

BioCLIA纳博克™

——纳米磁微粒全自动化学发光
自身抗体检测平台



产品手册

苏州浩欧博生物医药有限公司

(内部资料, 请勿直呈客户)

目录

一、化学发光免疫分析技术	3
1.原理和类型.....	3
2.方法学优越性.....	7
二、纳米磁微粒全自动化学发光自身抗体检测平台	8
1.研发背景及拟解决的实际问题	8
2.检测原理	9
3.仪器设备	10
4.试剂菜单及检测项目	12
5.检测步骤和注意事项	16
6.纳博克平台的优势.....	18
三、纳博克市场定位及竞品对比.....	19
1.自身抗体检测市场概况	19
2.客户定位	19
3.主要竞品对比.....	22
四、相关发表论文.....	23
五. 苏州浩欧博生物医药有限公司简介.....	26
六. 常见问题解答.....	27

一、化学发光免疫分析技术

1. 原理和类型

1.1 技术简介

化学发光免疫分析技术 (Chemiluminescence Immunoassay, CLIA), 是将具有高灵敏度的化学发光测定技术与高特异性的抗原抗体免疫反应相结合, 用于各种抗原、半抗原、抗体、激素、酶、脂肪酸、维生素和药物等的检测分析技术。该技术是继放射免疫分析、酶联免疫分析、荧光免疫分析和时间分辨荧光免疫分析之后发展起来的一项最新免疫测定技术。

化学发光免疫分析技术完美整合了化学发光系统和抗原抗体反应系统, 其原理是利用化学反应释放的自由能激发中间体 (常用碱性磷酸酶-金刚烷胺), 使其从激发态回到基态, 当中间体从激发态回到基态时会释放等能级的光子, 对光子进行测定而进行定量分析。该技术具有荧光的特异性, 同时不需要激发光, 避免了免疫荧光分析中激发光杂散光的影响, 同时具有良好的敏感度, 并且不像放射免疫分析那样存在强烈的放射性物质污染的危害, 是一种非常优秀的定量免疫分析技术。

Halman 在 1977 年基于放射免疫分析的基本原理, 将酶的化学发光与免疫反应结合起来, 建立了化学发光免疫分析方法。发展至今已经成为一种成熟的、先进的超微量活性物质检测技术, 应用范围广泛, 近 10 年发展迅猛, 是目前发展和推广应用最快的免疫分析方法, 也是目前最先进的标记免疫测定技术, 灵敏度和精确度比酶免法、荧光法高几个数量级, 可以完全替代放射免疫分析、彻底淘汰酶联免疫分析。该方法学的特点是灵敏度更高、特异性更强、试剂价格低廉、试剂更稳定且有效期更长、方法稳定快速、检测范围更宽、操作简单且自动化程度高。高灵敏度的化学发光检测技术已经被广大研究人员所认可, 并正逐渐替代传统的生物免疫检测技术。

1.2 分析原理

化学发光免疫分析包含两个部分, 即免疫反应系统和化学发光分析系统。免疫反应系统是将标记物质标记在抗原或抗体上, 或酶作用于发光底物, 经过特异性免疫反应后, 形成抗原二抗体复合物, 再对标记物进行检测。化学发光分析系统是利用化学发光物质经催化剂的催化和氧化剂的氧化, 形成一个激发态的中间体, 当这种激发态中间体回到稳定的基态时, 同时发射出光子 (hM), 利用发光信号测量仪器测量光量子产额。

1.3 分析类型

根据标记物的不同分为三大类: (1) 直接化学发光免疫分析法; (2) 化学发光酶免疫分析 (3) 其他发光免疫分析 (如电化学发光法)。

1.3.1 直接化学发光免疫分析法

常用于标记的化学发光物质有吖啶酯类化合物 (Acridinium Ester, AE) 是有效的发光标记物, 其通过启动发光试剂作用而发光, 强烈的直接发光在一秒钟内完成, 为快速的闪烁发光。吖啶酯直接标记抗体 (抗原), 与待测标本中相应的抗原 (抗体) 发生免疫反应后, 形成固相包被抗体-待测抗原-吖啶酯标记抗体复合物, 加入氧化剂和氢氧化钠形成碱性环境, 吖啶酯在不需要催化剂的情况下分解、发光。

由集光器和光电倍增管接收、记录单位时间内所产生的光子能, 这部分光的积分与待测抗原的量成正比, 可从标准曲线上计算出待测抗原的含量。

1.3.2 酶促化学发光免疫分析

酶促化学发光免疫分析 (Chemiluminescence Enzyme Immunoassay, CLEIA) 是用参与催化某一化学发光反应的酶, 如辣根过氧化物酶 (HRP) 或碱性磷酸酶 (ALP) 来标记抗原或抗体, 在与待测标本中相应的抗原 (抗体) 发生免疫反应后, 形成固相包被抗体-待测抗原-酶标记抗体复合物, 经洗涤后, 加入底物 (发光剂), 酶催化和分解底物发光, 由光量子阅读系统接收, 光电倍增管将光信号转变为电信号并加以放大, 再把它们传送至计算机数据处理系统, 计算出测定物的浓度。

1.3.2.1 辣根过氧化物酶标记的化学发光免疫分析

该分析系统采用辣根过氧化物酶 (HRP) 标记抗体 (或抗原), 在与反应体系中的待测标本和固相载体发生免疫反应后, 形成固相包被抗体-待测抗原-酶 (HRP) 标记抗体复合物, 这时加入鲁米诺发光剂、H₂O₂ 和化学发光增强剂使产生化学发光, 如图 1。

