

浅谈转化医学研究的几个基本问题

汪佳祺 刘善荣[△]

(第二军医大学第一附属医院临床实验中心, 上海 200433)



刘善荣, 1990 级校友。2003 年获得第二军医大学博士学位, 2005 至 2007 年在美国伊利诺大学医学院从事博士后研究。现任第二军医大学长海医院临床实验中心主任、教授, 兼任全军生殖医学研究所副所长, 长海医院转化医学中心细胞发育与重编程实验室主任; 2009 年遴选为上海市东方学者特聘教授。入选教育部“跨世纪优秀人才支持计划”(2010 年)、“上海市浦江人才计划”(2007 年)。

长期从事肿瘤发生与治疗的转化医学研究。在 Gastroenterology, Hepatology, Journal of Hepatology, Cancer Research 等期刊上以通信作者和第一作者发表 20 余篇 SCI 科研论文。2007 年以来, 共承担国家自然科学基金项目 3 项, 省部级以上基金项目 5 项。

关键词 转化医学; 临床医学; 基础医学

中图分类号: R-1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-9760(2013)04-077-04

转化医学是指以解决临床疾病的诊断治疗为目的开展相关研究的一门学科。这一概念是美国国立卫生研究院(NIH)于 2003 年提出的^[1-2]。现在, 随着我国医疗技术的进步, 越来越多的医疗机构和研究机构加入到了转化医学的研究领域中。本文着重针对转化医学的几个基本问题谈一些粗浅的认识。

1 转化医学与转化医学研究的由来

转化医学是一种基于实证医学的医学研究, 旨在将基础医学研究、生物学研究和社会心理学研究应用于医疗保健领域^[2-3], 将各种生物学上的基础研究成果转化为医疗技术来治疗患者。

转化医学与传统临床医学是高度相关的, 某种意义上, 转化医学可能更像是临床医学的基础^[4], 因为今天的转化医学研究成果可能就会成为明天的临床医学疗法。就这一角度来说, 我们之前许多的临床成果转化项目本质上也可以归类成转化医学项目。远到人工合成胰岛素、吴孟超的肝脏“五叶四段”学说^[5], 近到 IL-2 在癌症治疗中的应用^[6-7], 都可以认为是转化医学项目。所以说, 转化医学是一个新概念, 但其本质并不是一个新生事

物^[4,8]。

中国转化医学的研究(过去称为医学研究成果转化)发转最为蓬勃的是上世纪 60 年代至 80 年代^[5]。这是有其历史原因的。当时国内生产力水平低下, 医疗资源极其有限。在这种环境下, 中国的医务工作者通过各种创造性的劳动, 开发出大量新疗法、新器械和新技术, 虽然也有失败的案例, 但总体而言, 通过医务工作者辛勤的研究, 使全民的医疗水平有了极大的提高, 部分成果甚至赶超国际水准, 并使部分领域的技术达到国际先进水准, 对我国医学发展具有积极意义。

随着基础科研的深入, 科研工作者意识到, 尽管科研成果层出不穷, 但对临床疾病的诊断治疗的推动作用却非常有限^[5]。各种疑难杂症仍旧存在, 且数量日益增长^[9-10]。另一方面, 现代医学生物科技已经成为了一个巨大的科研体系, 其科研技术的复杂程度和种类数量已经达到了令人咋舌的程度, 仅仅依靠一名全职医生的业余时间已经不可能掌握如此众多复杂的技术, 而是需要更加专业的科研团队支持^[11]。

在这种情况下, 转化医学概念应运而生^[2]。转化医学以其与临床医学的高度相关性和与基础科研的高度专业性, 成为了一类独立与两者之外又与两者高度相关的中间学科。转化医学的项目大多

[△] [通信作者] 刘善荣, E-mail: liushanrong@hotmail.com

来于临床,旨在为临床解决实际问题,但另一方面,它有具备基础医学研究的高度专业性,与基础医学研究有高度密切的关系。

2 转化医学研究与基础科学研究的关系

严格说来,转化医学并不是一门孤立的学科,它更像是一套系统,将临床治疗与基础研究结合起来。随着临床转化医学研究的深入,过去那种仅仅是经验式的摸索研究已经不再适应当今医疗科学的发展。而生物、物理、化学等技术的进步固然为转化医学的研究提供了极为强大的研究工具,但是这些研究工具的复杂程度也已经不是一名全职医师利用业余时间所能掌握的。这就使得转化医学的研究领域中,基础研究的技术和研究团队成为了日益重要的一个组成部分^[8-9,12-13]。

