

虚拟临床试验：药物研发的“加速器”

■本报记者 张思玮 陈祎琪

“随着 ChatGPT、Sora 的横空出世，大模型一次次惊艳世界，数据、算法、算力的重要性达到了新高度。未来的药物研发必定会在计算医学强大工具的辅助下，不断打破‘旧范式’，探索出‘新范式’。”近日，在中国（苏州）创新药物医学大会暨 2024 中国医药促进专业委员会（CMAC）年会之“计算医学 - 虚拟临床试验：药物研发及适应证开发加速器”论坛上，中国创新药物医学大会暨 CMAC 年会主席成明表示。

有研究显示，一款全球创新药物的研发至少需要 14 年，耗资高达 26 亿美元，其中近八成费用和时间花在临床试验阶段，而且效率并不高，几乎是“九死一生”。这其中最主要的原因是，人类疾病模型仍以模式动物为基础，但动物疾病模型的发病过程、病理机制、发病状态和愈后康复等与真实的人体存在较大差异。“这就需要开展虚拟临床试验，即利用计算机建模与仿真技术开发患者特异性数字化模型，形成虚拟患者组，用于测试新药和医疗器械的安全性和有效性。”中国药品监督管理局局长张伟指出，随着生物技术与信息技术的深度融合，以及数据成本的不断降低，未来的临床试验可能会部分依赖于虚拟病人的信息，使用更小的样本量来验证药物的疗效。

填补理想与现实的鸿沟

开展虚拟临床试验，得到了北京大学肿瘤医院药物临床试验机构办公室主任江曼的积极响应。她表示，虚拟临床试验可填补理想生物学模型无法反映真实人体情况的鸿沟，提高试验成功率。

去年，江曼与中国科学院计算技术研究

所孵化的哲源科技合作启动了一项横空出世的虚拟临床试验，被业内称为“第一个吃螃蟹”的项目。

据了解，该研究利用计算医学技术建立基于肿瘤患者数字孪生和药物模型的肿瘤药物疗效预测新方法，使受试者同时进入真实的临床试验和虚拟的临床试验，评估虚拟临床试验与真实临床试验结果的一致性。

“从现有入组的 6 名患者的虚拟结果来看，对药物的响应结果预测与真实临床试验结果完全一致。接下来，我们将完成更多的模型预测工作。”江曼在会上表示，下一步他们将“揭盲盒”。

江曼表示，生成虚拟患者是开展虚拟临床试验的关键技术，以基于群体数据和生物学机制生成的虚拟患者队列为背景，之后再利用患者自身数据生成一一映射的虚拟患者。

“虚拟临床试验可为已上市药物的临床治疗患者生成虚拟患者，模拟疾病进展后不同用药方案的治疗效果，还可以为处在临床试验 I 期、II 期药物的受试者生成虚拟患者，预测患者疗效等。”江曼表示，尽管数字孪生技术还未被行业认知，但它们的潜力巨大。“因此，我们必须通过跨学科协作，利用数字孪生技术增强对人类疾病的理解，并将计算模型转变为临床实用工具，这会带来产业范式的改变。”

为临床诊疗提供新路径

作为一线临床医生，广东省人民医院乳腺科副主任医师杨梅对此感受颇深，她在 7 年前就与计算医学团队合作。

她的团队基于计算医学的新技术体系，在全球首次提出胚系基因组病因学框架，以女性

乳腺癌为具体研究对象，开展全球首个胚系基因组病因学临床试验；通过开发“胚系基因组靶向损伤评估”系统（DAGG），大幅提高我国乳腺癌病因研究水平。

“我们将患者数字孪生和虚拟临床试验体系用于验证数字化药物模型，得出的结论不仅与真实世界数据结局相当，还揭示了差异的可能性机制，这无疑是一种认识疾病、理解疾病的新方法。”杨梅说。

相比乳腺癌这一全球第一大癌症，一种无药罕见肿瘤疾病——脊索瘤患者极少，全球每年新发不足几百例，而且肿瘤的病理起源特殊，两者完全“不可相提并论”。但是立足计算医学维度，两个瘤种在“电子药物”的作用点上居然有了某种“巧合共通之处”，虚拟临床试验发现，CDK4/6 抑制剂的“电子药物”在治疗脊索瘤上可能也是有用的。