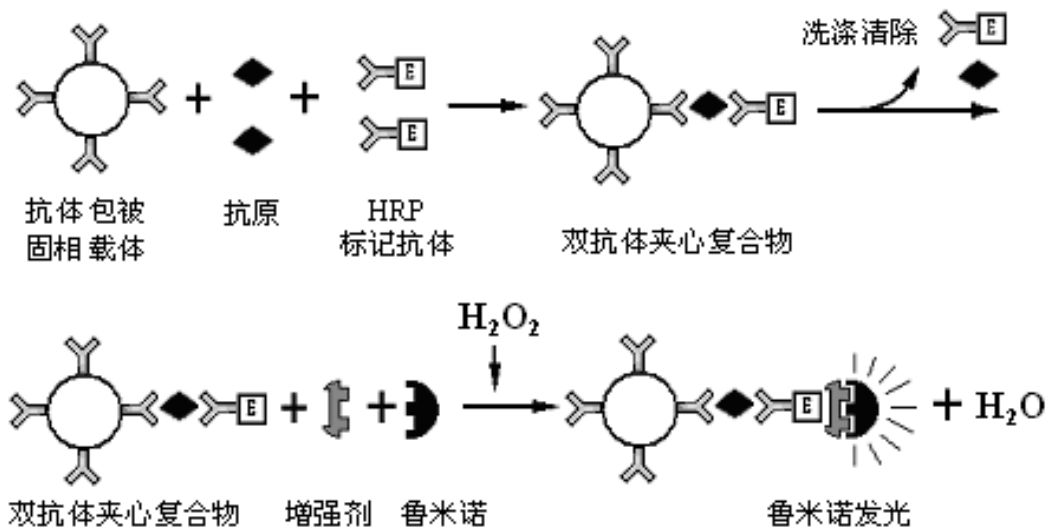


图 1: 辣根过氧化物酶标记的化学发光免疫分析

1.3.2.2 碱性磷酸酶标记的化学发光免疫分析

该分析系统以碱性磷酸酶标记抗体 (或抗原), 在与反应体系中的待测标本和固相载体发

生免疫反应后，形成固相包被抗体-待测抗原-酶标记抗体复合物，这时加入 AMPPD 发光剂，碱性磷酸酶使 AMPPD 脱去磷酸根基团而发光，如图 2。

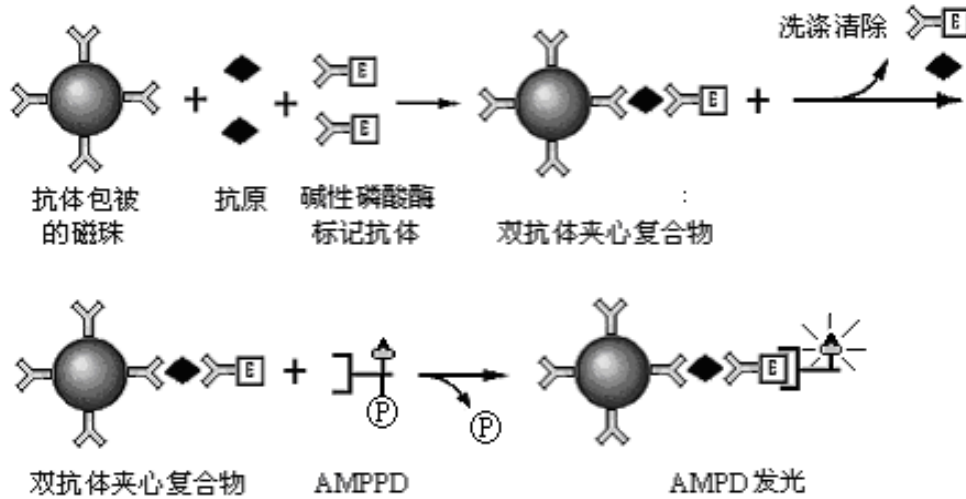


图 2：碱性磷酸酶标记的化学发光免疫分析

由 HOB 公司独立自主研发并完全掌握核心技术的化学发光自身抗体检测平台属于碱性磷酸酶标记的酶促化学发光技术，它是建立在传统的酶免疫分析的基础上，使用更加精细的纳米级别磁微粒（直径仅 $1\ \mu\text{m}$ ）代替微孔板实现抗原包被并建立三维空间反应体系，化学发光底物代替显色底物，使用光子计数器检测发光信号，信号与待测物浓度呈正比或反比关系。该反应平台在原有酶促化学发光技术的基础上，通过纳米级别磁微粒作为抗原包被载体以及生物素-亲和素强化抗原包被等专利技术，实现了一次化学发光检测技术的升级和完善，进一步提高了酶促化学发光技术的敏感度、特异性及检测线性范围等参数。

1.3.2.3 其他化学发光免疫分析（如电化学发光法）

电化学发光免疫分析（Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA）是以电化学发光剂三联吡啶钌标记抗体(抗原)，以三丙胺(TPA)为电子供体，在电场中因电子转移而发生特异性化学发光反应，它包括电化学和化学发光两个过程。

具体原理为磁性微粒为固相载体包被抗体(抗原)，用三联吡啶钌标记抗体(抗原)，待测标本与相应的抗原（抗体）发生免疫反应，形成磁性微粒包被抗体-待测抗原-三联吡啶钌标记抗体复合物，将复合物吸入流动室，引入 TPA 缓冲液。磁性微粒流经电极表面时，被电极下面的电磁铁吸引住，而未结合的标记抗体和标本被缓冲液冲走。电极加压，启动电化学发光反应，使三联吡啶钌和 TPA 在电极表面进行电子转移，产生电化学发光，光的强度与待测抗原的浓度成正比。

1.3.2.4 不同化学发光体系对比表

		不同化学发光体系对比表				
发光类型		直接发光		酶促发光		电发光
发光原理		直接化学发光剂在发光免疫分析过程中不需酶的催化作用，直接参与发光反应，它们在化学结构上有产生发光的特有基团，可直接标记抗原或抗体。		采用辣根过氧化物酶（HRP）标记抗体（或抗原），待测标本和固相载体发生免疫反应，形成固相包被抗体-待测抗原-酶（HRP）标记抗体复合物，加入鲁米诺发光剂、双氧水和化学发光增强剂使产生化学发光。	以碱性磷酸酶 标记抗体（或抗原），待测标本和固相载体发生免疫反应后，形成固相包被抗体-待测抗原-酶标记抗体复合物，加入 AMPPD 发光剂，碱性磷酸酶使 AMPPD 脱去磷酸根基团而发光。	磁性微粒为固相载体包被抗体（抗原），用三联吡啶钡标记抗体（抗原），待测标本与相应的抗原（抗体）发生免疫反应，形成磁性微粒包被抗体-待测抗原-三联吡啶钡标记抗体复合物，将复合物吸入流动室，引入 TPA 缓冲液。磁性微粒流经电极表面时，被电极下面的电磁铁吸引住，而未结合的标记抗体和标本被缓冲液冲走。电极加压，启动电化学发光反应，使三联吡啶钡和 TPA 在电极表面进行电子转移，产生电化学发光，光的强度与待测抗原的浓度成正比。
发光物质		吖啶脂	异鲁米诺衍生物	辣根过氧化物酶+鲁米诺衍生物	碱性磷酸酶+金刚烷胺（AMPPD）	三联吡啶钡+TPA
发光波长		470nm	425nm	425nm	470nm	620nm
优点		灵敏度高，且不受级发光散射或电位差异影响			2-30min 持续稳定发光，允许多次读数，增强结果稳定性和可靠性 化学发光高敏感度和免疫反应的高特异性完美结合	
局限性		1、发光迅速，影响光值读数 2、在碱性环境中发生水解而降低稳定性 3、反应体系受温度影响明显	鲁米诺衍生物和双氧水在无 HRP 酶的催化下也自然发光，可导致空白干扰	鲁米诺和双氧水在无 HRP 酶的催化下也自然发光，可导致空白干扰	可能存在生物酶干扰	1、电极容易污染而影响检测结果 2、电极成本和维护昂贵
代表机型及配套试剂	进口品牌	雅培 Architect 系列	索林 Liaison XL		贝克曼 UniCel DXI800 & Access 系列 西门子 DPC Immulite 系列	罗氏 cobas 系列
	国产品牌		威高/新产业 MagLumi 系列	安图 AutoLumo A2000	迈瑞 CL2000i	

2. 方法学优越性

2.1 灵敏度高

该特点是CLIA检测优越性的关键，其灵敏度可达 10^{-16} mol/L，超过了放射免疫分析，位于目前标记免疫分析之首。如化学发光底物[如碱性磷酸酶/1,2-二氧环乙烷金刚烷衍生物（AMPPD）]可检测出的碱性磷酸酶的浓度比呈色底物要灵敏 5×10^5 倍。

2.2 线性动力学范围更宽

发光强度在 4-6 个量级之间与测定物质浓度间呈线性关系。这与显色的酶免疫分析吸光度(OD值)为 2.0 的范围相比，优势明显。放射免疫分析因放射性同位素量的限制，也不能达到如此高的量级。

2.3 光信号持续时间长

辉光型的 CLIA 产生的光信号持续时间可达数小时甚至一天。此特点简化了试验操作及测量。

2.4 分析方法简便快速

绝大多数分析仅需加入一种试剂（或复合试剂）的一步模式。部分检测项目则需要两步法的模式完成检测，但即使是两步法的检测，其反应速度也要高于传统的 ELISA 方法。

2.5 灵活度更高

所有项目均可以结合临床需求实现灵活组合。与传统的免疫学方法相比较，完全消除批处理的局限性，实现样本的随机上样或急诊优先等功能。

2.6 自动化仪器结构稳定

样品直接自己发光，不需任何光源照射，既简化了仪器设备，更免除了各种可能因素（光源稳定性、光散射、光波选择器等）给分析带来的误差，使分析结果灵敏、稳定、可靠及误差小，又使仪器构造简便经济（尤其是辉光型）。

2.7 安全性好

CLIA 免除了使用放射性物质可能带来的危害及放射性废物的处理。到目前为止，还未发现 CLIA 的危害性。

2.8 配套试剂更稳定

由于检测试剂无放射性同位素物理半衰期的限制，故使用期及保存期长。所有试剂均可实现在机实时稳定性。

二、纳米磁微粒全自动化学发光自身抗体检测平台

1. 研发背景及拟解决的实际问题

尽管化学发光免疫检测技术在临床免疫诊断领域已经获得了广泛的应用，包括肿瘤标记物、性激素、骨代谢、传染病以及甲状腺功能等。但在自身抗体检测领域，该技术平台属于空白。目前，国内大部分临床实验室在开展自身抗体检测时，仍然采用间接免疫荧光法、免疫印迹法和 ELISA 等传统免疫学方法。上述方法在特异性、敏感度和样本检测通量方面都具有局限性。这些局限性也导致临床实验室面临一系列的现实问题，最集中体现的问题包括：

- ◇ 手工操作为主，自动化程度低
- ◇ 传统定性检测，无法监测病情
- ◇ 质量控制不严，缺乏行业标准
- ◇ 检测项目固化，造成过度医疗
- ◇ 样本批次处理，降低工作效率
- ◇ 长期依赖进口，缺乏技术创新
- ◇ 检测方法落后，制约学术发展

