迪安诊断 DIAN DIAGNOSTICS

启迪 ENLIGHTENMENT

浙企准字第A205号　内部资料 免费交流
| 第31期 | 总第153期 | 2021年04月号 |
www.dazd.cn

三代测序：引领感染精准诊疗新方向

本期导读 The current guidance

P02-03 迪谱诊断DP-TOF飞行时间质谱产品正式发布
P08-09 重庆医科大学附属第二医院副院长胡鹏专访
P10-11 宏基因组两大技术平台：二代测序、纳米孔三代测序全揭秘

名誉主编：陈海斌　主　编：郭三汇 杨梅丽　执行主编：刘玲静　投稿信箱/E-mail：ed@dazd.cn　服务热线：400-7118-000

国内首款通用型核酸质谱走向临床，迪谱诊断DP-TOF飞行时间质谱产品正式发布

迪谱诊断　熊强

3月26日下午，迪安诊断参股公司——浙江迪谱诊断技术有限公司DP-TOF飞行时间质谱产品发布会隆重举行。来自政府、医疗机构以及企业的近百位嘉宾到场聆听，行业内近万人通过线上直播全程参与。

会上正式发布了**国内首款获批的通用型飞行时间核酸质谱检测系统**，众多专家学者现场分享了核酸质谱技术在药物基因组、微生物检测、肿瘤液体活检、遗传病检测领域的应用成果及最新进展。

杭州市余杭区委常委、余杭经济技术开发区党工委书记、管委会主任祝振伟致辞

迪谱诊断总经理张都发言

杭州市余杭区委常委、余杭经济技术开发区党工委书记、管委会主任祝振伟充分肯定了迪谱诊断取得的成绩。他表示，此次产品获证为推动高端质谱技术的国产化，以及在国内的产业化奠定了坚实的基础。

他希望迪谱诊断在“健康中国2030”战略指引下，继续智造优质高端产品，让先进的医疗技术惠及更多国人。开发区也将一如既往大力支持公司发展，继续做好“一对一”推进、“心连心”服务，让企业在余杭这方创业热土上，蝶变发展，越来越好。

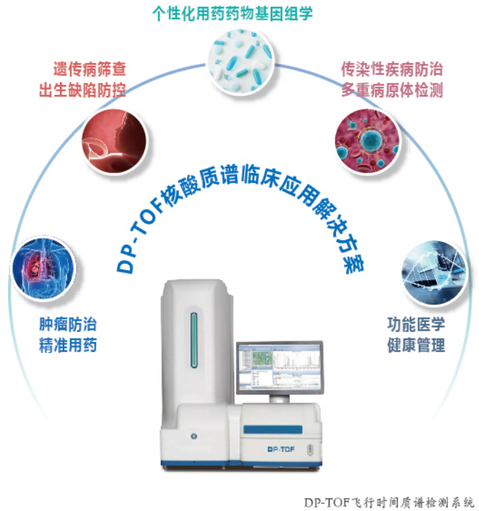
迪谱诊断总经理张郁对各位领导、临床试验基地专家老师等合作伙伴，在核酸质谱注册证申报过程中给予的支持与帮助表示衷心感谢。他汇报了公司成立以来在产品研发、自主创新、质量管理等方面取得的成果，详细介绍了DP-TOF飞行时间检测系统的技术原理、优势特点、通用型的临床应用方案，以及未来的产品布局和发展规划。

在现场嘉宾的见证下，迪谱诊断DP-TOF飞行时间质谱检测系统正式发布。

该产品基于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱（MALDI-TOFMS）技术原理，兼具PCR、芯片与质谱三大技术优势，具备高特异性、高灵敏度、高时效性、高样本通量、高灵活性、低检测成本、低核酸起始需求、低操作难度的特点，是检测十几到几百个基因位点性价比较高的中通量基因检测设备。

作为国内首款获批的通用型飞行时间核酸质谱检测系统，DP-TOF与配套试剂可用于生命体来源（如血液、体液、组织）样本中已知核苷酸的检测，为临床提供了一个覆盖感染性疾病防控、遗传病检测（出生缺陷防控）、药物基因组学（精准用药）、癌症分析实体瘤和液体活检（肿瘤防控）等多个应用领域的全自动解决方案。

会上，四位专家还作了精彩分享，阐述酸质谱技术在基因检测领域内发挥的重要作用。



DP-TOF飞行时间质谱检测系统

药物基因组应用

中国医学科学院阜外医院实验诊断中心周洲主任介绍了核酸质谱技术在药物基因组学领域的应用。他指出，核酸质谱作为多基因多位点检测的新技术，应用于精准用药指导，可以降低检测成本和费用，提高检测效率，解决联合用药的基因检测问题。

中国医学科学院阜外医院实验诊断中心周洲主任作分享

微生物检测应用

中国科学院微生物研究所朱宝利教授作分享

中国科学院微生物研究所朱宝利教授分享了核酸质谱技术在感染性病原体检测中的应用。他表示，核酸质谱可同时检测多种病原体微生物或多种耐药位点，不仅结果精准，还具备大样本处理能力，解决了病原体种类多、共感染、样本量大的难题，并且操作简单快速，无需培养。

肿瘤液体活检应用

北京中源维康基因科技有限公司总经理李同恩博士介绍了核酸质谱平台在肿瘤靶向药物基因检测中的应用。他详细分析了肿瘤靶向药物基因检测现有技术及市场痛点，指出二代测序技术费用较高、操作繁琐、检测时间长，比较难入院开展检测，qPCR的通量以及灵敏度尚不能满足临床需求。而核酸质谱在解决这些问题方面有独特的优势，在大规模基因筛查领域有广阔的应用前景。

北京中源维康基因科技有限公司总经理李同恩博士作分享

遗传病检测应用

上海吉凯医学检验所总经理何逖博士作分享

上海吉凯医学检验所总经理何逖博士介绍了核酸质谱技术在遗传病检测中的应用。他认为，遗传病筛查技术应该具有漏检率低、检测通量大、检测成本低、总和阳性率高等特点，现有遗传病筛查技术的短板是出生缺陷防控的主要障碍。核酸质谱“多、快、好、省、灵活”的优势，在出生缺陷防控领域，必将有所作为。

参会嘉宾合影

目前，迪谱诊断正围绕精准用药、遗传病检测、肿瘤、微生物检测、功能医学5大领域布局，积极开发临床应用产品，加速推动试剂注册证申报和上市。

未来，希望与各领域专家、生物企业开展合作，基于此款通用型核酸质谱仪，开发更多满足临床需求的检测方案，共同打造核酸质谱的应用生态圈，为国人提供准确、经济、快速、简单的基因检测服务，为实现中国“健康梦”贡献力量。

