

## 生物和生物医药产业

### 501 制药产业

#### 69. 抗类过敏创新药物及检测试剂盒

负责人:贺浪冲

所在学院: 医学院

##### 一、项目简介

在临床实际应用中,联合用药是围手术期普遍采用的基本方案,包括催眠镇静药、麻醉镇痛药、神经肌肉松弛剂和抗生素等多种药物联合使用。联合用药尽管可以提高手术成功率并改善预后,但由于临床联合用药的多样性,也会增加引发类过敏反应的复杂性,使药物类过敏不良反应呈上升趋势。

近年来,肥大细胞或嗜碱性粒细胞是药物类过敏反应研究的关键效应细胞,肥大细胞上 MRGPRX2 受体不仅是引发药物类过敏反应的靶蛋白,而且具有一定的广谱性,不同化学结构类型的抗生素、肌肉松弛剂、阿片受体类等药物均可特异性地与 MRGPRX2 作用,进而导致类过敏反应发生。人体内肥大细胞或嗜碱性粒细胞上过敏相关受体尤其是 MRGPRX2 受体的表达量,对评判药物引发类过敏反应具有临床指导作用。本研究证实 MRGPRX2 转录本表达量可以作为评估临床发生类过敏反应的生物标志物。

MRGPRX2 是很多小分子药物引起类过敏的作用靶点。因此通过设计 MRGPRX2 膜蛋白 ELISA 检测试剂盒用于快速检测人群中 MRGPRX2 受体表达量,对临床上评估患者用药时是否有发生类过敏反应的风险进行评估,以求指导临床用药的安全性。通过检测其水平的高低可以早期发现、预防及时处理类过敏人群。

双抗体夹心法是目前制造 ELISA 试剂盒的主要方法,在临床的监测中应用也最为广泛。然而国内关于 MRGPRX2 的相关 ELISA 试剂盒处于研究及产品空白,而国外试剂盒价格昂贵、且只能用于实验室研究,无法进行大规模的人群研究和临床评价。为此,本项目探索设计一种 MRGPRX2 膜蛋白 ELISA 检测试剂盒,为临床

快速、准确、方便地进行人外周血临床检测 MRGPRX2 蛋白表达量奠定基础及产品经验。

## 二、产品性能优势

本项目拟制备的双抗体夹心 ELISA 诊断试剂盒主要针对 MRGPRX2 直接进行检测。ELISA 具备较强的特异性、较高的灵敏性、良好的重复性、试剂盒易于保存、可批量上样，对诊断结果的判定较客观等优点。本项目研制出的蛋白诊断试剂盒可为过敏人群提供具有良好的重复性、诊断敏感性、诊断特异性及准确率的诊断类过敏的检测手段，对预防和降低类过敏反应带来的威胁，保障过敏人群的安全和健康发展具有重要意义。

## 三、市场前景及应用

1. MRGPRX2 蛋白 ELISA 检测试剂盒可有效针对性检测使用肌松剂出现药物过敏反应病人，降低病人手术风险；

2. 将 MRGPRX2 蛋白 ELISA 检测试剂盒投入临床应用，能提前诊断患者使用中药注射剂发生药物类过敏反应程度，保障中药注射剂的安全性使用，产生良好的经济价值和社会效益；

3. MRGPRX2 蛋白 ELISA 检测试剂盒可同时应用于荨麻疹病人病情发展程度的辅助诊断，为荨麻疹合理用药提供治疗方案依据；

4. 目前临床用 MRGPRX2 蛋白 ELISA 检测试剂盒还处于空白阶段，因此研发 MRGPRX2 蛋白表达检测试剂盒具有很好的发展前景，产品竞争力强。

## 四、技术成熟度

针对 MRGPRX2 的氨基酸序列进行生物信息学抗原表位分析并从中选出合适的抗原表位序列，通过人工合成制备五段免疫原性较强的多肽，成功制备了四个单克隆抗体和五个多克隆抗体（如图 1,2 所示），为试剂盒的成功研发奠定了核心技术。

申报国家发明专利 3 项，已获批 2 项：

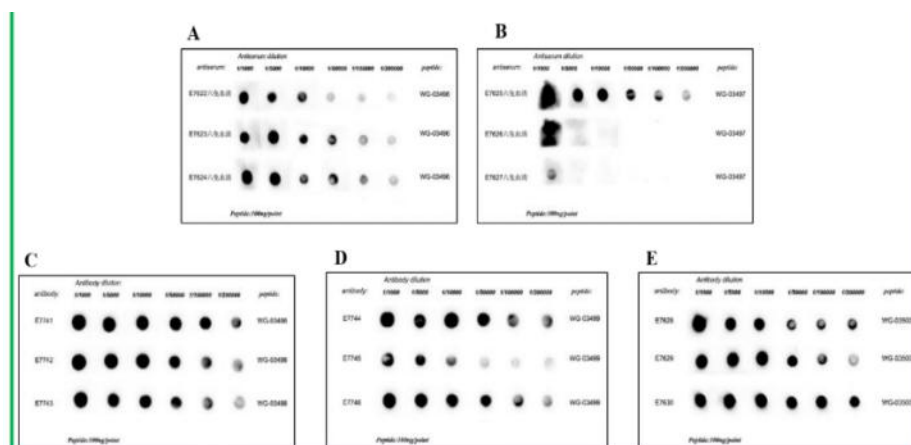
一种用于药物类过敏反应敏感人群筛查的基因标志物及其应用.

CN107142325A.

筛查药物类过敏反应敏感人群的蛋白标记物和方法. 201711130601. 4.

