

文章编号: 1004-0374(2012)04-0316-05

国内外转化医学发展历程与展望

崔志文^{1,2}, 夏 焯^{1,2}, 孙小娟³, 蔡志明^{2,3*}

(1 北京大学深圳医院, 深圳 518036; 2 广东省男性生殖遗传重点实验室, 深圳 518036; 3 深圳市第二人民医院, 深圳 518035)

摘要: 转化医学 (translational medicine) 是国际生物医学领域新出现的概念, 它作为医学研究的一个分支, 试图在基础研究和临床医疗之间建立更直接的联系。近几年来, 转化医学受到研究人员和临床医生前所未有的重视, 发展极快, 其理念已经渗透到生物研究的各个领域。对转化医学的概念、国内外转化医学发展历程进行了归纳总结, 并对当前的面临的困难及机遇进行了分析和展望。

关键词: 转化医学; 临床医学; 基础研究

中图分类号: R-05 **文献标志码:** A

Domestic and foreign development process and the prospect of translational medicine

CUI Zhi-Wen^{1,2}, XIA Ye^{1,2}, SUN Xiao-Juan³, CAI Zhi-Ming^{2,3*}

(1 Shenzhen Hospital, Peking University, Shenzhen 518036, China; 2 Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518036, China; 3 Guangdong and Shenzhen Key Laboratory of Male Reproductive Medicine and Genetics, Shenzhen 518035, China)

Abstract: The translational medicine is a new concept of the international biomedicine, which is as a branch of the medical research for trying to make a more direct correlation between the basic research and clinical medicine. In recent years, the translational medicine is valued by researchers and clinicians, so it has a fast development. Its concept infiltrated into all subjects of the biological research. Herein lies an induction of the translational medicine's concept and development, and also analyzing the current difficulties and the outlook.

Key words: translational medicine; clinical medicine; basic research

转化医学 (translational medicine) 又称转化研究, 其倡导以患者为中心, 从临床工作中发现问题、提出问题; 由基础研究人员进行深入研究, 分析问题; 然后再将基础科研成果快速转向临床应用, 解决问题。通过临床医生和基础研究人员的密切合作, 提高总体医疗水平并最终服务于患者。转化医学是近十年来国际生物医学领域出现的新概念和重点研究方向, 其发展非常快, 引起了各国学者的关注和重视。

1 转化医学的发展历程及概念

20 世纪下半叶, 特别是后 30 年, 科技的飞速发展产生了大量的新技术和新工具, 而在生物医学

领域则涌现了像基因治疗、人类基因组计划、干细胞研究、克隆技术、纳米技术等新技术新方法^[1]; 但随之也出现了很多新问题, 如基础研究与临床研究之间的脱节, 基础科学积累了大量的数据需要解析, 基础研究和药物开发和医学实践三者需要整合,

收稿日期: 2011-11-30; 修回日期: 2011-12-13

基金项目: 国家高技术研究发展计划(“863”计划)(2006AA02A302, 2009AA022707); 教育部高等学校博士点基金(20100001110100); 深圳市重点实验室提升计划(CXB200903090055A, CXB201005250016A, CXB201005250017A)

*通信作者: E-mail: caizhiming2000@yahoo.com.cn

疾病谱的改变使医疗成本大大增加等^[1-2]。Ioannidis^[2]在2004年做了一项调查,他们对6种顶级的基础科学杂志(*Science*、*Nature*、*Cell*、*Journal of Biological Chemistry*、*Journal of Experimental Medicine*和*Journal of Clinical Investigation*)1979—1983年之间发表的文章进行了筛选,结果显示:101篇当时明确声称有广阔临床应用前景的文献,在20年之后只有5项研究获准应用于临床,仅仅有1项显示了重要的价值。针对这些问题,如何促进基础医学和临床应用之间的相互转化成为人们关注的焦点。

