

生命科学领域计量挑战与展望



刘亚辉, 赵洋, 薛志超, 牛春艳, 刘瑛颖, 董莲华*

中国计量科学研究院, 北京 100029

【摘要】 新冠疫情的爆发使健康医疗和生命科学领域成为各界关注焦点。人们对疾病预警和治疗、生物药物研发、体外诊断、互联网医疗等方面的重视也提升到新的高度。计量技术在上述领域内起到非常重要的支撑作用, 研究生命科学领域的计量技术是服务全民健康的重要组成部分, 也是促进健康与生命科学行业发展的坚实基础。基于国内外相关计量机构关于生命科学的发展规划报告, 通过文献调研、案例研究等方法, 探索计量支持生命科学研究的思路并在此基础上提出对我国生物计量行业发展的思考。

【关键词】 计量学; 生命科学; 规划; 生物医药; 生物计量

【中图分类号】 TB99

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-9015(2023)02-0013-05

DOI: 10.12338/j.issn.2096-9015.2023.0008

【引用本文】 刘亚辉, 赵洋, 薛志超, 等. 生命科学领域计量挑战与展望 [J]. 计量科学与技术, 2023, 67(2): 13-17.

Metrological Challenges and Prospects in the Field of Life Sciences

LIU Yahui, ZHAO Yang, XUE Zhichao, NIU Chunyan, LIU Yingying, DONG Lianhua

National Institute of Metrology, Beijing 100029, China

Corresponding author: DONG Lianhua, Email: donglh@nim.ac.cn

【Abstract】 The global outbreak of COVID-19 has brought healthcare and the life science industry into the spotlight, raising people's attention to disease prevention, treatment, research and development of biological drugs, in vitro diagnosis, and internet medicine. Metrology technology plays a critical role in supporting these fields. The study of metrology technology in life sciences is an essential component of serving public health and a solid foundation for promoting the development of the health and life sciences industry. This paper explores the development ideas of metrology science to support life sciences through literature research, case studies, and the analysis of the strategic reports of domestic and international metrology institutions. Based on this analysis, we propose some suggestions for developing biological metrology in China.

【Key words】 metrology, life science, strategic planning, biological drugs, biometric

0 引言

随着经济发展和生活质量的提高, 以及人们对健康要求的日益提升, 全球健康和生命科学相关产业持续增长, 已逐渐成为引导经济发展和社会进步的重要产业。与此同时, 人类生存与健康面临的挑战也日益严峻, 例如: 新冠病毒的频繁变异导致了更加复杂的预防和控制措施; 新药开发的成本不断增加等。近年来, 我国生物产业体系日趋完善, 形成研

发、制造与应用的完整产业链。其中, 生物安全、精准医疗、生物制品贸易等重要领域, 都离不开生物计量技术与基标准体系的支持。

计量是测量的科学及其应用, 是国家科技创新体系的重要组成部分, 其发展水平是国家核心竞争力的重要标志, 是构建一体化国家战略体系和能力的重要支撑。发展生物计量, 支持生物测量的可比性、有效性和溯源性, 最终使测量结果可溯源到国际基本单位制(SI), 是计量工作者面临的紧迫而艰

收稿日期: 2023-01-06; 修回日期: 2023-03-06

基金项目: 中国计量科学研究院基本科研业务费重点领域项目(AKYZD2202); 质量技术基础能力建设专项(ANL2202)。

作者简介: 刘亚辉(1985-), 中国计量科学研究院副研究员, 研究方向: 蛋白质计量, 邮箱: liuyahui@nim.ac.cn; 通讯作者: 董莲华(1981-), 中国计量科学研究院研究员, 研究方向: 核酸计量, 邮箱: donglh@nim.ac.cn。

巨的任务,也是巨大的挑战。生物计量包括生物测量参考方法开发、生物标准物质和生物计量基标准研制,以及推广和应用和产业发展等领域。目前,国内外相关计量机构均已在生命科学计量领域展开了科学研究,并制定了相应的计量发展规划。当下,随着生物技术基础研究的不断突破,生物技术生产发展快速,也使得我国生物计量发展取得重要成果,涉足领域不断深入。