### 五、合作方式

联合研发 技术入股 转让 授权（许可） 面议



附图：

图 1 单克隆抗体效价分析

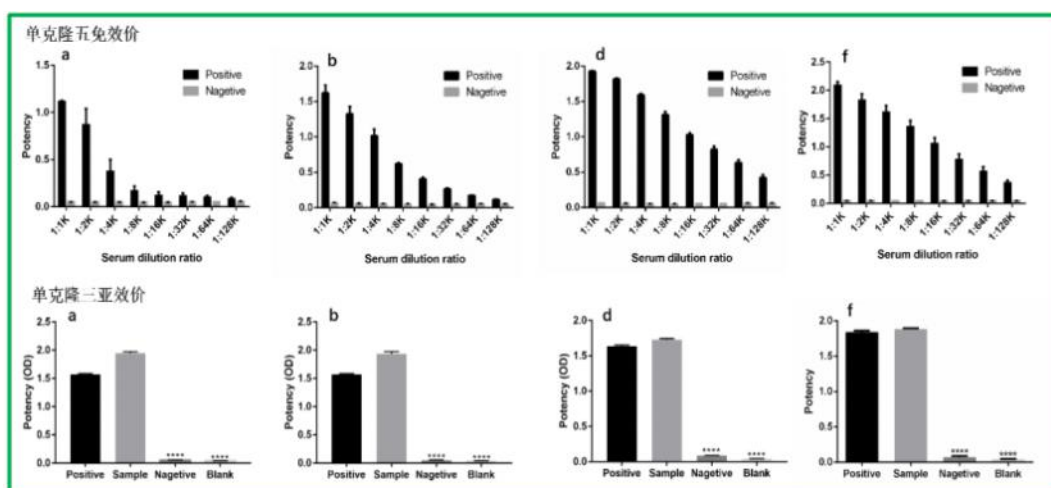


图 2 多克隆抗体效价分析

## 70. CMS-I 抗过敏性哮喘中药 I 类新药

负责人：韩省力

所在学院：医学院

### 一、项目简介

过敏性哮喘是机体对抗原性或非抗原性刺激引起的一种气管、支气管反应性过度增高的疾病，已成为严重威胁人类健康的疾病之一。目前临床治疗过敏性哮喘的常用药物为激素、 $\beta$ 2-受体激动剂、白三烯调节剂、茶碱、抗胆碱药物、SIT及其他治疗哮喘药物（抗组胺、抗变态反应等药物）等，而以上药物均出现了多种不良反应，如骨质疏松、低血钾、心律失常等嗜睡等，甚至部分病人对以上药物均产生耐药，达到无药可选的地步。肥大细胞（MC）在哮喘病人的肺组织及肺部冲洗液中大量存在，在哮喘发生早期起关键性的作用。一般认为 MC 的活化由 IgE 介导。本实验室兼职教授约翰·霍普金斯大学董欣中教授发表于《Nature》论文证实 MC 可被 P 物质、Compound 48/80（C48/80）等外源致敏物直接活化引起过敏性疾病，该活化与 MAS-Related G Protein-Coupled Receptor X2 (MRGPRX2) 直接相关。另有研究证实哮喘病人肺部 P 物质和 MRGPRX2 表达水平均高于正常人。而 MRGPRX2 为已报道的与过敏性哮喘相关的重要新型靶点，因此开发一种新型 MRGPRX2 新靶点药物至关重要。项目在国家“重大新药创制”专项、国家自然科学基金重点项目及国家重大科研仪器研制项目专项的联合支持下，历时近 10 年，基本完成了候选药物和部分临床前的研究工作。

### 二、技术成熟度

CMS-I 为中药 I 类新药，作用靶点为肥大细胞膜受体 MRGPRX2。药效学研究证实，CMS-I 对小鼠哮喘模型具有良好的治疗作用。CMS-I 安全性药理评价已证实，CMS-I 安全性高，为 CMS-I 新药临床评价提供坚实依据，下一步将申请临床 I 期研究。

#### 1. 药学研究

原料药：完成了 CMS-I 的药材来源、鉴定与前处理、制备工艺及质量研究，并完成了质量标准及稳定性研究。

片剂：完成了 CMS-I 片的剂型选择研究、制备工艺、片剂的质量研究及稳定性考察。

## 2. 主要药效学研究

在长期的探索研究中，我们发现 CMS-I 具有良好的治疗过敏性哮喘作用。P 物质雾化吸入可造成小鼠气道高反应、肺泡灌洗液中炎性因子含量升高及组织炎性介质释放等多种哮喘症状。CMS-I 口服给药后，小鼠气道高反应显著缓解，肺泡灌洗液中炎性因子的含量也明显降低。组织染色结果显示，CMS-I 抑制肺组织炎性细胞浸润及糖原形成。同时，气管离体实验证实 CMS-I 可抑制由 C48/80 诱导的气管收缩。综上所述，CMS-I 是一种有效的治疗过敏性哮喘新型药物。

## 3. 毒理学研究

CMS-I 对小鼠的神经系统无明显差异，对 Beagle 犬心血管系统、呼吸系统均无明显影响。主要毒性靶器官为消化系统（包括胃肠道和肝脏）、免疫系统（胸腺）和心血管系统，但毒性变化均具有可逆性。对 CHO 细胞染色体均无致畸变作用，对 ICR 小鼠骨髓嗜多染红细胞无诱发微核的效应，并且无生殖毒性。

## 三、合作方式

联合研发   技术入股   转让   授权（许可）   面议

## 71. 纳米抗体材料

团队负责人：温玉荣

所在学院：第一附属医院

### 一、项目简介

自从 1989 年首次在骆驼中发现重链抗体，其抗原结合域—单域重链抗体在医药和科研领域中的巨大潜在价值就受到广泛关注。全球纳米抗体药物市场最早主要被 Ablynx 公司占领，Ablynx 依比利时布鲁塞尔自由大学的研究，申请了 Nanobody 作为其商业用命，并为其每个产品分别注册专利。2017 年 2 月 6 日，Ablynx 宣布提交 Caplacizumab 的上市申请。

近年来，单域重链抗体的发展备受关注，Ablynx 公司将纳米抗体药物开发推到了新的高度，在研的候选药物多达 40 多个，应用于癌症、自身免疫疾病、呼吸系统疾病、血液系统等多个不同领域。Ablynx 在纳米抗体领域拥有绝对的领导地位，同时与多家药企开展合作，如诺华、诺德、默克、默沙东、艾伯维、勃林格殷格翰、亿腾医药等。知识产权方面，Ablynx 申请了 500 多项专利，并在全球注册了 Nanobody、Nanoclone 的商标。工艺方面，Ablynx 建立了成熟的毕赤酵母表达和纯化工艺。2018 年赛诺菲（Sanofi）宣布和 Ablynx 公司签署了一项最终协议，以 39 亿欧元进行对 Ablynx 收购。

抗体在医药和科研领域的使用市场将会快速增长，而单域重链抗体因其独特的优势和相对于传统抗体的优点将会具有更强的竞争力，也将会大大拓展单域重链抗体在抗体领域中的市场份额。目前在国际市场上，单域重链抗体在医药和科研领域的应用正处于起步向成熟发展的不断探索阶段，而中国市场近乎是空白阶段。自 2015 年开始，纳米抗体纯化技术的知识产权保护期已过，现在此技术成为了开放式技术平台。团队多名核心成员从比利时获得博士学位，拥有全套的纳米抗体核心技术，并在国内率先建立了完善系统的纳米抗体技术平台，国内也要抓住这个机遇，力争利用这项技术更好的为患者和科研工作者服务。本项目将在以单域重链抗体销售的基础上，开发其作为分子诊断试剂以及结构生物学分子伴侣的科研工具的用途，所以有强大的市场需求。

本项目致力于对纳米抗体开展产业化应用。前期主要以为高校科研院所，区域中心医院提供诊断，治疗，研发的技术服务和创新工具研发为主，主要进行蛋白质表达，纯化，结构解析的技术服务以及以纳米抗体为核心的诊疗一体化工具研发以及抗感染和抗肿瘤药物研发服务。长期来看，将以研发用于临床抗感染和抗肿瘤的国家一类新药为主要目标。项目成员中有两人在欧洲获得博士学位，拥有欧洲和加拿大国际大型创新性药企研发和合作经历。

本项目目前已与阿拉丁农场合作建立了占地 10 亩的羊驼、骆驼养殖基地，已经投放使用。另外，与西北农林大学合作规划了，西安基地的羊驼养殖基地，本年度开始启用，合作方将提供专业的兽医和饲养指导。

