

浅析转化医学与医学实践

董尔丹*, 胡海, 洪微

国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085

* 联系人, E-mail: donged@nsfc.gov.cn

2012-11-22 收稿, 2012-12-14 接受

摘要 转化医学是近年发展起来的新兴医学研究模式,旨在促进基础医学的研究成果向实际医疗应用转化. 本文从医学发展进程、基础医学与医学各学科发展之间的关系阐述了转化医学产生的必然性,转化医学研究的目的、特点和内容;综述了转化医学研究的现状和促进转化医学发展的策略;分析了我国转化医学研究存在的问题,提出了对策和建议;最后阐述了转化医学与其他新兴医学研究模式的内在联系.

关键词

转化医学
医学实践
转化研究
循证医学
整合医学

医学是获得人类自身相关知识、促进健康的科学. 它的发展经历了4个主要阶段,先是“神道医学”模式阶段,源于5000年前人类文明社会初期,那时医学是神学的一个分支,所谓巫医一体. 2500年前进入经验医学模式阶段,其理论主要源于医学实践,如中国《黄帝内经》的阴阳平衡学说、古希腊《希波克拉底文集》中的体液平衡学说. 300多年前,物理化学实验的发展使医学进入了理性生物医学模式阶段,认为疾病是由微生物感染和营养素缺乏导致. 随着生物学和基础医学研究的快速发展,人类对疾病的成因和健康的认识有了质的飞跃,1977年,Engel^[1]在*Science*杂志发表“需要新的医学模式:对生物医学的挑战”的文章,提出了生物-心理-社会-环境的医学模式. 这种模式下医学被定义为处理健康相关问题的科学,以治疗和预防疾病、提高人体自身素质为目的.

随着医学的发展,人类对疾病和健康危险因素的认识不断深入. 目前定义的危害健康的因素主要包括遗传、生物、心理、生活方式、医疗系统(医疗事故、院内感染等)、环境、社会等,交织形成了复杂的健康多因素模式网络^[2](图1). 人类社会随之也建立了健康促进体系以达到增进个体和群体健康的目标,其核心部分是医学研究与实践,包括基础医

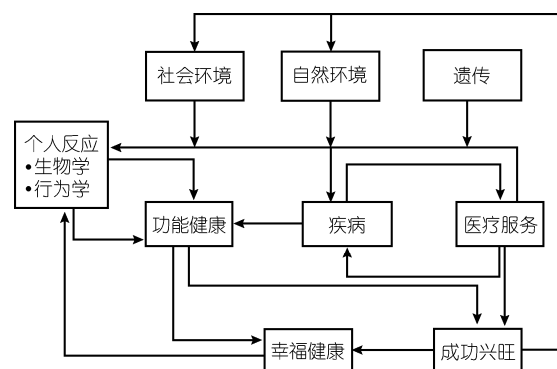


图1 生物-心理-社会-环境的医学模式下的健康多因素模式网络

修改自文献[2]

学、临床医学、护理医学和预防医学等. 这些医学学科间相互渗透,形成了一个有机的整体. 近几十年来基础医学研究的丰硕成果使人类对疾病的认识从器官、组织、细胞水平深入到了基因、蛋白等分子水平;医学新概念不断涌现,如基因组医学、环境医学、循证医学、整合医学等;这些新概念体现了基础医学快速发展,推动了医学实践的进步,并将对医学模式产生深远的影响. 但是,基础医学研究成果并不会自动转化为医学实践,还需要相关研究将这些成果转化

引用格式: 董尔丹, 胡海, 洪微. 浅析转化医学与医学实践. 科学通报, 2013, 58: 53–62

Dong E D, Hu H, Hong W. Toward a roadmap from translational medicine to medical practice (in Chinese). *Chin Sci Bull (Chin Ver)*, 2013, 58: 53–62, doi: 10.1360/972012-1781

为临床、护理和预防医学可用的、系统的医学理论、医疗产品和服务(图 2)。现实中,基础医学研究的成果向实际应用转化的成功案例凤毛麟角,绝大部分归于失败。究其原因,一方面是大量研究成果不具备转化潜力;另一方面是众多成果在转化过程中没有遵循转化研究的客观规律而最终折戟沉沙。近年来一个热议的话题——转化医学,作为一种新的研究模式,成为连接基础医学和临床、护理、预防医学的桥梁,其探讨和推动基础医学研究成果向实际应用转化的特征,使其迅速成为关注的热点。本文就转化医学与医学其他学科间的关系、研究现状和存在的问题展开讨论。

1 转化医学:从基础医学研究到医学实践的桥梁

1992年,Choi^[3]在 *Science* 杂志首先引出“Bench to Bedside”(B-to-B)概念,意为从实验室的研究发现转化成临床使用的诊疗技术和方法的过程。1996年,Geraghty^[4]在 *Lancet* 发表文章,首先提出“translational medicine”的概念。2003年,美国国立卫生研究院(NIH)制定 NIH Roadmap for Medical Research,定位了医学研究的重点路径,指出转化医学对于新世纪医学发展的重要性。

1.1 转化医学的含义

维基科学总结了一些文献^[5,6]的观点,将转化医

学定义为一种基于介入式流行病学(interventional epidemiology)的医学实践,认为转化医学是循证医学(evidence-based medicine)的自然发展和延伸,整合了基础科学、社会科学及政治学,其目的是优化医护及预防措施,提供一种超出单纯健康护理的服务。简言之,转化医学就是将合适的生物医学发现转换为药物、医疗装置或疾病防治措施等,使之服务于人类健康的科学(http://en.wikipedia.org/wiki/Translational_medicine)。

