

中国能否融入分子医学主流?

News.com



肖瑞平, 程和平, 周专, 陈育庆, 吴才宏, 顾孝诚
Ruiping Xiao, Heping Cheng, Zhuan Zhou, Yuqing Chen,
Caihong Wu and Xiaocheng Gu

随着全基因组扫描新技术的涌现和生物信息学的兴起, 作为分子医学 (Molecular Medicine) 基石的人类疾病相关基因图谱的研究日新月异。基因组学必将为医学实践带来深刻的变革; 同时, 它在临床药物研制、诊断及治疗中日益广泛的应用, 还将蕴育巨大的商机。分子医学的发展将引导人类攻克当今一些致命性疾病的诊断、预防、干预及治疗难题, 走向辉煌的里程。

在这篇述评中, 我们试图从多学科的角度来透视分子医学, 因为分子医学是联系基础科学、临床医学和人群相关科学的桥梁。基于这一分析, 我们将讨论中国发展分子医学的独特机遇及其对中国公共卫生政策决策和医学实践的潜在影响。

分子医学的国际动态

后基因组时代分子医学的第一波浪潮正席卷欧美, 若干重大项目已经启动。美国国家卫生研究院 (NIH) 于2004年开始实施“路线图 (Roadmap)”计划 (<http://nihroadmap.nih.gov>), 以优化今后十年全部生物医学研究的布局。NIH“路线图”确认了在三个主要领域中有毋庸置疑的机遇, 这三个领域分别是发现

新的细胞信号转导途径, 建设多学科综合研究项目的研究团队, 以及重塑临床研究以加快从机理发现向医学应用的转化过程。

美国联邦政府特别注意到基因组学对临床实践的潜在影响, 正大力促进在临床领域中应用基因组学的成果。2003年, NIH曾发布一个前景预测, 概述了基因组学对未来医学实践可能的贡献。与此同时, 美国食品药品监督管理局草拟了药物开发中基因组学数据的提交规则, 这一举措预示了药物基因组学的兴起。

可以预见，临床基因组学的日臻成熟将为该领域中的所有参与者提供机会，包括制药公司、生物技术公司、诊断试剂生产厂家、设备供应商及研究人员。

新成立的Broad研究所前所未有地联合了麻省理工学院、哈佛大学、Whitehead研究所以及洛杉矶慈善家Eli和Edythe L. Broad。该研究所的目的是为基因组医学（Genomic Medicine）创建包括信息和技术在内的齐备的工具，并提供应用研究，将这些方法和工具用于阐明如心血管疾病、癌症、代谢型疾病、炎症和传染病等多种疾病的分子机理。

同样引人瞩目的是，世界上最主要的基因组研究中心之一、英国人类基因组测序中心Wellcome Trust Sanger研究所在2003年底公布了5年3亿英镑的研究项目，主要用于研究基因如何构建和控制人体以及人类与病原体基因组在健康与疾病中的作用。

国际人类基因组单体型图计划(<http://www.hapmap.org>)启动于2002年，由来自日本、英国、加拿大、中国、尼日利亚和美国的科学家以及公共和私人基金机构的合作参与。初期目标是通过比较源于非洲、亚洲和欧洲的四组人群中不同个体的遗传序列，完成全基因组范围内具共同遗传变异的染色体区域（“单体型”）图谱，预计于2005年完成。这些信息将帮助研究人员发现影响健康、疾病和不同个体对药物与环境因子差异应答的基因。

以上所述的研究计划显示，一个新的国际格局已初具雏形，它雄心勃勃的宗旨是协调与集约化分子医学尤其是临床基因组学领域的活动，在这个高度竞争而又蓬勃发展的领域，将学术、商业和政府的利益结合在一起。然而，临床基因组学远未普遍应用，仍然面临重重困难。对科学、技术、法律、法规问题进行中肯适时的评估，将对未来应用基因组学预测、发现、诊断、预防和治疗疾病产生深远的影响。

中国能否融入分子医学的主流？

与世界潮流同步，中国继参加人类基因组计划、建立南方和北方基因组研究中心后，最近也启动了一些新的研究机构和项目，以利用正在兴起的分子医学的独特机遇。这些机构包

括北京大学分子医学研究所、北京生物科学研究所和广州生物医学与健康研究所。它们将如何面对这一国际性竞争领域的挑战和机遇呢？

借鉴前面提到的全球计划，中国清楚地认识到分子医学需要“协作性大科学”的新模式，这一模式需要新的研究体系，以培养基础生物学和临床医学相结合的多学科研究团队。现在的核心问题是：中国是否能够融入主流？我们认为，中国已经做好了准备。这一观点的依据是中国拥有独特的资源与实力。首先，无论是基础研究还是向应用转化研究，中国都具有丰富的人群资源和临床资源。为充分利用这一优势，中国应建立由学术及公共机构支持的，由医生与科学家共同组成的国内、国际网络，使其能够获得各种疾病的成千上万病人样本。当然，从一开始，政府就需要加强对涉及人类疾病的发现型研究的生物伦理和法律问题的管理。目前，中国政府正努力制订相关准则和规章，保证目前和将来的应用研究依照国际标准进行。

