



News & Highlights

新冠病毒肺炎疫情肆虐——抗原检测能否挽救局面？

Peter Weiss

Senior Technology Writer

在2020年春末和夏季，新冠病毒肺炎（COVID-19）疫情在最初被封锁后又出人意料地以强劲的姿态卷土重来。2020年8月26日，为控制疫情传播，医疗供应商巨头雅培（Abbott）公司和美国联邦政府宣布，批准紧急使用一款信用卡大小且每次检测成本仅需5美元的新型检测设备[1]。此外，联邦政府将花费7.6亿美元用于购买1.5亿份试剂，并在大约一个月后将其运送至养老院和学校[2]。

到2020年10月底，随着更多类似的检测正在进行并等待紧急批准[4]，又有三种抗原检测试剂盒（antigen test）获得美国食品和药品管理局（US FDA）[3]的紧急使用授权（EUA），其总数已达到7种。另外，世界卫生组织虽然起初不愿意这样做，但也在2020年9月和10月效仿美国食品和药品管理局紧急授权批准使用两种抗原检测试剂盒[5]。

这些国内及国际监管机构的批准强调了检测的重要性和传统诊断检测的不足，突出说明检测技术是直接抗击COVID-19公共卫生工作的关键。在由COVID-19疫情大流行引发的发明和改造中，检测技术已经成为生物技术和工程创新的热点。

再加上采取戴口罩、保持社交距离、隔离和追踪接触者，以及如Abbott公司提供的更快、更便宜的筛查测试等更为广泛的措施，为人们迫切需要抗击这种传染病并取得进展提供了希望。与此同时，治疗方法和疫苗也正在开发中。世界上许多在初期似乎已经控制住疫情的地方再度暴发疫情，这让公共卫生专家震惊不已，并呼

吁所有人进行快速和频繁的检测[6]。据洛克菲勒基金会（Rockefeller Foundation）最近发布的一份报告，如果单纯为满足中小学和养老院的检测需要，美国就应在2021年1月前完成每月2亿次的快速检测[7]。虽然人们倾向于准确性更高的检测，但准确性仅有70%的抗原检测也能够通过频繁检测发现先前测试中遗漏的感染者，并为持续筛查提供足够的准确性。

据该报告的合著者、美国坦佩市亚利桑那州立大学（ASU）的实践教授及医学诊断专家Mara G. Aspinall称，筛查美国全部人口所需的检测数量可能是学校所需检测数量的两倍。“现在到时候了，”Aspinall说，“我们有协议，有检测试剂。我希望社区能够减少病毒的传播并重新控制疫情。”

使用逆转录-聚合酶链反应（RT-PCR）来检测COVID-19是当前的黄金标准[8]。然而，这种传统的检测不仅复杂、昂贵，而且缓慢，它需要花费数小时并通过多个温控步骤来检测一个样本。它还有赖于熟练的技术人员、昂贵的试剂，还需将样品运送到专门的处理实验室，进一步拖延了检测的结果。在COVID-19感染率较低且各国能够避免病例激增的情况下，使用RT-PCR来检测COVID-19似乎很有效。但是，当许多国家持续出现感染病例数量急剧上升的情况时，RT-PCR实验室就无法满足检测需求了。在这种情况下，推迟几天，有时甚至是一周或更长的时间报告检测结果，大大降低了检测在指导公共卫生工作和防止疾病进一步传播方面的价值。使用RT-PCR检测COVID-19的费用也使其不适

