

上海市精准医疗发展现状与对策思考

许丽 徐萍 苏燕 丁蕾 孙学会

【导读】 精准医疗已成为新一轮国家科技竞争和引领国际发展潮流的战略制高点,各国积极布局,我国也推出了中国特色的精准医疗重点专项。上海作为创新发展的先行者,在精准医疗方面应该走在全国乃至全球的前沿。本文系统梳理了国内外精准医疗的相关观点及推进经验,调研分析了上海精准医疗的发展基础、资源和优势,以及上海现有的相关国家和省部级研究设施、平台及医院。提出要紧抓“十三五”这一重要窗口期,以体制机制和环境建设为突破口,进行贯穿技术开发与平台建设、临床示范与应用推广、产业转化全创新链条的布局,为上海市推进精准医疗发展提供参考。

“精准医疗”(precision medicine)是基于患者个体特征(遗传、环境和生活方式等),适时给予正确干预治疗的个体化医疗模式。整体而言,精准医疗处于初期起步阶段,近期目标是实现疾病的精准诊疗,长期目标是构筑预防为主精准健康体系。

一、研究背景和意义

(一) 精准医疗的概念提出与国际进展

精准医疗的首次正式提出源自 2011 年美国国家研究理事会(National Research Council, NRC)的报告《迈向精准医疗:构建生物医学研究知识网络和疾病分类新标准》(*Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*)^[1],该报告将精准医疗描述为,面对生命复杂性的巨大挑战,整合个体的基因组、蛋白质组和代谢组等分子数据与临床信息、社会行为和环境等不同层级、不同维度的数据,构建人类疾病知识数据库,进而支持精准诊断和个体化治疗的一种医学模式,其主要任务是为每一个体建立一个整合各种相关信息的疾病知识网络。此后,该理念逐渐受到重视,相关技术不断发展成熟,至 2015 年,美国精准医疗计划(Precision Medicine Initiative, PMI)^[2]的提出将其

基金项目:上海市人民政府决策咨询研究重点课题“上海推进精准医疗发展的战略研究”(课题编号:2017-A-060-A),上海市软科学研究计划项目“精准医学技术路线图”(课题编号:16692107700)。

第一作者:许丽,女,助理研究员。

作者单位:中国科学院上海生命科学研究院(许丽、徐萍、苏燕),上海交通大学医学院(丁蕾),复旦大学生命科学学院(孙学会)。



上升为国家战略,将精准医疗描述为考虑人群基因、环境及生活方式的个体差异,寻求疾病预防和诊疗效果最大化的新模式。

精准医疗研究已经成为国际竞相布局的科技战略制高点,欧美主要国家与日本、韩国、澳大利亚等发达国家已分别提出了相关发展计划,同时,沙特阿拉伯、以色列、印度等发展中国家也都集中布局精准医疗相关研究,以期推动本国医疗健康领域发展。

尤其是美国精准医疗计划,已经全面布局并对此进行前瞻长远的规划,对核心关键领域进行整体设计。2015年,美国宣布投资2.15亿美元实施精准医疗计划^[2],先后启动了百万人群队列项目(PMI-Cohort Program)、癌症基因组图谱(TCGA)项目2期、癌症知识库建设等;2016年底,又将精准医疗作为三大重点计划之一列入《21世纪治疗法案》(21 Century Cure Act)^[3],在未来10年出资近15亿美元予以资助,从法律层面保障计划实施。与此同时,美国精准医疗计划实施中还积极推进医疗信息和基因组数据共享,尤其关注数据共享中涉及的数据安全与隐私保护问题,先后制定了相关配套政策法规^[4,5]。另外,在组织方式与推进模式上,美国通过公私合作模式(public-private-partnership, PPP)推进计划实施,强调要与其他项目协同,推动数据的标准化和共享,并强调患者、科研人员和医疗工作者之间的合作;还通过建立国家卫生保健提供者组织网络(Healthcare Provider Organization, HPO),综合社区、区域和国家医疗中心的力量,以保障百万人群队列的志愿者招募。

(二) 中国特色的精准医疗研究已全面推进

针对国际各国争相部署精准医疗的格局,我国积极发挥本国优势,全面布局具有中国特色的精准医疗研究。目前,中国“精准医学研究”重点专项目前已全面开展,科研机构也纷纷发起精准医疗计划,成立多个精准医疗中心、研究院,及产学研联盟。产业界也相当活跃,相互竞争提供基因测序服务,并相继通过与医疗机构合作,启动相关研究计划;同时,相关互联网公司也积极跨界,已在精准医疗的新一轮竞争中占有一席之地。