【简 NEWSLETTER 讯】

3月10日 在浙江省委常委、杭州市委书记周江勇陪同下，金华市委书记陈龙，金华市委副书记、市长邢志宏率领金华市党政代表团考察迪安诊断，对企业科技创新工作表示肯定。杭州市领导许明，金华市领导陈玲玲、宋志恒等参加考察。迪安诊断CEO黄柏兴，党委书记、副总裁姚树列，副总裁侯勇进、常林、洪汉华等参与接待。

集团品牌部

3月18日 迪安诊断旗下杭州迪安生物技术有限公司的新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒（荧光PCR法）获得国家药品监督管理局（NMPA）医疗器械注册证（国械注准20213400176），正式获得国内上市许可。本产品采用荧光PCR法，具有灵敏度高、特异性强、检测准确、质量可靠、操作简便等优势。

集团品牌部

3月20日 以“协力奋进、启领未来”为主题的长三角新经济年会在上海举行。会上，“长三角美好生活创新联盟”成立，迪安诊断成为联盟理事单位之一。由迪安诊断集团资助，商创院大健康所执行，联合中华医学会、复旦大学国务学院、上海社科院等权威机构开展相关课题研究，并最终形成的《长三角城市公共卫生应急协同治理创新研究》报告也在会上正式发布。

集团公共事务部 汤丹萍

3月27日 香港《大公报》刊登专访迪安诊断董事长陈海斌的《医检外包疫市兴起 规模扑千亿》整版报道。此次专访围绕迪安诊断作为第三方医学诊断行业代表企业的发展转型之路，在疫情中全员奋战、扛起核酸检测重任的付出与贡献，以及进军ToC领域、开拓市场的举措，展开深入报道。

集团品牌部

3月27日 迪安诊断“精准助巢”之卵巢癌精准诊疗系列高峰论坛（杭州站）在迪安诊断产业基地圆满举办。近200位临床医生、专家学者通过线上线下形式踊跃参与，围绕卵巢癌患者的BRCA、HRD检测，如何优化一线维持治疗方案，以及如何对卵巢癌患者进行全程规范化管理等议题展开深入探讨。

集团市场中心 魏可

3月28-30日 第十八届中国国际检验医学暨输血仪器试剂博览会（CACLP）在重庆国际博览中心盛大举行。迪安诊断携自主研发和生产领域的“两弹一星”——凯莱谱精准医疗、迪谱诊断和迪安生物（金迪安）亮相，展示了凯莱谱临床质谱整体解决方案，迪谱诊断核酸质谱多基因多位点基因检测解决方案，金迪安®分子诊断平台整体解决方案、数字病理/智能病理解决方案等核心自主产品。

集团市场中心 徐青

国际精准医疗讯息

Nat Cancer:

揭秘卵巢癌驱动子与癌细胞代谢之间的关联

来自威斯达研究所等机构的科学家们通过研究发现，促进卵巢癌中ARID1A基因失活的突变或会增加谷氨酰胺氨基酸的利用，从而使得癌细胞更加依赖于谷氨酰胺的代谢。研究者表示，对谷氨酰胺代谢进行药理学的抑制或有望作为一种有效的治疗性策略来治疗ARID1A突变的卵巢癌。

Cancer Res:

治疗乳腺癌的新方法

Wistar研究所的科学家们研究了一种针对癌细胞乙酸酯代谢的抑制剂。癌细胞在低养分和氧气可利用的条件下使用乙酸酯代谢来支持肿瘤生长。在临床前研究中，该分子导致了肿瘤生长的抑制和消退，证明了这种方法有望成为一种针对实体瘤的新型治疗策略。研究者合成并测试了ACSS2酶的抑制剂，结果表明该分子称为VY-3-135，在阻断ACSS2在乳腺癌细胞系方面非常有效。

BMJ Open:

增加咖啡摄入量或能降低个体患前列腺癌的风险

来自国外的科学家们通过研究对现有的数据进行综合性分析后发现，每天喝几杯咖啡或能降低个体患前列腺癌的风险；而且每天多喝一杯咖啡，个体患病的相对风险就会降低大约1%。深入分析局部和晚期前列腺癌的结果后，研究者发现与咖啡最低摄入量相比，最高摄入量与局部前列腺癌风险下降7%相关，而与晚期和致死性前列腺癌风险下降12%-16%相关。

Science:

粪便移植助力癌症免疫治疗，让治疗无效的患者产生应答

美国国立癌症研究所（NCI）和匹兹堡大学希尔曼癌症中心的研究人员发表最新研究，表明一些最初对免疫检查点抑制剂治疗无效的晚期黑色素瘤患者，在接受对该药物有反应的患者的粪便微生物移植（FMT）后，确实对该药物产生反应。这意味着，某些微生物可能影响着癌症免疫疗法的治疗效果，未来或许可以将这些微生物引入对免疫治疗不敏感的患者体内，从而改善这些患者的治疗预后。

PNAS:

实验性疗法可有效治疗I型糖尿病

根据犹他大学健康科学家领导的一系列研究，实验性治疗实质上可以逆转某些类型的实验室小鼠的1型糖尿病。研究人员说，给动物单剂量的人类抗体可抑制胰高血糖素的作用，胰高血糖素是一种参与葡萄糖调节的激素，可激发胰腺的显著转化，从而导致胰岛素细胞量增加近7倍，并被抑制糖尿病症状。

Nature:

科学家绘制出迄今为止最全面的人类基因组中非编码DNA图谱

来自麻省理工学院等机构的科学家们通过绘制表观基因组图谱揭示了3万个人类疾病区域的回路，这项研究中发布了迄今为止最全面的非编码DNA图谱。该图谱对跨越833种组织和细胞类型进行了表观基因组标记，即能表明不同类型细胞中哪些基因被开启或关闭的修饰，相比之前所涵盖的内容有了显著增加。此外，研究人员还识别出了能控制特定生物程序的调节元件，并揭开了与540种特定性状相关的大约3万个遗传变异的候选作用机制。

合作共赢！漯河迪安医学检验中心项目正式签约

郑州迪安生物　张玲

3月19日，由河南省漯河市卫健委和迪安诊断合作建设的漯河迪安医学检验中心项目签约仪式暨检验技术高峰论坛在漯河成功举办。漯河市副市长栗社臣、副秘书长张合良，市卫健委党组书记、主任曹江涛，迪安诊断CEO黄柏兴、副总裁杜延等出席仪式。

