

中国科学院国家科学图书馆

科学研究动态监测快报

2013 年 7 月 15 日 第 14 期（总第 207 期）

生命科学专辑

- WIPO、WTO 和 WHO 总干事启动医药创新的未来高级别会议
- OECD 发布《解决全球性老年痴呆症重大挑战》政策文件
- 欧盟-美国 eHealth 合作计划项目正式启动
- 美国 OSTP 发布生物监测研究与开发（R&D）路线图
- 美国 FDA 进一步研究未来动物替代毒理研究科学路线图
- 德国四大国立科研机构宣布启动四大生命科学技术项目
- 英国新认定 15 家学术性健康科学网络单位
- 英国工程院探讨针对医疗设备系统的安全性和有效性证据
- 细菌相互通讯以增加对抗生素的抵御
- 利用胚胎测序技术已经获得试管婴儿
- 另一场晶体管革命——芯片 qPCR
- 英国国家卫生医疗卓越研究所新任主席 David Haslam 访谈

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：021-54922985

上海市岳阳路 319 号
电子邮件：csd@sibs.ac.cn

目录

政策导向

WIPO、WTO 和 WHO 总干事启动医药创新的未来高级别会议	1
OECD 发布《解决全球性老年痴呆症重大挑战》政策文件.....	1
欧盟-美国 eHealth 合作计划项目正式启动.....	2
美国 OSTP 发布生物监测研究与开发 (R&D) 路线图	3
美国 FDA 进一步研究未来动物替代毒理研究科学路线图	4
德国四大国立科研机构代表宣布启动四大生命科学技术项目	4
英国新认定 15 家学术性健康科学网络单位	5
英国工程院探讨针对医疗设备系统的安全性和有效性证据	6

研究前沿

细菌相互通讯以增加对抗生素的抵御	7
利用胚胎测序技术已经获得试管婴儿	8
另一场晶体管革命——芯片 qPCR.....	9

专家访谈

英国国家卫生医疗卓越研究所新任主席 David Haslam 访谈.....	11
--	----

专辑主编：孙继林

责任编辑：阮梅花 王小理

出版日期：2013 年 7 月 15 日

政策导向

WIPO、WTO 和 WHO 总干事启动医药创新的未来高级别会议

人们正在审视传统的新医药产品研发模式。在全球的迫切公共卫生需求中，需要以新的激励和合作创新模式来满足发达国家和发展中国家不断变化的市场需求。这将带领我们走向何方？

世界贸易组织(WTO)总干事帕斯卡尔·拉米、世界卫生组织(WHO)总干事陈冯富珍和 WIPO 总干事弗朗西斯·高锐于 2013 年 7 月 5 日在日内瓦 WIPO 进行为期一天的“医学创新——变化中的商业模式”会议。

会议带有问答环节，讨论的话题将包括“医学创新的演变”、“今天的挑战，明天的解决方案”、“创新的新模式、新方向”以及“为国际合作和政策制定确立新方向”。

会议的发言者从私营部门、政府间组织、民间社会团体以及其他角度进行介绍演示。来自 WHO、WIPO 和 WTO、“为被忽视的疾病研发药物计划”(DNDi)、药品专利池、国际药品采购机制(UNITAID)、南非医学研究理事会、国际制药商协会联合会(IFPMA)、全球疫苗和免疫联盟(GAVI Alliance)以及比尔和梅林达·盖茨基金会的与会人员参会。

专题研讨会是 WHO、WIPO 和 WTO 联合召开的关于公共卫生、知识产权和贸易的技术专题研讨会系列的第三部分。研讨会的基础是三家机构为加强能力建设所开展的合作工作，其中包括最近的出版物《促进获得医疗卫生技术和创新》(Promoting Access to Medical Technologies and Innovation)。

黄菲 整理自：http://www.wipo.int/pressroom/zh/articles/2013/article_0015.html

原文题名：WIPO、WTO 和 WHO 总干事启动“医药创新的未来”高级别会议

检索日期：2013 年 7 月 4 日

OECD 发布《解决全球性老年痴呆症重大挑战》政策文件

2013 年 6 月 14 日，经济合作与发展组织（OECD）发布了《生物医学与卫生技术创新发展趋势：解决全球性老年痴呆症重大挑战》(Emerging Trends in Biomedicine and Health Technology Innovation: Addressing the Global Challenge of Alzheimer's) 报告。报告概括并提出 OECD 国家的行动指南，以作为实际操作参考。报告还提出在构建多国计划时，必须考虑的关键性问题。

