

• 述评 •

# 科技创新与精准医学

李娜 马麟 詹启敏

(北京大学医学部,北京 100191)

**[摘要]** 精准医学作为医学领域发展的前沿和制高点,得到世界各国的高度重视。精准医学应用现代遗传技术、分子影像技术、分子诊断及生物信息和大数据技术,结合患者临床和个体信息,实行精准的风险预测和精准的疾病分类、诊断及治疗,制定具有个性化的疾病预防和治疗方案,以实现疗效的精准评估、预后的精准判断。本文对精准医学发展的背景、内涵、支撑、发展优势及重要任务等作了简要概述。精准医学顺应了时代和科技发展的需求,发展精准医学是建设健康中国大战略的题中应有之义和重要组成部分。它充分体现了科技创新和学科交叉的内涵,是推动医学创新发展的重要动力。

**[关键词]** 科技创新;学科交叉;精准医学

**[中图分类号]** R-13 **[文献标志码]** A



詹启敏教授,中国工程院院士。

北京大学党委常委、副校长、医学部主任,分子肿瘤学国家重点实验室主任。教育部长江学者,国家杰出青年基金获得者,新世纪百千万人才工程国家级人选,国家自然科学基金委创新群体首席专家,国家 973 重大基础研究项目首席科学家,享受国务院政府特殊津贴。曾先后担任中国医学科学院副院长、北京协和医学院副校长,国家 863 高技术生物和医药领域专家组组长和

生物医药主题组组长,国家新药创制重大专项生物药责任专家组组长,国家卫生计生委行业科技专项委员会主任,国家生物医药技术战略发展规划专家组组长、国家健康保障科技工程专家组组长。担任中国微循环学会理事长,中国医师协会副会长,中国抗癌协会副理事长,欧美同学会海外医师协会会长。

长期致力于肿瘤分子生物学和肿瘤转化医学研究,在国际上率先发现和系统揭示了细胞周期监测点关键蛋白的作用和机制,阐明多个重要细胞周期调控蛋白在细胞癌变和肿瘤诊断与个体化治疗中的作用。近年来,在基因组水平全面系统地揭示了食管癌的遗传突变背景,为了解食管癌的发病机理、寻找食管鳞癌诊断的分子标志物、确定研发临床治疗的药物靶点以及制定有效治疗方案提供了理论和实验依据。

至今已在国际医学生物学和肿瘤学杂志上发表 SCI 论文 220 余篇,包括《Nature》、《Cell》、《J Clin Invest》、《Autophagy》、《EMBO》、《Am J Hum Genet》、《Mol Cell Biol》、《J Biol Chem》、《Cancer Res》、《Science》、《PNAS》、《Oncogene》等,SCI 他引 12 000 多次。主编和主译著作 5 部。应邀在国内外学术会议上作大会报告 100 余次,15 次担任国际(双边)会议共同主席。

健康是一个国家发达或先进的重要标志。当今的大健康概念可追溯到从生命形成的第一天开始,

到生命终结的临终关怀,要求对生命全周期和全方位的维护和关爱。大健康不仅包括疾病的诊断治疗,还包括对未来疾病精准的预测、预防。我国在《“十三五”国家科技创新规划》和《“健康中国 2030”规划纲要》等战略部署中把人民健康放在优先发展的战略地位,把科技创新放在卫生与健康事业的核心位置。

随着社会、经济和现代科技的发展、人民生活水平的提高以及环境的变迁,医学发展的背景发生深刻变化。我国人口与健康领域面临巨大挑战:环境破坏因素持续存在、人口老龄化带来一系列疾病、现代病的发病率大幅增加、食品安全令人担忧等<sup>[1]</sup>。我国面临重大疾病的双重挑战,一方面是传统的具有中国特色的疾病,另一方面是由于生活方式改变,过去长期在西方国家高发,目前在我国高发的疾病。我国慢性疾病导致的死亡人数已经占到我国总死亡人数的 85%,慢性疾病造成的负担已占总疾病负担的 70%,高于世界平均水平。传统的传染病仍然流行,新发的传染病频发。重大疾病是造成我国人力资源丧失和经济损失的主要原因,已成为我国社会和经济过程中不可避免严重障碍,是建成小康社会和建设健康中国迫切需要解决的问题<sup>[2]</sup>。

## 1 精准医学顺应了时代和科技发展的需求

当前,新一轮科技革命蓄势待发,颠覆性技术和前沿技术层出不穷,全球开展了面向未来的科技创新活动,提出了科技创新的发展方向。中国把创新驱动放在发展战略的首位,走出了一条具有中国特色的创新之路。医学科技创新在提高人类疾病防治