漯河市卫健委党组书记、主任曹江涛，漯河市中心医院院长王海蛟，郑州迪安生物总经理李丰君参与签约

漯河市副市长栗社臣致辞表示，漯河迪安医学检验中心项目将成为推动漯河市医学检验事业优质发展的重要平台，是推动医疗资源整合共享，开展同质化、一体化卫生服务的深度实践。双方要坚持合作共赢，各展所长，各尽所能，力争项目早日开工、尽快落地，打造成为具有国内领先水平，集临床检测、产品开发为一体的临床应用与示范基地以及国内一流的科研公共服务平台。漯河市政府和市卫健委要大力支持项目建设，从政策倾斜、场地协调、技术服务等方面提供帮助。

漯河市卫健委党组书记、主任曹江涛介绍了全市医学检验事业发展的时代背景和现实需要。漯河市此次与迪安诊断开展合作，已充分做好新常态下合作共赢的准备，通过企业、医疗单位、行业部门共同参与、建设高水平的检验中心，实现资源优化整合、良性互动，从而推进全市检验医学及产业水平的有效提升。

曹江涛提出，要对标高质量发展的要求，把漯河迪安医学检验中心项目建成面向漯河、国内一流、多学科相结合的区域性医学检验中心。各方建立长期战略合作关系，打造“漯河迪安”品牌，切实把中心建成专业标准的引领者、认证的推动者、科技的倡导者、技术服务的支撑者、群众利益的维护者。

迪安诊断CEO黄柏兴介绍道，迪安已在全国布局40个连锁实验室，为全国20000多家医疗机构、超过3亿人提供服务，拥有17年的运营管理经验，开展检测项目超过2500项；立足“诊断技术研发及产品生产+医学诊断服务+健康管理”三位一体综合优势，推出“新冠病毒感染整体化诊断解决方案”。

黄柏兴表示，创新是引领发展的第一动力，迪安诊断依托漯河市中心医院建设区域检验中心，将围绕检验中心重点打造临床病理中心、精准诊疗中心、新冠核酸检测基地等平台，努力为漯河地区精准诊疗水平的提升、高精尖医学技术的发展做出贡献。

漯河市中心医院院长王海蛟详细介绍了项目合作的相关工作。

漯河市卫健委分管副职领导，各县区（功能区）卫健委（办）主任，全市二级及以上医院院长、分管副院长、检验科长，市医学会检验专业分会全体委员等人员参与签约活动。

签约仪式结束后，现场举办了一场临床检验技术高峰论坛活动。迪安诊断NGS中心副总监覃兰博士、迪安诊断实验室管理中心董晓毅博士分别就“精准医疗现状和发展”“区域检验中心全面质量管理能力提升实践”等课题作授课交流。

临床检验技术高峰论坛现场

根据双方合作协议，漯河迪安医学检验中心项目以漯河市中心医院为主体单位，充分依托漯河市优质医疗资源，打造多学科相结合的高端医学检验中心和一体化检验系统共享网络，有效快速提升全市医学检验服务整体能力，更好地推动区域医疗中心建设和医联体建设，为漯河人民健康福祉做出新的更大贡献。

签约活动现场

对焦三代测序技术，迪安诊断助推重庆市首个病原体微生物领域基因测序平台落地

集团市场中心　纵宇晨

3月1日，“病原微生物高通量三代测序研究中心”落地签约仪式在重庆医科大学附属第二医院举行。该中心瞄准最新的三代测序技术（第三代单分子纳米孔测序），由重医附二院感染与肝病中心联合迪安诊断旗下重庆精准医疗产业技术研究院（简称“重庆精准研究院”）、迪安诊断参股公司浙江迪谱诊断技术有限公司（简称“迪谱诊断”）共同建设。

三方将共同发挥三代测序平台技术优势，助力感染性疾病的基础医学研究，推动临床病原体感染的精准诊疗，并探讨新技术、新方法、新平台在传染性疾病防治中的新应用。

重庆医科大学附属第二医院副院长胡鹏（中）、迪安诊断华西大区总经理叶鑫（右）、迪谱诊断总经理张郁（左）代表各方签约

重庆医科大学附属第二医院副院长胡鹏，重庆医科大学病毒性肝炎研究所教授彭明利，重医附二院感染与肝病中心副主任蔡大川、副主任周智，迪安诊断市场中心临床市场部总监赵政、医学中心总经理马睿、华西大区总经理叶鑫，迪谱诊断总经理张郁，重庆精准研究院执行院长伊远学出席仪式。

重庆医科大学附属第二医院副院长胡鹏：

作为医院特色的感染科和肝病研究所，具有丰富的临床资源。此次三代测序研究中心的落地，将有助于扩充现有的临床感染诊断方式，并完善感染性疾病的基础研究手段，有效助力强化学科建设，促进高通量测序在感染诊疗中的产研学转化，尤其是在当前的疫情环境下可为传染性疾病的防控和病毒变异株的及时监测贡献力量。

迪谱诊断总经理张郁：

表示相比二代测序，三代测序技术的仪器和操作都更快速、更便捷，未来可实现病原体的床旁检测。从技术的核心优势上来讲，三代测序的长读长颇为关键，二代测序读长往往较短，得到的核酸信息相对片段化，而三代测序的平均读长是二代测序的数十倍，能够得到相对完整的基因序列信息，后续可分析内容就会更为丰富，特异性也会更好。

长片段除了能够更准确地鉴定病原体之外，还可以在耐药与毒力分析中发挥重要作用。希望通过“病原微生物高通量三代测序研究中心”的打造，在不久的将来，纳米孔测序技术可以成为感染性疾病防治的利器。

重庆精准研究院执行院长伊远学：

类似的企院合作模式，可以更高效地完成基础医学的研究及相应的科研转化。本次合作希望可以借助重医附二院感染科及病毒性肝炎研究所的学术影响力，在重庆精准研究院的多元化科研平台协助下，更好地发挥三代测序平台的技术优势，优化现有的科研方向，补充分子研究的技术手段，以便更好地完成后续科研项目，推动精准诊断科研转化的发展。

感染性疾病的精准诊断是感染诊断领域最主要的发展方向之一。迪安诊断基于三代测序显著的技术优势，在病原体宏基因组检测领域已耕耘多年，在病原体鉴定、耐药基因检测和毒力基因分析等方面都取得了长足的发展，在为各级医疗机构提供检测服务的同时，也能够提供平台建设的整体解决方案。

