转化医学研究（电子版）2011，1（2）：8－16
Translational Medicine Research（Electronic Edition），2011，1（2）：8－16

专　论



王拥军：教授，主任医师，博士生导师，现任首都医科大学附属北京天坛医院副院长，北京脑血管病抢救治疗中心主任，中华医学会神经病学分会副主任委员，中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会主任委员，中国医师协会神经内科医师分会副会长；世界卒中组织理事，美国心脏病学会卒中专家委员会委员；《中国卒中杂志》主编，《Stoke》杂志国际编委。其长期从事脑血管病研究，完成了颈动脉粥样硬化客观定量评价，出版了我国第一部脑血管病临床指南，建立了国内第一家标准化卒中单元，在全国展开卫生部中国卒中中心培训项目的研究及实施。目前重点从事脑血管病转化医学和脑血管病医疗质量促进研究。

按语：本刊推荐这篇文章的目的是以天坛医院脑血管病转化医学研究为例，强调转化研究必须重视临床实践这一基本理念。天坛医院以患者的需求为导向，将脑血管病转化医学研究按三阶段进行，建立并完善基础研究、医药研发及临床实践密切结合的信息库及实验、评估、研发技术平台等，为解决脑血管病重大问题及创新药物研制奠定了基础。

天坛医院脑血管病转化医学研究实践——走出概念

王伊龙，王拥军*

首都医科大学附属北京天坛医院神经内科，北京 100050

作为中国居民“第一杀手”的脑血管病[1,2]，尽管医疗费用成倍上涨，但防治研究领域尚未获得令人满意的进展。长期以来，脑血管病研究领域缺乏开展系统、持续的研究，疾病防治产品缺乏，其中在脑血管病的药物研发和落实转化循证指南方面尤为突出。许多重要疾病的规律、机制和防治措施的研究至今仍得不出可靠的结论，远远不能满足我国疾病防治形势对科技发展的紧迫需求。如何通过脑血管病基础研究、医药研发及临床实践三者的密切结合，提高解决医学重大问题的效率，是解决这个医学根本性问题的有效途径，如何以患者的需求为导向（patient-driven research process），开展医学科学实践，这也是天坛脑血管病转化医学研究之根本目的[3－5]。

1　研究宗旨

天坛脑血管病临床与转化医学研究项目瞄准 21 世纪生命科学与生物技术的重要战略前沿，基于国家“十一五”科技支撑重大项目、国家科技重大专项“重大新药创制”、北京市科委脑血管病研发攻关目标，以北京脑血管病转化医学重点实验室为平台，从临床的实际问题出发，改革现有的组织模式，强调以“转化”为

* 通讯作者：王拥军　E－mail：yongjunwang111@yahoo.com.cn

核心的运行机制，充分整合依托单位的脑血管病研究的人员、大型科学设施和仪器装备、科学数据和信息、病例样本资源等，通过有效配置和共享，从病理生理学、流行病学、基因组学、蛋白组学、分子生物学、动物模型和医学影像学等角度开展系统高效的脑血管病病因学，诊断学和治疗学研究；同时建立以社区人群为基础的全国脑血管病流行病学与遗传流行病学监测网络，基于不同病因分型的临床数据与样本资源库，基因组学与药物基因组学工作站，新药发现、筛选、临床前评价与临床评价基地，卒中影像学研究室以及脑血管病研究公共平台；目的是实现脑血管病基础科研数据的解析、弥补脑血管病基础与临床研究的鸿沟，形成以患者需求为导向的产学研结合的有效途径，最终服务于北京乃至全国的脑血管病各项基础与转化医学的创新性研究。

2 研究路径图

我们将脑血管病转化医学研究路径分为 3 个阶段（图 1）。

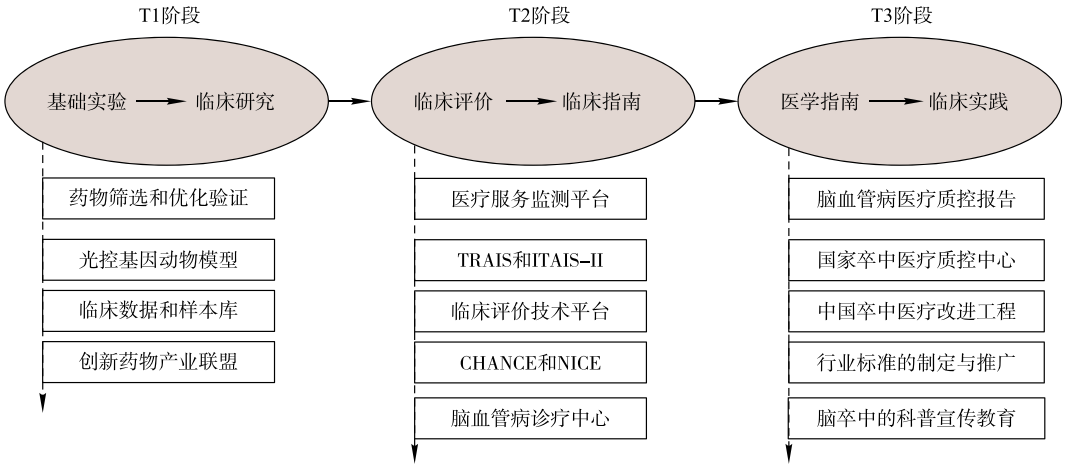

图 1　脑血管病临床与转化医学阶段

T1 阶段：以临床实践中提出的临床问题为核心，从脑血管病临床诊断、预防、治疗、康复等诸多领域亟待解决的问题出发，整合多学科的学术联盟，利用基础科学研究手段和思维，使其能够得到实验室和临床前期、临床初步的评价与验证。

