

在新的产业格局下,进一步推动基因测序技术产业的协作,已成为业内共识。多位专家表示,我国基因测序产业需要政策、资本、技术等各方面的共同努力,加强基础研发与应用领域的密切沟通,联合推动方能促进产业快速发展。

# 基因测序仪打开国产化大门

■本报记者 李惠钰 见习记者 郭爽

日前在“中科紫鑫 BIGIS 二代测序系统推介会”上,全场所有人都将目光锁定在我国第一款具有自主知识产权的二代基因测序仪——BIGIS 系列产品上。因为它的出现,填补了我国在基因测序产业链上游设备制造的一项空白。

中科紫鑫首席科学家任鲁风告诉记者, BIGIS 凭借高度集成的模块化设计以及完善的上下游配套服务,让测序变得更加简单。而国产测序仪的问世,不仅打破了基因测序仪器及试剂耗材严重依赖进口的局面,降低测序成本,还将带动国内整个基因健康产业的发展,保障国家生物信息安全。

不过,相比国外基因测序产业的风生水起,国内取得进步的同时依然存在诸多问题。多位业内人士呼吁,技术创新需要产业和资本的及时跟进,国内基因测序产业亟须将政策、资本、技术等各方形成合力,以各领域协作的形式推动产业良性发展。

## 有望摆脱进口局面

随着测序技术与产品的迅速迭代更新,各国纷纷开启精准医学计划, BIGIS 二代测序系统的问世则被业内誉为“中国精准医学的画龙点睛之作”。

在中科紫鑫 BIGIS 二代测序系统展示区前,与会嘉宾表现出极大兴趣。据任鲁风介绍, BIGIS 测序仪具有吸睛的三大优势,首先,其外形大小非常适合中小型实验室,便捷的触摸屏设计无须用户配备鼠标键盘等附件;其次,完善的上下游配套系统,“傻瓜式”操作流程使测序变得更加简单,即使没有专业背景,也可完成测序操作;解决了客户对于新一代测序分析的后顾之忧;最后,国产化的试剂和芯片打破了国际垄断,降低了测序成本,这也是此次推介会吸引嘉宾眼球的最大亮点。

BIGIS 测序仪由中科院基因组所和半导体所共同参与研发,是整合了一系列机电控制、微流体、光学和软件控制系统的高度集成的新一代测序平台。经过工程化后,目前已成功解决了一系列关键技术难题,完成整机测试,达到部分超越国际主流设备技术指标。更重要的是,其成本低于进口设备的 1/3,应用成本低于进口设备的 1/5,将彻底改变我国基因测序仪完全依赖进口的局面。

任鲁风称, BIGIS 测序系统可提供包括全基因组测序、靶向区域重测序、数字表达谱分析等在内的全套测序解决方案,广泛应用于感染性疾病的病因鉴定与基因诊断、遗传病基因诊断与筛查、肿瘤与血液病的基因检测与个体



基因测序

图片来源:雪球网

化诊疗、检验检疫以及药物基因组学等多种健康与疾病相关领域。

目前,中科紫鑫正在进行 BIGIS 二代测序仪规模化生产前的相关准备工作,预计今年年底或明年年初正式投入批量生产。

“未来,我们要在美国建立研究机构,跟国际知名的数据公司合作,成立中科紫鑫产业园,实现整个基因测序系统上下游产业的整合,年总产量将实现 1 万台。届时,在中国无论是新生儿还是老态龙钟的老人,都会用自己的测序仪进行基因测序,人均费用也会降到 1000 元内,终结抗生素及药物滥用的现象。”中科紫鑫董事长殷金龙承诺道。

## 产业发展“拦路虎”

在任鲁风看来,作为中国首款自主知识产权的测序仪, BIGIS 产品将更加接地气,更加符合国家生物信息安全的要求,有望以极具竞争力的技术和价格优势获得市场肯定。

根据 Markets&Markets 的一项研究报告显示,2014 年二代基因测序的全球市场为 25 亿美元,预计 2020 年将达到 87 亿美元,年复合增长率 23%。其中,二代基因测序是基因学领域中增长最快的子行业,超过基因芯片和 PCR 技术。