上述自身抗体检测存在的问题和弊端显而易见，而检测技术的更新换代是解决上述问题的唯一途径和方式，同时也是整个行业发展的必然。

科技部 2010 年 10 月发布的《国家 863 计划生物和医药技术领域体外诊断技术产品开发重大项目申请指南》，以及 2011 年 11 月发布的《“十二五”生物技术发展规划》都提出，要在一体化化学发光免疫诊断系统等高端产品方面实现重点突破，提高体外诊断产品在高端市场的国产化率。政府产业政策的扶持将为国产化学发光系统的发展带来良好的外部环境。

国家 863 计划重大项目（以下简称 863 项目）——“基于免疫学方法的自动化专用检测分析仪器研制”（项目编号为 2011AA02A104），由北京航空航天大学生物与医学工程学院和苏州浩欧博生物医药有限公司通过“产学研”相结合的方式共同承担。该项目的实施与国务院和科技部所制定和颁布的《促进生物产业加快发展的若干政策》和《“十二五”生物技术发展规划》等国家发展战略高度吻合，并最终实现“在特定领域中，填补国内多项空白，打破高端市场长期被外国产品垄断的局面，加快实现国产替代进口并走向国际市场，大幅度提升我国体外诊断产业的市场竞争力，降低医疗成本”的国家重大发展战略意义。

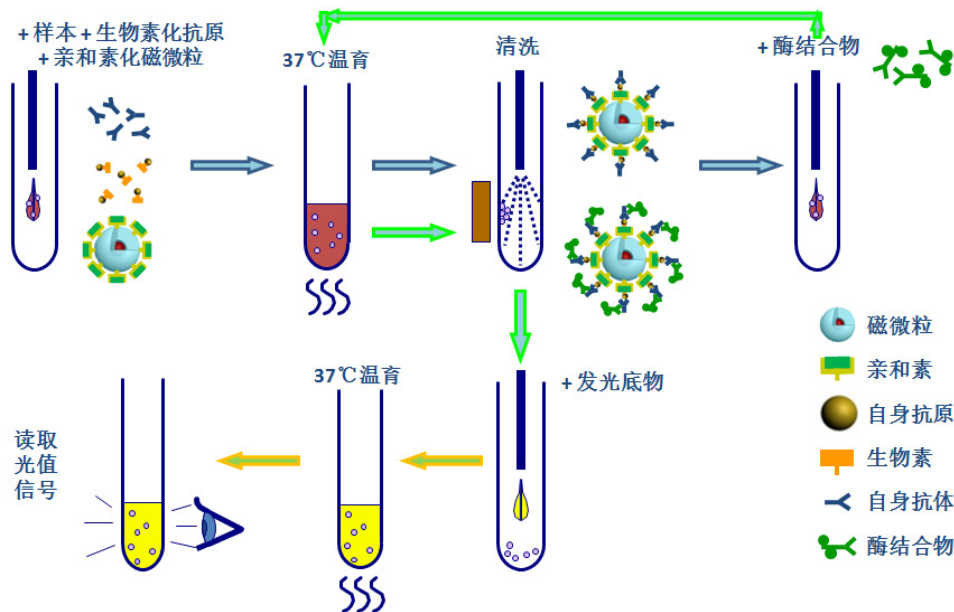
江苏省重大科技成果转化项目（以下简称省重大）——“纳米磁微粒化学发光诊断试剂研发及产业化”（项目编号：BA2013038），是在江苏省科技厅及苏州工业园区科技局的大力支持下，由苏

州浩欧博生物医药有限公司独自承担。该项目的成功实施将加速国内自身免疫疾病实验室诊断技术的更新换代，全面赶超国外进口企业的技术，更重要的是成本比进口试剂降低一半以上，并最终打破国内自身抗体实验室诊断试剂市场主要由进口产品占领的局面，降低就医成本，提高临床诊疗水平，创造巨大的社会和经济效益。

HOB 第四代纳米磁微粒全自动化学发光自身抗体检测平台正是在这样的时代背景下应运而生。在国家 863 及江苏省重大产业专项基金的支持下，HOB 公司通过 3 年持续的研发投入，目前已经完成了纳米磁微粒全自动化学发光自身抗体检测平台的研发工作，并正式推出上述全新的第四代检测技术平台。该平台的推出，将彻底解决上述自身抗体所存在的现实问题，并使得自身抗体检测技术进入一个全新的时代和高度。

2. 检测原理

酶促化学发光反应原理



采用磁微粒化学发光免疫分析法，利用间接法原理，通过免疫分析两步法实现对样本的检测。将生物素标记的抗原分别与待测样本中特异性 IgG 抗体（也包括 IgA 和 IgM）及包被有链霉亲和素（SA）的磁微粒混合；经洗涤后加入酶标记抗人 IgG 二抗，形成固相抗原-抗体-酶标二抗复合物，通过洗涤，未被结合的酶标抗体以及其它物质被去除。加入发光底物，酶标抗体上的酶催化发光底物发射光子。使用仪器测量这些光子，光子的数量与样本中特异性的抗体的含量成正比。

3. 仪器设备

3.1 主要技术参数:

3.1.1 经典和稳定的碱性磷酸酶酶促化学反应平台，确保光信号持续和稳定；



3.1.2 测试速度为 120 T/小时（特指一步法检测）；

3.1.3 24 小时持续运行，无人值守，任意样本，任意时间；

3.1.4 可提供 24 个试剂位，60 个样本位，并实现随机上样和急诊插入功能；

3.1.5 加样针内外壁彻底清洗，杜绝交叉污染现象；

3.1.6 自动进杯专利技术，有效防止卡杯问题；

3.1.7 射频识别技术，所有试剂组分自动识别；

3.1.8 与医院 LIS 系统完美实现双向互联；

3.1.9 六点形成的精准主曲线，两点实现定标及修正；

3.1.10 自身抗体检测菜单全球最全；

3.2 仪器设备主要功能区及特点介绍



■ 高效反应杯加载系统

- ◇ 反应杯自动加载
- ◇ 单次反应杯加载超过 500 个
- ◇ 防卡杯专利设计

■ 智能化机械臂

- ◇ 快速准确抓取反应杯
- ◇ 智能防卡杯系统

■ 高度整合的反应区设计

- ◇ 加样、孵育、清洗、检测同时进行
- ◇ 第一份结果时间：18 分钟(特指一步法)
- ◇ 可多项联检，灵活组合
- ◇ 频射自动智能识别试剂类别
- ◇ 纳米磁微粒混悬液自动混匀
- ◇ 智能化设计试剂区冷藏功能

■ 精密的加样系统

- ◇ 特质探针，有效防止交叉污染
- ◇ 具备试剂耗存量智能检测系统
- ◇ 具备智能样本凝块探测功能
- ◇ 具备智能液面探测功能

■ 自动化随机上样系统

- ◇ 一次高达 60 个样本
- ◇ 急诊样本优先检测
- ◇ 样本处理能力 120 测试/小时(特指一步法)
- ◇ 样本条形码智能化识别

■ 真正无人值守

- ◇ 废弃物过载报警提示
- ◇ 试剂不足报警提示
- ◇ 消耗品不足报警提示
- ◇ 样本稀释比例可任意设定
- ◇ 自动稀释高浓度样本

■ 智能化软件系统

- ◇ 用户友好界面
- ◇ 多种数据处理方式
- ◇ 全菜单灵活选择
- ◇ 准确可靠的拟合曲线
- ◇ 编辑、存储、查询、打印功能
- ◇ 患者信息全面管理
- ◇ 支持 LIS 系统交互连接

