

六西格玛质量管理理论在临床肿瘤标志物检测中的应用价值

丁乙 浦晓红 张颂 宛传丹 黄少芝

作者单位: 215501 江苏常熟, 常熟市医学检验所质量管理科

通信作者: 黄少芝, Email: 714484367@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2025.02.005

【摘要】 目的 应用六西格玛(6σ)管理理论评估临床生化实验室肿瘤标志物检测项目的质量控制(质控)性能,指导实验室质量管理持续改进。**方法** 选择临床生化实验室 9 个项目[癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 153(CA153)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 125(CA125)、总前列腺特异性抗原(tPSA)、游离前列腺特异性抗原(fPSA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、铁蛋白(Fer)]的室内质控数据来进行不精密度估算。所有项目均设有两个水平室内质控(低值水平 1 与中值水平 2)。以 2022 年全国肿瘤标志物室内质量评价(EQA)数据作为偏倚计算的来源,使用国家卫生健康委临床检验中心 EQA 标准和基于生物学变异导出的适当标准作为质量规范,计算 9 个肿瘤标志物项目的 σ 值。结合 Westgard 西格玛规则,绘制标准化西格玛性能验证图,评价各项目的分析性能,设计个性化质控策略。对 $\sigma < 6$ 的项目计算质量目标指数(QGI),查找性能不佳的原因,明确质量改进方向。**结果** 肿瘤标志物 tPSA 与 fPSA 的 $\sigma < 3$, 评估为欠佳; $3 \leq \sigma < 4$ 评估为临界项目,包括 AFP、CA153、CYFRA21-1 和 Fer; $4 \leq \sigma < 5$ 评估为良好,为 CA125 项目; $5 \leq \sigma < 6$ 评估为优秀项目,包括 CEA 与 CA199; 无 $\sigma \geq 6$ 的项目; σ 平均值为 3.82。 $0.8 \leq QGI \leq 1.2$ 的肿瘤标志物为 CEA、CYFRA21-1,质量管理过程中侧重改进准确度与精密度。绘制肿瘤标志物的性能验证图,结合 Westgard 规则,得出每种项目的推荐质控方案。肿瘤标志物 CYFRA21-1、Fer 均可采用 1_{3s} 、 2_{2s} 、 R_{4s} 、 4_{1s} ($N=4$, $R=1$ 或 $N=2$, $R=2$) 规则来加强精密度质量管理; 而 σ 值处于临界状态的 AFP 与 CA153 则可采用 1_{3s} 、 2_{2s} 、 R_{4s} 、 4_{1s} 、 8_x ($N=4$, $R=2$ 或 $N=2$, $R=4$) 规则改进。**结论** 6σ 质量管理理论是一种先进的质量管理工具,能够客观评价肿瘤标志物检测项目的性能水平,指导实验室为检测项目设计个性化质控规则并采取多种质量改进措施,有助于持续监控和提高检验质量水平。

【关键词】 六西格玛; 质量管理; 肿瘤标志物

基金项目: 江苏省苏州市“科教强卫”面上项目(MSXM2024055); 江苏省常熟市科技计划医学应用基础研究项目(CY202328)

Application value of 6 sigma quality management theory in clinical tumor marker testing

Ding Yi, Pu Xiaohong, Zhang Song, Wan Chuandan, Huang Shaozhi. Department of Quality Management, Changshu Medicine Examination Institute, Changshu 215501, Jiangsu, China

