

口腔转化医学

郑黎薇 王琪 周学东

(口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学, 成都 610041)

[摘要] 随着科学技术手段的飞速发展, 大量累计的基础科研成果迫切需要转化为临床应用, 这催生了新的医学研究领域——转化医学。转化医学是指对实验所得的新型检测手段或治疗方法在人体上进行可行性地验证及转化, 同时其含义涵盖了以病患需求为中心的人口研究, 并探索怎样将研究结果有效地运用于公共卫生领域。转化医学是近年来最炙手可热的研究领域, 实现转化医学对提高人群生存质量、更新重大疾病的研究思路与技术具有重要意义, 然而转化医学研究的实施却面临了诸多困难。本文在此对转化医学的产生背景、概念、口腔转化医学研究现状、基本要素及面临的困难作一综述。

[关键词] 转化医学; 口腔医学; 口腔转化医学; 概念; 背景; 现状; 基本要素

[中图分类号] R 78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1000-1182.2011.03.030

Translational dental medicine ZHENG Li-wei, WANG Qi, ZHOU Xue-dong. (State Key Laboratory of Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Over the last decade, as tremendous innovations have been achieved in scientific technology, translational medicine has come into the focus of academic medicine, and significant intellectual and financial efforts have been made to initiate a multitude of bench-to-bedside projects. The concept of translational medicine is described as the transfer of new understandings of disease mechanisms gained in the laboratory into the development of new methods for diagnosis, therapy, and prevention and their first testing in humans, meanwhile, translational medicine also is described as a patient-oriented population research and the translation of results from clinical studies into everyday clinical practice and health decision making. Translational medicine is a hot spot in recent academic field, and it is crucial for improving the living standard of population and renewing the research idea and technology. It has, however, significant obstacles during the approach of translational medicine. We here review the background, concept, current situation of translational dental medicine, key components and obstacles of translational medicine.

[Key words] translational medicine; dentistry; translational dental medicine; concept; background; current situation; key component

随着近年来科学研究技术水平的飞跃, 生命科学进入了组学时代。组学时代的来临不仅加快了生命科学研究的发展速度, 同时也催生出了新的医学研究领域——转化医学, 即将基础研究获得之成果快速转化为临床应用(新的预防、诊断和治疗方法)。这也是所有医学基础科研的终极目标, 即以人群需求为中心, 以重大疾病为重点, 以基础临床科研为手段, 提高人类生存质量及寿命, 使民众健康直接地、更快地受益于科技发展, 推动医学全面、可持续性的发展。从科学自身发展和社会发展两种需求中凝炼科学问题, 已经成为推动基础研究和科

学发展的不竭动力。转化医学是目前最炙手可热的研究领域之一, 其在对医学基础研究的促进及对临床干预手段的革新中都扮演了重要的角色。本文在此对其所涉及的相关问题作一综述。

1 转化医学产生的背景及概念

转化医学(translational medicine)或者转化研究(translational research)最初是指对实验所得的新型检测手段或治疗方法在人体上进行可行性地验证及转化。这个概念由来已久, 但自从2003年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)Zerhouni^[1]在Science杂志上发表“Medicine. The NIH Roadmap”一文, 将转化医学正式列入NIH的研究路线图当中, 并使其含义扩展到以病患需求为中心的人口研究, 同时探索怎样将研究结果有效地运用于

[收稿日期] 2011-04-05; [修回日期] 2011-05-10

[作者简介] 郑黎薇(1982—), 女, 四川人, 博士

[通讯作者] 周学东, Tel: 028-85501481

公共卫生领域之后,国际上就掀起了一股转化医学研究的热浪。近年来有多达数百篇涉及转化医学的文章发表,同时还出版了4部转化医学专刊,如:《Science Translational Medicine》、《Journal of Translational Medicine》、《American Journal of Translational Research》、《Translational Medicine》。在这种背景下,NIH将转化医学研究作为研究重点,并于2006年启动了临床与转化科学基金(clinical and translational science award, CTSA)计划,目前已有24个接受CTSA计划资助的转化医学研究中心,而越来越多的研究性大学及研究机构也在致力于竞争获得CTSA计划资助。据估计到2012年,CTSA计划将以每年5亿美元的资助力度资助多达60个转化医学研究中心^[2]。而在欧盟委员会的60亿欧元健康研究计划中,转化医学研究也被作为一个中心工作。在5年的时间内,英国已经投入了4.5亿英镑用于转化医学研究中心的建设与开发^[3]。以上数据充分说明了转化医学近年来所受到的重视。

