

2018年国家科学技术进步奖提名项目公示

一、项目名称

核酸与蛋白质生物计量标准创建及应用

二、提名者及提名意见

提名者：国家质检总局

提名意见：项目以攻克保证生命基础物质测量准确、实现量值统一的国际热点和难题为目标，在国家科技计划支持下，我国首次取得核酸与蛋白质国家计量标准创新研究成果，攻克了核酸与蛋白质生物计量系列量值溯源和精准计量技术，填补多项空白，解决了生物量溯源和生物计量标准缺失问题，在国际上，所形成的技术成果获得国际计量局认可，项目技术使我国成功主导和参加了核酸与蛋白质生物计量的国际（关键）比对 12 项，成功取得国际校准测量能力 15 项，实现了计量的国际等效一致和国际互认，为国际互认做出贡献，并极大地提升了我国测量能力的国际话语权。项目创建的 DNA 测量准确度和蛋白质绝对纯度测量不确定度均达到国际最高水平，建立了一批自主知识产权的具有溯源性的核酸与蛋白质国家级标准物质，多为世界空缺。项目共建立国家标准物质 32 种，原创性成果获国家发明专利授权 8 项（不含已转让专利），实用新型专利 4 项，软件著作权 2 项，研制国家计量校准规范 3 项，发表论文 40 篇以上（SCI 文章 20 篇）。通过应用取得了显著的社会效益。

经审查，本项目推荐材料真实有效。具有重大创新，技术难度很大，解决了生物自然基础物质核酸与蛋白质的测量国家溯源和计量标准空缺问题。项目成果技术上有重要突破，学术水平高，国际竞争力强，依据鉴定意见，研究成果达到了国际领先和先进水平。项目成果保证了国家量值统一，成果转化应用对支撑我国生物技术领域转基因检测、生命科技进步、百姓健康安全、出入境国际贸易公平和生物产品中国制造提升质量等方面具有重大贡献。

鉴于以上所述，提名该项目参评 2018 年度国家科学技术进步二等奖。

三、项目简介

保证生命物质测量准确、实现量值统一是国际计量热点和难题。精准核酸与蛋白质计量标准是保证生命物质测量准确的重要基础，更是保证国家食品安全检测、健康诊断以及国际贸易多边互认的关键。由于核酸与蛋白质计量标准的长期空缺，引起许多食品、生命领域测量结果不可重复复现，造成检测误判，导致老百姓对消费失去信任，同时还产生生物技术产品和农产品等的国际贸易摩擦。

为了填补核酸蛋白质计量标准的空白，实现量值统一和国际等效一致，本项目展开对生物自然基础物质核酸蛋白质计量科学的挑战，进行了近十年的技术攻关，创建了国家核酸蛋白质生物计量标准，取得了一系列国际水平的技术成果，主要包括：建立了技术指标国际领先和先进的精确核酸与蛋白质计量新方法 8 项，国家级标准物质 32 种，原创性成果获国家发明专利授权 8 项（不含已转让专利），中国实用新型专利 4 项，软件著作权 2 项，研制国家计量校准规范 3 项、校准装置 2 个；主导和参加国际比对 12 项；主导国内比对 2 项。实现国际互认生物校准测量能力 15 项。发表论文 40 篇以上其中 SCI 文章 20 篇。

项目主要创新包括：1) 首次建立核酸精准计量溯源技术，创建了基因拷贝数计量方法，准确度达到了国际最高水平。2) 创建了肽段和蛋白质高准确度计量核心技术，提出非目标蛋白校正、高准确度酶切效率测定、特异性肽段蛋白质准确定量等多项专利技术，蛋白质绝对纯度测量最优不确定度达到国际最高水平。3) 突破了生物计量标准研制技术，创建了具有溯源性的核酸与蛋白质系列国家生物标准物质，并为国际量传标准使用。4) 创建了转基因/核酸、蛋白质的量传溯源体系，发明了基因快速测量新方法和便携式装置。实现了生物计量关键量的国际等效一致。

项目研究成果紧密与国家的需求和实际应用相结合，保证了生物计量国家量值统一。推动我国生物技术领域转基因检测、生命科技进步、百姓健康安全、出入境国际贸易公平和生物产品中国制造提升质量等方面发挥了重大贡献作用，造福社会和百姓，取得了显著的社会效益。并有力地推动了相关行业和领域的自主创新能力。成果获 2016 年中国计量测试学会一等奖。被《中国科学报》《中国质量报》《中国日报》等多个媒体报道，《科学中国人》、央视《走近科学》对项目负责人进行了报道。

