

DOI: 10.13376/j.cbls/2023050

文章编号: 1004-0374(2023)04-0415-04

睿 ● 观 ● 家

健康医学领域的超级工程：“我们未来的健康”

吴家睿^{1,2}

(1 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 上海 200031; 2 上海交通大学安泰经济与管理学院, 上海 200030)

世界进入了一个面向全人群健康维护的大健康时代, 正如 2019 年举行的第 72 届世界卫生大会的主题所说: “全民健康覆盖: 不遗漏任何一人”。中国社会也同样进入了这样的新时代——在 2016 年国家颁布的《“健康中国 2030”规划纲要》中明确提出: “全民健康是建设健康中国的根本目的。立足全人群和全生命周期两个着力点”。在大健康时代, 以诊治疾病为中心的临床医学正在转变为以维护健康和预防疾病为中心的健康医学, 不仅要“治已病”, 而且要“治未病”。

显然, 传统的那种假设驱动的研究范式不足以让健康医学实现其维护“全人群”和“全生命周期”两大宏伟目标, 研究者需要另寻他路, 即健康大数据密集型研究范式。前者的研究目标是检验有限的、具体的科学假设, 而后者研究的目标则是获取完整的、海量的科学数据; 前者是收敛的, 后者是开放的。

为此, 英国研究者于 2006 年启动了一个“英国生物银行”(UK Biobank) 项目, 通过 5 年时间收集了 50 万 40~69 岁英国志愿者的血液、尿液和唾液等生物学样本, 以及电子健康档案等各种个人信息^[1]。而美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH) 也在 2018 年正式启动了“全民健康研究项目”(All of Us Research Program), 计划在 10 年的时间里收集 100 万美国志愿者的生物学样本和相关的生物学和医学数据^[2]。NIH 的负责人明确表示, 这种项目不关注疾病(disease agnostic), “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, 它将使得研究者可以评估涉及到不同疾病的各种风险因子”^[3]。这一特点在 UK Biobank 得到了很好的体现——在项目提出后的 20 年里, 世界各国有 3 万多研究人员对该数据库进行了分析, 并在这些大数据的基础上发表了 6 000 多篇研究论文, 涉及到健康和疾病的方方面面^[4]。

然而, 英国政界、科技界和产业界的有识之士

并不满足 UK Biobank 所取得的成绩, 又在 2022 年 10 月启动了一个新的研究项目——“我们未来的健康”(Our Future Health, 以下简称 OFH 项目)。该项目计划招募 500 万名英国志愿者, 相当于 10 个 UK Biobank 之规模, 或英国人口总数的 10%; 这将是目前世界上生命健康领域最大规模的队列研究项目。笔者根据 OFH 项目的研究方案^[5]、网站(<https://ourfuturehealth.org.uk/>) 和一篇采访项目首席执行官罗达姆(Roddam A) 的文章^[6] 对该项目进行了分析, 认为它主要有三个不同于 UK Biobank 项目的特点。

1 开展全方位的个体健康维护研究

随着世界各国进入了老龄化社会, 肿瘤、代谢性疾病和神经退行性疾病等重大慢性非传染性疾病(慢性病) 成为了威胁民众健康的主要因素, 如在美国 2023 年仅肿瘤一种疾病就预计有近 200 万的新发病例及 60 多万的死亡病例^[7]。OFH 网站也明确指出了英国的老龄化与慢性病之关系: “目前 65 岁以上的人群中有 54% 患有两种或两种以上的严重疾病, 如癌症、阿尔茨海默症、心脏病、糖尿病和中风。到 2035 年, 这一数字预计将上升到 68%”。因此, 在大健康时代形成的健康医学之主要任务就是要抗击这些重大慢性病。

慢性病与传染病的一个主要区别是, 传染病通常起病快, 而慢性病的发生则需要较长时间——在出现临床症状之前, 通常会先出现亚健康状态或前疾病状态等各种过渡态。显然, 这样一个发病前的亚健康“窗口期”给人们提供了抗击慢性病的重要机会; 所以健康医学提倡“关口前移”, 要对个体的健康状态进行早期监测, 争取在其发病之前能

基金项目: 中国科学院先导专项(XDB38000000); 中国工程院咨询项目(2022-XY-08)

够及时地进行早期干预。

这种“关口前移”策略正是 OFH 项目所注重的——“要发展新的方法来识别疾病的最早期并进行干预”^[6]。而要想实现这样的目标就要有相当大规模的研究对象，能够覆盖各种疾病形成过程中的不同阶段。罗达姆在回答“为什么需要这样大规模队列”问题时正是这样解释的：“要想进行疾病的早期监测和干预，面临的真正难题是如何知道谁应该被关注或检测。你必须找出那些有患病风险但没有明确临床症状的人。我们正试图在常见慢性病的背景下这样做，包括心血管疾病、精神疾病、精神错乱、阿尔茨海默病等，每一种疾病都会涉及到患病风险和临床症状之间的人群”^[6]。

