~8	$1_{2.5S}$，N=4	$1_{2.5S}$，N=2
	1_{3S}，N=6	1_{3S}，N=4	$1_{3.5S}$，N=6
2.0*S*~3.0*S*	1_{2S}，N=2	1_{2S}，N=1	$1_{2.5S}$，N=1
	$1_{2.5S}$，N=4	$1_{2.5S}$，N=2	1_{3S}，N=2
	1_{3S}，N=6	1_{3S}，N=4	$1_{3.5S}$，N=4
		$1_{3.5S}$，N=6	
>3.0*S*	1_{2S}，N=1	$1_{2.5S}$，N=1	1_{3S}，N=1
	$1_{2.5S}$，N=2	1_{3S}，N=2	$1_{3.5S}$，N=2
	1_{3S}，N=4	$1_{3.5S}$，N=4	
	$1_{3.5S}$，N=6		

表 11-7 Westgard 多规则方法质控设计表格

过程能力(系统误差大小,Δ SEc)	过程稳定性(误差发生率,f)		
	差(>10%)	中度(2%~10%)	良好(<2%)
<2.0S	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/12_{\bar{x}}$, N=6	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/8_{\bar{x}}$, N=4	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}$, N=2
2.0S~3.0S	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/8_{\bar{x}}$, N=4	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}$, N=2	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/(4_{1S}W)$, N=2
>3.0S	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}$, N=2	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/(4_{1S}W)$, N=2	$1_{3S}/(4_{1S}W)$, N=2

在表格内是质控规则和每批质控测定值个数 N。多规则质控方法由"/"把质控规则联合起来,例如,$1_{3S}/4_{1S}$(W)是两个单规则的联合,具有 W 的规则表明用它作"警告"规则,而不是判断失控的规则。

三、操作过程规范图法

1. 操作过程规范图的定义及意义 操作过程规范(operational process specifications, OPSpecs)图显示的是测定方法的不精密度、不准确度和需要采用的质控方法之间的一种线条图。它表述了为达到允许的不精密度和不准确度所应采用的统计质控方法,以及保证常规操作能达到预期质量要求的概率。OPSpecs 图可用于证实当前统计质控的方法是否适当,或选择新的质控方法是否能达到分析质量要求。由于不需计算临界误差,并减少了不必要的操作,应用 OPSpecs 图可简化设计质控方法的过程。

2. OPSpecs 图解释示例 见图 11-23。

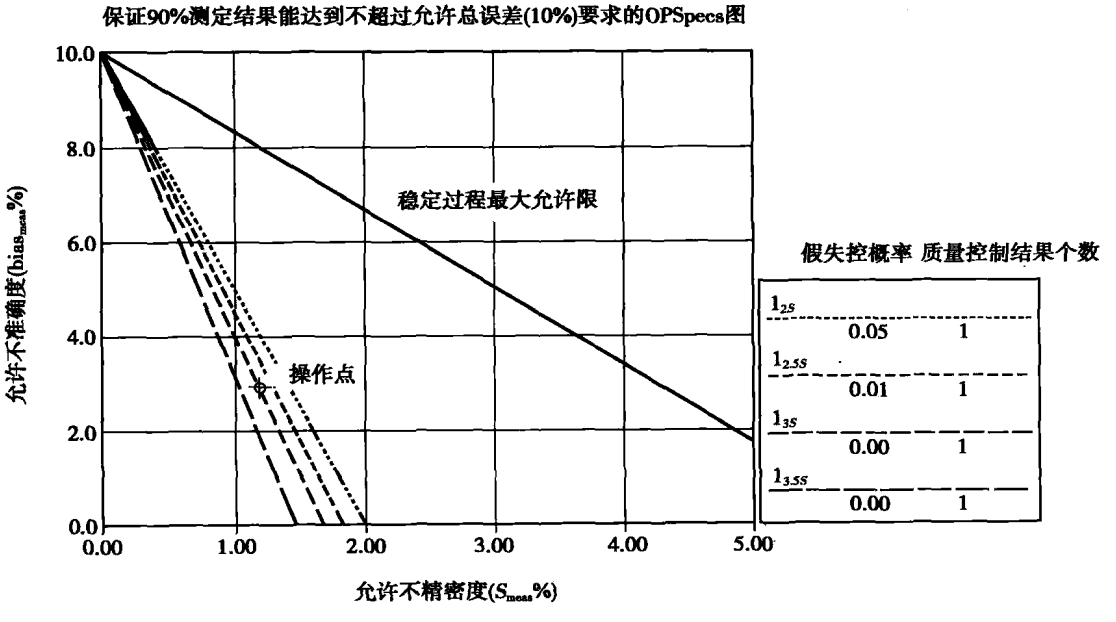


图 11-23 OPSpecs 示意图

图 11-23 为 OPSpecs 举例示意图,此示意图能保证 90% 测定结果不超过 10% 的允许总误差。此 OPSpecs 图中 y 轴为允许的不准确度(bias%),x 轴为允许的不精密度(CV%)。图中

最上面的斜线(实线)表示不精密度和不准确度的最大允许限,规定总误差为偏倚(bias)+2S,此总误差也常用于方法评价时判断该方法性能是否可接受的标准。下面的各条斜线(虚线)分别表示当测定方法不稳定、存在系统误差时,需要用不同的质控方法(每条斜线代表一种质控方法)进行质控时的常规操作限。使用 OPSpecs 图时,将测定方法的不精密度和不准确度画在图上,确定实验室的操作点,然后将它与不同质控方法的常规操作限比较。常规操作限高于操作点的质控方法是可采用的,它们可达到所规定的质量保证水平,成为候选的质控方法。但质控方法的最终选择还要考虑所需质控测定值个数、失控概率及执行的难易程度。

3. 利用 OPSpecs 图选择质控方法应用步骤举例

(1) 分析系统:以自动生化分析仪进行质控方法的设计为例,其分析项目有钙、血糖、尿素、尿酸、肌酐、总蛋白、白蛋白、胆固醇、甘油三酯、ALT、AST、乳酸脱氢酶、肌酸激酶,性能指标见表 11-8。

表 11-8 常规生化试验项目的性能总结

试验项目	单位	质控物浓度	允许总误差(%)	CV(%)	bias(%)
钙	mmol/L	3.34	7.5	2.09	0.03
葡萄糖	mmol/L	6.59	10	1.29	0.68
尿素	mmol/L	24.0	9	2.01	0.09
尿酸	mmol/L	292	17	1.32	0.61
肌酐	μmol/L	169	15	2.12	3.83
总蛋白	g/L	49.6	10	0.84	0.01
白蛋白	g/L	35.7	10	1.19	2.91
胆固醇	mmol/L	3.2	10	1.82	0.25
甘油三酯	mmol/L	1.5	25	2.74	1.42
谷丙转氨酶	U/L	49.5	20	2.16	1.66
谷草转氨酶	U/L	58.3	20	2.39	0.04
乳酸脱氢酶	U/L	125	20	2.20	4.50
肌酸激酶	U/L	224	30	1.68	1.19

根据各临床实验室的长期室内质控测定值可估计出测定方法的固有不精密度或随机误差(CV%),根据参加权威临床化学室间质评的测定结果与该权威室间质评靶值之间的偏倚得到方法的不准确度(bias%)。

(2) 从 OPSpecs 图应用计算机软件 (如:本作者开发的 QC *Easy*™ 计算机软件)可得出不同允许总误差条件下,保证 90%(或 50%)误差检出的 OPSpecs 图,再将表 11-8 中每个检测项目的不精密度和不准确度填入得到的 OPSpecs 图。如血糖和尿素的 OPSpecs 图见图 11-24 和图 11-25。

同样方式可制作出其余项目的 OPSpecs 图,得到每一测定项目的质控规则和质控测定结果的个数,表 11-9 为表 11-8 举例的结果。

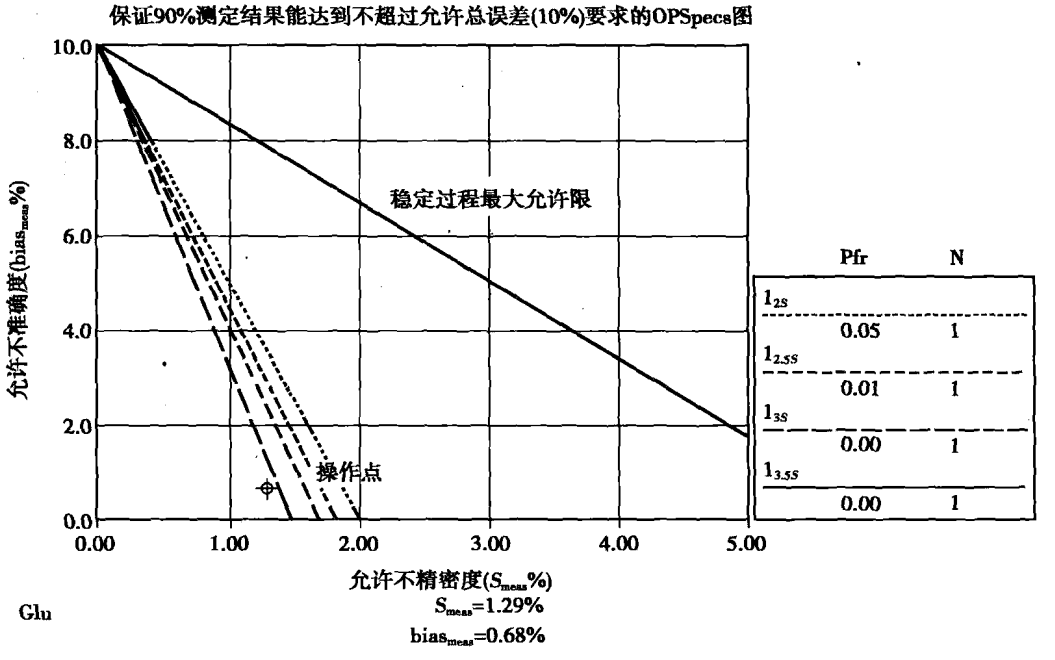


图 11-24 血糖测定 OPSpecs 图

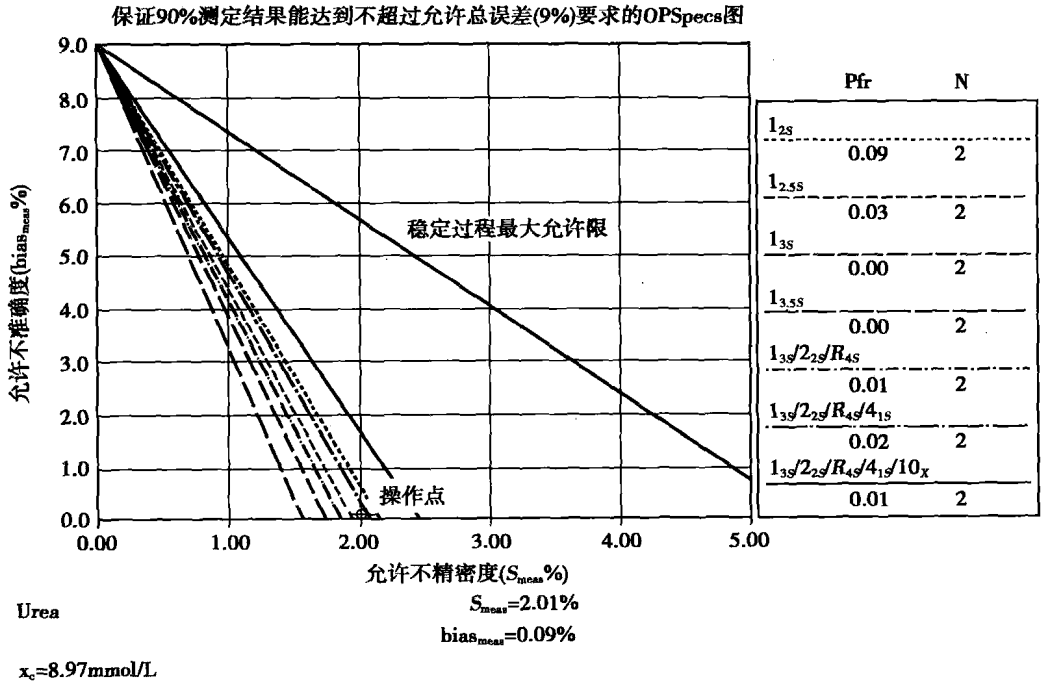


图 11-25 尿素测定 OPSpecs 图

表 11-9 每一试验项目的质控规则及质控测定结果个数

试验项目	质控规则	每批质控测定值个数(N)	假失控概率(Pfr)	误差检出概率(Ped)
钙	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/10_{\bar{x}}$	4	0.03	87
葡萄糖	1_{3S}	1	0.003	90
尿素	$1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/10_{\bar{x}}$	2	0.017	98
尿酸	1_{3S}	1	0.003	90
肌酐	1_{3S}	2	0.004	90
总蛋白	1_{3S}	1	0.003	90
白蛋白	$1_{2.5S}$	1	0.01	90
胆固醇	1_{3S}	2	0.004	90
甘油三酯	1_{3S}	1	0.003	90
谷丙转氨酶	1_{3S}	1	0.003	90
谷草转氨酶	1_{3S}	1	0.003	90
乳酸脱氢酶	1_{3S}	1	0.003	90
肌酸激酶	1_{3S}	1	0.003	90

OPSpecs 图选择质控方法的流程,见图 11-26。

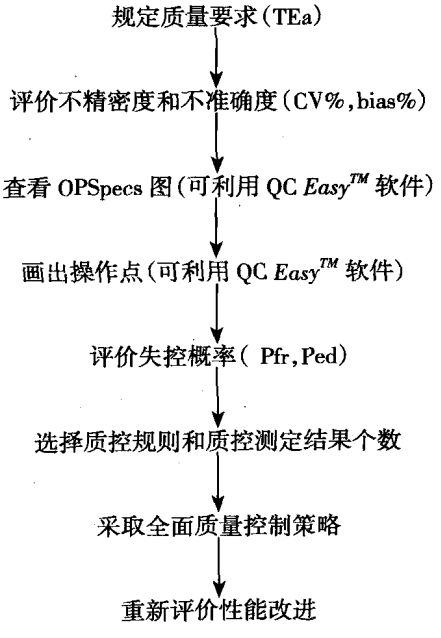


图 11-26 借助 OPSpecs 图选择质控方法的流程图

第五节 应用患者数据的质控方法

目前临床实验室广泛应用质控物进行质量控制。然而，利用质控物进行质量控制也存在一些局限性，见表 11-10。

表 11-10 利用质控物进行质量控制的局限

质控物价格可能昂贵
质控物可能不稳定
质控物可能显示出不同于患者标本的特征，可能存在基质效应
通常在分析阶段使用质控物可监测分析阶段的问题，而忽略分析前阶段各种因素的影响，不能检出导致误差的分析前因素，它们可能存在于标本的收集、标记、运输和处理的各个环节中

这一部分将描述不需测定质控物，只使用患者数据就可进行的质量控制方法。包括患者数据的均值法、差值（delta）检查法、患者结果的多参数核查法、患者标本双份测定的极差型质控图法。

历史上在未使用质控物前，评价患者结果数据是当时常用的质量控制方法。如使用得当，根据患者数据也有可能检出系统误差和（或）随机误差。而且使用患者标本数据进行质控可节省质控活动的成本，而且，它是直接监察患者标本的结果，而不是间接地推断分析过程的质量。但这些方法也都有其缺点，例如对检查质量缺陷不灵敏，或者结论不可靠等。因此，在质量控制活动中，这些方法只能作为统计质控方法的补充。

患者结果的数据可以是一个患者的单个标本或几个标本，也可以是多个患者的一个或多个标本。

一、患者结果均值法

（一）正态均值法

1965 年，Hoffmann 和 Waid 提出了使用患者数据的均值（正态均值）（average of normals method，AON）对测定结果进行质量控制的方法，并在其后得到了广泛的应用。这种方法原有的缺点是误差检出能力较低。近年来，Cembrowski 和 Westgard 等用计算机模拟得出了几种使用此法的功效函数图，表明其功效尚满意。建立 AON 方法并不复杂，需要下列步骤：

1. 收集连续几周的患者数据，并用计算机画出数据的频数直方图。

2. 使用中央区域的数据，计算患者标本数据的平均值 $\bar{x}_p$ 和标准差 S_p。

3. 从质控物确定分析标准差（S_a），质控物的平均浓度应接近患者标本数据的平均值。

4. 由公式 $N_p=2\times N_c\times (S_p/S_a)^2$ 估计 N_p 或从基于 S_p/S_a 和检出 △ SEc 概率的关系图中得到 N_p。

5. 选择患者均值的舍弃界限（通常为 $\pm 3.09S_p$，$\pm 2.58S_p$ 或 $\pm 1.96S_p$）。

6. 选择控制限使 Pfr 不超过 1%，通常为 $\bar{x}_p \pm 3.09\times S_p/\sqrt{N_p}$，或者为 $\bar{x}_p \pm 2.58\times S_p/\sqrt{N_p}$。

执行 AON 质量控制方法时应考虑如下五个重要的参数或统计量：①患者样品数据的平均值（$\bar{x}_p$）；②患者样品测定结果的总体标准差（S_p）；③分析标准差（S_a）；④计算患者样品平均值的标本量（N_p）；⑤质控界限确定的假失控概率（Pfr）。此外还应考虑患者样品均值舍

弃局外值的界限(上限和下限)。Cembrowski 等人推导出了计算患者样品均值的样品量 N_p 的公式,其计算的公式如下:

$$N_p=2\times N_c\times (S_p/S_a)^2$$

患者样品均值法的质控界限一般有三种情况,可视实际情况而定:$\bar{x}_p \pm 3.09\times S_p/\sqrt{N_p}$,$\bar{x}_p \pm 2.58\times S_p/\sqrt{N_p}$ 和 $\bar{x}_p \pm 1.96\times S_p/\sqrt{N_p}$。与此三者对应的假失控概率分别为 0.2%,1% 和 5%。

(二) 移动均值法

移动均值(moving average method)是 Bull 等早在 20 世纪 70 年代设计出的一种用于血液学质量控制的方法,又被称为 Bull 算法。原理是血液红细胞计数可因稀释、浓缩、病理性或技术性因素而有明显的增减,但每个红细胞的体积及其所含有的血红蛋白,或单位血细胞比容中所含有的血红蛋白则相对稳定,几乎不受这些因素的影响。根据这种特性,设计监测红细胞平均容量(MCV)、红细胞平均血红蛋白量(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)的均值变动,来进行质控的方法。

Bull 算法是建立在连续的 20 个患者红细胞指数(MCV、MCH、MCHC)的多组均值基础上,此种算法的原理简单,但公式很复杂的。Bull 均值的控制限一般定为 ±3%。

移动均值的另外一种形式是最近 3 个 Bull 均值的均值超过 2% 就算失控。Bull 算法的最大不足之处是质控限的决定,需要大批标本(至少 500 份),而且每日标本也不可太少,美国病理学家学会的血液学委员会(CAP-HRC)已提议,主要工作班次处理患者标本少于 100 个的实验室,最好不使用此种移动均值法。

二、差值检查法

对某一具体的患者来说,若其情况稳定,则患者前后试验结果也应基本稳定。因此,在患者情况稳定时,患者连续试验结果之间的差值,即△(delta)值应该很小。如果△值很大并超过预先规定的界限,则表明存在下列三种可能情况之一:①患者样品的试验结果确实有了变化;②标本标记错误或混乱;③计算 delta 的两个结果值之一有误差。在血液学检验中,特别是在输血或出血时,很可能遇到上述的第一种情况,即连续的血红蛋白测定、白细胞和血小板计数上的变异可能很大,临床化学的检验结果也可能遇到类似的情况,例如,肾透析和移植、静脉内给药治疗及补钾时的电解质的变化。

通常以下列两种方式之一来计算 delta:

$$\triangle(\text{试验单位})=\text{第二次结果}-\text{第一次结果}$$

$$\triangle(\%)=100\times(\text{第二次结果}-\text{第一次结果})/\text{第二次结果}$$

因此,可以用试验单位或百分数来表达 delta 值。

决定 delta 界限常需收集有代表性的患者连续配对数据,分别计算各 delta,并画出它的频数直方图来确定 delta 的统计可信限(例如,95%或 99%的可信限),如表 11-11 所示。

表 11-11 建议的 delta 检验界限

试验项目	delta 检查界限	试验项目	delta 检查界限
白蛋白	20%	钙	15%
总胆红素	50%	肌酸激酶	99%

续表

试验项目	delta 检查界限	试验项目	delta 检查界限
肌酐	50%	甲状腺素	25%
磷	20%	尿素氮	50%
总蛋白	20%	尿酸	40%
钠	5%		

当同一患者短期内两次检验结果超过表 11-11 中的值时，临床实验室应高度怀疑分析过程是否存在质量问题。

另一决定 delta 界限的方法是凭经验，它建立在个体内生物变异和临床实践基础之上。尽管 delta 检查方法存在一定的局限性，出现问题不一定就能说明检测过程出现误差，但 delta 检查方法对分析前误差或分析后误差是很敏感的，进行 delta 检查能增强实验室和医师对试验结果的可信度，减少复查次数。

三、患者结果多参数核查法

孤立根据单个试验结果不易判断结果是否准确，但是如果比较同一时间几个试验结果，也常可识别误差，并加以纠正。本文提供了几种相互关系，可以用于监测单个患者的结果。

1. 血型　红细胞血型抗原和血清中抗体测定结果之间应有对应关系。

2. 阴离子隙　为了维持溶液的电中性，当以摩尔浓度表示时，血标本中阴离子电荷之和必须等于阳离子电荷之和。阴离子间隙可按下列公式计算：

$$AG=(Na^{+}+K^{+})-(Cl^{-}+HCO_3^{-})$$

其值小于 10mmol/L 或大于 20mmol/L 常提示上述离子测定结果可能出现误差。但应注意个别增高值可出现在肾功能障碍、糖尿病酸中毒、心衰、缺氧症等患者。个别低值出现在低蛋白血症等患者。Cembrowski 等人研究提高阴离子间隙质控方法的能力：他们建议使用一个检测中 8 个或更多患者一组的平均阴离子间隙来进行统计质量控制，此法可提高检出误差的灵敏度。

3. 酸碱平衡法　由 Henderson-Hasselbalch 公式表达 pH，HCO_3^{-} 和 pCO_2 之间的关系：

$$pH=6.1+\log([HCO_3^{-}]/0.03pCO_2)$$

实验室通过比较从 Henderson-Hasselbach 公式计算的 HCO_3^{-} 理论值与电解质分析仪测定的 HCO_3^{-} 结果来评价血气分析仪测定的 pCO_2 和 pH 是否准确。两者的结果应该是一致的，差异应在 2mmol/L 范围之内。Van Kampen 报道了大约 1000 份血气分析计算的 HCO_3^{-} 与测定的 HCO_3^{-} 之间的关系，发现两者有明显差异者大约为 12%。经进一步研究表明 8% 的差异是由于 pCO_2 的测定有误差所致，其余的 3.5% 和 0.5% 的误差分别来自 pH 和 HCO_3^{-} 的测定上，说明这是一种可接受的质控方法。

四、患者样品双份测定的极差型质控图法

某些分析方法采用双份测定，如放射免疫测定。此时使用患者样品双份测定值的差异能确定方法的批内标准差，也能应用双份测定的极差来检出批内随机误差。

双份测定结果的差值可以绘制在休哈特极差型质控图上，其质控界限可从差值的标准差计算出来，也可由下面的公式从双份测定的标准差（$S_{双}$）导出双份测定极差的质控限：

$$R_{0.025}\text{质控限} = S_{双} \times 3.17$$

$$R_{0.01}\text{质控限} = S_{双} \times 3.64$$

$$R_{0.001}\text{质控限} = S_{双} \times 4.65$$

对浓度是极高或极低的标本判断为失控时应特别谨慎，因为标准差通常和分析物浓度呈相反方向变化。

这种使用患者标本双份测定进行质量控制是一种简单的方法。不需要稳定的质控物，因此，当稳定的质控物不可得时可用此种方法。此方法可作为补充的质控方法。

应注意这种极差图仅监测随机误差，很难监测方法的准确度。当从两个不同实验室方法获得的双份测定值，则极差图实际上监测随机和系统误差，无法判断两个不同实验室方法在准确性上的优劣，特别是当两方法之间存在稳定的系统误差。尽管如此，这种方法仍然是监测实验室数据是否一致性的有用方式。

（王治国）

参 考 文 献

[1] 杨振华．临床实验室质量管理．北京：人民卫生出版社，2003.

[2] 申子瑜．医院管理学：临床实验室管理分册．北京：人民卫生出版社，2003.

[3] 王治国．临床检验质量控制技术．2 版．北京：人民卫生出版社，2008.

[4] 王昌富，王治国，李艳．现代临床检验科的建设与管理．武汉：湖北科学技术出版社，2005.

[5] 中国国家标准化管理委员会．GB/T 20468-2006 临床实验室定量测定室内质量控制指南．北京：中国标准出版社，2006.

第十二章

室内质量控制的实际应用

第一节　临床化学检验室内质量控制

一、质控物

为质量控制目的而制备的标本称为质控物(control material)。为了做好过程控制,必须选择合适的质控物。说明质控物性能的指标有:稳定性、瓶间差、定值和非定值、分析物水平、预处理的要求等。质控物可以是液体、冰冻、冻干的形态,包装于小瓶中便于使用;有各种市售商品供挑选,实验室也可自己制备。

(一) 基质

制备质控物所用的基础材料一般为来自人或动物的血清或其他体液,经过处理,又添加了其他的材料,如:无机或有机化学品、来自生物体的提取物、基因制品、防腐剂等。对某一分析物进行检测时,除该分析物外的其他成分就是该分析物的基质(matrix)。这些成分的存在对分析物检测时的影响称为基质效应(matrix effects)。

理想状态下,质控物应和检验的患者标本具有相同的基质状态,这样,质控物将和患者标本具有相同的基质效应。

(二) 稳定性

稳定性(stability)是质控物的重要指标。但是质控物出现变化、不稳定是很难避免的。不变化、稳定只是相对的。好的质控物可以在规定的保存条件下,至少稳定 1~2 年。实验室最好购买至少能使用 1 年的同一批号的质控物,可以在较长的时间内观察质控过程的检验质量变化。

(三) 瓶间差

开展室内质控的主要目的是控制检验结果的重复性。在日常室内质控中,质控物检验结果的变异是检测不精密度和不同瓶质控物间差异的综合。只有将瓶间差异控制到最小,才能使检测结果间的变异真正反映日常检验操作的不精密度。

质量好的质控物在生产时除了极其注意均匀混合外,还特别用称量法控制分装加样时的重复性。一般可将重复加样的变异系数(CV)控制在 0.5% 以内。但是用户一定要严格对冻干质控物复溶的操作,注意复溶操作的标准化,否则实验室可因自身复溶不当造成新的瓶间差。所以复溶时,应使用 AA 级容量移液管而不应使用普通刻度吸管,优级的去离子水,对瓶内冻干物湿润和混匀的动作和时间要有明确的规定,这样才能消除在复溶过程中

新产生的瓶间差。

液体质控物消除了复溶过程引入的误差，好的液体质控物在开瓶后可稳定 14~30 天；而冻干的质控物复溶后通常只稳定 48 小时。液体质控物的稳定性好可减少浪费、消除了瓶间差，也消除了操作人员在复溶过程的操作误差等，愈来愈多实验室改用液体质控物。但是这类产品通常较昂贵，而且含有防腐剂等类的添加物，对某些检测产生明显基质效应。

（四）定值和非定值质控物

质控物分为定值（assayed value）和非定值（unassayed value）两类。定值质控物常因基质效应，在说明书中说明被定值的各分析物（检验项目）在不同检测系统下的均值和预期范围，用户可从中选择和自己一样的检测系统的定值表，作为工作的参考。必须注意的是，公司的定值是公司为保护自己利益的保险范围，它标示的预期范围只是告诉用户，只要你的测定值在预期范围内，说明它的质控物是好的，千万不能将预期范围认为是质控的允许范围。即使用户的均值和公司提供的均值相似，也不一定说明用户检测结果准确；不相似也不说明用户的准确度有问题。

非定值的质控物的质量和定值的质控物是一样的，只是这样的质控物没有定值。从实用上，非定值质控物较定值质控物便宜。不论定值还是非定值的质控物，用户在使用时，必须用自己的检测系统确定自己的均值和标准差，用于日常工作的过程控制中。

（五）分析物水平（浓度）

不少的检验项目在不同浓度时的临床价值和意义并不一样。临床最关心的是各项目的医学决定水平（medical decision level）浓度处检验结果的质量。所以临床实验室首先要关心检测系统（方法）在医学决定水平值处的质量。但如果只做一个水平的质控物检测，反映的质量是整个可报告范围中一点的表现，只说明在该质控值的附近的患者标本的检验结果符合要求，难以反映具较高或较低分析物的患者标本检验结果是否也符合要求。因此，若能同时做 2 个或更多水平的质控物检测，反映的质量是一个范围的表现，质量控制的效果更好。因此在选择质控物时，应该有几个浓度，最好在医学决定水平处选一质控物，此外，可选用在报告范围的上下限值处浓度的质控物。

（六）质控物的正确使用与保存

在使用和保存质控物时应注意以下几方面问题：①严格按质控物说明书规定的步骤进行操作；②冻干质控物的复溶要确保所用溶剂的质量；③冻干质控物复溶时所加溶剂的量要准确，尽量保证每次加入量的一致性；④冻干质控物复溶时应轻轻摇匀，使内容物完全溶解，切忌剧烈振摇；⑤质控物应严格按使用说明书规定的方法保存，不使用超过保质期的质控物；⑥质控物要在与患者标本同样测定条件下进行测定。

二、质控图的选择和绘制

在临床实验室实际工作中最常用的是 Levey-Jennings 质控图和 Z 分数图。由于 Z 分数图可同时绘制数个质控物的结果，受到临床实验室的欢迎。

设定质控图的中心线（均值）和质控限

1. 稳定性较长的质控物　质控图的中心线（均值）和质控限必须由实验室使用现行的测定方法进行确定，定值质控物的标定值只能作为参考。当使用新批号质控物时，常按下列步骤进行：

（1）用新批号质控物更换旧质控物时，先建立暂定的中心线和质控限。应在“旧”批

号质控物使用结束前，将新批号质控物与“旧”批号质控物同时进行测定。新旧质控物同时测定一个月，至少可获得 20 个新质控物的测定结果，对数据进行离群值检验，剔除超过 3s 外的数据后计算出平均值和标准差，作为暂定中心线和标准差；以此作为下一个月新质控物室内质控图的中心线和标准差；待此一个月结束后，将该月的在控结果与前 20 个质控测定结果汇集在一起，计算累积平均值和标准差，以此累积的平均值和标准差作为再下一个月质控图的中心线和标准差；重复上述操作过程，连续累积 3~5 个月。

(2) 常规中心线和标准差的建立：将累积的 3~5 个月在控数据汇集，计算的累积平均值和标准差作为该质控物在有效期内的常规中心线和标准差，未经过权威人员批准，一般不能轻易改变。

2. 稳定性较短的质控物　在 3~4 天内，每天分析每一种质控物 3~4 瓶，每瓶进行 2~3 次重复。收集数据，计算平均值、标准差和变异系数。对数据进行离群值检验，如果有超过 3*S* 的数据，需剔除后重新计算余下数据的平均值和标准差。以此均值作为暂定质控图的中心线。至于标准差，使用的数据量越大，其标准差估计值将更好。由于这个原因，我们并未推荐使用上述的重复数据来建立新的标准差，而是采用以前室内质控得到的变异系数(CV)乘以上述重复试验得出的均值得出标准差，作为暂定的标准差。待此一个月结束后，将该月在控结果与前面建立质控图的质控结果汇集在一起，计算累积平均值和标准差，以此累积的平均值和标准差作为再下一个月质控图的中心线和标准差；重复上述操作过程，并进行逐月累积。

三、质控限的确定

质控限通常是以标准差的倍数表示，根据采用的质控规则决定临床实验室不同定量测定项目的质控限。

四、质控数据记录

根据质控物的平均值和质控限绘制 Levey-Jennings 质控图(单一浓度水平)，或将不同浓度水平绘制在同一图上的 Z 分数图上。将质控物结果记录在质控图表上，该原始质控记录至少保留 2 年。

五、质控方法的选择和应用

各个临床实验室必须根据实验室情况和水平，选择合适的质量控制方法，包括质控规则和质控物在每个分析批质控物的测定数。可以根据功效函数图、质控方法选择和设计表格和操作过程规范图进行设计质控方法；也可以使用 Westgard 多规则质控方法，判断每一分析批是否在控。临床实验室只有确立了每一分析批确实在控，才能发出检测报告。通过上述的质量控制方法选择和设计指南(允许总误差、不精密度和不准确度，90% 误差检出概率和小于 5% 的假失控概率等)对常规化学检验项目设计质控方法，其误差检出概率可满足要求(详细选择过程见第十一章第四节内容)。如果选择的质控方法其误差检出概率处于中度和低度的情况，根据全面质控策略(total QC strategy)，可采用其他的质量控制方法和质量改进措施，见表 12-1。