面对基因测序极具潜力的市场前景,科技

部生物技术发展中心处长王德平表示,基因测序技术及产品研发也将被列为我国“十三五”计划中的重要一项。

“基因测序技术是生命科学、疾病治疗等领域的基础技术,通过深入的信息挖掘,可衍生很多产业。精准医疗、移动医疗都是以测序技术为基点,脑科学、发育等生物相关战略研究也离不开测序技术。”王德平透露,国家可能在今年底发布精准医疗、脑科学、发育三个方面的指南,作为“十三五”国家科技发展战略任务来考虑。

值得关注的是,虽然我国在基因测序技术开发等方面已经取得一定成果,在国际上的地位也不断提高,但行业整体仍然存在诸多问题。

上海生物信息技术研究中心研究员丁国徽表示,目前,测序产业市场竞争中缺乏行业标准。比如数据质控标准、仪器认证体系标准等,尤其对于临床来说,更需要严格的指控标准体系。复旦大学信息科学与工程学院教授吴东平也持类似观点:“目前的测序服务公司虽然很多,但由于缺乏统一的行业标准,利益所迫,大有陷入价格战的趋势。”

另外,北京大学工学院教授陆祖宏还指出,国外基因测序技术产业风生水起,非常注重政策和资本的跟进,而国内基因测序产业发展不易,做国产测序仪更是困难重重,相关领域学科间交流与协作欠缺,存在体制创新不足

的缺陷,影响了国内基因测序技术产业的创新与发展。

中科院半导体所研究员俞育德也表示,目前国内在基因测序产业上的投资还是不足,技术创新不能迅速跟进资本,新技术关注力度不够,技术需要产业及资本支持。

“目前该领域投入不够,专业人才缺乏,领军人才少之又少,创新能力及技术产品则更少,需要在新技术、新产品研发上更上一层楼,实现各行业需求,把各行业做大做强。”王德平补充道。

## 期待协作共赢

在新的产业格局下,进一步推动基因测序技术产业的协作,已成为业内共识。多位专家表示,我国基因测序产业需要政策、资本、技术等各方面的共同努力,加强基础研发与应用领域的密切沟通,联合推动方能促进产业快速发展。

深圳华因康基因科技有限公司创始人盛司潼认为,任何产业的健康良性发展都需要多方合作,随着测序产业迅速发展,各种应用不断的开发,产业链正在形成。一方面,随着测序技术的逐渐成熟,应用开发只是自然而然的过程;另一方面,基因测序产业的机会来了,任何产业发展到此,联合推动才能促进产业迅速发展。

在业内共同呼吁下,中国基因测序技术与产业促进联盟也在系统推介会当天下午成立。盛司潼表示,做仪器重在技术研发,目前测序仪的核心技术大部分源于国外。成立联盟后可以各取所长,共同进步,在技术研发上占据一席之地,遏制国外一些企业的不合理涨价。

“今后的发展需要多方合作与配合、资本层面的支持,单纯依靠国家不是长久生存之道,要具备足够的自我造血能力,用资本推动技术发展,这也是联盟的功能之一。”任鲁风补充道。

通过深入探讨与分析,与会专家一致认为,联盟应该发挥六大主要功能:保持联盟内部成员与科技及学科前沿同步;技术与创新和国家需求同步;促进行业协作与交流;推动科研与资本接轨;制定行业标准;促进行业发展。

随着国内技术的不断创新及资本跟进,陆祖宏对我国基因测序仪未来的发展充满信心:“理想中的测序仪应当更便捷、去复杂化、无试剂、不需文库扩增,而且读长长、通量高、精确度高、成本低、更快速,也许三、四、五代测序技术不久以后都可以实现。”

