



## 无人值守、一部手机实时查看信息 “中国制造”让生物样本存储更安全

◎本报记者 陈曦

在近日举行的“第八届中国(上海)国际技术进出口交易会”上,上海原能细胞生物低温设备有限公司(以下简称原能生物)展示了最新一代全自动深低温生物样本存储设备,及其与5G-IoT、数字孪生等技术的创新融合成果。未来只需一部手机,客户即能实时查看生物样本存

储信息。这种生物样本存储的服务新模式,将真正实现生物样本库的智能、安全、高效运营,让生物样本更安全。

生物样本资源被视为生物医药产业的发展基石,也是国家生物安全战略的重要组成部分。随着《中华人民共和国生物安全法》的正式施行,生物样本资源的重要性愈发凸显。如何安全、长期、有效地保存这些珍贵的生物资源,也成了亟待解决的重要问题。

原能生物以保障“生物样本安全”为出发点,创新性提出“全流程深低温冷链保护”“蜂巢式独立单元存储”“单支存取”“5G-IoT远程智慧样本库管理”“无人值守样本库”等先进理念,打造新一代生物样本库需求的自动化产品,让生物样本更安全。

其中,旗舰产品BSN系列全自动深低温生物样本存储设备,采用独创专利的蜂巢式存储结构,可为样本提供-196℃气相液氮的无氧存储环境,能够有效保障样本的安全和质量。

“这款设备的核心存储区,由特制工程材质打造,因此可以防辐射、避光。”韦嘉介绍,蜂巢式独立单元的设计,在避免干扰的同时,可在存储样本时形成烟囱效应,冷气流方向从下往上,保持内部气流稳定,杜绝湿气进入,因此可避免结霜,实现无氧储存,且蓄冷均衡。

“新一代生物样本库还采用领先的自动化、智能化存储设备,实现对样本的全流程深低温保护、无氧存储、存取各环节数据记录完整可追溯等。”韦嘉介绍,该生物样本库融入5G-IoT技术,链接库内各类设备,实现数据互通,保障样本库数据安全、人员安全,让样本管理更智能。

“比如我们应用了人工智能数字孪生技术,通过把机器数据放入数据模型进行模拟计算,可以进行预测性维护,以确保机器长时间保持良好的运行状态。”韦嘉介绍。

目前,原能生物已累计申请国内外专利近300余项,软件著作权近30项,技术领先世界。相关设备已出口到美国、日本,实现了国际赛道的“弯道超车”,真正做到了自动化低温存储装备领域的自主可控。

兼市场总监韦嘉介绍,传统的生物样本存储模式,不但存储设备的自动化、智能化程度不高,且操作标准不一,存在样本保存不当、丢失出错、无法信息化管理、人工低效等问题。

之前市面上仅有的生物样本自动化存储设备被国外品牌垄断,一套设备动辄百万欧元,价格昂贵。“为此我们100多人的技术研发团队决定自己动手,攻关研制拥有自主知识产权的国产设备。”韦嘉说。

“随着精准医学与遗传学研究的快速发展,生物样本库成为鉴定多种疾病及发病机制的重要基础。”师领介绍,生物样本库的信息量非常巨大,它不仅包含样本的收集,也包含样本相关生物或人体数据的采集和随访。因此在精准医疗方面的研究,生物样本库能发挥重大作用。

生物样本库在代谢组学中也应用广泛。最常见的人体代谢物是尿液,尿液相对于血液样本收集更加方便易行。2013年的流行病学调查显示,我国成人糖尿病患病率为10.9%,糖尿病前期患病率为35.7%,据此推算,目前我国糖尿病患者已达1.4831亿。利用我国丰富的糖尿病样本资源,结合定量蛋白质组技术以及对尿液的代谢组学进行分析检测,有助于糖尿病早期发病的

预测和临床诊断,可提高我国代谢性疾病的临床诊治水平。

此外,生物样本库在药物研发行业也被广泛应用。新药研发领域有一个很大的障碍,就是生物样本的来源需要检验,既耗时耗力,又需要投入很多金钱。有了包含各种信息的生物样本库,新药研发的效率就会得到明显提高。

“可以说,具有完整临床信息的高质量生物样本库是21世纪进入个体化医疗时代的关键,是进行生命科学系统研究的基础。”师领表示,利用生物样本库平台可以有效提高临床研究的准确性,也可以将我国丰富的临床患者样本资源利用起来,通过临床研究转化为临床医疗手段,造福人类。