表 12-1　全面质量控制策略

误差检出概率	统计质量控制	其他质量控制	质量改进
高	××××××	×	×
中	×××	×××	×××
低	×	×××××	×××××

注：× 越多表示以此方式为主，越少表示以此方式为辅

其他质量控制包括预防性维护、仪器功能检查、性能验证试验、患者数据质控以及附加的特殊程序可适用于特定的试验或系统。

六、失控处理及原因分析

操作者如发现质控物测定结果违背了质控规则，应记录失控情况或填写失控报告单，上交专业组（室）组长（主管），由专业组（室）组长（主管）作出是否发出与失控相关的那批患者标本检验报告的决定。

对失控的最佳处理是确认问题的原因，发现问题并提出妥善解决办法，消除失控的原因并防止以后再次发生。

多种因素可导致出现失控。这些因素包括：操作失误，试剂、校准物、质控物失效，仪器维护不良以及采用不当的质控规则和太小的质控限范围，一个分析批测定的质控物数不当等。寻找失控原因和处理的步骤如下：

1. 重新测定同一质控物　主要用以查明人为操作误差，并可以查出偶然误差。如是偶然误差，则重测的结果应在质控范围内（在控）。如果重测结果仍不在控制范围内，则可以进行下一步操作。

2. 新开一瓶质控物，重测失控项目　如果结果正常，那么应检查是否原来质控物因保存或放置不当而变质。如果结果仍不在允许范围，则进行下一步。

3. 进行仪器维护或更换试剂，重测失控项目　检查仪器状态，查明光源是否需要更换，比色杯是否需要清洗或更换，对仪器进行清洗等维护。更换试剂重测失控项目。如果结果仍不在允许范围，则进行下一步。

4. 重新校准，重测失控项目　用新的校准液校准仪器，排除校准液的原因。

5. 请专家帮助　如果前面各步都未能得到在控结果，可能是更复杂的原因，实验室很难自己简单排除，此时可与仪器或试剂厂家联系请求技术支援。实验室应记录此过程并至少保存 2 年。

实验室应建立制度，在出现质控失误时，有相应措施验证患者检测结果。查明导致失控的原因，如是假失控，经授权人员批准后可发出原来的标本检测结果。如是真失误，在查出原因并得到纠正后，应重新检测患者标本后并发出新的检测报告。有些实验室为节省资源，常随机挑选出一定比例（例如 5% 或 10%）的患者标本先进行重新测定，最后根据既定标准判断先前测定结果是否可接受，如果差异不大，则发出原先测定结果。否则仍应对所有失控患者样品进行重新测定。

七、室内质控数据的管理

1. 每月室内质控数据的计算　每个月的月初，应对上月的所有质控数据进行汇总和统

计处理，计算内容至少应包括：①上月每个测定项目所有原始质控数据的平均值、标准差和变异系数；②上月每个测定项目除外失控数据后的平均值、标准差和变异系数；③上月及以前每个测定项目所有在控数据的累积平均值、标准差和变异系数。

2. 每月室内质控数据的保存　每个月的月初，应将上月的所有质控数据汇总整理后存档保存，存档的质控数据包括：①上月所有项目原始质控数据；②上月所有项目质控数据的质控图；③上述所有计算的数据（包括平均值、标准差、变异系数及累积的平均值、标准差、变异系数等）；④上月的失控记录或失控报告单（包括违背哪一项失控规则、失控原因和采取的纠正措施）。

3. 每月上报质控数据的审核　实验室授权人员（实验室主任或质量负责人）至少应审核：①上月所有测定项目质控数据汇总表；②所有测定项目该月的失控情况汇总表。对上月室内质控数据的平均值、标准差、变异系数及累积平均值、标准差、变异系数进行评价，查看与以往各月的平均值之间、标准差之间、变异系数之间是否有明显不同。如果发现有显著性的变异，要考虑是否对质控图的平均值、标准差或质控限进行修改。

4. 室内质控的周期性评审　室内质控是临床实验室内审和组织评审主要内容之一。此时不仅考虑修改质控图的平均值和质控限。必要时应根据持续质量改进（continuous quality improvement，CQI）原则改换现用的质控方法或质控物。

（王治国）

第二节　临床免疫学检验室内质量控制

临床免疫学检验是利用抗原-抗体反应原理检测生物体内物质的技术，该技术的引入使临床检验发生了革命性的变化：检测项目不断增加；方法的灵敏度更高、特异性更强；尤其是为疾病的诊断、疗效观察及病因探讨提供了更直接和客观的资料，在感染性疾病标志物、激素、特种蛋白、肿瘤标志物、药物浓度等领域广泛应用。

临床免疫学检测技术包括免疫沉淀、免疫凝集、免疫比浊和标记免疫等，检测目的为：①定量分析：产生一个与待测分析物的浓度相关的光谱信号，如果有已知浓度的分析物制剂做校准，分析物的实际浓度就可以被确定。②定性分析：只报告分析物的有或无，而不定量。又分为用肉眼和经验判断结果的纯定性试验和用读数仪根据 cut-off 值或域值判定结果的量值化定性试验。阳性结果只说明分析信号超过了分析阈值（检测限）或 cut-off 值（cut-off 值的设定给出了简要的敏感性和特异性组合）。一般针对感染原和来自天然感染或免疫接种的相关抗体的出现相关的检测。

免疫定量分析的室内质控方法参照临床化学的执行，本节只针对用读数仪根据 cut-off 值或域值判定结果的量值化的标记免疫定性试验如 ELISA、发光技术定性试验等。

一、质控目的

室内质控的目的是为满足检测的目的而采取一定的程序和方法监控和维持检测方法学或试剂盒的性能指标稳定在一定范围内，这个范围由实验室依据行业标准、临床需求、制造商规定以及实验室的实际设置。

（一）临床免疫定性试验的性能指标

临床免疫定性试验的性能指标包括灵敏度、特异性、符合率（包括真阳性率、真阴性率、

阳性预测值、阴性预测值等)、精密度等。

1. 灵敏度　包括:①分析灵敏度(analytical sensitivity)也可用检测限(detection limit)表述,是指可以将样品中分析物检出的最少分析物的量。②诊断灵敏度(clinical sensitivity),是指确诊的病人中检测结果为阳性或超过了检测限的病人的比例或指大量样本中阳性病人的检出能力。

2. 特异性(specificity)　分析特异性指检测方法只检测目的构成物的能力;临床特异性指实验只对样本中的特异的分析物起反应而不对其他物质有反应的能力。

3. 阳性预测值(predictive value of a positive/positive value negative)　实际患病的受试者实验结果为阳性的概率。

4. 阴性预测值(predictive value of a negative/predictive value negative)　实际未患病的受试者实验结果为阴性的概率。

5. 符合率(efficiency)　阳性或阴性结果中真实值的比例。

6. 精密度(precision)　在规定条件下,各测定值的符合程度。精密度不是作为数值来表示的,而是在数量上以不精密度的方式表示一系列重复检测结果的 S 和 CV。

(二) 定性免疫检测的目的和类型

1. 筛选试验　用来检测全体人群或人群亚群一个特征的出现(如感染原或相关抗体的出现)。一般要求趋向两个极端:要么有高的临床敏感性(即超过 95% 的临床检出率),检测结果保证阴性筛选结果具有高可能性的没有这些特征,而阳性结果可能需要做进一步的确证试验;要么有高的特异性,检测结果保证阳性筛选结果具有高可能性的具有这些特征。血站系统的传染病筛查属于此类。

2. 诊断试验　用来评价具有可疑给予特征(如一种感染的特殊类型)的人。敏感性和特异性应该处于相对平衡状态。如果此特征对治疗或预后考虑很重要,那么敏感性要尽可能的高,而且后续已有准确的确证试验,可以不需要高的特异性。感染性疾病的大多数临床试验是用于诊断。

3. 确证试验　获得筛选或诊断试验阳性结果后,增加的试验用于证明和确认此人前面的阳性结果。在这种情况下,主要考虑的性能常常是特异性和阳性预测值,而不是敏感性和阴性预测值;特异性应该超过 98%~99%。确证试验可以是非免疫化学的(如培养或脱氧核糖核酸研究)或免疫化学的(包括免疫印迹和抗原或抗体中和试验)。如果筛选和诊断试验已具有高的特异性和阳性预测值,则不需要确证试验。

(三) cut-off 值的选择和验证

1. cut-off 值的选择　一个试验一般不可能有完全的(100%)敏感性、特异性或预测值。cut-off 值的选择和来自一个检测的结果报告应该考虑这些性能指标哪个更重要。下面是 Galen 和 Gambino 推荐的标准:

(1) 当疾病是严重的,并且是可治疗的,应该不能漏检;当假阳性结果不会导致严重的精神或经济创伤和不合适的治疗有轻微的后果(如没有青霉素变态反应的,A 群链球菌快速试验阳性个体的治疗)需要高敏感性。

(2) 当疾病是严重的,但是不能治疗;当没有疾病时具有心理或公众健康价值;或如果假阳性结果可能引起严重的精神或经济上的创伤(如 HIV 抗体的确证试验)需要高特异性。

(3) 当不合适的治疗可能导致严重后果,需要高预测值(如因为抗风疹抗体水平的增加治疗失败)。

(4) 当疾病严重但是可治疗,并且假阴性或假阳性结果同样严重(如引起脑膜炎细菌抗原的分析)需要高符合率。

在确定这些因素的合适平衡点时,厂商或其他检测的研发者应该用来自三种人群的样本评估检测的性能:感染疾病的人,没有疾病的健康人和非讨论疾病患者的病人。厂商应该标明推荐的 cut-off 值是怎么定义的以及在什么样的人群应用。

理想状态,实验室应该在自己的人群中确定区间和 cut-off 值。

2. cut-off 值的验证 目前已经有一系列 CLSI 的文件用于评价或验证免疫分析性能特征的一般研究工作,包括定性分析(cut-off 和(或)校准曲线的有效性)、定量和半定量分析(确定检出的高限和低限及线性)以及精密度、抗凝剂影响、交叉反应、干扰实验、最小检出浓度和与比较方法相关的偏倚(或对参考测量程序的溯源能力)等。

一种分析方法和一个试剂盒的分析性能的确认,实验室需应用各种 panel(包括亚型全面性、突变检出能力等)通过实验得出结论。血清 panel 的种类较多,如血清转换 panels、参考方法血清 panels、权威机构特性 panels、challenge panels [包含来自有和没有关心的疾病个体的样本以及待检分析物的不同水平以及导致假阴性或假阳性结果的来自已知有疾病且可能干扰分析的病人的样本,如多发性骨髓瘤、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和其他自身免疫性疾病,与相关病原有关的感染性疾病(如检测莱姆病的 panels 应该合并梅毒和其他螺旋体疾病)和异嗜性抗体等]。常规实验室很难获得这些物质,工作也难以标准化,一般建议通过验证 cut-off 值来实现分析性能的验证,因为 cut-off 值已经确定了该方法或试剂盒的灵敏度和特异性等性能。

定性分析的 cut-off 值验证有许多方法,这里介绍两种:

(1) 阴性来源:选择没有疾病的健康人和非讨论疾病患者的病人的新鲜血清共 120 份,分 3~5 批 3~5 天进行检测,计算$\bar{x}$、S,cut-off 验证值为:$\bar{x}+3S$;

(2) 阳性来源:选择弱阳性(cut-off 值附近)新鲜血清或质控血清共 120 份,分 3~5 批 3~5 天进行检测,计算$\bar{x}$、S,cut-off 验证值为:$\bar{x}-3S$。

cut-off 验证值用于:①灰区的设定;② Levey-Jennings 质控框图的控制限确定。美国 CAP 要求 cut-off 值每 6 个月验证一次,我们建议更换试剂批号就应进行验证。实验室为适应这样的要求可以调整订购试剂的习惯,尽量在较长一段时间内使同一批号的试剂。

二、质控物的选择

质控物的种类繁多,有商品化的也有自制的,有冻干、液体、冷冻混合等状态的,有定值和非定值的,有人血清基质的、动物血清基质的和人造基质的,等等,实验室在选择合适的质控物时应注意以下几点:

(一) 基质

应尽量选择人血清基质,工程菌或动物源性的基质由于人体内有大量的异嗜性抗体的存在引起非特异或中和反应造成假失控。稀释液也应用人血清,冻干品复溶可以使用生理盐水,避免使用动物源性的小牛血清等。

(二) 稳定性

室内质控需要观察一段时间,一般选择生产者声明在一定保存条件下如 2~8℃或 -20℃以下有效期为 6 个月以上。要特别注意开瓶有效期和冻干质控物复溶后分装瓶的有效期与原装瓶有效期的区别,通常前两者的有效期要短许多。实验室应对这些有效期进行

验证。

（三）质控物数量、实验位置和频次

质控物数量应满足一个批号至少半年的实验量。每分析批至少安排一个弱阳性和一个阴性质控，检测位置不能固定而应随机放置。试剂盒所设的阴、阳性内对照是用来计算cut-off值或阈值的，也有相应的有效性判断标准，但只能在同批号试剂内使用，不能作为质控指标，质控必须是可以监控到不同批号试剂间的变化的外对照。

（四）浓度范围

分析方法或试剂盒的灵敏度和特异性等性能是由cut-off值确定的，因此，质控物的浓度应围绕该值选择。一般建议阳性质控物浓度为2×cut-off值左右，阴性质控物浓度为0.5×cut-off值左右。高值或超高值阳性血清是用来监控“HOOK效应”的，应该在引进分析方法或试剂盒时评价，不需要长期监控，同时其测定值远高于cut-off值对边缘结果的监控也无任何价值。

（五）灭活

尽管所有的制造商或生产者均声明对已知的经血传播的病原体如乙型肝炎、丙型肝炎、艾滋病、梅毒等病的病原体进行了灭活处理，但应把质控物视为有传染性，因为可能存在灭活不完全以及其他未知的传染性，实际工作中应按生物安全防护的规定进行操作。

（六）冰冻血清的融化和冻干品复溶

免疫活性的质控血清一般需在-20℃以下长期保存，从冰箱取出后建议室温自然融化，一次性使用可以37℃水浴或孵箱快速融化，轻柔地颠倒混匀5次以上；融化的血清置4~8℃保存，而不应该再次-20℃以下保存、反复冻融。冻干质控品用生理盐水（非蒸馏水，除非有特殊说明）复溶，按规定的量准确（应保证每瓶操作的一致性）加入质控品容器中，盖盖后轻柔地颠倒10次以上，保证充分溶解和混匀；安瓿瓶应先轻敲摇晃使顶部的冻干粉掉入底部，用砂轮划开颈部轻敲顶部使其掉落在锐器盒中，加样器加生理盐水后反复抽吸10次以上。所有操作应避免气泡产生。复溶后的质控品置4~8℃保存，也可分装小份置-20℃以下保存，只允许冻融一次。融化、复溶、分装后的血清均在标签上标志操作日期、有效期和操作者。

（七）自制质控品

大量的临床免疫项目无商品化的质控物供应，实验室需自制，其步骤为：

1. 收集阳性血清（无明显溶血、黄疸、脂肪血和污染血清）到一定量（至少够本室使用6个月以上的量）；

2. 传染性病原体需经56℃、10小时灭活后使用；

3. 0.2μm生物滤膜过滤，去除纤维沉淀物和细菌；

4. 稀释，用正常人血清稀释；

5. 测定值，与定值参考品进行对比、求值，无参考品时选择在2倍cut-off值附近的阳性值；

6. 分装小瓶（每日用量），加盖、贴签，-20℃冻存备用；

7. 稳定性及瓶间差评价。

三、Levey-Jennings质控图

（一）横坐标（X轴）

每个点表明的是分析批或检测日期，当检测日有多个批次时都应标出。分析批是指测

试系统的准确性、精密度保持稳定的一个间隔，一般不超过 24 小时。ELISA 等板式试验应把每块板视为一个分析批；发光等均相免疫试验当一个质控失控，采取了纠偏措施后当天再次做的质控应视为另外的一个分析批，需在质控图上标出。统计学要求至少 20 个数据才具统计意义，因此在点新的质控点时应保留以前至少 19 个点，才能观察和分析该点是否在控。

质控图横坐标不需要也不应该固化从每月的 1 日至 31 日，只要求每月统计 s 和 CV 判断是否满足实验室规定的质量目标和质控目的。

只有当质控物批号改变时才重新绘制新的质控图，而不能随试剂批号的改变而制作新质控图。

（二）纵坐标（Y 轴）

用吸光度值或含量点图，不推荐用 S/C.O 点图。至少要引出中心线［质控物靶（均）值］和上、下失控限三条线。

1. 中心线　靶值这个词特别容易造成歧义，实验室会误认为定值质控物提供的“靶值”就是绘制质控图中心线的靶值，用质控物均值来表示中心线更恰当。质控图的 Y 轴中心线应用实验室测定的质控物加权均值作图，无论是定值还是未定值质控物均如此。在启用新批号的质控物时应先与旧批号质控物平行检测 3 批以上，启动即刻法（Grubbs 法）质控规则，建议使用 2*S* 规则；至有了 20 个数据后转入常规的质控方法。

2. 失控限　临床免疫检验的质控目的就是保证检测结果阳性就是阳性、阴性就是阴性，但其方法和试剂由于免疫学的特性、原材料等生产工艺问题使其变异较大，一般批内 CV 超过 15%，而且免疫反应的曲线是非线性的，Westgard 质控规则并不完全适合。

偶然误差的失控规则不能简单地使用 1_{3S} 或武断地使用 1_{2S} 判断是否在控。利用 cut-off 验证值可以直接确定上下失控限，公式为：

$$\text{失控限} = \bar{x} \times \left(1 \pm \frac{\text{cut-off值} - \text{cut-off 验证值}}{\text{cut-off 值}}\right)$$

例如：某批号的 ELISA 乙肝表面抗原试剂的 cut-off 值为 0.105，其验证值为 0.067，阳性质控物均值为 0.215，则阳性失控上限为：0.215 ×［1+(0.105-0.067)/0.105］=0.292；阳性失控下限为：0.215 ×［1-(0.105-0.067)/0.105］=0.137。在 Y 轴上的 3 个点为：0.292、0.215、0.137。同样，阴性质控物的均值如为 0.058，则应用阳性失控限公式得到的 cut-off 验证值比例为 36%，计算得到阴性质控在 Y 轴上的 3 个点为：0.079、0.058、0.037。

系统误差的失控规则可以选用 4_{1S} 和（或）$10_{\bar{x}}$，也就是要求质控图始终保留 20 个点以上的原因。

阴、阳性质控物的测定值均应在质控图中标出：阳性重点是下限，阴性重点是上限，这样的单个超限判为失控；阴、阳性同时上限或同时下限超限判为失控；阳性上限超限而阴性未超或阴性下限超限而阳性未超，可以视为不失控。

Levey-Jennings 质控图举例见图 12-1。

图 12-1 中：A 阳性超下限、阴性未超或阴性超上限、阳性未超——失控，偶然误差；B 阴

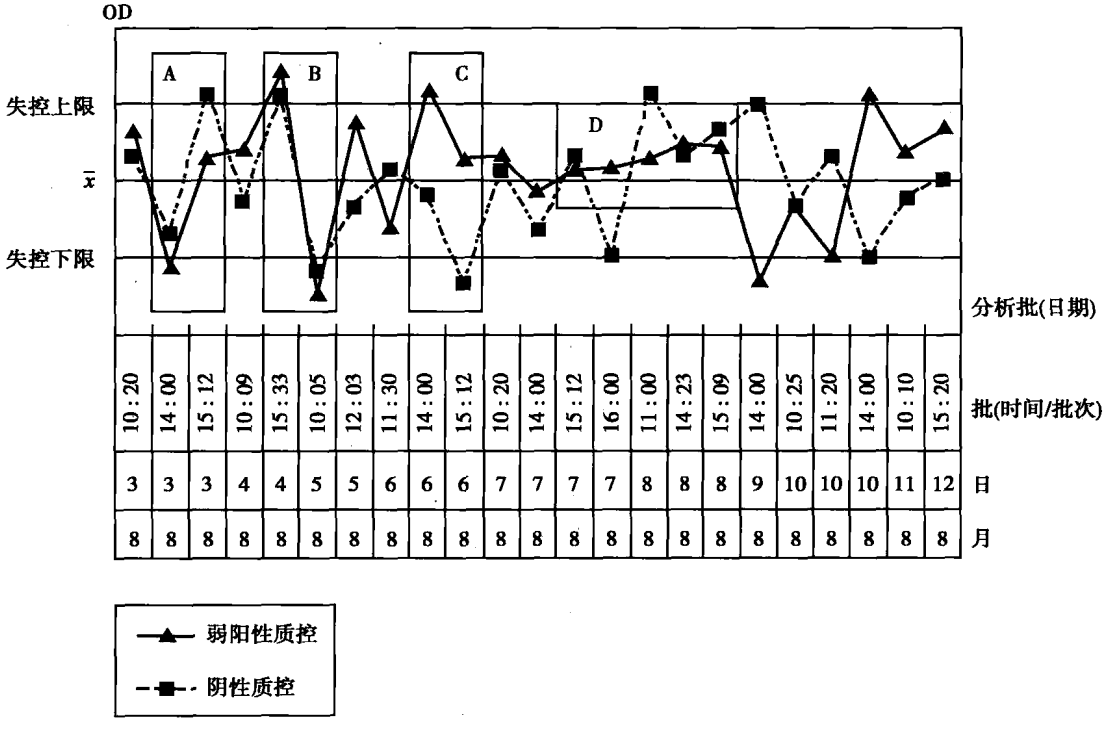


图 12-1　Levey-Jennings 质控图举例

阳性同时超上限或下限——失控，系统误差；C 阳性超上限、阴性未超或阴性超下限、阳性未超——在控；D 阳性连续 4 批呈上升或下降趋势或者 10 个批在中心线的一侧——失控，系统误差。

四、失控原因分析及处理

（一）失控原因分析

失控信号的出现受多种因素的影响，包括质控物、试剂、仪器、操作以及质控规则本身等。一旦出现失控信号，实验室应该仔细地分析原因、查找根源，不要拘泥于推荐的程式化的步骤进行，而应该根据误差的来源和当批工作的实际开展排查工作。

偶然误差造成的失控，首先考虑有无工作条件的变化，如新的质控物、新的试剂、仪器故障、人员变动、操作程序变化等；其次查找仪器校准、环境因素（水质、温湿度）等原因。

系统误差造成的失控，首先考虑质控物或试剂原因，其次查找仪器校准问题，再次分析操作程序、环境因素等原因。

（二）失控处理

实验室在确定失控原因后，应有针对性地采取纠正措施；对重复或系统性出现的失控原因需引入预防措施，必要时还应修改程序文件或作业指导书。

对于失控批的患者标本应根据不同情况采取相应的重测方案：阳性失控，重测所有阴性标本；阴性失控，重测所有阳性标本。

（三）质控记录

实验室应详细记录开展室内质控工作的情况，按日志、月累积和质控物批号累积形式，

内容包括检测日期、环境状况、质控物批号和有效期(开瓶)、试剂厂家批号和有效期、仪器状况、操作者、失控原因分析、纠正措施、预防措施、审核人、批准人等。

五、纯定性试验的质控要求

临床免疫纯定性试验大都属于CLIA 88豁免的技术(waived testing sites),包括免疫沉淀、凝集试验、标记免疫的金标试纸和斑点渗滤、免疫荧光印迹法等。这类技术涉及的项目众多,对于FDA等批准家庭使用的技术,只要求检测装置有内对照,检测结果满足说明书规定即可;对于需要经验来判定结果的技术仍需在实验室进行,均有质控的要求,但国际上无具体操作的规定和资料。根据显色或发光直接判定阴阳性的技术,如金标试纸,美国CDC在CLIA 88豁免的《HIV抗体快速检测的质量保证指南(2007年版)》中要求:除检测装置的内对照外,每检测日或分析批,应使用弱阳性和阴性外对照作为质控。无判定标准,一般理解为阴、阳性质控的检测结果分别为阴性和阳性即表明在控,相反则为失控。根据滴度或稀释度判定阴阳性的技术,如凝集试验,使用弱阳性和阴性外对照质控,阳性质控结果在均值上下一个滴度或稀释度以及阴性质控结果为阴性即为在控,否则视为失控。

(许 斌)

第三节 临床血液体液学检验室内质量控制

一、临床血液学检验的室内质量控制

临床血液学检验的项目较多,而实验室最常用且标本量最大的检测项目是血细胞分析和血液凝固实验,本节主要结合上述项目类型就《医疗机构临床实验室管理办法》血液学检验实施细则的要求、血液学检验室内质量控制的方法、常见问题和注意事项等内容进行介绍。

(一)《医疗机构临床实验室管理办法》血液学检验实施细则中室内质量控制的相关要求

1. 质控品的选择 应制定选择质控品的程序和方法,以评价质控品的质量和适用性,特别是选用非配套质控品时应进行评价。

2. 质控品的浓度水平 应至少使用2个浓度水平(含正常和异常水平)的质控品。

3. 质控项目 所有检测项目均应开展室内质量控制。

4. 质控频度 应根据实验室检测标本的数量定期实施,要求检测当天至少1次。

5. 质控方法 至少应使用Levey-Jennings方法

(1) 质控品均值的确定:血常规检查的质控品测定应在每天的不同时段至少检测3天,使用10个以上检测结果计算均值;凝固试验的质控品至少检测10天,使用20个以上检测结果计算均值;凝固试验更换新批号试剂或仪器进行重要调整时,应重新确定质控品的均值;每个新批号的质控品在日常使用前,应由实验室通过检测确定均值,制造商规定的"标准值"只能作为参考。

(2) 标准差的确定:通过一段时间的反复检测确定室内质量控制的平均标准差。

(3) 失控的判断规则:实验室应有程序规定使用的质控规则,至少使用1_{3S}规则和2_{2S}规则,多种质量控制规则的使用可以提高误差检出概率。

6. 失控报告　应包括失控情况的描述、核查方法、原因分析、纠正措施及纠正效果的评价等内容。

7. 质控数据的管理　原则上每月统计1次，至少应保存2年。

8. 记录的审核　血液学检验部门的负责人（或由负责人指定的授权人）应至少每月对室内质量控制的记录进行审核并签字。

9. Levey-Jennings质控图或类似的质量控制记录信息　至少应含以下信息：检测质控品的时间范围；与浓度水平对应的质控品检测均值和标准差（用 ±2s 和 ±3s 画出控制限的范围）；仪器/方法名称；质控品的名称、浓度水平、批号和效期；试剂名称和批号；每个数据点的日期；操作人员的记录等。

（二）血液学检验室内质量控制的方法

室内质量控制的开展需要使用质控品，将质控品置于与患者标本相同的条件下进行检测并对统计结果进行评价以判定患者标本检测结果的可接受性。室内质控可监控检测结果的精密度和分析偏差。通常使用的质控品是经过特殊处理后具有一定的稳定性、与患者标本基质相近的物质，质控品的检测程序应与患者标本相同。质控品的测定值落入预先设定的范围内，才能证明检测结果是有效的。

需要说明的是：质控品与校准物是有区别且不能混用的。校准物用于调整仪器或设定标准曲线，校准物的定值应准确可靠且具有溯源性。质控品的使用应完全独立于校准过程之外，以保证对校准后产生的或检测过程中产生的误差进行监控。

可使用定值质控品或非定值质控品开展室内质量控制。所选质控品的浓度水平应与临床医生用于诊断和治疗监测的浓度水平相一致。可使用厂商提供的质控品或实验室用患者标本混合后自制的质控品，较为理想的血细胞分析质控品应具备如下特征：价格合理；足够的稳定性；可直接用于检测；易于悬浮且不黏附；流动特性与血液相近；目测与电子检测的特性与血液相近；颗粒大小和形状与血液相近；至少适用于阻抗原理的检测。

血液学检验项目多为定量检验项目，其质量控制方法与生化检验项目的质控方法有相同之处，但由于血细胞分析质控品的有效期较短、红细胞指数的变化相对较小等特点，决定了血液学检验的质控方法也有其不同之处。现就血液学检验实验室常用的几种室内质控方法进行介绍。

1. Levey-Jennings质控图法　自1950年Levey和Jennings建议在临床实验室使用质控图法开展室内质量控制以来，该方法在临床检验定量项目的室内质量控制中得到广泛应用。Levey-Jennings质控图需标示出质控品的检测均值，以及在均值两侧1个、2个和3个标准差的范围，结果分布的偏差可表示分析误差的状况。数据的随机分布显示，约有65%的重复检测结果会落在均值 ±1*S* 范围，分别有95%和99%的检测结果落在均值 ±2*S* 和均值 ±3*S* 的范围内。均值 ±2*S* 为警告限，均值 ±3*S* 为失控限，质控结果超出警告限但在失控限内时，应对标本进行重复检测；质控结果超出失控限则应停止患者标本的检测和报告单的发放，应对检测系统进行核查。随着时间的变化，质控品检测数据点在图上的分布状况可用于监控漂移和趋势变化。漂移是指在质控图上数据点的位置从一个水平移至另一个水平，可以是突然发生也可以是逐渐发生的。趋势变化是指在同一个方向有6个以上连续的数据点不断地移动。对于血液学检测项目而言，漂移可源自检测系统突然的改变，如使用新的试剂或仪器配件更换后。趋势变化可由试剂变质、泵和管路的问题或光源的问题引起。无论是漂移还是趋势变化均表示分析误差的存在。

2. Westgard 多规则质控法 Westgard 多规则的使用可提高误差检出概率;同时使用多个水平的质控品并对结果进行评价有利于较早发现漂移和趋势变化,美国 CLIA 和我国《医疗机构临床实验室管理办法》针对三甲医院的实施细则均要求至少使用两个浓度水平的质控品开展室内质控。常用多规则的内容包括:

(1) 1_{2S}:1 个质控结果超出 2S 范围,提示可能存在仪器或方法问题引起的误差。

(2) 1_{3S}:1 个质控结果超出 3S 范围,提示可能存在随机误差,应核查原因。

(3) 2_{2S}:2 个连续的质控结果(发生于 1 个或 2 个浓度水平质控品的检测)超出同侧的 2S 范围,应核查原因。

(4) R_{4S}:2 个连续的质控结果(发生于 2 个浓度水平质控品的检测)的变化超出 4S 范围,即一种质控品的检测结果超出 + 2S 范围,另一种质控品的检测结果超出 -2S 范围,应核查原因。

(5) 4_{1S}:4 个连续的质控结果(发生于 1 个或 2 个浓度水平质控品的检测)均在同侧的 1S 范围内,该情形表示检测结果存在漂移或趋势变化。

(6) $10_{\bar{x}}$:10 个连续的质控结果(发生于 1 个或 2 个浓度水平质控品的检测)均落在均值的同侧,该情形表示检测结果存在漂移。

多规则质控法的质控图绘制方法与 Levey-Jennings 质控图法相似,不同规则的判定结果有利于识别误差的存在及其类型,拒绝 1_{3S} 和 R_{4S} 提示随机误差,拒绝 2_{2S}、4_{1S} 和 $10_{\bar{x}}$(分别存在或联合存在)提示系统误差。一些实验室使用了多规则质控法开展血液学检测项目的室内质量控制,但未针对不同的检测项目进行质控方法的性能评估,如能根据误差检出概率和假失控概率来选择所用的质控规则,则能更有效地开展室内质量控制。

3. 浮动均值法 自动化的血液分析仪采用特有的浮动均值公式,通常被称为 Bull 法则(X_B),用于控制精密度,浮动均值的使用依赖于大量检测结果红细胞指数的稳定性。即使在多种类型的正细胞和正色素性贫血时,红细胞指数仍然是正常的。血液分析仪的软件系统以每 20 个患者的检测结果为一批,计算当前批次的均值并与先前统计出的不同批次结果的均值进行比较,单个批次的变化≥ 3%,或者连续批次的变化≥ 2% 则提示电子或机械原因引起误差。

Koepke 对使用浮动均值法提示的 42 种仪器故障进行分析,认为 MCHC 是红细胞指数中监控结果失控的最敏感指标,83% 的仪器故障发生时,MCHC 结果有变化,相对而言,MCV 和 MCH 提示误差存在的敏感性较差。认为一次均值的变化超过 3% 不必作失控处理,连续 3 次超出 3% 或连续 5 次在 2%~3% 之间才作失控处理,MCV 和 MCH 的失控有可能是因为计数孔的堵塞造成的,而非仪器发生故障。

在使用质控品检测法的基础上,联合使用浮动均值法可达到既不增加质控成本又可随时监控仪器状态的目的;浮动均值法仅适用于有计算机软件支持的仪器。近年来有作者开始使用白细胞和血小板计数等参数探讨血细胞分析的浮动均值质控方法,从统计结果也能得到一些提示信息,但由于这些参数随患者病情的变化波动较大,是否可作为浮动均值法的监控指标还有待进一步探讨。

