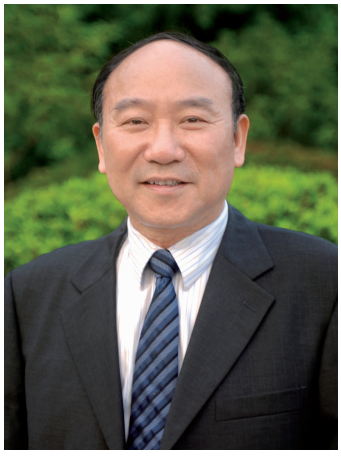
转化医学研究（电子版）2011，1（1）：22－29
Translational Medicine Research（Electronic Edition），2011，1（1）：22－29

专　论



郑树森：中国工程院院士，浙江大学医学部副主任、浙江大学医学院附属第一医院院长、卫生部多器官联合移植研究重点实验室主任。郑树森教授是我国器官移植以及多器官联合移植的开拓者，国家重点学科外科学（普外）学术带头人，其在器官移植和肝胆胰外科领域成绩卓著，在国际上首次提出肝癌肝移植受者选择的“杭州标准”及移植后乙肝复发防治新方案。

按语：转化医学研究的目标是为疾病的预测、预防、诊断和治疗提供帮助。该文结合乙型肝炎病毒（HBV）相关肝病，尤其是终末肝病的诊治、新药开发、人工肝和肝移植，以及细胞和组织工程相关的临床实践需求，提出了当前亟待解决的问题和面临的挑战；只有通过综合基础、临床和转化研究，才能实现对 HBV 相关肝病的早期预测、预防、诊断及个体化治疗新策略的探索。这是我国当前 HBV 相关肝病领域转化医学研究面临的巨大挑战。

由 HBV 相关终末期肝病治疗漫谈我国转化医学发展

郑树森*，殷胜勇

浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科，杭州 310003

近 30 年来，基因组学、蛋白组学及代谢组学等技术的广泛应用带来基础医学迅速发展，但包括恶性肿瘤在内的慢性疾病的发病率和病死率却没有显著改善。为使基础研究的成果尽快促进人类健康事业的发展，转化医学（translational medicine）应运而生。转化医学以维持患者健康为出发点，倡导基础研究成果与临床实践的双向快速转化，提高医疗总体水平，最终使患者受益。医学研究的根本目的是降低疾病发生率、提高疾病治愈率、降低病死率，增进人类健康，这也是我国转化医学发展的最基本出发点。应用基础研究的成果提升临床诊疗水平，将基础研究指向临床面临的主要问题，是转化医学发展的主要目标。

从 2003 年开始，美国、欧共体、日本和英国等都建设了综合性的转化医学中心，其中美国已经建立了 60 个转化医学中心，每年投入 5 亿美元用于推动转化医学研究进展。2006～2020 年《国家中长期科学和技术发展规划纲要》指出，我国科学技术发展的目标之一是重大疾病防治水平显著提高，艾滋病、肝炎等重大疾病得到遏制，新药创制和关键医疗器械研制取得突破，具备产业发展的技术能力。为此，设立医药学领域的“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”、“重大新药创制”两个重大专项进行重点研究，这些研究自然成了我国转化医学研究的活跃领域。我国的转化医学研究正是起步于“十一五”建设期间，最近两年有多家的医疗机构成立了转化医学中心，结合各自的学科发展优势，谋求在转化医学研究领域获得开拓性进展。

* 通讯作者：郑树森　E－mail：shusenzheng@zju.edu.cn

目前已经形成了很多可望应用于临床诊疗，降低疾病的发病率和病死率，提高患者的生存时间和生活质量的新方法和新思路、新技术和新产品。

1 HBV 相关肝病诊治与转化医学研究

乙型肝炎是我国最常见的慢性传染病之一，我国现有约乙肝病毒携带者 1 亿人，现症乙型肝炎患者 3 000万人，其中 2 000 万慢性乙肝患者中约有 500 ~ 800 万最终将发展为严重肝硬化、肝癌，而在西方国家 HBV 的影响相对较小。围绕“HBV 相关肝病的诊治”开展转化医学研究是“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”重大专项中非常重要的一个研究方向，也是长期以来我国基础与临床研究资助的重点方向。如何将基础研究的成果转化成有效降低 HBV 相关肝病发病率和病死率的临床手段，也是该重大专项在“十二五”期间的主要任务。

