



中华人民共和国国家计量技术规范

JJF-XXXX-XXXX

电容法在线细胞监测仪校准规范

(征求意见稿)

Calibration Specification for On-line Cell Monitor by Capacitance

XXXXXXXXXXXX 发布

XXXXXXXXXXXX 实施

国家市场监督管理总局 发布

电容法在线细胞监测仪

校准规范

Calibration Specification for

On-line Cell Monitor by Capacitance



归口单位：全国生物计量技术委员会

主要起草单位：

参加起草单位：

本规范委托全国生物计量技术委员会负责解释

本规范主要起草人：

参加起草人：

全国生物计量技术委员会

目录

引言	V
1 范围	1
2 引用文件	1
3 术语和计量单位	1
4 概述	2
5 计量特性	2
6 校准条件	2
6.1 环境条件	2
6.2 校准用标准器	
6.2 标准辅助设备	3
7 校准项目和校准方法	3
7.1 校准前准备	错误！未定义书签。
7.2 电导率测量示值误差	错误！未定义书签。
7.3 电导率测量重复性	错误！未定义书签。
7.4 电导率测量稳定性	
错误！未定义书签。	
7.5 线性范围	
错误！未定义书签。	
8 校准结果表达	4
9 复校时间间隔	6
资料性附录 A 校准记录格式	7
规范性附录 B 校准证书内页格式	9
资料性附录 C 示值误差的不确定度评定示例	10

引言

JJF 1071 《国家计量校准规范编写规则》、JJF 1059.1 《测量不确定度评定与表示》等共同构成支撑本规范制定工作的基础性系列规范的制定。

在本规范制定过程中，校准方法及计量特性等主要参考了现行有效的 JJG 376-2007 《电导率仪检定规程》和JJF(蒙) 084-2024《在线电导率仪校准规范》。

本规范为首次发布。

电容法在线细胞监测仪校准规范

1 范围

本规范适用于通过测量细胞溶液的电容值和电导率进行细胞浓度、细胞活率分析测量的在线细胞监测仪的校准。

2 引用文件

本规范引用了下列文件：

JJF 1001-2011 通用计量术语及定义

ISO 20391-1:2018 Biotechnology — Cell counting — Part 1: General guidance on cell counting methods

凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本规范；凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本规范。

3 术语和计量单位

3.1 细胞浓度 cell concentration

单位体积的细胞悬浮液中某种类型或总体细胞的数量值，细胞浓度的单位一般表示为 / μL 、/mL 或 /L。

3.2 电导率 conductivity

电阻率 (ρ) 的倒数，表示物质传导电流能力的物理量，其国际标准单位为西门子每米 (S/m)。

3.3 电容值 capacity value

衡量电容器存储电荷能力的物理量，当电容器两极板间施加 1 伏特电压时，其能够存储的电荷量，其国际标准单位为法拉 (F)，常用单位包括微法 (μF)、纳法 (nF)、皮法 (pF) 等

3.4 温度系数 temperature coefficient

温度每变化 1℃，电解质溶液电导率的相对变化。

4 概述

电容法在线细胞监测仪的原理是：活细胞在高频电场中表现为微小电容器，其介电常数和细胞膜电容随细胞状态变化。电极通过测量细胞悬液的介电常数变化，将电容信号转换为电导率和电容数据，实现活细胞浓度的同步监测。该原理仪器的构造一般包括探头（电容测量电极）、调理器（控制与数据处理）、传感器（信号处理与变换）和电源等。