4. 使用新鲜标本开展室内质控的方法 在日常工作中,每检测一定数量的临床标本后随机插入质控品进行检测,能更有效地监控仪器的状态。但由于血细胞分析质控品的成本较高,很难做到检测当日多次检测质控品。为了提高室内质控的监控频率,有作者尝试使用新鲜血标本开展检测当日的室内质控。通过在临床标本的检测过程中多次测定新鲜血

质控品的方式监控仪器的工作状态并判定当日检测结果的稳定性是否符合要求。在使用质控品检测法的基础上，按一定的时间间隔或检测临床标本的数量多少，插入同一份新鲜血的检测，如发现某次监测结果偏差较大，超出可接受偏差范围时，应及时考虑重新使用质控品复核质控情况，从而及时发现失控问题。

（三）血液学检验室内质量控制的常见问题和注意事项

1. 质控品的选择　为了降低成本，一些实验室使用价格便宜但质量欠佳（如个别参数检测结果的稳定性不能满足要求）的质控品，此时检测结果的漂移实际是质控品的稳定性发生变化造成的，无法反映检测系统的状况。实际工作中可使用非配套质控品，但前提是需要确认非配套质控品的质量是否能满足要求，可通过与配套质控品同步检测并比较统计结果的方式以评价拟选用质控品的质量和适用性。对于开展血液凝固实验的实验室，可选择冷冻或冻干的质控品。冷冻质控品保存在 -35℃条件以下为宜，民用级别的 -20℃的冰箱不适用于储存凝血实验的冷冻血浆，而且冰箱的自动除霜功能会因为不完全除霜而导致储存物的温度在 -20℃以上浮动。国外文献报道，在储存温度为 -40~-35℃条件下，室内质控品至少可以保存 3 个月，但研究结果并不适用于所有的检测系统，试剂对结果会有一定的影响，尤其是对筛查实验，研究者并没有关注不同检测系统对 PT 和 APTT 结果的影响。冷冻的质控品在使用之前，应该在 37℃迅速孵育 5 分钟，并反复颠倒样品瓶，以保证充分混匀。冻干质控品具有良好的稳定性且便于运输，对冻干质控品的复溶过程，保证所用蒸馏水的 pH 在 6.8~7.2 和至少 10 分钟的复溶时间是十分重要的，如果使用商品化的质控品，复溶过程应遵循说明书要求并使用准确的移液器具进行操作。

2. 质控品的浓度水平　《医疗机构临床实验室管理办法》实施细则要求三甲医院使用至少 2 个浓度水平的质控品开展室内质控，一些临床实验室有多台血液分析仪时，未能做到每台仪器均使用至少 2 个浓度水平的质控品。对于开展血液凝固实验的实验室，如工作范围涉及口服抗凝剂的治疗监测，对于 PT 和 INR 检测质控品的第二个浓度水平可以设在治疗剂量范围的中间。实验室如果参与出血性疾病的诊断，那么凝血因子Ⅷ、Ⅸ和 von Willebrand 因子的质控品水平设在 30~50IU/dl 是合适的。

3. 质控品的检测频率　实施室内质控的频率需要考虑很多因素，包括患者标本的数量和检测方法。尽管目前的最低要求是检测当天至少一次，国外学者的研究数据显示，对质控品在特定时间间隔和随机时间点进行检测，可以更好地检查实验误差。应固定室内质控检测的频率，防止出现召回患者错误检测结果的情况出现。对那些每天进行上百例 PT/INR 或 APTT 等筛查检测的实验室，每 2 小时进行一次室内质控并不会造成很大的财务支出，而且这也很容易做到。CLSI 指南推荐：所有非手工检测 PT 和 APTT 的凝血检测系统均应每 8 小时进行一次至少 2 个水平质控品的检测，如果患者的标本量较大，质控检测应该更加频繁地进行。对于那些连续进行标本检测的实验室，应至少每 4 小时对 2~3 个水平的质检品进行 1 个轮回的检测。

4. 质控均值的确定　无论使用定值还是非定值质控品，实验室都应在常规工作条件下，通过对质控品的检测来确定质控均值。不少实验室直接使用厂商提供的“定值”作为质控均值，致使质控检测结果落在均值同侧。

5. 标准差的确定　一些实验室使用质控品重复检测结果的标准差设定允许限，致使允许限偏窄；也有实验室直接使用总允许误差的 1/3 或 1/4 作为每台仪器的允许限，未根据各台仪器的实际检测结果计算平均标准差并设定允许限。

6. 失控情况的处理与记录 一些结果的失控是由于人为原因造成的，如将质控品的开瓶使用期限延长；新开瓶与已超过开瓶使用期限的质控血浆混合再用等。不少实验室对失控原因的分析及处理过程记录不够详细。

7. 室内质量控制的记录信息 检测系统的变化，可以引起质控结果与均值间的偏差以及质控允许范围的改变；检测系统的变化包括改变计算方法，改变反应试剂或消耗品的品牌，更换操作人员等；这些变化的内容都应作为对质控结果有影响的因素而在记录中反映出来。

二、体液学检验的室内质量控制

临床体液学检查是指对尿液、唾液、脑脊液、浆膜腔积液、滑模腔积液、生殖系统分泌物、支气管肺泡灌洗液等各种类型的标本所进行的检查。检查方法涉及理学、化学、免疫学以及形态学等不同原理。体液学检查往往能给出更直接的反映机体某一器官或系统状态的信息，所以具有重要的临床意义。在体液学检验中，尿液检查的标本数量最多，临床应用也最为广泛，故主要就尿液检验的质量控制问题进行讨论。

（一）尿液一般检查

尿液一般检查主要包括尿干化学分析、尿有形成分的自动化分析以及尿有形成分显微镜检查等三种类型的检查。无论使用何种类型的检查方法，做好分析前的质量控制工作具有至关重要的作用。

尿液标本的收集应尽可能地达到规范化的要求：医护人员应指导患者留尿，内容包括患者的准备、标本留取时间和方法、标本量和收集容器等；确保标本及时送检；实验室应建立严格的标本接收制度，对于收集容器不合格、送检时间过长、明显受到污染的标本应拒收；收到标本后应尽快进行检查，不应超过 2 小时。

1. 尿液干化学分析的室内质量控制

(1) 应尽可能使用配套的分析仪器和试纸条，因为不同的检测系统所采用的方法和结果判读的量级标准不尽相同。

(2) 在仪器性能验证符合要求的基础上，通过比对实验等方式选择适用的质控品；质控品可以是厂商提供的商品，也可由实验室自配；使用 2 个浓度水平（含阴性和阳性）的质控品进行测定；实验室通过检测确定各参数的预期值，各参数测定结果与预期值的比较允许有 ±1 个等级的差异，超过此范围或阴性质控品测出阳性结果、阳性质控品测出阴性结果均视为失控。

(3) 应按说明书的要求正确使用和保存试纸条，勿使用超出有效期限的试纸条。

(4) 充分了解干化学分析的不足，如对球蛋白不敏感、不适用于肾病患者、易受多种药物和其他外源因素的影响等。

(5) 重视干化学分析结果与显微镜检查结果的相互关系。

2. 尿液有形成分自动化分析的室内质量控制 尿液有形成分自动化分析仪器（如 UF 系列仪器）可使用配套质控品（UF-check）开展室内质量控制；实验室应至少使用 2 个浓度水平的质控品、每天至少进行 1 次检测；每个工作日开机后，先用新鲜生理盐水检测空白计数，结果达到要求后再对质控标本进行检测。

3. 尿液有形成分显微镜检查室内质量控制

(1) 每个实验室应建立尿液显微镜检查的标准。CLSI 建议的镜检标准：医生提出镜检

要求；检验科规定的患者（如泌尿科、肾病科、糖尿病患者、应用免疫抑制剂患者及妊娠妇女）标本；任何一项物理或化学检查异常的标本。

(2) 显微镜检查应标准化。严格按照《临床检验操作规程》或卫生行业标准的要求进行。

(3) 多种手段提高检测结果的准确性。

进行染色帮助鉴定细胞类型和管型。对于疑难标本，有条件的实验室可使用相差显微镜、偏振光显微镜进行检查。

(4) 加强尿液显微镜检查专业技术人员的培训及考核，定期进行不同人员之间的结果比对，以及疑难病例的讨论等，有助于提高显微镜检查结果的可靠性。

(二) 其他体液学检验项目的质量控制

其他体液检查，如脑脊液、浆膜腔积液、前列腺液、精液、阴道分泌物、支气管肺泡灌洗液检查等亦涉及理学、化学、免疫学和形态学检查等多种方法，其中形态学检查尤为重要。

除了加强分析前质量控制工作，如做好标本采集、抗凝方法、送检时间等环节的质量控制工作外，还应努力优化有诊断价值的成分（如肿瘤细胞、病原体）的收集、检查方法，在标本处理、制片、固定、染色、镜检等相关环节严格遵守操作规程。另外，应定期进行人员培训及考核，努力提高检查人员的形态识别能力；组织人员进行能力比对；建立疑难标本讨论与确认制度、报告发放确认制度等。

(三)《医疗机构临床实验室管理办法》体液学检验实施细则中室内质量控制的相关要求

1. 质控品的选择　实验室应通过评估选择适用的质控品。

2. 质控品的浓度水平　宜使用 2 个浓度水平（含阴性和阳性）的质控品开展室内质控。

3. 质控频度　检测当天至少进行 1 次质控品的测定；更换不同批号尿试纸条时应重新做质控。

4. 失控规则的判断　实验室应有程序规定质控判定规则。例如，尿液干化学分析中，阴性质控品不能出现阳性结果，阳性质控品不能出现阴性结果；阳性质控品检测结果可分布于 ±1 个等级范围内。

5. 失控报告　应包括失控情况的描述、核查方法、原因分析、纠正措施及纠正效果的评价等内容。

6. 质控记录的管理与审核　原则上每月统计 1 次，由实验室负责人对质控记录进行审核并签字。记录至少保存 2 年。

(四) 美国 CAP 实验室认可“尿液分析核查表”中规定的室内质量控制要求

鉴于目前已制定体液检验室内质量控制管理要求的内容还不够全面和详细，在此对 CAP 实验室认可尿液分析核查表的部分要求进行介绍，可作为实验室制定 SOP 文件的参考。

1. 是否具备能及时发现和纠正明显的标本信息或检查结果录入错误、分析错误和结果异常的方法。如请有资质的人员审核结果、使用 delta check 方法或使用其他检测原理的方法进行验证。

2. 标本是否在采集后 1~2 小时内进行检测。

3. 若标本不能及时检测，是否有针对所有分析检测项目的标本防腐措施。

4. 参考范围是否进行了验证。

5. 更换试剂批号，是否进行了新试剂与旧试剂或与其他合适的参比物质的比对。

6. 是否了解所用检测系统每一分析项目常见的干扰因素或进行过干扰因素的评价。

7. 对于各种定性和定量检测是否确定了合适的质控方法。

8. 质控结果超出接受范围后，是否采取纠正措施并进行了记录。

9. 是否每天都进行质控品的测定。对于定量项目，要求每天进行两个不同浓度水平的质控品的测定；对于定性项目，要求每天进行一个阳性质控品和一个阴性质控品的测定。

10. 对于定量项目，质控结果判定的靶值、标准偏差是否是应用正确的重复检测和统计方法建立的。

11. 如果一个试剂盒包含多个组成部分，除了厂家特别说明外，是否严格按照同一个批号内的原始组合进行使用。

12. 实验室主管是否至少每月对质控数据进行审查和分析。

13. 使用多台分析仪的实验室，是否每年至少两次进行结果比对。

14. 尿液有形成分显微镜检查是否作为完整的尿液分析的一部分，是否制定了可以不进行显微镜检查的标准。

15. 是否具备帮助尿液有形成分识别的参考资料（如图谱、照片和外部质控标本等）。

16. 对于尿液有形成分的检查，是否有明确且系统的保证全体人员的检测结果一致的措施。如多人轮流对同一标本进行检查、使用多目镜显微镜进行检查以及进行讲座培训等。

对于任何超出质控允许范围的结果都应立即进行核查并停止对患者标本的检测，直到问题得到确认和解决。该过程有助于建立有效的控制方法、确认产生误差的原因，有助于降低出现错误的可能性，但室内质量控制仅仅是质量保证和质量管理项目中的一个环节，只有做好全面的质量保证工作，才能提高检测结果的可比性和准确性。

（彭明婷）

第四节 临床基因扩增检验室内质量控制

临床基因扩增检验是个非常大的概念，所涉及的技术有：靶序列扩增包括聚合酶链式反应（PCR）、转录依赖的扩增系统（TAS）、自主序列复制系统（3SR）、连接酶链反应（LCR）等；探针扩增如 Qβ 复制酶系统；信号扩增如分枝状探针 DNA 测定（bDNA），等等。就聚合酶链式反应（PCR）而言，其产物的分析方法也很多，有定性和定量之分。定量又分为内标和外标，以及在线和非在线分析；还可根据探针的不同分为 TaqMan、Amplisensor、Molecular beacon、Sunrise，等等。国内绝大多数临床实验室应用的是聚合酶链式反应（PCR）技术中的实时荧光定量技术中的 TaqMan 技术，开展的项目也基本局限在感染性疾病的检验。本节重点讨论感染性疾病的 TaqMan 实时荧光定量 PCR 技术的室内质量控制工作。

感染性病原体的检测目的是查明是否存在被分析物，其次了解有多少。有定性和定量方法之分：定性方法是依据阈值限（cut-off 值）判定阴阳性；定量方法是在定性的基础上比较标准曲线得出含量结果。TaqMan 实时荧光定量 PCR 技术又存在环节多、步骤复杂、灵敏度特别高、极易受环境和操作的影响等特点。因此，室内质控要监控所有检测步骤和相关性能的有效性，监控假阳性和假阴性，监控结果的准确性和稳定性。

一、与试验材料的准备有关的质量控制

（一）标本

标本的采集和保存是试验开始的第一步，也是试验能否成功的关键之一。因此，有必

要规定标本采集、运输、保存的程序并进行监控。

1. 标本采集的时间　规定时间既便于病人做好准备也便于检验人员做好准备，集中收取标本及时检测。检测RNA的标本，应在采到标本后及时进行处理。否则RNA会很快降解，影响检测结果。在疾病发展过程中，标本采集过早或过晚也会给出假阴性或假阳性结果。

2. 标本的类型和数量　应根据不同类型的疾病以及病程的不同阶段，收集不同类型的临床标本，并规定应采集的标本数量。标本的类型：血清（浆）、分泌物、痰液、粪便、尿液和脑脊液等。标本采集量：应根据所测病原体而定。一般来说，如果标本的量对病原体培养够用的话，则其量也足以用于核酸提取及其后的扩增检测。

3. 采集部位的准备　标本采集部位的清洁消毒可去掉污染的微生物或其他杂物，但应适度，过度清洁消毒有可能会去掉或破坏靶微生物，故标本采集部位的准备应由训练有素的人员进行。

4. 标本的采集方法　标本的标识应是唯一的，不能混淆，如：2005031604058。标本采集最好采用一次性材料，不用处理便可直接使用；采集中要特别注意污染，防止混入操作者的头发、表皮细胞、痰液等；如使用玻璃器皿，必须经高压灭菌（250℃烘烤4小时以上），以使可能存在的RNAase失活。迟送标本，标本量不足及其他未按规定采集的标本应拒绝接收。采样所用的防腐剂、抗凝剂及相关试剂材料不应对核酸扩增及检测过程造成干扰。

5. 标本的保存条件　临床体液标本应长期保存在-70℃环境下。如为提取核酸后用于DNA扩增分析的样本，可于10mmol/L Tris，1mmol/L EDTA（pH7.5~8.0）缓冲液中4℃下保存。用于RNA扩增分析的样本，则应于上述缓冲液中-80℃或液氮下保存。核酸的乙醇沉淀物则可于-20℃下保存。样本一经采集，应尽可能快的送至检测实验室。

6. 标本的运输条件　使用GITC作为稳定剂保存标本，标本可在室温下稳定约7天。样本中如加入了适当的稳定剂，如用于RNA测定加入GITC的血清（浆）样本和用于DNA测定的EDTA抗凝血等，则可在室温下运送或邮寄。实验室应根据待测靶核酸的特性，对各种临床样本的运送条件作出相应的规定。

（二）核酸提取的质控

待检样品中的核酸是PCR反应的模板，由于PCR具有高度的特异性和敏感性，处理样品主要的目的为：纯化标本中的核酸，除去杂质，特别是除去干扰Taq酶活性的物质。使待扩增的靶序列暴露及核酸模板得到浓缩；PCR反应体系可利用的模板增多，保证有足量的启动DNA或RNA。有利于评价扩增体系的灵敏度。在使用新的方法或新的试剂时应评价核酸提取的性能。

1. 紫外分光光度法　此法准确、快速，且不损坏样品。可测出浓度低于2.5μg/ml的核酸。测定时将样品作适度的稀释。用紫外分光光度仪检测，记录280nm和260nm处的吸光度。280nm为蛋白吸收峰，260nm为核酸吸收峰。其中260nm处读数用来计算样品的核酸浓度。通常认为：1OD/A260nm=50μg/ml双链DNA；1OD/A260nm=33μg/ml单链DNA；1OD/A260nm=40ug/ml RNA。

DNA总产量（μg）=OD（A260nm）×50μg×稀释倍数×样品总体积

DNA浓度（μg/ml）=OD值（A260nm）×50×稀释倍数

提取RNA总产量（ug）=OD值（A260nm）×40μg×稀释倍数×样品总体积

RNA浓度（μg/ml）=OD值（A260nm）×40×稀释倍数

2. 琼脂糖凝胶微型电泳法 未知浓度的微量 DNA 片段可与已知浓度的 DNA 同时电泳，根据其结合的溴乙锭荧光强度及其含量。电泳时各 DNA 的体积要准，否则会有误差。

3. 纯度检查 天然DNA的吸光度比值为A260nm：A230nm：A280nm=1.0：0.450：0.515，纯 DNA 液的 A260：A280 值应为 1.7~2.0。如比值低于 1.6，提示有蛋白质和酚的污染，应进一步纯化。

4. RNA 完整性检查 常用变性的琼脂糖电泳法检查，常用的变性剂为甲醛、乙二醛和羟甲基汞。完整的 RNA 经变性电泳后能分离出核糖体 RNA 中的 28*S* 和 18*S*，且 EB 的显色强度应为 2：1 左右。如 28*S* 带降低而 18*S* 带增加则表示 RNA 标本有所降解。

二、扩增检测质量控制

（一）阴性质控物对污染的质控

阴性质控的设置在 PCR 检验室内质控中有其特殊的安排，其目的：监测污染的发生，即杜绝假阳性。阴性质控物的类型包括：1 份与标本同基质（如血清）的阴性质控物，1 份仅含扩增反应液的试剂空白管，1 份在核酸提取过程中带入的开盖空管。每批试验均应设置，随标本同时进行提取、扩增等步骤的全过程。

1. 阴性质控物 外对照，非试剂盒自带的阴性对照。实验室收集健康人混合血清（无溶血、黄疸、脂血）或购买一袋健康人血浆，按每天用量分装后 -20℃以下冻存。随标本同时经提取等步骤进行，如检测结果阳性，说明在下述 3 个环节中可能在 1 个或几个上出了问题，但无法区别究竟在哪点上发生了污染：PCR 试剂的污染；检测操作中所致的标本间交叉污染；检测实验室遗留的前面扩增产物的污染。

2. 仅含扩增反应液的试剂空白管 在标本核酸提取过程中带入的仅含扩增反应混合液的管，如为阳性，说明扩增试剂发生污染。

3. 开盖空管 将一个或多个空管打开静置于标本制备区或 PCR 扩增区等 30~60 分钟，然后加入扩增反应混合液同时以水替代核酸标本扩增，如为阳性，说明实验室出现污染（遗留的前面扩增产物的污染）和标本间交叉污染。

（二）阳性质控物对 PCR 反应的质控

1. 对扩增干扰或抑制的质控 内反应阳性质控物（也称内标）用来监控可能存在的抑制因子的出现。当扩增产物的有无与基因的缺失或 Y 染色体序列相关时，内反应质控尤其重要。内标物又分两类：一类是内源性参照基因，也称非竞争性内标，从标本中提取靶基因（核酸）时，同时会提取大量与靶基因无关的 DNA 或 RNA，一般为相对恒定表达的看家基因。可以把这些靶基因无关 DNA 或 RNA 作为内标与靶基因同步扩增，即在同样的反应条件下，在一个反应试管内同步扩增来自同一标本的一段靶基因序列和另一段无关的内标序列，不享受同一引物和引物结合位点进行双重 PCR 扩增。另一类内标物称为竞争定量 PCR 是先构建一个与靶基因相同的扩增效率和引物结合位点仅探针结合位点不同的内标，在同一反应管内，靶基因、内标物和引物（primer）竞争性结合，进行同步扩增，由于竞争作用，当一种模板量逐渐增加时，另一种模板的扩增产物相对逐渐减少，但两种扩增产物的比值和两种初始状态时模板分子数的比值是一致的。构建内标物的基本原则是内标物具有靶基因的相同扩增条件和相同扩增效率，可区别于靶基因探针结合位点与不干扰靶基因的扩增。因此，理想的内标物应具备与靶基因序列待分析序列相同的引物

结合位点，相似的或相同大小、相似的碱基排列顺序。目前，内标法构建的方法有：靶基因扩增产物的突变；限制性片段的插入或缺失；含靶基因引物结合位点的非同源性 DNA 序列等，其中通过 PCR 方法构建的探针结合位点核苷酸直接突变构建的内标物是目前应用最多、最方便的方法。

2. 对扩增效率的质控　用合适的 DNA 或 RNA 作外加阳性质控，经适当稀释后（终浓度高于检测限 1 次方左右）可以核查反应液的质量，并且可以获得关于 PCR 检出限和特异性的信息。

（1）阳性质控物的来源：可购买，卫生部临检中心、第三方质控品厂商、试剂厂家；也可自制，核酸 DNA 质控物较简便，核酸 RNA 质控物则较难，如需要利用分子克隆和原核表达等技术制备含 RNA 片段的病毒样颗粒等。

阳性质控物的制备（以 HBV DNA 为例）

1）留取 1 份高病毒拷贝的患者血清（浆），或数份患者的混合血清（浆）（单一模式如乙肝大三阳或小三阳），无黄疸、溶血和脂血；

2）56℃、30 分钟灭活病毒；

3）离心 3000rpm，20 分钟收集上层血清（浆），或者过滤，除纤维等沉淀物；

4）健康人血清（浆），按适当比例稀释至预期浓度（如低值 103~104），充分混匀，以保证其均一性，定量检测是否在预期范围。

5）取经高压灭菌的 0.5ml 螺口样本管或 eppendorf 管，将上述质控品根据日需量进行分装、加盖，瞬时离心后，用封口膜将其封口后直立放入 -70℃冰箱冷冻保存，避免反复冻融。

6）每次使用前取出室温复溶（勿从 -20℃或 -70℃直接至 37℃，温度改变太大，容易造成蛋白质凝结而发生沉淀），震荡混匀，瞬时离心后使用。

7）性能评价：重复性、稳定性。

（2）阳性质控物的要求

1）基质与待测样本一致；

2）所含待测物浓度应接近医学决定性水平；

3）稳定性好，适当条件下能较长期稳定；

4）单批次可较大量获得（最少半年），瓶间差小；

5）靶值或预期结果已知，但精度没有严格要求

6）无已知的生物传染危险性。

（3）阳性质控物的靶值：商品化定值质控物的使用说明书上有被定值的分析物在不同检测系统下的均值和预期范围。实验室选择和自己一样的检测系统的定值表，但只能作为工作的参考，必须由实验室自己作重复测定来确定实际的均值和标准差。自制或商品化未定值质控物由实验室自行确定靶值。

（4）质控频次和放置位置

1）频次：理论上，为最大可能检出试验的随机和系统误差，应每隔十几份临床样本即插入 1 份质控物。但实际考虑成本，如 PCR 检验标本量不大（≤ 30），1 次 / 种即可。随样本量的增加需按比例增加。

2）位置：可排于标准品之后，临床样本之前。但在扩增仪中的位置不应永久性固定在一个孔，而应在每次扩增检测时进行相应的顺延，使得在一定的时间内，可以尽可能的监测

每一个孔的扩增有效性。

(5) 统计学分析方法:纵坐标(Y 轴)可直接使用质控样本扩增后的拷贝数 /ml 或 IU/ml 来进行统计计算,也可用其对数值进行,由于基因扩增结果的原始数据通常很大,使用其对数值来进行质控统计分析可能更为方便一些。不主张采用 Ct 值进行,Ct 值未经标准曲线转换,它没有把标准曲线的变异包括在内。

横坐标(X 轴)为试验批,当检测日有多个批次时都应标出。

质控规则可以采用"即刻法"质控方法、Levey-Jennings 质控图方法、Levey-Jennings 质控图结合 Westgard 多规则质控方法、累积和(CUSUM)质控方法等。

(6) 阳性质控物常见的失控原因

1) 核酸提取中的随机误差:如核酸提取中的模板丢失、有机溶剂的去除不彻底、标本中扩增抑制物的残留等。

2) 仪器的问题:如扩增仪孔间温度的不均一性、孔内温度与所示温度的不一致性等。

3) 试剂的问题:如 Taq 酶和(或)反转录酶的失活、探针的纯度及标记效率和核酸提取试剂的效率。

4) 其他:污染导致弱阳性质控样本测定结果偏高。

(三) 标准曲线的质量控制

1. 基线(baseline cycles) 其作用为消除检测过程中背景荧光信号影响,确定阈值。仪器一般有默认的基线范围:PE-5700、PE-7000 系列为 3~15 循环;iCycle 为 2~10 循环;LightCycle 为 3~12 循环。但每次试验基线范围应作微调:一般起始为第 2~3 个循环起,其终点要根据每次实验的具体数据调整,调整到最高浓度样本扩增曲线起跳前 3~4 循环数的点。

2. 荧光阈(threshold)值线 阈值等于基线范围内荧光信号强度标准偏差的 10 倍,但每次试验需根据实验结果进行适当调整:

(1) 落在阴性对照线最高点上方;

(2) 外标准扩增曲线处于等分的位置(尽量接近点间 Ct 3.3 左右);

(3) 尽量接近扩增曲线刚刚进入真正指数扩增期的位置(避免弱阳性漏检以及一些扩增反应影响因素在指数期的放大),获得最大灵敏度和精密度。

3. 标准曲线各参数要求 实验室根据仪器、试剂和项目的情况规定预定的允许范围,从而保证定量结果的稳定和精确。

(1) 相关系数:是标准品起始拷贝数的对数值与 Ct 值的相关性,$r=1$ 最好,r 应 ≥ 0.99。

(2) 斜率:与扩增效率有关,斜率 $K=-1/\log(1+E)$。当扩增效率为 100% 时,斜率为 -3.32;90% 时 K 为 -3.58;80% 时 K 为 -3.92。应控制在 -3.9~-3.1 间。

(3) 截距:为原始模板趋向于 0,即阴性标本检测的 Ct 值,因此,一个实时荧光 PCR,如果设定的扩增循环数为 40,则其截距应在 40 左右。

标准曲线斜率和截距的测试批间变异均应控制在 5% 内。

阈值调整方案见图 12-2。

图 12-3 为标准曲线指标示意图,其中:r ≥ 0.99,a 在 -3.9~-3.1 间,b 接近设定的扩增循环数(如 40)。

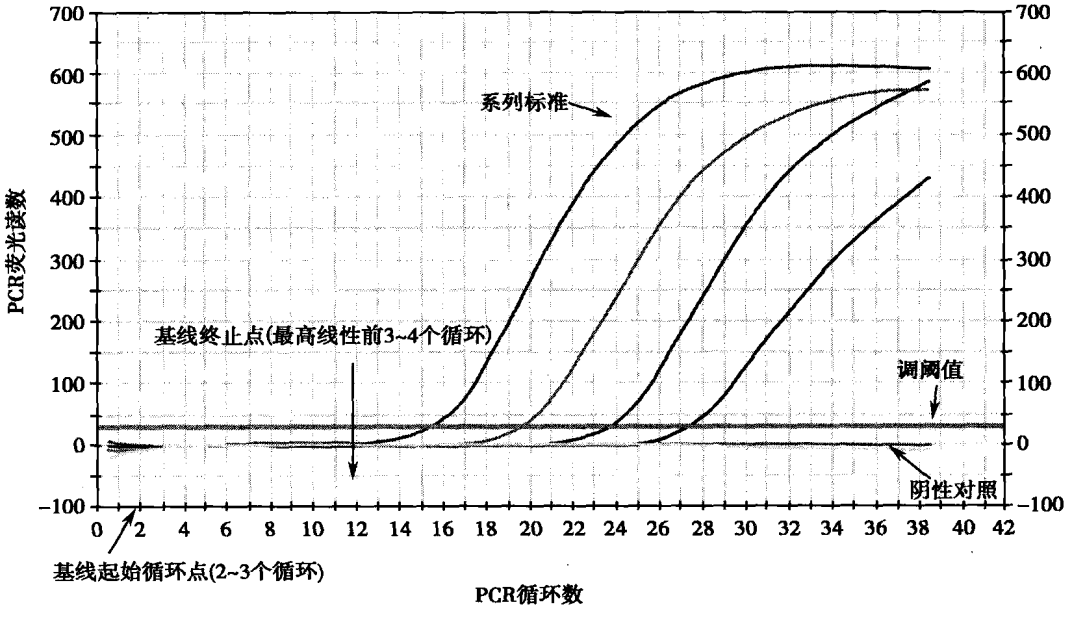


图 12-2　阈值调整方案图

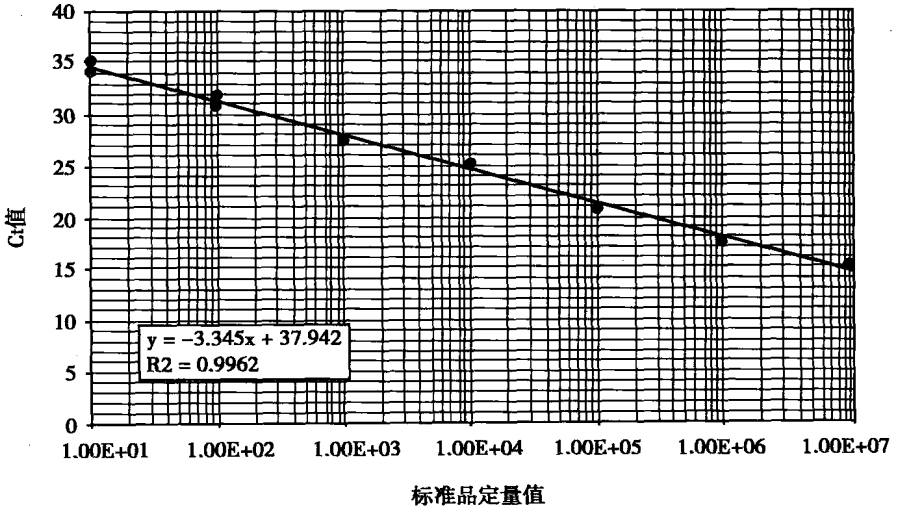


图 12-3　标准曲线示意图

（许　斌）

参 考 文 献

[1] 李金明．临床酶免疫测定技术．北京：人民军医出版社，2008.

[2] 吴健民．临床化学自动化免疫分析．北京：科学出版社，2000.

[3] 王治国．临床检验质量控制技术．北京：人民卫生出版社，2004.

[4] 冯仁丰．临床检验质量管理技术基础 .2 版．上海：上海科学技术出版社，2007.

[5] Francesco Dati，Erwin Metzmann. 蛋白质——实验室检测项目临床应用指南。潘柏申，译．上海：上海科

学技术出版社,2008.

[6] N.T.CONSTANTINE,J.T.COLLAHAN,D.M.WATTS.HIV Testing & Quality Control-A Guide for Laboratory Personnel.New York:AIDS tech/Family Health International,1991.

[7] FDA.Guidance for Industry and FDA Staff:Assayed and Unassayed Quality Control Material.FDA Document issued on:June 7,2007. http://www.fda.gov/dockets/ecomments.

[8] CDC.Good Laboratory Practices for Waived Testing Sites.CDC.Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports,2005.

[9] CDC.Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines,CDC.Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports,2006.

[10] CDC.Quality Assurance Guidelines for Testing Using Rapid HIV Antibody Tests Waived Under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988.U.S. Department of Health and Human Services.Centers for Disease Control and Prevention,2007.

[11] CLSI. CLSI I/LA2-A2 Quality Assurance of Laboratory Tests for Autoantibodies to Nuclear Antigens:(1) Indirect Fluorescence Assay for Microscopy and (2) Microtiter Enzyme Immunoassay Methods;Approved Guideline-Second Edition.Volume 26 Number 13. Wayne,Pennsylvania 19087,2006.