北京天坛医院神经外科主任医师白吉伟表示，临床上对脊索瘤有放疗、手术、药物等多种治疗手段，但其治疗尽头仍然是药物。此前，在上海长征医院研究团队与计算医学团队合作的临床试验中，6 名脊索瘤患者入组使用 CDK4/6 抑制剂，有 2 例得到部分缓解，3 例达到疾病稳定，1 例放弃用药。

后期白吉伟团队将开展注册临床试验，申报 IND（新药临床研究），以期得到更好的临床试验结果，尽快让患者受益。

此外，图灵·达尔文实验室计算医学团队还通过虚拟临床试验方法，预测了近百种肿瘤亚型也是 CDK4/6 抑制剂的合适适应证。相比之下，几家国际大厂为此耗资巨资开展了超 200 个临床研究性试验。

在肿瘤领域之外，四川大学华西医院副院长陈雷团队也正在构建育龄期女性癫痫的大知识库与人工智能模型，在计算医学加

持下积极发掘老药在癫痫治疗中潜在的新用途和新范围，最大化利用现有药物的安全性和可及性优势。

打破壁垒促进创新转化

2023 年，科技部会同国家自然科学基金委启动了“人工智能驱动的科学发现（AI for Science）”专项部署工作。“相比 ChatGPT 等生成式模型，AI for Science 生成的不仅是新内容，更是新洞见。它通过学习海量的科学数据，掌握其中的内在规律和分布特征，从而能够自主生成新的、合理的、有价值的科学洞见，不仅有利于理解疾病，而且可应用于针对特定适应证的老药新用和全新药物开发。”图灵·达尔文实验室主任、哲源科技联合创始人牛毓说。

“不可否认，计算医学为药物研发范式创新提供了新机遇，但其仍是一项‘颠覆性非共识’技术。在面向未来的行动中，需要加快弥合不同学科思维方式的差异，在沟通中形成共识，在共识中促进转化，打破技术向应用实践转化的壁垒。”中科院计算技术西部研究院研究员、图灵·达尔文实验室副主任赵宇表示，计算医学将为药物研发、疾病诊断新工具和疗法的生产提供可能，随着这一新技术体系的不断自我迭代，“数字孪生人”的建立、虚拟临床试验的开展，医学研究、生物医药产业都将产生新范式。

张伟指出，“数字孪生、虚拟临床试验是关键性技术，行业管理部门应该密切关注。监管部门需要与新技术的发展同频共振，同步进行监管科学工具的研究开发，评估和接纳数字证据，推动产业应用，为未来减少动物和人体试验数量、降低新药研发成本、提高审评效率作出积极贡献。”

发现·进展

中山大学

《细胞》首次约稿发表中国肿瘤临床专题评述

本报讯（记者朱汉斌 通讯员赵廷廷）3 月 28 日，中山大学肿瘤防治中心教授徐瑞华团队受邀在《细胞》发表评述文章，评述中国抗肿瘤药物研发和临床研究的挑战与机遇。这是该杂志创刊 50 年来，首次约稿发表中国肿瘤临床研究领域的专题评述。

述评作者之一、中山大学肿瘤防治中心院长助理王峰表示，恶性肿瘤是人类健康的重大威胁。中国每年新增肿瘤患者 457 万例，死亡病例达 300 万例，分别占全球肿瘤患者的 23.7% 和 30%。有效的治疗手段是控制肿瘤的重要途径，因此抗肿瘤药物研发迫在眉睫。

近些年，中国生物医药行业创新能力飞速提升，临床研究水平也与国际接轨，新药发展迈向真正意义上的原研和创新方向，但是仍有一些问题亟待解决。

评述指出，中国制药行业目前正在迈入新的药物创新阶段，并已成为全球第二大药品研发市场。近 10 年来，中国的临床开发和监管审查发生了显著变化，鼓励创新药物的开发，尤其是针对罕见、严重或威胁生命的重大疾病。“从 2018 年到 2022 年，中国创新药物的新药临床研究（IND）申报呈逐年增长的趋势，但申报注册上市数量仍相对较少。中国制药行业的创新能力仍有进一步提升的空间。”徐瑞华说。