水平和公共卫生突发事件的反应能力方面起着关键性作用,是健康事业发展的重要支撑。大量新技术、新材料和新方法被引入,新技术革命的浪潮正冲击着医学与健康这块阵地。医学实践证明,几乎任何一种重大传染性疾病的最终控制、慢性非传染性疾病的临床诊疗突破、临床诊疗新技术的应用都有赖于医学科学技术的发展。科学创新和学科交叉共同促进了现代医学的进步。

医学的历史就是不断走向精准的历史,而技术手段的进步则是医学不断走向精准的推动力和可靠支撑。随着人类基因组测序技术的革新、生物医学分析技术的进步及大数据分析工具的出现,促使了精准医学时代的到来。精准医学为我国医学科技创新发展注入了巨大的推动力,是我国医学科技与世界前沿接轨的大好契机。精准医学顺应了时代和科技发展的需求,是医学追求的终极目标,是医学发展的必然要求。发展精准医学是建设健康中国大战略的题中应有之义和重要组成部分。

作为国际医学发展的前沿,精准医学引起了世界各国的高度重视。各国政府纷纷采取积极措施推动精准医学研究。2008 年,法国国家癌症中心拨款为患者提供基因检测,一旦出现新的靶向治疗药物,每个患者都有机会进行分子检测;2010 年,荷兰启动癌症个体化治疗中心建设,目前囊括 8 家研究中心和教学医院,为患者提供更有效的治疗方法;2010 年,德国开展建立基因组医学网络,通过二代测序技术分析患者基因组类型,评估个体化治疗的效果和费用;2012 年,英国首相公布了 3.11 亿英镑的投资计划,用以资助“10 万人基因组计划”,欲成为癌症和罕见病遗传研究的全球领先者;2013 年,日本成立肺癌基因组筛查项目,通过筛查罕见基因变异为患者定制治疗方案;2015 年,美国提出“精准医学计划”,投入 2.15 亿美元<sup>[3]</sup>。2016 年 1 月,美国签署了以“让美国成为能一劳永逸攻克癌症的国家”为目标的抗癌“登月计划”<sup>[4]</sup>,提出了要使癌症研究的相关进展速度翻一番的总体目标。2015 年,我国也迅速进行了“十三五”规划的精准医学布局。2016 年,精准医学研究被列入第四批国家重点研发计划项目,重点在精准的防控技术及防控模式研究、分子标志物发现和应用、影像学和分子诊断、临床免疫治疗、靶向治疗、细胞治疗等研究。

## 2 精准医学体现了科技创新和学科交叉的内涵

不断出现的新技术、新手段为精准医学的发展

提供了新的机遇和可能。精准医学将改变目前临床疾病诊断方式、疾病的分类类型、临床诊疗路径、规范指南标准,也将推动一批新型的医学产业的发展,其发展和运行模式将深刻地影响到各个科技领域,为我国医学在国际医学发展中占领制高点提供历史机遇。

在长期医学实践中,与医学相关的交叉学科发挥了重要作用。从 X 射线的出现,青霉素、抗菌素的出现,DNA 双股螺旋,器官移植,到 20 世纪 70 年代的出现的 CT 机,都体现了交叉学科对医学的重要影响。医学相关的交叉学科越来越多,从人类基因组的完成,到精准医学、靶向治疗、大数据、分子影像、分子病理等,都与医学密切相关。精准医学更注重多学科交叉融合,对疾病有更精准的把握,将前沿技术转化为临床技术,系统地考虑患者全身心状态,给病人提供更精准的治疗方案,综合导向治疗、分子影像、基因组学、蛋白质组学、代谢组学、免疫组学、肠道微生物组学等多学科交叉,促进疾病的精准诊断和治疗。

## 3 精准医学的概念和应用范围

精准是医学发展的目标和要求。精准医学应用现代遗传技术、分子影像技术、生物信息技术结合患者生活环境和临床数据实现精准的治疗与诊断,制定具有个性化的疾病预防和治疗方案。精准医学以前沿的医学生物学技术,包括大数据、基因组、分子影像、分子病理为依托,结合病人的病情临床信息、生活环境、生活方式,制订个性化、量体裁衣的方案<sup>[5]</sup>。随着人类基因组测序、生物芯片技术的革新发展,生物医学分析工具和技术的进步,大数据分析工具和技术的出现,精准医学呼之欲出。因此,精准医学是一种将个体基因、环境与生活习惯差异综合考虑在内的疾病预防与处置的新兴医学手段<sup>[6-7]</sup>。它是一种以个体化医疗为基础,随着基因组测序技术的快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式。

精准医学的发展是公众的需求,也是临床发展的需求。它涵盖多个方面,包括对风险的精准预测、疾病的精准诊断、疾病的精准分类、药物的精准应用、疗效的精准评估、预后的精准判断等,并根据病人的临床信息,应用现代遗传技术、分子影像技术、生物信息技术,结合患者的生活环境和生活方式实行精准的疾病分类和诊断治疗,制订具有个性化的疾病预防和治疗方案。