二、上海市精准医疗发展的现状研判

推进“健康上海”建设是把人民健康放在优先发展战略地位的重要体现,提升市民健康水平是上海“十三五”规划的重要任务,加快建设全球具有影响力的科技创新中心是上海当前和未来发展的重要战略目标。《上海市“十三五”规划纲要》《“健康上海2030”规划纲要》,以及《上海加快建设具有全球影响力的科技创新中心方案》等主要规划文件均将建设精准医疗研发与示范应用平台、加快精准医疗等领域关键技术、发展精准医疗等前沿领域作为重点布局领域。

本文通过资料调研与专家访谈相结合的方式,调研了上海市相关技术与平台基础、优势学科和病种,及精准医疗在医院开展的现状,并分析了精准医疗整体行业以及上海发展所存在的问题和面临的挑战。

(一) 上海市精准医疗的发展基础

上海优越的政策环境、雄厚的科研实力、齐全的多学科优势、丰富的医疗资源,以及突出的生物样本资源储备、医疗信息化水平等为精准医疗发展奠定了基础。



1. 初步建设了国际水平的大型队列,生物样本库也率先实现标准化和信息化

上海拥有丰富的人群健康资源优势,目前初步建立了多个大型队列。复旦大学启动的“泰州(复旦)人群健康跟踪调查”,目前综合能力已达国际领先水平,收集样本达125万人份;上海交通大学附属瑞金医院(以下简称“瑞金医院”)基于其内分泌肿瘤及糖尿病的研究与应用优势,创建了45万人份代谢性疾病队列研究资源库,并通过“精准医学研究”重点专项“代谢性疾病专病队列研究”项目进一步扩大;此外,上海引领性地启动了国内首个大规模出生队列研究,并将逐渐推广到全国,建立10万人左右的大规模前瞻性出生队列。

生物样本库的建设上,上海相对国内起步较早,且在标准化和信息化方面走在我国前列。目前,上海市级生物样本库中心——上海生物样本库工程技术研究中心,存储生物样本50万份;由上海长征医院牵头建设的我国首家全自动深低温百万级生物样本库,标志着我国生物样本存储技术进入全自动信息化时代;“张江生物银行”储存能力达1000万份,是目前国内规模最大的第三方生物样本存储中心。同时,上海聚集了40多家三甲医院,基于其临床样本资源优势,目前已建立多个完整配套信息、标准化的疾病生物样本资源库,其中,国家肝脏组织样本库收集肿瘤样本逾12000例。另外,生物芯片上海国家工程研究中心牵头成立的全国生物样本标准化技术委员会,在推动我国生物样本库国家标准的制定中起到引领作用。

2. 基因组测序能力国内领先,且在代谢组、影像组等新兴生命组学相关技术中具先发优势

上海基因组测序能力在国内、甚至国际上有显著优势。国家人类基因组南方研究中心、上海生物信息技术研究中心,以及云健康基因科技(上海)有限公司(以下简称“云健康”)、上海药明康德新药开发有限公司(以下简称“药明康德”)等机构建设了多个大型测序平台,配备有全球最先进的超高通量全基因组测序技术平台HiSeq X Ten(专用于大规模的人类全基因组测序),其中,全球前10大药业公司中有5家是药明康德基因组学中心的测序客户。

在代谢组、影像组等新兴生命组学相关技术中,上海具有显著的先发优势。上海拥有复旦大学、上海交通大学等代谢组分析技术领域的领先研究团队,在代谢组原位分析技术上具有优势;上海市“医联工程”的实施、上海联影医疗科技有限公司(以下简称“联影医疗”)的多项突破,以及全球最大的脑科学数据库落户上海,为上海影像数据集成共享奠定了坚实的基础,同时,联影医疗等公司在推动我国高端医学影像设备的国产化中作出突出贡献,目前已向市场推出掌握完全自主知识产权的21款产品,并包括多项国际首台高端设备。

