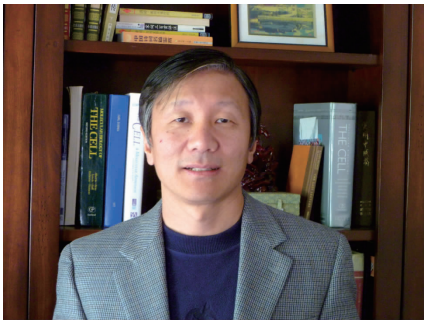
转化医学研究（电子版）2011，1（1）：7－21
Translational Medicine Research（Electronic Edition），2011，1（1）：7－21

专　论



蒋典华：美国杜克大学医学院副教授。首都医科大学附属北京朝阳医院客座教授，研究领域：肺纤维化的分子机制和新药开发。

按语：转化医学作为一种新理念，旨在推动基础研究成果快速临床转化，其核心是在实验室与临床之间建立一个双向转化通道。本文介绍了美国杜克大学转化医学研究院的建立及其职能：将医学研究、医疗服务和全球健康纳入同一个体系，跨越基础研究人员和临床医生、学术研究机构和企业、医疗服务系统和社区、发达和发展中国家之间广泛存在的鸿沟，打破从事研究的不同学术机构和团体之间的界限。通过本文的介绍，可借鉴杜克大学转化医学的成功模式，推动中国转化医学的研究。

美国杜克大学的转化医学实践

杨汀[1,2]，蒋典华[1,2]*

1. 杜克大学医学院，呼吸、过敏和危重症医学科，达勒姆，北卡罗来纳州 27710，美国
2. 首都医科大学附属北京朝阳医院，北京呼吸疾病研究所，北京 100020，中国

1 杜克转化医学研究院介绍

杜克大学拥有悠久的临床研究历史。杜克心血管疾病数据库和生物标本银行始建于 1969 年[1]，是全球最早建立的心血管疾病数据库。杜克临床研究所（DCRI）成立于 1996 年，领导着杜克乃至全球的临床研究和实践[1]。为了跨越不同研究团体间的鸿沟，促进医学研究成果从实验台到临床的转化，美国国立卫生研究院（NIH）主任 Elias Zerhouni 教授于 2003 年发起了“医学研究战略”[2]，杜克大学是积极倡导者之一。2006 年 10 月，在 NIH 临床和转化科学奖（CTSA）的资助下，杜克大学医学系统成立了杜克转化医学研究院（DTMI），第一个五年的总支持经费达 6 亿美元[3]。

杜克转化医学研究院是杜克大学临床和转化医学研究的专业机构，为临床和转化医学合作研究提供资源、培训和相应设施。DTMI 的使命是促进杜克临床和转化研究，促进科学发现快速应用于临床实践，改善区域性和全球健康，实现个体化医疗。DTMI 通过促进不同学术机构与企业的合作，以及不同学科间研究人员的协作，为研究者获取最新的技术及方法提供便利。

作者简介：杨汀，首都医科大学附属北京朝阳医院副主任医师、副教授，现在杜克大学做访问学者，其研究领域为慢性阻塞性肺疾病和间质性肺疾病。E－mail：dryangting@gmail. com

* 通讯作者：蒋典华　E－mail：dianhua. jiang@duke. edu

2 杜克转化医学研究院的组织架构

DTMI 致力于促进新的科学发现转化为有效的临床治疗，它由几个跨越转化和临床研究不同阶段的机构组成有机的整体（图 1）。DTMI 从最开始的三个“支柱”拓展到目前的五个“支柱”[4, 5]，这五个分支分别支撑着转化研究的不同阶段[6]。

杜克转化研究所（DTRI）通过促进基础研究的科学家与临床研究人员的协作快速、有效地研发、检测新的药物、诊断方法和诊疗器械以为患者服务。DTRI 支持转化医学研究中的一些核心技术如 DNA 标本库和组织标本库、有机化学、影像学和蛋白组学。DTRI 目前已资助 28 个项目以帮助研究者利用这些专业服务解决他们感兴趣的问题。