4. 试剂菜单及检测项目

商品编码	商品名称	简称	规格/单位
磁微粒及酶结合物			
MY00001	磁微粒及酶结合物 1G (磁微粒化学发光法)	CLIA-M+R2	100T
自身抗体谱检测试剂盒			
抗核抗体 15 项			
MY00003	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-dsDNA	100 人份/盒
MY00004	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-His	100 人份/盒
MY00005	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-Jo-1	100 人份/盒
MY00006	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-Nuc	100 人份/盒
MY00007	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-P0	100 人份/盒
MY00008	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-PM-Sc1	100 人份/盒
MY00009	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-nRNP	100 人份/盒
MY00010	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-Sm	100 人份/盒
MY00011	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-Sc1-70	100 人份/盒
MY00012	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-SSB	100 人份/盒
MY00013	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-SSA	100 人份/盒
MY00014	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-AMA-M2	100 人份/盒
MY00015	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-CENP-B	100 人份/盒
MY00020	自身抗体谱 5 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-PCNA	100 人份/盒
MY00021	自身抗体谱 5 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-Ro52	100 人份/盒
抗中性粒细胞胞浆抗体 3 项			
MY00002	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-PR3	100 人份/盒
MY00018	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-MPO	100 人份/盒
MY00019	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-GBM	100 人份/盒
自身免疫性肝病相关抗体 5 项			
MY00016	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-LKM-1	100 人份/盒
MY00017	自身抗体谱 18 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-SLA/LP	100 人份/盒
MY00022	自身抗体谱 5 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-LC-1	100 人份/盒
MY00023	自身抗体谱 5 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-gp210	100 人份/盒
MY00024	自身抗体谱 5 项检测试剂盒 (磁微粒化学发光法)	CLIA-sp100	100 人份/盒
自身抗体谱质控品			
MY00025	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-PR3	1ml/支
MY00026	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-dsDNA	1ml/支
MY00027	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-His	1ml/支
MY00028	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-Jo-1	1ml/支
MY00029	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-Nuc	1ml/支
MY00030	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-P0	1ml/支
MY00031	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-PM-Sc1	1ml/支

MY00032	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-Nrnp	1ml/支
MY00033	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-Sm	1ml/支
MY00034	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-Sc1-70	1ml/支
MY00035	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-SSB	1ml/支
MY00036	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-SSA	1ml/支
MY00037	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-AMA-M2	1ml/支
MY00038	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-CENP-B	1ml/支
MY00039	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-LKM-1	1ml/支
MY00040	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-SLA/LP	1ml/支
MY00041	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-MPO	1ml/支
MY00042	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-GBM	1ml/支
MY00043	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-PCNA	1ml/支
MY00044	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-Ro52	1ml/支
MY00045	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-LC-1	1ml/支
MY00046	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-gp210	1ml/支
MY00047	自身抗体谱 23 项质控品	质控品-CLIA-sp100	1ml/支
自身抗体谱校准品			
MY00048	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-PR3	1ml/支
MY00049	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-dsDNA	1ml/支
MY00050	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-His	1ml/支
MY00051	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-Jo-1	1ml/支
MY00052	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-Nuc	1ml/支
MY00053	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-P0	1ml/支
MY00054	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-PM-Sc1	1ml/支
MY00055	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-Nrnp	1ml/支
MY00056	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-Sm	1ml/支
MY00057	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-Sc1-70	1ml/支
MY00058	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-SSB	1ml/支
MY00059	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-SSA	1ml/支
MY00060	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-AMA-M2	1ml/支
MY00061	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-CENP-B	1ml/支
MY00062	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-LKM-1	1ml/支
MY00063	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-SLA/LP	1ml/支
MY00064	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-MPO	1ml/支
MY00065	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-GBM	1ml/支
MY00066	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-PCNA	1ml/支
MY00067	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-Ro52	1ml/支
MY00068	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-LC-1	1ml/支
MY00069	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-gp210	1ml/支
MY00070	自身抗体谱 23 项校准品	校准品-CLIA-sp100	1ml/支

4.1 抗核抗体检测项目及其临床价值

抗核抗体是对细胞核抗原具有不同特异性的自身抗体的总称。ANA 一般分为可提取性核抗原 (ENA) 抗体、不可提取性核抗原抗体和胞浆抗体。相关项有：dsDNA、His、Nuc、Scl-70、P0、PM-Scl、Jo-1、nRNP/Sm、Sm、SS-B/La、SS-A、PCNA、Ro-52、CENPB、AMA-M2。

检测项目	临床意义
抗核抗体	自身免疫病筛查
抗组蛋白抗体	多种 CTD 中均可出现，不具有疾病特异性。如果单独出现，而不伴有其他抗体，则可诊断为药物诱导红斑狼疮 (DIL)
抗双链 DNA 抗体	红斑狼疮 (SLE) 的特异性标志 (60-90%)，疾病活动度和狼疮肾炎的指标。
抗核小体抗体	SLE 的标志性抗体，可用于 SLE 的早期诊断，与狼疮肾炎相关。
抗 Sm 抗体	抗 Sm 抗体对 SLE 的诊断具有高度特异性。抗体发生率为 5-30%
抗 nRNP 抗体	是混合结缔组织病 (MCTD) 的标志抗体，阳性率为 95-100%，SLE 中也可出现阳性，但一般同时伴有 Sm 抗体阳性。
抗 SSA/Ro60 抗体	干燥综合征 (SS)，抗体阳性率为 40-95%；SLE 中抗体阳性率为 20-60%；新生儿红斑狼疮中抗体发生率 100%。
抗 SSA/Ro52 抗体	不具有疾病特异性，多种自身免疫疾病中均可发生。
抗 SSB 抗体	对诊断 SS 具有高度特异性，抗体发生率为 40-95%；SLE 中也可出现，抗体发生率为 10-20%。
抗 Scl-70 抗体	是系统性硬化病的血清特异性抗体，诊断系统性硬化症的特异性 100%，该抗体阳性与弥漫性皮肤改变、近端皮肤累及、肺间质纤维化、心脏受累、肾脏受累等密切相关，被视为预后不良的指标。
抗 PM-Scl 抗体	多肌炎/皮肌炎 (8%)，弥漫性 PSS (3%)
抗 CENP-B 抗体	是系统性硬化亚型-CREST 综合征的特异性抗体，阳性率可达 80-90%；还见于原发性胆汁性肝硬化 (PBC)，抗体发生率为 10-20%。
抗 Jo-1 抗体	见于多发性肌炎，阳性率为 25-35%；常见于合并性肺间质纤维化综合症。
抗 PCNA 抗体	SLE 标志性抗体 (2-10%)，临床症状相关性不清，可能与 SLE 弥漫性肾小球肾炎相关
抗核糖体蛋白抗体	SLE 的标志性抗体，与中枢神经系统、肝脏或肾脏受累相关，存在于 SLE 活动期、狼疮脑病 (50-90%)。
抗 AMA-M2 抗体	AMA M2 抗体在大约 90% 的 PBC 患者中可检测到。因此，该抗体有极高的诊断灵敏度，在一定的条件下，是 PBC 的标记物。

4.2 抗中性粒细胞胞浆抗体

检测项目	临床意义
抗髓过氧化物酶 (MPO) 抗体	主要与多发性微血管炎 (MPA)、新月型肾小球肾炎 (NCGN)、变应性肉芽肿性血管炎 (CSS) 相关。抗 MPO 抗体阳性强烈提示坏死性血管炎或特发性肾小球肾炎。
抗蛋白酶 3 (PR3) 抗体	为韦格纳肉芽肿病 (Wegener) 的标志性抗体, 其诊断 WG 的特异性大于 95%。其敏感性和疾病的活动性相关, 在初发的非活动性 WG 中阳性率只有 50%, 而活动性的典型 WG 可达 100% 阳性。
抗肾小球基底膜 (GBM) 抗体	是肾小球基底膜肾炎的特异性抗体, 。抗 GBM 抗体可在大约 90% 的肺出血肾炎综合征病人中查到, 抗 GBM 抗体滴度可与肺出血肾炎综合征的活动性相关, 可用于检测病情变化、临床疗效观察。

