

DOI:10.14188/j.ajsh.20250921001

中国生物计量学科的建立及在生物表型(组)测量标准的创新发展

王晶,傅博强

(中国计量科学研究院,北京 100029)

摘要: 生物计量是生物测量及其应用的科学。2003年,中国从参加国际计量局物质的量咨询委员会下设生物分析工作组第一个转基因植物核酸测量国际比对起步,开始步入生物计量学科建设和创新发展之路。通过建立核酸与蛋白质生物计量标准体系,为生物计量学科的建立奠定了基础,应用在农业、医疗、食品安全等领域。同时开展了细胞(微生物)测量相关的计量研究,生物标准物质体系研究,在中国应对病原微生物引起的疫情监控、食品安全、临床诊断、仪器校准、产品质量控制等方面发挥了生物计量支撑作用。从而形成了涵盖核酸、蛋白质和细胞计量的生物计量基标准框架及其应用。生物体(动物、植物、微生物等)受基因和环境共同影响,表现出可观测性状特征的生物表型,生物表型测量涉及农业、食品、医疗、健康等多领域,对生物计量与生物测量标准提出了需求。未来,面向生物资源计量需求,将从生物资源表型标准物质、生物标准(大)数据(集)和数字化生物标准物质,以及生物表型(组)测量标准及标准化的创新发展上拓展发力,提升生命体健康、安全和农牧业生产的质量。

关键词: 生物计量;生物标准物质;生物标准(大)数据(集);生物表型(组);创新发展

中图分类号: Q19

文献标志码: A

文章编号: 2096-3491(2025)05-0426-05

Establishment of biometrology discipline in China and innovative development of biological phenotype (phenome) measurement standards

Wang Jing, Fu Boqiang

(National Institute of Metrology, Beijing 100029, China)

Abstract: Biometrology is the science of biological measurement and its applications. In 2003, China started its journey towards the construction and innovative development of the discipline of biometrology by participating in the first international comparison of nucleic acid measurements of genetically modified plants in the Biological Analysis Working Group of Consultative Committee for Amount of Substance and Bureau International des Poids et Mesures. By establishing a basic standard system for nucleic acid and protein biometrology, it lays the foundation for the establishment of the biometrology discipline and is applied in the fields such as agriculture, medical care, and food safety. At the same time, metrological research in the fields of cell and microbial measurement and system of biological reference materials (BRMs) has been carried out, providing metrological support for the monitoring of pathogen-caused epidemics, food safety, clinical diagnosis, instrument calibration and product quality control in China. Therefore, a biometrology framework covering nucleic acid, protein and cell metrology has been formed along with its applications. Biological phenotypes are observable trait characteristics of an organism (animal, plant, microorganism, etc.) with a specific genotype, which is affected by both genes and environment. Biological phenotype measurement involves many fields such as agriculture, food, medical treatment and health, showing a wide range of biometrology and bio-measurement standard (BMS) needs. In the future, facing the

收稿日期: 2025-09-21 修回日期: 2025-09-29 接受日期: 2025-10-03

作者简介: 王晶(1968-), 博士, 研究员, 研究方向: 生物计量与标准, E-mail: wi@nim.ac.cn

基金项目: 国家重点研发计划课题(2023YFC3402501; 2022YFF0608802)

引用格式: 王晶, 傅博强. 中国生物计量学科的建立及在生物表型(组)测量标准的创新发展[J]. 生物资源, 2025, 47(5): 426-430.

Wang Jing, Fu Boqiang. Establishment of biometrology discipline in China and innovative development of biological phenotype (phenome) measurement standards [J]. Biotic Resources, 2025, 47(5): 426-430.

needs of biometrology from biological resources, we will focus on biometrology research of biological resources and make efforts in the innovative development of BRMs, biological standard (big) datasets (BSDs), digitized biological reference materials (DBRMs), biological phenotype (phenome) measurement standards and standardization.

