



分析检测中的 质量控制

陈俊水 编著



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

分析检测中的质量控制

编著 陈俊水

编者 朱志秀 费旭东 陈 青
张继东 魏宇锋 顾中怡
蔡 婧 李洪涛



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

图书在版编目(CIP)数据

分析检测中的质量控制/陈俊水编著. —上海:华东理工大学出版社, 2015. 11

ISBN 978-7-5628-4420-4

I. ①分… II. ①陈… III. ①质量检验—研究
IV. ①F273.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 248151 号

分析检测中的质量控制

编 著 / 陈俊水

策划编辑 / 花 巍

责任编辑 / 刘 婧

责任校对 / 金慧娟

封面设计 / 裘幼华

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地 址: 上海市梅陇路 130 号, 200237

电 话: (021)64250306(营销部)

(021)64252344(编辑室)

传 真: (021)64252707

网 址: press.ecust.edu.cn

印 刷 / 江苏凤凰数码印务有限公司

开 本 / 710 mm×1 000 mm 1/16

印 张 / 13.25

字 数 / 256 千字

版 次 / 2015 年 11 月第 1 版

印 次 / 2015 年 11 月第 1 次

书 号 / ISBN 978-7-5628-4420-4

定 价 / 49.00 元

联系我们: 电子邮箱 press@ecust.edu.cn

官方微博 e.weibo.com/ecustpress

天猫旗舰店 <http://hdlgdxcbbs.tmall.com>



前言

化学分析测试中,质量对不同的人员具有不同的含义:对于检测机构的管理者而言,质量意味着风险;对于测试人员而言,质量意味着工作与责任;对于数据使用者而言,质量又意味着产品的品质,影响决策的水平。伴随着对实验室质量工作重要性认识的不断深入,分析工作者对于典型的质量管理与控制手段的认识不断加深,进而提出了分析测试中的黄金法则,如实验室定期参加能力验证计划;使用经过确认的分析方法;依靠有证参考物质进行校准和方法的确认;实施有效的内部质量控制措施;获得 ISO 17025 认可;等等。近年来,中国合格评定国家认可委员会(CNAS)不断吸纳国外实验室先进的管理理念,通过更新文件、增加要求等方式,对国内实验室质量管理不断提出更高的要求。

但当前的实验室质量工作中仍存在一些困难,有些是理论层面的,有些是实践层面的。

理论层面,单以概念来说,化学分析中质量控制工具很多,涉及诸多复杂且交叉的术语,典型的如:验证(verification)、确认(validation)、重复性(repeatability)、再现性(reproducibility)、检出限(detection limit)、定量限(quantification limit)、准确度(accuracy)、正确度(trueness)、偏倚(bias)、测量不确定度(measurement uncertainty)、误差(Error)等。许多术语在使用过程中缺少规范的定义,有时沟通者使用错误的术语;有时用同一个词指代不同的行为或对象;有时,同一行为或对象用不同的术语表示。以我国国家标准体系而言,也存在术语不统一的问题,如 GB/T 6379 中的“再现性”在 GB/T 27411 中称为“复现性”;GB/T 6379 中的“中间精密度”在 GB/T 27411—2012 中被称为“期间精密度”。其他,诸如“确认”与“验证”之辨,更是概念应用中的“重灾区”。因而,在加强实验室规范管理的过程中,迫切需要对术语的统一理解与协调使用,并对相关管理行为背后的基本逻辑具备深刻的理解。

实践层面,往往存在操作与理念的脱节,条款性的要求如何通过实验室操作予以实现,成为实验室管理者面临的一项重要议题。实验室分析操作人员,经常过度依赖统计工具,忽略所在领域的专业特色,忽视对数据结构的分析,也不甚关注各类统计工具的适用性条件,经常使用精细的分析得到错误的结论。