3. 生物大数据资源储备丰富,且对健康数据的研究及应用转化能力较强

在“医联工程”的推动下,上海市已建立了全球规模最大的临床信息共享系统,引领全国医疗卫生信息化建设,加之复旦大学、上海交通大学以及医院等的资源累积,形成了丰富的医疗健康大数据资源储备。同时,上海超级计算中心、上海数据科学重点实验室、中国科学院-马普学会计算生物学伙伴研究所的生物医学大数据中心等均配备了先进的大数据基础设施和多学科交叉数据技术平台;复旦大学大数据学院、万达信息股份有限公司,以及药明康德等的大数据分析水平在国内甚至国际领先,使上海在医疗健康大数据挖掘技术中具优势,研究应用转化能力强。

4. 具有人工智能技术开发的基础与优势,且在医疗领域的应用研究取得初步进展

丰富的临床数据资源、先进的人工智能技术研发团队,为上海发展医疗人工智能奠定了前期基础;同时,上海通过产学研合作推动技术转化,如上海交通大学-联影医疗医学影像先进技术研



究院、国家级人工智能研究和产业化应用中心的建设,加快了医疗人工智能技术的产业应用;人工智能在医疗领域的应用上,复旦大学与上海中医药大学合作开发的中医人工智能机器人,不仅将原本依赖于医生主观判断的中医把脉诊断技术精准化,还利用其深度学习能力来分析名中医积累的经验信息。

5. 精准诊断技术临床应用稳步发展,液体活检、分子影像诊断等前沿技术具先发优势

目前,精准诊断技术的重点领域主要包括基因检测和液体活检等分子诊断技术,以及医学影像数字化推动产生的精准化的分子影像诊断技术。从分子诊断整体市场来看,国内目前仍被跨国企业所占据,上海科华生物工程股份有限公司、上海之江生物科技股份有限公司等进入国内市场的领先行列;发展较为成熟的基因检测技术上,上海已初步开展临床应用与推广,且在心血管疾病基因检测产业领域具有一定的竞争力;尤其在新兴的液体活检技术领域,上海企业研发水平居全国前列,格诺思博生物科技(上海)有限公司开发了国内甚至全球首个获批上市的肺癌 CTC 检测试剂盒,上海翥远生物技术有限公司突破性的高通量甲基化液体活检技术更是引领全球;分子影像诊断领域,上海具有中科院分子影像重点实验室等分子影像诊断技术研发的优势机构,加之联影医疗等多家国内领先企业,有望推动上海在分子影像诊断领域脱颖而出。

6. 前沿精准治疗技术研发水平国内领先,多个创新型药物有望走向国际

个体化药物的开发是当前精准治疗的重点领域,靶向药物和免疫治疗是当前重大慢病治疗的研究热点。上海聚集了中国科学院上海药物所、复旦大学、上海交通大学等药物基因组学领域优势高校、科研院所及领军人才,已在药物基因组学、分子标志物,以及基于此研发的个体化药物与重大疾病的个体化治疗领域取得重要成果。上海药物所已成为我国药学研究的标杆与“领头羊”,在肿瘤、阿尔茨海默病靶向新药研发水平上处于国内领跑、国际并行的地位,在研的 AL3810 (靶向抗肿瘤药物)等多个创新型靶向药物有望走向国际。免疫治疗领域,上海在治疗性疫苗研发、肝癌细胞免疫治疗领域处于全国领先地位,国内首家 CAR-T 开发企业——科济生物医药(上海)有限公司已开展多项全球首例临床试验;西比曼生物科技(上海)有限公司是在美国纳斯达克上市的唯一一家中国细胞治疗生物科技集团,其 CAR-T 核心技术于 2016 年获得首个国家专利授权;同时,药明康德、上海复星医药(集团)股份有限公司分别与免疫治疗领域的两大巨头 Juno Therapeutics、Kite Pharma 公司联合成立合资企业,通过引进国外先进技术推动我国免疫治疗产业。

7. 多种疾病诊疗水平国际先进、国内领先,已开展大量精准化探索

上海在糖尿病、肥胖症和代谢综合症的发病机制、预诊治等方面达国际先进、国内领先水平,依托瑞金医院建立的首批国家临床医学研究中心“代谢性疾病国家临床医学研究中心”,更是协同全国优势力量共同推进;常见恶性肿瘤中,上海在肝癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌的早期筛查、治疗方面处于国内领先甚至国际先进的水平,尤其是在肝癌领域,上海已形成了集成式研究基地,在肝癌的精准诊断、治疗上都取得已产业化或有望快速落地的重要成果。此外,上海市正组织各优势医院力量,着力建设国际先进、统一标准、具有规模的上海市或中国恶性肿瘤临床标本资源库,这将成为精准医疗研究的重要基础。

