

## • 学术探讨 •

## 中医药转化医学研究的实施及临床意义

王宏伟<sup>1</sup> 王 旭<sup>2\*</sup> 王进进<sup>3</sup>

(1. 南京中医药大学基础医学院, 江苏省南京市仙林大学城仙林大道 138 号, 210046;

2. 南京中医药大学第一临床医学院)

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程(中西医结合)项目资助(2011-6-25); 江苏省“六大人才高峰”

项目资助(2010-WSN-206-195); 江苏省科技厅自然科学基金计划项目(BK20111817)

\* 通讯作者: njzywangxu@126.com

[摘 要] 基础医学研究与临床医学应用之间的脱节问题日益严重, 而转化医学搭建起了两者沟通的桥梁, 为其相互交流, 相互促进提供了有效途径。转化医学与中医药研究相结合的模式将是中医药发展、创新、推广的重要途径。

[关键词] 转化医学; 医学模式; 中医药现代化

随着医药卫生基础研究领域的投入不断加大, 基因组、蛋白质组等分子生物学技术和生物信息学的不断创新和应用, 医药基础研究取得了令人瞩目的成就。但是大量基础研究数据的积累, 疾病谱的转变, 使得基础研究、药物开发及医学实践三者的整合成为世界各国卫生领域日益关注的问题<sup>[1-2]</sup>, 在此背景下, 转化医学应运而生。中医学是我国特有的传统医学体系, 它的产生、发展、继承与创新已有数千年的历史。进入 21 世纪, 中医药面临着实现现代化这一重要课题, 而中医药转化医学的研究与应用将大大加快中医药现代化发展的进程。

## 1 转化医学的概念、发展现状与内容

### 1.1 转化医学的概念

1992 年《科学》杂志首次提出“从实验室到病床”的概念<sup>[3]</sup>。1996 年《柳叶刀》杂志第一次出现了“转化医学”新名词<sup>[4]</sup>。转化医学或称转化研究, 原意为从基础实验室到临床, 英文对其描述为 BtoB (bench to bedside), 它是沟通实验室基础研究和临床医学之间的桥梁<sup>[5]</sup>。事实上转化医学是多个双向过程, 它是指从临床上提出的实际问题经过实验室研究获得发现, 回到临床验证, 然后再回到实验室进一步深化完善, 经过多次往复试验, 逐步指导临床疾病的诊断、评价和治疗的全过程<sup>[6]</sup>。转化医学的模式主要分为 I 型(T1)和 II 型(T2), 其中 T1 是指“从实验台到病床”, 主要解决如何进行转化研究; T2 是指循证基础上的应用推广<sup>[7]</sup>。

### 1.2 转化医学的发展历程及现状

转化医学提倡以患者个体为中心, 强调多学科交叉合作。转化医学作为一个新的领域, 从发展走向成熟, 需要多专业的交流与协作<sup>[8]</sup>。在国外转化医学起步较早。2003 年, 美国国立卫生研究院(NIH)宣布了发展生物医学的长期计划<sup>[9]</sup>, 主要是培养具有不同专业背景、能在基础研究和临床工作间互相协作研究的团队。在 NIH 的推动下, 2011 年美国已有包括哈佛大学、耶鲁大学、斯坦福大学等名校在内的 38 个大学和医学院建立了进行转化研究的医学中心<sup>[10]</sup>; 2005 年苏格兰政府与惠氏制药公司合作, 建立了世界上第一个转化医学合作研究中心; 2007 年, 欧盟实施的第 7 个框架研究计划, 将预算中的 60 亿欧元用于转化医学研究方面。同时世界著名医学类核心期刊都为转化医学开辟了专栏, 相继组建了 Science Translational Medicine、Journal of Translational Medicine 和 Translational Research 等国际性专业杂志。

相比较而言, 中国在转化医学的研究和实践方面尚处于初级阶段, 但发展势头日趋高涨。2007 年上海交通大学成立了专门从事转化医学研究的“Med-X 研究院”; 2008 年上海复旦大学依托其附属医院, 率先成立了“出生缺陷研究中心”; 2009 年中南大学湘雅医院组建了“湘雅转化医学研究中心”, 研究恶性肿瘤; 2011 年北京军区总医院附属八一脑科医院建立了国内第一个“神经科学转化医学