本书结合分析检测实验室工作实际,从质量控制基础理念出发,总结了实验室质量控制过程中常用的技术手段,对于分析实验室质量控制工作的开展具有很强的实用价值。

本书由陈俊水编著,参加编写的有朱志秀、费旭东、陈青、张继东、魏宇锋、顾中怡、蔡婧、李洪涛。

质量控制工作内容浩瀚,工具繁多,无法详尽,本书编者基于实际工作经验选择了5个方面10种工具(本书的5部分10章)进行了介绍,这些内容对于分析检测实验室,特别是化学分析测试实验室,具有很强的指导和实用价值,对于其他领域的检测工作,也具有一定的参考价值。因作者水平所限,不足之处在所难免,欢迎读者批评指正。

目 录

第一部分

第 1 章 分析测试中的变异及其表述	3
1.1 测试误差及其类型	3
1.2 误差的来源——变异	4
1.3 偶发错误	5
1.4 随机变异的描述	6
1.5 变异评估在实验室质量控制中的指导作用	13
1.6 变异的分层分布——汤姆孙模型	15
第 2 章 离群值的统计检验及处理	17
2.1 离群值的产生原因与处理方式	17
2.2 分析实验室中数据的分层结构	18
2.3 离群检验前的预期及数据分布检查	19
2.4 数据组中离群值的统计检验	21
2.5 协同试验数据中离群值的检验	28
2.6 离群值检验方法索引	29
2.7 稳健算法	30

第二部分

第 3 章 比较研究	39
3.1 两组数据间精密度的比较	39
3.2 两组数据间均值的比较	42
3.3 秩和检验法	45
第 4 章 方差分析	47
4.1 方差分析基本流程	47

4.2	方差分析的适用边界	56
4.3	方差分析在相关性研究中的应用	57
4.4	方差分析在变异分析中的应用	58
第5章	回归分析	62
5.1	一元线性回归分析的最小二乘法	62
5.2	一元线性回归分析的稳健拟合	66
5.3	一元线性回归分析的加权拟合	67
5.4	包夹技术	72
5.5	回归分析中的变异	73
5.6	线性拟合的步骤	76
第6章	统计量期望值及其分布估计	78
6.1	经典统计方法计算总体参数及其置信区间	78
6.2	自助法	79

第三部分

第7章	控制图	89
7.1	常规控制图	89
7.2	J图	105
第8章	化学分析测量不确定度评估	109
8.1	测量不确定度	109
8.2	测量不确定度的GUM评估	112
8.3	测量不确定度的整体评估	129
8.4	测量不确定度的应用及评价	136

第四部分

第9章	能力验证	141
9.1	能力验证的组织	141
9.2	能力验证的参与及结果的内部应用	149

第五部分

第10章	关于质量控制措施的理解	155
10.1	以测量不确定度量化表征结果质量	155
10.2	以适用性指标评价测试系统	156
10.3	以方差或标准差模型改善实验室质量	157
10.4	合理选择统计工具	158
10.5	综合利用各种质控工具	159

附录.....	161
附表 1	161
附表 2	163
附表 3	164
附表 4	169
附表 5	174
附表 6	175
附表 7	176
附表 8	177
附表 9	179
附表 10	184
附表 11	184
附表 12	185
附表 13	187
附表 14	195
附表 15	197
附表 16	198
附表 17	199
附表 18	201

第一部分

第1~2章构成了本书的第一部分,即数据中体现出的变异、离群值的检验和处理。

第1章介绍了化学分析测试中经常存在的变异来源,总结了对标准偏差进行计算、估算的方法,重点引入了汤姆孙变异分层模型,该模型对于认识变异的分层排布、质量控制及试验设计具有很好的指导作用。

第2章围绕经常存在的离群值展开,介绍了一维数组及分层数组中离群值的检验方法,离群值检验中发现的离群值既可能是正常变异的极端展示,也可能源于测试中存在的偶发错误,这就要求分析人员不能简单地根据统计检验信号直接采取删除或修改的行动,而应当对离群值的产生原因进行分析,只有确定了原因,才能对离群数据及所在数组进行适当的处理。对于可能存在离群值的数据,也可以采用稳健算法进行处理,降低极端值的影响,从而在不删减结果的基础上完成数据的处理。

