

中国工程院院士江涛：

未来10年是我国医药创新“弯道超车”黄金期

院士访谈

◎ 实习记者 于紫月

近年来，精准医学研究如火如荼，抗肿瘤靶向药创新成果如雨后春笋般产生。

中国工程院院士、北京市神经外科研究所所长江涛带领团队历经20余年攻坚克难，研发出全球首款针对特定类型的脑胶质瘤小分子靶向药，近日已获国家药品监督管理局批准上市。

脑胶质瘤等抗肿瘤靶向药研发有哪些难点？应如何克服？未来发展方向是什么？近日，科技日报记者就相关问题对江涛进行了专访。

“啃下”肿瘤领域“硬骨头”

记者：脑胶质瘤是肿瘤领域一块难啃的“硬骨头”，攻克它难在哪里？

江涛：脑胶质瘤是最常见的成人颅内恶性肿瘤，约占颅内肿瘤的46%，且肿瘤与脑组织相互交织，很难通过外科手术做到彻底切除。即使经过手术和放疗，患者仍面临致残、致死率高，复发率高的困境。数据显示，高度恶性的胶质母细胞瘤患者，5年总生存率不足10%。

记者：抗肿瘤靶向药的作用机理是什么？

江涛：近年来，精准医学研究备受关注。精准医学是根据患者个体差异制定和调整预防及治疗方法的医学模式，尤其适用于肿瘤等具有高度个体差异的疾病的预防和治疗。自2015年美国提出“精准医学计划”，并提议大规模提高相关研究的投入以来，精准医学已成为各国医学领域竞相争夺的研究高地。

靶向药是精准医学中十分重要的分支。传统的化学抗肿瘤药物颇有几分“杀敌一千，自损八百”的意味，杀死肿瘤细胞的同时也会殃及正常细胞。靶向药则像是给药物装上了导航系统，从敌我不分的“炸药包”摇身一变，成了精准打击肿瘤细胞的“生物导弹”。

“生物导弹”打击的靶点是什么？举个例子，电影《我不是药神》中的原型药“格列卫”是全球首个靶向药，用于治疗慢性髓性白血病。研究人员发现，与正常人相比，慢性髓性白血病患者体内有两条本应独立分开的染色体连到一起，产生了一个融合基因，编码了一种特殊的激酶，让细胞分裂不受控制，从而致病。“格列卫”打击的靶点就是这个融合基因，目的是抑制其激活。

由此可见，找靶点就是找不同，找患者与正常人基因序列的差异点。以靶向药等药物或疗法作“导弹”，可以精准打击肿瘤细胞，将正常细胞损伤降至最低，药物副作用减至最小。

记者：此前，白血病等血液瘤、肺癌等实体瘤靶向药纷纷问世，为何脑胶质瘤领域却无靶向药可用？

江涛：与其他系统肿瘤相比，脑胶质瘤领域的靶向治疗新方法发展缓慢。其他系统肿瘤中已经上市应用的药物在脑胶质瘤适应症的临床试验中也纷纷铩羽而归。原因在于，发现高质量靶点与进行严密的实验论证，以揭示该靶点与疾病的发生、恶性进展之间的直接关联，是药物研发的重点也是难点。此外，脑胶质瘤位于颅内，靶向药难过血脑屏障这一关。而且，作为一种具有高度瘤内异质性的肿瘤，脑胶质瘤中包含数量和种类较多的肿瘤细胞亚克隆，单一靶点的药物极易产生耐药性。