未来，迪安将基于该平台开展更多的临床研究工作，进一步帮助该技术的成熟应用；也将持续致力于三代测序平台的本地化生产，以降低检测成本，发挥“产品+服务”模式的优势，让检测覆盖更多层级的医疗机构，惠及更多人群。

传染性疾病漫谈及未来精准诊疗展望
——重庆医科大学附属第二医院副院长胡鹏专访

集团销售管理中心　刘玲静

HU PENG

胡 鹏

教授、主任医师、博士生导师

- 重庆医科大学附属第二医院副院长
- 重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室副主任
- 重庆医科大学病毒性肝炎研究所副所长
- 中华医学会肝病学分会常委
- 中华医学会感染病学分会委员
- 重庆市医学会肝病学专业委员会主任委员
- 中华预防医学会感染性疾病防控分会委员
- 中国医师协会内科医师分会委员
- 第五届“中国医师奖”获得者
- 《中华肝脏病杂志》副总编辑

在上一版新闻中，由重庆医科大学病毒性肝炎研究所联合迪安诊断旗下重庆精准研究院、迪谱诊断三方共同建设的“病原微生物高通量三代测序研究中心”正式成立。该中心聚焦三代测序技术，未来将共同助力感染性疾病的基础医学研究，推动临床病原体感染的精准诊疗。

作为三方合作的科研带头人，重庆医科大学附属第二医院副院长胡鹏教授对于传染病学科有什么样的见解，对这个项目未来又有什么样的期许呢？为此，我们特意来到了重庆对胡院长进行了采访，一起来看看他的观点吧。

胡院长，您好！您长期从事各种肝病、传染病等疾病的临床、教学及科研工作，在这些年中，您主要见证了肝病诊疗领域的哪些发展和变化？

在我国，肝病属于常见病和多发病。其中，慢性病毒性肝炎患者基数非常大，这也是国际上曾把我国称为“肝炎大国”的原因。随着社会经济的发展，我国病毒性肝炎防治工作也持续推进，取得了显著成效。

以乙肝为例，按照世界卫生组织的定义，我国已经从乙肝病毒感染高流行区过渡为中流行区国家。乙肝疫苗预防接种策略在这其中发挥了关键作用，从根本上减少了儿童新发乙肝病毒感染；母婴阻断方面，则采取联合免疫干预措施，能将母婴传播率控制在非常低的水平。这就使得我国乙肝新发感染率大大下降，基本能够与发达国家持平，这是非常重大的一个变化。

而另一种病毒性肝炎——丙肝，虽然在我国发病率并不高，和其他发达国家接近，但由于我们人口基数大，导致总量依然不容小觑，为全球第一。值得庆幸的是，丙肝通过治疗是可以完全治愈的，无论是国家层面还是我们临床实践中，都是朝着“消除丙肝”的方向在努力。去年，由重庆疾病控制中心联合重庆市病毒性肝病质量控制中心，和我院联合展开“重庆市丙型肝炎微消除模式探索”（简称“重庆模式”），旨在加强大众教育，规范丙肝防控工作，将关口前移，最大限度发现和治疗丙肝患者，降低丙肝疫情流行水平，减少和避免因丙肝导致相关肝硬化、肝癌的发生，保障人民群众身体健康，助力全市实现“消除丙型肝炎危害”的目标。

但值得注意的是，尽管病毒性肝炎的新发患者在逐年减少，有一种肝病却在我们的生活中越来越多见，那就是脂肪肝。随着人们生活条件的改善以及工作压力的增大，运动少了、代谢功能差了，患脂肪肝的人越来越多，成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病，且发病年龄日趋年轻化。因此，未来我国肝病领域将发生结构性变化。

除此之外，由于我国病毒性肝炎的患者存量比较大，以至于现在发现了大量的肝癌患者，占全球新发患者的一半，这是需要高度重视的。比如前段时间新闻报道的知名艺人吴孟达、赵英俊等，都因罹患肝癌而逝世，反映出大家对这一疾病的重视程度可能存在不足。要知道在所有的肝癌患者中，大约有80%都是由乙肝、肝硬化等疾病发展来的。无论是乙肝患者还是病毒的携带者，一定要提高认识、规范就诊、加强随访。

胡院长，您还主导了开创性的New Switch临床研究，对慢性乙肝的治疗提出了“临床功能性治愈”的全新概念，也取得了突破性进展，能为我们介绍一下这个项目吗？

New Switch是一个新的治疗策略，它是把现有的两类药物（核苷酸类似物和长效干扰素）有机、有效地结合起来，在“恰当的时机”、让“恰当的病人”通过调整用药方案或策略，清除乙肝病毒，获得临床的治愈。我们这一探索推翻了以往乙肝被认为是不可治愈的观点，临床意义重大。New Switch并没有使用新药，而是在现有药物的基础上发展出一个新的组合，并在合适的时机使用以达到最终目的。

此项研究是全世界第一个以临床治愈为目的而设计的研究。在部分核苷酸类似物经治的患者达到一定效果的基础上换用长效干扰素去治疗，去实现HBsAg的下降，最终实现HBsAg的清除。此项研究中分别试验了换用干扰素1年和换用干扰素2年的治疗，均得到了令人振奋的结果。该研究已于三年前完成，并先后在亚太肝病年会、欧洲肝病年会和美国肝病年会三大国际会议上做了大会报告，实现了中国大陆地区同一个研究在肝病领域的“大满贯”，得到了国际上高度的认可和关注。

在临床应用方面，New Switch如今作为一个成熟的治疗策略已在全国得到了广泛的认知及推广，也衍生出很多后续的研究及方案。此项研究的成功在一定程度上还改变了药企的想法，以往他们都单纯将目光投在病毒的抑制上，那么现在新药的研发就会聚焦于乙肝的治愈，所以未来新药很可能诞生，让我们拭目以待吧。

您认为全球遭遇过新冠疫情的冲击后，未来传染性疾病的诊疗方向将会是如何？

诊疗方向我认为不会有大的改变，但有两个方面仍然是我们需要高度重视的。一方面是警惕未知的疾病，特别是这种病毒性的新发传染病，因为它确实能给全球的生存格局都带来翻天覆地的改变，特别是这次新冠疫情冲击后，对全世界的公共卫生体系以及救治体系都带来了新的启示，也许会有一些创新或者改革应运产生，以满足未来的需求。