第 1 章

分析测试中的变异及其表述

分析测试的目的在于获取被测试对象的最佳估计值。作为科学决策的重要依据,测试结果的可靠性日益受到重视。与生产系统受制于依存关系和因统计波动而复杂化一样,由人员、仪器装置、方法、试剂物料、环境等要素构成的测试系统,其组成要素在正常情况下不可避免会发生变化,导致测试结果在一定范围内呈现随机性变化;而人员操作等方面的失误又会带来偶发错误,使得结果的适用性受到怀疑。本章介绍了分析测试中各种变异的来源及其表示,并利用汤姆孙模型探讨了实验室质量控制的一般注意事项。

1.1 测试误差及其类型

测试系统的变动引起测试结果(x)对真值(μ)的偏离,通常用误差(E)表示。由于真值不可知,根据误差概念式(1-1),误差也不可知。然而,通过仔细研究测试系统的性质,可以近似评估出误差的大小。

$$E = x - \mu \quad (1-1)$$

1.1.1 系统误差与随机误差

根据来源及表现不同,误差常被分为系统误差和随机误差。这两个术语已成为分析测试相关标准及文献中广泛使用的术语。系统误差又叫规律误差,其通常表现是:在一定的测量条件下,对同一个被测量进行多次重复测试时,误差值的大小和符号(正值或负值)均保持不变;或者在条件变化时,误差值的大小或符号按一定规律变化。随机误差则表现为:在实际相同条件下,多次测试同一被测量时,误差的绝对值和符号均无法准确预测,而是呈现出一定的统计分布规律。因而,通常认为系统误差是恒定的,而随机误差则呈现为随机波动。

系统误差通常表现恒定,因此可以利用适当的参照物(如有证参考物质)来评估系统误差,获取测试系统的偏倚(测试期望值对参照值的偏离),并需要对测试结果进行必要的修正。随机误差虽然无法准确预测,但其分布一般符合特定的统计规律,正态分布是最常用的随机误差的分布模型,其分布图形为对称的钟形曲线。对随机误差进行评估可量化、表征测试过程中的变异,从而发现决定性的因素。

系统误差和随机误差字面上的区别非常明显,易于得到区分。但在实际操作中,两者并不像字面上那样容易区分,从不同的尺度上看时,两者会互相转换,因此需要借助于具体的环境对两者进行区分。下面结合实验室间比对研究(ILS)的结果对两者进行说明(图 1-1)。

设从同一批稳定的测试材料中取得均匀性样品送五个不同实验室分别进行检测,每个实验室分别测试五次,结果分布如图 1-1 所示。图中显示各实验室测试结果所处的位置(平均值)和分散程度均不相同。均值之间的差异反映了各实验室测试结果的系统误差,各组数据的分散程度则反映了各实验室内的随机误差。该示例显示,任何一个未经表征的数据都无法确保正确的决策,要支撑决策就必须对测试过程中的系统误差和随机误差进行考察。

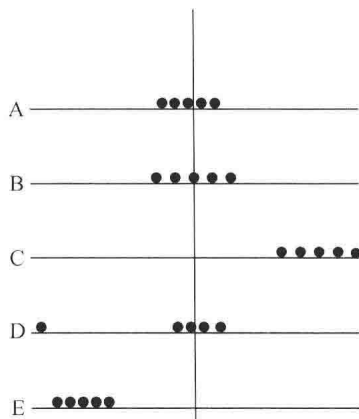


图 1-1 实验室间研究结果分布示意图

1.1.2 测试误差的统计描述

从统计学角度,可利用偏倚(反映系统误差)和精密度(反映随机误差)对结果的误差进行评估。对同一被测对象进行无限次的检测,各次的检测结果分别记为 x_i ,均值记为 $\bar{x}$,若被测对象的真值为 μ (常用有证参考物质的参照值 CRM 代替),则方法的偏倚为 $\bar{x} - \mu$,它反映了系统误差的大小;而单次测试结果的精密度(利用 $x_i - \bar{x}$ 或其变形表示)则反映了随机误差的大小。