记者：您所在团队是如何研制出全球首款脑胶质瘤小分子靶向药的？

江涛：我们耗时10年，找到了针对特定

类型脑胶质瘤的高质量靶点——导致脑胶质瘤恶性进展与复发的关键融合基因。又耗时10年，与相关医药研发企业合作，终于迎来这款药物获批上市。

2004年起，我们开始从事中国脑胶质瘤生物样本库和基因组学数据库的建立及其临床随访数据的收集，并于2012年启动“中国脑胶质瘤基因组图谱计划”(CG-GA)。基于该数据库，2014年我们首次发现并命名一个全新融合基因PT-PRZI-MET，建立了国际上首个全级别的脑胶质瘤融合基因组谱。经过进一步基因功能学实验，我们发现这个新的融合基因是促进胶质瘤恶性进展的关键基因。后来，该基因被纳入世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类，是44年来唯一被纳入的中国成果，也是目前我国神经肿瘤领域唯一改写世界指南的工作。

紧接着，突破血脑屏障的难关摆在眼前。血脑屏障位于血管和大脑之间，像一道过滤器，发挥着“守护结界”的功能。它让有益于大脑的物质进入大脑，让有害物质止步于此。然而，每个硬币都有两面。血脑屏障守卫大脑的同时，也将绝大部分的小分子药物和几乎100%的大分子药物“拒之门外”。

为此，我们与相关医药研发企业深度合作，选取具有高血脑屏障透过性和高激酶亲和性的小分子药物，最终在数百种候选化合物中找出了“最优解”。

靶向药研制过程“步步惊心”

记者：抗肿瘤靶向药研发有哪些难点？

江涛：新药研发具有投入高、周期长、风险大的特点。过去业界流传着这样一种说法：一款新药问世需要耗时10年，耗资10亿美元。即便如此，一款创新药进入临床之后，完成I期、II期、III期临床试验并成功上市的概率也不到10%。抗肿瘤靶向药研发投入的时间和资金更多。

以往的新药研发过程是“先有答案，再找题目”，即先研发出一款药物，再通过实验论证该药的作用机理，确定其对哪些疾病有效。这种研发方式存在很大的不确定性。后来，人们开始将思路转变为“对着题目找答案”的精准医疗研发思路，即先找到与疾病相关的靶点，再研发针对靶点的药物。

人体有两万余个基因。我们首先要在这两万余个基因中“大海捞针”般找到与疾病相关的致病性基因变异，随后还需要将该变异的基因克隆出来，进而通过大量功能实验研究出该基因变异与疾病关联的具体性状，及其在疾病过程中的具体作用机制。这仅仅完成了前期工作，即找到靶点、确定目标。下一步，我们要研发出具体的靶向药，使其能够靶向性抑制基因突变及其引起的疾病相关病理变化。同时，还要通过大量疾病的细胞模型、动物模型、利用药理学及分子生物学等手段，充分评判药物的安全性、有效性，并描绘药物动力学及药物代谢特性。至此，药物论证工作完成，“生物导弹”制作完毕。

此后就是最为关键的试验验证阶段，验证该药是否真正对人体有效。无数在研药就是在这个环节折戟沉沙。因为用于临床前研究的细胞和小鼠模型都是较为理想的均一化实验模型，而由此得到的基础理论应用到临床实践中，面对的是个体相差很大的患者。由均一化模型得到的理论能否经受住差异性很大的临床患者的考验？这是一个重大挑战。只有顺利通过这一关，这款药才具备获批上市的可能性。

以上每一步都困难重重，任何一个环节出现问题，都有可能“满盘皆输”。

记者：在您看来，攻克上述难题的关键是什么？

江涛：关键在于找到高质量靶点基因、



江涛院士 田磊摄

做到有的放矢。高质量靶点基因是指与疾病发展高度相关的关键基因，“找”的过程耗时费力。

人类基因组就像一张“全景地图”，某疾病的高质量靶点基因就是这张全景图中最有辨识度的“地标建筑”。现实生活中，我们用眼睛看就可以直观地找到“地标”。然而在研发过程中，我们“看”不到，只能盲人摸象般地摸索，其间可能会找到类似“地标”的非高质量靶点“建筑”——它或许与疾病进程相关，却不是致病的直接因素。如果研发针对该“建筑”的靶向药，其效果或将大打折扣。