## 二、产品性能优势

纳米抗体是一种新型靶向抗体，一直被国外公司垄断。针对国内纳米抗体缺乏的现状，温玉荣团队在国内率先建立了完善系统的纳米抗体技术平台，并在肿瘤抑制剂纳米抗体方面进行研究，获得了一系列成果。所研发的纳米抗体具有自主知识产权，与传统抗体相比结构简单、靶向亲和力好、抗体工程操作简便，可广泛应用于治疗肿瘤及炎症的基础研究与药物开发环节。本项目将采用温玉荣团队开发的纳米抗体技术，关键技术包括：

### 1. 单域重链抗体的构建

该团队掌握最方便快捷的噬菌体展示技术进行单域重链抗体的构建。

### 2. 单域重链抗体的筛选

首先，采用噬菌体展示技术筛选 Vsig4 单域重链抗体，噬菌体展示技术将单域重链抗体表达至噬菌体表面，经过生物淘筛和亲和筛选并洗脱无亲和力的噬菌体，最终留下与抗原结合的单域重链抗体表达噬菌体，并使得高亲和力在每一轮筛选中得到富集。再使用酶联免疫学（PE-ELISA 法）方法筛选和抗原结合的阳性单克隆。最后用根据测序结果按照 IMGT 法将单域重链抗体进行比对和分组，从互补确定区 CDR3 相同组中选取表达量高的有代表性的单域重链抗体进行后续试验。

### 3. 单域重链抗体的表达

可使用大肠杆菌系统进行大量表达，获得高产量的单域重链抗体，鉴定单域重链抗体的纯度和分子量大小，纯化获得高纯度单域重链抗体。

#### 4. 多手段测定单域重链抗体与抗原的亲合力

使用 ELISA 法和采用等温滴定量热仪技术测定单域重链抗体与抗原的亲合力。用蛋白质结晶的方法测定单域重链抗体与鼠源和抗原的抗原表位，通过结构生物学技术证实单域重链抗体与抗原的相互作用表面积，提示其相互作用的位点也就是抗体识别抗原的表位氨基酸序列被鉴定，为进一步的优化该单域重链抗体使用于多种不同用途提供了可能。

#### 5. 单域重链抗体的修饰

除具有单域重链抗体多种标签表达系统等常规方法。还具有独创的直接表达具有带有荧光蛋白的单域重链抗体。同时团队拥有国内独家单域重链抗体标记同位素标记技术，以单域重链抗体为基础的分子影像在疾病早期诊断及疗效评估中可良好应用。

#### 6. 构建单域重链抗体分子影像学探针

单域重链抗体其大小仅有 15kD，是普通 IgG 抗体的十分之一，在体内主要经由肾脏代谢，肝脏背景低，仅在 5-10 分钟内就可能基本完成体内的非特异性探针代谢，获得高分辨率影像，另外其特异性高、亲和力强等特性，非常适合于构建分子探针用于分子影像，是近几年分子影像学领域的明星分子之一。

#### 7. 单域重链抗体协助解析大分子晶体结构

在科研领域中，单域重链抗体可以作为分子伴侣来稳定复杂和疑难膜蛋白分子的多变构象，从而作为分子伴侣蛋白协助解析生物大分子的晶体结构。本项目团队可提供从单域重链抗体的免疫，筛选，直至最后的蛋白质晶体结构解析服务。

#### 8. 细胞内纳米抗体表达

普通抗体都是细胞外分泌的，而纳米抗体的表达基因可以在真核细胞内进行表达，因此哺乳细胞内纳米抗体表达，用于分子动力学的可视化研究，作为细胞内阻断剂、阻断病毒复制、阻断蛋白相互作用和介导目标蛋白质降解等研究工具使用。

### 三、市场前景及应用



目前的抗体使用情况以治疗药物和科学研究为主要用途。2015 年全球抗体的市场价值约为 854 亿美元，而在 2024 年预期将增长到 1386 亿美元。仅在科研领域全球抗体市场价值 2016 年约为 26 亿美元。目前国内抗体的市场处于快速增长但是全球占比依然很小，2016 年的中国自主研发抗体市场价值约为 150 亿元人民币，不到全球的 4%。

单域重链抗体因其优点将逐步替代传统抗体。其次，国内自主研发和销售使用的抗体还仅仅处于起步阶段。再次本项目将在以单域重链抗体销售的基础上，开发其作为分子诊断试剂以及结构生物学分子伴侣的科研工具的用途。所以有强大的市场需求。

#### 四、技术成熟度

概念验证    原理样机    工程样机    中试    产业化

#### 五、合作方式

联合研发    技术入股    转让    授权（许可）    面议

**核心亮点:**  
精准医疗科技, 自由知识产权  
一站式研发定制服务, 精英创始团队



	普通抗体	单域重链抗体
保存时间	4°C保存一周	4°C存3个月
耐酸碱性	pH7保持活性	pH2-9保持活性
血脂屏障	不能通过	可以通过
生产成本	1mg~1千~3千元	1mg~0.23千元
亲和力	纳摩尔级别	纳摩尔级别
代谢时间	12-24小时	0.5-3小时

**应用广泛**

- 分子影像学探针
- 肿瘤免疫治疗
- 蛋白质抗体
- 细胞荧光探针
- 辅助蛋白结晶

**精准医疗研发的普遍行业问题:**



**市场预期:**



2020年国内单域重链抗体市场达到2.5亿美元

我们致力于搭建从科研到医药制剂的桥梁

在成都建立的羊驼饲养和养殖的技术平台, 并利用教育部重点实验室平台, 目前羊驼养殖超过20只, 提供高端定制化单域重链抗体研发和配套服务。



**产品核心技术-自主国际领先技术:**



获得欧洲专利一项, 中国发明专利三项。

**市场商业模式**



**公司主要人员组成:**

- 温玉荣**, 西安交通大学医学部研究员/博士研究生导师  
比利时根特大学医学硕士/生物化学与生物技术博士学位  
从事抗体-免疫细胞生物学方法学研究及抗体工程分子制剂以及相关转化医学研究取得多个重要进展。
- 郑芳**, 西安交通大学医学部副教授/博士研究生导师  
比利时布鲁塞尔自由大学免疫学实验室(纳米抗体创始实验室) 获得生物科学工程博士学位, 纳米抗体在分子影像学领域国内领先研究者
- 陈涛**, 深圳开济投资有限公司董事  
主要负责: 公司筹建以及项目融资
- 陈涛**, 阿伯克生物有限公司董事  
主要负责: 公司筹建以及项目融资
- 欧阳露露**, 西交大生物医学博士第一附属医院特聘助理研究员  
主要负责: 蛋白工程产品的研发
- 李杰**, 加拿大阿尔伯塔大学MBA与化学双硕士学位  
主要负责: 项目的前途及产品营销