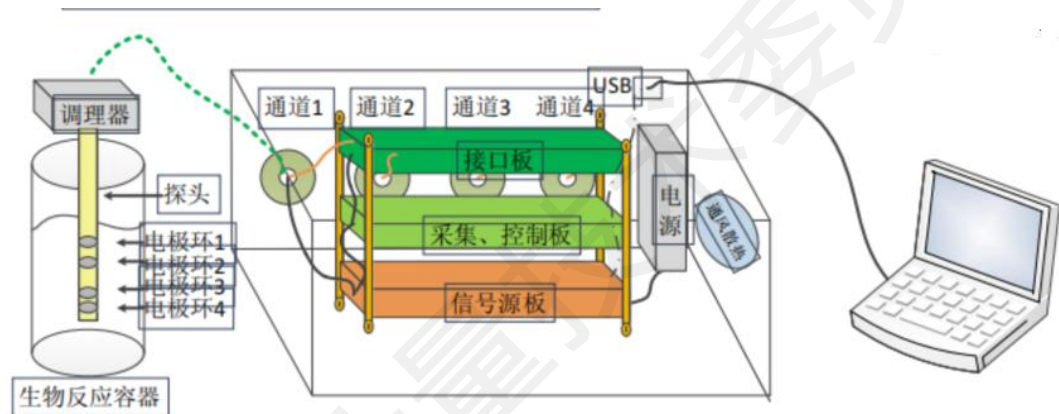


图 1 电容法在线细胞监测仪组成示意图

5 计量特性

- 5.1 电导率示值误差
- 5.2 电导率示值重复性
- 5.3 电导率示值稳定性
- 5.4 线性范围

6 校准条件

6.1 环境条件

6.1.1 实验室环境应当满足仪器安装的要求，不得存在强烈的机械振动和电磁干扰。

6.1.2 环境温度：（10~40）℃；

6.1.3 相对湿度：（10~80）%；

6.1.4 光照：避免阳光直射；

6.1.5 电源电压：根据仪器厂商要求；

6.1.6 大气压力：根据仪器厂商要求。

6.2 校准用标准器

6.2.1 电导率溶液标准物质

电解质电导率水溶液标准物质（GBW13123），电导率标准值：12.8 mS/cm，扩展不确定度：0.10%。在 24℃~26℃的温度范围内，温度系数（参考温度 25℃）为+1.9%/℃。

6.2.2 活细胞浓度标准物质（标准物质法）

类球红细菌计数标准物质（GBW(E)091178），活菌浓度标准值 1.4×10^9 CFU/mL，扩展不确定度 0.2×10^9 CFU/mL。

6.2.3 流式细胞仪（仪器法）

通过外标绝对定量微球或流体体积法实现细胞浓度测量， $(1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^7)$ /mL，测量最大允许误差±5%。

6.2.4 细胞计数仪（仪器法）

是基于显微图像自动识别原理或电阻抗原理实现细胞浓度自动测量的设备，测量范围 $(1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^7)$ /mL，测量最大允许误差±10%。

6.3 校准辅助设备

6.3.1 恒温装置

（0~50）℃可调，温度均匀度为 0.2℃，温度波动度为±0.2℃。

6.3.1 温度计

测量范围（0~50）℃，最大允许误差±0.1℃

7 校准项目和校准方法

7.1 校准前准备

在仪器工程师或仪器操作者的辅助下从生物反应器上拆卸被校仪器。通过目视并配合手动操作进行检查。仪器外表应完好，配件齐全，导线连接紧固。根据仪器使用说明对被校仪器进行调试保证仪器正常工作。

7.2 电导率测量示值误差

通过恒温装置和温度计保证校准使用的电导率标准物质溶液温度为 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 。被校仪器的探头放入电导率标准物质溶液，待被校仪器显示的电导率数值曲线平稳后记录电导率数值，每次间隔 10 秒共记录 6 次，并按照式（1）进行电导率测量相对示值误差计算。

$$\Delta C_r = \frac{\bar{C}_i - C_s}{C_s} \quad (1)$$

式中： ΔC_r —电导率测量示值误差，mS/cm；

$\bar{C}_i$ —电导率测量值的平均值，mS/cm；

C_s —电导率标准物质标准值，mS/cm。

7.3 电导率测量重复性

通过7.2测量得到的6个电导率数值，按照式（2）进行电导率测量重复性计算。

$$RSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (C_i - \bar{C}_i)^2}{n-1}} \times \frac{1}{\bar{C}_i} \times 100\% \quad (2)$$