虽然面临挑战，但中国抗肿瘤药物领域有着巨大的机遇。评述认为，国内新药开发仍存在靶点同质化问题。许多本土生物制药公司出于投入产出的考量，会选择开发风险较小的成熟靶点药物或者仿制药，导致国内药物研发面临靶点重复和适用范围重叠的问题。此外，国内企业的国际竞争力仍有待进一步提高，区域间医疗资源的分配有待进一步优化。

为应对挑战并抓住机遇，徐瑞华团队提出以下建议。一是加强政府、学术界和产业界间的合作与沟通，提高企业的研发能力和国际竞争力，加大对创新药物研发的支持力度；二是加强基础科学与临床医学的合作，建立转化医学平台，培养更多能够将科学研究和临床实践相结合的医学科学家；三是促进创新个体之间的合作，形成学院、研究机构和企业之间的多元化合作模式。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.040>

“地球时空基准” 国家基础科学中心启动

本报讯（记者王昊昊 通讯员王建湘）4 月 1 日，由中国工程院院士、中南大学校长李建成为牵头的“地球时空基准”国家基础科学中心正式在长沙启动。

该中心将围绕地球时空基准建立与维持的科学和技术问题，揭示地球重力场精细结构与地表非线性变化过程和机理，攻克毫米级地球参考框架、厘米级大地水准面、纳秒级授时、综合 PNT 等关键技术，构建高精度地球时空基准模型，产出一批国际领先的原创成果，抢占时空基准建设的国际制高点，打造世界一流的创新人才培养基地。

“地球时空基准”国家基础科学中心的成果将服务于卫星导航、深空深地探测等国家重大工程，持续为湖南省实现“三高四新”美好蓝图提供强大动力，为我国基础科学研究作出新的更大贡献。



近日，江苏淮安，东方白鹳在一铁塔上筑巢，繁育后代。

随着当地生态环境的改善，东方白鹳已连续多年在此安家。正值鸟类繁殖季，淮安市金湖县多个乡镇出现东方白鹳在铁塔上繁衍后代的生态美景。

东方白鹳是少见旅鸟，在世界自然保护联盟濒危物种红色名录中属于濒危等级，为国家一级重点保护动物。图片来源：视觉中国

一所一人一事

“她”力量撑起水环境研究“半边天”

■本报记者 杨晨

在中国科学院重庆绿色智能技术研究院，有一支组建于 2019 年的 10 人队伍，其中女性工作者占了六成。从整体数量、人员分工、取得的成绩来看，她们都撑起了“半边天”。

她们当中，有优秀共产党员，有市级首批青年拔尖人才，也有全市妇女代表。她们各自承担着国家重点研发计划、国家自然科学基金等重点科研项目，捧回过省部级或行业内的科技大奖，在一线科研岗位上展示着勃勃生机的“她”力量。

团队中，每个人术业有专攻，但都围绕长江河库生态系统科学这一共同的大课题，在长江上游微生态过程与碳循环、流域水生态系统“碳中和”等研究方向打出“组合拳”。

今年，这个名为水资源与水环境研究中心的团队获得了全国三八红旗集体称号。面对荣誉，研究中心副主任鲁伦慧说，内心有一种埋头干了很久，终于被人看见的欣慰。

“象牙塔”里的互助

荣获全国三八红旗集体称号后，研究中心的各位女将还没来得及庆祝，就投入到各自的科研项目申报工作中，连妇女节当天都没“舍得”给自己放假。

“每个人身上都承担了一些项目或者科研任务。”鲁伦慧介绍，团队中，有人专攻微生物生态，有人研究水动力，有人深耕传统的地球化学，还有人擅长水生态修复研究。“从学科发展的角度看，整个团队实现了交叉融合。”

“我们会相互请教。”鲁伦慧以自己举例，研究中需要建立水动力模型时，就会找水力学与河流动力学专业的黄菊萍帮忙；要用到环境地球化学方面知识时，就

与学地球化学的张媛媛“搭班子”……

她们合作共赢。比如，共同承担重点任务，开发流域碳通量动态模型与来源解析技术，为流域“减污、降碳、增汇”提供关键支撑。

多名成员还参与了联合国教科文组织等发起的国际水库温室气体合作研究计划，在开发水库温室气体模型、编写水电行业技术导则中融入中国水库特点。此外，还参与编写相关标准，在水库温室气体监测、净排放量评估、碳足迹核算等方面形成了系统完整的科学体系。

