

分子诊断产业高速发展,而我国人力、物力、科学技术水平有限,应从攻克主流产品入手,集中有限的精力,攻破核心技术难关,再辐射到所有产品的研发。



图片来源: http://t.sohu.com

分子诊断:决战“战国时代”

■本报见习记者 李勤

随着人类对疾病的认识逐步深入到基因层面,以及基因检测技术的进步,全球分子诊断市场快速增长。据统计,2015年全球分子诊断产品销售额预计超过80亿美元,而目前中国的分子诊断年增长速度是全球的两倍。

潜力无限的中国分子诊断市场,哪些企业正在瞄准这块“蛋糕”?分子诊断行业有哪些机遇,又有哪发展壁垒?在“刀光剑影”的过招中,运用什么样的策略才能占据市场宝座?

迎来战国时代

分子诊断是应用分子生物学方法,检测患者体内遗传物质结构或表达水平的变化,继而作出诊断的技术,它为疾病的预防、预测、诊断、治疗和转归提供了更为准确的信息。

纵观全球分子诊断市场格局,罗氏诊断为最大的分子诊断公司,其次为诺华、Gen-Probe、Qiagen、BD、Cepheid、雅培和西门子等。根据近日GEN网站公布的《2013年全球分子诊断公司TOP14名单》,罗氏诊断的2012年收入为17.56亿美元,排名第一,其他上榜公司在分子诊断领域的收入也大部分在亿美元级别。

由于最早获得了PCR(聚合酶链式反应)技术的专利,并且通过仪器试剂一体化整合,在效率、高度集成自动化方面具有显著优势,罗氏因此在血液筛查领域具有领先地位。

在国外各大企业在分子诊断各个领域不断“厮杀”时,国内大大小小的分子诊断企业也加入了这场市场竞争战,深圳华大、达安基因、科华生物、上海之江、北京博奥、厦门艾德、湖南圣湘、福州泰普、广州安必平等“割据”了分子诊断的市场。

达安基因是国内较早开展分子诊断技术研究与企业,中山大学达安基因股份有限公司基因诊断技术部主任陈华云表示,通过多年的发展,达安基因在临床

感染性疾病检测领域如乙肝病毒、CT/UV、结核杆菌及HPV检测领域具有领先水平。

华大基因则在国内遗传性疾病分子诊断领域“称霸”。据记者了解,华大基因依托基因测序的优势,开发了针对白血病及地贫患者的HLA分型检测项目,开展了针对孕妇的无创产前基因筛查、妇女宫颈癌的HPV分型检测以及HBV基因分型与耐药基因检测、单基因病检测等,属于国内遗传性疾病分子诊断领域的代表企业之一。

面对国内外企业的相互竞争,美国HudsonAlpha研究院研究员韩健在参观完各个厂家展示分子诊断技术平台后,不禁感叹:“分子诊断市场迎来了‘战国时代’!”

市场“软肋”在哪

虽然经过多年的发展,我国分子诊断市场上已经涌现了一批较有特色的企业,但是在陈华云看来,由于我国在分子诊断技术领域的积淀不够,即便不断引进国外先进的分子诊断技术,但不同公司推出的产品仍然存在单一化的问题。

陈华云告诉《中国科学报》记者,这有多方面的原因,无论是政府的投入支持还是企业自身的原始积累都较少,导致市场上基于荧光PCR技术的企业多于牛毛,而基于基因芯片技术、测序技术、恒温扩增技术等创新性技术的企业则较少。

而且,大多数企业都集中在技术门槛低的荧光PCR领域,而对于高端的分子检测技术则缺乏动力进行技术创新和市场创新,导致产品同质化严重。

据记者了解,除了推出的产品较为单一,在技术层面和质量规范上,整个分子诊断市场也遭遇诸多困难,导致分子诊断结果的准确性与稳定性常常受到质疑。

韩健曾对媒体感叹:“分子诊断门槛太高,需要训练有素的科研人员才能完成核酸提取、扩增、检测的实验步骤。而且对硬件的要求也很高,包括仪器投入和实验室环境建设(防止扩增产物污染导致假阳性)。这些技术壁垒使得分子诊断技术还不能被更多人使用。”

