

加速生命科学与智能科技融合， 助力大健康技术创新与产业升级

**董家鸿**

中国工程院院士
清华大学临床医学院院长
北京清华长庚医院院长
清华大学精准医学研究院院长
中国医师协会常务副会长

**高家红**

中国脑成像联盟主席
北京大学讲席教授
北京大学物理学院医学物理和工程
北京市重点实验室主任
国际人类脑图谱学会主席

**张学工**

清华大学教授
国际计算生物学学会 Fellow

**宋尔卫**

中国科学院院士
中山大学中山医学院院长
中山大学孙逸仙纪念医院院长

**贺福初**

中国科学院院士
军事科学院科技委主任

医疗科技和产业创新为提升人类健康水平,并持续增进民生福祉做出重要贡献。近年来5G、人工智能、物联网、云计算等新的信息技术蓬勃发展,极大提升了人类感知、认知、连接、执行的能力,有利推动了信息世界、生命世界和物理世界的交叉融合,衍生出系统与合成生物学、网络药理学、健康信

息学、精准医学、生物计算等新学科、新方向,加快推动生命科学与智能科技融合创新和产业发展,对于提升我国医疗交叉创新能力,助力大健康技术创新和产业升级,保障人民生命健康具有非常重要的意义。2021年7月28日,第二十三届中国科协年会生命科学与智慧医疗高峰论坛召开,邀请中国工

收稿日期:2021-07-28

引用格式:加速生命科学与智能科技融合,助力大健康技术创新与产业升级[J]. 科技导报, 2021, 39(16): 47-52; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.16.009

程院院士、清华大学临床医学学院院长、北京清华长庚医院院长、清华大学精准医学研究院院长、中国医师协会常务副会长董家鸿,中国脑成像联盟主席、北京大学讲席教授、北京大学物理学院医学物理和工程北京市重点实验室主任、国际人类脑图谱学会主席高家红,清华大学教授、国际计算生物学学会 Fellow 张学工,中国科学院院士、中山大学中山医学院院长、中山大学孙逸仙纪念医院院长宋尔卫,中国科学院院士、军事科学院科技委主任贺福初作报告,从多学科、多领域交叉融合视角,探讨如何更好地推动生命科学、医药学相关科学研究迈上新台阶,提升智慧医疗发展水平,为构建人类卫生健康共同体作出积极贡献。

健康医疗联合体是全球社区健康模式的主导趋势

董家鸿:现代医学建立在信息科技发展的基础之上,推进信息技术在健康医疗行业的深度应用,以现代科技赋能健康医疗服务,是非常重要的战略和途径。

健康中国战略的提出改变了过去医疗卫生系统以治病为中心的传统观念,全面转向了以健康为中心。以健康为中心就要全面重塑健康医疗服务体系,形成从预防治疗康复慢病管理、高龄照护及临终关怀这样一个覆盖全人群、全生涯、全维度的一体化健康医疗服务体系。我国大医院的绝大多数医疗水平、专科技术水平国际一流,甚至在很多领域处于国际领先水平,但是短板在基层医疗服务。健康中国战略计划重塑健康医疗服务体系,个人理解是在2个维度:一是针对复杂疑难疾病,针对医学前沿领域,依靠大型医院、国家医学中心、国家区域医疗中心进行研究创新和突破;二是面向广大人群的全面系统的健康服务。

面向社区的健康医疗服务需要整合社区里面的医疗机构,以社区人民健康为中心来建立面向全人群的医疗服务体系。这就需要有一个健康医疗联合体来为整个区域提供医疗服务。所谓健康医疗联合体,就是以社区居民健康为中心,以区域的医

疗机构为主体提供全人群、全生涯、全维度健康医疗服务一体化的健康管理照护联合体。健康医疗联合体是全球社区健康模式的主流、主导趋势。

然而健康医疗联合体的建设还有一系列亟待突破的挑战和瓶颈,包括:如何塑造以健康为中心的健康医疗组织体系,如何通过建立有序就医新制度扭转“看病乱”的制度性缺陷,如何克服基层医疗机构人才短缺和能力不足的资源性瓶颈,如何破解社区居民全息健康医疗数据整合的全球性难题,等等。针对基层医疗机构的资源匮乏和人才短缺,智慧科技可能是促进医疗资源下沉,提升基层医疗服务能力来破解联合体难题的关键路径。为了推动健康医疗联合体的发展,清华大学临床医学学院先后组织了2次香山科技会议,对于区域智慧医疗体系的构建以及支撑区域智慧医疗体系的区域健康信息系统进行了系统研讨,得到了跨领域、多学科院士和专家的共识和支持。