1968年,新英格兰医学杂志的一篇文章提出了“bench-beside interface”的研究模式^[3-4]。但在随后的几十年内,由于科技水平发展的限制和人们对疾病的认识不足,此模式没有获得足够的认识和重视。直到1992年*Science*杂志首先提出了“从实验室到病床(bench to bedside,简称B2B)”的概念^[5],意思是从实验室的研究发现转化成临床应用的诊疗技术和方法;1994年,Morrow和Bell^[6]在*Cancer*杂志上提出用转化型研究的概念来指导癌症的防控,使转化医学逐渐被理解和接受;1996年,*Lancet*杂志第一次出现了“转化医学”这个新名词,Geraghty^[7]提出“BtoB”是双向的,即“从实验室到临床和临床到实验室”的过程,也就是“bench to bedside to bench, BtoBtoB”的过程^[8-9]。研究者明确提出,转化医学理念是双向、开放、循环的转化医学体系,转化医学的核心是要将医学生物学基础研究成果迅速有效转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物^[10-12]。

转化医学是一门多学科交叉的新兴医学研究模式,因此,转化医学的研究模式需要包括分子生物学、临床医学、生物信息学、化学及材料科学等领域的科学家组成一个团队通力合作,其目的就是打破基础科学和临床医学、预防医学、药物研发以及医疗器械的研制之间的屏障,通畅各领域之间的信息交流,缩短实验室到病床的过程。转化医学一方面可以使基础科学的研究成果迅速地转化为临床应用(如新的诊疗方法、技术),使患者能够享受到最新的科研成果;另一方面使医生从临床上收集的数据信息、出现的临床问题快速地反馈给实验室,使基础科研人员能够迅速的深化研究,解决临床问题,从而推动医学全面、可持续的发展。

2 国外转化医学的发展状况

田玲等^[10]对*Science Translational Medicine*杂

志2010年1月至6月出版的46篇研究性论文进行分析,发现这些论文涉及16个国家地区,其中涉及美国的有39篇,英国的有9篇,其余的国家地区都在3篇以下,可见英美是转化医学研究的主要国家,这与他们高度重视转化医学,转化医学研究起始比较早有关。

2003年,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)路线图计划提出了转化医学发展路线图和多项转化研究计划,并且优先发展转化研究^[11-12]。2006年,NIH设置了临床和转化科学基金(Clinical and Translational Science Award, CTAS),将其纳入NIH路线图医学研究部分,由NIH国家研究资源中心统一领导。目前已经有39个CTAS资助的转化医学科研究中心成立,预计到2012年将有60个这样的研究中心,而每年NIH资助的转化医学研究经费达5亿美元^[13-16]。2010年12月7日,美国NIH科学管理审查委员会建议并计划成立专门的NIH医学转化研究中心,预算费用达65亿美元^[17]。

而欧盟为健康相关的研究计划投入60亿欧元,英国国家健康研究院(National Institute for Health Research, NIHR)建立了综合性和专科性的生物医学研究中心(BRCs),从2007年开始,5年中将提供超过4.5亿英镑,用于资助11个生物医学研究中心进行转化医学研究^[16,18]。另外,2006年5月初,苏格兰与惠氏制药公司合作,投资近5000万英镑启动了世界上第一个转化医学合作研究中心^[19];法国卫生部于1993年首次制定临床研究项目设立临床研究中心,截至2008年法国已经建立了覆盖全国的23家临床研究中心网络。2008年,在亚洲,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。

此外,为满足越来越多的转化医学研究成果交流的需求,世界上许多期刊都开辟转化医学专栏。例如2009年9月,美国科学促进会(AAAS)创办了*Science*系列杂志*Science Translational Medicine*,由Zerhouni出任首席科学顾问,是转化医学领域最权威的期刊之一。目前至少有五本关于转化医学研究的国际性杂志*Science Translational Medicine*、*Journal of Translational Medicine*、*Translational Research*、*The American Journal of Translational Research*、*Clinical and Translational Science*,而有关转化医学的论文已达65000篇。而作为*Science*系列的子刊*Science Translational Medicine*还设立了最佳转化医学奖、临床转化奖等奖项^[20],以鼓励越

来越多的学者从事转化医学的研究。

3 中国的转化医学

转化医学走的是“来自临床服务于临床”的路线。在我国，转化医学尚处于起步和摸索阶段，但发展很快，可以从以下三方面来叙述。

3.1 成立转化医学研究所、转化医学研究中心

转化医学是一个多学科交叉的领域，需要多学科、多专业的通力合作，相互交流和完善，才能最大限度的发展转化医学^[21-22]。为发挥医学资源的整体优势，我国的一些大学陆续成立了转化医学研究所、转化医学研究中心。如2002年，中国科学院上海生命科学研究院和上海交通大学大医学院合作成立了健康科学研究所，建立了生物医学转化研究平台；2008年5月，复旦大学生物医学研究院依托复旦大学附属医院成立“出生缺陷研究中心”；2009年4月，中南大学转化医学研究中心在湘雅医院成立，主要研究生物学基础研究向医学临床应用的转化；2010年9月，依托于北京协和医院的协和转化医学中心成立；2010年10月，浙江大学第一附属医院成立转化医学中心；2011年1月南京军区总医院，2011年8月武汉同济医院和2011年9月天津医科大学第二附属医院相继成立转化医学中心。