因此,本文在调研国内外计量机构的战略规划、计量发展计划的基础上,总结过去的工作,提出新的目标和方向,探讨如何通过计量科学的应用提升生物测量结果的准确性、可比性和溯源性,从而更好地发挥生物计量对生物产业发展的支撑作用。

1 国际有关战略及发展趋势分析

1.1 CIPM 战略规划简介

为应对当下和未来在科学及国际协调方面的挑战,国际计量委员会(CIPM)组织制定了《CIPM 战略 2022》^[1]。其中,在健康与生命科学领域,《CIPM 战略 2022》基于人口数据、经济、疾病等方面大量的统计信息,同时结合全球传染病(如新型冠状病毒肺炎等)大流行可能产生的影响,提出了健康与生命科学领域行业所面临的 5 方面挑战,包括:1)加速创新,获取新的药物和疗法;2)加速创新,获取新的低成本的医疗设备和技術,并尽早投入使用;3)支持工程生物学和先进制造技术的应用,满足重要的健康需求;4)提高对临床环境内外的诊断和治疗功效的信心和复现性;5)最大化采集数据的使用效益。

计量不仅要继续支撑现有的生物检测技术,还要应对新型生物测量技术、医疗技术的挑战,因为计量标准和方法的应用受到生物过程复杂性带来的挑战非常明显。相对于物理和化学计量来说,生物计量领域尚处于起步发展阶段。基于此,针对生命科学领域行业所面临的挑战,《CIPM 战略 2022》还指出了 6 大计量挑战,分别是:1)发展计量支持实时的体外和体内诊断;2)提供亚细胞和细胞水平的高分辨成像方法;3)发展计量基础设施,优化现有的(或采用新的)临床影像诊断和治疗模式;4)测量支撑先进制造工艺流程的优化;5)计量支撑数据分析的广泛使用和大型数据集的集成;6)为受监管的医疗设备的校准建立 SI 溯源性。

《CIPM 战略 2022》中还指出:需要通过计量支撑数据分析的广泛使用和大型数据集的集成,提高

数据溯源性和可比性,从而收集更高质量的生物和临床数据。人工智能与大数据是相辅相成的两个概念,绝大多数人工智能的技术核心是基于大数据、甚至大数据的机器学习、深度学习,而生命科学领域的大数据有时依赖于人工智能技术的分析和处理。无论人工智能还是生命科学大数据,它们的技术基础都是数据。这里需要数据准确、有效,还增加了对数据的公正性、可靠性、复现性等方面的需求。如何通过支持数据计量来更好的服务生命科学领域,也将是未来面临的计量挑战之一。

1.2 CCQM 战略规划

CIPM 下设化学和生物计量咨询委员会(CCQM)提出了 2021-2030 的战略目标,包括:通过确定和优先考虑关键的测量问题,开展研究以比较相关的测量方法和标准,为解决气候变化和环境监测、能源供应、食品安全、医疗保健(包括传染病大流行)等全球挑战做出贡献;通过研究新的技术、测量方法和标准,并评估这些技术、方法和标准的方案,推动化学和生物测量科学的发展;通过继续组织涵盖核心能力的关键比对战略,提高所开展的国际比对系统的效率和效力等。具体的措施涵盖:开展基于元素的生物分子定量方法,包括核苷酸、DNA 和 RNA;开展溯源至 SI 单位的核酸参考测量系统,提高 DNA/RNA 定量能力及纯度评估,更好的发挥其在未来核酸测量(包括传染病检测)校准等级中的作用;开发可用于食品产地溯源和认证的标准物质及其测量方法,包括线粒体 DNA 测序及数字 PCR 技术等;开发微生物定量用标准物质,开发 DNA/RNA 拷贝数定量测量方法进行微生物鉴定及浓度检测,用于产业、环境及传染病诊断及防控等;用于体外诊断试剂盒的参考方法、标准物质和服务,以满足不同制造商的计量溯源性和测量结果一致性的监管要求;可靠和可迅速部署的传染病参考测量系统;非传染性疾体体外诊断的可靠测量;再生医学和基因治疗的可靠测量;下一代临床生物标志物的测量基础设施等。