清华大学附属北京清华长庚医院(以下简称“清华长庚医院”)先后在全国建立了精准医疗研究院和智慧医疗研究院,由清华大学的10位院士领衔组建了健康大数据、人工智能、数字外科、机器人、转化影像等六大医工交叉融合中心,针对精准医疗和智慧医疗的一系列关键问题进行探索和实践,取得了一系列可以应用的成果。整合清华大学多家院系智慧科技团队及高科技企业共同研究和应用智慧科技赋能区域健康医疗联合体,组成智慧健康产品导向的医研体转化联盟。

计划把实体的医疗健康体系和清华大学已有的智慧科技相关学科及高科技企业融合,形成清华智慧健康医疗体系(THIS)。将清华长庚医院所在北京市昌平区天通苑地区的各级医疗机构,包括清华长庚医院和社区医院、社区卫生站、家庭医生系统集成,形成分级诊疗、多级联动、双向转诊、系统整合的体系,为天通苑地区人群提供健康医疗服务。这个体系是以人工智能大数据区块链技术来赋能,实现整个区域内所有健康要素的系统整合和数据的汇聚、流转和交互高效进行。

首先,搭建区域的数字健康医疗平台。该平台包括中心医院的信息系统、社区医院的信息系统及

社区居民的健康服务体系,建立天通苑地区的居民电子健康档案,在此基础上汇集数据形成区域的健康大数据中心。通过区域健康云平台为整个区域的健康医疗服务提供信息化、智能化的支撑,最终实现整合式的社区医疗服务、智能辅助家庭医生服务、5G智能应急救治及传染病与突发卫生事件监测等。这样一个系统可以为全体社区居民提供完整的服务:常见病在社区医院和家庭医生诊治;急症重症转到清华长庚医院,渡过急性期之后再回到社区和家庭医生,形成系统完整的医疗服务。同时面向整个社区人群提供健康管理,提供防大病、管慢病的服务。

在整个医疗体系里面,基层还是一个短板,如何提升基层的医疗服务,突破瓶颈是健康中国面临的难题。联合团队研发了智能辅助家庭医生服务系统,该系统能够为家庭医生和社区医生提升服务能力和效率,同时研发了智能手提医院的工具包,内含无线听诊器、多参数监护仪、心电图测量、无线超声及多功能窥镜,方便家庭医生携带到社区里任何一个站点和医疗场景为病人提供智能化服务。这些数据都可以传输到社区医院和中心医院,由中心医院医生提供远程医疗支持,这样就可以提升整个医疗的服务水平。

在整个社区网络里面,为社区和家庭医生提供全面的远程医疗来支持提升基层医生的服务水平。对于社区里面的人群,包括重大慢性疾病(心脑血管疾病、糖尿病、慢阻肺、肿瘤等)及妇幼和高龄人群,提供健康监测。研发可穿戴设备,包括心率监测、呼吸监测、心电监测、血压血糖监测,把整个社区的高龄人群管理起来,当出现疾病先兆时就能第一时间被系统感知,然后第一时间响应救治,提升整个救治效率。

未来将逐步研发针对重大慢病的健康管理系统。目前团队已经研究了糖尿病的智慧健康管理,对社区里面的所有糖尿病病人都进行血糖的连续监测,当血糖异常的时候就会自动反馈至家庭医生和社区医生,然后及时进行调整;同时糖尿病的各种并发症也通过监测能够及时发现和及时处理。目前正在研究心血管专病智慧的医疗体系,还在研

究恶性肿瘤的筛查体系以及脑卒中为主的智慧网络救治体系,妇幼智慧社区健康计划和老年健康管理。

高龄患者是老龄化社会应对的一项重要问题。面向社区的老龄人群组建高龄健康照护体系,包括老年人的健康评估和老年人的健康照护计划、动态健康监测计划以及智能照护设备转化等,这样就赋能到整个社区的高龄照护机构。社区的高龄照护机构,包括三级医院的急性期照护,在社区医院和家庭社区的慢病照护,养老机构、护理院及居家照护等,形成一个高龄照护体系,减少家庭养老负担。

5G的网络系统在健康医疗领域应用非常广泛。团队正在研发5G智能面向社区的急救治疗系统。当社区里面有急症病人发生的时候,希望第一时间能够通过5G网络智能感知,联动到家庭医生、社区和中心医院,形成应急医疗云。通过应急医疗云指导现场医生急救,以及后续连续监护,形成无缝连接,提高病人的救治效果。对于传染病和突发公共卫生事件的监测,整个社区的健康医疗体系中要有突发公共卫生事件的监测系统,能够自动发现和提报突发公共卫生事件,并且进行及时响应和处理。

