

新冠病毒系列标准物质

• 研发背景

突如其来的新冠肺炎疫情让所有人猝不及防。在这场极其复杂的疫情前，我们最有力的武器是什么？中国给出的答案是科技。2020年1月25日，农历正月初一，习近平总书记主持中央政治局常委会会议，强调要及早研判疫情传播扩散风险，加强溯源和病原学检测分析，加快治疗药品和疫苗研发，提高疫情防控的科学性和有效性。

新冠病毒准确检测是狙击疫情的第一关，也是判断病人能否出院的最后关。快速、准确、可比的检测结果，可保证早确诊，早隔离和早治疗，从而有效控制疫情，因此，新冠病毒检测需求在全球范围内激增。在这场抗疫攻坚战中，中国计量院生命科学计量团队组织精锐技术骨干，在深化对新冠病毒认识的不同阶段，持续以“战时状态”紧急成功研发核酸检测、免疫检测等3个系列21种新冠病毒检测“砝码”，其中19种已获批为国家标准物质，创建新冠病毒准确测量方法和试剂盒，为新冠病毒检测量身定制“精准校正体系”。

• 研究成果

国内外首次研制出可稳定保存8个月以上的核酸体外转录RNA和全基因组RNA标准物质，采样建立的绝对定量数字PCR方法对其准确定值，不确定度 $\leq 15\%$ 。针对新冠病毒S蛋白和N蛋白，国际首次研制单克隆抗体和N蛋白抗原标准物质，经纯度分析、分子量和肽谱精确表征和蛋白质活性评价后，采用基于氨基酸分析的同位素稀释质谱法对IgG单克隆抗体和N蛋白抗原的质量浓度进行定值，定值结果不确定度 $\leq 10\%$ 。

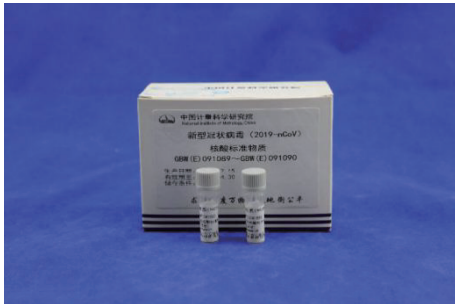
截止到目前，超过2000单元的新冠核酸和蛋白标准物质被体外诊断企业、各省市疾控中心、医院和临床检验实验室等400余家单位使用。反馈结果显示，这些标准物质帮助企业明确了产品性能指标，缩短了研发周期，解决了企业质控品的溯源问题。还支撑了美康、迈基诺等公司试剂盒产品的CE认证。医院在临床检验的质量控制使用标准物质能够有效指示试剂及设备的稳定性，保证了临床检验的质量。目前新冠病毒核酸和抗体检测已经被国家列入常态化检测，因此，项目产出的高灵敏检测方法、标准物质和校准装置可以为国家在新冠病毒检测方面需求提供持久性计量支撑。

积极推动新冠病毒核酸和蛋白标准物质作为国际砝码，支撑国际计量局(BIPM)组织的新冠病毒核酸比对(CCQM P199b)和蛋白国际比对，目前共有包括英国NIBSC和美国NIST与FDA在内的18个国家22个实验室参与此项比对。此次比对由中国计量院联合英国LGC、NIBSC和美国NIST共同主导，体现出计量在应对全球重大公共卫生事件中的重要支撑作用。