这其中比较著名的例子就是 DC-CIK 疗法^[14]。这是一种将人体自身免疫细胞在体外培养激活,并利用激活的免疫细胞特异治疗肿瘤的一种治疗方法。这种方法已经被大量的临床实验证实是有效的,不仅可以大幅延长病人生存时间,而且可以有效抑制放、化疗带来的副作用,提高生存质量。但是,这种先进的治疗方法是需要精通免疫学和细胞生物学的专业技术人员配合才可以完成的。首先,这一治疗方法是否可行,是与肿瘤细胞的免疫逃逸机制有关的,只有在肿瘤特定治疗阶段获取的免疫细胞才是适合治疗,其余阶段获取的细胞根本无法有效激活。其次,免疫细胞的稳定筛选培养激活,需要高度规范的细胞原代培养技术,不规范的操作会大幅提升病人感染的危险^[10,15]。所以,这种技术在国外,并不是所有的大型医院都可以操作,只有少量具备附属基础研究机构医院才有能力操作。

另一个著名案例是基因工程乙肝疫苗的发现。中国是乙肝大国^[16],所以在中国研发廉价高效的乙肝疫苗极为迫切,但乙肝病毒由于其高度致病性和结构脆弱性,导致传统的血源疫苗成本高昂、效果低下且较易引发并发症。因此为了解决这一问题,中国医生们将乙肝病毒的样本提取出来,交由科学家们,将乙肝病毒的蛋白利用基因工程的办法转入酵母菌进行表达。然后将表达的蛋白提纯后交由医生们进行测试。经测试,这种疫苗高效、无副作用、无致病性,而且价格低廉。经推广后,为我国肝炎防治事业做出卓绝贡献^[16-17]。这一案例说明,在医疗科技高度发达的今天,依靠临床医生和

基础科研两方面力量合作的转化医学研究,可以大大促进医疗技术的发展,提高医学发展的速度。

所以现代医学和生物科技的高度专业性已经使转化医学成长为需要多个专业团队紧密合作的综合医学研究^[17]。其中,以医师为代表的专业治疗团队毫无疑问是转化医学研究领域的核心,但是,以科研人员为代表的基础研究团队也是转化医学研究必不可少的组成部分。基础研究并不是转化医学研究的主导和核心,但是基础研究为解决那些临床上仅靠实践经验无法阐释、无法解决的难题提供支持,用先进的生物科技武装传统医疗方法的薄弱与不足,用更为深刻和准确的基础理论武装传统医学理论无法解释的问题,用更为安全有效的疗法治攻克疑难杂症。就这一意义上说,基础研究在转化医学中的作用更像是催化剂,虽然本身不直接参与到临床医疗的第一线,但是却可以帮助解决临床医疗的问题,促进医疗技术的发展,使先进科技得以服务于临床实践^[12,18]。

3 开展转化医学研究的几个关键因素

转化医学的研究是临床医疗人员和科研人员相互配合进行的系统工程,这里面就可能牵涉到多类人员、多个部门甚至是多个单位。如何让这些人员的组合在转化医学研究中相互协调、相互配合,充分发挥各自的积极性,就成为了决定转化医学研究成败的关键因素。这些关键因素,贯穿了转化医学研究的始终^[3-4]。

首先是人的因素。转化医学从其研究的本质来说,转化医学的研究可以分为立题、研究、转化三个阶段。在立题阶段,医疗人员毫无疑问是主体,因为他们才能真正理解临床治疗的现状,知道临床治疗的需求。但是,为了让这些临床的问题和需求真正转化为可以实施的科研项目,又需要科研人员提出一定的建议使其符合研究的现状。在研究阶段,虽然科研人员是主体,但是仍需要随时将研究成果与临床现象对应。而转化阶段,更是需要研究人员和临床工作人员通力合作。因此,对于转化医学研究来说,临床医学与基础科研两个团队沟通渠道必不可少。这就需要能够同时掌握两方面技能的复合型人才。一方面,这类人员需要有充分的临床知识,可以与临床医疗人员进行沟通。另一方面,必须具备一定的科研能力,可以指导科研技术团队完成各项科研任务。遗憾的是,现阶段这类人才在国内还比较少见^[4]。

另一个关键的因素是科研技术平台。在国内,临床医师是种需要高劳动强度、耗时长职业,这就决定了临床医师不可能拿出大量的业余时间来学习并完成科研工作。这就需要有一个科研服务平台性质的科研团队。这个团队是由高超科研技术的人员组成,可以随时开展各种科学研究,其研究结果具备高度的公信力。这样,当临床上的人员具备任何科研想法时,都可以随时与科研服务平台沟通,利用该平台开展预实验。这一平台的存在,把临床医师从繁琐的科研工作中解放出来,使临床医师的精力集中于救治病人和思考临床问题上^[3,5,19]。

