

## · 专题论坛 ·

## 转化医学与中西医结合的研究和发展

蒋跃线 陈可冀

**摘要** 系统介绍了转化医学产生的背景、概念及当前国内外发展现状,分析了转化医学在中医药研发应用中的模式,并针对中医药的特点及我国疾病谱的变化,提出加强中医学和中西医结合转化研究的若干建议。

**关键词** 转化医学;中西医结合

**Translational Medicine and Its Application in Research & Development of Integrative Medicine** JIANG Yue-rong and CHEN Ke-ji Center of Cardiovascular Diseases, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

**ABSTRACT** The background, concept and status quo of translational medicine at home and abroad were introduced systematically in this review, and the application mode of translational medicine in the research and development of Chinese medicine (CM) was analyzed. Targeting the characteristics of CM and the changes in the spectrum of diseases in China, some suggestions were made to strengthen the translational research in CM and integrative medicine.

**KEYWORDS** translational medicine; integrative medicine

转化医学(translational medicine),或称为转化研究(translational research),是近年来国际医学科学领域出现的新概念。通常是指打破基础医学与药物研发、临床医学之间的屏障,把基础医学研究成果快速有效地转化为疾病预防、诊断治疗及预后评估的技术、方法和药物,即“从实验台到病床,再从病床到实验台”(bench to bedside and bedside to bench,简称B2B)的一种连续过程<sup>[1]</sup>,这一过程的实现是双向的。很多人用“连接缺口”(bridging the gap)来形容转化医学。

1 转化医学的概念与背景 1992年,美国Science杂志首次提出“Bench to Bedside”(B-to-B)的概念<sup>[2]</sup>。“转化研究”这一术语1993年首次出现在PubMed,当时人们建议将实验室发现的乳腺癌易感基因(BRCA1)和其他癌基因用于癌症早期检测和治疗<sup>[3]</sup>。于是,将实验室获得的研究成果作为临床治疗参考和手段的“转化研究”应运而生。1996年,英国Lancet杂志正式提出“转化医学”这一名词<sup>[4]</sup>,文章指出,可将分子生物学发现的与特定肿瘤相关的基因突

变应用于临床,使患者受益。2000年美国国家科学院医学研究院(The US Institute of Medicine)召开临床研究圆桌会议,将转化研究提上日程,之后相关论文迅速增多。2003年10月,美国国立卫生研究院(NIH)主任Elias Zerhouni在Science上发表NIH路线图计划(The NIH Roadmap)<sup>[5]</sup>,率先提出要整合各种资源建立区域性的转化研究中心,并设立国家基金之后,转化医学日益受到医学界的广泛关注。

当前,医学科学进入一个医疗保健费用迅速上升,人类基因组序列产生大量生物学数据,先进的高通量技术研究健康和疾病的分子网络逐步深入的革命性时期。这一独特时期为基于精确的分子知识鉴别个体疾病风险和进行干预,提供了前所未有的机会<sup>[6]</sup>。一方面基础医学与临床医学、药物研发相对自成体系,都在各自快速地扩展,相互之间缺乏足够的转化整合;另一方面随着人类基因组计划的长足进步和后基因组时代的路线图计划及其向临床医学的广泛渗透,基础研究获得的知识、成果完全有可能快速转化为临床诊断和治疗的新方法、新手段。NIH路线图为实现这一变化提供了重要的媒介——该计划的一个重要部分是重建国家临床研究事业,这要求转化临床科学(translational clinical science)的转变和新的整合方法。转化医学可

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者:陈可冀, Tel: 010-62860894, E-mail: chen.keji@gmail.com

看做是后基因组时代基因组学和生物信息学革命的结果,是分子医学与宏观临床医学相结合的产物。

研究成果转化为临床实践的过程需要克服两个障碍,第一个障碍(T1)是实验室获得的疾病机制的新理解转化为诊断、治疗和预防的新方法以及在人体的初步测试,第二个障碍(T2)是临床研究结果转化到日常临床实践和卫生决策的制定<sup>[7]</sup>。

转化医学还包含医学科学研究理念的转变。进入新世纪后,医学进入一个崭新的“3P”时代,即预测性(predictive)、预防性(preventive)和个体化(personalized)<sup>[8]</sup>,代表了医学发展的终极目标和最高阶段。新近提出的“6P”医学还包括了 Promotive、Protective、Prewarning 等健康促进和健康保护的重要内容。转化医学通过利用各种组学方法以及分子生物学数据库,筛选各种生物标志物,用于疾病危险评估、诊断与分型,进行基于分子分型的个体化治疗,治疗反应和预后评估,以及治疗方法和新药物的开发等,从而有利于推动 3P 医学的进步。

