

行业瞭望台

请AI来预测一下药效吧

最近,因为聊天机器人ChatGPT的出现,人工智能再次成为公众瞩目的焦点。近年来,人工智能已开始应用于制药领域,使用人工智能、计算生物学等交叉学科的手段,用以减少药物发现所需的时间和高昂成本。在近日举办的“北京大学—云南白药国际医学研究中心”启用仪式上,该中心谢正伟副研究员分享了团队研发世界上第一款人工智能药效预测系统的经验。

□本报记者 王潇雨

把复杂问题扔进“黑盒子”

先导化合物发现、设计优化、临床前开发……药物研发是非常漫长的过程,且成本高、成功率低等问题非常考验研发人员的耐力。“可以说,研发各个环节都是

“黑盒子”,很多时候要靠运气。就基于靶点设计药物的研发方式来说,这中间存在着非常多的困难。例如,一种疾病可能有几十个潜在靶点,需要大量的实验包括临床实验去证实,新靶点的尝试大概率是失败的。”谢正伟介绍。

人工智能有这样一种能力,它可以把复杂事情变得容易。对于药物设计这个“黑盒子”来说,如果有非常明确的输入,经过人工智能的数据算法验证,就会输出一个相对有效的结论,这是一种“唯象”的拟合,所以在实验验证中有很高的正确率。

“ChatGPT看上去有自己的思想,能够总结、理解,给出一些答案,而且通过机器学习,可以不断扩大知识面。但是,就某一具体专业,ChatGPT不一定能覆盖该知识领域。比如说,人工智能技术应用在生物医药研发领域时,ChatGPT也会面临困难,这时候需要有专门的技术来实现。”谢正伟说。

“人工智能药物研发有四个要素:数据、算法、算力、验证。在目前这个阶段,针对每个要素,都可以做一些感兴趣的探索。”谢正伟介绍,“基于海量的数据和算法的拟合能力,建立精确的深度机器学习模型,这样化学分子、蛋白质结构就可以被深刻理解,使得药物设计更加客观高效。”

用“基因指纹”倒推出新靶点

这几年,衰老相关的研究火爆。近年来,谢正伟团队一直致力于探索开发延长寿命的药物,但是难点在于衰老本身没有明确有效的靶点,必须探索新的方法。

如何能不依赖于疾病的靶点信息,去预测高度多样化、极为复杂的疾病候选分子?谢正伟把研究思路锁定在“基因指纹”上。

“对于复杂的生物变化来说,比如衰老、代谢疾病、免疫疾病、干细胞、癌症免疫治疗等,分子层面都会有独特而明显的转录水平的变化,这些变化被称为‘基因指纹’。就像人们的指纹各不相同,代表着疾病的分子机制。所以,可以通过数据计算去寻找这些‘基因指纹’,找出机体生理变化过程中这些独一无二的线索,由此获得疾病的进展,再把这些线索与药物转录组学的结果相比较,就可以预测出药物的效果。”谢正伟介绍。

基于此思路,该团队开发学习算法深度神经网络并将其命名为“灵素系统”。深度神经网络被认为具有无限的拟合能力,可以将细胞、器官等当作“黑盒子”,通过不断学习来自真

实世界的实验数据,建立起准确的关联关系。在此基础上,就可以去预测小分子化合物处理细胞后引起的“基因指纹”变化,从而绕过靶点不明或者机制复杂的困难。

比如,凭借灵素系统,研发团队使用商用小分子数据库,预测了治疗肥胖、高尿酸血症、非酒精性脂肪肝3种疾病的化合物;对于肥胖,灵素系统预测3种化合物可降低小鼠的脂肪含量,减轻小鼠的体重。

“灵素系统先发现有效化合物,然后可以倒推靶点,这些靶点往往是新靶点,这对于尚无明确治疗靶点的疾病或会带来意想不到的疗效,所以可以赋予药企新靶点的发现能力,在First-in-class的研发中处于有利的竞争地位。目前,我们已经开发出专门用于新靶点预测的Dlep-sTarget系统,它已经显示出很好的预测效果,验证实验也正在进行。”谢正伟表示,“AI制药远未达到业界预期。对于阿尔茨海默病、癌症、糖尿病、高血压、痛风、自身免疫疾病等疾病,希望能够开发更加智能的系统;同时,要培养算法开发、大数据处理、IT平台、机器人硬件、靶点验证、分子设计的复合型人才。”

