转化医学研究（电子版）2011，1（2）：66－77
Translational Medicine Research（Electronic Edition），2011，1（2）：66－77



王小宁：教授。华南理工大学生物科学与工程学院首任院长和现任名誉院长，解放军总医院生命科学学院副院长。其开展的关于免疫细胞钻入瘤细胞，并在其中与靶细胞相互作用的研究获得国际同行和社会的关注和认可，为肿瘤细胞学等细胞学领域开辟了新视角。其创立和完善了以“学术无起点”人才培养理念为核心的低年级本科基因组科学创新人才培养体系，为新兴学科人才培养探索出一条新路子。

按语：转化医学是生物医学的新兴领域。尽管目前对转化医学的定义有不同的解释或理解，但是对转化医学研究的目标认识是一致的，即通过发展转化研究，为人类健康服务。该文言简意赅地追述了转化医学的发生、发展，以及对中国医学科学发展和健康服务的影响和深远意义，并对我国转化医学研究的发展提出建议。本刊特向读者推荐，希望针对转化研究展开讨论，推动我国转化医学发展。

中国转化医学的侧重点与思考

王小宁*

解放军总医院生命科学院，北京 100853

转化医学概念在美国发起[1]，现已落户中国，并成为一个热门的话题。对于转化医学的内涵、意义和发展方向在中国存在不同的争议，在美国也一样。中国和美国现阶段对于转化医学研究的组织行为和侧重点还是有明显的不同。在美国，政府的主导地位非常明显，而且直指产业规则的改革和创新，而在国内则更多体现的是临床、基础研究机构的群体诉求，转化过程中最关键的一环，新药、新技术临床应用的法规科学研究、注册制度的创新和改革基本空缺，这一环节的缺失或使所有“从实验台到病床，再到实验台”的转化医学的循环模式[2]成为一纸空想。中国是人口大国，疾病资源最为丰富，但如果没有国际标准的临床信息和样本采集、保存和综合利用的体系，这些珍贵的资源将如同过眼云烟，发挥不了应有的效用。中国转化医学的侧重点应该放在临床资源收集、整合和利用上；以此为基础开展医学数字决策和基于通讯网络的交互医学，解决医疗资源分配不均和医疗均等化的问题；重点开展药理基因组和个体化诊疗的工作，要让民众能够在寻证医学的基础上理解对于每个个体来说什么是真正的“好药”，提高医疗的效率，降低医药成本。

转化医学虽然在国内成为了一个热门话题，并存在两个极端观点：一种观点认为，转化医学不但是推动我国医学及健康相关科学向前发展，并与国际接轨的历史机遇，是我国新型医保体系，提高全民健康水平，降低医疗成本，并带动相关产业发展的新契机。另一观点则认为，这纯粹是学术界“换个马甲向政府套钱”

* 通讯作者：王小宁 E－mail：xnwang88@gmail.com

的噱头；类似的争议即便在美国也一样，目前也是百花齐放，百家争鸣[3]。例如，在最新的网络维基百科中，在对转化医学的释义中还认为 translational medicine 应该叫做 translational medical science 才正确。而且那些一贯于拿课题交论文的美国研究模式的众多美国大学教授，对于转化医学的兴趣，大抵也是抵触大于欢迎。这正是因为转化医学已超越了技术层面，涉及到了政策、法规和社会发展，存在理解上的差异和争议是不可避免的。如何认识转化医学的内涵以及其在特定历史时期的科学内涵和政治意义，特别是转化医学在我国起步的侧重点，对于我国转化医学的健康发展至关重要。本篇对我国转化医学侧重点提出一些个人的思考和建议，供大家指正。

1 转化医学是美国科学发展的产物，更体现了其政治诉求，也是对目前官僚化的医药体系的反思和改革

转化医学作为一个新的学科领域，其概念首先在美国产生，而且是由美国政府机构提出的[1]，并得到政府机构的全力推动[4]，这本身就说明了转化医学诞生的特殊性。新技术，特别是以人类基因组为代表的大科学技术的出现和发展为直接在人体上回答、解决临床相关问题提供了新的更为有效的手段，这是推动转化医学“落地”的一个主要技术动力。基础研究的快速发展和“丰硕成果”不但没有在临床的整体诊疗水平上，特别是发病率和病死率降低上实现根本性的跨越，而且反而增大了医保的负担。此外，目前国外的新药研究和应用的程序和技术评价模式也因为周期过长，投入过大等长期僵化和默许的特征限制了最有活力的中小企业在这个领域中的生存和发展，制药产业在国外也逐步成为“官僚产业”，进一步加剧了医疗保障领域已存在的窘迫局面，这些现象不得不引起人们的反思[5,6]。因此，转化医学诞生本身就是一个技术和政策密切关联的产物，并且更侧重医学模式转变，基础、临床研究，以及产业化发展的策略研究和推进。所以，单独从技术或政策层面考虑转化医学的发展可能都过于片面。