卫生部临床检验中心副主任李金明也向《中国科学报》记者表示:“目前在临床应用中,仍存在同一实验室不同检测批次间或不同实验室对同一标本检测结果的差异,这已成为时常困扰临床医师、患者以及实验室技术人员的普遍性问题。”

此外,一直为业内专家所担忧的还有对进口设备、仪器的严重依赖。有专家指出,实力雄厚的国内分子诊断企业可以通过收购、并购研发机构等多种方式逐渐摆脱设备缺乏的制约,而中小企业就只能购买国外设备,并不得不接受价格的逐年上涨。

如何提升竞争力

陈华云认为,分子诊断行业作为技术密集型行业,企业要想解决上述问题,充分迎接市场挑战,要有较强的研发能力,从而打破常规、革新技术、研发新产品。

同时,陈华云指出,分子诊断行业缺乏质控标准,且存在地域特征,用于生物制品灵敏度和特异性测试和对标的质控标准

政策

2002年1月,原卫生部下发了《临床基因扩增检验实验室管理暂行办法》,要求凡是开展向患者收费的临床基因扩增检验项目的临床实验室,必须按规范进行设置,要有严格的实验室分区,配备必要的仪器设备,人员须接受原卫生部临床中心及其指定机构的培训,持证上岗。

同时,要建立实验室质量保证体系,编写标准操作程序(SOP),具备上述硬件和软件后,须通过原卫生部临床中心或省级临床检验中心组织的专家验收,合格后方可正式开展临床基因扩增检验项目。

2002年7月,深圳市人民医院检验医学部分子生物实验室成为第一家通过验收的临床基因扩增检验实验室。同年,原卫生部临床中心组织编写了人员培训教材《临床基因扩增检验技术》,根据实际验收发现的问题及技术的进展,2007年又出版了《实时荧光PCR技术》。

物在品型、种类方面已满足不了行业发展需要,行业在检验标准方面还有待完善。

“让分子诊断结果更稳定、可靠,才有强大的说服力来赢得市场。”陈华云说。

还有专家指出,生物行业在国内还是个朝阳行业,有很多国内尚未触及的领域,技术水平与国外发达国家也有一定的差距,企业要想在未来的分子诊断市场中突出重围,既要重视当前市场需求,开发应时产品,也要长远布局,了解分子诊断的未来发展方向,并打好技术基础,积累自主创新的实力。

“国内从事基因诊断相关产品研发的企业及机构有150多家。创新能力不足的企业,将面临并购或淘汰。”清华大学医学院、博奥生物集团有限公司技术总监邢婉丽近日在2014分子诊断技术研讨会上发出这样的警示。

陈华云也表示:“分子诊断产业高速发展,而人力、物力、科学技术水平有限,我们要从攻克主流产品入手,集中有限的精力,攻破核心技术难关,一步一步来,辐射到所有产品的研发。”

光PCR技术。

2010年12月,原卫生部正式下发了《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》。到2013年4月,全国按照所制定的标准通过验收的临床基因扩增检验实验室共1800多家。采用所编写的培训教材和培训模式共举办了培训班180多期,培训实验室技术人员16000多人,涉及全国30个省、直辖市和自治区。

国外对临床分子诊断的标准与规范也十分重视,美国临床和实验室标准协会(CLSI)制定的关于分子检测的导则和指南就有14项。

国际临床化学和实验室医学联盟(IFCC)的《临床诊断中分子扩增方法质量评价基础》也明确指出了临床分子诊断中的避免污染的重要性以及污染源,对实验室分区和工作流程都有明确提及。

当代医学对疾病的诊断正越来越多地依赖于实验室检验,它为疾病诊断提供了许多最为直接的证据。

近年来,随着分子诊断应用越来越广泛,临床分子诊断的质量问题也日益凸显,成为众人瞩目的焦点。相关专家在接受《中国科学报》记者采访时表示,分子诊断临床实验室的管理亟待加强。

“质量”周边风险“潜伏”

目前在临床应用中,存在同一实验室不同检测批次间或不同实验室对同一标本检测结果的差异,这已成为时常困扰临床医师、患者以及实验室技术人员的普遍性问题。

据介绍,造成不同临床实验室间检验结果差异的原因,通常包括临床标本的采集、试剂方法、测定操作、仪器设备的维护校准、数据处理及结果报告、标准物质及质控物的应用等方面的不规范等因素。