会快速且频繁地使用，但这种检测对于识别无症状和症状前的病毒携带者至关重要，因为这些病毒携带者可能会在不知情的情况下将病毒传播给其他人。

RT-PCR通过寻找并复制数以亿计的病毒遗传物质链来检测病毒，这种检测十分准确。相比之下，“横向流动抗原检测”（lateral-flow antigen assay）通过使用特定的抗体捕捉病毒特有的蛋白质或抗原来检测病毒，其准确性通常不如RT-PCR。但重要的是，“横向流动抗原检测”技术可以“在等待时”出结果。美国政府向Abbott公司购买的1.5亿套BinaxNOW COVID-19检测试剂盒就是使用“横向流动抗原检测”技术。作为RT-PCR检测的竞争对手，许多抗原检测试剂盒的生产者公布了他们官方检测的灵敏性和特异性。这种准确性仅适用于病毒高速增长前的短暂窗口期，即出现有症状感染者的前5天，而不适用于无症状感染者和症状前病毒携带者，原因是其抗原检测的准确性仍需查明。一位医疗专业人员利用Abbott公司的BinaxNOW检测试剂盒（图1），将患者的检测拭子插入测试卡上的一个微小的试剂孔中，用来制造样品溶液（不允许自行进行此操作），该溶液利用一块用胶体金标记的松散沉积的抗体通过毛细管运动沿着纤维带迁移。如果目标蛋白存在于溶液中，那么抗原就会捕获这些分子并形成胶体金标记的抗原抗体复合物，然后持续流动。在等待这些复合物下沉的过程中，一种固定的、不同种类抗体的“检测”线会捕捉复合物。被捕捉的胶体金标记使得这条线肉眼可见，表明检测结果呈阳性。此过程完全在室温下进行，15 min就可完成检测并且不需要读数设备或其他仪器。

抗原检测长期以来被用于快速诊断诸如流行性感



图1. 一名医疗专业人员将患者的鼻咽拭子插入BinaxNOW检测卡中，以检测严重急性呼吸综合征冠状病毒2（SARS-CoV-2）的感染情况，该病毒导致全球新冠病毒大流行。这种便宜（5美元）、轻巧的设备可以在15 min内检测出人的黏液或其他体液中新冠病毒所特有的蛋白质片段（抗原）。2020年夏天，美国政府向Abbott公司订购了1.5亿张新型检测卡，此举将有助于把这种和其他抗原检测技术推向美国和国际社会遏制疫情工作的前沿。资料来源：Abbott（公共领域）。

冒、军团病、链球菌性咽喉炎和获得性免疫缺陷综合征（艾滋病）等疾病，所以它并不新奇。但是，新冠病毒的快速流行促使新的基于抗原或其他快速检测方法以前所未有的速度发展起来。当新冠病毒开始大流行时，制造商就已经预见人们对抗原检测的潜在的巨大需求。他们首先研究了何种蛋白质可以作为严重急性呼吸综合征冠状病毒2（SARS-CoV-2）的最好的标记物。能够识别和结合这些标记物的互补分子——主要是抗体——也需要设计和制造出来。到目前为止，监管机构为紧急使用已经批准了9种基于抗原检测的方法，这些方法结合了先进技术，具体包括微流体[10]；纳米材料（这可能影响测试的灵敏度、速度和读出类型，以及是否需要单独的分析仪器）；显示病毒存在的各种方法，如色谱分析法[11]、荧光法[12]和电化学传感[13]等；在一个单独的仪器中进行一体检测，该检测可同时检验多种不同病原体（如COVID-19、流行性感冒和呼吸道合胞病毒）[14]。

