ISSN: 1556-861X
2011年第1期

海外学人

OVERSEAS SCHOLARS

中國旅美科技協會
Chinese Association for Science and Technology, USA
WWW.CAST-USA.NET

中国旅美科技协会名誉顾问

杨振宁　清华大学教授、诺贝尔奖获得者
周光召　中国科协名誉主席、中国科学院前院长
朱丽兰　中国科学技术部前部长
邓文中　美国工程院院士、美国林同琰国际公司董事长
路甬祥　中国科学院前院长、全国人大常委会副委员长
宋 健　中国工程院前院长、全国政协前副主席
陈香梅　美国国际合作委员会主席

中国旅美科技协会机构与主要负责人

总会会长	董事会主席	理事会主席	预备会长
方　彤	曾大军	陆　强	盛晓明

总会副会长

汪　洋　协助会长处理科协日常事务
张　宣　负责总会法律事务
陈志雄　负责学术会议
刘志翔　负责企业交流与活动
胡　近　负责会员发展
蒋为民　负责公共关系-美国事务
孔超翔　负责东部各分会工作的协调
郭旭光　负责总会东部赞助事宜
范　军　负责总会在国内的会员发展与活动
高梅梅　负责总会财务
蔡逸强　负责学术交流及学术刊物
郭　光　负责新闻通讯及杂志
沈　琦　负责总会宣传及网络
刘继杰　负责总会战略规划
贾鹏程　负责公共关系-中国事务
于　浩　负责中西部各分会工作的协调
朱　昊　负责总会中西部赞助事宜
薛成海　负责总会在国内的宣传与会议

海外学人

OVERSEAS SCHOLARS

2011 年第 1 期
ISSN: 1556-861X

本期责任编辑：胡 晖 胡玉明

《海外学人》编辑部

名誉主编： 王飞跃
主　　编： 陆强
执行主编： 郭光
编　　辑： 盛晓明 蔡逸强 陈志雄
王志梁 胡增建
美术/摄影： 徐珺 胡责舟 杨建平
公共关系： 蒋为民

杂志主办

中国旅美科技协会
Chinese Association for Science and Technology, USA (CAST-USA)
www.cast-usa.net

中国旅美科技协会简介

中国旅美科技协会（旅美科协）是1992年夏在纽约成立的非政治性、非盈利性的民间团体。旅美科协的宗旨是促进旅美学人的信息交流，事业发展；加强团员友谊；发扬中华文化传统；增进中美两国人民之间的了解；推动中美在科技、经济、文化方面的交流与合作。 科协会员主要由来自科技、文教、工程、法律、金融、人文等各个领域的中国旅美专业人士组成。现有注册会员近五千人，非注册会员三千余人。协会由地区分会和专业学会组成，总部设在纽约。目前在全美有十多个分会及学会，会员分布在几十个州。总会设执行委员会负责日常工作，旅美科协还设有董事会、理事会、学术委员会和顾问委员会。

《海外学人》征稿启事

《海外学人》是由中国旅美科技协会主办的杂志，旨在促进旅美科协会员之间的信息交流，追踪中美两国科技文化经济发展的最新动态，反映国内外科技业界的最新研究成果，介绍报导在各行各业作出成绩的杰出旅美科协学者专家。本刊希望以通俗、生动的语言向旅美科协会员介绍科技最前沿的现状和发展前景，以及这些科技领域对未来的商业、文化等方面的深刻影响。我们希望在会员们的共同努力之下，使《海外学人》成为内容丰富，视野开阔，雅俗共赏的会刊。

本期目录

5 中国旅美科技协会北卡分会简介.....庞 涛
8 北卡研究三角园 .....胡 晖
10 杜克大学.....庞 涛
12 北卡罗来纳大学教堂山分校.....胡玉明
14 北卡罗来纳州立大学.....胡 晖
15 北卡罗来纳州立大学孔子学院 .....戴光琳
18 哈姆纳健康科学研究院 .....周 彤
22 生物统计学简介.....曾冬林\潘文沁
26 城市规划领域发展新方向探讨 .....宋 彦
30 中国城市大气污染和健康影响研究的回顾和展望 .....阚海东
33 利用木质纤维素制备燃料乙醇的挑战 .....成家扬
40 破译基因剪接密码 .....王泽峰
45 金融风险的定量分析方法 .....庞 涛
49 个人信用分数 FICO 的作用与管理 .....温大岭
52 论“风险社会”与“环境共同体” .....谢立安
58 中国经济发展模式的社会科学解释 .....徐小涵
63 后金融危机时代中国金融人才的海外招聘小议 .....庞 涛

中国旅美科技协会北卡分会简介

庞　涛

中国旅美科技协会北卡分会（简称北卡科协）于2000年在北卡州罗利市(Raleigh, NC)成立，是在美国北卡州注册的非政治性、非赢利性的机构。北卡科协是旅美科技协会中最活跃和最具影响力的分会之一，它设在享有盛名的美国东南部高科技及高等学府区—北卡州三角区科技园，也称“美东硅谷”。

北卡科协自2000年成立以来迅速发展壮大，目前拥有会员近五百名。这些会员绝大部分拥有硕士或博士学位，其专业领域包括科学、技术、工程、教育、商业、法律、医学等学科。许多会员目前任职于本地的知名高等学府如杜克大学、北卡大学和北卡州立大学，以及举世闻名的商业巨擘如 GSK（葛兰素史克）、IBM、联想、思科以及SAS软件公司等。美国国家环境保护署和国立环境卫生科学研究院也座落于北卡州三角区科技园，拥有大批华裔研究员和中国籍的博士后学者。北卡科协会员的专业背景涵盖了广泛的领域，包括信息技术、药物研发、生物工程、环境科学、医疗卫生，生物统计，工程学、农业、自然资源及金融管理等全方位专业。

北卡科协的主要宗旨是推动中国与北卡州的科技与文化交流促进和增进会员间的学术交流。在这一目标指引下，该组织曾协调和参与了各种专业活动，如“中美沙尘暴研讨会”，Exploris博物馆的“中国古代传统科技展览”、接待中国来访的政府及学术代表团、举办学术讲座、会议以及组织小型讨论会等。2009年10月，在国侨办的大力支持下，北卡科协在中国武汉市举办了国际环境问题研讨会，受到了国内外参加者一直好评。

北卡科协还主办和承办许多其它的社区活动，如为四川地震受难者募捐，与北卡地区十四个华人社团一起共筹集灾款近三十万美元，全部用于四川省绵阳市游仙区柏林镇中学学生公寓的重建(图一)。2009年11月，北卡科协接待了以国务院侨办经科司副司长为团长的国务院侨办“中国创业政策咨询报告团”，并协助举办了 “中国创业政策咨询报告会”。2010年8月，北卡科协接待了以欧美同学会副会长、中国科学院院士、中国科技部前副部长程津培先生为团长的欧美同学会访美代表团。代表团参观访问了SAS公司、GSK 公司、北卡州立大学、北卡大学、杜克大学，并与当地的学者专家等举行了座谈。

2011年2月，北卡科协与北卡华人联谊会联合成功地接待了以国务院侨办副主任马儒沛为团长的国侨办“四海同春”北美慰问演出团，为当地华裔科技工作者和美国朋友展现了一场精悍绝迹的中国杂技艺术。在北卡科协的协助安排下，马主任一行还参观访问了美国环境卫生科学研究院、联想集团、北卡州立大学以及北卡州立大学孔子学院等(图二和图三)。

近年来，北卡科协凭藉本身优势，积极拓展与中国的交流与合作。该会与中央和国务院选派来杜克大学参加培训的中青年官员举行定期圆桌会议， 探讨国家引进海外高层次人才的政策。受中华海外联

谊会和欧美同学会的邀请，北卡科协的代表参加了2010年9月在北京举行的“海外高层次人才引进战略研讨会”，并受到党和国家领导人的亲切接见。在教育部“春晖计划”的专项资助下，北卡科协先后组团赴江苏省环保局、甘肃农业大学、云南大学等单位访问，并签订了长期合作协议。 北卡科协还组织生物技术与制药人员组团赴上海制药集团、浙江省科协、浙江省食品与医药管理局和浙江大学药学院进行访问和交流合作，建立了合作关系。另外，北卡科协积极协助中华海外联谊会和欧美同学会建立海外人才联络站，介绍推举海外高级科技人才。此外，北卡科协还与中国其它科技和专业机构建立联系或合作协议。 多年来，北卡科协一直为中国科学院海外招聘团提供帮助，先后推举过近百人回国工作。其中90年代初期由北卡大学毕业的裴刚博士，现已成为中科院院士，同济大学校长。

随着中国在全球的政治经济地位的不断提高，国内引才机构，科技公司、研究机构、高等学府以及政府部门对人才的渴求和学术交流的意愿日益提高。北卡分会将秉承其一贯的宗旨，继续为中美的学术交流提供平台，为科研、经济等方面的合作，为国家海外引才政策的实施牵线搭桥。

北卡科协网址:http://www.castnc.org/

附：北卡科协执委会、董事会及历任会长

2010-2011年度执行委员会：庞涛（会长）、郭旭光（常务副会长兼总会副会长）、胡晖（公关副会长）、葛跃（中国事务副会长）、张晓宇（会员和筹款副会长）、陈剑文（联络与网络副会长）、娄　玉（总务副会长） 胡玉明（秘书长）、向凌（财务长）、蔡延晖（会计师）。

2010-2011年度董事会（按姓氏汉语拼音顺序排列）： 陈红磊、陈新、成家扬、葛跃、郭旭光、黄伟师（董事会主席）、庞涛、胡贵舟、黄景凡、吴湘玥、夏育陆。

北卡科协历任会长：李百炼(2001-2004)、夏育陆(2004-2006)、胡晖(2006-2008)、吴湘玥(2008-2009)、庞涛（2009-今）。

作者简介：庞涛，美国北卡州立大学副教授、中国旅美科技协会理事兼北卡分会会长、全球风险管理协会（GARP）北卡分会会长、注册金融风险管理师（FRM）。曾担任美国布朗大学中国学生学者联谊会主席、美国北卡华人联谊会会长、美国北卡华人联谊会董事长等职。1990~1997年在中国科技大学学习并取得学士（1994）及硕士学位（1997），其间曾在中国科学院数学所学习访问（1995~1997）。1997年8月赴美国布朗大学学习并于2002年5月获得应用数学博士学位。2002年7月开始在北卡州立大学数学系任助理教授，2008年8月晋升副教授（终身职位）。

图一，旅美科技协会北卡分会常务副会长郭旭光博士代表北卡华人华侨慰问四川省绵阳市游仙区柏林镇中学学生（2009年10月，5.12汶川大地震过后一年零五个月）。

图二，国务院侨办副主任马儒沛（左二）访问国立环境卫生科学研究院（NIEHS）时与NIEHS副院长斯来德博士（右二）、旅美科技协会北卡分会副会长胡晖女士（右一）合影。（2011年2月）

图三，旅美科技协会北卡分会会长庞涛博士（左一）和总会副会长郭旭光博士（右一）代表旅美科技协会向国务院侨办副主任马儒沛赠送刻有‘文化中国故乡情，四海同春赤子心’纪念品。（2011年2月）

北卡研究三角园

(Research Triangle Park, RTP)

胡晖

北卡研究三角园 (Research Triangle Park)是举世闻名的高科技研究开发区，研究三角园得名于其所在位置，因为恰于三所著名学府（达勒姆市的杜克大学、罗利市的北卡罗莱纳州立大学及教堂山市的北卡罗莱纳大学）所形成的三角形的中央。此外，它也代表政府、学术界及商界之间的铁三角组合。

从园区到上述任何一个城市，驱车行程都不超过半小时。横贯美国东西两岸的40号州际公路穿过园区，离园区不到10分钟车程的RDU机场（Raleigh-Durham International Airport）每天有近400个航班，除了飞往美国各大城市，还有去英国伦敦、加拿大多伦多以及墨西哥坎昆等地的国际直飞航班。环境方面，研究园的东北面和西南面各有一个湖泊，自然风光优美，再加上园区规划者对园区环境的精心设计，占地近7000英亩的园区宛如一个绿树林荫、花香鸟语的公园。

在研究三角园创建前，北卡的经济主要是由农业、烟草、林业、家具以及纺织业支撑，雇用的绝大部分的都是加工行业内没有很多技术含量的工人。在上世纪50年代中期，北卡面临严峻的经济困境，因研究发现吸烟对人体健康的影响导致了烟草业急速滑落；家具产业和纺织业也因外移、转型等各种因素而日渐衰落。北卡的人均收入为美国东南部最低的州（($1,049)。与此强烈对比的是，北卡三角地区有三所著名的大学，北卡罗莱纳大学、北卡州立大学以及杜克大学，有着丰富的教育、科技和人才资源，但是，由于当地没有合适的工作机会，毕业生只能到外州找工作。这些都严重制约了当地经济的发展。

如何振兴当地经济、留住人才成为北卡州政府亟需解决的问题。北卡罗莱纳大学教堂山分校的社会学家Howard Odum教授在1952年进言，北卡州应该充分利用北卡三角区三所大学的人才优势，吸引高科技企业到三角地区发展。这个想法得到了时任州长Luther H. Hodges的赞许和支持，政府决定在三角区的中心地带开辟研究三角园，以优惠政策和当地的人才优势，吸引高科技公司搬迁到园区。随后，由州政府、以及一批来自教育、工业部门的有识人士组成了研究三角园委员会，负责筹集资金、购买土地、制定政策、规划园区。

北卡研究三角园于1959年正式成立，在上世纪六十年代中期，在研究三角园委员会的努力下，计算机巨擘IBM、美国国立环境健康科学研究所等迁入园区。他们的进驻，是研究三角园发展的重要里程碑，为将来的拓展奠定了坚实的基础。随后，GlaxoSmithKline（格兰素）、Cisco Systems（思科）、Biogen Idec、美国环保署、Quintiles、Dupont、NetApp、 BD Technologies等纷纷跟进，先后落户园区，其主导产业涉及生物技术、制药、计算机硬件/软件、环境科学、信息技术、仪器仪表、材料科学、微电子、统计和电信等技术领域。中国的联想集团在2005年买下了IBM个人电脑部，其北美总部也设在了研究三角园。

研究三角园主要是以企业、大学等民间力量为主体参与园区的开发、投资和建设，政府部门则主要是通过制定政策和导向性投资，来增强研究园的创新能力和竞争力。雄厚的人才储备为园区的企业提供了源源不断的人才来源，大学和研究机构在区域内的集聚，形成了一种特殊的、有利于创新的氛围，不仅有助于区域内企业的诞生、创新和发展，而且能够大力吸引区域外的先进知识、技术、资金等生产要素的流入、着陆和根植。二十一世纪初，网络电讯业遭遇了前所未有的重

新洗牌，曾是园区龙头的加拿大北方电讯网络公司、索尼爱立信等公司撤离了园区。然而，本世纪的新宠，生物医药科技却方兴未艾、欣欣向荣。不少中小型生物科技公司迁入了园区。同时，Biogen Idec、Bayer 等公司最近已宣布将大幅扩展原有的研发基地。目前，园区共有 170 多个公司，约 38000 雇员。

由于选址合理，政府扶持得宜，加上周边教育科技资源丰富，经过近半个世纪的发展，研究三角园与加州硅谷齐名，成为享誉世界的高科技研发重镇，是高科技的领跑者。为此，研究三角园赢得了很多美誉，如美国的高科技区、创业的首选地、企业家的热土、美国生物技术和生命科学的重镇、美国最具有企业家精神的城市、世界生物技术的后起之秀等。

随着科学技术的日新月异、全球经济格局的急速变化，研究三角园的决策层意识到必须与时俱进才能保证园区的持续发展。更新土地使用政策、加强园区、周边地区以及全球的合作已设定为未来园区发展的目标。

作者简介：胡晖，*EHP*（*Environmental Health Perspectives*）国际项目主任。毕业于中山大学图书信息管理系（原图书馆系）。后赴美深造，获俄亥俄州迈阿密大学(Miami University in Oxford) 大众传播学硕士。曾任北卡洛丽汉语学校校长、北卡华人联谊会会长、北卡华人联谊会董事会主席、旅美科技协会总会副会长、旅美科技协会北卡分会会长及董事会主席。

参考资料

1. 孙科，2009. 美国北卡三角科学园产业集群的竞争优势分析及其借鉴。(陕西省外国专家局网站)

2. 走进美国北卡罗来纳州“研究三角园区”2006 年 03 月 07 日新华网。

3. http://www.rtp.org/ （研究三角园官方网站）

4. http://www.rdu.com/ （罗利-达勒姆国际机场官方网站）

杜克大学（Duke University）简介

庞涛

杜克大学创校于 1838 年，是由北卡州的烟草大亨 James B Duke 为纪念他的父亲 Washington Duke，利用慈善家 Julian S. Carr 所慨赠的 9000 英亩土地，无私地投入全部产业和资金，不断扩充发展而成现今傲视全美的杜克大学。

这所精英学府的校训是“Knowledge and Faith”（知识与信念）。她大致拥有 3 千多名教授 及教师、3 万名工作人员、近 7 千名本科生和近 8 千名研究生。

杜克大学素有“南方哈佛"之称，其学费之昂贵与哈佛平分秋色；但杜克绝佳的设备、小班制、个别关照、城乡并重，及“文武合一”的观念，是其他大学极为称羡的。杜克大学不但是一流学术殿堂，更是修身养性、书德兼修的好地方。

杜克大学坐落在北卡州 Durham 市，与人杰地灵的教堂山 Chapel Hill 及首府 Raleigh 市，正好鼎足而立，共同构成人文与地理上著名的"北卡三角区"，是美国第三大生物医学科技及相关产业的集中地。其中 Charlotte 市是美国第二大的银行中心，拥有美国银行及美联银行的总部。杜克大学为三角区提供了最重要的幕后学术与智慧支持。而地处美国东南、滨邻大西洋岸的北卡州，就在这种后天的努力下，成为全美最适宜居住的州，同时也是全美国博士学位密度最高的地区。

杜克大学广大无比的山丘校园（学校占地 8,610 英亩，合 34.8 平方公里），在私立大学中只有斯坦福可以媲美。美国东南部地域广阔，气候温暖而舒适。杜克花园风景优美，是远近闻名的景点。以杜克的校园建筑来说，整个东校园保持着乔治亚式古典建筑，而较新的西校园则全是哥特式风格。城堡似的古典建筑外型非常精致，所有建材却是采用美东南地区的坚固花岗岩，没有任何两栋相雷同。漫步在秀丽的杜克森林中，感觉就像来到了世外桃源。220 栋古典建筑，一一隐藏在秀丽的山林中，将优雅的绅士风度与严谨务实的治学、将学习与娱乐天衣无缝地结合在一起，使学生们在学习的同时，也有心情享受青春的快乐。

到了现代，杜克大学成为美国南部学术中心之一，当之无愧的成为美国最优秀的大学。医学中心已赢得了世界声誉，许多院系也持续位居美国最佳院系之列。杜克以其研究成果和学术革新引起社会各界的关注，其教授也常被邀请担任国内外许多学术和专业组织的负责人。

1991 年，在《美国新闻与世界报导》所作的年度大学评估中，杜克大学名列全美第 7 所最好的研究型大学。“使杜大真正成为世界教育事业的领路人”并“促进人类进步，发展我们的资源，增加我们的智慧，并提高人类的幸福”。2007 年，杜克大学的本科生中 40%为少数族裔，来自于全世界 107 个国家；2010 年杜克大学全球申请人数为 26,784（比 2009 年高出 11%），最终选定 1,750 名新生入学，竞争相当激烈；其医学院和法学院申请的平均 GPA 高达 3.88 和 3.74。

2011 年杜克大学的总经费超过四亿九千万美元。纵观历史，杜克的研究者做出多项突破性研究。例如，杜克著名的生物医学工程系研制出

世界上首例实时三维超声诊断系统，并制成了首个工程血管。工程系的Adrian Bejan发展了构建理论，解释自然界中的形状。杜克大学在非线性动力学、混沌和复杂系统都有开拓性的研究。最近，杜克大学的研究者完成人类染色体的最终绘图，成为人类基因工程最终完成的世界新闻。近期的报告还包括杜克研究者在研制艾滋病疫苗和隐身材料(optical cloak)方面的努力。直至 2008 年，杜克受捐赠 49 亿美元；其 2011 年捐赠为 60 亿美元。

2010 年 1 月 22 日，杜克大学更在中国江苏省昆山市开工建设新校区，即杜克大学昆山校区。这是继英国诺丁汉大学宁波校区和（苏州）西交利物浦大学之后，更为领先的世界顶尖大学在中国创办的具有法人资格和独立校区的综合性大学。

杜克大学校长布罗德海德表示，杜克大学启动的全球合作战略，将令杜克的研究成果不受地域限制，为全球人民所共有；杜克也将借此为全世界培育更多适应国际市场需求的复合型专业人才。

（庞涛根据百度百科杜克大学词条整理）

美国北卡罗来纳大学教堂山分校

The University of North Carolina at Chapel Hill

胡玉明

北卡罗来纳大学教堂山分校（The University of North Carolina at Chapel Hill）简称北卡大学或UNC，是美国历史最久的州立大学,于1789年12月11日创立,与乔治·华盛顿宣誓就任美国首届总统同年。1795年开门招收第一批学生,成为十八世纪美国唯一授予学位的公立大学。

北卡大学是拥有十七所分校的公立北卡罗来纳大学系统的旗舰学校,也是该教育系统的主校园。北卡大学教堂山分校名列美国公立常春藤联盟(‘Public Ivies’)的最初8所大学,现今仍被公认为美国公立大学五强之一。该校一直被享有盛誉的《美国新闻与世界报道》杂志评为一流国家级大学，2011年学术综合排列居全美1400所正规高校的前30名。2010年秋上海交通大学召开的第四届国际一流大学研讨会列出的全球500所一流大学中,北卡大学名列第41；该排名依据的参数包括教职员工中诺贝尔奖(Nobel Prizes)和费尔兹奖(Fields Medals)获得者人数,常被科技界引用的著名科研者人数，在《自然》和《科学》杂志上发表的论文数量,以及主要科技文章索引中列出的论文数量。北卡大学图书馆藏书六百七十万册,同时藏有八万种期刊,其书刊藏量在北美最大的科研图书馆中名列十五。

