

中外转化医学发展战略及前瞻

周来新¹, 罗长坤^{2△}

(1. 第三军医大学军事预防医学院, 重庆 400038; 2. 第三军医大学, 重庆 400038)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.29.047

文献标识码:B

文章编号:1671-8348(2012)29-3125-03

医学发展过程中出现基础研究与临床问题解决之间脱节的现象,形成一条“死亡之谷”。在这种情况下,“转化医学”的概念应运而生并不断发展,引起了世界范围内基础医学、临床医学、预防医学和生物制药界以及医学科技规划与管理等领域的极大关注。

1 转化医学概念的发展

2003 年美国国立卫生研究院(NIH)的 Zerhouni 在《Science》杂志上首次阐述了转化医学的概念^[1]。转化医学在过去的 20 多年里形成很多种定义,不同的利益相关者对其理解不一样,至今尚未形成统一的定义,其概念在不断发展、完善。Woolf^[2]提出转化医学的内涵应该包括以下 2 种研究:(1)T1 型研究,即将基础研究的成果转化为有效的临床治疗手段,强调从实验室到病床旁的连接,通常称之为“从实验台到病床旁”。(2)T2 型研究,即将研究结果、结论应用到日常临床及健康保健工作中,是一个将医学研究成果普及大众的过程。Dougherty 和 Conway^[3]提出了转化医学的 3T 模型:T1 基础研究以及将其转换成临床研究;T2 研究着眼于临床实践的证据,研究优化疗法和新药物研发,也即“如何在正确的地点和正确的时间将正确的治疗应用于适应的人群”;T3 研究如何将循证治疗、个体化治疗和预防等措施有效地提供给所有患者而提高个体和人群的健康水平。作为全球最大的医学研究机构的领军人物,NIH 院长柯林斯认为“转化研究是医学研究的未来”。

2 美国和欧盟转化医学科研组织战略

2.1 美国转化医学科研组织战略

2.1.1 强调国家层面的顶层设计和投入 美国政府高度重视转化医学。从国家层面启动了 RO1、GCRCs(general clinical research centers)和临床转化医学奖励计划 CTSA(clinical and translational science award)。这些项目从资金投入、建立基础设施、组织各方合作机构和营造有利的文化环境等方面促进了转化医学的发展。2003 年,NIH 路线图计划提出应该整合各种资源建立区域性的转化医学研究中心,设立了相应的国家基金(2003 年 8.3 亿美元)^[1]。目前,NIH 每年投入约 130 亿美元(占 NIH 年度预算的 35%)资助应用和临床研究。NIH 于 2006 年推行了 CTSA,它的目标之一为整合不同的研究团队,推动临床和转化型合作研究,从而使得日新月异的基础生物医学研究成果转化为改善人类健康的治疗措施和策略。2011 年开始成立国家促进转化科学中心(national center for advancing translational sciences,NCATS),作为 NIH 指导转化科学发展的机构,每年投入 7 亿美元支持临床和转化项目,并资助美国各大学建立不同类型的转化医学研究中心^[4]。到目前为止指导建立了 60 个大学和医学院的转化医学中心,投入资金达到

5 亿美元。

2.1.2 强化跨学科、跨领域协作推动发展 美国在加大投入的同时,鼓励社会各界、各学科之间的联合,其研究体制也在相应发生变化。2010 年 2 月份,NIH 组织召开了题为“promoting efficient and effective collaborations among academia, government and industry”的论坛,该论坛从国家层面上讨论如何促进转化医学领域学术界、政府和企业以及非政府组织的合作^[5]。2004 年,麻省理工学院——哈佛博德研究所(broad institute)成立,目前,已有 4 亿美元的办所基金。著名的医学与技术创新中心(CIMIT),它是联合波士顿地区十多家学校、医院、实验室以及健康保健组织而成的临床应用技术研发组织。转化医学已从突破实验室和临床的相互转化,延伸到了基础、临床研究到产业(市场)的相互转化^[6]。UCSF 不仅自己成立了多家生命科技公司,同时与药厂广泛开展合作,如与辉瑞公司的合作,签订了 8 500 万美元的合同。UCSF 海伦迪勒家庭综合癌症中心已经成功整合了美国 42 家医疗机构。