再一个是资金问题。转化医学研究和其它研究一样需要大量的资金投入。而且,和基础研究不同的是,转化医学研究的成果是可以直接应用于临床的,对临床治疗具有较为直接的指导意义。但遗憾的是,国家层面至今仍没有关于转化医学的专项资金资助。转化医学的研究基本仍旧是从国家基础研究的层面获取资助^[5,19]。

最后是成果转化的问题,转化医学的经典研究模式是由两个高度专业化的团队,即临床医疗团队和基础科研团队共同负责一个课题,由此最大限度地发挥两方面的优势,这是转化医学研究的必然。但是,在现阶段中国的评价体系中,这一合作科研的模式会遭遇很大的麻烦,因为当课题出现成果是,中国式的科研评价体系必须在整个团队中分出谁是第一、谁是第二。这对转化医学团队的任何一部分,不论是临床团队还是科研团队,都是很大的问题。这不仅会大大打击转化医学研究者的积极性、造成人员的流失,而且也意味着临床医疗团队和基础科研团队的合作关系很难稳定地维持下去。所以,能否找到一种评价体系,能够公正等评价两个团队工作人员在转化医学研究中的贡献,是转化医学研究能否顺利转化为医疗成果的重要因素^[5]。

基于以上分析,要做好转化医学研究,在正确理解其内涵的基础上,要注意以下 3 个方面:1)研究的规范化。我国人口众多,各种病患的数量也十分巨大,是我们开展相关研究的优势。但目前我们围绕临床问题开展的研究在实验设计、标本收集和效果评估上还不够规范,而这些都是转化医学研究中非常基本、非常重要的问题。只有规范的开展转化医学研究,才会有更多原创性的成果出来^[20]。2)需要搭建一个更加有利于转化医学研究的平台。

从用人标准、评估周期到评估标准,尽可能创造条件,让科研人员有更多安静的空间思考科学问题,有更充裕的时间开展创新性研究^[3]。经费资助和考评的周期是否可以延长到 5 年,对科研成果如文章、专利是否更多考虑其质量而不是追求数量等。3)科研人员要更加自觉地把有限的时间投入到科研工作中去。既要以“国家兴亡,匹夫有责”的境界来看待自己所从事的工作,又要始终保持对科研工作浓厚的兴趣和激情。转化医学概念的提出,对科研工作提出了方向,有非常积极的推动作用,是一件好事。随着时间的推移,这个概念可能会被新的概念淡化,但它在科研工作中发挥的重要的导向作用是不会被代替的。

参考文献:

- [1] Bolon B, Altrock B, Barthold SW, et al. Advancing translational research[J]. Science, 2011, 331(6024): 1516-1517.
- [2] Cressey D. Translational research: Talking up translation[J]. Nature, 2010, 463(7280): 422-423.
- [3] Wadman M. Translational research: Medicine man[J]. Nature, 2013, 494(7435): 24-26.
- [4] Bornstein SR, Licinio J. Improving the efficacy of translational medicine by optimally integrating health care, academia and industry[J]. Nat Med, 2011, 17(12): 1567-1569.
- [5] Qiang B, He F, Zeng Y, et al. Forum on frontiers of science and technology: Lifeomics and translational medicine[J]. Sci China Life Sci, 2013, 56(3): 199-200.
- [6] Chen H, Sampath P, Hou W, et al. Regulating cytokine function enhances safety and activity of genetic cancer therapies[J]. Mol Ther, 2013, 21(1): 167-174.
- [7] Korpai M, Ell BJ, Buffa FM, et al. Direct targeting of Sec23a by miR-200s influences cancer cell secretome and promotes metastatic colonization[J]. Nat Med, 2011, 17(9): 1101-1108.
- [8] Blumberg RS, Dittell B, Hafler D, et al. Unraveling the autoimmune translational research process layer by layer[J]. Nat Med, 2012, 18(1): 35-41.
- [9] Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis[J]. Nature, 2008, 451(7181): 904-913.
- [10] Li H, Wang C, Yu J, et al. Dendritic cell-activated cytokine-induced killer cells enhance the anti-tumor effect of chemotherapy on non-small cell lung cancer in patients after surgery[J]. Cytotherapy, 2009, 11(8): 1076-1083.
- [11] Goldstein JL, Brown MS. History of science. A golden era of Nobel laureates[J]. Science, 2012, 338(6110): 1033-1034.
- [12] Anagnostou E. Translational medicine: Mice and men show the way[J]. Nature, 2012, 491(7423): 196-197.

