

有效分析测量系列丛书

化学分析的 方法确认

于亚东 主编



中国计量出版社

CHINA METROLOGY PUBLISHING HOUSE

有效分析测量系列丛书

化学分析的方法确认

于亚东 主编

中国计量出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

化学分析的方法确认/于亚东主编. —北京: 中国计量出版社, 2009. 12

(有效分析测量系列丛书)

ISBN 978 - 7 - 5026 - 3225 - 0

I. ①化… II. ①于… III. ①化学分析—分析方法 IV. ①O65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 212516 号

内 容 提 要

方法确认是进行化学分析的一项重要要求。本书详细地介绍了什么是方法确认、为什么要进行方法确认、方法何时确认、怎样进行方法确认、已确认的方法如何使用、使用确认数据设计质量控制、如何编制方法确认文件等内容。本书的目的是讨论与方法确认相关的问题, 提高读者对方法确认的内涵、重要性的理解, 并提供一些如何进行方法确认的意见。

本书适合于分析实验室和分析测试工作者及管理参考使用。

中国计量出版社出版

北京和平里西街甲 2 号

邮政编码 100013

电话 (010) 64275360

<http://www.zgjl.com.cn>

北京市密东印刷有限公司印刷

新华书店北京发行所发行

版权所有 不得翻印

*

787 mm × 960 mm 16 开本 印张 4.75 字数 52 千字

2009 年 12 月第 1 版 2009 年 12 月第 1 次印刷

*

印数 1—2 000 定价: 15.00 元

编 委 会

主 编 于亚东

编 委 (按姓氏笔画排序)

王春艳 刘 军 宋小平

杨卓孚 徐学林 徐锐锋

丛 书 序

分析测量是社会、经济和科技活动的技术基础。无论是政府或组织，还是官员或百姓，都需要从分析测量中获得相关信息。为解决特定的问题，人们每天都要进行成千上万的分析测量，用以支持工农业生产、食品安全、医疗卫生、环境保护、能源开发、行政执法和科学研究等方面的决策。据统计，一些国家约4%~6%的国内生产总值（GDP）与分析测量密切相关。对于欧共体来说，这个比例相当于每年几千亿美元；美国每天要进行超过2.5亿次化学分析测量，它与国民经济有极大的关联度。分析测量已成为一些国家的基础性或先导性工作。著名科学家门捷列夫曾经指出：“没有测量，就没有科学”，而今天我们可以毫不夸张地说：没有分析测量，就没有人类的现代生活。

但是，目前分析测量可靠性的现状一直令人担忧。一方面，错误结果导致错误判断的尴尬局面时有发生，重测、误测、误处理造成了巨大的经济损失和不良的社会影响；另一方面，分析测量的科技资源与快速发展的社会、经济和科技相比也是稀缺的，无法对每一项测量投入足够的资源以不断提高结果的准确度水平。因此，在考虑成本和效率的前提下，如何提高分析测量的有效性（validity），使测量所获得的信息能够适合于应用目的，已成为数据使用者和分析工作者关注的焦点问题。

多年来，我国分析测量工作者在加强测量质量保证措施、不断提高分析测量结果的可比性和可靠性方面做出了积极的努力和探索，取得了可喜的成效和宝贵的实践经验；但受实验室现有水平和认识水平的限制，在经验总结和理论发展方面还存在着较大的差距和不足。在我国学历教育中，缺少计量相关学科的设置；在分析测量有关学科中，也缺少质量保证的课程。

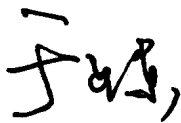
我国分析测量工作者经常被如何满足测量溯源性要求、如何获得结果的可比性、如何评定分析测量的不确定度等问题所困扰。这些在分析测量理论、知识传播方面存在的问题，极大地阻碍了分析测量工作者水平的提高和实验室的发展，影响到实验室的测量能力，并最终影响到分析测量工作对国家科技、经济和社会发展的支撑作用。

相比之下，一些发达国家计量实验室（如美国 NIST、英国 LGC 等）和国际上相关权威组织（如 EURACHEM, CITAC, AOAC 等）非常重视有效分析测量方面的知识传播，他们编撰并出版了大量相关的图书。这些书籍对普及分析测量的理论和知识、保证测量结果的可靠性和可比性、提高国家测量能力都起到了积极的促进作用。

鉴于上述情况，为帮助广大分析测量工作者不断提高理论知识水平，培养高水平分析测量人才，提高我国的分析测量能力和测量资源的使用效率，国家科技部实施的科技基础条件平台建设相关项目，将传播有效分析测量、标准物质和化学计量理论与知识等作为重要工作之一，积极促进新知识普及，推广新的测量理念，以满足迅猛发展的现代分析测量需求。为此，我们组织了部分业内专家学者，计划陆续编写或翻译出版《有效分析测量系列丛书》。该丛书暂定有溯源性、分析质量控制、标准物质、测量不确定度评定、分析技术及仪器检定和校准等相关内容，具体书目将根据实际情况确定。