因此，找到高质量靶点基因“地标”能让药物研发有的放矢、少走弯路。而构建相关基因组学数据如同画“地图”，对于找到“地标”至关重要。

独立自主地建立我国乃至东亚人种的神经肿瘤生物信息数据库“地图”迫在眉睫。世界正经历百年未有之大变局，这些数据库不仅是指导药物高效研发的“利器”，也是让我国生物医药基础研究不再受制于人的“重器”，更是不变应万变的“底气”。

此外，药物研发是体系研究，无法仅凭借一点突破就成功。以往我们常说，研发出一款新药，运气成分必不可少，因为在靶点基因确定、靶点基因功能诠释、化合物筛选、动物实验、临床试验等环节中，出现任何一个“小问题”都可能导致失败，使投入的人力、物力、财力“打水漂”。因此，研究人员应在药物研发的确切性方面下功夫，不断提升成功率。

中国靶向药研发大有可为

记者：您认为抗肿瘤靶向药未来的研发重点有哪些？

江涛：我国自主研发的抗肿瘤靶向药虽取得不少成果，但与一些国家相比还有不小差距。2015—2019年，我国的全球首发上市新药数量在12个主要对标国家中位列全球第三，占比6.0%，但排在首位的美国占比高达67.6%。

因此，在保障质量的前提下，我国应大力提升原研抗肿瘤靶向药的数量，为逐年增加的肿瘤患者提供更多优秀选项，在全球医药市场谋求更高份额和话语权。其中，小分子靶向药具有安全性高、效果明确、对患者无侵入性伤害等优点，研究人员可以重点关注该领域。

此外，未来我国极有可能在生物制药赛道上实现“弯道超车”。近年来十分火热的CAR-T疗法、mRNA疫苗、PD-1单抗等皆属于生物制药范畴。我国人口基数大，肿瘤患者数量多，国际上的一些罕见病在我国并不罕见，可为我国药物研发工作提供大量的临床证据，这尤其表现在罕见

人物档案

江涛，中国工程院院士、神经外科专家、北京市神经外科研究所所长、首都医科大学附属北京天坛医院神经外科中心主任、首都医科大学神经外科学院副院长。率先在国内开展胶质瘤分子病理研究。研发的小分子药物伯瑞替尼成为我国首个上市的原研神经肿瘤靶向新药，也是全球首款获批上市的脑胶质瘤小分子靶向药。

病创新疗法研发方面。

记者：为此，我国做了哪些努力？

江涛：多年来，我国对生物医药研究始终保持着高度重视，并给予高强度投入和支持，取得了一些令世界瞩目的成果。

一是加大新药创新资金投入，推动药品审评审批制度改革。2008年，我国启动“重大新药创制”国家科技重大专项，投入数百亿元人民币支持新药创新。2015年，我国拉开药品审评审批制度改革帷幕，一系列加快改革的政策“组合拳”大大缩短了新药审批时间，使新药境内外同步注册上市成为可能。科技重大专项与政策改革同频共振，直接促使近几年我国上市获批新药数量的大幅提升，“十三五”期间获批上市的创新药总数达到200个。

二是大力推动产学研用深度融合，多地已建成或正在筹备生物医药产业园。例如，连续多年在国家生物医药产业园区综合竞争力排行榜名列前茅的苏州工业园区搭建了从药物研发到量产上市的全链条公共服务体系，已上市信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、泽布替尼等多款具有国际影响力的重磅新药；有“中国光谷”之称的北京中关村科技园区大兴生物医药产业基地，正在打造“人工智能+”的医药创新生态，通过提高成功率、精准度，加速新药研发进程。此外，连云港高新技术产业开发区、南京江宁高新技术产业开发区等众多科技园区都在生物医药产业重点发力、大展拳脚。