中心”等。2010年陈竺等在《科学》杂志上发表了一项研究成果,揭示了砷剂治疗急性早幼粒细胞性白血病(APL)的直接药物作用靶点为PML-RAR $\alpha$ 。这一研究成果对于推动该类型白血病的分子靶向治疗具有重要意义。砷剂成功治疗APL的研究成果成为我国转化医学研究的典范之一<sup>[11]</sup>。

### 1.3 转化医学的研究内容

转化医学是蛋白质组学和基因组学及生物信息学等生物医学发展的时代产物,其中心思想是以解决临床和健康问题为目标的实验室基础研究。转化研究是转化医学中最重要的内容之一,主要包括:①分子靶向治疗<sup>[12]</sup>;②寻找适当生物分子标志物,提高临床辅助技术对临床工作的辅助效力;③药物二期临床实验。此外,还有基因诊断治疗、干细胞与再生医学、基因组药理学与个体化医学。其中最重要的环节是生物分子标志物的研究。

1.3.1 基于分子分型的个体化治疗 恶性肿瘤、心脑血管病及糖尿病等大多数慢性病是多病因疾病,其发病机制复杂、疾病异质性很大,因此,对这些疾病不能采用单一方法来进行诊治<sup>[13-14]</sup>。着眼于患者的遗传、分子生物学特征和疾病基本特征进行分子分型,以此为基础实施个体化治疗是现代医学的目标<sup>[15-16]</sup>。实施个体化的治疗,可以对治疗方法、药物、剂量进行优化,达到最好的治疗效果。

1.3.2 生物分子标志物的鉴定与运用 基于各种组学方法筛选出早期诊断疾病、预测疾病、判断药物治疗效果和评估患者预后的生物分子标志物及药物靶标,如DNA、miRNA、蛋白质及多肽、炎症因子及其通路等,有利于针对性地探索新的药物和治疗方法,提高药物筛选的成功率,缩短药物研究从实验走向临床应用阶段的时间。这些分子标志物的开发应用,对疾病的预防、诊断、治疗和预后有重要指导作用<sup>[17-18]</sup>。

1.3.3 药物临床实验及研发 美国曾有报告称,研制一种新药,从选题到临床应用,平均要用14年的时间。近40年来,美国在恶性肿瘤的研究方面投入2000多亿美元,收获了156万篇研究论文,但肿瘤患者的生存率却没有得到显著改变<sup>[19]</sup>。转化医学通过收集和分析分子生物学和生物信息学的大量数据,筛选出分子标志物和药物靶标,有效地降低在临床二期实验中药物靶点验证性研究的失败率,提高了基础研究的转化率和速度,为新药的临床应用和个体化治疗研究开辟出一条革命性的道路<sup>[12]</sup>。

## 2 转化医学与中医学的基本理念一致

中医学是我国医学重要的组成部分,进入新世纪,中医学先进的理念与落后的技术手段之间的矛盾愈发突出,限制了中医理论的广泛传播及其诊疗技术的普及与应用。然而转化医学的出现为中医药的现代化研究提供了一个良好的发展机遇。转化医学的基本理念与中医学从临床到基础理论再到临床的发展历程和“辨证论治”的个体化治疗思想不谋而合。

### 2.1 转化医学与中医学的运行模式相同

临床实践一直是中医学产生、发展、繁荣的根本原因,从临床积累的经验中抽提理论,再用理论指导临床实践的过程是中医药发展的经典模式。基于基础科学与临床应用出现严重脱节而产生的转化医学,其主要目的就是加强基础医学与临床医学之间的联系,将实验室的研究成果快速转化为临床应用,同时临床上出现的新问题可以指导基础研究方向。虽然传统中医学不进行实验室研究,但其“临床—理论—临床”这个螺旋上升的模式与转化医学的运行模式是一致的。