**2 转化医学的发展现状** 美国 NIH 于 2006 年实施了临床和转化科学奖励计划(clinical and translational science awards, CTSA)资助转化研究,目的是整合不同学科的队伍,鼓励新的方法和信息工具,培训新的研究者。预计 2012 年将建立 60 个临床和转化科学中心(clinical and translational science centers, CTSCs),每年资助研究经费约 5 亿美元<sup>[9]</sup>。现在,美国已经在 38 所大学(包括哈佛、耶鲁、斯坦福等世界名校)建立了转化医学研究中心。CTSCs 将取代临床研究中心(general clinical research centres, GCRCs),以包括基础科学家、临床医生、生物信息学家、工程师和工业专家等在内的大型多学科团体的形式,重塑基础科学和临床之间的密切联系。美国国家心肺和血液研究所(National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)在 2007 年完成了一项未来 5~10 年的科学工作战略计划,整个计划特别强调了转化研究-包括从实验室到床旁及从床旁到社区<sup>[7]</sup>。

转化研究在英国也得到了政府的大力推动<sup>[9]</sup>。2008 年 4 月英国国家健康研究院(National Institute for Health Research, NIHR)在国家医疗服务系统和大学里建立了 12 个生物医学研究中心(Biomedical Research Centres, BRCs),每年资助经费达 100 万英镑,以促进生物医学创新发现向临床实践的转化。英国卫生部近来颁布了一项称为“最好的健康,最好的研究”的战略计划<sup>[10]</sup>,陈述了转化研究的定义,以达到病患照顾的真正改善。转化研究也可从分享患者数据库中获

益。例如,在英国,NIHR 提出了一项电子健康议程,为电子病历提供研究界面,使得它们能够用于临床试验、前瞻性研究和跟踪不良事件。

在亚洲,2008 年新加坡国立大学依托其附属医院,也开始建立他们的第一个转化医学中心。国际出版界也先后创办了 Journal of Translational Medicine、American Journal of Translational Research、Science Translational Medicine 等转化医学的专业期刊。Pubmed 中发表的有关转化医学的论文已达 68 000 余篇。转化医学越来越受到世界的关注,已经成为世界医学研究的一个新的着力点。

尽管转化医学在发达国家已初具规模,但在我国尚处于起步阶段,中国转化医学的发展仍面临体制、思路等方面的制约。目前我国在创建研究型医院、开展转化医学学术研讨和转化医学研究、成立转化医学中心等已进行了一些初步工作,如湘雅医院成立了中南大学转化医学研究中心,“健康中国 2020”科技支撑也提出动态性、系统性转化整合战略,将建立基础、临床、预防、药物一体化的国家转化整合中心纳入新的科技支撑体系框架。但真正意义上大型转化医学中心还属空白,需要相应的资金、人才和相关体制政策的配合。

**3 转化医学与中西医结合研发** 长期以来,中医和中西医结合研究存在着先“床旁”后“实验台”、基础研究与临床应用相对脱节的状况。转化医学的兴起为中医学的发展提供了新的时代契机,将有利于中医理论的传播和新的诊疗技术的推广应用。转化医学在中西医结合研发中的应用,大致有两种模式可供借鉴:一种是从临床经验到基础研究再到临床及社区应用;另一种是从古典文献到基础研究再到临床及社区应用。

中国学者从中医治疟草药黄花蒿中分离出来的抗疟新药青蒿素,可看做是从“古典文献到基础研究再到临床应用”的转化研究范例。青蒿素的研究始于 20 世纪 60 年代中期,针对当时疟疾防治的需求,在“523”紧急军工项目系统工程的安排之下,由全国多部门、多学科、军民研究单位尽心协作、相互配合,取得了重大成果。从 80 年代中期起,国内又开始研制青蒿素衍生物及复方,其中蒿甲醚、青蒿琥酯和蒿甲醚-本苄醇复方,得到了世界医疗卫生组织的公认,分别在 1997、2002 和 2003 年由世界卫生组织(WHO)先后列入了第 9、11 和 12 版基本药物目录(Essential Medicine List)<sup>[11]</sup>,是对人类的重大贡献。而上海血液学研究所关于“三氧化二砷通过直接结合 PML 控制癌蛋白 PML-RAR $\alpha$  的命运”<sup>[12]</sup>的研究,经历了“从临床到基础