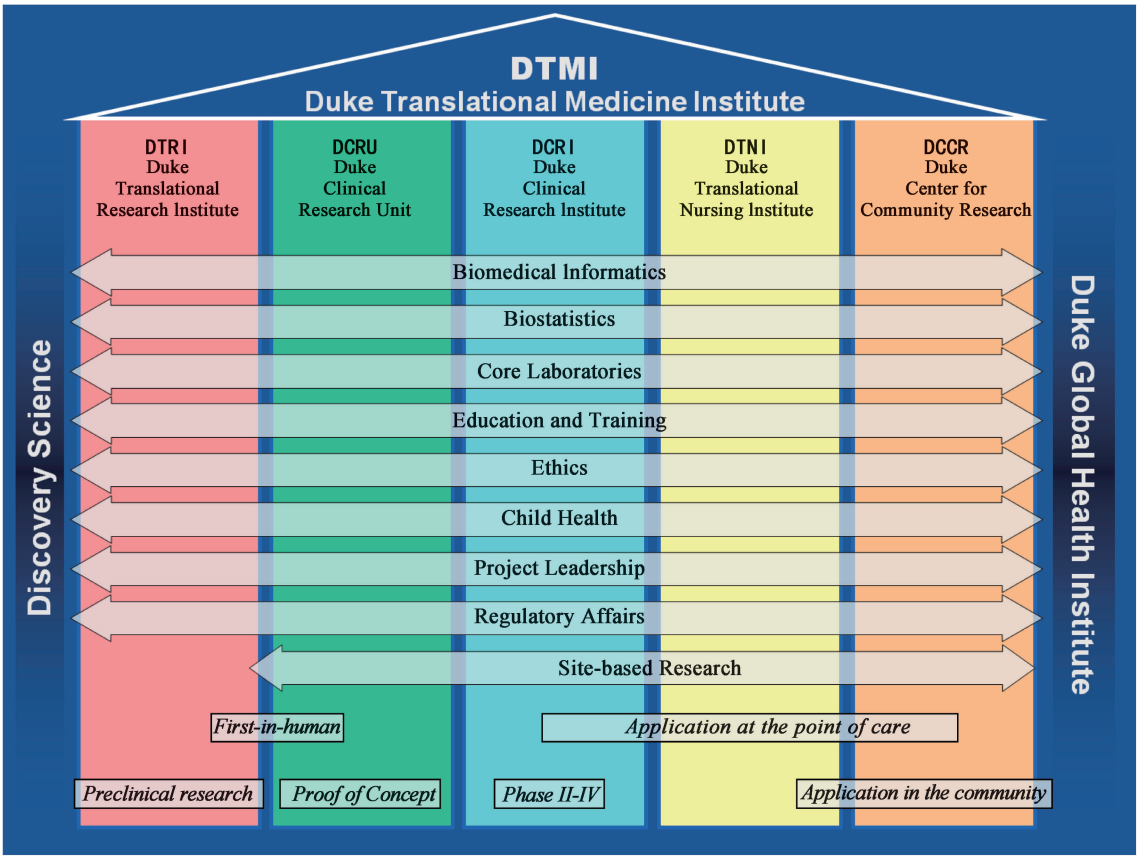


图 1　杜克转化医学研究院框架图

杜克转化医学研究院（DTMI）包括 5 个“支柱”研究所：杜克转化研究所（DTRI）；杜克临床研究病房（DCRU）；杜克临床研究所（DCRI）；杜克转化护理研究所（DTNI）和杜克社区研究中心（DCCR）。一系列的核心研究资源为这 5 个“支柱”提供支持。（图授权摘自下述网站 https：//www. dtmi. duke. edu/ about-us/organization）