1.3 其他国家/国际组织战略规划简介

美国国家标准与技术研究院(NIST)一直为美国制定和维护关键标准,提供测量工具/技术帮助美国相关行业在全球中的竞争。NIST 通过其实验室计划和创新与行业服务计划,加速创新和发展先进技术以服务美国的相关行业 and 产业发展。例如,NIST 为生物治疗、合成生物学行业提供行业和监

管部门都需要的测量能力和参考标准物质,包括对蛋白质药物的表征、全基因组测序的验证以及细胞系的认证等。此外,NIST 充分利用其在光子和电磁传感器和新的生物测量技术方面的优势,通过开发数据库和测量方法来表征生物系统,从而研发生物工程系统的可预测性测量技术。同时,NIST 与高校、生物科学研究机构充分合作,建立了长期的合作伙伴关系,为生物计量技术的发展和突破提供了支持。

英国国家计量系统(NMS)是支撑贸易、工业和法规的国家技术基础设施。NMS 依托六家核心测量实验室,为校准认证提供支撑性的服务,在促进英国的创新发展方面发挥着至关重要的作用。其中的英国政府化学家实验室(LGC)提供世界领先的化学和生物测量科学,以提高生活质量和促进英国经济增长。同时,LGC 处于新兴国际生物测量系统开发的前沿,以确保尽早实施标准化工具和框架,加快创新和新兴技术的采用。例如,LGC 与主要的利益相关者合作,对与健康相关的评价方法进行了重大改进,包括:支持器官移植患者免疫抑制药物治疗效果监测的参考方法和标准物质、用于临床蛋白质生物标志物定量的 SI 可追溯方法、理解和改进化疗剂量测定的准确方法,以及支持疾病诊断的新型激光消融质谱成像技术等。LGC 提高了器官移植患者治疗药物监测的准确性和可信度,使临床决策可以基于个体患者的高准确性实验室测量结果。通过强大的外部质量保证计划和标准合规性,帮助医院实验室改进其测量方法和程序,改善患者的临床治疗效果。

2 国内生命科学领域挑战

2.1 生物医学测量结果高度不可重复性

生物医学实验结果的高度不可重复性,是生物医学研究面临的严峻考验。全球生物标准研究所(Global Biological Standards Institute, GBSI)的研究结果显示,临床前研究中有高达 51%~89%的结果是无法复现的^[2-3]。国际著名学术期刊《Nature》、《Science》和《eLife》都针对这一问题作了专题报道,科学研究的可重复性问题,特别是生物医学测量的结果复现性因此备受关注。例如,在一项关于肿瘤生物学的重复性研究中,研究团队对发表在顶级期刊的 5 篇论文中的实验进行了复现性研究,结果表明肿瘤生物学的可复现性还有很大的提升空

间^[4-8]。不可否认,生物体进化过程的生命现象本身就是不可完全重复的,这增加了以生物体为研究对象的实验结果的不可重复性,尤其是肿瘤发生与一般医学现象在本质上有很大不同。即使如此,生物医学测量结果与癌症等疾病的早防早治、术后评价等治疗策略息息相关,因此提高生物医学研究领域的重复性是非常必要的。

2.2 新药研发的成功率低

在生物医学研究领域,新药的开发也面临着极大的挑战。新药的研发,除了要明晰药物的物质基础及药理机制外,还需要对其安全性、有效性等方面进行更严格的评估。新药研发的整个过程,大致分为:候选药研发、临床前研究、临床研究、申报、上市、上市后监测几个阶段,所花费的时间大约一二十年之久。而且,整个研发过程平均的成功率仅有 7.5%,肿瘤药物不足 6%,中枢神经系统药物的成功率则不足 1%^[9-12],可见药物研发的挑战之大。