由于这个项目涉及到不同的疾病之各个阶段以及各种相关的问题，把这些研究内容集合在一起涉及到的人群总数自然也就不是一个小数字。罗达姆指出：“500 万(人)听起来的确很大。但是，当你开始按照你真正感兴趣的某个特定的干预研究来把人群进行分解，……你可以很快就得到一个合理的小数目”；“可以肯定的是，人们对更好地了解谁属于疾病的高风险人群，如何更早地诊断疾病，以及是否可以通过早期治疗和干预来获得更有效的结果，都有很大的兴趣。这对我们所有人来说都是一个真正的机会”^[6]。

此外，该项目在招募研究参与者时并不进行特定的筛选，而是采用“多样化”(Diversity)策略：年满 18 岁并住在英国就有资格报名参加。OFH 网站对此给予明确的解释：“Our Future Health 致力于建立一个真实反映英国人群构成的资源库，这样我们就可以确定不同背景的人在疾病开始和发展方面的差异”。注重个体差异正是该项目的特色，罗达姆在采访中明确指出：“每个制药公司的终极目标就是：如何在正确的时间对正确的人进行正确的干预。而这正是该项目最终要做的”^[6]。显然，这种宽泛的招募方式使得参试人群的年龄分布和健康状态分布的范围都比较大。因此，要想有效地研究包容性和多样化如此之大的人群，需要参试者的数量足够大。

在 OFH 网站上醒目地写着其研究愿景：“它被设计来发现和测试用以预防、早期监测和治疗疾病的各种有效方法，从而帮助人们保持着健康地活下去”。换句话说，该项目正是按照健康医学的理念开展研究——不仅关注亚健康或前疾病状态的早期监测和干预，而且关注疾病的治疗。这样的愿景

也许就是吸引著名制药公司“葛兰素史克”(GSK)的副总裁罗达姆成为该项目首席执行官的理由。他认为：“该领域想要在人群中测试的研究内容太多了，这些研究内容以前从未如此大规模地做过”^[6]。

2 构建最广泛的自然人群队列平台

研究人群疾病的演化过程通常需要长时间的观测。传统的流行病学领域通常是采用“队列”(Cohort)的方式进行研究，其中有主要两种类型：对一组特定人群从现在到未来进行连续的观测称为“前瞻性队列研究”，而对一组特定人群从现在回溯过去的信息或资料则称为“回顾性队列研究”。虽然 OFH 项目招募的参试人群属于没有严格入选标准、高度多样化的“自然人群”，但也是按照队列研究的方式来进行设计的；它既是一个对参试人群进行长期观测的“前瞻性队列研究”，又是一个可以对参试人群进行回溯的“回顾性队列研究”——OFH 项目在设计参试者的知情同意书时有这样的一个内容：“我们还得到了(参试者)知情同意，可以在将来再回去向他们要有关资料”^[6]。

OFH 项目在构建其研究队列时，不仅参试者的规模远超 UK Biobank，而且参试者的入选策略也有明显的不同。在罗达姆看来，“UK Biobank 是一个深度表型(deeply phenotyped)的队列，来自一个特定的年龄组，且被观测了很长一段时间”^[6]；而 OFH 项目的队列“在基线时属于浅层表型(light phenotyping)，但具有通过回溯而形成深度表型的潜能，从而能够从参试者中再进行招募以用于未来的各种研究”^[6]。换句话说，UK Biobank 仅仅是构建了一个具有深度表型的人群队列^[1]，而 OFH 项目则是构建了一个具有浅层表型的“队列平台”^[5]。OFH 项目的基本策略是：采用多种方式进行参试者的招募，并在最初招募 500 万参试者时对其表型的要求不高，注重的是包容性和多样性，形成一个浅层表型队列平台；一段时间之后则通过不同的回顾性队列研究，按照特定的研究目标和相关的表型要求，再从这个队列平台的参试者中进行招募，进而组建各种具有深度表型的新研究队列。

什么是 OFH 项目在构建基线队列时的“浅层表型”？OFH 项目的研究方案在其表 1 中专门列出了 5 种类型：居住地、性别、年龄、种族、生活水平^[5]，并在这些表型中分别给出了拟招募的目标人群之比例。在“居住地”一栏，来自英格兰的占比高达 84%，苏格兰的为 8%，威尔士的为 5%，北

爱尔兰的为3%；而人群的性别占比则差不多，女性为51%，男性为49%；年龄分布方面主要关注30~79岁之间，其中每10岁期间的人口占比在15%左右，而18~29岁之间和80岁以上则没有设立特定的指标(no target)；在种族方面，白人占比为85%，亚洲人为9%，非裔英国人为4%；生活水平则按照“五分位”(quintiles)进行划分，其中每一部分的占比为20%^[5]。

