

科技量值：一把医院科技能力评价标尺

■本报记者 张思玮

去年底，一场中国医院科技量值发布会在北京举行，迅速吸引了国内医疗领域的目光。人们在乎的不仅仅是各个医院综合以及相关学科的排名，更对首次提出并运用“科技量值”(Science and Technology Evaluation Metrics,简称STEM)这一概念产生了浓厚兴趣。

“科技量值是围绕科技活动全过程，覆盖创新活动全链条，以统一标准、统一来源、统一方法，从科技产出、学术影响、科技条件三方面反映医院科技活动影响广度和深度的综合测算值。”中国工程院院士、中国医学科学院院长、北京协和医学院校长王辰表示，STEM是对医院科技能力的综合评价，是国家衡量医院医学科技进步的标尺，也是医院衡量自身科技发展水平的量尺，更是医院科技创新和可持续发展能力的体现。

而在此概念提出之前，各个国家对医院评价多集中在医疗状况，缺少对医院科技能力的综合客观评价。

“医院是发现临床问题、研究临床问题、解决临床问题的平台与载体，是产生成果、转化应用成果和评价成果的主要力量，在医学研究中具有不可替代的重要作用。”王辰说，医院科技能力的强弱直接影响整个国家的创新步伐。

对学术不端采取减分

“我们已连续4年发布了中国医院科技影响力排行。”中国医学科学院医学信息研究所所长池慧告诉《中国科学报》，今年提出STEM是基于更加突出科学、客观、缜密的考虑。

具体来说，首先，STEM更加突出对临床研究的关注。临床研究是把基础科学发现、前沿技术研究成果转化到临床实际应用必不可少的

关键环节，可改善医学界临床实践，引领医学发展。

其次，更加重视对成果转化的引导，突出了国家标准、卫生行业标准、临床指南和专利转化指标，进而引导医院重视科技成果转化。

第三，更加重视研究质量和影响，纳入高被引学者指标，加大中英文论文引用权重，区分高影响期刊论文，凸显高质量研究。

最后，鼓励科研合作，为倡导多人、多单位科研协作以激发科技创新潜力，针对不同类型评价指标，根据参与程度计算科研贡献度。

“需要特别指出的是，今年我们会对因学术不端行为被曝光机构进行减分处理。”池慧说。

据中国医学科学院医学信息研究所医学科技评价与战略情报研究中心主任安新颖介绍，此次一共对国内1662家三级医院进行科技量值研究，继续沿用统一标准、统一来源、统一方法，评价体系涵盖3个一级指标、8个二级指标和21个三级指标。

“由于评价数据来源多样复杂，需对不同来源和不同类型的数据库进行差异化处理和整合，STEM的产生涉及103项数据处理参数。”安新颖告诉《中国科学报》，未来他们将进一步完善指标体系和权重设置，并将通过评价体系优化重点引导对科研伦理、道德与诚信的重视，进而构建一个被业内广泛认可的评价体系。

着力提升医学科技创新能力

那么，是基于什么样的背景提出STEM的呢？就《中国科学报》的提问，中国医学科学院北京协和医学院科技管理处处长王健伟表示，这主要是立足于在国家实施创新驱动发展战略的背景下，中国科技创



STEM是对医院科技能力的综合评价

郭刚制图

新能力逐步提升，特别是医学研究投入和产出逐年增加的现实。

目前，我国在医学领域相继出台了一系列利好政策。比如“十三五”卫生与健康科技创新专项规划《关于加强卫生与健康科技成果转化工作的指导意见》《关于全面推进卫生与健康科技创新的指导意见》等。

据科技部政策法规与创新驱动体系建设司司长贺德方介绍，2017年，国家自然科学基金共资助医学、健康、心理学等卫生健康领域项目金额约64亿元，超过了总资助金额的1/4。

“虽然取得了一定成绩，但我们也应该看到国内医学创新能力不足的现实。”中国工程院院士、北京协和医学院部主任詹启敏指出，我国95%的临床药物最初专利来自国外，大型医疗设备95%由国外进口，临床标准规范指南95%借鉴国外。

而临床医学研究资源丰富、深入研究价值大，是医学研究的重要组成部分。“此时，恰逢国内创新的最好时期，重视临床医学研究，推进以临床转化应用的研究导向，将助力我国医学科技创新的升级发展。”王健伟说。