四、客观评价

4.1 项目鉴定、验收意见

(1) 专家组鉴定意见（登记号：G2012-015）

以王志新院士为组长的鉴定会专家组对国家科技支撑计划项目《转基因植物核酸量值溯源技术与标准物质研究》给出的鉴定意见：“该课题研究成果填补了

国际上核酸计量领域长期以来无法实现转基因植物核酸计量和量值溯源这一空白。经查新结果表明具有创新性，部分成果达到国际领先水平。”

(2) 专家组验收意见(登记号: G2010-607)

验收专家组给出意见“课题研究建立的核酸高分辨电感耦合等离子体质谱定量测量技术方法,经查新,国内外未见有文献报道,技术水平达到国际领先水平。”

4.2 国际评价

国际计量局蛋白工作组组长 Sang-Ryoul Park 博士给予评价: 2014 年进行生物计量国际同行评审时, 国际计量局蛋白质工作组组长、韩国计量院院长、评审专家 Sang-Ryoul Park 教授高度称赞了蛋白质含量同位素稀释质谱计量体系工作, 在同行评审报告中建议: “将此项研究做为生物计量基准方法成功研究的范例进行国际分享”见同行评审报告第 62 页(It is recommended to share the form of this project as the successful mode of development of a primary method for biometry.)

国际权威生化分析期刊 Anal. Bioanal. Chem. 编辑给予评价: “有助于针对目前蛋白质标准物质匮乏的现状, 引起生物化学领域众多研究者的关注 (There is a lack of certified reference materials for proteins so that the production of such a material is of interest for many people working in bioanalytical chemistry) ”

国际同行评审结果: 项目成果形成的共 17 项校准测量能力 (CMC) 已经成功通过国际同行评审, 并被国际计量局关键比对数据库 (KCDB) 公开发布。

4.3 国际比对水平

首次主导和参加完成的国际计量局生物计量领域关键比对 CCQM-k86.b, DNA 绝对定量 CCQM P154, 蛋白质测量 CCQM P55、CCQM P55.1、CCQM P59.1、CCQM P58 等国际比对, 结果取得了国际等效。

4.4 科技奖励

项目获得 2016 年度中国测试学会科学技术进步奖一等奖。

4.5 媒体报道

成果被《中国科学报》《中国质量报》《中国日报》等多个媒体报道。

五、推广应用情况

5.1 推广应用情况

项目研究成果紧密与国家需求和实际应用相结合, 推动我国生物量传统一、生物技术领域转基因检测、生命科技进步、百姓健康安全、国际贸易公平和中国制造生物产品质量等方面具有重大贡献, 取得了显著的社会效益。主要应用

情况如下。

项目成果保证了国家量值统一。使用研制的基因、核酸、牛血清白蛋白等生物计量标准，实现了核酸、蛋白质的测量量值溯源，实现上海市地方生物分析仪器的计量校准，满足了华东地区的校准、检测、分析测试、检验需求。提升了农业核酸和蛋白检测领域的研究与检测技术水平，为我国转基因生物安全评价、农产品质量安全提供了全面技术支撑，帮助农业部检测中心客观公正的完成了政府指令及社会委托等工作，研制的转基因溯源传递和量值准确、特异性强转基因国家一级标准物质在农业部谷物及制品质量监督检验测试中心（哈尔滨）、天津市农业质量标准与监测技术研究所、农业部转基因植物用微生物环境安全监督检验测试中心等农业部转基因检测中心发挥了重要作用。为检验检疫口岸中山出入境检验检疫局技术中心、上海出入境检验检疫局动植物与食品检验检疫技术中心等应用转基因产品检测提供了重要技术支撑和标准物质保障。北京大北农生物技术有限公司的应用对转基因研发成果走向商业化起到推动作用，并为将来转基因产品市场监管提供了技术基础保障。项目组织的国内比对《聚合酶链式反应测量比对》实现全国十八家实验室转基因测量传递，实现了在转基因和食品安全等重要领域的溯源传递。实现全国十一家实验室多肽分子量国内量值比对。