截至2020年11月初，由亚利桑那州立大学的Aspinnall和其他人共同维护的公共数据库，即COVID-19通用测试库列出了全球约1000种已有或正在开发的检测方法用于检验SARS-CoV-2的活动性感染，另外又列出了1000种抗体检测方法用于识别那些曾感染COVID-19但不处于活动性感染的个体。数据库中关于活动性感染检测方法的大部分词条属于RT-PCR种类，约占75%。其中大多数方法相对实验室标准进行了改良，以对检测过程进行加速、简化或减少检测成本。数据库中10%以上的检测方法属于“横向流动抗原检测方法”，并列出了100多种类似的还在开发的检测方法。另外又列出了近150种基于大量新技术的、代表了最先进的原型和概念的检测方法。其中的9种，包括2种被美国食品和药品管理局批准可紧急使用的检测方法[15,16]，利用了成簇的规律间隔的短回文重复序列（CRISPR）[17]，这一基因编辑技术备受赞誉并获得了2021年诺贝尔化学奖[18]。其他一些则利用了人工智能技术，例如，英国牛津大学正在开发一种结合显微成像、快速荧光标记和神经网络分析的测试方法，以便在5 min内确定病毒的存在[19]。多家公司，包括合作伙伴Gauss（美国加利福尼亚州门洛帕克）和Cellex（美国北卡罗来纳州三角研究园）正通过加强彼此的合作来解决公众对测试结果的验证和对报告的担忧，并设计测试结果只能通过智能手机的应用端读取，同时确保测试结果在公共健康部门或其他部门之间的安全流通[20]。

但即使是RT-PCR类别也包含很多创新。例如，

“CovidNudge”——一个高度小型化的RT-PCR测试盒——只需90 min就可以在一个约烤面包机大小的便携壁挂式的实验室箱中自动进行一个完整的RT-PCR循环(图2 [21])。2020年4—5月,在英国三家医院进行的试验表明,在没有进行实验室处理或样品预处理的情况下,即时检测的总体准确性与实验室条件下RT-PCR测试的准确性相当[21]。这促使英国政府从2020年9月起花费2.12亿美元订购了580万套检测试剂盒,供国家卫生医疗服务体系使用[22]。

所有这些新的检测方法将如何影响COVID-19疫情的大流行,以及它们将如何补充即将到来的预期疫苗仍有待确定。但是,尽管专家仍在继续审查和讨论检测试剂盒的潜在用途,特别是在识别无症状和症状前可能感染的病毒携带者方面[23–25],政府、慈善机构和全球医疗系统仍在争相购买和部署数以百万计的检测试剂盒[2,22,26–28]。

世界卫生组织的COVID-19技术负责人、伦敦帝国理工学院公共卫生学院荣誉讲师、传染病流行病学家Maria van Kerkhove表示,快速检测方法的日益普及是“一种非常积极的进步”,但仍然“需要改进”。“各国都在使用它们,所以我们试图提供指导,让他们知道这些方法在哪些地方表现得更好,以减轻PCR检测的一些压力。”



图2.“CovidNudge”测试方法展示了RT-PCR技术最近的创新成果,RT-PCR是医疗行业检测病毒感染的黄金标准。当烤面包机大小的“DnaNudge”测试器从顶部滑到底部的操作位置时,该自动化设备就会对可移动蓝色测试盒中的患者样本进行复杂的基于基因的RT-PCR处理。早在新冠病毒疫情流行之前,“DnaNudge”的工程师就已经在伦敦帝国理工学院将这种临床实验室式的设备小型化了,以便为一家营养品消费初创公司实现快速和便携式的基因分析。用改造后的设备在医疗机构和非实验室地点,如机场、学校、大型工作场所等进行COVID-19诊断,该设备检测SARS-CoV-2并进行完整的RT-PCR过程只需不到90 min,约为标准中心实验室处理所需时间的1/4,且不包括样品运输所延长的时间。资料来源: DnaNudge (公共领域)。