Key words: biometrology; biological reference materials; biological standard (big) datasets; biological phenotype (phenome); development

0 引言

国际上对于生物计量学的关注可以追溯到1999年10月举行的第21届国际计量大会(conference generale des poids et mesures, CGPM),该会议强调了国家计量院在支持生物领域计量发展和应用方面的重要性。自2003年首个生物测量国际计量比对(以下简称:国际比对)启动,通过国际比对旨在为全球性生物核酸测量能力国际互认提供计量支撑,解决当时国际贸易中各实验室转基因检测数据严重不可比的问题。生物计量——一个崭新的科学领域已经来临^[1]。

21世纪,随着生物技术、生物产业和贸易的快速发展,加上人类生存和健康、生物经济发展和生态安全面临的挑战日益严峻,各国对准确可靠的生物数据的需求日益迫切。这种需求不仅催生了新兴学科生物计量学,还引起了全球对其关键测量特性的关注。

在过去的二十年中,中国生物计量研究从2003年第一个核酸测量的国际计量比对研究开始,到独立主导核酸、蛋白质、微生物等测量的国际计量比对,进行了生物计量的测量对象蛋白质、肽、酶、抗体、抗原、核酸、基因、生物活性成分、细胞(微生物)等生物特性及特性量值计量属性研究,已形成核酸计量、蛋白质计量、细胞计量(含微生物计量)所覆盖的生物计量研究体系,创建了核酸与蛋白质生物计量基标准体系,并不断探索建立细胞计量技术及测量标准,研发生物标准物质(biological reference materials, BRMs)。建立生物特性量值溯源体系和生物标准物质分类体系,其中还包括动物(含人类)、植物和微生物的生物标准数据集、标准大数据[简称“生物标准(大)数据集”], biological standard (big) datasets, BSDs),如中华基因组精标准(gold standard of China genome, GSCG)计划开展的BRMs研究涉及的基因组标准数据集等。在新环境下,生物分析测量的生物数据量正以指数速度增长。生物计量学在保证生物数据准确可靠、可比、可溯源的有效性方面起着关键作用。

1 生物计量学

关于生物计量的科学是生物计量学,它是一门为生物体、细胞和核酸、蛋白质等生命相关物质提供精准测量标准和量值溯源的科学。作为计量学的一个重要分支,它是继物理计量、化学计量后发展起来的一个计量学新学科。生物计量学作为国际计量大会发展的新计量领域的研究发展,可以追溯到2002年国际计量局(bureau international des poids et mesures, BIPM)物质的量咨询委员会(consultative committee for amount of substance, CCQM)生物分析工作组(bioanalysis working group, BAWG)的成立。自2003年中国参加BIPM/CCQM/BAWG第一个核酸测量国际比对,中国计量科学研究院(National Institute of Metrology, NIM)的生物计量团队建立了生物计量研究体系,开发了主要测量方法和测量标准的关键技术^[1],特别是生物计量中的核酸和蛋白质计量两个重要方面的研究成果——核酸与蛋白质生物计量关键技术及基标准体系创建和应用,获得了2020年国家科学技术进步二等奖。2024年,出版了中国第一部关于生物计量学的综合专著《核酸与蛋白质生物计量》^[1]。

2008年,中国启动了“生物计量术语和定义”国家计量技术规范的研究,同年还启动了第一个国家科技支撑项目——生物安全量值溯源传递关键技术研究的生物计量基础和应用研究,对生物体(如微生物)和生物物质(核酸、蛋白质)测量方法、测量标准,以及核酸与蛋白质被测量的量值到国际单位制(international system of units, SI)单位溯源途径进行研究,目的是自主建立、开发和维护中国生物计量方法、计量基准和标准(简称基标准)及溯源体系。历经20多年攻关,这些计量技术和计量基标准已在健康、安全和生物产业领域得到应用,包括检测转基因产品中的核酸和蛋白质、体外诊断、微生物检测和检疫措施,有助于获取准确的量值并实现可溯源。

国家计量技术规范《生物计量术语和定义》(编号JJF 1265)于2010年发布实施,经过12年的应用和发展,2022年新版JJF 1265《生物计量术语及定义》修订发布,对2010年版生物计量名词术语进行了补充和完善,进一步规范了生物计量新学科的定义

义。生物计量被定义为生物测量及其应用的科学,它以测量理论、方法和标准为主体,实现生物体、生物物质的测量特性量值在国家与国际范围等效一致,使测量结果溯源到SI单位、法定计量单位或国际公认单位(JJF1265),使生物测量数据可靠的同时,结果可溯源、可比较、可互认。

在《核酸与蛋白质生物计量》一书中,提出了生物计量树的概念,以生物物质、生物特性、SI单位或国际公认单位、BRMs(含BSDs)为基本元素^[1],它将生物物质、生物特征、BRMs及相关的标准量值和BSDs作为生物计量范围内的基本组成部分,形成生物计量标准体系的重要内容。

