

## 休哈特控制图在药品检验中的应用

周建敏, 曹凤习(石家庄市食品药品检验所, 石家庄 050031)

**摘要:** 目的 用统计技术控制实验室的检测过程, 及时发现和排除异常变异因素, 保证检测结果可靠。方法 介绍了一种常用的均值-极值控制图在原子吸收分光光度法检测过程中的应用实例。结果 利用休哈特控制图能够及时发现和排除检测过程中的异常因素, 有效控制检测质量, 保证检测数据的准确、可靠。结论 控制图是实验室质量管理中不可或缺的重要手段。

**关键词:** 休哈特控制图; 药品检验; 应用

中图分类号: R927.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)01-0116-04

### Applications of Shewhart Control Charts in Drug Testing

ZHOU Jianmin, CAO Fengxi(Shijiazhuang Institute for Food and Drug Control, Shijiazhuang 050031, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** Using statistical techniques to control the process of laboratory testing, timely detection and elimination of abnormal variation factors, ensure the reliable detection result. **METHODS** This paper introduces a commonly Mean-Range control charts application instance at atomic absorption spectrophotometric detection. **RESULTS** Shewhart control charts could be applied to discover and exclude abnormal factors of detection process. The effective control of testing process could ensure accurate and reliable of detection data. **CONCLUSION** The control charts is an indispensable means in the laboratory quality management.

**KEY WORDS:** Shewhart control charts; drug testing; application

《检测和校准实验室能力认可准则》要求: “5.9.1 实验室应有质量控制程序以监控检测和校准的有效性。所得数据的记录方式应便于可发现其发展趋势, 如可行, 应采用统计技术对结果进行审查。5.9.2 应分析质量控制的数据, 当发现质量控制数据将要超出预先确定的判据时, 应采取有计划的措施来纠正出现的问题, 并防止报告错误的结果。”<sup>[1]</sup>在实验室质量管理中, 应用统计技术对检测过程进行控制, 及时发现和排除检测实现过程中的异常变异, 可以有效控制检测过程, 使其处于可接受的、稳定的水平, 从而保证检测数据的准确、可靠。

#### 1 控制图应用原理

实验室认可中, 强调各个过程, 特别是关键过程应处于受控状态。但受控不等于没有变异, 即使在相同条件下, 每次测量也不会得到完全相同的结果, 测得值之间都存在差异, 所以变异是一种客观存在。但变异又不是杂乱无章的, 它有一定的统计规律, 统计技术正是发现此规律并控

制它的手段<sup>[2]</sup>。检测过程中, 测定结果数据分布有2个特点, 一是波动性, 即重复某一检测过程, 测定值总是上下波动的, 波动的大小取决于检测条件的完善程度和对影响因素、影响量的认识程度; 二是测定值都是按照一定规律分布的, 如正态分布、二项分布、普哇松(Poisson)分布等。造成这些特点的因素有两大类: 一类是偶然因素(又称一般因素), 这类因素是过程固有的、始终存在的, 其影响较轻微且难以去除, 其引起的波动在定量测定中常呈正态分布; 一类是系统因素(又称异常因素), 这类因素不经常存在, 对检测结果影响较大, 其原因可以找到并去除, 其引起的波动不呈正态分布。休哈特(Shewhart)博士根据这一特点, 将统计学原理引进质量管理中, 提出了控制图理论。控制图就是通过对检测过程质量特性值进行测定、记录、评估, 从而检查该过程是否处于控制状态的一种用统计方法设计的图。通过图中测定数据的分布, 从偶然因素引起的波动中发现异常因素引起的波动, 及时“报警”, 以便采取纠正或

预防措施, 达到检测过程控制的目的。

## 2 均值-极差( $\bar{X}-R$ )控制图<sup>[3-4]</sup>

药品定量检测过程中的测定数据属于计量数据, 服从正态分布理论, 其测定数据常在均值( $\bar{X}$ )上下分布, 其离散程度常用极差( $R$ )来表示, 因此均值和极差就成为这一分布的 2 个特征值。计量控制图就是同时利用离散程度(样品间变异)和位置(过程平均)去描述过程的数据。因此计量控制图总是成对绘制并加以分析: 其中, 一张是关于位置的控制图, 一张是关于离散程度的控制图。最常采用的一对是  $\bar{X}$  控制图和  $R$  控制图。 $\bar{X}$  图和  $R$  图是通过定期收集检测结果数据, 按照时间顺序点描绘而成。 $\bar{X}$  图用于监控均值的变异, 观察过程的稳定性;  $R$  图用于观察分散或精密度的变异, 可监控过程的一致性或均匀性。