基于此，在2014年起开展“中国医院科技影响力评价”研究的基础上，在中国医学科学院的指导下，“我们针对中国科技政策与体制特点，剖析中国医院发展现状，顺应国家科技体制改革发展趋势，探索以评价倡导临床研究、科研合作和成果转化的风向，提出STEM”。池慧说。

期望起到正向激励作用

“提出这一概念与评价体系，希

望对我国医学科技创新起到正向激励作用。”谈到STEM提出的意义，池慧如是说。

中国医学科学院医学信息研究所提出的STEM通过区分临床与非临床研究，避免了评价的误导性，校正了唯论文、唯奖项等评价方式的弊端。“我们希望能引起医生对临床研究的重视，利用我国丰富的临床医疗资源，设计更加科学严谨的临床研究框架与思路，作出更有价值、更有国际影响力的研究成果，增强医学科技创新动力。”池慧说。

当然，科学研究从来不是单打独斗，一些具有影响力的科技产出都是团队协作的结果。为此，STEM通过区分不同科研人员的贡献度，以促进科研合作，激发科技创新潜力。

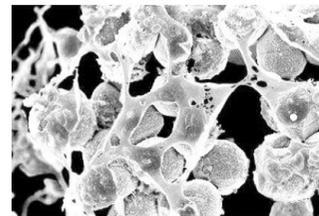
考虑到科技成果转化是卫生与健康科技创新的重要内容，STEM通过加大科技成果转化等指标权重，以引导医院重视科技成果转化应用，促进产学研用相结合，提升医学科技创新能力。

采访中，池慧特别强调科研诚信在科学研究的重要性。“学术界一些违反科研伦理、道德和诚信事件的爆出，也让我们重新审视科研诚信对维护科研环境的重要性。STEM通过建立学术不端处理机制，期望切实维护科研诚信，净化医学科技创新大环境。”

“通过维护科研诚信，进一步营造良好科研氛围；通过突出临床研究，使得研究更具问题导向，更符合临床应用，突出应用价值，也促进成果的转移转化；通过鼓励科研合作，培养更具创新能力的研究团队；通过注重研究质量，加强科研人员对成果影响力的重视。如此环环相扣，最终使评价更加激发科研人员的创造性与热情，助力我国医学科技创新。”池慧说。

新发现

阻断重要酶“饿死”病原体



抗生素耐药问题已经成为世界性难题之一。但近日从德国慕尼黑工业大学传来好消息，该校的一支化学家小组提出了一种新方法：他们已识别出金黄色葡萄球菌新陈代谢过程中的重要酶，如果以一种定向攻击方式阻断这些酶，就可以将病原体饿死。

“许多细菌已经对广谱药物产生抗药性，而这项研究的一个重要目标是发现新的攻击点。”慕尼黑工业大学教授Stephan Sieber和他的博士生Annabelle Hoegl等人共同研制出一种分离和代谢酶的方法，这种酶能够控制降解代谢过程，如果阻断这些酶，就能或多或少地“饿死”病原体。

他们的最新研究对金黄色葡萄球菌进行了检测。这种细菌由数千种蛋白质构成，并普遍存在于世间，并且部分金黄色葡萄球菌种类对抗生素产生了抗药性。Stephan Sieber表示，能够大海捞针式地分离出具有特异性属性的酶，识别它们，并调查它们的功能性是一个真正的挑战。

在这项实验中，研究人员使用维生素B₁₂以加速细胞内化学反应，维生素B₁₂中一种关键成分磷酸吡哆醛(PLP)，如果没有磷酸吡哆醛的酶物质，细菌的新陈代谢过程就会中断，从而导致细菌被饿死。

之后，研究小组使用化学改良的磷酸吡哆醛检测PLP依赖酶，被标记后的分子放入繁殖金黄色葡萄球菌的营养液中。由于这种营养液不含天然磷酸吡哆醛，所以PLP依赖酶将结合这些标记分子，紧接着研究人员使用超声波装置破裂这些细菌，并挑选出携带标记的酶。分子挑选的基本原理也被称为“蛋白质剖析”，这并非一个全新技术，但是慕尼黑工业大学的科学家首次使用这种方法调查分析PLP依赖酶。

Stephan Sieber说：“我们能够证实这种方法非常可行，葡萄球菌中许多重要的酶物质都依赖于磷酸吡哆醛，我们挑选分离出73%的酶，并用质谱法鉴定分析。”