生物计量学包括生物计量研究和实际应用。生物计量研究侧重于建立生物特性测量中的溯源性、统一单位和测量不确定度等关键计量属性。生物计量研究的重点是核心生物测量能力以及具有溯源性和不确定度的量值溯源传递体系(图1),即生物计量研究主要为建立核心测量能力和量值溯源传递体系,用于确保可溯源的测量结果和单位一致性,以保障现实生活环境中生物数据的准确性和可靠性。

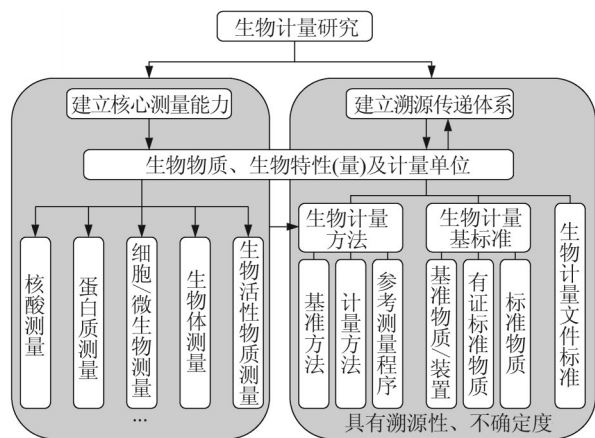


图1 生物计量研究组成^[1]

Figure 1 Composition of biometrology research^[1]

生物特性量值是生物特性测量所确定的生物特性量与单位,包括含量、序列、活性、结构和形态等相关生物特性量与单位,即每个生物特性的被测量值均由特定的数值(含不确定度)和单位表示测量结果,可通过基准方法、计量方法或参考测量程序测量确定数值。BRMs是标准量值载体的重要测量标准之一,具有不同的层级,如图2所示。BRMs具有一个或多个明确定义且均匀的具有生物特性量值的生物体或物质,如核酸含量、细胞计数、蛋白质活性、生物体形态、基因组序列等生物特性量值(含BSDs)等的BRMs。

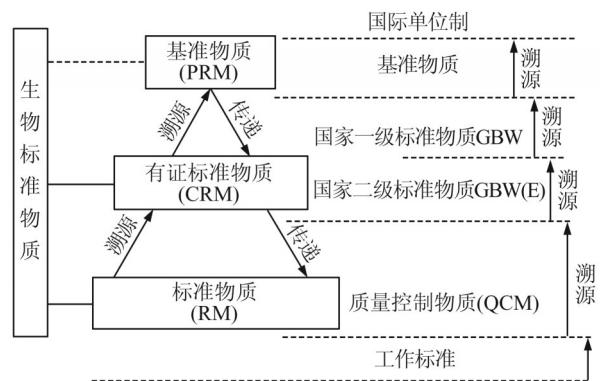


图2 生物标准物质基本层级关系^[1]

Figure 2 Basic hierarchical relationship of biological reference materials^[1]

随着生物测量在全球多个领域的交叉渗透及技术进步,从环境对生态系统的影响到公共健康、生物安全及疾病诊断、检疫防控和流行病预防,生物技术与人工智能(artificial intelligence, AI)的融合扩大了生物计量学研究及其应用的范围。在不断发展的计量科学交叉研究领域,生物计量学在生物表型和表型组学中的研究和实施,在支持经济发展、安全预防和动物、植物的健康与安全中发挥越来越重要的作用。

生物表型,即生物体基因型和基因分型(遗传)与环境相互作用而产生的所有可观测特征,包括表型数据集(信息)。随着各领域海量生物表型测量数据的产生,表型测量数据的量值溯源,对生物计量学提出了新的挑战。生物表型(组)分析和测量技术以及与AI技术相结合,将助力智能化和表型(组)测量标准的建立以及实现生物表型大数据质量提升和溯源。

2 生物表型计量的创新发展

生物计量,秉承质量、安全、健康宗旨,以生物计量精准溯源,筑牢质量根基保健康安全为目标,紧跟先进科学技术的更替和各领域对生物计量的新需求,不断创新学科发展和布局中国生物计量发展大会,为生物技术、生命科学、生物经济的高质量发展提供计量支撑。

生物计量学在与表型组学、生物信息学、AI深度融合中不断突破传统边界,深化跨学科融合,加速构建农业、生态与健康、纳米生物材料等多领域的生物测量标准,为实现全民健康和可持续发展提供计量支撑,推动技术创新与生物表型标准体系建设。