未来将借助北京市“回天计划”的健康治理行动大力推进智慧健联体的建设,打造城市区域智慧健康联合体的示范,为健康中国提供可借鉴、可复制、可推广的经验。

智慧医疗体系要大力发展先进的脑成像技术

高家红:神经精神疾病严重威胁人类健康。神经精神疾病从儿童到老年阶段全链条都会发生,老年阶段高发的神经精神疾病是阿尔茨海默症、渐冻症、帕金森病,中年和青年人群频发的是抑郁症、焦虑症和失眠,少儿时期影响重大的是自闭症和多动症。目前全球大约有10亿人患有神经系统疾病,脑疾病占全球所有疾病负担的28%,比例非常高,治愈难度大,治疗周期长,有的疾病甚至会伴随终生,严重危害人们的健康。

对于神经精神疾病,要早预防、早诊断、早治疗。很多精神疾病与情绪有关,一定程度上可以通过控制情绪来预防,要少生气、少吵架。出现早期症状,要早诊断,确诊后要早治疗。

神经精神疾病的诊断大部分是通过行为学表现,表现是否异于平常人,很少有客观的办法。但实际上诊断还是需要客观标准,不能仅仅用行为来评价,一些脑成像技术是脑疾病诊断和治疗的重要工具,包括X射线、磁共振和脑电,帮助医生看得见、看得准、看得快早期疾病,脑成像技术可以非常直观地发现大脑疾病。

1991年,Seiji Ogawa发明了功能磁共振成像,通过数学分析、成像原理,可以发现大脑结构上的一些变化。脑成像技术丰富多彩,磁共振技术本身就是一个多模态的技术,除了可以反映结构也可以显示功能、代谢和网络。除了磁共振之外,还有电子计算机断层扫描(CT)、正子断层造影(PET)、脑电、脑磁都属于脑成像技术范畴,在不同神经精神疾病诊疗中发挥不同作用。

目前,磁共振和CT在结构性变化疾病临床诊断、治疗方面发挥了巨大作用,例如可以很清楚地判断脑肿瘤、脑血管。功能性变化比如抑郁症、癫痫等神经精神疾病,临床诊断上不像肿瘤和脑血管那么容易判断,所以功能磁共振和脑磁图还需要进一步努力发挥作用。7T磁共振脑成像电磁技术是新一代功能性脑疾病的诊断利器,以前医院主要使用的3T磁共振为宏观成像状态,到毫米量级才发现疾病;超高场7T的信号比较小可以介入到亚毫米,实现介观成像。概言之,7T磁共振可以看到以前3T看不到的结构。

从功能上神经精神疾病是神经元放电异常,没有导致结构变化、代谢变化及网络变化,放电技术不是磁共振是脑磁图,可以直接无创地探测神经元活动。脑磁图的临床应用主要是癫痫定位,为外科治疗提供指导。另外脑磁图可以评估植物人的意识水平,通过脑磁图判断他是否能够听到、听懂讲话,这是其他技术做不到的。

目前超导脑磁图在国内分布大概有12台,尚未得到普及。传统脑磁图核心探测原件是超导量

子干涉仪,该技术存在灵敏度低、信号弱、灵活性差的致命缺点,不能做全脑成像。原子磁强计技术提供了新一代脑磁图的理想解决方案,该技术具有灵敏度高、信号强、灵活便携的优点,远远超过超导脑磁图。

神经精神障碍是严重影响人民身体健康的脑疾病,无创脑成像技术是诊断和治疗脑疾病的重要利器,大力发展先进的脑成像是智慧医疗的重要路径。多模态、跨尺度的脑成像先进技术是未来发展趋势,对大脑疾病和其他疾病都有很大帮助。国家层面布局“十三五”国家重大科技基础设施——多模态跨尺度生物医学成像设施,北京大学作为法人单位建设,项目共建单位包括中国科学院生物物理所,总投资17亿元人民币,目标是提供革命性的研究手段,对生命体结构与功能进行跨尺度可视化描绘与精确测量,进而破解生命与疾病的奥秘。

数基生命系统:未来智能医疗健康的解决方案

张学工:2021年是纪念人类基因组计划初步完成20周年,人类对生命机理的认识有了更大进步。全世界科学家从2个维度开展后续工作:一方面对基因组进行越来越细的解读和注释;另一方面,对于大量定型的基因组中的每个人进行大数据分析。