转化医学体现了当今生物医学研究模式变革的一种倾向,即将传统模式中各自分离的基础研究、药物研发、临床研究等整合起来,是专注于连接基础科学发现和临床研究活动,将临床实验结果转化为临床实用手段的变革。转化医学是“bench”和“bedside”的连续统一体,是双向、开放的循环。研究途径可以从基础到临床,即由基础研究获得的理论认识在病人(群)中验证和实践;也可从临床到基础,即从临床研究中获得信息,在此基础上提炼关于人类疾病病因和过程的信息,再在基础研究中进行理论证明,并用于指导临床实践。转化研究是转化医学的基础,包括“Bench to Bedside Translation”(Laboratory to Human)和“Bench to Community Translation”(Evidence to Practice)整个过程,是研究如何把基础医学研究成果转换成合适的方案、技术,使其能够用于解决公众健康问题的科学。转化研究的成果同时还应该与社会科学及政策研究的成果进行沟通 and 相互影

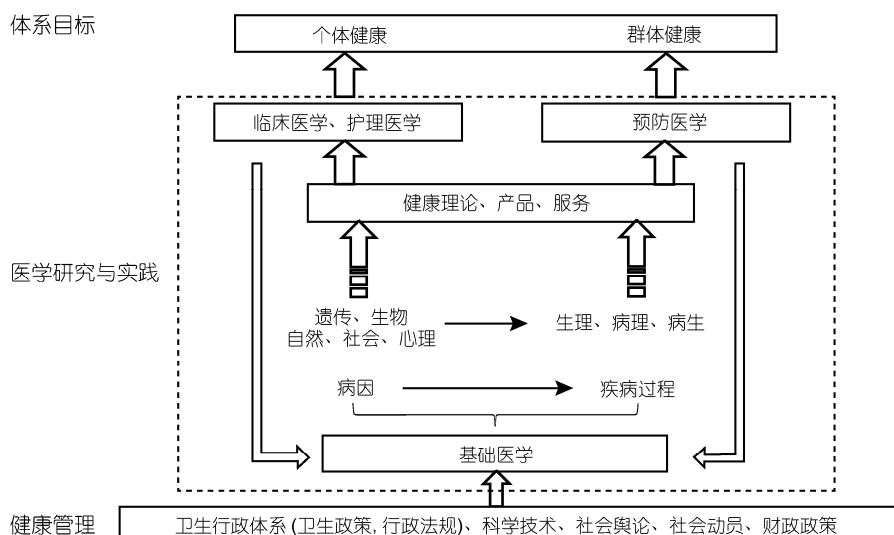


图2 健康促进体系的运行方式

响,以达到最终促进人类健康的目标。当前人类基因组学的发展为转化研究提供了丰富的手段和工具,故转化医学在某些方面也可具体化为“分子医学”、“个体化医学”及“预测医学”等,即通过鉴定分子水平上的疾病表征和疾病过程,发展诊断试剂及针对疾病的靶向药物和预防方法。分子诊断试验似乎就是最早的从基础到临床的转化研究的例子。

1.2 转化医学是基础医学迅速发展的需求和产物

(i) 基础医学研究推动了医学其他学科的发展。基础医学的研究成果转化成为临床医学实践的新技术、新方法,使得临床“指南”不断更新,推动了临床医学的快速发展。基础医学研究成果也促进了护理医学的发展,为护理医学临床实践提供理论基础;有助于护理医学掌握疾病发展的动向,预防和去除疾病的并发症,改善预后;医学工程学的发展提高了护理效率和质量。

基础医学研究成果极大促进了预防医学的进步。过去 100 年里美国人的平均寿命增加了 30 年,其中预防医学贡献了 25 年,临床医疗服务贡献了 5 年^[7]。免疫学和疫苗技术的发展极大提高了对感染性疾病的预防效果。基础医学研究的成果推动了“生物-心理-社会-环境”医学模式的确立和发展。这一模式下,疾病预防从病原学预防拓展到生理预防,个体及社会的行为、心理预防以及医学管理预防等。生物-心理-社会-环境医学模式的确立,也对医学教育提出了更高、更全面的要求。2008 年美国医学界首先提出“21 世纪的医生应该成为公共健康专业人员”^[8]。

(ii) 基础医学研究促进了新药和医疗器械的研发。从 2001 年开始,以生物医学技术为基础的新药研制在药物研发中的比例越来越大,渐成为药物研发的主流。近年来,药物研发趋于基因靶向化。2006 年一项研究表明,目前世界上批准的约 21000 种药物是通过 324 个不同的分子药物靶标起作用,其中包括 266 个人类基因衍生的药物靶标,其余为细菌、病毒、真菌或者是其他病原体的靶标^[9]。例如 20 世纪 90 年代我国科学家陈竺院士首先确定了全反式维甲酸的作用靶点及其诱导白血病细胞分化的机理,以此为基础,全反式维甲酸及其衍生物已经成为治疗白血病的重要药物^[10]。此外,基础医学研究成果也促进了医疗器械研发的进步。例如生物材料的进步,促进了人工关节、血管支架等的发展;生物分子标志物研

究成果促进了生物芯片及检测设备的发展;干细胞的研究成果则促进了组织工程和再生组织技术及设备的发展。

(iii) 基础医学研究影响卫生政策研究、制定。卫生政策与管理学是医学、社会学、经济学和管理学等学科相互作用的产物^[11]。基础医学研究成果也直接影响着公共卫生政策研究和政策制定,如对传染病的研究成果促进了计划免疫政策制定。急性大规模传染病(如 SARS,禽流感等)成为非传统的安全因素的重要组成部分。认识这些急性大规模传染病的致病机理和流行规律,制定相应国家公共卫生政策,已经成为国家战略安全研究的重要组成部分。