# 怕晒? 维生素D 产前检测须重视

■本报记者 李惠钰

有研究表明,全球有 30%~50% 的人群存在维生素 D 不足的现象,我国的流行病学调查显示,39.2% 人群属于维生素 D 缺乏,其中 80% 为孕妇和新生儿。

“人体接受日光照射是维生素 D 的重要来源,然而由于产前孕妇多缺乏户外活动,接受日照时间少,加上妊娠期胎儿生长发育需要,使钙和维生素 D 的需求量剧增,极易导致维生素 D 匮乏。”同济大学附属第一妇婴保健院院长、上海市产前诊断中心主任段涛日前表示,妊娠早期孕妇缺乏维生素 D 会增加妊娠期糖尿病的发病率,同时还会影响体内钙质吸收,此外也会导致新生儿低血钙,增加新生儿先天性佝偻病的发病率及低体重儿的出生率。因此,为保障母婴健康,进行产前维生素 D 筛查应引起全社会的关注和重视。

## 孕期维 D 缺乏不容小觑

维生素 D 是人体所必需的一种激素,可调节钙、磷代谢,参与机体的生长发育,具有抗佝偻病作用,对于强壮骨骼的形成与维持非常重要。不仅如此,维生素 D 还参与多种细胞的增殖、分化和免疫功能的调控过程以及增强胰岛素的功能。

段涛指出,妊娠期女性维生素 D 缺乏,会导致一系列骨骼和肌肉功能的失调,引发骨质疏松、继发性甲状旁腺功能亢进症、妊娠高血压综合征等并发症,增加剖宫产分娩的可能性、感染细菌性阴道炎的风险以及妊娠期糖尿病的发病率。

不仅如此,妊娠期间,胎儿经胎盘从母体获得维生素 D。如果准妈妈此时维生素 D 持续处于低下水平,则不能为胎儿发育提供充足的维生素 D 和钙元素,会增加婴儿低出生体重、新生儿低钙血症、佝偻病、呼吸道合胞病毒感染以及 I 型糖尿病的发生率,影响婴儿的正常发育。

研究表明,如果母亲维生素 D 浓度低,婴儿生长到 9 个月或者 1 岁时的身高和体重都会相对较低,9 岁的时候全身骨矿化明显落后。有研究显示,孕期维生素 D 缺乏状态下所生的子女,出现显著语言障碍的几率是维生素 D 水平正常状态下所生子女的近 2 倍。

而一项对 4732 例 2008~2009 年分娩的女性中随机抽取 346 例血清样本进行检测的研究显示,只有 18% 的孕妇维生素 D 是充足的,尤其是妊娠期糖尿病孕妇中维生素 D 不足的比例更高。

“特别在孕后期,由于长期在室内工作及活动、营养不良、慢性腹泻,以及早产、双胎等因素极易导致维生素 D 营养缺乏。尽早发现并及时纠正和改善维生素 D 缺乏情况,不仅有利于妊娠期妇女自身保健,同时也保障了婴儿的健康发育。”段涛说,“因此,在有条件的地区和医疗机构,建议根据孕妇维生素 D 缺乏的比例,开展产前维生素 D 的普遍筛查或针对高危人群的筛查。”

## 让检测更精确

人体维生素 D 以 25(OH)D 形式“储存”,并具有良好的稳定性,所以 25(OH)D 检测被认为是理想的用于评估维生素 D 状态的标志物。

美国内分泌学会维生素 D 实践指南定义维生素 D 缺乏为 25(OH)D 浓度低于 20ng/mL。越来越多的调查研究显示,中国健康人的维生素 D 的平均值在 20ng/mL 左右。

段涛表示,服用维生素 D 补充剂后,由于人体对 25(OH)D 吸收的个体差异很大,须在产前定期检测体内维生素 D 水平,避免补充不足或补充过量造成维生素 D 中毒。因此,临床需要更准确、稳定、有效的维生素 D 检测方法。