研究成果支撑中国制造，同位素稀释质谱蛋白质绝对纯度精准测量成果为同昕生物技术(北京)有限公司心型脂肪酸结合蛋白、磷脂酶 A2 和髓过氧化物酶标准品赋值，为企业建立了计量溯源性，企业产品成功通过注册检验。研制的鲑鱼精 DNA 等核酸系列标准物质，纳入博奥生物集团有限公司企业标准，解决的企业自主研制的微量分光光度仪校准，打破国外产品的市场垄断地位，并在遗传性耳聋基因筛查项目中有力保障了近 20 万人份（新筛数据）遗传性耳聋基因筛查。北京市医疗器械检验采用项目成果牛血清白蛋白标准物质验证《血清总蛋白参考测量程序》（YY/T 1195-2011）标准参考测量程序，结果准确可靠，有助于我国该项医药行业标准的有效实施，带动生物诊断行业发展，保障相关诊断试剂产品质量。

5.2 社会效益

项目建立了具有国家最高准确度和计量学溯源性的核酸与蛋白质精准计量标准和溯源体系，填补了国家空白。所形成的技术成果获得国际计量局认可，建立的核酸和蛋白质绝对计量方法通过国际比对证明，达到国际等效，实现互认，保证了我国在核酸和蛋白质含量测量能力及国际先进地位。极大地提升了我国在生物技术领域产品纠纷等问题中核酸和蛋白质检测结果的国际话语权。有助于保证贸易公平、消除贸易壁垒。为打破国际垄断和依赖做出贡献。

项目成果解决了我国生物分析检测结果不一致、不可比问题。项目形成的计量技术及标准成果在我国出入境检验检疫部门、国家重点实验室和国家转基因检测中心、转基因检验服务机构等的转基因检测提供了量值溯源性保证，即保证了转基因检测结果的可靠和可比，还解决了对进口转基因标准物质依赖的问题。实

现核酸与蛋白质测量有效性在国家农业、食品、生物制造及国际贸易等关系国家利益方面发挥重大社会贡献。

项目成果核酸与蛋白质测量有效性在国家健康安全方面的提供重要支撑作用。蛋白质含量同位素稀释质谱方法及不确定度评定软件，用于国家生物技术企业研制的体外诊断试剂作为量值溯源的依据，从而使我国企业有能力应对欧盟指令“98/89/EC”，并符合国家“体外诊断试剂注册管理办法”、“CNAS-CL01 检测和校准实验室能力认可准则”、“CNAS-CL02 医学实验室质量和能力认可准则”等系列标准、规范、准则的实施要求，为我国医疗器械体外诊断试剂注册检验、检测和校准实验室的认可等提供计量保证，使在医学领域计量要求与国际有效接轨。研制的核酸和蛋白质计量标准有助于不同实验室检测结果的准确与互认，避免重复检验带来的经济损失，减少公共资源的浪费和经济负担，可为减少医患纠纷推动社会和谐发展起到作用。

2016年12月1日，正式启动了中华基因组精标准计划（GSCG），为国家的生命科学和精准医疗健康产业服务，这一重要计划的启动正是本项目研究支撑的持续发展成果。我们的工作为造福百姓将发挥重大社会贡献。

六、主要知识产权证明目录

[1]中国发明专利，Cry1Ab 蛋白标准物质定值的方法，ZL201110163340.2，2014.05.7，中国计量科学研究院（武利庆，毕佳明，宋德伟，王晶，杨彬），有效；

[2]中国发明专利，质粒 DNA 定量检测用标准品的制备方法，ZL201210541174.X，2013.7.31，中国计量科学研究院（董莲华，孟盈，王晶，傅博强，高运华，张玲），有效；

[3]中国发明专利，一种基体中蛋白酶切效率的准确测定方法，ZL20151006125.X，2017.09.27，中国计量科学研究院（武利庆，金有训，高运华，李佳乐，杨彬），有效；

[4]中国发明专利，一种增强型荧光定量 PCR 方法，ZL201210004101.7，2013.6.12，海康生物科技（北京）有限公司，北京大学（于常海，刘乐庭，杨彬），有效。

[5]中国发明专利，Cry1Ac 蛋白标准物质定值的方法，ZL201110163446.2，2013.12.18，中国计量科学研究院（宋德伟，刘思谦，武利庆，毕佳明，宋德伟，王晶，杨彬），有效；

[6]中国发明专利，一种测定奶粉中 β -乳球蛋白含量的方法，ZL201410216797.9，2016.1.27，中国计量科学研究院，北京化工大学（王洋，武利庆，段非，杨屹，杨彬），有效；

[7]中国发明专利，一种用于转基因马铃薯检测的阳性标准质粒，ZL201410616278.1，2016.9.28，中国农业科学院生物技术研究所（金莞军，李亮，宛煜嵩，董美，柳方方），有效；