(iv) 现代基础医学研究的困境。基础医学的快速发展也引发了临床医疗实践中医学认识和实施的不同步,即医学基础知识的快速膨胀与医学实践的相对滞后;基础医学研究人力物力的投入对医学实践的实际推动作用差强人意。在临床上则表现为医疗成本快速提高与疗效期望值的差距不断扩大;高技术发展与医疗模式改变不同步等。现代医学研究依然面临严峻的挑战。近年来医学研究文献每 19 年翻一番,其中关于艾滋病研究的文献每 22 个月增长 1 倍,已有超过 200 万个研究成果等待实际的医学实践^[12]。基因组医学、个体化医学研究则进一步成倍加大了研究与实践的鸿沟。2003 年,有人研究了 1979~1983 年间 6 个主要的医学期刊发表的论文,包括 *Science*, *Nature*, *Cell*, *Journal of Biological Chemistry*, *Journal of Experimental Medicine* 和 *Journal of Clinical Investigation*, 这些论文中有 101 篇声称具有广阔的临床应用前景。20 年后,只有其中 5 项获准用于临床,而只有 1 项在临床上获得了广泛的应用^[13]。如此计算,基础医学成果成功转化医学实践的机率极低。什么原因造成了目前这种知识与实践之间的巨大鸿沟?其内在原因是基础医学研究与医疗产品和服务研究内在特性的巨大差异。基础医学研究是以非经济利益的兴趣为驱动、崇尚自由研究,具有非目标导向的特点;实验方法非标准化;其回报以学术荣誉为主。而医疗产品和服务研究则是经济利益驱动为主,其目标导向明确;要求标准化操作、适用症明确、疗效可期;回报主要来源于市场^[14,15]。这种内在特性的冲突是引发上述问题的根本原因。这种情况将基础医学研究置于尴尬的境地,也使得目前的医学研究模式难以为继。这种基础医学研究的危机引发了医学

界有识之士的思考,由此提出了“转化医学”这一全新的医学研究新模式。

1.3 转化医学研究流程及特点

一般认为转化医学研究分为4个阶段。

T1, 研究成果向人的转化 (Translation to Humans), 探讨基础研究成果潜在的临床意义及可能的应用前景。通过 T1 期研究, 获得关于基础研究成果与人类病理生理过程相关性的知识; 获得观察和影响相关病理生理过程潜在方法的知识。研究内容包括: 临床前研究及动物模型研究、人类病理生理学研究、以人为对象的初步研究(健康志愿者研究)、基础研究成果在人体的验证以及 I 期临床研究。

T2, 研究成果向病人的转化(Translation to Patients), 是在一个相对严格控制的环境下对基础研究成果的应用方式进行探索和优化, 形成临床应用的指导方案。T2 期研究主要是获得达到最优化应用的各项条件设置的知识。主要研究内容是 II 期和 III 期临床研究。

T3, 研究成果向医学实践的转化(Translation to Practice)。研究者根据推荐的应用方式探索通常情况下临床实际应用的方法, 获得在实际工作中有效使用方法的知识。其主要研究内容是 IV 期临床研究、健康服务研究, 包括对成果应用的宣传、交流和广泛应用以及临床实际效果的评估研究。

T4, 研究成果向人群健康的转化(Translation to Population Health)。主要是研究分析影响人群健康的因素和研究提高人群健康的综合方法。T4 期研究最终是以提高人类健康水平为目标。研究内容包括以人群为基础的效果评估、影响健康的社会因素等。

生物医学的快速发展已经积累了海量的研究成果, 大量与疾病过程相关的基因都已经被阐明。综合各种研究结果, 发现很多最新发现的疾病相关基因还是通过已知的信号通路起作用。因此很多疾病的重要的致病基因已被发现, 转化医学应当以目前的

这些研究成果为基础发展有效的治疗方式。近年来, 西方医药产业界开发出很多基因特异的靶向抑制剂, 这些抑制剂都需要进行转化研究。而转化医学要解决的问题, 首先是快速有效评估出有潜力进行临床试验的药物, 并指导其临床研究; 其次就是对已经开展了临床试验但疗效不满意的药物, 找出原因, 通过调整使用方式、适用人群, 或与其他药物配伍来提高疗效, 至少是提高对疾病人群中具有特定分子谱的亚群体的疗效; 最后, 很多基因现有的抑制剂对该基因的抑制效果的敏感性和特异性不佳, 需要筛选新的抑制剂。可以看出, 转化医学研究并非强调理论创新性, 不强调新基因、新功能、新技术, 而是以有充分理论基础的成果为依据, 探讨基础研究成果的应用方式。就是从已有的基础研究成果中选出有病理生理意义、有应用前景的成果, 再将其实用化, 最终转化成临床、社会可用的产品和服务。因此从研发过程来看, 转化医学就是从理论到产品和/或服务的过程。以药物研发为例, 所谓理论就是某基因参与了某种病理生理过程及其分子机理, 涉及从细胞到组织、动物整体水平的研究和证实。图3显示了药物开发上市前阶段的转化研究流程^[16]。转化医学研究的关键是 T1 期研究, 特别是动物模型研究及临床前研究, 也就是在动物模型中验证理论, 探索适用化的技术和药物等, 并以此为基础进行临床前研究。这实际上是从基础研究迈向转化医学研究的第一步, 也是最难的一步。大量的研究成果之所以躺在纸面上, 就是科研人员没能迈出这一步。

