

·热点述评·

如何切实有效地开展胃肠肿瘤的转化医学研究

秦新裕 刘凤林



秦新裕

【摘要】 转化医学作为医学发展的新理念,虽然定义尚未明确,但其作为连接临床医学和实验室之间的桥梁,重要性已日益凸显。胃肠外科的发展始终体现着转化医学的理念。为开展转化医学研究,胃肠外科医师必须学习从临床中寻找研究问题,完整收集临床资料,重视团队协作,特别是跨学科的合作,同时充分利用各种资源。通过转化医学研究,胃肠外科医师能够进一步提高我国胃肠道肿瘤的综合诊治水平,提高患者长期生存率。

【关键词】 胃肠肿瘤; 转化研究; 转化医学

How to carry out the translational medicine research effectively in gastrointestinal tumors QIN Xin-yu, LIU Feng-lin. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: QIN Xin-yu, Email:qin.xinyu@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 As a new concept, the definition of translational medicine remains obscure. The translational medicine connects the bench to bedside, and its importance would be more remarkable. The development of gastrointestinal surgery reflects the idea of translational medicine. To carry out the translational study, the gastrointestinal surgeon must learn how to find subjects from clinical problems, how to collect complete information and tissues, how to collaborate with others from different fields and how to utilize all kinds of resources. By translational studies, gastrointestinal surgeons may further improve the survival of patients with gastrointestinal tumor.

【Key words】 Gastrointestinal neoplasms; Translational study; Translational medicine

转化医学(translational medicine)是欧美生物

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.01.001

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院普通外科 复旦大学普通外科研究所

通信作者:秦新裕,Email:qin.xinyu@zs-hospital.sh.cn

医学界于上世纪末提出的一个新概念,其目的主要是促进基础研究成果向临床应用的转化。近些年来,转化医学的概念进一步演变,内涵和外延不断加深和拓展,已经成为推动医学发展的重要推动力。胃肠道恶性肿瘤是我国发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,因此,如何通过转化医学的研究,提高我国胃肠道肿瘤综合诊治水平,已经成为今后工作重点内容之一。胃肠外科医生必须对此有所了解和认识。

一、转化医学的发展背景和内涵

1992年,美国 Science 杂志首次提出“从实验室到病床(bench to bedside)”的概念^[1]。1994年,开始出现转化研究(translational study or translational research)这个名词^[2]。1996年,Lancet 杂志首次应用转化医学这一新名词^[3]。但到目前为止,仍然没有一个明确的定义。2003年,Zerhouni^[4]在 NIH 路线图计划中提出转化医学的概念,认为转化医学是连接基础学科与临床学科的桥梁,不仅是从实验台到病床边,也是从病床边到实验台(bedside to bench),是从基础学科到临床应用的双向过程,连接基础与临床的循环式的研究体系。其核心是要将医学生物学基础研究成果迅速有效地转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物,它要在实验室到病房之间架起一条快速通道,实现实验与临床研究的双向转化。

目前,国内外盛行的转化医学模式主要分为 I 型转化医学和 II 型转化医学,前者是常说的“从实验台到病床”,是将基础研究应用到临床前期或者临床研究,主要解决如何进行转化研究;后者是指循证基础上的应用推广,主要解决如何进行应用推广。

转化医学的最终目的除通过将基础医学研究成果在临床实践转化应用外,还希望将所获得的先进理论、技术或方法等成果进一步提升为制订公共卫生政策、优化临床诊疗规范、降低医疗成本和促进医疗卫生事业发展的决策中去,从根本上改善人类健康水平。

胃肠外科的发展始终体现着转化医学的理念。1881年,德国的 Theodor Billroth 医生为1例43岁的女性胃癌患者成功施行了世界上第1例胃切除手术。但为了实现这一目标,他在4年前就开始进行狗的胃切除手术实验。经过他和他的团队反复实验,研发出后来称之为 Billroth I 式的手术,为后来手术的成功打下了基础。为了进一步探讨胃癌患者的情况,他们调阅了维也纳病理研究所 1817-1873 年间的 542 例胃幽门窦癌尸解病理报告记录,发现其中 43% 受检尸体并未发现癌肿转移,本来可以通过手术切除肿瘤。这一事实增强了他们切除肿瘤的信心和决心,因此才有 1881 年成功的一幕。这种从实验室到临床实践的过程,是转化医学最原始但又最成功的范例。