Corresponding author: Huang Shaozhi, Email: 714484367@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the quality control (QC) performance of tumor marker testing using six sigma (6σ) management theory and guide continuous improvement of laboratory quality management in clinical biochemistry laboratories. **Methods** The internal QC data of 9 projects [carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 153 (CA153), carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 125 (CA125), total prostate-specific antigen (tPSA), free prostate-specific antigen (fPSA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), and ferritin (Fer)] in clinical biochemical laboratories were used to estimate the imprecision estimation. The internal QC included two levels (low level 1 and medium level 2) for all projects. National external quality assessment (EQA) data of tumor markers in 2022 were used as the source of bias calculation. The σ values of 9 tumor markers were calculated using National Center for Clinical Laboratory Medicine EQA standards and biologically derived variation-based criteria. Combined with Westgard Sigma rules, standardized sigma performance verification charts were generated to evaluate analytical performance, design personalized QC strategies, and identify improvement directions. For projects with $\sigma < 6$, quality goal index (QGI) was calculated, the reasons for poor performance were identified and the direction for quality improvement was clarified. **Results** tPSA and fPSA had $\sigma < 3$ (poor performance), AFP, CA153, CYFRA21-1 and Fer fell into $3 \leq \sigma < 4$ range (marginal performance), CA125 achieved $4 \leq \sigma < 5$ (good performance), and CEA and CA199 reached $5 \leq \sigma < 6$ (excellent performance).

No projects achieved $\sigma \geq 6$. The average σ value was 3.82. CEA and CYFRA21-1 had QGI values of 0.8–1.2, requiring improvements in accuracy and precision. Performance validation chart for tumor markers was drawn and combined with Westgard rules, recommended QC plans for each project were derived. CYFRA21-1 and Fer could adopt $1_{3s}, 2_{2s}, R_{4s}, 4_{1s}$ ($N = 4, R = 1$ or $N = 2, R = 2$) rules to enhance precision management, and marginal projects (AFP and CA153) were advised to use $1_{3s}, 2_{2s}, R_{4s}, 4_{1s}, 8_x$ ($N = 4, R = 2$ or $N = 2, R = 4$) rules. **Conclusion** 6σ quality management theory is an advanced quality management tool, which could objectively evaluate the performance level of tumor marker testing items, guide laboratory to design personalized QC rules for the items and take various quality improvement measures, which could help to continuously monitor and improve the quality level of testing.

【Key words】 Six sigma; Quality management; Tumor marker

Fund Program: Suzhou Science and Education Strengthening Health General Project in Jiangsu Province (MSXM2024055); Medical Application Basic Research Project of Changshu Science and Technology Plan in Jiangsu Province (CY202328)

六西格玛 (6σ) 目前在各行业质量管理体系中的应用较为流行,该方法起源于 20 世纪 80 年代美国工业质量管理领域^[1]。 6σ 质量管理标准法最早由摩托罗拉公司应用于产品质量管理策略中, σ 代表统计学中正态分布数据中的标准偏差,其原初思想为每百万件产品中不超过 3 件不合格产品。因此, 6σ 质量管理标准可表述为偏离平均值分布超过 6 个标准偏差 σ 的百分率为 0.000 3%^[2]。根据定义,每 100 个产品或数据项中只有 1 项不合格 (合格率为 99%),但这在千万级大数据背景下意味着每天有 10 万件不合格产品或数据项,仍有较大改进空间。

6σ 质量管理的本质是量化分析检测过程的性能与风险,将不合格率 (缺陷) 转化为 σ 度量水平进行评估^[3]。将 6σ 质量管理引入检验医学质量控制 (质控) 中能很好地帮助实验室持续改进项目检测过程。 6σ 质量管理应用在检验科的室内质控及室间质评活动中均获得了良好的效果。本研究引入 6σ 质量管理方法对本单位 9 个肿瘤标志物检测项目进行质量指标分析,结合 Westgard 西格玛规则绘制标准化性能验证图,计算质量目标指数 (quality goal index, QGI),评价肿瘤标志物项目的检测性能,分析误差存在的原因,为本实验室生化发光法检测质量的不断改进提供参考依据,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 Coulter DXI800 化学发光仪 (美国贝克曼公司), Cobas 8000 化学发光仪 (瑞士罗氏集团), 肿瘤标志物检测试剂与校准品均为厂家配套试剂与定值质控品。室内质控品采用美国伯乐公司供应的两种浓度非定值质控样本进行检测分析,室间质评样本来自江苏省临床检验中心。

