

中国科学院国家科学图书馆

科学研究动态监测快报

2012年6月15日 第12期（总第181期）

生命科学专辑

- *Nature Biotechnology* 杂志文章探讨美国比较效用研究对医疗体系的影响
- OECD 报告揭示生命科学领域知识网络与市场发展趋势
- 欧洲创新药物计划启动 7 个新项目
- 美国开发出新型患者知情同意程序，促进个人基因组和医学数据共享
- 最近获批的两种药物表明 FDA 对生物技术药物的监管转变
- 2012 年英国生物技术领域获得多项投资，“生态”环境好转
- 英国投资 7300 万英镑成立皇家转化与实验医学中心
- *Science* 杂志“肠道菌群”研究专题介绍
- 新发现的交叉免疫细胞拥有先天性免疫和获得性免疫双重功能
- *Nature Reviews Drug Discovery* 杂志文章展望未来五年的药物创新

中国科学院规划战略局

中国科学院上海生命科学信息中心

中国科学院上海生命科学信息中心
邮编：200031 电话：021-54922966

上海市岳阳路 319 号
电子邮件：csd@sibs.ac.cn

目录

热点关注

比较效用研究对医疗的影响 1

政策导向

OECD 新报告揭示生命科学领域知识网络与市场发展趋势 3

欧洲创新药物计划启动 7 个新项目应对重要健康挑战 5

美国出现新型患者知情同意程序 6

两种药物获批表明美国 FDA 对生物技术药物的监管转变 8

英国生物技术领域投资趋热 8

英国投资 7300 万英镑成立皇家转化与实验医学中心 9

研究前沿

肠道菌群领域的最新研究进展 9

新发现的交叉免疫细胞模糊了传统免疫类型边界 10

产业动态

未来五年的药物创新展望 11

热点关注

按：2012年4月《美国医学协会杂志》上发表的一篇关于单克隆抗体药物贝伐单抗的研究，使人们开始思考比较效用研究(CER)的作用。2012年6月出版的 *Nature Biotechnology* 杂志刊登了题为“The gatekeepers of effectiveness”的文章探讨了比较效用研究对医疗的可能影响，以及患者导向医疗效果研究所(PCORI)存在的问题。本文结合 PCORI 网站，介绍该文的主要内容。

比较效用研究对医疗的影响

2012年4月发表在《美国医学协会杂志》(JAMA)上的一项研究称，当单克隆抗体药物贝伐单抗(商品名阿瓦斯汀, Avastin)与标准化疗一起使用时，对非小细胞肺癌(NSCLC)患者中一部分65岁以上的人群并无生存利益(即不能延长患者生存期)。这一结果与之前支持该药物获得上市批准的发现相反，但没有人因此而提议撤回 Avastin。这是因为发表在 JAMA 的研究属于观察研究性质。研究人员旨在回顾 Avastin 在真实的医疗环境中的药效(生存利益)，而不是在随机、对照临床试验中检测药物是否有效。这个事件引发了人们思考比较效用研究(Comparative effectiveness research, CER)的作用及其潜在的影响。

简单地说，CER 是指直接比较现有不同疗法对患者带来的利益和危害，从而确定最佳疗法。而美国医学研究所(IOM)将 CER 定义为：通过比较各种不同疗法的利益和危害产生证据，以支持患者、临床医师、决策者做出更好的决策，从而在个体和群体层面改进医疗效果¹。

近年来，美国政府向 CER 领域投入了数十亿美元，并开展了大量的相关行动，美国健康政策讨论的中心议题之一也是 CER。美国最新的、最重要的一项行动计划是成立患者导向医疗效果研究所(PCORI)。PCORI 聚焦于患者，从患者角度进行研究，与传统的研究者驱动的研究(investigator-driven research)有根本变化，但也存在一些潜在的问题。

1 美国和欧盟的 CER 作用比较

欧洲国家直接将治疗和干预措施成本加入到医疗保健服务系统。他们采用直接干预的措施来控制其医疗系统的大部分成本。这些国家控制医院、护理中心、高科技设备的数量，接受培训的专家数量以及医院需要聘请的专家数量。在如此严格的监管环境中，CER 主要用于决定医保是否覆盖新的、昂贵的药品，如果是的话将报销多少费用。事实上，大部分西方国家都指定医疗技术评估机构，由这些机构评估决定，一种新疗法被批准上市后是否纳入医保范围或者给予费用报销。

¹ 参考 http://en.wikipedia.org/wiki/Comparative_effectiveness_research

然而在美国，历史经验表明，尝试制定有成本效益的决策意味着政治上的自杀，是政治雷区，而以患者为中心的研究的提法更可行。另一方面，美国的医疗体系是一个开放的系统，在这个系统中各个层次的决策者使用不同的标准，因此，不可能采取统一的标准。

鉴于以上两方面的原因，在美国，与直接控制相比，试图减缓医疗保健支出的更好方式是拥有更好的信息和提供更好的激励机制。因此，美国需要从广泛的角度，将 CER 看作是思考如何选择疾病治疗方式的策略，不能停留在只回答“药物 A 是不是比药物 B 好”这个层次，而应该更深入。