式中： RSD —测量值的相对标准偏差，%，

$\bar{C}_i$ —电导率测量值的平均值，mS/cm；

C_i —第*i*次电导率测量值，mS/cm。

7.4 电导率测量稳定性

通过控温装置和测温装置保证校准使用的电导率标准物质溶液温度为 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。被校仪器的探头放入电导率标准物质溶液，待被校仪器显示的电导率数值曲线平稳后记录3次电导率数值并计算平均电导率值（ C_0 ）；连续开机1h后，在相同的仪器设置和被测电导率标准物质溶液温度条件下记录3次电导率数值并计算平均电导率值（ C_1 ）；按式（3）计算 C_0 ， C_1 的相对漂移率（ D ）来表示稳定性。

$$D = \frac{C_1 - C_0}{C_0} \times 100\% \quad (3)$$

式中： D —相对漂移率，%；

C_0 —初始电导率测量平均值，mS/cm；

C_1 —1h后电导率测量平均值，mS/cm。

7.5 线性范围

标准物质法：选取活细胞浓度标准物质进行梯度稀释测量，包括原始浓度至少三个浓度梯度水平，每个浓度水平细胞样品通过被校仪器测量3次得到并计算平均电容值，简化表示为 y 。根据标准物质证书提供的细胞浓度标准值和各梯度稀释倍数来计算各个浓度水平的细胞浓度值，将各水平的细胞浓度计算值的Log值简化表示为 x 。将两者线性回归得到方程 $y=kx+b$ ，根据式（4）计算线性系数。

仪器法：选取实际细胞测量样品进行测量，以高浓度的细胞样品进行梯度稀释，包括原始浓度至少三个浓度梯度水平，每个浓度水平的细胞样品通过被校仪器测量3次得到并计算平均电容值，简化表示为 y 。每个浓度水平的细胞样品通过流式细胞仪或细胞计数仪测量3次得到并计算平均细胞浓度值，将各水平的细胞浓度计算值的Log值简化表示为 x 。将两者线性回归得到方程 $y=kx+b$ ，根据式（4）计算线性系数。

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \times \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (4)$$

式中：

r —线性相关系数

x_i -第i个浓度水平的细胞浓度值的Log值

$\bar{x}$ -整体细胞平均浓度值的Log值

y_i -第i个浓度水平的平均电容值

$\bar{y}$ -整体电平均容值

8 校准结果表达

经校准后的电容法在线细胞监测仪应填发校准证书，校准证书应符合 JJF1071-2010 中 5.12 的要求，参照附录 C 给出校准项目名称、测量值以及扩展不确定度。

9 复校时间间隔

由于复校时间间隔的长短是由仪器的使用情况、使用者、仪器本身质量等诸多因素所决定的，因此，送校单位可根据实际使用情况自主决定复校时间间隔，建议不超过 1 年。

资料性附录 A

校准记录格式

仪器名称			型号	
制造厂商			出厂编号	
委托单位	名称		联系人	
	地址		电话	
检测地点			环境温度	
环境湿度			校准日期	
记录编号			证书编号	
校准员			核验员	
校准使用的计量基（标）准装置（含标准物质）/主要仪器				
名称	测量范围	不确定度/ 准确度等级	报告编号	证书有效期至 (YYYY-MM-DD)

A.1 外观检查：

☐仪器配件齐全 ☐外观完好。

A.2 电导率测量示值误差与重复性：

测量项目	电导率示值 (mS/cm)			平均值 (mS/cm)	标准值 (mS/cm)	相对示值 误差	RSD
电导率标准物质							

A.3 电导率测量稳定性：

测量项目	电导率示值 (mS/cm)			平均值 (mS/cm)	相对漂移率
初始电导率					
1h 后电导率					

A.3-1 线性范围（标准物质法）：

测量对象	电容值示值 (pF/cm)			平均值 (pF/cm)	细胞浓度 (Log /mL)	线性系数
浓度水平 1						
浓度水平 2						
浓度水平 3						

A.3-2 线性范围（仪器法）：

测量对象	测量项目	示 值			平均值	线性系数
浓度水平 1	细胞浓度 (Log /mL)					
	电容值 (pF/cm)					
浓度水平 2	细胞浓度 (Log /mL)					
	电容值 (pF/cm)					
浓度梯度 3	细胞浓度 (Log /mL)					
	电容值 (pF/cm)					