2 影响基础医学研究向医学实践转化的原因及对策

基础医学研究向医学实践转化的障碍存在内因和外因。前文述及基础医学研究与医疗产品、服务研究具有内在特性的冲突, 此为内因; 而医学以人类疾病为工作对象, 从而导致以非人类模型为基础的医学研究成果在人体不能完全重现, 则是造成这一巨

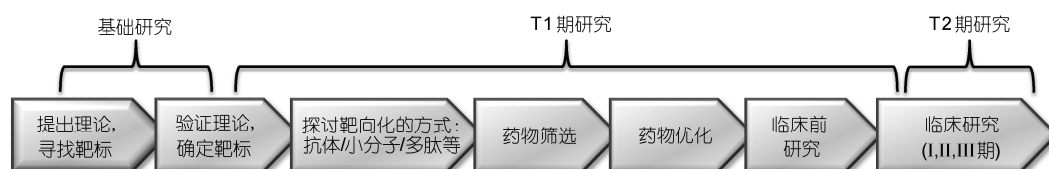


图3 药物开发上市前阶段的转化研究流程

修改自文献[16]

大鸿沟的主要外在原因^[15-17]。

首先,基础医学研究的模型不能代表人体的真实境况。(1) 基础研究普遍使用的研究对象是各种细胞系,由于长期在体外传代,遗传背景异常复杂,产生了大量细胞系特异的研究结果。(2) 观察的角度或方式局限,很多体外或体内(如移植瘤)的研究结果,脱离了把生物体作为一个整体的要求。而疾病,特别是慢性疾病(包括肿瘤等)是全身性的疾病,并非仅仅某种细胞、某个器官的病变。(3) 很多研究只存在于研究模型中,没有实际所对应的病理生理过程,是人为制造出来的,研究的问题没有实际临床意义。另外,转化研究与基础研究在方法、技术、思路等方面截然不同,大量的基础研究学者没有动力、能力和条件将其研究成果转化为实际应用。再者,转化研究耗时长,平均需要 24 年^[18],多数基础研究学者没有意愿长时间坚持于一项可能失败的研究。

针对上述问题,美国医学界采取了以下一些措施:(1) 强调细胞水平的研究要包括人体分离的原代培养细胞的工作。目前包括 *Cell*, *Nature* 和 *Science*(以下简称 CNS)为主的一流期刊对机理研究的文章普遍要求需涉及转化研究,很多时候是特指原代细胞的工作。(2) 强调动物模型研究。主要是指转基因和基因敲除的动物模型,这也是 CNS 为主的一流杂志的文章普遍要求。(3) 强调临床研究者(医生)参与研究,在基金申请中给予倾斜。此外,NIH 会根据临床需求主动引导科研方向,一个较为典型的例子是表皮生长因子受体抑制剂在肺癌的治疗中取得了较好的疗效,因此针对这一药物的耐药性研究就被引导成了一个热门的领域。(4) 为转化研究提供动力和条件。各个学术期刊向转化研究倾斜,并创办转化医学杂志,如 *Science Translational Research*; 建立各种技术中心和高水平实验室,为研究成果转化为实际应用提供技术和人力支撑。比如很多医学院建立的药物筛选中心实验室,提供多达上百万种化合物的药物筛选平台。(5) 完善转化研究产业链建设。

实际上,上述策略确实促进了美国转化医学的快速发展。然而最终决定转化研究成功与否的因素还相当复杂。几十年来欧美主要医药公司每年新增被 FDA 批准的药物分子数量都一直没有明显的增加^[19]。也就是说几十年来,世界上一些主要的医药公司不惜成本地在转化研究中采用了各种新技术,但是药物研发的成功率并没有明显的提高。与此相

应的是近年来美国 II 期临床研究的成功率从 28% 下降到了 18%^[20]。另一方面,尽管美国转化医学这些年来快速发展,越来越多的人力物力投入到转化研究中,FDA 每年批准的药物总数却基本保持稳定^[19]。也就是说在投入不断增加的境况下,产出相对于投入在逐年下降。因此,如何提高转化医学的效率在美国等发达国家一直是一个相当热门的话题。

3 我国转化医学研究的国情及发展对策

我国也十分关注转化医学研究。北京大学医学部于 20 世纪 90 年代初设立基础和临床结合研究基金,以促进基础研究与临床的结合。2007 年,上海交通大学成立了 Med-X 研究院专门进行转化医学研究。迄今,我国已有专门从事转化医学研究的研究中心超过 12 家。2010 年 5 月,来自中国、中国香港和台湾、美国、英国、德国和澳大利亚等国家和地区的转化医学领域的科学家在上海召开了第一次“国际转化医学学会”筹委会会议,在香港注册成立全世界首个“国际转化医学学会”。