2 乙型病毒性肝炎治疗新药临床研究

目前 HBV 治疗包括抗病毒治疗、免疫调节治疗、抗纤维化治疗、基因治疗及心理治疗等，其中抗病毒治疗是关键。抗病毒治疗的理想终点是 HBsAg 低于检测下限，伴或不伴抗 HBs 高于检测下限，满意终点是持续的 HBeAg 血清学转换，基本终点是维持 HBV-DNA 低于检测下限。目前用于 HBV 治疗的药物主要有干扰素 α（α-IFN）和核苷类似物。干扰素包括普通干扰素（如甘乐能、罗扰素）和聚乙二醇化干扰素（佩乐能、派罗欣），具有免疫介导的抗 HBV 作用，其治疗特点是有限疗程、无耐药发生、HBeAg 和 HBsAg 血清转换率高，但抑制 HBV 复制的疗效一般，且为皮下给药，患者耐受性差。核苷酸类似物主要分为三类：L－核苷酸（如拉米夫定、替比夫定、恩曲他滨和克莱夫定等），无环磷酸盐化合物类（阿德福韦酯和替诺福韦），环戊烷/烯类（恩替卡韦）。其治疗的特点是抑制 HBV 复制的能力强，口服给药，患者耐受性好，但耐药变异率高，HBeAg 和 HBsAg 血清转换率低，且未达满意治疗终点者疗程不固定。目前国内外制药公司对于上述两类产品均有进一步的深入研发，尤其是 PEG 化干扰素。十一五期间，我国就有多个自主创新的 1 类新药进入治疗慢性乙型肝炎的临床研究，如“Y 型 PEG 化重组人干扰素 α2b”和“重组人血清白蛋白－干扰素 α2b 融合蛋白注射液”等。此外，免疫调节治疗，包括 HBV 治疗性疫苗也是我国科研工作者长期攻关的目标，如“PEG 胸腺素 α1”和“治疗用（合成肽）乙肝疫苗”目前正在进行临床试验。如何针对患者的基因多态性和表观遗传学差异、感染 HBV 的基因型和病情进展程度差异开展新药临床研究，并提出个体化治疗方案的实施指南，是 HBV 相关疾病转化医学研究面临的重要任务。

3 肝癌诊治与转化医学研究

我国肝癌发病率与死亡率居世界首位，2010 年我国肝癌新发 41. 8 万，死亡 38 万，成为第 2 位癌症死因，严重威胁人民健康和生命。从总体肝癌人群来看，发病隐匿，85% 以上合并肝炎后肝硬化，进展迅速，多数患者就诊时已至中晚期，仅约 20% 患者可获得手术治疗的机会。然而，肝癌患者术后 5 年内复发率高达 50% ~ 70%，5 年生存率仍在 5% 左右徘徊。最近十年来，肝癌基础研究取得了非常多的成果，如肝癌干细胞及其特定微环境可能在肿瘤起源中扮演了重要的角色、通过研究复发性肝癌分子克隆研究来判断复发肝癌与原发肝癌是否同一细胞起源等，对于发展更特异性的方法实现肝癌早期诊断和综合防治，具有重要的潜在指导意义。如何将这些研究方向的核心指向提升临床实践的水平，是 HBV 相关肝癌转化医学研究中不可忽视的一个重要方向。尽管以外科手术切除为主的肝癌多学科综合治疗（手术切除、TACE 和射频消融等放射介入、系统性化疗、分子靶向治疗、放疗、中西医结合治疗等）成为提高肝癌整体疗效的主要模式，但目前有关肝癌治疗的“指南”或“共识”，大多数是在借鉴国外经验的基础上，依靠专家经验和临床资料的回顾性研究而制定，缺乏循证医学依据，而且各种治疗手段在综合治疗体系中的主次、先后顺序、联合应用的确切疗效、靶向药物的应用价值等均无定论。在目前国内肝癌治疗选择缺乏明确规范的情况下，积极利用现有肝癌基础研究成果，前瞻性开展肝癌治疗的规范化和个体化相结合的临床研究，探索靶向药物与化疗、介入等的不同组合应用价值，以建立适合我国国情的肝癌诊治规范，合理综合应用现有治疗手段，提高肝癌总生存率，降低术后复发率，显得尤为重要，是肝癌转化医学研究的重点内容。

4 人工肝治疗肝衰竭与转化医学研究

HBV 相关的重型肝炎肝功能衰竭在我国并不少见，如果不能及时通过人工肝支持系统纠正电解质平

衡，排出内毒素，病死率高达 50% ~ 80%。非生物人工肝技术通过血浆置换、胆红素吸附和透析滤过等手段帮助患者维持内环境稳定，目前这一技术已经发展得非常完善并且在国内得到普及。利用人源性永生化肝细胞构建的生物反应器具有很多正常肝细胞的基本功能，如合成白蛋白和凝血因子、糖原异生、毒素代谢等等。我国生物人工肝技术发展非常迅速，自行研制的人工肝支持系统也将进入临床试验阶段。围绕生物人工肝的临床应用，更多肝功能衰竭的早期预警指标和治疗后预后评估新指标将不断被发现来完善这一技术的临床应用。其中大量的工作已经完成临床前基础研究，如何转化为临床应用的成果也是今后围绕 HBV 相关肝病治疗转化医学研究的重要方向之一。