在这个研究历程中,疾病机理认识往前迈进了非常多,人们开始开展另外的项目,对不同组织里面基因表达和基因型之间的关系进行大规模研究,以及对各种典型癌症里面的基因发生了什么改变进行研究。随着研究深入,人们认识到每个细胞里面的基因表达是核心,不同的细胞类型组成了不同器官和系统,最后构成人体。追究下来所有疾病都是在某些细胞类型上,某些分子特性发生了变化,包括基因特性和蛋白质变化。

十几年前,人们开始逐渐把生命观测技术推进到单细胞层面,产生了一系列单细胞测序技术。在单细胞测序技术发展有一定阶段以后,国际上的科学家们在酝酿说要做一个人类细胞图谱,也就是人

类细胞图谱计划。与这个计划并行的还有一些其他计划,包括美国国立卫生研究院(NIH)资助的人类身体图谱计划等。

总目标就是,随着单细胞测序技术的迅猛发展,逐渐得到每个细胞里面的分子特性。并非是随着单细胞测序技术越来越普及得到越来越多的数据,细胞图谱就算完成,这其中有一个重要问题是零散大量的单细胞数据归集构不成细胞图谱。只有在基础理论、致病机理找到突破,才有望解决疾病的临床治疗。

目前医疗健康研究、实践最基本的问题是对生命机理认识不够,所以人们开始开展越来越多的科学研究,这些科学发现中只有一部分转化为了可以用的技术,而在这部分可以用的技术中,又由于各种条件的限制使更小的一部分真正走向临床,导致大量机会错失,浪费资源,最后损失了生命。这其中有3个方面的核心挑战:一是对生命的观测不够精准、不够全方位,尤其是易普及程度不够;二是对生命的理解,尤其是对生命定量的数学层面理解,跨微观和宏观层次的理解非常不够;三是对生命健康知识的有效呈递手段不够。基于此提出,未来通过数基生命系统才能真正实现智能医疗健康。

现代社会不管是工业、农业,还是交通,越来越多的决策依靠仿真,只有在医学决策上基本依靠医生,因此需要在细胞图谱上进一步发展数基生命系统,对生命进行全方面的数字化,在这个基础上实现医疗健康的数字化,以解决医疗健康据测主要靠人的问题。

未来数基智能的解决方案需要一个强大的“外挂”,就是数字孪生,它能够实现个性化的预警,然后定量诊断,最重要的是能够进行方案推演,进行数基实验里的药物副作用分析,定量评估整个治疗过程。数基模型的建立依靠2个方面:一方面是靠对原理越来越深刻的认识;另一方面依靠大量的医疗健康大数据,将宏观和微观联合起来,数据和知识联合驱动,实现勾画的未来场景。

基于这个场景,清华信息国家研究中心提出了数基生命系统的交叉框架,对生命的全方位、全尺度数据感知,在这个基础上实现全方位、全尺度的

建模和调控,最后实现全方位跨尺度的精准智能医疗健康。该方案面向从健康到医疗到公共健康,并呈现数基生命实验和新的靶向药物,以及组织工程和生命机理。

数基生命系统的目标是将科学研究和可用技术传递到临床端和患者端。这个目标是长远的目标,需要政产学研用联合攻关,探索推进的模式。

基于5G技术构建整合型智慧医联体

宋尔卫:2020年9月22日,习近平总书记主持召开教育文化卫生体育领域专家代表座谈会并发表重要讲话,强调“要加快优质医疗资源扩容和区域均衡布局”。探索互联网+智慧医疗模式是实现这个目标的重要手段。国家高度重视互联网+医疗健康的发展,国务院办公厅发布了《关于促进和规范健康医疗大数据应用发展的指导意见》,工信部发布了《关于推动5G加快发展的通知》,科技部也发布了《国家新一代人工智能创新发展试验区建设工作指引》。

5G技术有三大技术特性:高速率、低时延、大连接。在这三大技术特性的支撑下能够大大提升医院网络速率,设备使用效率能够提升40%~100%,大幅度提升医疗工作效率;可以提升信息同步效率,系统等待时长大大缩短,加强院区间协作;可以拓展外联能力,采用去中心化星型组网结构,在任意院区均可作为医联体接入点;还可以降低网络风险,保障网络稳定,有效防范网络事故和风险。