[12] CLSI. CLSI I/LA18-A2 Specifications for Immunological Testing for Infectious Diseases;Approved Guideline—Second Edition.Volume 21 Number 15. Wayne,Pennsylvania 19087,2001.

[13] CLSI. CLSI I/LA21-A Clinical Evaluation of Immunoassays;Approved Guideline.Volume 22 Number 9. Wayne,Pennsylvania 19087,2002.

[14] CLSI. CLSI I/LA23-A Assessing the Quality of Immunoassay Systems:Radioimmunoassays and enzyme, Fluorescence,and Luminescence Immunoassays;Approved Guideline. Vol. 24 No. 16. Wayne,Pennsylvania 19087,2006.

[15] CLSI. CLSI I/LA24-A Fluorescence Calibration and Quantitative Measurement of Fluorescence Intensity; Approved Guideline. Vol. 24 No. 26. Wayne,Pennsylvania 19087,2006.

[16] CLSI. CLSI I/LA26-A Performance of Single Cell Immune Response Assays;Approved Guideline. Vol. 24 No. 29. Wayne,Pennsylvania 19087,2006.

[17] CAP.Laboratory Accreditation Program:IMMUNOLOGY CHECKLIST.COMMISSION ON LABORATORY ACCREDITATION. College of American Pathologists,2007.

[18] George A,Green IV,Carrey N,et al.Quality control for qualitative assays:quantitative QC procedure designed to assure analytical quality required for an ELISA of hepatitis B surface antigen. Clinical Chemistry,1997, 43:91618-91621.

[19] 李金明.实时荧光 PCR 技术.北京:人民军医出版社,2010.

[20] U.Reischl,C.Wittwer,F.Cockerill.Rapid Cycle Real-Time PCR Methods and Applications:Microbiology and Food Analysis.TBS,Germany:Springer-Verlag Berlin Heidelberg,2002.

[21] Longo MC,Berninger MS,Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reaction. Gene,1990,93:125-128.

[22] Cimino GD,Metchette KC,Tessman JW,et al.Post-PCR sterilization:a method to control carryover contamination for the polymerase chain reaction. Nucleic Acids Res,1991,19:99-107.

[23] M.Neumaier,A.Braun,C.Wagener.Fundamentals of quality assessment of molecular amplification methods in clinical diagnostics.Clinical Chemistry,1998,44(1):12-26.

[24] Shapiro DS.Quality control in nucleic acid amplification methods:use of elementary probability theory.J.Clin. Microbiol,1999,37:848.

[25] CAP.Microbiology Checklist. Commission on Laboratory Accreditation.USA College of American Pathologists.2007.

[26] CLSI. CLSI MM03-A2 Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases. Wayne,Pennsylvania 19087, 2006.

[27] CLSI. CLSI MM06-A Quantitative Molecular Methods for Infectious Diseases. Wayne,Pennsylvania 19087, 2003.

[28] CLSI. CLSI MM13-A Collection,Transport,Preparation,and Storage of Specimens for Molecular Methods. Wayne,Pennsylvania 19087,2005.

[29] CLSI. CLSI MM16-A Use of External RNA Controls in Gene Expression Assays.Wayne,Pennsylvania 19087, 2006.

第十三章

临床微生物检验质量控制

临床微生物实验室是以诊断、预防、治疗感染性疾病为目的，对样本进行微生物学检验，并提供微生物学检查的咨询性服务，包括结果解释和为进一步适当检查提供建议。

临床微生物实验室的职责包括：制定样本采集、运送、处理规范；保证实验操作符合规范要求；处理感染患者及工作人员的样本，尽可能获得微生物学诊断；保证实验室生物安全，预防实验室感染；遵循国际标准的抗微生物药物敏感性试验方法，定期总结并报告耐药状况；监测消毒、灭菌效果，必要时进行环境监测；及时将具有流行病学意义的结果通知相关人员；必要时进行流行病学分型。临床微生物实验室诊断感染病原体的能力是及时、有效地诊断、预防和控制感染的基础。

临床微生物实验全过程包括患者准备、医师开医嘱，样本采集、运送、检测、结果报告，医师阅读结果、作出诊断，制订并实施治疗方案。临床微生物实验室质量控制涉及以上各环节，而不仅限于实验室内的检测过程。本章以样本为线索，介绍临床微生物样本检验前、检验中、检验后的质量控制。

需要特别指出的是，实验室工作人员及其他医务人员在原始样本采集、运送，样本接种、分离、培养、鉴定，废弃物处理等过程中，均可能发生职业暴露，导致感染，应遵循生物安全相关规定，进行相应防护（生物安全相关内容参见本书第四章）。

第一节　检验前质量控制

检验前程序（pre-examination procedures），又叫分析前期（pre-analytical phase），按照时间顺序，指从临床医师开医嘱开始，到检验分析程序启动时终止的步骤，检验前质量控制包括检验项目的申请，患者准备，原始样本采集和运送，以及样品在实验室内传输。

（一）检验项目的申请

检验项目的申请信息最好包括患者姓名、住院号、出生日期、病房和床号，以便正确发送检验报告。此外，还应包括患者年龄和性别（某些感染与年龄、性别有关）；临床表现及当前所用抗菌药物（可能导致病原体分离困难，也可为实验室报告所用抗菌药物的敏感性提供线索）；相关旅行史（有助于分离流行病原体）；样本种类及来源；检验项目（如显微镜检查、培养等），感染类型或目标微生物；样本采集时间、实验室收到样本时间。此外，某些检验项目的检测阳性率与送检次数有关，应遵循相关规范正

确申请，如痰抗酸杆菌检测（包括直接显微镜检查及培养），应连续 3 日，每日送一份样本。

每一份样本均应有申请单或标识。检验申请单的设计遵循国家、地区和当地的规定，包括足够的信息，以识别患者、申请者以及相关的临床资料。

（二）患者准备

通常，微生物检验项目的患者准备与样本的正确采集有关，尤其当样本由患者自行采集时，应特别向患者说明，以避免定植菌的污染，如痰培养样本采集前，患者应以冷开水刷牙，清晨咳深部痰。

（三）原始样本采集和运送

样本的正确采集与运送是保证微生物检验结果准确的前提。微生物检验样本通常由医师或护士在病房或诊室采集，运送到实验室，实验室应制定样本的采集及运送指南，提供合适的容器；监控样本运送；记录进入实验室的所有样本及收到样本的日期和时间；制定样本接受或拒收准则，以保证样本质量。

（四）原始样本采集手册

原始样本采集手册是医务人员采集、运送原始样本过程中应该遵循的标准化操作规程，应方便取阅。

临床微生物检验原始样本采集、运送规定，除符合通用要求外，应包括以下内容：

1）规定不同部位样本的采集方法、采集量、采集次数等，如：血培养明确说明样本采集的消毒方法；成人不明原因发热或败血症患者血培养，每次发作（24 小时内）至少在不同部位抽静脉血 2 套，每套 2 瓶，每瓶注入 8~10mL 血液，或遵循生产商的建议；抗酸杆菌涂片或培养，应连续 3 日，每日送 1 份痰样本。

2）规定样本采集容器及运送条件：样本置密闭、防渗漏容器中运送，必要时置运送培养基。痰培养样本使用无菌广口带盖一次性容器；胸腹水使用螺旋盖试管。必要时规定运送条件，如保温（37℃）、低温（4℃）措施。

3）规定样本运送时间、保存方法及期限：通常微生物样本应尽快送实验室，某些样本还需特别强调；对于不能及时运送的样本，应规定贮藏方法及期限。病房应有保温、低温保存样本的措施和（或）设施。

实验室可以根据申请检验项目的性质，原始样本采集手册规定的运送时间、运送条件、运送培养基，安全运送样本方法以及国家、地区及当地的相关法规要求等监控样本的运送。

（五）原始样本的接收或拒收

制定并执行原始样本接收或拒收标准，是保证检验结果准确的关键之一，如合适的样本类型、容器、样本量、运送条件、正确的运送培养基等。当评估发现样本不合格时，如不合格的痰样本，应尽快通知临床医生、护士或患者（门诊），以便重新采集。

微生物实验室不应接收或处理缺乏正确标识的样本，但是，当样本中被检测物质不稳定，并且样本不可替代或很重要（如脑脊液）时，可以先进行样本处理，待申请医师或样本采集者识别并确认后，再发送报告。

临床常见微生物样本采集运送要点见表 13-1。

表 13-1 临床常见微生物样本采集运送要点

样本种类	采集运送要点
脓肿	① 用无菌生理盐水或 70% 乙醇擦拭，去除表面渗出物。组织或液体优于拭子。若必须使用拭子，应采集两份，一份用于培养，一份用于革兰染色。用 Stuart 或 Amies 运送培养基保存
	② 开放性脓肿尽可能抽取或用拭子深入患部获取深部样本，置拭子运送系统；≤2 小时室温运送，保存不超过 24 小时；每部位每日采集 1 次
	③ 封闭性脓肿应无菌抽吸≥ 1ml 至厌氧运送系统；室温下，≤2 小时运送，保存不超过 24 小时；每部位每日采集 1 次
	④ 压疮尽量不使用拭子，应采集组织活检样本或针穿刺抽取物
血液	① 消毒血培养瓶盖、皮肤（根据所使用消毒剂种类详细规定消毒步骤）
	② 成人每套 10~20ml，婴儿≤ 1% 血容量
	③ 室温下，≤2 小时运送，保存不超过 24 小时，或遵照生产商建议
	④ 成人 24 小时内送检 2~3 套
脑脊液	① 无菌操作，置螺旋盖管。建议同时进行血培养
	② 样本量：细菌≥ 1ml；真菌≥ 2ml；抗酸杆菌≥ 2ml；病毒≥ 2ml
	③ 运送：细菌培养禁止冷藏，≤ 15 分钟，室温；病毒≤ 15 分钟，4℃
	④ 保存：细菌培养室温不超过 24 小时；病毒 4℃，≤ 72 小时
眼结膜	① 双眼使用不同的拭子（用无菌生理盐水湿润）在结膜表面旋转。即使只有单眼结膜感染也应尽可能取双眼。未感染眼部培养可作为对照，与患眼分离菌比较
	② 采集后立即接种于培养基（血平板和巧克力平板），或拭子运送；涂抹于两张洁净玻片
	③ 运送：平板≤ 15 分钟，室温；拭子≤ 2 小时，室温
粪便	① 留取样本至洁净干燥容器，1 小时内送检或拭子通过 Stuart 或 Amies 运送培养基
	② 年龄> 6 个月，住院> 3 天，24 小时≥ 5 次水样或糊状便患者应考虑艰难梭菌培养及毒素检测：≥ 5ml 样本置无菌密闭广口容器；采集 1 次 /2 天；运送：培养标本室温≤ 1 小时，毒素 4℃，1~24 小时；保存：培养标本 4℃ 2 天，毒素 4℃ 3 天，-70℃ 时间更长。-20℃冷冻易使毒素活性快速丧失
	③ 大肠埃希菌 O157 ：H7 ：腹痛发作 6 小时内收集血便或水样便检出率最高，> 2ml 样本置无菌密闭广口容器；采集 1 次 / 天
体液：腹水、羊水、胸腔积液、胆汁、关节液、穿刺液、心包积液、滑膜液、胸腔穿刺液	① 无菌操作采集样本置血培养瓶（细菌和酵母菌）、无菌螺旋盖管或厌氧运送系统，细菌≥ 1ml，真菌≥ 10ml，分枝杆菌≥ 10ml
	② 羊水和后穹隆穿刺液应置厌氧系统中，革兰染色前无需离心。其他体液最好离心取沉淀行革兰染色
	③ 运送：≤ 15 分钟，室温
	④ 保存：≤ 24 小时，室温。心包液和真菌培养的体液：≤ 24 小时，4℃

续表

样本种类	采集运送要点
女性生殖道	① 羊膜：经羊膜穿刺或宫内导管抽取，≥ 1ml 样本置于厌氧运送系统；≤ 15 分钟，室温运送。保存：≤ 24 小时，室温
	② 子宫颈：根据需要送检病毒和衣原体检测，渗出物检测淋病奈瑟菌。采集方法：以扩阴器扩张（无润滑剂），拭子擦除子宫颈部黏液或分泌物，丢弃，用另一无菌拭子轻轻抹拭宫颈管获取样本。≤ 2 小时室温运送，室温保存不超过 24 小时
	③ 子宫内膜：经导管抽吸，≥ 1ml 样本置厌氧运送系统。≤ 2 小时室温运送，室温保存不超过 24 小时
	④ 妊娠物：组织置无菌容器，剖宫产手术获得样本应立即置厌氧转运系统。≤ 2 小时室温运送，室温保存不超过 24 小时。
男性生殖道	① 肥皂及水清洗阴茎头，经直肠按摩前列腺，用无菌拭子或无菌容器收集液体送检。按摩前、后及时送检尿液样本有助于辨别病原体来自尿道或膀胱
	② 尿道：插入尿道生殖道拭子 2~4cm，旋转并停留至少 2 秒，置拭子运送系统
	③ ≤ 2 小时室温运送，室温保存不超过 24 小时
下呼吸道：支气管肺泡灌洗液、支气管冲洗液、气管抽吸液、痰	① 吸痰管抽吸或灌洗，将刷出物置于含盐水的无菌容器。痰：清水漱口，指导患者从呼吸道深部咳痰（不含唾液），用无菌容器收集。细菌> 1ml；真菌 3~5ml；分枝杆菌 5~10ml；寄生虫 3~5ml。≤ 2 小时室温运送，4℃保存≤ 24 小时
	② 诱导痰：清水漱口，指导患者液化吸入约 25ml，3%~10% 无菌盐水，用无菌容器收集。≤ 2 小时室温运送，室温保存不超过 24 小时
	③ 样本采集后组织胞浆菌和皮炎芽生菌仅短时间存活；真菌主要为隐球菌属和丝状真菌，其他酵母菌很少引起下呼吸道感染
上呼吸道：口、鼻、鼻咽、咽喉	① 口：拭子清除伤口分泌物或残渣，丢弃，用另一拭子用力擦拭伤口。最好的样本是组织活检体或细针抽取物
	② 鼻：经无菌生理盐水浸湿的拭子插入鼻孔约 2cm，沿鼻黏膜旋转拭子。适用于检测葡萄球菌和链球菌或鼻部损伤
	③ 鼻咽：轻轻插入藻酸钙拭子至后鼻咽部，慢慢旋转拭子 5 秒，床旁接种或置拭子运送培养基。接种后平皿应≤ 15 分钟，室温运送
	④ 咽喉：用压舌板压舌，无菌拭子采集咽后部、扁桃体发炎部位样本。检测淋病奈瑟菌的样本应于 12 小时内置含活性炭的运送培养基，Jembec、Bio-Bags 和 GonoPak 是较好的室温运送培养基
组织	① 置于厌氧运送系统或无菌螺旋盖容器运送。少量样本可滴加无菌盐水保湿
	② 尽可能送检较多组织。如果可能，-70℃保存用于研究
	③ 2 × 1cm，约 500mg 组织适用于定量分析
	④ ≤ 15 分钟室温运送，室温保存不超过 24 小时
中段尿	① 女性：水及肥皂彻底清洁会阴部，排尿时拨开阴唇，弃前段尿，留取中段尿。男性：水及肥皂彻底清洁尿道口，排尿时将包皮缩回，弃前段尿，留取中段尿
	② ≥ 1ml 尿液于无菌广口容器或尿液运送装置
	③ ≤ 2 小时室温运送，保存 4℃≤ 24 小时

第二节 检验中质量控制

临床微生物检验中的质量控制包括人员、设施和环境、设备、方法、检验过程等。应制定相应的标准化操作规程，方便工作人员查阅，并建立有效的监督机制，及时发现与标准化操作规程或服务对象需求的不符合项，采取纠正措施及预防措施，防止类似不符合事件的再次发生。

所有评估、培训、考核，以及样本接收、处理、质量控制等全部实验过程均应记录并保存。

(一) 人员

临床微生物专业人员应具备相关教育背景，定期接受微生物专业技术及知识培训，熟悉微生物学实验室操作规程、消毒灭菌及生物安全知识。人员数量满足所提供的服务的需要。

在风险评估的基础上，制定本实验室的生物安全操作规程并进行培训，以减小职业暴露的危险。应规定经空气传播有高度传染性或有潜在空气、气溶胶传播危险的样本或病原体在生物安全柜或安全罩内处理；样本安全运送及处理(如容器密封性、避免有害物质外漏、戴手套、呼吸道防护、接种疫苗、嗅平板时的潜在危害等)；渗漏样本的处理措施；工作台的日常消毒。

可通过以下方法定期评估专业人员的技术能力：直接观察常规实验操作过程；检查实验记录及结果报告；检查实验过程、质控记录、PT 结果、预防性保养记录；直接观察仪器保养和功能检测操作过程；留样再测；解决问题的能力。最好有措施保证所有工作人员显微镜检查结果判断及报告的一致性。

微生物实验室作为独立科室时，其负责人应经过省级以上卫生行政部门组织的相关培训。

(二) 设施和环境

实验室建筑、设施、环境应与实验室从事的相应生物安全等级相符合。临床微生物实验室通常为生物安全水平二级。

此外，实验室应有可靠的电力供应和应急照明。必要时，重要设备如培养箱、生物安全柜、冰箱等应设专用电源。适当的气体供应，以满足工作类型及工作量的需要。

病原微生物的存放及处置遵循《病原微生物实验室生物安全管理条例》。

(三) 设备

微生物实验室设备包括基础设备及专业设备。常用基础设备包括显微镜、孵育箱、水浴箱、冰箱、离心机、天平、移液器、滴定管、自动分配器、温度计、生物安全柜、压力灭菌器等；常见专业设备包括自动化或半自动化鉴定系统、培养系统、药敏系统等。设备类型及数量应与检测服务相适应，如从事样本接种、分离培养的实验室应有生物安全柜或安全罩，至少两个培养箱(其中一个培养箱可调节温度；有二氧化碳培养箱或烛缸)。

与检测相关的所有设备均应制定操作程序、建立设备档案、制订设备操作卡，定期维护、保养、校准、监测并记录，新设备或经搬运、维修后的设备应进行性能评估和功能验证，或由使用者确保实验结果的准确性，所有记录保存至仪器报废。检验人员在使用检测类设备之前，要经过培训、考核后经实验室负责人授权后方可独立操作。

温度依赖性设备(冰箱、孵育箱、水浴箱、加热模块等)，必须定时监测温度，使用过程中

注意变化，以保证温度符合要求。使用的温度计量程适宜并经检定，以确保准确性。用于定量检测的移液器、微量滴定管或自动分配器应核查并记录其在使用区间内的准确性和重复性。此外，应定期监测特殊设备性能，如二氧化碳孵育箱内的二氧化碳浓度；厌氧系统(如：厌氧缸、厌氧罐或厌氧袋)的厌氧条件；定期检测生物安全柜内气流、压差、过滤网效果(必要时)；监测压力灭菌器灭菌效果等。

临床微生物实验室常见专业设备的评估与选择：评价、选择和验证血培养系统并不容易。这些仪器系统常常相当贵重，即使厂家愿意提供资源，大多数实验室亦不可能实现足够大量的样本评估，难以获得合理的结论。因此，必须参考大量设计合理、有可比性的临床评价资料，如5000次以上的比较和500个以上的阳性培养结果。此外，还要考虑实用性、仪器和试剂的费用、占用空间、系统和软件操作难度、生产商的技术支持和维修人员的可靠性、劳务费用等。

当实验室引进自动化鉴定系统时，应了解生产商描述的系统性能，并从其他实验室发表的经科学设计的评估性论文中获得证实。在阅读文献时，特别注意研究方法和结论，实验设计方案应包括在金标准或其他仪器参照下的评价记录，应评估整个系统的准确性。实验室还需要进行性能验证，以保证仪器符合生产商的鉴定要求。

抗微生物药物敏感性试验自动化设备的优点在于：提高药物敏感性试验的重复性，缩短报告时间；性能可靠，受过良好培养的技术人员容易掌握；降低劳动力；仪器的功能或数据管理系统和实验室信息系统连接，既省力，又可排除记录错误。研究显示，快速药物敏感性试验结果对患者诊疗具有积极作用，有助于缩短住院时间，降低住院医疗费用，降低病死率。然而，抗微生物药物敏感性试验自动化设备亦存在不足之处，即检测成本增加；接种量的准确性、细菌的纯度等因素仍然影响结果的准确性；难以根据医疗机构使用的抗菌药物品种进行调整、难以及时增加新上市的药物。有鉴于此，实验室必须建立可供选择的药物敏感性试验方法。

选择抗微生物药物敏感性试验系统的重要指标是新出现耐药菌株的检测能力。某些系统不能可靠地检测肠球菌属对万古霉素低水平耐药，特别是VanB型菌株，万古霉素诱导耐药菌株，固有的、低水平VanC型耐药鹑鸡肠球菌；金黄色葡萄球菌和某些凝固酶阴性葡萄球菌万古霉素不敏感菌株；氟喹诺酮类耐药的革兰阴性菌；黏液型菌株的药物敏感性等。有些过夜和快速培养系统不能可靠地检测庆大霉素或链霉素高度耐药的肠球菌属，如金黄色葡萄球菌对苯唑西林耐药菌株，此外，亚胺培南和氨曲南假耐药菌株亦有报道。光度计法检测系统可能出现变形杆菌和摩根菌属对氨曲南假耐药结果。某些药物敏感性试验板培养时间过长也可出现假耐药结果。因此，应关注生产商对系统检测微生物和(或)药物试验的局限性说明，并在实验室内建立相应的技术予以补充。

(四) 检验程序

根据技术能力及服务对象的要求，实验室可开展或部分开展微生物检测项目。未开展的项目可外送。样本外送前，应评估委托实验室的资质、质量水平及服务，制定相应管理措施，以保证样本采集、运送的安全性及检测性。

实验室开展的检测项目应满足相应的质量要求，具体要求为：

1. 检测技术　所选择的病原体检测技术，如显微镜检查和(或)培养等，能从样本中分离、识别相应的病原体。

2. 抗菌药物敏感性试验　及时更新抗菌药物敏感性试验操作规程，能正确检测多重耐

药细菌，如苯唑西林耐药金黄色葡萄球菌、万古霉素耐药肠球菌、青霉素不敏感肺炎链球菌等病原菌。

3. 血培养 血培养系统应确保能分离需氧菌及厌氧菌，阳性血培养应进行直接药物敏感性试验。目测阴性的血培养应经染色和（或）转种需氧培养证实为阴性后方可丢弃，自动化系统监测至少5天的阴性血培养可直接丢弃或遵生产商的建议。应规定特殊感染/病原体的培养时间（如细菌性心内膜炎，布鲁司杆菌）。最好进行血培养统计，以获得准确的阳性率和污染导致的假阳性率。

4. 呼吸道和耳鼻喉样本 能分离β-溶血性链球菌和嗜血杆菌。

5. 痰培养 最好常规涂片进行革兰染色，以确定样本的可接受性或培养范围，有肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌分离报告。

6. 支气管肺泡灌洗液和支气管镜检查样本 应定量培养。

7. 尿培养 尿液常规进行定量培养（菌落计数），能分离、鉴定革兰阳性和/或革兰阴性细菌。

8. 粪便样本 能分离、鉴定腹泻相关病原菌，如沙门菌、志贺菌、耶尔森杆菌、肠出血性大肠杆菌、嗜水气单胞菌，能检测霍乱弧菌。年龄大于6个月，有抗菌药物治疗史的严重腹泻患者，粪便常规培养无异常发现时，可检测艰难梭菌毒素。

9. 脑脊液培养样本 能立即处理，常规进行革兰染色、墨汁染色、抗酸染色，能分离常见苛养菌，如脑膜炎奈瑟菌、流感嗜血杆菌、单核细胞李斯特菌、奴卡菌等。抗原检测试验，无论结果为阳性还是阴性，都应进行细菌培养。最好有其他方法检测不能培养或难培养的细菌。

10. 泌尿生殖道样本 能分离淋病奈瑟菌。最好能开展孕妇（怀孕35~37周）B群链球菌的筛查，药敏实验包括林可霉素和红霉素。

11. 深部伤口 深部伤口感染包括需氧菌及厌氧菌的培养及鉴定。有适当的方法检测苛养菌、放线菌、快速生长的分枝杆菌。若不具备厌氧培养条件，应规定样本置合格的运送系统迅速送有条件的实验室。最好进行直接涂片革兰染色检查并报告结果。

12. 分枝杆菌检查样本 必须置密闭的防渗漏容器内。某些样本，如尿液、痰液，抗酸染色及培养前必须浓缩。应进行原始样本涂片分枝杆菌荧光染色。常规培养35~37℃，临床怀疑特殊菌属感染时，置30~32℃或42℃。样本量大时，最好至少接种2类培养基。最好在收到样本24小时报告抗酸染色结果。

13. 厌氧菌培养 有合适的液体培养基，有合适的鉴定方法（适用时）。以有效的方法检测厌氧培养环境（如以亚甲蓝试条、厌氧菌或适当的程序检测厌氧系统的厌氧条件）。

14. 真菌 选择适当的培养基和环境，以保证分离重要的致病菌。提供鉴定服务的实验室，应建立完善的真菌鉴定程序，包括玻片培养（必要时）、生化反应、营养试验（必要时）。如果在室温下培养，必须每天监测并记录室温（22~26℃）以确定室温持续满足真菌的生长。

（五）质控菌株

实验室应具备与诊断相配套的质控菌株供染色、培养、鉴定系统、药敏试验，以及试剂、培养基质控。质控菌株可购买标准菌株，也可使用实验室保存的有溯源性的菌株，但药敏试验质控菌株应使用标准菌株。质控菌株的种类、试验频率、检测预期结果与所开展的试验相适应，并遵循有关标准。

室内质控的实验方法应与患者样本一致，由日常工作人员操作。所有失控必须立即向主管或实验室负责人报告，并记录所采取的纠正措施。仪器和（或）检测系统的质控频率遵循生产商的建议。实验室负责人或其指定人员至少每月一次回顾质量控制资料。缺乏合

适的校准和质控品的项目，应有程序验证患者结果的准确性。

常用试剂及生化反应培养基的阳性对照菌及阴性对照菌见表 13-2，常用药敏试验质量控制的标准菌株见表 13-3。

表 13-2 常用试剂及生化反应培养基质量控制

试剂名称	阳性对照菌种	阴性对照菌种
血浆凝固酶	金黄色葡萄球菌	表皮葡萄球菌
触酶	金黄色葡萄球菌	链球菌属
氧化酶	铜绿假单胞菌	大肠埃希菌
杆菌肽	A 群链球菌	B 群链球菌
Optochin 纸片	肺炎链球菌	α - 溶血性链球菌
甲基红试剂	大肠埃希菌	产气肠杆菌
VP 试剂	产气肠杆菌	大肠埃希菌
苯丙氨酸脱氨酶	奇异变形杆菌	大肠埃希菌
“X”因子	嗜沫嗜血杆菌	副流感嗜血杆菌
“V”因子	副流感嗜血杆菌	流感嗜血杆菌
“X+V”因子	流感嗜血杆菌	
枸橼酸盐	肺炎克雷伯菌	大肠埃希菌
胆汁—七叶苷	肠球菌	非 D 群 α 链球菌
硝酸盐还原	大肠埃希菌	不动杆菌属
动力	奇异变形杆菌	肺炎克雷伯菌
尿素酶	雷极普罗威登菌	粘质沙雷菌
赖氨酸脱羧酶	鼠伤寒沙门菌	福氏志贺菌
鸟氨酸脱羧酶	粘质沙雷菌	肺炎克雷伯菌
精氨酸双水解酶	阴沟肠杆菌	奇异变形杆菌

表 13-3 常用药敏试验质量控制的标准菌株

菌名	标准菌株编号		用途
大肠埃希菌	ATCC	25922	用于肠杆菌科细菌药敏试验的质控
大肠埃希菌	ATCC	35218	用于 β - 内酰胺酶抑制剂复合药的质控
金黄色葡萄球菌	ATCC	25923	用于葡萄球菌属或肠球菌属细菌药敏试验（纸片法）的质控
金黄色葡萄球菌	ATCC	29213	用于葡萄球菌属或肠球菌属细菌药敏试验（稀释法）的质控
铜绿假单胞菌	ATCC	27853	用于铜绿假单胞菌和不动杆菌属细菌的药敏试验的质控；测试 MH 平板中二价阳离子对氨基糖苷类和四环素针对铜绿假单胞菌的抑菌效果

续表

菌名	标准菌株编号		用途
粪肠球菌	ATCC	29212	用于监测 MH 培养基中胸腺嘧啶核苷、胸腺嘧啶对磺胺类和甲氧苄啶的抑菌效果;用于高含量氨基糖苷类纸片的质控
流感嗜血杆菌	ATCC	49247	用于流感嗜血杆菌属细菌药敏试验的质控
流感嗜血杆菌	ATCC	49766	用于流感嗜血杆菌属细菌药敏试验的质控
淋病奈瑟菌	ATCC	49266	用于淋病奈瑟菌药敏试验的质控
肺炎链球菌	ATCC	49619	用于肺炎链球菌药敏试验的质控

(六) 试剂

所有试剂必须标注并记录:名称和质量、浓度或滴度,存放条件,配制时间,失效期。若试剂启封,改变了有效期和储存条件,必须记录新的有效期。试剂的储存条件必须遵循生产商的建议,并在标明的有效期内使用。

试剂的质量控制包括新批号、同一批号分次购入临床使用前的性能评估,以及日常质控。

新批号或同一批号分次购入试剂以已知阳性和阴性(适用时)的质控菌株性能验证合格后,方可使用。性能验证方法包括直接分析质控物质、新旧批号/同一批号分次购入试剂平行试验或常规质控等。定性试验(如触酶试验、氧化酶试验)试剂至少检测已知阳性和阴性的样本各一个;定量试验(如血清学)试剂需设两个滴度或浓度。

各种试剂日常质控频率不相同,不常使用的试剂每次使用前,以已知的微生物试验检查。每个工作日或每次试验应做质控的试剂至少包括过氧化氢酶、凝固酶、氧化酶、β- 内酰胺酶。购买头孢菌素试剂进行 β- 内酰胺酶试验时,质控可遵循生产商的建议。

使用中的染色剂至少每周用质控菌株检测染色程序。抗酸染色应在检测的每天用适当的阳性和阴性质控验证,阳性质控检测染液的有效性,阴性质控检测染液是否受污染。应定期统计涂片镜检结果的阳性率,若阳性率突然增加,或涂片阳性而培养为阴性的比例增加(一般应低于 2%),应怀疑是否发生污染或核查镜检者的镜检能力。荧光染色应每次以阴性和阳性质控验证。真菌直接染色(如:抗酸染色,PAS,吉姆萨染色,墨汁染色)检查患者样本以每天进行阴性和阳性质控。KOH 制备的玻片不需要质控。

直接抗原检测试剂,若含内质控,不同批号及同一批号分次购入时必须检测阳性和阴性外质控并记录,若不含内质控,实验当天检测阳性和阴性质控并记录。

自动、半自动、手工等商业鉴定试剂盒/系统,使用生产商规定的标准菌株进行质控,每批次至少一次,或使用已知菌株进行质控,购入新批号时,使用生产商推荐的一个或多个菌株进行质控(轮换更好)。

诊断性抗血清试验应设阴阳性,尤其是阴性对照。

有多种组成部分的试剂盒,应使用同一批号的成分,除非生产商有特别说明。

(七) 培养基

满足要求的培养基应为外观良好(平滑、水分适宜、无污染、适当的颜色和厚度),标签明确,根据标签能获得生产日期(批号)、保质期、配方(适用时)、质量控制、贮存条件等信息。

购买的有质量保证标准的培养基,应保存生产商所遵循的质量保证标准,以及每批号产品无菌试验、生长试验、生化反应及质量控制性能的合格证明等文件;购买的无质量保证

标准的培养基，每批号和（或）每次购买的产品应检测相应的性能，包括生长试验或与旧批号平行试验、生长抑制试验（适用时）、生化反应（适用时）等；购买仅获 ISO 9001 或类似认可企业生产的培养基，需要对所有培养基进行完整的质量控制试验（ISO 9001 认可并非技术认可）。