1.2 误差的来源——变异

误差往往是根据最终测试结果进行计算进而反映数据质量的,而其产生源头则在于测试系统构成要素状态的变化,为分析误差产生原因,进而提升数据质量,需要对变异的来源进行分解,这些变异通常源于:

- (1) 操作人员;
- (2) 使用的设备、装置;
- (3) 设备的校准;
- (4) 环境(温度、湿度、空气污染等);
- (5) 测量的时间间隔;
- (6) 试剂中的杂质等。

即实验室运行过程中的人、机、料、法、环等要素均会引入变异。一般而言,由不同操作人员在不同设备上进行的测量通常要比在短时间内由同一操作人员使用相同的设备进行测量产生的变异大。

此外,这些因素所引起的变异的大小也与测量方法的具体类型有关。例如,在化学常量分析中,操作人员和时间通常是主要影响因素;在化学微量分析中,设备和环境通常是主要影响因素;而在物理测试中,设备和校准则是常见的主要影响因素。

因果图(亦称鱼骨图)常用于分析测试过程中的变异来源。图 1-2 以高效液相色谱分析为例,用因果图说明了变异的可能来源。

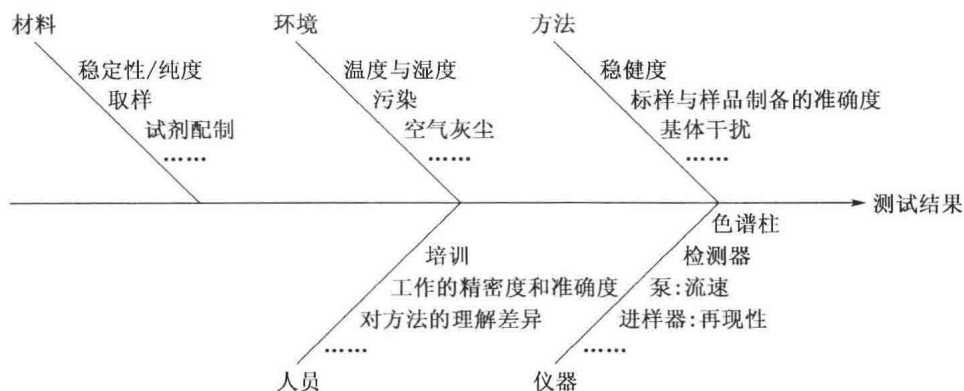


图 1-2 HPLC 分析中变异来源因果图

1.3 偶发错误

测试过程不可避免地会产生随机误差,而测试系统的偏离也可能引起系统误差,除此之外,测试过程也可能存在偶发错误或称过失错误。偶发错误的原因很多,典型的有:

- (1) 操作人员忘记、重复或错误地加入某种试剂或稀释剂;
- (2) 操作人员遗漏或错误地实施某个操作步骤;
- (3) 序列中某个或某几个被测对象不在方法的适用范围之中;

- (4) 份样或溶液受到污染,例如器皿清洗得不干净;
- (5) 某些份样/溶液在操作中不小心造成损失;
- (6) 结果记录错误等。

偶发错误可能会影响一个测试序列中的一个或几个物料,这种错误难以利用常规的质量控制措施检测。实验室在操作中可以有计划地采取以下措施来控制偶发错误:

(1) 平行重复:对同一测试序列中的所有样品以完全随机顺序平行检测,并就对应结果的异常偏离进行检验。

(2) 使用参考物质:在每个测试份样中加入固定量的参考物质,该参考物质可以是方法中的内标物质,参考物质的异常结果可能显示存在偶发错误,该方法能显示出超出方法适用范围的基体效应。

(3) 异常结果:根据以往经验审核结果,根据经验数据确定置信区间(一般取置信度 95%),对于超出该范围的值进行再分析。最后,再根据决策临界值(如重复性限、再现性限等)审核数据,对于接近临界值的样品重新进行测试。