**前期融资200万**

- 原材料购置
- 专用仪器购置
- 实验室维护
- 检测加工费
- 专利维护费
- 劳务费

**1年内具有稳定客户5-10家**

**2年内进行生物专利转化2-3项**

**3年内实现盈利净增长**

• 成为在西部健康领域科技创新的先进单位

公司运营模式采用“自主研发+合作开发”模式, 利用研发优势, 搭建西部健康领域领军平台, 为西部企业提供研发和成果转化服务, 其次通过资源整合利用公司与实验室在自己领域的优势联合开发健康领域抗体。

## 502 先进医疗/康复设备

### 72. CMC 分析仪器项目群

负责人:贺浪冲

所在学院: 医学院

#### 一、项目简介

天然药用植物是发现候选药物的重要来源。然而,从中寻找目标组分的难度和工作量十分巨大!面对类似天然药用植物这样的复杂体系,目前只注重“分离”功能的商品色谱仪,已难以满足有效的分析需求。本项目以高表达受体细胞膜色谱(CMC)技术为核心,研究 CMC 模型的标准化,实现对目标物的特异性“识别”。设计研发的“CMC-受体/配体作用分析仪”和“2D/CMC-中药注射液类过敏物分析仪”,为认识靶向药物作用规律、发现新的药物先导物提供了有效分析手段,实现了对复杂样本中目标物的有效分析,可以提高药品质量控制水平和临床使用安全性。该项目累计申请国家发明专利 11 项,授权 6 项;获计算机软件著作权 3 项;制定《中国药典》中药注射剂标准 5 项,申报审核 3 项;部分研究成果获“2017 年度陕西省科学技术奖”一等奖 1 项。

#### ➤ CMC-受体/配体作用分析仪

#### 二、产品简介

以液体为流动相,将水或不同浓度磷酸盐缓冲液(pH=7.4)等流动相泵入装有细胞膜固定相的色谱柱,利用不同配体在柱内与受体结合特性的差异,洗脱后进入检测器,通过智能分析系统对数据采集分析,从而实现对配体/受体作用特性研究的设备。目前仪器在第一代配体/受体作用分析仪样机的基础上重新设计并组装了第二代配体受体作用分析仪样机。

#### 三、市场前景及应用

全面处理:实现快速的分析方法建立,文献链接,数据结果测定,图像处理,药理学验证,行业数据匹配;

精准测定：丰富高表达细胞系体系，通过新的 KD 值测定方法，精准测定药物与特定靶点的结合；

智能分析：通过在数据库中在线查找相关药物的分析方法与对应的 KD 值，快速建立分析方法、测定配体/受体 KD 值，并通过智能信息分析系统在线完成图像处理、数据分析，并与经典分析方法之间进行相关性，实现在线、同步测定分析；

数据库在线更新：通过智能分析系统，在线筛选、实时更新 KD 值测定文献，及时丰富数据库资料，连接仪器与最新测定、分析方法。

#### 四、技术指标（性能参数）

	对比技术指标			
	CMC-配体/受体作用分析仪	放射配基结合分析技术	Molecular Devices MF-FRET 成像系统	BioNavis MP-SPR Navi™ 220A
<b>基本原理</b>	1933 年，Clack 配体/受体作用原理：L + R ↔ LR			
<b>设计理念</b>	特异性相互作用	放射性配基标记	荧光能量共振转移	表面等离子体共振
<b>仪器研发</b>	实验室研发：1996 年 仪器样机：2014 年	仪器上市：1984 年	仪器上市：2014 年	仪器上市：2011 年
<b>K<sub>D</sub> 值</b>	10 <sup>-3</sup> ~10 <sup>-15</sup> M	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-15</sup> M	10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-10</sup> M	10 <sup>-3</sup> ~10 <sup>-12</sup> M
<b>仿生条件</b>	流动相：生理盐水， pH 7.0~7.4 柱温：37±0.5 °C 流速：0.1~0.6 mL/min 柱压：≤4 MPa	-	-	-
<b>配体/受体相互作用特性</b>	特异性、亲和力、 可饱和性、可逆性	特异性、亲和力、 可饱和性	特异性、亲和力	特异性、亲和力
<b>智能分析</b>	<b>K<sub>D</sub> 数据库：</b> 有	<b>K<sub>D</sub> 数据库：</b> 无	<b>K<sub>D</sub> 数据库：</b> 无	<b>K<sub>D</sub> 数据库：</b> 无
	<b>数据处理</b> 作用强度分析； 作用靶点确证； 可逆性分析； 作用力类型分析	<b>数据处理</b> MP-SPR Navi™ Control 和 Data Viewer 软件用于 动力学分析	<b>数据处理</b> MetaF 系列软件 系统，进行矫正 的 FRET 检测和 分析	<b>数据处理</b> ESCR 和 SCCR 算法，补正康普 顿散乱谱分布

注：表中“-”表示该仪器无此项指标。

#### 五、技术成熟度

## 1. 硬件

在原有加工制造的样机基础上，拆解 CMC-I 型 HPLC 模块，进行改造设计，使用功能已基本完善：

(1) 完成二元梯度模块各功能部件接入位置；

(2) 设计并组装主板、二元梯度泵、高压混合器、步进电机控制器、程序控制器、变压及滤波电路组件等；按设计位置接入各功能组件，连接电路，

(3) 完成程序控制器硬件功能写入；测试硬件基础功能实现情况。

## 2. 软件

著作权 1 项：配体-受体相互作用分析系统 2015SR206223。

## 3. 待完善事项

(1) 专业数据处理软件的优化；

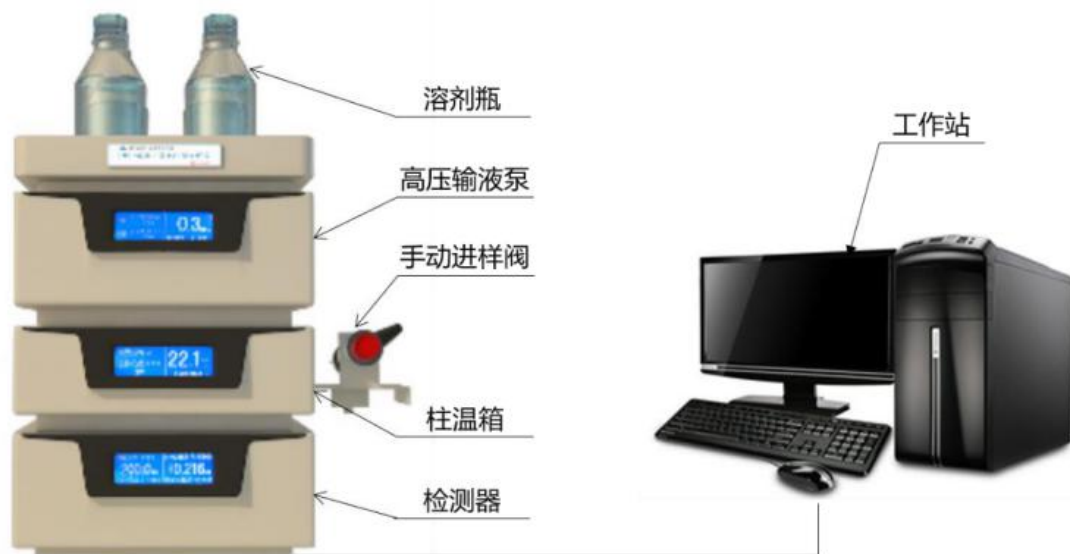
(2) 大数据库的不断更新与完善；

(3) 智能软件升级、优化与维护。

## 六、合作方式

联合研发    技术入股    转让    授权（许可）    面议

附图



➤ 2D/CMC-中药注射液类过敏物分析仪

## 一、产品简介

利用一维 CMC 系统的特异性识别特性，对中药注射液中类过敏物进行特异性识别，经过阀切换系统将一维所识别的类过敏相关组分进行富集，进入第二维 HPLC 系统，利用组分在液-固之间分配比的差异，对保留组分进行进一步分离，进入检测系统进行检测和信号输出，同时利用仪器智能分析系统对类过敏物进行鉴定，从而实现中药注射液中类过敏物的在线“识别-分离-鉴定”分析的设备。