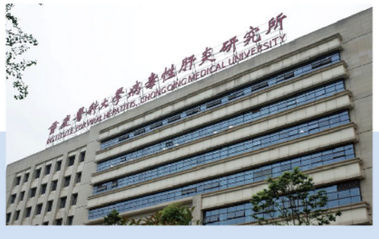
而另一个重要的方面，则是耐药。虽然在疫情中它看上去并非是一个凸显的问题，但实际上耐药在传染病诊疗中是一直是需要被高度关注的。当细菌、病毒、真菌和寄生虫等微生物发生改变，使用于治疗所引起感染的药物变得无效，就出现了抗微生物药物耐药性。当微生物对多数抗微生物药物产生耐药性时，它们常常被称为“超级细菌”。具有耐药性的感染可造成死亡，可传播给他人，而且会对社会造成巨大影响。

现在我们将目光转向双方的合作上，上个月，迪安诊断助推重庆市首个病原体微生物领域基因测序平台落地，您认为这个平台的潜力如何，对它未来的发展有哪些可以和我们分享的？

这个合作跟我前面说的这些话题都非常相关，此次合作实际上是为我们提供一个武器，不仅仅是在治疗领域发挥作用，更是一个早期诊断的重要辅助。这个平台建立以后，首先可以帮助我们快速、准确地找到新发的、不明原因的病原体。及时找到之后，就能制定恰当的防控措施或者治疗措施。

其次它还有一个很重要的作用，就是刚才提到的耐药问题。对于细菌的耐药，公众的认识度可能并不强，但在医学领域以及全世界相关的公共卫生体系中是非常受重视的。根据世界卫生组织的数据，目前每年至少有70万人死于耐药性疾病，所造成的医疗负担并不亚于新冠，而且这将是一个长期持续的过程，可以出现在任何一种疾病中。所以，利用这个平台进行耐药基因检测也具有重要的临床意义。

对于这个平台，我们一直有非常清楚的定位，就是基于我们这个国家重点学科、国家卫健委临床重点专科，在迪安的技术、产品、服务的多重支持下，帮助我们去建立一个病原体微生物的检测平台，同时再结合我们积极向国家申报区域医学检验中心的规划，把它发展成西南地区乃至整个西部地区的重症感染医学中心，真正的做到服务于西南地区并辐射到整个西部地区。未来，无论是在疾病新发、耐药领域，还是疑难危重症的感染方面，都能提供强有力的支持和帮助。



宏基因组两大技术平台：二代测序、纳米孔三代测序全揭秘

集团市场中心　方云

感染性疾病一直备受临床关注。新型冠状病毒肺炎全球大流行，给世界经济和人类健康带来严峻挑战。由于病原学诊断是感染性疾病诊断中最重要的环节，更让病原的精准快速检测成为关注的热点。

传统的病原学诊断是临床医生根据患者的临床表现做出一系列鉴别诊断，然后进行病原体的检测。通常一项检测只能对应一种病原体，而宏基因组学纳米孔第三代测序和第二代测序技术能覆盖更广范围的病原体，可为临床感染性疾病带来很高的诊断价值。

第二代测序技术

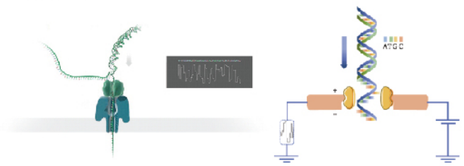
二代测序技术又称“下一代”测序技术(Next-Generation Sequencing Technology,NGS)。该技术在保持测序准确度的前提下，主要解决了第一代测序通量低的问题。二代测序技术可以同时对几万到几百万条DNA分子进行测定，因此也被称为高通量测序技术[1]。二代测序平台主要有Roche公司的454、Illumina公司的Solexa、Hiseq和ABI公司的Solid等测序仪，其原理分别为焦磷酸测序、边合成边测序、连接测序。二代测序技术既大大降低了测序成本又大幅提高了测序通量，同时保持了高准确性。比如使用Illumina公司的技术平台，在30×测序深度下，完成人类基因组测序仅仅需要一周[2]。

但二代测序技术的主要问题在于测序读长短，最高只有250－300bp，在病原宏基因组应用中，更多是采用75bp，而且由于测序的系统偏好性，导致有些序列可能被测了很多次，但也有一些量少的序列无法被大量扩增，造成信息的丢失。

第三代测序技术

第三代测序技术又称单分子测序技术(single molecule sequencing)，是在第二代测序技术读长限制和依赖PCR模板扩增的基础上发展而来。目前，应用较广泛的是单分子实时测序技术(single molecule real time sequencing,SMRT)和纳米孔单分子测序技术(single molecule nanopore DNA sequencing)[3]。以纳米孔单分子测序技术为例，该技术设计了1个允许单个DNA分子通过的纳米孔道，并在两端施加了一定电压。当DNA分子通过时，不同的碱基和碱基表面不同的化学修饰基团都将影响流过纳米孔的电流强度。

通过检测电流强度的变化可以判断出碱基的种类和甲基化等化学修饰。见下图：



Nanopore利用电信号检测出DNA的碱基序列。纳米孔直径很小，仅仅允许单个核苷酸通过。当DNA单链通过的时候，就会对离子的流动造成阻碍，从而使流过纳米孔的电流强度发生变化。由于ATCG四种碱基的带电性质不一样，造成电流大小的波动也不一样，因此可根据电流的变化鉴定所通过的碱基类型。

第三代测序技术的主要特点有3个。一是读长超长，相比NGS中HiSeq 2500的最大读长250bp，纳米孔单分子测序技术的读长已达2.2 Mbp[4]；

二是可以直接对甲基化进行检测，NGS只是在4种核苷酸上添加了荧光信号，因而无法检测碱基表面不同的化学修饰，三代测序的出现对在基因组水平直接研究表观遗传学有着重要意义；

三是无需进行PCR扩增，NGS依赖于前期进行PCR扩增来放大碱基信号，三代测序可以做到对每个DNA分子的单独测定，有效避免了NGS 因PCR扩增产生的测序偏向性。

因此，在基因组中的应用也从微生物小基因组逐渐延伸到复杂动植物基因组。而更高通量测序平台GridION X5 和PromethION的发布使Nanopore在复杂物种中的应用更为简单和便捷。

2014年，Oxford Nanopore公司开始对外提供Nanopore MinION试用项目计划，随后不断对早期版本仪器的高错误率和低通量问题进行改善。从2016年开始，Nanopore平台的通量得到较大提升。

成本、速度和准确性是衡量一项测序技术的三个要素。

一代测序通量低，测序速度慢，成本高，但是准确度高达99.999%，因此仍作为测序技术的补充检测方式保留至今；

二代测序是目前相对成熟的测序技术，在保持高通量的基础上，兼顾了高准确性；

三代测序速度显著快于二代测序，可以实现病原体的实时检测与分析。其不需要PCR扩增和直接检测碱基中化学修饰的特点，极大地拓展了测序的应用范围。但是三代测序超长的读长，意味着读取过程中的错误率增加，使得准确性低于二代测序。