然而转化研究不等同于已往的“产学研结合”的概念,体现在它有一个专注于转化医学目标的专门化的研究系统;同时又是多学科综合研究的模式;需要有多重分析技术平台的集成;还要包括一定的市场化运作。因此我国在发展转化医学研究时,不能单纯地复制我们以前的经验,认为建立研究中心,把从事基础和临床研究的科学家集中在一起就能够把转化研究做好。这里不妨关注一下发达国家的经验,以哈佛大学转化医学中心为例(图 4),该研究中心不是转化研究的主体,不包含特定的课题研究组。它主要是为转化研究提供信息、技术、知识、人力资源等支持服务,同时研究“转化研究”本身可能存在的问题,并试图找到解决方案。他们认为并不需要为转化医学研究本身专门开辟新的研究场所,因为开展研究的还是原来进行基础或临床研究的人员,他们已经有充足的研究场地。而促进大家开展转化医学研究的关键是帮助研究人员克服那些阻碍基础医学研究成果向医学实践转化的因素,构建有利于转化医学研究的软硬环境,使有基础研究成果、又有兴趣开展转化研究的科学家了解周边可用的人力及技术资源,帮助其整合已有资源,并在遇到技术问题时提供参考意见,提升他们开展转化研究的能力和效率。因此,我国在成立转化医学研究中心时,除了提供一

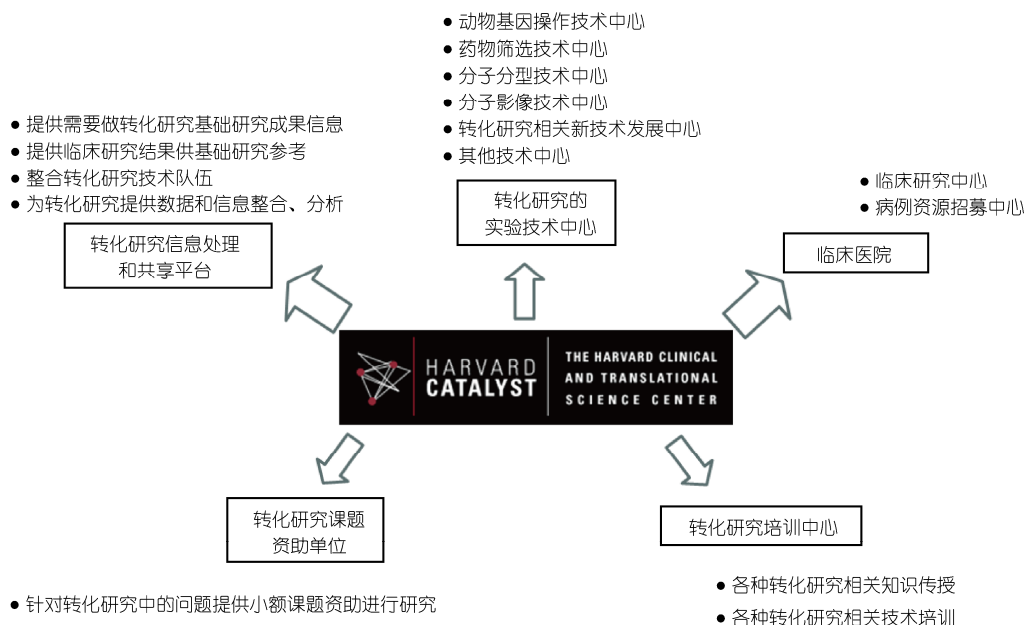


图4 转化研究中心的哈佛模式

般医学研究的必需条件外,还应该针对转化医学研究自身的特点和需求进行建设,并充分利用周边已有的人力及技术资源,在避免重复建设的同时,建成一些能提升转化研究的关键技术平台,使转化医学研究中心成为促进转化医学研究软硬环境的集成中心。

那么我国转化研究面临的问题是什么?首先,我们的前期基础研究成果不多,重要的开创性的研究成果少。有人说要搞好转化医学研究首先要搞好基础研究,在我们原创的基础上再搞转化医学研究。能在我国原创的基础研究上进行转化研究当然最好,但如果没有原创研究,并不代表我们在转化医学领域不能有所作为。转化医学是一门新兴的科学,发达国家也刚刚起步,我们在这一领域的差距不大。因此我们的对策应该是在已有成果的基础上进行转化研究。研究疾病功能基因靶向治疗药物,并非一定要自己寻找新的功能基因,可以利用已经报道的功能基因作为靶点,研究特异的抑制药物。研究疾病标志物,可以从已经报道的具有标志物潜力的基因或蛋白等分子里面筛选可靠的标志物,研究有效的组合。当然,做转化研究需要关注知识产权的问题。一般来说转化研究需要关注的主要是功能基因的专利和分子标志物基因的专利。美国等西方国家专利法规定这种专利的有效期一般是20年。以药物研究为例,从一个功能基因被报道,到多方的验证,一般就需要

5~10年时间,进行转化研究通常还需要10~15年。因此等药物上市的时候,通常基因专利都已经过期了。所以,国外药物公司的核心专利不是基因的专利,而是确定上市药物的分子结构专利。目前看来,几乎所有上市的药物基因专利都已经过期。这些基因通常很早就被报道,其作用被相关领域研究长期广泛验证。因此在美国几个公司同时针对一个分子靶标研究药物的情况并不少见,关键是哪家的药物分子临床效果好。对于分子标志物的专利,实际也是一样,基因本身通常没有知识产权问题。需要了解的是,我国关于基因专利的规定和美国很不一样,很多美国承认的专利,在中国都不能申请专利。总体来说,用别人的研究成果进行转化研究,要关注知识产权,要做知识产权调研,但这应该不会成为阻碍我国的转化研究发展的因素。

其次,我们缺乏做转化研究的一些必要基础技术。(1) 动物模型技术,我国疾病模型基础研究薄弱,系统验证基础研究成果能力不足。其结果是缺乏可靠的、足够多样的动物模型,无法评估已发表的研究成果,也不能有效地评估我们自己开发的药物。因此,我国需要建立大量动物疾病模型的技术平台,广泛使用转基因动物技术、基因敲除动物技术,方便研究人员建立遗传背景明确的疾病动物模型。(2) 大规模、高通量的药物筛选平台,包括小分子药物、抗体药物、RNA干扰药物的筛选平台等。同时,我国还需