1.4 随机变异的描述

当不存在偏倚时,变异表现为数值在一定范围内的变动,该变动使用精密度予以表示,精密度常用(样本)标准(偏)差和极差进行描述。由于标准差对数据的利用效率更高,因而应用得最为广泛。

1.4.1 总体标准偏差

总体标准偏差(σ)按下式进行计算:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N}} \quad (1-2)$$

式中, μ 表示总体均值(期望值); N 表示重复测试次数,且 $N \rightarrow \infty$ 。

1.4.2 样本标准偏差

通常只能对被测量进行有限次测试,此时可计算得到样本标准差。在给定的测量条件下,对同一被测量 X 进行 n 次测量,得到 n 个观测值 x_i ($i = 1, 2, \dots, n$),采用样本标准偏差计算式为

$$s(x_i) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (1-3)$$

此式又称为贝塞尔公式,式中, $s(x_i)$ 的含义为任意一次观测结果 x_i 的样本标准偏差,样本标准偏差是总体标准偏差的一个估计值。这个估计值随所采用的次数 n 的增加而变得更加可靠。其不可靠的程度(s 的相对不确定度)如表 1-1 所示,或近似表示为 $\frac{1}{\sqrt{2(n-1)}}$ 。

表 1-1 $s(x_i)$ 的不可靠程度(s 的相对不确定度)

n	3	4	7	9	13	51	∞
不可靠百分率/(%)	50	40	30	25	20	10	0

被测量的多次平行、重复测试次数 n 通常不会太大,一般为 2~6。在这种情况下,根据贝塞尔公式计算得到的标准偏差很不可靠,应当乘以安全因子 h (如表 1-2 所示),但这样得到标准差的值往往过大,反而更不可靠。

表 1-2 计算标准偏差时的安全因子表(ν 和 h)

ν	h	ν	h	ν	h
1	7.0	4	1.4	7	1.2
2	2.3	5	1.3	8	1.2
3	1.7	6	1.2	≥ 9	1

1.4.3 合并样本标准偏差

合并样本标准偏差又称组合样本标准偏差,以 s_p 表示。由于受测试次数的限制,直接计算得到的样本标准差的可靠性较低。为提高结果的可靠度,可以通过两个被测量的测量结果计算任意一次测量结果 x_i 的标准差,通过提高测量次数提高计算结果的可靠性,这种通过多个被测量 $X_1, X_2, \dots$ 所得出的 $s(x_i)$ 称为合并样本标准偏差,记为 $s_p(x_i)$ 。

如果 $s_p(x_i)$ 与 X 的大小无关,则 $X_1, X_2, \dots$ 的大小虽有相差,但并无关系,均可用于计算 $s_p(x_i)$; 如果 $s_p(x_i)$ 与 X 的大小有关,则 $X_1, X_2, \dots$ 的大小应较为接近。下面介绍三种利用测试平行结果获得 $s_p(x_i)$ 的计算方式。

1. 利用对同一被测量的双平行试验结果计算

按给定的测试方法,对被测量 X 平行试验两次的结果分别为 x_{i1} 和 x_{i2} , 若有 m 个这样的试验记录,则共包括 $2m$ 个被测量 X 的结果,从每次的记录可各得到一个平行试验的差 $\Delta_i (\Delta_i = x_{i1} - x_{i2}, i = 1, 2, \dots, m)$, 由于各组数据的标

准偏差 $s(x_i)$ 与差值 Δ_i 之间关系可表示为

$$s_i^2 = \frac{\Delta_i^2}{2} \quad (1-4)$$

从而可以根据式(1-5)计算得到合并标准偏差:

$$s_p(x_i) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m s_i^2}{m}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m \Delta_i^2}{2m}} \quad (1-5)$$

案例:表 1-3 为两次测试结果之差计算合并标准差示例为 20 组平行试验的测试结果,可以按式(1-5)计算得到其合并标准差 $s_p(x_i)=0.778$ 。