1.2 检测项目 对 9 个肿瘤标志物的检测均建立室内质控数据,并参与省级以上室间质量评价 (external

quality assessment, EQA)。检测项目为甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP), 癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA), 糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199), 糖类抗原 125 (carbohydrate antigen 125, CA125), 糖类抗原 153 (carbohydrate antigen 153, CA153), 游离前列腺特异性抗原 (free prostate-specific antigen, fPSA), 总前列腺特异性抗原 (total prostate-specific antigen, tPSA), 细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1), 铁蛋白 (ferritin, Fer)。室内质控采用美国伯乐公司提供的非定值质控品。所有项目室内质控均设两个水平 (低值水平 1 与中值水平 2)。

1.3 数据采集计算与判断标准 通过允许总误差 (allowable total error, TEa)、偏倚值 (Bias) 与变异系数 (coefficient of variation, CV) 计算 σ 值, 公式为: $\sigma = (TEa - Bias) / CV$ 。其中 CV 计算来自 2022 年 1 月 1 日—12 月 31 日常熟市医学检验所生化分析仪上肿瘤标志物检测的室内质控结果 CV, 每个项目的两个浓度水平 CV 合并计算。Bias = (比对仪器某时段室内质控结果均值 - 靶机室内质控结果均值) / 靶机室内质控结果均值。TEa 采用我国卫生行业标准 WS/T403-2012 和江苏省临床检验中心 EQA 评价项目的 TEa。参照文献 [4] 制定评价标准: $\sigma < 2$ 评价为不可接受; $2 \leq \sigma < 3$ 评价为欠佳; $3 \leq \sigma < 4$ 评价为临界; $4 \leq \sigma < 5$ 评价为良好; $5 \leq \sigma < 6$ 评价为优秀; $\sigma \geq 6$ 评价为世界一流。

1.4 σ 性能验证图与 QGI 判断 根据各项目 σ 值, 结合 Westgard 西格玛规则绘制标准化西格玛性能验证图。登录检验医学信息网 EQA 账号, 填入检测数据, 绘制西格玛性能验证图。QGI = Bias / (1.5 × CV)^[5]。QGI < 0.8 表明 CV 值偏大, 该项目的精密度需优化调整; $0.8 \leq QGI \leq 1.2$ 表明精密度与正确度欠佳, 需改进检测过程, 提高正确度与精密度; QGI > 1.2,

Bias 值偏高,则需优化项目正确度。

1.5 室间质评材料与数据 由国家卫生健康委临床检验中心提供的 2022 年全国肿瘤标志物 EQA 冻干粉样本,第 1 批次批号:202211、202212、202213、202214、202215。第 2 批次批号:202221、202222、202223、202224、202225。本实验室按照质控说明在规定时间内复溶、检测,并及时上报至检验医学信息网。计算两批次肿瘤标志物上报结果与相应 EQA 靶值百分差值的平均值,作为 Bias 的估值。

1.6 数据处理方法 各肿瘤标志物室内质控数据由杏和质控软件抓取并实时计算。采用 Excel 软件合并计算各项参数值并验算,得出 σ 值、偏倚 Bias 与 QGI 值。参照行业标准获得总 TEa,参考文献评判标准解读分析,得出结果^[6]。

2 结果

2.1 肿瘤标志物检测性能参数 在 9 个检测项目中, $\sigma < 3$ 的欠佳项目有 tPSA、fPSA; $3 \leq \sigma < 4$ 的临界项目为 AFP、CA153、CYFRA21-1、Fer; $4 \leq \sigma < 5$ 的良好项目为 CA125; $5 \leq \sigma < 6$ 的优秀项目为 CEA、CA199;无 $\sigma \geq 6$ 的项目; σ 平均值为 3.82。见表 1。

