

与病毒赛跑的40天

——我国首个获批上市的化学发光法新冠病毒抗体检测产品背后的故事

重庆日报记者 张亦筑

核心提示

在3月4日举行的重庆市新冠肺炎疫情防控工作新闻发布会上,市科技局副局长陈军通报,新冠肺炎疫情发生后,我市全力推进关于新冠肺炎疫情防控工作科研攻关,已有9项科研成果直接用于临床诊断和救治康复。其中包括重庆两款试剂盒获国家药监局批准上市,正式投入临床应用,这是我国自主研发、全国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。

抗体检测试剂盒由重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室联合博奥赛斯生物科技有限公司、重庆派金生物科技有限公司共同研发。

该产品初步研发成功后,先后在我市4家定点医院,完成了282例核酸阳性确诊病例和402例核酸阴性的疑似病例临床验证和扩大临床研究,证明了试剂盒在灵敏度、特异性等方面是稳定、可靠的。

截至2月26日,该抗体试剂盒已在重庆、湖北等地累计完成13532例样本测试,其中1362例新冠确诊病例,结果显示IgM灵敏度为93.7%,特异性为99.4%;IgG灵敏度为89.6%,特异性为99.2%。

二月初的深夜,重庆依旧寒冷。位于万州的重庆三峡中心医院,袁军拉着一箱“炸弹”独自从医院出发,驾车返回重庆主城。尽管预案周全防护齐备,他的心里仍然一直在打鼓。

袁军车里的“炸弹”是新冠肺炎确诊病例的血清样本。作为重庆医科大学科研处处长,也是学校牵头的“新型冠状病毒(2019-nCoV)化学发光免疫检测试剂盒的研发”项目团队的一员,他深知,这些血清样本是实验所用的“宝贝”——检测试剂盒的研制全靠它们,试剂盒能够早一点上市,就能更好地防控新冠肺炎疫情,救治病人,保护医护人员。

与病毒赛跑,就是与生命赛跑。

3月1日晚,当得知国家药监局批准重庆医科大学、博奥赛斯生物科技有限公司(下称博奥赛斯)、重庆派金生物科技有限公司(下称派金生物)共同研发的新冠病毒IgM/IgG抗体检测试剂盒上市的消息时,还在实验室忙碌的项目团队成员瞬间兴奋了,沉闷已久的实验室,总算活跃了起来。

这是我国首个获批上市的化学发光法新冠病毒抗体检测产品,回想起此前的40天,实验室里的每个亲历者,都肩负了太多的压力。



重庆医科大学“新型冠状病毒(2019-nCoV)化学发光免疫检测试剂盒的研发”项目团队正在进行攻关。(重庆医科大学供图)

与其做“N+1”锦上添花,不如做“0到1”的突破

早在1月13日,重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室学术年会结束之后,从事了30多年病毒研究的校长黄爱龙就召集实验室部分老师,对武汉的新冠肺炎疫情进行了研判分析。

“我们能不能为此做点什么?”当时的他们,似乎也没有考虑清楚到底做什么。

经过前期的思考,1月21日,就在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,他们决定开展新冠病毒相关科研攻关。

然而在此前4天,重庆医科大学已经放寒假,师生都已陆续离校。疫情管控越来越严,能够返回实验室的人不多,但研究势在必行。

从哪里着手?

黄爱龙把还没有离校的几个学术骨干聚在一起,结合实验室的技术储备、设施设备等资源,确定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提供核酸检测试剂产品,但免疫诊断试剂还是空白。

免疫学主要有胶体金和化学发光等方法。胶体金使用方便快速,成本低、应用范围广、技术难度系数相对低,但却存在灵敏度低、无法定量、有暴露风险等局限。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很少。

与其做“N+1”锦上添花,不如做“0到1”的突破。最终,他们把主攻方向聚焦在新冠病毒抗体的化学发光检测试剂研发上。

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

博奥赛斯从事化学发光试剂和仪器研发生产已有十余年,其创始人刘萍恰好还是重庆医科大学校友。当黄爱龙打电话给他时,两人迅速达成合作协议: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。