“原能生物以保障‘生物样本安全’为出发点,创新性提出‘全流程深低温冷链保护’‘蜂巢式独立单元存储’‘单支存取’‘5G-IoT远程智慧样本库管理’‘无人值守样本库’等先进理念,打造新一代生物样本库需求的自动化产品,让生物样本更安全。”

“这种生物样本库为血液病、免疫系统疾病、糖尿病、恶性肿瘤等重大疾病的研究起到了非常重要的推动作用。”师领说。

除了临床研究外,生物样本库还会直接用于临床治疗中。比如我们熟悉的脐血干细胞库,将胎儿的脐带血保留下来,以备患血液疾病的时候,将脐血中的干细胞复苏并回输给患者,从而达到治疗疾病的目的。

此外,在物种资源保护方面,生物样本存储的意义也同样重大。以种质库为例,目前,我国高等植物中濒危和受威胁的种类已高达4000至5000种,约占总种数的15%—20%。通过种质库,部分物种的安全得到保障,也使我国野生生物种质资源快速高效研究利用成为可能。种质库在作物改良和创新、新作物筛选、生态恢复和野外回归方面都发挥了巨大作用。

### 生物样本资源涵盖范围广

“生物样本涵盖的范围比较广,比如植物组织的花、叶、茎、根和种子,健康和患有疾病的人或动物的细胞、组织和器官,也包括DNA、RNA、蛋白等生物大分子物质以及各种微生物。”南开大学药物化学生物学国家重点实验室研究员师领介绍,生物样本被保存在生物样本库即“生物银行”中,可以用于疾病的临床治疗、生命科学的研究以及物种资源的保存等。

生物样本库是融合生物样本实体、生物分子信息以及样本表型数据的综合资源,对于开展人类疾病的预测、诊断以及治疗研究具有不可替代的重要作用。

医生们将患者临床诊疗过程中所产生的组织、血液、尿液等,如手术切除的肿瘤组织,或者患者的血液样本等生物样本保留下来,通过观察和各种检测手段,从样本中找到共性,从而摸索出疾病的产生原因以及发展过程,最终寻找到可

### 技术创新让样本管理更智能

生物样本资源的迫切需求与日俱增,对生物样本存储的数量和质量也提出了更高的要求。特别是在医学研究发展到组学、系统分子医学层面的今天,生物样本量已累计到天文数字,以往

粗放式的生物样本库,已经不能满足日益增长的需要。

“在很多医院、研究机构,还使用很‘原始’的生物样本保存技术。”原能细胞科技集团副总裁

## 10秒内完成150个鸡蛋照检 这条疫苗生产线检测“活”鸡胚准确率达99.9%

◎本报记者 陈曦

科技日报记者4月25日在天津瑞普生物技术股份有限公司看到,该公司禽流感疫苗生产车间内,原本由人工进行的鸡胚照检环节,如今使用上了全自动光谱照检生产线。仅需不到10秒,一批150个鸡蛋就可完成鸡胚照检全过程,准确率达到99.9%。

鸡胚法是生产流感和禽流感疫苗的主要方法,其中鸡胚照检是保证疫苗安全可靠必不可少的重要环节。之前这个环节主要依靠人工进行,效率低,准确率只有95%左右。此条光谱照检生产线是由天津工业大学生命科学院王慧泉副教授和耿磊副教授团队与爱科维申科技(天津)有限公司(以下简称爱科维申)共同研发的,他们创新性地将图像处理与生物医学工程相结合,通过光谱技术检测鸡胚的心跳和生化指标,从而准确判断鸡胚的活性,并进行快速分拣。

### 鸡胚照检环节在疫苗生产中必不可少

“流感和禽流感疫苗生产的主要原材料是鸡胚,将病毒接种在10日龄孵化过程中的鸡胚尿囊腔内进行病毒繁殖。”王慧泉介绍,在鸡胚变成疫苗这个复杂的过程中,为了保证鸡胚是“活的”,在不同时间节点都需要进行鸡胚照检。

首先,在植入流感病毒前,要剔除破损的鸡胚,然后进行照检和消毒。完成消毒的鸡胚将接种流感病毒,之后送入恒温孵化器里。接下来的两三天,病毒将在鸡胚里大量繁殖。

“在这个阶段进行鸡胚照检,主要是因为有的鸡胚接种病毒后会出现不耐受而死亡。如果不能及时检出死鸡胚,它就会产生大量细菌,最后可能出现爆裂情况,污染整个实验室的‘病毒鸡胚’。”王慧泉说,一旦发现死鸡胚,就要立刻挑拣出来。