目前，美国缺乏一个机构能真正领导解决医疗成本效用的问题，这一直是公共政策辩论中的焦点。PCORI 虽有影响力，但不是一个决策机构，而且不考虑成本。

2 PCORI 对美国医疗体系可能产生的影响

2.1 PCORI 介绍

2008 年，美国国会议员提出一项旨在建立一个研究所专门开展 CER 的法案，但该法案未被通过。后来，比较效用研究所的提议被改为 PCORI，并成为《患者保护与可负担医疗法（Patient Protection and Affordable Care Act）》的第四部分（即 Patient-Centered Outcomes Research），于 2010 年通过，成为美国医疗改革的一部分。PCORI 是在该法案通过后成立的，获得了 11 亿美元的初始资助资金。在可预见的将来，政府资助的 CER 将主要通过 PCORI 开展。到 2019 年，PCORI 预计至少投入 25 亿美元用于 CER 研究。

PCORI 的使命是通过开展以患者、医护人员和医疗界为中心的研究，产生基于证据的信息（evidence-based information）并加强宣传，帮助人们做出有信息支撑的医疗决定，改进医疗服务系统，提高医疗服务效果。

PCORI 由一个 21 位成员组成的管理委员会管理，委员会成员来自各个学科领域，包括病理学、决策科学、健康经济学、统计学等，还有来自如下行业的代表：医疗消费者，临床医师，私营纳税人，药物、医疗器械和诊断产品开发与生产商，独立的医疗服务研究人员、联邦和州卫生项目和相关机构的领导者。

2.2 PCORI 的作用和存在的问题

PCORI 的主要作用是：1) 通过将其信息与个别患者而不是患者群体相关联，使 CER 个性化，其重点在于评估治疗效果对个人的潜在影响；2) 在患者作出治疗决定时，给予患者更多的信息，帮助他们做出更好的决定；3) 不仅要开展重要研究，还要整合已有的方式和资源支持 CER，将研究成果和相关资源向患者、医护人员和医疗机构开放，鼓励患者参与到研究过程的每一

步，包括确定研究问题、开展研究和传播研究成果。

相关人员分析认为，目前 PCORI 主要存在如下问题：1) 要依靠政府资助的类似机构开展 CER，尤其是美国医疗保健研究与质量管理处(The Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)，而 AHRQ 在 CER 方面，至今表现平平，因而难以实现 PCORI 的宏伟蓝图；2) 尽管 PCORI 的组织结构设计良好，但其可能发挥的影响是有限的，只能识别那些实际上已获得共识的领域；3) PCORI 最近推出初步的项目招标程序未提供清楚的定义和具体的研究方向，提供的信息不清晰，令人费解，相比较而言，2009 年 IOM 发表题为《国家比较效用研究的初步优先事项》的报告不仅明定义了 CER，还提出了 100 种疾病的和疗法特异性的 CER 研究主题的优先列表，供公众讨论；4) 更名为患者导向医疗效果研究所的 CER 只是避免了政治雷区，但过度聚焦于患者的决策，未考虑医疗服务还要涉及资源分配问题，从而难以满足一些重要的政策需求。

阮梅花 整理自：

<http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n6/full/nbt.2265.html>

<http://www.pcori.org/about/>

检索日期：2012 年 5 月 21 日

政策导向

OECD 新报告揭示生命科学领域知识网络与市场发展趋势

2012 年 5 月 31 日，经济合作和发展组织 (OECD) 发布一份名为《生命科学领域知识网络与市场》(Knowledge Networks and Markets in the Life Sciences) 的研究报告，阐述了生命科学领域知识网络与市场 (knowledge networks and market, KNM) 的概念，分析了对日益增长的知识资产进行共享和交易的新兴组织机构和机制。报告认为，这些知识交换机制的建立是生命科学领域，特别是人口健康领域的一种重要趋势，对于创新过程有着巨大的潜在影响。报告对促使 KNM 产生的技术、经济和产业环境进行了讨论，还对政府早期在创建和维持 KNM 中发挥的角色进行了回顾。

报告指出，在生命科学领域，存在一系列将科研基础设施中分散的不同的创新元素汇聚起来的行动计划。这些行动计划的共同目标是通过建立可以挖掘外部专业资源的知识交互网络来提高创新能力。信息技术的发展使这些行动计划成为可能。OECD 将这些行动计划称作 KNM。

该报告描述了一系列不同类型的行动计划，尤其是：1) 数据登记和储存；2) 平台技术和工具提供；3) 研究联盟、公私合作；4) 知识产权共享池、数据清洗和交换；5) 奖项，在线拍卖，经纪人和公民科学项目。现行的大多数