2.1.3 探索新的绩效考核方式和组织形式 在美国的 Pozen 和 Kime^[7]对转化医学的科研组织中绩效评估体系进行了探索,建立了由投资(funding)、团队招募和使用(talent)、创造(creation)、认可(validation)、传播(dissemination)、外部采纳(external uptake)和合作(collaboration)等 7 个模块组成的转化医学中期绩效考核体系(图 1)。

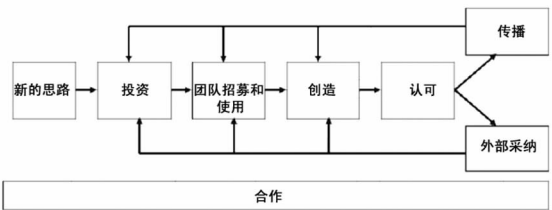


图 1 7 个模块组成的转化医学中期绩效考核体系

Krontiris 和 Rubenson^[8]等探讨了以美国为首的转化医学科研组织的运营机制:(1)由资源协调者组织搭建转化医学必需的平台(matchmaker)(图 2)。(2)合理的判断转化医学进展的尺度(Metrics):包括判断基础研究成果对临床疾病预防、诊断和治疗的作用的尺度和判断产品符合 FDA 的规定的尺度。(3)资金投入(money),足够的资金用于转化医学研究的基础建设和临床试验很关键。

2.1.4 创新转化医学人才培养模式 为了促进转化医学发展,美国很注重转化医学的人才培养。NIH 的 4 个核心领域与目标之一就是培养新一代转化医学研究人员,提倡新思路和新想法,拓展人力资源培养与合作;并与拉斯克基金会合作,建

△ 通讯作者, Tel: (023) 68752007; E-mail: changkun03@yahoo.com.cn.

立拉斯克—NIH 临床研究学者培养项目,确保美国在临床和转化医学领域新一代领军人物的成长。哈佛大学每年 18% 左右的 MD 学生将分别进入与其他兄弟学院合作的联合学位项目,如:基础科学、社会科学及工程科学(MD-PhD)、MD-MPH、MD-MBA 以及 MD-MPP 项目等;UCSF 转化医学教育项目包括医学生培训、毕业后培训、临床试验方面的培训等,整合了流行病学、统计学、临床试验、公共卫生政策等各方面的资源,以进行全方位地培训。

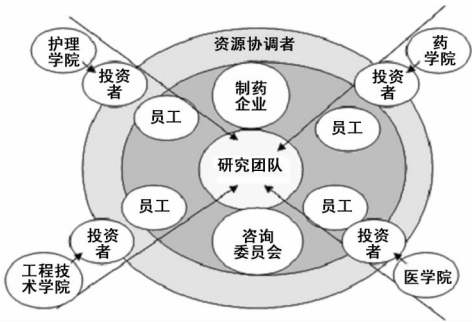


图 2 转化医学中心的研究团队及资源协调者

2.2 欧盟转化医学科研组织战略 在欧洲,大约有 20 个国家级的科研机构和政府机构正在通力合作,打造一个欧洲版的 CTSC 项目。而欧洲高级医学转化机构(european advanced translational infrastructure in medicine)打算以现有的研发中心为基础,再投资数百万欧元在全欧洲打造一个生物医学转化网络。2007 年 1 月,欧盟开始实施第 7 个框架研究计划,总预算达 500 亿欧元,该计划统筹和确定了 2007~2013 年内,欧盟重点发展和关注的科研领域,每年用于健康相关的转化型研究预算为 60 亿欧元^[9]。