然而,与这种高度的受关注程度相伴随的是学者们对于转化医学概念的理解莫衷一是。转化医学作为由循证医学发展而来的医学实践和干预流行病学,其目的是优化临床诊治及预防手段,为患者提供优质的健康服务。转化研究是支撑转化医学的基础,是将循证医学导向支持解决公共卫生问题手段的过程。在以人类基因组计划为代表的革新性技术背景下,生命科学的研究水平正在经历着前所未有的高速发展。基础医学、临床医学及药物研发都在各自地快速前进,其任务越来越重,面临的困难也越来越多,各领域之间固有的屏障具有加深的可能;另一方面在最新的高分辨率高通量全基因组相关分析、微阵列基因芯片技术以及各种组学技术等的支持下,海量累积的基础科研成果进而需要寻求契机以转化为以病患需求为中心的临床应用。这就为转化医学的应运而生提供了充分的产生背景。

转化医学最普遍的含义是人们所熟知的“bench to bedside”——B2B模式,即利用生物基础研究的最新成果快速有效地转化为临床医学技术及治疗手段的过程。这也是转化医学最初的概念。随着对转化医学研究理解的深入,派生出了进一步的转化医学领域。这主要是对于健康服务人员及公共卫生研究人员而言。对于这部分人员而言,转化医学意味着如何将已知的治疗方式及药物有效地送达患者。因此,B2B模式中的终点(床旁)恰好是这种转化医学所涉及的起点。

根据以上提到的两点,目前B2B正向转化医学可以被分为两种阶段,即T1及T2(图1)。

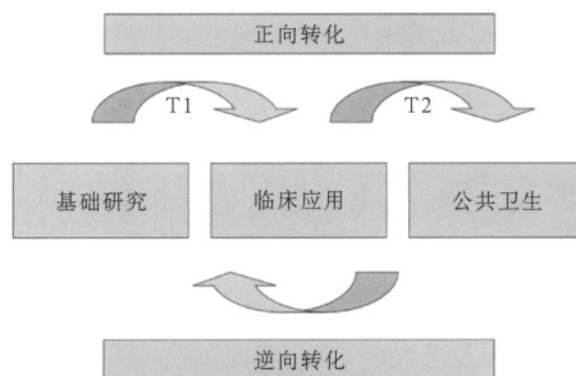


图1 转化医学研究的双向过程

Fig 1 The two-way road of translational research

T1主要是利用实验室所获得的对疾病发生机制的新观点,转化为对疾病新的诊断、治疗及预防的方法以及在人体的应用^[4]。T2则是将临床试验所获得的成果转化为常规普及的临床手段与日常卫生保健,并可用于制定健康规划^[5],属于公共卫生范畴。T1与T2目前都被统称为转化医学,然而其目的、研究设计、参与人员都截然不同^[6],因此,有时会将这两种概念混淆。T1研究要求研究者具备分子生物学、基因学以及其他基础科学的知识与技能。这些经过良好训练的临床科研人员运用最先进的实验技术在配置完善、设备先进的一流实验室中进行研究。而对于T2研究而言,“实验室”则是指社区卫生系统,即怎样通过人群干预将由T1研究获得的结果应用于更广泛的人群,从而提高整体人口的卫生保健水平^[7]。