行动计划属于（知识）网络，主要用来促进知识共享、获取和交流。但当前也浮现出一些新的（知识）市场实践，其目的是以知识产权的形式加快知识的货币化和知识交易。

报告认为，生命科学领域有很多活跃的 KNM，它们对创新过程的节奏和方向所发挥的作用目前还不清楚，而且也没有统一的评价指标来衡量这些 KNM 成功与否，而且由于知识产生、管理和交换的方式有很大差异，不同的 KNM 在知识类型、组织结构和资助模式等方面都不相同，难以用统一的指标来衡量。

该报告梳理了 KNM 的共同特征和不同之处，指出，大多数 KNM 都是正规的，意味着它们的创立者需要处理 KNM 管理问题和知识产权问题；KNM 通过重组资源和促进组织间的联系，改革了知识收集的形式；KNM 促进数据、信息和知识的深度发展，具有转化科学性质。

报告指出，KNM 引起了工业、政府部门和非盈利研究机构很大的兴趣。这些机构在建立新的商业模式来推进下一代健康技术发展的同时，也在创立新的 KNM。KNM 也是降低竞争前（precompetitive）研究成本和风险的方法。因为 KNM 允许应用新的试验方法来收集、整合和分析生物医学数据，这在大数据时代将至关重要。而且，一些 KNM 尝试让监管机构参与到药物研发过程，并提供创新者和监管者之间更为开放的交流机制。

报告强调，对政策制定者而言，KNM 的出现带来一些问题：1) 为什么生命科学的研发领域会出现新的组织模式？2) 生命科学领域，KNM 是否代表一种新的创新系统？3) 这种分散式、网络化的研发系统对健康领域的创新究竟有何作用？4) 政府机构如何鼓励或抑制 KNM 的作用和效率，政府是否应该加大干预力度？

该报告分析得出如下主要结论：

1) 当前存在一种对更为开放的创新战略新的认可和文化转变，因此出现了新的商业模式和组织，以便更充分地利用研发外包的优势。

2) 更加互联、可相互操作的研究基础设施具有极大的科学与商业潜力。运用信息技术（例如，数据收集与编码、储存与分析）能开展多学科交叉研究，提高研究效率。

3) 随着对电子化市场中表现知识客体能力和对知识密集型智力资产评估能力的提高，出现了新的商业模式和研发组织形式。

4) 提高知识资源的可相互操作性是创建培育 KNM 的基础设施的基础。但还需要综合处理其中涉及的重要技术、语义和法律问题。在创建新的生物信息技术的基础设施过程中，需要努力保持“技术中立”，使该系统能够适应

且不局限于研究或合作的未来范围。

5) 建立和维持 KNM 需要有长期可持续的资助，应该包括人力资本的投入。如果认为促进竞争前研究很重要，那么这可能意味着未来的生物医学研究将如何被资助。

6) 政府政策通过诸如研发资助、数据获取与分享政策、知识产权政策、资助规定、基础设施与项目资助、创建公私合作关系、竞争政策及知识私有与安全政策等机制，影响着 KNM 发展。

7) 非常需要确定创造和参与 KNM 的激励措施，并监控这些措施的效用。

8) 对于公共政策发挥巨大作用的领域来说，政府能够发挥催化作用，使不同的组织聚集在一起讨论新的知识交换和产生机制。但随着政府越来越多地参与到 KNM，需要同时考虑实施确保知识获取的公平性和安全性的措施。

对于将知识市场作为一种工具，来实现在健康领域和更为广阔的生命科学领域中取得更多的经济、社会效益，OECD 成员国均表现出浓厚的兴趣。

KNM 中有两个具体领域吸引了当今政府的兴趣：

1) **生命科学大型基础设施共享平台**。这些大规模的基础平台可以在生物技术领域，尤其是新生物学、IT 和物理科学交叉的汇聚领域，创造出新的工具。政府将从现行 KNM 发展中获取经验，作为他们制定整合、复杂、高价值数据与新的 IT 平台的政策原则。

2) **生命科学社交网络**。全世界都在努力启动生命科学社交网络，然而，这些努力应该有清晰的政府规范和公认的操作指南。

王小理 整理自：

http://www.oecd.org/document/1/0,3746,en_2649_34537_50497025_1_1_1_1,00.html

检索日期：2012 年 6 月 8 日

欧洲创新药物计划启动 7 个新项目应对重要健康挑战

2012 年 6 月 7 日，欧洲创新药物计划（IMI）成功启动了第三轮 7 个新项目，这些项目持续时间为 5 年，总计投入 2.15 亿欧元，旨在应对自闭症、糖尿病、肺结核、药物和疫苗的安全性及患者教育等重要挑战（表 1）。

随着这些新项目的启动，IMI 共实施了 30 个项目，总计投入 6.5 亿欧元。IMI 所有的项目均受欧盟委员会和欧洲制药行业与协会联盟（EFPIA）的成员国支持，前者提供现金，后者提供实物资助。IMI 有望在 2012 年底启动肥胖症、老年痴呆症、药物运输的纳米载体、可持续的化学药物产品、药物的人体反应、管理知识和药物运输中的干细胞等领域的第四轮项目，以及建立一个欧洲化合物收集库和一个欧洲筛选中心的第五轮项目。此外，IMI 目前还启动了一个应对致病菌耐药性问题的计划。