我国相继成立的转化医学研究所、转化医学研究中心能够充分地发挥各自的人才、技术和资源优势，在临床诊疗的分析、检测、评估方面能够逐渐建立起具有国际水平的转化医学研究服务平台，进而推动我国转化医学的发展。

3.2 组织举办转化医学研讨会

自2007年起，协和医院与医科院基础医学研究所先后联合举办了“基础与临床论坛”、“转化医学研究课题”和“转化医学研究沙龙”，2011年7月，还成功举办了“第三届协和转化医学论坛”，协办了“中美临床与转化医学研究国际论坛”；2009年10月，在上海召开的“第三届中国现代医学研究方法暨学科交叉创新研讨会”，更将会议主题定为“转化医学的理论与实践探讨”；2010年1月，国内首届“神经系统疾病转化医学高峰论坛”在上海召开，我国神经医学领域首个转化医学项目“脑血管病和中枢神经系统肿瘤综合防治技术的研发、转化与应用”启动；2010年3月，在杭州举办了“西湖医药国际会议——转化医学”论坛；2011年9月，北京大学系统生物医学研究所举办了“癌症与转化医

学”论坛，来自国内外的权威科学家介绍了多个癌症前沿领域的最新研究进展；2011年10月，同济干细胞转化医学国际论坛召开，本次大会邀请了来自美、日及国内的干细胞研究领域专家及代表300余人，就国际上利用干细胞治疗疾病的最新进展、细胞种植治疗技术、转化医学研究前沿等作了精彩的报告。

3.3 转化医学是国家重点支持项目

2007年，卫生部提出了“健康中国2020”战略规划制定工作，提出了动态性、系统性转化整合战略^[22]。2010年10月，陈竺部长在会见美国国立卫生研究院院长时提出“双方可以在转化医学领域展开合作”。2011年7月，国家“十二五”科学和技术发展规划发布提出了“强化临床医学和转化医学研究”、“系统推进转化医学平台的建设”、“建立转化医学等研发平台”^[23]。2011年7月15日，国家自然科学基金“十二五”发展规划也提出了“重点支持转化医学以及整合医学的研究”^[24]。

4 转化医学的经典案例

虽然转化医学的概念是近二十年来的产物，但是在为人类健康做出重大贡献的一些科研成果中，无不体现着转化医学的思想。剖析一些经典的医学转化案例，有助于我们加深对转化医学理念的理解，增强建立“转化医学平台”的信心。

4.1 磁共振成像

1946年，美国科学家费利克斯·布洛赫和爱德华·珀塞尔发现了磁共振现象，但将这一成像技术引入临床却经历了漫长的时间。1973年，美国科学家保罗·劳特布尔发现在静磁场中使用梯度场能够获得磁共振信号的位置，从而可以得到物体的二维图像。以此为基础，英国科学家彼得·曼斯菲尔德指出磁共振方法可以用数学技术精确描述，从而使磁共振成像技术应用于临床成为可能，他发展的快速成像方法为医学磁共振成像临床诊断打下了基础，推动了医用磁共振成像仪问世。利用磁共振成像技术可以诊断一些以前无法诊断的疾病，特别是脑和脊髓的病变，可以为患者需要手术的部位进行精确定位，可以更准确地跟踪体内病变的演变^[4,25]。如今，磁共振成像仪已经成为世界普及的最重要的诊断工具之一，这是一个以“临床应用为中心”，将基础研究转化成临床诊断技术的经典范例。保罗·劳特布尔和彼得·曼斯菲尔德也因此而获得2003年度的诺贝尔生理学或医学奖。