表 1 肿瘤标志物项目 6 σ 质量管理性能评价

项目	CV (%)	Bias (%)	TEa (%)	σ 值	性能评价
CEA	3.72	5.37	25.0	5.28	优秀
AFP	6.36	2.58	25.0	3.53	临界
CA153	5.77	5.87	25.0	3.31	临界
CA199	4.04	3.55	25.0	5.31	优秀
CA125	4.54	3.79	25.0	4.67	良好
tPSA	8.64	2.78	25.0	2.57	欠佳
fPSA	8.11	6.57	25.0	2.27	欠佳
CYFRA21-1	5.20	6.58	25.0	3.54	临界
Fer	5.15	5.13	25.0	3.86	临界

注:CEA 为癌胚抗原,AFP 为甲胎蛋白,CA 为糖类抗原,tPSA 为总前列腺特异性抗原,fPSA 为游离前列腺特异性抗原,CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 片段,Fer 为铁蛋白,CV 为变异系数,Bias 为偏倚值,TEa 为允许总误差

2.2 肿瘤标志物 QGI 选择 $\sigma < 6$ 的项目计算 QGI,根据 QGI 数值不同采取不同的优先改进方案。9 项肿瘤标志物中有 7 项的 $QGI < 0.8$,表明这些项目的精密度仍需优化调整; $0.8 \leq QGI \leq 1.2$ 的肿瘤标志物为 CYFRA21-1、CEA,表明需改进检测过程中的正确度与精密度。见表 2。

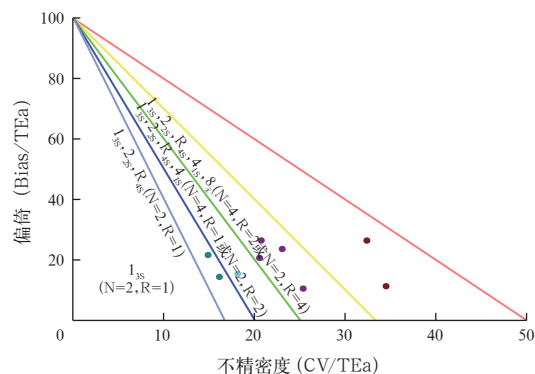
2.3 肿瘤标志物标准化性能验证图 绘制肿瘤标志物的性能验证图,并以此为主要依据制定质控方案。见图 1。根据 σ 水平结合 Westgard 规则,参照文献^[7]的质控规则,每个项目的推荐质控方案见表 3(N 代表质控品数据点数,R 代表两质控品结

果的范围差异,S 代表数据的标准差,数字为质控次数)。CYFRA21-1、Fer 均可采用 1_{3S} 、 2_{2S} 、 R_{4S} 、 4_{1S} ($N=4$, $R=1$ 或 $N=2$, $R=2$) 规则来加强精密度质量管理;而临界状态的 AFP、CA153 则可采用 1_{3S} 、 2_{2S} 、 R_{4S} 、 4_{1S} 、 $8_{\bar{x}}$ ($N=4$, $R=2$ 或 $N=2$, $R=4$) 规则改进;特别是 fPSA、tPSA 均为 6σ 质量管理内效果欠佳的项目,应按最大化程度质控方案来改进性能。

表 2 肿瘤标志物项目 6 σ 质量管理理论的 QGI 值

项目	σ 值	QGI	改进策略
CEA	5.28	0.96	改进准确度、精密度
AFP	3.53	0.27	改进精密度
CA153	3.31	0.68	改进精密度
CA199	5.31	0.59	改进精密度
CA125	4.67	0.56	改进精密度
tPSA	2.57	0.21	改进精密度
fPSA	2.27	0.54	改进精密度
CYFRA21-1	3.54	0.84	改进准确度、精密度
Fer	3.86	0.66	改进精密度

注:QGI 为质量目标指数,CEA 为癌胚抗原,AFP 为甲胎蛋白,CA 为糖类抗原,tPSA 为总前列腺特异性抗原,fPSA 为游离前列腺特异性抗原,CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 片段,Fer 为铁蛋白