法国卫生部门设立临床研究中心,1993 年,法国卫生部首次制定临床研究项目,法国大学教学医院的生物医学研究方式得到明显改变。临床中多学科、技术交叉性的研究项目面临的困难日益增多。为保证项目质量、良好的临床实践和项目安全,由特殊人员组成的临床研究平台相继成立。这些名为临床研究中心(clinical investigation centers, CICs)的单元,对学术和产业研究人员开展的针对患者和健康志愿者的医学研究工作开放。CICs 的研究活动与大学医院研究项目密切相关,同时为本地临床和基础研究团队提供服务,它鼓励所有研究者使用中心密切相关的研究设备,充分满足专业临床研究最佳状态时的需求。2008 年,法国已建立覆盖全国的 23 家临床研究中心网络,并且接受专业机构每 4 年一次的评估,其研究经费来自国家各级卫生部门、各类基金会和医药企业。

2007 年英国医学研究理事会(MRC)投资 1 500 万英镑,新建 6 个科技转化中心。2007 年 1 月,英国政府成立健康研究战略协调办公室(the office for strategic coordination of health research, OSCHR),整合医学研究理事会(MRC)和国家健康研究所(NIHR)的研究工作,确定转化医学研究战略,构建英国健康研究新策略,制定研究主题和优先领域。OSCHR 职责包括转化医学研究、公共卫生研究、电子健康档案研究、方法学研究、人力资源发展等 5 个方面,明确提出基础研究新发现,转化为新的治疗方法、服务于临床实践的医学研究战略。2007~2008 年,OSCHR 投入为 14 亿英镑,2010~2011 年增加到了 17 亿英镑,其中转化医学研究预算 1 610 万英镑,约占

0.95%。英国在过去 5 年内已投资 4.5 亿英镑用于转化医学中心的建设。2012 年 5 月,英国皇家转化与实验医学中心宣布成立。该中心整合了英国医学研究理事会(MRC)临床科学中心,投资 7 300 万英镑,拥有可容纳 450 名科学家的实验室,以及可开展临床试验的专业设施,两者紧密结合。

3 中国转化医学科研组织战略

3.1 成立转化医学中心、普及理念 中国的转化医学研究起步相对较晚,但正在努力赶超世界的步伐。2007、2008 年,北京协和医院相继组织召开了“第一、二届国际转化医学大会”。2009 年湖南大学湘雅转化医学研究中心在湘雅医学院成立,随后国内首家儿科转化医学研究所在上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心成立,2010 年北京协和医院成立转化医学中心,2010 年浙江大学医学附属第一医院成立转化医学中心。目前,中国至少建立了 20 所转化医学中心^[10]。

3.2 出台政策、加大投入 转化医学已成为国家在生物医学领域里一个重大政策。从国家层面也对转化医学给予了高度的重视和支持。《中共中央关于制定国民经济和社会发展第十二个五年规划的建议》辅导读本指出:“以转化医学为核心,大力提升医学科技水平,强化医药卫生重点学科建设”。2011 年,国家卫生部陈竺部长出席上海哈佛大学中国访问转化医学研讨会并指出,推动转化医学发展,应对人民健康挑战,符合医学科学发展的内在客观规律。从 2010 年开始,国家卫生部、科技部和自然科学基金委员会都相继出台政策,对转化医学进行专项资助。华西医院魏于全院士于 2012 年 2 月牵头发起倡导转化医学和“2011 协同创新计划”的对接,建立生物技术药物研发“校企地协同创新”联盟。同时各省市及各大高校也加大了对转化医学研究的资助力度^[10]。