自制培养基，每批号产品应检测相应的性能，包括无菌试验、生长试验或与旧批号平行试验、生长抑制试验（适用时）、生化反应（适用时）等。

临床常用培养基及试验的质控菌株、预期结果见表 13-4。

表 13-4 常用培养基的质量控制

培养基	抑制方法（生长抑制反应）	培养条件	菌种	结果
血琼脂	X	有氧环境，24 小时	化脓链球菌	生长，β- 溶血
			肺炎链球菌	生长，α- 溶血
巧克力琼脂	X	二氧化碳环境，24 小时	流感嗜血杆菌	生长
麦康凯琼脂	XXX	有氧环境，24 小时	大肠埃希菌	生长，粉红色菌落
			奇异变形杆菌	生长，无色菌落
			金黄色葡萄球菌	不生长
中国蓝蔷薇酸琼脂	XXX	有氧环境，24 小时	大肠埃希菌	生长，蓝色菌落
			宋内志贺菌	生长，无色菌落
XLD（木糖赖氨酸去氧胆酸盐琼脂	XXX	有氧环境，24 小时	鼠伤寒沙门菌	生长，粉红色菌落，中心黑色
			福氏志贺菌	生长，粉红色菌落
			大肠埃希菌	黄色（可能受抑制）
SS 琼脂	XXX	有氧环境，24 小时	鼠伤寒沙门菌	无色菌落，中心黑色
			产气肠杆菌	生长，粉红色菌落
			金黄色葡萄球菌	不生长
营养琼脂	X	有氧环境，24 小时	金黄色葡萄球菌	生长
增菌肉汤	X	有氧环境	脆弱拟杆菌	生长
			A 群链球菌	生长

（八）抗菌药物敏感性试验

遵循一定的标准，制定纸片扩散法、琼脂稀释法、微量肉汤稀释法、E 试验或其他常规采用的药敏试验方法的操作程序，包括各类病原体和（或）样本的检测药物、质控标准、结果解释等。

实验室应规定，常规采用的药敏试验方法以参考菌株连续检测 20~30 天，每一组药物 / 微生物超出参考范围（抑菌圈直径或 MIC）的频率小于 1/20 或 3/30。此后，检测频率可为每周一次。

新批号药敏试验纸片、试剂或培养基使用前，以质控菌株验证。

以单个菌落或纯培养物，而非混合药敏试验。确保菌液浓度符合检测要求。

应建立多重耐药细菌检测方法。为保证结果的准确性，操作程序最好涉及对少见或矛盾的药敏试验结果的处理。

（九）检测准确性

实验室所开设的检测项目应参加能力验证（PT）或实验室间比对计划。缺乏 PT 及实验室间比对计划的项目，至少每半年进行一次性能评估，方法包括：与参考实验室或其他实验室分割样本检测；与本实验室建立的方法分割样本检测；分析纯物质、地方数据库或查阅临床资料；或其他被普遍接受的协议标准或方法。

实验室负责人或其指定人员应审核性能评估结果，当结果为“不可接受”时，应尽快采取纠正措施并记录（一般项目，最好在收到结果一个月内完成）。

值得注意的是，应将所有能力验证或实验室间比对计划的样本纳入常规工作，由常规工作人员采用与患者样本相同的方法、检测次数，鉴定水平亦与患者样本一致，以便准确反映日常处理临床样本的实际水平及能力。

能力验证或实验室间比对计划可作为评价实验室质量的依据。满意的结果提示，实验室的人员、试剂、培养基、设备状态良好。

（十）样本质量评估

高质量的样本不但有助于提高微生物试验结果的临床意义，还可以降低成本和减少不必要的工作，样本质量评估指标包括样本量（如：足够的脑脊液量，以接种多种培养基；合格的血量，以提高血培养阳性率）；样本采集次数（如多次采集大便样本可提高腹泻致病菌检测阳性率）；样本的质量（如痰液显微镜检查白细胞、上皮细胞数量，评价痰液质量）；血液、体液、尿液等样本的污染率。应将评估结果及时反馈给临床医生、护士及患者。应定期对样本采集、运送者进行培训。

（十一）标准化操作程序

临床微生物实验室的操作规程应包括样本质量评估、培养基的选择、接种、分离、染色、鉴定、药敏试验、结果报告，特殊病原体的识别、隔离、报告，以及特殊处理等。标准化操作规程应形成文件，方便相关人员取阅。实验室应定期评审，并保持所使用文件的现行、有效。

第三节 检验后质量控制

检验后程序（post-examination procedures），也叫分析后期（post-analytical phase），指检验后的全部过程，包括结果的系统性评审、报告的规范格式与解释、报告的发送、样本的储存、临床分离菌株的储存、废弃物的处理等。应重视检验报告的流程与规范，如报告格式、异常结果的标注、电话报告结果、报告时效、报告修正等。

（一）检验结果的评审与报告

微生物检验结果的质量和医学价值依赖于报告的准确性和及时性，经与临床讨论建立检测（如组织涂片、抗酸杆菌涂片，血、脑脊液培养）重要指标及其“警告 / 危急”范围、样本周转时间（turn around time，TAT）。样本周转时间尽可能从样本采集开始到结果用于患者诊疗。必要时，及时发送分级报告，如样本直接涂片或氢氧化钾直接镜检、培养的结果判读等。

抗酸染色阳性涂片，最好经第二者确认并保存涂片以备查证。

临床微生物实验室危急项目至少包括血液、脑脊液培养，以及甲、乙类传染病病原菌。

出现危急值(阳性)时,实施分级报告,立即通知临床医师或相关人员。检验人员应熟知其工作范围内的危急值项目、判断标准及处理程序。危急值报告记录包括日期、时间、报告者、报告接受者及检测结果。应记录危急值未及时通知相关人员的事件及原因。

在报告患者结果之前,确认质控在可接受范围,最好再对检验结果进行系统性评审,评价其与已获得的患者相关临床信息的符合性;缺乏审核者的报告结果,由适当人员在24小时内进行评估;有措施发现并更正重大的文字错误、实验错误以及可能影响患者处理的不寻常的检测结果。

检验结果报告内容包括:清晰明确的检验标识,适当时还包括测量方法;实验室的名称、地址和(或)标识;患者的唯一性标识和地点,如可能,注明报告的送达地;检验申请者姓名或其他唯一性标识和申请者地址;样本采集日期和时间,实验室接收样本时间;报告日期和时间,如果没有在报告中注明,应可以随时查到;样本来源;结果报告单位;生物参考区间(如适用);结果的解释(如需要);检验者标识。如果样本不适于检验,或可能影响检验结果,应在报告中说明。所有记录保存一定时间(根据相关规定)。

当发现已发送检验报告错误时,应进行更改,记录改动日期、时间及责任人。经改动后,原内容应清晰可辨。已用于临床决策的检验结果的修改,应与原报告一同保存,并清楚标明其被修改。

检验结果报告应清晰易懂,表述正确,以粪便培养结果报告为例,最好标明具体的细菌名称,如未检出沙门菌、志贺菌等。

(二) 定期总结并报告耐药状况

保存抗菌药物敏感性试验资料,至少每年向临床医师和(或)卫生行政部门报告。

(三) 临床分离菌株的储存

从临床各类样本中分离的菌株,根据需要可做短期或长期保存,以供后续分析和研究。临床分离菌株的储存可与标准菌株储存的方法相同,常用的菌株储存方法包括培养基直接保存法、快速冷冻法、冷冻干燥法等。

实验室保存菌种应有详细记录,包括菌种名称、编号、来源、保存日期、传代情况等。菌株不得擅自处理或带出实验室,如确需要带离实验室,须经上级领导批准,并做详细记录。

所有菌株的储存应遵守《病原微生物实验室生物安全管理条例》。

(四) 样本的处置

检验后的样本、污染培养基等感染性废弃物应尽可能以减少处理者危害的方式丢弃。最好在实验室内消毒或去污染。如果在处理前运送,应置坚硬、防渗漏容器,并适当标记。

(陈中举　孙自镛)

参 考 文 献

[1] Murray PR. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington: American Society for Microbiology,2003.

[2] 蔡文城. 实用临床微生物诊断学. 南京:东南大学出版社,1998.

[3] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL23 医学实验室质量和能力认可准则在临床微生物学检验领域的指南,2008.

[4] J Michael Miller. A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology. 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology,1999.

第十四章

室间质量评价

在实验室质量管理中，室间质量评价越来越受到临床实验室和实验室用户的重视。室间质量评价（external quality assessment，EQA）是多家实验室分析同一标本并由外部独立机构收集和反馈实验室的上报结果以评价实验室操作的过程。室间质量评价也被称作能力验证，根据 ISO/IEC 导则 43：1997 能力验证（proficiency testing，PT）被定义为“通过实验室间的比对判定实验室的校准/检测能力的活动”。它是为确定某个实验室进行某项特定校准/检测能力以及监控其持续能力而进行的一种实验室间比对。实验室间比对（interlaboratory comparison）的定义为“按照预先规定的条件，由两个或多个实验室对相同或类似被测物品进行校准/检测的组织实施和评价的活动”。

临床实验室的室间质量评价可以追溯到 20 世纪 30 年代，为了保证不同实验室血清学梅毒检测的准确性和可比性，美国疾病控制与预防中心（CDC）首次在一定范围内开展了室间质量评价活动。20 世纪 40 年代以来美国病理学家协会（CAP）逐步发展成为全世界最大的室间质量评价组织者，开展了临床化学、临床免疫学、临床血液体液学、临床微生物学等多种室间质量评价计划，到目前已有上万家实验室参加了它的评价计划。

目前，不论是发达国家还是发展中国家，都广泛接受并开展室间质量评价。

第一节　室间质量评价的类型

大部分室间质量评价具有共同的特征，即将一个检测系统与其他一个或多个检测系统所得到的结果进行比对。在某些计划中，参加比对的实验室中的一个可能具有控制、协调或参考的职能。

依据被检测物品的特性、使用的方法、参加实验室和比对仪器的数目等，可将室间质量评价计划分为 6 种类型，即实验室间检测计划、测量比对计划、已知值计划、分割样品检测计划、定性计划和部分过程计划，我国各级临床检验中心组织的室间质量评价应为实验室间检测计划，其他常用的还有分割样品检测计划和已知值计划。现分别介绍这 3 个计划。

（一）实验室间检测计划

实验室间检测计划是由组织者选择室间质量评价的样品，同时分发给参加计划的实验室进行检测，完成检测后将结果返回室间质量组织者。组织者将各实验室结果与靶值或公议值比对，以确定各实验室该项检测与其他实验室的异同。每次比对中提供给参加者的室间质量评价的样品必须质量好，均匀一致，从而保证以后出现的任何极端结果均不能归因

于样品的质量。政府、实验室认可机构等组织在判定实验室的检测能力时，通常采用该类型的实验室间检测计划。

（二）分割样品检测计划

分割样品（split-sample）检测计划通常在两个或两个以上的少量实验室中进行，也可以在一个实验室中的两个同类检测系统间进行。

分割样品检测计划在临床实验室中指将样品（如新鲜血）分成两份或几份，每个检测系统分析每种样品中的一份。与实验室间检测计划不同，分割样品检测计划通常只有数量有限的实验室参加。特别适宜于在同一实验室不同定量检测系统间进行，如急诊化验室和常规化验室血细胞分析仪、生化分析仪结果的比对。这种计划可识别不良的精密度、结果的偏移和验证纠正措施的有效性。

（三）已知值计划

已知值计划是指组织者通过参考实验室已知检测物品的被测量值，该检测物品被发放给其他实验室后，将其测定的结果与已知的测量值进行比对。通过此法各常规实验室可以了解检验结果的准确性和偏倚度。被检测物品可以是新鲜血、质控物或参考物质。卫生部临床检验中心建立的血细胞分析参考实验室依据国际血液学标准化委员会（ICSH）规定的参考方法对新鲜血定值，并将新鲜血发给实验室进行检测，实验室可将自己测定的结果与已知值进行比对，这就是已知值计划。卫生部老年医学研究所制备的胆固醇一级参考物质和二级参考物质也可以用做此项计划的实施。这样的能力验证实验不需要很多的实验室参与。

此外，根据实验室参加形式，可将室间质量评价计划分为“强制型”室间质量评价和“自愿型”室间质量评价。“强制型”室间质量评价通常以法律为依据，强制要求实验室必须参加，由于要保证多数的实验室要通过评价计划，故在室间质评的计划设计上就不宜太严格，因为未能通过评价计划的实验室往往要接受政府有关部门的处罚。“自愿型”室间质量评价主要目的是教育和帮助实验室通过室间质量评价发现存在的问题并帮助实验室解决质量问题。实验室自愿参加，未能通过计划的实验室一般不会受到处罚，此类质评计划的设计形式灵活，可以难易结合。

第二节　室间质量评价计划的目的和作用

室间质量评价作为一种质量控制工具可以帮助实验室发现分析实验中存在的质量问题，促使临床实验室采取相应的措施提高检验质量，避免可能出现的医疗纠纷和法律诉讼。尽管很多实验室长期参加了室间质量评价，但由于没有充分了解其作用和用途，仍有部分实验室未能充分利用它解决实际工作中存在的问题。以下介绍室间质量评价的8项主要用途：

1. 识别实验室间的差异，评价实验室的检测能力　室间质量评价报告可以帮助实验室的管理者如卫生行政主管部门、医院院长，实验室的用户如医师、护士和患者，实验室管理人员和技术人员发现该实验室和其他实验室检测水平的差异，客观地反映出该实验室的检测能力。

2. 识别问题并采取相应的改进措施　帮助实验室发现质量问题并采取相应的改进措施是室间质量评价最重要的作用之一。室间质量评价结果的比较是每个参评实验室检测

项目终末质量的综合比较，这种比较可以帮助实验室确定自己在参评实验室中检测水平的高低，如果自身检测结果与靶值或公议值有显著差异，则需认真分析每一实验过程，找出存在的问题并采取相应的改进措施。以下是导致室间质量评价失败的几个主要原因：①检测仪器未经校准并有效维护；②未做室内质控或室内质控失控；③试剂质量不稳定；④实验人员的能力不能满足实验要求；⑤上报的检测结果计算或抄写错误；⑥室间质评的样品处理不当；⑦室间质评样品本质存在质量问题。

3. 改进分析能力和实验方法　如果实验室拟改变实验方法和选购新的仪器时，室间质评的信息可以帮助实验室做出正确的选择。通过分析和比较室间质评的信息资料，不难识别出较准确、较可靠和较稳定的实验方法和(或)仪器。选择新的检测系统时，可做如下考虑：①找出多数实验室用的检测系统；②比较不同系统的靶值或公议值，比较不同系统内参加实验室间的变异系数；③调查了解不同实验室检测系统的区别。

4. 确定重点投入和培训需求　室间质量评价可以帮助实验室确定需要加强培训的检测项目。如实验室参加细菌鉴定的室间质量评价，若多次检测结果与预期结果不符，说明该实验室在细菌学检测上存在较多问题，需要予以更多的关注和投入，并加强对细菌室技术人员的培训。

5. 实验室质量的客观证据　室间质量评价结果可以作为实验室质量稳定与否的客观证据，特别是新的《医疗事故处理条例》在2002年9月1日由国务院正式颁布实施的情况下，实验室更加需要参加室间质量评价计划证明自己已采取各种质量保证的措施，并以获得满意的质评结果来证明实验室检测系统的准确性和可靠性。即使室间质评成绩不理想，但若实验室分析了实验过程，查找问题，采取改进措施并加以记录，也可以作为检验质量保证的有利证据。

6. 支持实验室认可　在实验室认可领域中，室间质量评价越来越受到国际实验室认可组织及各国实验室认可组织的重视，成为实验室认可活动中不可或缺的一项重要内容。在实验室认可的主要依据ISO/IEC 17025和ISO 15189文件中，多处提到了“能力验证”，即室间质量评价。室间质量评价之所以受到认可组织的重视，主要因为室间质量评价本身可以反映实验室是否胜任从事某项检测的能力，它也可以补充实验室认可评审员和技术专家进行实验室现场评审的不足。成功的室间质量评价结果是实验室认可中所需的重要依据。

7. 增加实验室用户的信心　作为检测质量重要标志的室间质量评价成绩可以反映实验室检测水平的高低，满意的室间质量评价成绩可以鼓励实验室的用户——医师和患者，充分利用实验室提供的检测信息帮助临床诊断和治疗。当然，无论是满意的还是不满意，一次室间质量评价成绩的解释具有一定的局限性，但利用多次室间质评的结果分析实验室检测水平就比较客观和准确。

8. 实验室质量保证的外部监督工具　美国国会1988年通过的《临床实验室改进法案修正案》对于未能获得满意的室间质量评价成绩的实验室，要进行追踪检查，并可责令实验室暂停该检测项目。室间质量评价成绩仍可作为卫生行政主管部门和医院管理者对实验室质量实施监督的重要工具。

室间质量评价虽然有以上诸多重要作用，但也存在一些缺陷，如参评实验室为了得到一个较好的室间质评成绩，没有将室间质评的样品按常规样品去做，而是选用最好的实验人员、最好的检测系统、采用多次反复测定的方式去完成，因此评价的不是实验室的正常检测水平而是它的最好水平；室间质量评价也不可能确认分析前和分析后存在的许多问题，

如患者确认、患者准备、标本收集、标本处理、实验结果的传递等。调查人员对室间质评结果的分析表明：方法学、技术能力、笔误和质控物本身等存在的问题都可以导致室间质评的失败。

室间质评公议值（consensus value）或靶值（target value）的确定是一个十分重要的因素，如果参加某项质评的实验室数目较少或实验室上报结果离散度较大，公议值或靶值容易偏离真值。

靶值的建立有各种程序，以下按次序列出一些最常用的程序。在大多数情况下，该次序表明靶值的不确定度在逐渐增加。这些程序分别使用下列各值：①已知值：由专门的检测物品配方决定的结果；②有证参考值：由决定性法确定（用于定量检测）；③参考值：与一个可溯源到一个国家或国际标准的标准物质或标准并行进行分析、测量或比对检测物品所确定的值；④从专家实验室得到公议值：专家实验室利用已知的具有高精密度和高准确度的并可与通常使用的方法相比较的有效方法，确定试验中的被测量时，应具有可证明的能力，在某些情况下，这些实验室可以是参考实验室；⑤从参加实验室得到公议值：利用所述的统计量，同时考虑到极端结果的影响。

第三节　我国室间质量评价计划的程序和运作

一、室间质量评价的工作流程

我国室间质量评价的工作流程由两部分组成，即室间质评组织者内部的工作流程和参加实验室的工作流程。

1. 室间质量评价组织者工作流程　①质评计划的组织和设计；②邀请书的发放；③质控物的选择和准备；④质控物的包装和运输；⑤检测结果的接受；⑥检测结果的录入；⑦检测结果的核对；⑧靶值的确定；⑨报告的发放；⑩与参加者的沟通。

2. 室间质量评价参加者工作流程　①接受质控品；②检查破损和申报；③将接收单传真给组织者；④按规定日期进行检测；⑤反馈结果；⑥收到评价报告；⑦分析评价报告；⑧决定是否采取纠正措施；⑨评估采取措施的效果；⑩结束。

二、室间质评样品的检测

实验室必须与其测试患者样品一样的方式来检测室间质评（EQA）样品。

1. 室间质评样品必须按实验室常规工作，由进行常规工作的人员测试，工作人员必须使用实验室的常规检测方法。实验室主任和样品检测人员必须在由室间质评组织者提供的质评表上签字，声明室间质评的标本是按常规标本处理，并负担相应的法律责任。

2. 实验室在检测 EQA 样品的次数上必须与常规检测患者样品的次数一样。

3. 实验室在规定回报 EQA 结果给 EQA 组织者截止日期之前，实验室不能进行关于室间质评样品结果之间的交流。

4. 实验室不能将 EQA 样品或样品的一部分送到另一实验室进行分析，任何实验室如从其他实验室收到 EQA 样品必须通知室间质评组织机构。当室间质评组织机构确认某一实验室意图将 EQA 样品送给其他实验室检查，则此次室间质评定为不满意 EQA 成绩。

5. 实验室进行 EQA 样品检测时，必须将处理、准备、方法、审核、检验的每一步骤和结

果的报告文件化。实验室必须保存所有记录的复印件至少2年,这包括EQA结果的记录表格(包括EQA计划的说明、实验室主任和分析人员的签字、EQA样品与患者样品一样处理的文件)。

三、室间质评计划的成绩要求

1. 每次活动每一分析项目未能达到至少80%可接受成绩则称为本次活动该分析项目不满意的EQA成绩(细菌学专业除外)。

2. 每次室间质评所有评价项目未达到至少80%得分称为不满意的EQA成绩。

3. 未参加室间质评活动定为不满意的EQA成绩,该次得分为0。只有在下列情况下不予以扣分:①在规定检测室间质评样品时,暂停了患者样品的检测;②实验室在提交室间质评结果时间内将暂停了的患者样品测试并将未能进行室间质评样品的测试的情况通知了室间质评组织者。

4. 在规定的回报时间内实验室未能将室间质评的结果回报给室间质评组织者,将定为不满意的EQA成绩,该次活动的得分为0。

5. 对于不是由于未参加而造成的不满意的EQA成绩,实验室必须进行适当的培训及采取纠正措施。必须采取纠正措施和有文件化的记录。实验室对文件记录必须保存2年以上。

6. 对同一分析项目,连续2次活动或连续3次中的2次活动未能达到满意的成绩则称为不成功的EQA成绩(细菌学专业除外)。

7. 所有评价的项目连续2次活动或连续3次中的2次活动未能达到满意的成绩则称为不成功的EQA成绩。

四、室间质量评价成绩的评价方式

1. 计划内容和样品检测频率　如有可能,计划应提供每次活动至少5个样品。每年在大概相同的时间间隔内,最好组织3次质评活动。每年计划提供的样品,其浓度应包括临床上相关的值,即患者样品的浓度范围。标本可通过邮寄方式提供或指定人进行现场考核。

2. 实验室分析项目的评价　计划根据下列各项来评价实验室结果的准确度。

(1) 为了确定定量测定项目实验室结果的准确度,计划必须将每一分析项目实验室结果与10个或更多仲裁实验室90%一致或所有参加实验室90%一致性得出的结果进行比较。定量测定项目每一样品的得分由下列(2)~(6)项来确定。

(2) 对于定量的分析项目,计划必须通过结果偏离靶值的程度来确定每一分析项目的结果。对每一结果确定了靶值后,通过使用基于偏离靶值的百分偏差的固定准则或标准差的个数来确定结果的适当性,即:

$$\text{偏差}(\%)=\frac{\text{测定结果}-\text{靶值}}{\text{靶值}}\times 100\%$$

每一检测项目的室间质量评价准则见表11-2。

$$Z=\frac{\text{测定结果}-\text{组均值}}{\text{组标准差}}$$

(3) 定性的试验项目的可接受的性能准则是阳性或阴性。

(4) 对于细菌学则考虑是否正确的鉴定和是否正确的药敏结果。

(5) 对每一次 EQA 调查，针对某一项目的得分计算公式为：

$$\frac{\text{该项目的可接受结果数}}{\text{该项目的总测定样本数}} \times 100\%$$

(6) 而对评价的所有项目，其得分计算公式为：

$$\frac{\text{全部项目可接受结果总数}}{\text{全部项目总的测定样本数}} \times 100\%$$

第四节　通过室间质量评价提高临床检验质量水平

实验室偶尔会有不及格的 EQA 结果。不及格的室间质评成绩往往可以揭示出实验室在标本处理、分析和报告过程中的不当。应充分地研究每一不及格的结果来最大限度地提供纠正问题。不论何时，实验室应尽可能地利用从不及格结果调查中获得的信息来预防在将来出现类似的问题。因此，实验室应将 EQA 融入其质量改进计划中。

即使当 EQA 结果是可接受的，实验室应监测它们结果的趋势，也有可能提示质量存在问题。例如，当分析物的所有结果在平均值的一侧时，或几次 EQA 活动的结果的不精密度增加。这种情况下应及时采取措施以预防将来的结果不及格或患者标本的检测的不准确。

一、程序文件和记录

EQA 标本的制备和 EQA 结果的报告比患者标本需要更多的手工处理。因此，制定室间质量评价的样品的处理和制备的操作程序能最大限度地使操作标准化，减少技术或书写误差的可能性。要有室间质量评价的样品接受、保存、样品的复溶（包括在检测前允许最低的时间间隔）、样品分析和结果报告等的记录。应有书面的程序规定报告格式，包括书写准确的验证。重要的是实验室应保留发送给 EQA 组织者所有文件的复印件。

二、室间质量评价的报告形式和内容

室间质量评价的报告形式和内容由于实验的目的和分析物的不同而异。理想情况下，EQA 内容应与实验室其他质量指标相一致。EQA 的报告形式和内容可以是图形或表格形式，其依赖于详细期望的水平。重要的是形式和内容要能识别质量变化趋势及显示对质量体系的影响 / 过程的改变。

1. EQA 报告形式和内容的组成　由 3 部分组成：①实际测定结果；②靶值；③评价范围或允许误差。

2. 靶值的类型　有三种不同类型的靶值：①相同方法组（peer group）平均值；②其他组平均值或所有结果的平均值；③外部来源导出的值（例如，参考实验室公议值或决定性 / 参考方法）。

3. 评价范围的类型　有四种类型的评价范围：①固定范围（例如：± 4mmol/L）；②固定百分数（例如：± 10% 的靶值）；③以上两者的结合（例如：± 0.33mol/L 或 ± 10% 靶值，取较大的值）；④范围基于组标准差（S）（例如：± 2S）。

三、研究不及格室间质评结果的程序

实验室应系统地评价检测过程的每一方面。实验室应有识别、解释和纠正已发现任何

问题所需步骤的书面程序。

1. 收集和审核数据 应审核所有的文件(包括仪器打印结果、工作单和以电子形式储存的有关数据)。审核测试标本结果以及抄写结果之间的是否一致。调查应包括:①书写误差的检查;②质控记录、校准状况及仪器性能的检查;③当可能时,重新分析原来样品和计算结果。如果没有保留原样品,实验室可向 EQA 组织者申请额外的相同批号的质控物(如果 EQA 组织者有此物品提供时);④评价该分析物实验室的历史检测性能。

2. 问题分类 不及格结果可分为如下几种类型:①书写误差;②方法学问题;③技术问题;④室间质评样品的问题;⑤室间质评评价的问题;⑥经调查后无法解释的问题。

(1) 书写误差

1) 结果没有正确地从仪器读数窗口抄写到报告单上(如:标本的结果以相反的顺序抄写)。

2) 在报告单上未正确显示所用的仪器 / 方法。

3) 报告单位使用错误或小数点位数错误。

(2) 方法学问题

1) 仪器功能性能(如:温度、空白读数、压力)未达到要求或执行不当,或结果不在可接受范围之内。

2) 未能定期维护仪器或维护不当。

3) 仪器校准不正确。

4) 校准物或试剂的复溶和保存不恰当,或超出有效期后仍然使用。

5) 仪器未调整好。

6) 仪器数据处理功能有问题。

7) 厂家试剂 / 校准物,或生产厂家参数设置的问题。实验室可能需要与厂家联系来解决此类问题。

8) 标本的携带污染。

9) 自动加样器没有校准到可接受的精密度和准确度。

10) 室间质量评价的样品的测定值接近方法灵敏度低限,结果不精密很难评价。

11) 仪器质量问题控制未能检出:①质控物未在有效期内使用,或保存不当;②在测定室间质量评价的样品时没有检测质控物。

12) 结果不在仪器 / 试剂线性范围内。

13) 仪器管道堵塞。

14) 温浴时间不正确。

15) 对于微生物学:①不适当的培养温度和条件;②计算机数据库系统微生物鉴定软件有缺陷。

(3) 技术问题

1) 室间质量评价的样品复溶不恰当。

2) 室间质量评价的样品复溶后检测耽搁。

3) 在仪器上室间质量评价的样品放置顺序不恰当。

4) 尽管质控结果不及格,仍发出室间质量评价的样品结果。

5) 质控数据虽在可接受限之内,但质控结果已显示出存在问题的趋势。

6) 不适当的质控界限 / 规则。如果可接受的质控范围太宽,结果虽落在可接受的质控

范围内，但室间质量评价的样品的结果会超过 EQA 的及格限。

7）测试温度不正确的，或使用了不正确的试剂 / 稀释液，手工移液 / 稀释操作不准确。

8）形态学误差，可能有：①筛查误差（细胞病理学）；②错误的解释（血液学、临床显微镜学、微生物学、外科病理学、细胞病理学）。

9）第二级样本管标记不正确。

10）免疫血液学，可能有：①血细胞悬液制备不适当；②没有规定反应强度；③未加入正确的试剂。

11）微生物学，可能有：①选择了不适当培养基；②染色不充分；③没有根据病情选择合适的培养、分离和鉴定步骤；④结果并没有反映当前分类学的进行；⑤实验室常规没有进行微生物的试验，仍对室间质量评价的微生物进行检测。

12）分析并没有按实验室书面程序进行。

（4）室间质评物的问题

1）基质效应：有些仪器 / 方法的性能受到 EQA 样品基质的影响。当室间质评计划以所有方法的平均值或决定性 / 参考方法平均值进行评价时，有可能导致不及格的结果；当改用以相同组平均值评价时，如果少数实验室使用特定的仪器 / 方法时，可能被划分在“其他方法组”或“所有方法组”，基质效应有可能就会起作用。这些少数实验室的室间质量评价的结果有可能被认为结果不满意或不及格。

2）室间质量评价的样品均匀性差（分装液体的变异性，混匀不恰当，或冻干品加温复溶不一致）。在这种情况下，参加实验室的结果会有非常高的变异系数。

3）细菌污染或溶血（免疫血液学、血液学室间质量评价的样品）。

4）特定的微生物学室间质量评价的样品的问题：①样品中微生物死亡；②样品没有代表性（如：寄生虫学的粪便样品）。

（5）室间质评评价的问题

1）分组不适当。

2）不适当的靶值：最常见的是来源于参加者公议值的靶值：①室间质量评价的样品的非均匀性；②保留了异常的错误值或离群值（outlier）。EQA 组织者应有程序确保室间质量评价的样品的同一性，及防止异常值进入靶值的计算，如稳健（robust）的统计技术或方法剔除离群值。

3）不适当的评价范围。评价范围不能太窄：如果对于精密的方法使用 ±2S 评价范围，与临床实用性需求相比，可接受的范围就太窄了。

4）EQA 数据输入不当。

（6）经调查后无法解释的问题：经调查后，仍有一部分不及格的 EQA 结果无法解释（有研究报告占全部分的 19.6%~24.1%）。

当排除了所有的可识别的误差时，单个不及格的结果可能是由于随机误差，特别是当重新检测时其结果是可接受的。在这种情况下，不应采取纠正措施，这样的纠正实际上会增加将来出现不及格结果的几率。如果两个或多个结果是不及格的，且两个结果偏向一侧，则更可能的是系统误差（偏倚）。重检的不及格结果分散在平均值的两侧提示实验室方法不够精密。

3. 患者结果评价　实验室应审核来源于不及格 EQA 结果时间内的患者数据，目的是确定是否问题已影响到患者的临床结果。如果是这样的话，应有文件记录相应的追踪

措施。

4. 结论和措施 实验室应作出最大的努力去寻找出现不及格结果的原因，以及其对不及格的EQA结果作出了影响，制定改进实验室质量体系的措施，使问题复发的危险性降到最低，持续不断地提高患者检测结果的质量。

5. 文件化 调查、结论和纠正措施应有完整的文件记录。实验室使用标准化格式记录每一不及格EQA结果的调查。

第五节 实验室间比对

卫生部于2006年2月27日正式颁布的《医疗机构临床实验室管理办法》中第三十条指出："医疗机构临床实验室应当将尚未开展室间质量评价的临床检验项目与其他临床实验室的同类项目进行比对，或者用其他方法验证其结果的可靠性。临床检验项目比对有困难时，医疗机构临床实验室应当对方法学进行评价，包括准确性、精密度、特异性、线性范围、稳定性、抗干扰性、参考区间等，并有质量保证措施。"

实验室间比对(interlaboratory comparison)：按照预先规定的条件，由两个或多个实验室对相同或类似检测物品进行检测的组织、实施和评价。实验室应当制定出进行检验项目实验室间比对的程序，例如，可以将患者的样品送到另一所实验室，以便于获得室间比较的数据。从而可以得到参加EQA所获得的相似信息。

如果比对的是参考方法，那么就能够评估本实验室检验项目的准确性。即使对于特定的试验无法进行室间质量评价或进行准确性评估，实验室间比对仍然能为质量管理提供有益的和补充的信息。

实验室间比对经常使用患者样品，它比EQA中使用的商品性室间质评质控物具有一定的优势：①使用患者样品可以消除或减少基质效应；②因为EQA分析前阶段与患者的测试过程并不相同，因此使用商品性质控物无法评估临床患者测试分析前阶段的各个步骤，包括标本采集、运输以及处理等过程。相反，使用患者样品进行比对能够评估与分析前处理过程相关的各种因素。使用患者样品进行比对时，需要确保患者样品在实验室间运输及存储过程中的稳定性，尽可能减少与临床检测性能不相关的变异。

无法进行EQA的检测项目包括，但不只限于下列的几种情况：①新研究和开发的检测项目；②不常检测的项目；③特定的药物；④与EQA材料问题相关的试验；⑤容器、分析物相互作用相关的试验；⑥需要对于样品进行大量分析前操作的试验；⑦不常见基质/环境中的分析物；⑧微生物组织；⑨地理因素：实验室所在的地区无法提供相关的EQA。