“大家的性格都比较开朗，一起工作，一起聊‘八卦’。我们有时感觉还像是在‘象牙塔’里。”作为其中一员，肖艳对研究中心和谐的氛围深有感触。“这个人均‘博士’的队伍，平均年龄其实才 36 岁，年轻、纯粹且有朝气。”她说。

从管理者的角度，鲁伦慧也希望打造一个“认同感”的团队。“我们会尽力为每一个人打通成长通道，给予其足够的支持。”

坐“冷板凳”的必修课

随着合作研究的不断深入，团队成员也在不断学习，打破专业壁垒，建立新思维和新方法。

肖艳一开始从事的是与蓝藻水华相关的基础研究工作，如今她紧密结合国家“双碳”战略需求，逐步探究藻类在三峡库区碳排放中发挥的作用。随着研究领域的扩大，她也有力不从心的时候。但“再难啃的骨头还是得啃”，肖艳认为，搞科研不能永远原地踏步。

马彦博有相同的感受。她的博士专业

是环境毒理学，但结合国家重点研发计划任务要求，她不得不重新研修底栖生物的知识。

在她看来，学习与自己原有知识体系不同的内容，是打破舒适圈的过程，虽有困难，但想办法克服。她和许多团队伙伴一样，利用下班或休息时间查文献、读资料，报班参加培训，一点一点积累。

学习中，她们也勇于打破“常规”。分析对比了大量资料后，黄菊萍针对三峡水库特点，将原有的水-气界面温室气体传质系数进行了修正，实现了大型水库碳通量的实时动态核算。

“原公式是基于湖泊和海洋的水体情况或相关参数建立的，没有考虑水体本身的流动。但在三峡库区，尤其是库尾位置，水体有自然河道的特点，不能一概而论。”因此，她从水体紊动的角度，将风的作用和水体自身流动纳入了公式计算。

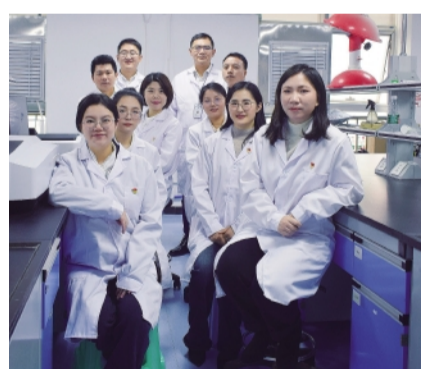
“我们的工作就是如此，要主动去想、去学习，主动找问题、解决问题。”肖艳认为，这个过程很漫长也很不容易，但是坐“冷板凳”的必修课。

我们没有不一样

采访中，“女性科研工作者”这一角色不可避免被提及。但研究中心各位女将的回答很一致：我们没有不一样。

无论是顶着烈日去野外调查采样，还是在实验室里挑灯夜战，研究中心都是按照工作需要分工，大家各司其职。“工作中，性别并没有带来任何限制，反而让我们干起活来更有劲儿。”鲁伦慧笑称。

自 2015 年起，鲁伦慧便独立带领团



团队照片。受访者供图

队在青藏高原至三峡大坝的 2800 多公里流域开展长江上游微生态过程与机理研究。每两个月，她都会前往流域内定点科考，进行水体分层采样工作，采集水质参数等，从而探究水库调度对于库区水体的影响。

“事情烦琐辛苦都没什么，只是一整天都不敢喝水，因为忙，且没地方上厕所。”这是鲁伦慧心里，女性科研工作者的“难”。

辛苦归辛苦，但团队成员欧阳文娟觉得途中乐趣多多。她记得有次去赤水河段采样，完成后便回到宾馆处理样本。宾馆大厅较宽敞，大家就找了块空地开始整理。真空泵、漏斗等工具一摆，过路人以为他们是卖酒的，竟上前询问，让欧阳文娟哭笑不得。趁此机会，她给“吃瓜群众”科普了团队的研究工作。

当然，最开心的是学有所得。“当经过艰苦的采样，回到实验室检测、分析样本后，拿到自己想要的结果时，一切都有了意义。”欧阳文娟说。