纳米孔在病原体宏基因组中的应用

宏基因组学是以环境中包括细菌、病毒、真菌等在内的全部微生物作为整体进行研究，它能够对微生物群落基因组成、微生物多样性、基因功能、微生物与宿主或环境之间的联系等多方面进行解读。

当使用第二代测序技术进行宏基因组学的研究时，由于测序读长较短将会导致一些基因信息丢失。然而第三代测序可以更好地解决这一问题，真实的反映群落构成和基因功能甚至发掘新的功能基因。Killanski等[5]利用MinION在3h内对委内瑞拉马脑炎病毒、埃博拉病毒完成毒株水平鉴定。从临床样本获取到结果展示，Greaninger等[6]在6h内完成了宏基因组测序。当然2次宏基因组测序都存在一些局限性，如毒株经过预先培养、检测病毒滴度较高等，但这并不影响MinION技术在宏基因组测序方面的优势。

2019年Charalampous等[7]使用纳米孔技术对下呼吸道感染病原体进行宏基因组测序，该方法从样品到结果仅需6h，对病原体检测的敏感性为96.6%、特异性为41.7%，同时可检测抗生素抗体基因，最后结合荧光定量PCR和特异性基因，特异性和灵敏度增加至100%，可见MinION宏基因组测序技术可以快速准确地检测细菌性下呼吸道感染，对于减少抗生素的使用起到了促进作用。

2020年Wei Gu等[8]共收集182份各类型人体液样本，以培养和PCR为金标准评估Illumina（测序深度中位数7.2M，检测周期24h）、Nanopore（测序深度中位数1.1M，检测周期6h）检测性能以及临床符合度，结果Nanopore更低的测序深度可达到与Illumina相当的检测性能，同时耗时更少，不超过6小时。

展望

三代测序技术的兴起，极大地促进了病原宏基因组学的发展，但是相比二代测序技术（序列碱基准确率>99%），碱基错误率偏高是三代测序技术面临的最大问题。为了提升准确率Nanopore公司也不断从Flow Cell、纳米孔、测序试剂和信号捕获及碱基识别软件等方面进行升级改进，使得纳米孔芯片从2014年最开始为R6版本（原始序列单碱基准确率为85%），后来不断升级而出现了R7，R8，R9版本，到现在已经升级为R9.4.1（原始序列碱基准确率为>97%）。不过三代测序的错误是随机发生的，可以靠覆盖度来纠错，同时由于序列长度平均为3000pb，个别碱基的错误，对微生物物种特异性鉴定的影响不明显。与此同时，目前已经有比较成熟的软件Canu专门处理三代技术这类错误率较高的测序数据。Canu采用了先纠错、修整再组装的策略，通过序列与序列之间的重叠，进行单碱基的错误纠正，测序覆盖度越高，准确率就越高，最终使得序列准确度>99.98%。

随着平台和分析工具的不断发展与完善，MinION也推出了更加高通量的版本，GridION X5一次性可以运行5个测序芯片，PromethION最多可装载48个3000通道的测序芯片，由于这2种高通量仪器的出现，使得MinION数据可以用于研究更大的基因组结构，因此MinION将来会具有日益广阔的宏基因应用前景。

参考文献：

[1] Metzker ML (2010) Nature Reviews Genetics，11，31-46.

[2] Niedringhaus TP，Milanova D，Kerby MB，Snyder MP，Barron AE (2011) AnalyticalChemistry，83，4327-4341.

[3]EidJ，FehrA，GrayJ，et al. Science，2009，323（5910）：133 138.

[4]Payne A，Holmes N，Rakyan V，Loose M (2018)

[5]Killanski A，Roth PA，Liem AT，et al. Emerg Infect Dis，2016，22（8）：1448-1451.

[6] Greninger AL，Naccache SN，Federman S，et al. Genome Med，2015，7（1）：99.

[7] Charalampous T，Kay GL，Richardson H，et al. Nat Biotechnol，2019，37（7）：783-792.

[8] Wei Gu，et.al.Nat medicine,2021,27，115-124.

迪安诊断 DIAN DIAGNOSTICS

惊喜红包 阅后即得

2021年，《启迪》编辑部为各位亲爱的读者们带来了惊喜福利！只要您仔细阅读报纸，就会发现这枚隐藏的二维码，扫码后您需要：

01 填写单位。以便编辑部了解我们有幸来到了哪些客户的手中；

02 投票环节。请您选出这期刊物中您觉得最优秀、最具吸引力或者对您最有帮助的一篇文章，让我们可以了解读者们的意见和喜好；

03 留言环节。如果您有想问编辑部的问题（比如还希望看到哪些内容，对迪安哪些项目感兴趣，有什么问题希望集团相关的学科专家进行解答等等）我们会在下一期刊物开辟专栏为您解答，也会为您送上精美礼品一份；

04 抽取红包。最后一步，也是最重要的环节——抽红包、领现金！“书中自有黄金屋”，希望我们为您带来丰富资讯的同时，也能为您带来小小的惊喜。

上期参与互动的读者来自：内蒙古、黑龙江、浙江等地，感谢你们的支持！

欢迎大家与我们互动交流，快来扫码参与吧！

《启迪》编辑部
二零二一年四月

【学科奥秘】

迪安诊断“技术力”的方向是以四大重点特色学科(妇幼、肿瘤、慢病、感染)为依托，建设一批有特色的子学科群，以高新技术为龙头，以产品服务为纽带，以多技术的联合来促进公司发展，达到国际领先的水准，进而最大限度地提升医疗服务综合能力和学术影响力。

每期《启迪》我们都会邀请总部检验实验室各技术团队，为我们一一揭开迪安“四大学科”的奥秘!