此外,在这个环节挑出死亡的“病毒鸡胚”还可以节约成本。因为在此之后,“病毒鸡胚”还要经过12—18小时的冷藏降温,而后被送入收获车间,鸡胚中的液体成分被吸入密闭容器。如果疫苗是灭活的,后续制备疫苗原液液体里的所有活病毒将被杀死。之后,经过多道纯化以及裂解工艺,制成疫苗原液。

“死的‘病毒鸡胚’是无法制备成合格流感疫苗的,因此如果不能及时挑拣出来,就会浪费成本。”王慧泉说。

### 多项技术结合提升检测效率和准确率

鸡胚照检环节虽然很重要,但是一直没有很好的机器检测手段。传统人工照射检测,通过肉眼观察鸡胚的血管来判断鸡胚的活性,虽然每小时可检测5000个鸡胚,但是准确性只有95%,而

且长期在暗室工作会损伤检测工人的眼睛。欧美的自动化检测生产线主要是模拟人工检测的方法,效率虽有所提高,但准确度没有明显提升。

此次王慧泉团队研发的检测新技术,将图像处理与生物医学工程相结合,实现了快速准确检测鸡胚的活性。

首先,这项技术使用了图像处理技术。“通过图像处理技术,我们先把蛋壳有裂纹的、没有明显血管生成的鸡胚挑出来。”王慧泉说,很多国外

### 样本数据可直接对接科研机构

“随着精准医学与遗传学研究的快速发展,生物样本库成为鉴定多种疾病及发病机制的重要基础。”师领介绍,生物样本库的信息量非常巨大,它不仅包含样本的收集,也包含样本相关生物或人体数据的采集和随访。因此在精准医疗方面的研究,生物样本库能发挥重大作用。

“比如我们应用了人工智能数字孪生技术,通过把机器数据放入数据模型进行模拟计算,可以进行预测性维护,以确保机器长时间保持良好的运行状态。”韦嘉介绍。

目前,原能生物已累计申请国内外专利近300余项,软件著作权近30项,技术领先世界。相关设备已出口到美国、日本,实现了国际赛道的“弯道超车”,真正做到了自动化低温存储装备领域的自主可控。

“原能生物以保障‘生物样本安全’为出发点,创新性提出‘全流程深低温冷链保护’‘蜂巢式独立单元存储’‘单支存取’‘5G-IoT远程智慧样本库管理’‘无人值守样本库’等先进理念,打造新一代生物样本库需求的自动化产品,让生物样本更安全。”

“这种生物样本库为血液病、免疫系统疾病、糖尿病、恶性肿瘤等重大疾病的研究起到了非常重要的推动作用。”师领说。

除了临床研究外,生物样本库还会直接用于临床治疗中。比如我们熟悉的脐血干细胞库,将胎儿的脐带血保留下来,以备患血液疾病的时候,将脐血中的干细胞复苏并回输给患者,从而达到治疗疾病的目的。

此外,在物种资源保护方面,生物样本存储的意义也同样重大。以种质库为例,目前,我国高等植物中濒危和受威胁的种类已高达4000至5000种,约占总种数的15%—20%。通过种质库,部分物种的安全得到保障,也使我国野生生物种质资源快速高效研究利用成为可能。种质库在作物改良和创新、新作物筛选、生态恢复和野外回归方面都发挥了巨大作用。

“原能生物以保障‘生物样本安全’为出发点,创新性提出‘全流程深低温冷链保护’‘蜂巢式独立单元存储’‘单支存取’‘5G-IoT远程智慧样本库管理’‘无人值守样本库’等先进理念,打造新一代生物样本库需求的自动化产品,让生物样本更安全。”

“这种生物样本库为血液病、免疫系统疾病、糖尿病、恶性肿瘤等重大疾病的研究起到了非常重要的推动作用。”师领说。

## 新冠疫苗家族再“添丁” 基因重组疫苗了解一下

◎王新宇

我国新冠疫苗获批紧急使用的阵容中最近又增添了一位新成员——基因重组亚单位疫苗。这一类疫苗和之前已经获批的灭活疫苗以及腺病毒载体疫苗都不一样,其中最为大家关注的一个不同是,这种疫苗完成免疫接种程序,需要打3针,间隔6个月时间。