2 转化医学在中国不但是一次医学科学的革命机遇，也是一次改革发展社会医疗保障制度的机遇

转化医学的理念落户到中国虽然迟缓，但却将发挥巨大的作用，成为我国生物医学研究、产业和社会服务的一次巨大机遇。首先，转化医学侧重于用新的理念重视我们的研究和临床应用模式、产业发展与社会健康保障制度，并且具有强烈的政府主导意志。强调转化医学、理解和推动转化医学发展将使基础、临床、企业和法规部门在政府的主导下自觉地聚集起来，结合国情的，新的生物医药产业发展模式，以及新型社会健康保障系统自然会脱颖而出。其次，我国在生命科学领域的一些大科学技术，包括基因组、蛋白质组、代谢组学技术、高通量的生物芯片等技术，及其研究机构已完成技术积累，进入了引领阶段，正好为日益增强的临床研究需求提供了精良的研究平台，也将推动这些平台进入国际交流和竞争圈。大批在国外拔尖机构受过良好训练的归国人员正好弥补了基础与临床结合中短缺的人力资源，从而可以以此为契机跨越式地提高我国临床相关研究和应用的水平，在较高的层次上形成由“病床到实验台再回到病床”的良性循环。

转化医学的 4P 概念使我国卫生事业以“治未病”为重点的“重心前移”策略有了坚实的理论基础和技术支持，并且将带动新兴产业的发展。IT 技术在健康领域的应用将使优良医疗资源得到更为合理和有效地分配，可迅速拉小地区之间医疗水平的差异，通过民众的参与医疗保障的体系将会更加有效。因此，转化医学在中国的兴起和健康发展将使我国卫生事业收益更大。

3 国内外转化医学侧重点的差异

目前国内开展的转化医学与美国最大的区别在于其侧重点上的不同，国内更为强调的还是“点的创新”，通过基础与临床的结合，探讨发病机制和疾病关联的基因等，强调实验室研究如何结合临床，研究的切入点要以临床需求为指引，这一点与国际转化医学的目标是一致的。但国际上，特别是美国的转化医学更强调如何把已有的新技术、新概念转化为提高临床诊疗的实用技术和方案，因此尤为强调转化的中间过程，包括加强法规科学研究，与 FDA 紧密合作，力图改变现有新药、新技术临床应用的临床前和临床评价中的僵化过程，调整目前临床评价的规则，使其更为科学和高效；通过新技术的渗透，使一些老药发挥新的作用，使过去一次临床验证没有通过的新药还有改过自新，重获新生的机会。这些措施和努力在目前国内转化医学的规划中几乎是缺失的，但任何临床应用的新药、新技术都必须通过严格的评价、注册环

节，缺乏这一最重要的环节，加快新技术、新方案和新药在临床上的转化的期望都只能是一个愿望！所以，转化医学必须是技术与政策融合共存的合胞体，缺乏任何一方都不可能使其健康发展。这也可以通过转化医学机构在中美两国之间的对比得以体现：在美国转化医学机构的建设和发展中政府的主导作用极为明显，NIH 新近又成立了一个“前沿转化科学研究中心”（centre of advancing translational sciences），通过 NIH 的政策和基金导向作用，主导和协调全美已有的转化医学中心，既发挥其引领作用，又与那些机构产生互补效应。相反，国内成立的转化医学中心更多的体现的是研究人员、临床大夫和单位的诉求，缺乏至上而下的顶层设计和统一协调，更是与 SFDA 这类法规制定和执行的单位八竿子打不倒一边。这种起步阶段就已偏离重点的转化医学所存在的先天不足必须引起我们高度的重视。