控制图中还包含由统计方法确定的 2 条控制限, 分别位于中心线(CL)两侧的  $3\sigma$  距离处, 称为上控制线(UCL)和下控制线(LCL)。 $3\sigma$  控制线表明, 若过程处于统计控制状态, 则大约有 99.7% 的子组值将落在控制界限之内。换句话说, 当过程受控时, 大约有 0.3% 的风险, 或每点绘 1 000 次中平均有 3 次描点会落在控制限之外。

## 3 应用实例

对原子吸收分光光度法测定明胶空心胶囊中铬元素的检测过程<sup>[5]</sup>应用控制图进行质量控制。

### 3.1 控制图的绘制

**3.1.1 仪器及试剂** CPA225D 电子天平(德国 Sartorius); AA-7000 原子吸收分光光度计(日本 Shimadzu); MARS5 微波消解炉(美国 CEM 公司); 铬单元素标准溶液(国家标准物质研究中心, 批号: GBW08614 10081, 浓度:  $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ); 硝酸(MERCK, 优级纯)。

**3.1.2 质控品选择及方法** 质控品选用原则: 一是其组成应尽量与所要分析的待测样品相似, 二是其待测参数应尽量与待测样品相近。质控品选定后定期对其进行  $m$  组  $n$  次检测, 将检测数据依序绘制成控制图, 根据判异准则<sup>[3]</sup>评估检测过程是否受控。

本例中选定的质控品为“铬单元素标准溶液”, 处理方法同中国药典 2010 年版二部明胶空心胶囊铬检测项下供试品溶液的制备方法<sup>[5]</sup>。处理后的溶液称作质控溶液。

**3.1.3 质控溶液制备与测定** 精密量取铬单元素标准溶液 0.1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加 2%硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 制成铬标准贮备液; 精密量取铬标准贮备液 1 mL, 置聚四氟乙烯消解罐中, 加硝酸 5 mL, 混匀, 浸泡过夜, 按中国药典 2010 年版二部方法操作<sup>[5]</sup>: 用 2%硝酸溶液转移至量瓶中, 并用 2%硝酸溶液稀释至刻度, 摇匀, 作为质控溶液。

精密量取铬标准贮备液适量, 用 2%硝酸溶液稀释制成每 1 mL 含铬 0~80 ng 的对照品溶液(临用新制)。取对照品溶液与质控溶液, 以石墨炉为原子化器, 按原子吸收分光光度法, 在 357.9 nm 波长处测定, 计算, 即得质控溶液中铬的含量。

**3.1.4 质控数据采集** 按“3.1.3”项下方法制备、测定质控溶液含量, 连续测定 25 d(子组数  $m$ ), 每天测定 4 个数值(子组大小  $n$ )。这样就收集获得了一组以质控溶液中铬含量( $X$ )为质量特征统计量的质控数据。将这些质控数据按测定时间顺序排列, 计算出均值  $\bar{X}$  和极差  $R$ , 结果见表 1。

表 1 质控溶液中铬含量数据统计表

Tab 1 Statistics table of Cr content in quality control solution

序号	铬含量( $X$ )/ng·mL <sup>-1</sup>				样本均值 $\bar{X}$	样本极差 $R$
	1	2	3	4		
1	18.89	19.88	19.36	19.72	19.46	0.99
2	19.75	19.53	19.66	19.62	19.64	0.22
3	19.50	19.21	19.99	19.06	19.44	0.93
4	18.68	20.26	19.40	19.96	19.58	1.58
5	19.59	19.70	19.66	20.15	19.78	0.56
6	19.25	20.42	19.80	19.93	19.85	1.17
7	20.43	20.14	20.54	19.67	20.20	0.87
8	20.55	19.41	19.93	20.02	19.98	1.14
9	18.99	19.70	19.68	19.18	19.39	0.71
10	19.28	20.53	20.45	20.19	20.11	1.25
11	20.46	20.04	19.76	19.94	20.05	0.70
12	19.59	19.70	19.66	19.45	19.60	0.25
13	19.86	19.13	19.60	19.91	19.63	0.78
14	18.97	19.99	20.07	18.78	19.45	1.29
15	18.99	19.78	19.36	19.08	19.30	0.79
16	18.81	20.39	19.10	19.49	19.45	1.58
17	19.76	19.91	20.03	20.53	20.06	0.77
18	18.89	19.98	19.10	19.02	19.25	1.09
19	19.52	19.51	19.23	19.77	19.51	0.54
20	20.83	20.11	20.03	20.24	20.30	0.80
21	18.86	19.80	19.30	19.62	19.40	0.94
22	18.71	20.17	19.48	19.63	19.50	1.46
23	19.46	19.07	19.25	19.86	19.41	0.79
24	19.55	18.68	18.52	19.91	19.16	1.39
25	19.47	19.91	19.68	20.19	19.81	0.72