同济大学附属第一妇婴保健院检验科主任陈慧芬表示,由于维生素 D 难溶于水,具有天然疏水性,且与结合蛋白牢固结合,深埋于蛋白内,这些特性都给检测带来一定难度。

“无论从临床还是从技术层面来评价维生素 D 检测,准确度和精确度是重要的评估标准。目前,由于维生素 D 检测难度较大、测量方法多,因此不同检测平台的结果差异性也较大。”陈慧芬说。

据介绍,目前临床常用的维生素 D 检测方法有放射免疫分析法、维生素 D 结合蛋白分析法、免疫化学发光法、高效液相色谱法(HPLC)和液相色谱-质谱法(LC-MS/MS)等。

陈慧芬称,在这些方法中,LC-MS/MS 被检验医学溯源联合委员会认定为维生素 D 溯源标准方法,但是,由于其检测仪器昂贵、技术要求高,操作人员需要接受专门培训,并且其检测速度相对较慢,因此不适用于临床大批量标本检测。所以,目前,医院多采用无须萃取和色谱分析的免疫化学发光法。

不过,陈慧芬表示,罗氏诊断 Elecsys 维生素 D 检测方法是唯一已进行 LC-MS/MS 标准化的检测,并与“金标准”LC-MS/MS 检测结果一致性高,可追溯至美国国家标准与技术研究院(NIST)标准参考材料,能够很好地帮助检测维生素 D 充足与否。

罗氏诊断中国专业诊断部总监陈锦添表示,未来,罗氏诊断还将继续努力为临床提供更准确、可靠的产前检测产品,并与围产界的各位专家密切合作,共同推动产前检测领域的研究发展。

## 前沿拾趣



图片来源:百度图片

# 新型生物塑料:细菌天敌

美国《应用聚合物科学》杂志最近发布了一项最新研究成果,一位主要研究生物塑料抗菌性的博士生亚历克斯·琼斯成功研发出抗菌生物塑料的新型配方,有望达到 100% 杀菌率。

“细菌无法在这种塑料上存活。”亚历克斯·琼斯说,实验发现,此塑料上不会有细菌生长。这种生物塑料可用于医疗方面,例如缝线、药物、输送导管和愈合敷料等,也可用于食品包装。

研究人员测试了 3 种用于替代常规塑料的非传统的生物塑料材料——蛋白、乳清及大豆蛋白,发现可降低污染造成的风险。例如,当蛋白与传统增塑剂混合时,可显示出很强的抗菌性。此外,这种清蛋白甘油混合生物塑料,可以完全降解。

“如果把它放在一个垃圾填埋

场,这种纯蛋白质会发生分解。”亚历克斯·琼斯介绍道,“如果把它埋在土里,这些塑料将会在一到两个月消失。”

一份专注于细菌感染的医学研究报告指出,在美国,平均每 100 个住院患者当中,就有 4.5 人会发生细菌感染。除了在医院有机会被感染外,传统餐用塑料制品也会污染食物,人体会通过进食吸收塑料制品释放的有害物质。

有研究发现,以蛋白为基础的生物塑料具有抗菌性,如果进一步进行研发改良,有望将抗菌生物塑料的新配方应用于食品防腐剂或药物当中,以期能杀死细菌或阻止其蔓延,达至 100% 抗菌的效果。该研究接下来将深入分析这种以蛋白为基础的生物塑料在生物医学和食品包装领域的应用潜力。(盛夏整理)

## 远望台

# 细胞产业千亿美元蛋糕待分享

■吴明远

1999 年干细胞技术被《科学》杂志评为十大科技之首,2013 年免疫细胞技术又被《科学》杂志评为十大突破之首。在具体技术上,无论是造血干细胞的体外扩增技术,还是嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞成功在血液肿瘤领域的应用,抑或是世界首例应用诱导多能干细胞(iPS)分化细胞治疗进行性黄斑病变等,21 世纪细胞治疗都会填补传统治疗如手术化疗等所达不到的盲区。