罕见病诊疗现状报告提示——

应推广多学科诊疗模式

本报讯 (记者王潇雨)2月26日,中国罕见病联盟联合全国罕见病诊疗协作网办公室、北京罕见病诊疗与保障学会完成的《2022年中国罕见病临床诊疗现状调查报告》发布。《报告》指出,大多数医务工作者关注罕见病药物、器械及诊疗相关政策,但对罕见病保障制度及平台建设政策等问题的关注度有待提高;在多学科诊疗方面,存在医务工作者参与度较低等情况,但大部分医生对未来开展多学科诊疗活动以及参与罕见病诊疗培训等表达了较高期待。

该调研于2022年5月启动,共纳入全国罕见病诊疗协作网内的324家医疗机构的43129名医务工作者,其中16.7%的医务工作者来自儿科科室,83.3%的医务工作者来自成人科室。《报告》显示,儿科科室罕见病报告率总体大于成人科室;47.9%的受访医务工作者报告参与过《第一批罕见病目录》中疾病的诊疗;报告率排名前十的罕见病依次是自身免疫性肺炎、

肝豆状核变性、肌萎缩侧索硬化、血友病、IgG4相关性疾病、多发性硬化、全身型重症肌无力、马凡综合征、朗格汉斯组织细胞增生症和Castleman病(卡斯尔门病)。

基因检测是诊断罕见病的重要手段,《报告》显示,超七成诊断过罕见病的医务工作者使用过基因检测手段,但大多数医务工作者选择将样本外送至第三方检测,只有少部分医院建设了检测平台。价格太高是医生使用基因检测的主要原因,基因检测公司过多、检测过程不透明、检测报告不够规范都是医务工作者使用基因检测的困扰。对此,《报告》认为,应加强对基因公司的监管,强化质控,规范基因检测报告。

《报告》显示,通过医院购买药物仍为罕见病患者购药的主流途径,药物的疗效、价格依然是医务工作者选择药物时首要考虑的因素。目前,已上市和纳入医保目录的罕见病用药未能覆盖《第一批罕见病目录》的疾病。

全球确定罕见病约7000种

据新华社北京2月27日电 (记者葛晨)他们被称作“月亮的孩子”“瓷娃娃”“蝴蝶宝贝”……这些美丽名字相对应的,却是残酷的罕见病:全身毛发和皮肤发白的白化病,即使轻微碰撞也会严重骨折的成骨不全症,皮肤像蝴蝶翅膀一样脆弱的大疱性表皮松懈症……

今年2月28日是第十六个国际罕见病日。罕见病患者在生活、医疗和心理等多方面长期遭受困境,亟须社会关注。

罕见病指患病率特别低的病。世界卫生组织曾经定义罕见病是患病人数占总人口数0.65%至1%的疾病,不过各地根据具体情况制定的标准略有浮动,目前全球尚未有一个被广泛接受的罕见病统一标准。

罕见病通常为慢性、进行性,病情严重且很可能伴随终生。例如卟啉症,皮肤晒太阳会发痒、水肿甚至糜烂;亨廷顿舞蹈病,手臂、躯体不自觉地任意扭动,伴随步态不稳、言语和吞咽

障碍;肌萎缩侧索硬化症,俗称渐冻症,全身肌肉逐渐萎缩直到完全丧失活动能力……

目前全球共确定罕见病大约7000种。研究显示,80%以上的罕见病由遗传因素导致,50%在出生或儿童期发病。罕见病治疗一直面临困难。罕见病因繁多、症状复杂,就算是同一种罕见病,不同患者的症状也存在差异,导致在发病初期漏诊、误诊,不少患者错过最佳治疗期,病情难以逆转;即便诊断准确,全球已知的罕见病中至少90%尚无有效治疗药物,药品研发难度大、投入高、周期长,大部分已有的罕见病药品极其昂贵。

国际罕见病日设立于2008年,定在每年2月最后一天,目的是为罕见病患者在当地、本国乃至在国际层面争取更多机会。联合国可持续发展目标呼吁实现全民健康覆盖,提倡国际社会向罕见病人群提供平等的医疗条件,希望研究人员和临床医生携手促进罕见病研究发展。



抽检学校食堂

2月23日,山东省枣庄市山亭区市场监督管理局执法人员,在枣庄市第三十二中学食堂进行食品安全专项检查。为进一步排查校园食品安全风险隐患,连日来,山亭区市场监督管理局走进全区各中小学学校食堂进行食品安全专项检查,守护学生“舌尖上的安全”。

李宗宪摄

睡得好或可延年益寿 有数据支撑

据新华社专特稿 美国研究人员用数据说明晚上睡得好可能有助延年益寿。那么,如何界定睡得好不好呢?

