



①黄爱龙团队成员做实验。(本报资料图片)

②重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室,黄爱龙(中)正在指导团队成员做实验。(本报资料图片)

③首个获批上市的化学发光法新冠病毒IgM/IgG抗体检测试剂盒。重庆医科大学供图

黄爱龙：从0到1与病毒赛跑

重庆创新故事

主办：重庆市科学技术局 重庆日报

2020年,新冠病毒在全球引起轩然大波。进入2021年,仍未停歇。

病毒肆虐,人类战“疫”也在继续。

重庆医科大学校长黄爱龙已经与病毒打了30多年交道,如今,正带领团队加紧研发可用于新冠病毒早期筛查、使用更便捷的抗原检测试剂产品,为大规模新冠病毒检测提供支撑。

“去年1月,武汉告急,刚拿到新冠病毒基因序列时,对于研究新冠病毒诊断试剂,心里真没有底。”1月

12日,黄爱龙接受重庆日报记者采访时直言。

作为感染性疾病分子生物学教育部重点实验室负责人,他带领团队做传染病学研究,常年都跟病毒打交道,但主要是从事基础研究,从来没有完整地做过一个诊断试剂,而且面对的还是充满未知的新冠病毒。

紧张、焦急、担忧、欣喜、沮丧、压抑……这场战“疫”,团队的每一个人,都经受了各种情绪的交织,但一分一秒都没停止过研究。因为,与病毒赛跑,才能挽救更多生命。

2020年3月1日20点,一个从北京打来的电话,打破了实验室惯常的安静——

由重庆医科大学牵头研发的化学发光法新冠病毒抗体检测试剂盒,获得国家药监局批准注册。

全场沸腾了!团队成员齐声欢呼,甚至相拥而泣。这不仅是实验室做完的第一个诊断试剂,更是国内第一个获批上市的化学发光法新冠病毒抗体检测试剂盒。

这,也成为黄爱龙永远铭记于心的时刻。

□本报记者 张亦筑

确定方向

聚焦“从0到1”突破,校企迅速达成合作

2020年1月9日,国家卫健委专家评估组发布武汉不明原因肺炎肺炎病原信息,病原体初步判断为新型冠状病毒。一时间,这个陌生的词汇,裹挟着无数的未知和恐惧席卷而来。

1月21日,国家卫生健康委确认重庆市首例输入性新冠肺炎确诊病例当天,在前期思考的基础上,黄爱龙立马决定:组织该校感染性疾病分子生物学教育部重点实验室的老师开展新冠病毒毒科研攻关。

然而,学校已经放寒假,很多师生都已离校。他把仅剩的几个学术骨干召集在一起,结合实验室的技术储备、设施设备资源和比较优势,确定了应急科研攻关的主攻方向。

病毒学诊断需要核酸诊断和血清学免疫学诊断进行配合,当时国内已有多家公司可以提供核酸检测试剂产品,但免疫学检测试剂还是空白。

免疫学检测主要有胶体金和化学发光等方法。胶体金法使用方便快速、成本低、应用范围广、技术难度相对较低,但却存在灵敏度较低、无法定量等局限。相比之下,化学发光检测灵敏度高,可显著提高临床检测的准确性,还具备高通量、简便安全、速度快等特点,国内具有研发能力的单位较少。

与其做“N+1”锦上添花,不如实现“从0到1”的突破。基于此,黄爱龙把研究聚焦在新冠病毒抗体的化学发光检测试剂上。

光靠一己之力,显然不行。检测试剂最终要形成产品,还得联合具有生产能力的企业一起来做。

找谁合作呢?彼时,黄爱龙立马想到了重庆医科大学的校友、博奥赛斯(天津)生物科技有限公司(下称“博奥赛斯”)总经理刘萍。

博奥赛斯从事化学发光试剂和仪器研发生产已有十余年,在业内很有名气。黄爱龙给刘萍打电话说明缘由后,没想到一拍即合,迅速达成合作协议——利用磁微粒化学发光方法,共同开发新冠病毒IgM/IgG的免疫诊断试剂盒。其中,重庆医科大学负责抗原设计、制备以及试剂盒的临床试验,博奥赛斯负责试剂盒组装、产品报批和批量生产。

1月24日,该项目迅速被列入重庆市科技局启动实施的重庆市新型冠状病毒感染肺炎疫情应急科技攻关专项首批资助项目。

研发攻关

两套方案并行,两组人马同时推进

方向确定了,困难也接踵而至。

虽然基本原理都知道,但由于从来没有完整地做过一个诊断试剂,如何着手进行,这对黄爱龙他们来说还是陌生

的,也没有任何研究可参考。

“想办法,想办法,办法总比困难多!”看着大家皱着眉头,黄爱龙总是这样给大家打气。

他迅速发出“召集令”,动员还在重庆主城的师生火速回到实验室。同时,积极向各地的合作伙伴寻求原材料和紧缺仪器设备的支持,克服一切困难推进研发工作。

一天的时间,实验室所有在主城的研究生都回来了。尽管总共只有6个人,但时间紧迫,不管是哪个导师带的学生,都临时“组队”在一起,开展应急攻关。

重组抗原进行密码子优化需要基因合成,总部远在天津的博奥赛斯想尽了一切办法提供相关协助,并委托上海生工生物工程有限公司安排专人合成基因。

大年初二,黄爱龙召集所有参与研发的师生到实验室开了一个紧急会议,布置具体工作。为了提高研发效率,项目组制定了详细的任务台账,每项工作都责任到人,以小时为单位确定进程。