实验室应当确定无法实施EQA的试验，并尽可能地为这些试验制定出进行实验室间比对的程序文件。应当提前确定每一个定量评估程序的可接受范围。如果当前具备充足的质量控制数据时，实验室可以通过内部质控数据建立可接受的范围(例如平均值±2或±3倍标准差)，也可以根据文献的数据建立可接受的范围，即根据生物学差异或临床决策点导出的标准，或根据国外已有的室间质量评价的标准；还应当确定进行比对的频率。每年至少应进行一次。通常情况下，每年可以执行两次检验项目的实验室间比对。实验室应当记录实验室间比对的结果，以便于进行趋势分析。同时还应记录对于不合格结果所采取的校正措施，并至少保存2年。

一般通过实验室间比对很难评价正确性，只有当比对样品的值是根据参考方法或参考

物质标定时，才能够评价正确性（例如偏倚）。每一个实验室自行确定分割样品测试时所寄送的样品/标本数。对于多数分析物而言，每次评估过程中寄送2份样品已经能够满足要求。

实验室间比对采用较多的是分割样品检测计划。典型的分割样品检测计划由包含少量实验室的小组（通常只有两个实验室）提供，分割样品检测计划包括把某种产品或材料的样品分成2份或几份，每个参加实验室检测每种样品中的一份。分割样品检测计划通常只有数量非常有限的实验室参加。此类计划的用途包含识别不良的精密度、系统性偏移和验证纠正措施是否有效。此计划经常需要保留足够的材料，以便由另外的实验室进一步分析以解决不同实验室比对结果出现差异时的原因。

可以每半年执行一次分割样品的比对，每次检测3份患者样品。如果定量项目3份样品中2份样品的结果在规定的范围之内，可认为比对结果是可接受的；定性项目结果必须一致。或者每半年执行一次，每次检测5份临床样品，如果定量项目5份样品中4份样品的结果在规定的范围之内（按EQA得分≥80%），可认为比对结果是可接受的；定性项目5份样品4份以上样品的结果在规定的范围之内（按EQA得分≥80%）。每次3份样品实验室间检验项目结果比对应用实例见表14-1。

表14-1 每次3份样品实验室间检验项目结果比对应用实例

试验项目	日期	比对	分析范围	可接受标准	被比对实验室结果	本实验室结果	偏倚	是否可接受	时间间隔	备注
A项目（mmol/L）	2005年1月15日	分割样品	15~350	20%	32	34.5	7.8%	是		
					171	167	-2.3%	是		
					308	322	4.5%	是		
	2005年10月15日	分割样品	15~350	20%	57	55	-3.5%	是	9个月	
					174	175	0.6%	是		
					364	338	-7.1%	是		
	2006年5月15日	分割样品	15~350	20%	37	35	-5.4%	是	7个月	
					238	175	-26.5%	否		
					371	300	-19.1%	是		

第六节 能力验证计划提供者认可

能力验证是中国合格评定国家认可委员会（CNAS）评定和监督检测、校准、检查等机构技术能力的重要手段之一。它与现场评审构成了CNAS互为补充的两种能力评价技术。能力验证也是CNAS维持国际认可机构相互承认协议（ILAC-MRA和APLAC-MRA）的基础要求之一。同时，对于检测、校准、检查机构等，参加能力验证也是一种有效的外部质量保证活动，是其内部质量控制技术的补充。

如果能够证明能力验证计划的运作符合了CNAS-CL03能力验证计划提供者认可准

则(ILAC G13:2000)的要求,CNAS 及其评审员就能够更好地利用能力验证计划的结果来为认可的过程提供帮助,同时,也可使计划的其他使用者对能力验证计划的运作产生更多的信任。

能力验证计划提供者认可准则为以获得认可或其他承认为目的,在自愿的基础上,欲借助于一套规范化的、符合国际通行的能力验证计划设计和实施要求来证明其能力的能力验证计划提供者提供指导。

能力验证计划提供者认可准则是对能力验证计划提供者的能力进行承认的基础。CNAS 依据本准则要求对提供者的能力(含提供者使用的任何分包方和合作方的能力)进行评价。

能力验证计划提供者认可准则适用于为能力验证目的而开展的实验室间比对,即确定一个实验室对于特定检测或测量的能力,以及监控实验室的持续能力的活动。

《能力验证计划提供者认可准则》等同采用国际实验室认可合作组织(ILAC)发布的指南文件《能力验证计划提供者的能力要求指南》(ILAC-G13 :*Guidelines for the Requirement for the Competence of Providers of Proficiency Testing Schemes*)。对用于能力验证计划中的统计方法和样品制备,CNAS 制定了 CNAS-GL02《能力验证结果的统计处理和能力评价指南》和 CNAS-GL03《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》,供能力验证计划提供者参考。

《能力验证计划提供者认可准则》包括内容如下:

第一部分:总则

1.1 范围

1.2 参考文件

1.3 定义

第二部分:管理体系要求

2.1 质量管理体系

2.2 组织和管理

2.3 文件控制

2.4 要求、投标书或合同的评审

2.5 合作方(分包方)的使用

2.6 服务和供给的采购

2.7 客户的反馈

2.8 不符合活动的控制

2.9 纠正措施

2.10 预防措施

2.11 记录

2.12 内部审核

2.13 管理评审

第三部分:技术要求

3.0 总则

3.1 管理、人员和培训

3.2 合作方(分包方)

3.3 组织和计划设计的保障

3.4 方法或程序的选择
3.5 能力验证计划的实施
3.6 数据分析和能力验证计划结果的说明
3.7 与参加者的沟通
3.8 保密性
3.9 结果的串通和伪造

卫生部临床检验中心组织开展的常规化学、全血细胞计数、临床微生物、临床免疫传染类指标、病毒核酸及糖化血红蛋白等共计39个临床检验项目于2009年3月10日获得中国合格评定国家认可委员会(CNAS)能力验证计划提供者认可(CNAS-CL03：2006,ILAC G13：2000)证书(证书编号:No.CNAS PT0016)。认可项目见表14-2。

表14-2 推荐认可的提供者能力范围及其代码(中文)

序号	产品名称	项目和(或)参数	领域代码	备注
1	全血细胞计数	红细胞计数	0711.01	
		白细胞计数	0711.01	
		血小板计数	0711.01	
		血红蛋白测定	0726.01	
		血细胞比容	0711.26	
2	常规化学	钠	0720.01	
		钾	0720.01	
		氯	0720.01	
		总钙	0720.01	
		总蛋白	0720.02	
		白蛋白	0720.02	
		葡萄糖	0720.01	
		肌酐	0720.01	
		尿素氮	0720.01	
		尿酸	0720.01	
		总胆红素	0720.01	
		总胆固醇	0720.01	
		高密度脂蛋白胆固醇	0720.01	
		低密度脂蛋白胆固醇	0720.01	
		甘油三酯	0720.01	
		谷丙转氨酶	0720.01	
		谷草转氨酶	0720.01	
		肌酸激酶	0720.01	
		转肽酶	0720.01	

续表

序号	产品名称	项目和(或)参数	领域代码	备注
		乳酸脱氢酶	0720.01	
		糖化血红蛋白 A1c	0720.18	
3	临床免疫学	梅毒筛查试验	0708.01	
		乙肝表面抗原试验	0708.01	
		乙肝表面抗体试验	0708.01	
		乙肝 e 抗原试验	0708.01	
		乙肝 e 抗体试验	0708.01	
		乙肝核心抗体试验	0708.01	
		丙肝抗体试验	0708.01	
		乙肝表面抗原确认试验	0708.01	
		丙肝抗体确认试验	0708.01	
4	病毒核酸	HBV DNA	0705.03	
		HCV RNA	0705.03	
5	临床微生物学	尿培养 / 血培养	0703.04	
		需氧菌药敏试验	0703.06	

第七节 基于 Internet 方式的室间质量评价数据处理应用系统

先进的通信技术使得信息系统之间的交流变得更加价廉和更有效。传统上,以表格方式将结果返回给组织者,然后将这些数据手工输入计算机;由于依赖邮政服务,此过程既耗时又缓慢。需专人输入数据,不仅易于出错,并且人工费用昂贵。但是通过计算机之间的通信,特别是 Internet 技术,可改进整个过程。我国已开发了全国临床检验室间质评计划电子数据交换远程系统(www.client.com.cn),并运行了近十年的时间。它具有下列优点:使用标准化的格式,以实验室熟悉的单位表示结果,可与实验室信息系统接口,快速的数据分析,缩短报告时间,以及能进行长期性能评价。

室间质评计划远程通信比手工方法极大地降低了手工操作的耗时;能迅速地收集室间质评结果;截止后统计报告的快速发出;消除了由于数据输入、多步骤的抄写、文档字迹不清楚等引起的错误;由于是实验室自己输入室间质评的数据,所以,显著地降低了实验室管理和人员的成本。电子数据交换系统只需少量的人员,就可提供快速的信息交换,允许室间质评结果直接融入局域信息系统中。而且,使用标准编码,避免技术垄断,意味着此系统只需少量的维护和变更。能更好地保护数据和节约成本。总之,它提高了室间质评计划的效率。

远程通信方式向用户提供极大的灵活性和责任感。实验室完全控制 EQA 试验的所有特征,EQA 结果以实验室最熟悉的单位进行报告。图形和计算过程包括在工具箱中,实验室更易查看室间质评结果,更好地使用自己积累的室间质评数据库。通过软件更新,在将来会进一步地提高系统的特性和优点,其最终目标是向终端用户提供微机化的智能服务,

来帮助实验室能够整体地处理及解释所有质量控制和质量评价的相关信息，并从各种资源获取的知识和帮助。

对于室间质评组织者，使用远程通信方案可大大提高效率，由于无需增加额外人力资源和评价时间，增加室间质评试验数量将不成问题。可更好地开发室间质评结果数据的资源，例如基于不同标准，进行不同试剂盒、仪器、温度等对室间质评结果影响的可接受性的长期追踪。可提供更及时和专业化的服务，达到室间质评的预期目标，也就是说，控制实验室间检验结果的变异。

（王治国）

参 考 文 献

[1] 杨振华．临床实验室质量管理．北京：人民卫生出版社，2003.

[2] 申子瑜．医院管理学——临床实验室管理分册．北京：人民卫生出版社，2003.

[3] 王治国．临床检验质量控制技术．北京：人民卫生出版社，2004.

[4] 王昌富，王治国，李艳．现代临床检验科的建设与管理．武汉：湖北科学技术出版社，2005.

[5] 中国国家标准化管理委员会．中华人民共和国国家标准 GB/T 20470-2006 临床实验室室间质量评价要求．北京：中国标准出版社，2006.

[6] 中华人民共和国卫生部．卫生部关于印发《医疗机构临床实验室管理办法》的通知（卫医发[2006]73号），2006.

第十五章

检验后阶段的质量管理

检验后阶段(post-examination procedures)或分析后期(post-analytical phase)。按ISO 15189:2007《医学实验室质量和能力认可准则》的解释,这阶段的全部过程包括系统性的评审、规范格式和解释、授权发布、结果的报告与传递、检验样品的储存等。

检验后阶段指的是患者标本分析后检验结果的发出直至临床应用这一阶段。这一阶段的质量保证主要有三个方面:

1. 检验结果的正确发出;
2. 咨询服务,即检验结果合理解释及其为临床医师应用的过程;
3. 检验后样品的储存及处理。

这一过程实际上是进行检验的出发点,也是其归宿。从检验工作质量保证的范畴来说:"检验结果的正确发出"是检验工作质量保证的最后一个环节,但从检验医学及服务质量保证来说,必须延伸到"检验结果合理解释及其为临床医师应用"这一环节。从患者就诊开始,临床医师申请检验起,到此可视为第一循环结束。临床医师根据这些检验结果及患者情况会续开其他检验项目进行检测,这样就开始了第二个、第三个……循环。这样区分是因为在疾病不同阶段,检验项目的选择、检验结果的解释和应用是有所不同的,如初诊时主要目的是诊断,确诊后即使同一个检验项目,其目的可能转化为观察病情变化、判断预后或观察疗效。

检验后为了复查,有的样本检验后需储存一段时间,一切不再使用样品的安全处理也是这一阶段要进行的工作。

第一节 对检验系统的评审

检验结果出来后,该批检验结果是否可靠,检验结果可否发出,需要进行判断。必须认识到医学检验的特殊性,例如医学检验与工业生产不同,后者每批产品是否合格的标准是一样的,而且是在产品生产前就制定好的。与之相比,医学检验就有很大不同,首先患者某一成分的含量在检验前是不知道的,要判断检验的结果是否正确地反映了其含量是困难的;其次患者之间测定值又是不相同的,即使抽样复查,也只是反映了其重复性。如何解决这一难题?我们已经知道,绝大部分检验结果是通过检验系统得来的,而我们用于日常检验的检验系统的性能又是得到验证的,其完整性及有效性是得到保证的,那么在日常检验工作中,该检验系统如是正常的、在控制状态下运行的,检测结果应当是可信的、可靠的,因

此检验结果出来后，首先应该对检验系统进行评审，通过对检验系统评审，以判断该批检验结果是否可靠，可否发出。

检验系统评审通常有该专业组组长或由临床实验室负责人授权有经验的检验人员进行。

1. 室内质控进行判断　检验系统评审通常是根据室内质控的情况来加以判定的。即室内质控“在控”时，报告可发出，“失控”时必须寻找原因，结果暂不宜发出。在定量测定中通常用质控图的方法来进行判断。

室内质控按其目的及作用来说，是考察该次检测时，影响质量的诸因素是否在控制条件下，而检验结果是否“合格”，应当有另一个标准。但鉴于检验工作的特殊情况，目前只得采取根据室内质控情况进行判定（关于室内质量控制的有关要求，可参阅本书第十一章和第十二章）。

采用这一方法首先必须认定检验测定值与“真值”的相对偏倚，如在临床允许误差范围内，即认为“合格”，超出临床允许误差范围即认为“不合格”（由于“真值”无法得知，检验系统评审常用室间质评的结果来判断，即用室间质评的“靶值”与测定值计算相对偏倚）。

应用这一方法，还有两个前提：①送检的患者标本的质量是保证的；②所用的质控图是测定过程完全在控制条件下绘制的；其上、下控制界限范围必须小于或等于临床允许误差；测定值呈正态分布，即此质控图应符合“管理用质控图”的要求。

定性检验中有“cut-off”值的，可用其质控品的“信号值”作质控图，如 ELISA 法检测 HBsAg，可用阳性、阴性质控品的 P/N 值或 P/CO 作质控图。但必须注意两点：①除试剂厂方提供的阳性、阴性质控品外，应有一弱阳性质控品；②判断是否“在控”，必须有一个“cut-off 规则”。以 ELISA 法检测 HBsAg 为例，如以 P/N 值≥ 2.1 为判断是否为阳性（或反应性）的界限值，则应有一“2.1”的规则，即阳性或弱阳性质控品的 P/N 值不得小于 2.1，否则将出现假阴性；而阴性质控品的 P/N 值不得大于 2.1，否则将出现假阳性。如用 P/CO ≥ 1.0 作为判断值，则设立一个“1.0”的规则。

总之，在这一类定性检验中有一个原则即“阳性质控品不得测出为阴性结果，而阴性质控品不得测出为阳性结果”。

在半定量测定中，质控品的测定结果与标示值不得相差一个级差；免疫荧光检查时，要有阳性、阴性对照；微生物鉴定与药敏试验，则用标准菌株进行质控等。

2. 特殊结果的复核　上面已指出室内质控判断的基本思路是假定检验过程是在控的，那么该批检验结果应当是可靠的这一基础上的。因此它是总体上的判断，并不能完全代替某一出现异常结果标本或特殊标本的复核或复查，至少有下列情况必须充分注意：

(1) 结果异常偏高或偏低；

(2) 与临床诊断明显不符的结果；

(3) 与以往结果相差悬殊的结果；

(4) 与相关试验结果明显矛盾的结果；

(5) 关系较大的结果（如抗 HIV 阳性、初诊白血病或肿瘤的结果等）。

遇到以上情况时，要进行分析，决定要不要复查并与临床医师联系。遇到危急值结果，在尽快发出检验结果的前提下按同样原则处理。

为了与以往结果及与相关试验结果比较，临床实验室应当建立功能良好的实验室信息系统（LIS）。

第二节 检验结果的审核和发放

一、检验结果的审核

检验结果是临床医师为诊疗目的所需要的检验信息，而检验报告的发出是通过信息传递载体(如纸质的检验结果报告单)来实现的。不论何种形式，发出的检验结果必须保证“完整、正确、有效、及时”。

首先必须建立严格的检验结果的审核制度。

(1) 检验结果发出前，主要操作人员应首先对检查结果进行核查，基本的核查内容有：临床医师所申请的检验项目已全部检验、无漏项；检验结果的填写清楚、正确；有无非常异常的、难以解释的结果；还应核查结果书写有无错误及决定是否需要复查等。核查无误后，签字以示负责。

除主要操作人员核查外，还应有另一有资格的检验人员审核，最好由本工作室负责人审核并签名。审核除上述内容外，还应考虑与临床诊断、与以往结果、与相关试验结果符合情况等，并决定检验结果是否发放。审核者同样应签字以示负责。

(2) 危急值结果、危重患者、疑难患者等的检验结果必须认真复核并建立相应的审核制度。

(3) 特殊项目的检验报告单及一些关系重大的检验报告(如抗 HIV 阳性的报告单，诊断为白血病及恶性肿瘤的报告单，发现罕见病原体的报告单等)需有检验科主任或由检验科主任授权的检验人员复核无误并签名后方可发出。其中诊断性报告应由执业医师出具，乡、民族乡、镇的临床实验室可由执业医师或执业助理医师出具诊断性报告。

二、检验结果的发出

检验结果通常通过以下形式报告给临床医师：

1. 通过检验报告单的形式；

2. 通过院内网络，即通过信息管理系统将结果报告给临床医师。这种形式还在不断发展中，在一些医疗机构中已经成为检验结果发送的主要形式。

不论何种形式，必须保证所报告检验信息除保证其正确外，还必须保证其完整性和及时性。

(一) 检验报告的完整性

临床检验报告内容至少应包括：

1. 实验室名称、患者姓名、性别、年龄、住院病历或者门诊病历号；

2. 检验项目、检验结果和单位、参考范围、异常结果提示；

3. 操作者姓名、审核者姓名、标本接收时间、报告时间；

4. 其他需要报告的内容，如送检标本质量可能影响检验结果时应注明。

其中应提出注意的是：①检验报告应当使用中文书写。如有英文缩写的，应用国际通用的、规范的缩写。②检验报告结果的单位应尽可能采用法定单位。

(二) 检验报告的及时性

1. 平时日常检验的报告(即所谓“平诊的报告”)应有明确报告时间(TAT) 报告时间

是指接收送检标本开始，直至检验结果发出的时间。检验结果报告时间应以帮助医师尽快对患者诊治为原则。有些检验项目不可能当天报告结果（如细菌培养），尽可能有一些临时报告的机制；还有些项目不是每天都进行检验，应与医师进行沟通，如因特殊情况，某些检验结果不能按时发出，也应与申请医师联系，说明情况。

2. 急诊更应有明确的报告时限　争取最短时间内报告，对一些危重患者抢救时，应开设“绿色通道”。无论是平诊或急诊的报告期限应向临床科室及门诊患者公示。

3. 应有危急值（critical value）报告制度　某些检验结果出现异常时，可能危及患者生命，危及患者生命的检验数值称为危急值。遇到这种情况核查无误后，不论平诊还是急诊，都必须迅速向临床医师报告，并将患者姓名、检验结果、报告者、检验结果接收者、报告时间记录在案。

危急值与医学决定水平的关系是：并不是所有检验项目都有危急值，但有医学决定水平；有危急值的检验项目的医学决定水平并不都是危急值，危急值是医学决定水平中的一个，是危及患者生命的检验值。

危急值的具体数值可因年龄及检测系统不同，各医疗机构应根据就诊对象、检测系统由临床实验室与临床科室共同商定。表 15-1 为一般常用危急值的示例。

表 15-1　一般常用危急值示例

项目名称	单位	低值	高值	备注
酸碱度	—	7.25	7.55	动脉血
二氧化碳分压	mmHg	20	—	动脉血
氧分压	mmHg	45	—	动脉血
HCO_3^-	mmol/L	10	40	动脉血
氧饱和度	%	75	—	动脉血
胆红素	mmol/L	—	307.8	血清
血糖	mmol/L	2.2	22.2	血清
淀粉酶	U/L	—	高于参考区间上限 3 倍	血清
血钾	mmol/L	2.8	6.2	血清
血钠	mmol/L	120	160	血清
血钙	mmol/L	1.75	3.50	血清
白细胞	$\times10^9$	2.5	30	静脉血，末梢血
血红蛋白	g/L	50	200	静脉血，末梢血
血小板	$\times10^9$	50	—	静脉血，末梢血
血细胞比容	%	15	60	静脉血，末梢血
凝血酶原时间	秒	—	30	静脉血
APTT	秒	—	70	静脉血
纤维蛋白原	g/L	1	8	血浆
COHb	%	—	50	静脉血

结果报告的方式应与临床医师商定。如哪些检验报告单由临床实验室发送或通过 LIS 报告，哪些检验报告单先电话报告，再补发正式检验报告单等；门诊患者的检验报告单到何处去领取等。

为防止检验报告单的丢失或发错科室，应落实责任，可建立检验报告单发送的签收制度。

4. 保护患者隐私权　隐私权是患者基本权利之一。原则上所有检验结果都属于该患者隐私权的一部分，未得该患者同意，不得公开。因此原则上所有检验结果只发给检验申请者，住院患者的检验结果报告单发送至检验申请科室的护士站或医师站；如用 LIS 发送检验结果，也只发送至检验申请科室；如检验结果上网或通过触摸屏患者自动查询，应有保密措施如设置密码。

门诊患者的检验结果，有些检验结果可立等可取的，如血、尿、便常规检验结果，可由患者本人或其陪同者取走。不能立等可取的检验结果，如某些生化、免疫检测的检验结果报告单的领取，应有取走程序的规定，最好有专门窗口和专人负责此项工作，避免患者自行翻阅和取走，这既保护了患者的隐私，也防止检验结果报告单的取错或丢失。

健康体检者的检验结果报告单也只发送至检验申请的体检单位，其中如查 HBsAg 者，检查结果只交给体检者本人。

对于一些影响重大的检验结果（如抗 HIV 阳性、梅毒反应阳性、查出淋病双球菌、发现高致病微生物等）更应有严格的报告程序。保护患者隐私应有明确规定。

第三节　检验后样品的储存及处理

检验后样品的储存主要目的是为了复查，储存时间的长短根据工作需要及分析物的稳定性而定。表 15-2 为某些分析物的稳定性。

表 15-2　某些分析物的稳定性

分析物	冰箱	低温冰箱	分析物	冰箱	低温冰箱
ALT	7 天	2 天	IgG	3 个月	6 个月
AST	7 天	12 周	IgM	3 个月	6 个月
AMY	7 天	1 年	IgA	3 个月	6 个月
GGT	7 天	数年	AFP	7 天	3 个月
ALB	3 个月	3 个月	FT_3	8 天	3 个月
BUN	7 天	1 年	FT_4	2 周	3 个月
BIL	2 天	7 天	PT	1 天	1 个月
GLU	7 天	1 天	血气	2 小时	不明
CH	7 天	3 个月	凝血因子 V	4 小时	1 个月
TG	7 天	数年	D- 二聚体	4 天	6 个月
CTnT	1 天	3 个月			

通常4~8℃冰箱储存时，一般临床生化、临床免疫检测标本以不超过1周为宜，但抗原、抗体检测标本可较长时间保存，必要时可冰冻保存；激素类检测标本以3天为宜；血细胞检测标本、尿液、脑脊液等体液标本、凝血因子检测标本一般不作保存。

保存的标本应按日期分别保存，有明显标志，不要与未测标本混放。

保存的标本到保存期后应及时处理。鉴于检测标本具有或潜在具有生物性危险因子，因此这些标本及容器、检测过程中所用接触标本的材料皆应按《医疗卫生机构医疗废物管理办法》及《医疗废物管理条例》相关规定处理，并可参阅本书第四章有关内容。

第四节　咨 询 服 务

咨询服务是检验医学内涵所包含的主要内容之一，《医疗机构临床实验室管理办法》第二十条也规定："医疗机构临床实验室应当提供临床检验结果的解释和咨询服务。"所以咨询服务也是检验工作应尽职责之一。

咨询主要来自临床医师或来自患者。咨询的内容主要是检验项目的选择（包括首次检验和应继续作的检验项目）和检验结果的解释等。尽管检验项目的选择及检验结果的解释主要由临床医师进行，但检验人员（特别是检验医师）起着不可忽视的作用。检验医师除接受咨询外，还应主动进行，如向全院医护人员讲解某种检验项目的临床意义，特别是一些新开展的检验项目，并通过查房、会诊对检验结果进行解释及提出临床处理的建议。

关于检验项目的选择，可参阅第八章第二节内容，本节主要讨论"如何解释检验结果"，因检验结果的解释是咨询服务中的核心内容，也是咨询中遇到最多的问题，主要应把握以下几个方面：

一、参考范围

这是解释检验结果是正常还是异常的依据。参考范围过去曾称作正常参考范围或正常范围，但这种称谓不确切，已不再使用，现称参考范围，文献上也有称为生物参考区间或参考区间的。对于参考范围必须注意以下几个问题：

1. 生物属性带来参考值范围的差异　这主要是年龄、性别、民族、居住地域及妊娠等原因引起的差异；

2. 检验方法不同引起的差异　如LDH测定P-L法正常成人参考范围为280~460U/L，而L-P法则为109~245U/L。

目前同一项目，检验方法可能有多种，即使同一种检验方法，由于仪器不同及试剂的来源不同，检验结果并不完全相同。还由于正常人群民族及所处地区、生活习惯等的不同，也造成参考范围的差异，因此各实验室应建立自己的参考范围，简单的引用文献上的、国外的甚至厂商介绍的参考范围，必须十分慎重。

由于参考范围的制定并非一件易事，各实验室至少应作些验证工作，以证明所引用的参考范围是否适合本地区、本实验室。如果同一地区各实验室通过室间评价活动，争取提高检验结果可比性程度，这样使得该地区参考范围的制定就容易得多，所以提高实验室间检验结果的可比性，应是室间质量评价中一个重要内容，也是应该努力争取达到

的目的。

目前还不可能完全做到统一参考范围的情况下，各实验室应将该项目本实验室的参考范围在检验报告单上表明，以便解释检验结果时参考。

3. 注意两类错误问题 目前参考范围的制定多数是根据正态分布的原理，以均值 ±2 个标准差作为参考范围的上、下限；少数有用百分位法制定的，不论用什么方法，参考范围的覆盖范围大都为 95% 的正常人群，因此总是有少数正常人的测定值作为“异常值”来对待（如按正态分布原理以均值 ±2 个标准差作为正常参值上、下限，则有 2.5% 左右的正常人群测定值大于正常参考范围上限，同时有 2.5% 左右的人群测定值小于正常参考范围下限）。而在患者中，又有少数人测定值在参考范围内。前者为第一类错误，即假阳性的错误；后者为第二类错误，即假阴性错误。尽管这两种错误发生的概率较小，属小概率事件，但解释结果时必须注意。由于这两种错误基本上发生在参考范围上、下限附近，因此当测定值接近参考范围上、下限时，不要轻易下正常或有病的判断，最好过一段时间再复查以对比分析。

4. 临界值的问题 在定性测定中，判断阴性、阳性有一个临界值的问题。目前许多定性测定、快速测定的方法（如干化学方法、胶体金免疫层析法等）不同厂家生产的试纸条，其灵敏度并不相同，因此判断阴性、阳性的临界值并不相同，如测定便隐血，用化学方法的试纸条，灵敏度为 0.2mg/L，而胶体金免疫层析的方法可达 5μg/L。而尿干化学测定中，不同仪器，不同试纸条是不同的。如尿蛋白测定“+”检出限低的为 300mg/L，高的为 2500mg/L，而且这些快速的方法与常规的方法，临界值也不相同，如胶体金免疫层析作 HBsAg 测定，其敏感度一般为 2ng/ml，但 ELISA 法测定可达到 0.5ng/ml 甚至更低，在目前对许多试验临界值如何界定尚无统一规定时，解释结果时务必充分注意。

二、敏感度及特异度的问题

了解了参考值范围，就应进一步了解检验结果异常（增高或降低）时的临床意义，即哪些病能引起检验结果增高，哪些病使之降低。这方面的情况很多专著或教科书上都有介绍，可参阅。

这里不得不涉及敏感度及特异度的问题。敏感度及特异度是反映该检验项目临床应用价值的两项重要指标，所谓“敏感度”指的是某病患者该试验阳性的百分率，“特异度”指非该病患者该试验阴性的百分率（注意这里谈的敏感度及特异度，指的是诊断敏感度及诊断特异度，不是方法学评价中的分析敏感度及特异度）。

当前没有一个项目其敏感度及特异度都达到 100% 的，因此存在着一定的假阴性或假阳性。上面讨论了定量测定中的两类错误，在定性测定中同样存在，即使金标准的诊断方法也不例外。如显微镜检查结核杆菌以诊断肺结核，通常当细菌数达到 10^5/ml 时，才可能出现阳性，因此阳性时固然可以确诊，但阴性时不能仅凭一次结果否定，一般应连续检查 3 次或更多次，再作出判断。

一般来说敏感度高的试验阴性时对排除某病有价值，特异度高的试验阳性时对确诊某病有意义。只要有这两个指标，可计算出临床上经常使用的阳性预测值及阴性预测值，根据概率论的原理，可以根据该项试验的“敏感度”及“特异度”，计算出阳性似然比，并根据验前概率推算出验后概率，对临床诊断帮助意义更大 。

三、医学决定性水平问题

医学决定性水平是指临床上必须采取措施时的检测水平，所谓决定性水平是一个阈值，高于或低于该值，应决定对患者采取某种治疗措施。以血糖来说，正常人群参考范围为3.9~6.1mmol/L，如低于3.9mmol/L，或高于6.1mmol/L为血糖结果异常，应引起注意；当空腹血糖≥7.0mmol/L或餐后2小时血糖≥11.0mmol/L时是诊断糖尿病的指标，血糖≤2.5mmol/L时考虑低血糖；如血糖≥22.2mmol/L，就可引起高血糖休克，而血糖≤2.2mmol/L可引起低血糖休克。这里至少有2.2、2.5、3.9、6.1、7.0、11、22.2mmol/L七个阈值，都可看作是决定性水平值，但临床意义并不相同，3.9、6.1mmol/L是参考范围的下限和上限；2.5mmol/L是低血糖的诊断阈值，7.0、11.0mmol/L分别是空腹及餐后2小时诊断糖尿病的阈值；2.2、22.2mmol/L则是危急值。表15-3为14项试验的决定性水平参考值。有许多检验项目除参考范围上、下限外，尚无其他医学决定性水平的值，可将参考范围上、下限作为医学决定性水平，至于要不要采取措施，应结合病情而定。

表15-3　14项试验医学决定性水平

项目	参考范围	决定性水平	临床意义
血糖	3.9~6.1mmol/L	≤2.5mmol/L	低血糖症
		≥7.0mmol/L	考虑糖尿病的可能
		≥11.0mmol/L	高度指示糖尿病
ALT	5~40U/L	≤20U/L	可除外肝细胞损坏
		≥60U/L	进一步检查，清ALT增高的原因
		≥300U/L	急性肝细胞损伤
AST	8~40U/L	≤20U/L	排除引起AST增高的各种疾病
		≥60U/L	进一步检查，清AST增高的原因
		≥300U/L	急性肝细胞损伤
T-BIL	1.7~20.5μmol/L	≥23.9μmol/L	考虑引起BILZ增高的各种原因
		≥42.7μmol/L	出现黄疸
		≥341.9μmol/L	婴幼儿常伴有脑性核黄疸
K	3.7~5.0mmol/L	≤3.0mmol/L	周身麻痹
		≥5.8mmol/L	进一步查清原因
		≥7.5mmol/L	心律失常
Na	138~146mmol/L	≤115mmol/L	患者可神志不清，昏迷或半昏迷
		≤135mmol/L	考虑引起低血钠的原因
Cl	98~109mmol/L	≤90mmol/L	考虑引起血氯过低的原因
		≥112mmol/L	考虑引起血氯过高的原因
Cr	62~133μmol/L	≥141.6μmol/L	进一步作其他肾功能检查，弄清Cr增高的原因