4.3 自身免疫肝病相关抗体

检测项目	临床意义
抗肝肾微粒体 I 型 (LKM-1) 抗体	仅约 1% 的成人 AIH 患者血清中抗 LKM-1 抗体为阳性, 但在儿童患者中抗 LKM-1 抗体的阳性率更高。在 1-2% 丙型肝炎患者血清中也可检出抗 LKM-1 抗体。
抗肝细胞溶质抗原 1 型 (LC-1) 抗体	自身免疫性肝炎的特异性指标, 在 AIH 中的阳性率大约 2% 左右, 但是其特异性非常高 为 2 型 AIH 的另一种特异性标志, 在 2 型 AIH 中的阳性率达到 48%, 特异性为 99%; 在 2 型 AIH 中可单独出现, 也可与 LKM 抗体等其他自身抗体一起出现 (60-70%); 抗 LC-1 抗体对 AIH 的特异性高于 LKM 抗体。
抗可溶性肝抗原/肝胰腺抗原 (SLA/LP) 抗体	抗 SLA/LP 抗体对 AIH 具有高度特异性。至今尚未发现在其他疾病或正常人群中存在, 因此诊断价值很高。自身免疫性肝炎最特异性指标, 阳性率几乎为 100%, 如果出现相应的临床症状, 每一个阳性结果基本可诊断为 AIH。
抗 sp100 抗体	原发性胆汁性肝硬化 (PBC) 的特异性指标, 在 PBC 患者中的阳性率为 20%-30%, 在 AIH 中也有一定的阳性率。
抗 gp210 抗体	原发性胆汁性肝硬化 (PBC) 的特异性指标, 在 PBC 患者中的阳性率为 20%-30%。在 AIH 中也有一定的阳性率。
抗 CENP-B 抗体	与局限型系统性硬化症及原发性胆汁性肝硬化相关, 在 PBC 患者中的阳性率为 10%。
抗平滑肌抗体 ASMA	中到高滴度的 ASMA 强烈提示 1 型自身免疫性肝炎。
抗 SSA/Ro52 抗体	不具有疾病特异性, 多种自身免疫疾病中均可发生。

4.4 I 型糖尿病相关抗体

检测项目	临床意义
ICA 抗体	糖尿病诊断与分型, 初发 I 型糖尿病阳性率 60-85%
IA-2 抗体	I 型糖尿病 (50-75%), 在年轻的初发患者中阳性率更高
GAD 抗体	I 型糖尿病 (70-90%), 僵人综合征 (60-100%)

4.5 类风湿关节炎及磷脂综合症相关抗体

检测项目	临床意义
抗 CCP 抗体	RA 特异性抗体，敏感性（36-59%），特异性 95%，是疾病活动度和预后的指标。
类风湿因子总抗体	RA 的筛查抗体。
类风湿因子抗体 IgA/IgM/IgG	IgM-RF 是目前临床检测的最普遍抗体也最具有特异性，其浓度的升高与风湿病，血管炎有关；IgG-RF 常见于有类风湿关节炎，类风湿血管炎和高滴度 IgM-RF 的类风湿病人；IgA-RF 滴度与关节炎的严重程度及骨质破坏有较强的相关性，可作为评价 RA 病情预后的一个重要指标。
抗角蛋白抗体 AKA	RA 特异性抗体，敏感度（36-59%），特异性 95%，是疾病活动度和预后的指标。
抗心磷脂抗体定量筛查	抗磷脂综合征（APS）的诊断标志，SLE（30-40%），常同反复动静脉血栓血小板减少和习惯性流产相关。
抗心磷脂抗体 IgA/IgM/IgG	临床上将一组包括反复动静脉血栓形成、血小板减少、习惯性流产、神经精神损伤等症状成为抗磷脂综合征，这类抗体主要分为 IgA/IgM/IgG，阳性率为 87%。这些抗体也可在多种风湿性疾病中出现。
抗 β 2 糖蛋白 1 抗体 IgM/IgG	抗体出现在系统性自身免疫疾病（SLE、SSc 和 APS）中，与没有血栓形成史的 SLE 对照组相比这些抗体在继发性 APS 中显著升高且与疾病更相关。

经过持续的研发投入, 目前 HOB 公司已经成为全球化学发光自身抗体检测领域检测项目和菜单最全的领先供应商。丰富的菜单和全面的解决方案, 将确保 HOB 公司在国内和国际市场中赢得相当的市场份额。

5. 检测步骤和注意事项

5.1 检测步骤

为了确保正确的测试, 请严格按照有关仪器系统操作的详细说明, 请参阅全自动化学发光分析测定仪操作指南。概述如下:

1. 确认所有样本及对应的检测项目组合, 并选择对应的试剂组分。
2. 将相关试剂组分放入全自动化学发光分析/测定仪试剂仓相应位置, 试剂盒信息通过条形码扫描仪输入仪器系统 (包括试剂的批次信息、检测主曲线信息等), 也可通过仪器配套软件自行设定。
3. 将校准品置于仪器样本仓 (校准品并非每次开机都必须检测, 只有在上一次检测结果失效、指定校准时间内或试剂更换批次时, 需要开展校准品检测)。通过条形码扫描仪识别校准品信息, 校准品位置将在条形码识别后自动分布于样本位置。
4. 将质控品/待测样本置于仪器样本仓, 仪器设备通过条形码扫描质控品及样本信息, 并自动分配样本的检测项目。
5. 在确认所有检测项目, 包括校准品、质控品、样本、所需试剂容量、耗材剩余容量等一系列信息后, 启动运行程序, 所有校准品/质控品/待检样本处理步骤将自动执行。

定标：校准品信息通过条形码扫描或软件输入仪器，所有样本在校准之后即可进行测试。

质控：使用自身抗体谱质控品进行质控，每次样本检测前均建议首先开展质控品的检测。

计算和结果：测定仪借助于主曲线经两点定标而得到的一条工作曲线，自动地计算每一个血清标本中自身抗体的浓度，结果以（RU/mL）为单位。

5.2 注意事项

【样本要求】

- ◆ 样本为按标准操作收集的人血清、血浆（肝素抗凝，0.1mg肝素可抗凝1.0mL血液；EDTA抗凝，1.8mg EDTA可抗凝1.0mL血液）。
- ◆ 样本在采血后3小时内必须分离血清，若不能立即检测，需于2℃~8℃保存。若24小时内无法检测，请于-20℃冻存，且只能冻融一次。
- ◆ 样本应在低温条件下运输保存，在2℃~8℃条件下可保存7天；对于血清样本，将血清与所有细胞物质彻底分离后，在-20℃条件下可保存30天。
- ◆ 低温保存的待检样本使用前置于室温平衡30分钟。
- ◆ 样本混浊或有可见絮状纤维蛋白，需将样本于3000转/分钟离心3分钟，吸取上清使用。
- ◆ 肝素化病人血样会出现不完全凝血现象，这会因纤维蛋白存在而导致错误结果。为避免此现象出现，应在进行肝素治疗前抽取样本。
- ◆ 请勿使用混合样本，热灭活样本及溶血样本。
- ◆ 样本稀释比例（1：20），需配套使用本公司样本稀释液。仪器设备将自动对样本进行预稀释，单次稀释可以满足7个项目的检测。
- ◆ 样本中的胆红素 $\geq 25.6\text{mg/dL}$ ，血红蛋白 $\geq 100\text{mg/dL}$ ，甘油三酯 $\geq 700\text{mg/dL}$ 可能对试剂测定有影响。因此应尽量避免出现溶血、高血脂等特殊样本的使用。

【校准频率】

以下任一情况下，测定仪应再次校准：

- ◆ 使用新批号试剂时；
- ◆ 当质控品测试结果超出规定范围。

【质控】

- ◆ 各浓度质控品至少每24小时内单独检测一次。
- ◆ 每次更换试剂盒或定标后也需进行质控。
- ◆ 可根据需求制定各自的质控线和质控周期，质控值必须处于规定的质控限内。

【稀释】

- ◆ 血清样本中自身抗体的浓度超出检测范围时，应使用本公司样本稀释液稀释后重测，结果乘以稀释倍数，最高稀释倍数不超过100倍。也可在仪器设备中设置针对超出检测范围的样本自动稀释并重复检测。

6.纳博克平台的优势

第四代纳米磁微粒全自动化学发光检测平台，完全独立自主研发并掌握核心技术，在全球范围内率先实现全自动无人值守，线性范围更宽，精确全定量检测，场内定标确保控制批间差，更加优越的灵敏度和特异性，样本随机上样，项目随意组合及支持多项联检等技术优势。

- ◇ 国内首创、国际领先；
- ◇ 独立自主研发，掌握核心技术；
- ◇ 国内首台自身抗体全自动化学发光检测仪，完全填补国内自身抗体检测技术空白；
- ◇ 全球最全的自身抗体化学发光检测菜单
- ◇ 任何样本、任何时间、任意项目、精确检测

【试剂优势】

- 线性范围更宽：高达 10^7 以上。
- 检测灵敏度更高：碱性磷酸酶发光系统，底物为AMPPD，灵敏度高达 10^{-21} mol/L。
- 试剂稳定性更长：内置主曲线，通过两点实现定标，定标稳定期长达 4-8 周。
- 检测操作更简便：射频识别技术高效读取试剂盒全部信息。
- 生物安全性更有保障：所有操作均自动化实现，实验室人员无需接触任何具有生物危险性的物质。