实验室灯火通明,昼夜不息。

为了节省时间,同时尽可能避免失败,团队采取了“双线并行”的研究方式——两套实验方案,一个是通过合成多肽检测抗体,另一个是通过合成病毒的基因,表达相关的病毒蛋白,从而检测抗体。两组人马同时独立推进,每一项任务都是一个人操作,一个人检查复核。

每一天,每一个小时,甚至每一分钟,大家都觉得十分宝贵。每时每刻的任务和进程,都被他们写在了实验室的黑板上。

实验遇阻

从头到尾逐一查找,反复验证改进

2020年1月30日,《人民日报》报道了首例核酸检测假阴性情况,这使得免疫诊断试剂的研发变得更为紧迫。可此时,一个坏消息从上海传来——

合作方上海生工未能按预期完成表达质粒的构建。这对于基因合成来说,是很重要的环节。

在这个节骨眼上,黄爱龙当机立断,从上海取回合成基因进行表达质粒亚克隆,同时要求上海生工也按照进度开展亚克隆工作。

1月31日21点,合成基因从上海取回,心急如焚的研究人员连夜在实验室开展工作,做完亚克隆后,又做重组蛋白的表达。实验室的气氛顿时变得紧张,所有人的心都悬了起来。

蛋白表达是制备抗原的关键环节,如果做不好,后面的环节就没有办法再进行下去。对此,谁也没有把握。

凌晨两点多,原本回家休息的黄爱龙,躺在床上翻来覆去睡不着,索性又爬起来,回到了实验室。

“第一次有5个蛋白有表达,不过有的表达明显,有的表达不明显。通过改

善优化条件,最终6个蛋白全表达。”他回忆道,不到48个小时,他们实现了平时需要五到七天才能够完成的实验成果。

接下来,是蛋白纯化。在合作企业重庆派金生物科技有限公司的配合下,蛋白纯化在48小时内完成,由此,试剂盒样品诞生了。

然而,当样品的验证结果一出来,团队成员却无比沮丧——

只有3个纯化效果较好,可用于免疫检测,其他的效果都不好。大家的心情非常糟,连饭都吃不下。可是时间不等人,必须抓紧时间寻找解决办法。

那两天,大家都泡在实验室里,手上的工作一直紧张进行着,每个人都处于高度专注和紧张的状态,不怎么说话。

作为整个项目的负责人,黄爱龙更是焦急万分,只要没有公务,几乎都泡在实验室,时刻关注着实验进展。团队成员每一个实验结果,都直接给他一一汇报,然后一起展开讨论。

从头到尾,每个环节逐一查找。经过反复改进和验证,2月6日,初步组装的基于表位肽和重组抗原的化学发光试剂盒各项性能都基本达到预期设定指标,这让大家一直紧绷的神经松弛下,眼角眉梢挂上了笑意。

当天,重庆医科大学通过官方微信将新型冠状病毒免疫检测试剂盒研制成功的消息对外发布之后,不到两小时,阅读量就突破10万。

临床验证

带队收集运输样本,披星戴月与“炸弹”同行

试剂盒研制出来后,大规模临床验证紧接着拉开大幕。如何在极短时间内完成平时需要耗时一两年的临床验证?

二月初,寒冷依旧,高速公路上很难看到车辆,但黄爱龙团队组建的临床验证工作小组,已经每天早出晚归,奔波于沙坪坝、永川和万州的三家定点救治医院。他们的任务,是去和所有收治确诊患者的定点医院进行协调沟通,让他们愿意提供样本,完成部分临床验证。

早期的防护用品和措施不完善,大家还是会有所顾虑。为了鼓舞士气,黄爱龙最先带队奔赴重庆医科大学附属永川医院。

病毒在肆虐,分散验证工作效率不如预期,制约了项目的整体进度,让大家焦急万分。于是,他们决定将样本集中起来大批量验证。

集中验证就涉及到转运病人的血清样本和病例资料,这是一项高危工作,当时他们找遍了租车公司和货运司机,没有谁愿意去。

只有自己上。团队成员开着私家车,带上干粮,最长驱车达七八个小时,往返于定点救治医院和主城的样本集中储存检测医院。

中午从主城出发,到达位于万州的三峡中心医院收集完样本之后,又连夜往回赶。与团队成员同行的一箱箱血清样本,犹如“炸弹”一般,让大家就连呼吸都小心翼翼。

寒冷的冬夜,他们在车上不开空调、不喘粗气,一路上连厕所都不上,径直往回开。直到把这些共处一室的“炸弹”运送到集中储存检测医院,才长长地舒一口气,手心、后背甚至紧张出了汗。