由于知识与工作水平有限，丛书中不当之处在所难免，恳请广大读者批评指教。

国家标准物质研究中心主任



2005 年于北京

编 者 序

方法确认 (method validation), 即确定分析需求、证明所考虑的方法具有与实际要求相一致的性能的过程。一个实验室要报出适合需求的准确可靠结果, 首先须确认分析方法。方法确认是进行化学分析的重要前提, 实验室资质认定评审准则要求“实验室应确认能否正确使用所选用的新方法。如果方法发生了变化, 应重新进行确认”。尽管方法确认有如此重要的地位, 但是如何有效地开展相关工作, 部分分析工作者的认识还很模糊, 如为什么要做、何时做以及究竟要做些什么等。由于缺乏统一规范的文件, 令不少初次开展方法确认工作的人感到困惑, 有的实验室尽管开展方法确认工作, 但在工作程序方面存在缺陷, 易将重点放在评估方法性能参数方面, 而忽视方法的适用性, 文件化不完善, 不能完全满足分析的需求。

中国计量科学研究院于亚东教授组织科研人员在参考国外权威机构文献的基础上, 整理编译了有关分析化学方法确认的一套完整资料, 内容包括什么是方法确认、为什么要进行方法确认、方法应何时确认、怎样进行方法确认、已确认的方法如何使用、使用确认数据设计质量控制、如何编制方法确认文件等, 附录1收录了相关的名词术语、附录2推荐了方法确认的文件化范本。通过本书的系统介绍, 对开展方法确认工作一定会有很大的帮助。

本书适用于实验室管理者、负责开展方法确认研究的分析

工作者使用，也可作为背景信息资料供中、高级技术人员从管理和技术的角度使用。

由于受知识与工作水平所限，书中难免有不当之处，敬请广大读者批评指正。

编 者

2009 年 11 月

目 录

一、导 言	(1)
二、什么是方法确认	(2)
三、为什么要进行方法确认	(3)
1. 分析测量的重要性	(3)
2. 分析化学家的专业职责	(4)
四、方法应何时确认	(5)
五、怎样进行方法确认	(6)
1. 谁来进行方法确认	(6)
2. 方法确认到何种程度	(7)
3. 分析要求	(8)
4. 方法制定	(11)
5. 方法的不同性能参数及其内涵	(11)
6. 有效性确认的工具	(28)
六、已确认方法的使用	(31)
七、使用确认数据设计质量控制	(33)
八、已确认方法的文件化	(36)
九、(方法) 确认数据用于计算结果和报告的意义	(38)
 附录1 定 义	(41)
附录2 方法的文件化规则	(58)
参考文献	(64)

一、导 言

方法确认是进行化学分析的一项重要要求。然而，部分分析化学家对其重要性的认识还很模糊，如为什么要做、何时做以及究竟要做些什么等。在文献中，已经有了许多关于方法确认的建议，特别是关于特殊方法的建议，但这些建议应用得还不多。一些分析测量工作者认为，方法确认只能通过与其他实验室合作研究来进行，并因此不开展此项工作。

本书的目的是讨论与方法确认相关的问题，提高读者对方法确认的内涵、重要性的理解，并提供一些如何进行方法确认的意见和建议。

本书尤其适用于：a) 负责确保方法在其职责范围内充分有效的实验室管理者；b) 负责开展方法确认研究的分析工作者。本书也可作为背景信息资料供中、高级技术人员分别从管理和技术的角度来使用。

本书适用于那些需要开展方法确认，但目前仍在单独开展方法确认工作且不可能在短时间内很快参加合作试验的实验室。它将向读者介绍成型的方法确认方案（如果有的话）；在一些还没有成熟方法确认领域里，本书将对方法确认所涉及的步骤做一个简要的介绍并提供一些基本概念，使读者能够设计出自己的方法确认策略。本书还收录了某些特殊技术领域里方法确认的参考资料。

虽然掌握简单的统计学应用知识会使方法确认过程更容易理解和实施,但本书还是要避免过多地强调统计学上的运用。公式与定义一起列于附录 1 适当的位置。

在方法评估过程中使用的许多技术术语,不管是其含义还是其定义方式,常因分析测量领域的不同而有差异,这常给分析工作者理解方法确认带来困难。虽然本书试图澄清,但不能说哪个术语使用得正确或不正确。最好的建议是,当使用一个易引起歧义的术语时,说明使用的是哪个约定,以避免引起其他数据使用者的误解。