• 标准物质介绍

新型冠状病毒核酸检测用国家标准物质

✓ 新型冠状病毒体外转录核酸标准物质

编号	GBW(E)091089—GBW(E)091090																																	
名称	新冠病毒核酸标准物质																																	
照片																																		
指标	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">名称</th><th rowspan="2">编号</th><th rowspan="2">标准值及不确定度</th><th colspan="3">核酸浓度</th></tr> <tr> <th>E 基因 ($\times 10^5$ copy/μL)</th><th>ORF1ab 基因 ($\times 10^5$ copy/μL)</th><th>N 基因 ($\times 10^5$ copy/μL)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">新型冠状病毒核酸标准物质(高浓度)</td><td rowspan="2">GBW(E)091089</td><td>标准值</td><td>5.03</td><td>9.39</td><td>7.00</td></tr> <tr> <td>扩展不确定度 ($k=2$)</td><td>0.47</td><td>0.92</td><td>0.71</td></tr> <tr> <td rowspan="2">新型冠状病毒核酸标准物质(低浓度)</td><td rowspan="2">GBW(E)091090</td><td>标准值</td><td>5.78</td><td>1.07</td><td>7.75</td></tr> <tr> <td>扩展不确定度 ($k=2$)</td><td>0.64</td><td>0.14</td><td>0.81</td></tr> </tbody> </table>					名称	编号	标准值及不确定度	核酸浓度			E 基因 ($\times 10^5$ copy/ μ L)	ORF1ab 基因 ($\times 10^5$ copy/ μ L)	N 基因 ($\times 10^5$ copy/ μ L)	新型冠状病毒核酸标准物质(高浓度)	GBW(E)091089	标准值	5.03	9.39	7.00	扩展不确定度 ($k=2$)	0.47	0.92	0.71	新型冠状病毒核酸标准物质(低浓度)	GBW(E)091090	标准值	5.78	1.07	7.75	扩展不确定度 ($k=2$)	0.64	0.14	0.81
名称	编号	标准值及不确定度	核酸浓度																															
			E 基因 ($\times 10^5$ copy/ μ L)	ORF1ab 基因 ($\times 10^5$ copy/ μ L)	N 基因 ($\times 10^5$ copy/ μ L)																													
新型冠状病毒核酸标准物质(高浓度)	GBW(E)091089	标准值	5.03	9.39	7.00																													
		扩展不确定度 ($k=2$)	0.47	0.92	0.71																													
新型冠状病毒核酸标准物质(低浓度)	GBW(E)091090	标准值	5.78	1.07	7.75																													
		扩展不确定度 ($k=2$)	0.64	0.14	0.81																													
用途	用于新型冠状病毒核酸检测方法开发、检测试剂盒质量控制与评价，实验室质量控制与测量结果的量值溯源，以及病毒核酸相关研究工作。																																	
主要创新与领先性	创新建立了高准确、高灵敏度的 RNA 绝对定量数字 PCR 测量方法，实现新型冠状病毒核酸标准物质的准确定值；查新结果表明，该标准物质为国内外首次研制。此外，解决 RNA 不稳定、易降解难题，研发了可稳定保存 RNA 的关键条件和保护剂，使研制的 RNA 标准物质可稳定保存 8 个月以上，优于同类标准物质的稳定性。该类标准物质																																	

	可用于新型冠状病毒核酸检测试剂盒的量值溯源、质量控制与评价，以及检测方法的验证和检测实验室质量控制等，还可加快该类试剂盒研制及注册检验流程，有助于不同试剂盒检测结果的准确、可比。
运输和保存条件	干冰运输，-70℃及以下保存
国际比对	CCQM P199/CCQM P199.b
联系方式	董莲华，donglh@nim.ac.cn，010-64524959

✓ 新型冠状病毒核糖核酸基因组标准物质

编号	GBW(E)091098—GBW(E)091099					
名称	新型冠状病毒核糖核酸基因组标准物质					
照片						
指标	名 称	编 号	标准值 及不确 定度	拷贝数浓度(copies/μL)		
				E 基因	ORF1ab 基因	N 基因
	新型冠状病毒核糖核 酸基因组标准物质	GBW(E)091098	标准值	1.29×10 ²	9.5×10 ¹	2.05×10 ²
			不确定 度	0.26×10 ²	1.8×10 ¹	0.31×10 ²
	新型冠状病毒核糖核 酸基因组标准物质	GBW(E)091099	标准值	1.06×10 ³	8.96×10 ²	1.73×10 ³
			不确定 度	0.11×10 ³	0.61×10 ²	0.13×10 ³
用途	用于新型冠状病毒核酸检测方法开发、检测试剂盒质量控制与评价，实验室质量控制与测量结果的量值溯源，以及病毒核酸相关研究工作。					
主要创新与领先性	采用经纯化分离得到的新型冠状病毒核糖核酸全基因组作为标准物质原料，首次研制 RNA 基因组形式的标准物质，无需核酸提取，直接加入 PCR 反应体系参与反转录和 PCR 扩增，是反转录、PCR 扩增全过程质量控制，质量监测的可靠标准。用数字 PCR 绝对定量方法进行标准物质定值，技术水平达国际先进。适用于荧光定量 PCR、数字 PCR、等温扩增等多种技术的核酸检测，检测试剂盒的质量控制及相关技术开发。					
运输和保存条件	冷链运输，-80℃冰箱保存					
联系方式	高运华，gaoyh@nim.ac.cn， 010-64525068					