建立大规模、高通量、标准化分子标志物的制备平台,为研究人员快速建立分子标志物标准化检测平台提供技术支持。(3) 我国生物医学研究领域的基因工程能力不足,需要建立大量高水平基因工程技术实验室,为转换研究提供各种基因操作载体,方便研究人员根据实验需求自主建立各种特殊基因型的细胞和动物、提供各种报告基因载体。因此,我国要大力发展转化研究,要解决相关技术问题,建立大量的技术支撑平台,为基础研究者和临床医生进行转化研究提供很好的人力和技术的支持,否则研究将可能是低效和低水平的。

再次,转化研究人员的知识准备不足,缺乏高水平转化研究团队。转化研究是应用研究,与基础研究有很大的不同,从技术到研究思路和研究流程都有其固有特点。如果研究人员还是按普通基础研究的套路开展工作,不仅事倍功半,还可能完全走错路。因此有必要通过系统的知识传授,把大量有科研热情和科研素养的基础研究人员、临床医生培训为转化研究的生力军。转化研究是实用化技术的研究。我国需要加强具有综合技术能力的研究团队建设,组建包括基础医学研究者、临床医学研究者和实用化技术人员的复合型团队。这样制定的方案才能做到理论上正确、技术上可行、临床上可用。

另外,转化研究信息平台缺乏。我们有必要建立综合信息数据收集、整理、分析的公众化平台,用以数据知识的收集、整合及传播;知识诠释,发现新知识;病例资源的招募;临床试验的设计指导;实验结果的整理、量化、算法优化以及医学市场需求监测分析等。

最后,我国转化研究链建设不完整。促进我国转化医学的发展是一项系统工程,不仅需要研究人员的努力,还需要医疗产业界的参与。由于学术界和产业界是相对独立的体系,为了帮助成果转化,美国的科研机构、大专院校通常都设有技术发展办公室,实际就是科研项目转化中介办公室。以哈佛大学为例,大学设有技术发展办公室,医学院及各个附属医院和研究所一般也都设有类似机构。这个办公室的主要职责有:(1) 以大众可以明白、容易获取的方式向社会和工业界推介学校的研究成果;(2) 帮助搭建从实验室到产业界的桥梁,确保有价值的技术、发明有机会转化成产品和服务;(3) 帮助评估各种专利、技术、发明的价值;(4) 协助知识产权保护;(5) 向学校

研究单位提供产业界的需求和反馈,以促进研究单位的创造发明;(6) 向有合作能力的产业界机构发放技术合作和使用的执照,以及帮助构建合资企业等;(7) 帮助产业界在学校设立研发基金,利用学校研究资源解决产业界的具体问题。除了学术机构的转化中介,美国还有很多专门的社会机构从事有偿的中介服务。这些转化中介机构有力地促进了研究成果的推广,使得有直接转化价值的成果快速走向产业界。另一方面,美国的产业界转化产业链建设也较为完整,除了全球知名的大医药公司从事转化研究外,还有很多专门从事转化研究的中小型研发公司。这些中小公司有一批科学素质很高,技术上过硬的研究队伍。他们有的直接从发表的文献中寻找项目,有的通过各种转化研究中介机构、组织获得相关信息寻找合适的合作项目。这些中小公司由于人员少,专注于少数产品研究,比一般较大公司更加灵活,工作效率更高。因此,这些中小公司已经越来越成为一支主要的转化研究力量。很多时候,这些中小公司只做转化研究,产品进入临床试用,特别是完成Ⅱ期临床研究后,就把产品出售给大公司,或整个公司被大公司收购。由于大公司往往有先进、成熟的生产技术,庞大的销售网络,使得完成临床研究的产品能够快速走向市场,被广泛应用。因此我国要发展转化研究,需要制定促进产业发展的政策,特别是要促进专门从事转化研究的中小企业发展。由于我们研究的技术力量主要在学术机构,因此要鼓励学术机构的转化研究人员带着项目参与公司运作,为转化研究企业提供项目和技术支撑。

我国开展转化研究是有其自身优势的:我国病例资源丰富,是做好 T1, T2, T3 期研究的必备基础;有一大批具有科学研究热情的临床医生;有大量从事技术研究的人员。如果能够做到技术上支持、知识上支撑、人力上整合、经费上倾斜,将能够引导一批有科研素养的从事基础和临床工作的研究者做出卓有成效的转化研究,研发有自主知识产权的产品。

4 转化医学与循证医学、整合医学

4.1 转化医学与循证医学

循证医学(evidence-based medicine, EBM)即遵循证据的医学,是国际临床领域近年来迅速发展起来的一种新的医学模式。循证医学概念提出者 Sackett

教授对循证医学的定义为“慎重、准确和明智地应用目前可获取的最佳研究证据,同时结合临床医师个人的专业技能和长期临床经验,考虑患者的价值观和意愿,完美地将三者结合在一起,制定出具体的治疗方案”^[21]。循证医学的核心思想是在医疗决策中将临床证据、个人经验与患者的实际状况和意愿三者相结合,旨在得到更敏感和更可靠的诊断方法、更有效和更安全的治疗方案。

重视确凿的临床证据,这是和传统医学截然不同的。传统医学主要根据个人的临床经验,遵从上级或高年资医师的意见,参考教科书和医学刊物的资料等为患者制定治疗方案。显然,传统医学对待患者最主要的依据是个人或他人的实践经验。