1 报告背景

老年痴呆症（AD）及其他神经退行性疾病等慢性脑疾病（CBD）的经济与社会影响巨大。截止到 2050 年，它将成为威胁全球公共卫生的头号问题，直接影响约 1 亿人的生活。人口的持续增长意味着，全球老龄化问题愈发严重，这必将导致对医疗保健服务的空前需求。全球的医疗保健制度因医疗保

健市场的迅猛发展与资源紧缺而面临重大挑战。这种挑战不仅仅对医疗卫生部门造成冲击，更使人们的正常生活受到影响，甚至阻碍经济与社会的发展。

OECD 科学和技术政策委员会（CSTP）及其生物技术工作团队（WPB），历来重视生物医学与卫生技术的创新。2011 年 6 月，由行业咨询委员会（Business Industry Advisory Council, BIAC）主办了关于老年痴呆症研究进展的小型专家会议并发表相关报告。CSTP 2013 年 4 月份决定公开这份报告。

2 报告主要内容

报告主要分五部分：健康经济的主要问题、国内与国际关于老年痴呆症的研究状况、解决老年痴呆症（AD）问题的挑战、解决全球性老年痴呆症重大挑战的可行途径、赢得这些挑战能够带给我们什么。

报告认为，老年痴呆症（AD）作为众多老化相关的慢性疾病中的一种，正因其需要长期护理以及由此产生的大量资源消耗，对现有的医疗保健制度造成极大的冲击。因此，合理的解决好 AD 问题，可以为进一步解决今后发展过程中遇到的重大问题提供参考，为包括科学与临床研究、技术发展、保健实施、公共政策、保险与其他金融问题以及看护者的心理负担等诸多方面的研究积累经验。

报告指出，近三十年来，对于大脑工作机制及神经退行性疾病奥秘的探索颇有成效，国际科学界十分重视跨国协作，对于不断探索 AD 这种国际性重大问题的治疗手段非常支持。他们相信通过广泛的干预以及各方面的协调配合——延迟症状的发作，或调控的病情发展，或最终使这种疾病得到预防——将有可能在十年内实现。然而，要将这种想法变为现实，这十年中必须跨越众多的技术、管理、调控、基础设施以及财政障碍。

报告提出在构建多国计划时，必须考虑以下关键性问题：协调国际 R&D 资源与能力发展；促进技术转让过程——为 AD 的早期发现与检测标志物而开展知识动员；建立 R&D 合作项目的“公私伙伴关系”框架；创建跨国合作研究与发展新型的管理和融资模式。

王强 编译 刘晓 审核自：<http://dx.doi.org/10.1787/5k44zcpt65vc-en>

原文题名：Emerging Trends in Biomedicine and Health Technology Innovation

ADDRESSING THE GLOBAL CHALLENGE OF ALZHEIMER'S

检索日期：2013 年 7 月 2 日

欧盟-美国 eHealth 合作计划项目正式启动

2013 年 6 月 20 日，美国国家医疗信息技术协调办公室（ONC）与欧盟委员会通信网络、网络数据和技术总司（DG CONNECT）联合宣布正式启动欧盟-美国 eHealth 合作计划项目（EU-US eHealth Cooperation Initiative）。

在美国和欧洲，健康相关的信息和通讯技术（在欧洲多被称作电子医疗

eHealth, 在美国多被称作健康信息技术 health IT) 是一个重要的和日益增长的产业领域。美国和欧盟目前都在致力于在提供卫生服务包含疾病预防和健康促进时, 鼓励更有效的利用信息通讯技术 (ICT)。

美国、欧盟决定对以下重要优先领域实施具体的合作行动计划:

1) 推进电子保健/健康信息技术(eHealth/health IT)的互操作性。争取在加速实现广泛的部署和使用国际公认的标准方面取得进展, 这将支持电子健康信息与通讯技术的跨国间的互操作性;

2) 电子保健/健康信息技术专业技术人员团队的发展。目标是达到高度熟练电子健康/健康信息技术的专业人才的充分的供应, 并且确保卫生保健以及公共健康, 以及相关专业员工具有能最佳地利用其现有的电子保健/健康信息技术的电子技能 (eSkills)。

姚永芳 编译 王慧媛 审核 自:

<http://ec.europa.eu/digital-agenda/en/news/video-eu-us-ehealth-cooperation-initiative-has-kicked-off>

