



武汉大学人民医院消化内科医师吴雄在“内镜精灵”的辅助下,为患者进行胃镜检查。

第四代“内镜精灵”具有四大核心功能,一是在胃镜中实时监测检查盲区,二是识别早期胃癌,三是在肠镜中实时监测操作质量,四是识别癌前病变。此外,有关超声内镜、放大内镜、内镜镜逆行性胆胰管造影术等场景下的应用模块也正在融合进现有的产品当中。

## 全方位、无死角、无遗漏锁定病灶

# “内镜精灵”为胃肿瘤检测开启“第三只眼”

◎本报记者 吴纯新 刘志伟  
通讯员 杨岑 宁亚飞

武汉大学人民医院(湖北省人民医院)消化内科主任于红刚教授团队发表在《柳叶刀—胃肠病学和肝病学》的最新研究表明,人工智能(AI)辅助的内镜检查系统——“内镜精灵”可在不增加检查

时长的前提下,将胃肿瘤漏检风险降低近八成,同时最大限度地减少不必要的活检。

消化道肿瘤发病率占中国癌症总发病率的43.5%,仅在2020年,我国消化道肿瘤年发病人数就高达136万,死亡人数达96万。而胃癌是导致居民死亡的重要原因之一。世界卫生组织发布的2020年全球最新癌症负担数据报告指出,胃癌在全球死亡率中位列第4,在我国位列第3,且近年来呈现年轻化趋势。

检查盲区的大方向,实现全方位、无死角、无遗漏锁定病灶,最大限度确保检查质量,保障患者生命安全。

从全球范围来看,消化内镜人工智能技术的研究多处于少数病种的理论研究阶段。不同于其他医学影像,消化内镜影像多为非标准化动态图像,影响因素多,图像差异大,这导致消化内镜人工智能技术的研发难度相对较大。国内外目前尚无利用人工智能监控消化内镜检查质量的应用研究。

消化内镜AI系统也面临着如何健全标准评价体系、如何标准化内镜影像数据等技术难点。对于这些问题,没有太多的国际经验可以仿效,需要将“跟踪”思维转变为“领跑”思维,从临床实际需求出发,自行分析应用中出现的问题,形成一套自主的消化内镜人工智能技术开发机制。

于红刚与武汉大学资源与环境学院合作攻关,倾力研发集内镜质控与病灶诊断于一体的人

工智能医疗器械产品。很快,“内镜精灵”雏形产品在实验室环境测试通过。然而因产品与传统内镜兼容障碍,首次临床试用后结果不如人意。于红刚和AI工程师团队反复测试,迭代了近50个版本,终于研发出第一代不干扰传统内镜设备运行的独立AI系统“村姑”。

“村姑”肚子里货少,只有几千张图片,只能实现比较简单的功能,错误率也较高。而后团队一路加大数据、优化功能,开发早癌识别、息肉识别等新技术,到4年后的今天,“内镜精灵”已历经“村姑”“贵妃”“飞燕”“昭君”四代跃迁,“肚子”里存货近百万张,监测错误率大大降低。

第四代“内镜精灵”具有四大核心功能,一是在胃镜中实时监测检查盲区,二是识别早期胃癌,三是在肠镜中实时监测操作质量,四是识别癌前病变。此外,有关超声内镜、放大内镜、内镜逆行性胆胰管造影术等场景下的应用模块也正在融合进现有的产品当中。

## 人工智能实时监测胃镜检查盲区

内镜检查是早期发现消化道肿瘤的必要手段,胃镜检查是临床上筛查和诊断胃癌的最有效方法。自1805年消化内镜技术面世以来,行业飞速发展,全球消化内镜年诊疗量已超过1亿例。

不过,该领域的发展状况仍不容乐观。一方面,内镜检查设备性能不够好,往往导致患者漏诊;另一方面,由于内镜医师检查水平参差不齐、高水平内镜医师稀缺,中国部分地区和世界部分地区早期胃癌的诊断率仍偏低。数据显示,有20%—40%的早期胃癌患者被漏诊,而结肠腺瘤漏诊的概率也高达22%。

于红刚认为,癌前病变、早期癌、进展期癌是消化道癌演变的“三部曲”,若能在癌前病变和早期癌阶段筛查出病灶,并进行干预,将大大

提高患者生存几率。然而,检测胃部肿瘤的关键一线工具——白光内镜,对早期胃癌的敏感性和特异性并不高。

于红刚介绍,使用“内镜精灵”辅助医生胃镜操作,当视野中出现异常病灶时,“内镜精灵”会用蓝框标记,提示医生;若为没有癌变倾向的低风险病灶,屏幕左侧会提示“非肿瘤”;若为有癌变倾向的高风险病灶,标记框则变为红色,屏幕左侧提示“肿瘤”。“内镜精灵”屏幕可额外提示胃镜检查盲区、异常病灶,同时进行胃镜操作计时和质量评分,保证医生高质量完成胃镜检查。