感染学科奥秘之
——总部检验实验室真菌感染整体解决方案

真菌为真核细胞型微生物，在自然界中分布极为广泛，大多对人无害。真菌感染是指一种或多种真菌侵犯机体组织，由真菌或其代谢产物引起的疾病。从临床角度，可分为浅部真菌病和深部真菌病，前者主要引起皮肤、粘膜的真菌感染，后者侵袭皮下组织、人体内脏和引起全身的感染。

迪安诊断总部检验实验室针对真菌感染的临床诊断和治疗，在检测、鉴定、药敏等方面，开展多种真菌检测技术，综合提高真菌感染诊断的准确性，助力临床合理用药。

形态学检测

真菌形态学检测在真菌检测中有着非常重要的地位，包括不染色标本检查和染色标本检查。

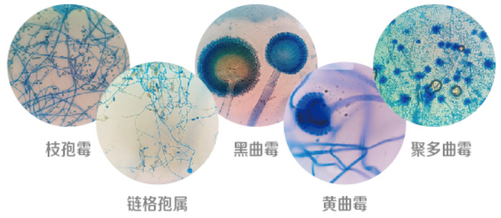
1 / 氢氧化钾法：
直接用于皮（甲）屑、毛发、组织等的镜检。

2 / 革兰染色：
适用于酵母菌、孢子丝菌、组织孢浆菌、诺卡菌及放线菌感染的镜检。

3 / 墨汁染色：
适用于脑脊液中隐球菌的镜检。

4 / 棉兰染色：
适用于各种真菌培养物的镜检。

在镜检中发现真菌有形成份，如菌丝、假菌丝、孢子往往提示真菌感染，可协助判断培养菌株及其致病性，对临床诊断有重要价值。但阴性结果不能排除诊断，需与培养检查结合才能确诊。



真菌培养及鉴定

1、真菌培养检查

血液、脑脊液样本可接种于血培养瓶，置于梅里埃血培养仪进行培养。其他样本接种于TTC沙保罗培养基，分别在27℃±1℃或37℃培养，孵育不同时间后，肉眼观察真菌菌落性状，并进行形态学检查，有助于下一步真菌鉴定。

2、真菌鉴定检查

1 / 念珠菌显色培养基鉴定：
适用于白色念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌的鉴定；

2 / 小培养形态学鉴定：
适用于各种霉菌的鉴定；

3 / 全自动生化鉴定法：
梅里埃全自动微生物分析系统Vitek 2 compact通过动态比色法进行菌种鉴定；

4 / MALDI-TOF MS鉴定：
通过直接检测生物标志物（蛋白）进行鉴定，具有高敏感性、高通量和快速等特点。

真菌抗原诊断

1、1,3-β-D-葡聚糖检测（G试验）

1,3-β-D-葡聚糖存在于念珠菌、曲霉菌等真菌细胞壁，当真菌进入血液或深部组织后，经过吞噬细胞的吞噬消化后，1,3-β-D-葡聚糖从胞壁中释放进入血液及其他体液。可用于检测除接合菌和隐球菌外的如念珠菌、曲霉、镰刀菌、毛孢子菌、肺孢子菌和酵母菌属等引起的侵袭性真菌病，可在血清、BALF、CSF等中检测。G试验对侵袭性真菌病有早期诊断和预先进行抗真菌治疗的价值。是念珠菌菌血症的首选检测方法。

2、曲霉菌半乳甘露聚糖检测（GM试验）

半乳甘露聚糖是真菌菌丝在生长过程中从细胞壁释放出来的杂聚糖，具有水溶性，不仅可以在血液和脑脊液中检测，还可在支气管灌洗液中检测真菌性感染肺炎。GM试验有较好的敏感性、特异性和阴性预测值，可作为曲霉菌病早期诊断的筛查指标，其释放量与菌量成正比，可实现对病情的动态监测和疗效评价。将G试验与GM试验联合检测，可提高曲霉菌诊断的准确性。

3、念珠菌甘露聚糖抗原检测（Mn试验）

甘露聚糖是念珠菌细胞壁的主要抗原成分，当念珠菌感染时，甘露聚糖会释放入血，其与侵袭性念珠菌感染有高度的相关性，可用于侵袭性念珠菌病早期诊断，提高临床的诊治效果。与G试验结合检测可区分念珠菌和曲霉菌感染，可及时提示临床选择有效的抗真菌治疗方案。

4、念珠菌IgG抗体检测

念珠菌IgG抗体是机体感染念珠菌后产生的特异性抗体，具有早期、快速、联合使用敏感性和特异性高等特点。ESCMID和IDSA念珠菌病指南推荐念珠菌抗原抗体联合检测，临床上可有效用于念珠菌感染的辅助诊断。

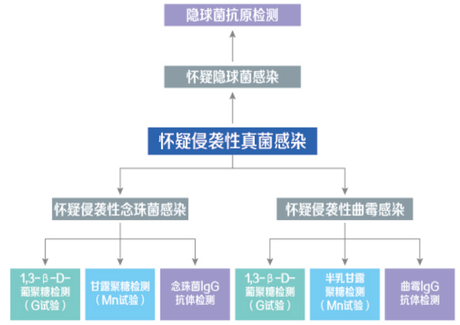
5、曲霉菌IgG抗体检测

曲霉菌IgG抗体检测是推荐的对慢性肺曲霉病最敏感和最重要的诊断方法，也是支气管性肺曲霉病的诊断标准之一，能与半乳甘露聚糖（GM试验）互补完善对常见曲霉感染的检测。

6、隐球菌抗原检测

采用双抗夹心法检测隐球菌抗原，可检测人脑脊液中的隐球菌多个种荚膜抗原，用于隐球菌病的辅助诊断。

7、联合检测



药物敏感试验

因丝状真菌的临床折点尚未建立，临床实验室不常规推荐进行药物敏感性检测。对于酵母样真菌使用商品化药敏分析系统测试板，抗菌药物MIC测试实验孔加入真菌药敏培养液，经35℃-37℃孵育，根据试验孔是否出现浑浊（沉淀）确定是否有细菌生长，来分析抗菌药物MIC值，为临床用药提供指导意义。

实验室基于显微镜检查技术、分离培养与鉴定技术、生化免疫检查技术等方面，为真菌感染的早期诊断、用药指导及对病情的动态监测和疗效评价等过程提供全面的联合检测项目。

守护国人健康，
迪安诊断全方位贯彻全面质量管理

“守护安全　畅通消费”是今年3.15国际消费者权益日的主题。不断提高消费者的获得感、幸福感和安全感，是贯彻以人民为中心发展思想的必然要求。

作为国内第三方医学诊断行业的领军企业之一，迪安诊断已经为超过20000家医疗机构、3亿人提供服务，一直将质量视作公司的生命线，秉持“公正、精准、及时、责任、创新”的质量方针，“求真、求实、求专、求精”的4Q质量观，全方位贯彻全面质量管理，努力构筑具有国际先进水平的质量管控模式，不断提升诊断产品与服务的质量。