原文题名: The EU-US eHealth Cooperation Initiative has kicked off

<http://wiki.siframework.org/EU-US+MOU+Roadmap+Project+Executive+Summary>

原文题名: EU-US MOU Roadmap Project Executive Summary

检索日期: 2013 年 7 月 1 日

美国 OSTP 发布生物监测研究与开发 (R&D) 路线图

2013 年 6 月 17 日, 美国白宫科技政策办公室 (OSTP) 发布了《国家生物监测科技路线图》(National Biosurveillance Science and Technology Roadmap) 报告。该路线图报告识别并制定出生物监测领域研究与开发需求优先方向, 旨在向决策制定者和响应者提供保护大众免受生物威胁危害所需要的信息。

报告指出, 生物威胁, 如 H7N9 流感病毒和目前在中东地区鉴定出的新型冠状病毒, 与那些因意外生物泄露或蓄意的恶性行为事件造成的威胁一样, 都具有突然爆发和迅速演变的潜力。所以, 对预测、预防以及减轻这些事件的影响来说监测是必不可少的。

该路线图以 2012 年 7 月发布的《美国国家生物监测战略》为基础, 由美国国家科学技术理事会 (NSTC) 国土和国家安全科技委员会下属跨机构生物监测科技工作小组起草。《美国国家生物监测战略》指出, 一个系统整合的国家生物监测战略体系, 能够通过提供及时的和精确的信息, 有利于制定更好的决策进而来拯救生命。新发布的科技路线图确定了研发的优先级别以及目标, 是战略规划的具体实施。

路线图确定的主要研发优先领域包括: 1) 建立群落和生态系统的危险、威胁以及健康的基线水平; 2) 重点关注涉及到疾病影响范围的生态和进化驱

动力的预测技术和预测模型相关的研究与开发； 3) 开发快速、可靠的新一代检测和诊断能力体系；4) 建设一个全国性、跨部门数据共享框架，整合不同来源的生物学监测信息。

白宫科技政策办公室发布的新闻稿指出，美国奥巴马政府目前正致力于努力实现路线图中确定的研发目标，不只是通过联邦行动，也通过跨部门的、跨学术界的、跨产业界的以及跨国际社会的协调去实现“综合性的国家生物监测战略体系”。

姚永芳 编译自 王小理 审核 自：

<http://www.whitehouse.gov/blog/2013/06/17/rd-roadmap-points-way-biological-preparedness>

原文题名：R&D Roadmap Points Way to Biological Preparedness

检索日期：2013 年 6 月 28 日

美国 FDA 进一步研究未来动物替代毒理研究科学路线图

美国食品药品监督管理局(FDA)于 2013 年 5 月 30-31 日组织召开了“无需动物的系统毒理学测试科学路线图”研讨会。

整个会议主要围绕跨大西洋毒理学智囊团 (transatlantic think tank for toxicology, T4) 此前在 2011 年 10 月组织的一次研讨会中的结论展开。该研讨会准备了 5 份系统性毒理学的白皮书，对未来的发展做了广阔的展望，研究结果发表在《动物实验替代》(ALTEX) 2012 年 1 月刊上，题为“动物替代毒理研究科学发展路线图”。在 2012 年 3 月召开的布鲁塞尔会议中，多家组织机构和 150 名专家又共同探讨了 this 路线图，并给与了极大的赞同。

由美国 FDA 主办的 5 月 30-31 日研讨会将提供一个相似的平台和充足的机会再次讨论这个路线图，并尽可能更深一步地触及最新的前沿。

背景：系统毒理学测试包括各种各样的评估测试，比如致癌性检测，生殖影响检测，皮肤敏化检测，多次用药和毒物动力学影响检测。考虑到最近颁布的关于进入欧洲化妆品市场的化妆品取消动物测试的条款，非动物毒理系统性测试发展正面临着巨大的挑战和艰巨的任务。通过发展一种新型的模式加速化妆品及其他产品毒理性检测的时机已成熟，而且可以惠及欧洲以外的其他地区和化妆品以外的其他产品与产业。

张慧慧 编译 阮梅花 审核自：

<http://www.fda.gov/ScienceResearch/AboutScienceResearchatFDA/ucm351144.htm>

原文题名：Workshop: Scientific Roadmap for the Future of Animal-Free Systemic Toxicity Testing

检索日期：2013 年 6 月 28 日

德国四大国立科研机构代表宣布启动四大生命科学技术项目

2013 年 6 月 27 日，在德国教研部 BMBF 组织的第四届生物技术 2020+

计划年度会议上，德国四大科研机构代表宣布启动四大生命科学技术项目。

马普学会将在 2014 年建立马普合成生物学研究网络 (MaxSynBio)，开展合成生物学和人工细胞研究。在未来 6 年内，将与德国 BMBF 共同出资 2000 万欧元，资助构成 MaxSynBio 的马普学会下属 9 家研究机构。