该研究是一项基于1812名无痛胃镜检查患者的前瞻性、单中心、随机对照、双臂平行的串联胃镜试验,是世界上首例评价人工智能系统改善胃镜下肿瘤筛查效果的随机对照试验。

## 百万图片助力“村姑”变“昭君”

2016年,AlphaGo击败世界围棋冠军的新闻轰动一时。彼时,各国正以举国之力抢占人工智能技术的制高点,而同样为了实现这个目标,我国

也在大力发展人工智能。

受此启发,于红刚产生了让AlphaGo学习消化内镜的想法雏形,提出利用AI实时监测胃镜

## 启动大样本、多中心研究

于红刚团队是全球最早开始开发消化内镜人工智能的团队之一,团队前期部分研究成果发表于国际医学顶刊《中华消化内镜》杂志等,累计影响因子居世界第一,已申请了30项发明专利,6项已授权,获批3项二类医疗器械注册证,3项欧洲CE认证,并于2021年1月进入国家创新医疗器械审批绿色通道,是国内外首个集内镜质控与病灶诊断于一体的人工智能医疗产品,具有实时动态、贴合临床的特点。

目前,课题组正在启动一项覆盖全国各地的大样本、多中心研究,进一步评价该系统提高胃肿瘤检出率乃至早癌检出率的有效性和稳定性,探索验证AI在消化道肿瘤早诊早治的临

床价值。

“内镜精灵”一路发展,一路成长,从最初由武汉大学人民医院一家医院使用,逐渐发展到全国28家三甲医院,再全面辐射到全国350多家不同级别医院,协助医师发现2794例消化道早期癌患者及癌前病变患者,节省治疗费用约8.382亿元。在巴东县人民医院、黄梅县人民医院等12家县医院,“内镜精灵”已开始大展拳脚,目前“内镜精灵”已进入云南省剑川县医院开展健康宣教及扶贫试点工作,将其早癌检出率从0提高至63.64%,取得了显著成效。当地患者不用辗转省城大医院,也不必苦等“专家号”,就可获得最客观和权威的胃镜检查。

# 全球首个14价HPV疫苗研发难在哪?

◎本报记者 华凌

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,大多数宫颈癌是由HPV病毒感染所致。

近日,北京神州细胞生物技术集团股份公司(以下简称神州细胞)公开发布其研发的全球首个14价HPV疫苗进入临床,这款疫苗能够快速覆盖世界卫生组织公布的全部12个高危致癌HPV病毒型和2个最主要导致尖锐湿疣的HPV病毒型。

比起进口9价疫苗,研发这款14价HPV疫苗有何难点?与进口疫苗相比,14价HPV疫苗有哪些优势?科技日报记者为此采访了有关专家。

## 有望成全球市场“同类最佳”

“疫苗的‘价数’代表疫苗可以预防病毒型的种类,科学家早就发现HPV病毒感染或HPV疫苗免疫后的交叉反应效果很弱,比如HPV16感染或HPV16-VLP免疫对其他HPV亚型的感染没有保护作用,因此才有了随时间日趋改善和优化的疫苗。疫苗价数越高,则代表可预防的病毒类型越多,对相关疾病的预防率也就相对提高。”神州细胞董事、副总经理唐黎明介绍说。

目前欧美市场主要采用美国默克公司生产的9价疫苗佳达修9。佳达修9所预防的病毒包括HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52以及HPV58感染引起的宫颈癌、外阴癌、阴道癌、肛门癌及外生殖器疣等。多个国际企业和研发机构一直在尝试研制覆盖率更高的HPV疫苗,但尚未取得实质性进展。

唐黎明介绍:“与进口疫苗佳达修9相比,全球

首个14价HPV疫苗新增了对5个高危致癌的HPV病毒型即HPV35、HPV39、HPV51、HPV56及HPV59的预防,将用于预防因感染HPV引起的宫颈癌、尖锐湿疣等。”

记者从公开资料查询得知,14价HPV疫苗在中国女性中具有更优的预防宫颈癌作用。基于临床前研究结果及分析,预测14价HPV疫苗可将宫颈癌的预防保护率从佳达修9的90%提高到96%,对于个体来说,发病的可能性将进一步降低。