其次，中国因拥有充沛的医学和理学博士生资源而焕发活力。具体来说，中国有1700万大学生和高等职业学生（将在5年内增加3倍以上），其中大多数是学理工科。年轻才俊的实力是具有工程学、物理学、



图1. 令人揪心的事实：每3个中国人中就有1个死于心血管疾病。这是个悲剧，但对有志于中国生物医学的人，同时也是一个机遇。

化学、数学及计算科学的知识和技能的多学科研究团队所不可或缺的。此外，大量在海外训练有素的中国生物医学科学家将为中国带来新的技术与力量，并推动国内和国际项目的合作研究。

第三，中国可以在转换医学（Translational Medicine）领域利用其灵长类动物资源的优势。多数制药公司在临床前研究和毒理试验中使用小型哺乳动物——如小鼠、大鼠，全世界制药工业和美国食品药品监督管理局的专家们已经认识到缺乏适当的动物模型是药物筛选和开发的主要障碍之一。灵长类动物则是测试许多候选药物疗法、基因疗法或细胞疗法有效性的最适当的模式体系。针对灵长类动物实验伦理学的新、老问题，研究计划应谨守中国政府的相关规定和国际规范。

基于独特的人才、人口和临床资源，以及灵长类动物疾病模型的使用，中国实现加入国际分子医学主流的梦想指日可待。然而，为了提供分子医学的成长与繁荣的土壤，中国应在多个重要领域做出重大的改进。这些领域包括建立研究机构运行的新机制，以避免官僚作风并适应大规模科学协作与整合，鼓励研究

机构之间的人才流动，以促进科学家间和科研机构间的良性竞争与业绩奖励，努力留住优秀科学家和训练有素的博士后人才，进一步改进研究基金的同行评审制度，尽快颁布和施行有关保护生物医学研究产生的知识产权的法规。如果不克服这些障碍，中国跨入主流分子医学的梦想或许仅是幻想而已。

中国分子医学计划

下面，我们以新近成立的北京大学分子医学研究所为例说明中国分子医学的兴起。中国心血管疾病发病人数高达每年1亿例，占死亡率的34%（图1）。面对如此巨大的挑战，中国需要善用其实力和独特资源，发展自己的策略。十分紧迫和必要的任务是，建立研究基地和基础设施，以心血管疾病为侧重，而后逐渐扩展到如糖尿病、癌症和传染病等其他主要疾病。北京大学创建的分子医学研究所集心血管基础生物科学与临床应用研究为一体，并为明天的分子医学培养下一代多学科研究团队。该所将建立较为完备的基础设施，主要目标是鉴别与多种心血管疾病相关的遗传变异，确定细胞信号网络中的分子机制及其病理异常，以发展遗传诊断、药物基因组学和以特定信号通路为靶标的新药物。

中国心血管疾病特性与西方国家有所不同。在中国心血管疾病的主要致死原因为中风，而西方最大致死因素为冠心病。因此，根据动物模型和临床研究已经发表的工作，中国有必要通过自己的全面努力，汇列心血管疾病的直接或间接相关基因的清单。这将有助于筛选潜在致病突变并在动物模型中逐个加以甄别确认。这一项目可利用中国成千上万的分布于城乡区域的家族谱系和已有的科研网络及医疗网络。在许多发达国家，类似的研究由于其人口与临床资源的局限而更加困难。

从战略上看，分子医学产生于医学与科技的综合，并受这种综合的驱动。尽管人类基因的测序已经完成，三分之二的基因功能仍不清楚。后基因组时代生物学的瓶颈是利用生理学、细胞生物学和生物医学手段确定疾病相关新基因或已知基因的表现型。新的在体生物传感器的发展、高通量检测人类疾病的模型、新的分子成像技术和灵长类动物疾病模型均为解决生物医学问题所必需。传统的单个实验室的环境，或因规模、基础设施不足，或因多学科技术的局限，将无法实现分子医学的宏图。比较理想的是，分子医学研究所至少应包含三个有机整合的模块：基础研究（“分子”与“机制”分支），临床研究（“医学”分支）和技术转化。相比于独立运作的单个实验室，基础、临床和