2014 年,资本市场尤其是美国对细胞产业的关注日益加剧,促使全球各大药厂不惜代价地收购核心产品、技术和专利。

值得关注的是,2014 年与 2013 年相比,无论是风投(VC)/私募股权(PE)、首次公开发行(IPO)还是合伙投资额,都在呈倍数增加,而 2013 年与 2012 年相比,这个增加却只是一个百分比数字,这一明显的对比体现了资本热潮进入细胞产业的大趋势。

去年,细胞治疗领域一共获得了 630 亿美元的国际资本,焦点集中在细胞治疗和基因修饰的细胞治疗等方面。另一方面,资本热潮进入产业的关注点主要体现在肿瘤、神经系统退行性病变及心脑血管疾病方面。

此外,各大药厂也在积极寻找相关技术的合作,如诺华斥资 2000 万美元建立细胞疗法研究中心;辉瑞与专门研究 CAR-T 疗法的法国生物科技公司 Cellectis 公司达成战略合作协议,并购买其 10% 的股权;强生向转基因大鼠全球企业 Transposagen 公司提供 2.9 亿美元的资金合作研究并共同开发 CAR-T 疗法。进入 2015 年,这个热度持续增加,安进宣布将预付 6000 万美元和高达 5.25 亿美元的项目进度付款,与美国凯德药业公司(Kite Pharma)展开合作,用于研发新的肿瘤免疫疗法;葛兰素史克与美国生物技术公司 Adapimmune 达成一项超 3.5 亿美元的协议,用于合作开发新型细胞疗法治疗癌症药物,这些事例都彰显出资本对于产业的投资热度。

产业发展离不开政策环境,业界普遍认为,从去年开始美国对细胞治疗技术的态度非常友善,多家院所和公司的 CAR-T 项目进入了美国食品

药品监督管理局(FDA)的快速通道,应用治疗的疾病也从血液肿瘤扩展到各种实体肿瘤。在欧洲,一向以严谨著称的欧洲药品管理局(EMA)在年底批准了西方世界首个干细胞治疗产品 Holoclar,用于治疗因眼部灼伤导致的中度至重度角膜缘干细胞缺乏症。在亚洲,日本厚生劳动省批准应用诱导多能干细胞 iPS 治疗老年性黄斑变性。我国也在今年发布《干细胞临床试验研究管理办法(试行)》,并取消第三类医疗技术临床应用准入非行政许可审批,将审批权下放等,这些利好消息都表明国内外对细胞行业的政策越发友善,将对行业的发展起到很大的推动作用。

总体来看,到 2020 年,全球干细胞市场规模将达到 4000 亿美元;到 2025 年,免疫细胞产业市场规模将达到 350 亿美元,也有数据表明为 1000 亿美元市场。而中国将占有全世界细胞产业 20% 的市场份额,这是一个实实在在的大蛋糕,等待着产业内公司去分享。

2015~2025 年这十年将是细胞产业的快速发展期,具体表现在 2015~2020 年将是造血干细胞及免疫细胞为代表的技术革新推动产业快速发展。

其次,无论是国外还是国内,行业政策都将日趋完善,国内政策更是越来越友善。

第三,资本对行业的推动是巨大的,从今年到明年,市场也许会出现泡沫波动,有些以此为题材的新兴公司估值过高,泡沫破灭之后,资本会成为真正的加速器,推动行业在未来十年的快速发展。

第四,近 5000 亿美元的蛋糕等着我们去分享,因此业界一定要合作。无论是官、产、学、研、医和媒体,都要为这个产业负责。另一方面,在过去 10 年,企业之间的恶性竞争导致了国内细胞产业发展缓慢且备受争议。从去年开始,免疫细胞热扩散至整个中华大地,国内许多公司开始从事免疫细胞存储及应用。因此,呼吁从事细胞产业的朋友能够团结合作,要对我国细胞产业负责,吸取以往的教训,不要自己打败自己。

(作者系中源协和总裁,李木子根据其会议发言整理)