表 1 IMI 新启动的 7 个项目

项目名称	项目描述	承担机构	资助金额 (万欧元)
生物制剂免疫: 预测和分析临床相关性, 并将风险最小化 (ABIRISK)	阐述药物产生免疫应答的原理并找出解决方法, 保障生物制剂的安全性	葛兰素史克公司	3490
提高疫苗生物安全性的生物标记 (BIOVACSAFE)	开发新的工具在疫苗上市前和上市后改进疫苗安全性的测试和监控	萨里大学	3020
对患者分层开展糖尿病研究 (DIRECT)	鉴定出 2 型糖尿病亚型并找出他们最适合的治疗方法	赛诺菲安万特德国有限公司	4310
欧洲自闭症干预-开发新药的多中心研究 (EU-AIMS)	提高对自闭症谱系障碍 (ASD) 的认识并最终研发出新型、安全、有效的治疗药物	罗氏公司	3590
欧洲患者治疗创新研究院 (EUPATI)	通过培训、教育和网上图书馆等方式使患者进入到新药物开发和审批过程, 成为药物研发的伙伴	欧洲患者论坛	1010
预测药物诱导的肝损伤机理的集成体系 (MIP-DILI)	开发出新的测试方法帮助研究人员更早地检测药物对肝脏的潜在毒性, 避免患者肝脏衰竭	阿斯利康公司	3240
新型抗结核药物组合的临床前模型开发 (PreDiCT-TB)	加速开发新的更有效药物, 治疗肺结核	葛兰素史克公司	2860

刘晓 整理自:

http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/Press%20Releases/IMIProject_sLaunch3rdCallFINAL.pdf

检索日期: 2012 年 6 月 8 日

美国出现新型患者知情同意程序

美国开发了一种被称为“便携式法律知情同意 (Portable Legal Consent, PLC)”的新型患者知情同意程序。该程序将通过简化知情同意的过程, 允许向参与人员反馈结果, 从而不仅赋予参与的个人对其信息更大的控制权, 还有助于加速生物医学的研究进程。2012 年 7 月, 该程序将有望投入使用, 从而促进个人基因组数据和医学数据在开放研究环境中的共享。

1) 美国现有的知情同意程序

现有的知情同意程序是在已有 20 年历史的《共同规则》(Common Rule) 的基础上建立的。在该程序中, 患者在被告知相关情况后, 在知情同意书上签名就相当于形成了一项允许开展研究或实施医疗程序的法律协议。研究的

范围取决于知情同意书的规定。这种知情同意程序会带来问题包括：1) 患者通常并不知晓由其样本或数据产生的研究结果，特别是在研究结果从未公布的情况下；2) 一些“针对性的知情同意”一般都是在临床研究和实验室研究过程中向患者获取的，根据知情同意书的规定，大部分样本和数据只能在最初的研究中使用一次，任何后续分析、再分析或与其他数据汇总都是违法的。而 2012 年 5 月发表在 *Science* 的一项研究表明，对于医疗或生物学研究具有重要意义的基因组变异，95% 以上都是罕见变异。因此，对患者的数据进行汇总，并进行综合分析和再分析便显得尤为重要。在这种情况下，现有的知情同意程序显然存在严重不足。

2) 新型 PLC 程序

针对美国现有知情同意程序的缺陷，PLC 提供了一个全新的知情同意解决方案。通过建立一个共同认可的开放研究环境，供参与人员提交各自的数据。这些数据可在更广泛的范围内，供多个研究同时使用；更重要的是，患者可以随时撤回其提交的数据，而撤回工作并不会追溯到其他部分，即由该数据衍生的数据、甚至保存在计算机硬盘上的副本仍然可以使用，所以利用这些数据发表的文章也将不受数据撤回的影响。

此外，新型 PLC 程序也让数据捐赠人员充分了解对数据的利益共享和风险共担规则。捐赠人员在提交样本或数据之前，必须在线完成一份详细的知情同意程序，其中包括一段解释视频，而且该视频不能快进。数据的上传及使用通过非营利机构 Sage Bionetworks 开发的一个接口实现。PLC 规定，通过该端口访问数据的研究人员必须尊重研究对象及其数据的保密性，还要确保其发表数据的公开性。

3) 待解决的问题

PLC 想要成功的进入广泛应用，还需要一系列的支撑措施：

(1) 需要立法解决基因隐私权相关的基本问题

2008 年美国联邦政府的基因组信息反歧视法 (*Genomic Information Nondiscrimination Act*) 和加利福尼亚州、南达科他州、阿拉巴马州、马萨诸塞州和佛蒙特州等几个州的法案，均试图将基因数据定义为个人财产。

(2) 需要制定鼓励措施，让更多的人参与到 PLC 中

例如美国国立卫生研究院 (NIH) 提出将捐赠人员提供更好的医疗信息，另外，还可以联系那些能够从项目的成功中获益的人，或者通过互联网将相关患者群体联合起来，鼓励他们加入到 PLC 中。