德国亥姆霍兹国家研究中心联合会 (Helmholtz Association) 提出建立分子相互作用工程网络 (Molecular Interaction Engineering) 计划，大力发展生物印刷技术。计划的核心是发展一种混合技术：将具有新颖化学和电子特性的生物分子应用于表面工程。该计划总投资 2000 万欧元，共有亥姆霍兹联合会下属 3 家研究所参与。

莱布尼茨协会提出的发展目标是建立莱布尼茨协会研究集群 (Leibniz Research Cluster)，使用新型生物合成通路开发具有新型活性的物质。研究集群包括来自莱布尼茨协会下属 5 家研究所。研究重点是利用组合方法合成天然物质，例如利用微流体技术与合成通路技术的组合。

弗劳恩霍夫应用研究促进协会 (Fraunhofer Society) 提出建立生物分子生产管线计划，该计划已经与 2011 年启动。该计划的核心是建立一种无细胞的蛋白合成生物反应器。该项目总投资超过 2100 万美元，其中 BMBF 投资 1500 万美元，共有弗劳恩霍夫协会下属 8 家机构参与该计划。

郭轩 编译 熊燕 审核自：

<http://www.biotechnologie2020plus.de/BIO2020/Navigation/DE/root,did=164838.html>

原文题名：Biotechnologie 2020+: Was die Forschungsorganisationen planen

检索日期：2013 年 7 月 2 日

英国新认定 15 家学术性健康科学网络单位

2013 年 5 月 23 日，英国国家医疗服务系统 (NHS) 宣布，新命名认定 15 家学术型健康科学网络单位 (Academic Health Science Networks, AHSNs)。

AHSNs 为临床研究、实验与信息学，教育学和医疗保健服务的应用和革新推广的结合呈现了一个独一无二的机会。他们与当地科学和学术群体及产业建立强有力的关系，将为医疗保健问题提供解决方案，并且加速已有方案的传播。AHSNs 具有转变健康和医疗保健模式的潜能，从而在改善病人的治疗效果同时对经济增长做出贡献。

英国 NHS 执行总裁 David Nicholson 表示，AHSNs 提供了一个更系统的传播机制，使 NHS 资源利用率达到最高，保证病人能够使用最前沿的治疗方案、技术和药物，从而能使创新在 NHS 内传播的更快更成功。此前，在 David 2011 年 11 月提交的报告《创新、健康和财富》中就大力呼吁发展 AHSN。

新命名的 15 家 AHSNs 是：英国中东部 AHSN、东部 AHSN、大曼彻斯特郡 AHSN、东北和北坎伯里亚 AHSN、西北海岸 AHSN、伦敦帝国学院健

康伙伴 AHSN、牛津 AHSN、南伦敦 AHSN、西北半岛 AHSN、埃塞克斯\肯特\萨里 AHSN、伦敦大学学院伙伴 AHSN、威塞克斯 AHSN、中西部 AHSN、西英格兰 AHSN、约克和亨伯 AHSN。

这 15 家被命名的 AHSNs 将会被颁发营运执照，有效期 5 年，范围覆盖整个英国。

申雨晴 编译 黄菲 审核自：<http://www.england.nhs.uk/2013/05/23/acc-health-sci-ntwrk/>

原文题名：New Academic Health Science Networks announced

检索日期：2013 年 7 月 2 日

英国工程院探讨针对医疗设备系统的安全性和有效性证据

医疗设备在提高病人生活质量和医疗保健制度中扮演着重要的角色，但是需要寻找先进的方法证实这些设备的安全，性能和功效。基于夯实的研究基础和国家医疗服务系统（NHS）作为核心，英国更容易形成必要的医疗设备系统高水平证据，但是这些证据要求的本质内容和执行实施仍需要一些指导。需要运用一些新的方法来形成医疗设备系统安全性和有效性的稳健、恰当的证据，去促进创新。

为此，2013 年 1 月 16 日，英国工程院和医学科学院联合主办圆桌论坛，并在 6 月 19 日发布了该论坛会议内容摘要报告《针对医疗设备系统的安全性和有效性建立高水平的证据》（Establishing high-level evidence for the safety and efficacy of medical devices and systems）报告。