注:Bias 为偏倚值,CV 为变异系数,TEa 为以允许总误差

图 1 标准化 σ 性能验证图法选择质量控制规则

表 3 肿瘤标志物检验的质量控制优选方案及改进措施

项目	σ 值	质量控制方案	性能
CEA	5.28	1_{3S} 、 2_{2S} 、 R_{4S} ($N=2$, $R=1$)	准确度、精密度
AFP	3.53	1_{3S} 、 2_{2S} 、 R_{4S} 、 4_{1S} 、 $8_{\bar{x}}$ ($N=4$, $R=2$ 或 $N=2$, $R=4$)	精密度
CA153	3.31	1_{3S} 、 2_{2S} 、 R_{4S} 、 4_{1S} 、 $8_{\bar{x}}$ ($N=4$, $R=2$ 或 $N=2$, $R=4$)	精密度
CA199	5.31	1_{3S} 、 2_{2S} 、 R_{4S} ($N=2$, $R=1$)	精密度
CA125	4.67	1_{3S} 、 2_{2S} 、 R_{4S} 、 4_{1S} ($N=4$, $R=1$ 或 $N=2$, $R=2$)	精密度
tPSA	2.57	最大化程度质控方案	精密度
fPSA	2.27	最大化程度质控方案	精密度
CYFRA21-1	3.54	1_{3S} 、 2_{2S} 、 R_{4S} 、 4_{1S} 、 $8_{\bar{x}}$ ($N=4$, $R=2$ 或 $N=2$, $R=4$)	精密度
Fer	3.86	1_{3S} 、 2_{2S} 、 R_{4S} 、 4_{1S} 、 $8_{\bar{x}}$ ($N=4$, $R=2$ 或 $N=2$, $R=4$)	准确度、精密度

注:CEA 为癌胚抗原,AFP 为甲胎蛋白,CA 为糖类抗原,tPSA 为总前列腺特异性抗原,fPSA 为游离前列腺特异性抗原,CYFRA21-1 为细胞角蛋白 19 片段,Fer 为铁蛋白

3 讨论

精准医疗的发展对检验医学的要求越来越高,特别是在肿瘤检测诊断领域,对肿瘤标志物的定量分析对于临床肿瘤疾病的筛查、诊疗与预后监测具有重大意义^[7]。当前检验医学迅速发展,检测技术逐步走向智能化和全自动化,具有所需样本量低、人为干预少、通量高、速度快等特点^[8-9],这就对质控提出了更高的要求。质控已成为检验学科智能化发展过程中必须严格把关的核心内容^[10],6 σ 质量管理在 2000 年被引入临床检测管理领域,受到行业的高度重视,在全面有效的质量管理过程中能及时提供较合理的质控规则,帮助发现哪些性能指标需持续更新,并指出再完美的质控方案仍有提升的空间。因此在检验质控中应用 6 σ 管理理论能起到持续监测、持续改进的作用。各级临检中心均普遍应用 6 σ 管理理论评估各实验室的质控数据,指导实验室不断完善检验质量^[11-13]。

本研究显示,9 项肿瘤标志物中有 2 项(CEA、CA199)可达到 5 σ 优秀水平,1 项(CA125)达到 4 σ 良好水平,达到临界状态 3~4 σ 的为 AFP、CA153、CYFRA21-1、Fer,欠佳的 2~3 σ 为 tPSA 和 fPSA。本实验室已获得 ISO 15189 医学实验室管理体系认可,只达到 2~3 σ 欠佳水平的 tPSA 和 fPSA 项目也属于室间质评合格项目,但根据 6 σ 管理理念仍有很大的提升空间。根据 Westgard 规则,针对 2~3 σ 欠佳项目,拟建立以最大化程度质控方案规则来提高质量管理水平,不断改进 tPSA 和 fPSA 的检验精密度,在下一个测算区间内将 σ 值提升至 4~5 σ 水平。由此可以看出,与传统质控高标准、高要求的评价体系比较,6 σ 质量管理理论有利于及时发现质量合格但仍有不足的地方,提示工作人员不能满足于现状,质量管理体系是一项需要不断维持并持续改进的工作。