迪安质量体系

自2009年在行业内率先引入卓越绩效管理模式后，迪安诊断一直实施“零缺陷”质量管理理念和原则，质量管理水平不断得到权威认可，获得“浙江省政府质量奖提名奖”、“杭州市政府质量奖”等荣誉，在国内开创了医疗健康类企业获得政府质量奖的先河。

四大支点全方位贯彻全面质量管理

在医学诊断服务领域，迪安诊断遍布全国的40家连锁实验室均严格落实“以客户满意为导向、以追求零缺陷为目标、全员参与、全过程控制、全要素覆盖”的全面质量管理理念。

实验室

为了让每位客户拿到高质量的报告单，公司全面落实精细化质量管理，依据国际标准ISO15189、CAP等建立了实验室全面质量管理体系，覆盖旗下40家连锁实验室。

实验室制定质量控制计划，定期收集并分析关键质量指标，对实验室全过程进行风险管控；引入第三方质控平台，参加全球同步的室间比对，实现室内质控室间化；组织内外部专家团队对所有实验室开展定期或不定期的飞行检查，发现改进机会的同时，有序推进ISO15189认可与CAP体系认证工作。截至目前，累计获得41张国内外认证认可证书，其中总部实验室等多家子公司实验室还通过美国病理学家协会（CAP）认证，质量管理达到国际领先水平。

配送

坚持高标准、追求高质量，把样本安全送达，是迪安配送人最真切的期望。迪安配送以全国各级中心为据点，搭建了完善的省际、城际物流干线和地区支线；拥有强大的智能配送管理系统，形成信息化、智能化和远程管理控制，为客户服务质量提供了强有力的保障；重视人才培训建设，每年举办丰富多彩的质量活动，在全国设立3+1培训基地，为技术支持、管理人员等不同层级提供专业培训。

从客户到实验室，不同地区、不同样本、不同交通工具都对样本的配送提出了复杂又严格的要求。无论是新冠样本还是常规样本，都要通过温控设备全程实时进行样本温度监控，并保证交接的规范、信息记录的完整……全力确保样本质量。

客户服务

客户服务中心作为迪安诊断重要的对外服务窗口，坚持履行365天全年无休、7*24小时不间断的服务承诺，通过智能化客户服务管理系统、全面丰富的知识库系统、畅通的信息共享平台，为客户提供及时高效、全面精准以及人性化的高质量服务。中心积极参与行业评比对标呼叫中心领头企业，成为在医学服务业内唯一一家享有客户世界权威机构颁发的“中国最佳客户联络中心”“卓越客户服务”双重荣誉称号的呼叫中心。

供应链

在供应链质量管理中，一方面通过全面优化完善信息化管理系统和标准化的操作流程，确保医疗器械产品经营全过程、全环节的质量可控；另一方面，通过打造质量信息共享平台、持续提升从业人员质量素养、坚持开展内部质量审计等举措，及时、有效地识别和管控风险，实现质量管理的“零投诉”、“零事故”、“零差错”，从而为用户提供优质的诊断产品和服务。

生态产业全面质量管理各具特色

迪安生物

迪安生物已形成分子诊断、病理诊断、POCT三大产品转化平台，推出金迪安系列产品。公司坚持“快速、精准、创新、服务”的质量方针，拥有严格按照GMP标准建设的10万级/万级洁净生产厂房，产品质量通过了英国BSI集团的ISO13485体系认证。公司定期组织开展“全面提升质量 建设质量强企”主题质量月活动以及技能比武大赛，形成至上而下、至下而上的质量合力，为客户提供安全、有效的产品。

迪安鉴定

迪安鉴定将2020年定为公司的“质量年”，在“技术与质量的升级革命”主题下增加技术实力、增强质量体系、创新服务模式，通过鉴定技术研究、技术人员培训、技术与管理规范建设、稳妥推进认证认可、内外部质量监控常规化等系列举措，严把鉴定质量关。2021年是迪安鉴定“合规与转型”的开年，围绕着“合规”开展了从组织架构到文件制定以及负面清单发布等一系列工作。

目前，迪安鉴定九家机构中，北京机构因只有法医临床和法医病理鉴定业务，无强制要求，其他八家机构均已通过CNAS实验室认可或检验检测机构资质认定（CMA）。

迪安健检

健康体检的目的是早期发现疾病线索，并采取针对性预防措施，达到早期发现、早期治疗疾病的目的。迪安健检孜孜不倦地追求客户满意，提供全生命周期健康体检和健康管理服务的整体解决方案。

鉴于体检医疗的特殊性，从结构质量、过程质量、结果质量3个维度，开展覆盖检前、检中、检后全过程的体检质量控制，为大众提供更好的健康服务。

凯莱谱

凯莱谱一直坚持“质量第一”原则，将多组学数据研发转化、临床质谱试剂与仪器自主研发生产及中心实验室服务等多种业务模式融合创新，推动多组学技术在中国临床精准诊疗领域的应用。

2019年，凯莱谱实验室获得CAP能力验证；2020年，实验室78个项目通过了NCCL室间质评和业内公认难度较高的正确度验证。

迪谱诊断

迪安诊断参股公司迪谱诊断恪守“质量关系生命、服务承诺未来”的质量方针，不仅在制度上明确了企业的质量安全主体责任，更把质量管理带入企业决策层，让质量安全更具话语权。

2020年，迪谱诊断通过ISO9001:2015及ISO13485:2016双质量管理体系认证；参加浙江省制造业高质量发展大会，入选浙江制造业首台（套）展示；公司CEO兼首席质量官张郁被评为第一届“杭州市优秀企业首席质量官”。

CRO

观合医药是严格依从国内外法规、致力于为新药临床试验提供一站式服务解决方案的中心实验室。严格的质量体系是公司服务创新药物临床研究的基石。

作为国内头部中心实验室服务商，观合医药多次接受并通过中国国家药品监督管理局(NMPA)及申办方稽查；多次通过卫生部（CFDA/NMPA）和上海市临检中心的室间质评；连续5年获得CAP认证，同时是美国糖化血红蛋白标准化委员会委员（NGSP）认证的I级实验室。

2019年底，迪安诊断启动CEO黄柏兴领衔的1号行动——金啄木鸟项目，持续提升质量管理工作能力韧性。2020年，公司将质量工作探到战略高度，从质量文化、质量安全、质量管控及质量变革创新等多维度全面推进质量工作，切实发挥质量保企的作用。

追求卓越永无止境，迪安诊断将每时每刻重视每一份样本、每一个生命，将质量理念融合到企业文化中，渗透到每个员工的血液里，落实到规范制度与日常工作的每一个环节，实现“让国人平等地分享健康”的使命。