目前分子诊断最为常用的方法是基因扩增,包括实时荧光PCR、PCR+扩增产物分析等。基因扩增灵敏度高、特异性好,但涉及步骤多,受影响因素也多,如标本的稳定性、扩增产物的“遗留污染”与标本间的“交叉污染”、仪器设备的状态、耗材质量等。

卫生部临床检验中心副主任李金明告诉《中国科学报》记者,一家医院在去年12月的一次实验中发生了爆管事件,事件过后已经按照标准操作程序(SOP)规程进行了消毒处理,到现在已经半年了,还是不能消除污染。

李金明指出,这是典型的实验室污染,PCR实验室一旦出现严重污染,消除是比较困难的,通常应该采取一些措施,如开窗通风,采用次氯酸钠溶液擦拭地面、桌台,甚至墙面、增长紫外线照射时间,用75%乙醇喷雾每天进行“清除”等。

分子检测的仪器设备管理上也容易出问题,有医生曾投诉某些患者的两次检查结果差异过大,或者根本与现实情况不符,一查原因,发现是当天的检测仪器阀门开关不正常,导致部分结果无法检测荧光而造成假阴性。

还有一件发生在某三甲医院的事情,临床医生给某乙型肝炎患者开了乙肝“两对半”和HBV DNA定量检测申请单,但医生对检测结果看不懂,三个医生给出了三个解释,最后干脆让患者自己找检验科解释。

李金明认为,上述问题之所以产生,主要是因为实验室没有严格的分区设计,实验技术人员没有经过临床基因扩增检验相关的培训,因此,加强分子诊断临床实验室管理与提高实验技术人员诊断水平迫在眉睫。

SOP是“灵魂”与“精髓”

李金明认为,分子诊断实验室要做到避免扩增产物“污染”和标本间的交叉“污染”所致的假阳性结果的出现,须有严格的实验室分区,如试剂准备和贮存区、标本制备区、扩增区和产物分析区等,还要建立实验室质量保证体系。

他建议,要对整个分子诊断的分析前(标本采集、运送和保存等)、分析中(实验室测定)和分析后(结果报告及解释)等进行文件化的规定及标准化,以取得日常检验工作的最佳秩序和最佳效益。

“SOP是实验室质量管理的‘灵魂’,它源于一些标准文件(试剂盒和仪器说明书及国内国际标准)和实验室实际工作经验的积累,因此高于相关标准文件。”李金明说。

据李金明介绍,整个检验过程包括标本采集运送保存、仪器设备使用维护校准、室内质控及其分析、室内质评及其分析和结果报告与解释等细节,而这些细节的完成情况,均决定于是否有可操作性的SOP。

此外,一个刚建立的实验室,由于没有太长的实际检验运行时间,有很多的问题没有想到,因此,编写的SOP就可能会有缺陷。“这就需要在今后的实际工作中,不断根据发生的问题对文件进行修改,其根本目的是避免同样的问题出现第二次,这也是质量管理的精髓所在。”李金明说。

前沿拾趣

好朋友 基因定?

近日,《美国国家科学院院刊》(PNAS)发布了一项研究成果:一个人能成为另一个人的朋友,不只是投缘,而是基因相近。

加州大学圣地亚哥分校医学遗传学教授与耶鲁大学进化生物学教授詹姆斯·福勒与尼古拉斯·克里斯塔斯在过去十年间,使用弗莱明翰心脏研究项目产生的研究数据,探寻社交关系下的生物学联系。

福勒等人的研究包括了1932个样本,他们将样本分成了朋友组与陌生人组,比较了

150万个基因变异标志物,以此来检测朋友间与陌生人间的基因差异。

福勒表示:“我们的研究发现了‘人以类聚,物以群分’的生物学原因,一个人和他朋友的基因有1%的相似度,且朋友的基因相近度高于普通人,跟第四代堂兄弟一样。”

福勒还认为,朋友间嗅觉基因最接近,亲近的人倾向于闻到同样东西,也许是因为远古捕猎的需要。而有关免疫的基因差别最大,也许是抵抗细菌的互斥的需要。(李勤编译)