(二) 上海市发展精准医疗面临的瓶颈与不足

整体而言,全球精准医疗处于初期起步阶段,上海市面临着精准医疗整体行业问题的限制,



同时也存在自身的瓶颈与不足。

1. 上海市发展精准医疗面临着整体行业问题的限制

从全球来看,目前可实现精准诊疗的疾病类型还非常少,个体化诊疗体系尚未形成:① 生物学大数据收集、存储、分析能力不足,疾病分子分型、分子诊断、分子影像等个体化诊疗技术等需进一步突破;② 医生、患者了解不足,遗传咨询专业人员和机构缺乏,阻碍精准医疗的临床应用;③ 基因检测及定制化医疗方案成本较高,加之医保政策不完善,阻碍精准医疗的临床推广;④ 现有的监管法规不相适应,伦理体系缺乏,阻碍精准医疗的临床转化;⑤ 产品审评审批制度不完善,阻碍先进技术、药物及疗法的应用转化;⑥ 缺乏技术标准和行业规范,基因检测、液体活检等核心技术与产品良莠不齐,健康医疗数据分析质量控制不足,不利于精准医疗产业的发展。

2. 上海市发展精准医疗面临的自身问题与不足

与国际及国内领先水平相比,上海在精准医疗创新链条和产业链中,还存在不足。

(1) 技术链条不完整,核心技术原研能力不足:基因组学相关技术中,我国已批准及正在批准的8款国产基因测序仪中,生产商均为北京、广东的企业,上海自主知识产权的基因测序核心技术研发相对薄弱,相关设备、配套试剂的原研能力不足;蛋白质组学中,尽管建设了国家蛋白质科学研究(上海)设施、蛋白质组研究分析中心(RCPA)及复旦大学蛋白质组学与系统生物学研究所多个大型专业技术平台,但上海设施侧重于蛋白质结构和功能解析,在蛋白质组学分析方面弱于北京,尚未形成完整的研究体系。

(2) 生物样本库的联合运行、共享机制急待完善:虽然上海生物样本库的建设处于国内领先水平,但目前各大生物样本库仍处于各自为营的阶段,生物样本库的规范化和系统化水平急待提高,生物样本库之间的联合运行、共享机制急待完善。尽管“张江生物银行”的建设旨在推动生物样本资源的共享应用,但目前职能仅限于将各大医院、科研院所的生物样本资源进行集中储存管理,推动生物样本资源有效共享的机制尚未建立。

(3) 产业转化进程相对较慢,缺乏大型龙头企业:尽管上海在多种先进诊疗技术的研发能力全国领先,企业活跃度较高,但产业化水平相对较低。就前沿新兴液体活检技术而言,相关技术的行业标准尚未形成,技术精确性不足,不同公司产品的准确性差距较大;免疫治疗领域,目前上海仍以临床前研究为主,仅有少量产品进入临床研究Ⅰ期,发展水平与Juno Therapeutics、Kite Pharma、诺华(Novartis)等国际领先的免疫治疗开发企业存在一定差距;同时,上海在精准医疗领域缺乏类似中山大学达安基因股份有限公司和深圳华大基因股份有限公司规模的龙头企业。

三、上海推进精准医疗发展的战略建议

全球精准医疗目前刚刚起步,这为上海布局精准医疗发展提供了难得的机遇。与此同时,全球竞相布局,国内多个省(市、自治区)也将精准医疗列为重点发展领域,跨国企业也在中国积极规划,争夺市场份额。面临激烈的竞争,上海市应紧抓全球科技创新中心建设的重大机遇,尽快进行顶层设计,完善精准医疗科技创新制度和平台,推动科技资源整合与成果转化应用,提高精准医疗科技创新发展质量,加快建成亚洲医学中心城市,助力生命科学和生物医药的全球创新中心的实现。



（一）基本思路

充分利用上海领先的技术、平台基础和医疗资源优势,以体制机制和环境建设为突破口,进行前瞻部署,并使精准医疗技术尽快落地。以助力全球科技创新中心建设和《“健康上海 2030”规划纲要》为战略目标,进行顶层设计,明确上海推进精准医疗发展的关键领域和主要抓手,进行分阶段、全链条布局。