转化医学是循证医学的一种自然发展和延伸。即循证医学是转化医学的内核,其主要思想“摒除单纯经验,寻找临床证据支持的、可靠的诊断方法和更有效治疗方案”。实际是转化医学对任何基础研究成果向临床转化的必然要求,即任何基础研究成果都必须证明是临床可获益的,才能真正实现转化。随着临床和预防研究中越来越多地融入了循证的思想,转化研究也无疑将是有力的循证手段。转化医学把循证医学的“临床证据支持的、可靠的诊断方法和更有效治疗方案”向前延伸到了临床前研究和技术优化,为基础研究成果进入“寻找临床证据”阶段提供可信赖的理论和技术支持。同时转化医学把循证医学局

限在临床实践的范畴自然延伸到了人群和社会,要求进一步分析影响人群的健康的因素和研究提高人群健康的综合方法,以实现与社会科学及政策研究的成果等进行沟通和相互影响(图5)。

从研究内容来看,循证医学是转化医学4个阶段中的T2, T3期研究所涵盖,即研究成果向患者的转化和研究成果向医学实践的转化阶段的内容。循证医学的临床证据主要来自于3种研究方法:大样本的随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT), 系统性评价(systematic review)(主要是荟萃分析(meta-analysis))和临床指引(clinical guideline)。从研究方法来看,循证医学上述3种主要研究方法是转化医学T2, T3期研究的重要手段。但显然转化医学T1期研究还包括相当部分的非人类模型的基础理论研究,以及实用化技术方法探索。另外, T4期研究相当部分与预防医学、社会医学思路和方法交叉。

从研究的思维方式来看,转化医学从基础科学理论证实、到临床循证研究、再到人群健康研究,涵盖医学实践的所有领域。转化医学要求更加系统、全面,因此对研究技术团队要求更高。

4.2 转化医学与整合医学

近代整合医学一词缘起于英文“complementary and alternative medicine”, 简称“CAM”, 较精确的翻译应为“互补与另类医学”。整合这些经过科学研究

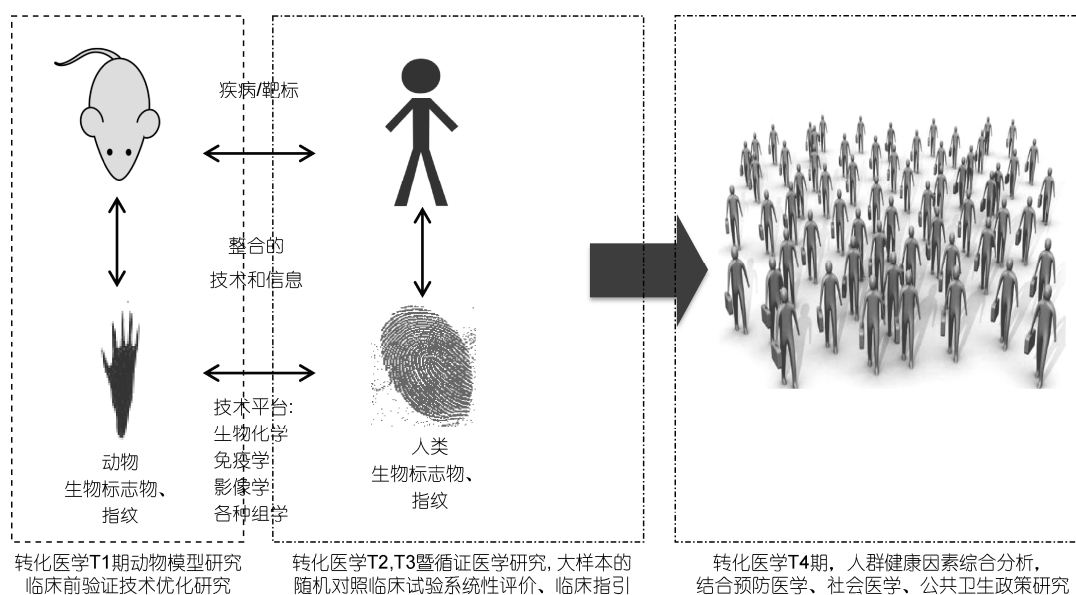


图5 转化医学与循证医学的关系

支持与认证过的 CAM 项目, 并与主流医学进行一定程度的合作与互补, 则应是整合医学 (integrative medicine) 的完整范畴^[22]。在整合医学平台下, 西医、中医、自然医学、营养医学、心理医学, 抑或是音乐艺术治疗等各擅胜场, 互补长短, 在患者最大的行为干预、健康利益上, 理性地使用一个或数个疗效最佳、副作用最小的方式进行最完整深入的治疗(图 6)。目前我国整合医学主要包括临床医学与预防医学、公共卫生的整合; 临床各学科间的整合; 研究方式与手段的整合, 如分子、细胞、组织、器官、个体、人群、环境等不同层面研究方式和手段的分析方法和综合方法的整合。医学整合要求临床医生对医学知识的重组与构建, 使医疗服务从专科转向全科, 从医院到社区, 从治疗到防、控、疗一体化。因此这是对我国现行医疗服务模式的思考和调整。