图片来源: www.nipic.com

动态

安永发布 2014 全球生物技术报告

近日,安永会计师事务所发布了第28份生物技术行业年报:《跨越边界:释放价值——全球生物技术产业报告2014》(以下简称《报告》)。根据《报告》,全球生物技术产业在2013年强劲回升,上市公司实现了两位数的收入增长,融资规模急剧上升。医疗产品的成功提高了公司收入,进而吸引了投资者和大公司加大研发投入。

不过《报告》指出,尽管整体财务业绩表现强劲,但大多数生物技术公司处在资源有限的环境中,面临日益增长的高效研发的需求。事实上,研发仍然是实现生物制药公司价值的中心点。

对于生物技术公司如何创造研发的价值,《报告》提出了三点建议。

首先是实施适应性临床试验。《报告》指出,临床I期、II期和III期阶段研究这种长期

简报

蛋白质相互作用组研究获进展

本报讯 蛋白质相互作用组是指蛋白质之间的基本相互作用,对于大多数物种而言,其在很大程度上都是未知的。因而,研究探索膜蛋白潜在的相互作用组必然是一项极具挑战性的工作。

美国斯坦福大学卡耐基科学研究所Jones等研究人员,使用构建好的分裂泛素化酵母试验系统,从拟南芥中筛选鉴定出超过3000个膜蛋白之间的相互作用,以及膜蛋白与超过1000种胞浆信号因之间的相互作用。该研究成果共确定出3万组相互作用(这仅占全部测试内容的不足1%),经过两次测试得以进一步证实,最终得到

临床试验系统很难创造一些企业研发项目自我完善和学习的机会,而且会导致研发资金至少被占用三年,这将被看作是沉没成本。

《报告》认为,适应性临床试验设计使生物技术公司可以根据临床数据实时改进他们的临床假设和重新分配研发资金。预计20%的临床试验现在都在展开一些适应性的设计,这些努力主要由全球性制药公司领导,而许多小型和中型生物技术在将适应性试验引入早期药物开发方面还远远落后。

第二是开展精确医学研究。《报告》指出,生物标志物和靶向治疗使医药企业能够识别特定的病人群体,从而从特定的治疗中获益,进而减轻药物开发的成本。精确医学也可以为公司在风险分担协议中提供更多准确性。然而,据估计只有约100种生物标志物经常用于

一组大约包含1.2万组相互作用的数据库,称为第1版膜联相互作用组数据库(MIND1)。该数据库中包含了大量以前未知的蛋白质间的相互作用,并有望作为拟南芥膜蛋白功能研究过程中的一个宝贵资源。(刘晓)

新技术助力高通量光学捕获

本报讯 光学捕获是一种功能强大的新型测量方法,它使得单分子生物物理测量成为可能。然而,现阶段以激光为基础的工具,在特定时间内完成对于单个分子的操纵仍然局限重重。

美国康奈尔大学物理学院原子与固体物理

临床医疗。《报告》建议,生物技术公司应该扩大这些技术的应用。

第三是进行竞争前合作。《报告》指出,跨产业的合作可以解决全行业的问题,如建立统一的临床试验方法和开发获得真实数据的标准,这在过去的几年里已得到蓬勃发展。

《报告》建议,对于适应性临床试验,在大多数生物技术企业还没有找到合适的利用方式时,可以与大型制药公司开展竞争前合作。尽管竞争前合作需要参与,但有助于企业在面对共同挑战时避免浪费宝贵资源。《报告》认为,参与这些举措能够帮助企业与关键利益相关者建立互操作,当医疗保险机构和监管机构实行更多的审查时,上述行为将体现出更大的价值。(阮梅花)

实验室Soltani等研究人员,正在尝试构建一个基于纳米光子驻波阵列的全新技术平台,使其能够通过芯片实现高通量的光学捕获。在芯片的流体俘获区域,裸露的波导可以在驻波渐逝场的波腹区域形成一个稳定的光学陷阱。

该装置使激光束得以回收利用,从而在不增加激光功率的情况下,形成一系列光学陷阱。其中,一个集成的电子微型加热器负责控制诱捕阵列的重新定位。研究人员通过排序被停滞在两个被困珠间的单个DNA分子,展现出该平台可以对单一生化反应开展高通量分析的广阔前景,并阐明了该平台卓越性能。(王小姐)