4.2 从幽门螺杆菌的发现到胃病的防治同样贯穿着“BtoB”的理论

1979年, 病理学医生 Warren 在慢性胃炎患者的胃窦黏膜组织切片上观察到一种弯曲状细菌, 并且发现这种细菌邻近的胃黏膜总是有炎症存在, 因而意识到这种细菌和慢性胃炎可能有密切关系。1981年, 消化科临床医生 Marshall 与 Warren 合作, 他们以 100 例接受胃镜检查及活检的胃病人为对象进行研究, 证明这种细菌的存在确实与胃炎相关。1982年4月, Marshall 终于从胃黏膜活检样本中成功培养和分离出了这种细菌。为了证实这种细菌是胃炎的罪魁祸首, Marshall 冒险喝入这种细菌的培养液, 结果大病一场。基于这些结果, Marshall 和 Warren 提出幽门螺杆菌涉及胃炎和消化性溃疡的病因学。1984年4月5日, 他们的成果发表在世界权威医学期刊《柳叶刀》(*Lancet*)上, 成果一经发表立刻在国际消化界引起了轰动, 改变了世人对这些疾病的认识。2005年10月3日, 瑞典卡罗林斯卡研究院宣布, 2005年度诺贝尔生理学或医学奖授予这两位科学家以表彰他们发现了幽门螺杆菌以及这种细菌在胃炎和胃溃疡等疾病中的作用^[4,26-27]。

4.3 体外受精技术(俗称试管婴儿技术)

从1962年美籍华裔生殖生物学家张明觉首次完成哺乳动物(兔子)的体外受精过程, 到1978年7月25日, 世界首例试管婴儿路易丝·乔伊·布朗的诞生, 期间经历了漫长的过程, 罗伯特·爱德华兹和他的搭档临床医生帕特里克·斯特普托克服了没有原材料、没有经费、被社会政治宗教批评攻击、被前人经验误导(人类卵子成熟时间为37h, 而不是经典的12h)等重重困难, 经历了上百次的实验失败之后, 才有了第一例的试管婴儿。路易丝·乔伊·布朗的诞生也宣告了一个新的医学时代的开始, 一个新的医学——辅助生殖医学也随之产生。至今, 全球约有400万人通过试管婴儿技术出生, 圆了无数不孕不育夫妇的梦想。同时, 这项技术还为胚胎干细胞和再生医学研究奠定了重要的基础^[4,28-30]。“试管婴儿”之父罗伯特·爱德华兹因此而获得2010年的诺贝尔生理学或医学奖。

从上面的例子我们可以看出, 这些专家学者的成功, 都遵循了循证医学和转化医学的理念, 他们是基础科研成果向临床转化成功的典范, 他们的转化成果也推动了相关领域的革命, 公众也受益于新技术新发明。我们从中可以得到这样的启示: 一项新技术新发明必须以临床需要为基础, 以解决临床

问题为目标, 而新技术新发明的诞生无不是从基础科研开始, 不断的摸索, 克服种种困难, 并不断地反馈到临床应用中以改进和提高, 而这正是转化医学“BtoBtoB”的精髓。我们相信, 随着转化医学理念的成熟和发展, 越来越多的划时代的新技术新发明将会出现。

5 转化医学发展展望

作为基础科学和临床科学之间桥梁的转化医学, 能够加快新的研究成果、研究发现快速地应用于临床, 并推动医学研究从以治疗为主转向预测、预防、个体化医学, 从而为21世纪医学的发展带来根本性改变。

目前国内的转化医学水平在不断提高, 各地逐渐建立了转化医学研究所、转化医学中心, 召开了各种转化医学论坛, 政府也对转化医学高度重视。但是, 我国的转化医学水平还与国外有着巨大的差距, 而随着我国经济的飞速发展, 公众对医疗服务的要求也越来越高, 我国医学将面临着更大的挑战和严峻的考验。因此, 我们首先应该强化传播转化医学理念, 建立转化医学中心, 构建转化医学服务平台; 其次应该成立转化医学学术组织, 如转化医学学会, 并制定相应的转化医学的任务; 最后创建转化医学期刊, 创建转化医学基金, 设立转化医学奖项, 以促进转化医学人才的培养。

[参 考 文 献]

