

DOI: 10.13376/j.cblls/20211146

文章编号: 1004-0374(2021)11-1313-05

· 睿观察 ·

编者按:

“睿观察”专栏从本期开始,与大家正式见面了!

《生命科学》自创刊以来,坚持以“报告、摘译、综述、述评等形式报道国内外生物科学研究发展趋势”的办刊宗旨,发表了一批高质量的科学评论文章,得到了广大读者群的认可。前不久,我们组建了新的编委会,编委们积极献计献策,希望《生命科学》能办出特色,譬如,推出内容新颖前瞻,形式生动活泼,思想深刻睿智的有个人魅力的科学评论专栏。我知道这是一件“可遇不可求”的难事!所幸,吴家睿编委表示愿意当“第一个吃螃蟹的人”,为《生命科学》尝试主持一个综合性的科学评论专栏。

目前这个与大家见面的“睿观察”,顾名思义,就是“家睿对科学的观察”。为了展示其特色,编辑部与吴家睿研究员协商,形成共识:编辑部原则上不对专栏文章稿件采用常规的审稿流程,吴家睿研究员相应自负文责。我们期望,这样的运作,将有利于提升文章的活力,也提高发表的效率。我们认为,这样的方式可以促进不同观点的讨论,甚至辩论;只要讨论各方都抱有“学术切磋”与“实事求是”的科学态度,应该可以达到“探索争鸣、共同提高”的目标。

作出这样的安排,也是基于对吴家睿研究员充分的认识和信任。我与家睿共事至今已有20多年了。家睿不仅是一位生物学家,而且还在科学管理、战略规划等宏观科技政策领域有所建树。凡涉及中科院和国家科技战略发展方向方面的讨论或者规划撰写,往往都有家睿的参与。我深知这些工作的艰难和困难。涉及生命科学发展方向的问题,往往都是复杂的问题、学科交叉的问题;如果没有对各科研领域,各前沿问题都有比较深刻的涉猎,是不可能完成这一任务的!

近几年,家睿在繁忙工作之余,以极大的热情投入到科学评论文章的写作中去,自2016年来,已经洋洋洒洒发表了25篇有相当份量的文章,内容涉及生命科学与医学研究、科研思想到科研规划的各个方面。我虽没有一一阅读,但就我粗略浏览的几篇,便深为其睿智的思考以及生动的文笔所打动,有一种精神上的享受。我相信,在“睿观察”这个栏目中,家睿也一定会继续向读者们提供他的观察与思考!

赵四屏

复杂时代的复杂战略——评“NIH拓展战略规划”(2021—2025)

吴家睿

(中国科学院分子细胞科学卓越创新中心,上海200031)

美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)是国际上规模最大、最具影响力的生物医学研究机构。NIH下设27个研究所/中心,分别涉及到人类各种生理活动和相关疾病的研究。美国国会每年拨付给NIH的经费通常占美国政府科研总投入的百分之六十左右,使得NIH可以作为国际上最大的生物医学基金资助机构去资助美国境内的各个大学和科研机构相关的研究项目,包括其下属研究所/

中心的研究工作,以及各种海外研究项目。NIH传统的项目资助方式主要是以单个科学家(Principle Investigator, PI)为主。随着21世纪人类基因组计划的实施和大数据时代的到来,传统的资助方式已经不能适应科学研究发展的需要。近年来,NIH提出了一种新的资助思路:每5年制订一个NIH整体层面的宏观战略规划——“NIH-Wide Strategic Plan”(NIH拓展战略规划),“以确定NIH的优先研究领域,

以及这些优先研究领域如何在一个不断演化的研究版图上适应该机构的愿景和目标”^[1]。该规划的制订已经超越了 NIH 自身，“它代表着 NIH 作为联邦政府经费管理者的一个特征”^[1]。

随着当前科技的快速发展和社会的巨大变迁，尤其是新冠病毒的“横空出世”，迎来了一个复杂的时代。最近，NIH 将原有的拓展战略规划 (2016—2020) 进行了迭代，形成了 2021—2025 财年的 NIH 拓展战略规划 (以下简称“新规划”)。新规划需要考虑的内容显然比以往的战略规划更为复杂，正如 NIH 的院长 F. Collins 在新规划的前言中所说：“我们社会未来面临的科学问题的复杂程度明显增加，不仅需要多样化的专业学科，而且需要多样化的思想、经验和人员组成”^[1]。这个新规划提出了 NIH 的 3 个优先目标：(1) 生物医学与行为科学研究领域；(2) 研究的实力；(3) 研究的实施；同时提出了贯穿于这 3 个优先目标的若干个主题，包括改善少数族群健康、减少卫生不平等、促进妇女健康、回应生命全过程的公共卫生挑战、促进科学合作，以及发挥数据科学对生物医学研究的推动作用等。那么，在这个长达 40 页的新规划中，有哪些要点值得我们关注？