哈佛大学医学院研究人员2月23日在提交给美国心脏病学会年会的论文中说,健康睡眠要素包括以下5点:每晚睡眠7至8小时;每周入睡困难次数不超过两次;每周夜间醒来次数不超过两次;不用安眠药助眠;每周至少5天醒来后感觉精力充沛。

研究人员分析了参与2013年至2018年美国全国健康访问调查的17.2万余人睡眠问卷数据,这些人平均年龄为50岁,人均接受4年多随访。其间,8600余人死亡,其中2600余人死于心血管疾病,近2100人死于癌症。研究人员分析后认为,死亡病例中约8%可归咎于不良睡眠习惯。

考虑了已知会增加过早死亡风险的因素,如先前确诊的疾病等,研究人员发现,与没有或仅有上述一个健康

睡眠要素的人相比,拥有全部5个健康睡眠要素的人整体死亡率低30%;死于心血管疾病的风险低21%;死于癌症的风险低19%;死于以上两种病症以外原因的风险低40%。

英国《泰晤士报》23日援引哈佛大学医学院临床医学研究员弗兰克·钱的话报道,健康睡眠要素与健康状况之间存在明显的量效关系,即一个人拥有的健康睡眠要素越多,其全因死亡和心血管疾病死亡风险“就会逐

步降低”。依据研究结果,“仅保证睡眠时长并不够,还得确保睡眠质量高,并且入睡和保持睡眠方面无大碍”,这样才能活得 longer。

值得注意的是,睡眠对健康的影响存在性别差异。与没有或仅有一个健康睡眠要素的男性相比,自我报告拥有全部5个健康睡眠要素的男性平均预期寿命多4.7年,而女性之间相比,差距为2.4年。研究人员现阶段尚不清楚为何存在这种差异。

研究人员建议大家从年轻时就开始培养良好睡眠习惯,尽早发现并治疗睡眠障碍,以期帮助降低过早死亡风险。钱说:“对年轻人来说,重要的是要明白,许多健康行为是随着时间的推移而逐步养成的。”正如人们常说“锻炼或戒烟永远不会嫌太晚”,养成良好睡眠习惯“也永远不会嫌太早”。

医院动态

河南省儿童医院启动“精英计划”

本报讯 (记者李季)日前,河南省儿童医院举行“三英人才计划一精英计划”项目签约仪式。医院与首批26名“精英”签署培养协议,开启3年的培养考核期。

“精英计划”是河南省儿童医院“十四五”期间“2628”人才提升工程

“三英人才计划”的重要组成部分。首批26名“精英”是医院选拔的技术水平领先、有较强管理才能、科研成果显著、有一定学术影响力的优秀人才。培养期内,医院给予资金、科研、培训等全方位的支持,同时将进行严格考核。医院将在5年时间里培养60名“精英”,作为医院学科发展领军人才,为国家儿童区域医疗中心建设提供人才引擎。

“三英人才计划”还包括青年人才培养的“菁英计划”、高精尖人才引进的“聚英计划”。“2628”即柔性引进国内外知名学科团队20个,选拔培养优秀学科带头人、骨干人才60名,引进全职或兼职高端人才20名,选拔培养青年杰出人才80名。

乳腺癌“复旦分型”实现成果转化

本报讯 (特约记者孙国根 通讯员赵坤 王广光)近日,复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科主任、精准肿瘤中心主任邵志敏教授团队领衔的“一组用于三阴性乳腺癌免疫组化分型的基因及应用”成果,以3100万元转让给一家专注于女性健康精准诊断的高新技术单位。这意味着,三阴性乳腺癌分型方法向产业化迈出重要一步。

邵志敏表示,三阴性乳腺癌占所有乳腺癌的15%~20%,因其免疫组化检测中雌激素受体、孕激素受体和表皮生长因子受体2的表达均为阴性而得名。在肿瘤精准诊疗时代,三阴性乳腺癌的“三阴”特性使其长期缺乏精准治疗的靶点,治疗效果远比其他类型乳腺癌差。