### 3.1.5 绘制 $R$ 控制图和 $\bar{X}$ 控制图

子组平均值的平均值  $\bar{\bar{X}}$  的计算公式为： $\bar{\bar{X}} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \bar{X}_i$ ；子组极差的

的平均值  $\bar{R}$  的计算公式为： $\bar{R} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m R_i$ 。

**3.1.5.1  $R$  控制图** 从常规计量控制图控制限公式<sup>[3]</sup>可知：中心线  $CL = \bar{R}$ ；上控制限  $UCL = D_4 \bar{R}$ ；下控制限  $LCL = D_3 \bar{R}$ 。

其中， $D_3$ ， $D_4$  为与  $n$  有关的系数。本例中样本大小  $n=4$ ，从计量控制图计算控制限的系数表<sup>[3]</sup>中查得：系数  $D_3=0$ ， $D_4=2.282$ 。将查得系数代入公式，可得中心线  $CL=0.93$ ；上控制限  $UCL=2.12$ ；下控制限  $LCL=0$ 。

描点绘图制作  $R$  控制图，如图 1。

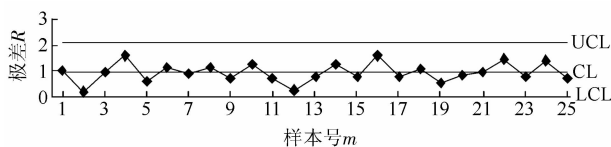


图 1  $R$  控制图

Fig 1  $R$  control diagram

根据《常规控制图》<sup>[3]</sup>判异准则，图 1 中各数据点均未失控，也不存在异常的模式或趋势，表明过程处于统计控制状态，亦即过程的离散程度（组内变差）是稳定的，对  $R$  图判稳。

**3.1.5.2  $\bar{X}$  控制图** 从常规计量控制图控制限公式<sup>[3]</sup>可知：中心线  $CL = \bar{\bar{X}}$ ；上控制限  $UCL = \bar{\bar{X}} + A_2 \bar{R}$ ；下控制限  $LCL = \bar{\bar{X}} - A_2 \bar{R}$ 。

其中， $A_2$  为与  $n$  有关的系数。本例中样本大小  $n=4$ ，从计量控制图计算控制限的系数表<sup>[3]</sup>中查得：系数  $A_2=0.729$ 。将该系数代入控制限公式，可得：中心线  $CL=19.65$ ；上控制限  $UCL=20.33$ ；下控制限  $LCL=18.97$ 。

描点绘图制作  $\bar{X}$  控制图，结果见图 2。与上、下控制限对比检查，图 2 中各数据点均无失控，亦不存在异常的模式或趋势，确定过程的位置不随时间而变动，可以认为过程的组间变差是稳定的，处于统计控制状态，对  $\bar{X}$  图判稳。

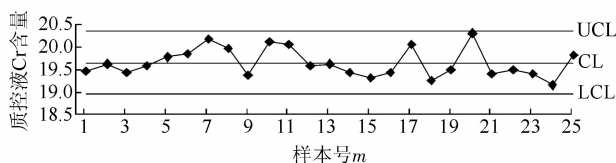


图 2  $\bar{X}$  控制图

Fig 2  $\bar{X}$  control diagram

上述  $R$  图和  $\bar{X}$  图经检查均判稳，说明检测过程已稳定，此时可认为分析用阶段完成，进入控制用阶段，即可将  $R$  图与  $\bar{X}$  图用于对日常检测过程数据质量监控中。

## 3.2 控制图的应用

**3.2.1 测定方法** 取待测样品 0.5 g，按中国药典 2010 年版二部明胶空心胶囊项下铬的检测方法<sup>[5]</sup>制得供试品溶液；按“3.1.3”项下方法制备质控溶液与对照品溶液。取供试品溶液、质控溶液和对照品溶液，以石墨炉为原子化器，依法测定，计算即得。

**3.2.2 质控数据计算** 依法测定上述质控溶液，计算，得 4 组铬含量( $X_i$ )分别为：20.47，19.32，19.91，20.98 ng·mL<sup>-1</sup>。代入极差、均值计算公式，即得本批样品质控值： $R_i=1.66$ ， $\bar{X}_i=20.17$ 。

**3.2.3 结果判断** 将  $R_i$  值与  $\bar{X}_i$  值分别代入  $R$  图和  $\bar{X}$  图中，结果 2 点数值均落在上、下控制限区域内，表明检测过程处于受控状态，该批样品检测结果准确可靠。 $R_i$  值、 $\bar{X}_i$  值 2 点中，只要有一点落在上、下控制限之外，即表示检测过程已失去控制，应立即检查原因，予以纠正，并重新测定该次检测的全部样品<sup>[3]</sup>。