近年来,在中国,NIM的生物计量研究人员探索研究动物、植物和微生物的生物表型特征的图像识别、多维识别、测序、模型和数字化技术的精确测

量方法、BRMs和量值溯源性。生物表型(组)计量研究与以上这些研究并行发展,解决制约生物资源表型和表型组精准测量标准研究的瓶颈。这是生物计量学发展的新机遇,也是生物计量的重要组成部分,它将推动表型(表型组学)测量标准和精确数字化生物标准物质(digitized biological reference materials, DBRMs)系统的发展。通过实现表型(组)数据的有效性和科学公平性来提高生命体健康、安全和生物制造产品的质量。

2.1 生物表型(组)标准化

生物表型是具有特定基因型的生物体(动物、植物、微生物等)受基因和环境共同影响,表现出来的可观测的性状特征^[2],形成生物体全部特征信息集合的生物表型组。这些表型数据是生物表型数据集的核心,涵盖了从形态学到分子再到空间行为等各个层次的广泛生物特征。生物表型与农业、食品、医疗、健康等领域紧密相关。生物表型发展包括动物表型(含人类表型)、植物表型、微生物表型等,特别是表型组的发展。

2023年,国家标准化管理委员会批准成立全国生物表型标准化工作组(standardization-working group 34 on biological phenotypes(phenomics) of standardization administration of China, SAC/SWG34),标志着中国生物表型标准化工作零的突破,将全面提升生物表型(组)数据、工具产品和应用的质量。SAC/SWG34是生物表型领域国家标准的归口,SAC/SWG34主要负责生物表型术语定义及分类、队列群体、语言等基础标准,生物表型(组)精准测量和计量标准,生物表型图谱、表型功能、数据工具和生物表型数据集质量标准等方面国家标准制修订工作。生物表型标准化体系中的生物表型(组)精准测量和计量标准,需要开展生物计量的创新研究。

2.2 生物表型(组)测量标准

分子生物技术、信息技术、大数据分析、AI等高新技术发展为观察和研究各类生物资源提供了新的方法和手段。与此同时,生物表型(组)分析、测量技术以及AI的快速进步,为生物计量学带来了新的挑战 and 重大机遇,特别是在处理大量生物数据集(如多维识别、测序)时实现准确性和量值溯源性。作为生物计量学的一个关键研究领域,解决新挑战,必须继续优先推动生物测量标准(biomeasurement standards, BMS)、BRMs以及BSDs的进步,以支持DBRMs系统的开发。同时,加强细胞表型标准、生理表型标准、休眠器官表型标准、形态整体表型标准、基因组表型标准、群体结构表型标准等的发展。

在国家重点研发计划课题《入境大宗原粮与林木防疫检测质量保障关键生物计量技术研究》(2022YFF0608802)中,对智能化生物表型鉴定进行了计量技术创新研究。在国家重点研发计划课题《人体表型解析技术与质量控制体系研发》(2023YFC3402501)中,开展了分子表型数据质量要求的国家标准(20250699-T-469)研究,其中包括对基因组、转录组、表观基因组、蛋白质组、代谢组等的的数据质量要求。下面举例说明在生物表型图像、序列的测量科学研究。

(1)图像多维测量标准与计量标准数字化。通常通过手工测量或二维图像分析来获取生物体表型特征,但这些方法在处理复杂三维结构时存在局限性。随着计算机技术和三维扫描技术的发展,三维机器视觉成为一种新的解决方案,能够提供更准确和全面的生物体结构信息。

笔者团队在基于三维成像的物种鉴别中建立了生物三维形态数据的测量标准。针对目前检疫领域中采用三维机器视觉原理的黑箱特性的多维生物智能鉴别仪性能评价方法缺失的问题,建立了算法扰动技术,设计了变化可控的三维模型,采用增材制造技术制备,探究了其用于性能评价的可行性。本研究以植物三裂叶豚草的总苞、黄花鸢尾种子和驴食豆种子为生物样本,通过建立扰动算法,设计了包含尺度变化、噪声扰动、结构性缺损和高曲率部分缺损的测试集的三维模型,并基于增材制造技术将这些数字模型转化为实体模拟样本,用于多维智能生物鉴别仪的性能评价。实验结果表明,该方法能够有效评估仪器面对复杂样本鉴别的鲁棒性、准确性和重复性,无需访问内部算法,同时解决了真实生物样本难标准化、难获取问题,并避免了可能的生物安全风险,为智能生物鉴别类仪器的性能评价和生物表型测量标准研究提供了新的研究思路和方法。