此外，研究人员发现了之前未知的PLP依赖酶，并破译了它们的功能。Stephan Sieber将寻找新抗生素靶点的过程中，看作为一种寻宝。

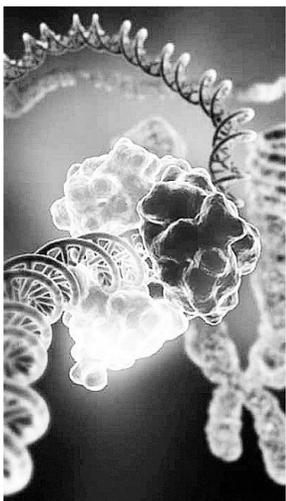
这项发现可以用来研制新型抗菌活性药物，下一步，研究人员希望更加详细地研究酶的功能性，并确定如何在损害人体细胞健康的前提下，采取针对性的方式阻断细菌的新陈代谢。(刘奕洋)

相关论文信息：

DOI:10.1038/s41557-018-0144-2

抽管血，揪出癌症“指纹”

■本报记者 李惠钰



该技术仅需抽取人体外周血，通过捕获这些微量ctDNA中的甲基化位点改变，即可精确检测到肝癌、乳腺癌、结直肠癌、肺癌等高发癌症的早期信号。

肿瘤在人体内如同器官一样，不断地有细胞生长和死亡。而在肿瘤细胞坏死或凋亡过程中会释放自身DNA并进入血液循环。这些在人体内不断流动的肿瘤DNA碎片，就是循环肿瘤DNA(ctDNA)，也被形象地称为癌症“指纹”。

近日，彭博社报道了一种可在肿瘤萌芽阶段便能揪出这些“指纹”的IvyGene无创ctDNA甲基化液体活检技术。该技术仅需抽取人体外周血，通过捕获这些微量ctDNA中的甲基化位点改变，即可精确检测到肝癌、乳腺癌、结直肠癌、肺癌等高发癌症的早期信号。

《中国科学报》了解到，该突破性技术是由美国加州大学圣地亚哥分校(UCSB)、中山大学肿瘤防治中心、西京医院和华西医院的科研团队共同研发，研究成果已于2017年发表在Nature Materials(《自然·材料》)、PNAS(《美国科学院院刊》)等国际顶级期刊上。目前已由LAM(莱盟君泰)与中美科研团队共同合作，实现了技术的应用转化。在全球市场推出用于正常或高危人群的泛癌精准早筛及单癌种辅助诊断，给癌症早期检测带来了曙光。

前瞻性方向：ctDNA甲基化

世界卫生组织最新出炉的《2018全球癌症年报》显示，2018年全球预计有1810万癌症新发病例和960万癌症死亡病例。而在这庞大的新发癌症病例中，亚洲占比高达50%；死亡癌症病例中，亚洲占比

更是高达70%。多种高发癌症的分布地图上，中国均“榜上有名”。

有效防控癌症，早期检测是关键。然而，目前常规的癌症检测手段(血清学肿瘤标志物、影像检查等)很难发现早期癌变，且误诊率较高，液体活检技术正试图打破了这一局限。

“癌症的形成是个长期的过程，在细胞刚刚发生癌变但还没有形成癌灶之前，就会在体液中产生一些游离的‘破坏分子’。”南京大学生命科学学院教授朱海亮告诉《中国科学报》，液体活检通过非侵入性取样，如血液、唾液、尿液等，利用高通量测序技术、过滤、捕获或富集体内肿瘤细胞的基因组信息，从而把握住癌症的蛛丝马迹。

朱海亮表示，液体活检的四种主要肿瘤来源的生物标志物分别是循环肿瘤细胞、ctDNA、外泌体和循环RNA。目前，临床应用广泛集中在对ctDNA的研究上，因为ctDNA能够紧跟人体血液循环系统的DNA片段，侧重基因层面，易于获取突变信息，适用于早期诊断。

“ctDNA携带肿瘤细胞突变或重组的基因。虽然只有整个DNA的不到1%，但由于其小于2小时的半衰期，更能反映肿瘤循环细胞中的准确信息。”朱海亮补充道。

为更好地将液体活检应用于癌症早期检测，莱盟君泰选择了一个更具前瞻性的方向——ctDNA甲基化。该公司CEO顾桂国表示，肿瘤初期会发生肿瘤抑制基因甲基化水平升高或原癌基因甲基化降低的现