邵志敏团队从代谢、蛋白、免疫、微生物等多个组学维度开展了一系列研究工作,在国际上首次绘制出最大规模的三阴性乳腺癌基因图谱,提出被称为“复旦分型”的三阴性乳腺癌分型。在此基础上,该团队发明了一种基于免疫组化对三阴性乳腺癌进行分子分型的临床实用方法专利,这项临床实用方法正是此次成果转化的主要内容。

重庆医大二院 脉冲电场消融治疗房颤

本报讯 (特约记者周青 通讯员向秋月 熊青松)近日,重庆医科大学附属第二医院电生理团队完成重庆市首例阵发性房颤脉冲电场消融(PFA)术。1个月内,由该院心内科内科学科带头人殷跃辉教授和凌智瑜教授等组成的电生理团队,已相继应用该方式治疗了8名房颤患者。

“除麻醉时间外,每名患者导管操作时间约为1小时,肺静脉电位隔离率高达100%,且围手术期内没有任何并发症发生。”凌智瑜介绍,该术式通过房间隔穿刺鞘将PFA导管送至心房间进行三维建模,再依次将PFA导管送至4根肺静脉口部和前庭并放电消融,以压力脉冲导管经肺静脉前庭环消融巩固效果。

据介绍,PFA是近年新兴的一种消融能量方式。其消融机制独特,可通过不可逆电穿孔技术选择性地消融肺静脉前庭心肌,而不损伤食道及膈神经。此外,这种治疗方式操作简便,具有手术时间短、安全高效、术中术后无任何不适等特点。

航天员在轨健康监测 有全新工具

据新华社北京2月27日电 (记者魏梦佳)神舟十五号航天员乘组近日使用由我国自主研发的空间站双光子显微镜开展在轨验证实验任务并取得成功。记者27日从空间站双光子显微镜项目团队获悉,这是目前已知的世界首次在航天飞行过程中使用双光子显微镜获取航天员皮肤表皮及真皮浅层的三维图像,为未来开展航天员在轨健康监测研究提供了全新工具。

双光子显微成像技术是基于双光子吸收及荧光激发的一种非线性光学

成像技术,具有高分辨率、强三维层析能力、大成像深度等特点。由于传统的双光子显微镜整机系统庞大,不能满足在轨实验仪器设备对可靠性、体积、重量、抗冲击和振动性能等的苛刻要求,此前国际上还未能实现双光子显微成像技术在空间站轨运行与应用。

2017年,北京大学国家生物医学成像科学中心主任程和平院士带领团队成功研制探头仅重2.2克的微型化双光子显微镜,为空间站双光子显微镜的开发奠定基础。2019年,由北大程和平、王爱民团队,中国航天员科研

训练中心李英贤团队,北京航空航天大学冯丽爽团队联合相关企业及院所组建空间站双光子显微镜项目团队,由程和平担任总负责人。项目组攻克多项显微镜小型化技术难题,于去年9月研制成功空间站双光子显微镜。

项目团队成员、北京大学未来技术学院助理研究员王俊杰博士介绍,去年11月12日,空间站双光子显微镜搭乘神舟十五号货运飞船成功运抵中国空间站,成为世界首台进入太空的双光子显微镜。近日,神舟十五号航天员乘组完成了双光子显微镜的安

装、调试和首次成像测试,成功获取了在轨状态下航天员面部和前臂皮肤的在体双光子显微图像。

据悉,空间站双光子显微镜能以亚微米级分辨率清晰呈现出航天员皮肤结构及细胞的三维分布,具备对皮肤表层进行结构、组分等无创显微成像的能力。成像结果显示,皮肤的角质层、颗粒层、棘层、基底细胞层、真皮浅层等三维结构清晰可辨。

“空间站双光子显微镜是体现我国高端精密光学仪器制造水平的重要成果。”程和平介绍,此次在轨验证实验实现了多项第一,例如世界上首次实现双光子显微镜在轨正常运行;国内首次实现飞秒激光器在轨正常运行;国际上首次在轨观测航天员细胞结构和代谢成分信息。“这些不仅为从细胞分子水平开展航天员在轨健康监测研究提供了全新工具和方法,也为未来利用中国空间站平台开展脑科学研究提供了重要的技术手段。”