同时,转化医学更是一个双向的过程^[4]。B2B模式的另一层含义还包括了“bedside to bench”,即利用临床实践过程中的发现对疾病基础研究进行指导(图1)。医学基础研究灵感通常来源于临床实践并且旨在解决危害人体健康的疾病;因此,临床及实际的观察合并早前研究的结果,形成了新一轮深入课题的思路。这些都是以病患需求为中心,以解决临床问题为最终目的。然而逆向的转化医学过程非常复杂。全职临床医生对于基础科研思路及技术的了解以及科研工作者对临床操作及治疗知识的匮乏,导致这种方向的转化发生面临了许多困难。

2 口腔转化医学的研究

在发达国家,转化医学研究已备受关注。2006年美国NIH开始实施CTSA计划,以加速和提高新药和诊疗方法的创新能力。2007—2012年,NIH每年将出资5亿美元,资助60个健康研究中心。英国国家健康研究院建立了综合性和专科性的生物医学研究中心(Biomedical Research Centre, BRC),从2007年开始,5年中将提供超过4.5亿英镑资金,用于资助5个

综合性的BRC和6个专科性的BRC(主要开展肿瘤、眼科和心理健康等研究)进行转化医学研究。2006年苏格兰启动了全球第一个转化医学合作研究中心,并与全球最大的制药公司惠氏公司进行合作。2008年新加坡国立大学转化医学中心成立。

目前中国还没有像CTSA计划这样的大型资助计划出台。转化医学研究主要还依赖于专业院校自身或之间以及与某些工业机构的合作来运作。目前国内有12个转化医学研究中心,包括:卫生部比较医学重点实验室阜阳转化医学研究中心,上海交通大学儿科转化医学研究所,中南大学转化医学研究中心,中科院广州生物医药与健康研究院转化医学中心,中科院上海生命科学研究院常州生物医学转化研究基地,南昌大学转化医学研究院,南京医科大学转化医学合作研究中心,昆明中国健康促进基金会生物医学技术临床转化基地,协和转化医学中心,浙江大学医学部转化医学中心,上海交通大学转化医学研究院,同济大学医学院转化医学研究中心。

口腔疾病的转化医学研究同样具有深远的意义。1989年华西口腔医学院在卫生部生物医学工程重点实验室成立了口腔最早的产-学-研研究中心,并成功研究和开发了具有中国自主知识产权的人工骨、人工种植牙材料和技术。2007年成立了口腔疾病研究国家重点实验室,又成立了口腔转化医学研究室,积极开展具有口腔医学特色的新材料、新药物、新设备、新技术的基础研究和临床应用的对接研究,经过多年的尝试,初步开发出了一系列的转化成果,解决了临床问题,降低了疾病负担,为提高人们的口腔卫生保健水平作出了积极的贡献,应该说,这是具有口腔医学特色的转化医学基础性工作。接下来将采用宏基因组学、蛋白组学、代谢组学以及其他分子生物学技术,从分子水平深入研究主要口腔疾病的发病机制,将最新基础研究成果转化为临床医疗新技术和新方法,形成具有口腔医学特色的转化医学研究体系,提高口腔临床治疗总体水平。在口腔颌面部肿瘤当中,分子标记物的鉴定及应用对评价药物或疾病所致的生物学效应、治疗诊断及预后评估都具有重要的临床价值,这也是目前口腔转化医学研究的重点。而生物材料研发对于口腔修复及内科保存治疗都具有重要意义。在口腔基础护理及疾病预防方面,转化医学研究更是具有举足轻重的作用。口腔转化医学的建立需要多学科交互研究形式^[8],并需要一个系统的专门化的研究平台使各种创新型思路能够充分得以体现。最终还需要市场化运作,将通过T1转化研究所得的具有意义的结果广泛推向市场及广大受众,通过T2转化成为普遍性的日