2.3 体外诊断行业面临挑战

实现临床检验结果的准确、可比和可溯源,是体外诊断行业的重要议题。实现检验结果准确、可比的重要方法之一是建立和保证检验结果的溯源性,而开展量值溯源的必要条件是具备参考测量系统。目前,从检验项目来看,按照《医疗机构临床检验项目目录》(2013 版),共计检验项目 1462 项^[13],一些第三方独立医学检测实验室可以提供超过 2000 项检验项目。然而,JCTLM 发布的参考方法仅有 215 项,可见并不是所有检测项目都有参考测量方法/程序^[14]。对于蛋白质类大分子则更少,只有 C 反应蛋白、肌钙蛋白、甲胎蛋白和瘦素等少数几个项目可以溯源到 SI 单位^[15-16]。同时,也不是所有的项目都具备参考测量系统,有参考测量系统的计量级别也不同^[17-18]。这会导致部分检测系统的检测结果不可溯源、不可比,进而影响了不同实验室的检测结果不互认,造成了医疗资源极大的浪费。

参考测量系统除包括参考测量程序和实验室外,还包括了参考物质。ISO 15194《体外诊断医疗器械生物源性样品中量的测量参考物质的说明》对临床检验标准物质作了说明和要求。近年来,国产生化试剂以其较高的性价比,逐步取代进口生化试剂成为医疗机构临床实验室的主流产品。然而,生化试剂生产企业众多,产品质量参差不齐,常出现同一检验项目不同生产企业给定的体外诊断试剂参考区间存在差异^[19-20]。值得注意的是,部分参考物

质存在着明显的基质效应,这也会导致室间质量评价的结果不能真正反映各检测系统的准确度及各实验室之间的真实差异^[21]。这些都会影响检测结果的准确、可比和可溯源。

2.4 生命组学大数据飞速发展

人类基因组计划启动以来,以新一代测序技术和质谱技术为代表的各类组学技术飞速发展,推动了基因组、转录组、表观遗传组、蛋白质组、代谢组等海量生命科学组学数据的指数级增长。高通量实验技术的突破,直接把组学数据从以基因组为代表的 PB 量级时代推升到多组学融合的 EB 量级时代。组学数据的特点是增长迅速、质量控制困难、来源广泛繁杂、难以标准化与结构化;数据种类繁多,内部结构高维复杂;数据相对分散、难以高维度多层次交汇共享;数据零散分布、难以有效整合分析,导致难以挖掘多组学大数据的潜在价值。海量的数据产生,加上各异的分析流程和算法,如何保证高通量组学分析结果的可靠显得非常重要。生命组学高通量数据在不同技术、不同批次、不同实验室、不同平台以及不同数据分析方法间存在严重的不可重复性,不可重复的研究结果不仅造成资源的极大浪费,甚至危害患者生命健康,限制了高通量组学技术在科研和临床中的可靠应用^[22]。以深度神经网络为代表的人工智能技术,在医学影像处理、高维数据降维等方面的应用呈现爆发式的增长,提升了数据挖掘能力。但是由于长期缺乏合适的参考物质,无法产生标准化的测序数据集,无法对不同测序流程或不同算法的性能进行全面测试和评估,制约了多组学方法的落地实施和广泛使用。

3 应对措施及建议

3.1 加强计量科学与生物医学研究的深度交流与融合

首先,加强计量科学与生物医学研究的深度交叉融合,使得计量科学的相关理论方法可以提升生物研究过程中的实验实践基础能力。例如,计量可以帮助实现对生物体的准确和可重复测量,从而使生物研究的结论尽可能接近真实^[23-24];其次,加强生物计量科学研究,建立高等级的参考测量程序和方法,保证常规方法/程序的可靠性和可重复;最后,通过开发适应生物医学测量特征的标准物质,提高对生物医学研究中使用的重要生物试剂(如抗体^[2])的质量评估,保证每个批次试剂的质量稳定。