1 应对全民健康的需求

过去的生物医学研究是围绕着疾病的机理、诊断和治疗展开，主要关注的是患病人群；而今天的生物医学研究则拓展到了健康的全过程和所有人群。首先是关注健康的全过程。在第一个优先目标里明确提出，“理解影响人类健康的基本过程是关键的一步，由此才能确定如何促进和重塑健康，以及识别、预防和治疗疾病”^[1]。NIH 进而给出了三个交织在一起的科学前沿：基础科学；疾病预防与健康促进；疾病处置、干预与治疗。在基础科学领域不仅有基本的生物学研究，还包括了行为的和社会的研究，涉及到诸如“社会的表观遗传组学”(social epigenomics) 和“环境的表观遗传组学”(environmental epigenomics) 等前沿交叉学科。“这些研究将产生生命系统怎样在分子、细胞、个体、行为和社会等各个层面运行的知识”^[1]。疾病预防与健康促进方面的研究任务被新规划视为 NIH 研究愿景的核心组成部分；这些研究将加强全美的公共健康知识基础，进而建立疾病预防与健康促进的相关战略。在疾病处置、干预与治疗的前沿领域，不仅提到了细胞组织工程和再生医学等医学前沿，而且强调了精确医

学 (Precision Medicine)——在正确的时间给予正确的患者以正确的治疗。

新规划不仅在第一个优先目标中针对新冠疫情提出了“发展新型疫苗”等一系列加强公共卫生需求的任务，而且在其“跨领域主题”(Crosscutting Themes) 中还设立了一个相关的主题：“回应生命各个阶段面临的公共卫生挑战”，尽可能完整地关注公共卫生面临的各种挑战和需求，如急性和慢性疾病，长期存在或新发传染病、肿瘤和神经退行性疾病，饮食异常，环境暴露对健康影响等等。新规划强调要关注不同年龄段特有的健康挑战，“NIH 的措施包括设立针对特定年龄段人群的研究项目，以及针对某个年龄段人群特有的疾病或者常见病的研究项目”^[1]。

新规划明确提出要为全体美国人民的健康服务，并特别强调了一个“为每个人定制的研究”的 NIH 项目——“全民研究项目”(All of Us Research Program)。该项目的前身是美国政府在 2015 年提出精确医学时计划启动的一个百万人群队列研究项目“The Precision Medicine Initiative Cohort Program”，并于 2016 年 10 月被改为现名。该项目的独特之处是它不关注疾病 (disease agnostic)，即它不聚焦在某一种疾病、某一种风险因子，或者是某一类人群；反之，它使得研究者可以评估涉及到各种疾病的多种风险因子”^[1]。该项目的另一个特点是重视参试人群的多样性，尤其是美国社会中很少被纳入到健康研究的族群 (underrepresented in health research)。

消除美国人群健康研究中的不平等 (disparities) 是新规划所关注的，如项目“少数族群健康和卫生不平等的合作研究”(Collaborative Minority Health and Health Disparities Research) 涉及的主要是美国印地安人或阿拉斯加土著，重视填补有关这些人群在医疗数据和知识方面存在的显著差距。此外，新规划还提到了关于“性”(Sex) 和“性别”(Gender) 方面的研究内容；“考虑性和性别在试验设计、数据收集和分析，以及成果传播中的影响之做法，将有助于每一个人去了解预防策略和干预技术的发展”^[1]。在新规划的“跨领域主题”中就有两个关注特定人群的主题：“改善少数族群健康和减少卫生不平等”和“促进妇女健康”。