专家指出,14价HPV疫苗的覆盖率更高,符合HPV疫苗研发趋势,有望成为全球市场“同类最佳”的HPV疫苗,有助于通过差异化竞争优势获得更多的国内外市场份额。

## 跨越HPV疫苗生产技术门槛

唐黎明介绍说:“HPV疫苗研制采用基因工程技术生产出不含病毒基因的HPV病毒样颗粒(HPV-VLP),因不含病毒基因,HPV-VLP不具有复制功能,故不会对人体造成HPV病毒感染的风险,但HPV-VLP外壳与HPV病毒外壳非常相似,具有相同的免疫原性。因此,采用HPV-VLP为疫苗抗原,对动物或人体实施免疫后,可产生类似于HPV病毒感染所产生的免疫反应,可以使得疫苗接种者获得免疫力,降低疫苗接种者持续性感染HPV病毒的风险和因此导致的癌症风险。”

据了解,目前上市的和在研的HPV疫苗都是基于重组HPV的L1蛋白形成的病毒样颗粒(VLP)技术,只有与天然病毒一样结构的VLP方可诱发预防HPV感染所致疾病的免疫原性。VLP正确结构的形成不仅基于基因序列的正确,培养条件和细胞内微环境也至关重要,因此VLP的表

病毒样颗粒(VLP)正确结构的形成不仅基于基因序列的正确,培养条件和细胞内微环境也至关重要,因此VLP的表達量和维持以及优化其结构正确性的纯化工艺是生产HPV疫苗的技术门槛和主要挑战。

达量和维持以及优化其结构正确性的纯化工艺是生产HPV疫苗的技术门槛和主要挑战。

神州细胞有关负责人表示,公司研发的14价HPV疫苗依托其自主研发的昆虫细胞杆状病毒生产工艺技术、纯化工艺技术、病毒样颗粒重组技术等一系列产业化技术,对病毒样颗粒生产工艺全过程参数进行了系统优化,突破了多个HPV型病毒样颗粒难表达、表达量低、颗粒组装不完善、稳定性差等技术难题和技术瓶颈,建立起全部14个重要病毒型病毒样颗粒高效和高度的生产工艺技术。工艺的可靠性、高产能和亚型间的工艺步骤高度相似,大大增加了14价HPV疫苗的竞争力。

公开资料显示,经过十多年的临床前研究,神州细胞建立了真核细胞生产高质量HPV-VLP的多项关键生产工艺技术,通过该技术的应用,提高了其14价HPV疫苗研制的可行性和竞争力,将有利提升适龄人群对HPV疫苗的使用率,降低宫颈

癌等癌症的患病风险。

据了解,目前神州细胞在建的预计用作疫苗生产的生产线,具有工艺优化和放大方面的领先优势,其生产的14价HPV疫苗有望成为全球性价比最高的HPV疫苗。

## 为加速消除宫颈癌贡献力量

专家预计,14价HPV疫苗上市后,有望为我国适龄女性提供覆盖率最高的HPV疫苗。按目前我国每年新增近10万例宫颈癌病例估算,大面积接种14价HPV疫苗后,预计未来每年新增宫颈癌病例可降低至不超过4000例,具有显著的社会和经济效益。

神州细胞有关负责人表示,目前HPV疫苗已成为我国最受欢迎的二类疫苗市场产品之一,随着更多的国内企业参与到这个疫苗行业,市场不仅将获得更多的疫苗供应,而且随着国民对HPV疫苗的认知和社会经济条件的日趋改善,很快会有更多适龄女性人群倾向更高保护率的更多价HPV疫苗。

唐黎明说:“适龄人群通过接种单一药品即可获得更高的HPV病毒预防保护率,将有助于扩大适龄人群接种HPV疫苗和用药选择,增加适龄人群的接种意愿,提升适龄人群对HPV疫苗的使用率,降低宫颈癌等癌症的患病风险。”

世界卫生组织启动的《加速消除宫颈癌全球战略》称,到2030年实现90%的女孩在15岁之前完成HPV疫苗接种;70%的妇女在35岁和45岁之前接受高效检测方法筛查;90%确诊宫颈疾病的妇女得到治疗。

未来,神州细胞14价HPV疫苗的量产将会为推进此战略的实施贡献不容小觑的力量。

## 医线传真

## 智能手机联袂血糖仪 打造线上血糖管理新模式

科技日报讯(记者俞慧友)智能手机与血糖仪“碰一碰”,会发生什么?8月9日,记者从长沙高新区获悉,园区三诺生物联合华为自主研发的新型血糖测试系统,日前上线启动公测。

随着人们生活富足程度的提升,以及生活节奏的不断加快,“吃得好、动得少”,让糖尿病、高血脂症等为代表的慢性疾病的患病率呈逐年上升趋势。这类慢性病,通常需通过监测血糖、血脂等相关指标的数值变化,来记录疾病进程,启动科学管控。不过,这些记录指标变化的仪器在智能、易用上都存在一定问题,使得患者很难坚持对疾病的监测和记录,也影响了慢性病患者数目的整体管控。

