转化医学研究（电子版）2011，1（1）：30－35
Translational Medicine Research（Electronic Edition），2011，1（1）：30－35

专　论



**陈香美：**医学博士、主任医师、教授，中国工程院院士。现任解放军总医院肾脏病专科医院院长、肾脏疾病国家重点实验室主任，肾脏病国家重点学科学术带头人。担任亚太肾脏病学会理事、中华肾脏病学会主任委员、《中华肾脏病杂志》总编辑、中国中西医结合学会常务副会长。

**按语：**陈香美院士的这篇专论告诉读者，我国肾脏病专业的科研工作者已经或正在研究开发以下新型的肾脏病诊断治疗的技术和研究：诊断 IgA 肾病的一个无创性指标；模拟肾脏生理功能的新型生物人工肾；治疗挤压综合征和横纹肌溶解症等的肌红蛋白吸附装置；成体干细胞治疗肾脏疾病的研究已开始进入到临床试验阶段。

# 转化医学促进肾脏疾病诊治的进展

陈香美*，张利

解放军总医院全军肾脏病研究所，肾脏疾病国家重点实验室，北京 100853

转化医学（translational medicine）是近 10 年来提出的新概念，旨在推动医学生物学基础研究成果迅速有效地转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物[1-3]。转化医学是一个从基础研究到临床应用，再从临床应用到基础研究的反馈式循环研究体系，提倡多学科间交叉合作[4,5]。我国肾脏病界一直强调临床与基础相结合，提出以患者为中心，从临床工作中发现和提出问题，进行深入基础研究，然后再将基础科研成果向临床转化的发展模式。转化医学模式的提出则更加强调了多学科交叉协作以及基础研究成果的快速转化，这一理念将会进一步推动肾脏疾病早期诊断方法、药物治疗新的分子靶标及特色治疗技术的开发。

## 1　转化医学推动肾脏疾病的早期诊断和治疗

转化医学是生物医学发展特别是基因组学、蛋白质组学以及生物信息学发展的时代产物。转化医学的一个关键环节是生物标志物的研究。各种组学方法以及生物学数据库的开发不仅为解析肾脏疾病复杂病理和生理过程提供了重要信息及手段，而且通过转化医学的模式将基础研究筛选的各种生物标志物可直接快速服务于疾病的预警、临床诊断、分子分型、疗效、预后的评估甚至新药物的开发。IgA 肾病是我国最常见的慢性肾小球肾炎，目前其诊断赖于肾活检病理诊断，但作为有创性检查其重复操作受到限制，不利于疾病的早期诊断及病情变化时多次使用，因此急需开发代替肾活检的 IgA 肾病诊断及判断病情的无创性技术，我们利用

* 通讯作者：陈香美　E－mail：xmchen301@126.com

磁珠分离系统联合基质辅助激光解析电离－飞行时间质谱研究 IgA 肾病患者的尿液多肽特点，明确 m/z1913.14 肽段（尿调蛋白肽段）可以作为诊断 IgA 肾病的一个无创性指标[6]。

## 2 新型血液净化材料和设备的开发及临床应用评价

我国流行病学调查结果显示慢性肾脏病的发病率为 11%～13%，据此推测我国尿毒症患者至少要超过 200 万，中国血液透析登记资料显示我国现有血液净化患者约 26 万，因此大部分患者还未能实施肾脏替代治疗。我国血液透析机和腹膜透析液主要为进口产品，肾脏替代治疗成本高，因此建立国产血液净化设备、材料的产、学、研联动模式将会大大提高我国终末期肾病患者的肾脏替代治疗率，改善患者的预后，减轻政府和社会负担。目前我国接受血液净化患者面临一系列问题：5 年生存率不足 50%，心血管等并发症多发，生存质量差，社会回归率低等，提高血液净化治疗水平成为亟待解决的重要课题。为改善普通肾代替治疗功能不完整的缺点，Humes 等[7]从临床需要的角度出发，开发生物人工肾小管辅助装置（RAD），把肾小管细胞种植在管状纤维，较好地解决了血液透析不具备肾小管重吸收及内分泌功能的问题。目前已经完成由美国食品药品管理局（FAD）批准的Ⅱ期临床实验。但是利用原代细胞作为种子细胞，种子细胞增殖能力有限，无法大量产生，不能满足构建 RAD 的需要。利用永生化细胞作为种子细胞，长时间细胞增殖过度，导致 RAD 功能低下，不能长时间使用。如何有效调控种子细胞生长，更加完整地模拟肾脏生理功能是生物人工肾发展的关键科学问题。目前我们正在研制模拟肾脏生理功能的新型生物人工肾，按照《国家新医疗器械产品申报规定》完成对 RAD 装置进行各项性能指标认定检测。挤压综合征急性肾损伤常合并多脏器功能不全，病死率高，救治困难。在其发病机制中横纹肌溶解造成的远端器官受累包括急性肾损伤、急性肺损伤、内皮损伤以及凝血功能异常都与肌红蛋白的大量产生有直接关系。我们通过基础研究证实亚铁肌红蛋白对细胞的毒性作用，并据此针对性开发出肌红蛋白吸附装置，目前正在进行临床前研究，进一步优化吸附材料及完成相关技术指标检测，如能进行临床试验并最终投入临床应用，将有可能改善目前横纹肌溶解症没有特异性治疗手段的难题，而且通过临床应用，可进一步明确肌红蛋白导致的病理生理异常及相关机制，真正实现基础与临床研究间的不断反馈、修正、完善，螺旋式上升的转化医学模式。