## 4 精准医学发展的支撑条件与发展优势

高度信息化的生物样本库、大数据平台以及基因和蛋白深度分析平台将成为精准医学发展的重要支撑。通过全面整合大数据技术,将临床信息和人群流行病信息与基因组、转录组、蛋白质组、代谢组等方面的数据系统整合,深入挖掘其生物学和医学价值。运用大数据分析技术,对精准医学规划项目中产生的临床数据、组学数据、结构生物学数据、药物分子信息等海量数据进行全面分析,从中发现新的肿瘤标志物、分子靶点、新结构的药物以及新的治疗策略等。大数据平台建设有数据的标准、收集、储存、分析、利用、共享和安全等内容。健康大数据主要包括个人数据、家庭数据、社区数据、队列数据、临床数据、组学数据还有结构生物学、药物分子信息等。通过大数据分析,能够帮助我们制订新的诊疗方案以及确定在诊疗过程当中新的标准、规范和指南。精准医学的发展还需要相应的体制建设与体系支撑。寻找适合中国国情的,在制度层面设计有效的精准医学管理和支持模式是当务之急,包括法律法规和医学伦理。精准医学在描述个体化基础上的医疗服务,对患者相关信息的“知情权”和“隐私权”保护等方面也将成为重要的内涵。精准医学实施过程中的相关法律法规和严格的伦理审查制度也需要进一步制定和完善。

支撑精准医学发展的另一个重要平台是临床生物样本资源。具有完整临床信息和伦理规范的生物样本库是精准医疗发展的基础,也是精准医学发展的制高点。它将成为疾病研究、药物研发的宝贵资源,在疾病预测、诊断及治疗上变得极为重要。生物样本库对细胞、组织及器官等样本的处理、保存及存储技术,与之相关的病人资料管理及质量控制,也将带动一系列研发技术的涌现与进步。我国提出精准医学计划具备坚实的工作基础。从“十一五”开始,就开始布局了相关研究,包括疾病基因组学、疾病分子分型和个性化治疗、大数据和生物样本库建设等。目前,我国基因组学和蛋白质组学研究基本位于国际前沿水平,分子标志物、靶点、大数据等技术也发展迅速,具有疾病谱广、疾病临床资源丰富、病种全、病例多、样本量大等特点,并拥有一批具有国际竞争力的医学人才、基地和团队,这些都意味着我国具有开展精准医疗的良好基础。在这些基础上,我国需要建立一个优化的组织结构充分调动这些资源,最大程度地发挥以往的工作基础和资源优势。我国既

有临床大规模人群队列、大数据、临床多中心的验证等方面的支撑,又有组织大型科研项目的经验。既有传统医学提供的同病异治、异病同治、上医治未病、辨证施治等理论和实践,还有天然出产的药物资源等。这些都是蕴藏在我国“健康中国 2030”目标实施过程中精准医疗领域的巨大优势和良好机遇。

## 5 未来我国精准医学的重点任务

精准医学关注的重大科学问题包括:阐释疾病的发生发展机制、提供疾病治疗的标志物和早诊指标、靶向治疗药物、分子分型及分子分期指导个性化治疗和预后判断、综合防控措施及多学科交叉等。围绕精准医学的研究和实践内容,未来我国精准医学的重点任务将主要围绕四个方面展开:第一,精准防控技术及防控模式研究。治病于未病、防病于未然,是医学发展的目标。以疾病高发区前瞻性人群及易感人群等为探索模型和试点,建立符合中国国情的个体化综合预防模式。第二,分子标志物的发现和应用。通过疾病相关的基因组、表观遗传组、转录组、蛋白质组和代谢组等研究,发现新的疾病特异性的诊断和预后标志物,用于早期疾病的预警、筛查和诊断,指导治疗方案的选择以及治疗敏感性、疾病预后和转归的预测。第三,分子影像学和病理学的精准诊断。精准诊断是精准治疗的基础,包括以研发分子标志物为指导的 MRI、CT、超声等多模态图像融合及无创、微创精准诊断技术。第四,临床精准治疗。精准治疗是精准医学的最终目的,结合患者的临床分子分型、个人全面信息、组学、影像学以及大数据分析结果,采取高度个体化和疾病特异性的治疗方案,包括分子靶向治疗、抗体靶向治疗、精准免疫治疗以及个体化细胞治疗等。未来医学的进展仍然取决于现代科学技术的进展,有赖于医学各学科专业间、医学与自然科学间、医学与社会科学间的交叉融合,这是医学取得突破性进展的必然途径,它们将共同助推人类迈向新的医学时代<sup>[8]</sup>。精准医学的出现,为人类的疾病治疗、健康管理、医学进步及社会发展开启了一扇新的大门。21 世纪是生命科学的世纪。在新世纪中,精准医学这一新兴前沿领域将成为世界各国关注的焦点。掌握了精准医学的发展前沿就意味着掌握了未来社会的健康、科技、经济发展的主动权和制高点。