Biomedical informatics：生物医学信息，Biostatistics：生物统计学，Core laboratories：核心实验室，Education and training：教育和培训，Ethics：医学伦理，Child health：儿童健康，Project leadership：项目领导，Regulatory affairs：药政事务，Site-based research：现场研究，First in human：人体首次使用（临床一期试验），Application at the point of care：在医疗实践中的应用，Preclinical research：临床前期研究，Proof of concept：概念验证，Phase II-IV：临床试验 II-IV 期，Application in the community：社区应用。

杜克临床研究病房（DCRU）为赞助者和调查者提供早期和概念验证的研究服务及相关设施。包括检验候选新药、其他前沿治疗、鉴别和认证新的生物学标记物等。DCRU 有 1 207. 7 m^2、16 张床的儿童病房和 1 579. 4 m^2、30 张床的成人病房。DCRU 涉及临床的各个治疗领域，从杜克转化研究的专业人员中获取广泛的建议。

杜克临床研究所（DCRI）是世界上最大的“临床医学学术研究机构”（ARO），协调全球的多中心临床试验和转归研究，整合专业学术医学中心，提供全方位的合同研究机构（CRO）服务。DCRI 进行国际多中心临床试验、国家级患者注册研究以及临床转归研究。DCRI 跨越了多个学科，从儿科到妇产科，从初诊到专科医疗，从基因组学到蛋白组学。DCRI 目前拥有雇员 1 100 人，其中专职人员 224 人[1]。DCRI 吸引了超过 5 000 名研究者，在遍

及全球 64 个国家的 3 592 个地点进行科学研究。DCRI 完成了超过 730 个 I-IV 期的临床试验、注册、转归和卫生经济学研究，征募了超过 1 127 000 名患者[1, 7]（图 2）。DCRI 在同行评议期刊发表了超过 5 500 篇文献，其中 20% 是高影响因子的文章[1]（图 3）。

拥有逾四十年的临床试验经验，DCRI 研究各种治疗对患者预后的影响，提供全程的临床试验服务以及用于研究和评价结果的各种资源，负责临床数据库的设计和管理，提供人员培训和继续教育[7]。

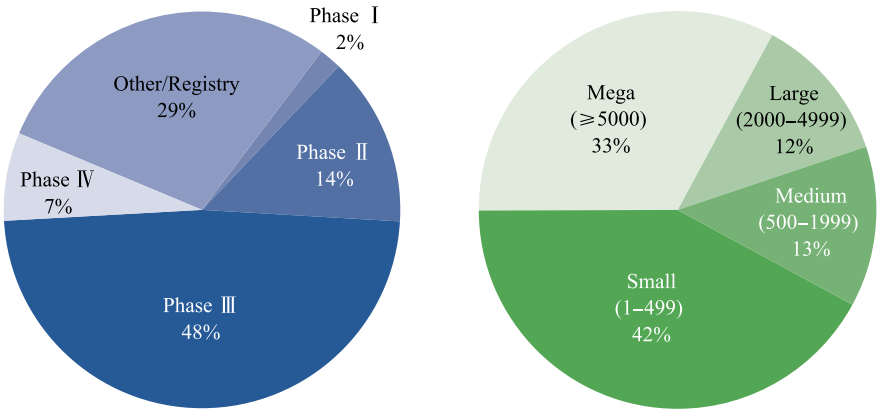


图 2　杜克临床研究所的临床试验

杜克临床研究所进行以Ⅲ期为主的各期临床试验。其中有 45% 的临床试验是入选患者达 2 000 人以上的大规模临床试验。资料授权摘自《杜克临床研究所 2010 年度报告》（参考文献［1］）。

Phase Ⅰ：Ⅰ期临床试验，Phase Ⅱ：Ⅱ期临床试验，Phase Ⅲ：Ⅲ期临床试验，Phase Ⅳ：Ⅳ期临床试验，Other/Registry：其他注册试验，Mega：超大型临床试验，Large：大型临床试验，Medium：中型临床试验，Small：小型临床试验。