肿瘤标志物化学发光法检测需要在实践中不断总结经验与质控技巧,方可做到持续改进其性能。根据本实验室的实际情况,结合 6 σ 质量管理理论指出的改进方向,拟可在“人-机-料-法-环”几方面对检测精密度与准确度做出改进。人员需加强培训,熟练掌握检测方法的原理与技术,同时需对质控数据的统计和计算具有敏锐的观察力;按需定期维护保养设备并实操验证其稳定性;不同批次试剂是 CV 波动的最主要原因之一,批间比较也可应用 6 σ 质量评价系统进行评估^[14],对于 CV 过大的

新批次试剂可不予采用;本实验室肿瘤标志物检测使用封闭试剂,可采用多种规则质控方案来改进精密度;实验室环境控制是容易被忽视的环节,应建立符合要求的环境温度与湿度管理方案,影响项目检测的应有周期校准环节。

6 σ 质量管理理论是一种先进的质量管理工具,本研究通过该方法为本实验室肿瘤标志物质量管理的持续改进提供了客观和具体的策略,为实验室其他各类检测的质控提供了良好的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 NEVALAINEN D, BERTE L, KRAFT C, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale [J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124 (4): 516-519. DOI: 10.5858/2000-124-0516-ELPOQL.
- 2 王治国. 6 σ 质量标准在临床实验室质量控制的应用(I)[J]. 上海医学检验杂志, 2002, 17 (2): 125-127. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2002.02.024.
- 3 CHARURUKS N. Sigma metrics across the total testing process [J]. Clin Lab Med, 2017, 37(1): 97-117. DOI: 10.1016/j.cll.2016.09.009.
- 4 YANG F, WANG W, LIU Q, et al. The application of Six Sigma to perform quality analyses of plasma proteins [J]. Ann Clin Biochem, 2020, 57 (2): 121-127. DOI: 10.1177/0004563219892023.
- 5 刘晶, 刘旭, 商希鹏, 等. 基于 Westgard 西格玛规则的临床生化项目性能改进方法研究 [J]. 天津医科大学学报, 2021, 27 (5): 533-537. DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2021.05.021.
- 6 邓欢, 童小东, 王琪. 基于 Westgard 西格玛规则的血细胞计数的室内质量控制策略分析 [J]. 实验与检验医学, 2024, 42 (4): 395-398. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2024.04.019.
- 7 高娟, 马梦影, 张亚亚, 等. 西格玛度量值在肿瘤标志物检测质量持续改进中的应用 [J]. 临床检验杂志, 2020, 38 (12): 943-947. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.12.15.
- 8 穆原, 陈红兵. 机器学习助力检验医学发展 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41 (8): 627-630. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.08.013.
- 9 武汉医学会急诊医学分会. 即时检验在急重症的应用管理专家共识(2024)[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36 (9): 897-909. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240612-00507.
- 10 李翔, 肖雪莲, 马健. 临床生化项目应用不同允许总误差评价及西格玛规则进行质量管理探讨 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35 (1): 146-149. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.039.
- 11 胡立新, 宋文琪. 问卷调查和 6 西格玛质量管理方法在血常规检验质量改进中的应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (7): 787-792. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.07.005.
- 12 贾建美, 刘春霞. 室间质评数据计算偏倚和 σ 值的三种方法比较分析 [J]. 实验与检验医学, 2021, 39 (1): 60-64. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2021.01.017.
- 13 杨雪, 居漪, 欧元祝, 等. 上海市检验结果互认定量项目室间质量评价结果分析 [J]. 检验医学, 2022, 37 (12): 1129-1134. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2022.12.006.
- 14 吴雪, 张再勤, 何瑞堂, 等. 六西格玛质量管理在临床生化项目质量评价中的应用 [J]. 医学检验与临床, 2022, 33 (5): 30-33. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2022.05.008.

(收稿日期: 2025-01-15)

(本文编辑: 邵文)