中国的新药研发处于加速竞争阶段,创新药企往往同时开展多项临床试验。例如,肿瘤免疫 PD-1 药物自 2019 年起开启适应证竞争,相关企业均有多个临床试验同时进行,其中多个为 3 期临床试验。同时,也应在全球寻找新技术和新合作伙伴,未来引入计量的科学思维,以实现药物研发的多科学团体协作,提升药物开发的成功率^[25]。

3.2 加强体外诊断参考测量方法和标准物质研究

应加强现有检测项目的参考方法的建立,研制具有良好互换性的基体标准物质或其它标准物质,确保形成具备完整溯源链的参考测量系统,进而获得准确、可比和可溯源的临床检测结果^[26]。

近年来,随着检测技术的不断创新以及新技术在临床应用的快速转化,极大的拓展了人们对生物医学的测量能力,并由此产生了新的测量结果。同时,这些更新的测量结果又更好地反映、预示疾病的发展规律,进而发现新的、更有效的生物标志物,直接帮助临床选择最佳干预手段,形成新的体外诊断方法和试剂等。

3.3 加强组学标准物质和标准参考数据的建设

生命组学研究的对象包括基因组、转录组、表观遗传组、蛋白质组、代谢组等,传统的单一量值的标准物质无法满足组学技术和大数据的评价需求,应开发多参量多量值的组学标准物质,用于各种组学可靠性的评价研究^[27-28]。这一任务单独依靠计量科学研究人员是无法完成的,应加强与其他学科(包括生物医学、计算机科学等)的深度交流和融合发展,成立生命组学计量研究联盟,共同针对各种组学参考测量程序的建立、标准物质和标准参考数据的建设开展合作。通过使用开发的组学标准物质对组学技术进行验证,通过标准参考数据对各种组学大数据的质量以及流程算法进行评估,共同提升该领域内的重复性和可靠性。

4 总结展望

自新冠肺炎疫情发生以来,各项生物技术在流调、疾病检测和监测、临床救治、疫苗和药物研发等方面发挥了重要作用,为疫情防控做出了重要贡献。当前生物技术和计量科学的应用领域已经深度融合。但是也应清晰认识到,支撑生命科学计量领域发展的重要仪器设备等主要还是依靠进口。生物检测的重复性差、生物医药研发滞后、临床检测和大数据缺乏相应的互认标准等,导致生物计量在产

业化应用方面相对落后。

为此, 计量组织应构建统一协调、运行高效、资源共享的大计量发展格局。通过不断研究和发展新的技术、测量方法、标准物质及相关标准, 促进生物计量与其他学科的交叉融合, 促进合作, 努力为引领科学技术进步、促进经济社会高质量发展提供强有力的计量基础支撑和保障。