(2)序列测量标准。分子表型组的测量标准包含系列BSDs,即基因组、转录组、蛋白质组、代谢组、表观基因组和微生物组的BSDs。2016年12月1日,由NIM牵头与中国计量测试学会、中国遗传学会共同发起的GSCG计划启动,联合大专院校及中国生物产业企业共同参与,旨在建立生物计量学领域的生物表型组精准测量标准、标准化数据集和相关标准化文件,优先考虑基因组测量标准。

GSCG计划与分子表型组学研究紧密相关,从开发基因组标准物质开始,逐步扩展到转录组、代谢组、蛋白质组、微生物组和细胞表型组的测量标准。

序列作为基本生物特性,是生物分子表型(组)

测量的重要标称特性和核心内容,特别是对于基因组序列和生物特征序列。核酸序列测量和基因组序列标准物质为核酸计量从单个序列扩展到测序信息和核酸分子表型组标准数据集研究提供了参考^[2-3],但还存在未解计量问题和关键计量技术挑战。此外,在细胞表型组分析中已有流式测量技术^[5],细胞测量标准的创新研究。

3 总结与展望

21世纪是精准生物测量的时代,生物资源表型(组)精准测量将拓展生物计量学研究的范畴,进一步助推生物计量学成为具有开创性的计量学科,以建立计量溯源和测量标准确保生物分析测量结果的准确性、可靠性和溯源性。作为生物计量的重要组成部分,生物表型(组)计量面临的机遇和挑战包括以下几点:(1)解决BMS在生物表型(组)测量特别是生物活性和多维结构表型中的溯源传递问题;(2)开发分子表型组的测量标准,从含量、序列(如核酸拷贝数和序列)开始,逐步推进各类分子表型组的BRMs研制;(3)扩展BMS,整合处于早期阶段的AI驱动方法,并推进在DBRMs开发中的研究;(4)建立准确的DBRMs体系,并提供可靠的BSDs应用;(5)克服生物表型组测量标准研究中的瓶颈,促进测量标准的国际化和标准化联动。

生物测量科学研究是基础,生物计量应用是保障。生物计量的应用目标是建立对医疗保健、食品安全、生态安全、生物安全和生物制造产品质量的生物分析测量数据可靠的信任。

生物数据准确可靠和互认是国际贸易、生物科技进步和生物经济发展的前提和保障,特别在与人类生活息息相关的生物产业高质量发展中,生物计量起到确保生物数据准确可靠的支撑作用。对生物

计量的展望,生物领域的精准测量将从“微观”到“宏观”测量,再到智能化与数字化创新,探索生物资源在其生物特性量多维度与多参数、多尺度的整合计量研究。以单位制统一为目标的生物计量研究将带动BSDs和生物资源高质、安全、有效利用的发展,为人类健康、生态安全和生物产业质量提供科技计量标准支撑。对于国家高质量发展和国家安全战略而言,生物资源及其数据的质量与安全已成为生物资源开发与利用的重中之重。生物计量与生物资源和表型(组)测量标准及标准化的融合研究是创新发展之举。

参考文献

- [1] 王晶. 核酸与蛋白质生物计量[M]. 北京: 科学出版社, 2024.
Wang J. Biometrology of nucleic acid and protein[M]. Beijing: Science Press, 2024.
- [2] 张永卓, 高颖, 牛春艳, 等. 生物表型和表型组标准化的现状与展望[J]. 计量学报, 2022, 43(10): 1382-1388.
Zhang Y Z, Gao Y, Niu C Y, et al. Status and prospects on the standardization of biological phenotype and phenome [J]. ACTA Metrologica Sinica. 2022, 43(10): 1382-1388.
- [3] Ren L Y, Duan X K, Dong L H, et al. Quartet DNA reference materials and datasets for comprehensively evaluating germline variant calling performance [J]. Genome Biology, 2023, 24(1): 270.
- [4] Jia P, Dong L H, Yang X F, et al. Haplotype-resolved assemblies and variant benchmark of a Chinese Quartet [J]. Genome Biology, 2023, 24(1): 277.
- [5] Yang L, Zhao H C, Fu B Q, et al. Mapping cell phenomics with multiparametric flow cytometry assays [J]. Phenomics, 2022, 2: 272-281.