报告指出，需要借鉴工程学经验的基本框架。工程师承认他们的产品是逐步形成的，可能失败，因此在使用中需要连续监控，这是医疗设备工程学中可以为之所用的一个经验。这个框架鼓励微小失误和事故的报告，以此提升设计，减轻风险。连续监测类似于医疗设备的售后服务监督。

报告认为，医疗设备系统安全评估的工程框架需要来自非监管部门具有丰富专业技术经验人士的意见。医疗设备监管制度的发展很可能受益于一个同等水平的对话，形成危险和安全功能需求之间的平衡阈值。对话的另一方价值在于医疗设备的发展满足临床需求。临床医师，设备生产者和最后使用者可以共同鉴定出怎样的设备类型能够满足病人的需要。

报告强调，观测型研究同样值得重视。在随机对照试验（RCTs）不可能和不恰当的场所，观测型研究具有重要价值。对于医疗设备系统极其稀少但却是灾难性或延迟性的伤害性效果，观测型研究尤其重要，因为这些伤害性效果还不能通过随机对照试验检测获得。在学术上，相比于随机对照试验，观测型研究也许没有那么严格，结果也容易偏倚，但他们仍旧可以提供实际工作设置中关于技术如何发挥功能的有价值的信息。

报告还提出，在医疗设备的临床试验设计中存在一个主要问题，就是仪器并不像药品那么简单。仪器是一个复杂的体系中的一部分，这个体系包括有硬件，软件，医疗保健专业人士甚至手术室，而且越来越来复杂。体系中各个部件作用的发挥都会影响测试的结果，比如外科医生的经验和植入管的质量。然而，这些复杂的医疗干预会彻底改变我们进行医疗护理的方法，而且会给无数病人带去福音。因此，运用适当的设计方法，医疗设备有效的临床试验可以也应该实施进行。应该为这种方法的发展提供合适的渠道，包括：建立专业的临床试验中心，来开发研究方法并提供技术支持；建立临床网络，去监督从前期到后期的阶段测试中每个阶段的进展。

为此，报告确定了一系列的步骤，这些步骤的实施将会推进医疗设备的安全性和有效性：

1. 在医疗设备行业中应该更好的利用危险分析和安全功能需求分析方法，这可以借鉴和推广工程学中的方法。

2. 整个监管框架应该设有不同等级的标准依据，确保在医疗设备整个寿命和反复使用中确保安全，性能和功效不同等级的需求。

3. 第三方指定机构（Notified Bodies）的角色和能力以及他们核实的 CE 认证（欧洲合格认证）都需要重新评估。第三方指定机构的能力，相互矛盾和缺乏透明度都值得关注。而现在的 CE 体系，不支持标准依据的生成。希望欧盟新提出的欧盟医疗设备条例能够解决这个问题。

4. 整个监管框架应该具有规范性，但也需要较快的响应性，确保瑕疵品从市场上以最快的速度撤回。

5. 医疗设备的设计应该能够吸引不同人群利益相关者的广泛参与，包括病人，工程师，生产商，医疗专业人士和经济学家。

6. 应当实施一些计划项目，促进医疗设备临床研究方法和设计的最佳实践。这包括培养和教育方案，建立优秀临床研究中心。

7. 国家医疗服务系统（NHS）有独特的病人标识系统，这成为医疗设备临床试验招募病人的最佳选择，也需要继续推广这种病人识别系统的广泛应用。

张慧慧 编译自 刘晓 审核自：

http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Medical_Devices_and_Systems.pdf
原文题名：Establishing high-level evidence for the safety and efficacy of medical devices and systems

检索日期：2013 年 7 月 5 日

研究前沿

细菌相互通讯以增加对抗生素的抵御

加拿大西安大略大学（Western University）的最新研究表明，细菌可以通

过一种基于小分子化学通讯的方式，相互帮助抵御抗生素。

洋葱伯克霍尔德菌 (*B. cenocepacia*) 是一种环境细菌，可以造成囊胞性纤维症 (CF) 及免疫系统缺陷患者的毁灭性感染。西安大略大学研究人员发现：细菌种群中的耐抗生素菌株可以产生并释放某些小分子，这些小分子可以被不耐抗生素菌株利用，以增强其对于抗生素的抵御能力。这些源于修饰过的氨基酸（构成蛋白质的基本单位）的小分子，不仅保护了洋葱伯克霍尔德菌种群中的抗生素敏感细胞，同时也对其他种类的细菌起到保护作用，包括常见的 CF 病原体铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 以及大肠埃希氏菌 (*E. coli*)。这项研究发表在 *PLOS ONE* 杂志上。