References

- [1] Abbott's fast, \$5, 15-minute, easy-to-use COVID-19 antigen test receives FDA emergency use authorization [Internet]. Abbott Park: Abbott Press; 2020 Aug 26 [cited 2020 Nov 5]. Available from: <https://abbott.mediaroom.com/2020-08-26-Abbotts-Fast-5-15-Minute-Easy-to-Use-COVID-19-Antigen-Test-Receive-FDA-Emergency-Use-Authorization-Mobile-App-Displays-Test-Results-to-Help-Our-Return-to-Daily-Life-Ramping-Production-to-50-Million-Tests-a-Month>.
- [2] Trump administration will deploy 150 million rapid tests in 2020 [Internet]. Washington,DC:USDepartmentofHealth andHumanServices; 2020Aug 27 [cited 2020 Nov 5]. Available from: <https://www.hhs.gov/about/news/2020/08/27/trump-administration-will-deploy-150-million-rapid-tests-in-2020.html>.
- [3] Individual EUAs for antigen diagnostic tests for SARS-CoV-2 [Internet]. Washington, DC: US Food and Drug Administration; 2020 Nov 5 [cited 2020 Nov 5]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitrodiagnostics-euas#individual-antigen>.
- [4] COVID-19 testing commons [Internet]. Tempe: Arizona State University; 2020 Nov 3 [cited 2020 Nov 3]. Available from: <https://chs.asu.edu/diagnostics-commons/testing-commons>.
- [5] WHO emergency use listing for in vitro diagnostics (IVDs) detecting SARS-CoV-2 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Sep 23 [cited 2020 Nov 5]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/200922-eulsars-cov2-product-list>.
- [6] Jha AK. America needs to radically rethink our COVID-19 testing approach [Internet]. New York: TIME Magazine; 2020 Jul 29 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://time.com/5873444/radically-rethink-covid-19-testing-approach/>.
- [7] Silcox C, Anderson D, Zavodszky A, Borre E, Dentzer S, Aspinall MG, et al. A national decision point: effective testing and screening for COVID-19 [Internet]. New York: The Rockefeller Foundation and Duke-Margolis Center for Health Policy; 2020 Sep 9 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.rockefellerfoundation.org/report/a-national-decision-point-effective-testing-and-screening-for-covid-19/>.
- [8] Green K, Winter A, Dickinson R, Graziadio S, Wolff R, Mallett S, et al. What tests could potentially be used for the screening, diagnosis, and monitoring of COVID-19 and what are their advantages and disadvantages? [Internet]. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford University; 2020 Apr 20 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/what-tests-could-potentially-be-used-for-the-screening-diagnosis-and-monitoring-of-covid-19-and-what-are-their-advantages-and-disadvantages/>.
- [9] Huff HV. Controlling the COVID-19 pandemic blindly: silent spread in absence of rapid viral screening. Clin Infect Dis 2020. In press.
- [10] LumiraDx COVID-19 antigen test [Internet]. Geffen: Avant Medical; c2020 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.avant-medical.com/products/lumiradx-covid-19-antigen-test/>.
- [11] Matsuda R, Rodriguez E, Suresh D, Hage DS. Chromatographic immunoassays: strategies and recent developments in the analysis of drugs and biological agents. Bioanalysis 2015;7(22):2947–66.
- [12] Fluorescent immunoassays (FIA) [Internet]. San Diego: Quidel Corporation; c2008–2020 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.quidel.com/immunoassays/fluorescent-immunoassays-fia>.
- [13] Sampinute™ [Internet]. Jersey City: Celltrion USA; [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.celltrion.com/en-us/kit/sampinute>.
- [14] Sofia2 flu + SARS antigen FIA [Internet]. San Diego: Quidel Corporation; c2008–2020 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.quidel.com/immunoassays/sofia-2-flu-sars-antigen-fia>.
- [15] Sherlock Biosciences receives FDA emergency use authorization for CRISPR SARS-CoV-2 rapid diagnostic [Internet]. Cambridge: Sherlock Biosciences; 2020 May 7 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://sherlock.bio/sherlock-biosciences-receives-fda-emergency-use-authorization-for-crisprsars-cov-2-rapid-diagnostic/>.
- [16] FDA grants EUA for UCSF, broad institute, BioSewoom coronavirus tests [Internet]. New York: GenomeWeb; 2020 Jul 10 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.genomeweb.com/molecular-diagnostics/fda-grants-euaucsf-broad-institute-biosewoom-coronavirus-tests#X6sDBGhKiMr>.
- [17] Weiss P. CRISPR use in humans shows promise while experts weigh ethical concerns. Engineering 2020;6(7):719–22.
- [18] Cross R. CRISPR genome editing gets 2020 Nobel Prize in Chemistry [Internet]. Washington, DC: Chemical & Engineering News; 2020 Oct 7 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://cen.acs.org/people/nobel-prize/CRISPR-genome-editing-gets-2020-Nobel-Prize-in-Chemistry/98/web/2020/10>.
- [19] Oxford scientists develop extremely rapid diagnostic test for COVID-19 [Internet]. Oxford: Oxford University; 2020 Oct 15 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.ox.ac.uk/news/2020-10-15-oxford-scientists-develop-extremely-rapid-diagnostic-test-covid-19>.
- [20] Landi H. Tech startups developing rapid COVID-19 tests to be taken completely at home [Internet]. Framingham: FierceHealthcare; 2020 Sep 16 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.fiercehealthcare.com/tech/>