续表

项目	参考范围	决定性水平	临床意义
		≥ 531μmol/L	严重肾功能损伤
BUN	2.9~7.8mmol/L	≤ 2.17mmol/L	体内水分过多或肝功能不全
		≥ 9.4mmol/L	考虑 BUN 增高的各种原因
		≥ 35.7mmol/L	严重肾功能衰竭
CH	< 5.2mmol/L	5.23~5.69mmol/L	边缘升高
		> 5.72mmol/L	增高
TG	< 1.7mmol/L	1.7~2.25mmol/L	边缘升高
		2.25~5.64mmol/L	增高
		≥ 5.65mmol/L	很高
HDL-C	1.16~1.42mmol/L	< 0.91mmol/L	降低
		< 1.03mmol/L	降低,CHD 危险增高
		≥ 1.55mmol/L	为负危险因素
LDL-C	2.7~3.1mmol/L	3.64~4.11mmol/L	边缘升高
		4.13~4.88mmol/L	增高
		≥ 4.91mmol/L	很高
血铅	< 100μg/L(儿童)	100~199μg/L	高铅血症
		200~249μg/L	轻度铅中毒
		250~449μg/L	中度铅中毒
		450μg/L	重度铅中毒
		700μg/L	可伴有铅中毒脑病

如测定值在参考范围上、下限以外,但又处于医学决定性水平之间,应结合临床或重复检查,以作出临床判断,这里除考虑患者生物学变异、试验误差,还要考虑正常人群及患者测定值之间重叠及交叉情况。

四、几个试验联合应用

几个试验联合应用有时又称“组合”,在本书第四章已有讨论,下面讨论常见两种联合应用情况解释时应注意的情况(严格地说“联合应用”及“组合”,其含义是有区别的,“组合”一般指用同一标本在同一专业工作室中所作的各种试验的联合;“联合应用”则不限于此,它的含义应包括不同标本,不同专业/工作室所作的试验,更广泛地说,它还包括其他检查的应用)。

1. 多方面、多途径地进行筛查 如所谓“生化组合”,有的医疗机构称为“大生化”,就包括了肝功、肾功、血脂、血糖等试验,这对较全面了解患者情况是有帮助的,往往用于患者刚入院时或健康体检时。

从多角度、多方位来了解疾病的变化或某一器官的功能状态，而进行几个试验联合应用。如肝功能试验是从酶学变化、胆色素、蛋白质等方面的代谢来了解肝、胆功能某一方面变化来判断患者何种肝、胆功能损伤及严重程度的。

又如乙型肝炎血清标志物（通常称为“两对半”）的测定则来了解乙型肝炎病毒患者是否为携带者、病毒是否仍在复制、患者是否产生免疫力等，对病情作出比较全面的评估。

在诊断急性心肌梗死时，肌钙蛋白 T 或 I 与 CK-MB、CK、MB 的组合则是因为急性心肌梗死时，这些标志物出现异常的时间不同，这样组合有助于急性心肌梗死的早期诊断。

2. 并联试验、串联试验　为对某一疾病提高其诊断的敏感度（并联试验）或提高诊断的特异度（串联试验）。如 r-GT、AFU、AFP 联合应用以提高对原发性肝癌的诊断敏感度。

对这种情况，结果解释时一定要注意是用并联试验方式解释，还是用串联试验方式解释。前者指联合应用的几个试验中有一个试验结果异常即作为异常考虑，这时提高了阳性率（或诊断敏感度），但降低了特异度，因此用并联试验方式解释，阴性对排除某一疾病是有帮助的；串联试验指联合应用几个试验中全部试验结果异常才作为异常考虑，这时阳性率（或诊断敏感度）低，但特异度高，串联试验方式阳性对诊断某种疾病是有价值的。现在有些单位往往只强调某一方面，最常见的是用并联试验方式强调阳性率提高了多少，而忽视了另一面，这是不全面的。

五、其他应注意的问题

1. “窗口期”的问题　在病毒性感染的疾病中比较明显，即使感染了某种病毒，其标志物的检测在一定时间内，可能出现阴性，遇此情况，要注意一下病程，并可采取间隔一定时间后再行复查的办法予以核实。

2. 二次检验结果差异问题　患者检验结果的解释常遇到的另一个问题是二次检验结果差异，即这次检验结果与上次结果有差异时如何判断，特别是一次检测结果为异常，另一次检测结果又为正常时更是这样。在除外标本采集错误或不合格的情况下，主要考虑两种情况：

（1）患者病情确实有了变化。

（2）实验误差引起。因为任何检测，检测结果都会在一定范围内（一个小范围内）波动，测定结果都有一个不确定度。当检测结果在参考范围上限或下限附近时，由于这个“波动”，检测结果有时在参考区间范围内，有时又可能在参考区间范围外，就出现了一次检测结果异常，另一次检测结果又为正常的情况，给患者及医师造成困惑，但这是客观存在又无法避免的。

波动范围取决于检验系统的精密度，在临床实验室，通常可以用室内质控批间的变异系数（CV%）的 2 倍来进行估计（95% 的区间）。如一个谷丙转氨酶（ALT）为 40U/L 的血标本，该实验室 ALT 测定的 CV% 为 5%，则该标本的测定值可能波动于（40 ± 2×40×5%）U/L 之间，即 36~44U/L 之间。遇到这种情况，医师应与临床实验室沟通，作出正确判断。

但有时仅凭二次检查很难区别，可以多次检查后，从检验结果变化趋势可以作出判断。

在定性测定中有“灰区”的概念，患者某被测物浓度在这范围内时，有时检测结果为阳性，有时检测结果又为阴性。遇到这情况，在排除病情变化及标本质量问题外，一定要考虑“灰区”这一情况，这时被测物浓度一般比较低，很可能在该方法“检出限”附近，这时可复

查或采用另一种方法进行验证。

3. 标本质量 解释检验结果时还应考虑采取标本时间及患者状态，特别是当检测结果异常时或检测结果与临床不符时，如输液后立即抽血检查血糖及 K、Na、Cl 等电解质显然是不确当的；又如药物影响，标本质量等情况对检验结果的影响。

六、做好咨询服务

近几年来，尤其是贯彻落实《医疗机构临床实验室管理办法》以来，许多临床实验室已做了不少工作，取得了不少经验，目前看来咨询服务采用的方式有：

1. 参与查房会诊、病例讨论；
2. 为门诊患者设立咨询服务台；
3. 发行《检验通讯》之类的刊物；
4. 定期不定期给临床医护人员讲课；
5. 定期不定期邀请临床医师为实验室人员讲课；
6. 定期不定期召开与临床科室座谈会；
7. 定期不定期互派人员实习；
8. 定期不定期举办读片会；
9. 其他。

七、对检验人员尤其对检验医师的要求

从检验医学的角度来看，检验人员（尤其是检验医师），不仅应关心方法学的研究，熟悉检验方法的原理及保证检验结果正确、可靠的措施和质量管理体系的落实，同时应该了解该检验项目临床意义及在临床诊断、疗效观察及病情预后中的价值，不仅对某一项目的检验结果能作出合理解释，且对若干个检验项目的结果的相互关系及其意义也能作出合理解释。因此对检验人员尤其对检验医师至少有下列要求：

1. 深刻理解《检验医学》的内涵，认识到“咨询服务”是检验医师的重要职责之一，应努力做好；

2. 不仅应学习掌握有关方法学方面的知识和技能，同时应学习和掌握临床有关知识；

3. 通过查房、会诊等途径积累临床经验，同时通过这些途径来为临床进行咨询服务；

4. 要组织全院医护人员学习《检验医学》相关知识的讲座，有条件的话还可以通过出版如《检验通讯》等方式来宣传和介绍检验医学发展的新动态，介绍检验项目的临床应用价值及其意义。

（秦晓光）

参 考 文 献

[1] 中国合格评定国家认可委员会 . ISO 15189 :2007 医学实验室质量和能力认可准则，2007.

[2] 中华人民共和国卫生部 . 医疗机构临床实验室管理办法，2006.

[3] 杨振华 . 临床实验室管理学 . 北京：人民卫生出版社，2003.

[4] 李萍 . 临床实验室管理学 . 北京：高等教育出版社，2006.

[5] 卫生部医政司 . 全国临床检验操作规程 . 3 版 . 南京：东南大学出版社，2006.

[6] 中华人民共和国卫生部 . 医疗废物管理条例，2003.

第十六章

检验项目的临床应用评价

检验医学对医疗保健具有十分重要的作用，检验医学所提供的检验信息包括患者疾病的信息，由此可了解疾病的机制和自然病史，影响医生的诊断、治疗等医疗决策。对于某检验项目，不仅要通过方法学评价了解其技术性能，保证其方法的准确可靠；还需从临床应用价值进行评价，即对该检验项目试验的临床应用效能也就是在临床诊断及治疗决策中所起作用的大小进行评价。

第一节　检验项目临床应用的评价指标

通过诊断性试验的评价指标来评价检验项目或技术的临床应用价值。诊断性试验评价的标准方法是对金标准诊断结果的患者和非患者，采用某种试验方法所测得的阳性和阴性结果，列入如表 16-1 的表格中，再进行各种分析。此表格中的 a 为真阳性数，b 为假阳性数，c 为假阴性数，d 为真阴性数。

（一）四格表的应用及评价指标的计算

1. 四格表的排列　见表 16-1。

表 16-1　四格表的排列

诊断性试验	金标准		合计
	有病	无病	
阳性	真阳性(a)	假阳性(b)	a+b
阴性	假阴性(c)	真阴性(d)	c+b
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

2. 评价指标的计算

(1) 敏感度(sensitivity，SEN)、真阳性率(true positive rate，TPR)：在金标准诊断为“有病”的病例中，某诊断性试验检测为阳性例数的比例。真阳性例数愈多，则敏感度愈高，漏诊病例(漏诊率)愈少，其计算公式为：

$$SEN(TPR)=\frac{a}{a+c}$$

1- 敏感度(1-SEN)又称假阴性率(false negative rate，FNR)，其计算公式为：

$$1\text{-SEN(TPR)}=\frac{c}{a+c}$$

(2) 特异度(specificity,SPE)、真阴性率(true negative rate,TNR):在金标准诊断为"无病"的例数中,某诊断性试验结果为阴性的比例,真阴性例数愈多,则特异度愈高,误诊病例(误诊率)愈少,其计算公式为:

$$\text{SPE}=\frac{d}{b+d}$$

1- 特异度(1-SPE)又称假阳性率(false positive rate,FPR),其计算公式为:

$$1\text{-SPE(FPR)}=\frac{b}{b+d}$$

(3) 阳性似然比(positive likelihood ratio,+LR):在诊断性试验中,真阳性率(TPR)与假阳性率(FPR)的比值即为阳性似然比,可用以描述诊断性试验阳性时,患病与不患病的机会比。若该比值大于 1,则随比值的增大,患病的概率也增大;若其比值小于 1,则患病的概率较小。阳性似然比的计算公式为:

$$+\text{LR}=\frac{\text{TPR}}{\text{FPR}}=\frac{a}{a+c}/\frac{b}{b+d}=\frac{\text{Sen}}{1-\text{Spe}}$$

(4) 阴性似然比(negative likelihood ratio,-LR):在诊断性试验中,假阴性率(FNR)与真阴性率(TNR)的比值即为阴性似然比。可用以描述诊断性试验阴性时,患病与不患病的机会比。其比值愈大,则患病的概率愈小;比值愈小,则患病的概率愈大。阴性似然比的计算公式为:

$$-\text{LR}=\frac{\text{FNR}}{\text{TNP}}=\frac{c}{a+c}/\frac{d}{b+d}=\frac{1-\text{Sen}}{\text{Spe}}$$

(5) 阳性预测值(positive predictive value,+PV):诊断性试验检测的全部阳性例数中,"有病"患者(真阳性)所占的比例。阳性预测值计算公式为:

$$+\text{PV}=\frac{a}{a+b}$$

(6) 阴性预测值(negative predictive value,-PV):经诊断性试验检测的全部阴性的例数中,"无病"者(真阴性)所占的比例。阴性预测值计算公式为:

$$-\text{PV}=\frac{d}{b+d}$$

(7) 诊断效率(准确度):诊断性试验检测为真阳性和真阴性在总检例数中的比例,其计算公式为:

$$\text{ACC}=\frac{a+d}{a+b+c+d}$$

(8) 患病率(prevalence,PREV):经诊断性试验检测的全部病例中,真正"有病"患者所占的比例。在级别不同的医院中,某种疾病的患者集中程度不同,故患病率差别大,从而影响阳性及阴性预测值的结果。

(9) 诊断指数 = 敏感度 + 特异度

(二) 验前概率、验后概率

1. 验前概率(pre-test probability) 指医师根据患者的病史、体征、症状,对患者可能患的疾病作出初步判断,此时验前概率即拟诊率;验前概率有时也用患病率或就诊率来代替。再应用阳性似然比,即可计算出验后概率如诊断概率,这也是似然比比其他指标更有价值之处。

2. 验后概率(post-test probability) 是拟得到的某一事件发生的概率。在用于诊断目的时,验后概率主要为诊断概率,即当某一试验的结果为阳性时,诊断为某病的概率有多少。

验后概率的计算如下：

验后概率 =（敏感度 × 验前概率）/［敏感度 × 验前概率 +（1- 特异度）（1- 验前概率）］。

其中：

验前比（pre-test odds）= 验前概率 /（1- 验前概率）

验后比（post-test odds）= 验前比 × 阳性似然比

验后概率 = 验后比 /（1+ 验后比）

举例：CEA 诊断结肠癌敏感度为 70%，特异度为 90%，某患者被高度怀疑为结肠癌（验前概率为 70%），试计算其验后概率。

阳性似然比 =0.70/（1-0.90）=7.0

验前比 =0.70/（1-0.70）=2.33

验后比 =2.33×7.0=16.31

验后概率 =16.31/（1+16.31）=0.94=94%

即该试验阳性时，诊断为结肠癌的概率为 94%。

此外还可计算漏诊概率，即当该试验阴性时，该病漏诊的概率，其计算公式为：

漏诊概率 =（1- 敏感度）× 验前概率 /［（1- 敏感度）× 验前概率 + 特异度 ×（1- 验前概率）］。

同样举上例，如 CEA 阴性，其漏诊概率 =（1-0.70）×0.7/［（1-0.70）×0.7+0.9×（1-0.7）］=0.4375。即该试验阴性，不要轻易否定结肠癌的诊断，因有 43.75% 的可能性为漏诊，这时应做其他检查以确诊。

（三）对临床应用性能指标的评价

1. 敏感度、特异度是两个最基本的评价指标，如果实验设计正确，检测方法可靠，这两个指标是稳定的，即不因患病率的变化而变化。

诊断指数和诊断效率虽综合了这两个指标，但只要敏感度、特异度之和相等，其结果是相同的，但敏感度、特异度在临床应用上是有区别的，通常敏感度高的试验用于筛查，而特异度高的试验用于确诊，所以根据诊断指数或诊断效率来评价一个试验的优劣是有困难的。

2. 阳性预测值和阴性预测值对临床应用这一试验结果及对检测结果作临床解释时，比较直观，文献上也经常应用，但这两个指标受患病率的影响较大，应用时务必充分注意。

不同人群某病患病率的差异，可致同一检验项目用于不同人群的阳性预测值的差异。例如酸性磷酸酶可用于诊断前列腺癌，其灵敏度为 70%，特异度为 90%。如用此法对健康人群作前列腺癌筛检，结果可能出现大量假阳性。如用于高危人群（男性，75 岁以上）前列腺癌筛检，阳性预测值为 5.6%，即平均每 18 名阳性者中只有 1 名证实患前列腺癌。若将本项诊断试验用来诊断可触及前列腺结节病例时，阳性预测值为 93%，即 93% 阳性患者患前列腺癌。可见患病率对预测值的影响。

3. 似然比是一个敏感度和特异度的综合指标，是一个较好的指标，同时根据概率论的原理，可以计算出验后概率，到目前为止，是评价检验项目临床价值及指导临床应用的较好指标。

第二节　几种试验的联合应用

几种试验联合应用的目的在于提高敏感度或特异度。有两种判断方法，其敏感度、特异度随对结果判断方式不同而异。

1. 并联试验(parallel test) 又称平行试验,只要一种试验是阳性即判断“异常”,并联试验提高了敏感度,降低了特异度。

$$并联试验敏感度 = 敏感度_{甲} + (1 - 敏感度_{甲}) \times 敏感度_{乙}$$

$$并联试验特异度 = 特异度_{甲} \times 特异度_{乙}$$

如有三种试验联合应用时,可分段计算如下:

(1) 先计算甲、乙两种试验并联试验的敏感度(即敏感度$_{(甲+乙)}$);

(2) 再计算三种试验联合应用时的敏感度(即敏感度$_{(甲+乙+丙)}$):

$$敏感度_{(甲+乙+丙)} = 敏感度_{(甲+乙)} + (1 - 敏感度_{(甲+乙)}) \times 敏感度_{丙}$$

(3) 三种试验联合应用时的特异度计算公式:

$$特异度_{(甲+乙+丙)} = 特异度_{甲} \times 特异度_{乙} \times 特异度_{丙}$$

例如甲、乙、丙三种试验的敏感度和特异度如表 16-2,联合试验后的性能计算如下:

表 16-2 三种试验联合应用表

试验名称	敏感度(%)	特异度(%)
CEA(甲)	70	90
CA199(乙)	58	85
CA724(丙)	41	98

如甲、乙两种试验联合时:

$$敏感度_{(甲+乙)} = 0.70 + (1 - 0.70) \times 0.58 = 0.874 = 87.4\%$$

$$特异度_{(甲+乙)} = 0.90 \times 0.95 = 0.855 = 85.5\%$$

甲、乙、丙三种试验联合时:

$$敏感度_{(甲+乙+丙)} = 0.874 + (1 - 0.84) \times 0.41 = 0.926 = 92.6\%$$

$$特异度_{(甲+乙+丙)} = 0.90 \times 0.95 \times 0.98 = 0.838 = 83.8\%$$

2. 串联试验(serial test) 又称序列试验,所有试验皆阳性才判为“异常”。这种联合是提高了特异度,降低了敏感度。

$$敏感度_{(甲+乙)} = 敏感度_{甲} \times 敏感度_{乙}$$

$$特异度_{(甲+乙)} = 特异度_{甲} + (1 - 特异度_{甲}) \times 特异度_{乙}$$

如有三种试验联合应用时:

$$敏感度_{(甲+乙+丙)} = 敏感度_{甲} \times 敏感度_{乙} \times 敏感度_{丙}$$

$$特异度_{(甲+乙+丙)} = 特异度_{(甲+乙)} + (1 - 特异度_{(甲+乙)}) \times 特异度_{丙}$$

仍以表 16-2 为例:

甲、乙两种试验联合时:

$$敏感度_{(甲+乙)} = 0.70 \times 0.58 = 0.406 = 40.6\%$$

$$特异度_{(甲+乙)} = 0.90 + (1 - 0.90) \times 0.95 = 0.995 = 99.5\%$$

甲、乙、丙三种试验联合时:

$$敏感度_{(甲+乙+丙)} = 0.70 \times 0.58 \times 0.41 = 0.238 = 23.8\%$$

$$特异度_{(甲+乙+丙)} = 0.995 + (1 - 0.995) \times 0.98 = 0.9999 = 99.99\%$$

更多种试验联合应用时,其平行试验、序列试验之敏感度可按同理进行计算。

第三节　检验项目临床应用证据的评价原则

评价时应遵循循证医学(evidence-based medicine,EBM)的原则。循证医学是一门以科学根据为基础的临床医学,其本质是发现证据并严格遵循证据指导临床实践以达到最佳的诊疗效果。

循证医学的原则在检验医学中的应用,产生了循证检验医学(evidence-based laboratory medicine,EBLM),循证检验医学就是在大量可靠的临床应用资料和经验的基础上,研究检验项目的临床应用价值,为临床诊断、疗效观察、病情转归提供最有效、最实用、最经济的检验项目及最合理的组合。上述的"临床应用资料和经验"就是循证医学中所说的证据。证据应该是新的、可靠的、有说服力的。这些证据还必须符合评价的要求,否则这些证据是无法采用的。

2000 年 David Sackett 教授曾提出了诊断性试验"证据"的评价原则,结合检验工作实际情况,综合如下,可作为评价指导原则。

(一) 真实性的评价

一项诊断试验具备能正确地鉴别患某病和未患某病的能力,这种反映患病实际情况的程度称作真实性。

1. 被评价的试验和标准诊断法进行盲法对比研究　标准诊断法是指对某疾病诊断最可靠的方法,通常又称"金标准"。只有用标准诊断法才能正确的诊断患者是否患有某病或不患有某病,也只有这样,才能正确评价某一试验的临床价值。

"金标准"通常指的是病原学检查、细胞学检查、活体组织检查、尸检、特殊影像检查、长期随访结果、临床专家共同制定的且被公认的最新的诊断标准等。在检验项目中,有些是"金标准",如上述的病原学、细胞学检查等;有些是诊断标准中的重要组成,如血糖测定对糖尿病的诊断;还有许多项目在辅助诊断方面起重要作用。但就检验方法而言,即使是公认的参考方法,在临床应用评价时,不要简单的都看作为"金标准"。

2. 研究对象的选择恰当　首先是病例组,必须是经标准诊断法明确诊断的,同时应包括各型病例,如早期、中期、晚期病例;治疗前、治疗后的病例;典型及不典型的病例。如选择偏倚,必然产生不正确的结论,如肿瘤标志物的检测,仅选用住院晚期患者,诊断敏感度必定估计偏高。

对照组一定要选经标准诊断法诊断为无该病的患者,但如仅选择健康正常人作对照组,特异度的估计必然偏高,因此应选择无目标疾病的病例,尤其要选与目标疾病易混淆的病例。同时性别、年龄应与病例组相近,这样对该试验的评价才比较客观。按统计学要求,病例组、对照组样本量应在 30 例以上。

3. 避免偏倚　除通过选择可靠的金标准以及严格地选择研究对象外,应在相同的条件下以盲法同步地用被研究、评价的试验方法测试所有研究对象,以避免信息偏倚。此外,在数据处理时亦应注意统计学的正确使用。

4. 参考区间的确定恰当　参考区间如是作者自己确定的,则要考察其正常人群的选择、样本数量的确定、测定方法的可靠性、数据处理等方面是否正确。如是应用文献资料,则应考虑是否适合本地区,有无进行验证。因为参考区间上下限如果确定不合适,必然影响到对测定结果的临床解释,同样使该试验的临床应用评价发生偏倚。

5. 可靠性 是指一项诊断试验在完全相同的条件下，重复使用时获得相同结果的程度。

(二) 临床应用意义的评价

1. 有敏感度、特异度或阳性似然比的计算或提供了运算的数据 敏感度、特异度是临床应用评价的两个基本指标。阳性似然比指的是真阳性与假阳性的比值，即该试验阳性时患该病与不患该病概率的比值，是敏感度、特异度的综合指标，通过它可计算出验后概率。

要注意统计学上的判断不能代替临床应用意义的评价，统计学上有显著性差异甚至有非常显著性差异的试验，敏感度或特异度有时并不理想。

2. 分层似然比的计算 由于不同测定值，其敏感度、特异度是不同的，做受试者工作特征曲线(ROC 曲线)时，必定要做分层统计。

(三) 实用性的评价

实用性的评价包括：①该试验可否推广应用；②患者的验前概率能否合理估算；③验后概率是否对患者处理有帮助。

实用性包括仪器设备、试剂的费用大小、来源、操作难度及效率、效益、效能、副作用、对患者的危险性、患者的依从性等。所以首先要评价该技术是否提高诊断、治疗和预防策略，得到最佳的健康服务的结果。如评价尿微量蛋白分析的作用可早期检测糖尿病肾病，更好地治疗糖尿病和并发症，减少肾功衰的发生。其次考虑经济效益，某实验检查，虽然技术和诊断性能好，具有好的临床效应，但所需费用使患者及政府都难以接受，也降低了其实用性。

第四节 受试者工作特征曲线

受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve，简称 ROC 曲线)，又称相对工作曲线(relative operating characteristic curve)。该分析起源于 20 世纪 50 年代的统计决策理论，目前，在临床诊断性试验中，用于正常范围临界点的正确选择，对临床实验室工作甚为重要。

(一) 分层分析与 ROC 曲线

首先将测定结果分层，计算其敏感度及特异度，一般要求至少有 5 组连续分组的数据(本例为 7 组)，见表 16-3。

表 16-3 甲状腺功能低下与血清 T_4 累积频率分布表

测定值(mmol/L)	患者阳性累计人数及真阳性率(%)	正常人阳性累计人数及假阳性率(%)
≥26	5(18.5)	0(0)
51	14(51.9)	0(0)
77	22(81.5)	7(7.5)
103	27(100)	37(39.8)
129	27(100)	74(79.6)
155	27(100)	89(95.7)
>155	27(100)	93(100)
合计	27(100)	93(100)

然后以真阳性率(敏感度)为纵坐标,假阳性率(1-特异度)为横坐标,将各层结果绘图,连接各点使成曲线,其中离左上角最近的一点,即其临界值。图 16-1 中 77mmol/L 一点离左上角最近,以这一点作为临界值较理想,即该点兼顾了最佳的敏感度和特异度。

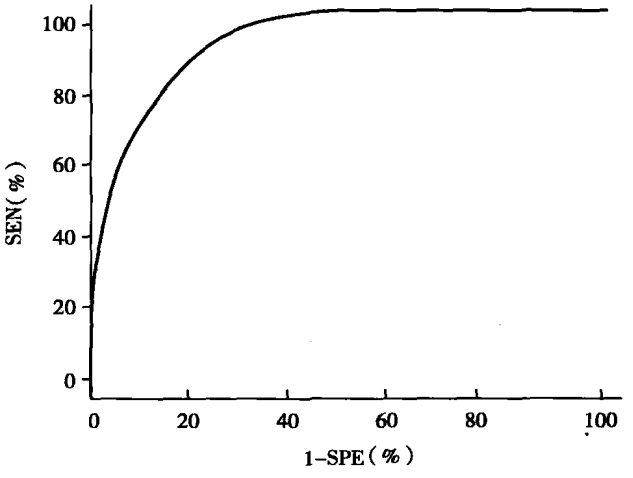


图 16-1　ROC 曲线图

ROC 曲线图还可用来比较两种诊断试验的临床价值,其原则是曲线下覆盖面积越大临床价值越大。图 16-2 中甲法比乙法临床价值要大。

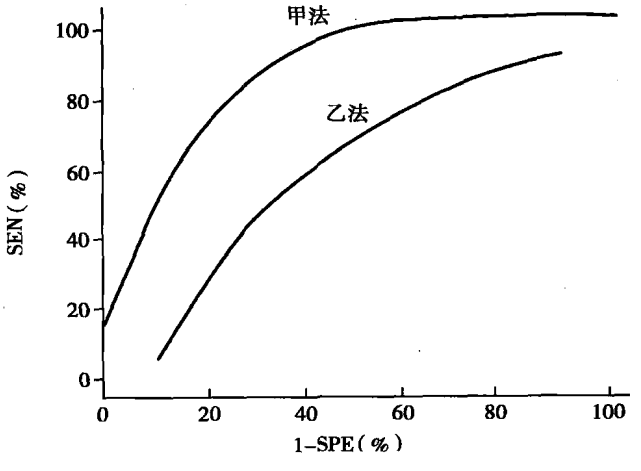


图 16-2　ROC 比较示意图

(二) 分层分析与验后概率

不同的临界值下产生的敏感度及特异度是不同的,因此根据不同临界值可计算出不同的验后概率。表 16-4 就列举出 T_4 不同截断值时的验后概率。可见测定值越低,患甲状腺功能低下的可能性越大。

表 16-4 T_4 不同临界值时诊断甲状腺功能低下的验后概率

测定值(mmol/L)	患者阳性人数及阳性率(%)	正常人阳性人数及阳性率(%)	验后概率(%)
26	5(18.5)	0(0)	100
-51	9(33.3)	0(0)	100
-77	8(29.6)	7(7.6)	79.5
-103	5(18.5)	30(32.2)	36.3
-129	0(0)	37(39.8)	0
-155	0(0)	15(16.1)	0
> 155	0(0)	4(4.3)	0

注:阳性人数及阳性率为实测数,非累积数,验前概率按 50% 计算

检验医学是以向临床提供诊断信息为目的的,因此临床应用评价是对检验项目评价的重要组成部分,在日常工作中,开展新项目时必然遇到这方面的问题,必须学会分析、学会评价。但这是建立在可靠的方法学基础上的。方法学不可靠,谈不上临床应用的评价,所以方法学评价和临床应用价值的评价是一个问题的两个方面,必须很好地全面把握。

(李 萍 秦晓光)

参 考 文 献

[1] 申子瑜 . 医院管理学——临床实验室管理分册 . 北京:人民卫生出版社,2003.

[2] 王吉耀 . 循证医学与临床实践 . 北京:科学出版社,2002.

[3] 秦晓光 . 诊断性试验——验后概率的探讨 . 江西医学检验,2003,21(2):65-67.

[4] Sackett DL.Evidence-based Medicine. 2nd ed.Edinburgh. Churchill Livingstone,2000.

[5] 王家良 . 循证医学 . 北京:人民卫生出版社,2001.