PLC 是促进新型开放研究环境发展的关键一步。如果研究人员能够建立一个类似 Facebook 的系统，可以同时供个人资料上传及对有关数据的获取，

也许患者就会源源不断地加入该系统。

王玥 整理自: <http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n6/full/nbt.2270.html>

检索日期: 2012 年 6 月 8 日

两种药物获批表明美国 FDA 对生物技术药物的监管转变

2012 年 3 月 12 日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了马萨诸塞州器官培育研究所研发的针对牙龈萎缩的细胞疗法 Gintuit。该疗法是 FDA 首次批准的牙齿保健再生医学疗法。

2012 年 5 月, FDA 批准了 Elelyso (taliglucerase alfa), 一种在转基因胡萝卜细胞中产生的酶, 用于治疗 I 型高雪氏症 (Gaucher's disease)。这是第一个由药物监管机构批准的植物合成的药物。对于以色列 Protalix 生物制药公司而言, 这也是基于其 ProCellEx 蛋白表达系统生产的第一个进入市场的产品。这种借助植物细胞平台产生的重组蛋白产品, 在糖与氨基酸结构上与人体天然蛋白相似。

这两个产品的批准表明 FDA 对生物技术药物的监管态度发生转变, 为以后批准再生医药产品及通过转基因植物合成的药物提供了范例。

王慧媛 整理自:

<http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n6/full/nbt0612-479.html>

<http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n6/full/nbt0612-472.html>

检索日期: 2012 年 6 月 6 日

英国生物技术领域投资趋热

据 2012 年 5 月的 *Nature Biotechnology* 报道, 2011 年以来, 英国政府陆续推出“专利盒”政策²、生命科学国家战略和国家医疗服务改革等政策, 有力刺激了生物技术领域的投融资发展。2012 年, 英国向生物技术领域继续加大投资。

继英国威康信托基金会 (Wellcome Trust) 在 2012 年 3 月 20 日推出总额 2 亿英镑 (约 3.16 亿美元) 的投资基金“西格玛项目” (Project Sigma) 时隔九天, 英国癌症研究院下属商业机构——癌症研究技术 CRT 部与欧洲投资基金 (EIF) 又联合推出总额 8000 万美元先锋基金。威康信托基金会的“西格玛项目”主要面向英国和欧洲的那些有发展前景的新生物技术公司, 而先锋基金面向英国癌症研究院散布在英国各地实验室的项目, 旨在解决药物发现和临床 II 期存在的资金短缺问题。此外, 在 2012 年 3 月, Index Ventures 风险投资公司与英国葛兰素史克 (GSK) 公司、美国强生公司, 联合组建了 2 亿美元的投资基金, 主要投资欧洲早期生命科学产业化项目。

² 见本快报 2012 年第 11 期“欧洲生物技术产业环境调研”。

英国地方政府在生物医药领域的投资也非常活跃。威尔士政府新投入 8000 万美元建成威尔士生命科学投资基金。在公共和私营部门的联合投资方面，苏格兰商业局与海外风险投资集团签署协议允许其对苏格兰创业者进行投资。与此同时，坎布里亚郡获得葛兰素史克公司 5.55 亿美元投资用于建设一家生物制药工厂。在这一系列新资金以及 2011 年出台的扶持政策的帮助下，英国生物技术产业的“生态”环境正在好转。

徐萍 整理自：<http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n5/full/nbt0512-378.html>

检索日期：2012 年 6 月 3 日

英国投资 7300 万英镑成立皇家转化与实验医学中心

2012 年 5 月 28 日，英国皇家转化与实验医学中心宣布成立。该中心整合了英国医学研究理事会（MRC）临床科学中心，投资 7300 万英镑，拥有可容纳 450 名科学家的实验室，以及可开展临床试验的专业设施，两者紧密结合。

该中心坐落于帝国理工学院 Hammersmith 校区，该地区拥有重要的资源优势，主要体现在：1) 靠近 Hammersmith 医院；2) 拥有欧洲最庞大的心血管研究机构群，包括英国心脏基金卓越研究中心，其焦点领域之一是发展干细胞疗法帮助心脏病发作后的心脏自身修复；3) 拥有英国皇家癌症研究中心，该中心聚集了药剂师、生物学家和工程师；4) 拥有维康信托基金会临床研究机构。

黄菲 整理自：<http://www.mrc.ac.uk/Newspublications/News/MRC008666>

检索日期：2012 年 6 月 6 日

研究前沿

肠道菌群领域的最新研究进展

人体肠道菌群在维持健康中发挥重要作用。近年来，研究人员利用新型测序技术等新型研究工具，进一步揭示肠道菌群在人体发育、新陈代谢、免疫防御、抵御各种传染病和慢性非传染性疾病方面发挥着重要作用。2012 年 6 月 8 日出版的 *Science* 杂志刊登了“肠道菌群（The Gut Microbiota）”研究专题，介绍了肠道菌群领域的最新研究进展，包括：