## 4 分析与讨论

控制图在检测过程控制的应用必须经过 2 个阶段，即分析用阶段和控制用阶段。在分析用阶段，实验室需要把检测过程调整到稳态，待过程判稳后，延长控制图的控制线，进入控制用阶段，用于对日常检测过程数据的判断<sup>[6]</sup>。

为了绘制准确、稳定的控制图，必须排除因被测对象变异带来的测量结果的偏差。因此质控品(核查标准)必须是一种稳定的、变异很小的物品，通常选用标准物质来代表被测对象。选定质控品后，不要轻易更换生产厂家和批号，当使用新的质控品时，应将其和原有的质控品同时检测，在原质控图上观察，如仍在控制状态，则不必另绘控制图；如有较大改变，应寻找原因，如测定值经校正后可得到满意结果，则可考虑仍用原质控图(质控值需校正)，但必须说明情况并有记录。

从上述作图过程可以看出， $R$  控制图的失控状态也会影响到  $\bar{X}$  控制图，因此应先做  $R$  控制图。如果  $R$  控制图不符合判稳准则，就要从人员、设备、材料、方法、环境、测量等几方面进行分析，

找出影响因素, 并对其进行纠正, 然后重新采集数据做  $R$  控制图, 直到可以判稳为止。

利用控制图对检测过程监控时, 应根据日常工作中该项目的测量频率和测量人员的操作熟练程度, 每间隔适当时间, 取质控品制样, 随检测样品同时进行测定; 对操作不熟练的人员和测量频率低的项目, 每次都应同时测量质控品。

日常监控时,  $\bar{x}$  控制图上质控点超限, 通常表示检测过程不稳定、检测数据准确度可疑。 $R$  控制图上质控点超限, 表示检测过程一致性或均匀性可能出现问题, 影响到数据的精密度。即使判断结果表明检测过程处于控制状态, 也可根据相邻几次测定值的分布趋势, 对测量质量可能发生什么问题进行初步判断: 通常趋向性变化(如出现连续数点逐渐上升或下降或同处中心线的同一侧等现象)很可能由系统误差所致; 精密度变化(如连续数点波动幅度过大)多因实验参数变化失控或人

为因素造成。

## REFERENCES

- [1] Accreditation Criteria for the Competence of Testing and Calibration Laboratories(检测和校准实验室能力认可准则) [S]. 2006: 25.
- [2] China National Accreditation Board for Laboratories(CNAL). Laboratory Accreditation and Management Basics(实验室认可与管理基础知识) [M]. Beijing: China Metrology Publish House, 2003: 102-113.
- [3] GB/T 4091-2001 Shewhart Control Charts(常规控制图) [S]. 2001.
- [4] Department of Quality Management, General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of P.R.C.(AQSIQ). Professional Theory and Practice of Quality (Intermediate)[质量专业理论与实务(中级)] [M]. Beijing: China Personnel Publish House, 2002: 320-332.
- [5] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 1205.
- [6] GUO Y L, CUI L R, ZHANG C Y. The analysis of nonrandom behaviors on a control chart [J]. Appl Statist Manage(数理统计与管理), 2007, 26(3): 468-474.

收稿日期: 2013-03-25

## 本刊 2013 年度特邀审稿专家名单

本刊 2013 年特邀请以下医药专家 94 人(以姓氏拼音为序)审定稿件。各位审稿专家以严谨的科学作风, 高超的学术造诣, 对作者负责的高尚精神认真审稿, 并提出修改意见, 保证和提高了杂志的质量。编辑部全体同仁并代表广大作者、读者, 在此表示衷心的感谢!

白晓菊 毕开顺 陈碧莲 陈红梅 陈金亮 陈丽珍 陈枢青 陈悦 陈志卫 程冬萍  
程国华 方红梅 傅旭春 高建青 高正华 郭青龙 郭增喜 韩峰 何俏军 洪利娅  
胡巧红 胡士高 胡永洲 黄红兵 黄真 蒋惠娣 匡荣 来平凡 李功华 李水福  
李渊 梁文权 刘丽娟 刘滔 楼宜嘉 陆进 吕圭源 吕良忠 马珂 马忠俊  
苗明三 倪韶青 倪维芳 邱利焱 瞿海斌 茹仁萍 阮邹荣 申屠建中 沈水杰 盛炳义  
盛荣 孙德清 孙晓译 陶巧凤 王建 王金朝 王珏 王梦 王溶溶 王胜浩  
王书芳 王玮琴 王向军 王选錠 王以 王泽民 王知坚 王志安 王志强 温清  
吴耀东 吴永江 谢升阳 徐云根 许东航 杨波 杨明华 杨伟峰 姚彤炜 叶益萍  
余露山 俞辉 俞佳 俞旭平 俞永平 曾苏 詹金彪 张如松 赵瑞芝 郑彩虹  
郑高利 周长新 周萍 周权