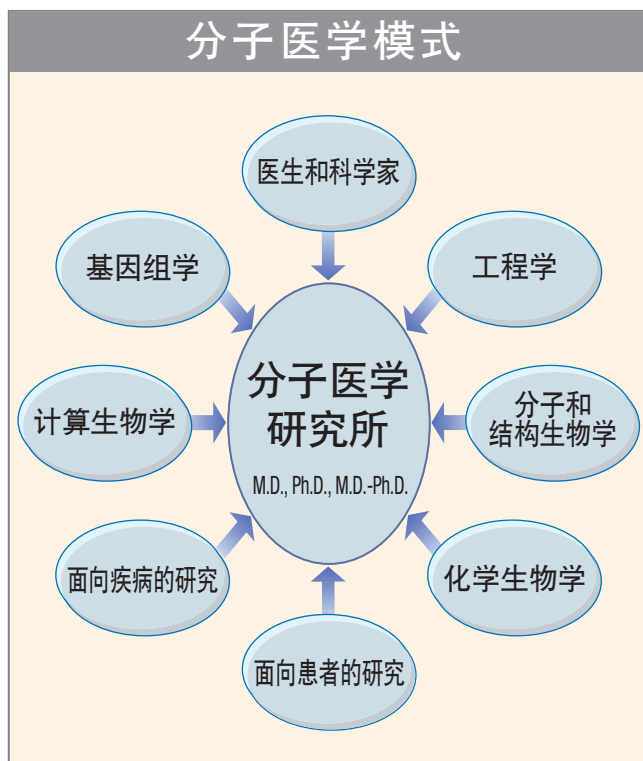


图2. 整合与创新：这项挑战是将多个领域（中国在大部分领域中还是新来者）整合成一个成熟的交叉学科领域。



图3. 中国的实验室里是否有高水平的科学家？新M.D.-Ph.D.计划就是为了实现这个目标。

技术转化“一体化”将促进并优化相互协作、多方向交流和有机整合。

分子医学研究所的基础研究模块将包括实验室与技术平台，吸引多学科的科学家，使他们能以自己所掌握的分子技术、生理学、药理学、受体信号、干细胞生物学、蛋白组学、基因组学和生物信息学等多学科的知识形成优势互补（如图2）。临床与技术转化模块将通过与附属医院和私营单位共同努力而实现。利用大量的相对隔离的中国人来研究临床表现型和分子基因型，可为确定遗传风险因子和常见疾病生物标记提供前所未有的机会。这一总体设计体现了从分子到鼠再到人的正向、反向“一条龙”体系。

中国的其他先驱性项目也将努力发挥多学科整合的优势。例如，中国将领导一个为期六年，描述人类肝脏中所有蛋白质的全球研究项目——肝脏蛋白组学。这一项目是由肝脏疾病如肝炎与肝癌给中国人口造成的损失而促成。根据国际卫生组织的统计，中国拥有世界上三分之一的乙肝病毒携带者，并且每年有28万中国人死于该项疾病。国际人类蛋白组学组织（HUPO）正协调这一工作。其主旨在于确定人类肝脏蛋白表达谱和蛋白-蛋白相互作用，并创建一个抗体库。用蛋白组学的方法和功能基因组学相结合，期望提供研究细胞信号通路及其病理异常情况的新手段，从而揭示肝脏疾病重要的生物标记和治疗靶点。预期其它类似的大型项目也将接踵而上。

结束语

为迅速将基础研究的发现转化为诊断、药物研发、治疗或预防方法，中国科学界清楚地认识到中国需要铸造从分子到人的正向、反向“一条龙”体系，建立基础、临床和技术转化“一体化”跨学科的研究团队，尤其是重组临床研究体系以培养年轻一代的临床—基础两栖医生科学家。中国正尝试在一流大学中

（如北京大学）建立国内和国际的医学—理学双博士（M.D.-Ph.D.）培养计划（图3），俾使优秀的学生及早获取生物研究与分子医学两方面的概念和技能，培养他们解决临床问题的能力，并期望今日成长于多学科环境的这些医学—理学双博士学生成为未来转换医学研究的栋梁。

分子医学正在成为后基因组时代生物医学的主流。分子医学的精髓是为了实现用人类基因组学改革临床医学的宏图。中国应当把握住这一历史性的机遇，在近期内跨入分子医学的主流，为提高中国和世界人民的健康水平作出应有的贡献。然而，分子医学需要团队努力。参照中国空间项目的成功实践，需要政府的坚定支持和全国层次上的强有力协调，才能实现分子医学的飞跃。迅速投入国家专项基金、建立专门的研究基地和基础设施，将使中国分子医学有一个蓬勃的开端。 ■

肖瑞平^{1,2}, 程和平^{1,2}, 周专¹, 陈育庆¹, 吴才宏¹, 顾孝诚¹

¹ 北京大学分子医学研究所, 中国北京100871

² 美国国家卫生研究院衰老研究所心血管实验室, 马里兰州巴尔的摩市21224

通讯作者:

肖瑞平 M.D., Ph.D.

Laboratory of Cardiovascular Science NIA, NIH 5600

Nathan Shock Drive Baltimore, MD 21224

Tel. (410) 558-8662

Fax: (410) 558-8150

Email: xiaor@grc.nia.nih.gov

致谢

诚挚感谢韩启德、Ken Chien、傅向东、陈炬、刘庆榕、郭小梅、沈幼棠、高峰等有益的批评与建议。感谢魏盛协助整理中文稿。