文章的第一作者 Omar El-Halfawy 表示，这些小分子无一例外的几乎可以由所有种类的细菌利用与产生，因而可以将这些小分子理解为可被大多数细菌识别的一种通用语言，这是非常令人振奋的发现。伯克霍尔德菌间相互维持高耐药性的另一个途径是，释放某种小蛋白质，绑定到致命的抗生素上，从而降低其有效性。

研究人员表示，这些研究结果揭示出细菌细胞间基于小分子化学通讯产生耐药性的一种全新机制，而这使得细菌间获得抵御抗生素的能力。这为设计某种新型的药物，以阻断这些化学分子的作用铺平了道路。

王强 编译 王小理 审核自：

<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/07/130704095130.htm>

原文题名：Bacteria Communicate to Help Each Other Resist Antibiotics

检索日期：2013 年 7 月 5 日

利用胚胎测序技术已经获得试管婴儿

7 月 8 日，在伦敦举行的欧洲人类生殖和胚胎学会年会上，牛津大学生物医药研究中心的达恩·威尔斯博士发表了将新一代基因测序技术应用在试管婴儿技术领域的研究成果。

新一代基因测序技术已面世多年。这种新技术允许在同一时间、同一表面进行更多的测序反应。与先前的基因测序技术相比，其最大优点是效率高，能大幅减少所需时间和费用。由达恩·威尔斯博士带领的国际研究团队从 2012 年开始尝试将其应用于筛查由体外受精获得的胚胎（即“试管婴儿”），检测目的主要是胚胎是否存在染色体数目异常。

体外受精常常由于胚胎的染色体数目异常，导致婴儿流产或无法成功孕育，而该情况随着母亲年龄的增长会更为严重。受到技术精确度限制，迄今为止使用的测序材料几乎都是大量细胞的混合 DNA 样本。对单细胞水平的基因特性进行分析是研究人员长期以来的梦想。单细胞是唯一能够从胚胎中安全获取的测绘对象，但仅依靠从胚胎提取的单细胞中获取 DNA 片段存在难

度。新一代基因测绘技术此前都没有应用到胚胎 DNA 检测领域，主要原因就是技术精确度限制。

威尔斯团队的研究人员并未读出胚胎 DNA 的全部序列。他们利用精确度更高的研究手段，仅仅依靠单细胞读出了整个胚胎约为 2% 的 DNA 片段数据，而这些就足够测出基因携带的染色体数目是否正常，并将得到结果的时间缩短在 24 个小时之内。

王慧媛 整理自：http://www.ox.ac.uk/media/news_stories/2013/130708.html;

原文题名：First IVF baby with new embryo screening technique

检索日期：2013 年 7 月 10 日

另一场晶体管革命——芯片 qPCR

Nature Methods 2013 年 6 月刊报道，英国 DNA Electronics Ltd 公司 Toumazou 等人展示了一种高度集成并且可定量的实时 PCR 方法，该方法基于离子敏感场效应晶体管（ISFET）而来，能够在 DNA 扩增过程中测量 DNA 聚合情况。在离子敏感场效应晶体管（ISFET）——这种 pH 半导体微传感器发明 40 余年后，这项基于晶体管的技术可能彻底改变定量 PCR。

这项技术的内在原理是通过 pH 值变化来定量 DNA 聚合反应，这与用于 DNA 测序的离子激流器的原理相似。现有的定量 PCR (qPCR) 系统使用 DNA 特异性染料和光学荧光识别设备，实时定量在 PCR 过程中产生的 DNA 扩增产物。与之不同，新的仪器则可以定量由 DNA 聚合过程中释放质子而导致的 pH 变化。

这种全新的 qPCR 仪器的核心包括一块约为 4.8 mm×5.5 mm 的含有芯片 ISFET 的集成电路板、加热器、温度传感器和控制电路（图 1）。在芯片上可以人为地装载 3 个 2 微升的密封流体小室，每个小室横跨约 2 个 ISFET 以作为误差冗余，其中一个小室用作参照控制。芯片上载有的加热器和温度传感器可以迅速准确地控制 PCR 热循环过程中所需的温度。在 DNA 延伸过程中 H⁺ 的释放能够导致液体 pH 的变化，而 pH 敏感型 ISFET 则能够捕捉这种变化并跟踪 DNA 扩增过程。在芯片以外，Toumazou 等首次在两方面优化了 DNA 信号放大的流程：优化缓冲混合液的最小用量，以及证明了 DNA 合成与 pH 变化之间的线性关系。关于芯片自身，作者对纯化的人类 DNA 的不同等位基因进行 qPCR，发现其扩增曲线和检测精度与荧光 qPCR 完全相当（每孔最小 10 拷贝量）。此外，该设备成功地对唾液粗提物的基因型和基因家族成员进行检测，证明其在限时设置中的潜在作用。