常应用,从而达到优化全民口腔健康的目的。

3 转化医学研究的基本要素及面临的困难

转化医学的一个核心是创新性思维及对这种创新理念进行实践。在创新扩散理论中,Rogers^[9]提出了创新实践的几个关键步骤:知识,信念,决定,落实及确认。知识是指新的理解、思路或成果;信念是指告知并说服其他研究者、投资者、临床医生及医疗保险业人员等这种新的知识,使其接受创新的成果;一旦被告知后,他们将决定是否接受这种创新性的知识,并选择是否参与进行创新性成果的具体实践;落实是在决定之后实践的行动;而确认则是评估所产生的结果是否符合预期中的效果。这是一个创新实践的基本过程,也是转化过程中必须经历的程序。然而,在实际中,现行的科研体系并没有充分地为此种多学科交互的研究模式提供足够的支持力度。目前不论是从系统因素、物质基础设施还是资金投入上来看,对于单一学科研究的支持力度都要大于多学科交互研究;而转化医学这种B2B模式的特质及其内含的创新扩散本质就决定了其目标的实现依赖于多学科的合作。因此,要实现真正的转化,不仅要确立一个以患者需求为核心,基础科研与临床研究双向交流的多学科合作的研究模式,同时还要有足够的资金及政策力度的支持计划。只有在这种完善的体系下才能真正达到根除病痛,提高人群生存质量的目标。这同时也是包括口腔医学在内的医学研究的终极使命。

与其他所有的科学研究一样,对于转化医学来说,在其实施的过程中不免要遇到一些障碍。目前其主要的障碍如下。1)缺乏足够的转化资金。科研成果从实验室转向临床实际应用,这期间转化周期长,过程复杂,转化成本高,尤其是临床试验设计复杂,需求资源多,手续繁琐,而社会及学界对其成果的肯定机制不明朗(尤其是在目前追求高影响因子文章的大环境下,需要严格设计,耗时长长的临床试验往往将让位于更为直接的基础实验)。临床试验后的效果评估及最终新产品推广普及所涉及的问题巨细,为快速转化制造了不少障碍^[10-11]。因此,目前所谓的“最新治疗手段”实际上都是早在一代人之前就已经得到了实验数据的成果^[12]。2)不同合作机构间的利害冲突。由于转化医学涉及多学科交叉合作,因此不可避免会存在利益冲突的可能。这包括了研究者之间、研究机构之间、研究机构与相应的资助机构或个人之间的利益冲突。由于转化医学研究本身的资金投入不足,研发成本较高,涉及多学科合作,因此,在发生利益冲突时往往情况复

杂, 这为转化的过程设置了不少障碍。合理地解决这些问题是避免转化医学研究过程受到影响的必要条件^[13]。3) 缺乏有效的政策引导和支持。在转化医学实施的过程中, 这些障碍都需要系统的政策, 来疏导不同利益之间的矛盾并帮助协调各方的行动。有力的调控及支持可以大大降低客观因素对转化的阻碍, 同时降低临床调查及试验的成本, 优化科研机构与治疗单位的合作关系。同时确立转化研究中心的核心地位, 这包括了独立转化研究中心、研究性院校实验室、院校企业联合研发中心等。最终转化性成果的实施需要医院、转化研究中心、医药工业及相关管理机构的共同努力, 最终最大程度地转化与普及还需要患者社团组织及社区医生的配合与参与。这些过程中都不能缺少明朗的政策引导与支持。4) 专业的转化研究人才的缺乏。由于目前的研究体制仍然依赖于单一学科的专业性较强的培养机制, 而转化医学研究需要多学科综合性人才的培养。这种单一性人才的模式与科学研究本身的复杂性一同使临床和基础研究的间距不断加大。随着生命科学的爆发性发展, 新知识向临床的渗透及临床对基础研究的反馈更为困难。海量累积的基础研究成果迫切地需要得到临床转化从而实现其最终意义。因此, 跨专业的多面性人才将是转化医学研究中的中坚力量。这将催生新的教育模式的建立, 整合多个学科的优势, 培养科研临床双面性的多栖人才。5) 转化医学的国际合作。由于转化医学是一个新兴的研究领域, 同时各区域基础设施的参差导致了相同的转化成果的实施差异, 甚至是一些有价值的转化研究思路仅仅因为各种条件的限制而长久搁置; 因此, 通过各种渠道加强国际间的合作将有利于发展中国家与发达国家, 尤其是与美国及欧洲的研究中心的差距进一步缩小, 同时有利于创新思维的实现及转化研究的发展。