“第一次大家心里有些忐忑,这也很正常。”黄爱龙说,不过后来,就变成了“家常便饭”。时任重庆医科大学科研处处长的袁军,驾车往返万州7次,披星戴月在高速路上狂奔,行程超过4200公里,习惯了与危险为伴。

在团队每一个人的努力下,仅用了3天,他们就完成了近300例临床样本转运和验证工作,证明了试剂盒在新冠病毒检出方面的灵敏度和特异性。

持续研究

率先启动流行病学研究,成果引发全球关注

连续40天夜以继日的火线攻关,终于,团队等到了梦寐以求的好消息。检测试剂盒获批注册,让实验室终于有了笑声。

“在这场没有硝烟的战争中,我们取得了胜利。我们会永远铭记这一刻,铭记大家拼尽全力的样子。我为自己的团队感到骄傲。”黄爱龙感慨地说。

3月3日,抗体检测正式被《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》纳入新冠肺炎的确诊依据。截至目前,已经研发出的新冠病毒抗体检测产品中,有4个新冠病毒抗体检测试剂盒通过国家药监局注册审批,7个新冠病毒抗体检测试剂盒通过欧盟CE认证。

检测快速、高通量和低成本的特点,让新冠病毒抗体检测试剂盒被中国疾控中心及各级疾控中心推荐用于分子流行病学调查研究,也成为国家海关总署出入境检验检疫机构疫情防控指定的抗体检测产品(全国仅2家供应单位)。如今,除了在国内广泛应用外,IgM/IgG抗体检测试剂盒还在欧美国家大规模销售,日销售产品超过5万份。

“我们还以自主研发的新冠病毒抗体检测试剂盒为技术手段,在国内率先启动了分子流行病学调查研究。”黄爱龙告诉记者,基于万州区的相关调查资料,他们对新冠病毒感染疾病在人群中的流行特征、传播能力及防控措施的效果等进行了深入分析与总结,为制定长期的防控策略以及疫苗免疫策略提供了坚实理论支撑,也为世界其他国家和地区制定应对新冠病毒感染的公共卫生政策方面提供参考依据。相关成果3次发表在国际顶级期刊《自然·医学》,引起国内外高度关注。

疫情不止,攻关不停。黄爱龙继续带领团队走进实验室,探究科学真理,抗击新冠病毒,服务社会,造福人类。

记者手记

这就是科学家精神

□张亦筑

前不久,“溯江而上 医路高歌”上医重医西迁精神主题展在复旦大学上海医学院开幕。一张张老照片、一份份珍贵历史手稿、一本本经典著作、一个个西迁开拓者的故事,让身临现场的黄爱龙深受震撼。

上世纪五十年代,一大批医学专家从上海到重庆,艰苦创业,开拓兴学,为重庆医学院(重庆医科大学前身)建校作出了卓越贡献。他们身上的为民情怀、使命担当和奋斗精神,一直对黄爱龙产生着深刻影响。

“老一辈医学专家中,有如钱惠等不少抗疫专家。他们赋予了当今重医人抗‘疫’的‘基因’。面对公共卫生危机迎难而上,这是我们医科院校肩负的责任。”采访中,黄爱龙如是说。

的确,新冠肺炎疫情来袭,这群重医人用实际行动对西迁精神作了很好的诠释。

人类同疾病较量最有力的武器就是科学技术,人类战胜大灾大疫离不开科学发展和技术创新。面对疫情,一批批临床医护人员白衣为甲、大义逆行,做基础医学研究的科研人员,也通过科技“武器”,在这场战“疫”中给予强有力支撑。

“与病毒赛跑,就要不怕牺牲!”在过去一年里,这是黄爱龙给团队的每个人说得最多的一句话。他多次强调,国家有需要,我们做传染病学研究的,就必须有担当,作出应有的贡献。

他说,很荣幸能够在此次疫情中发挥所长,与病毒赛跑,与病毒斗争。而笔者,更荣幸能记录下他们敢为人先、勇攀高峰,不计得失、甘于奉献的过程。这就是科学家精神,是我们全社会宝贵的财富。

人物名片



黄爱龙

黄爱龙,重庆医科大学校长、教授、博士生导师,国家重点学科传染病学学科带头人,感染性疾病分子生物学教育部重点实验室主任。长期从事乙型肝炎病毒性肝炎发病机理和防治研究,先后主持或牵头承担国家科技重大专项(重大传染病防治专项)项目或课题等,获得多个国家级、省部级科技进步奖。

新冠肺炎疫情发生后,他带领科研团队第一时间开展攻关,研发了国内首款获批准上市的化学发光法新冠病毒抗体检测试剂盒。作为通讯作者在国际顶级期刊《自然·医学》发表了4篇新冠病毒相关研究论文,在国内外产生了广泛影响。2020年9月,被授予“全国抗击新冠肺炎疫情先进个人”称号。

创新感悟

胸怀祖国、服务人民,勇攀高峰、敢为人先,这是一名科研工作者的使命和职责。