这种基于半导体的平行分析设备具有两个主要特点：感应原理全部来源于电子变化，以及能够按照数量级要求在每个芯片上任意放大传感器数量。

第一个特点使这项技术较光学 qPCR 具有两个优势：（1）在非常小的空间内可以整合从测量到读数所有功能系统；（2）规避使用荧光基团所导致的各种误差（包括染料的稳定性以及荧光基团对于聚合反应的干扰）。然而，与光学 qPCR 相比，这种基于 pH 的技术无法使用验证性探针序列（如 Taqman 和分子信标）。这些基于荧光基团的技术能够增强复杂基质中 qPCR 的特异性。

第二个特点——规模放大的潜在性，源于半导体技术易于高度并行化而单个传感器具有持续微型化的事实。其中最好的例证便是 Ion Torrent/Ion Proton 系统，当下在每个芯片上有多至 1.65 亿个微孔，而到 2014 年可以发展为 12 亿微孔/芯片。然而，与 DNA 高通量测序不同，在一个矩阵上同步检测大量不同靶 DNA 会遇到其他挑战。在大多数 DNA 高通量测序流程中，模板需要在上样至芯片前进行扩增，以保证每个微孔内具有足够的样品，来防止反应容积的大量减少。另一方面，Toumazou 等报道了一种检测精度为 10 拷贝数的 2 微升小孔，这使容积损耗的空间减少了一个数量级。事实上，尽管放大 pH 传感器的确可以改善检测精度，但为了在每个超低容量小孔中加入至少 1 拷贝数的靶 DNA，分析样品中所包含的目标 DNA 浓度必须比 Toumazou 等使用的更高。

使用电子 PCR（dPCR）的方法进行 pH-qPCR 能够有效地克服精度问题。dPCR 依赖于对于在多重反应中的 DNA 扩增的统计学分析，其中样品需要进行稀释（平均每孔不到 1 拷贝数），然后得出样品中对于 DNA 的直接且无标定的定量结果。为了获得统计学上有效的定量结果，dPCR 需要进行大量平行反应。荧光-dPCR 的商业化仪器可以进行的同步反应已高达 100 万次。如果与一个强大的芯片上样系统（与 Ion Torrent 具有类似规模）结合，ISFET-qPCR 技术可能在 dPCR 仪器上进行。可以认为，基于电子的 DNA 扩增感应系统会使高通量 dPCR 成为可能，因为该感应技术能够及时分析多种样品，并在不需要荧光素的条件下进行上百万个 dPCR 同步反应。

尽管仍有许多高峰需要攀登，基于晶体管的 qPCR 革命仍然展开。例如，除了能够定量基因型以外，分子生物技术的发展能够在缺少荧光素的情况下增加复杂基质中定量结果的特异性。ISFET-qPCR 的未来仍然一片光明。

袁天蔚 编译自 阮梅花 审核自：

<http://www.nature.com/nmeth/journal/v10/n7/full/nmeth.2525.html>

原文题名：Another transistor-based revolution: on-chip qPCR

检索日期：2013 年 7 月 5 日

专家访谈

按：当英国国家临床卓越研究所（UK's National Institute for Clinical Excellence, NICE）于 1999 年建立的时候，就连其创建者也曾怀疑其能否存活下去。14 年过去了，如今的

NICE 经过逐步的发展壮大，成为提供就医用药指导与药物成本效益分析的权威机构。由于众多市场采用“英国药品定价”作为参照指标，NICE 的影响力早已跨越国界。现在，其正式更名为英国国家卫生医疗卓越研究所（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）并迎来了第一位主席：David Haslam。David Haslam 是英国医学会与英国皇家全科医师学院前任主席，已于 2013 年 4 月份出任 NICE 主席。下文是《Nature Reviews Drug Discovery》记者对他的访谈，David Haslam 讲述了他出任 NICE 主席期间的主要目标以及面临的挑战。