- biotech-firm- cellex-startup-gauss-develop-rapid-covid-19-test-to-be-taken-at-home.
- [21] Gibani MM, Toumazou C, Sahbati M, Sahoo R, Karvela M, Hon TK, et al. Assessing a novel, lab-free, point-of-care test for SARS-CoV-2 (CovidNudge): a diagnostic accuracy study. *Lancet Microbe* 2020;1(7):e300–7.
- [22] National roll-out: UK government places £161m order for rapid and reliable DnaNudge COVID-19 tests [Internet]. London: DnaNudge; 2020 Aug 3 [cited 2020 Nov 13]. Available from: <https://www.dnanudge.com/press/48/National-roll-out%3A+UK+government+places+%C2%A3161m+order+for+rapid+and+reliable+DnaNudge+COVID-19+tests>.
- [23] Patel NV. Rapid covid tests can work—if you avoid making the White House's mistakes [Internet]. Cambridge: MIT Technology Review; 2020 Oct 7 [cited 2020 Nov 18]. Available from: <https://www.technologyreview.com/2020/10/07/1009636/rapid-covid-tests-can-work-white-houses-mistakes-trump-abbott/>.
- [24] Wu KJ. A Rapid virus test falters in people without symptoms, study finds [Internet]. New York: New York Times; 2020 Nov 6 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.nytimes.com/2020/11/02/health/coronavirus-testing-quidel-sofia.html>.
- [25] Song L. Rapid testing is less accurate than the government wants to admit [Internet]. New York: ProPublica; 2020 Nov 16 [cited 2020 Nov 18]. Available from: https://www.propublica.org/article/rapid-testing-is-less-accurate-than-the-government-wants-to-admit?mc_cid=4f496a0814&mc_eid=39b1fb65e4.
- [26] Governor Hogan announces purchase of 250,000 rapid antigen tests through The Rockefeller Foundation's bipartisan interstate compact [Internet]. New York: The Rockefeller Foundation; 2020 Sep 10 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.rockefellerfoundation.org/news/governor-hogan-announces-purchase-of-250000-rapid-antigen-tests-through-the-rockefeller-foundations-bipartisan-interstate-compact/>.
- [27] Global partnership to make available 120 million affordable, quality COVID-19 rapid tests for low- and middle-income countries [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Sep 28 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://www.who.int/news/item/28-09-2020-global-partnership-to-make-available-120-million-affordable-quality-covid-19-rapid-tests-for-low-and-middle-income-countries>.
- [28] BD receives order from Dutch Ministry of Health for more than nine million 15-minute COVID-19 antigen tests [Internet]. Franklin Lakes: Becton-Dickinson; 2020 Nov 2 [cited 2020 Nov 10]. Available from: <https://news.bd.com/2020-11-02-BD-Receives-Order-from-Dutch-Ministry-of-Health-for-More-than-Nine-Million-15-minute-COVID-19-Antigen-Tests>.