三、纳博克市场定位及竞品对比

1. 自身抗体检测市场概况

目前国内自免市场从生产企业营业额的角度来看，整个市场目前的整体销售额（生产型企业为主）为4-4.5个亿之间。其中欧蒙中国占据80%以上的市场份额（3.2-3.6亿），其它市场份额则由德国HUMAN系列（亚辉龙、丽珠和广州康润）、HOB、和杰创新、上海科新、广州南杰、四川新成以及其它份额更小的企业（INOVA、MBL、上海一滴准、深圳伯劳特、深圳安群等）所占据。其中在整个市场中最活跃的企业包括欧蒙中国（80%）、亚辉龙（6%）、企业（5%）、丽珠（5%）、科新、康润、和杰创新、广州南杰等。

国内的自免市场当前使用最广泛的产品系列包括LIA、IFA、ELISA及其它。其中LIA方法作为靶抗原确认实验的最常用产品，其销售额基本占据了整个市场的65%以上，其它产品系列的销售产出比例分别为IFA（18%）、ELISA（13%）。从上述产品情况来看，靶抗原确认实验由于项目更多、收费水平更高，因此已经成为整个市场竞争中最关键的产品系列。纳博克自身抗体检测平台所面对的目标细分市场正式基于LIA及ELISA这两个方法学为主的靶抗原确认实验市场。而纳博克检测平台所具备的优越性能，将逐步替代LIA及ELISA检测方法而成为自身抗体靶抗原确认实验的首选方法。

目前，国内自身抗体检测市场的用户对于具备下列性能和特点的新产品和新技术还是具有非常明显的市场需求。

- A、 自动化和高通量；
- B、 项目随意组合及随机上样；
- C、 简单、快捷及人性化的操作方式；
- D、 良好的检测敏感度、特异性和重复性；
- E、 为临床提供定量检测结果，以便检测疾病的进程和疗效评估；
- F、 具有更加良好的质量控制体系，提高检测的重复性；
- G、 仪器设备及配套试剂成本适中（至少与当前成本相比不会有明显增加）；

2. 客户定位

2.1 终端客户定位

自身抗体检测项目经过近15年的市场培育和发展，基本上已经成为三级以上医院常规开展项目。而且随着临床医生对于整个项目认识的不断提升，三级以上医院在开单数量和新项目开展方面都会持续不断扩展。因此自身抗体检测项目在整个临床免疫项目中仍将在一定时期内保持明显的增长趋势。目前，国内大部分实验室均采用传统的定性检测方法，而化学发光技术由于在检测敏感度、自动化配套、项目组合灵活、开放式加样和通量大等明显的产品优势，因此在终端客户定位方面应该首选攻击竞争企业的重点客户，只

有这样才能实现销售业绩和市场份额的快速提升。对于当前正在使用企业常规方法的用户，暂时不宜用化学发光替代原有产品系列，除非有事实表明替代后能够有明显的销售额或学术影响力的提升

目前，国内自身抗体检测市场中，可以根据客户的门诊量、医疗水平和自身抗体检测项目开展成熟度分为下列几个不同类别的客户群。

2.1.1 全国性特大型三甲医院

该类医院客户由于具有门诊量大、医疗资源集中、医疗水平较高和规模化采购等特点，因此是目前自身抗体检测市场竞争的主要客户定位群。在类似的医疗机构中，自身抗体检测项目已经成为了医院的常规检测项目，因此一旦竞争成功，则销售额将实现长期和稳定的增长。大多数该级别客户由于需要保持在学术领域的领先性，因此往往对于新技术新平台具有比较好的认同感。但在实际替换的过程中同样可能会对检测性能、客户使用体验和科研学术等方面提出更高的要求。另一个需要重视的情况是，类似级别的客户由于采购体量过大，且竞争企业经过多年的经营和投入，已然与医院的相关机构和个人形成了稳定的客情和商务关系，因此相对竞争压力和难度会比较大。但一旦竞争成功，则可以形成良好的销售增长态势，并对于其它级别的医院起到示范和旗帜效应和作用。考虑到该级别客户的检测体量过大，同时结合第一批化学发光仪器设备的检测通量来看，针对该级别医院的竞争目标应为在投两台以上设备的情况下，获取部分检测项目即可。例如投入两台设备分别获取 ANCA 和自免肝项目，即可视为竞争成功。至于后续更多项目的竞争可以通过更多的工作来实现。

类似客户举例：北京协和医院、上海仁济医院、北大人民医院、上海瑞金医院、武汉同济、武汉协和等。

2.1.2 地区性三级甲等医院

该类医院客户尽管学术水平并不是很高，但由于在所处地区或城市的医疗资源和领域中具有较好的声望和口碑，因此同样是目前自身抗体检测领域竞争的主要客户定位群。而且由于其对于检测成本的考核更加严格，因此除了注重检测性能和客户使用体验之外，同时也非常重视检测试剂成本。单一该级别客户在采购量上可能无法与全国性特大型三甲客户相提并论，但由于其竞争难度相对较小，且数量基数相对较大等实际情况，因此一旦竞争获得数个类似级别的客户，则也同样能够形成良好的销售增长。该级别的客户在科研和学术方面尽管有一定的需求，但更多的会看重客情关系和商务方面的维系。因此，一般而言对于品牌的忠诚度并不高，产品替换的难度相对下降。如果在成本基本相当或相差不大的情况下，新的技术平台和产品完全可以在该级别客户中具有良好的竞争力。考虑到该级别客户的检测体量适中，同时结合第一批化学发光仪器设备的检测通量来看，针对该级别医院的竞争目标应为在投一至两台以上设备的情况下，获取全部检测项目，即可视为竞争成功。

类似客户举例：省人民（省立）医院、地区性医学院附属教学医院（医科大学附属医院等）、经济发达地区中心医院等。

2.1.3 专科医院或三级以下医院（包括民营医院）

部分发达地区的专科或二甲以上医院由于同样具备客观的门诊量及医疗资源，因此也同样可以进入化学发光的客户定位群中。目前，该级别的客户自身抗体检测量比较小，而且往往可能会选择外送第三方检

验机构进行检测。其中最主要的原因是无法实现样本的全自动、随机上样和快速检测的功能，导致尽快临床有明确需求，但检验科考虑到综合成本后，最终选择外送方式来开展检测。纳米磁微粒化学发光检测平台推出后，将从技术平台优势方面刺激检验科将相关外送项目收回或重新立项开展相关检测。此时，由于技术平台的革新，也可能从另一个侧面刺激临床更多开展该项目的检测，从而实现市场的不断扩大。该级别客户大部分情况下自身抗体项目均为回收项目或新开项目，因此基本上在竞争方面压力相对较小。但项目开展后，由于受限于技术水平，因此可能会要求更多的现场技术支持和服务。另外，该级别客户的检测量往往难以维持设备的投入和产出比的平衡。除非未来可以通过仪器设备的平台，继续增加不同的检测项目，从而提升单机设备的产出率。

类似客户举例：地市级传染病医院、经济发达地区县级医院。

2.2 经销商客户定位

在国内自身抗体检测细分市场中，由于欧蒙和 HUMAN 等进口企业及其经销商已经在该市场经营多年，并建立起了相对牢固和利益格局比较明确的经销商网络和渠道。因此，化学发光新技术平台上市后，对于目标经销商客户的选择来源主要应该考虑下列几个方面：

- 1、经营实力：考虑到化学发光检测项目往往与仪器设备相配套开展推广，而且可能以成本价向经销商销售为主，因此经销商必须具备相应的经济实力，能够从企业处直接采购仪器设备，并投入到客户处实现安装和检测试剂的产出。如果能够具备独立的仪器设备维护和维修团队，则应作为首选经销商。
- 2、代理产品和品牌：对于自免领域的经销商，如果已经代理欧蒙或 HUMAN 系列的产品，则由于相互之间长期形成了既得利益，因此通常情况下不会轻易放弃相关竞争企业的代理权。类似经销商必须通过更多实际竞争压力，让对方产生足够的转化动机。对于进口品牌化学发光的代理商，同样由于其与进口品牌形成的长期既得利益，因此也不是企业经销商的首选。对于代理国内品牌化学发光的代理商，只要认可和认同企业的化学发光技术和平台，并愿意共同投入，则可以考虑引入。最合适的经销商应该是长期从事生化或其它免疫类产品检测的经销商，这些经销商对于新项目和新平台的积极性要比其它经销商更加强烈。也由于渴望打破既得利益而获取自身最大利益，而更加努力与企业共同开拓市场。
- 3、对于国内企业认可度：高度认可国内企业的发展，并愿意与国内企业一同实现“国产替代进口”这一行业趋势的经销商。