北卡大学是文理工综合大学，可授理学、工学、商学、医学、法学、哲学、文学等大学科的学位，有77个本科专业，107个硕士专业和66个博士专业。设有14个学院,包括牙医学院,教育学院,药学院,公共卫生学院,商学院,政府学院,信息和图书馆科学学院,新闻传播学院,法学院,医学院,护理学院,社会工作学院和研究生院。

《美国新闻与世界报道》为2012年评选的美国大学最佳院系和专业中,北卡大学名列前茅的有:信息和图书馆科学系并列第一；医学院的初级照料专业名列第二，医学院的科研名列20;公共卫生学院名列第二；护理学院并列第四；社会工作学院并列第八；政府学院的公共事务专业并列十四;商学院名列十九;化学系并列十三;临床心理专业并列第六;计算机科学系并列二十;英语系名列十六;历史系并列十二;工伤治疗并列十一;理疗并列十一;政治学系并列十三;心理学系并列十三;社会学系并列第五;统计学系并列第十。

北卡大学属于教学和科研并重的综合大学，该校2009年获取的科研经费达七亿一千六百万美元，比2008年增长百分之五，是1999年科研经费的两倍。北卡大学有上百个大型实验室、专业科研中心和独立研究所。

2010-2011学年北卡大学在校的本科生和研究生及其他学生约30000人。2010年共有7439学生从北卡大学毕业或结业,其中4365人获得本科学位,1092位获得硕士学位,528人获得博士学位，644名获得专业证书。2010-2011学年共录取3467名研究生,报到的有2052名,包括272名来自国外的留学生。

北卡大学全职师资3221人,国家级科研协会中拥有人数在全美公立教研大学中排名十六,包括十名国家科学院(National Academy of Sciences)院士，五名国家工程科学院(National Academy of Engineering)院士,十九名医学科学院(Institute of Medicine)院士,和三十三名美国文理科学院(American Academy of Arts and Sciences)院士。北卡大学的二十

七万四千名校友遍布美国五十个州和全球150多个国家。

作者简介：胡玉明,1985复旦大学法学硕士,1994北卡大学哲学博士,曾执教于复旦大学和美国明尼苏达州St. Cloud State University,现在北卡大学医学院供职。长期服务北卡华人社区,曾任北卡华人联谊会数届秘书长,现任旅美科协北卡分会秘书长。

北卡罗来纳州立大学

(North Carolina State University)

胡晖

北卡罗来纳州立大学（简称北卡州大)成立于1887年，是美国最著名的公立综合性大学之一，现有34000多学生，是北卡州规模最大的大学。在2006年出版的《美国最佳价值高校》（America's Best Value Colleges）一书中，北卡州大在全美公立大学中排名第2位。在2006年美国新闻及世界报道（U.S. News & World Report）的全美最佳价值高校的排名中，北卡州大排名第33位。

北卡州大的自然科学处于全美领先地位，在农业和工程学方面有非常强的优势。同时，学校还提供其它多个学科的高质量教育，包括人文社会科学、设计、教育、管理、自然资源、工程、数理、纺织和兽医8个大领域。北卡州大拥有博士学位授权点61个，硕士学位授权点108个，学士学位授权点102个。

北卡州大值得称道的是它卓越的学术质量，较低的收费标准，录取率和师生比例。此外，她还致力于在影响人类生活方式的领域里的不断创新。根据一些公立和私立企业以及非盈利政府机构的招聘情况，北卡州大毕业生 的就业率在全美高校中排名第19位，其中工程专业排名第15位（2010年《华尔街报》）。

北卡州大有近8000名教职员工，其中教授及科研人员约1800多人。许多教研人员在全国享有盛誉。目前，学校有19人为国家科学院院士或工程院院士，6人为美国建筑院院士，2人为美国文学院院士，1人为美国哲学院院士，还有1人为美国医学院院士。

北卡州大拥有超过500项的技术专利，在专利技术力量上排名全美第3位；学校来自产业界的研究资助，排名全美第7位；在公立研究型大学中，非政府资助研究经费，排名全美第12位。

特别值得一提的是北卡州大新世纪校区（Centennial Campus），她坐落在秀丽宁静的Raleigh湖畔，是一个融大学、企业、政府设施于一体的跨学科研发社区。这个拥有着1334英亩土地的校区已成为了北卡发展最迅速的区域之一，其独特的设计思路与实施方式是全美首创。在校区的中心地带，营造了一个高度互动的创新环境。新世纪校区的建立体现了商业机构与政府部门的合理组合，为大学的学术研究、实验设备、教学器材等提供了必需的经济支持。同时，学校及其他研究机构的最新研究成果可以马上应用于企业生产，节省了交易费用和运输成本。目前，已有超过130家企业、政府机构、州学术研究单位进驻新世纪校区。其中有微电子研究中心、生物技术中心、环保研究所等，还有大量知名企业的研发中心。学校旨在通过这些合作，促进北卡州大继续在工程技术方面保持一贯的优势并且不断取得新的突破。新世纪校区的发展推动了北卡州经济技术的不断发展，保证其处于全美领先地位。

北卡州大有来自100多个国家的约2200名国际学生、500多名国际教授或科研人员、数百位国际访问学者。这种多元文化背景下的教学、研究与学习环境，使得北卡州大成为真正意义上的国际化大学。

（胡晖根据北卡罗来纳州立大学提供的资料整理。）

传承中华文化，缔造友谊桥梁

--记北卡罗来纳州立大学孔子学院

戴光琳

提起孔子学院，不乏有海外华人这样问，“你们教孔子思想，孔子语录吗？”看来 Confucius Institute 让不少人 confused 了。和法国的歌德学院及西班牙的赛万提斯学院一样，孔子学院是用对民族文化产生深远影响的先贤之名，执行推广汉语言文化的使命。随着学院在全世界遍地开花，大家对它的认识也逐渐深入。从 2004 年第一所孔子学院在韩国首尔成立至今，中国国家汉语推广办公室（汉办）已建立 322 所孔子学院和 369 个孔子课堂，分布在 96 个国家(地区)。其中美国有 86 所孔子学院，60 多所孔子课堂。

北卡罗莱纳州立大学孔子学院由美国北卡罗莱纳州立大学与中国南京师范大学联合组建，是全美第 7 所，也是美国东南部第一所孔子学院。北卡州大与汉办于 2006 年 10 月正式签署协议，确定在北卡州大建立孔子学院。2007 年 4 月 23 日，南京师范大学代表团访问北卡，与北卡州大签署补充协议，同时举行隆重仪式，正式揭牌宣告北卡州立大学孔子学院成立。2007 年秋季学期，孔子学院开始开课办学。

有教无类

在学院成立前，其所处的地区已有 4 所周末中文学校，北卡州大也开设中文课。因此，如何独树一帜，吸引更多学员，成为孔子学院面临的重要问题。经过几年对市场需求的充分了解，学院逐渐定位为面向成人非学历学生为主，本着多层次，全方位，将趣味性与知识性融为一体的原则。目前学院向北卡州大和当地社区提供的课程包括中文(1-4 级)、中国文化系列讲座、中国烹饪、中国书法与绘画、中国旅游、太极拳等。从在校学生到退休人士，都能在这里找到适合自己的课程。

优质的教学和充足的文化资源使学院树立起自己的品牌。每年到招生的季节，一大半的新学员都是主动联系学院进行报名。虽然和大城市如纽约，芝加哥相比，这里的办学规模不算大，每学期有 100 多名学生，但

当地中文和中国文化爱好者的学习需求得到了最大满足。他们代表了社会各界人士，从小留学生，园丁，大学教授，医生，到公司员工，地产商等等。有的学生从中文（1）开始，坚持不懈，一直达到最高级别，甚至还返回重上。这样的中坚分子在学生中不算少数，学院也采取了学费减半的方式鼓励他们继续学习。

在问到他学汉语的动力是什么时，学员中年纪最长，已在孔院学习三年的亚伦表示，“汉语很特别。文字本身有着悠久的历史，很稳定”。他还说很喜欢课堂的愉快氛围。长期在一起上课的学员都成了好朋友。

让美国人体验原汁原味的中国文化

孔子学院座落在熙来攘往的麦肯蒙会议与培训中心。前来参加会议的人们常常驻足学院门前，感受这一方小天地里折射出的不同文

化气息。从门上贴的福字，窗口摆放的翠竹，墙上挂的中国画，书法作品到桌上的茶具无不透着中国味儿。这种原汁原味正符合学院传播文化的宗旨：把最好的中国文化作品呈现给北卡地区的人们。

让学生可以亲自动手实践的文化讲座，像中国书法与绘画，中国烹饪等课，吸引了许多当地民众参加，广受好评。中国书法和绘画老师不仅向学生介绍了中国文化的深刻内涵与中国传统理念的根源，讲解了汉字的演变和中国的书法艺术，还当场泼墨挥毫书写，并让学员们亲身体验。参加讲座的学员有不少是从周边城区驱车赶来的，讲座结束后却久久不愿离去。有很多美国学生表示：这门课让他们真正感受到了中国文化的神韵。学院每学期末的一件盛事就是烹饪课加结业典礼。大家聚集在食品科学系的厨房里。平时传道授业的老师们摇身一变，成为大厨，给学员们展示地道中国菜的做法，并一起动手包饺子，其乐融融，像过年一样。

建院至今，每年学院都会从国内请来文艺团体，在北卡州大或邻近地区举办中国文艺专场。从婉约的江南丝竹到热烈的湘西土家族歌舞， 从幽默风趣的皮影戏到铿锵有力的中国功夫。这些大大小小的演出将中国风演绎得立体而生动， 收到积极反响。

进行丰富多彩的校园活动是学院的另一特色。2010 年的春节正巧碰上西方的情人节，学院精心设计了“西方情人节，中国情人卡”活动，巧妙地将两个节日、两种文化融合到一起。工作人员选用了剪纸等具有中国元素的材料，让学生们自己动手制作一张年味十

足的情人节贺卡。当天在校园里拿着这么张中西合璧的卡片成了件很“酷”的事情。

了解一种文化的最好途径是置身其中，亲自体验。为此学院大力推广海外学习项目，组织美国高中生，大学生去中国短期学习。他们既学到了基本的中国文化知识、掌握了部分汉语日常用语，与中国学生进行了交流，并游历了北京、杭州、上海等著名城市。短短几星期的游学让他们迅速爱上中国，度过一段美好的时光。一位高中生的妈妈在感谢

信中提到：很久没看到女儿这么开心地笑过了， 谢谢你们精心组织这次夏令营！

融入社区

为增强社区服务功能，学院积极参与当地各类会展和文化交流活动，向社区群众介绍中国文化并提供汉语教学资源。无论是洛丽地区的国际节，还是北卡州春节嘉年华会，都能看到孔院工作人员的身影。当地的中小学，社区图书馆不时有协办“中国日”的请求，学院也总是有求必应，帮他们设计活动，寓教于乐。2009 年 9 月，学院在中卡罗莱纳社区学院开办孔子课堂，迈出社区拓展的重要一步。课堂所在地三福镇的居民，不再需要驱车去大城市看中国书画展或音乐会，而在自家门口就可以领略中国文化的魅力。他们热情参加每次文化专场，最多的一次观众达 900 人，可谓“千人空巷”。

近几年，北卡地区中文教学持续升温。配合这一趋势，2010 年学院举办了第一届汉语演讲与写作竞赛，主题为“我的中国情”和“我的中国心”。虽然参赛选手年龄都不大，但对中国的了解都相当全面和深入。在才艺展示中，有的选手唱起了中文歌《茉莉花》、有的选手用乐器演奏了《康定情歌》；在问题回答环节中，选手对于“中国人春节做什么”、“中国的生肖有多少个动物”这样的文化题对答如流，对于绕口令之类的语言题也应付自如。演讲比赛的特等奖由来自教堂山市的 Sam Kennedy 获得。有趣的是，Sam 的双胞胎弟弟 Tom 也参加了这次比赛，并获得了一等奖。Sam 和 Tom 兄弟俩，虽然只有 13 岁，但是学习汉语已经 7 年了。他们的父母表示日后会更支持孩子学习汉语，希望学院能继续开展这样的活动。

除了面对面的交流，学院还与时俱进，

利用社交网络平台，与中国文化爱好者们互动。学院在 Facebook 和 Meetup group 上都建立了自己的组织，定期搞一些文化活动。目前注册成员已超过了 100 多人。

当让学生们用一个中文词形容自己在孔子学院学习的感受时，我们听到了“有趣”，“高兴”这样的反馈。高级汉语班的学生爱德在仔细思量后，决定选择“开”字。他解释道：这个开有开门，开心，打开世界的意思。

借这个字，我们也想寄言孔子学院－在继往开来中持续发展！

作者简介：戴光琳是北卡罗来纳州立大学孔子学院项目经理。

哈姆纳健康科学研究院

——中国与北卡生物科技的创新合作通道

William F. Greenlee，周彤

北卡罗莱纳州是生物技术的核心领地之一

中国是北卡州的第二大贸易伙伴，而研究三角园（RTP）是来自中国的生物技术企业进入美国市场的理想通道。北卡州的其他地区，包括温斯顿-萨勒姆、坎纳波利斯以阿什维尔也正在兴建新的生物技术园区，可为中国的生物科技公司提供新的合作机会。

作为全美国排名第三的生物技术州，北卡拥有540多家生物技术和医药相关企业。外包研究和生产公司高度集中，加上在良好实验室规范(GLP)、良好生产规范(GMP)和良好临床规范(GCP)方面的企业专家，可帮助中国的生物技术企业建立和发展他们在美国的业务。此外，商业化方面的咨询专家可为企业提供良好商业规范指导，最大限度地开发在美国的商机。

北卡州拥有一流的高等学府，包括杜克大学、北卡大学、北卡州立大学、维克森林大学及东卡大学。这些一流学府的科学家们在各项尖端领域，包括药物研发、再生医学、海洋科学、纳米技术以及其他方面进行着卓有成效的开创性研究工作。2006年的诺贝尔医学奖得主之一，奥利弗-史密斯教授就来自北卡大学。全美国40家癌症研究所中，有3家就位于三角研究园和温斯顿-萨勒姆。这些北卡州高等学府每年从政府部门得到的用于生命科学研究的科研经费高达 13 亿美元。

北卡生物技术中心是全球最早的由政府发起的生物技术组织,在培养北卡的科技力量以及为生物技术企业提供各种资源方面发挥了重要作用。北卡生物技术中心已经为小型企业提供了1,700万美金贷款，并以此为基础成功融资16亿美元的其它资助。

北卡州已经建立一种良好的合作性商业环境，过去九年中八度被评选为全美商业环境第一，可在中国的生物技术企业进入美国时帮助加快其成长速度。经验丰富的专家和服务公司加上卓越的教育体系以及训练有素的员工，可确保企业有足够的各种资源在药物研发和监管以及产业化方面取得成功。在过去五年中，风险投资公司已经在北卡州的企业投资15亿美元资金。

哈姆纳概况

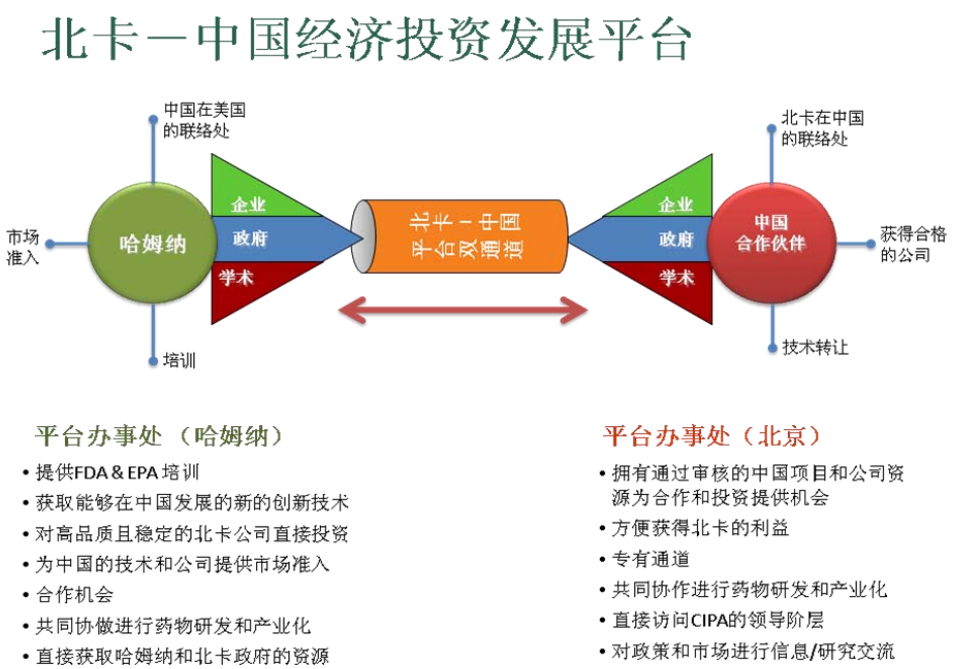
位于北卡州“三角研究园（RTP）”内的哈姆纳健康科学研究院是一个非营利的研究机构，在生命科学领域中的基础研究和转化型研究方面有着优良的传统。在过去的36年中，哈姆纳的科学家们一直致力于环境保护方面的小分子化学物的安全性研究。近年来，哈姆纳将其研究领域扩大至药物安全和美国国立卫生研究院（NIH）资助的人类疾病项目研究，并积极开展其他生命科学的创新项目研究。作为一个中立的独立研究机构，哈姆纳与学术界、政府监管机构以及企业紧密合作，加快新的生物科学技术的发展。

在过去的一去年中，哈姆纳在协调全北卡州的转化型研究项目中发挥了积极作用。例如，哈姆纳与北卡大学合作创建了药物安全科学综合研究所，被公认为在研究生物技术和药物安全方面的权威单位，并正在研发新的药物安全预测手段。 另外，还与杜克大学、北卡州立大学以及维克森林大学共同签订了多方面的研究和发展协议。 哈姆纳也帮

助组建了创新药物研发中心（北卡的生物医学科研网络）、北卡生物医学创新网络（GLP和GMP服务公司）以及北卡天然药物开发联盟。位于研究三角园中心的哈姆纳研究院有着独到的地缘优势，可将三所北卡著名的大学，杜克大学、北卡大学和北卡州立大学的世界一流研究项目汇集在哈姆纳园区。目前正在与这些大学协商对哈姆纳园区的一栋15万平方英尺的建筑进行战略规划，建立一个联合研究院。最终目标是将现有园区扩展到一个100万平方英尺的国际化的、转化型研究和商务开发园区。

哈姆纳-中国生物科技中心

哈姆纳-中国生物科技中心旨在促进北卡和中国的科技、经济发展和就业机会。该中心已经在中国与政府、企业和学术机构建立了广泛的联系，以加强贸易和科技合作。为此，在商务部投资促进局的支持下，与中国国内机构合作共同成立了中国海外科技和贸易进合作平台。哈姆纳和北卡是中国目前已经建立的全球5个海外平台之一。



哈姆纳-中国生物科技中心可利用其建立的网络关系，帮助北卡的生物医药企业开创中国市场。通过中国企业、科技园区和政府机构的直接沟通，为北卡的企业介绍合适的、可共哦同发展的合作伙伴，或者为企业的发展出谋划策。该中心的双语交流能力，在为与中国的科技和商务和合作上提供强有力的支持。

哈姆纳园区也可作为有志于拓展海外市场的中国生物医药企业进入美国的窗口。北卡州的优良商务环境、优秀的科技和商务人才加上哈姆纳与北卡商务厅、北卡生物科技中心、研究三角园和一流大学的良好合作关系，可为中国企业开创美国市场的第一步提供全方位的服务。在三角研究园立足之后，来自中国企业可在北卡全州以及全美国进一步开拓业务。北卡州作为世界公认的生物科技核心之一，是中国企业进入美国市场的理想之地。

哈姆纳与中国的科研创新合作

监管标准

哈姆纳作为与中国科技园区以及上海市疾病预防与控制中心的合作伙伴之一，将帮

助建立以符合美国食品药品管理局(FDA)、环境保护局(EPA)和经济合作发展组织(OECD)的监管标准为目标的教育与培训项目。此标准包括良好实验室规范(GLP)、良好生产规范(GMP)和良好临床规范(GCP)。哈姆纳正在开发符合 GMP 标准的生产设施，为有意愿进入美国临床试验方面的中国公司提供临床药物生产平台。哈姆纳北卡大学细胞和基因治疗中心正在开发符合相应监管标准的基因治疗载体，并期望通过与天津血液病研究所的合作推广到中国。哈姆纳还通过与美国食品药品管理局以及生物医药企业的密切合作来开发和验证药品研发方面的新技术和策略，如计算机化模型、体外测试方法和生物标志物。其中包括药物研发早期的安全和疗效测试。目前与中国国际技术智力合作公司（中智）和北卡州立大学生物医药生产技术培训中心（BETEC)合作，将大分子药物生产的美国 cGMP 标准培训项目引入中国，加快中国企业与国际接轨。

药物研发

哈姆纳正在寻求与中国一流的学府和科研机构共同建立国际联合转化医学药物研发研究所。充分利用双方机构各自在转化型研究、商务发展和教育培训方面的优势，来帮助研发新的生物医药技术，以此造福美国、中国和世界其他国家。

目前哈姆纳还与许多中国的其他的科学园区进行的签署了合作备忘录、建立了战略合作伙伴关系，并寻求同进行药物研法的合作机会。初步接洽，其中包括：中国医药城、上海张江、天津滨海、武汉东湖等十多个科技园以及企业。