- [1] Sonntag KC. Implementations of translational medicine. *J Transl Med*, 2005, 3: 33-6
- [2] Ioannidis JP. Materializing research promises: opportunities, priorities and conflicts in translational medicine. *J Transl Med*, 2004, 2(1): 5-11
- [3] Editorial from The New England Journal of Medicine. Phagocytes and the “bench-bedside interface”. *N Engl J Med*, 1968, 278(18): 1014-6
- [4] 陈发明, 金岩, 施松涛. 转化医学: 十年回顾与展望. 实用口腔医学杂志, 2011, 27(1): 5-11
- [5] Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection. *Science*, 1992, 258(5080): 241-3
- [6] Morrow GR, Bellg AJ. Behavioral science in translational research and cancer control. *Cancer*, 1994, 74(4 Suppl): 1409-17
- [7] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. *Lancet*, 1996, 348(9025): 422
- [8] Mankoff SP, Brander C, Ferrone S, et al. Lost in translation: Obstacles to translational medicine. *J Transl Med*, 2004, 2(1): 14
- [9] Marincola FM. Translational medicine: A two-way road. *J Transl Med*, 2003, 1(1):1

- [10] 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(1): 17-20
- [11] 阴赅宏, 肖红丽, 徐婉珍. 转化医学在中国. 医学研究杂志, 2011, 40(1): 14-6
- [12] Zerhouni EA. Translational and clinical science--time for a new vision. N Engl J Med, 2005, 353(15): 1621-3
- [13] National Institutes of Health. Re-engineering the clinical research enterprise: translational research [EB/OL]. (2007-11-17) [2011-11-15]. <http://nihroadmap.nih.gov/clinicalresearch/overview-translational.asp>
- [14] Wadman M. Harvard turns to matchmaking to speed translational research. Nat Med, 2008, 14(7): 697
- [15] Adams JU. Building the bridge from bench to bedside. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(6): 463-4
- [16] Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. JAMA, 2008, 299(2): 211-3
- [18] Travis K. Translational research careers[J/OL]. Science. (2007-8-17) [2011-11-15]. [http://sciencecareers.science-mag.org/career_development/previous_issues/articles/2007_08_17/career_a0700116/\(parent\)/68](http://sciencecareers.science-mag.org/career_development/previous_issues/articles/2007_08_17/career_a0700116/(parent)/68)
- [19] Tralau-Stewart CJ, Wyatt CA, Kleyn DE, et al. Drug discovery: new models for industry-academic partnerships. Drug Discov Today, 2009, 14(1): 95-101
- [17] Collins F. The bridge between lab and clinic. Interview by meredith wadman. Nature, 2010, 468(7326): 877
- [20] Brander C, Ferrone S, Marincola F. Rewarding patient-directed research: excellence in translational medicine award. J Transl Med, 2006, 4: 19
- [21] 徐婉珍, 孙芳芳, 苏京平. 以转化医学思想指导医院学科建设. 中国医院管理杂志, 2010, 30(1): 46-7
- [22] 方福德, 程书钧, 田玲. 建设研究型医院促进转化医学发展. 中国卫生政策研究, 2009, 2(7): 16-9
- [23] 国家“十二五”科学和技术发展规划. 国家科技规划[EB/OL]. (2011-7-4) [2011-11-16]. http://www.most.gov.cn/mostinfo/xinxifenlei/gjkjgh/201107/t20110713_88230_6.htm
- [24] 国家自然科学基金“十二五”发展规划. (2011-7-15) [2011-11-16]. http://www.nsf.gov.cn/nsfc/cen/bzgh_125/08.html
- [25] 翁旭初. 从原子核物理到磁共振成像——2003年诺贝尔生理或医学奖简介. 生物物理学报, 2004, 4:17-9
- [26] 傅攀峰. 幽门螺杆菌: 胃炎和消化性溃疡的致病菌——2005年诺贝尔生理学或医学奖成果介绍. 科技导报, 2005, 23(12): 35-7
- [27] 张发云, 杨真威, 李国明. 幽门螺杆菌与2005年诺贝尔医学奖. 生物化学与生物物理进展, 2005, 32(11): 33-6
- [28] 郭晓强. 体外受精技术的发展和应. 生物学教学, 2010, 36(3): 61-2
- [29] Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization *in vitro* of human oocytes matured *in vitro*. Nature, 1969, 221(5181): 632-5
- [30] 郭晓强, 张秀岩. 体外授精之父——爱德华兹. 生物学通报, 2008, 43(9): 57-9