(下转第 88 页)

亡蛋白的表达,从而发挥保护作用。该通路可简单描述为 $\text{BDNF} + \text{trkB} \rightarrow \text{Ras} \rightarrow \text{MEK1} \rightarrow \text{MAPK} \rightarrow \text{ERK1/2} \rightarrow \text{P-CREB} \rightarrow \text{Bcl-2}$ 。由此通路可看出 BDNF 可以通过多种信号级联激活 CREB, CREB 再进而放大信号,从而发挥保护作用。本文发现精神应激后即刻 P-CREB 明显减少,应激后 24h 时较对照又明显增多,BDNF 的时空表达和 CREB 的时空表达两者是一致的;并且发现精神应激后即刻和精神应激后 24h BDNF 和 P-CREB 及二者 mRNA 对应脑区的灰度值都存在明显正相关。本研究结果也验证了以上提出的通路假设。Conti 等^[11]通过对 CREB 基因突变鼠和野生鼠的研究亦发现,BDNF 的时空表达和 CREB 的活动是互相平行的,与本研究结果类似。

参考文献:

- [1] 李功迎,李凌江,马洪霞. 精神应激与生理应激对 SD 大鼠焦虑行为影响的比较[J]. 中国行为医学科学, 2008, 17(12): 948-950.
- [2] Burrone J, OByrne M, Murthy VN. Multiple forms of synaptic plasticity triggered by selective suppression of activity in individual neurons[J]. Nature, 2002, 420: 414-418.
- [3] Rossi EL. Stress-induced alternative gene splicing in mind-body medicine[J]. Adv Mind Body Med, 2004, 20: 12-19.
- [4] Alfonso J, Frick LR, Silberman DM, et al. Regulation of Hippocampal gene expression is conserved in two species subjected to different stressors and antidepressant treatments[J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(3): 244-251.
- [5] McTigue DM, Horner PJ, Stokes BT, et al. Neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor induce oligodendrocyte proliferation and myelination of regenerating axons in the contused adult rat spinal cord[J]. J Neurosci, 1998, 18(14): 5354-5365.
- [6] Yutaka Gomita, Motoo Yamori, Katsushi Furuno, et al. Influences of psychological stress produced by intraspecies emotional communication on nicorandil plasma levels in rats[J]. Pharmacology, 1989, 38: 388-396.
- [7] Loudes C, Petit F, Kordon C, et al. Brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 enhances differentiation of somatostatin neurons in hypothalamic cultures[J]. Neuroendocrinology, 2000, 72: 144-153.
- [8] Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation[J]. Learn Mem, 2003, 10: 86-98.
- [9] Marmigère F, Choby C, Rage F, et al. Rapid stimulatory effects of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on somatostatin release and intracellular calcium rise in primary hypothalamic cell cultures[J]. Neuroendocrinology, 2001, 74: 43-54.
- [10] Pardon MC, Roberts RE, Marsden A, et al. Social threat and novel cage stress-induced sustained extracellular-regulated kinase1/2 (ERK1/2) phosphorylation but differential modulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the hippocampus of NMRI mice[J]. Neuroscience, 2005, 132: 561-574.
- [11] Conti AC, Cryan JF, Dalvi A, et al. cAMP response element-binding protein is essential for the up-regulation of brain-derived neurotrophic factor transcription, but not the behavioral or endocrine responses to antidepressant drugs[J]. The Journal of Neuroscience, 2002, 22(8): 3262-3268.

(收稿日期 2013-04-06)

(上接第 79 页)

- [13] Jeronimo C, Bastian PJ, Bjartell A, et al. Epigenetics in prostate cancer: biologic and clinical relevance[J]. Eur Urol, 2011, 60(4): 753-766.
- [14] Liu Q, Zhang C, Sun A, et al. Tumor-educated CD11b^{high}Ia^{low} regulatory dendritic cells suppress T cell response through arginase I[J]. J Immunol, 2009, 182(10): 6207-6216.
- [15] Shi SB, Ma TH, Li CH, et al. Effect of maintenance therapy with dendritic cells: cytokine-induced killer cells in patients with advanced non-small cell lung cancer. Tumori, 2012, 98(3): 314-319.
- [16] Ishikawa T. Immunoregulation of hepatitis B virus infection-rational and clinical application. Nagoya J Med Sci, 2012, 74(3-4): 217-232.
- [17] Vitaliti G, Pratico AD, Cimino C, et al. Hepatitis B vaccine in celiac disease: yesterday, today and tomorrow. World J Gastroenterol, 2013, 19(6): 838-845.
- [18] Translational research and experimental medicine in 2012. Lancet, 2012, 379(9810): p1.
- [19] Kaiser J, National Institutes of Health. A government niche for translational medicine and drug development. Science, 2010, 330(6010): 1462-1463.
- [20] Campbell RM, Dymshitz J, Eastwood BJ, et al. Data Standardization for Results Management/[S]. Sittampalam GS, Gal-Edd N, Arkin M, et al. Assay Guidance Manual[MD]. 2004: 1-18.

(收稿日期 2013-03-15)