药物与化学物安全

哈姆纳药物安全科学研究所已经与上海市疾病控制预防中心建立了“国际药物与化学物安全科学联合研究所”，并正在合作进行有关抗结核药物性肝损伤的病例对照的研究。这项研究将应用先进的“组学”技术包括转录基因组学、代谢组学和药理基因组学来研究遗传和环境危险因素对药物性肝损伤发生的影响。科学家们将会探索药物性肝损伤病例的易感性与个体遗传和代谢之间的关联。 本研究目的是寻求更加敏感和特异的药物性肝损伤诊断指标。如果成功，这项试验性研究将会为更大规模的临床研究铺设平台，从而有效地帮助预防和早期识别中国药物性肝损伤病例的发生。

研究三角园内的哈姆纳研究院有着环境化学物安全科学的研优势究项目。系统生物学及危险度评价的专家采用先进的技术进行化学物及化学混合物的安全性评价。哈姆纳的计算化系统生物学可以应用于机理研究，以确定作用机制并阐明可能的安全问题。计算化系统生物学包括药代动力学模型、剂量反应模型、体外到体内外推法、生物监测等。2011 年 3 月，哈姆纳与联合利华合美国国家科学院共同在上海举办了 “21 世纪毒理学测试的理念和策略”研讨会，与中国的专家学者进行了广泛的交流。

哈姆纳的科学家还与科研伙伴一起致力于研发新的安全评价方法，如多样化遗传背景的小鼠模型、人类化小鼠模型、高通量筛选、以及 mRNA 生物标志物等。此外，哈姆纳的应用毒理学中心在进行 GLP 标准毒理学测试方面有着丰富的经验，为药物和化合物进入市场进行必需的安全评价。例如：急性和亚慢性毒性、两年期的致癌性试验和吸入毒理学测试等。各项测试都是在严格控制下的、世界一流的隔离动物房中进行操作。哈姆纳的实验动物房已保持了 25 年以上的无病原体记录。

天然药物

哈姆纳研究院与北卡大学药学院、北卡大学格林斯博罗分校、本特克瑞克研究院、以及

大卫-默多克研究院形成了北卡天然药物开发联盟，正在努力推进植物性药物的科学机

制研究。该联盟将帮助鉴定相关天然产物成分并通过识别生物活性物来帮助创新疗法的

研发，研究天然药物的安全性以及建立相应的联合科学教育和培训计划。传统的中医药

公司在进入美国市场时，可从北卡州的这项研究和技术中获益。

在创建北卡州与中国之间科技与经济交流的双向通道方面，哈姆纳的主导作用得到了北卡州商务部的充分认可。2009年10月美国北卡州州长裴铎丽女士带领的商务部代表团访华之际，商务部请求哈姆纳协助组织在北京和上海的生命科学产业投资研讨会。

北卡州与中国合作的机遇

- 科研合作
- 科学教育/培训项目
- 监管教育/培训项目
- 商业化培训项目
- 在哈姆纳园区设立中国办事处，包括
  - 企业
  - 科技园区
  - 政府部门

合作伙伴的案例

- 已经发起的项目
  - 轩辕国际集团-哈姆纳全球生物科技通道项目
  - 上海疾病预防控制中心-哈姆纳国际药物与化学物安全科学研究所
  - 中国国际技术智力合作公司-哈姆纳FDA药物研发标准培训项目
  - 上海市疾病预防控制中心抗结核病药物肝毒性项目
- 正在开发的项目
  - 世界创新研究院－哈姆纳国际科技园孵化器项目
  - 北卡大学-哈姆纳-中国基因治疗项目
  - 国家职业病中毒控制研究所化学物安全评价项目
  - 北京大学肿瘤医院-哈姆纳化疗药物肝毒性项目

作者简介：William F. Greenlee：哈姆纳健康研究院院长、首席执行官。 E-mail: wgreenlee@thehamner.org。

周彤：哈姆纳健康研究院中国生物医学中心主任。 E-mail: tzhou@thehamner.org。

生物统计学简介

曾冬林（北卡罗来纳大学教堂山分校生物统计系），潘文沁（杜克大学生物统计系）

摘要：生物统计学是一门应用数理统计方法研究和分析生物及医学数据的学科。它的方法核心是数理统计，但由于研究对象是医学数据，所以又有自己的特殊性。它服务于医学的科学目的并贯穿于医学研究的始终，是与医学研究平行的定量研究。医学的不断发展促进了生物统计学的发展，同时对生物统计学家提出更高的要求。

生物统计从字面上看是用于处理生物学数据的统计学科。其实不然，如今生物统计学研究对象已远远不限于生物学的数据处理。它包括更广泛的各种生物及医学数据处理，如流行病学数据，临床试验数据，不同疾病及癌症观察的数据，环境科学数据和基因数据等等。因而，真正的生物统计学的定义是一门用数理统计方法和模型研究和分析生物医学科学数据的学科。正因为如此，生物统计是一门与数理统计和医学紧密相关的交叉学科。以下，我们分别就它与这两种基本学科的关系作具体阐述。

生物统计与数理统计的关系

数理统计是生物统计方法的核心。生物统计学认为各种数据的生成是一种随机行为而且它本身的随机规律是符合一定的法则。因此，生物统计学的目的与数理统计学是一样的，那就是如何从观测的数据中反推出其内在的随机法则。为此，人们经常建立各种数理统计模型去逼近真正的随机法则。这些模型主要包括参数模型，半参数模型和非参数模型。参数模型假设随机法则是由有限个未知参数决定；半参数模型则只假定感兴趣的数值为参数，但对其他模型部分不做任何假设；非参数模型则是对随机法则不做任何参数假设。一旦统计模型建立，生物统计学的目的则与一般数理统计一样，那就是如何估计模型中的参数并作正确的统计推断。因而，大量的数理统计方法，从点估计到假设检验，都可以应用到此。然而，因为生物统计学的研究数据对象是来自各种医学领域，这决定了生物统计学的方法有一定的特殊性。从另一方面来说，生物和医学研究中的实际需要也促进了新的数理统计学理论方法的产生和发展。下面我们举几个例子来说明：

生存数据分析：生存数据经常产生于医学的随访研究中。某些病人会经历一些特定的事件，比如癌症复发和死亡，研究药物对这些事件的影响在一些危急病人中尤其重要。然而，这些数据经常会由于病人的中途退出或其他原因出现缺失，所以病人事件发生的准确时间不能被观测到。于是，生物统计学家发展出一些的统计模型和相应的统计方法来处理数据中的这些问题。最著名的一种模型叫 Cox 比例风险模型（原作者 David Cox 爵士在 1972 年第一次提出这种模型[1]，这篇文章成为数学和统计学科中引用次数最多的一篇文章）。这个模型只假设药物对风险的效果为参数，但对基线风险不做任何假设。如前所述，这就是一种典型的半参数模型。Cox 最后发展了有名的局部似然函数方法[2]，从而得出对药物效果的最有效的估计。继 Cox 之后，人们提出了一系列的半参数模型去研究生存数据，并发展了计数随机过程[3]和非参数最大似然估计等统计理论[4]。因而，生存数据的研究从一

定角度说促进了半参数模型的统计理论发展。到目前，我们只介绍了一种缺失数据的研究。但在实际医学观察中，还存在各种各样的生存数据，比如：病人可以经历不止一次的癌症复发（复发事件数据），艾滋病人的艾滋病毒转阴发生时间只观察在一定的区间内（区间缺失数据），换骨髓增生异常综合症的病人的多个器官会在不同时间出现出血（集群生存数据）等等。对不同的生存数据，生物统计学家们同样发展了许多不同的统计模型和相应的分析方法。

纵向数据分析：在许多临床实验中，医生会在不同时间上对同一病人的临床结果进行重复观测，由此产生的数据被称作纵向数据。比如，在对艾滋病人的跟踪研究中，经常被测量的临床结果包括病人的CD4细胞数和艾滋病毒数量是一种纵向数据；妊娠妇女的血压测量也是一种纵向数据。这类数据最重要的特点是每个病人有多个测量结果，而这些结果是在不同的时间上获得的。所以分析这样的数据不仅可以了解药物对最初临床结果的影响，更能帮助人们了解药物的效果是怎样随时间变化的。与一般统计回归模型不同，分析纵向数据的模型，需要考虑同一个病人不同临床结果之间的相关性。在生物统计学中，最常用的模型有混合效应模型和边际回归模型，相应的方法有极大似然估计和广义估计方程等[5]。

基因数据分析：随着生物和医学的发展，基因科学已经成为当前最流行和最引人瞩目的领域。然而，基因数据的大量产生，尤其是最近几年的深度测序技术发展，已经成为生物统计学中的最大挑战之一。其中最大的困难是如何处理这种极高维的数据（基因芯片数据的维数一般是几千维，而全基因组关联研究中数据的维数可以达到近百万维）。近十年来，生物统计学家提出了一系列高维数据的处理方法，包括数据挖掘方法，回归模型中的变量选择，机器学习中的降维方法和高维假设检验等等[6]。同时，由于基因研究通常依赖于一定的实验设计，如何避免设计所带来的选择性偏差也是研究基因与疾病相关性 的重要一环。

以上我们只简单介绍了生物统计学研究中比较典型的数据及其处理方法。显然，这远远不能包含其他复杂的数据，如医学中的图像数据（功能核磁共振成像），癌症早期诊断数据，环境科学的时空数据，非临床的观察数据。

总之，尽管生物统计学的方法是来自数理统计，但它的具体模型及方法则完全依赖于它的应用数据的结构和实际目的。正因为如此，真正的优秀的生物统计学家，应该熟悉各种数据的医学与生物产生背景，并了解数据分析的最终目的。

生物统计学与医学的关系

生物统计学研究的最终目的是从各种医学数据中得出可信的定量结果，并从中帮助公共卫生决策者或医学实验执行者做出相应的科学结论。因此，从这个角度来说，生物统计服务于医学的科学目的。但是这却经常会被误解为生物统计仅仅是一门服务的工具，在这里有必要纠正这种认识。

第一，生物统计学并非只是单纯地分析数据，它其实从医学的临床实验开始就起了指导的作用，只不过是在定量的层面上。例如，在进行任何临床实验前，生物统计学家会根据一些先验信息指导性地告诉实验执行者，应该招募多少患者，跟踪多长时间，更重要的是应该怎样设计实验。最后一点主要是尽量避免由于其他因素造成的选择性偏差，并用最少的资源来达到

实验目的。在临床实验进行中，生物统计仍然发挥它的指导作用，比如在许多大型临床实验里，通常有一个机构叫数据监测委员会。其中统计学家是主要角色，他们的任务就是对现有数据进行分析来帮助决策者决定是否要提前停止实验还是继续招募更多患者。

第二，在进行数据分析当中，生物统计学家不仅提供可信的分析结果，而且可以对医学实验提供一定的反馈。比如，他们可以通过更进一步的数据分析来判定治疗分配是否是真正的随机，是否存在异常的临床结果，是否有更重要的变量没有考虑。一个很有名的实际例子是，美国德克萨斯州的几位统计学家，在分析了在《自然》发表的一篇文章数据结果后，断定文章中的实验本身有问题，以至后来更深入的调查发现原作者数据有错或作假，成为当时一件轰动的大事[7]。

第三，通过对数据的更深入的分析，生物统计学还能给相应的医学科学提供更多的信息，以帮助医学家形成更新的假设和研究方向。在临床实验的后期，通过对跟踪病人的数据分析，人们可以了解治疗药物的副作用和对不同病人的选择性药效。这里是一个有趣的实例：辉瑞公司的药物Viagra研发的最初目的是针对心血管病人，但后面分析结果显示它对男性性无能有显著的疗效。再比如，对大量的基因数据处理，会帮助找出一些与病情有关但事先并不了解的基因，由此医学和生物学家可以执行一些更客观的实验来研究这些基因。

因此，生物统计的作用，远不限于对医学实验的数据处理。它贯穿于整个医学实验研究的始终。它一方面服务于医学的目的，另一方面又从客观上指导医学研究。可以说，它是平行于医学实验的一种研究，只不过对象是数据而不是实验主体。

显然，医学本身对生物统计学的发展也有极大地促进作用。它不断提供新的数据结构和实验设计概念，这些都一直在促进生物统计学科发展新的数理模型和统计方法来适应他们的挑战。

生物统计学的发展前景和对生物统计学家的要求

毫无疑问，当决策者越来越依赖客观数据时，生物统计学会变得越来越重要和不可或缺的。医学发展不断提供新的挑战，因而生物统计学的方法也会不断更新。而且，生物统计学的应用范围，也会不断扩大甚至超过医学的领域，同时包含公共卫生及预防医学，社会学，环境学和经济学的数据处理。在流行病学研究领域，生物统计学的研究对象不只是特定的几家医院的患某种疾病的病人，而是整个社会的公共健康及疾病预防的问题。从地理角度来说，生物统计学的研究对象，也不再局限于一个地区一个国家的公共卫生和医学数据，它会研究来自更大地区甚至全球范围内的流行病数据。同时生物统计学和社会学的联系也越来越密切，试图从人文的角度分析社会现象、主要是和健康有关的人类行为规律。

所有这些前景既让人振奋，也对生物统计学家提出更大的要求。首先，生物统计学家要不断更新统计知识和发展更有效的统计模型和方法。其次，生物统计学家要不断地去了解更新的生物医学科学的发展，以及其中的科学研究问题和数据结构问题。最后，生物统计学家要具有处理大型数据和研发统计软件的能力。最后一点虽然在本文没有涉及，但已成为培养生物统计学家中越来越突出的问题。

作者简介：曾冬林，1995年中国科技大学数学硕士和2001年密执安大学统计博士，现任北卡罗来纳大学教堂山分校生物统计系副教授。发表论文近八十篇，是国际数理统计学会会士和美国统计学会会士(Fellow)。

潘文沁，1997年中国科技大学数学学士和 2002 年密执安大学生物统计博士，现任杜克大学生物统计系研究助理教授。

作者感谢赵颖琪女士中文输入此文，以及帮助翻译统计术语并提出修改意见。此文只代表作者本人的看法。

参考文献：

[1] Cox, D. R. (1972) Regression models and life-tables (with discussion). Journal of the Royal Statistical Society, 34, 187-220.

[2] Cox, D. R. (1975) Partial likelihood. Biometrika, 62, 269-276.

[3] Andersen, P. K., Borgan, {\O}., Gill, R. D. and Keiding, N. (1992) Statistical Models Based on Counting Processes.New York, Springer.

[4] Zeng, D. and Lin, D. Y. (2007). Maximum Likelihood Estimation in Semiparametric Models with Censored Data (with discussion). Journal of the Royal Statistical Society, 69, 507-564.

[5] Diggle, P. J., Heagerty, P., Liang, K.-Y. and Zeger, S. L. (2002) Analysis of Longitudinal Data, 2nd Ed. Oxford University Press.

[6] Hatie, T., Tibshirani, R., and Friedman, J. (2009) The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction (Second Edition). Springer, New York.

[7] Baggerly, K. A. and Boombes, K. R. (2009) Deriving chemosensitivity from cell lines: forensic bioinformatics and reproducible research in high-throughput biology. Annals of Applied Statistics, 3, 1309-1334.

促进中国可持续城市化：城市规划领域发展新方向探讨

宋彦
北卡大学教堂山分校城市规划系

改革开放以来，中国城市化进程明显加快，现阶段已进入到高速城市化的起飞线上。如何依照可持续发展的理论和实践，积极稳妥地推进城市化进程，是21世纪中国必须面对的一个重大课题。中国的城市化速度与规模都是世界上前所未有的：目前中国城市化水平大约为40%，根据预测2020年将达到55%， 2030年将达到65%。这意味着到2030年中国需要解决4亿农村人口的城市化问题，并使他们享受城市居民的公共服务和各项权利。如此快速和大规模的城市化给城市发展在经济、环境、社会、资源、生态、交通、住房、能源、健康等方面带来巨大的挑战， 并带来众多的城市问题。如何解决这些问题不仅影响到中国城市的可持续发展，同时在日益竞争的全球经济体系中更决定着中国城市的前途和命运。

在我国快速城市化的进程中，科学研究城市，并为城市制定可持续发展政策提供科学依据，将成为我国未来几十年里最重要的课题之一。快速、大规模的城市发展面临的各种挑战越发凸现城市研究的迫切性和重要性。城市发展面临的第一大挑战是城市化规模带来的问题。恢宏的城市化规模必然在就业、住房、城市基础设施、社会保障、危机应对等方面带来巨大的挑战和压力。如何制定有效的政策和社会机制来为众多的城市人口提供高品质的生活质量和健康环境，从而保障和谐、有序的城市和社会发展是一项艰巨的任务；第二大挑战是如何平衡城市化过程中经济发展、环境质量和社会公正之间的关系。目前中国优先考虑经济发展，片面追求GDP、侧重于短期经济增长的发展模式忽略了城市化对环境质量和社会公正性的长期影响。如何能让可持续发展的三个方向即经济、环境、公正性齐头并进，是制定下一阶段城市发展公共政策导向的重要任务；第三大挑战来自中国城市化系统的复杂性和特殊性。城市发展涉及的领域非常广，因此城市研究应该具有综合性及跨学科性。如何综合应用横跨自然和社会科学的各类学科来考虑城市经济、环境、交通、住房、土地、公共财政和基础设施等各方面的挑战，是城市研究亟需改进之处。同时，由于中国城市化的特殊性，没有现成的理论和经验可以为中国城市发展和城市化面临的问题提供标准答案。只有深刻地掌握理论、全面地了解国际经验、充分地结合中国国情，才能为中国的城市发展提供有价值的建议。

城市规划领域可以为推进中国可持续城市化作出重大贡献。目前中国城市规划和设计方面的研究机构和中心虽然众多，但大多数是偏重于传统的城市设计和物质规划，与国际城市规划和城市研究水平存在巨大的差距。从中国城市化发展的需要来衡量，中国城市规划研究有以下几个方面的不足：（1）研究选题、投入资源难以满足中国城市快速发展的需要；（2）研究水准与国际先进水平存在巨大的差距，主要反映在城市研究中定量方法不足，研究的综合性和多学科的交叉性应用欠缺等；

（3）研究成果大多政策性差，缺乏对城市化政策的指引，未能为政策的制定和决策提供咨询和理论基础，以及为城市的发展提供管理和规划服务。

面临中国快速和大规模的城市化带来的方方面面的挑战以及现有规划研究的不足性，笔者建议城市规划领域研究可考虑以下一系列发展的新方向。

为使城市全面走向经济有效、健康生态和安全和谐之路，只有采用跨学科、全方位的研究方式才能对城市问题和挑战有深入的理解，并提出解决问题的方案。因此城市规划需开阔思路，更全面、更及时的应对城市问题，而不应仅限于城市空间布局规划的传统。可持续发展所涉及的城市问题极其复杂，传统的城市空间规划方式无法应对如此复杂的问题和挑战，只有采取多学科合作的方式才有可能取得成效。城市经济与公共财政、环境科学与健康、公共交通与住房政策、城市设计等多学科的专家需运用各自领域的知识，与相关利益团体、区域内外政府部门合作，分析中国城市现状，总结与借鉴国际经验，集思广益，发掘解决问题的新思路和新方法。另外，针对城市快速发展的过程中涌现的新问题，城市规划实践及研究需能更及时应对新的挑战。以气候环境变化为例，城市化飞速发展进程中的人类活动一定程度上加剧了二氧化碳排放、海平面上升、以及极端天气事件频率的提高等气候问题。将应对气候变化纳入城市规划体系是实现气候目标的有效途径。城市规划应充分运用其统筹各研究领域、各政府责任部门的能力，建立一套包括学科合作、区域合作、部门协调、团体合作、公众参与的多维体系。学科合作成员可包括环境科学家、风险管理专家、规划师等专业人士和利益集团的代表等。总的来说，城市规划领域需加强建立多学科、多部门、多地区协作的完善体系，从而增强应对城市快速发展策略的可操作性和有效性。

对于城市这样复杂的系统，城市研究需要将政策研究、定量模型研究等充分融合，推进对城市发展规律的认识。中国城市规划领域需积极探索和丰富新的城市研究方法、提高研究质量，为政策和规划管理提供决策支持和依据。例如，国内城市还未广泛应用规划支持系统（PSS）。该决策辅助系统融合了一系列基于计算机技术的信息分析方法和模型，可帮助规划师、学者及政府管理者产生及选择城市发展方案、进行城市化趋势分析并纳入未来的不确定因素、根据城市发展目标进行政策决策、以及将决策过程及结果可视化表达等。PSS 可帮助规划系统更理性地诠释和解决问题， 用定量研究方法作出理性的规划决策。发达国家城市规划领域已大量使用 PSS 来建立城市仿真模型，并通过整合城市土地开发模型、交通模型、空气质量与水质模型等来预测不同的城市土地开发形态对交通堵塞、尾气排放、碳排放、以及其他环境质量的影响。中国城市规划系统需要建立完善的空间数据库，采用具有分析功能的软件，使 PSS 的开发及应用成为可能。利用规划支持软件去帮助规划人员、研究人员和决策人员分析问题，并进行辅助决策，是对传统城市规划研究分析方法改革的一种推进。

城市规划领域还应积极完成城市规划向公共政策转型的任务，建议一套有效的城市增长管理的政策及工具。我国现有城市规划领域中对城市开发、增长管理等缺乏有效关注，导致产生许多问题如城市开发粗放无序、缺乏有效政策工具保护生态用地、城市基础设施滞后于城市发展等等。而解决这些问题则有赖于对城市增长管理政策的重视和相关研究的开展。城市增长管理在国外已经作为城市公共政策来加以研究和实施，并取得了显着的成效。借鉴国外经验，我国城市应把城市增长管理作为城市公共政策的重要组成部分，对城市发展区位、时序、以及形式进行引导或控制。对城市发展区位进行引导可明确城市的空间发展方向和区位。例如划定城市增长边界或城市服务边界便是一种有效控制城市无序蔓延、减少公共设施支出的增长管理工具。国内部分城市虽然也设定了禁建区、限建区、城市建设用地等边界，但并未协调好边界内外的基础设施供应、税收和土地利用控制等配套措施，因此实施效果不佳。对城市发展时序进行引导或调控可明确城市在时间上的发展方向和区位。例如通过指定某些地区为“优先资助区”或“优先开发区”并为该区内的发展项目优先提供资金资助，或将某块开放空间进行管制待时机成熟再作发展规划，或通过公共财政手段等可以实现对城市开发的时序控制。对城市开发形式的引导或调控可指引城市向环境友好型方向发展，这也是城市增长管理的重要目标之一。鉴于城市化所带来的耕地面积减少、环境质量下降、城市土地发展粗放低效等问题，制定公共政策来鼓励城市集约式发展、引导城市向高品质方向发展是城市规划领域未来的一个重要方向。

由于中国城市正处于快速增长时期，规划对城市发展失去调控作用而产生了一系列问题。为加强城市规划对城市发展的调控作用，规划及其研究人员有必要定期回顾和反思规划本身的效力，并采用一套行之有效的规划评估方法，监测城市发展、检验规划是否失效。对城市规划的编制、实施程度、以及实施效果进行评估，有助于掌握城市发展与规划的偏差，检验规划在城市发展过程中所起的效用程度。同时，规划评估及反馈可以帮助找出偏差的症结所在，寻找提高规划有效性的对策方法，为下一轮城市规划编制提供依据和方向。对可能导致规划失效的因素进行梳理，能够为今后有针对性地加强规划理论研究、改进规划编制工作、完善规划实施管理提供一些方向性的思路和建议。目前我国城市规划发展尚未对规划建立一套成熟的评估体系，对规划实施效果的回顾一般是由政府作较为笼统的评价结论，其表述往往是简略定性的。借鉴发达国家城市规划评估经验，我国城市规划评估内容可发展为对规划价值、规划方案、落实政策、规划实施过程、实施效果的全面评估与分析，并更加注重规划实施过程中公共政策对规划目标的影响；评估方法趋向定性与定量相结合、运用指标细化评价；进行评估的人员从政府部门、专业人士扩大到市民大众的广泛参与。需要强调的是，为促进城市化过程中的社会公正性，城市规划过程中应该认识到公众的“顾客”角色，并把公众的满意程度作为城市规划的主要衡量

指标之一。从效益角度来说，公众参与过程使得规划政策制定者有机会了解到大众的需求。通过有效的公众参与过程，政府可以就某一个决策问题与社会各利益团体（包括普通市民）达成一致协议，从而规避政府与公众之间潜在的法律纠纷。公众参与还为社会各利益团体提供了就特定事务沟通和谈判的平台，有助于最终达到“多赢”结果。创造公众参与的氛围和条件，提高公众对规划的重视和认识，有助于完善规划和实现公众有言可发、发到实处，而非流于形式。

作者简介：宋彦，北卡罗莱纳大学教堂山分校城市规划系副教授，北卡罗莱纳大学中国城市项目主任，北京大学-北卡罗莱纳大学城市与区域管理研究中心主任。Email：ys@email.unc.edu

参考文献：

宋彦，江志勇，杨晓春. 北美城市规划评估实践经验及启示[J]. 规划师，2010(03).