阅读本书应注意以下几点:

附录 1 中给出了本书所采用的一些最重要的术语的定义。文中尽可能采用了 ISO 和 IUPAC 定义。读者应注意,在方法确认中使用的某些术语并没有通用定义。

在第五部分,阴影框中给出了决定每一方法性能参数的快速参考意见。然而,在许多情况下,实验室并没有时间和资源开展如此详细的实验。有选择性地执行框中所描述的操作,仍将会得到有用的一些信息。毫无疑问,开展工作总会有所收获。但是,信息的可靠程度将会受到一些影响。

二、什么是方法确认

ISO 对确认(validation)的定义可参见附录 1。它也可称为方法确认(method validation),即确定分析需求、证明所考虑的方法具有与实际要

求相一致的性能的过程。这里的意思是说，评估方法的性能是必要的。这与某些著名专家 [1] 对 ISO 定义的解释 [2] 一致。判断方法的适用性也是很重要的，而在以前，往往倾向于将方法确认的重点放在评估方法的性能参数方面。

方法确认过程意味着确认方法性能参数的研究要使用经过严格校准的设备，在其适用范围内工作正常。开展研究的操作人员也必须能胜任该领域的工作，具有与该工作相关的足够知识，使其能够在研究过程中通过观察做出适当的判断。

人们通常认为，方法确认与方法制定密切相关，事实上，常常不可能确切地区分方法制定何时结束、方法确认何时开始。实际上，许多与方法确认有关的方法性能参数经常作为方法制定的一部分进行评估（至少是近似地）。

三、为什么要进行方法确认

1. 分析测量的重要性

每天，世界上成千上万个实验室进行着千百万次分析测量。进行这些测量的原因有很多，如：出于贸易目的对商品进行评价、支持卫生保健、检查饮用水的质量、分析合金的元素组成以确定其适用于飞行器制造、在犯罪调查中对体液进行法医学分析等等。事实上，分析测量以各种方式支撑着社会生活的每一个角落。

开展这些测量的费用是很高的，根据测量结果做出的决策还会引发另外一些代价。例如，当测试表明食品不适合消费时，可能会产生索赔要求；测试证实存在违禁药物时将导致罚款、监禁，在某些国家还可能会判死刑。显然，得出正确的结果并能说明其正确性是十分重要的。

2. 分析化学家的专业职责

如果一项测试的结果不可信，那么它就几乎没有价值，这样的测试不如不做。当“客户”将分析工作委托给某个实验室时，他们假定该实验室具有一定的能力，而客户自己则没有。客户希望能够信赖所报告的结果，通常只有在产生争议时才会对所报告的结果产生怀疑。因此，实验室及其员工显然有责任正确解答问题的分析测量部分，即提供具有“目的适用性”（fitness for purpose）的结果，不辜负客户的信任。这里隐含的意思是，所开展的测试对客户希望解决问题的分析测量部分是适宜的，最终报告中出具的分析数据易于被客户理解并能从中得出正确的结论。方法确认使得化学家们能够证明方法“适用于目的”（fit for purpose）。

适用于预期目的的分析结果必须足够可靠，以使得基于该结果所做出的任何决策都能可信。因此，方法的性能必须经过确认，测量结果要具有给定置信水平的不确定度。不确定度的评估和给出方式应得到广泛认可、内部一致并易于理解。评估不确定度所需的大部分信息能够在方法确认的过程中获得。这个问题将在第六部分中进行简要的讨论。参考书目中给出了更多具有指导意义的文献。

不管方法多么优越，操作多么熟练，一个分析问题只有在样品适合

于要解决的问题时才能通过分析样品得到解决。采集适当的样品是一项技术性很强的工作，需要了解问题本身并具有相关的化学知识。作为客户关心的一部分内容，实验室应尽可能为客户提供取样方面的建议。显然，实验室不能亲自取样或介入取样过程的情况也是存在的。在这种情况下，分析结果的报告需要以收到的样品为基础，在报告中应明确指出这一点。

四、方法应何时确认

当需要验证方法的性能参数适合于解决特定分析问题时，应进行方法确认。例如：

- 针对特定问题制定的新方法；
- 为采用技术改进或适应新的问题而修订的已有方法；
- 当质量控制表明已有方法随时间发生变化时；
- 在不同实验室使用，由不同分析者使用，或在不同仪器上使用的已有方法；
- 证明两种方法间的等效性，如新方法和标准方法。

所需方法确认或再确认的程度取决于一个方法再次应用于不同实验室、不同实验设备、不同操作者时产生变化的特性以及方法应用场所的不同。即使是使用看起来描述充分的标准或文献方法，一定程度的方法确认也是有益的。这个问题将在第六部分中进行更详细的讨论。