T2 阶段：是针对经过临床前和临床早期评价过的诊疗措施，进行进一步的大规模、系统、标准化的临床评价、验证，同时经过系统评价等手段获得循证医学指南采纳、推荐。还包括在用于临床推广应用的标准化分子分型、个体化生物诊疗技术的临床大规模验证。

T3 阶段：针对临床循证医学指南在临床实践中转化应用不足或不规范的突出问题，将已经进入循证医学指南的证据通过疾病管理、绩效考评、质量改进等现代管理学方法将临床指南在合适的时机、正确地应用到临床实践中，同时通过大规模的推广应用评价证据的真实效果、效益和风险，提出新的临床问题。用于 T1 阶段的转化。

通过项目实施，我们在转化的不同阶段取得了一些经验和效果，具体体现在以下几方面。

T1 阶段：针对脑血管疾病，从临床需求出发，立足实验室到人体的 T1 转化，进行有针对性的药物筛选和优化验证研究，在跨膜细胞受体领域已经取得了卓越的研究成果，这些研究为进行相关靶向药物的筛选发现研究打下了坚实的基础；还建立了世界上还未见有的为脑血管病专设的光控基因的转基因动物模型，并出版《Gene Discovery for Disease Models》（疾病模型的基因发现）英文版专著[6]。

首都十大疾病科技攻关的“脑血管病临床数据和样本资源库”建设“信息平台”和“样本库”。“信息平台”汇集研究过程中形成的病例信息、随访信息、研究信息；“样本库”集中存储临床研究中搜集的脑血管病样本资源，包括血清、细胞、遗传物质、组织等，为促进市民健康、控制重大疾病以及推动医药产业发展提供大量、高质量的原始性创新资源。同时该疾病库的建设也将成为“国家资源库”建设的重要组成部分，为医学发展提供战略性基础资源平台，是转化医学发展不可

缺的支撑平台。

2010 年 6 月成立“中国脑血管病创新药物产业联盟”，为完成药物的合成、提取，临床或企业完成临床前研究，临床完成Ⅰ－Ⅲ期临床试验，构建了产业和学术之间交流的平台。

T2 阶段：通过承担并牵头多项科技部、卫生部和北京市科委的脑血管病科研攻关项目，在全国建立了 130 余家研究中心的急性卒中早期医疗服务质量的监测和登记平台；开展了针对中国卒中人群、在真实的医疗服务实践中评价 3 h 时间窗标准溶栓治疗的安全性、有效性（TRAIS）；探索了多模式 CT/MRI 影像指导的 3～6 h 扩大时间窗溶栓治疗的安全性、有效性（ITAIS－Ⅱ）；制定并优化了急性缺血性卒中溶栓治疗临床路径、操作规范、诊断标准及中国卒中专家共识；还制定了符合中国国情、临床切实可行的缺血性卒中急性期影像学检查指南与操作规程；初步形成适合不同级别医疗机构的、可推广的标准溶栓规范、病理生理诊断治疗个体化溶栓规范。同时还研制了一系列有利于改进急性卒中医疗质量的工具如卒中临床量表评定规范光盘、脑血管病临床规范培训光盘、急性卒中溶栓绿色通道流程管理软件、急诊溶栓箱等。

“重大新药创制”脑血管病创新药物临床评价技术平台按照 GCP 原则，整合优势资源，在纵向建立了以Ⅰ－Ⅳ期临床项目为主线的技术支撑平台如临床设计咨询平台、临床政策法规咨询平台、临床试验实施平台、临床结果分析评价咨询平台等；在横向建立了以药物临床评价多个环节都涉及到的相关技术或脑血管病特色需求的平台如中心化卒中影像判读平台、中心电子化随访平台、电子病历和电子病例报告表（e-CRF）平台、临床研究协调员网络、脑血管造影核心实验室等；纵横两个维度优势互补打造了国际化的脑血管病学术研究组织平台。基于此平台，开展了“双重抗栓治疗 TIA/小卒中的随机对照（CHANCE）”研究，现已完成 5 100 例的入组，填补了我国在 TIA/小卒中治疗方面的循证空白[7]。同时，也开展了Ⅳ期临床试验：“尼莫地平对于急性缺血性卒中后轻度认知障碍防治作用的有效性和安全性评价研究（NICE）”。