1) 肠道菌群研究需要拓宽思路

Gordon 等人研究指出，需要借鉴许多领域对肠道菌群进行研究：生态学、基因组学、代谢学、免疫学以及公共卫生。他们研究了肠道菌群与发展中国家的儿童营养不良之间的关系，指出需要进一步阐明母乳成份与婴儿肠道菌群和免疫系统发育之间的关系。相关研究成果有助于理解复杂的肠道疾病（如结肠炎等）和代谢疾病，开发相应的新疗法。

2) 用生态学方法研究肠道菌群

肠道菌群多样性和相互作用的最新发现使 Costello 等人用生态学理论来理解肠道菌群的工作机制，结果表明，正确使用生态学理论能产生更好的修复和维持健康菌群的策略。

饮食和药物对肠道环境的干扰可能对健康是致命的，Lemon 等人利用生态学方法研究了抗生素治疗和益生菌的使用对肠道环境的破坏作用；Nicholson 等人研究表明，肠道菌群通过营养素释放等方式，为宿主代谢作出重要贡献，菌群代谢物促进宿主健康；Haiser 和 Turnbaugh 讨论了菌群代谢活动及其对药物代谢的影响；Holmes 等研究了宿主与肠道菌群代谢的相互作用。

3) 肠道菌群与人类免疫系统的关系

从出生开始，肠道菌群与人类免疫系统的发育与功能发挥密切相关。Hooper 等人研究了一种机制，在这种机制中，免疫系统调节菌群，菌群反过来又维持肠道动态平衡。Blumberg 等人讨论了这种动态平衡的中断会如何导致严重的疾病（如癌症和克罗恩氏症）。

未来十年，这一领域将进一步深入研究菌群共生以及他们如何被操作，从而促进相关疾病的新疗法开发。

阮梅花 整理自：<http://www.sciencemag.org/content/336/6086/1245.full>

检索日期：2012 年 6 月 8 日

新发现的交叉免疫细胞模糊了传统免疫类型边界

保持身体健康依赖于免疫系统各组成部分的分工合作。人体免疫系统主要包括先天性免疫和适应性免疫（又称后天获得性免疫）两部分。先天性免疫系统防御任何入侵者，属于普通防御，如吞噬微生物的巨噬细胞；适应性免疫系统的 B 细胞和 T 细胞针对每个病原体进行特殊防御。

但是，近年来的研究发现，存在一些介于先天性免疫与适应性免疫之间的细胞。属于先天性淋巴细胞(ILC)家族的先天性免疫细胞能发挥适应性免疫的功能。这类 ILC 通过快速采取行动，能弥补先天性免疫防御的缺陷，以及缓慢但更具靶向性的适应性免疫防御的不足，模糊了传统的免疫类型边界。

科学界对这些 ILC 还了解得不深。研究人员正在尝试将它们进行分类，研究它们的相互作用，并确定它们在体内的功能。已有研究表明，这类细胞在维持机体免疫力和保护组织方面承担多重角色。

ILC 在医学上也是有用的：研究人员发现，这类细胞在因 T 细胞功能异常导致的一些免疫系统疾病（如克罗恩氏症，肠炎的一种）的患者体内含量更高。未来，有可能调整 ILC，让它们抵抗感染，纠正免疫功能失调，甚至用于改进疫苗。

1) ILC 跨越边界的特点

人体内有几种辅助性 T 细胞，通过释放不同的细胞因子集合或信使分子来诱导不同的免疫反应。最著名的是 TH1 细胞和 TH2 细胞。越来越多的证据表明，每种辅助型 T 细胞都有先天免疫的功能。

ILC 的先天免疫功能主要体现在，它与 TH2 细胞的功能类似，并与辅助型 T 细胞 TH22 细胞合作，以多种方式保护肠道。研究人员发现，ILC 与 TH2 细胞功能相同，有先天免疫的功能，能帮助清除体内的寄生虫，但还会助推哮喘和过敏。这些细胞被证明对于免疫防御是至关重要的。

而另一方面，研究人员发现，ILC 和 T 细胞之间的相似性远不止于细胞因子。许多 ILC 依赖于与 T 细胞相同的一些转录因子来控制基因活性。尽管 ILC 能够执行 T 细胞的一些功能，但是这并不意味着 ILC 可以取代 T 细胞。相反，ILC 和 T 细胞对于抑制感染发挥着相辅相成的作用。

2) ILC 潜在的应用与危害

ILC 的有益作用是，可以保护组织免受侵害，或者修复受病原体感染的受损组织。通过释放一种被称为双向调节因子的蛋白质，ILC 通过输入空气进入肺部诱导呼吸道修复。

与许多其他免疫细胞类似，在某些情况下，ILC 能从保护附近的细胞转换为对它们造成伤害。例如，一些研究表明，ILC 会助推肠炎的症状，另一些小鼠研究表明，ILC 在诱导产生呼吸道过敏反应中发挥着重要作用，而呼吸道过敏反应是哮喘的重要症状。另一些新研究表明，单独的 ILC 不会诱发疾病，但是进一步损害免疫反应的放大器。这意味着阻断这类细胞可能会降低炎症疾病的症状，如克罗恩氏症、结肠炎和哮喘。研究人员正在积极研究 ILC 的其他潜在用途，如利用其修复细胞的能力缓解烧伤。而且，如果 ILC 能促进机体对细菌和病毒的适应性免疫反应，则可以增加疫苗的效力。