2 跟上技术发展的步伐

新规划的制定者充分认识到当前生命与健康领域相关的科学技术正在高速发展。为此，新规划在

优先目标(1)“生物医学与行为科学研究领域”里专门有一个章节——为促进发现而发展工具和技术；作为其中的一个重点，影像技术希望被用来“观看”单个分子间的相互作用、测量大脑的功能、研究体内的组织结构、实现细胞功能的3维实时影像，以及利用化学探针确定特定分子在机体内的位置等。此外，单细胞分析工具和技术也是关注的重点；新规划提出要继续推进NIH的两个单细胞技术专项，“单细胞分析项目”(Single Cell Analysis Program, SCAP)和“人类生物分子图谱项目”(Human Bio-Molecular Atlas Program, HuBMAP)；前者重点发展用于研究单细胞活动的技术，后者主要是打造一个人类单细胞图谱技术的全球开放共享平台。

人类基因组计划的实施推动生物医学进入了大数据时代，最主要的数据显然是源自分子层面的各种组学数据。为了建设好这类数据库，NIH强调要“资助那些研究和整理DNA、RNA和蛋白质等生命基本建筑材料的研究者”^[1]。基因组方面的数据资源依然是研究的重点。在新规划中专门提到了两个正在实施中的项目：“DNA元件的百科全书”(ENCyclopedia of DNA Elements, ENCODE)和“临床基因组”(Clinical Genome, ClinGen)项目；前者是试图鉴定出人类和小鼠基因组中所有功能调控元件，后者则是整理个体的生理、病理和遗传特征，进而去理解个体基因组上的微小改变或差异是如何影响身体健康状态。此外，新规划还重视微生物组(Microbiome)和脑科学方面的数据获取和研究，其中特别提到了一个宏大的先导研究计划，“基于先进的创新型神经技术的大脑研究”(Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies, BRAIN)，重点研究大脑回路(circuits)的生理病理机制及其功能改善的方法；该项目还进一步导出了一个基于单细胞分析技术的扩展项目“BRAIN Initiative Cell Census Network”，主要任务是充分获取小鼠大脑细胞图谱并用细胞类型辨识方法研究人脑组织。“人工智能”(Artificial Intelligence, AI)可能是目前分析利用海量数据最有力的技术。新规划提出，要资助一系列不同类型的研究项目来促进机器学习技术，并用于支撑大规模数据库的建设和管理。而在新规划的“跨领域主题”中，还专门设立了一个数据科学主题——以数据科学推动生物医学的发现。

在疾病预防和健康促进方面，新规划提出要采用有助于预测和决策的监测新技术。新规划特别指

出，临床实践过程中的医疗决策大多是依赖非连续性的某个时间点上获取的测量信息，如血压或血糖；这类静态的“点”信息在反映个体的健康或疾病状态方面是很有限的。因此，新规划提出要发展可连续性长时程采集机体信息和反馈人体健康状态的监测技术，如智能手表或者其他可穿戴设备。NIH支持研究人员发展连续动态血糖或血压监测仪等可穿戴的传感器和其他相关设备，用于对个体每天日常身体状态的监测。

在疾病干预与治疗方面，新规划提出要加速发展细胞工程、生物工程和再生医学的先进技术，“这些先进技术不仅推进研究工作的开展，而且创造出全新的治疗前景，它们对过去的医生而言只能是想象”^[1]。例如，受到NIH的“BRAIN”项目资助的研究人员正在发展一种能够将脑部信号转变为可以听到的技术，希望用来治疗因中风或其他神经损伤导致的失语患者。此外，新规划希望发展可用于治疗老年退行性黄斑眼病的生物技术，如“诱导多能干细胞”(induced pluripotent stem cells, iPSCs)技术。目前NIH已经得到美国FDA的批准，可以进行历史上第一个利用人体iPSCs进行眼部组织替代的临床试验。新规划还讨论了组织芯片和器官芯片；这些技术不仅被用于发展治疗新方法，而且用于药物的研发。在医药企业和FDA的配合下，NIH启动了“基于组织芯片的药物筛选项目”(Tissue Chip for Drug Screening program)。