李智慧，宋彦，陈燕萍. 城市规划的外在有效性评估探讨——以深圳市城市规划为例[J]. 规划师，2010(03).

张昊哲，宋彦，陈燕萍.城市总体规划的内在有效性评估探讨——兼谈美国城市总体规划的成果表达[J]. 规划师，2010(06).

Dierwechter, Y.美国城市增长管理。出版社：Palgrave Macmillan. (2008).

宋彦.通过城市理性增长重导城市发展方向.R. Weber 和 R. Crane (编著), 第22章，城市规划手册。出版社：牛津大学. (2011).

宋彦,丁成日(编著).中国城市理性发展.出版社：美国林肯土地政策研究院. (2009).

中国城市大气污染和健康影响研究的回顾和展望

阚海东
复旦大学公共卫生学院

大气污染作为中国的主要环境污染因素之一，其与健康的关系一直是公共卫生和环境科学研究的热点之一。近十多年来，大气污染与健康关系的研究在中国取得了长足的进步，对促进环境保护和居民健康起了积极作用。本文拟对此进行回顾和展望。

一．中国的大气污染现状

1．影响中国大气污染状况的主要因素

不合理的能源结构是影响大气污染的重要因素之一。作为世界上经济发展最快的国家之一，中国能源消耗量近十年来稳步增长。煤炭，不仅是过去、现在，而且在不远的将来，都将是中国主要的能源形式，这就决定了煤炭的消耗在中国的大气污染中起着决定性作用。另一个影响中国大气污染程度的重要因素，是机动车保有量和城市人口随着经济的快速发展而迅速增加，这种趋势在大中城市表现得尤为明显。但与此同时，大规模的城市拆迁改建和产业结构、工业布局的调整也有效的改善了中国部分城市空气质量。

2. 中国大气污染的特点和水平

首先，从污染类型来看，由于煤是中国主要的能源形式，煤燃烧后产生的颗粒物（监测指标为可吸入颗粒物 PM_{10}）和二氧化硫（SO_2）仍然是中国主要的大气污染物，所以全国范围的大气污染仍以煤烟型为主。但自 90 年代以来，中国许多大中城市机动车快速增长，使得大气污染类型已由单纯的煤烟型污染向煤烟污染和机动车尾气混合型方向发展，氮氧化物和臭氧在其中起了越来越大的作用。目前中国常规监测的大气污染物指标为 PM_{10}、SO_2和 NO_2。从地理分布来说，中国北方大气中 PM_{10}和 SO_2浓度高于南方，大中城市大气污染又较小城市为重，农村地区最轻，但大气污染有从城市向农村扩散的趋势。

中国城市大气污染水平目前远高于欧美发达国家现有水平和世界卫生组织（WHO）制定的《全球空气质量指南》。以 PM_{10}为例，WHO 推荐的空气质量标准为：年均值 20 μg/m$_3$，日均值 50 μg/m^3。2003 年，我国 341 个有监测数据的城市中，53％城市的 PM_{10}年平均水平在 100 μg/m^{3}以上，21％在 150 μg/m^{3}之上；全国只有 1％的城市人口 PM_{10}年平均暴露水平低于 40 μg/m^3。

二．中国大气污染对健康影响研究的回顾

中国大气污染健康研究报道的终点主要包括死亡（总死亡率、呼吸系统和心脑血管疾病死亡率）、呼吸系统疾病患病率以及医院门、急诊病人数目的变化；同时，大气污染对一些临床症状（如咳嗽、气急等）、亚临床指标（肺功能、免疫功能等）和生殖结局（新生儿低出生体重、早产）的影响亦有报道[1]。

90年代以前，中国对大气污染的流行病学研究多通过比较不同污染浓度地区人群的健康状况来获得其对人群健康影响的资料（cross-sectional study）。由于这种生态学研究方法的局限性，其对混杂因素如吸烟、职业接触史等较难控制，因此对这些资料的评价需慎重。90年代以来，随着统计方法的进展，国际上广泛采用的时间序列（time-series）方法被中国卫生工作者用在对北京、上海、重庆、太原、沈阳、武汉等大气污染的流行病学调查中[1]，并取得了可喜的结果，使中国大气污染对人群急性健康影响有了一个初步的定量估计。与国外类似的研究结果相比较，可以发现中国大气污染对人群死亡率的急性影响较国外为小[2]，这其中的机理需要通过大量开展中国人群暴露评价和环境流行病学研究来进一步探讨。时间序列方法只能分析分析大气污染对人群健康的急性作用，其研究对象是基于人群而不是个体的特点决定了其本质上仍是一种生态学的研究方法。队列研究是公认的评价大气污染长期暴露对人群健康影响较为理想的方法，但由于其周期长、人力物力投入巨大，迄今为止得到公认的高质量大气污染队列研究均在欧美发达国家进行[3]，我国尚未见报道。

与发达国家相比，中国大气污染特征和城市居民生活方式均有很大不同。比如，中国多数城市的空气污染类型以煤烟和机动车尾气混合型为主，发达国家以机动车尾气型为主，这就决定了中国大气颗粒物的成分和相应毒性与发达国家有很大不同。机动车尾气来源的颗粒物其健康危害远远高于其它来源的颗粒物；同时，中国大气颗粒物相当大一部分来源于自然扬尘，一般认为这种自然来源的颗粒物对健康危害较小。

三．小结与展望

回顾过去10年，中国的卫生工作者采用与国际接轨的研究方法，在不同的健康效应终点上，研究了大气主要污染物与人群健康的关系，确证了大气污染对中国居民健康的危害，并给出了一定的定量结果。但是，中国有限的研究资料仅限于少数大中城市，缺少全国范围内大气污染造成的健康损失的定量资料；流行病学研究类型大多为时间序列分析和地区间比较的生态学研究，缺少精心设计的大规模人群队列研究，这对分析中国大气污染的长期健康效应并制定相应的环境、卫生政策不利；研究大气颗粒物污染对人群健康的影响时较多考虑颗粒物的质量浓度，对颗粒物组分及其表面吸附的化学、物理、生物污染物的健康效应考虑不足；缺乏全面的人群和个体暴露评价研究，从而无法评价流行病研究中暴露剂量的不确定性。基于以上回顾和综述，我们建议有必要在以下几个方面加强研究：结合地理信息系统等新型工具，在典型地区开展大气污染模型研究，明确中国全国范围内主要大气污染物人群暴露浓度；选取典型地区进行大规模队列研究，估算中国大气污染物与健康危害的暴露－反应关系；进行健康风险评估，提出适合国情、可行的大气质量修订建议，争取一方面最大尽可能保护中国人群健康，另一方面在研究与政策管理上逐步与国际接轨。

作者简介：阚海东，复旦大学公共卫生学院教授，从事大气污染流行病学研究。曾为旅美科技协会北卡分会会员。

参考文献：

1. Kan H, Chen B, Hong C. Health impact of outdoor air pollution in China: current knowledge and future research needs. Environ Health Perspect, 2009; 117: A187.

2. Kan H, Chen R, Tong S. Ambient air pollution, climate change, and population health in China. Environ Int, 2011, doi:10.1016/j.envint.2011.03.003.

3. Pope CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. J Air Waste Manag Assoc. 2006; 56: 709–42.

利用木质纤维素制备燃料乙醇的挑战

成家杨
北卡州立大学生物与农业工程系

一、摘要

大力发展生物燃料技术以确保人类的可持续性发展及减缓地球气候变化是一项全球面临的课题。目前，尽管相当数量的乙醇、生物柴油及沼气已经被用来部分替代化石燃料，但是它们仅占全球总燃料消耗的4%左右。而且乙醇和生物柴油的生产主要以农作物为原料。以燃料乙醇为例，目前主要由甘蔗和玉米制成。但是，种植甘蔗和玉米需要大量的耕地，势必影响粮食和饲料的生产。因此，寻找新的原料对大规模扩大生物燃料的生产具有重大意义。木质纤维素材料可用于燃料乙醇生产，而且来源丰富、产地覆盖世界上大部分地区。木质纤维素材料包括林木、秸杆、草本植物等。将木质纤维素材料加工成燃料乙醇具有原材料上的优势，但要建立商业化的大规模生产目前还存在一些技术难关承待克服。本文主要对利用木质纤维素材料制备燃料乙醇的技术挑战进行简要的综述和展望。

二、燃料乙醇生产的现状

燃料乙醇是目前世界上重要的生物燃料，主要用于替代或部分替代汽油作为汽车燃料，例如 E15 (15%乙醇和85%汽油的混合燃料)和E85 (85%乙醇和15%汽油的混合燃料)。目前主要的大规模工业生产技术有以巴西为代表的蔗糖制乙醇技术和以美国为代表的玉米制乙醇技术。蔗糖制乙醇主要是通过酵母将蔗糖发酵制成乙醇和水共溶液，再通过精馏和脱水得到燃料乙醇。玉米制乙醇必须在上述工艺过程之前再增加一道糖化工序，即将玉米淀粉转化成葡萄糖。上述两种燃料乙醇制造工艺都非常成熟，并在多个国家大量生产。但是利用这两种工艺进一步大量扩大乙醇产量遇到难以逾越的现实问题。第一，甘蔗是一种热带作物，其种植受地域和气候的限制。第二，无论是玉米还是甘蔗的种植都与粮食和饲料作物争抢耕地，从全球的角度势必影响粮食和饲料的生产和供应。而且玉米的种植需要消耗大量能源，转化成燃料乙醇后的净能源产出有限(低于25%)。

三、利用木质纤维素材料制备燃料乙醇

木质纤维素材料，包括林木、秸杆、草本植物等，在世界上大部分地区到处可见、大量存在。有相当一部分是承待处理的废料。木质纤维素材料的主要组成部分包括纤维素、半纤维素和木质素。表 1 列有常见木质纤维素材料的主要化学组成。其中，纤维素和半纤维素都可以用来制备燃料乙醇，通常称为“第二代生物乙醇”。但是，纤维素、半纤维素和木质素紧紧地结合在一起行成木质纤维素的紧密结构，大大增加了转化纤维素和半纤维素的难度。因此，与用玉米淀粉制乙醇的工艺过程相比，用木质纤维素制乙醇需要增加一道工序：预处理。预处理的目的主要是将纤维素、半纤维素和木质素分开并大大增加木质纤维素材料的疏松度，以利于后续的纤维素水解制葡萄糖过程。所以，用木质纤维素制乙醇通常分为四个步骤：预处理、酶水解、发酵和乙醇分离。

1. 纤维素乙醇技术研究进展

同糖基或淀粉基乙醇（第一代生物乙醇）的生产相比，纤维素乙醇（第二代生物乙醇）生产的主要障碍来自三个方面：1）复杂紧密的木质纤维素结构限制了酶与纤维素及半纤维素的接触； 2）纤维素酶的活性偏低；3）基于半纤维素水解产物（五碳糖）的乙醇发酵技术有待开发。因此，对于纤维素乙醇生产技术的研究主要包括开发高效的生物质预处理技术，提高纤维素酶的活性，以及实现六碳糖（如葡萄糖）和五碳糖（如木糖）的同步发酵。

纤维素转化为乙醇的过程包括两个步骤：纤维素的水解以及水解产物发酵产乙醇。植物纤维被镶嵌在由果胶，木质素和半纤维素通过共价键联结而成的网络结构中；而构成植物纤维的纤维丝则由具有晶状结构的纤维素束组成[1]。一般来说，从纤维素中释放可溶性糖可以通过一套物理和化学工艺的组合或者物理和酶水解工艺的组合来完成[2]。使用弱无机酸的化学水解工艺可以从木质纤维素材料中释放葡萄糖，戊糖， 醋酸盐以及其它有机单体。然而，在这个过程中也会产生类似醋酸盐这样的对后续乙醇发酵有抑制作用的物质[2]。更理想的从纤维素中释放可溶性糖的方法是使用纤维素酶。酶水解纤维素包含一系列生化反应过程，而这些反应是依靠各种纤维素酶的协同作用来催化的。纤维素酶包括内切葡聚糖酶（endoglucanase），外切葡聚糖酶（exoglucanase）， 和纤维二糖酶（β-glucosidase）[3]。通过酶水解产生的葡萄糖可以被两种常用的微生物：酵母（*Saccharomyces* spp.）和细菌（*Zymomonas* spp.）用于乙醇发酵。戊糖是另一种能从生物质中大量提取的糖类，而以上两种微生物不能直接利用戊糖发酵乙醇。半纤维素通过水解转化成戊糖和己糖。能够通过发酵纤维二糖产乙醇的酵母（Candida spp.）也无法发酵戊糖[4]。包括 *Escherichia coli*在内的肠道细菌可以发酵源自半纤维素的戊糖和己糖。一种名为 *Klebsiella oxytoca*的土壤细菌不仅能够发酵源自半纤维素的糖，并且可以利用纤维二糖和纤维三糖作为发酵底物。然而，乙醇并不是这些细菌的主要发酵产物。Ingram 等人开发出一种受 *E. coli lac*启动子控制的，包含来自 *Z. mobilis*的醇脱氢酶（adhB）和丙酮酸脱羧酶(pdc)基因的 PET 操纵子[5]。当 PET 操纵子被导入 *E. coli*和 *K. oxytoca*菌株后，这两种细菌转而以乙醇为主要发酵产物。导入醇脱氢酶也使得宿主细菌

表 1：常见木质纤维互材料中纤维互半纤维素和木质素的含量

木质纤维素材料	纤维素, %	半纤维素, %	木质素, %
硬木干	40-55	24-40	18-25
软木干	45-50	25-35	25-35
牧草(switchgrass)	45	31.4	12-20
芒草	40	18	25
百蓉大草	25	35.7	9-18
玉米芯	35-40	17-35	7-18
麦秆	30	50	15
稻杆	36-47	19-25	10-24
棉籽毛	80-95	5-20	0
报纸	40-55	25-40	18-30
白纸	85-99	0	0-15

数据来源：Sun and Cheng, 2002

可以耐受更高的乙醇浓度。经过基因改造的 *K. oxytoca* P2 菌株能够发酵包括木质纤维素水解产物纤维二糖和纤维三糖在内的各种单糖和低聚糖[6]。

传统的木质纤维素材料预处理工艺有包括机械粉碎，蒸汽爆破[7]，氨纤维爆破，CO_2 爆破在内的物理过程，也有包括酸或碱水解[7,8]，臭氧分解在内的化学过程。机械粉碎和蒸汽爆破技术的优势在于处理过程中不产生有害废物。通常未经处理的木质纤维素材料通过切碎，磨碎，和碾磨（球磨或滚磨）工序的组合被粉碎成小颗粒。经过切碎处理的颗粒物尺寸为 1–3 cm，而经过磨碎或碾磨处理的颗粒物尺寸为 0.2–2.0 cm。振动球磨机破坏纤维素的晶体结构，以此提高生物质的可消化性。蒸汽爆破的原理是通过将切碎的生物质暴露于高压饱和蒸汽并之后的闪蒸过程使其经历爆破性减压。在迅速释放反应器内压力至大气压前，蒸汽爆破的反应温度和压力通常分别在 160–260 ℃ 和 0.69–4.83 Mpa。Grous 等人[9]发现经过蒸汽爆破法预处理的杨木屑在 24 小时的酶水解过程中的纤维素转化率为 90%，而未经处理的杨木屑的纤维素转化率仅为 15%。对于蒸汽爆破法来说，处理时间，温度，碎屑尺寸，以及碎屑含水率都是重要的工艺参数。在高温短时间（如 270 ℃，1 min）或低温长时间（如 190 ℃，10 min）处理条件下，半纤维素溶解和水解的效果都非常好。而大多数近期的研究都偏向于采用较低的处理温度和较长的处理时间[10]。

大量证据表明，白腐菌可以提升木质纤维素材料的品质，使其成为一种含有较低木质素和半纤维素并且具有膨胀结构的工业原材料。使木质纤维素材料的生物品质提升成为可能的关键因素是白腐菌的木质素降解酶系统。这些酶是白腐菌在在缺乏营养物的条件下产生的次生代谢产物。它们的作用在于降解木质素，从而使得真菌能够接触到生物质中的多糖。这种生物过程使得低能耗的类似于堆肥的系统（较少的能量消耗和废物产生）取代蒸汽爆破或其它高能耗的预处理方法成为可能。这种基于生物反应的原材料品质提升可以在田间以相当低的成本和劳动力实现。并且，在田间完成的原材料品质提升可以使得种植生物质的农户得到经济利益。

在自然界中，真菌利用其过氧化木质素降解酶系统去除生物质中的木质素[11]。在一些重要的工业过程例如真菌预处理生物质，生物制浆/纸浆漂白[12]，纸浆漂白废液脱色[11,13]，以及生物转化木质素制取化学原材料以及相关应用[14]中使用这些微生物或其酶系统具有相当良好的前景。主要的降解木质素的白腐菌是 *Basidiomycetes*[11]。和其它微生物相比，这些真菌能更快并在更大范围内降解木质素。它们生长进入植物细胞壁的内腔，同时分泌包括纤维素酶，半纤维素酶，和过氧化物酶在内的胞外酶[11]。这些真菌不利用纤维素作为生长底物，而是通过去除起到保护作用的木质素从而打开生物质的网状结构。因此，随着反应的进行，木质纤维素可能几乎完全得到降解。木质素降解酶是由真菌在缺少碳源和/或氮源的情况下产生的次生代谢产物。木质素的降解使得真菌能够把纤维素和半纤维素作为生长和执行其它代谢功能的底物[11]。一些包括几种 *Pleurotus* 在内的白腐菌可以在不显著去除纤维素的情况下降解麦秆中的木质素和半纤维素[15]。因此，利用白腐菌也许可以将麦秆和其它生物质升级为更加理想的原材料。这样的工艺符合农业技术进步的要求。在低能耗和低废物产出的前提下，它既提供了一种高品质原料，又使农户得到好处。

从某种程度上讲，在水解过程中增加纤维素酶的用量可以提高水解速率和糖产量。然而，这会显著增加处理成本。在实验室研究中通常采用的纤维素酶用量大约在 10 FPU/g 纤维素。这样的用量既保证了合理的用

酶成本，又使得水解过程中的葡萄糖产量在合理的时间范围（48-72 h）达到相当高的水平[16]。

在纤维素材料的水解过程中使用产自不用微生物的混合酶制剂或者纤维素酶和其它酶的混合物已经被广泛研究[17]。在 *T. reesei* 纤维素酶系统中添加纤维二糖酶（β-glucosidases）可以提高糖化效果。纤维二糖酶水解纤维二糖，从而避免了纤维二糖对纤维素酶的抑制。利用半纤维素酶或果胶酶同纤维素酶的混合物可以使得纤维素的转化程度显著提高[18]。Baker 等人[19]发现了一种新的耐热的内切葡聚糖酶（*Acidothermus cellulolyticus* E1），和另一种细菌内切葡聚糖酶（*Thermomonospora fusca* E5）。当这两种酶与 *Trichoderma reesei* CBH1 一起使用时，在糖化具有微晶体结构的纤维素时表现出了惊人的协同效应。