## 二、市场前景及应用

1. 应用广泛：通过构建不同的高表达细胞体系，建立丰富多样的细胞膜色谱系统，可应用于复杂体系中“有效成分”（如：抗肿瘤活性物质）和“有害成分”（如：致敏组分）的筛选；

2. 服务范围广：实现了复杂样品中目标组分的快速在线“识别/鉴定”，可广泛服务于科研院所的研究、食品药品监管部门的监督评审、药品生产企业的自检等各个方面；

3. 智能指导分析：数据库与专家信息系统为操作者由第一维细胞膜色谱系统的选择、第二维高效液相色谱系统的分析条件建立，到结果的在线图像处理、数据处理和对比分析，提供一站式的全程服务，极大的降低了操作者的专业知识背景要求。

4. 数据库智能更新：数据库与专家信息系统及时收集整理最新的文献资料，最大限度的丰富系统资料，更好的为样品的“识别/鉴定”提供服务。

应用“2D/CMC-中药注射液类过敏物分析仪”制定了中药注射液中 5-羟甲基糠醛、黄芩苷、盐酸青藤碱、丹酚酸 C 及鱼腥草素钠 5 种类过敏组分的检查方法，并提交至《中国药典》增补标准，加强了对中药注射剂质量的控制，提高其使用安全性。其中，“中药注射剂中 5-羟甲基糠醛检查法”已纳入 2015 版《中国药典》增补版。

## 三、技术指标（性能参数）

技术成熟度

## 1. 硬件

(1) 在 CMC-I 型二维色谱仪的基础上, 添加高压色谱输液泵及步进电机控制器等功能部件;

	对比技术指标	
	2D/CMC-中药注射液类过敏物分析仪	国内外先进二维液相色谱仪
<b>基本原理</b>	一维配体/受体特异性相互作用; 二维液-固分配比差异	液-固分配比差异
<b>设计理念</b>	一维特异性识别, 二维选择性分离	一维分离, 二维选择性再分离
<b>仪器研发</b>	实验室研发: 1996 年 仪器样机: 2014 年	系统建立: 2014 年 仪器上市: 2016 年
<b>仿生条件</b>	流动相: 生理盐水, pH 7.0~7.4 缓冲液 柱温: $37 \pm 0.5$ °C 流速: 0.1~0.6 mL/min 柱压: $\leq 4$ MPa	-
<b>特异性</b>	阳性对照药 $t_R > t_0$ ; 阴性对照药 $t_R = t_0$	-
<b>智能分析</b>	数据库: 有	数据库: 无
	数据比对: 有	数据比对: 无
<b>应用范围</b>	复杂体系中有害及活性物质识别和分析	复杂体系物质基础分离分析

注: 表中“-”表示该仪器无此项指标。

(2) 重新规划设计分析单元的电路以及各个功能部件的排列位置, 将单泵洗脱系统升级为二元梯度洗脱系统, 大幅提升分析单元的应用范围;

(3) 设计了新型阀切换控制单元硬件, 实现目标物的精确自动识别、富集、切换; 成功用于中药注射液中致敏成分的快速识别和鉴定。

## 2. 软件

(1) 初步构建色谱分析和数据处理系统, 基本实现对二维色谱系统各部件包括富集分离阀控系统的管理和控制;

(2) 通过对已发表文献资料的获取和整合, 提取被分析物的色谱条件等信息, 构建色谱专家系统, 为操作人员提供指导性的分析步骤, 简化分析过程;

(3) 以本实验室获取的数据资料为基础, 提取中药注射液指纹图谱以及致敏组分的色谱分析条件、保留时间等一系列信息元素, 初步构建中药注射液过敏物数据库。

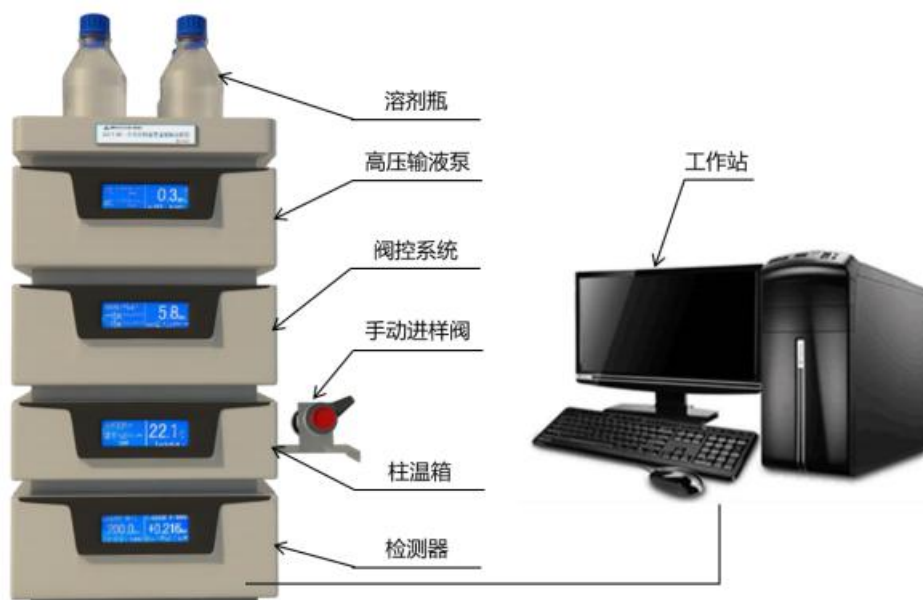
### 3. 待完善事项

- (1) 专业数据处理软件的优化；
- (2) 数据库与专家信息系统的更新与完善；
- (3) 智能软件升级、优化与维护

### 四、合作方式

- 联合研发    技术入股    转让    授权（许可）    面议

附图





## 73. 面向脑损伤与渐冻人的脑控康复机器人与语言交互系统

负责人: 徐光华

所在学院: 机械工程学院

西安交大徐光华教授团队一直致力于脑-机接口及其康复机器人的研究工作。近年来,主持了国家自然科学基金重大研究计划集成项目、国基金面上项目、国家 863 主题项目等多项重点项目,提出了稳态视觉运动诱发电位创新脑机接口、噪声增强的脑电诱发技术,得到国际同行的高度评价。所开发了智能脑控轮椅、脑控下肢主被动协同康复人系统和基于视觉运动诱发的高速中英文拼写系统,获国家基金委脑机接口大赛一等奖,并得到央视科教频道等报道。目前,面向中风的脑控下肢康复机器人已在第四军医大学西京医院进行临床试验,面向渐冻人的意念控制语言交互系统已在进行渐冻人的系统使用,奠定了良好的产业化基础。