### 2.2 转化医学与中医学的理念统一

基础医学与临床医学存在着方法论方面的差异,主要体现在:临床医学以系统论为导向,基础医学则以简化论为基础<sup>[20]</sup>。转化医学研究的对象是人,人的健康除与人体结构与功能相关外,还涉及自然环境和社会环境因素的作用,这决定了转化医学必然是一种复杂性研究系统<sup>[21]</sup>。以转化医学为基础的系统生物学应用系统工程的概念、定量分析生物系统若干组成部分的动态相互作用,通过反复计算和/或数学建模及试验来研究复杂的生物系统。中医学是借助古代哲学、自然科学和临床实践发展起来的一种系统科学,其蕴含的“整体观”、“天人合一”等思想,与系统生物学的理念相统一。

### 2.3 转化医学与中医学所倡导的治疗方式相同

现代疾病谱逐渐向慢性病方向转变,其发病原因有多种且机制复杂,以往的单一治疗方法难以奏效。转化医学针对这一问题提出了基于患者遗传、分子生物学特征和分子分型的个体化治疗方案。中医学治病的基本原则——辨证论治,其本质就是个体化医学,体现了现代个体化医学的特征。

## 3 中医药转化医学的特点

### 3.1 以中医基础理论为指导原则

中医基础理论是中医学的精髓,如果中医药的

研究忽视中医学的特色,一味地追求细胞乃至分子层面的机制,或盲目地模仿化学药物研发模式,必然导致临床与科研的脱节,最后中医临床只能依据古代经典,缺乏令人信服的科学证据。因此,中医药转化医学研究必须以中医基础理论为指导,才能更好地服务于临床。

### 3.2 以患者个体为中心

中医学的整体观既强调人是一个有机整体,又强调人与自然、社会环境的密切相关,并建立“观其脉证,知犯何逆,随证治之”的辨证论治体系,也是一种人本主义的医学研究模式<sup>[22]</sup>。

### 3.3 基础研究与临床应用之间相互促进的连续过程

中医药转化医学的实质是理论与实践的结合,是基础与临床的整合,具有“实验室—临床—实验室—临床”不断循环的运作特色。中医学也是在不断的临床实践中逐渐发展壮大。只有通过基础与临床之间不断地循环转化,才能促进中医医疗技术水平的整体提高。

## 4 中医药转化医学的实施

中医药转化医学研究如何开展,如何顺应世界医学发展潮流,是当前中医药界必须思考的一个重要问题,其中中医药语言现代化和中医临床、中药创新药物研究的现代化是中医药转化医学实施的关键。

### 4.1 建立中医学转化研究机构

有条件的研究型或教研型中医药大学、研究型医院或国家中医临床研究基地可采用加盟或联合方式进行资源整合,建立以临床和基础及药物研发为主体,结合中医古籍研究的跨学科中医药转化研究中心,并吸引相关企业共同参与,以平台管理方式进行统一部署和联合攻关,构建起一条高效率的转化链。此外,也可以通过内部选拔或对外招聘的方式组建一个交叉学科研究室。此外,生物医学信息学为解决转化医学相关问题提供了一系列方法学,其研究者应该成为中医药转化医学研究团队的核心成员<sup>[23]</sup>。

### 4.2 加强转化医学推广教育和转化型人才培养

长久以来,基础研究领域人才的提拔和奖励主要依据研究者的论文,而不是其带来了多大的临床效果。而临床医生则缺少时间去阅读相关文献,这在相当程度上限制了基础研究与临床之间的交流。要解决这个问题,就必须加强基础研究者和临床医生之间的交流、合作。当前中医药基础研究的人才队伍建设比较薄弱,整体科研水平较低,知识结构也

较单一,学科渗透和交叉能力相对欠缺,对世界医学最新进展和前沿动态信息了解滞后,创新能力不足。因此,需要加强对既懂中医又具有现代西医科学实验技能,并有转化医学理念的复合型人才的培养。国内中医药大学与开设的中医学国家理科基地专业是一个很好的探索。