4 我国转化医学研究的侧重点

如何保障我国转化医学的健康发展，突出重点，消除误区，明确目标可能是目前我国开展转化医学最为重要的任务。转化医学在我国刚刚兴起，但观点繁多，其中也不乏鱼目混珠。很多地区和单位早早挂上“转化医学中心”的牌子，却看不到其中实质性变化的新内容，基础与临床的结合只是体现在实验室与临床物理上的联系上，看不到运作理念和模式上的革新和效率，并缺乏与国内外相关机构资源共享，并联的通适标准。因此，更广泛的交流、讨论，特别是在资源、信息的标准化和国际化上还需要做更大的努力。所幸的是，本刊的创立为实现这一目标提供了一个很好的平台。

以下仅就我个人的理解提几条我国转化医学研究发展的侧重点。

4.1 临床资源的收集、保藏、整合和挖掘

转化医学的核心就是围绕临床问题开展有效的研究，所以临床患者的临床信息和样本是一个核心。即便在美国，还没有一个机构敢说他所拥有的临床数据库和样本库是标准的，可以与其他各类医学或生物数据库有效地共享[7]。国内情况就更糟。我们经常提到的优势就是我国人口众多，患者基数大，有利于开展医学研究。但这些患者及其诊疗过程不能转换为有效的标准资源库（包括信息和样本），那就如同过眼云烟发挥不了任何作用。而且更为糟糕的是，现在已建立的数据库大多存在很大的缺陷，有的有临床信息，但缺乏标准制备、保存，并可持续使用的临床样本，新的技术难有用武之地。反之，有的标本资源库只有一堆缺乏统一标准的临床样本，而缺乏相关临床信息，特别是治疗效果和临床转归的患者信息，难以用于高水平的临床设计和研究。而这些资源库的拥有者还把他们当作宝贝，不愿意让别人改造，并仍在自作主张地不断投入和扩大。所以，目前国内当务之急的重点工作就是要在政府的指引下，聚集最顶尖的临床数据和样本库构建的专业人才，与国际同行和机构共同制定一个与国际标准接轨，前瞻的，可以实现并库、共享的通适标准，并在此基础下统一建立临床信息（干库）和临床样本（湿库）互相统一的临床信息资源库。

国家日前已批准深圳华大基因研究院承担“国家基因库”（national gene bank）的建设，为实现这一目标提供了一个机会。建议可以由他们组织国内外学术资源共同制定国际通用的临床“干库”和“湿库”的标准，建成的“干库”部分并入国家库的“干库”体系中，并对外开放，“湿库”则维护在原有单位中，成为国家库的“子库”，通过协议而共享。这可能是建立我国可与国际接轨的大型临床数据库最高效、最经济的一个途径。

4.2 数字决策与“医学魔镜”

转化医学要实现的另一个最重要的临床应用目标就是要建立起一个医学决策系统。医学决策系统在计算机诞生之日起就被提到台面上，虽然目前困难重重，但已成为包括 Google、Microsoft 等商业机构重点投资的领域。当把海量的患者临床治疗和转归的数据加以整合和对比分析，就可能对待诊患者的诊疗方案做出“最合理”化的决策。而且，被决策患者的信息可进一步校订原有系统，扩大库容，使决策系统越决策，越强大。年青医生通过使用医学决策系统可以迅速获得以往从医数十年才能获得的经验，医生的成长速度也会大幅度提高，整个医疗体系将发生根本的变化。在我国现阶段，能否建立起这样一个体系？如何建立？我与很多专家讨论过，答案都非常含糊。很多问题甚至连基本信息都不清楚，例如，对某一类疾病的计算机决策所需病例的基数到底要多大？其中需要解决什么关键信息技术问题都没有答案。我在深圳华大基因研究院的一个关于临床资源库的研讨会上提出并呼吁建立一个“消除个体化差异的”医学决策系统，我把它称为“医学魔镜”。在这个系统中，除了患者临床诊疗效果和转归的数据外，最重要的是具备与

药物作用靶点、药物代谢、药效与毒副反应密切相关的基因组和代谢组数据。例如，一个肺癌待诊患者可以从数据决策体系中对应出在性别、年龄和临床表现的信息基本一致的“数据患者”10 000 例，进一步通过“点点对应”的比对方式对应出和筛留出在 EGFR 突变点一致的“数据患者”3 000 例。再在代谢速率相关的 P450 基因型上对应、筛留出 300 例，如此继续在与毒副反应和疗相关的生物标志物上进一步点点对应，最后可能只筛留出几十个或几个“数据患者”。此时，我们可以认为待诊患者与这些经过点点对应筛留的“数据患者”的个体化差异基本被“消除”了，待诊患者如同在医学魔镜中找到了形同自身的“双胞胎”的影子。因此，这些过往“数据患者”所提供的“双胞胎样”的临床疗效和转归结果可能就是待诊患者的比较准确的预期结果。建立这样一个数据决策系统还可能大大降低数据决策所需的病例数，成为一个精品医学决策体系。所幸的是，复旦大学金力教授领导的团队已经在实现这个目标的计算模式上跨越了一步，建立了一个比我上述表述对应基点更丰富，计算模式更为有效的数字医学决策系统“JWmds”，可以在成千上万个临床指征上进行点点对应，并与患者的临床治疗和转归联系起来。应该尽快选择临床转归特征典型的疾病对这套体系进行验证和调校。