五、怎样进行方法确认

1. 谁来进行方法确认

使用方法的实验室负责确保方法经适当有效确认，必要时，还需进一步补充相关技术数据。例如，在方法被权威审定机构确认有效后，实验室通常只需为其使用该方法建立性能数据。

关于合作研究进行方法确认的文献很多。这种类型的方法确认有许多方案文件 [3~7]。如果正在制定的方法应用面很广，也许作为出版的标准程序，由一组实验室进行合作研究可能是进行方法确认的最佳方式。然而，这种情况对工业实验室通常并不合适。方法的应用在某种程度上可能很深奥，从而没有实验室愿意参加合作。那些感兴趣的可能是竞争对手。当一个实验室不方便或不可能开展合作研究时，就会产生一系列的问题：

- 实验室是否能够独自进行方法确认？如果能，怎么做？
- 以这种方式确认的方法能否得到其他实验室的认可？
- 在控制条件下使用的内部方法能够得到何种类型的认可？

单个实验室工作必然会使一个方法所收集的确认数据减少，主要是限制了实验室间可比性之类的信息。这种信息不见得需要，因此也许不会有什么问题。必要时，可以通过测量有证标准物质或将方法与其他已经得到确认的方法进行比较来获得任何给定方法测量结果的可比性信息，

这种方式切实可行。

经单个实验室确认的方法是否符合管理法规要求，取决于覆盖相关测量领域的指导原则。通常，应该可以从适当的管理机构获得相关政策的清晰阐述。以下例子摘自英国饮用水检验指南 [8]：

“如果一个实验室使用的分析方法没有参考经完全确认的权威方法，则应证明其方法已完全文件化并经过现有权威参考方法为标准的检验，同时应证明已确定了下列内容：

- 方法所包括的所有测量允差要求（体积、温度、质量等）；
- 被测量物的形式，包括形态；
- 干扰影响已经过充分研究并已定量；
- 重大误差来源已确定并已找到了适当的控制方法。

权威机构一直极力支持采用实验室间验证（interlaboratory trial）作为方法确认的首选方式。最近，提出了“同行验证方法计划 [9]”，探索用一两个实验室合作进行方法确认。

2. 方法确认到何种程度

为了确认方法，实验室必须决定需要表征方法的哪些性能参数。方法性能表征是一个代价很高的过程，不可避免地受到时间和成本因素的限制。精心考虑分析技术要求，可以为制定确认计划提供一个良好的基础。然而，在实际工作中人们认识到，有时这样做是不可能的。实验室应在有限的条件下尽最大的努力，充分考虑顾客的要求、关于该方法已有的经验及与本实验室或其他实验室正在使用的类似方法的兼容性需要。某些参数可能在方法制定阶段已近似地测定过。通常情况下，一组特定的实验将得出有关几个参数的信息，因此，通过精心设计，可以减少获得必要信息的工作量。

当方法不是用于常规测量时，上面所讨论的限制条件尤为重要。用于常规测量的方法确认是一个相对简单的过程。然而，相同的方法确认过程是否能应用于特殊分析呢？显然，和常规测量一样，相同的原则是适用的。所得结果必须具有足够的置信水平，否则该工作就不值得做。在时间、成本限制与方法确认的必要性间寻求平衡是困难的。在某些情况下，将该工作转包给另一常规实验室可能更合适一点。

在方法所涉及的特定测量领域，对其确认要求可能会有某些指南具体说明，如果有的话，建议遵循相关指南要求。例如，食品分析方法的确认应与权威机构采用的方法确认策略一致。这将确保对特殊确认术语和所用统计学概念的解释与相关领域一致。一种方法要想得到官方的承认，可能需要通过合作研究来进行表征。即使实验室认为某特定方法不可靠或不准确，但管理法规要求也许需要不折不扣地执行。另外，还需要一些确认工作来证明分析者具有符合要求的能力。

3. 分析要求

当面临一个具体的分析问题时，实验室应首先与客户就分析要求达成一致。分析要求详细规定了方法必须适合解决所分析问题的性能要求。针对上述要求，实验室可以评估现有方法的适用性，如果必要的话，制定新的方法。这种重复制定和评估过程持续下去，直到方法被认为能满足要求，不需要再制定方法并且分析工作可以进行了为止。图 1 中所示的性能指标评估及证明方法适用性的过程，就是方法确认。

表 1 列出了形成分析要求时可能涉及的问题（第 1 栏），以及可能需要表征的、相应的方法性能参数（第 2 栏）。

事实上，一项分析要求很少以图 1 中这种正式方式事先约定。如果分析要求是明确全面的，人们经常是通过回溯的方式来确定。尽管在方