2. 纤维素乙醇的生产成本

当前，以木质纤维素为原料生产的燃料乙醇的价格比汽油高得多。由于其更复杂的生产工艺，生产纤维素乙醇的成本比用玉米或甘蔗生产乙醇更高。同以淀粉为原料的乙醇生产相比，纤维素燃料乙醇生产的主要优势在于原料价格低廉。如果将在过去几年中玉米价格的巨大涨幅考虑在内的话，现在用玉米秸秆作为乙醇生产原料的成本要比用玉米粒作原料低得多。然而，纤维素乙醇生产所需要的投资和运行成本要显著高于淀粉基乙醇的生产。在最近的一项关于以三种不同的木质纤维素原料：云杉（软木材），柳树（硬木材），和玉米秸秆（农业废弃物）生产燃料乙醇的研究中，Sassner 等人[20]对纤维素燃料乙醇的经济性进行了评估。他们的评估指标包括原料成本，添加的化学药品（SO_2, NaOH, NH_3, H_3PO_4, 去泡剂, $(NH_4)_2HPO_4$, $MgSO_4$, 糖蜜和酶），水电（电能消耗，冷却水和工艺用水），其它成本（人力，保险和维护），以及来自于副产品（固体燃料和 CO_2）的收入。主要的成本来自于原料和资本投资，而资本投资一般包括预处理设备，发酵罐，和蒸汽发生系统。他们的经济性分析包括基本的六碳糖转化乙醇和更先进的五碳糖六碳糖同时转化乙醇。使用三种不同的木质纤维素材料生产一公升燃料乙醇的成本见表 2。在只用六碳糖发酵乙醇的条件下，用柳树和玉米秸秆生产乙醇的总成本非常接近，但显著高于使用云杉产乙醇的成本。然而，当同时使用五碳糖和六碳糖发酵乙醇时，用柳树和玉米秸秆生产乙醇的总成本都显著下降，而使用云杉产乙醇的成本则稍有下降。其主要原因是柳树和玉米秸秆的半纤维素含有大量的五碳糖结构，而云杉的半纤维素含有少量的五碳糖和大量的六碳糖。这样一来，如果只用六碳糖发酵乙醇，使用云杉作为原料生产乙醇的效益显著高于使用柳树或玉米秸秆。而当五碳糖和六碳糖都被用于乙醇发酵时，使用云杉作为原料在经济性上只稍好于使用柳树或玉米秸秆。

3. 商业化纤维素乙醇生产的主要挑战

纤维素乙醇（第二代生物乙醇）技术的主要突破是在刚过去的十年中取得的。这些技术上的成功包括更有效、更低成本的纤维素酶的生产，高效的预处理工艺以及葡萄糖和木糖的同步发酵产乙醇。然而，为使第二代生物乙醇技术进入商业化应用，必须进一步降低乙醇生产的成本。大多数的预处理工艺增加了酶水解中的葡萄糖产量。这表示了在预处理中，生物质的网络结构被打开了，并且/或者半纤维素和木质素在不同程度上得到了去除。然而，木质纤维材料的低密度和原料预处理的高成本直接制约了原材料运输和预处理的经济性。在原料进入工艺流程前降低这些成本有利于这些可再生生物资源的使用。虽然预处理可以显著提高在酶水解过程中葡萄糖和可溶性糖的产量，水解过程成功的关键在于纤维素酶。工业上生产的纤维

素酶通常来自于真菌和细菌。这些酶一般价格很高，这使得纤维素燃料乙醇的生产在成本上缺乏竞争力。因此，开发成本低廉的纤维素酶生产体系对于降低纤维素乙醇的生产成本至关重要。在纤维素乙醇生产商业化过程中的另一个挑战来自于如何更高效地利用木质纤维素材料。在糖基或淀粉基乙醇生产技术中，几乎所有的糖或淀粉都可以转化成乙醇。然而，木质纤维素的乙醇转化率要低得多。根据不同的工艺流程，其转化率一般在30-60％。在三种主要的木质纤维素成分中，纤维素的转化率最高，在85-90％；半纤维素在30-85％，木质素为0％。半纤维素的主要水解产物为己糖和戊糖。前者可以被酵母和细菌高效地发酵为乙醇，而后者的转化则非常困难。为了使得纤维素乙醇的生产在经济上变得可行，有必要充分利用占生物质总量约三分之一的半纤维素。也就是说，有必要开发具有高成本效益的技术来同步发酵己糖和戊糖。虽然木质素转化为乙醇十分困难，但是木质素可以在乙醇的蒸馏提纯过程中被作为一种燃料来提供热量。为克服纤维素乙醇生产过程中的障碍，更多的研究需要被投入到原料生产技术，预处理技术，纤维素酶生产技术，及新的发酵技术的开发。为第二代生物乙醇的生产而开发的具有高成本效益的技术需要集中在以下几个领域：

（1）原料开发：类似于玉米秸秆，柳枝稷，和杨树这类的木质纤维素材料可以通过基因技术降低其木质素含量，同时提高其纤维素含量。降低木质纤维素材料中的木质素可以降低预处理的强度，甚至排除预处理的必要性。一些通过基因技术降低白杨树的木质素含量的研究已经取得了成功。然而，需要更多的研究投入来使得在野外环境下稳定生产低木质素的生物质成为可能（Chiang，源自私人通讯）。

（2）预处理技术：目前的生物质预处理技术通常使用高温或高压，这样造成了处理工艺的高成本。低温低压预处理是一项很有前景的木质纤维素材料预处理技术，亟待进一步研究和开发。

（3）酶成本的降低：尽管纤维素酶的成本在近十年内已经显著下降，但同淀粉酶（用以转化淀粉产乙醇的酶）相比仍然过高。为了提高酶的生产效率，需要开发能够高效生产纤维素酶的微生物。并且，技术上的创新将显著降低纤维素酶的生产成本。

（4）同步发酵葡萄糖和木糖：葡萄糖是纤维素水解的主要产物，而木糖则是半纤维素水解的主要产物。发酵葡萄糖产乙醇是一项比较成熟的技术，而转化木糖产乙醇的过程相当复杂。经过基因技术处理的微生物（酵母和细菌）能同时转化葡萄糖和木糖产乙醇。虽然在这个领域的研发已经开始，但是需要投入更多研究以提高转化率。

四、结语

综上所述，与第一代生物乙醇(蔗糖或淀粉乙醇)相比，第二代生物乙醇(纤维素乙醇)在原料来源方面具有明显的优势，对大量提高燃料乙醇的生产有着巨大的潜力。但是，目前第二代生物乙醇的制备过程成本相对较高，还需要进一步研究改进和完善其工艺以降低成本、促进第二代生物乙醇的产业化。

索引：

[1] A.J. Clarke, Biodegradation of cellulose, Technomic Publishing Co. Inc., Lancaster, Pensylvania, PA. (1997) pp 1-272.

[2] L.O. Ingram, H.C. Aldrich, A.C.C. Borges, T.B. Causey, A. Martinez, F. Morales, A. Saleh, S.A. Underwood, L.P. Yomano, S.W. York, J. Zaldivar, S. Zhou, Enteric bacterial

catalysts for fuel ethanol production. *Biotechnolo. Prog.* 15 (1999) 855–866.

[3] K. R. Sharrock, Cellulase assay methods: a review. *J. Biochem. Biophysical Methods*, 17 (1988) 81–106.

[4] S.N. Freer, R.W. Detroy, Direct fermentation of cellodextrins to ethanol by *Candida wickerhamii* and *Candida lusitaniae*. *Biotechnol. Lett.* 4 (1982) 453–458.

[5] L.O. Ingram, T. Conway, D.P., Clark, G.W. Sewell, J.F. Preston, Genetic engineering of ethanol production in Escherichia coli. *Appl. Environ. Microbiol.* 53 (1987) 2420–2425.

[6] D.S. Beall, L.O. Ingram, A. Ben–Bassat, J.B. Doran, D.E. Fowler, R.G. Hall, B.E. Wood, Conversion of hydrolysates of corn cobs and hulls into ethanol by recombinant Escherichia coli B containing integrated genes for ethanol production. *Biotechnol. Lett.* 14 (1992) 857–862.

[7] M.J. Playne, Increased digestibility of bagasse by pretreatment with alkalis and steam explosion. *Biotechnol. Bioeng.*, 26 (1984) 426–433.

[8] S. Goldstein, H. Pereira, J.L. Pittman, B.A. Strause, F.P. Scaringelli, The hydrolysis of cellulose with superconcentrated hydrochloric acid. *Biotechnol. Bioeng. Symp*, (1983) 13:17–26.

[9] W.R. Grous, A.O. Converse, H.E. Grethlein, Effect of steam explosion pretreatment on pore size and enzymatic hydrolysis of poplar. *Enzyme Microb. Technol.*, 8 (1986) 274–280.

[10] J.D. Wright, Ethanol from biomass by enzymatic hydrolysis. *Chem. Engng Prog.* 8 (1998) 62–74.

[11] K. Boominathan, C.A. Reddy, Fungal degradation of lignin: Biotechnological applications. In: Handbook of Applied Mycology, Volume 4, Arora, D.K., Elander, R.P., Mukerji, K.G. (eds.). Marcel Dekker, Inc. New York. (1992) Chapter 25, p. 763.

[12] K. Messner, E. Srebotnik, Biopulping: An overview of developments in an environmentally safe paper–making technology. *FEMS Microbiol. Rev.* 13 (1994) 351–364.

[13] F.C. Michel Jr, S.B. Dass, E.A. Grulke, C.A. Reddy, Role of manganese peroxidases and lignin peroxidases of *Phanerochaete chrysosporium* in the decolorization of kraft bleach plant effluent. *Appl. Environ. Microbiol.* 57 (1991) 2368–2375.

[14] K.E. Eriksson, E.W. Goodell, Pleiotropic mutants of the wood rotting fungus Polyporus adustus lacking cellulase, mannanase and xylanase. *Canadian Journal of Microbiology.* 20 (1994) 371–378.

[15] E. Moyson, H. Verachtert, Growth of higher fungi on wheat straw and their impact on the digestibility of the substrate. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 36 (1991) 421–424.

[16] D.J. Gregg, J.N. Saddler, Factors affecting cellulose hydrolysis and the potential of enzyme recycle to enhance

the efficiency of an integrated wood to ethanol process. *Biotechnol. Bioeng.*, 51 (19960 375–383.

[17] G. Excoffier, B. Toussaint, M.R. Vignon, Saccharification of steam-exploded poplar wood. *Biotechnol. Bioeng.* 38 (1991) 1308 - 1317.

[18] G. Beldman, F.M. Rombouts, A.G.J. Voragen, W. Pilnik, Application of cellulase and pectinase from fungal origin for the liquefaction and saccharification of biomass. *Enzyme Microb. Technol.* 6 (1984) 503 - 507.

[19] J.O. Baker, W.S. Adney, R.A. Nieves, A new thermostable endoglucanase, Acidothermus cellulolyticus E1: synergism with Trichoderma reesei CBH1 and comparison to Thermomonospora fusca E5. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 45/46 (1994) 245 - 256.

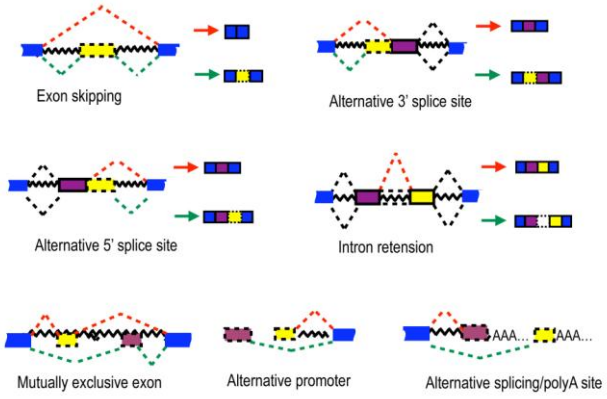
[20] P. Sassner, M. Galbe, G. Zacchi, Techno-economic evaluation of bioethanol production from three different lignocellulosic materials. *Biomass and Bioenergy,* 32 (2008) 422 - 430.

作者简介：成家杨，美国北卡罗莱纳州立大学生物与农业工程系教授。毕业于江西工学院(现南昌大学)化学工程系并获化学工程学士，后获马其顿共和国(前南斯拉夫) 西提尔-麦托蒂大学 食品工程系生物工程硕士和美国辛辛那提大学土木和环境工程系环境工程博士。在多种国际知名学术刊物上发表论文 40 余篇；在国际环境保护、生物能源及生物工程学术会议上发表论文 60 余篇；应邀在美国及赴中国(包括台湾)、欧洲和南美洲的国际学术会议、大学及研究机构作专题报告 30 余次。多次应邀参加美国国家科学基金会、联邦能源部、农业部和环保署的专家组评审研究课题。2005-2006 年作为美国国务院 Fulbright 高级访问学者赴保加利亚索非亚国立建筑、土木与测量大学进行讲学和研究。曾任《环境工程学刊》编辑，现任《生物学杂志》编辑。曾任旅美科技协会北卡分会董事会主席，现为旅美科技协会北卡分会董事会成员。

破译基因剪接密码

王泽峰
北卡大学教堂山分校药理系

绝大多数真核生物的基因是由外显子(exon)和内含子(intron)组成的。在基因模版转录成前体 RNA 后，通过一个剪接过程，内含子被切除而外显子被连成编码蛋白的成熟的信使 RNA。 在人类基因组中，大约 90%的基因经历了**选择性剪接**(alternative splicing)(1)，也就是不同的外显子在剪接过程里被选择性地拼接成不同的信使 RNA 亚型。这些不同的信使 RNA 通常可以编码功能各异的蛋白亚型，因此选择性剪接成为基因表达过程中的一个重要调控步骤。图 1 显示了各种常见的选择性剪接类型。基因剪接过程在不同的组织和不同的发育过程中被严格地控制着，而许多 DNA 突变可以影响基因剪接而造成疾病(2)。目前的分析表明 15-50%的人类遗传性疾病是由影响基因剪接的突变造成的(3,4)。此外，在一些高发病（如癌症和糖尿病）中，对选择性剪接的错误调控可产生疾病特异的亚型，这些“病态”亚型就成为发病的诱因。因此，关于剪接调控的研究对了解基因表达具有重要作用。近年来，调控基因剪接成为一种疾病治疗的新思路。

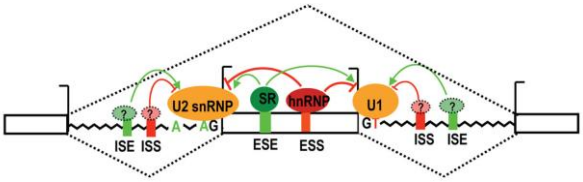


剪接密码

RNA 剪接过程包含多步的磷酸二酯键转移反应，这些反应是由叫剪接体的 RNA 和蛋白复合体来催化的。剪接的特异性主要是由外显子和内含子边界的剪接位点(splice site)决定的：位于内含子首端的是 5′-剪接位点(又叫供体位点 splicing donor site)，位于内含子尾端的是 3′-剪接位点(又叫受体位点 splicing acceptor site)，这些剪接位点和分支点(branching site)在剪接过程中被剪接体直接识别，而且是所有内含子共有的，所以也有人称其为基因剪接核心序列(core splicing signals)。

如果只用剪接核心序列含有的信息来预测剪接的结果，只有不到 50%的准确性(5)。说明存在其他信息来帮助定义剪接特异性。事实上，选择性剪接通常是通过 mRNA 前体中的顺式序列(*cis*-acting splicing regulatory elements)来调控的。这些顺式调控序列是一段在外显子或内含子中的 RNA 短序列(多数是 4-7nt)，它们既可以激活又可以抑制剪接反应。因此，根据它们的位置和功能，顺式调控序列又可以被划分为外显剪接增强子(ESE, exonic splicing enhancer)或外显剪接抑制子(ESS, exonic splicing silencer)，以及内含剪接增强子 (ISE, intronic splicing enhancer)或内含剪接抑制子 (ISS, intronic splicing silencer). 这些顺式调控序列可以特异性的结合蛋白剪接因子(splicing factor)来调节剪接体的活力，从而达到调节选择性剪接的效果 (图 2)。常见的剪接因子包括 SR 蛋白家族和异质性核糖核蛋白家族(hnRNP)。多数剪接因子通常含有一个或多个 RNA 识别功能域来特异性地结合靶向 RNA 中的顺式调控序。在不同的细胞类型中，

各种剪接因子有不同的活力和表达量，所以会照成同样序列的前体 RNA 被剪接成不同亚型。因此，决定 RNA 前体剪接结果的信息是被基因本身编码的(6)。



要理解选择性剪接是怎样被调控的，我们通常要找出在 RNA 前体中的各种顺式调控序列，并且总结出一系列规则来描述这些顺式调控序列怎样影响剪接位点的使用。这一系列规则被称为剪接密码。剪接密码和遗传密码类似，是由基因本身编码的。而剪接体和剪接因子识别这些密码的过程就是一个解读剪接密码的过程。不同的细胞可以有不同的解读方式，造成同一基因的不同的剪接亚型。

破译剪接密码

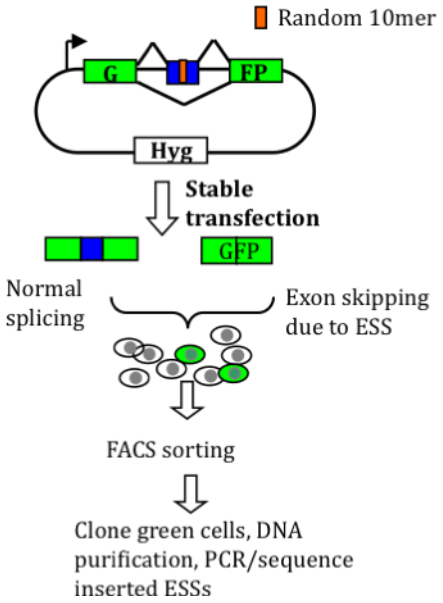
剪接领域的一个长期目标就是破译剪接密码。换句话说，就是收集整理控制剪接的基因编码信息，从而由此总结出剪接规则 (7)。进十几年来，通过分析造成剪接表型的基因突变，人们对 ESE 和 ESS 有了许多的了解。尤其是 ESE, 因为一些基因的外显子突变并不影响蛋白编码，却还是影响到了基因功能。这些突变多数是发生在 ESE 上，因为对 ESE 的破坏可以导致外显子在剪接中缺失，照成基因功能的丧失。这类基于基因突变来鉴定剪接调控序列的局限性在于，它是根据特例而不是系统性的收集信息，因此会漏掉很多调控序列。另外，因为对基因突变的分析主要是集中在外显子，所以对外显子调控序列的了解要多于对内含子调控序列的了解。然而内含子在基因中占多于 90％的成分，所以对内含子剪接调控序列的研究至少是同样重要的。

近年来通过生物信息学预测和大规模筛选随机序列的方法，很多基因的剪接调控序列被鉴定出来。生物信息学预测主要是基于对已知的调控序列在 RNA 前体中的分布情况和进化保守性的了解作出一些假设，再用这些假设来搜索分析基因组，从而找到一些和已知的调控序列类似的序列(8-11)。对于预测得到的新序列，通常要选取具有代表性的一些来进行实验确认。这些方法的成功率取决于对已知基因调控序列的了解程度，所以在预测 ESE 上有很好的准确性。

与计算机预测不同，筛选随机序列是一种实验方法来产生一个随机序列库，然后用这个随机序列库来调节报告基因的选择性剪接(例如用绿荧光蛋白的剪接来产生荧光亚型和非荧光亚型)。随机库里大部分的序列是无法影响剪接的，只有小部分序列可以影响剪接，将非荧光亚型变为荧光亚型。这些产生荧光亚型的序列就是具有功能的剪接调控序列。这种方法可以用来收集所有种类的剪接调控序列(包括 ESE, ESS,ISS,ISE). 图 3 演示了如何设计 ESS 的筛选，其它的调控序列也可以用类似的方法得到 (12)。这是一种功能性的筛选，而另一种类似的筛选方法是直接选取已知剪接因子的结合序列，得到的序列只对一种剪接因子特异性结合。近年有一类新方法叫 CLIP(cross-link IP) 来鉴定在细胞内 RNA 结合蛋白的识别位点，如果把这个方法用于剪接因子，也可以得到相应的剪接调控序列(13)。

在得到剪接调控序列后，下一步要做的就是鉴定出哪些剪接因子可以特异地识别这些序列。通常这可以用 RNA 来做分子诱饵，通过亲和纯化的方法来得到剪接因子。对于剪接调控序列和相应的剪接因子的鉴定，可以产生一个剪接调控“元件”的集合。人们于是可以对这个集合里各个“元件”间的相互作用进行研究，从而归纳总结出一些特定的规律。这些规律可以用来指导编写一些计算模拟程序

(12,14)，从而可以用来预测剪接表型。这是当前学术界流行的解析剪接密码的路程图。



影响剪接密码的其他因素

除了剪接调控序列和剪接因子，其他因素，例如RNA的空间结构，也影响着剪接结果。 因为单链RNA前体可以形成不同的二级结构，所以一些剪接位点或剪接调控序列会被某些结构所屏蔽，结果造成不同的二级结构间的转换来直接控制剪接结果。不过这种情况并不是很常见，因为RNA前体在细胞内通常有许多结合蛋白，所以并不是采取一种稳定结构。更多情况下，RNA的结构只是限制了剪接调控序列被剪接因子识别的效率，造成在某些基因里剪接因子不会识别这些序列，这样使得剪接调控序列的功能被它们所在的二级结构环境所限制。

另一个影响剪接密码的因素是基因的转录速度。因为决大多数的剪接反应是和转录同时进行的，所以不同的转录速度可以影响选择性剪接的动态调控(15-17)。通常在快速转录的情况下，一些弱的剪接位点就有更可能被忽略掉。与此相关，一些调节基因转录的因素，例如染色体上组蛋白甲基化程度，也会影响到选择性剪接结果(18)。这些因素增加了剪接密码的复杂度，而对次方面的研究正在开始成为热点。