[8] 中国发明专利，可检测多种转基因水稻的质粒标准分子，ZL201310492926.2，2015.10.28，中国农业科学院生物技术研究所（金茺军，宛煜嵩，李亮，梁利霞，张秀杰），有效。

[9] 软件著作权，蛋白质不确定度计算，2011SR024077，2011.01.15，中国计量科学研究院，有效；

[10] 软件著作权，5 点抛物线拟合不确定度计算器软件，2014SR052885，2014.03.10，中国计量科学研究院，有效。

七、主要完成人情况

王晶，排名第一，中国计量科学研究院医学生物所副所长，研究员，中国计量科学研究院医学与生物计量研究所。

对本项目贡献：项目总负责人，把握项目的定位并组织解决科研创新过程中的关键问题。负责生物计量溯源性、核酸与蛋白质精确测量技术、计量标准研制和应用方案的设计，提出技术创新点并取得原创性和集成创新的科研成果，创建核酸与蛋白质质量溯源体系研究，主持制定国家计量技术规范。带领团队将科研成果与实际应用相结合，针对重点领域开展了应用推广研究，推动了生物计量新发展。组织国际比对和国内比对研究，培养国家生物计量新学科人才。投入本项目研究时间占总工作时间约 85%左右。

董莲华，排名第二，无行政职务，副研究员，中国计量科学研究院医学与生物计量研究所。

对本项目的贡献：项目第二负责人，主要核酸精准定量和溯源技术研究，发明了超声波-同位素稀释质谱核酸精准计量技术，建立了超螺旋 DNA 的准确定量关键技术，创建了转基因拷贝数精准计量方法。获得发明专利 1 项，发表文章 17 篇，其中 SCI 文章 9 篇，主要负责完成核酸国际比对 3 项，国内比对 1 项，获 2 项 CMC，国家一级标准物质 1 个。投入本项目研究时间占总工作时间的 80%左右。

武利庆，排名第三，无行政职务，研究员，中国计量科学研究院医学与生物计量研究所。

对本项目贡献：项目第三负责人，建立了基于氨基酸、肽段及蛋白的同位素稀释质谱蛋白含量精准计量方法及肽段蛋白质分子量精准计量方法。获国家发明专利 5 项（转让 1 项）、实用新型 4 项、软件著作权 2 项、发表文章 17 篇，研制蛋白质国家标准物质 7 种，负责、参加蛋白质国际比对 4 项、国际能力验证 1 项，制定计量技术规范 1 项，获 1 项 CMC，推动成果在体外诊断和过敏原检测领域应用。投入本项目研究时间占总工作时间约 70%左右。

高运华，排名第四，无行政职位，副研究员，中国计量科学完成研究院医学

与生物计量研究所。

对本项目贡献：项目第四负责人，主要负责核酸精准计量方法和国家标准物质研制。建立了核酸高分辨电感耦合等离子体质谱计量技术，完成 24 种国家一级标准物质的研制。制定了校准规范 1 项，12 项 CMC，负责成果应用。主要负责完成核酸国际比对 5 项。投入本项目研究时间占总工作时间约 65%左右。

隋志伟，排名第五，无行政职位，副研究员，中国计量科学研究院医学与生物计量研究所。

对本项目贡献：项目第五负责人，突破了基因纯度鉴定关键技术，创建了三维度转基因植物鉴定方法体系。主要负责转基因植物基体标准物质的制备技术和定值技术研究，参与了转基因拷贝数精准计量方法研究。发表文章 6 篇，主要负责完成核酸国际比对 1 项，参与完成国际比对 2 项，负责成果应用。投入本项目研究时间占总工作时间约 60%左右。

傅博强，排名第六，无行政职位，副研究员，中国计量科学研究院医学与生物计量研究所。

对本项目贡献：课题负责人之一，建立了蛋白质含量液相色谱-电感耦合等离子体高分辨质谱联用计量技术新方法，参加转基因标准物质研制，参加 CCQM K86.a 国际比对，推动成果应用。发表文章 2 篇。投入本项目研究时间占总工作时间约 50%左右。