其中,重庆医科大学负责抗原抗体设计与制备和临床实验,博奥赛斯负责试剂盒组装、产品报批和批量生产。

1月24日,该项目随即被列入市科技局启动实施的重庆市新型冠状病毒肺炎疫情防控应急科技攻关专项第一批资助项目。

科研“双线并行”,三个环节环环相扣

从抗原设计与制备,到试剂盒组装及实验室验证,再到临床验证,这是整个项目的3个课题,也是研制免疫诊断试剂的3个重要环节,环环相扣,前一环的成败,直接影响后一环的进度。

实验室的汪德强教授,是第一个课题的负责人。

“做抗体检测,先要找到抗原。”由于人手紧缺,他和蔡雪飞教授从实验室其他老师手里“挖”来了6名家住重庆主城的研究生,临时组队开展重组抗原的设计与制备。

为了尽可能避免实验失败,他们采取了“双线并行”的方式——两个组同时独立推进,每个实验都是一个人加样,一个人检查复核。

完成重组抗原的设计与制备,汪德强课题组缺少原材料,缺少基因模板,总部远在天津的博奥赛斯想尽了一切办法提供相关协助。重组抗原进行密码子优化需要基因合成,他们又委托上海生工生物工程有限公司安排专人制作。

可是地跨重庆、天津、上海三地,这些重组抗原设计与制备需要的东西,如何取送?当时,全国物流交通大部分已停运。不得已,博奥赛斯安排了专人,采用接力的方式,乘坐飞机来回取送这些东西。为了避免被隔离,负责取送的人员不出机场,下了飞机取送物品后又返回。

负责协助抗原规模化制备的派金生物,原本春节期间已经停工,为了应急科研攻关,也火速复工。

一切进展都比较顺利,特别是6个重组抗原的基因克隆、表达纯化和验证,平时至少要5天,汪德强带领课题

组仅用48小时即完成。

2月3日,当重组抗原被制备出来后,结果却让课题组的人员陷入一片阴霾。

“6个重组抗原,只有3个效果较好,可用于免疫检测,这让大家非常失落。”汪德强说。

第一环都没做好,接下来的环节怎么办?这肯定不行。于是,他带领课题组“挖空心思”找解决办法。

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,他都泡在实验室。晚上回家,躺在床上翻来覆去睡不着,凌晨两点多又跑回学校。旁人眼中平时温文儒雅的校长,着急起来甚至也发起了脾气。

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。

当天,重庆医科大学通过官网发布了新型冠状病毒免疫检测试剂盒研制成功的消息,不到两小时,阅读量就突破10万。

早上起床感觉气促,吸氧半小时又进了实验室

试剂盒研制成功,但项目团队还需要优化工艺参数,进一步提高试剂盒的稳定性、灵敏度和特异性等,完成产品定型和临床验证实验,并报送国家药监局进行注册审批。

在市卫生健康委支持下,他们先后依托重庆三峡中心医院,市公共卫生医疗救治中心,重庆医科大学附属永川医院、附属大学城医院、附属第三医院进行了临床验证实验。

为提高试剂盒临床验证的效率,也减少科研人员频繁进入疫情防控重点地区,他们需要几家医院的临床样本集中转运到主城的定点医院进行集中检测。

袁军担负起了重任。

从这时起,袁军就与“抢”字挂上了钩:冲进会议室,抢着让领导在手续上签字;标本要赶紧转运,他直接进入医院检验科“抢”样本;单位安排不出车辆,他就“抢”了自家的私家车在主城万州的几个医院之间来回奔波……

同为临床验证课题组的成员,陈娟教授是唯一的“女将”,可她多次跟随黄爱龙、袁军一起奔赴医院,与检验科检测人员讨论临床验证实验方案。回到实验室后,又投入到紧张忙碌的临床验证工作中。近20天的高压力高强度之下,她的身体开始出现吃不消的状况。

“有天早上起来,就感觉自己气促、缺氧,呼吸不过来。”陈娟抱着氧气瓶吸了半个小时氧,才感觉慢慢缓过来。放下氧气瓶,她又进了实验室。

3月3日,抗体检测被《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。4日,重庆市新冠肺炎疫情防控工作新闻发布会上,新冠病毒IgM/IgG抗体检测试剂盒获批上市的消息正式对外发布。如今,博奥赛斯已经将生产设备从天津包机运送到重庆,试剂盒产量可达20万人份/周,并已有100万人份的储备量。

不过,对于整个项目团队来说,他们还有很多工作仍在继续。