那么,什么是基因重组亚单位疫苗,最早的基因重组亚单位疫苗是怎么开发出来的?让我们来了解一下。

灭活疫苗和减毒疫苗的抗原都是由完整的病原体组成,而基因重组亚单位疫苗仅包含源自致病性细菌或病毒的某些成分。这些成分是高纯度化的蛋白质或合成肽,是引起机体免疫反应的主要物质。也就是说,基因重组亚单位疫苗不是完整的病原体,因此从本质上就不具备感染人体,造成疾病的能力。世界上首个利用基因重组技术生产的疫苗是乙肝疫苗。

乙肝病毒的一个独特特征是,在电子显微镜下观察,除了整个病毒颗粒外,在病毒携带者的外周血液中还发现了非常多的仅包含乙肝病毒表面抗原(HBsAg)的球形和棒状颗粒。在某些携带者中,这些颗粒占其血清蛋白总量的1%以上。这一发现构成了制造基因重组乙肝疫苗的基础。

上世纪80年代,科学家尝试利用基因重组技术,使得乙肝疫苗中的亚单位——HBsAg可以在其他生物中表达,该技术使得疫苗生产摆脱了需要人类血浆的局限,提供了几乎可以无限生产疫苗的潜力。

也就是说,科学家用人工合成的HBsAg替代了从感染者血浆中分离到的HBsAg。目前大多数获批的基因重组乙肝疫苗都是由含226个氨基酸的S基因产物(HBsAg蛋白)组成。

利用酵母生产的基因重组乙肝疫苗,是通过在含有S基因的基因工程酵母细胞(酿酒酵母或者是汉逊酵母)中表达HBsAg蛋白而制成的。表达质粒在酵母细胞中仅产生HBsAg蛋白,而不会含有真正的病毒。

这种基因重组乙肝疫苗中表达HBsAg的多肽会自动装配成22纳米的球形颗粒,类似于在慢性乙肝病毒感染者的血清中分离得到的HBsAg颗粒。这种人造的HBsAg颗粒同样含有对免疫应答起重要作用的抗原决定簇。

重组乙肝疫苗当然也并非十全十美,从苛刻的眼光来评判,其也有缺点。其中最为突出的一点是免疫原性还不够强,表现在有一小部分接种的人在接种后不能够产生保护性抗体,需要重新接种。

对此科学家们也已经研发出了含有前S区基因的重组疫苗,事实证明这种疫苗能够产生更好的保护力,但是由于制造成本明显高于现有的疫苗,因此应用并不广泛。世界卫生组织和各国卫生部门也认为现有的基因重组乙肝疫苗已经足够好,目前并没有计划用新的疫苗来完全替代。

作为基因重组亚单位疫苗的代表,基因重组乙肝疫苗具有产量高、安全性高、易于存储和运输等优势,并且取得了巨大的成功。而采用同样技术路线开发的基因重组亚单位新冠疫苗也应该会有类似的优点。

临床研究的数据也表明,基因重组亚单位新冠疫苗在接种2剂次后,76%可产生中和抗体;接种3剂次后,97%可以产生中和抗体,抗体水平较高,能够达到康复患者的血清抗体量2倍。

由此可见,基因重组亚单位新冠疫苗在临床研究中显示出了不错的潜力。而在更大范围人群的接种中,它能否在众多新冠疫苗技术路线中脱颖而出,同样值得期待。

(来源:华山感染微信公众号)

## 用人工繁育技术 守护“植物界大熊猫”

### 图说生物



4月,峨眉叠翠,绿意盎然。几株长着松针一样叶片的植物毫不起眼地点缀在十几米高的树干上,它们是峨眉槽舌兰。

峨眉槽舌兰是中国峨眉山地区的特有种,属于珍稀濒危物种、极小种群保护物种,被列入《中国生物多样性红色名录(高等植物卷)》《中国物种红色名录(植物部分)》和《中国珍稀濒危植物图鉴》,被称为“植物界的大熊猫”。四川省乐山市峨眉山生物资源实验站的李策宏和谷海燕等科研人员从野外取回十几株峨眉槽舌兰进行近地保护,尝试人工繁育,扩大种群数量。

目前已有数千株峨眉槽舌兰繁育成功。谷海燕说,就和大熊猫放归一样,他们也要把人工繁育的槽舌兰送回野外,让“植物界的大熊猫”不再在野外难觅踪迹。图为组培室内人工繁育的峨眉槽舌兰幼苗。

新华社记者 唐文豪摄