三是积极推动多学科协同创新，尤其是从政策层面提纲领地引导临床医生参与新药创制。70%以上的国外原创新药由研究型医生主导研发，但我国相对缺乏研究型医生的深度参与。2024年国家自然科学基金委员会医学部启动青项目申请单列赛道，增加临床杰青名额，旨在鼓励临床医生向研究型医生转型，让新药研发更能满足患者需求，使新药更具生命力。

记者：您对我国生物医药领域未来的期待是什么？

江涛：希望我国生物医药同仁能以全人类福祉为念，多研发出质量高、疗效好的抗肿瘤靶向药。我国正处于从医药制造大国向医药创新强国迈进的重要历史节点，未来10年是我国医药创新“弯道超车”黄金期，我们应当全力以赴。

记者：在您的带领下，北京市神经外科研究所青年科技人才队伍不断壮大，涌现出多名临床和科研骨干。您对广大青年医药科研人员有何寄语？

江涛：作为研发与创新的“中流砥柱”，青年医药科研人员既仰望星空，又要脚踏实地。青年医药科研人员应志向远大，锚定全新的药物进行研发，不能只是简单地在别人的“作品”上加加减减，要铆足劲力争做出引领某一赛道的重大创新成果。同时应踏实钻研，以问题为导向，以为患者服务为宗旨，做真正有意义、有价值的研究。

热点追踪

20个城市入选智能网联汽车“车路云一体化”应用试点

科技日报讯(记者崔爽)记者日前从工业和信息化部获悉，工业和信息化部、公安部、自然资源部、住房和城乡建设部、交通运输部等五部门近日联合公布智能网联汽车“车路云一体化”应用试点城市名单，北京、上海、重庆、鄂尔多斯等20个城市(联合体)上榜。

根据要求，各试点城市要按照试点工作方案扎实推进建设任务，建立完善协调工作机制，落实资金等保障措施，确保试点工作取得实效，加快形成可复制可推广的经验；各地省级主管部门要加大对试点城市的政策支持力度，加强试点工作的跟踪问效，及时总结工作进展、经验做法和典型案例。

工业和信息化部有关负责人表示，此次应用试点的预期成果包括建成低时延高可靠的网联云控基础设施，促进多场景自动驾驶规模化应用，探索形成“车路云一体化”投建运新型商业模式，形成统一的标准与测试评价体系。各试点城市可以结合智慧城市、智能交通、产业发展等需求，因地制宜开展智慧公交、智慧乘用车、自动泊车、城市物流、自动配送等多场景的规模化应用试点。同时，鼓励探索国资平台、车企、运营商、科技公司等多主体投资共建、联合运营的发展模式，探索形成互融共生、分工合作、利益共享的新型商业模式。

上述负责人介绍，目前，全国共建设17个国家级智能网联汽车测试区、7个车联网先导区、16个“双智”试点城市，开放测试道路32000多公里，发放测试牌照超过7700张，测试里程超过1.2亿公里，各地智能化路侧单元(RSU)部署超过8700套，多地开展云控基础平台建设。但各地“车路云一体化”建设处于初级阶段，尚未能搭建形成完备的系统架构，基础设施建设存在“碎片化”现象，难以支撑自动驾驶技术和网联功能的规模化应用。

因此，此次试点将充分发挥前期测试区、车联网先导区、“双智”试点等工作的建设基础，推动智能网联汽车“车路云一体化”技术落地与规模应用。试点城市应在五部门指导下，进一步优化完善“车路云一体化”建设方案，确定城市级“车路云一体化”建设运营主体单位，按照政府引导、市场主导的运营思路，探索全生命周期的智能网联基础设施“建管运营研”模式。