再到临床”的过程,为砷剂治疗急性早幼粒细胞性白血病提供了有力证据,也成为我国中西医结合肿瘤治疗领域转化性医学研究的典范。

目前,我国的疾病谱已从急性病转向以慢性病为主,慢性病的防治已成为重要的课题。以高血压为例,其带来的高心血管疾病风险,已成为主要的全球性健康问题。一项在中国 $\geq 40$ 岁的169 871例具有代表性的样本中进行的前瞻性队列研究显示<sup>[13]</sup>,高血压及高血压前期与全因死亡和心血管性死亡的增加显著相关,2005年,中国233万例心血管性死亡可归因于血压升高,127万过早死亡(男性在72岁以前、女性在75岁以前死亡)可归因于血压升高。一项最新心脏性猝死流行病学调查结果显示<sup>[14]</sup>:我国心脏性猝死(SCD)发生率为41.84例/10万人。若以13亿人口推算,我国SCD总人数高达54.4万例/年,位居全球各国之首。中国SCD防治工作任务艰巨。

为提高血压控制率,中国高血压联盟联合中国医师协会心血管内科医师分会,共同发起“中国高血压控制现状调查”(China STATUS),被认为是进行了转化医学的第一步,即了解现状,同时通过教育将指南转化为社区医生可执行的措施,将有效的疾病防治措施切实地应用于临床实践。2010、2011年中医药行业科研专项慢性病项目建议框架也指出,对我国人民群众健康水平危害较大的慢性病,在集成既往研究成果的基础上开展技术方法、方案及制剂等的系统研究,并促进转化应用。

借鉴以往青蒿素研究从实验室走向临床应用的成功案例,参考发达国家转化医学研究的先进经验和国内慢性病转化医学研究的初步探索,中医药和中西医结合研究应以临床问题和社会需求为导向,临床疗效为重点,加强基础与临床研究的沟通与合作,实现研究成果到临床应用再到社区的转化。为探索中医学和中西医结合转化研究的模式,提出下列几点建议以供讨论。

3.1 建设中医药与中西医结合转化研究机构 有条件的大学、研究型医院或国家中医临床研究基地应把握先机,采用加盟或联合方式进行资源整合,建立以基础、临床和药物研发为主体,结合中医古籍传承研究的跨学科中西医结合转化研究中心,吸引企业共同参与,以平台管理方式进行统一部署和联合攻关,加强团队建设,构建转化链。建立临床-基础-产业-人才一体化模式和运行机制,大力开展转化性研究模式探索,促进中医药与中西医结合转化医学研究。

3.2 加强转化医学教育和转化型人才培养 转

化医学注重研究成果的临床可行性,倡导以患者为中心,从临床中发现和提出问题。良久以来,基础医学研究已逐步形成了自身规律,晋升和奖励主要基于研究者发表在顶级杂志上的论文,而不是在多大程度上促进了医学,临床医生则缺乏时间和动力去阅读复杂的基础文献,这极大地限制了知识和假说在床旁和实验室之间的转化。要改变现状,就应该加强转化医学教育,倡导临床医生同基础医学研究人员合作进行深入研究,促进科研成果快速转化到临床应用。一方面对转化医学有兴趣的临床医生积极参与基础科学研究;另一方面,涉及转化医学的基础研究人员要掌握基本临床知识,多学科组成课题攻关小组,发挥各自优势。同时,要特别注重中医临床思维和经验的深化。

3.3 加强基础研究的科学性 实验室研究结果的真实性、可靠性及可重复性,是基础研究成果进入转化的绝对前提。事实上,国内外许多已发表的基础研究类论文,被重复检查和验证的只是少数。应在加强基础研究与临床应用相互沟通、合作的基础上,继续加强基础研究,提高自主创新能力,为实现中医药和中西医结合基础研究的创新成果成功应用于临床,奠定坚实的基础。

3.4 加大资金支持和政策引导 应以足够的资金资助中医药和中西医结合转化医学研究和奖励研究成果,以增强基础研究和临床医学的沟通。政策上应重点支持有一定基础的、临床确有疗效的多学科交叉的转化性研究项目,培育新的增长点。科研成果从实验室向临床的转化过程需要很高的转化成本,且回报周期长。另外,缺乏政策支持和积极主动的参与、实验室建设与医疗单位经济效益之间存在的冲突等也是经常遇到的问题。

我国传统医学有着数千年的临床经验积累和浩瀚的医籍记载,这些宝贵的经验如通过循证医学证实临床疗效,再转入基础研究,而后再从基础到临床应用,就会获益更大。总之,中医和中西医结合转化研究的关键是从临床实际需求出发,构建基础与临床相结合的“转化平台”,从体制、资金、人才及政策导向进行整合和试点。其核心是“转化”,重点是“效率”,关键是“行动”。

#### 参 考 文 献

- [1] Marincola FM. Translational medicine: a two-way road [J]. J Transl Med, 2003, 1(1):1.
- [2] Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection [J]. Science, 1992, 258(5080):241-243.

