

2023 年度厦门市科学技术奖申报项目公示（科技进步奖）

一、项目名称：遗传性疾病快速分子检测系统及应用

二、提名奖种：厦门市科学技术进步奖

三、提名单位/专家：自主申报

四、项目简介：

出生缺陷是指婴儿出生前发生的身体结构、功能或代谢异常，严重影响儿童的生存和生活质量，给患儿及其家庭带来巨大痛苦和经济负担。目前我国出生缺陷发生率约为 5.6%，出生缺陷儿的死亡率极高，约 30% 会在 5 岁之前死亡。据估计，由遗传因素直接或间接地导致了超过 80% 的出生缺陷。国家“十三五”规划纲要和《“健康中国 2023”规划纲要》明确要求，将出生缺陷疾病纳入综合防控方案，建立完善出生缺陷防治体系。地中海贫血疾病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症和遗传性非综合征型耳聋，这三种疾病是由于基因突变引起的遗传性疾病，被纳入《全国出生缺陷综合防治方案》或《罕见病诊疗指南（2019 年版）》或《健康中国行动（2019-2030）》提及的病种目录中。对明确的基因突变位点引起的遗传性疾病，DNA 水平的检测是优先的检查。在进行传统检测已有成熟生化标记检测的遗传疾病后，基因水平的检测可作为更进一步的诊断。国内市场上对基因检测技术很多，占有率较高的有 PCR 探针法、反向点杂交法、PCR-反向斑点杂交法、Gap-PCR 法，存在人工操作步骤多，耗时长，PCR 后产物处理易造成污染的缺陷；国外市场上产品所涵盖的基因突变有区域性，不适用于我国；转变开发模式，实现一种短耗时、PCR 后闭管

检测的创新的基因检测技术，发展一种集成化、自动化的智慧基因检测系统，对推进临床工作具有重要意义。

该项目针对出生缺陷防控中的地中海贫血疾病、遗传性非综合征型耳聋、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的基因水平检测，采用多色探针熔解曲线技术，自 2013 年以来，多个检测试剂盒获得国家药品监督管理局的三类医疗器械注册证，推动市场应用，实现经济效益转化。该项目的成果如下：

(1) 系统研究了磁颗粒分离纯化核酸的机理。发现了磁颗粒实现多类型样本精确提取核酸的基本规律。通过深入研究磁颗粒对核酸的分离、释放、吸附和转移等行为控制的基本科学规律，实现了对磁颗粒在不同溶液中吸附/释放核酸行为的精确调控，发现了从不同类型的样本中分离纯化核酸的规律和方法，形成超微磁颗粒技术提取核酸的系统研究成果，实现多种类型样本的核酸提取高效化，制备了一系列高性能的核酸提取试剂，大大拓展了超微磁颗粒分离纯化生物靶物质的应用空间。克服了现有技术中必须使用含醇的洗涤液进行洗涤，而采用不含醇的洗涤液进行洗涤，从而不会对生物靶物质的后续操作有不利的影响。本发明的结合液可以不选用有毒的高浓度盐溶液，而选用无毒的盐溶液促进生物靶物质与超微磁颗粒的结合。针对实现多类型样本自动化、高通量核酸提取的重大需求，结合公司分子诊断系统一体化战略，抢占前沿技术的制高点，培育医疗器械战略性新兴产业的增长点。

(2) 基于具有自主知识产权的多色探针熔解曲线技术，本项目

开发出系列遗传性疾病快速分子检测试剂：①研制出可同时检测 30 种基因突变的 β -地中海贫血基因检测试剂盒，该试剂是国际上唯一能闭管检测地中海贫血 20 种以上突变的试剂，该内容以论文形式发表于 *Journal of Molecular Diagnostics* 杂志上后，同期出版的杂志为该论文专门配发了评论文章。针对该文，国际知名基因组网站 *GenomeWeb* 在标题栏位置详细报道该研究。2020 年，以上试剂作为国家重点研发计划对发展中国家科技援助项目“地中海贫血防治技术研究与示范应用”推荐产品，开始在“一带一路”沿线国家推广应用，为全球地贫防控事业贡献中国力量；②研制出可同时检测 16 种基因突变的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因检测试剂盒，该试剂是国内首个获得 NMPA 注册证的试剂，是我国首个官方认证新筛评价产品。2019 年 5 月，该项目技术被写入“新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查与诊断实验室检测技术专家共识”；③研制出可同时检测 20 种基因突变的遗传性耳聋基因检测试剂盒，该试剂为国内同类检测首款冻干试剂，2019 年 3 月被纳入“遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识”，2021 年 1 月被纳入“遗传性耳聋基因筛查规范”。

