

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.002

· 院士论坛(专题) ·

迈向精准医学*

Towards precision medicine

李娜, 马麟, 詹启敏(北京大学肿瘤医院 肿瘤学实验室, 北京 100191)



詹启敏, 北京大学常务副校长、医学部主任。中国工程院院士, 教授, 博士生导师。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。担任中国医师协会副会长、中国抗癌协会副理事长、中国微循环学会副理事

长兼秘书长、欧美同学会海外医师协会会长。先后担任国家863高技术计划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, 国家生物技术的发展战略指导专家委员会主任。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制、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提供了理论和实验基础。3次担任国家973项目首席科学家(15年), 2次承担国家基金委重点项目, 承担国家基金委重大项目和创新群体项目(9年资助), 发表SCI学术论文240多篇, 包括*Nature*, *Cell*, *J Clin Invest*, *EMBO*, *Mol Cell Biol*, *Science*, *Cancer Res*, *Oncogene*, *J Biol Chem* 和 *PNAS*, 论文被SCI他引14 000多次, 主编专著5部。应邀在国内外学术会议上作大会报告120余次, 11次担任国际(双边)会议共同主席。E-mail: zhanqimin@bjmu.edu.cn

我们共同生活在一个美丽、复杂、动荡、奇妙的地球上, 世界的变化就像地球每天的转动一样, 从未停止过。幸福和苦难、欢乐和眼泪、富有和贫穷、战争和和平、健康和疾病……这些情形每天都发生在我们面前。国家与国家之间政治和社会制度不一样、经济条件不一样、文化背景不一样、宗教信仰不一样, 但无论是发达国家还是发展中国家都面临很多共同的挑战, 包括气候变化、环境污染、生态破坏、资源短缺、健康安全等。因此, 这个世界的主旋律仍然是和平、发展、合作。在卫生健康领域, 发达国家

和发展中国家分别有各自相应的疾病谱和卫生事业发展的挑战。由于目前中国的发展区域性的不平衡, 中国的疾病谱和健康需求既有发展中国家的特点, 也有发达国家的特点。

目前, 中国健康事业发展正处于很好的历史机遇期, 人民健康处在国家优先发展的战略地位。2014年习近平总书记在江苏考察期间提出“没有全民健康就没有全面小康”, 这句话很科学和清晰地阐述了健康和小康、健康和中国梦的关系。习近平总书记强调“人民健康是民族昌盛和国家富强的重要标志”, 2016年8月全国卫生与健康大会的召开, 健康中国2030的提出, 这些重大举措和重要讲话都为我国健康事业发展提供了发展的历史机遇。今天的健康是大健康、大医学、大卫生的概念, 是全方位全周期来关注人民的健康。从过去单纯关注疾病诊疗, 转到到关注全生命周期的健康, 从生命形成的第一天起, 一直到临终关怀。这就要不仅关注疾病患者群, 还要关注健康人群、亚健康人群、有健康危险因素的人群、出现早期症状人群, 以及病后的康复和对老年人的关怀。

健康中国的蓝图是美好的, 路径是清晰的。然而我国重大疾病防治仍面临重大挑战。根据国家癌症中心的数据, 每年我国有430万新发肿瘤病例, 每年有280万人死于肿瘤。其中, 我国的肺癌、胃癌、食管癌和肝癌的死亡率都是全世界第一位。我国的肿瘤5年生存率是40.5%, 美国是65%左右, 日本是72%左右, 欧洲有些国家接近80%。我个人认为, 一种疾病的5年生存率超过80%, 就可以当作慢病去管理了。我国心脑血管疾病年死亡385万人, 高血压患者高达2.7亿人。目前糖尿病患者超过1亿, 还有1.5亿人处于糖尿病前期。中国重大慢性非传染性疾病死亡率高于世界平均水平。对于传染性疾病而言, 中国乙型肝炎病毒携带者8 000万; 结核病中活动性结核550多万, 世界第二; 还存在突发性感染性和传染性疾病, 如SARS、禽流感等。一些国外的传染病, 如埃