如何从OFH队列的参试者中进行再招募而形成新的“深度表型”之队列？回答这个问题目前还为时尚早，但根据未来不同的研究需求和研究目标，显然会有许多不同的思路和方法用于再招募。正如罗达姆在回答问题“这个平台可以用来招募新药试验人员吗”时所指出的：“这正是我们希望能够提供的志愿者类型”^[6]。需要强调的是，即使是如此大规模的“队列平台”，也并非是全能的。罗达姆特别指出了这一点：“对人们想要解决的所有疾病问题而言，并不能指望OFH项目对其中的每一个问题都给予解答。但是，它将回答许多非常重要的问题，并有望改变医疗保健的范式”^[6]。

3 打造全新的健康医学产业版图

传统的队列研究结果往往离实际应用有比较大的距离。OFH项目在其研究方案中明确指出了这一点：“虽然前瞻性研究为疾病病因学提供了重要的见解，但它们并不考虑如何把这些基本发现转化为对个人和社会的实际健康益处。人们为此还需要进行转化型研究”^[5]。罗达姆也从这个角度比较了UK Biobank和OFH项目：“前者很少做回顾性研究，基本不去进行干预研究。而这正是后者的切入点，即主要聚焦于干预实施阶段——确定进行早期诊断和早期干预的时机”^[6]。

需要指出的是，倡导OFH项目注重诊断和干预的转化型研究之主要推手是英国的产业界。2017年，英国“生命科学产业战略委员会”(Life Sciences Industrial Strategy Board)发布了未来20年健康技术和产业发展的战略报告《生命科学：产业战略》(以下简称《产业战略》)：“这一战略强调，要把握未来20年的健康技术发展趋势，通过建立健康卓越研究计划，从而使英国处于世界领先地位”^[8]。

正是这份2017年的《产业战略》谋划了OFH项目：“英国已经在UK Biobank和Million Women Study等队列研究中取得了成功，未来能够通过一个全新的、非常大的个体生物样本收集项目来进一

步扩大这些队列，……这样一个队列将使英国成为世界上早期诊断技术评估的领先中心，并将吸引大量新的投资”^[8]。显然这是一个类似于美国国防高级研究计划局(DARPA)的高风险项目。《产业战略》对此有着清醒的认识：“很清楚，在英国实施这种DARPA类型项目之目的在于，鼓励产业界在生命科学领域实现大胆的、有远见的抱负，从而有可能创造出以英国为基础的全新产业版图；其战略意图就是，通过引领和发展各种基于新技术和高风险研究的新兴行业来创造商业上的成功”^[8]。

正是在这样的战略构想下，虽然英国政府向OFH项目投入的经费只是7900万英镑，但是工业界却愿意为此投入15000万英镑；前者主要是用来打造基因组分析平台，而后者则用来支持该项目内的各种研究任务^[6]。罗达姆是这样描述的：“我认为人们对此项目很感兴趣，但如何实施尚不清楚。核心是制药业务吗？或是制药加诊断学？或是制药加医疗技术？”^[6]。由此不难理解，为什么在OFH网站提供经费的合作者名单里出现了一系列世界知名的制药公司，如“安进”“阿斯利康”“葛兰素史克”“诺和诺德”“辉瑞”“罗氏”，以及各类大型仪器设备公司，如基因测序公司“Illumina”和生物检测仪器公司“Thermo Fisher Scientific”。

由此可以看到，OFH项目是一个紧扣当前健康医学发展趋势的超级大科学项目；人们希望通过该项目的实施为抗击疾病的“关口前移”提供科学指导和技术支持，并借此推动健康新业态、新产业的发展。正如该项目首席执行官罗达姆在回答问题“生物制药公司为什么要投资这个项目”时说过一段话：“我从制药公司的层面上来看，我们合作伙伴真正感兴趣的是，确定能够用药物、疫苗或其他干预措施来预防或治疗疾病的最佳时机；这个干预时机将比我们目前抗击疾病所做的更早。而这一切则让我们的民众拥有更好的健康”^[6]。

[参 考 文 献]

- [1] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*, 2018, 562: 203-9
- [2] The All of Us Research Program Investigators. The “All of Us” Research Program. *N Engl J Med*, 2019, 381: 668-76
- [3] 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>
- [4] Mullard A. The UK Biobank at 20. *Nat Rev Drug Discov*,

- 2022, 21: 628-9
- [5] Our Future Health Study Protocol[EB/OL]. <https://s42615.pcdn.co/wp-content/uploads/Our-Future-Health-protocol-for-website-2022.pdf>
- [6] Mullard A. Disease interception at scale: how a five-million person study plans to transform healthcare. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22: 10-1
- [7] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73: 17-48
- [8] Life Sciences Industrial Strategy Board. Life Sciences: Industrial Strategy, – A report to the Government from the life sciences sector[EB/OL]. <https://www.gov.uk/government/publications/life-sciences-industrial-strategy>