英国国家卫生医疗卓越研究所新任主席 David Haslam 访谈

提问：在您出任 NICE 主席期间，关于“药物成本效益评估”（drug cost-benefit appraisals）方面有什么目标吗？

David 回答：生命科学行业是非常重要的，它将惠及世界各地的大量个体与人群。我个人认为，这无论是从商业的角度，还是从人道主义的角度来看都是极其重要的。但是，与世界上所有的卫生保健系统一样，英国国家医疗保健服务都面临同样的问题，即无限的需求和有限的资源之间的矛盾，并且这种矛盾仍在激化。我们必须一如既往的重视如何更高效地使用资金，以及如何使用较少的资源最大化解决问题。我决心让 NICE 一直运行在这种以事实为依据的氛围中，我们是透明的、开放的和值得信任的机构。

提问：请问您想与同行业保持一种怎样的关系呢？

David 回答：2013 年 3 月份的时候，我与 NICE 前任主席 Michael Rawlins 在美国访问了一周，让我很感兴趣的是，几乎每一个我们遇到的制药和生命科学公司，都非常尊重 NICE。然而，我并不认为这是他们对于我们个人的礼遇，而更多的是对于我们工作方式与质量的认可。我猜测生命科学产业或许并不总是喜欢我们的所作的事情。但是我希望，他们最终可以因我们公平、公开且高质量的完成相对困难的工作，而尊重与认可我们。

提问：您认为，将于 2014 年 1 月正式生效的“基于价值的定价系统”（value-based pricing system），会对 NICE 的估价系统产生什么影响呢？

David 回答：我们也希望尽快知道这将会产生什么影响（英国卫生部至今仍未公布新定价方案的具体细节）。然而让我们感到非常欣慰的是，在未来的制度下全价值评估将由 NICE 负责。很多人常认为 NICE 是负责说“不”的组织，然而事实上我们所作的绝大多数决议都是积极的（约占 80-90%）。我的预感是，新的以价值为基础的定价方式，将确保更多的药品价格与其真实的价值对等。我相信这将惠及到每个人。我诚挚地希望，这会是一场彻底的革命，而不仅仅是一次改革。我认为于 2014 年 1 月采用新的系统必将是巨大的挑战，然而我们会尽其所能在新的系统下开展评估。

提问：4 月份时，NICE 负责接手了罕见疾病药物的成本效益评估。请问这项评估是否需要新的方法？

David 回答：现阶段，我们仍在寻找开展评估的具体方法。最近，我们已与董事会进行了讨论，并将在适当的时候，对未来可能的走向进行咨询。就我个人而言，一个关键的问题是如何合并阈值。如果你有一个系统，专门负责评估非常罕见的情况，而在其他情况下则采用另一个系统，这难道就是解决问题最合适的方式吗？或者是设立一个过渡系统，让你可以在不同的方法间权衡抉择？事实上，我们也不知道哪种方式更加适合。因为就连界定罕见情况的标准也时常发生变化。遗传学的相关研究，使我们能够将某些情况作为另一种情况的子集：那么现在它还是一种罕见情况吗？这真的是一个非常复杂的问题。

提问：您会与其他卫生技术评估（HTA）组织建立更密切的联系吗？

David 回答：我确信，我们相互间必须建立更紧密的联系。然而，我非常讨厌不必要的重复。不同的卫生保健系统在工作方式和优先考虑的事情上，存在十分显著的差异。我希望我们今后可以有更多的合作，但是现阶段，我还说不清楚具体都有哪些方面的合作。

提问：请问您有什么特别关注的方面吗？

David 回答：现阶段，NICE 的规模得到了极大的扩展，我们的工作领域横跨保健、社会关怀、质量标准、质量方针等多个方面。我认为，我被任命为 NICE 主席的原因之一，就是因为我有曾经开展多方面研究的经历。从根本上讲，我的关注点主要集中在多病发病和合并症上。我们很少接手治疗单一病症的病人，而更倾向于治疗有长期的、多病发症的病人，这使得我们的治疗过程更加复杂且具有挑战性。对于一个同时患有心脏病、慢性肾脏疾病、关节炎、抑郁症和糖尿病的患者，医生不可能仅仅把所有单个诊断叠加起来，否则患者将不得不每天服用近 50 片药丸，并且每周验血两次。彻底地改善这些患者的医疗质量，是我非常渴望接受的一个重大挑战。同时，我们的另一个重大挑战是，如何合理地设立社会保障标准，并试图弥合医疗保健和社会福利之间的差距。

王强 编译 熊燕 审核自：www.nature.com/reviews/drugdisc

原文题名：AN AUDIENCE WITH David Haslam

检索日期：2013 年 6 月 14 日