### 4.3 加大扶持力度与政策引导

长期以来,高昂的经费支出是造成转化医学研究发展十分缓慢的核心问题<sup>[24]</sup>,原因在于科研成果从实验室走向临床的转化过程成本高,前期的巨大投入使许多企业和医疗机构失去投资的动力。其次,中医药转化研究的过程涉及多学科、多部门的利益协调,很容易在关键环节产生脱节现象。因此,政府除了要在政策上加以倾斜和扶持,引导大型企业赞助中医药转化研究外,还应制定有效的体制、规定,将各学科、各部门紧密地联系在一起,形成一个团结高效的研究团队。

### 4.4 紧密结合中医特色和优势,展开中医药转化研究

中医药转化研究是中医药现代化研究的需求,有助于更好地促进和加快中医药向更深层次水平迈进。中医药转化研究的开展应紧密结合中医特色和优势。主要包括:①重视中医经典的指导作用:2006年颁布的《中医药创新发展规划纲要》,明确了中医药发展的“继承、创新、现代化、国际化”四项基本任务,强调在“继承”基础上加以丰富发展、充实完善,才会有中医的创新<sup>[25]</sup>。②推动经典复方的方剂组学研究:方剂组学以中医方剂作为研究内容,以提取物的质量控制为前提,以临床疗效为基础,然后应用基因组学和蛋白质组学明确其作用靶点、研究其调控机制<sup>[22]</sup>。③协作进行病证结合的转化医学研究:陈可冀院士<sup>[26]</sup>认为,西医诊断与中医辨证的病证结合充分体现了中西医两种医学的优势互补,是中西医结合的最佳模式。④注重结合中医临床:进行中医药转化研究时,必须充分体现中医整体观及辨证论治的特色,针对证候的分类、治则治法、方药选用、证候转变、疗效评价等关键环节,应用各种组学技术,筛选出不同层面的与证候发生发展、辨证分类、治法方药和疗效评价相关联的敏感性生物标志物群,并给予其在脏腑及四诊信息中的定位。

## 5 结语

转化医学的出现给基础和临床研究带来了新的希望,使医学科学从以疾病为主体的研究向以人类

健康为主体的研究方向转变,为中医药现代化的发展带来了契机,同时也对中医药基础研究人员提出了更高的要求与挑战。中国政府已将其纳入了《健康中国2020》科技支撑战略<sup>[27]</sup>,我们相信,中医药转化医学研究必将在改善中医研究现状、深化中医研究内涵和推动民族医药现代化等方面扮演重要角色。