支持研究的技术平台也是新规划所考虑的。新规划指出，要想成功地推进生物医学研究，“需要拥有贵重的、持久的科学研究基础设施，从而能够快速整合各种先进技术并提供给所有研究者使用”^[1]。在优先目标(2)中列有一个专门的章节——支持研究的资源和基础设施，涉及到了基因组学、计算化学和冷冻电镜等技术平台，以及高性能计算平台和数据库。“NIH数据科学战略规划”(NIH Strategic Plan for Data Science)还提出了优化和整合NIH资助的生物医学数据生态环境的路线图，涉及到数据的基础设施、资源、工具和研究队伍。新规划不仅重视研究需要的先进仪器设备，而且还强调了生物医学研究需要的特殊研究资源，如发展各种用于理解普通人群和特定人群公共卫生需求的资源、发展有助了解患者群体变化趋势的资源等。新规划为此特别强调了两个项目，“全球疾病负担”(Global Burden of Disease, GBD)和“监测、流行病调查和终点事件”(Surveillance, Epidemiology,

and End Results, SEER)。GBD 是世界上最大规模的公共卫生资源调查项目，主要是系统地定量分析全球范围内年龄、性别和居住地区疾病风险因子的长期影响，以及因各种疾病和伤害导致的健康损失程度(疾病负担)。SEER 则是 NIH 主导的一个项目，主要是基于种族、性别和地域对美国人群患癌情况进行统计分析。

3 建设多元交叉的队伍

“未来5年中，NIH 将稳定地加强对研究实力的支持，以最大程度地发挥该机构的可持续性研究潜力”^[1]。研究队伍显然是研究实力中最重要的部分。新规划要打造的研究队伍有这样几个特点。首先是鼓励学科交叉和复合型人才，“基础性进展和有重大影响的生物医学与行为科学研究离不开多元化的研究队伍，他们通常受到不同学科的训练和来自不同的学科背景，从而能够提供丰富和必要的观点来刺激新想法的产生”^[1]。为此，NIH 发展了多个交叉学科的人才培养项目，如项目“建立妇女健康领域的交叉学科研究经历”(Building Interdisciplinary Research Careers in Women's Health)，用来培养年青的和资深的教授开展妇女健康领域交叉学科研究的兴趣和能力。生物信息学和数据科学相关人才的培养显然也是新规划关注的重点，如 NIH 支持一个涉及到全美 16 所大学的生物医学信息学和数据科学的培训项目，大约有 200 名博士研究生和博士后参与了该项目。

新规划指出，要维持好不同职业发展阶段之人才队伍的恰当比例，这是可持续性开展研究的一个重要保证；尤其要确保那些处于职业生涯早期的研究者，可以有机会在即使是有限的资助中胜出。为此，NIH 推出了“下一代研究者启动项目”(Next Generation Researchers Initiative)，目的是对那些处于职业生涯早期的研究人员以独立研究者身份申请的项目给予优先资助；他们或处于完成了博士后临床研究训练的 10 年之内，或处于其获得的高级研究职称的位置上。申请和评审基金是研究者的一个必要技能。为此，NIH 针对这些年轻的研究人员设立了一个“职业早期的评审人计划”(Early Career Reviewer Program)，一方面通过该项目为评审专家队伍发展新成员，另一方面则帮助年轻研究人员改进他们的基金申请写作能力和批判性思维。对于那些教授级(faculty position)成员，NIH 计划推出“为可持续转型的研究所教授招募”(Faculty Institutional

Recruitment for Sustainable Transformation)项目，希望通过招募新人来改变 NIH 资助的研究所之文化，这些招募的新教授将带来多样性和包容性。

重视人才构成的多样性是新规划的一个主要特色。NIH 项目“最大化增加科学和学术独立研究职位的机会”(Maximizing Opportunities for Scientific and Academic Independent Careers)，就是要帮助那些具有不同背景的优秀博士后研究人员从博士后阶段进入研究机构的教授级位置，这其中也包括了支持来自“不受关注群体”(underrepresented groups)的研究人员。此外，项目“美国原住民研究实习”(Native American Research Internship)则主要是资助来自美国印地安人或阿拉斯加土著的学生在暑假期间进行研究实习。美国的女性研究人员往往面临研究机构内部或者外部环境中限制她们职业发展的障碍。NIH 为此成立了一个“生物医学女性研究者工作小组”，目的是发现并消除生物医学领域的女性科学家在招聘、续聘和晋升过程中的障碍。NIH 为了加强人才队伍的多样性建设，早在 2014 年就启动了一个专项——多样性计划联合体(Diversity Program Consortium, DPC)，支持那些没有得到重视但具有发展潜力的人才；DPC 至今已经支持过数以千计的生物医学研究人员，其中 68% 的人来自“不受关注群体”；此外，参与 DPC 的单位中有一半属于传统的黑人学校以及训练西班牙裔或拉丁裔学生的研究机构。