要成功建立口腔转化医学体系, 需要在统筹全面布局和重点部署的基础上推进跨领域学科交叉融合, 组建“医、研、产、学一体化”的研究团队, 建立转化研究技术平台和多中心实验基地, 建立共享资源库及信息库, 要在纷繁的研究热点中, 瞄准科学前沿, 凝炼促进防治进步的科学问题开展研究, 要关注孕育新思想、新概念的变革性研究, 捕捉创新机遇, 增强原始创新能力, 与有关企业(药品、诊断试剂)建立合作关系。

4 结语

近年来随着生命科学的长足进步, 在医学研究领域, 以重大疾病研究为出发点, 整合基础与临床

研究, 采用多学科多中心的协作, 利用高通量高分辨实验技术手段在基因组水平进行疾病的诊断甚至预测。如何快速有效地将实验室基础研究获得的知识、成果转化为临床诊断和治疗的新方法、新手段, 从而实现医学研究的终极目标, 将是医学研究面临的下一个重大问题。组学时代带来了生命科学研究水平及成果的爆发式突破, 从而催生了转化医学研究。转化医学研究将为生命科学研究提出更为具体的目标, 从而加速组学时代的全面到来。在口腔医学研究领域, 对于基础研究的成果如何进行快速地转化以及如何利用临床观察及人群研究对口腔重大疾病基础研究提供新思路及新目标, 将是口腔医学研究者们未来的重要任务。

[参考文献]

- [1] Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap[J]. Science, 2003, 302 (5642): 63-72.
- [2] National Institutes of Health. Re-engineering the clinical research enterprise: Translational research[EB/OL]. [2007-11-17]. <http://nihroadmap.nih.gov/clinicalresearch/overview-translational.asp>.
- [3] Travis K. Translational research careers[J/OL]. Science, [2007-08-17]. http://sciencecareers.sciencemag.org/career_development/pervious_issues/articles/2007_08_17/career_development/parent/68.
- [4] Marincola FM. Translational medicine: A two-way road[J]. J Transl Med, 2003, 1(1): 1.
- [5] Agency for Healthcare Research and Quality. Translating research into practice (TRIP)- [EB/OL]. [2008-11-03]. <http://www.ahrq.gov/research/trip2fac.htm>.
- [6] Kerner JF. Knowledge translation versus knowledge integration: A “funder’s” perspective[J]. J Contin Educ Health Prof, 2006, 26(1): 72-80.
- [7] Mold JW, Peterson KA. Primary care practice-based research networks: Working at the interface between research and quality improvement[J]. Ann Fam Med, 2005, 3(Suppl 1): S12-S20.
- [8] Rhoten D. Interdisciplinary research: Trend or transition[J/OL]. Social Science Research Council, 2004, 5(1/2): 6Y11[2008-11-21]. http://publications.ssrc.org/items/items_5.1-2/interdisciplinary_research.pdf.
- [9] Rogers EM. Diffusion of innovations[M]. 4th ed. New York: The Free Press, 1995: 47-89.
- [10] Sonntag KC. Implementations of translational medicine[J]. J Transl Med, 2005, 3: 33.
- [11] Littman BH, Di Mario L, Plebani M, et al. What’s next in translational medicine[J]. Clin Sci (Lond), 2007, 112(4): 217-227.
- [12] Milne CP, Kaitin KI. Translational medicine: An engine of change for bringing new technology to community health[J]. Sci Transl Med, 2009, 1(5): 5.
- [13] Parks MR, Disis ML. Conflicts of interest in translational research[J]. J Transl Med, 2004, 2(1): 28.

(本文编辑 李彩)