（二）战略重点

1. 瞄准核心关键技术与国产设备,夯实精准医疗产业长期发展基础

第三代基因测序技术已逐步发展起来,上海要紧抓发展窗口期,开发具有自主知识产权的核心技术和国产设备,推动上海精准医疗核心技术产业的发展;瞄准其他生命组学技术、液体活检技术、生物医学大数据挖掘技术、医疗人工智能技术等上海具有优势的前沿技术,前瞻布局,实现技术引领。

2. 依托已有优势机构与平台设施,打造精准医疗高端创新资源高地

充分发挥上海生物医学数据资源,及大数据分析利用的优势,依托并整合上海现有相关国家和省部级研究平台、机构,包括生物大数据平台、临床医学研究中心,以及张江大科学设施群等,在临床生命组学、生物医学大数据等上海优势领域布局国家医学中心,打造全球精准医疗研究高地。

3. 强化学科融合与产学研医合作,搭建专病精准医疗协同创新网络

精准医疗覆盖从基础研究到产业应用的全创新链,涉及多个学科交叉,因此,应围绕上海具有基础与优势的专病,搭建专病精准医疗协同创新网络,协同各领域的团队,布局全创新链条开发,通过产、学、研、医等多方协同攻关,实现精准医疗的临床应用。

4. 实施优势病种临床示范与推广,推动精准医疗方案快速惠及民生

边研究、边应用、边推广,聚焦上海具优势的、初步实现精准化诊疗的肺癌、乳腺癌,先期开展临床应用示范,形成一批上海制定、国际认可的疾病预防和临床诊疗指南,并进一步聚焦更多的恶性肿瘤、心脑血管疾病、代谢性疾病、罕见病等,全创新链布局,不断扩大“临床可精准化的疾病”范畴。通过临床示范基地和精准医疗体系建设、大数据平台和远程医疗。

5. 瞄准重大疾病早期筛查与诊疗,建设精准医疗产业基地与集群

以重大疾病的风险评估、预测预警、早期筛查、分型分类、个体化治疗、疗效和安全性预测及监控等为主题,在适当区域建立基因检测技术等应用示范中心和精准医疗相关产业园区,进一步吸引相关企业聚集,形成精准医疗产业集群,加速推动上海精准医疗相关产业的规范化和跨越式发展。

（三）推进策略

1. 完善行业标准与保障政策体系,引导精准医疗产业有序发展

充分发挥上海生物样本库标准化建设优势,率先推进国家行业标准的出台;制定基因检测、液体活检等核心关键技术和产品的标准,推进上海乃至我国的精准医疗尽快与国际接轨;完善数



据安全及伦理规范等监管法规,健全医保政策等,保障精准医疗的全面临床应用与相关产业的有序发展。

2. 制定相应支持措施与扶持政策,孵化精准医疗行业龙头企业

上海缺乏类似深圳华大基因的龙头企业,但在精准医疗领域具有雄厚的发展基础、科研实力及人才优势。目前药明康德、云健康等企业在技术、设施和平台上都发展迅速,有望打破国内人类基因组测序市场被华大基因垄断的格局,因此,要制定相应的重点扶持政策,建设科研成果孵化基地,推动企业发展。

3. 加大领军人才引进与培养力度,健全精准医疗高精尖人才体系

精准医疗为医生决策提供更为精准的依据和手段,同时,精准医疗也对临床医学人才提出更高要求。目前,懂基因检测的医生比例非常低,需对临床医生进行再教育,培养高精尖医生;健全遗传咨询师,以及医疗机构专职科研人员的体系建设等。

4. 建立政府协调、多主体协同模式,创新精准医疗推进的组织机制

精准医疗目标的实现需长期布局和大量投入,因此,需加强政府部门协调,积极引入科研院所、各级公立医院、私营医院、公私营医药企业及外资医药企业等各类市场主体,采用多主体协同的 PPP 方式共同推进。

参 考 文 献

- [1] Nuclear Regulatory Commission. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. Washington: NRC, 2011.
- [2] The Whitehouse. FACT SHEET: President Obama's Precision Medicine Initiative. <http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>[2015-11-09].
- [3] FDA. 21 Century Cures Act. <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAct/21stCenturyCuresAct/default.htm> [2017-01-09].
- [4] The White House. Precision Medicine Initiative: Privacy and Trust Principles. <https://obamawhitehouse.archives.gov/sites/default/files/microsites/finalpmiprivacyandtrustprinciples.pdf>[2015-11-29].
- [5] The White House. Precision Medicine Initiative: Data Security Policy Principles and Framework. https://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/documents/PML_Security_Principles_Framework_v2.pdf[2016-05-29].