## [参考文献]

[1] DAMODARAN S, BERGER M F,

(下转第 8 页)



2 我国精准医学展望

精准医学具有广阔的前景。中国科技领域对精准医学热情逐渐高涨,包括资金投入也逐渐增加。据不完全统计,约有 40 余家精准医疗企业获得融资,总额超过 50 亿元。仅仅 2016 年精准医学领域动作频频,中国科学院发起“中国人群精准医学研究计划”;国家卫计委启动“精准医学研究”国家重点研发计划;“十三五”规划继续加大对“基因组学”研究的支持;发改委资助建设 27 个基因检测技术应用示范中心等等。中国政府实际上早在“十一五”期间就已着眼精准医学研究,认为“精准医学是 21 世纪的发展前沿,是未来社会的制高点”。

完成一项精准医学研究需要收集大量个体资料,例如特定地域人群甚至需要收集民族、人种水平相关的基因、临床、环境背景数据,而后还有海量的分析工作,将这些数据有效整合绝非易事。独立的研究中心或机构难以完成这些工作。精准医学研究的关键是数据开放和共享,参与精准医学研究的所有机构,不仅包括科研中心也包括相关企业,要有开放的胸怀,并相信数据的开放将为受研人群及其种族甚至全人类带来福祉,最终的受益者终将是我们自己及我们的后代。

[参考文献]

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等. 中国心血管病报告 2016[J]. 中国循环杂志, 2017,32(6):521-530.

[2] SUN A, XU L, WANG S, et al. SCN5A R1193Q polymorphism associated with progressive cardiac conduction defects

and long QT syndrome in a Chinese family[J]. J Med Genet, 2008,45(2):127-128.

[3] CUI H, HE C, KANG L, et al. Under-5-Years child mortality due to congenital anomalies: A retrospective study in urban and rural China in 1996-2013[J]. Am J Prev Med, 2016,50(5):663-671.

[4] MAHMOOD S S, LEVY D, VASAN R S, et al. The framingham heart study and the epidemiology of cardiovascular di-sease: A historical perspective [J]. Lancet, 2014, 383(9921):999-1008.

[5] WANG C, FAN F, CAO Q, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 deficiency aggravates energy metabolism disturbance and diastolic dysfunction in diabetic mice[J]. J Mol Med (Berl), 2016,94(11):1229-1240.

[6] FAN F, CAO Q, WANG C, et al. Impact of chronic low to moderate alcohol consumption on blood lipid and heart energy profile in acetaldehyde dehydrogenase 2-deficient mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2014,35(8):1015-1022.

[7] LIU X, SUN X, LIAO H, DONG Z, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 regulates revascularization in chronic ischemia: potential impact on the development of coronary collateral circulation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(10):2196-206.

[8] ZHU H, SUN A, ZHU H, LI Z, et al. Aldehyde dehydrogenase-2 is a host factor required for effective bone marrow mesenchymal stem cell therapy[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014,34(4):894-901.

[9] KAMALI F, WYNNE H. Pharmacogenetics of warfarin[J]. Annu Rev Med, 2010,61:63-75.

[10] WANG Y, WANG Y, ZHAO X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2013,369(1):11-9.

(本文编辑 厉建强)

(上接第 5 页)

ROYCHOWDHURY S. Clinical tumor sequencing: Opportunities and challenges for precision cancer medicine[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015,35:e175-182.

[2] ROPER N, STENSLAND K D, HENDRICKS R, et al. The landscape of precision cancer medicine clinical trial in the United States[J]. Cancer Treatment Rev, 2015, 41(2): 385-390.

[3] TERRY S F. Advancing the precision medicine initiative[J]. Cancer Discov, 2015,5(12):1230.

[4] PRINTZ C. Anderson program shoots for the moon: “Moon-Shots” aims to quickly convert scientific advances into effective treatments[J]. Cancer, 2012,118(24):6015-6016.

[5] WISHART D S. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine[J]. Nat Rev Drug Dis-

cov, 2016,15(7):473-484.

[6] WEI W Q, DENNY J C. Extracting research-quality phenotypes from electronic health records to support precision medicine[J]. Genome Med, 2015,7(1):41.

[7] KATAYAMA R, LOVLY C M, SHAW A T. Therapeutic targeting of an a plastic lymphoma kinase in lung cancer: A paradigm for precision cancer medicine[J]. Clin Cancer Res, 2015,21(10):2227-2235.

[8] KATTAN M W, HESS K R, AMIN M B, et al. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(5):370-374.

(本文编辑 厉建强)