尽管对 ILC 的应用研究才刚刚开始，或许在不久的将来，免疫学家能更清楚地判断这些细胞能否应用于临床医疗。

熊燕 整理自：<http://www.sciencemag.org/content/336/6086/1228.full>

检索日期：2012 年 6 月 8 日

产业动态

按：2012 年 6 月，*Nature Reviews Drug Discovery* 杂志刊登了一篇题为“未来五年的药物创新展望 (Outlook for the next 5 years in drug innovation)”的文章，预测了未来的新药研发产出趋势，以及药物创新面临的挑战。

未来五年的药物创新展望

近 10 年来的新药研发产出率下降已经被广泛讨论，事实上，预期对研发投入回报率降低使大型制药企业大幅减少研发投入。为了解制药产业的新药研发趋势，2012 年 6 月，*Nature Reviews Drug Discovery* 杂志刊登了一篇题为

“未来五年的药物创新展望（Outlook for the next 5 years in drug innovation）”的文章，分析了产业研发管线数据并预测未来的新药收入，下面是分析的重要结果。

1 研发产出趋势

1) 创新产品创造的收入增长

据估计，2007—2011 年上市的新药在 2011 年产生了 400 亿美元的收入，占全球专利药销售额的 7%（不包括通用名药和非处方药销售额）。预计在 2012—2016 年上市的创新产品在 2016 年将获得 580 亿美元的收入（占全球销售额的 9%），代表着微小但可观的收入增长来源。

2) 与生物制剂相比，小分子药物的销售额所占比例将增加

生物制剂一直被视为新药研发的下一个机遇。实际上，生物制剂研发的成功概率（POS）已经比小分子更高，并拥有更高的平均销售峰值和更缓慢的销售衰退（专利过期后销售额更缓慢地下降）。但是，在短期内，2012—2016 年上市的新药中，小分子药物收入将占 2016 年新收入的 65%，比过去五年的 56% 有所增加。

3) 大多数成功药物通过合作进入上市

2016 年，在来自过去 5 年上市的创新产品的收入中，预计 66% 将来自在 2011 年 12 月前成为合作开发的分子（其中 60% 是许可合作）。事实上，到 2016 年，制药公司之间将更激烈地竞争具有高潜力的合作伙伴。

4) 肿瘤仍然是获得收入和投资的关键领域

从收入角度来看，肿瘤产品的近期成功无可争辩，这种趋势还将持续。2007—2011 年上市的新产品在 2011 年产生的销售收入中，15% 来自肿瘤和免疫调节药物，在 2012—2016 年上市的产品在 2016 年产生的销售额中，这一比例将增加到 29%。

对 2011 年的在研产品分析发现，其中 26% 是肿瘤药物，排名第一，高于其它任何治疗领域（图 1），并且这一比例有望继续增长。事实上，肿瘤药物研发领域可能发展为“肿瘤学泡沫”，有更多的开发项目针对相同的分子靶点；每个肿瘤靶点平均有 2.6 个不同的在研化合物，而所有治疗领域平均是 1.7 个（图 2）。但是，新型肿瘤靶点数量不断增加，2006—2011 年以每年 3.3% 的速度增长，肿瘤领域是否已饱和，或这一领域的突破是否将会继续，目前下定论为时尚早。