## 3 干细胞移植治疗难治性肾脏病的研究

干细胞研究已成为当前医学乃至生命科学最活跃的研究领域，成体干细胞的研究在转化医学思想指引下，正在走向临床前和临床试验阶段。基础研究已证实成体干细胞成功治疗了多种急性肾损伤模型，在部分慢性肾损伤模型中也有一定疗效。目前成体干细胞治疗肾脏疾病的研究已开始进入到临床试验阶段，南京鼓楼医院孙凌云等应用骨髓间充质干细胞、脐血间充质干细胞治疗难治性狼疮的临床研究证实干细胞治疗可减轻狼疮活动、改善血清学指标，稳定肾功能[8]。其他已注册的临床试验包括应用供体骨髓间充质干细胞治疗心脏手术后急性肾脏损伤；应用供体骨髓间充质干细胞治疗实体性肿瘤患者顺铂化疗后的急性肾脏损伤；应用自体骨髓间充质干细胞治疗慢性肾脏病的临床研究。目前干细胞基础研究取得大量成果，急需进一步推广，如何将其应用于临床治疗是转化医学的热点领域。虽然目前国内很多医疗机构的干细胞培养技术、实验室条件已经能够满足临床应用的要求，但我国食品药品管理局（SFDA）还没有正式批准成体干细胞的临床试验。制定规范的伦理委员会审查制度，充分保护受试者权益；建立涵盖干细胞分离、扩增、储存、运输及临床应用全过程标准操作程序（SOP）和完整的质量管理记录；严格遵循 GCP 原则进行科学的方案设计，实施，完整、准确地收集数据；科学的数据分析，真实可靠的报告结果，是干细胞治疗的临床对照试验开展的必要前提[9]。推动干细胞临床试验研究的开展，使干细胞移植技术真正成为强有力的临床治疗工具，是目前转化医学研究的一个重要任务。

## 4 生物资源库及卫生信息资源共享对肾脏疾病研究的重要影响

作为转化医学研究的基础，生物资源及卫生信息资源共享对肾脏疾病研究的影响至关重要。临床样本资源的重要性已经得到广泛的重视和充分的认识。建立整合患者危险因素、临床诊治和预后等临床组学数据库，集成严格质控的患者生物标本库是转化医学发展的基本保证。加强相关伦理和法律、制度的建立；制订详细的样本收集、存储、使用的操作标准化流

程；开发高效运转、开放共享的合作平台、加强相关人员的培训及交流，将会促进我国肾脏疾病生物资源库的建设及完善，为转化医学的可持续发展提供有力保障。

## 5 转化医学发展面临的机遇和挑战

转化医学的迅速发展已引起了世界各国的广泛关注和重视。转化医学的概念提出为肾脏疾病相关学科发展提出了新的要求：一是要加快基础研究成果向临床的转化。二是要加强学科间交叉协作。由于现代分子生物学及生物信息学高速发展，使得不论是临床科学家还是基础科学家均很难独立完成这一任务。国内的转化医学研究要更加重视从临床到基础的过程，加强临床医生从日常工作中凝练出科学问题，然后与基础医学研究者协作进行科学研究。三是加强循证医学的研究，临床前研究向临床研究以及临床实践转化的基础是进行高质量的循证医学研究，在这一领域我国临床工作者无论是从理念、操作规程的标准化以及人才队伍的建议均有待快速提高。

**致谢**：本文受北京市科技计划（D09050703560907，D09050104310000）支持。

## 参考文献

[1] Kreeger K. From bench to bedside. Nature, 2003, 424 (6592): 1090－1091.
[2] Cesario A, Galetta D, Russo P, et al. The role of the surgeon in translational research. Lancet, 2003, 362 (9389): 1082.
[3] Mankoff SP, Brander C, Ferrone S, et al. Lost in translation: obstacles to translational medicine. J Transl Med, 2004, 2 (5): 14.
[4] Ledford H. Translational research: the full cycle. Nature, 2008, 453 (7197): 843－845.
[5] Adams JU. Building the bridge from bench to bedside. Nature, 2008, 7 (6): 463－464.
[6] Wu J, Wang N, Wang J, et al. Identification of a uromodulin fragment for diagnosis of IgA nephropathy. Rapid Commun Mass Spectrom, 2010, 24 (14): 1971－1978.
[7] Tumlin J, Wali R, Williams W, et al. Efficacy and safety of renal tubule cell therapy for acute renal failure. J Am Soc Nephrol, 2008, 19 (5): 1034－1040.
[8] Liang J, Zhang H, Hua B, et al. Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. Ann Rheum Dis, 2010, 69 (8): 1423－1429.
[9] Cuende N, Izeta A. Clinical translation of stem cell therapies: a bridgeable gap. Cell Stem Cell, 2010, 6 (6): 508－512.