- [3] Butler D. Translational research: crossing the valley of death[J]. Nature, 2008, 453(7197): 840-842.
- [4] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine[J]. Lancet, 1996, 348(9025): 422.
- [5] Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap[J]. Science, 2003, 302(5642): 63-72.
- [6] Zerhouni EA. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences[J]. JAMA, 2005, 294(11): 1352-1358.
- [7] Lauer MS, Skarlatos S. Translational research for cardiovascular diseases at the National Heart, Lung, and Blood Institute moving from bench to bedside and from bedside to community[J]. Circulation, 2010, 121(7): 929-933.
- [8] Hudson TJ. Personalized medicine: a transformative approach is needed[J]. Can Med Assoc J, 2009, 180(9): 911-913.
- [9] Adams JU. Building the bridge from bench to bedside[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(6): 463-464.
- [10] Snape K, Trembath RC, Lord GM. Translational medicine and the NIHR biomedical research centre concept[J]. QJM, 2008, 101(11): 901-906.
- [11] 吴毓林. 青蒿素——历史和现实的启示[J]. 化学进展, 2009, 21(11): 2365-2371.  
Wu YL. Qinghaosu (artemisinin)-revelations from history and reality[J]. Prog Chem, 2009, 21(11): 2365-2371.
- [12] Zhang XW, Yan XJ, Zhou ZR, et al. Arsenic trioxide controls the fate of the PML-RARalpha oncoprotein by directly binding PML[J]. Science, 2010, 328(5975): 240-243.
- [13] He J, Gu D, Chen J, et al. Premature deaths attributable to blood pressure in China: a prospective cohort study[J]. Lancet, 2009, 374(9703): 1765-1772.
- [14] Hua W, Zhang LF, Wu YF, et al. Incidence of sudden cardiac death in China: analysis of 4 regional populations[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(12): 1110-1118.

(收稿:2010-07-19)

### 全国第 3 届中西医结合传染病学术会议暨中国中西医结合学会第 2 届 传染病专业委员会换届会议纪要

全国第 3 届中西医结合传染病学术会议暨中国中西医结合学会第 2 届传染病专业委员会换届会议于 2010 年 6 月 11—13 日在桂林市桂湖大酒店召开,收到论文 204 篇,到会代表 290 多人。会议选举产生了第 2 届中国中西医结合学会传染病专业委员会成员,周伯平教授继任主任委员,李秀惠、曹武奎、陈建杰、聂广、钟森等教授为副主任委员,共选举常委 19 人,委员 62 人,青年委员 28 人。

会议进行了一系列的学术讲座,中国疾病预防控制中心曾毅院士的讲题是“艾滋病疫苗免疫与中药治疗”,北京地坛医院成军教授的讲题是“慢性乙型肝炎特殊患者的抗病毒治疗进展”,华中科技大学同济医学院田德英教授介绍了“慢性乙型肝炎诊治新进展”,清华大学医学部张林琦教授的讲题是“艾滋病病毒与疫苗:机会与挑战”,北京朝阳医院曹志新教授讲解了“《甲型 H1N1 流感诊疗方案》解读”,美国匹兹堡大学医学院卢斌峰教授做了“自噬作用在抗结核病免疫中的作用”的学术报告,中国疾病预防控制中心王子军处长的“我国手足口病流行现状”,首都医科大学中医药学院钱英教授的学术报告“和血法在治疗慢性肝病中的应用”,武汉大学医学院龚作炯教授做了“丙型肝炎病毒的病毒学及抗病毒靶位”的学术报告,受到了与会代表的好评。

会议交流的论文包括:病毒性肝炎 100 篇,艾滋病 14 篇,肺结核 24 篇,流感 17 篇,手足口病 6 篇,其他 14 篇,列题 21 篇,展示了近两年我国中西医结合传染病研究的最新动态。

换届会议总结了全国第 3 届中西医结合学会传染病专业委员会成立以来所做的各项工作,初步确定下一步工作。

(1)努力申请创办《中国中西医结合传染病杂志》。(2)创办《中国中西医结合学会传染病专业委员会网》。(3)积极参与、进一步协助卫生部和国家中医药管理局,做好“国家‘十二五’传染病防治大科技专项”的申报工作。(4)积极参与和组织常见传染病中西医结合诊疗指南的制定,以手足口病、重型肝炎等作为启动项目,并争取卫生管理部门的支持。(5)在总结、系统梳理前人经验的基础上,采用大样本临床流行病学调研方法,完成《传染病辨证体系研究》一书。(6)按时完成总会布置的各项任务和专业委员会的常规工作(如两年 1 次的学术会议和 1 年 1 次的工作会议等),争取逐渐提高会议的学术质量和会议形式,如增加壁报、增加提问和讨论等。

(聂广整理)

(收稿:2010-07-01)