*本文是詹启敏院士2018年9月21日在清华大学“达沃斯世界经济论坛”上的主旨报告, 报告文本已经詹院士审核, 且授权本刊刊登。

博拉、中东呼吸综合征、寨卡病毒、西尼罗病、疯牛病等。虽然地理位置相距中国有万里之遥,但是由于中国发展的国际化进程,这些传染病对于中国的风险其实就是一个机舱门之隔。这些重大疾病是造成我国人力资源丧失和经济损失主要原因,已成为我国社会 and 经济发展过程中不可避免严重障碍,是建成小康社会迫切需要解决的问题。

同时,我国医学创新能力不足。一是临床药物中95%最早知识产权来自国外,我国要在这些药物专利期结束后才能生产,但我国老百姓健康需求等不起;二是大型医疗装备中95%由国外进口,包括核磁共振、彩超、CT、PET-CT、加速器、手术机器人、微创器械、测序仪、质谱等等;三是临床标准规范指南中95%借鉴国外,中国对世界的贡献不足5%,预估心血管疾病我国对国际诊疗指南的贡献3%左右,而肿瘤占不到1%。然而,医学发展的历史告诉我们,医学的进步既是要依靠科技创新,又是依靠学科交叉。综合学科与医学的融合,能大力推动医学发展。100年前医生看病很简单,只需要一个听诊器、一把手术刀、几把止血钳、几种很简单的药物。近百年医学走过的历程就是医学科技创新的结果。1895年,伦琴发现X射线,使得医学诊断发生革命,人类可以在没有切口的情况下,观察人体内部,20世纪30年代出现了X线诊断。1928年,青霉素问世,使我们有能力对付感染性和传染性疾病。1953年,发现了DNA双螺旋结构,揭示了生命的秘密。1954年,第一例肾移植手术成功,开创了器官移植时代。1972年,第一台CT诞生,让我们对很多疾病看得早、看得清和看得准。1987年,法国医生完成了第一例微创手术。2001年,人类基因组工作草图发表。目前,精准医学、靶向治疗、大数据、分子影像、分子病理正在快速发展。百余年来,医学技术和模式发生转变:从简单到复杂、从单一到综合、从粗线条到较精准。

此次论坛的主题是精准医学,我所了解的“精准医学”历史沿革也是医学进步的历程。20世纪70年代,“个性化治疗”的概念就已经被提出;2002年,国际上完成了人类基因组计划,这项重大的科学研究不仅是为了搞清基因组这本“天书”,还为了让我们更加了解健康、支持健康促进和加强疾病预防;2005年,国际上组织了肿瘤基因组等疾病基因组计划;2011年美国医学科学院发表了“Towards Precision Medicine”;2015年1月,美国政府提出“精准医疗”,同年3月中国也开始制定我国的精准医学计划。实际上,中国学者在2010年提出精准外科;2013年在中国召开了国际肿瘤精准医学会议(中国苏州冷泉港会议,我是共同会议主席之一)。因此,在医学科

技界,早就有精准医疗的概念、实践和交流。2000多年前中国传统医学提出“辨证施治”、“同病异治、异病同治”,也是精准医疗在哲学层面上的一种表述。精准医学是医学自身发展的客观必然,是公众对健康需求的推动。

中国精准医学发展的定位,是以为人民群众提供更精准、高效和便利的医疗健康服务为目标。在国家层面上,我们要建立高水平的精准医学研究平台和核心关键技术;研发一批国产新型防治药物、疫苗、器械和设备;形成一批我国定制、国际认可的疾病预防和临床诊疗的指南标准、临床路径和干预措施,体现中国对世界医学发展的贡献;提升疾病防治水平,带动生物医药、医疗器械和健康服务等产业发展;支撑医药卫生体制改革和医疗模式变革,支撑“健康中国”建设。

中国精准医学发展的重点任务主要在如下几个方面:一是精准防控技术及防控模式研究。包括大规模健康人群队列、专病队列、高发区人群队列、易感人群队列,以及临床疾病患者队列。二是分子标志物发现和应用。建立各种筛选和鉴定平台,包括基因组、表观遗传组、转录组、蛋白质组、代谢组、体内微生物组等,以及用于早期疾病的预警、筛查、早诊的分子诊断,利用分子标志物判断治疗敏感性、预测疾病的预后和转归等。三是发展分子影像学 and 分子病理学的精准诊断。包括分子病理、分子分型;分子影像学成像、CT、MRI、超声的多模态图像融合、无创及微创精准诊断。四是临床精准治疗。包括综合临床分子分型、个人全面信息,组学、影像学分析大数据的治疗方案;靶向治疗、免疫治疗、细胞治疗等生物治疗。