加大保护管理力度
深入挖掘文物价值

◎ 本报记者 何亮

文物保护法是文物保护领域的重要法律，距离上次全面修订已过去20余年。近日，十四届全国人大常委会第十次会议对文物保护法修订草案二审稿进行分组审议。

审议中，委员们认为，本次修法全面贯彻新时代文物保护工作方针，回应公众和有关方面的关切，进一步完善文物保护管理措施，加大文物价值挖掘阐释力度，有利于在加强文物保护的同时，充分有效利用文物的文化和社会价值，让文物真正活起来。与此同时，委员们对草案二审稿提出了修改意见，包括加强人才培养、将具有科学价值的古生物化石纳入保护范围、加大新技术应用等方面。

加大专业人才培养力度

文物保护专业性强，是一项跨学科、跨部门的工作。除了考古、修缮、修复工作，文物保护还包括文物展示、科研、执法等方面的工作。但这些方面的人才缺口很大，需要加大人才培养力度。

全国人大常委会副秘书长彭清华建议，将修订草案二审稿规定的“国家加大考古、修缮、修复等文物保护专业人才培养力度”修改为“国家加大考古、修缮、修复、展示、科研、执法等文物保护专业人才培养力度”。

全国人大常委会委员黄俊华也关注文物保护专业人才培养。他表示，在基层，文物保护人才的培养方向主要为文物保护、文物研究、文物利用，还需要加强文物保护人才的科普宣教与科研能力。当前，修订草案二审稿在健全人才培养、使用、评价和激励机制方面的规定比较宽泛。郭进建议出台与人才激励机制相配套的条例细则，使文物保护法有效落实。

保护具有科学价值的古生物化石

修订草案二审稿规定，“具有科学价值的古脊椎动物化石和古人类化石同文物一样受国家保护”。全国人大常委会委员长丁仲礼在分组审议时表示，保护古脊椎动物化石和古人类化石非常必要，但草案二审稿只包括古脊椎动物化石，范围比较狭窄，其实很多无脊椎动物化石和植物化石也有很高的科学价值。他建议，将“具有科学价值的古脊椎动物化石”改为“具有科学价值的古生物化石”，扩大保护范围。

“我赞成丁仲礼副委员长的建议。”分组审议会现场，全国人大常委会委员黄俊华直言，我国化石资源丰富、分布广泛，很多省市区都有各个地质历史时期留下的珍贵化石。“我国的化石研究在国际上具有很大影响力，在文物保护法中增加关于无脊椎动物和植物化石的规定，有利于促进相关研究。”他说。

黄俊华建议，借鉴国务院颁布的古生物化石保护条例中对古生物化石保护区的规定，对修订草案二审稿中“不可移动文物”的定义范围进行修改，增加重要的古生物保护区以及重要的古人类遗址内容。

科技赋能文物活化利用

针对如何让文物活起来，修订草案二审稿做了若干规定。如增加“铸牢中华民族共同体意识”的要求；对在文物价值挖掘和阐释工作中作出重大贡献的，给予表彰、奖励等。

全国人大常委会经济委员会委员王黎明认为，让文物活起来，要在科技赋能方面加大力度，运用大数据、云计算、人工智能等多种新型技术，促进文物活化利用。

全国人大常委会委员谭天星建议，增加数字博物馆的建设、文物的价值阐释与国史教育、文化遗产与旅游产业等内容。



图为在某制药智能化生产车间，企业员工在生产药品。新华社记者 杨青摄

热点聚焦

过去20年，基因组学的巨大进步和技术普及，使系统性描绘人类疾病与遗传学信息图景成为现实，而分子生物学的发展，尤其是基因编辑技术正逐渐帮助人类构建遗传学及表现遗传学异常与人类疾病的直接关联。这些进步在肿瘤领域掀起治疗方式的巨大变革。精准医学的时代正在徐徐拉开帷幕。

靶向药的研发速度也日新月异。现在，靶向药的研发周期已经缩短到10年左右。随着人工智能算法、蛋白质结构解析、基因编辑技术、类器官芯片及纳米技术等技术在肿瘤精准诊疗研发中应用，靶向药的开发速度得到很大提升。相信精准医学会逐步改善肿瘤诊疗的现状，使患者受益。

——江涛