（3）本项目成功开发了集成化、自动化的遗传性疾病快速分子检测系统。基于上述 1、2 的基础研究成果，围绕遗传性疾病快速分子检测系统开展创新研究，成功实现“样本进、结果出”的自动化检测系统，高通量，低成本，4 小时内完成基因检测，并实现了成果转化与产业化。构建了满足国内 GMP 要求和欧洲 ISO13485 认证标准的体外诊断试剂规模化生产与质检的质量管理体系。

该成果授权发明专利 4 项,实用新型专利 3 项,软件著作权 2 项。三类医疗器械注册证书 5 项,一类医疗器械备案凭证 52 项,并上市销售。该检测系统近三年获得经济效益共计 1.18 亿元。

五、主要完成单位: 厦门致善生物科技股份有限公司、厦门大学

六、主要完成人及其贡献:

1. 李庆阁(厦门致善生物科技股份有限公司),参与本项目所有创新点的总体设计、实施和临床推广,是本项目1-4发明专利的发明人,是本项目所有代表性论著的通讯作者,有80%的时间参与本项目的研究和临床推广工作。

2. 黄秋英(厦门大学),参与本项目第二个创新点的研究和临床推广工作,是本项目 1-3 发明专利的发明人,是本项目所有代表性论著的作者,有 80%的时间参与本项目的研究工作。

3. 许晔(厦门大学),参与本项目所有创新点的研究和临床推广,以及参与创新点二中相关产品的产业化和医疗器械注册证书的申报。有 70%的时间参与本项目的研究和临床推广工作。

4. 王旭东(在厦门大学完成相关成果),参与本项目第二个创新点的研究和临床推广工作,是本项目 3-4 发明专利的发明人,是本项目代表性论文 1、2、4 的作者,有 80%的时间参与本项目的研究工作。

5. 占伟(厦门致善生物科技股份有限公司),参与本项目第一个和第三个创新点的研究和临床推广工作。是本项目专利 4-7 的发明人。有 70%的时间参与本项目的研究和临床推广工作。

6. 陈雅婷(厦门致善生物科技股份有限公司),参与本项目第二

个创新点的产品工艺转化和生产转化，实现试剂的稳定批量化生产。
有 60%的时间参与本项目的工艺转化和生产转化工作。

7. 杨毅（厦门致善生物科技股份有限公司），参与本项目第一个和第三个创新点的研究和临床推广。是本项目专利 6-7 的发明人。有 60%的时间参与本项目的研究和临床推广工作。

8. 刘文媛（厦门致善生物科技股份有限公司），参与本项目第一个创新点的研究和临床推广。有 60%的时间参与本项目的研究和临床推广工作。

七、代表性论文专著目录：（建议格式，可自行调整）

序号	刊名	论文（专著）名称	发表时间	作者
1	The Journal of Molecular Diagnostics	Simultaneous Genotyping of α -Thalassemia Deletional and Nondeletional Mutations by Real-Time PCR-Based Multicolor Melting Curve Analysis	2017	Qiuying Huang, Xudong Wang, Ning Tang, Tizhen Yan, Ping Chen, Qingge Li
2	Scientific Reports	Rapid and Reliable Detection of Nonsyndromic Hearing Loss Mutations by Multicolor Melting Curve Analysis	2017	Xudong Wang, Yongjun Hong, Peihong Cai, Ning Tang, Ying Chen, Tizhen Yan, Yinghua Liu, Qiuying Huang, Qingge Li
3	Molecular Genetics and Metabolism	Rapid detection of G6PD mutations by multicolor melting curve analysis	2016	Zhongmin Xia, Ping Chen, Ning Tang, Tizhen Yan, Yuqiu Zhou, Qizhi Xiao, Qiuying Huang, Qingge Li
4	Clinical	Rapid detection of non-deletional mutatio	2015	Qiuying Huang,

	Chemistry and Laboratory Medicine	ns causing α -thalassemia by multicolor melting curve analysis		Xudong Wang, Ning Tang, Chunjiang Zhu, Tizhen Yan, Ping Chen, Qingge Li
5	中华检验医学杂志	β -地中海贫血分子诊断进展	2012	李庆阁, 黄秋英