此外，脑血管病诊疗中心，是集神经外科、神经内科、神经影像、神经介入、神经流行病学、神经遗传、新药研发等齐头并进的脑血管病基础和临床研究的强大合力，团队开展的组织化卒中防治系统、缺血性脑血管病搭桥术、缺血性卒中急性期血管内治疗术、脑动脉瘤微创技术、急性缺血性脑卒中影像学早期识别技术等方面在国外内享有盛誉。

T3 阶段：基于“十一五”国家卒中数据库（CNSR）[8]，发表《2010 年中国脑血管病医疗质量控制工作报告》[9]，发现我国卒中医疗实践中短板，如在体现缺血性脑血管病患者住院期间医疗服务质量的关键绩效指标（KPI）中，在深静脉血栓的预防、房颤抗凝方面中美差距尤为显著，为政府医疗决策提供有力的证据支持。基于此，国家成立了卫生部脑卒中医疗质量控制中心，网络监测点遍及全国省、市级 300 家医疗机构，其核心职责是脑血管病医疗质量监测、质量改进、质量培训、质量控制与国际交流。为此，“中国卒中医疗改进金桥工程”也获得了国家“十二五”重大项目支持，目的是将进入循证医学指南的证据通过疾病管理、绩效考评、质量改进等现代管理学方法将临床指南在合适的时机、正确地应用到临床实践中，在监测基础上，对国家卒中医疗质量进行持续性的质量改进，建立医疗服务标准和质量改进体系、卒中中心及其认证标准。

此项目还搭建了全国脑血管病研究网络，囊括了全国上百家医疗机构，培训了来自全国各地的卒中临床研究人员；协助卫生部疾控司制定并推广培训《中国脑血管病防治指南》，同时也制定了中华人民共和国卫生行业标准《缺血性卒中医疗服务标准》、中华人民共和国卫生行业标准《成人自发性脑出血诊断标准》及十余个中国卒中专家共识，建立了中国急性缺血性卒中病因与发病机制分型标准（CISS）且已在全国范围推广使用[10]。研制了一系列有利于改进急性卒中医疗质量的工具如卒中常用临床量表（NIHSS 和 mRS 评分）评定规范光盘、脑血管病临床规范培训光盘、急性卒中电子病历和溶栓绿色通道电子化流程管理软件、急诊溶栓箱、中国卒中网（www. chinastroke. com）及叩诊锤论坛（www. rhammer. com）、中国卒中溶栓安全登记网（www. timschina. net）。在科普宣传教育方面，全国脑血管病防治办公室与其他单位合作完成编导制作科教片 4 部向全国发行；组织编写科普读物 3 本，分发到全国各地医院。

3 社会效益

天坛脑血管病临床与转化医学研究项目将整合实验室和临床资源，加快脑血管病相关科学研究到人

体，到患者，到医疗实践的科学转化，降低脑血管疾病所致的死亡率及医疗负担。构建完整的中国最大的脑血管病数据库平台体系，为后续系列综合研究奠定基础，为国家制定卫生政策提供依据，最终为提高脑血管病患者的生存质量、降低病死率、致残率提供数据支撑，如通过溶栓治疗的监测登记研究，将有效促进溶栓治疗的规范化及推广，将有可能每年增加数以万计的溶栓获益人群。成立“中国脑血管病创新药物产业联盟”，整合优势资源，构建产业和学术之间交流平台，研讨中国药物和创新药物研发的方向，研发脑血管病新药物、新制剂和新疗法，促进脑血管病药物研发领域的产学研结合，使得我国脑血管病相关的医药行业更健康快速的发展，成为国民经济的有力推动力。同时教育和培训脑血管病转化医学专门人才，促进转化医学在我国脑血管病研究中的开展和普及，使得更多的脑血管病研究成果得以更快的应用于临床实践，让脑血管病患者真正的获益于科学研究。

参考文献

[1] Wang YL, Wu D, Wang YJ, et al. Burden of stroke in China. Int J Stroke, 2007, 2 (3): 211 -213.

[2] 卫生部心血管病防治研究中心．中国心血管病报告 2005. 北京：中国大百科全书出版社．2006：130 -131.

[3] Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection. Science, 1992, 258 (5080): 241 -243.

[4] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. Lancet, 1996, 348 (9025): 422.

[5] Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap. Science, 2003, 302 (5642): 63 -72.

[6] Gu WK, Wang YJ. Gene discovery for disease models. Wiley. 2011.

[7] Wang Y, Johnston SC, CHANCE investigators. Rationale and design of a randomized, double-blind trial comparing the effects of a 3 -month clopidogrel-aspirin regimen versus aspirin alone for the treatment of high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular event. Am Heart J, 2010 160 (3): 380 -386. e1.

[8] Wang Y, Cui L, Ji X, et al. China National Stroke Registry Investigators. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics. Int J Stroke, 2011, 6 (4): 355 -361.

[9] 王拥军，王伊龙，刘改芬，等．2010 年中国脑血管病医疗质量控制工作报告．http：//卫生部．中国/publicfiles/business/htmlfiles/zwgkzt/s9494/201006/47951. htm. (2011 -09 -10)

[10] Gao S, Wang YJ, Xu AD, et al. Chinese ischemic stroke subclassification. Front Neurol, 2011, 2 (6): 1 -5.