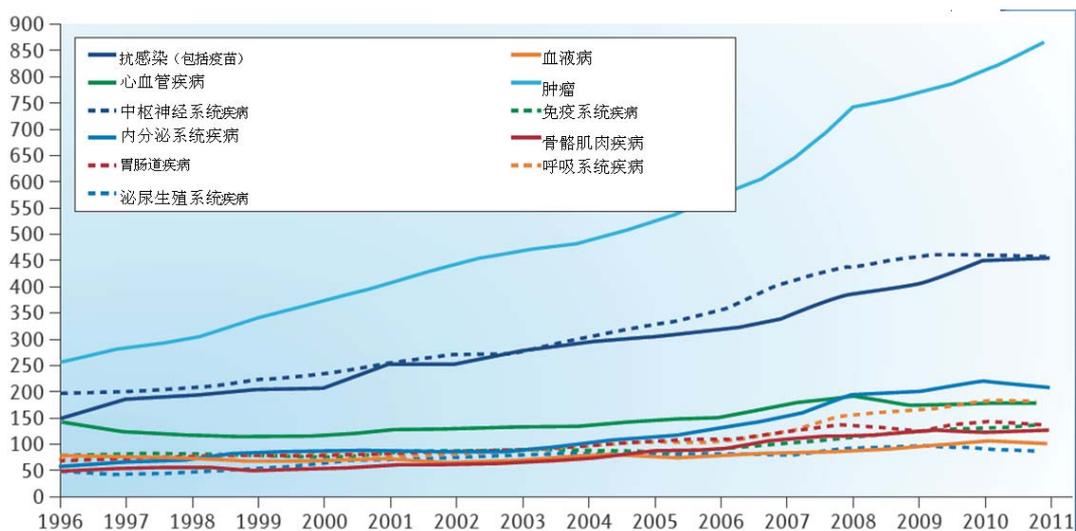


图 1 1996—2011 年处于临床开发阶段的新药按治疗领域分布

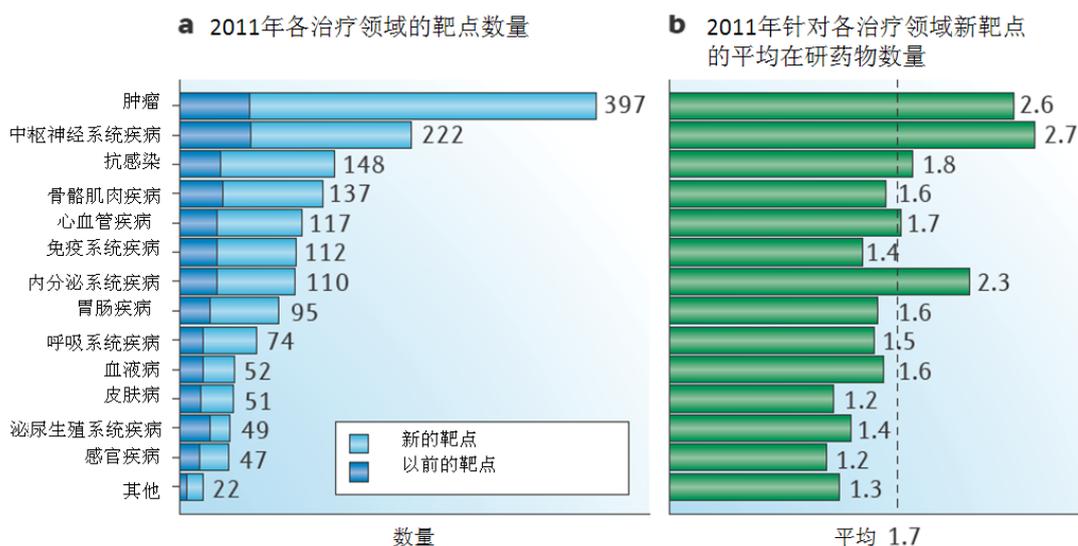


图 2 2011 年在研新药数量按治疗领域分布

5) 尽管全球在研药物数量已停止增长，但上市产品总量仍在增加

全球在研药物数量目前已经停止增长。从临床 I 期到临床 III 期的在研药物项目总数在 2009 年达到峰值，为 7709 个（不包括更改剂型和生物仿制药），目前下降到 7408 个。处于临床前开发阶段的化合物显著减少，2009—2011 年，减少了 11%。临床 I 期项目数 2011 年有所下降；临床 II 期项目增长已经放缓，从 2006—2010 年每年的 9%，降低至 2010—2011 年的每年不到 2%。临床 III 期增长较快，自 2009 年以来 III 期临床的化合物数量每年增加近 9%。但是，即使趋势放缓，目前的研发管线仍远远高于 2006 年的 6116 个。

展望未来五年，乐观估计，如果新药研发的成功率仍维持在前五年的从

临床 I 期到上市的成功率 8.3%时，制药行业将平均每年上市约 35 个新药，与 2001 年以来平均每年上市 25 个新药相比，有显著增加，但是与美国食品药品监督管理局（FDA）2011 年批准的新药数量相吻合（图 3）。即使保守估计，即每个阶段的成功率持续下降，并且从临床 I 期到上市 POS 为 4.7%（临床 I 期的成功率为 50%；临床 II 期为 25%；临床 III 期为 50%；上市申请为 75%），预计在 2011—2015 年平均每年的新药上市数量仍在 30 个以上。

2 创新面临的挑战

尽管产业研发投入已经削减，在创新产品数量方面也有一些积极的预期，未来五年预计有更多的产品上市。但是，根据 EvaluatePharma 公司预测，创新产品销售峰值的平均年度销售额还会继续下降，从 2012 年约 9 亿美元下降到 2015 年的约 6 亿美元（不包括低于 1 亿美元的销售峰值产品），主要原因是越来越难以提供比现有药物更有效的新产品，而且来自纳税人的压力不断增加。如果没有能大幅度降低成本的新药开发方式，新药研发的投资回报率将继续面临挑战。除了采取现有的策略，重要的是要向纳税人和患者逐步证明新药的价值，以确保每个获批上市的新药能发挥其全部潜力，从而获得最好的投资回报率。



王小理 整理自：<http://www.nature.com/nrd/journal/v11/n6/full/nrd3744.html>

检索日期：2012 年 6 月 8 日