此外，为了使医疗资源合理分配，实现医疗资源的均等化，基于手机等通讯的患者健康数据采集和应用交互系统也应该是一个新技术集成的重点。最近，我参观了广州军区总医院成立的“心痛中心”，他们建立一个非常有效的终端数据采集，传输和中心指挥协调系统，突发心梗患者从发现到手术完毕，时间可缩短到 30 min（国际标准为 90 min）。其中，核心的数字技术是一方面，临床科室协调和运行模式是这一系统在中国成功更为重要的一个方面，再次提示转化医学具备的技术与策略融合的特征。

4.3 药物基因组学与个体化用药

与上述系统相对应，国内近年来发展比较快的研究应用领域是药物基因组学与个体化用药。药物基因组是衔接基因组和个体化治疗最直接的桥梁[8]。药物基因组研究所提供的生物标志物可以直接指导临床的合理用药，不但大大提高临床用药的效率，降低药物毒副反应，而且可以避免对患者无意识的过度治疗，降低医疗费用[9,10]。对于肺癌、乳腺癌等癌症的靶向治疗的小分子和抗体药物的临床应用，目前在一些大医院内都已开始采用基于分子分型的“伴随检测”，指导医师“精确”用药，产生了非常好的效果。一些从事这类检测试剂盒研发的中小企业成长也非常快。例如，厦门艾德生物技术有限公司用于靶向抗癌药物的“伴随诊断试剂”在开发后几年内就已获得 SFDA 的注册，并达到国际接轨的水平，被阿斯利康指定为其易瑞沙等抗肺癌靶向药物临床应用的伴随诊断试剂。

中南大学周宏灏院士团队是中国药物基因组学的研究先驱，近年在推动个体化用药上也已取得非常显著的成效。值得一提的是，他们已经建立了一个可有效指导多类疾病药物治疗的数据决策体系，通过提前测定需求者的药物代谢相关的同功酶（P450）基因和酶活性测定，可以有效地指导这类人群日后相关药物的“精确”用药，实现“把诊疗方案放在患者入院之前”的新型医学模式。

由于我国在这一领域中的良性发展，并在关键研究和产业技术方面都已有了非常好的基础，所以组织采集规范的对于各类临床一线药物和新药治疗反应的患者队列数据和样本，并对其进行解析，将是我国转化医学临床基础研究相结合最“靠谱”的研究重点。该类研究的成果不但加深对于疾病机制的认识，可以发表高水平论文，而且马上就可以转化为产业，通过检测相关的生物标志物就可以实现临床个体化治疗，提高疗效，降低毒副反应和用药的综合成本。

这一点对于社会民众来说也非常重要，在国内我们随时可以听到的牢骚就是埋怨“吃不到好药”，而他们认为的好药就是最新、最贵的药。药物基因学和个体化治疗理论和实践的推行最终会使民众认识到，对于每个个体来说，疗效最好、毒副作用最低的药才是他们需要的“好药”，但也许是最便宜的药。就这一理念的改变，对解决我们目前在总体缺医少药的情形下，普遍存在的过度用药或药品浪费这一社会畸形，降低总体医疗成本也许是一场革命。

4.4 转化医学相关的法规科学研究（regulatory sciences）

如前文所述，转化医学既是技术层面，更是策略上的创新。这一点在现任 NIH 主任 Collins 对新成立的“转化科学研究中心”任务和目标的定位中体现的尤为清晰，并且专门设定了由 NIH 资助的 NIH-FDA 联动的法规科学研究项目。其目的就是要为新药及新型诊疗技术的研发、评价和临床应用新模式实施的法规制定提供坚实的科学基础。例如，在他的规划中明确提出推动开展零期（phase zero）临床验证