改写剪接密码

另一个新的研究热点是对剪接密码的人工改造。对剪接密码的深入了解可以帮助人们设计新方法来特异性地改造基因剪接结果，从而控制不同剪接亚型的比例。因为剪接调控的混乱和缺陷和人类疾病紧密相关，对基因剪接的人工改造可以帮助研发新的分子疗法。通常对剪接密码的改造有两种思路，比较传统的思路是用反义寡核苷酸来屏蔽剪接位点，从而抑制剪接反应 (19)。这种方法后来被加以改进，用反义寡核苷酸可以和剪接调控序列融合成新的寡核苷酸，这样的融合寡核苷酸既可以抑制或促进剪接反应 (20)。另外，用反义寡核苷酸来屏蔽ISS或ESS也会造成对剪接反应的促进(21)。这些基于寡核苷酸的方法的优点是特异性比较好容易设计。然而，它的主要缺点是寡核苷酸的合成比较昂贵，而且在体内的药物输送不易控制。

另一种新方法是人工设计全新剪接因子来控制基因的选择性剪接 (22)。此方法是我们在国际上的首创。它采用模块式设计(modular design)，把不同的剪接调控功能域与RNA识别模块组装成全新剪接因子。通过改造Pumilio基因中与RNA结合的功能域 (PUF domain)，我们可以设计RNA识别模块来结合由8个碱基构成的任意序列。当把这种特异的RNA识别模块与天然的剪接因子的功能域融合在一起，就会得到一个人工剪接因子来识别任何的8-nt靶向序列。这种人工设计的剪接因子(engineered splicing factor, ESF)可以抑制或促进剪接反应，也可以结合到RNA前体的不同区域，所以调控几乎任何基因的选择性剪接。这种方法的优点是可以用基因疗法的载体来进行体内输

送，而且对剪接进行长效调控的。然而，它的设计比反义寡核苷酸的设计更为复杂。

总结：

随着人类基因组测序工作的完成，人们发现人类基因数目远小于从前的估计。造成这种估计的误差的主要原因是人的基因进行广泛的选择性剪接。近年来的高通量测序和其他一些基因组范围的实验手段使得对剪接调控的研究进入了一个新的阶段。这些新方法可以用来对剪接密码进行大规模验证，所以对剪接密码的研究和改造成为近期的一个研究热点。

作者简介：王泽峰，1994年本科毕业于清华大学生物系和自动化系，并在中科院生物物理所获得硕士学位。到美国的约翰霍普金斯医学院生化系取得博士学位后，在麻省理工学院的Chris Burge实验室做博士后研究。2007至今在北卡大学教堂山分校药理系做助理教授。目前的主要研究方向是RNA剪接，基因调控和生物工程。研究成果被发表在许多一流的学术杂志并获得奖励。是斯隆研究奖，贝克曼青年学者奖，Sidney Kimmel癌症研究学者奖的获得者，并且是2007年RNA学会Scaringe青年学者奖的获得者。

参考文献：

1. Wang, E. T., Sandberg, R., Luo, S., Khrebtukova, I., Zhang, L., Mayr, C., Kingsmore, S. F., Schroth, G. P., and Burge, C. B. (2008) *Nature* **456**, 470–476

2. Cooper, T. A., Wan, L., and Dreyfuss, G. (2009) *Cell* **136**, 777–793

3. Wang, G. S., and Cooper, T. A. (2007) *Nat Rev Genet* **8**, 749–761

4. Ward, A. J., and Cooper, T. A. (2010) *J Pathol* **220**, 152–163

5. Lim, L. P., and Burge, C. B. (2001) *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**, 11193–11198

6. Matlin, A. J., Clark, F., and Smith, C. W. (2005) *Nat Rev Mol Cell Biol* **6**, 386–398

7. Wang, Z., and Burge, C. B. (2008) *RNA* **14**, 802–813

8. Fairbrother, W. G., Yeh, R. F., Sharp, P. A., and Burge, C. B. (2002) *Science* **297**, 1007–1013

9. Zhang, X. H., and Chasin, L. A. (2004) *Genes Dev* **18**, 1241–1250

10. Goren, A., Ram, O., Amit, M., Keren, H., Lev-Maor, G., Vig, I., Pupko, T., and Ast, G. (2006) *Mol Cell* **22**, 769–781

11. Yeo, G. W., Nostrand, E. L., and Liang, T. Y. (2007) *PLoS Genet* **3**, e85

12. Wang, Z., Rolish, M. E., Yeo, G., Tung, V., Mawson, M., and Burge, C. B. (2004) *Cell* **119**, 831–845

13. Chi, S. W., Zang, J. B., Mele, A., and Darnell, R. B. (2009) *Nature* **460**, 479–486

14. Barash, Y., Calarco, J. A., Gao, W., Pan, Q., Wang, X., Shai, O., Blencowe, B. J., and Frey, B. J. (2010) *Nature* **465**, 53–59

15. Kornblihtt, A. R. (2007) *Adv Exp Med Biol* **623**, 175–189

16. Kornblihtt, A. R. (2006) *Nat Struct Mol Biol* **13**, 5–7

17. Kornblihtt, A. R. (2005) *Curr Opin Cell Biol* **17**, 262–268

18. Luco, R. F., Allo, M., Schor, I. E., Kornblihtt, A. R., and Misteli, T. (2011) *Cell* **144**, 16–26

19. Sazani, P., and Kole, R. (2003) *J Clin Invest* **112**, 481–486

20. Cartegni, L., and Krainer, A. R. (2003) *Nat Struct Biol* **10**, 120–125

21. Hua, Y., Vickers, T. A., Baker, B. F., Bennett, C. F., and Krainer, A. R. (2007) *PLoS Biol* **5**, e73

22. Wang, Y., Cheong, C. G., Hall, T. M., and Wang, Z. (2009) *Nat Methods* **6**, 825–830

金融风险的定量分析方法

庞涛
北卡州立大学数学系

由三年前美国次贷危机引发的世界性的金融危机的范围之广和破坏程度之大为近几十年来所仅见，其影响至今仍未完全消除。华尔街五大投行无一幸免，其中三家（莱曼兄弟、贝尔斯通、美林）破产或被收购，而另外两家（高盛、摩根斯坦利）也受到冲击，不得不改制为商业银行，靠吸收公众储蓄来筹集资金。不仅仅是美国的金融市场和经济受到破坏，金融危机象传染病一样，迅速蔓延至欧洲、亚洲、拉美、非洲等世界各地，对世界各国的经济和金融市场造成了极大的冲击。本文将以股票市场为例，简单介绍一下金融风险的定量分析。

一、百年一遇还是十年一遇？

这次的金融危机重新引起了人们对金融风险的关注。人们常说，这次的金融风险是百年一遇。但是，类似的风险在近百年的历史上也发生过几次，百年一遇的说法是否不准确？

以股票市场的道琼斯指数为例。假设在过去的一百年里，只有一个交易日道琼斯指数的跌幅超过10%，那么简单说来，道琼斯指数单日跌幅超过10%就是一件百年一遇的事件。从概率的角度来分析，假设平均每年有252个交易日，那么一百年就是25200个交易日。一百年里只发生一次的概率是1/25200，大约两万五千分之一。同理，千年一遇的事件发生的概率大约是二十五万分之一。

反过来讲，在金融交易市场中，如果一个事件出现的概率是大约两万五千分之一，我们可以认为这个事件是百年一遇的。因为股票市场的历史也不过两百年左右，所以一般说千年难遇的事件，都是指其发生的概率小于二十五万分之一。

二、股票收益率的概率分布。

那么，这个概率是怎么算出来的呢？一般来说，首先要假设股票的上下波动幅度是服从某种分布的，比如说，正态分布、对数正态分布、t-分布等参数分布（或非参数分布）。第二步是用历史数据来估计相关的参数。可以用最大似然估计，点估计等统计方法。最后，利用已得到的参数的相应的分布函数，相关的风险概率可以计算出来。

正态分布的应用非常早，也非常广泛。用于描述许多自然现象，例如某个国家或地区的居民的身高、体重等分布，是非常准确的。但是，研究表明，股票市场的上下波动幅度并不符合正态分布。其主要问题表现在，即使所使用的正态分布模型和历史数据的均值和方差完全一致，模型所给出的尾分布概率（描述大幅度波动所出现的概率）常常小于历史数据所给出的概率。换言之，正态分布模型对一些所谓小概率事件（如短时间内发生大幅度波动）发生的概率不能给于足够的估计。因而，使用正态分布会低估风险。

为了对风险进行充分精确的估计，一些所谓的‘重尾分布’（Heavy tailed distribution），例如，对数正态分布、伽玛分布、t-分布、稳定分布（Stable Distribution)等分布，常被用来替代正态

分布来描述股票收益的分布。然而，上面所提到的重尾分布，有的没有可加性，有的没有显式的概率密度函数。所以，相对于正态分布，它们所对应的计算量比较大，从而限制了它们的推广和应用。

三、风险估值——风险的定量分析方法。

在确立的股票收益率的概率分布之后，其相应分布的概率特征量，例如，方差等，可以用来描述股票投资的风险。利用方差及β系数来衡量风险太过于抽象，不直观，而且反映的只是市场（或资产）的波动幅度。 VAR(Value at Risk：风险价值)方法已成为目前金融界测量市场风险的主流方法。

VAR(Value at Risk)按字面解释就是“风险价值”，其含义是指，在一定概率水平（置信度）下，某一金融资产或证券组合价值在未来特定时期内的最大可能损失。概率水平通常取非常接近于 1 的数值，例如，0.975, 0.99, 0.995,等等。

以概率水平 0.99 为例。如果说某个特定资产组合在未来十天内在概率水平 0.99 下的风险估值为 25 万美元，那么，我们可以说，在未来十天内，这个资产组合有百分之九十九的概率损失不会超过 25 万美元。所以，如果需要对这个资产组合预留风险资本，我们可以考虑预留 25 万美元。那么，只有百分之一的可能使得预留的风险资本不足以用来弥补这个资产组合的损失。

从概率的角度来讲，如果我们事先得到了这个资产组合在未来十天内收益率的分布，那么，概率水平 0.99 下的风险估值是收益率分布的百分之一分位数。

由上述的例子可以看出，要确定一个金融机构或资产组合的 VAR 值或建立 VAR 的模型，必须首先确定以下三个系数：一是持有期间的长短；二是置信区间的大小；三是观察期间。

第一个系数是持有期，即确定计算在哪一段时间内的持有资产的最大损失值，也就是明确风险管理者关心资产在一天内一周内还是一个月内的风险价值。持有期的选择应依据所持有资产的特点来确定比如对于一些流动性很强的交易头寸往往需以每日为周期计算风险收益和 VaR 值，如 G30 小组在 1993 年的衍生产品的实践和规则中就建议对场外 OTC 衍生工具以每日为周期计算其 VaR，而对一些期限较长的头寸如养老基金和其他投资基金则可以以每月为周期。从银行总体的风险管理看持有期长短的选择取决于资产组合调整的频度及进行相应头寸清算的可能速率。巴塞尔委员会在这方面采取了比较保守和稳健的姿态，要求银行以两周即 10 个营业日为持有期限。

第二个系数是置信水平。一般来说对置信区间的选择在一定程度上反映了金融机构对风险的不同偏好。选择较大的置信水平意味着其对风险比较厌恶，希望能得到把握性较大的预测结果，希望模型对于极端事件的预测准确性较高。根据各自的风险偏好不同，选择的置信区间也各不相同。比如 J.P. Morgan 与美洲银行选择 95％，花旗银行选择 95.4％，大通曼哈顿选择 97.5％，Bankers Trust 选择 99％。作为金融监管部门的巴塞尔委员会则要求采用 99％的置信区间，这与其稳健的风格是一致的。

第三个系数是观察期间(Observation Period)。观察期间是对给定持有期限的回报的波动性和关联性考察的整体时间长

度，是整个数据选取的时间范围，有时又称数据窗口(Data Window)。例如选择对某资产组合在未来6个月，或是1年的观察期间内，考察其每周回报率的波动性(风险)。这种选择要在历史数据的可能性和市场发生结构性变化的危险之间进行权衡。为克服商业循环等周期性变化的影响，历史数据越长越好，但是时间越长，收购兼并等市场结构性变化的可能性越大，历史数据因而越难以反映现实和未来的情况。巴塞尔银行监管委员会目前要求的观察期间为1年。

综上所述，巴塞尔银行监管委员会目前要求银行以两周即10个营业日为持有期限，采用99%的置信区间和一年的观察区间来计算银行资产的风险估值。为了防止银行内部使用的概率模型有偏差，巴塞尔银行监管委员会要求银行持有三倍于所计算出来的风险估值的预留风险资本，用来防范可能出现的金融风险。

五、关于金融风险相互依赖性的研究。

俗话说，不要把鸡蛋放在同一个篮子里。其实，这是对投资分散化以降低风险的一种通俗说法。之所以把鸡蛋放在不同的篮子里可以降低风险，是因为万一有一个篮子翻了，其它篮子可能不会翻，从而达到降低风险的目的。可是，如果所有的篮子都是完全相关的，比如说所有的篮子都放在同一张桌子上，那么一个翻了另外的也都会翻，风险还是不能得到有效的降低。所以说，分散化能否降低风险，还依赖于所投资的资产之间是否相关性。进一步说，如果资产收益之间是正相关的，那么分散投资的优势就会降低；如果资产收益之间是相互独立，或是相关性很小，那分散投资可以有效降低投资组合的风险。

因为不同资产之间风险的相关性，一个资产组合和风险通常会低于组合中单个资产风险的简单叠加。所以，如果要精确地估计一个资产组合的风险值，就必须要精确刻画各个资产之间的相关性。

一个资产组合通常包含多个资产，其随机性需要通过多元随机变量来刻画。其中每个资产的分布服从一个边际分布函数。但是，相同的边际分布组合并不一定产生同样的多元分布函数。而多元分布函数和单个变量的边际分布函数的关系可通过Coupla函数来描述。换句话说，边际分布和Coupla函数可以决定一个多元分布函数。

Gaussian Coupla和正态边际分布可以产生正态多元分布。Gaussian Coupla非常容易处理，这也是Gaussian Coupla在CDS，CDO等信用风险衍生品的定价方面曾经得到大范围应用的一个原因。但是，由于Gaussian Coupla对小概率大影响事件的出现概率估计过低，导致相应的风险估制值被严重低估。更为严重的是，由于衍生品的杠杆放大效应，相应的损失也被成倍地放大。

AIG公司本来是一家非常优良的保险公司。正是由于应用了错误的概率模型，对相关风险严重低估，公司在CDS，CDO等信用风险衍生品保险业务上蒙受了巨大损失，几乎走向破产。最后，由美国联邦政府出面注资才免遭破产之灾。

六、结语。

千里之堤，溃于蚁穴。如何未雨愁谬，防患于未然，是每一个投资者和风险管理人员都应该认真考虑的问题。

应该说，由于对相关的金融风险的估计不足使得许多大公司的资金链断裂，从

而引发了金融市场的连锁反应，导致的最近的世界范围内的金融和经济危机。这说明，金融界所一直使用的一些金融风险模型有一定的缺陷，导致对相关风险的估计不足。所以，重新检验常用的风险模型，并对其做进一步的改进，或者开发新的金融风险模型，是当前的一个重要课题。

另一方面，金融从业者在使用定量化的数学模型时，也要时刻牢记所有的模型都有其局限性。即使所使用的数学模型是相当精确的，随着时间的发展，相关的金融市场环境和影响因素都会发生变化，所以模型的参数也要做相应的调整。如果使用一个一成不变的模型，将很容易导致对市场风险的误判，带来超出预期的损失。

数学模型只是一种工具。数学本身并没有错误。但是，即使是再正确的数学模型，用在了错误的现实环境下，也会得出错误的结果。金融市场是对所有投资者、消费者、制造商、零售商等金融活动参与者心理、行为等的综合反映。随着时代的发展和环境的变化，人们的行为模式和消费、投资模式都会发生变化。所以，既要相信模型，又不能完全依赖于模型。

作者简介：庞涛，美国北卡州立大学数学系副教授、中国旅美科技协会北卡分会会长、全球风险管理协会（GARP）北卡分会会长、注册金融风险管理师（FRM）。曾担任美国布朗大学中国学生学者联谊会主席、美国北卡华人联谊会会长、美国北卡华人联谊会董事长等职。1990~1997年在中国科技大学学习并取得学士（1994）及硕士学位（1997），其间曾在中国科学院数学所学习访问（1995~1997）。1997年8月赴美国布朗大学学习并于2002年5月获得应用数学博士学位。2002年7月起任北卡州立大学数学系助理教授，2008年8月晋升为副教授（终身职位）。

参考文献：

[1] *Foundations of Banking Risk*, R. APostolik, C. Donahue and P. Went, John Wiley & Sons Inc., 2009.

[2] *Financial Risk Manager Handbook*, P. Jorion, 5th edition, John Wiley & Sons, Inc., 2009.

[3] *Copula Method in Finance*, U. Cherubini, E. Luciano and W. Vecchiato, John Wiley & Sons, Ltd., 2004.

[4] Copula Modeling: An Introduction for Practitioners, P.K. Trivedi and D. M. Zimmer, *Foundations and Trends in Econometrics*, Vol. 1, No. 1 (2005), 1-111.

[5] *Options, Futures and Other Derivatives*, J. C. Hull, 4th edition, Prentice Hall, 2002.

[6] *Collateralized Mortgage Obligations*, D. R. Amerman, McGraw-Hill, 1996.

[7] *Value at Risk: The New Benchmark for Managing Financial Risk*, P. Jorion, 3rd Edition, McGraw-Hill, 2006.

[8] VAR方法，百度百科。

欧美医药数据管理概念及存档软件的设计功能

中国旅美科技协会 洛杉矶分会会长　　于浩

无控制、无组织的数据已经不再是信息社会的资源，反而变成了社会的敌人。《大趋势》作者 John Naisbitt

现代科技的发展，使得数据产生和收集变得简单方便。但是，大量数据的产生，成为数据管理、数据认证、还有数据存档的难题。传统的实验数据管理方法，已经无法适应现代医药研发的要求。事实上，高科技的数据管理技术已经开始应用于实际的研发生产。欧洲的医药审批，已经在 2010 年开始，接收电子数据。美国的食品药品管理局，也要求在 2012 年，全面进入电子数据时代。届时，提交电子数据相对于提交传统数据，在医药产品审批进程、审批时间、审批难易上会有明显的区别。

为了适应欧美医药产品审批的变化，多家公司已经研发出多元化的数据管理系统。不同于传统的数据管理系统，这些系统有着更普遍的适应性、更强的搜寻功能、更持久的数据保持时间、更稳定的数据保真能力、更自动便捷的操作方式、还有更大的系统升级空间。更普遍的适应性表现在系统可以对不同专业、不同类型、不同研发区间的数据进行管理，也就是其设计模板兼容性强。更强的搜寻功能表现在系统可以从大量数据中通过多种数据元迅速锁定相关数据。 更持久的数据保持时间（Retention Period）表现在系统可以长时间存储数据而不需要更新数据媒介，如更新磁带，更新 DVD 等。更稳定的数据保真能力表现在系统可以迅速存档数据、保存数据更改后的不同版本、拥有强制性更改日志（Audit Trail）记录功能、保证数据一旦存档将不可删除。 更自动便捷的操作方式表现在系统可以通过电子邮件方式，在系统出现问题时自动通知系统管理员。更大的系统升级空间表现在系统可以根据最新科技发展的方向，及时变更系统设计，适应由于科技发展而对数据管理产生的影响。

目前国内很多医药单位在信息管理和数据管理方面，还没有达到国际先进水平。在产品出口报批和产品接收欧美相关单位检查时，往往因为没有严格的数据管理系统，而无法提供让人信服的数据，进而影响产品报批出口。

在展开数据管理系统讨论之前，我们先要澄清两个非常容易混淆的数据管理概念，备份（Backup）和存档（Archive）。简单来说，备份不能保证所有数据不丢失，无法对专项数据迅速回装。存档则难于对大量数据在短时间内回装，但可以迅速回装专项数据，包括数据的不同版本。

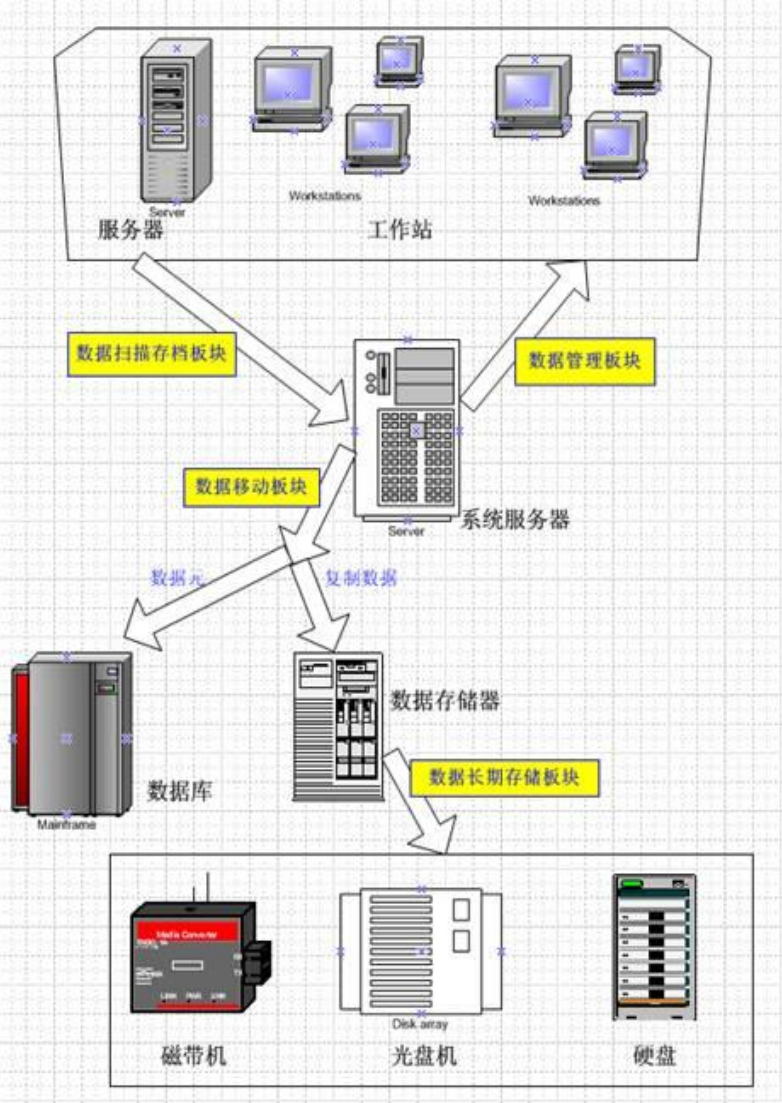
备份主要是对文件服务器（File Server）复制现有文件并以磁带形式保存。它的设计理念是在系统受损后，尽快恢复文件的使用性。但是，它对专项文件的查询分类功能差、对专项文件回装能力差、对文件保存能力差，难于对不同版本