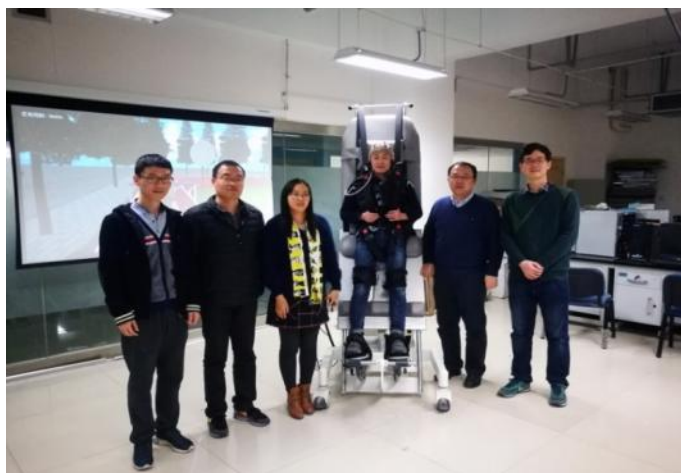


图 1 徐光华脑控康复机器人研究团队



图 2 面向中风康复的脑控轮椅(央视科教频道 2013)



图 3 面向中风的脑控下肢康复机器人(央视新闻联播 2017)



图 4 面向渐冻人的脑控语言交互系统  
(国家基金委脑机接口大赛一等奖 2015)

## 74. 时间分辨荧光测控分析仪

负责人：王晶

所在学院：生命科学与技术学院

### 一、项目简介

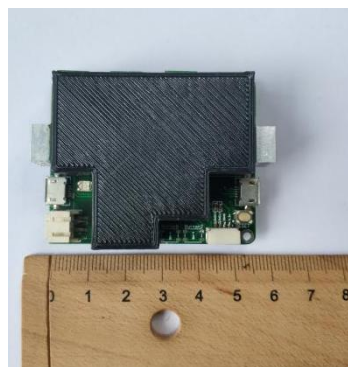
时间分辨荧光免疫分析法（TRFIA）具有灵敏度高、特异性强、不受背景荧光干扰等特点，在 POCT 领域有极高的发展潜力。目前，市场上的 TRFIA 分析仪以中大型为主，手持式极少。本项目围绕小型化、低成本等理念，将 TRFIA 技术应用到 POCT 领域。

该小型化 TRFIA 测控模块，尺寸小、成本低、检测速度快、重复性好、适用于多种稀土螯合物。在无滤光片条件下，基本达到了小型化 TRFIA 测控模块的性能的极限。

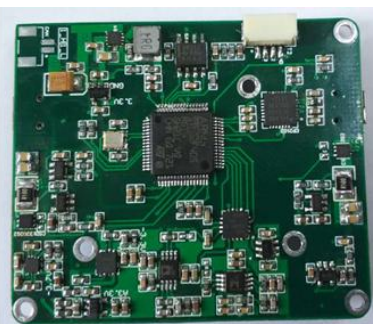
### 二、产品性能优势

- (1) 使用双自由度调光法，更优良；
- (2) 单次采样即可满足精度要求，采样时间更短；
- (3) 单/双通道可节省两块滤光片，成本低一半；
- (4) 采用基于多点采样数据拟合法的荧光物质浓度测定法。

检测方法	多点采样拟合法
适用探针	稀土螯合物；激发波长：365nm~405nm；发射波长：可见光范围；可检最短荧光寿命约 400us
调光法	LED 电流峰值+LED 电流脉宽
检测时间	最大采样时间范围为 0~2ms；单次采样时间小于 3ms
荧光检测限	以 Eu(TTA)3phen 为检测对象，检测限 < 0.185mg/L；信号值小于 1.5%
精密度	荧光光强变异系数 CV<3.4%；荧光寿命变异系数 CV<5.8%



PCB正面实物图



PCB反面实物图

### 三、技术成熟度

概念验证     原理样机     工程样机     中试     产业化

国家重大科学仪器设备专项（2012YQ3026102）：核酸扩增产物实时荧光快速检测关键技术及部件开发；

完成 TRFIA 分析仪的核心模块——TRFIA 测控模块的研究。

### 四、合作方式

联合研发     技术入股     转让     授权（许可）     面议

## 75. 基于脉搏波/视频脉搏波的人体连续血压检测

负责人：周秦武

所在学院：生命科学与技术学院

### 一、项目简介

传统的血压测量方法需要利用袖带或外加压力传感器加压，测量装置复杂，在便携性、舒适性、实用性等方面在很大程度上已经不能够满足人们的需求，并且现有的血压测量方法大多是间断式的血压测量，不能够获得连续的血压波形，使得血压变异性这类有用信息无法得到有效利用。在脉搏波信号的基础上实现连续的血压估计，一方面只需测量脉搏波信号，无需心电等其它生理信号，有助于便携式连续血压测量的实现；另一方面，研究中从时域和频域提取出多种脉搏波特征参数，使最终估计的血压在稳定性和精度方面满足相应的标准。

### 二、性能优势

#### 1、脉搏波测血压

测量准确度可达国际标准，平均误差不超过 $\pm 5\text{mmHg}$ 。

#### 2、基于视频的非接触式连续无创血压测量方法

通过手机拍摄视频，处理视频信号的能力，对脉搏波进行收集及分析，以达到非接触式连续检测血压的目的。

### 三、技术成熟度

概念验证    原理样机    工程样机    中试    产业化

现今我们的课题已经实现了：

(1) 建立拥有 78 个特征的脉搏波特征参数库；

(2) 基于重症医学数据库的单人脉搏波-血压多种神经网络预测模型的出现，并进行了初步的特征筛选和模型优化，血压预测结果精度均满足美国医疗器械促进协会标准；

(3) 利用独立成分分析和平面正交到皮肤算法成功从人脸面部视频中提取较为准确的脉搏波波形。目前正在致力于将两块研究进行结合，通过采集来自课题组召集志愿者的大量实验数据，进行进一步验证和优化。

#### 四、合作方式

联合研发    技术入股    转让    授权（许可）    面议

## 76. 可穿戴生物医疗系统

负责人：董力

所在学院：微电子学院

### 一、项目简介

随着物联网、人工智能、大数据的广泛应用及柔性电子技术的进步，可穿戴生物医疗得到了快速的发展。同时，人们对于健康的需求也日益增加。如何实现对个人生理健康的实时监测，变得尤为重要。团队通过研发，已取得一定基础：

