

国家计量技术规范规程制修订

《电容法在线细胞监测仪校准规范》

(征求意见稿)

编制说明

2025 年 09 月

《电容法在线细胞监测仪校准规范》（征求意见稿）

编制说明

一、任务来源

根据国家市场监管总局 2022 年国家计量技术法规计划（市监计量发〔2022〕70 号）立项，由中国计量科学研究院、南京市计量监督检测院和苏州市计量测试院共同承担《电容法在线细胞监测仪校准规范》的制定工作。

二、规范制定的必要性

利用生物反应器进行细胞/微生物培养生产目标物质，已成为生物技术产业化的重要形式。其中最关键的问题就是要提高生物量和产量。解决这一问题，就是要使细胞处于最优生长和生产条件下进行培养。因此，确定其是否处于最适条件就成为一项关键技术。通常办法是定期取样测量。如在显微镜下人工计数、浊度法、比色法等离线方法。这些传统方法的不足在于：多次取样导致染菌机会增大；费事费时，操作主观性影响测量精度和可靠性；不能实现自动控制，不利于生产规范化等。电容法在线细胞监测仪是利用完整细胞膜在一定交变电场下拥有介电特性的现象来检测活细胞浓度的新方法。电容法在线细胞监测系统不仅可以测量活细胞浓度，记录活细胞数量变化，而且对细胞所处的溶液电导率也能进行测量。利用电容法能准确测定放线菌、植物细胞、酵母菌、细菌、霉菌等多种活细胞的浓度值，测量时受其他干扰因素影响小，测量精确度高，操作简单，关键是不影响细胞的生长过程，能实时地向人们传达细胞生长过程中的浓度和电导率变化信息，因此，随着以生物反应器为核心的生物工程在国民经济中发挥的作用增大，该项技术的市场需求将日益扩大。

随着在线细胞监测仪的广泛应用，其测量结果的标准化已成为主要议题。理想情况下，同一样本在不同实验室、不同时间段、使用不同在线监测系统，同一参数的测定结果应该一致，只可能受生物学变异的影响。但是，面对众多的电容法在线细胞检测硬件平台和试剂体系，目前还没有一个建立完善的计量基准系统对其量值溯源提供技术保证，从而保证不同体系之间测量的可比性和准确性。

因此，急需制定在线细胞监测仪的计量校准规范，使得生物医药行业的细胞测量仪使用标准得以统一，使此类标准器具的校准工作做到更加标准化和系统化。

三、《电容法在线细胞监测仪校准规范》的制定过程

1、2021 年初开始，起草小组针对电容法在线细胞监测仪校准规范的市场情况进行了广泛的调研，调研对象包括当前细胞生物产业领域中主流品牌厂商，包括瑞士哈美顿医疗公司、英国 Aber 公司、上海睿钰生物科技有限公司。通过调研发放了调查表，厂商根据要求提供了相关产品不同型号的电容法在线细胞监测仪校准规范的性能参数。

2、2021 年 12 月，《电容法在线细胞监测仪校准规范》起草小组在全国生物计量技术委员会年会上，汇报了修改后的《电容法在线细胞监测仪校准规范（初稿）》，与会专家就该稿进行了讨论，进一步提出了宝贵的意见和建议。

3、随后，起草小组在《电容法在线细胞监测仪校准规范（初稿）》的基础上，进一步修改形成了《电容法在线细胞监测仪校准规范（修改稿）》。

4、2025 年 3 月，《电容法在线细胞监测仪校准规范》起草小组在中国计量科学研究院召开了第一次专家意见征求会。会议邀请了长期从事细胞数量测量的专家，专家针对《电容法在线细胞监测仪校准规范（修改稿）》提出了宝贵的意见和建议。

5、2025 年 3 月至 2025 年 10 月，根据专家意见，规范起草小组对《电容法在线细胞监测仪校准规范》进行了进一步的修改和完善，形成了征求意见稿。

四、规范制定的主要技术依据及原则

（一）依据

JJF 1071-2010 《国家计量校准规范编写规则》、JJF 1059.1-2012 《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》。

（二）原则

1、架构

根据 JJF 1071-2010 《国家计量校准规范编写规则》的要求，本规范架构上包括封面、扉页、目录、引言、范围、引用文件、术语和计量单位、概述、计量特性、校准条件、校准项目和校准方法、校准结果表达、复校时间间隔、附录几个部分。

2、术语与计量单位的选择

术语和计量单位的选择遵照 JJF 1001-2011 《通用计量术语及定义》选择使用。

3、计量特性确定原则

根据的电容法在线细胞监测仪结构及特点、在实际中的应用和仪器生产厂家提供的信息，确定电容法在线细胞监测仪的计量特性；计量特性确定过程中也参照了现行有效的电导率仪检定规程和血细胞分析仪校准规范中的计量特性指标。

4、标准器选则的原则

根据目前电容法在线细胞监测仪校准规范的原理和使用模式，并且调研了主流的国产和进口品牌厂商，包括瑞士哈美顿医疗公司、英国 Aber 公司、上海睿钰生物科技有限公司，根据本规范确定校准计量特性，确定了所使用的标准器的技术指标。

五、规范制定说明

《电容法在线细胞监测仪校准规范》包括封面、扉页、目录、引言、范围、引用文件、术语和计量单位、概述、计量特性、校准条件、校准项目和校准方法、校准结果表达、复校时间间隔以及附录几个部分，根据 JJF 1071-2010 《国家计量校准规范编写规则》撰写。