此次,三诺生物和华为发挥各自领域的优势,将血糖测量“植入”手机App,通过“华为智选 三诺血糖测试系统”,实现手机与血糖测试仪的快速蓝牙连接,并可智能上传数据至运动健康App,为患者精细化管理血糖提供重要参考数据。助力患者轻松准确监测和管理血糖,也有效提升了患者自我血糖监测的“黏性”。

同时,该系统还可基于数据,给出合理的饮食优化建议和运动分析建议。不仅为医师帮助患者调整治疗策略提供了依据,也为患者自我管理、改变生活方式、降低低血糖和晚期并发症风险等方面提供了更多的数据支撑。

## 艾滋病治疗进入 整合酶复方单片制剂时代

◎本报记者 陈曦

自上世纪艾滋病被发现以来,人类与这一疾病的战斗始终未曾停止。

“艾滋病虽无有效疫苗进行预防,也无法被治愈,但抗病毒药物的出现大大抑制了患者体内的艾滋病病毒(HIV)。如今HIV疗法也迈入整合酶复方单片制剂时代,艾滋病已成为可控、可长期管理的慢性疾病。”日前,中华医学会感染病分会艾滋病学组委员、天津市第二人民医院感染二科主任马萍在接受科技日报记者采访时表示,艾滋病的最终治疗目标是延长患者生命,提高其生活质量。

## 采用“鸡尾酒疗法”患者依从性低

HIV是一种能攻击人体免疫系统的病毒。它把人体免疫系统中最重要CD4淋巴细胞作为主要攻击目标,大量破坏该细胞,使人丧失免疫功能,易于感染各种疾病,并可发生恶性肿瘤,病死率较高。

HIV主要攻击的是人体的免疫系统,如果患者能长期抑制病毒,其生活质量和预期寿命将与常人无异。”马萍介绍,国际共识指出,选择适当药物并进行规范治疗的艾滋病患者能持续并有效地抑制HIV,如病毒载量持续保持低水平,理论上是不会将HIV传染给性伴侣的,即“U=U”(持续检测不到=不具传染性)。

然而,HIV容易突变,单一药物无法很好的控制病毒复制增殖,因而多种机理不同的药物联合使用,可以最大限度的抑制病毒复制。“目前最有效的治疗艾滋病的方案就是这种‘鸡尾酒疗法’。”马萍表示,不过“鸡尾酒疗法”需要患者遵医嘱服用多种药物,而且有头晕、恶心等副作用,使得患者的治疗依从性降低。

由于艾滋病治疗需要患者终身服药,依从性对于治疗效果和疾病控制尤为重要,但在临床上,艾滋病患者服药依从性达到90%—100%的仅占67.51%,且用药频率越高、依从性越差。

为此,一天一片、体积更小、服药更简便、副作用更小的单片剂成为HIV治疗新趋势,在提高依从性的同时,将大大改善患者的生活质量。

## 我国抗艾创新药物疗法与国际接轨

随着科技的进步,治疗HIV的单片复方制剂被广泛使用,HIV治疗迎来以FTC/TAF为核心的整合酶复方单片制剂时代。

据介绍,从全球首个用于HIV感染完整治疗方案的口服单片剂药物在2006年问世起,抗逆转录病毒药物的发展速度令人欣喜。“创新药在高效抑制病毒的基础上,药物的有效性、安全性和耐药性获得不断突破,为患者进行个体化治疗提供了更多选择和更适当的方案。”马萍说。

为实现“到2030年终结艾滋病流行”的目标,我国不断扩大HIV创新抗病毒药物的可及性,采纳全球同步先进的治疗理念,将提升患者生活质量作为艾滋病防治的重要目标之一。

马萍指出,目前我国可用的抗艾创新药物疗法与国际接轨越来越快。比如艾恩丙替片于2018年在我国获批上市,成为我国首个批准的用于治疗HIV的单片复方制剂,它能够快速、强效、持久抑制病毒,安全性高,使患者有望摆脱以往一天服用多片药物的繁琐,大大提高了患者的服药依从性。

长期以来,国家医保部门高度关注艾滋病患者的用药需求和治疗目标。2019年国家医保药品目录调整中,将艾艾艾恩丙替片作为唯一一个HIV单片复方制剂治疗药物,纳入了2019年国家医保目录,用于HIV-1感染的成年和青少年。

随着创新抗逆转录病毒治疗药物被陆续引入中国并纳入医保,将有更多艾滋病患者能够获得更规范、更高依从性和个性化的治疗方案,并有可能享受高质量的生活。