参考文献

- [1] WANG A P, LI Y Y, YOU X J, *et al.* Electrochemical immunosensor nanoarchitectonics with the Ag-rGO nanocomposites for the detection of receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike protein[J]. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 2023, 27: 489-499.
- [2] BAKER M. Reproducibility crisis: Blame it on the antibodies[J]. *Nature*, 2015, 521: 274-276.
- [3] BAKER M. Irreproducible biology research costs put at \$28 billion per year[J]. *Nature*, 2015, 6: 1-2.
- [4] MCNUTT M. Reproducibility[J]. *Science*, 2014, 343(6168): 229.
- [5] COLLINS F S, TABAK L A. Policy: NIH plans to enhance reproducibility[J]. *Nature*, 2014, 505(7485): 612-613.
- [6] GREEN E D, WATSON J D, COLLINS F S. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology[J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 29-31.
- [7] NOSEK B A, ERRINGTON T M. Making sense of replications[J]. *eLife*, 2017, 6(e23383): 1-2.
- [8] 刘佳畅, 贾亚青, 崔磊, 等. 虹膜采集仪光生物安全性能测试方法研究 [J]. 计量科学与技术, 2021, 65(9): 66-69.
- [9] THOMAS D. New Clinical Development Success Rates 2011-2020 Report[EB/OL]. [2022-12-29]. <https://www.bio.org/clinical-development-success-rates-and-contributing-factors-2011-2020>.
- [10] WONG C H, SIAH K W, LO A W. Estimation of clinical trial success rates and related parameters[J]. *Biostatistics*, 2019, 20(2): 273-286.
- [11] GRIBKOFF V K, KACZMAREK L K. The need for new approaches in CNS drug discovery: Why drugs have failed, and what can be done to improve outcomes[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 120: 11-19.
- [12] 赵雨佳, 廖湑毅, 范培蕾, 等. 新型冠状病毒核酸检测方法及标准物质的研究进展 [J]. 计量科学与技术, 2022, 66(1): 3-8.
- [13] 国家卫生计生委. 医疗机构临床检验项目目录 [EB/OL]. (2013-08-07) [2022-12-29]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201308/3f8e4ad3639b419595c310325b571fa3.shtml>.
- [14] JCTLM. The JCTLM Database[EB/OL]. [2022-12-29]. <https://www.jctlmdb.org/#/app/home>.
- [15] 刘健仪, 宋德伟, 张金萍, 等. 中国体外诊断试剂溯源研究进展 [J]. 计量技术, 2020(7): 8-12.
- [16] 李达, 王军, 杨忠等. 核酸标准物质定值的实验体系研究 [J]. 计量学报, 2020, 41(11): 1436-1442.
- [17] 欧元祝, 陈宝荣, 居漪. 临床化学检测的标准化现状 [J]. *检验医学*, 2021, 36(3): 240-244.
- [18] 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.
- [19] 李晓, 张欣涛, 郝擎, 等. 2020 年国家医疗器械抽检体外诊断试剂品种质量状况分析 [J]. *中国医疗器械杂志*, 2022, 46(4): 459-463.
- [20] 李成伟, 李姣, 张璞, 等. 重复经颅磁刺激治疗仪的发展与检测需求分析 [J]. 计量科学与技术, 2022, 66(6): 45-48, 9.
- [21] INFUSINO I, FRUSCIANTE E, BRAGA F, *et al.* Progress and impact of enzyme measurement standardization[J]. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2017, 55(3): 334-340.
- [22] SHI L, KUSKO R, WOLFINGER R D, *et al.* The international MAQC Society launches to enhance reproducibility of high-throughput technologies[J]. *Nature biotechnology*, 2017, 35(12): 1127-1128.
- [23] 隋志伟, 王梓权, 刘思渊, 等. 微生物计量技术研究进展及发展趋势 [J]. 计量科学与技术, 2021, 65(6): 54-59, 53.
- [24] MILAVEC M, CLEVELAND M H, BAE Y K, *et al.* Metrological framework to support accurate, reliable, and reproducible nucleic acid measurements[J]. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2021, 414(2): 791-806.
- [25] DURAZZO A, SORKIN B C, LUCARINI M, *et al.* Analytical Challenges and Metrological Approaches to Ensuring Dietary Supplement Quality: International Perspectives[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2022, 12: 1-23.
- [26] DAGHER G, BECKER K F, BONIN S, *et al.* Pre-analytical processes in medical diagnostics: New regulatory requirements and standards[J]. *New biotechnology*, 2019, 52: 121-125.
- [27] DEUTSCH E W, ALBAR J P, BINZ P A, *et al.* Development of data representation standards by the human proteome organization proteomics standards initiative[J]. *Journal of the American medical informatics association*, 2015, 22(3): 495-506.
- [28] GANGULY D. Multi-omics studies in interpreting the evolving standard model for immune functions[J]. *Briefings in functional genomics*, 2023. doi: 10.1093/bfpg/elad003.

本文编辑: 石亚楠