我们可以用冰山来阐述精准医疗的需求和科技创新过程。冰山可能是肿瘤,也可能是心脑血管疾病。冰山露出水面的一部分是通过患者的主诉、体征和一系列诊断能被确定的临床疾病。一种疾病(这里以肿瘤为例),可以有手术、化疗、放疗、生物治疗和中医药治疗。但是,为什么我们每年仍有几百万的肿瘤患者死亡?这是因为,人类在长期进化过程中,出现的生物学问题是非常复杂的,海面下的大部分冰山我们仍不是很了解,这就导致目前的医疗手段有很大的局限性。由于对疾病发生发展的内在机制缺乏足够的了解,很多来就医的肿瘤患者已经是中晚期,在治疗过程中有很大的被动性和盲目性。临床同一期的肿瘤患者,给予相同或相似的治疗,每个患者的疗效是不一样的。这就需要我们开展深入的科学研究,了解疾病产生的遗传背景、遗传变异,以及免疫和内分泌的情况,进而了解到细胞和分子

层面的改变,再进一步深入到组织器官的病变。通过以上途径,未来我们可以更清晰了解疾病病因、疾病的进程和转归;找到特异的分子标志物及分子靶点,对疾病能精准分类;研发特异有效的药物,通过临床信息和大数据优化治疗方案,形成精准的治疗路径、标准和指南。

精准,是医学自身发展的必然要求,也是公众的巨大需求。精准是医学永恒的追求!昨天的精准是今天的粗线条,而今天的精准则会成为明天的粗线条。精准医学的内涵是根据患者的临床信息和人群队列信息,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,实现精准的疾病分类及诊断,制定具有个性化的疾病预防和治疗方案。简而言之,应是精准地确定“合适的患者、合适的方案、合适的药物、合适的时间”。精准的概念和实践要求贯穿医学全过程,包括对风险的“精确”预测;对疾病的“精确”诊断;对疾病的“精确”分类;对药物的“精确”应用;对疗效的“精确”评估;对预后的“精确”预测。通过科学的检测,对整个疾病的发生发展过程做到心中有数。实现精准需要多个前沿学科交叉融合,当今许多学科的发展为精准医疗提供了坚实的基础。包括人类基因组测序、生物芯片技术的革新;蛋白质组、代谢组、免疫组、肠道微生物组分析技术的运用;临床技术、装备和药品的研发;分子影像、分子诊断、内窥镜和微创技术、靶向药物等的使用;大数据分析工具和技术的出现。

精准医学关注的科学问题有以下六个方面:(1)是阐释疾病发生发展机制,做好基础性研究,回答疾病发生的本质问题;(2)是疾病的标志物和早期诊断,提供疾病治疗的有效时机;(3)是分子分型、分子分期、个体化治疗和预后判断;(4)是靶向治疗药物,特异性地有效治疗疾病;(5)是综合型防控措施,分子流行病学、精准预防、精准干预;(6)是注重多学科交叉,医学、组学、材料、工程、信息、光学等。

在精准预防层面,主要是高风险人群的确定和重点预防。疾病是内外因相互作用共同决定的,即基因组和环境之间的相互作用。环境因素造成的遗传改变(基因突变等),环境与遗传因素相互作用,如肿瘤与吸烟、饮酒、病毒感染、生活方式、生活环境等的关系。在疾病早诊方面,基因和蛋白的改变要远远早于临床病理的改变,要找准疾病早期诊断的分子标志,包括遗传变异(基因突变和扩增等)、表观遗传改变、代谢异常改变。肿瘤的标志物,可以用于疾病预防、早期诊断、肿瘤定位、制定方案、检测病程、监测疗效、判断预后、复发监测等环节。