规范性附录 B

校准证书内页格式

表 B 校准证书内页格式

证书编号：

校准 环境 条件	温度：_____℃	地点：		
	相对湿度_____%	其它：		
校准使用的计量基（标）准装置（含标准物质）/主要仪器				
名称	测量范围	不确定度/ 准确度等级	报告编号	证书有效期至 (YYYY-MM-DD)
参照国家计量校准规范《电容法在线细胞监测仪》JJF XXXX-XXXX 对该仪器进行校准，结果如下：				
序号	校准项目	校准结果		
1	电导率测量示值误差	示值平均值		
		标准值		
		示值误差		
		测量扩展相对不确定度（ $k=2$ ）		$U_{rel}=\rule{1cm}{0.4pt}$
2	电导率测量重复性			
3	电导率测量稳定性			
4	线性范围	细胞浓度范围：_____ 线性相关系数： $r^2=\rule{1cm}{0.4pt}$		

校准员：

核验员

资料性附录 C

电容法在线细胞监测仪电导率测量示值误差的不确定度评定示例

C.1 测量方法

采用电导率标准物质进行测试，测量结果并与标准物质定值结果进行比较。

C.2 测量模型

校准结果相对示值误差计算公式可由公式（C.1）给出：

$$\Delta C_r = \bar{C}_i - C_s \quad (1)$$

式中： ΔC_r —电导率测量示值误差，mS/cm；

$\bar{C}_i$ —电导率测量值的平均值，mS/cm；

C_s —电导率标准物质标准值，mS/cm。

C.3 不确定度来源

不确定度来源包括：

- a) 仪器测量重复性引入的标准不确定度 $u(\bar{C}_i)$ ；
- b) 标准物质引入的标准不确定度 $u(C_s)$ 。

C.4 标准不确定度分量评定

C.4.1 测量重复性引入的标准不确定度分量 $u(\bar{C}_i)$

校准中电导率 6 次测定值分别为 12.89mS/cm、12.89mS/cm、12.90mS/cm、12.90mS/cm、12.90mS/cm、12.90mS/cm，可由极差法公式（C.2）评估此次测量 $u(\bar{C}_i)$ ：

$$u(\bar{C}_i) = \frac{C_{\max} - C_{\min}}{S} \quad (\text{C.2})$$

式中的极差系数 S 由表 C.1 给出，其值与测量次数 n 有关。

表 C.1 极差系数 S

n	2	3	4	5	6	7	8	9	10
S	1.13	1.69	2.06	2.33	2.53	2.70	2.85	2.97	3.08

则测量结果平均值的标准不确定度为：

$$u(\bar{C}_i) = \frac{12.90 - 12.89}{2.53} = 0.0040 \text{ mS/cm}$$

C.4.2 标准物质引入的标准不确定度分量 $u(C_s)$

由标准物质引入的不确定度 $u(C_s)$ 可以根据标准物质证书提供的扩展不确定度 U_r 和包含因子 k 根据公式 (C.3) 计算：

$$u(C_s) = \frac{U}{k} \quad (\text{C.3})$$

式中：

$u(C_s)$ ——标准物质引入的标准不确定度；

U ——标准物质证书提供的扩展不确定度；

k ——标准物质证书提供的包含因子，通常为 2。

在校准过程中标准物质电导率特性量值的标准值为 12.849 mS/cm ($U_{\text{rel}}=0.10\%$, $k=2$)，则由标准物质引入的标准不确定度分量：

$$u(C_s) = \frac{U_r}{k} = 0.64 \text{ mS/cm}$$

C.5 标准不确定度一览表

标准不确定度一览表见表 C.2。

表 C.2 仪器相对示值误差测量的标准不确定度一览表

不确定度来源	标准不确定度分量 u_i	标准不确定度值
测量重复性	$u(\bar{C}_i)$	0.0040 mS/cm
电导率溶液标准物质	$u(C_s)$	0.64 mS/cm

C.6 合成标准不确定度 $u(\Delta C)$

由于没有任何输入量具有值得考虑的相关性，示值误差的相对不确定度为：

$$u_c(\Delta C) = \sqrt{u(\bar{C}_i)^2 + u(C_s)^2} = \sqrt{(0.0040)^2 + (0.64)^2} = 0.64 \text{ mS/cm}$$

C.7 扩展不确定度 U

取 $k=2$ ，则

$$U = u_c(\Delta C) \times k = 1.28 \text{ mS/cm}$$