✓ 新型冠状病毒(2019-nCoV)假病毒核糖核酸标准物质

编号	NIM-RM5203					
名称	新型冠状病毒(2019-nCoV)假病毒核糖核酸标准物质					
照片						
指标	名 称	编 号	标准值及 不确定度	拷贝数浓度(copies/μL)		
				E 基因	ORF1ab 基因	N 基因
	新型冠状病毒(2019-nCoV) 假病毒核糖核酸标准物质	NIM-RM 5203	标准值 不确定度	4.6×10^2 0.9×10^2	6.5×10^2 1.2×10^2	4.3×10^2 0.9×10^2
用途	作为测量标准参与从 RNA 提取至核酸扩增检测全过程,用于新型冠状病毒核酸提取与检测方法开发、试剂盒质量控制与评价,实验室质量控制与测量结果的量值溯源,以及病毒核酸相关研究工作。					
主要创新与领先性	根据国家药品监督管理局发布的《2019 新型冠状病毒核酸检测试剂注册技术审评要点》中采用病毒株或假病毒作为阳性质控品的建议,采用经慢病毒载体包装、酶解、纯化分离得到的新型冠状病毒假病毒作为标准物质原料,成功研制出新型冠状病毒(2019-nCoV)假病毒核糖核酸标准物质,参与从 RNA 提取至核酸扩增检测全过程。用数字 PCR 绝对定量方法进行标准物质定值,技术水平达国际先进。适用于荧光定量 PCR、数字 PCR、等温扩增等多种技术的核酸检测,检测试剂盒的质量控制及相关技术开发。					
运输和保存条件	冷链运输, -80℃冰箱保存					
联系方式	隋志伟, suizhw@nim.ac.cn, 13720045937					

新冠病毒免疫学检测用国家标准物质

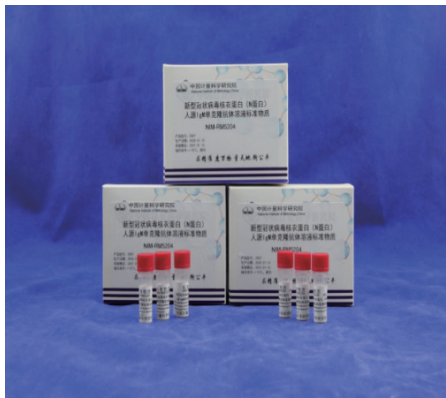
√ 新型冠状病毒刺突糖蛋白(S 蛋白)人源 IgG 单克隆抗体溶液标准物质

编号	GBW(E)091109—GBW(E)091110
名称	新型冠状病毒刺突糖蛋白(S 蛋白/N 蛋白)人源 IgG 单克隆抗体溶液标准物质
照片	
指标	新型冠状病毒刺突糖蛋白(S 蛋白)人源 IgG 单克隆抗体溶液标准物质的质量浓度为 $(70.8 \pm 5.7) \mu\text{g/g}$，均匀性良好，在 4°C、室温环境下至少可以稳定 3 天，但不建议反复冻融使用。在 -70°C 储存温度下的稳定期暂定为 6 个月。 新型冠状病毒核衣壳蛋白(N 蛋白)人源 IgG 单克隆抗体溶液标准物质的质量浓度为 $(85.3 \pm 8.5) \mu\text{g/g}$，均匀性良好，在 4°C 可稳定 3 天，室温可稳定 1 天，在 -70°C 储存温度下的稳定期暂定为 6 个月。标准物质不建议反复冻融使用。
用途	新型冠状病毒刺突糖蛋白(S 蛋白/N 蛋白)人源 IgG 单克隆抗体溶液标准物质作为测量标准，用于新型冠状病毒 IgG 抗体免疫法检测方法验证评价以及实验室质量控制等。
主要创新与领先性	筛选分别针对新冠病毒 S 蛋白 S1 片段和 N 蛋白 N 端 1-213 位氨基酸序列的单克隆抗体，并进行人源化改造，由 293T 细胞表达，再经纯化后得到标准物质原料，并进行了抗体肽谱的精确表征和蛋白质活性评价。采用经国际比对验证，并取得国际等效一致的氨基酸分析同位素稀释质谱方法进行标准物质定值，量值准确，可溯源至 SI 单位，定值技术达国际先进水平，这两种标准物质均为国际首次研制。该类标准物质可用于新型冠状病毒 IgG 抗体检测试剂盒的量值溯源、质量控制与评价，以及检测方法的验证和检测实验室质量控制等。该标准物质具有特异性强、纯度高、稳定性好、易精确批量复制、比血清安全的特点，还可加快抗体类试剂盒研制及注册检验流程，有助于保证试剂盒检测结果的准确、可比。
运输和保存条件	置于 -70°C 冰箱中保存。采用干冰运输。
国际比对	CCQM P216
联系方式	米薇, miwei@nim.ac.cn, 010-64525068