#### 1. 柔性可穿戴心电 ECG 信号实时检测系统

- (1) 设计了基于有机聚合物材料的柔性心电电极；
- (2) 基于 CMOS 工艺的低噪声、低功耗模拟前端电路芯片；
- (3) 基于小波阈值算法及支持向量机 (SVM) 的信号处理及特征训练模块；
- (4) 基于 STM32 处理芯片的传感器系统设计；
- (5) 基于柔性印刷电路板 (PCB) 的系统实现。

#### 2. 可穿戴多生理信号实时检测系统

(1) 搭建并验证了人体体温、血氧、心率、呼吸、血压等多生理信号模块电路；

(2) 血压测量有基于袖套充气阻断动脉血流的示波法和基于光电二极管的光电容积脉搏波描记法 (PPG) 两种实现方式。

### 二、产品性能优势

- (1) 通过低功耗、高精度的电路设计，满足不同信号的测量需求。
- (2) 运用机器学习等算法，获取各个生理信号特征，预测人体健康及疾病状况。
- (3) 通过无线传输技术，与外部设备通讯，实现远程监控。
- (4) 基于柔性电子技术，使整个系统集成于衣物、腕带当中，实现长期舒适的穿戴需求。

### 三、技术成熟度

●概念验证    ⚙原理样机（小试）    ●工程样机    ●中试    ●产业化

#### 四、合作方式

●联合研发    ●技术入股    ●转让    ●授权（许可）    ⚙面议



## 77. 可穿戴智能睡眠健康管理

团队负责人：闫相国

所在学院：生命科学与技术学院

### 一、项目简介

睡眠呼吸暂停综合征（OSAHS）是一种典型的睡眠障碍，具有发病率高、知晓率低的特点。目前临床睡眠监测和睡眠呼吸暂停综合征诊断的金标准是PSG（多导睡眠图监测仪），但价格昂贵，患者睡眠时需要佩戴大量传感器，操作专业要求度高，需要搭建专业的睡眠室环境以及专业的医师对结果进行判读等，严重限制其普及推广、以及在睡眠领域开展海量数据规模的新应用。

本项目以微型可穿戴测量头贴为基础，应用近红外光谱测量、边缘计算与云计算、大数据与人工智能等技术手段，实现自然环境下的睡眠评价、睡眠呼吸暂停检测、生命安全监控等智能睡眠健康管理。

### 二、产品性能优势

该项目包括长时间多模信号连续采集、干扰抑制与信号增强、基于 AI 的睡眠自动分期、睡眠呼吸暂停自动分析与脑损伤评价等关键技术。

#### 1. 长时间多模信号连续采集：

实现 100mWH 电源供电的 10 小时连续数据采集，采集参数包括脉率、呼吸率、脉搏血氧、脑血氧等生理信息，以及头部运动及体位变化等体动信息，测量装置重量小于 25g。

#### 2. 干扰抑制与信号增强：

有效剔除长时间测量过程中多种因素干扰对测量信号的影响，精确提取睡眠过程中深部脑功能信息。

#### 3. 基于 AI 的睡眠自动分期：

利用 Tensorflow 开源机器学习平台，针对健康人群和睡眠障碍患者人群，分别构建用于边缘计算和云计算的睡眠自动分期模型，研究适合超大规模数据的分布式模型训练技术。

#### 4. 睡眠呼吸暂停自动分析与脑损伤评价：

综合利用测量过程中采集的多模信号，实现睡眠呼吸暂停自动分析；通过计算脉搏血氧饱和度与脑深层局部血氧饱和度相关性，客观评价睡眠呼吸暂停引起的脑损伤程度和睡眠呼吸暂停治疗效果。

### 三、 市场前景及应用

对于睡眠产业而言，智能化的睡眠监测定会成为睡眠产业的核心入口。将睡眠监测数据，应用于医疗、睡眠改善、健康评估等多方面。

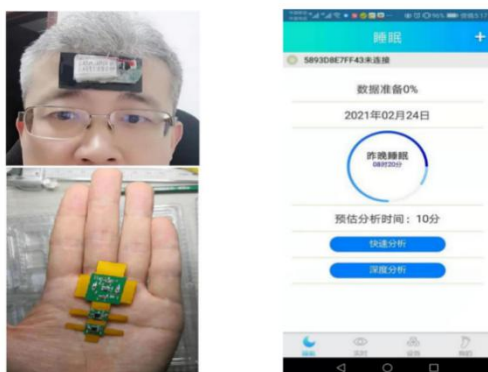
### 四、 技术成熟度

●概念验证    ⚙原理样机    □工程样机    ●中试    ●产业化

### 五、 合作方式

●联合研发    ●技术入股    □转让    ●授权（许可）    ⚙面议

附图



睡眠智能产业链



## 503 生物技术

### 78. 富硒酵母及其富硒食品饮料

负责人：杨水云

所在学院：生命科学与技术学院

#### 一、项目简介

硒是维持人和动物生命活动和正常生理功能所必需的微量元素之一，具有抗癌，保护心肌等复杂的生理功能。缺硒时，机体免疫功能降低，易发生各种缺硒疾病。已知有 40 余种疾病与缺硒有关，常见的如克山病、大骨节病、高血压、缺血性心脏病、肝硬化、胰腺炎、纤维瘤、癌症、肌瘤、糖尿病、白内障等。由于抗肿瘤效果显著，被誉为“抗癌之王”。

我国 72% 面积是缺硒地区，人体普遍缺硒。目前医疗用的硒补充剂是亚硒酸盐，但亚硒酸盐不能通过饮食补硒，过量摄入会中毒。硒在人体和酵母细胞内的存在方式是有机硒，不会导致中毒。本项目提供硒酵母的生产和相关硒酵母食品的制造技术。富硒酵母是有机硒最好的补充剂之一，可以直接作为保健品，也可以作为饲料或食品添加剂。由于自然界生物富硒能力有限，现有富硒酵母生产成本较高。本技术筛选到一株高耐硒酵母，同时构建了一株人工酵母，均具有更强有机硒转化能力，酵母总硒含量均优于国标。

#### 二、产品性能优势

1. 天然酵母富硒量：700  $\mu\text{g/g}$
2. 人工酵母富硒量：1000-1200  $\mu\text{g/g}$

#### 三、市场前景及应用

国家食品安全检测新标准（2013 年 6 月 1 日实施）中，将原来作为重金属控制的硒元素检测取消了，专家解读此举是因为我国大部分地区是缺硒地区或者低硒地区，人们身体内是缺硒的。因此安全富硒食品的大面积上市只是时间问题。

随着人们保健意识的加强，富硒食品将会成为家喻户晓的新概念。目前尚未见有类似产品上市。

创新：1) 将无机硒元素通过我们的专利酵母转化为对人体安全的有机硒形式，可以实现安全的食品补硒；2) 通过特殊的培养方法，大大提高了酵母细胞内的有机硒含量。3) 可以添加于固体食品和饮料，开发大量富硒产品。