5G智慧医疗的建设优势:一是在医疗服务商能够实现信息远程共享和实时交互,进一步提升诊断效率,改善患者就医体验;二是在服务基层方面可以扩大优质医疗资源供给通道,缓解医疗资源匮乏、人员短缺问题;三是在科学研究方面能够提供一体化的大数据来支撑科学研究,数据共享、坚固安全;四是在医学教育上可以实现远程手术操作指导。

现在医院在地方政府支持下,中山大学孙逸仙纪念医院在海珠湾建设面积为110亩的新医院,新医院建设上将会充分发挥5G医疗作用带动辐射地

区的发展。共建基于5G技术连通省、市、县、乡、村的整合型智慧医联体是5G医疗实现的目标,既能整体提高国家临床实力,也能进一步发展研究型医院。

PDPM 范式为人类医学发展带来了新空间

贺福初:人类历史上关于基因组学的三大科技计划:曼哈顿计划、阿波罗计划、人类基因组计划,对推动人类对基因功能认识、遗传疾病与癌症生物学基础认识,包括人类演化与历史的认识,产生了革命性影响。

2000年完成了人类基因组计划草图,2001年向全世界发布,大家可以自由选用序列的数据,它推动了医学的飞速发展,带来了生命科学、医学和相应产业的极大发展。

同时,也可以看到,1985年开始推广人类基因组计划时很重要的口号就是如果人类把基因组序列测定完,就会对人类的生老病死的本质和规律有全面了解。虽然人类基因组计划取得了很大进展,但与预期有很大差别。美国曾经针对肿瘤患者做过31种靶向药的可达性和有效性分析,最后的结论就是药物的适用人群大概不到10%,有效程度不到5%,由此可以看出基因组学虽然明显地推动了医学发展和药学发展,但效果仍然非常有限。还应该寻找新的维度去发现新的靶标,进一步推动医学,尤其是精准医学的发展。

基因组学揭示的机理还远远不够,过去单个蛋白质的研究得出了一些理论,也是非常微不足道。未来人类走进了一个由蛋白质组驱动的新时代。以肝癌研究为例,现有的治疗药物对患者生命大概延长1年左右时间,我们希望能够投向一个新空间,这个新空间有没有可能带来真正的肝癌治愈?大量临床试验证明能够做到肝癌的早期发现,通过系列技术和手段有望可以实现50%~70%的治愈率。所以肝癌的早期发现可以带来非常有效的治愈,甚至是完全治愈。当然临床上的完全治愈指的是5年生存率,超过5年之后应该说是一个无病生

存,在此基础上再出现就是另外新生的。在这样一个背景下,是否能够识别出30%~50%的转移而且找到相应的解决方案,使肝癌能够成为一种真正的可以完全治愈的肿瘤,团队做了一些初步尝试。

针对首诊、首治的早期肝癌患者开展蛋白质组的分型,通过分型可以找到标志物或者药物靶标,可以做一些药物的重新定位和药学的重新确证。在病理、临床上无法判断出谁可能复发的,通过蛋白质组可以得出谁可以经过手术治愈,蛋白质组还可以指出30%、50%必然复发的人群,可以对这部分人群进行非常重要的免疫抑制。除此之外,可以看到一种新特征称作胆固醇代谢的重叠期,第一次给出了与肿瘤关系非常确定性的科学证明,胆固醇代谢酯化酶可以用于肿瘤患者增殖的抑制和迁移的抑制。

从蛋白质组学可以把早期肝癌人群做一个分型,可以看出一型做手术治疗,二型加抗增殖的辅助治疗,三型可能利用发现的胆固醇代谢重叠期来找到新型的治疗靶标。这项研究成果一定意义上宣告蛋白质组学驱动的精准医学(PDPM)变为可能。蛋白质组学可以用于分型,可以用于预后,也可以用于新型的辅助治疗,所以蛋白质组学已经在路上,宣告开启了一个新时代。

相关研究成果在《Nature》发表以后,早期肝癌分子分型当即就列入肝癌诊疗规范,并且很快在肺癌上得到应用,国际系统生物学之父Leroy Hood对PDPM给予了高度评价。一个新的PDPM范式为人类的精准医学发展带来了新的空间。

未来希望分4个维度对PDPM进行普适性验证推广和升级换代。

第一,对标志物与药靶的发现进行多中心的临床验证,包括国际上的验证。能够形成诊疗技术的研发,进一步走向临床应用。

第二,将在肝癌上建立的PDPM范式,在包括肺腺癌、胃癌、胰腺癌、甲状腺癌等其他癌症以及其他临床引用上进行验证。

第三,技术和理念上升级换代。

第四,做更多国际性验证,将PDPM新范式推向全世界。

(责任编辑 刘志远)