象。因此，甲基化模式的改变被认为是最先能检测到的与肿瘤发生密切相关的恶化指标。相较于传统检测和以ctDNA突变技术为主的中晚期肿瘤伴随诊断，无创ctDNA甲基化液体活检技术能够更早、更精准地发现肿瘤的存在。

“DNA甲基化是一个开关，正常的‘开与关’对生长发育、组织器官分化非常重要，异常的‘开与关’常常导致抑癌基因失活、原癌基因激活、染色体失稳、基因突变及miRNA表达失调。任何一方面异常都有可能对肿瘤的发生。”此前在2018中国肿瘤学大会上，美国加州大学圣地亚哥分校教授张康解释道，“不同甲基化位点对不同肿瘤具有特异性，肝癌、肠癌、胃癌的甲基化位点都不一样，所以只要找到特异指纹，液体活检就能够找到不同癌症特异性。”

癌症治疗端口前移

癌症检测最理想的方式就是，简单抽取一管血，就能查出是否患癌，是哪一种癌。但实现ctDNA的甲基化检测技术门槛很高，一方面是ctDNA在血液中的含量极低(每毫升升血中仅有约20ng)，且混杂在大量的正常游离DNA背景中，在如此微量的ctDNA中检测单个碱基的甲基化水平存在很多困难。另一方面是每一种肿瘤都有复杂的甲基化模式，能够覆盖某个癌种所有肿瘤人群的位点势必要用庞大的样本数量去筛选，寻找这些与肝癌相关

的甲基化位点就如同大海捞针。

在这样的挑战下，UCSD、中山大学肿瘤防治中心等多个科研团队共同合作，完成超过3万例血液样本、48.5万个全基因组甲基化位点及常见高发癌症的深度机器学习，筛选出针对肿瘤的最优靶向甲基化位点，建立了高精度的肿瘤筛查和预后模型。

也正是这近50万级的临床样本库的积累，机器学习和医学大数据分析技术的发展，以及患癌高危人群对早期检测的大量需求，加速了无创ctDNA甲基化肿瘤早期检测技术从实验室技术到应用技术的转化。

据张康介绍，目前他们不仅找到了肝癌指纹，还发现了肺癌指纹、乳腺癌指纹、结直肠癌指纹、胃癌指纹和胰腺癌指纹等。

莱盟君泰发布的肝癌早筛最新临床数据表明，在保证肝癌检测灵敏度95%的情况下，特异性达到97.5%；乳腺癌早筛最新临床数据表明，在保证乳腺癌检测灵敏度89%的情况下，特异性达到96%，进一步验证了无创ctDNA甲基化液体活检技术应用于肝癌和乳腺癌检测的高精准确度。

“如果通过ctDNA甲基化液体活检技术，能够把癌症的检测从中晚期提前到早期，那么大部分的患者完全可以通过手术治疗，大幅提高5年生存率，降低癌症的治疗成本。”莱盟君泰董事长李成表示，随着癌症治疗端口前移，癌症将来就有可能成为一种慢性病。

致读者

从过去对疾病预防与诊治的关注，到如今对全生命周期的健康管理，人类对医学的期待与关注超过了过往的任何时代。一项医学新技术、新设备、新药品产生并得以应用的背后，体现的不仅仅是医学救治与服

务能力的提升，更蕴含着一项或几项科学理论或技术的突破，还渗透着化学、物理、生物、信息等多种学科的交叉融合。可以说，医学前进的脚步，始终紧随科技创新的节奏。特别在“健康中国”战

略实施的背景下，如何将健康融入所有政策，如何将完善的健康保障不留死角，如何实现全民健康，进而迈入全面小康，已经成为不仅关系到每个人的切身利益，更关系到中华民族的伟大复兴。而这些，几乎有赖于医药科

学技术的创新，既包括医学内部学科之间交流，也涵盖医学与自然科学与人文科学之间的融合。

鉴于此，我们立足于大健康的基础上，设置了“医药健康”版面，将视角聚焦在医药健康领域的科研动

态、论文进展、学术会议，关注医学科学家群体需求，探寻医学发展中的科技脉络，厘清医学科技创新的关卡，分享医学科学中的成果，助推医学发展新态势。

路在前方，愿与读者一同起航。

相关论文信息：DOI:10.1128/mBio.02287-18