4 转化医学的国际合作

转化医学的大型国际合作也开始启动。2006 年 5 月,苏格兰卫生部部长宣布苏格兰将与全球最大制药公司之一的惠氏制药公司合作,共同在苏格兰启动世界上第 1 个转化医学合作研究中心。参与该项目的机构共包括 4 所苏格兰的名牌大学(阿伯丁大学、邓迪大学、爱丁堡大学和格拉斯哥大学)、惠氏制药公司、苏格兰工商委员会及苏格兰相关地区的国民保健系统(NHS)。总部设在费城的惠氏公司计划将在第 1 个 5 年内投资约 3 300 万英镑,并有可能继续进行第 2 个 5 年的投资。而苏格兰工商委员会的投资额将达 1 750 万英镑。目前,多家跨国制药公司正在转化医学方面投入更多的人力和资金,以期占领制高点。

中美转化医学的国际合作也开始起步,国际交流日益深入。目前,除了组织开展了一系列以转化医学为主题的国际会议外,密歇根大学医学院与北京大学医学部于 2010 年共同成立了转化医学与临床研究联合研究所,致力于构建转化医学和临床研究领域高水平的合作平台,双方各筹集 700 万美元,共同资助最有潜力的、体现世界前沿研究的合作项目,以期在国际疑难病研究领域实现新的重大突破。北京协和医院和加利福尼亚大学旧金山分校合作,准备打造一个一流的转化医学中心。此外,为了促进转化医学的发展,世界上各主要的核心期刊都开辟了转化医学专栏,同时还组建了 Science Translational Medicine, J. Translational Medicine 和 Translational Research 共 3 本国际性专业杂志。最近几年,有关转化医学的论文已近 65 000 余篇。

5 转化医学的科研组织前瞻

5.1 进一步加强转化医学的理念普及 虽然发达国家(欧美国家)对转化医学已经高度重视,但是地区间发展不平衡,特别是在发展中国家和不发达地区,转化医学尚未引起足够重视。对转化医学的含义的理解还不够完善。因此,需要进一步对转化医学的概念进行普及。

5.2 研究本土化的转化医学战略 世界各个国家的疾病谱、健康问题、经济制度和卫生政策等都存在很大差异。因此,为提高科研投入的效益、为更好地提高本国人群健康水平服务,各国应该在借鉴转化医学发展较快的国家的先进经验基础上,充分考虑本国的实际情况,因地制宜地制定本土化的转化医学发展战略。

5.3 创立世界转化医学联盟 在进行世界范围内同类健康问题的转化医学研究时,世界各国应该充分开展国际合作,对世界性难题进行广泛的联合攻关。政府间应考虑建立联合基金,对有潜力解决影响世界范围人群健康的重要问题相关的转化医学研究进行共同资助。同时强化国际企业战略、促进跨学科、跨领域的合作。

参考文献:

[1] Zerhouni E. The NIH roadmap[J]. Science,2003,302(1): 63-72.

[2] Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters[J]. JAMA,2008,299(2):211-213.

[3] Dougherty D,Conway PH. The “3T’s” road map to trans-

form US health care;the “how” of high-quality care[J]. JA-MA,2008,299(2):231-235.

[4] Avorn J. The NIH translational research center might trade public risk for private reward[J]. Nat Med,2011,17(8): 1176-1179.

[5] Portilla LM,Evans G,Eng B,et al. Advancing translation-al research collaborations[J]. Sci Transl Med,2010,22(1):63-65.

[6] 蔡红兵,李欣,孙学刚,等. 加强推进力度,促进转化医学发展[J]. 南方医科大学学报,2011,31(5):741-743.

[7] Pozen R,Kline H. Defining success for translational re-search organizations[J]. Sci Transl Med,2011,3(1):94-96.

[8] Krontiris TG,Rubenson D. Matchmaking,metrics and mon-ey;a pathway to progress in translational research[J]. Bioes-says,2008,30(10):1025-1029.

[9] Keramaris NC,Kanakaris NK,Tzioupis C,et al. Transla-tional research; from benchside to bedside [J]. Injury. 2008,39(6):643-650.