于常海，排名第七，北京大学神经科学研究所副所长，教授，博士生导师。

对本项目贡献：项目中检测方法专利技术的主发明人，参与项目检测关键技术的研发，产业化贡献，投入本项目研究时间占总工作时间约 50%。

李亮，排名第八，无行政职位，副研究员，中国农业科学院生物技术研究所。

对本项目贡献：参与研制了我国转基因标准物质的研制。负责在农业领域推广应用了该项目创建的多项核酸与蛋白质计量技术。投入本项目研究时间占总工作时间约 40%左右。

刘瑛颖，排名第九，无行政职位，副研究员，中国计量科学研究院医学与生物计量研究所。

对本项目贡献：参与了本项目中核酸标准物质的研制工作，并系统地进行了标准物质的不确定度分析和评定，稳定性监测工作。投入本项目研究时间占总工作时间约 30%左右。

杨彬，排名第十，无行政职位，工程师，中国计量科学研究院医学与生物计量研究所。

对本项目贡献：项目参加人员，主要参加蛋白质含量与分子量精准计量技术的研究开发，以及蛋白质标准物质研制。投入本项目研究时间占工作时间约 30% 左右。

八、主要完成单位及创新推广贡献

1 中国计量科学研究院

本单位为该项目研究的组织者和主要研发力量，依托本单位良好的学科背景和基础设施，深入开展核酸与蛋白质生物计量攻关和计量标准研制。负责组织项目的组织实施和协调管理，整体项目方案和构架的设计。作为项目主体创建了多项核心技术，建立了具有清晰溯源途径的高准确度核酸和蛋白质计量方法 8 项，提出具有自主知识产权发明技术，发明了非靶标蛋白精确去除校正技术与热力学理论计算模拟仿真技术，提出了质粒分子标准定值模式。研制自主知识产权国家国家级标准物质共 32 种。获国家发明专利授权 5 项，中国实用新型专利 4 项，软件著作权 2 项，研制国家计量校准规范 3 项、校准装置 2 个。培养了一支专业队伍为应用单位提供了强有力的计量标准和技术支撑。主导和参加国际比对 10 项；主导国内比对 2 项。实现国际互认生物校准测量能力 17 项。发表论文 38 篇，其中 SCI 文章 20 篇。积极推广项目的成果应用与量传研究。推动我国生物量量统一、生命科技进步、百姓健康安全和中国制造生物产品质量等方面具有重大贡献，取得了显著的社会效益。

2 北京大学

参与了国家支撑项目课题《转基因植物核酸量值溯源传递关键技术研究》研究任务，对本项目科技创新和推广应用情况的贡献包括建立高灵敏度的增强型实时荧光定量聚合酶链式反应和依赖核酸序列扩增检测方法，开发了便携式测量装置，获国家发明专利授权，并将成果通过公司进行实际转化应用。

3 中国农业科学院生物技术研究所

对本项目推广应用情况的贡献，推广应用项目创建的多项核酸与蛋白质计量技术，提升了农业核酸和蛋白质检测领域的研究与检测技术水平。同时，推广了转基因产品成分检测相关的国家有证标准物质的使用，使我国农业转基因成分检测机构一定程度上摆脱了使用进口标准物质的限制，保障了检测结果的可靠性、有效性和溯源性。

完成人合作关系说明

本申报成果涉及 3 家完成单位和 10 位完成人，之间的合作关系为单位之间的合作和单位内部的合作，具体合作方式主要分包括：共同立项、共同知识产权、共同获奖、论文合著等。

从 2006 年开始，中国计量科学研究院王晶生物计量研究团队与北京大学于常海教授团队就保持着良好的合作关系。项目主要完成人王晶于 2006 年提出核酸与蛋白质量值溯源传递研究建议，王晶、武利庆、高运华、傅博强于 2007 年共同提出核酸与蛋白质量值溯源传递研究方案，并于 2008 申请的国家科技支撑计划项目“生物安全量值溯源传递关键技术研究”获得科技部立项资助，王晶带领团队展开核酸与蛋白质计量和计量标准的攻关研究。于常海团队参加了转基因植物核酸量值溯源传递关键技术研究任务。2009 年，主要完成人董莲华参与转基因植物核酸量值溯源传递关键技术项目研究，2010 年，主要完成人隋志伟、李亮进入中国计量科学研究院博士后参与转基因方面研究，刘瑛颖、杨彬也参与到核酸与蛋白质量值溯源传递关键技术项目研究中。2012 年李亮博士后出站到中国农业科学院生物技术研究所工作，对本项目成果的推广应用做出贡献。

研究工作还得到质检公益行业专项、国家质检总局科技计划等研究项目资助，高运华和董莲华对核酸计量溯源技术和计量标准研究工作做出贡献，武利庆对蛋白质计量技术和计量标准大量研究做出贡献。

本项目十位完成人联合申报了 2016 年度中国测试学会科学技术进步奖，荣获科学技术进步一等奖。

承诺：本人作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。

第一完成人签名：