✓ 新型冠状病毒核衣壳蛋白溶液标准物质

编号	GBW(E)091097
名称	新型冠状病毒核衣壳蛋白溶液标准物质
照片	
指标	0.0778 mg/g ± 0.0062 mg/g
用途	新型冠状病毒核衣壳蛋白溶液标准物质作为测量标准,用于新型冠状病毒核衣壳蛋白抗原免疫法检测的量值溯源、测量方法验证评价以及实验室质量控制。
主要创新与领先性	以 NCBI GenBank(美国国家生物技术信息中心基因数据库)中公布的新型冠状病毒 N 基因(28274-29533 位)序列为依据,经基因克隆和大肠杆菌表达得到重组的新型冠状病毒核衣壳全长蛋白,进一步纯化后制备出本标准物质原料;特性量值采用经国际比对验证,并取得国际等效一致的氨基酸分析同位素稀释质谱方法进行定值,量值准确,可溯源至 SI 单位,定值技术达国际先进水平;经查新,该标准物质为国际首次研制。可用于新型冠状病毒核衣壳蛋白抗原检测试剂盒的量值溯源标准,检测方法的验证和实验室质量控制等。该标准物质的研制将加快该类试剂盒研制及注册检验流程,有助于保证检测结果的准确。
运输和保存条件	本标准物质置于-70℃冰箱中保存。采用干冰运输。
国际比对	CCQM P55, CCQM P55.1, ACRM-WG4-P01
联系方式	武利庆, wulq@nim.ac.cn, 010-64525068

✓ 新型冠状病毒核衣壳蛋白(N 蛋白)人源 IgM 单克隆抗体溶液标准物质

编号	NIM-RM5204
名称	新型冠状病毒核衣壳蛋白(N 蛋白)人源 IgM 单克隆抗体溶液标准物质
照片	
指标	新型冠状病毒核衣壳蛋白(N 蛋白)人源 IgM 单克隆抗体溶液标准物质的质量浓

	度为 $93.5 \pm 9.4 \mu\text{g/g}$ 。该标准物质均匀性良好，在 -70°C 下可长期保存，稳定期暂定为 6 个月。
用途	新型冠状病毒核衣壳蛋白(N 蛋白)人源 IgM 单克隆抗体溶液标准物质可用于新型冠状病毒 IgM 抗体试剂盒产品的质量评价及控制。
主要创新与领先性	新型冠状病毒核衣壳蛋白(N 蛋白)人源 IgM 单克隆抗体溶液标准物质是以新冠病毒重组核衣壳蛋白(N 蛋白)为免疫原筛选并改造的高亲和力人源化 IgM 单克隆抗体，能模拟病人血清中 IgM 抗体与试剂盒中的包被抗原和二抗反应。采用氨基酸分析的同位素稀释质谱方法对缓冲溶液中新型冠状病毒核衣壳蛋白(N 蛋白)人源 IgM 单克隆抗体的质量浓度进行测定，作为标准物质的标准值。该标准物质也是目前国内外首次成功研制的新型冠状病毒 IgM 抗体标准物质。 新型冠状病毒核衣壳蛋白(N 蛋白)人源 IgM 单克隆抗体溶液标准物质具有计量溯源性，可用于新型冠状病毒 IgM 抗体检测的测量方法验证，试剂盒开发、评价以及实验室质量控制。
运输和保存条件	置于 -70°C 冰箱中保存。采用干冰运输。
联系方式	米薇，miwei@nim.ac.cn，010-64525068