表 1-3 两次测试结果之差计算合并标准差示例

样品 序号 j	测量结果		差值 Δ_i	Δ_i^2	样品 序号 j	测量结果		差值 Δ_i	Δ_i^2
	x_{i1}	x_{i2}				x_{i1}	x_{i2}		
1	40.08	40.56	-0.48	0.230 4	11	42.24	41.28	0.96	0.921 6
2	38.64	40.56	-1.92	3.686 4	12	42.72	41.52	1.20	1.440 0
3	38.88	38.16	0.72	0.518 4	13	41.52	42.00	-0.48	0.230 4
4	38.16	39.12	-0.96	0.921 6	14	41.28	42.00	-0.72	0.518 4
5	39.84	38.40	1.44	2.073 6	15	42.48	41.04	1.44	2.073 6
6	42.00	42.00	0.00	0.000 0	16	42.48	41.76	0.72	0.518 4
7	42.72	42.24	0.48	0.230 4	17	41.52	40.56	0.96	0.921 6
8	42.48	43.44	-0.96	0.921 6	18	42.72	42.72	0.00	0.000 0
9	42.00	42.48	-0.48	0.230 4	19	42.24	40.80	1.44	2.073 6
10	41.28	40.32	0.96	0.921 6	20	41.52	43.92	-2.40	5.760 0

2. 利用若干个对同一被测量多次平行试验结果计算(分组标准差法)

按给定测试方法,对被测量值 X 开展 m 组测试,每组测 $n_i (i=1, 2, \dots, m)$ 次,各组的样本内方差分别为 s_i^2 ,则可以对各组数据的样本内方差估计值取平均的方式计算合并标准差,相关计算式为

$$s_p(x_i) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m (n_i - 1) s_i^2}{\sum_{i=1}^m (n_i - 1)}} \quad (1-6)$$

当样本量都相等时,式(1-6)可简化为

$$s_p(x_i) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n s_i^2}{m}} \quad (1-7)$$

3. 利用记录中全部的残差平方和

收集按照同一方法对同一或相近被测量进行测试的相关记录,若共收集 m 张记录,每张记录上有 n 次测试的平行结果,此时可不计算 $s_i(x_i)(i=1, 2, \dots, m)$,而直接将每张记录中的平行试验结果与其平均值 $\bar{x}_i(i=1, 2, \dots, m)$ 相减,则得到 $m \cdot n$ 个残差($\vartheta_{ij}=x_{ij}-\bar{x}_i$),按式(1-8)计算合并标准差:

$$s_p(x_i) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \vartheta_{ij}^2}{m(n-1)}} \quad (1-8)$$

案例:表 1-4 中,每个被测量平行观测次数 $n=6$,共 10 张记录, $m=10$ 。可以利用上述 2、3 中的方法计算得到合并样本标准差。

表 1-4 $m(m=10)$ 张均进行 $n(n=6)$ 次测试的结果记录

m	x_i					
1	44.90	44.88	44.83	44.75	44.73	44.78
2	43.28	43.38	43.33	43.28	43.30	43.35
3	43.45	43.38	43.43	43.58	43.50	43.48
4	43.58	43.50	43.48	43.63	43.55	43.60
5	43.58	43.55	43.78	43.73	43.63	43.70
6	43.83	43.88	43.93	44.00	43.90	44.03
7	44.00	44.03	44.15	44.08	44.20	44.15
8	44.35	44.33	44.28	44.20	44.25	44.18
9	44.75	44.68	44.70	44.55	44.50	44.53
10	44.93	44.83	44.90	44.85	44.78	44.75

根据残差平方和方法得到: $s_p(x_i)=0.074$ 。

1.4.4 标准偏差的估计

1.4.3 小节中的方法是利用收集到的所有数据计算样本标准差,该方法对数据的利用率高,推荐作为优选方法使用。而当计算机支撑技术不足的时候,也可以使用部分数据,通过简单的运算对标准差进行估计,典型的就利用极差估计标准差。