的文件进行确认。目前大多数医药单位的备份是每周全面备份（Full Backup）一次，每天增长备份一次（Incremental Backup），备份磁带每6个月更新（refresh）或覆盖（Overwrite / recycle）使用。我们举例说明一下备份的优缺点。如果文件服务器在第一天有A和B这2个文件。那么经过当天的备份，备份磁带上有这2个文件的复制。如果第二天又加入了C文件，而在备份时间到达前文件服务器损坏，A和B这2个文件可以通过磁带被迅速回装，而损失的只有没来得及备份的C文件。如果A文件在第二天被更改，而备份磁带是覆盖使用的，那么在第一天数6个月以后，A文件的第一版本（也是备份在磁带上的版本）将因为被覆盖使用而无法回装。如果B文件在第二天被删除，而备份磁带是覆盖使用的，那么在第一天数6个月以后，B文件在磁带上的副本将因为被覆盖使用而无法回装。当然，更新磁带就不会出现以上问题。但是，更新磁带需要把磁带以前备份的所有文件上传到服务器，然后再下载到磁带。这个过程是为了弥补磁带作为文件媒介的不稳定性，而不得不进行的耗时耗力的过程。稳定磁带的更新周期可以长一些，但想一想，10年或20年积累的数据每一段时间就要做一个全面更新，也是很大的工作量。即使做到上述所有要求，如果FDA只要求检查A文件，这个查询和回装过程在备份系统中也将是冗长的。

存档主要是对实验仪器的工作站（Workstation）和文件服务器选择性复制相关文件。它的设计理念是为了接收监督部门对专项研究或者专项文件，特别是原始数据文件的调阅而服务的系统。虽然多数存档软件系统具备备份系统的功能，但是在大规模回装的速度上，还是无法和备份系统比拟的。由于存档系统所面对的数据量大的特点，它的搜寻功能也必须强大，第一次设定时也必须依照实验数据特点、工作站软件特点、数据保管特点而进行有效设定，才能在以后进行高效搜寻。我们举例说明一下存档的优缺点。当确定存档文件的路径后，存档系统多数选择主动扫描复制到模式（Scan and Pull），复制新产生的数据到存储媒介上，并根据事先设定的数据元（Metadata）把如文件名，文件路径，文件产生更新时间，文件所属项目，文件类型等信息存储到数据库里便于查询。当文件被更改时，由于文件产生更新时间的不同，该文件会作为不同版本而被再次存档。当文件被从工作站删除时，复制的文件并不会被删除。当监督机构要求调阅某单个文件或某专项文件时，可以依据事先设定的数据元，如文件名，项目名等在数据库里查询，并根据查询结果进行全面性或选择性回装。

总结来说，备份是针对文件系统或文件服务器损坏而恢复数据（Disaster Recovery）使用的系统。存档是针对科研生产原始数据被调阅而迅速查询回装的系统。

以下，我们就一个好的数据管理系统设计，逐项介绍主要的功能板块设计，包括数据扫描存档板块、数据转移板块、数据管理板块、数据长期存储功能板块。



（示意图 1：现代医药数据管理系统实体和功能板块示意图）

（Date Modified）时间、或者存档位（Archive Bit）。根据文件产生更新时间作为辨认文件是否已经被存档的过程相对较慢，因为存档系统必须根据存档路径中的每一个文件夹创建一个文件来记忆上次的扫描时间，也就是我们俗称的“水标线”文件（High Water Mark File）。在下一次扫描时，所有在这个扫描时间以后产生的文件才会被存档，这个扫描时间以前产生或更改的文件则被认为已经存档。根据存档位作为辨别文件是否已经被存档的过程相对较快，因为存档系统只需要检查目标文件的存档位属性。如果标记是“准备存档”（File Is Ready for Archiving），那么该文件就会被存档，同时存档系统会关闭这个属性（Turn Off the Archive Bit）。如果文件被更新，这个属性会被操作系统自动打开，而更新过的文件会在下次扫描过程中，再次被存档。

数据扫描存档板块（Archive Process）

这是任何一个存档系统必备的功能板块。基本要求是该功能板块可以根据设定的数据存储路径，对新产生文件进行扫描、辨认、标记、和存档。扫描过程是一个主动过程，术语中被称为“抓”（Pull）的行为。辨认是辨别目标文件是否是新文件或新更改的文件。由于微软视窗系统是目前普遍使用的工作站操作系统，这个辨认过程多根据视窗系统的本属性，文件产生（Date Created）、更新

在很多医药研发生产单位，只要是工作站产生的数据，都需要存档。这是医药监督部门为保证呈现所有相关数据、防止篡改数据和删除数据，特别是原始数据而制定的要求。这也是很多存档系统使用主动去存储路径抓取数据的原因。鉴于当前科技的限制，这个抓取的过程不可能是实时的，而多少会有一些延迟。这个延迟时

间往往要根据当地医药监督部门要求而定。

对于非原始文件，如分析文件、报告文件等，一些存档系统则选择性使用被动接受方式，也就是术语中被称为“推”（Push）的行为。当研究人员完成了对一个实验的分析，报告的分析部分和图表等可以不是在初稿完成后，就立即被存档。多数研究员是在文件报告多次修改审查后才需要存档。那么上面所描述的主动扫描过程就不适合这种情况了。存档系统选择被动接受方式存档报告文件的过程，完全由研究人员来决定文件何时被存档。也就是说，当研究人员完成报告后，研究人员主动将报告“推”进存档系统。

数据转移板块（Data Transferring Process）

这是存档系统把存档的文件复制到数据存储器（Data Storage）和把制定文件数据元存放到数据库的过程。在现代数据存档系统中，由于数据本身所占空间可能很大，数据元所占空间则非常小，所以他们是被分开存放的。数据元进入数据库方便查询，当根据数据元查到所需数据时，数据库通过指针（Pointer），指向数据存储器里的复制的数据。数据元在没有被输入的数据库之前，该项被存储的数据是无法查询和回装的。如果举例说明数据元和复制数据的关系，我们可以把数据元比喻成一个人的名字、生日、住址、和身份证号码，而把复制数据比喻成这个人的复制品。数据库就是一个登记簿，而数据存储器就是一个复制人旅馆。我们通过一个人的名字、生日、住址、和身份证号码在登记簿寻找我们想要找的人，然后根据登记簿上的旅馆房间号码（指针）再找到这个复制人。

数据管理板块（Data Management）

目前比较成熟的存档系统都有数据管理板块。其实，所谓数据管理过程，就是信息数据管理人员把数据删除做了个糖衣包装。一般来说，研究人员对原始数据的删除非常反感。但是大量无用的或者不常用的数据存储在工作站或文件服务器里会会降低工作站效率、提高存储费用、甚至增加数据被篡改的可能。权衡利弊，很多医药研究生产单位都要求在一定时间后，对已经存档过的敏感数据进行删除。这里删除的是指从原始存储地（Original Location），即工作站或文件服务器删除原始数据文件。存储在存档系统里的复制文件是不会被删除的。

目前在比较流行的存档系统中，数据管理板块和数据存档板块是相对独立的。数据管理板块根据已经存档文件在数据库里的文件原始路径，还有存档文件设定的被删除的时间，到文件原始储存地删除原文件。一般在删除原文件前，存档系统会自动检查要删除的文件和复制的文件是否一致，也就是我们常用的CRC检查。只有在两个文件通过CRC检验无误后，原文件才会被删除。这种设计保证了一个文件存档的基本概念，那就是，只有被存档过的文件才有可能被从原始存储地删除，而且只有被复制无误的存档文件才有可能被从原始存储地删除。

数据管理板块是现代数据存档系统的趋势，但它的使用则是选择性的。很多数据量不多而数据存储空间大且便宜的单位，往往选择设立数据管理时间（如删除5年不使用的旧数据）但并不开启数据管理功能。数据管理功能是可调的，也就是说如果预期5年后数据存储会超过负荷，结果发现实际要10年以后，那么可以暂不开启数据管理功能。反之，如果2年后

发现数据存储会很快超出负荷，也可以缩短已存档数据的数据管理时间到2年。同时，开启数据管理功能，开始删除原文件，提供存储新文件的空间。

数据长期存储功能板块（Long Term Data Storage）

复制文件也是需要存储的。如果10年20年以后积累了大量的老旧研发生产数据，又如何处理呢？回答这个问题，我们先要确定目前复制文件是如何存储的。

笼统来分，文件存储有3大类：1）是磁带；2）是光盘；3）是硬盘。从1）到3）价格是递增的，回装速度也是递增的。所以选择如何存储近期文件和老旧文件的关键问题是价格和回装速度的一个转换。当然，在每一类中，价格和回装速度也是有很大区别的。如何选择复制文件存储，是不同单位根据当地管理部门和自身能力来决定的。

一个好的数据存档系统，必须具要良好的可塑性，不仅可以连接不同的文件存储系统，而且也可以适应未来文件存储的趋势。一般来说，存档系统的短期文件存储首先因该是硬盘，这主要是新文件回装率会比较高。但是对于有些失败的实验项目，就可以一步到位，使用光盘作为存储媒介。对于一些正在进行的项目，特别是数据量极大的项目，也可以采取磁带作为存储媒介。好存档系统可塑性不仅表现在可以直接存储复制文件去不同媒介，也可以自由转移复制文件去不同媒介。比如新文件的复制文件会被最先存储在存档系统的硬盘中，5-10年以后，就可以作为老旧文件转移速度慢但价格便宜的硬盘上，20-30年老旧文件可以从速度慢但价格便宜的硬盘上转移到更新周期长的磁带上。

数据长期存储功能和复制文件转移接口是对存档系统设计人员的重要考研。它的设计不仅要根据目前数据存档的情况，选择经济多样的存储设计，而且要有前瞻性，要能对未来数据存储趋势有预见性的设计。

总结

目前国际上普遍应用的医药数据存档系统，大趋势是更具兼容性，更具可塑性。这些系统的设计往往是为了医药生产研究单位对数据做保存、保真的处理。特别是帮助医药生产研究单位能顺利简捷的对大量数据分类存档，降低篡改丢失数据的可能，便于监督单位对数据的查阅。

参考文献

1. Michael Swenson, James B. Golden III, Ph.D. Apple and Life Science Research: Enabling Technologies[J]. Life Science Insights Opinion, March 2005.
2. An Oracle White Paper, October 2006. Integrated Clinical Data with Oracle Life Sciences Applications, transcript located at http://www.oracle.com/us/industries/life-sciences/042899.pdf
3. IT in Pharmaceuticals, transcript located at http://newcreationit.com/pharmaceuticals/IT-in-pharmaceuticals#free
4. [Scientifi‘k’ Information Management] by Alberto Labarga, February 2009. Transcript located at

http://www.slideshare.net/alabarga/scientific-data-management
5. 孙亚林, 贺佳, 曹阳. 国内外临床数据管理系统发展现状. 第二军医大学学报, 2006, 27(7): 721~725. Sun YL, He J, Cao Y. Development of clinical data management system:current status home and abroad. Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(7): 721 - 725
6. 《Megatrends》by John Naisbitt. Publisher: Grand Central Publishing (August 16, 1988) ISBN-10: 0446356816 ISBN-13: 978-0446356817

作者简介：于浩，中国旅美科技协会总会 2010 副会长（负责美国中西区域分会活动），于 2003 年取得加州大学洛杉矶分校计算机数据管理硕士学位。毕业后，任职 500 强企 业之一，安健生物制药公司 （Amgen Inc.）。长期从事医药仪器认证，医药数据认证，医药研发及临床数据管理。对 GLP，GMP，以及 GCP 的仪器和数据认证、及管理有系统的认识和丰富的 经验。近年来，由于生物医药研发发展的需要和美国 FDA 的相关规定，药品的研发、临床、生产数据量成指数倍增长，造成了数据管理，数据认证，以及接受检查 的诸多不便。鉴于对数据管理经验，于浩多次被邀到跨国公司在亚洲的分部，亚洲地区的生物科技企业，特别是新兴中国的生物外包企业，讲解如何做好数据管理和 仪器认证的工作。除了参观医药领域的公司和研究单位以外，于浩先生也在许多大学和师生座谈，介绍中美文化差异给走出国门，面向世界的中国科研人员所带来的 机遇和挑战。先后在北大医学部，东北师范大学，吉林大学药学院，华中理工大学等大学做报告。于浩是美国南加州千橡市社区的义警队和紧急救护队成员。

微生物电解池制氢进展

楼泉 综述、马文丽、郑文岭 审校*

上海大学电子生物学研究中心 上海市上海市闸北区广延路123号，邮编：200444
*南方医科大学/上海大学教授、博士生导师，耶鲁大学细胞生物与发育学系访问学者，CAST-CT荣誉理事，
gendustry@gmail.com

摘要：氢气是一种理想的清洁能源，氢气不仅具有较高的热值，而且氢气燃烧后只生成水，不会对环境产生污染，因而有望在将来成为化石燃料的替代品。而在众多的制氢方法中生物制氢无疑是最有前途的方向之一，本文对微生物电解池制氢的最新进展进行综述。

关键词：生物制氢 微生物电解池（MEC）

目前全世界所需要的80%的能源都来自于化石燃料，但其储量有限，在不久的将来便会使用殆尽。与此同时，化石燃料的使用后生成大量会对环境产生污染的气体，大量化石能源的开采，又会造成地理结构的改变，引发地质灾害，因此寻找能够替代化石燃料的清洁能源成了各国政府关心的重要问题之一。

氢气是以一种理想的清洁能源，其燃烧后只产生水，不会对环境产生污染，同时它还具有较高的热值，有较好的可储存性。传统的制氢技术主要有天然气、煤、重油制氢和水电解制氢等，然而这些方法都需要消耗大量的能源或化石燃料，生产成本普遍较高，生产过程中不免产生污染物。而生物制氢技术是解决这些问题的有效方法。

生物制氢所用原料可以是有机废水，城市垃圾或者是生物质，来源丰富，价格低廉，还可以有效缓解生活垃圾对环境的污染问题。利用生物发酵的方法可以以不同类别的生物质为原料发酵产生氢气，但是其产率并不好，近年来由微生物燃料电池发展而来的微生物电解池，可以利用生物发酵后的终产物继续产氢，提高了每摩尔葡萄糖氢气的产率。下面就对微生物电解池制氢进行简要描述。

1 微生物电解池制氢原理

微生物电解池(microbial electrolysis cell, MEC)最早是由Liu等[1]发现的，它使用的是自然界筛选到的微生物和醋酸，醋酸由葡萄糖或者纤维素发酵产生。微生物电解池的工作原理如图1所示，是通过阳极微生物的作用,将溶液中有机物降解,同时产生氢离子和电子, 产生的电子通过位于细胞外膜的电子载体传递到阳极,再经过外电路到达负极,氢离子通过质子交换膜或直接通过电解质到达负极,在负极上还原为氢气。由于这个反应总体来讲是吸热反应，因此需要额外的电能，生物电解池的效能相对于输入的电力达到了400%以上[2]。

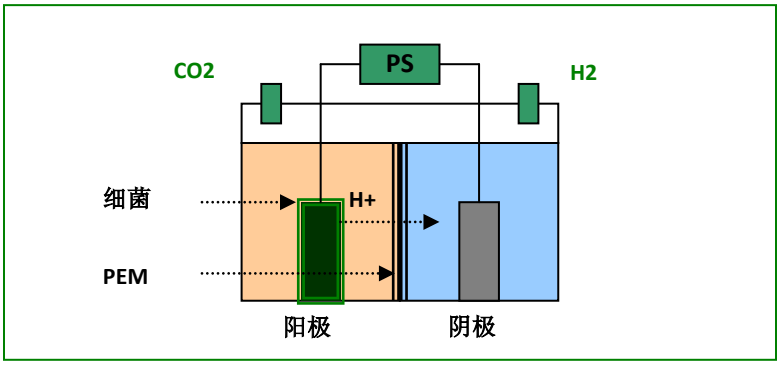


图 1 微生物电解池工作原理

该方法还有如下特点：①原料来源广泛,理论上一切可以被微生物利用的废弃物都能用以产氢。②清洁高效,废弃物经微生物作用后产物不会产生二次污染物,避免了二次污染的发生，具有很高的产氢效率和能量利用率,将为生物质能源利用提供一条新途径。③反应器设计简单,操作条件温和,一般是在常温、常压、接近中性的环境中工作。影响MEC性能的主要因素有微生物、负极催化剂、阳极、反应器及操作参数优化等[3]。

2 利用 MEC 以不同来源的原料制氢

微生物电解池技术可以利用来源广泛的垃圾生物质甚至高浓度有机废水为原料，在实现废物处理的同时高效产氢，具有绿色、节能、环保的特点。以下叙述了利用几种不同来源的原料制氢的例子。

2.1 以甘油为原料电解制氢

甘油是一种被广泛应用于制药行业的商业化学品，在美国，由于甘油是生物柴油生产过程中的副产物之一，每生产10L生物柴油就会伴随着1L甘油的产生，由此产生了甘油的生产过剩，造成了资源的浪费。通过厌氧细菌对甘油进行发酵制氢为过剩甘油的利用提供了一个选择[4]。然而，如果以醋酸盐为最终发酵产物，每1mol甘油理论上最多只能产生3mol氢气，而在没有额外能量加入的情况下进一步发酵产氢是不可能的，而且在实际发酵过程中，由于中间产物的关系，纯甘油发酵产氢量往往都大大低于这个最大值[5]。Priscilla A等[6]分别以高纯度的甘油和生物柴油生产中产生的甘油为原料，利用单室无膜微生物电解池（microbial electrolysis cells ,MEC）进行实验，在外加电压为0.9V的时候，纯甘油的产氢量为3.9mol-H_2/mol-甘油，而这个数值也达到了氧化产氢所能达到的最大值的56%，高于发酵所能达到的最大氢气产出率（3mol-H_2/mol-甘油）；副产物甘油的产氢量为1.8 mol-H_2/mol-甘油。副产物甘油的氢气产出率要低于纯甘油很可能的原因是其底物的复杂性导致的。

2.2 利用猪场废水制氢

养猪厂废水是养殖业废气物种最典型的一类污染物，主要包括猪尿、部分猪粪和猪舍冲洗水，属高浓度有机废水。这些废水的直接排放会对环境产生污染，因此需要额外的资金处理污水。而在中国养猪属于传统的产业，用于废水处理的资金有限，所以养猪场废水处理各项指标要完全达标难度很大。传统方法处理动物废水的效果并不是很好，例如一个很传统的方法就是厌氧发酵，废水中的有机物被细菌分解成挥发性脂肪酸和氢气，而这些中间产物又被甲烷菌所利用生成甲烷。然而氢气相对甲烷来说显然具有更高的价值。目前已有许多利用污水发酵制氢的报道，然而这些方法都需要进行酶促反应及一些预热处理，同时如果对猪场废水发酵制氢，可能需要更多的投入。Rachel C. Wager等[7]利用单室微生物对猪场废水进行电解制

氢，同时以发酵作为对照，结果利用MEC在能够有效的处理养猪场废水的同时产生相对可观的氢气回收率，而相反，利用发酵处理污水在没有进行特殊处理时只能产生很少的氢气。

2.3 以纤维素发酵制氢

以可再生资源以及废物中的纤维素为原料进行生物制氢作为一个碳中性的方法已经受到了很大的关注。其中木质纤维是地球上数量最大的生物高聚物同时也是植物生物量的主要成分。木质纤维可以从很多人造的废物中得到，例如稻草、木屑、草渣以及废纸等。目前已有多种方法利用微生物对多种原料进行发酵制氢，如生物光解、光发酵及暗发酵。其中暗发酵有这最大的氢气产率，大约2.4-3mol H_2/mol $C_6H_{12}O_6$，而这个产率只达到了实际理论能够达到的20-25%[8,9]。暗发酵终产物不能够被微生物进一步转化为氢气，同时有研究表明直接利用微生物电解池的方法以纤维素为原料进行制氢时其效率及氢气产量不如以挥发性脂肪酸为原料[10]。因此Elodie Lalauretta等[11]将暗发酵和微生物电解池联用将木质纤维素转化为氢气，第一步首先用暗发酵的方法最大化的将预处理之后的木质纤维转化为氢气、CO_2、甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸和酒精；第二以微生物电解制氢的方法将残余的挥发性脂肪酸及酒精转换为氢气。微生物电解池提供了一个可以将第一步产物中不能继续被利用的化合物继续发酵产生氢气的方法，其结果也大大的提高了氢气的产率，而其中一个待解决的问题是：第一步的反应后产生的产物中的固体成分不能作为微生物电解池的底物而被直接利用，因此需将其转换为能够被电解池利用的可溶性化合物。

3 MEC性能改进研究进展

微生物电解制氢技术所需能耗低同时不会对环境造成污染，是近年来生物制氢方法研究的热点。但是这项技术存在着许多的不足，例如电极成本相对较高，氢气产率与工业化生产水平相差较大等，近年来针对这些问题国内外也进行了许多的研究，以下列举了几个方面的一些研究进展。