二、转化医学的实质

按照研究内容、对象和方法,医学分为基础医学、临床医学和预防医学3部分。严格地讲,转化医学并不能与基础医学、临床医学和预防医学等相提并论,它不是一个独立的范畴,仅仅是一种理念,指导医学研究的方向和科研投入的决策,促使那些具有明显临床应用前景的科研项目加速完成。任何一个医学领域的课题研究、新旧诊治手段的替代都免不了体现转化医学。

转化医学遵循的是循证医学的原理,其实质是理论与实际相结合,是基础研究与临床研究的整合,是生命科学和生物信息学革命的时代产物。通过对细胞、分子、基因、功能和表型等研究,探究疾病的发病机制、生理改变、病理基础以及环境遗传和预防筛选等医学信息的系统分析,实现最优化的疾病预防和诊疗实践。

三、开展转化医学研究的重点

1. 重视在临床工作中发现和提炼问题: 2004 年的一项统计显示,1979-1983 年间在 6 种权威学术刊物(Science、Nature、Cell、Journal of Biological Chemistry、Journal of Experimental Medicine 和 Journal of Clinical Investigation) 共有 101 篇明确声称其发现具有广阔临床应用前景的研究报道,但 20 年后,仅 5 项研究获准应用于临床,仅 1 项真正在临床实践中显示了重要价值,3/4 左右的基础研究甚至没有进入临床前期试验就被弃之一旁^[5-6]。因此,要以转化医学理念为指导,重视从临床中提炼课题,这样才能实现科研成果的应用价值,避免资源浪费。

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST) 的基础研究和临床研究也是近 20 年来胃肠

外科转化医学成功的范例之一。10 年前,绝大部分被误称为平滑肌肿瘤而只能用手术治疗的 GIST 开始受到重视。1998 年,日本学者 Hirota 发现了 GIST 患者 c-kit 基因的突变,并迅速引发广泛关注,2000 年就开展了用靶向药物伊马替尼(STI571,格列卫)治疗 GIST 的临床研究。由于效果显著,FDA 迅速批准伊马替尼上市。大规模的临床研究显示,伊马替尼作为 GIST 的一线、二线治疗,或作为中、高危患者手术后的辅助治疗都是有效的^[7]。但是,随着伊马替尼药物的推广使用,开始发现部分 GIST 患者对伊马替尼无效或长期使用后出现耐药,基础研究再次对突变的部位和类型进行进一步分析。根据基因突变检测的结果给药,可以明显改善治疗的效果。例如,对 c-kit 外显子 9 突变 GIST 患者给予伊马替尼治疗,有效率最高;对外显子 11 突变患者的疗效次之;PDGFR-α 突变者效果最差。这些发现给临床应用靶向治疗提供了重要的参考,也为个体化治疗提供了理论基础。

2. 重视人才团队建设,加强跨学科交流: 开展转化医学研究最理想的知识结构是兼具临床和基础研究两方面的知识和技能。但现实情况是,很少有人能够同时精通基础医学和临床研究。因此,凝聚一个知识和技能互补的研究团队至关重要。团队中,应该既有对临床有强烈兴趣的基础科研者,又有对基础研究有一定了解的临床医生。对临床医生来说,从临床中发现问题,并善于把临床问题转化为可以研究的科学问题,是转化医学研究的重要动因和强劲推力。团队领导人应具备视野宽、眼光远、知识面广和亲和力强的基本素质,只有这样才能凝聚研究团队、激发创新思维、把握研究方向、协调各方权利和义务并解决各种利益冲突。同样,研究团队成员的基本素质也应该包括信念、毅力和团队精神。团队要定期组织讨论和沟通,及时解决研究过程中遇到的问题,群策群力,使团队保持高效而协调的运转。

转化医学作为一个新的多学科交叉的领域,需要整合多学科知识,而且随着科技的发展和医学模式的转变,各学科间的联系越来越紧密和广泛,任何重大科研项目的突破,都需要多学科、多专业的团结协作。科学研究要不断创新成果,就必须以转化医学理念为指导,催化来自不同领域的研究者的交往和联系,增强各学科间的交流。笔者设想,如果为胃癌的治疗进行研究讨论,参与者除了胃肠外科

医师、肿瘤内科医师和病理科医师等临床专家外，还可以邀请背景与方法不同的科学家和临床医学家们聚集在一起，包括细胞生物学、生物化学、人类基因学和药物化学等的专家。非临床医学专家将他们独特的科学观点带入这项讨论之中，也许可以勾画出最具希望的未来研究框架。