#### 四、技术成熟度

概念验证    原理样机    工程样机    中试    产业化

目前酵母粉制作已达到工艺阶段，饮料添加实验正在小试。

#### 五、合作方式

联合研发    技术入股    转让    授权（许可）    面议

合作条件：企业必须具有或自行建设发酵厂房。

## 79. 解淀粉芽孢杆菌开发应用

负责人：韩蓓

所在学院：医学院

### 一、项目简介

解淀粉芽孢杆菌 *Bacillus amyloliquesfaciens* C-1, 本实验是自行分离的专利菌株。该菌株高产  $\alpha$ -淀粉酶、蛋白酶、胞外多糖、脂肽、抑菌蛋白等活性物质, 是一株高活力的益生菌, 适用于工业化生产, 开发应用潜在价值大。其全基因组序列测序拼接注释完成。

### 二、C-1 的发酵及代谢产物功能研究

#### 1. 预防和治疗新生犊牛腹泻

初生犊牛腹泻率高达 40%, 且断乳后一个月内易罹患肺部感染及严重的腹泻。72h 全发酵培养物对出生 24h 的犊牛连续预防性干预 2 周, 可降低 80% 的腹泻发生率。断乳前易发生腹泻的犊牛灌胃 1 次该菌发酵物, 12-24h 即可无血痢、有效缓解腹泻症状。

#### 2. 调节免疫力、恢复菌群发育、促进僵牛生长

犊牛腹泻常规治疗的抗生素使用, 易发生细菌耐药性, 造成抗生素的体内蓄积, 产生潜在的食品安全隐患, 同时出现了一定比例的“僵牛(生长迟缓牛)”。在陕西某大型牧业公司的繁育基地选择自然产生的僵牛进行干预实验, 该菌发酵物连续干预 30 天可以有效的促进僵牛的生长(3 月龄以内僵牛体重增加率高达 37%; 3 月龄以上的僵牛饲料转化率约为 2.5, 图 1); 激活 1-2 月龄僵牛血清免疫因子; 有效提高机体蛋白质合成率、抗氧化能力, 并恢复肝功能; 且可有效调节肠道菌群的丰度和种类趋于正常。



图 1 某牛场进行的干预实验（左图为干预前的僵牛，右图为正常牛）

表 1 C-1 发酵液干预生长迟缓动物的单只个体最大增重

月龄	干预前体重 (kg)	干预后体重 (kg)	体重增加率 (%)
2 月 5 天	44	67	52.3
3 月 7 天	94	135	43.6
3 月 17 天	78	107	37.2
5 月 8 天	59	86	45.8

僵牛选择标准：体重低于同年龄健康牛的 15%以上。

健康对照牛体重：1 月龄 50±5kg  
 2 月龄 75±8kg  
 3 月龄 100±10kg  
 4 月龄 126±15kg  
 5 月龄 153±17kg  
 6 月龄 180±20kg

### 3. 对蚊幼的毒杀作用

对淡色库蚊蚊幼（2-3 龄）的生物测定结果显示（图 2），全发酵液 48h 的 LC50 为 1.4ml/100ml,粗提脂肽 48h 的 LC50 为 1.3mg/100ml、LC90 为 2.4mg/100ml。

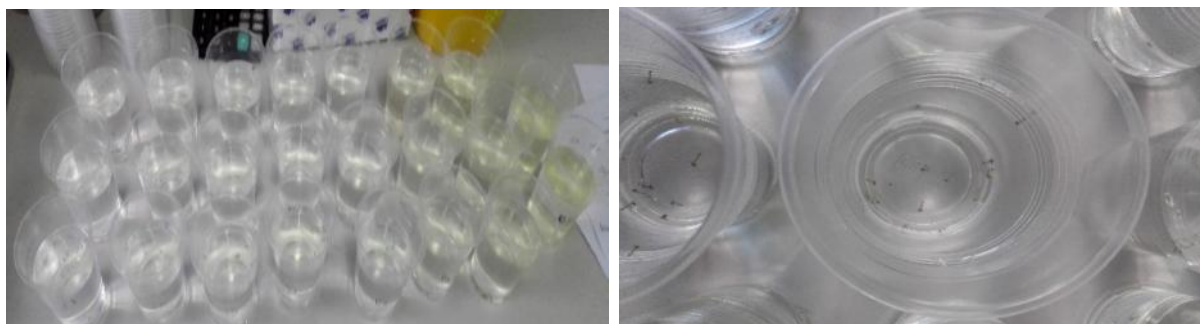


图 2 C-1 发酵液及粗提脂肽对淡色库蚊蚊幼（2-3 龄）的生物测定

#### 4. 富含蛋白/脂肪的废水的净化处理

将 C-1 以常规转接量接种至屠宰车间的废水后通气培养，其生长迅速，48h 后废水臭味消失、澄清（图 3），将悬液涂片显微镜观察，视野中均匀分布 C-1 的营养体细胞。



图 3 C-1 在屠宰车间的废水中的培养。左右两个矿泉水瓶为不同环节的废水，1、2 号三角瓶分别是接种 C-1 培养 48h 后的废水。

### 三、市场前景及应用

#### 1. 胞外多糖的抑制肿瘤作用

分离提纯胞外多糖，该多糖具有显著的体外、体内抗氧化活性及抑制肿瘤细胞增殖的活性，细菌多糖在治疗和/或抑制肿瘤或在肿瘤辅助诊断、预后中应用，解淀粉芽孢杆菌的基因重组或组合物及其抑制真菌、细菌、抗氧化作用等生物活性及其应用上，鲜有报道，该研究为探寻抗肿瘤药物提供新思路及新研究领域。

#### 2. 胞外脂肽的抑菌作用

分离提纯胞外脂肽，其具有显著的抑菌（严格厌氧的抗生素相关腹泻致病菌艰难梭菌、金黄色葡萄球菌致病株、铅黄粪肠球菌致病株等）功能。相关抑菌机制正在动物模型及细胞水平进行研究中。该抗菌脂肽作为生物型抑菌剂，可用作兽药注射剂、免疫佐剂等生物制品、以及果蔬、食品、饲料等的天然添加剂、化妆品添加剂、保健食品原料等，具有良好的应用前景，并且适用于工业化生产，开发应用潜在价值大。

#### 四、技术成熟度

●概念验证    ⚙原理样机（小试）    ●工程样机    ●中试    ●产业化

相关专利：

- 一种解淀粉芽孢杆菌胞外抗菌脂肽的提取方法及应用. 专利号：  
ZL201410260574. 2。
- 一株解淀粉芽孢杆菌菌株的胞外多糖代谢产物提取及应用. 专利号：  
ZL201210268667. 0。
- 一种产胞外多糖的菠萝泛菌及其多糖的提取和应用. 专利号：  
ZL201210235751. 2。
- 一种球形芽孢杆菌胞外晶体蛋白制备方法及其应用. 专利号：ZL  
201210312288. 7。

#### 五、合作方式

⚙联合研发    ●技术入股    ⚙转让    ●授权（许可）    ⚙面议

另外，本实验室还有多株自主知识产权的益生菌菌株：丁酸梭菌、干酪乳杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌、耐久肠球菌等，有待开发。