4 营造平等开放的生态

随着近年来高科技的迅速发展和社会经济形态的巨大变化，医学研究和公共卫生方面的不平等现象日渐突出。因此，消除不平等和追求公平就成为了新规划的一个“主旋律”。NIH 为了减少医学研究中的不平等，专门设立了一个“在少数族群机构中设立研究中心的计划”(Research Centers in Minority Institutions Program)，用于支持那些为少数族群学生提供教育和为少数族群提供医疗健康服务的科教机构；该计划的目的是，提升这类机构的研究能力，从而使其研究者能够获得竞争性经费，并促进少数族群健康方面的研究。NIH 同样也在努力提升乡村民众的健康公平性，其“临床与转化科学基金”(Clinical and Translational Science Awards)就是用来发展和推广那些通过乡村患者的研究而得到的最佳实践方案，包括提升针对乡村社区的临床试验之便利性，以及用来提供有效医疗服务的适宜技

术等。此外,NIH还利用“机构发展基金”(Institutional Development Award)来扩大NIH资助的地理分布,进而帮助那些历史上很少得到过NIH资助的州提升其研究实力。

NIH作为美国政府生物医学研究基金的管理部门,开放与透明是实现其研究公平性的重要基础。新规划为此也采取了许多措施。首先,NIH在确定其优先目标时广泛征求了各方面的意见,其中包括了研究人员、科研团体、专业学会、公共组织、美国国会和相关的管理部门等等。其次,NIH明确要为公众了解其研究基金的有关信息提供便利。新规划强调:“NIH将继续发展与NIH RePORTER(一种NIH的网络查询工具)相配套的其他辅助工具,以便今后能够更好地满足信息交流的需求”^[1]。NIH每年资助临床试验的经费高达30亿美元,并拥有世界上最大的公共临床研究注册和试验结果数据库,包括了33万多个已完整注册了的研究项目,可以通过网站“ClinicalTrials.gov”进行访问。此外,NIH发展了多种工具以便于其工作人员与广大的科学共同体进行交流,并提出了“可以找得到、可以得到、可共同使用、可重复使用”(findable, accessible, interoperable, reusable)的“FAIR”原则,目的是要保证受其资助的研究成果可以被整个科学共同体所共享。

为了应对全球化以及复杂性之挑战,新规划制定了一系列战略合作措施。首先是与联邦政府及其相关管理部门形成充分的合作,包括了多个联合基金或合作研究项目,如NIH和FDA联合资助的“控制烟草研究计划”(Tobacco Regulatory Science Program);也包括了协调工作机制,例如NIH、FDA和CDC等多家部门组建了“Interagency Pain Research Coordinating Committee”。其次是形成“公共-私营-

合作机制”(Public-Private-Partnership, PPP)。新规划明确指出,“PPP提供了一种机制从战略层面加速了目标的实现和先进性的提升,而靠NIH独自的努力是不容易实现的”^[1]。这种合作机制的代表就是在2020年应对新冠疫情启动的“加快发展COVID-19的治疗方法 with 疫苗”(Accelerating COVID-19 Therapeutic Interventions and Vaccines)。国际合作也是新规划所考虑的,包括与联合国有关机构的合作抗击艾滋病和新冠疫情,以及参加各种健康领域相关的世界性组织,如世界最大的公共研究基金会“慢性病全球联盟”(Global Alliance for Chronic Diseases)。新规划还重视与社会公众的合作关系,“公众的参与对NIH的研究至关重要”^[1]。这种合作关系涉及到方方面面,包括患者、研究人员、疾病维护组织、地区和州属的社会团体等等。此外,新规划还特别强调:NIH将继续为不受关注群体提供同等的研究机会。

5 结语:大胆的预见

在上一个拓展战略规划中,NIH立了14个宏大的目标或预见(Bold Predictions)。虽然设定短期目标被认为在生物医学研究领域是有风险的,但是5年过后,NIH已经在这些目标上取得了显著的进展,其中有4个目标已经完全实现。新规划在其结尾部分给出了35个目标,远超上一个5年规划,“重要的是NIH继续坚信,受NIH资助的研究力量能够比以往任何时候更快地推进创新的边界”^[1]。

[参考文献]

- [1] NIH-Wide Strategic Plan for Fiscal Years 2021–2025 [EB/OL]. <https://www.nih.gov/sites/default/files/about-nih/strategic-plan-fy2021-2025-508.pdf>