5 肝脏移植转化医学研究

肝脏移植患者能够获得高生活质量的长期存活，目前仍然是挽救 HBV 相关的终末期肝病患者生命的唯一有效手段。虽然肝移植临床技术在我国已经发展成熟并开始走向世界，但仍然面临很多问题，如免疫排斥、供肝短缺、移植后原病复发、移植物慢性失功等问题的困扰。近 20 年来，在国家“863 计划”、“973 计划”和“十一五”重大专项的资助下，围绕这些问题开展了大量基础和临床研究，并为临床问题找到了合适的解决途径，如个体化免疫抑制方案、HBIG 联合拉米夫定预防移植后 HBV 复发、结合肿瘤生物学标志建立肝癌肝移植入选标准、活体肝移植及劈裂式肝移植、脑死亡立法等等。但是仍然有大量的研究成果处于临床应用前期，如新型免疫抑制剂和免疫抑制方案、边缘性供肝、移植后免疫耐受、移植肝慢性失功的防治和异种移植等等，需要通过转化医学研究来推进其临床应用；同时，作为现代医学的最前沿技术，肝移植是大器官移植的代表，在临床实践中发现的大量问题需要借助基础研究来寻找答案，是现阶段我国适合开展转化医学研究进行双向转化的一个重要学术前沿方向。

6 细胞与组织再生医学体系

继器官移植成功挽救了大量终末期患者的生命，成为现代医学的重要里程碑之后，现阶段功能性细胞替代为主导思想的再生医学是最受瞩目的医学发展方向，结合人工肝治疗和细胞移植技术建立有效的临床方案来挽救终末期肝病患者的生命被寄予厚望。目前以细胞移植为基础的再生医学不受供器官紧张等限制，已经表现出超出预期的疗效。如最近 Salama 报道了 48 例终末期肝病进行自体造血干细胞移植后肝脏功能得到了显著改善并获得长期存活，当然其中一些改善也可能与治疗期间高剂量的 G-CSF 动员骨髓功能相关。自体细胞造血干细胞移植避免了免疫源性及致瘤性等其它类型的细胞移植存在的潜在风险，对整个细胞移植技术而言，如果不利用科学研究方法全面和系统地评价和权衡其患者健康带来的益处和潜在的风险，以确定最适个体化方案，这项新医疗技术很难给广大民众的健康带来有效的保障。促进和引导这一技术很快成为成熟可靠的临床方案，是目前我国转化医学研究面临的一项艰巨的任务。

7 样本采集与储存体系的建设

我国是世界上人口最多的国家，很多疾病的发病人群有很大的基数，如我国有 1 亿左右 HBV 携带者，可见我国健康卫生事业发展任务艰巨。就另一方面而言这是最大的“临床样本库”，成为转化医学的开展的有利条件。近十年来我国很多大型医疗机构都建立了科学系统的标本库和随访数据库，是今后转化医学开展的重要基础。HBV 相关疾病的综合治疗规范化和新策略的系统性研究需要基于环境、生活方式、遗传等因素进行多地区大样本量综合研究验证，其中包括高通量和超高通量检测技术的应用，海量数据挖掘，多中心大样本量和基础研究验证，新药或者新方法的开发，多中心临床前及早期临床试验，新成果的推广应用等。只有借助转化医学这一新的研究平台，才能够更有效地将这种资源优势转化为切实让患者受益的医学实践，为解决中国人民健康问题提供有效的新方法。

8 小结

对于 HBV 相关肝病等慢性疾病，在尽早诊断和提前预防的基础上，整合更多力量共同参与，同时结合我国传统的中医药方法进行转化医学研究，基于基础和临床综合研究成果，筛选出一些有助于 HBV 相关肝病的早期预测、早期诊断、提前防控、个体化治疗的科学途径和方案，应该成为适应我国国情的中国特色转化医学发展的首选目标，也是实现重大疾病防控“关口前移，重心下沉”的关键。

人类同疾病的斗争是一个长期艰苦的过程，新科

学新技术只有经历长时间的临床实践的验证，成为效应长久但实施简捷可靠的临床基本诊疗手段，才能为广大人民的健康提供切实的保障。转化医学虽然是一个新的学科概念，但其发展宗旨正是我国大多数基础与临床密切结合的研究机构长期以来发展的根本目标，也是我国中长期科学和技术发展规划在人口与健康领域发展的基本出发点。我国转化医学研究虽然任重道远，但也存在着发展机遇，科学地整合各方面力量，一定能走出一条适合我国国情的转化医学发展道路。