新型冠状病毒相关核心仪器与设备校准用国家标准物质

√ 定量 PCR 仪校准用标准物质

编号	GBW(E)091100—GBW(E)091108					
名称	定量 PCR 仪校准用标准物质					
照片						
指标	定量 PCR 校准用标准物质	名 称	编 号	拷贝数浓度 (copies/ μL)	不确定度 (copies/ μL)	
			GBW(E)091100	1.04×10^7	0.05×10^7	
			GBW(E)091101	1.06×10^6	0.05×10^6	
			GBW(E)091102	1.06×10^5	0.05×10^5	
			GBW(E)091103	1.07×10^4	0.03×10^4	
			GBW(E)091104	1.12×10^3	0.06×10^3	
			GBW(E)091105	1.10×10^2	0.07×10^2	
			GBW(E)091106	1.11×10^1	0.06×10^1	
			GBW(E)091107	2.58×10^4	0.10×10^4	
			GBW(E)091108	1.29×10^4	0.06×10^4	

用途	支撑《JJF1527-2015 聚合酶链反应(PCR)分析仪校准规范》的实施,用于荧光定量 PCR 仪的性能校准。
主要创新与领先性	首次研制具有浓度梯度用于定量 PCR 仪校准的系列标准物质,采用重量法制备,特性量值采用数字 PCR 绝对定量方法进行验证。该系列标准物质适用于实时荧光定量 PCR 仪,数字 PCR 仪、等温扩增 PCR 仪等各类定量 PCR 仪的计量校准、质量控制和量值溯源。
运输和保存条件	冷链运输, -20℃冰箱保存
联系方式	高运华, gaoyh@nim.ac.cn, 010-64525068

✓ 枯草芽孢杆菌芽孢计数标准物质

编号	GBW09858、GBW09859、GBW09860														
名称	枯草芽孢杆菌芽孢计数标准物质														
照片															
指标	<table border="1"> <tr> <th>编号</th> <th>标准值 (芽孢浓度) (CFU/mL)</th> <th>拓展不确定度 (芽孢浓度) (CFU/mL)($k=2$)</th> </tr> <tr> <td>GBW09858</td> <td>5.4×10^8</td> <td>1.3×10^8</td> </tr> <tr> <td>GBW09859</td> <td>5.2×10^6</td> <td>1.3×10^6</td> </tr> <tr> <td>GBW09860</td> <td>5.3×10^4</td> <td>1.4×10^4</td> </tr> </table>			编号	标准值 (芽孢浓度) (CFU/mL)	拓展不确定度 (芽孢浓度) (CFU/mL)($k=2$)	GBW09858	5.4×10^8	1.3×10^8	GBW09859	5.2×10^6	1.3×10^6	GBW09860	5.3×10^4	1.4×10^4
编号	标准值 (芽孢浓度) (CFU/mL)	拓展不确定度 (芽孢浓度) (CFU/mL)($k=2$)													
GBW09858	5.4×10^8	1.3×10^8													
GBW09859	5.2×10^6	1.3×10^6													
GBW09860	5.3×10^4	1.4×10^4													
用途	可用于生物安全柜人员、产品和交叉污染保护性能评价，也可用于空气微生物采样器和浮游菌采样器采集效率以及消毒灭菌效果评价。														
主要创新与领先性	研究建立了基于免疫荧光标记与流式定量分析结合的枯草芽孢杆菌芽孢标准物质制备技术，成功实现了高浓度微生物标准物质的研制。经标准物质查新表明，枯草芽孢杆菌芽孢计数标准物质在国内外尚属首次研制。该类标准物质可作为生物安全柜防护性能、空气微生物采样器采集效率、消毒灭菌效果进行评价，也可用于枯草芽孢杆菌芽孢定性定量测量方法验证。														
运输和保存条件	本标准物质采用 100 mL 西林瓶包装；置于 4℃冰箱保存；运输时建议使用冰袋。														
联系方式	隋志伟, suizhw@nim.ac.cn, 13720045937														