精准医疗需要精准诊断,主要包括分子诊断、分

子影像和分子病理。分子诊断目前是实现精准诊断的最有利武器,分子影像和分子病理发展空间和前途远大;分子诊断技术的创新是精准医疗发展的必然需求,变异DNA和蛋白分子的准确检测是分子诊断的关键,如ctDNA、CTC、分子标志物;代谢组学和肠道微生物组学将在分子诊断中发挥重要作用。临床精准医学的关键技术之一是分子影像,相关工作包括特异性的分子探针;全数字化,高空间分辨率和时间分辨率;三维或四维成像,为临床提供3D或4D图像;网络化、图像同步的共享和互认成为趋势;功能化,同时反映形态学变化和功能变化;微观化和分子化,显示反映微小代谢或活体异常;影像资料云数据库,有利于诊疗和数据挖掘。二是临床精准医学的关键技术是分子病理。目前分子病理已经在病理诊断工作中发挥重要作用,免疫组织化学染色在鉴别诊断中的作用尤为突出;循证医学发现了不同病理类型对应的不同标志物,这些标志物可以建议使用对应的治疗方案;分子病理越来越多地应用于分子分型、分子分期、鉴别诊断、预后判断、治疗方案选择等。

目前在临床疾病治疗过程中会有两个重要挑战,一是治疗不足,二是治疗过度。开展精准治疗,主要是指个性化治疗和预后判断;避免治疗不足,防止治疗过度。例如,我们在临床乳腺癌治疗中需要思考的问题:(1)是临床及病理分期相同的乳腺癌接受相同方案治疗后,疗效不同;(2)是乳腺癌患者接受新辅助化疗后临床及病理缓解状况有差异。我们开展的一项合作研究表明,乳腺癌新辅助治疗敏感性不一样的患者呈现不同的基因表达谱,让我们能够区分这种临床上的“responders”和“non-responders”。我们的基因组研究发现,食管鳞癌的基因扩增谱与头颈部鳞癌变异很接近,提示可以用近似的治疗药物。除了肿瘤,糖尿病也有临床精准诊疗需求。糖尿病临床出现的并发症非常复杂:50%的人伴随血脂高、50%的人伴随高血压,还有一定比例的脂肪肝;25%的人出现视网膜病变、20%的人出现糖尿病足、还有一定比例患者出现神经系统病变;降糖药对部分人效果好,而对部分人效果不好;血管病变,经常与降糖的效果不一致。这些情形表明,精准是临床客观需求:一是通过个体差异性诊断,进行精准分型、达到“精准诊断”;二是个体差异性治疗,实施精准用药,达到“精准治疗”。

药物安全性和有效性的差异也是众多复杂因素共同作用的结果,了解这些因素能为临床个体化治疗提供了科学的依据。在基因方面,遗传、SNP、基因组、蛋白组、代谢组等都影响着治疗结果。而环境方面,吸烟、饮食、药物剂量、伴随药物、体内微生物种

群、神经内分泌、免疫、代谢也对治疗效果产生影响。医疗实践中,没有一个药物能包打天下,可以百分之百有效。目前临床上单个药物的平均有效率,抗抑郁药物为62%、糖尿病药物57%、风湿性关节炎药物50%、老年痴呆药物30%。在肿瘤靶向药物出来前,细胞毒类的肿瘤药物疗效很不理想,平均单个药物有效率在25%左右,所以临床上多采用联合化疗。我们近期在*Nature*上曾发文报道,食管鳞癌分为三种不同独立的分子亚型,这些不同亚型食管癌对治疗敏感性和预后转归(转移复发的风险)都不一样,应当区别对待。TCGA数据分析显示,不同食管癌临床亚型在分子水平上具有很大的不同。上部食管癌更接近于头颈部的癌症,而食管下部的肿瘤实际上与胃癌的一种亚型几乎无法区分。癌症临床试验应根据分子亚型来对患者进行分组,一般来说,将下部食管肿瘤与胃癌分在一组中,同时单独评估上部食管癌。这很像我们传统医学中所说的,同病异治。靶向治疗方面,不同部位的肿瘤如果有同样的靶点的话(如PD-1、PD-L1),可以采用同样的靶向药进行治疗,这也像是传统医学上所说的异病同治。