## 参考文献

- [1]白毅. 转化医学引领未来医药研究新方向[N]. 中国医药报, 2010-05-04(B02).
- [2]金荣华. 转化医学是深刻革命[J]. 中国医院院长, 2012, (1): 106.
- [3]Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection [J]. Science, 1992, 258(5080): 241-243.
- [4]Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine[J]. Lancet, 1996, 348(9025): 422.
- [5]Curry SH. Translational science: past, present, and future [J]. Biotechniques, 2008, 44(2): 2-8.
- [6]宋剑南. 转化医学的兴起及其在中医药研究发展中的探索[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(12): 956-958.
- [7]Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters[J]. JAMA, 2008, 299(2): 211-213.
- [8]徐婉珍, 孙芳芳, 苏京平, 等. 以转化医学思想指导医院学科建设[J]. 中国医院管理杂志, 2010, 30(1): 46-47.
- [9]Check E. NIH 'roadmap' charts course to tackle big research issues[J]. Nature, 2003, 425(6957): 438.
- [10]阴赅宏, 肖红丽, 徐婉珍. 转化医学在中国[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(1): 14-16.
- [11]Zhang XW, Yan XJ, Zhou ZR, et al. Arsenic trioxide controls the fate of the PML-RARalpha on coprotein by directly binding PML[J]. Science, 2010, 328(5975): 240-243.
- [12]刘小荣, 张笠, 王勇平, 等. 转化医学在国内外的发展现状[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(18): 2093-2096.
- [13]Kris MG. Foreword: challenging the 'one-size-fits-all' approach of chemotherapy and radiotherapy for patients with non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2008, 60 (Suppl 2): 1-2.
- [14]Amerling R, Winchester JF, Ronco C. Guidelines have done more harm than good[J]. Blood Purif, 2008, 26(1): 73-76.
- [15]Meyer CR. Personalized medicine[J]. Minn Med, 2008, 91(5): 4.
- [16]Issa AM. Personalized medicine and the practice of medicine in the 21st century[J]. McGill J Med, 2007, 10(1): 53-57.
- [17]朱琨, 王璐, 吴丁安, 等. 转化医学在肺癌诊治中的应用[J]. 医学与哲学(B), 2009, 30(8): 58-59.
- [18]苏小岩, 袁光金, 柯庆华, 等. 从系统论看肿瘤的生物靶向性治疗[J]. 医学与哲学(B), 2008, 29(1): 66-67.
- [19]赵玉沛. 加快转化医学发展, 促进医学模式转变[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(4): 217-220.
- [20]朱杰, 程滨, 张从昕. 转化医学发展现状及实施策略的初步探讨[J]. 中华医学科研管理杂志, 2011, 24(3): 154-156.
- [21]程书钧, 方福德. 基础医学发展现状及前沿发展方向[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 96-98.
- [22]符秀琼, 吕志平, 孙学刚. 转化中医学: 一种沟通中医基础与临床的研究策略[J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 185-186.
- [23]Sarkar IN. Biomedical informatics and translational medicine[J]. J Transl Med, 2010, 8(22): 12.
- [24]Mankoff SP, Brander C, Ferrone S, et al. Lost in translation: obstacles to translational medicine[J]. Journal of Traditional Medicine, 2004, 2(1): 14.
- [25]万刚. 推动中医药现代化、国际化是中华民族的历史责任——在“南沙中药标准化与国际化研讨会”上的发言[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(1): 1-2.
- [26]张京春, 陈可冀. 病证结合是中西医结合临床的最佳模式[J]. 世界中医药, 2006, 1(1): 14-15.
- [27]巩婷, 郭利平. 转化医学在中医学的应用探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(1): 99-100.

(收稿日期: 2013-04-25; 修回日期: 2013-07-08)

[编辑: 黄健]

## 欢迎邮购《丽一选方治验实录》

在浩瀚的中医典籍中,有方名的古方数以十万计。为了汰芜存菁,借鉴古今医家的经验,为现代临床服务,作者在长期从事中医药文献研究和临床诊疗工作的基础上,在完成“中医古方筛选方案和利用研究”课题研究的基础上,经过深入发掘,编纂完成《丽一选方治验实录》(上下册)。本书以有验案资证作为筛选古方的重要条件,结合古方其他价值特征,从近10万首方剂中,筛选出583首古方及其相关验案5500余则。这些优选出的古方,既不乏传世名方,也有相当一部分以往未被方剂学教材或方剂选本收录过的“新面孔”。从10万首方中最终优选出500余首方,其比例约为200选1;又鉴于治验记录是本书的主要内容,故名为《丽一选方治验实录》。全书分上、下两册,上册收录汉唐方(张仲景方、晋唐方),下册收录宋元明清方(宋元方、明清方),编次以方为纲,医案为目,每一方剂又分方源记载和治验实录(分为中医病证医案、西医病症医案)两部分。书末附有方名索引、中医病证索引、西医病症索引和引用书目,方便读者检索。本书汇集古今文献,资料丰富,拥有本书,就如同跟随古今名医侍诊,通过品读古方所附的具体病例,领悟出该方的适应证和用法秘诀,可大大提高中医治病的疗效。本书是中医各科临床医生提高临床疗效必备的案头书,又可为各中药生产厂家研发新药提供借鉴。

《丽一选方治验实录》(上下册),为16开精装本,1584页,已由人民卫生出版社于2011年1月出版。上册定价99元,下册定价108元,全套207元。邮购汇款地址:北京市东直门南小街16号中医杂志社北京医海林音像书店;邮政编码:100700;联系电话:(010)64013162,(010)64014411 转 3053。请在汇款附言中注明所购书名、上下册或全套及数量,邮购单册需加邮费10元,全套及2册以上免邮费。欢迎邮购。