3.1 产氢微生物

混合菌是目前微生物电解池研究中最常用的接种形式，然而这种接种的方式对何种微生物起着产氢的关键作用并不是十分的清楚，接种源的不同，富集得到的微生物往往也有较大的差别。Wang A等[12]首次从双室MEC的阳极悬浮液中分离到了一种能将三价铁还原的革兰氏阴性细菌，对其生理生化特征及16S rRNA基因序列的分析表明这是一种典型的发酵细菌。这种细菌的发现提供了一种实际的资源用以进一步研究悬浮细菌及它们将电子转移到电极的途径而最终改进MEC的产氢效率。

3.2 电极催化剂

MEC负极的主要功能是在催化剂的作用下将电子传递给电子受体，并把质子还原为氢气的反应。目前铂由于其极好的催化性能，被普遍作为MEC负极催化剂，但昂贵的价格限制了在微生物电解池中的实际应用。因此寻找经济而又高效的负极催化剂成为一个改进MEC效能的研究方向，由此也产生了许多替代物，而其中镍合金、不锈钢刷、碳化钨和氧化镍这几种不含铂的催化剂格外受到关注[13]。Priscilla A. Selembo等[14]将镍粉制成负极后，将其与传统的铂MEC进行比较，发现它们在放电效率、氢气和能量回收方面具有相似的性能，尽管在氢气的最大产率方面

Ni(Q=1.2-1.3 $m^3H_2/m^3/d$)还略少于Pt（1.6$m^3H_2/m^3/d$）。

非生物的负极通常需要催化剂以获得高的氢气产率,但是也相应地增加了成本,此缺点可以通过用生物负极代替来克服,即可以用生物来协助负极反应。Rozendal等[15]发现附着在负极上的微生物可以催化析氢反应的发生,在外加电压017 V 的条件下,在连续加进料的双室反应器中获得的氢气产率为是普通负极的8倍,电流密度是含有铂涂层负极的214倍, 这说明与Pt催化剂相比,生物负极可以大大降低析氢电势。

3.3 减少内阻

MEC反应器一般可分为单室和双室两种，双室反应器中间由离子交换膜隔开，这种反应器可以抑制负极阳极反应产物的相互扩散从而减少例如甲烷之类的副产物的产生，但同时增加了离子扩散的阻力。Sleutels T H.J.A等[16]的研究还发现，在MEC中使用阴阳离子交换膜会产生不同大小的内阻。尽管实验室规模MEC在将生物质转换为氢气时具有很高的效率，然而随着反应器的增大其内阻也随之增大。Wang A等[17]采用一个长方形的MEC反应器，以减少电极间的距离从而使内阻最小化，在相同体积的情况下，长方形的内阻为220欧姆低于普通H型反应器的580欧姆，同时库伦效率及从醋酸到氢气的转换率分别从20%升到45%及11.6%升至35.5%。

4. MEC 发展前景

越来越多的研究发现，生物制氢，可望成为一种具有发展前景的全新产业。医学生物学研究是生物基因科学研究最为前沿的领域，特别是医学微生物学已有相当成熟的发展。将微生物学、基因组学、基因工程等进展应用于环保科学研究，将可更进一步促进生物制氢技术的发展。随着低碳经济时代的到来，作为一种清洁能源，氢能源已经越来越受到广泛关注。生物制氢还可以有效地处理和转化有机垃圾，因而，MEC发展的前景是显而易见的。

参考文献

1. Liu H, Grot S, Logan BE. Electrochemically assisted microbial production of hydrogen from acetate[J]. Environ Sci Technol, 2005,39(11):4317-4320.
2. Call D, Grot S, Logan BE. Hydrogen production in single chamber microbial electroysis cell lacking a membrane[J]. Environ Sci Technol, 2008, 42(9):3401-3406.
3. 王利勇，叶晔捷等，同步废水处理及产氢的微生物电解池研究进展[J]. 现代化工，2009，29（8）：30-33
4. Ito T, Nakashimada Y, Senba K, Matsui T, Nishio N. Hydrogen and ethanol production from glycerol-containing wastes discharged after biodiesel manufacturing process[J]. Biosci Bioeng, 2005,100(3):260-265.
5. Selembo PA, Perez JM, Lloyd WA, Logan BE. Enhanced hydrogen and 1,3-propanediol production from glycerol by fermentation using mixed cultures[J]. Biotechnol Bioeng, 2009,104(6):1098-1106.
6. Selembo PA, Perez JM, Lloyd WA, Logan BE. High hydrogen production from glycerol or

glucose by electrohydrogenesis using microbial electroysis cells[J]. Int J Hydrogen Energy,2009, 34(13): 5373-5381.
7. Wagner RC, Regan JM, Oh SE, Zuo Y, Logan BE. Hydrogen and methane production from swine wastewater using microbial electrolysis cells[J]. Water Research, 2009, 43(5):1480-1488.
8. Datar R, Huang J, Maness PC, Mohagheghi A, Czernik S, Chornet E. Hydrogen production from the fermentation of corn stover biomass pretreated with a steam-explosion process[J]. Int J Hydrogen Energy, 2007,32(8):932-939.
9. Lin P, Whang L, Wu Y, Ren W, Hsiao C, Li S, et al. Biological hydrogen production of the genus Clostridium: metabolic study and mathematical model simulation[J]. Int J Hydrogen Energy, 2007,32(12):1728-1735.
10. Cheng S, Logan BE. Sustainable and efficient biohydrogen production via electrohydrogensis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007,104(47):18871-18873.
11. Lalaurette E, Thammannagowda S, Mohagheghi A, Maness PC, Logan BE. Hydrogen production from cellulose in a two-stage process combining fermentation and eletrohydrogenesis[J]. Int J Hydrogen Energy, 2009,34(15):6201-6210.
12. Wang A, Liu L, Sun D, Ren N, Lee DJ. Isolation of Fe(Ⅲ)-reducing fermentative bacterium Bacteroides sp.W7 in the anode suspension of a microbial electrolysis cell (MEC)[J].Int J Hydrogen Energy, 2010:1-5.
13. Hu H, Fan Y, Liu H. Optimization of NiMo catalyst for hydrogen production in microbial electrolysis cells[J]. Int J Hydrogen Energy, 2010:1-7.
14. Selembo PA, Merrill MD, Logan BE. Hydrogen production with nickel powder cathode catalysts in microbial electrolysis cells[J]. Int J Hydrogen Energy, 2010,35(2):428-437.
15. Rozendal RA, Hamelers HVM, Euverink GJW. Hydrogen production with a microbial biocathode[J]. Euviron Sci Technol,2008.42(2):629-634.
16. Sleutels THJA, Hamelers HVM, Rozendal RA, Buisman CJN. Ion transport resistance in Microbial Electrolysis Cells with anion and cation exchange membranes[J]. Int J Hydrogen Energy, 2009,34:3612-3620.
17. Wang A, Liu W, Ren N, Cheng H, Lee DJ. Reduced internal resistance of microbial electrolysis cell(MEC) as factors of configuration and stuffing with granular activated carbon[J]. Int J Hydrogen Energy, 2010:1-5.

作者简介：郑文岭，中国健康促进基金会理事、中国旅美科技协会康州分会荣誉理事、广州留学人员商会会长、南方医科大

学教授、上海大学兼职教授（博士生导师）、中华医学会健康 管理学分会理事。1980-1988 年在南方医科大学获得医学学位，1988-1991 年在北京医科大学攻读博士学位， 1991-1993 在协和医科大学（中国医学科学院分子肿瘤学国家重点实验室）博士后访问学者、 1994-1998 在美国国立卫生研究院任 Forgarty Research Fellow。1998-2005 年任广州分子肿瘤学研究所所长、流花桥医院医学实验中心主任、主任医师、教授等。 2005 年至今任广州金大基因产业园有限公司主任，2009 年兼任广州普生生物科技有限公司研发部主任。主要研究方向为基因技术、基因制药、电子生物学、 环境保护基因技术等，在国内外期刊杂志发表论文一百余篇。

马文丽博士，南方医科大学教授，基因工程研究所所长，原美国 NIH 博士后。

楼泉，上海大学研究生（2009- ）

美国医疗训练简介

王幼松
耶鲁大学医学院免疫风湿科

美国的医疗训练系统和中国的有很多不同。笔者以有限的经历，管中窥豹，给大家简单介绍一下美国医疗训练体系。中英混杂及不足甚至不对之处，请读者见谅。

美国本土医生训练体系由私立医学院校和各州公立大学医学院组成。医学生必须完成普通大学学业，通过 Medical College Admission Test (MCAT) 后才能申请进入医学院校。大多数人在普通大学的主修是生物和 pre-medicine, 但也有主修药学，化学。我认识的同事甚至有人是文学，历史或考古的毕业生。

除了 MCAT 以外，GPA，课外成绩对于申请者也非常重要。学业成绩最重要，尤其是以此为基础的一些 荣誉比如 AΩA 成员（Alpha Omega Alpha）。MCAT 为 电脑考试，分为四部分 - Physical Sciences (PS)，Verbal Reasoning (VR)，Writing Sample (WS) 和 Biological Sciences (BS)。 成绩报告分为 5 部分，包括以上的四部和总分。一般来说 MCAT 各部分数在 10 分以上（总分 30）同时 Writing 成绩 P 或 Q 以上，才能有机会进入好的医学院。

在医学院学业期间许多学院要求学生通过 United States Medical Licensing Examination (USMLE) Step 1 和 Clinical Knowledge and Clinical Skills parts of Step 2.

Step 1 和 Step 2 CK 均为全天电脑化考试。从 2010 年开始, step 1 考试包括每段 46 道题，共 322 题。包括：解剖，生化，组织，生理，神经，精神，遗传，病理，微生物，药理，分子生物，免疫，统计，伦理。Step 2 CK 每段 44 道选择题，共 352 题。内容包括传染病，血液/肿瘤，免疫，风湿，精神病学，神经，心脏病，呼吸病，消化疾病，妇产科，肾脏，内分泌，儿科，外科，皮肤科等。Step 1 和 Step 2 CK 成绩由两位数（百分比）和三位数成绩组成。最低要求 76%以上，但一般要在 85%以上才认为是拿到住院医职位可接受的成绩。

Step 2 CS 考试要求应试者问诊 10 个左右的标准病人，包括病史，体检，和简单诊断。主要考察 Integrated Clinical Encounter (ICE)，Communication and Interpersonal Skills (CIS)，Spoken English Proficiency (SEP)。成绩只有通过或没通过，不打分。

外国毕业生通过以上三个考试后可以 ECFMG 认证，之后便可与美国本土毕业生一起参加住院医选拔（match）。

通常情况下做完住院医并且通过 USMLE Step 3，才能申请各州的行医执照。

USMLE Step 3 也是电脑考试，由 75% Multiple choice questions (MCQs) 和 25% Clinical Case Simulations (CCS) 组成，共考两天。内容主要包括内，外，

妇，儿，神内科的主要疾病。虽然也有类似的2位数和3位数的成绩报告，除一些需要H-1签证的外国毕业生以外，分数一般不很重要。

DO （Doctor of Osteopathic Medicine）在美国是学位上等同于MD的学位。这二者的区别在于对于医学理念的差异和认证机构的不同。另外还有几个私立加勒比医学院也提供医学学位（MD），而且因为加州，纽约，得克萨斯州等均承认此学历，加勒比医学院在考不上本土医学院的美国人中也是一个热门选择。在其他国家获得MD（包括欧洲，中国，印度，日本，菲律宾，南美等其他国家的医学学位）一旦为ECFMG认可之后也与美国MD/DO视为同等学历，这一点和美国的牙医体系不同。

DO和通过ECFMG认证的外国医学院的毕业生与美国本土的MD一起申请住院医职位，造成了僧多粥少的局面。基本上所有教学医院都把美国本土学生放在首位，外国学生竞争剩下的职位。近年来，由于参加住院医match的人数愈来愈多，竞争也非常激烈。

National Resident Matching Program（NRMP）是美国独特的住院医选择系统，参与的绝大多数医学专业选择Electronic Residency Application Service（ＥＲＡＳ）来接受收申请者的资料。 NRMP运用独特的配对算法（algorithm）保证申请人和医院都得到心目中最理想的候选者。

每科的住院医训练时间长短和具体要求均不同。一般内科3年，妇科3年，儿科3年，普通外科5年。其他科系，比如麻醉，放射，皮肤，眼科，神经，都是3年但需要做一年的preliminary，可选内科或普通外科的第一年或一些医院的transition year program。

美国住院医的训练非常严格。工作量大而且时间长，很是残酷。尤其是大城市比如纽约的医院。因为纽约住院医的工作时间过长，在2003年，Accreditation Council for Graduate Medical Education(ACGME) 制定了住院医80/周工作的限制。同时规定overnight call不能超过每三天一个，每班不得超过30小时，并且每班之间间隔不得少于10小时。同时，很多医院也采取措施减少住院医的病人数。例如，每个intern不能同时管多于12个住院病人，门诊不能多于8个病人等，但这些并没有统一规定。多数医院有夜班系统，这样就更加减轻了住院医生的压力。

以内科为例，通常一个医疗小组是最基本构成有2个intern, 1个resident, 1个attending。多数大学教学医院还会有医学生参与病人的诊疗。一些医院还有正式的observeship允许外国学生参与进来。住院医的轮转一般包括病房（floor/ward），特护病房（ICU）(medical, surgical, cardiology, neuro intensive care unit,), 还有各种专科会诊,门诊及选修。

住院医年薪从3万到7万美元不等，与地区及医院有关。据老一辈的医生说，他们做住院的时候是没有工资的。住院医以PGY（Post Graduation Year) 区别。Intern 为PGY-1，第二年为PGY-2, 依次类推。一般在住院医 的倒数第二年开始准备申请专科（Fellowship），否则一般在最后一年申请工作。

Fellowship的申请与住院医申请类似，也通过ＥＲＡＳ申请。考板（Board

certification）程序也基本相同。区别在于Fellowship的训练根据医院不同，侧重也不同。或重视培养临床专科医生，或研究型专科医生。可从毕业的Fellow去向看出。

住院医满后大多数人要考过Board exam，才能为绝大多数美国医院和保险公司认可。通过内科执照American Board of Internal Medicine(ABIM)的内科医生也是一种荣誉和质量保证的标志。

ABIM board也是电脑考试，共4段每段60题。主要考察医生的独立处理临床问题能力。科别包括普通内科，心脏病，消化病，呼吸病，传染病，免疫风湿/骨科，内分泌，肿瘤/血液，肾病，过敏，精神病，神经病，皮肤科，妇产科，眼科，耳鼻喉专科。通过的医生每十年要重新认证，以保持知识的更新以及医生的质量。

希望独立开业的医生还需申请所在州的行医执照。美国各州行医执照的申请程序不同，要求也不尽一样。大多数人通过Federation Credentials Verification Service (FCVS)来进行。有一些医生因各种各样的原因，没能通过ABIM，不少医院也雇佣这些医生看病人，尤其是一些老人院和疗养院。

目前过半的医生拥有自己的诊所，但越来越受到大型医疗机构合并或收购的威胁。美国医院很多属非盈利性医院，自80年代实行Managed Care以来，病人住院天数和医疗费用受到限制，部分医院因经济原因倒闭或被兼并。尤其近两年经济低迷，一些教学医院不得不削减住院医人数。同时因为Obama的医改议案，专科医生收入受到不少影响，有些专科也趋于饱和，造成不少人重新考虑选择primary care。Hospitalist也是近年来比较新的趋势，医生作为纯雇员，定时定点工作，对于医院来说，廉价且高效。

总体来说，美国医疗体系严谨但不失灵活。篇幅有限，很多信息不能详述，请参照以下相关网站。

www.aamc.org/programs/eras/start.htm
www.aamc.org/mcat
www.usmle.org
www.nrmp.org/
www.acgme.org
www.abim.org

作者简介：王幼松，中国北京协和医科大学八年制医学博士毕业后赴美。于纽约石溪大学获得药理学博士之后又完成纽约哥伦比亚大学附属圣路克-罗斯福医学中心住院医训练，通过美国内科专科特考并获行医执照。现于美国耶鲁大学医学院免疫风湿科做专科训练。曾发表论文数篇并为美国医学学会及免疫风湿学会会员。

为探索人类健康搭建信息交流的平台

——《环境与健康展望》杂志简介

《环境与健康展望》杂志　胡晖

《环境与健康展望》（*Environmental Health Perspectives*, 以下简称 EHP）是由隶属美国卫生与人类服务部(Department of Health and Human Services, DHHS)的国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)下属的环境健康科学研究所（National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS）出版的专业学术月刊。表面看来，EHP 只是一份研究所的刊物。但是，熟悉 EHP 的人都知道，她是一份全球最具权威性的学术杂志之一。EHP 的影响因子(Impact Factor)为 6.19，在全球公共卫生、职业卫生以及环境健康杂志中排名第一，在环境领域杂志中名列第二。这份专业期刊不但在公共、环境卫生学术界颇有影响力，同时也是美国国会、执法部门、环境卫生从业人员、媒体、工业界、医务人员以及环保团体的重要参考资料。

EHP 的历史

EHP 创刊于 1973 年。从 1973~1993 年的二十年间，EHP 只限于发表学术会议论文及会议文献。1994 年初，当时的 NIEHS 所长肯•欧登（Kenneth Olden）博士对 EHP 的改版作出了重大决策。他认为，NIEHS 作为美国联邦的卫生研究机构，担负着保护人民健康的神圣使命。因此，其刊物除了发表环境健康的研究论文以外，还应向大众传递更多的相关信息，为探讨环境与人类健康的关系搭建一个更大、有更多人参与的交流平台。

1993 年 4 月，EHP 以全新的面貌与读者见面。在内容方面，除了保留原来的学术论文部分以外，新增加了新闻专栏，报道与环境健康相关的新闻、热点评论、政策、新技术以及研究领域的新发现。在改版后第 1 期的“聚焦点”(Focus)栏目中，EHP 介绍了克林顿政府刚刚出炉的经济计划中对环境问题的治理目标，以及几位政府要员对环境政策的阐述。在版面设计方面，由原来的黑白印刷改为彩印，新闻部分增加了彩色图片。1993 年底，EHP 增设了美工组，在刊物的封面设计以及插图的艺术效果方面加大了力度，EHP 从此一改学术期刊千篇一律的单调版面，无论从内容、形式以及版页设计上，大大提高了其可读性。

EHP 的内容

EHP 出版的论文覆盖面比较广，包括了流行病学、毒理学、环境风险评价、气候变化、环境医学、公共卫生政策等。每年大约有 1200 多篇论文投到 EHP，经过筛选后，只有约 20%的论文被最终接受，低接受率从某种意义上说明了 EHP 对论文质量把关的“苛刻”。EHP 在论文筛选过程中有一套严格的程序，既考虑到论文的新意、原创性、应用性、指导性以及参考性，又兼顾其学术的严谨性和质量。

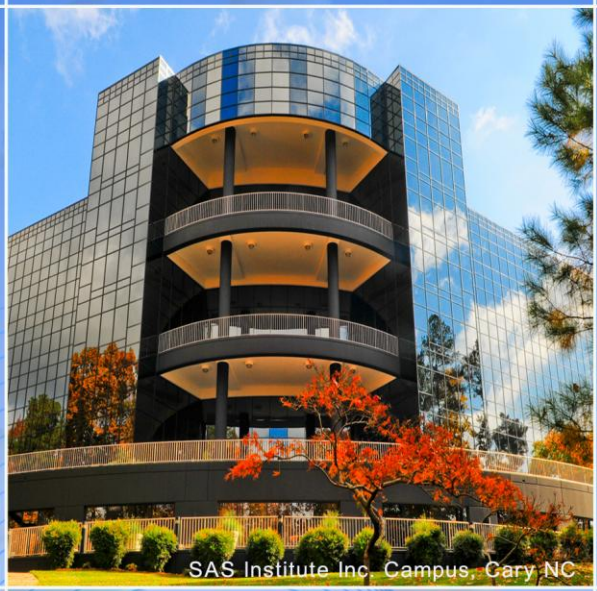
员子女的教育问题，建立相应的配套措施，进一步提高教学质量，改善教育环境，降低海归人才的子女教育费用，逐步解决海外引进人才的子女教育问题。同时，进一步加强对居住环境、医疗卫生、学术自由等软件基础设施的建设，缩小与发达国家的差异，逐步解除海外引进人才的后顾之忧。

结语

青青子衿，悠悠我心。但为君故，沉吟至今。…… 山不厌高，海不厌深。周公吐哺，天下归心。三国时代的曹操，求贤若渴，广揽天下英才，从而成就了伟业。中华儿女，英才倍出。现在，我国各级政府吸引人才的决心之大，力度之强，都是前所未有的。我相信，我们伟大祖国的繁荣昌盛的发展目标一定能够实现！

另一方面，几乎每一个受过高等教育的炎黄子孙，都有一颗时刻准备报效祖国的赤子之心。正如六十年前，华罗庚先生在回国前夕的公开信里所说，‘“梁园虽好，非久居之乡”，归去来兮！’希望有越来越多的人才以各种各样的方式为祖国的发展添砖加瓦！二十一世纪，将是属于我们中国的世纪。让我们一起携手共同开创属于我们的新纪元！

作者简介：庞涛，美国北卡州立大学副教授、中国旅美科技协会理事兼北卡分会会长、全球风险管理协会（GARP）北卡分会会长、注册金融风险管理师（FRM）。曾担任美国布朗大学中国学生学者联谊会主席、美国北卡华人联谊会会长、美国北卡华人联谊会董事长等职。1990~1997年在中国科技大学学习并取得学士（1994）及硕士学位（1997），其间曾在中国科学院数学所学习访问（1995~1997）。1997年8月赴美国布朗大学学习并于2002年5月获得应用数学博士学位。2002年7月起任北卡州立大学数学系任助理教授，2008年8月晋升为副教授（终身职位）。


SAS Institute Inc. Campus, Cary NC

SAS Institute Inc. Campus, Cary NC

Duke University Durham, NC

Cover design: Guizhou Hu
Photography: Jianping Yang