2.3 国内的整体客户群和总装机容量

国内整体客户群及装机总容量

医院等级	医院数量	所需仪器数量	总装机需求
三级甲等(A级客户)	773	2	1546
三级乙等(B级客户)	578	1	578
二级甲等(五分之一)	1360	1	1360
合计	2711		3484

3.主要竞品对比

3.1 新技术和新平台对比

所属公司	美国伯乐 (浙江朗生)	美国沃芬 Inova	美国宙斯 (上海一滴准)	HOB
仪器名称	BioPlex-2200	Bio-flash	AtheNA	纳博克
灵敏度	10^{-13} - 10^{-15} mol/L	10^{-13} - 10^{-15} mol/L	10^{-13} - 10^{-15} mol/L	10^{-19} mol/L
线性范围	10^2 - 10^5	10^2 - 10^5	10^2 - 10^5	10^7
定性/定量	定性或定量	定量	定性	全定量
检测通量	2200T/h	55T/h	1800T/h	50T/h
样本加载	随机上样	随机上样	批处理	随机上样
自动化程度	全自动	全自动	手工	全自动无人值守
项目组合	固定组合	灵活组合	固定组合	灵活组合
项目数	18 项	21 项	16 项	43 项

3.2 与 LIA 及 EIA 方法的对比

3.2.1 纳博克与免疫印迹法的对比

对比维度	印迹法	纳博克平台
自动化程度	手工/半自动	全自动
灵敏度	无确切数值	10^{-19} mol/L
线性范围	10^2	$>10^5$
定性/定量	定性	定量
样本处理方式	严格批处理	随机上样
项目组合	固定组合	灵活组合
质量控制	缺乏质量控制	严格质量控制

3.2.2 与 LIA 及 EIA 方法的对比

对比维度	ELISA	纳博克平台
自动化程度	手工/半自动	全自动
灵敏度	10^{-7} - 10^{-9} mol/L	10^{-19} mol/L
线性范围	10^2	$>10^5$
定性/定量	定性/半定量	定量
样本处理方式	严格批处理	随机上样
项目组合	固定组合	灵活组合

四、相关发表论文

1、A Novel, Automated and Random-Accessed Chemiluminescence Immunoassay on Testing to anti-nuclear antibodies in healthy individuals.

(由 HOB 公司与中山大学附属第三医院古教授共同合作的基于纳米磁微粒全自动化学发光健康人群自身抗体检测结果而发表的 2016 年德国莱比锡国际自身抗体大会科研文摘。)

Zena Chen^{1*}, Xiaosan Chen^{2*}, Xi Zhang¹, Qiuxia Li¹, Qiuqing Wei¹, Shuangyan Cao¹, Charles Lee², Le Liu², Zhilin Wu², John Li², Jieruo Gu¹

1 The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou China

2 R&D Center, HOB Biotech Group, Suzhou, China

* These authors contributed equally to this study

Introduction

The identification of antinuclear antibodies (ANA) is an essential step in the diagnosis of different autoimmune diseases. Lumiray® 1260 Analyzer, a novel, automated and random-accessed Chemiluminescence immunoassay has been developed for clinical detection of ANA in recent year. The purpose of this study was to assess the clinical specificity of this novel method by testing anti-nuclear antibodies in health individuals.

Method

A total of 293 sera from healthy individuals who underwent a health check-up at the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University were tested using the Lumiray® 1260 Analyzer for the autoantibodies to the target antigens RNP/Sm, Sm, SSA, SSB, Scl-70, Jo-1, PO, Cenp-B, AMA-M2 and dsDNA. Positive samples were further analyzed with Indirect Immunofluorescence Assay (IFA) and Line ImmunoAssay (LIA) to confirm the positivity.

Results

The specificity of antibodies to RNP/Sm, Sm, SSA, SSB, Scl-70, Jo-1, PO, Cenp-B, AMA-M2 and dsDNA in healthy individuals tested by the Lumiray® 1260 Analyzer were 100%, 97.2%, 93.7%, 97.9%, 98.6%, 100%, 100%, 99.7%, 95.8%, and 96.5%, respectively. Comparable specificity between the new platform and LIA were observed in this healthy panel.

Conclusion

The novel, automated, and random-access Chemiluminescence immunoassay displayed good specificity for the evaluation of ANA in healthy individuals. Additional studies will be performed to evaluate the sensitivity of the new platform in different autoimmune diseases using specific disease panels. Lumiray® 1260 Analyzer is an attractive alternative to traditional ANA determination with comparable specificity in healthy individuals.

2、Development and Evaluation of 4G Autoimmune ANA Panel on the Automated Immunoassay Lumiray® 1260 Analyzer

(由HOB公司研发部基于纳米磁微粒全自动化学发光在不同疾病样本组开展自身抗体检测结果而发表的2016年德国莱比锡国际自身抗体大会科研文摘。)

L. Liu, F. Qin, J. Wang, Z. Ma, Y. Xie, J. Wang, L. Cui, Z. Zhao, C. Lee.

HOB Biotech Group, Suzhou, China

Introduction:

In the past two decades, a variety of methodologies have been developed and commercialized for the detection of ANA, including Radioimmunoassay, Indirect Immunofluorescence and Line Immunoassays (1st generation), Enzyme-linked Immunosorbent assays (2nd generation) and chemiluminescence immunoassay (3rd generation). Recently, the innovative HOB 4th generation (4G) Autoimmune ANA panel has been developed on the fully automated, random-access system Lumiray® 1260. It includes 12 ANA markers; dsDNA, His, Jo-1, nRNP/Sm, PO, Scl-70, Sm, SSA, SSB/La, Nuc, PCNA and PM-Scl. The HOB 4G Autoimmune is based on the magnetic nanoparticle and chemiluminescence technologies by using the indirect method with multiple profiling capability. The magnetic streptavidin coated nano-particles enable the separation and washing procedures; the bounded autoantibodies react with selected biotin-labeled autoimmune antigens and are detected with the anti-human IgG conjugated alkaline phosphatase as the chemiluminescence substrate for quantitative determination of Autoimmune antibodies in serum.

Methods:

In this study, the analytical performances of HOB 4G Autoimmune ANA panel including LOD, intra-assay, inter-assay, dilutional linearity and interference were evaluated. For determination of the concordance with the EUROIMMUN ELISA/LIA, total of 200 clinical samples for each analyte were compared. For the multiprofiling study purpose, this panel was preliminary tested & analyzed from total of 131 Chinese patients with various autoimmune diseases, including the *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), *Rheumatoid Arthritis* (RA), *Sjogren's Syndrome* (SS), *Progressive systemic sclerosis* (PSS), *Glomerulonephritis* (GN) and *Autoimmune Hepatitis* (AIH).

Results:

The HOB 4G Autoimmune ANA panel performs with excellent linearity in the assay range 0.5- 400 U/mL and high precision (the within-run CVs were <3.7%, the between-run <5.5%, and the total imprecision CVs were <6.5%). The limit of detection is < 0.5 U/mL. Bilirubin (up to 50 mg/dL), hemoglobin (up to 400 mg/dL), and lipid (up to 2000 mg/dL) did not affect the Autoantibodies quantitative detection in serum. Total of 200 clinical samples for each marker were compared between the EUROIMMUN ELISA/LIA and HOB 4G Autoimmune ANA panel. The agreement for positive samples of anti-dsDNA, anti-His, anti-Jo-1, anti-nRNP/Sm, anti-PO, anti-Scl-70, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB/La, anti-Nuc, anti-PCNA and anti-PM-Scl were, 92%, 92%, 100%, 98%, 93%, 91.7%, 98.4%, 100%, 86%, 100% and 90.5%, respectively. The agreement for negative samples of anti-dsDNA, anti-His, anti-Jo-1, anti-nRNP/Sm, anti-PO, anti-Scl-70, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB/La, anti-Nuc, anti-PCNA and anti-PM-Scl were 98%, 96%, 100%, 100%, 100%, 97.4%, 100%, 100%, 100% and 100%, respectively.