关于精准药物的研发和应用。一是精准药物研发的模式:根据疾病靶分子,精确开发针对特定人群和特定疾病的靶向药物(单靶点或多靶点);二是针对不同基因型的个体用药,对药物的代谢和毒理进行评估,达到既有效又安全的理想用药效果;三是了解疾病临床亚型、敏感性及耐药性。我们目前推进的个性化诊疗实践的理念和模式,就是强调有些不同的疾病可以用同样的治疗方案;有些相同的疾病,根据分子分型和分子分期不同,采用不同的方案治疗。从而实现高效低毒、降低成本的目的。

发展精准医学,需要有相应的支撑体系和平台,包括根据高度凝练的临床和健康科学问题、通过顶层设计制定的疾病队列、组学和分子生物学平台、大数据和生物信息研究平台、动物模型平台。生物样本库是非常重要的支撑平台,谁拥有生物样本资源,谁就掌握医学科技主动权,谁就能占据医学竞争制高点,生物样本资源是精准医学研究的基石。大数据技术在精准医学发展中非常重要:将队列数据、临床数据、组学数据、结构生物学数据、药物分子信息运用生物信息学手段进行海量信息处理,产生新靶点、新结构、新药物、新方案、新标准、新规范。在使用大数据过程中,要高度重视数据的标准、收集、储存、分析、利用、共享和安全。我个人认为,健康医疗大数据将是这个地球上最丰富、最重要、最庞大的数据,是国家重要的基础性战略资源。基于健康医疗大数据的人工智能技术为精准医疗成果最终惠民提

供保障,如基于移动医疗的慢病管理,运用医学影像、分子影像等手段进行智能医学和精准诊疗,药物创新和应用。人工智能在健康领域的应用的主要模式包括AI+辅助医疗、AI+医学影像、AI+药物挖掘、AI+健康管理。其具体应用有洞察与风险管理、医学研究、精神健康、医学影像诊断、可穿戴设备、生活方式管理监督、药物挖掘、虚拟助理,以及护理、急救室和医院管理。

下面就几个大家关注的问题谈一些个人看法:

(1)精准医学是否已经到来?可以概括为3句话:

①是快速进入、崭露头角。体现在靶向药物、生物治疗、组学技术、大数据、分子诊断、分子影像蓬勃发展;②是挑战巨大、风雨兼程。主要是发病机制、新药研发、临床路径、规范指南、市场价格、法律伦理等问题需要解决;③是潜力无限、前景辉煌。精准医学是公众的需求,得到政府支持,拥有市场期待,在科技引领和学科交叉上定能做出成绩,保障全民健康。

(2)精准医学发展中三个关键问题:①是生物样本库,建立大规模、高质量、统一标准、具有共享机制的样本库;②是大数据,建立行业标准,明确收集、储存、使用、共享和安全等环节的规范;③是法律法规,与计划实施同步,完善相关标准、伦理及政策法律法规体系的建设。

(3)精准医学就一定很昂贵吗?对于新药和新装备而言,由于尊重知识产权,最初阶段会昂贵。随着推广和应用,高新技术将会转变为适宜技术,价格逐步下降,惠及广大民众。我们要重点研究老药的精准应用,这项工作将会提高药物的疗效、降低毒副作用、降低成本。

精准是医学发展的目标和要求,精准医学是转化医学研究的重要内涵,是循证医学新的历史要求,是实现“4P医学”的重要手段。转化和整合是医学发展的模式和机制。精准医学发展还有几项重要的定位:(1)是精准医学发展主战场是社区和医院;(2)是精准医学发展需要大样本和大数据支撑;(3)是精准医学发展需要政产学研用的合力;(4)是精准医学发展需要与监管科学同步发展。

总而言之,精准医学就是利用临床信息、疾病队列、生物样本库,通过组学分析、分子影像、分子病理、临床药物和大数据的手段,得到精准预防和治疗的方案,从而实现促进健康、增加疗效、降低毒副作用和降低费用的目标。

【关键词】 精准医学;肿瘤;生物治疗;大数据

【中图分类号】 R-01;R730.5 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-385X(2019)01-0003-04

【收稿日期】 2018-12-30

【修回日期】 2019-01-20

【本文编辑】 党瑞山