3. 重视临床资料收集，建设标准化样本库：转化医学研究重视将临床医学与基础研究进行紧密联系，样本库的建立则在两者之间架起了一座桥梁。建立标准化的样本库以构建现代化的科研平台，使其具有支撑创新、提高效率、实现共享和促进交流的功能。

胃肠外科医生占据优先获得疾病和生物样本资源的有利条件，应首先在实验外科建立高质量的组织库(tissue bank)及完整而健全的病例信息和资料数据库，从而为转化医学研究提供更多珍贵的原始素材。利用最新的科技方法对其进行科学的研究，有利于有效利用临床资源，并将其服务于基础研究，开发疾病早期诊断方法以及新的药物和预后评估体系，为研究结果快速有效地实现转化应用，奠定良好的基础。

4. 整合各方资源，开展高质量的研究：通过对转化医学领域最权威的期刊之一“*Science Translational Medicine*”2010年1-6月出版的46篇研究性论文进行分析，发现46篇论文共涉及169个机构，平均每篇论文涉及3.7个机构，这表明每项研究有近4个机构参与；最多的1篇论文涉及10个机构，这些充分体现了转化医学研究多学科交叉的合作性。对上述46篇论文所涉及的169个机构按机构类型分为高等院校、科研机构、医院、医药企业和其他等5类进一步分析发现，以高等院校参与研究的论文最多，共39篇；其次是科研机构(25篇)和医院(20篇)。这提示，当前转化医学研究的主要力量应是高等院校、科研机构和医院这3类机构。医药企业也是当前转化医学研究不可忽视的力量，其共参与了9篇论文，这些企业包括诺华(Novartis)、葛兰素史克(Glaxo Smith Kline)这样的国际著名医药公司^[8]。

转化医学有着自身特殊的要求：转化医学团队一方面有横向联合(如临床或基础相关学科联合)的需要，以体现研究的普遍、快速和精确；另一方面为纵向联合(如临床、基础与医药企业之间的联合)，以利于学科优势互补、成果转化和诊疗突破。

我们通过对合作机构的类型进一步分析发现，高等院校-科研机构-医院、高等院校-科研机构和高等院校-医院是最主要的3种合作形式。医院参与合作研究是转化医学研究的一个重要特点，这也体现了转化医学的目的，即要打破基础医学与临床医学之间的屏障。越来越多的临床医生与基础研究专家相互靠拢，共同进行课题的设计和分工协作，围绕同一主题进行基础研究和临床验证。研究课题不仅从政府部门等多个渠道申请科研基金，还应该与相关公司密切合作，既可获得经费支持，又便于将成果推广到市场和临床实践中去。

尽管我国医学领域的论文量已位居全球第2，但医药科技成果转化率不足15%，我国转化医学研究亟待加强。对国内转化医学研究机构调研显示，我国虽然也成立很多转化医学中心，但国内转化医学中心与欧美发达国家相比还有一定差异。我国转化医学中心主要以医院开展的临床科研活动为主，尚无明确的、长期的发展规划与执行方案和转化医学专项资金资助。从某种意义上讲，转化医学强调的是理念的转变，对于胃肠道肿瘤的诊治研究，需要外科医师真正转变观念，以转化医学的理念来指导医学科研和临床工作，整合资源，多学科协作，有效转化手段，完善科研机制和平台建设，发挥转化医学的作用，真正提高肿瘤患者的长期生存率。

参 考 文 献

- [1] Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection. *Science*, 1992, 258:241-243.
- [2] Geller RB, Karp JE. Adult acute leukemia: a need for continued translational research. *Blood*, 1994, 84:3980-3981.
- [3] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. *Lancet*, 1996, 348:422.
- [4] Zerhouni E. Medicine, the NIH Roadmap. *Science*, 2003, 302: 63-72.
- [5] Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med*, 2003, 114:477-484.
- [6] Ioannidis JP. Materializing research promises: opportunities, priorities and conflicts in translational medicine. *J Transl Med*, 2004, 2:5.
- [7] Maleddu A, Pantaleo MA, Nannini M, et al. The role of mutational analysis of KIT and PDGFRA in gastrointestinal stromal tumors in a clinical setting. *J Transl Med*, 2011, 9:75.
- [8] 田玲, 张宏梁, 马凌飞. 国内外转化医学发展现状与展望. 医学研究杂志, 2011, 40:17-20.

(收稿日期:2012-10-25)