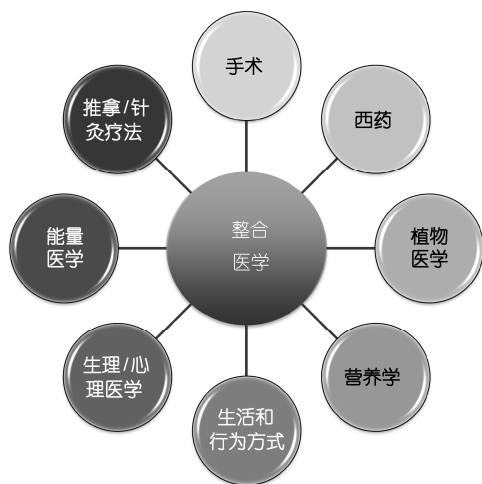


图 6 整合医学的运行模式
修改自文献^[22]

应该说转化医学和整合医学都适应了生物-心理-社会-环境医学模式对医学发展的根本要求。那么在评估具体整合医学措施的效果时, 我们需采用转化医学的研究手段, 特别是 T3, T4 期的研究方法, 观察其对患者和人群健康的影响, 同时积极与社会科学及政策研究的成果进行沟通, 以期达到良性互动。

5 结语

医学在经历了 5000 年的发展后, 已经成为一门对人类社会极具深刻影响的科学。近几十年来, 基础医学快速发展, 医学研究进入了分子水平, 使得关于人类疾病和健康的知识爆炸式增长, 人们有理由要求医疗服务水平也随之大幅提高。为了适应这种要求, 推动医学知识转化为医疗服务, 转化医学应运而生。转化医学不以拓展人类对疾病和健康的知识为目的, 而是研究如何将已有的知识变成现实的医疗服务。这是医学界对目前医学研究模式反思后的自我批判, 也是对社会需求的回应。我国作为一个发展中国家, 医学研究经费虽然快速增加, 但绝对数量仍然不足。如何使用有限的医学研究资源获得最大化的社会效益, 最大程度满足人民群众不断提高的医疗服务需求, 始终是医学界和卫生政策制定者需要考虑的问题。转化医学研究将是实现这一目标的关键途径。因此, 在基础医学研究还相对落后的情况下, 大力发展转化医学研究是适应我国国情、加快我国医学高技术产业发展、提高医疗水平的正确抉择。可以想象, 转化医学研究虽然不会为我们赢得诺贝尔奖, 但将能够培育出一批具有较高知识含金量的原创医疗产品和服务, 最终促进我国医疗水平的跨越式发展。

参考文献

- 1 Engel G L. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, 1977, 196: 129-263
- 2 Evans R G, Stoddart G L. Producing health, consuming health care. *Soc Sci Med*, 1990, 31: 1347-1363
- 3 Choi D W. Bench to bedside: The glutamate connection. *Science*, 1992, 258: 241-243
- 4 Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. *Lancet*, 1996, 348: 422
- 5 Lean M E, Mann J I, Hoek J A, et al. Translational research. *BMJ*, 2008, 337: a863
- 6 Woolf S H. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA*, 2008, 299: 211-213
- 7 Bunker J P, Frazier H S, Mosteller F. Improving health: Measuring effects of medical care. *Milbank Q*, 1994, 72: 225-258
- 8 Shortell S M, Swartzberg J. The physician as public health professional in the 21st century. *JAMA*, 2008, 300: 2916-2918
- 9 Overington J P, Al-Lazikani B, Hopkins A L. How many drug targets are there? *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 993-996

- 10 Hu J, Liu Y F, Wu C F, et al. Long-term efficacy and safety of all-*trans* retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3342–3347
- 11 王虎峰, 李颖. 卫生政策与管理学百年发展述评. *国外社会科学*, 2010, (1): 114–121
- 12 Covell D G, Uman G C, Manning P R. Information needs in office practice: Are they being met? *Ann Int Med*, 1985, 103: 596–599
- 13 Contopoulos-Ioannidis D G, Ntzani E, Ioannidis J P. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med*, 2003, 114: 477–484
- 14 Feldman A M. Does academic culture support translational research? *Clin Transl Sci*, 2008, 1: 87–88
- 15 Mankoff S P, Brander C, Ferrone S, et al. Lost in translation: Obstacles to translational medicine. *J Transl Med*, 2004, 2: 14
- 16 Scannell J W, Blanckley A, Boldon H, et al. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11: 191–200
- 17 Simon R. Lost in translation: Problems and pitfalls in translating laboratory observations to clinical utility. *Eur J Cancer*, 2008, 44: 2707–2713
- 18 Contopoulos-Ioannidis D G, Alexiou G A, Gouvias T C, et al. Medicine. Life cycle of translational research for medical interventions. *Science*, 2008, 321: 1298–1299
- 19 Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 959–968
- 20 Arrowsmith J. Trial watch: Phase II failures: 2008–2010. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10: 328–329
- 21 Sackett D L, Straus S E, Richardson W S, et al. *Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM*. 2nd ed. Edinburgh & New York: Churchill Livingstone, 2000
- 22 Rakel D. *Integrative Medicine: Complementary Therapy in Medical Practice*. Oxford: Elsevier Health Sciences, 2002

Toward a roadmap from translational medicine to medical practice

DONG ErDan, HU Hai & HONG Wei

Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

Translational medicine is an emerging model of medical research that promotes the conversion of basic research findings to medical applications. In this paper, we elucidate the necessity, purpose, feature and content of translational research by reviewing the history and development of medicine, as well as the relationships between basic medical research and other branches of medicine. We propose strategies for promoting translational medical research, based on a summary of its current status. The challenges facing translational medical research in China are also discussed, and strategies and suggestions are proposed. Furthermore, we illustrate the internal connections between translational medicine and other emerging medical research and practice models.

translational medicine, medical practice, translational medical research, evidence-based medicine, integrative medicine

doi: 10.1360/972012-1781