八、主要知识产权证明目录:

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	授权号	权利人	发明人
1	发明专利	一种检测核苷酸片段缺失的方法和试剂盒	ZL 201811258451.X	1: 厦门大学	1: 黄秋英; 2: 李庆阁; 3: 冯小妹
2	发明专利	一种葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因突变荧光 PCR 熔解曲线检测试剂盒;	ZL 201310024568.2	1: 厦门大学; 2: 厦门致善生物科技股份有限公司	1: 李庆阁, 2: 黄秋英, 3: 夏众敏, 4: 杨蓉
3	发明专利	一种 α -珠蛋白基因突变检测试剂盒及其制备方法与应用;	ZL 201410376846.5	1: 厦门大学; 2: 厦门致善生物科技股份有限公司	1: 黄秋英, 2: 李庆阁, 3: 王旭东
4	发明专利	一种耳聋易感基因突变检测试剂盒及其制备方法与应用;	ZL 201410583806.8	1: 厦门大学	1: 黄秋英, 2: 李庆阁, 3: 王旭东
5	发明专利	一种用超微磁颗粒分离纯化生物靶物质的方法;	ZL 200710009524.7	1: 厦门致善生物科技股份有限公司	1: 郑淑敏, 2: 占伟, 3: 廖逸群, 4: 李庆阁, 5: 栾国彦
6	实用新型	一种多联管条;	ZL 201320859195.6	1: 厦门致善生物科技股份有限公司	1: 占伟, 2: 栾国彦
7	实用新型	一种磁棒套组合;	ZL 202121828503.X	1: 厦门致善生物科技股份有限公司	1: 占伟, 2: 杨毅, 3: 吴德忠
8	实用新型	一种磁棒套管及	ZL 202121828505.9	1: 厦门致善	1: 占伟, 2: 杨毅,

		磁棒套管阵列;		生物科技股 份有限公司	3: 吴德忠
9	软件著作权	Lab-Aid 824s 核 酸提取仪软件 V2.0	2020SR1547771	1: 厦门致善 生物科技股 份有限公司	/
10	软件著作权	Lab-Aid 896 核 酸提取仪软件 V2.0	2021SR1322688	1: 厦门致善 生物科技股 份有限公司	/

九、推广应用情况:

1.本项目开发的地贫检测试剂盒是国际上唯一能闭管检测地中海贫血20种以上突变的产品,项目成果以论文形式发表于Journal of Molecular Diagnostics杂志上,同期出版的杂志为该论文专门配发了评论文章。针对该文,国际知名基因组网站GenomeWeb在标题栏位置详细报道该研究。2020年,该项目成果作为国家重点研发计划对发展中国家科技援助项目“地中海贫血防治技术与示范应用”推荐产品,开始在“一带一路”沿线国家推广应用。

2.本项开发的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因检测试剂盒作为国内同类型检测产品中首个获得NMPA注册证的试剂,可同时检测16种基因突变,率先列入我国官方认证新筛评价产品名单。2019年5月,该项目技术被写入“新生儿葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症筛查与诊断实验室检测技术专家共识”。

3.本项目开发的遗传性耳聋基因检测试剂盒为国内同类检测首款获批上市的冻干试剂,可同时检测20种基因突变,2019年3月被纳入“遗传性耳聋基因变异筛查技术专家共识”,2021年1月被纳入“遗传性耳聋基因筛查规范”,被遗传性耳聋基因筛查规范推荐为可用于

基因筛查的常用检测技术。

4.本项目完成人通过线上或线下的形式每两年主办一次国家级继续教育项目“荧光PCR与分子诊断研讨会”，参会人员几乎覆盖了全国所有省份及主要城市，通过专题讲座等形式推广了本项目的研究成果。

5.本项目成果已获得5项NMPA三类医疗器械注册证,52项一类医疗器械备案凭证，并上市销售，产生良好的社会和经济效益：①地贫检测试剂已在我国21个省的185家单位推广应用，对我国地贫防控产生了积极的影响，实现经济效益3782.20万元；②葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因突变检测试剂已在我国20个省的150家单位获得应用推广，实现经济效益946.65万元；③遗传性非综合征型耳聋检测试剂已在我国23个省的118家单位获得应用推广，实现经济效益2488.90万元。同时，项目成果持续开展国际化注册，2023年地贫检测试剂产品获得泰国进口注册许可，为东南亚地贫防控发挥了积极的作用。