1、引言

JJF 1071-2010 《国家计量校准规范编写规则》、JJF 1059.1-2012 《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》。

2、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。

3、引用文件

本规范引用了下列文件：JJF 1001-1998《通用计量术语及定义》和 GZJLYZ00-002 《校准操作规范编写规定》。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。

4、概述

本部分主要用文字和图示的方式阐述了电容法在线细胞监测仪校准规范的用途、原理和结构。

5、计量特性

本部分规定了电容法在线细胞监测仪校准规范的计量特性，经过对厂家和用户的调研（附录A），选择了电导率示值误差、电导率示值重复性、电导率示值稳定性、线性范围4个指标作为电容法在线细胞监测仪校准规范的计量特性指标。其中前三个计量特性均属于电导率测量性能项目，这是基于该类型测量仪器的基本测量原理确定的。线性范围反应的是活细胞浓度值和电容测量值线性关系，细胞浓度范围大概为 10^5 - 10^9 /mL，不同浓度得到不同电容值，将实验测得的多组数据拟合成直线，拟合公式并计算线性系数。

根据JJF 1071 - 2010《国家计量校准规范编写规则》的要求，计量特性指标中没有给出各项计量特性指标的具体限定值，但是，当用户要求时，可以根据用户提供的计量特性的最大允许误差进行符合性判定，并将结论列入校准证书。

6、校准条件

本部分主要规定了电容法在线细胞监测仪校准规范校准时需要满足的环境条件，以及使用的标准物质。

在环境条件中，首先要求了实验室环境应当满足仪器的安装要求，不得存在强烈的机械振动和电磁干扰，校准温度时实验室温度应当控制在（15-30）℃，相对湿度不大于80%。为防止环境温度改变引起的电容法在线细胞监测仪校准规范仪测定结果的漂移，要求校准过程中环境温度变化小于2℃。

规定了进行电容法在线细胞监测仪校准规范校准时所用的标准器，包括设备和标准物质。根据该仪器的基本测量原理，用已知电导率的氯化钾电导率溶液标准溶液GBW13123进行校准电导率计量特性的校准，其电导率在不同温度和浓度下非常稳定，而且根据调研（附录表1和表2），我们了解到该标准物质的标称电导率符合被校准仪器被测溶液的电导率范围。电容法在线细胞监测仪的应用关注点是生物量量值与电容值之间的相关性，因此还需要用带有细胞浓度特征指标的测量标准对该仪器进行校准。根据该仪器的应用场景和校准可行性，提供了两种校准评价该仪器生物量测量性能的选择，分别是标准物质法和仪器法。其中，标准物质可使用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。该标准物质是专门针对该原理的仪器进行研发的标准物质。在标准物质无法获得的情况下，也可以使用经过计量校准或测试的流式细胞仪和细胞计数仪对被校准仪器的生物测量线性范围进行评价。

此外为了保证标准器的规范使用，主要是为了保证电导率的准确测量对于测量体系温度的精准控制要求很高，因此本规范还在 6.3.1 校准辅助设备中列出了恒温装置和测温装置的要求。

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

电导率测量示值误差计算。

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

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。

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 。根据细胞浓度系列标准物质证书提供的细胞浓度标准值，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，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标准值或细胞浓度平均值

$\bar{x}$ -整体细胞浓度平均值

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、校准结果的表达和复校时间间隔

经校准后的电容法在线细胞监测仪校准规范应填发校准证书，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。参照其它类型电容法在线细胞监测仪校准规范的复校时间间隔，复校时间间隔原则上由用户决定，建议不超过 1 年。

9、附录

本部分主要对电容法在线细胞监测仪校准规范校准记录内容、校准证书内页

内容及不确定度评定等进行了具体的描述和规定。

《电容法在线细胞监测仪校准规范》起草小组

2025年10月

全国生物计量技术委员会

附录 A

《电容法在线细胞监测仪校准规范》中计量特性确定

中国计量科学研究院、南京市计量监督检测院和苏州市计量测试院承担了承担了《电容法在线细胞监测仪校准规范》制定任务以后，首先通过问卷调查和网络搜索的方式，针对主要的电容法在线细胞监测仪校准规范生产厂商，包括瑞士哈美顿医疗公司、英国 Aber 公司、上海睿钰生物科技有限公司，发放了调查问卷，并进行相关产品网络搜索。对各个公司各种类型的电容法在线细胞监测仪校准规范进行了调查，主要了解了电容法在线细胞监测仪校准规范的主要计量特性如电导率示值误差、电导率示值重复性、电导率示值稳定性、线性范围等技术指标，以及使用的校准品的信息进行了初步的调查。总体调查情况请见表 1 和 2。

表 1. 哈美顿品牌电容法在线细胞监测仪型号和主要技术参数

型号	电导率测量范围	活细胞测量范围
Incyte Arc	1 - 80 mS/cm	5×10 ⁵ cells/ml~ 8×10 ⁹ cells/ml
Incyte	2 - 50 mS/cm	

表 2 Aber 品牌电容法在线细胞监测仪型号和主要技术参数

型号	电导率测量范围	活细胞测量范围
Futura 系列	1.0 -40 mS/cm	5×10 ⁵ cells/ml~ 8×10 ⁹ cells/ml