第十七章

床旁检测的管理

第一节 概 述

床旁检测(POCT:point-of-care testing 或 point of care in vitro diagnostic testing)领域是目前检验医学中具有革命性的飞速发展的领域之一,POCT 的产品也是当今检验医学市场中发展最为迅猛的一部分。

目前,POCT 产品在我们国家除了已经广泛应用的血糖检测外,已经扩展到优生优育、病毒性肝炎、感染性疾病、肿瘤标志物、凝血系统、自身免疫病、心肌疾病等全身各个系统的检测。预测在未来的 3~5 年,POCT 的产品要覆盖全部实验室检测领域。

POCT 在我国以前尚无规范的中文名词,大多译为床边体外诊断实验,简称为床边检验。随着免疫反应和分子生物技术的引进,POCT 的使用更为便捷,检测和应用的范围更为广泛,从最初的检测血糖、妊娠监控,扩展到监测血凝状态、心肌损伤、酸碱平衡、感染性疾病和治疗药物浓度监测(TMD)等;使用的场所,从事故现场、家庭,延伸到了病房、门诊、急诊、监护室、手术室甚至海关、社区保健站、私人诊所;应用的领域也已经从临床扩展到食品卫生、环境检测、禁毒、法医。纵观它的诸多特性,最根本的是省去了标本的复杂预处理过程,在采样现场即刻进行分析,快速得到检验结果,所以它不仅是快速而且是现场分析。综合上述观点,结合 POCT 的具体应用,这样定义更为通俗易懂并且更能代表 POCT 的真正含义即:不仅是专业的医护人员,经过简单培训的病人及其家属也能独立完成并能获得有助于临床诊断信息的移动检验系统,因此翻译为"床旁检测"似乎更为符合 POCT 独有的"快"(快速)、"边"(患者身边或床边)、"便"(体积小、携带方便、结果记录方便)、"易"(操作容易)的特点。

第二节 床旁检测管理要求

床旁检测在我国起步较晚,但是发展却相当迅速,因此配套的管理措施还不够完善。主要体现在组织管理、质量控制等方面存在着大量的问题和不足之处。

一、组织管理

(一) 床旁检测系统在我国的组织管理

我国的医疗器械统一由国家食品药品监督管理局进行注册管理,医疗机构内使用的床旁检测设备属于医疗器械,因此也属管理范畴之中。2006 年,卫生部颁发了《临床实验室管

理办法》,对于床旁检测的管理尚未制定统一的标准。为了加强对床旁检测的管理,2005年10月,在中国医院协会临床检验管理专业委员会的组织协调下,建立了我国的床旁检测管理分委员会筹备会。2006年7月19日在北京正式成立了"中国医院协会临床检验管理专业委员会床旁检测分委员会",委员会集中了全国实验诊断领域的专家、临床专家和学者以及POCT生产和销售厂家的代表,并初步拟定了"床旁检测检查的checklist"、《床旁检测临床应用指南》、《床旁检测管理办法(草案)》等相关文件。

同时,分委员会还充分利用各专业网站、专业杂志的继续教育专栏、举办培训班、临床专家研讨会等形式宣传、普及床旁检测的相关知识。2009年委员会经过改选,增加了临床方面的专家(包括心血管、急诊、ICU、内分泌、护理等),并于2010年5月举办了"首届全国床旁检测管理者资格研讨会",会议邀请英国、台湾省、香港特别行政区以及国内众多临床专家,共同对床旁检测的管理进行深入的探讨,取得了许多宝贵的共识与经验,为进一步的管理奠定了基础。同时,为了配合本次会议,还在军医出版社出版了《床旁检测临床应用手册》,作为下一步的培训教材。

床旁检测管理分委员会拟订的《床旁检测管理办法(草案)》中也明确要求:

1. 二级以上医院及医疗机构应成立床旁检测管理的专门机构,由主管领导和医务处牵头,护理、临床实验室等相关人员参与。

2. 床旁检测管理机构指派一名具有中级以上或相当专业技术职称,并在实验医学方面经过正规培训的部门主任,监督床旁检测程序是否与国家、地区的有关规则及制度相符合。

3. 床旁检测管理机构可以聘请有经验的医生或具有高级职称的检验医师(技师)担任顾问,负责协调床旁检测管理机构和临床之间的沟通,并负责解释检验结果。

4. 床旁检测操作人员包括经培训的医生、护士、实验技术人员。

5. 床旁检测管理机构主任可以任命一个具有全面的实验室技术知识,并有2年以上综合实验室工作经验的床旁检测协调员,协助床旁检测部门主任、各主管及检验人员的工作。较小规模单位的床旁检测主任及床旁检测协调员可以由一人担任。

具体要求及职责如下:

(1) 选择能够满足临床需要的检验方法,确保病人检测结果的有效性及床旁检测结果的标准化;

(2) 确定床旁检测方法及检验程序,确定每项床旁检测程序及系统的准确性和可测范围以及与传统方法的相关性;

(3) 建立床旁检测质量控制程序;

(4) 定期组织举办床旁检测相关理论培训,保障检测人员掌握需要的专业知识;

(5) 确立每项检验分析的可接受范围,确保检验结果不失控;

(6) 熟悉仪器性能,确保操作人员具有及时排除故障的能力;

(7) 定期进行工作人员操作技能培训,确保每个检测人员均按照实验规程操作,并能及时准确地发出报告,二级及以下医院和临床实验室可以不成立床旁检测管理机构,但必须要指派专门的负责人来进行管理。

(二) 床旁检测在美国的组织管理

美国POCT是由认证/授权机构、POCT委员会、POCT协调员共同来组织管理的,同时由FDA监管。

1. 认证/授权机构 全美由医疗机构评审联合委员会(JCAHO)对POCT认可;并与医

疗保险和医(疗补)助(方案)服务中心(CMS)提出 POCT 的政策,各种规定程序及其格式,同时也要得到美国病理学家学会(CAP)对 POCT 认可,并参与规章的定义和鉴定指导方针的制定。

2. 美国的各州、市和单位都有 POCT 委员会　其成员组成包括医疗、护理服务、实验室、呼吸护理与行政部门。委员会必须决定 POCT 何时何地实施,应提供何种检测,监督与管理怎样进行;必须有以下权力:制定并执行政策,分派不同责任,提出建议与决定,解决问题,提供管理支持,提供建议与信息,在同事之间与部门之间"架桥"等。POCT 委员会有两个目的:避免检查的不足之处,实施总的质量规则,包括质量的持续提高,以保证 POCT 的成功。

3. POCT 协调员　主要作用就是保证整个单位的实验室检测结果应有统一的质量及明确的含义;保证平时没有短期共同目标的不同部门(如中心实验室、护士、医生等)之间"架桥",即达成妥协;保证决策过程代表所有方面的利益。

4. FDA 监管　在 1976 年,美国国会通过了有关食品、药品和化妆品法关于医疗设备的修正案,从此 FDA 开始了对医疗设备仪器的监管。医疗设备定义包含了设计用于疾病诊断或相关疾病情况的仪器,体外诊断设备(IVDs)也属于此范畴,因此 POCT 也在这项新修正案的监管之列。

二、人员培训

(一) 国内床旁检测相关人员培训的要求

床旁检测管理分委员会拟订的《床旁检测管理办法(草案)》中明确地提出了参与床旁检测操作的人员要严格按照培训要求进行培训,方可进行操作。床旁检测工作顺利开展主要依赖于对非实验室的检测人员培训的程度。人员培训应由床旁检测管理机构统一安排,要规范化、常规化,应有检查和监督机制。培训内容有:

1. 开展床旁检测的目的、意义、局限性;床旁检测试剂的选用、相关操作程序;质量保证、报告分析等相关知识。

2. 学习《床旁检测管理方法》。

3. 检验中可能出现的干扰因素,包括临床原因、饮食、药物等的影响。

4. 标本收集的注意事项。

5. 医院内报告结果的程序(原始结果、记录、复核、正式报告等)。

6. 质量保证措施(包括日常室内质量控制和比对的方法及要求)、误差产生的原因及纠正措施。

7. 仪器校准、保养和故障排除方法。

8. 学习《病原微生物实验室生物安全管理条例》,防止传染病交叉污染的要点和实施措施。

9. 医用垃圾处理办法。培训完成后经书面和技术操作考核、评估,符合要求后,才可以被正式认可、授权参加床旁检测工作。床旁检测的操作人员宜相对固定专人。

(二) 美国床旁检测相关人员培训的要求

按照美国法规,开设任一个 POCT 点都毫无例外地要接受政府有关部门的评审,从规章制度、人员培训认可证书、使用仪器的认可,有检验科进行检验的所有制度。质量保证、质量控制措施,具体记录,乃至和检验科的协调等一应俱全。在获准后,在规定期限内开展准许的 POCT 项目,并且必须参加政府指定的室间调查评价。随时接受政府有关部门的质量

评估，不合格者将被取消开展的资格。

三、质量管理

（一）国内床旁检测质量管理的要求

我国目前非常重视床旁检测的质量管理，尤其是针对医疗机构内使用的床旁检测仪器和试剂具有明确的规定。在《床旁检测管理办法（草案）》中明确提出床旁检测要有质量管理体系，由医疗、护理、临床实验室三方人员共同参与，应建立质量管理制度（包括室内质控和室间质量评价），检测人员培训制度。室内质量控制是保证检验结果准确性的有效措施。

1. 质控物要尽可能的与生物标本相似，并与检测标本一起分析，不能进行特殊处理。

2. 每台仪器都须有自己的质量控制记录以及质量保证记录。生产厂商提供的仪器的性能规格（如：精密度、准确度、可报告线性范围、灵敏度等），由床旁检测管理机构予以验证，将验证过程记录成文作为使用仪器的依据。在完成第一台仪器验证后，须进行对其他同类型仪器的评估，可用有限的病人样品或质控物同第一台仪器作比较，简化验证步骤。

3. 为了便于质量管理，同一医疗机构内同一床旁检测项目应使用同一个厂家的仪器和试剂。

开展床旁检测的医疗机构应参加卫生部、省、直辖市、自治区的室间质量评价。

每个床旁检测项目均应建立临床比对系统。二级以上医院、独立实验室、医学体检中心可以独立进行。二级以下医院和社区卫生所定期与二级以上医院、独立实验室、医学体检中心进行比对，比对每半年至少进行 1 次，每次至少 5 个样本（样本的浓度应覆盖不同医学决定水平）。

建立、健全床旁检测管理文件和操作文件，包括对患者采样前的饮食、用药状况、标本采取、仪器操作、仪器校准、仪器维护、结果分析、结果报告，都要做出具体的要求。

每个床旁检测项目应根据情况建立项目验证记录，试剂、设备、校准品准入记录，样品检测原始记录，室内质控记录，临床比对记录，室间质量评价记录，仪器使用维护、校准记录，与质量有关的抱怨及处理意见记录，所有记录和资料至少保存 2 年。

（二）美国床旁检测质量管理的要求

在美国，全面质量管理（total quality management，TQM）规则硬性规定，卫生保健提供者应同时注意对 POCT 十分重要的三个不同的“质量”方面——顾客需要、本单位目标及检测过程的有效性。

POCT 的总目标是促进卫生保健。将总的质量规则整合入 POCT 过程，意味着授权并要求专业人员注意满足顾客的真正需求。作为 TQM 步骤的一部分，每一个机构都必须设计其自己的 POCT 持续质量提高计划。这包括设立质量指标，始终监控操作数据，始终对可提高操作水平的方法保持敏感。这一持续性质量促进的理念已被整合入所有授权机构的标准之中。

四、其他

对于床旁检测的生物安全、结果解释、报告格式等都具有相应的规定和要求，例如：报告单上明确提示本结果为“床旁检测”方式所测定的结果；另外，对于标本的采集、耗材的使用、仪器的选购都应建立明确的标准、规定和要求。

相信在我国相关部门的指导下、在广大医务工作者的共同努力下，我国的床旁检测事业一定会越来越规范，在疾病的诊治、预防、监测中发挥更大的作用。

（康熙雄）

第十八章

病理科管理

第一节　病理科在医院中的地位和作用

病理学是医学科学中的基础学科之一，它是基础医学与临床医学之间的桥梁。

病理科是我国医院主要科室之一，直接为临床服务，主要职责为对人体切取的组织和细胞等进行观察，以确定疾病的类型，为临床决定治疗方案，确定手术范围提供依据，从而提高临床诊断及处理水平。

在医院科研工作中，实验动物的形态学观察是实验教学中一个重要的可以重复对比的组成部分。在临床病例分析、个案报告、经验体会等文献中，没有确定的病理诊断作依据的文章是没有价值的。

国外临床病理科包括我们国内的临床病理科和检验科，临床病理科的主任由具有学位的病理学家担任。

第二节　病理科工作范围

一、医疗方面

1. 临床各科送检的活检，手术标本及冰冻诊断。
2. 脱落细胞学检查。
3. 尸体解剖。
4. 参加院内疑难病例会诊及死亡病例讨论。
5. 院外切片会诊。
6. 法医委托会诊。

二、教学方面

1. 病理专题报告。
2. 临床课中有关病理部分的讲课。
3. 召开临床病理讨论会。
4. 培训本院各科年轻医师、研究生、外院进修的医技人员。
5. 提供教学需用的大体标本，照片，幻灯片等。

6. 储备材料供做手术前练习。

三、科研方面

1. 本院病理资料的统计分析。
2. 临床科研课题及研究生课题中有关病理及动物实验观察。
3. 保存记录玻璃片，蜡块资料，编写病理诊断索引。

第三节 送检标本注意事项及估价

一、送检活体组织检查的规定

1. 凡在本院手术切除、钳取、穿刺的标本均应送病理科检查。

2. 标本采取时要避免机械性夹挤、手指揉捏，尽快加固定液后送检，不能在空气中暴露过久。

3. 固定液采用 10% 甲醛溶液，不能用酒精，生理盐水代替，亦不能放入冰箱保存。瓶口宜大以避免将标本强行塞入，标本上可以覆盖棉花，但不能用纱布覆盖，固定液量以能将标本完全盖过为宜。

4. 送检单项目应填写无误，手术所见，标本来源，左右位置，及术中诊断意见尤应填写清楚。

5. 病理报告可在接到标本后 3 天发出，但遇到个别情况即将后延。如：标本需脱钙处理，再切片；需重切复染，加作免疫组化，特殊染色等；需保留标本作教学科研资料；需请专家会诊时。

6. 临床医师对诊断有不同意见，应在接到正式报告后及时提出，如非教学科研需要，标本将在报告发出 1 个月后处理。

二、送检冰冻切片规定

1. 冰冻切片应在手术前一天通知病理科。
2. 冰冻标本必须新鲜立即送检。
3. 送检单应与冰冻标本同时送到病理科，并注明手术所见取材部位及手术诊断。
4. 碎渣、液体、坏死物、脂肪、骨及钙化组织均不适应冰冻。
5. 冰冻结果以电话或对讲机口头通知术者。

活检结果可以作为临床诊断确诊依据。冰冻切片可以作决定手术范围参考，但正式确定诊断仍以石蜡切片为准。

三、送检脱落细胞学检查规定

1. 脱落细胞学检查主要包括痰、尿液、胸腔积液、乳头溢液以及肿物穿刺、宫颈及阴道涂片等。

2. 必须使用病理科送检单，不能用检验科化验条代替。有关标本来源，临床诊断及重要的检查均应填写清楚。

3. 送检脱落细胞标本，总的原则是标本采取后尽快送到病理科，容器应清洁无污物，不

能加固定液，放入冰箱或久置过夜均不适应检查。

4. 痰应为晨起洗漱后第二口痰，不可将唾液鼻涕混入，血痰例外。胸腔积液和腹水抽取后送检 500ml 为宜。尿液也应为刚排出者，不能放置过久，并注明是否导尿。乳头溢液、胃冲洗液及食管拉网一般由临床医师或细胞学室涂片送检。肿物穿刺物少许液体可以涂片送检，如有小块组织可加 10% 甲醛溶液固定后，送作活体检查。

5. 涂片检查可在 3 日内发报告

脱落细胞学不能显示病变组织结构，只能确定细胞的良恶性，必须进一步活检确诊，单独细胞学诊断不能作为手术依据。

四、送检尸体解剖的规定

1. 凡在本院死亡病例，均应尽力争取尸体解剖，不能争取全部时亦可争取部分解剖。

2. 尸体必须由家属或单位负责人同意（病理科备有专用同意尸检单），病人遗嘱或家属自愿捐献遗体时，必须澄清是做尸体解剖或只是为送大学生实习捐献遗体，如为后者必须由医务部门向相关单位联系，并非病理科工作范围。

3. 尸检申请单必须填写清楚，尤其是主要疾病及死亡前病情变化，有无特殊要求等。

4. 尸检日期由病理科决定，但应争取与尸检医师取得联系，要求临场观察，提供临床资料以期澄清疑问，这样双方均可提高水平相互促进。

5. 死因不明的急诊病例，或有他杀被害者，可能出现法律纠纷时，应由家属报请公安部门由法医解剖，病理科可协助。

6. 尸检时本院医务人员及学员均可参观提问，但非正式结果不应向外界随意传告。

7. 正式报告可于 1 个月内发出，确定诊断以此为准。家属或机关负责人提问，统一由负责临床医师解答，谈话内容应事先与病理科联系，取得一致意见。

五、有关送检实验动物的规定

1. 本科接受各临床科室或研究生送检的实验动物形态学观察，凡未经病理科主任同意私自找病理科技术员联系制片、涂片，对其质量结论后果概不负责。

2. 必须由执行科研计划的医师介绍研究内容、预期时间、要求病理科协助目的，再由科主任指派病理科主治医师及主管技师负责保证完成。

3. 有关处死动物，取材方法，特殊要求及污物处理均需双方预先商定，切片制成后尽快进行镜下描写，讨论，可代照相和制作幻灯片。

4. 病理结果起重要作用，或描写讨论比例较大的论文，在上报或公开发表前必须经病理科同意，有关署名、获奖问题事前应解决。病理科在此方面不是主导，只处在协助地位。

实验动物的病理观察，对病理科日常工作来说并非轻而易举，因为：

(1) 实验动物品种纯系要求严格，解剖组织学与人并不相同，病理学家必须具有此方面知识。

(2) 实验动物脏器进行脱水浸蜡时间不能与人体活检共用一套程序。

(3) 实验动物常为一脏器大量成批送检，切片制成后很少只作常规 HE 染色，病理科必须由专人查对，并预作重切特染准备工作。

(4) 用的是病理科器材、试剂及技术力量，但没有用科研经费作为劳务补偿。看来科研处，研究生导师及病理科领导之间协调合作，还应进一步加强。

第四节 病理报告的规范用语

1. 病理报告书写应字迹清楚、规范，需经认真核实无误后再签名。

2. 按照最新国际通用的病理分类命名的中文全称书写。

3. 不使用简称（如将恶性黑色素瘤报告为恶黑）或英文缩写（如将系统性红斑狼疮报告为 SLE）。

4. 对新发现或罕见病例以及人名命名的疾病，应注明原文写法或文献出处。

5. 对诊断起决定性的特殊技术，如免疫组织化学、超微结构等结果，可简要注明。可以提出建议进一步检查，但不能涉及治疗。请专家会诊应注明。

6. 不能肯定诊断可用“考虑”、“疑为”、“不能排除”。缺少典型特异性病变但不能否定临床诊断时，可用“符合”，请结合临床。淋巴结转移以分数表示，分母为总检查数，分子为淋巴结转移（m/n）数，（0）为无转移。

7. 病理报告是诊断性报告，不必描述与诊断无关的形态结构。

8. 如以前曾在本院或外院作过有关的病理检查，应注明对比检查结果。

第五节 病理科质量评估标准

病理科虽然只是一个辅助科室，但在医教研方面却是一个不可缺少的关键部门。对于一个医院的整体水平、声誉和业绩都具有一定影响。

21 世纪国际的经济竞争和技术革命的挑战，人才资源的开发利用，各年龄阶段的衔接，是各级领导必须重视的首要问题。因此，医院领导除检查病理科业务成绩之外，还应重视其管理水平。

鉴于目前评比标准尚有不够完善之处，我们建议分五个部分检查，即：诊断水平、技术水平、教学水平、科研水平及管理水平。基本按照三级甲等医院标准规定的内容加以修订增补。

一、诊断水平

可以反映病理科日常工作的基本情况。我们认为，与其每月收集上报统计数字，不如亲自检查登记表册和记录。

1. 活体组织检查

（1）本年度平均每月收到标本件数与各科送检的百分比。

（2）收到标本至发出报告时间及延迟原因的分析。

（3）冰冻切片诊断与石蜡切片的符合率（95%），送来标本到电话报告时间能否在半小时左右，能够冰冻切片、染色以及独立发报告的人数及职称。

（4）特殊标本取材、描写和决定保留标本照相，负责指导的人数及职称。

（5）误诊、漏诊、丢失、错号、漏切、漏描写的原因分析和处理方法记录。

（6）住院医师独立发报告的年限及考核标准。

（7）外院送检查的标本件数与收费规定。

（8）每月需请外院专家会诊件数，病名分析。

（9）具有诊断法定传染病能力的人数及职称。

2. 细胞学检查

(1) 本年度平均每月收到标本件数和来源分类。

(2) 与切片对照符合率及与临床诊断符合率。

(3) 穿刺细胞学检查项目、件数及操作者;手术切片与临床诊断对照符合率。

(4) 专职负责细胞学诊断的人数及职称。

3. 尸体解剖检查

(1) 本年度月尸检例数,占当月全院死亡总数的百分比;各科送检数占该科死亡总数的百分比及病种分析。近2年来的比较。

(2) 本院尸检例数上不去的原因分析,要求达到15%是否太高,病理科方面的原因及解决建议。

(3) 临床通知至尸检时间;尸检至发出报告时间;发出报告至召开临床病理讨论的时间;以及未能召开的原因。

(4) 能独立尸检的医师人数、年限及考核标准;能协助尸检技术人员的年限及考核标准。能否与观看尸检的临床医师展开讨论。

(5) 有无随时照相或录像设备,需保留的教学或科研标本是否已及时制成、存档并已使用。特殊病例是否已与临床协作总结成文。

(6) 本年度科主任亲自主刀、现场指导、复查标本切片及改正报告的尸检例数。

(7) 解决医疗纠纷事件水平的自我评估。

二、技术水平

技术员担负的工作占科内总工作量的比例以及对病理科质量的影响。

1. 由谁负责技术室领导工作,权限范围,专业工作的时间及职称。

2. 技术室(包括登记收发、切片制作、常规及特殊染色、免疫组化、细胞穿刺、尸检、标本、资料、库房等)总的要求应做到:整洁有序;消毒完善;维修及时;勤俭节约;资料完整;不出差错;禁烟防火;绝不因技术室原因而延误发报告。

3. 切片质量优良率达到85%的标准即:

(1) 组织完整、薄厚均匀、平铺无折、无刀痕。

(2) 着色对比鲜明、背景清晰、透明度好。

(3) 封胶不溢,无气泡。

(4) 标签无误,字迹清楚。

(5) 能开展特殊染色的种类名称,能否立即应用或需请购试药再行配制。

(6) 免疫组化染色能开展的项目、质量及可靠程度,占每月常规诊断的百分比。

(7) 是否已将超微结构列入诊断方法中,本年度例数;医技人员中已掌握取材、送检、操作程序及描写诊断的人数与职称。

(8) 能制作大体标本、黑白或彩色照片、显微镜照相、幻灯片及录像的人数与职称。

(9) 将新技术、新方法、闭路电视和电脑操作,实际应用于具体病例或科研协作中的人数与职称。

三、教学水平

衡量医院病理科教学水平,应有别于基础医学院病理系教学要求。重点应是明确概念、

诊断依据，并能结合临床联系实际。

1. 病理学讲授安排

(1) 能为医科大学、护士学校、卫生学校学生讲授病理课的人数、职称、内容、学时、效果。

(2) 能为研究生开高级病理课的人数、职称、题目、效果。

(3) 应邀外出讲课的人数、职称、题目、地点、机构名称。

2. 开展临床病理讨论

(1) 年召开次数与之共同召开的科室与内容：病理部分主讲人的职称及效果；科主任参加次数及总结性发言的记录本，总结文章的底稿等。

(2) 未能及时召开的原因分析，病理方面的责任及解决方法。

(3) 本年度参加疑难病例、死亡讨论及医疗纠纷会议次数。

3. 积累教学资料

(1) 病理诊断索引和相应切片。

(2) 尸检记录、大体标本、照片或幻灯片。

(3) 国内、国外专业论文及内部交流资料。

4. 医技业务水平提高计划

(1) 本科医技人员各年龄段业务提高总设想。

(2) 每人的具体计划内容、落实程度、指导与检查的负责人。本科的中心任务与个人兴趣特长相结合的情况，可以实例说明。

(3) 本科定期业务学习次数、题目、主持人、参加人员、约请基层和挂钩医院参加的次数、人数及单位名称。

(4) 临床轮转、外语培训、仪器操作、专业定向的安排。

(5) 外出参加学术会议或培训班的规定。

5. 对来科进修者的安排

(1) 近5年来接受外院进修以及人员数目、来源、双方满意程度、回去以后信息交流情况。

(2) 接受本院临床各科室医技人员及研究生来科短期研修的人数、计划与辅导安排。

四、科研水平

病理科只有长期不断开展科研工作，方能提高自己的业务水平。而临床科室的科研工作，无论是结合临床或实验室研究，也必须有病理科的参与协作。

1. 正在进行的科研工作

(1) 科研选题：独立进行的理论性实验研究；与临床结合实验室工作的研究；总结病理诊断经验的研究和进展情况。

(2) 病理方面的主要负责人、助手、职称及承担比例。

(3) 经费来源和在该项研究中的使用情况。

(4) 有关成果分享、署名前后、经济效益、专利或版权等有关协定或法律约束力。

2. 已毕业或正在培养的硕士、博士研究生人数，研究方向、进展情况、导师职称、代培或联合培养、毕业后流向。

3. 近5年来发表论文统计

(1) 本科与临床科室或外院协作发表的论文或专著题目、期刊名称、出版社名称、卷页与年份、中文或外文。

(2) 论文内容分析:实验性研究、病例分析、个案报告、文献综述、经验介绍、技术交流、临床病理讨论、译文等。在国外或国内期刊发表篇数,收录在会议论文汇编或内部交流资料中篇数。

(3) 年内已发表、待发表、已送出、待完成的论文篇数、题目和期刊名称。

五、管理水平

科主任既是行政领导,又是学科带头人。因此,除要检查其业务能力外,还要考核其管理水平,即工作能力应成为检查评比重点。

1. 本科各层次人员数目与编制人数比较,并逐一分析其最后学历、毕业后原在何处工作、性质、时间、调来原因;在本科工作年限、表现与其技术职称及职责范围是否相称;外语水平;是否曾到国外访问进修或短期参观开会。

2. 医院下发的规章制度、通知、文件、是否齐全;是否做到人人均知并自觉遵守;科主任会议及早会内容是否及时传达;有无工作日志。

3. 科主任每月用在诊断、教学、科研、行政事务、外出开会等各项工作的时间,约占百分比。主任外出是否安排代理人,允许代行解决的权限范围。

4. 对梯队长远规划的设想:为保证后继有人,不至于断档所采取的措施办法,对自己干部的业务能力、思想状况、家庭影响、群众关系等是否有充分了解;如拟向科领导方面培养时,尤其要对其是否责任心强、乐于助人、工作细致、知识面广、业务外语有一定水平,在本科工作时间不少于3年,以及有无出国定居倾向等,要认真考虑。

5. 本科经济效益奖金分配比例及群众满意程度。

6. 对考勤考绩、清洁卫生、防火防盗、库房保管、奖金分配以及易燃易爆、剧毒药品管理等有无专人负责,可与相应有关人员会谈,了解其负责程度及工作上有无困难。

7. 库房有无积压及待处理物资,对大型进口贵重仪器长期未能开箱使用原因分析:型号不对、机型设计过时、试剂未到、零配件不全或不会组装,房屋不够或人员等培训,谁应负主要责任。

上述诊断水平、技术水平、教学水平及科研水平,可采取事先填表,实际考查,同时征求本院其他医技及临床科室意见综合得出。管理水平的评价除采取以上措施外,还应请科主任回答以下问题:

(1) 本科优势和劣势是什么,学科建设处于国内和国际的什么水平。

(2) 本科可进行国际学术交流的人数,与国外学者联系情况;科内已到国外进修、学习人员的情况。如何体现重视跨世纪青年学术带头人培养,如何创造为青年人才脱颖而出的环境和条件。

(3) 当前世界上病理领域的新技术、新进展是什么,本科工作设想。

(4) 如何提高科研能力和水平。

第六节 标本取材的标准化

病理最终诊断的可靠性取决于从采取标本到发出报告的整个过程,任何一个环节的失误都可能导致错误的诊断,病理切片的制作过程需要经过十几道程序。因此责任心和技术能力是很重要的,病理描述取材虽然简单但在诊断中却有重要意义。已发表的专著和文章

对标本的大体观察及镜下形态描述涉及较多，但对标本的取材规范化提及很少。我们在会诊病例中经常见到取材不规范的现象，如软组织肿瘤切片不见切缘标记，乳腺、直肠切片等到不见基底标记等，特别是一些规模较小的病理科，取材少，常影响到最后诊断。例如甲状腺肿瘤特别是腺瘤或滤泡性癌的切片找不到包膜，以及肿瘤与正常交界处这样的切片对于诊断会造成很大的困扰。我们知道对甲状腺滤泡癌的诊断主要依据肿瘤对包膜及血管的侵犯，所以对于甲状腺直径 5cm 以下孤立性包膜内结节，整个的周边和(或)邻近的甲状腺组织均应取材，且不应少于 4 块，肿块每增加 1cm，多取材一块，对于多结节病变原则上每个结节均应取材，但可根据经验，对可疑处多取。块数不应少于肿物或整个组织的最大径数。目前国内一些医院病理科为了节约开支，取材较少，这样会直接损害患者的利益，影响诊断和治疗，故取材规范化非常重要。

第七节 病理会诊中心的建立与病理诊断中心的设立

成立病理诊断中心应能达到：集中人力、物力，有利于提高设备的档次、利用率及诊断的准确性。中小医院可同时享受高质量的病理诊断，提高临床诊治水平。有利于年轻病理医师的全面培养；高年的医师的专科发展。随着医疗改革的深入，病理收费的合理化，独立的病理诊断中心的成立将会成为必然。它会对提高基层医院的诊治水平起到重要作用。

成立病理会诊中心是提高病理诊断水平、节省资源的有效措施。会诊中心应能帮助临床医生早日确定诊断，使患者得到正确治疗。在较小地区成立跨医院的病理会诊中心能起到集中优秀人才，共同启发、学习、提高的作用。但如在一些医院较多而又分属不同系统领导的地区(例如北京)，目前只能自愿结合形成小片松散的会诊中心。会诊中心可能也有一些不足之处如：

1. 专家一起会诊受到时间限制，而且会诊多数属于疑难或良恶难辨病例，讨论费时，难免延长正式报告发放时间。

2. 会诊中心仍需挂靠病理系统或某一医院的病理科，不可避免地涉及特殊病例的报告，文章署名以及会诊费用的经济问题。

3. 2001 年 12 月 26 日北京大学已由基础医学院病理学系牵头，组织各教学医院成立病理中心，我们期待尽快开展工作，作出表率。

第八节 病理科在医疗纠纷中的作用

一、尸体解剖

1. 尸体解剖对临床的价值可以概括为“3C”即：确定诊断(confirming)、澄清疑问(clarifying)及校正错误(correcting)。据国外报道，即使在条件较好，水平较高的医院，临床诊断与尸体解剖结果仍有 5%~40% 不符合或 8%~12% 遗漏了主要诊断。尸体解剖对临床工作具有十分重要的价值，例如通过观察臀部脂肪厚度及坐骨神经的位置解决了血液病患者长期肌内注射后药效差的原因和婴幼儿肌内注射的正确部位；在对血液病患者进行尸体解剖时发现 58% 的病例合并真菌感染，为临床提供了采取相应措施的依据；对发生胸骨穿刺事故的病例做尸体解剖时，发现成人第 2 肋间的胸骨绝对厚度不超过 1.1cm；根据尸体

解剖确定了哑门穴针刺的危险性；根据青鱼胆中毒病例尸体解剖的结果为临床提供了抢救的关键是解决肾功能衰竭的依据；通过夹层动脉瘤病例尸体解剖，促使临床发现了更多的Marfan综合征病例。

2. 有的疾病只有通过尸体解剖才能被发现或被确认，如艾滋病、军团病及无反应性结核病等。应该指出，只有根据尸体解剖结果作出的死亡诊断，才对生命统计有意义，卫生部门制定的全国保健方案才能符合实际情况。

3. 尸体解剖可以正确估价新诊断方法、新手术技术及新药使用的疗效。

4. 尸体解剖在科研、教学、法医领域以及在处理医疗事故及纠纷中有着重要作用。

二、尸检在医疗纠纷中可以起的作用以及与法医关系

国务院公布的《医疗事故处理条例》中第二章第十八条和第十九条对尸检已有规定。卫生部及国家中医药管理局共同通知的附件中对医疗事故争议中尸检机构及专业技术人员资格认定办法也有明确详细的规定。两文件均已于2002年9月1日起施行。本节系介绍我们的看法，可供参考。医疗事故与纠纷中难免出现患者死亡事件。在死亡病例讨论中只能根据当事人所说情况，结合死前临床资料各抒己见，此时如有尸体检查资料，对明确诊断，了解病变广泛程度，找出致死原因，明确责任或排除伪证具有极为重要的价值。

在处理医疗事故与纠纷时，尸体解剖是一个重要手段，应列为常规内容。但是，尸体解剖并非万能，它有一定局限性。

首先，在病期短或突然死亡病例，有可能形态上的改变在光镜下尚未能反映出来。因此，虽然作了尸检，但找不出肉眼或镜下可以解释的原因。

其次，尸检时病理变化并非主要疾病的全过程，而是主要疾病、并发症及伴随疾病、治疗影响及死后自溶的综合表现。在鉴别或判断一个病变时与尸检医师的经验水平大有关系。例如死后胰腺自溶出现较早，可误认为出血，胃酸过多时死后出现穿孔。这些现象与临床并无多大关系，但可能引起混乱。又如有的疾病以功能性改变为主，心律失常生前可用心电图确诊，但是否死于心室纤颤却只能估计。心及肾功能衰竭可以有间接的形态改变，而肝功能衰竭只能依靠临床数据，在形态上肝脏病变与肝功能衰竭并不具有特异性联系。

近几年来，多数临床新的疾病均是依靠实验室数据而发现，我们对这些新病在形态学知之甚少，尸检标本又不适于做电镜或生化方面检查。

因此，我们必须理解尸体解剖有一定的局限性，它在解决医疗事故与纠纷中是一个重要手段，但不是唯一手段。

法医的职责是解决居民住户中出现的外伤、中毒或死因不明、怀疑为自杀的病例，在医院中出现的猝死或医疗事故纠纷等。如果家属上告，则可整理临床资料待处理，但时间拖久，尸检将失去准确判断的可能性。

三、承担尸检的病理科应具备的条件

各医院病理科的人力、设备、专业特长各有不同，不能要求任何医院的病理科都承担尸检任务。尤其是在医疗事故或纠纷中，承担尸检、发出报告，在判断是非上起着重要作用。我们认为能承担尸检的病理科应具备下列条件：

1. 病理科医师不但要有扎实的病理基本功，而且还要有一定的基础医学知识和足够的临床经验，通晓并会操作病房护理，基本的放射、检验诊断，并能体会临床医师的实际工作。

对于临床资料要善于分析而又不受其左右，观察问题应当公正客观和实事求是。

2. 病理技术员是尸检的助手，不但需要身体好，还要具有一定的基础医学和检验知识，有坚定的专业思想并安心从事尸检工作。

3. 病理科除必须配备质量好的常规仪器外，还应有照相、录像设备。

4. 病理科医师要有一定的法制观念及法律常识。

第九节 当今病理界研究新动向及医院病理科努力方向

现代病理学仍然是建立在细胞学基础上，以细胞学方法研究疾病发生发展规律，所论述的基本都是细胞和组织的病变，即使超微病理、免疫组化以及原位杂交等技术的应用也并未改变这个基本事实。

但是进入21世纪后越来越多的事实说明任何疾病和病理过程都伴有基因活动异常，许多疾病都是基因损伤及其表达异常的直接后果。

当前病理学家面临的研究和势在必行的工作是观察致病基因对疾病影响的频率和程度，用于疾病的识别和诊断，推测其发展和预后。

这些站在世界前沿的纯理论性研究是医科大学研究所的事，短期内很难能应用到具体的临床患者身上。

（张宏图 郭铃新 杜静华）