[10] Wang X,Wang E,Marincola FM. Translational medicine is developing in China;a new venue for collaboration[J]. J Transl Med,2011,9(1):3-5.

(收稿日期:2012-03-17 修回日期:2012-05-22)

(上接第 3114 页)

式,并且在胸腺瘤手术中所占比例有逐年增加的趋势^[10]。

胸腺瘤手术的围术期处理是保证手术安全性、降低手术死亡率的关键。胸腺瘤尤其是合并重症肌无力患者的病情复杂,手术难度大且风险高,术后易发生重症肌无力危象。所以,要求术前必须充分准备,调节抗胆碱酯酶药物剂量、激素剂量至最低维持水平,再选择最佳时机行手术治疗。术后为防止重症肌无力危象的发生,可按术前用药规律服用抗胆碱酯酶药物。严密观察病情变化,加强各项护理工作,备好呼吸机及气管切开包,一旦发生危象,尽早行气管切开予以呼吸机辅助呼吸。及时清理呼吸道分泌物,保持呼吸通畅,有利于麻痹呼吸肌的功能尽早恢复。同时早期应用激素,能有效恢复呼吸功能,尽早脱离呼吸机。术后药物剂量应随病情好转而逐渐减量。

胸腺瘤术后的辅助放射治疗已得到充分肯定,多数学者认为术后辅助放疗可以有效地减少术后肿瘤复发,减缓晚期肿瘤的发展,延长患者生存期。对于Ⅰ期患者中肿瘤较大和粘连者,虽然已经行根治性切除术,也建议术后行辅助放疗治疗。而对于Ⅱ期以上的胸腺瘤患者应常规行术后辅助放射治疗,特别是部分手术中肿瘤有残留的患者,可以通过术后辅助放疗杀灭残留的肿瘤细胞和胸腺组织,有效缓解手术后重症肌无力症状,大大降低了肿瘤的复发率、显著延长患者的生存期,取得了良好的治疗效果。因此,对于浸润性胸腺瘤(Masaoka 分期Ⅱ期以上者)患者术后常规给予辅助放射治疗,应成为胸腺瘤标准治疗的重要部分。

参考文献:

[1] 段德溥,秦文翰. 现代纵隔外科学[M]. 北京:人民军医出

版社,2001:210-226.

[2] Masaoka A,Monden Y,Nakahara K,et al. Follow-up study of thymoma with special reference to their clinical stages[J]. Cancer,1981,48(21):2485-2492.

[3] Osserman KE,Genkins G. Studies in myasthenia gravis; review of a twenty-year experience in over 1200 patients [J]. Mt Sinai J Med,1971,38(6):497-537.

[4] Tomiyama N,Muller NL,Ellis SJ,et al. Invasive and non-invasive thymoma distinctive CT features [J]. Comput Assist Tomogr,2001,25(3):388-393.

[5] 田晓东,张竞,梁朝阳,等. 93 例胸腺瘤按 WHO 组织分型结果回顾性分析[J]. 第三军医大学学报,2007,29(9): 801-802.

[6] Giaccone G. Treatment of malignant thymoma[J]. Curr Opin Oncol,2005,17(2):140-146.

[7] 葛棣,郑如恒,范虹,等. 胸腺瘤 166 例临床分析[J]. 中华肿瘤杂志,2001,23(6):503-504.

[8] Juel VC. Myasthenia gravis management of mysthenic cti-sis and perioperative care[J]. Semin Neuro,2004,24(1): 75-81.

[9] 赵凤瑞. 普通胸部外科学[M]. 沈阳:辽宁教育出版社,2002:1415-1418.

[10] 刘会平,李剑锋,关怡成,等. 电视胸腔镜胸腺扩大切除治疗重症肌无力 107 例临床分析[J]. 中华外科杂志,2005,43(10):625-627.

(收稿日期:2012-03-17 修回日期:2012-04-18)