（过去曾被称为微克剂量人体试验），建立相关的体内药物示踪技术。如果能完善这一体系，对很多药物的开发来说，不但可以尽快确定药物在临床上的效用，而且可能“跳过”临床前研究，大大缩短研发周期，降低研发成本。在国内，该领域还几乎空白，严重阻碍了我国一些与国际差距较小的新型诊疗技术，如体细胞治疗和基因治疗技术的临床评价和应用，目前有效的审批注册几乎停滞不前，甚至对审批的归属权都产生了争论！究其原因，除了审批机构行政管理中存在的一些僵化，陈旧的观念亟待转变外，重要的原因还是缺乏足够的相关法规科学的投入和研究，所面临的很多安全、疗效相关的技术和科学问题缺乏坚实的数据基础，降低了审批机构的信心。这个问题在美国也不同程度地存在，也成为本次 Collins 强调的重点。所以，设立由研发机构、临床单位和审批机构（SFDA）共同参加的课题，并且最好通过官方协调，直接与美国 NIH 和 FDA 合作，加入他们已设立的生物治疗相关法规科学的联盟研究，为提供国际标准，并可以共享的审批指南而共同努力，不但推动中国生物治疗的发展，也推动国际生物治疗的发展。

5 几点建议

5.1 加强组织，尽快制定我国符合国际通行标准的临床信息与样本库建设的标准

借“国家基因数据库”建设之机，组织国内外专家，借鉴美欧已成熟和公认的临床信息和样本制备的 SOP 制定适合国情的相关指南，实现国内临床信息与样品制备、保存的标准化和国际化，在此基础上成立专门委员会负责样本库的建设指导和验收。通过验收的样本库纳入国家库中，成为子库，对外开放。国家应给以持续的，恰当的资助。

5.2 加强临床药物基因组学研究，推动个体化用药

应组织临床对药物反应的大样本临床资源库，重点探讨基本药物和新药临床毒副作用的机理，推动新药研发；同时加强基于生物标志物的个体化治疗的产业发展和临床应用；

5.3 加强、加快医学决策数字决策系统的建设，并把标准战略作为第一要素

要充分发挥我国在网络、通讯上的优势，加快数字医学的建设，实现医疗资源分配的均等化。应特别注重起步阶段的统一标准和共享问题。要以国家已设立的重大科学计划和支撑计划为龙头，已建立的系统（如浙江省的数字化医疗体系）为榜样，提高效率，避免浪费。

5.4 加强医药相关的法规科学研究

制定能够促进我国新医药发展的审批和市场准入机制，并尽可能融入国际计划中，以保障我国生物医药的法规和指南与国际处于同步和同水平上，加快新型诊疗技术在临床上的转化应用。在国家新药创制重大专项下设立一个由有美国 FDA 等法规机构工作经历，又有新药研发经验的国际化人才，以及 SFDA 研究人员组成的委员会，与美国 NIH 及 FDA 对接，共同探讨医药相关法规科学的发展，共同推动转化医学的发展和国际化。

参考文献

[1] Zerhouni EA, Space for the cures: science launches a new journal dedicated to translational research in biomedicine. Sci Transl Med, 2009, 1 (1): 1ed1.

[2] Marincola FM, Translational medicine: a two-way road. J Transl Med, 2003, 1 (1): 1.

[3] Feldman A. Does academic culture support translational research? Clin Transl Sci, 2008, 1 (2): 87 -88.

[4] Collins FS. Reengineering translational science: the time is right. Sci Transl Med, 2011, 3 (90): 90cm17.

[5] Greener M. The good, the bad and the ugly red tape of biomedical research. EMBO reports , 2009, 10 (1): 17 -20.

[6] Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. Nat Rev Drug Dis, 2011, 10 (6): 428 -438.

[7] Schmidt C, Debate re-ignites on contribution of public research to drug development. Nat Biotech, 2011, 29 (6): 469 -470.

[8] Swen JJ, Huizinga TW, Gelderblom H, et al. Translating pharmacogenomics: challenges on the road to the clinic. PLoS Med, 2007, 4 (8): 1317 -1324.

[9] Vizirianakis IS. Clinical translation of genotyping and haplotyping data: implementation of in vivo pharmacology experience leading drug prescription to pharmacotyping. Clin Pharmacokinet, 2007, 46 (10): 807 -824.

[10] Shastry BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. Pharmacogenomics J, 2006, 6 (1): 16 - 21.