From the multiprofiling study in Chinese patients, the positive rate showed on HOB 4G Autoimmune ANA Panel

in SLE, RA, SS, PSS, GN & AIH were 91.9%, 25.0%, 71.4%, 62.5%, 27.8% and 33.3% respectively. Anti-dsDNA, anti-Nuc & anti-His antibodies showed a high positive rate of 67.7%, 72.6 & 75.8%, respectively in SLE samples. Only anti-Sm antibodies (40.3%) were found in SLE samples. Anti-SS-B and anti-SS-A antibodies were the iconic antibodies in SS samples with the positive rate of 57.1% and 42.9%, respectively. Anti-Scl-70 antibodies were the marker with high positivity rate (62.5%) in PSS samples & not shown in SLE, RA, SS, GN & AIH samples.

Conclusions:

Coupled with the automated Immunoassay 纳博克 analyzer, HOB 4G Autoimmune ANA Panel is an innovative autoantibodies assay. This assay gives the fast and accurate detections and performs with a linear reaction, an extended working range and good reproducibility. Excellent agreements between HOB 4G Autoimmune and EUROIMMUN ELISA/LIA for the detection of autoantibodies were observed. In addition, HOB 4G Autoimmune ANA Panel has a great value for multiprofiling of autoimmune diseases, and also can be used as valuable aid in diagnostic process, treatment and monitoring of autoimmune diseases.

五. 苏州浩欧博生物医药有限公司简介

苏州浩欧博生物医药有限公司（以下简称 HOB 公司）是国家千人计划专家、归国留学生创立的生物高科技企业，是一家集生物科技和临床诊断试剂创新研发、规模生产、质量控制和市场营销为一体的综合性企业。目前，经过持续数年的投入已在苏州新加坡工业园区完成了大型产业化基地建设，完全实现产品研发、批量生产、质量控制和物流仓储等一系列现代化企业功能。

HOB 公司作为苏州工业园区及苏州市生物产业重点支持企业，正在承担国家 863 重点项目及江苏省重大科技成果产业化项目；

HOB 公司具有一支 50 人组成，由海外留学人员管理和带领的强大研发团队，每年营销收入的 18% 以上均投入到创新研发、规模生产和质量控制等重点领域；

HOB 公司目前在过敏原和自身抗体血清学检测领域，是国内研发能力最强、生产规模最大、产品线最全、市场占有率最高和价格最具竞争力的企业。产品不仅满足国内临床实验室的需求，同时还出口欧洲和美国。

HOB 公司具有纳米磁微粒包被、偶联、超声重悬、人工抗体制备等专利核心技术；

HOB 公司已经建成单班年产 30 万盒的大型体外诊断试剂产业化基地；

HOB 公司于 2011 年顺利通过 ISO13485 体系认证及欧洲 CE 认证，获得国家高新技术企业证书；苏州市经信委，市科技局和市发改委联合评定授予“苏州市企业技术中心”；

2012 年，苏州市科技局授予“苏州市过敏原诊断工程技术中心”；

2013 年，苏州市社会信用体系建设领导小组授予“苏州市信用管理示范企业”；江苏省食品药品监督管理局授予“江苏省医疗器械生产企业诚信单位”；



苏州浩欧博生物医药有限公司苏州总部（苏州生物纳米园区 C6、C10 栋）

六. 常见问题解答

1. 仪器设备

1.1 应用纳博克平台检测自身抗体时，获得首个结果的时间是几分钟？每小时的平均检测通量是多少？

答：目前，纳博克平台检测自身抗体时首个检测结果时间为 50 分钟，之后将按照 50 T/小时陆续出具后续更多的结果。

1.2 为何纳博克检测平台采用的是单针设计？

答：单针设计的仪器设备可以实现体积更小、成本更优和故障率更低等优点。而且在单针设计的基础上纳博克采用的是独特的内外同时冲洗的技术，更重要的是加样针表面使用高效材料涂层，确保携带和交叉污染最低化。

1.3 纳博克一次最多能够加载几种检测试剂？

答：纳博克平台一次能够容纳 24 种检测试剂的位置，而且试剂仓采用 4-8℃的冷藏设计，确保试剂加载后，28 天的在机稳定性。无需反复将试剂移出和移入。

2. 试剂菜单

2.1 为何纳博克检测平台采用的碱性磷酸酶催化的酶促化学发光反应体系？

答：碱性磷酸酶+金刚烷胺（AMPPD）体系可在 2-30min 持续稳定发光，允许多次读数，增强结果稳定性和可靠性，使化学发光高敏感度和免疫反应的高特异性完美结合；而吖啶脂体系虽灵敏度高，但发光迅速，影响光值读数，同时此体系在碱性环境中易发生水解而降低稳定性，且易受温度影响明显；辣根过氧化物酶+鲁米诺衍生物及异鲁米诺衍生物体系，灵敏度较碱性磷酸酶体系低，且在无 HRP 酶的催化下也自然发光，可导致空白干扰；三联吡啶钌+PTA 体系，电极成本和维护昂贵，且易被污染而影响检测结果。故综合目前市场上检测体系，碱性磷酸酶+金刚烷胺（AMPPD）体系具有极强的市场优势，可使纳博克检测平台灵敏度高、检测更稳定、可靠。

2.2 纳博克平台在定量检测自身抗体如何实现赋值溯源性？

答：自身抗体 43 项目中，dsDNA 可追溯至国际参考物：NIBSC,Code: wo/80，GAD、IA2、ICA 可追溯至国际参考物：NIBSC,Code: 97/550，RF 可追溯至国际参考物质：NIBSC code: W1066；TPO 可追溯至国际参考物质：NIBSC code: 66/378；TG 可追溯至国际参考物质：NIBSC code: 65/93；但没有参考程序，不能在计量上溯源至 SI 单位；其余项目，既没有参考物质也没有参考测量程序，不能在计量上溯源至 SI 单位。根据 GB/T 21415-2008 中描述的传递方案建立溯源链：主要为纳博克平台选定欧蒙自身免疫特异性 IgG 抗体（酶联免疫法）检测系统作为溯源链的最高级别测量程序，给系列参考血清赋值，用于校准一级纳博克平台自身免疫测量程序；一级企业测量程序给企业工作校准品定值，再用企业工作校准品校准二级企业测量程序，为产品校准品定值，产品校准品再校准用户常规测量程序，检测常规样本得到检测结果，这样使常规样本的检测结果实现了可追溯性，从而实现赋值的溯源性。

2.3 纳博克平台是否提供 ANA 筛查试验菜单？

答:纳博克自身抗体检测平台具有良好的试剂开发功能,目前针对 ANA 筛查的检测试剂盒正处于开发阶段。

3. 实验操作

3.1 纳博克从开机到试剂准备完成总共耗时是多少？

答:通常情况下,仪器可实现 24 小时持续待机,试剂可在机实现 4-8℃ 保存,此时样本可实现随到随做。但如果机器冷启动的话,则至少需要半个小时来完成恒温、灌注和初始化动作。

3.2 纳博克平台一次能够加载多少血清样本？

答:纳博克平台总共提供 60 个样本位,而且按 10 个样本进行编组。在实际检测过程中,可以时间随机上样的检测操作。

3.3 纳博克平台每个样本需要损耗多少个反应杯？

答:每个样本损耗反应杯的数量计算主要基于两个方面的因素来考量:其一、样本的检测项目数,通常情况下每检测一个样本则损耗一个反应杯;其二、样本稀释的频次,每个样本预稀释后将可满足 7 个项目的检测,样本每稀释一次则需损耗反应杯一个。

3.4 纳博克平台检测样本时是否每天都需要开展质控品检测？

答:是的。各浓度质控品至少每 24 小时内单独检测一次。此外,每次更换试剂盒或定标后也需进行质控。各实验室可根据需求制定各自的质控线和质控周期,质控值必须处于规定的质控限内;各实验室必须建立应对失控的相应纠正措施。

3.5 什么情况下需要开展曲线校准？

答:以下任一情况下,测定仪应再次开展曲线校准:

- 1) 使用新批号试剂时
- 2) 在机稳定性 28 天
- 3) 当质控品测试结果超出规定范围

4. 结果解释 (未完待续)