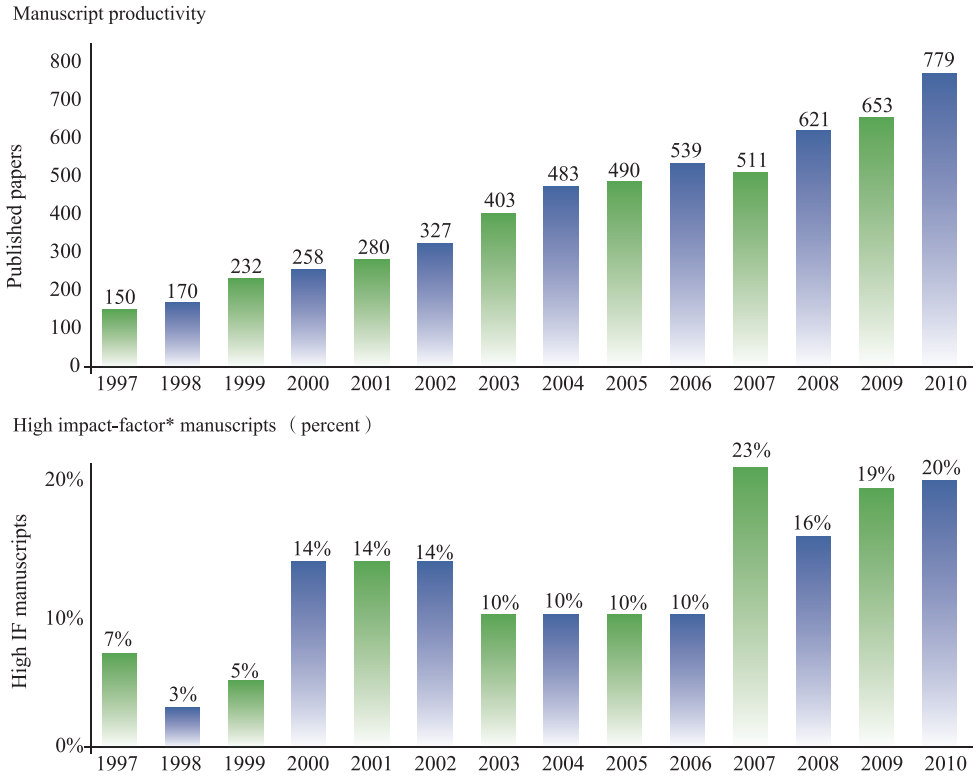


图 3　杜克临床研究所发表文章情况

杜克临床研究所发表了大量临床研究文章，其中 20% 发表于高影响因子的医学期刊。资料授权摘自《杜克临床研究所 2010 年度报告》（参考文献［1］）。＊文章发表在影响因子≥10.0 的医学期刊上（占全部医学期刊的不到 2%）。

Manuscript productivity：发表文章数目，High impact-factor manuscript：高影响因子文章。

DCRI 致力于研究结果与患者医疗的快速衔接，促进研究结果改变临床实践，催化新的治疗方法改善患者预后，刺激更多的科学概念转化为临床指南，推动这个过程循环往复。DCRI 独立解释临床研究的结果增加了可信度[7]。

杜克转化护理研究所（DTNI）致力于收集在患者医疗护理过程中产生的证据，将已证实有效的研究结果应用于护理实践，促进医学知识的转化和应用。

杜克社区研究中心（DCCR）促进社区人员、相关机构、家庭医生和专业医护人员通力协作，促进临床研究转化为医学实践，改进人群健康水平[4]。DCCR 与社区合作以便更好理解社区关注的焦点问题，寻找方法促进已证实的技术和治疗更快速地向社区实践转移，以改善人群健康，特别是未受关注的少数族裔群体。DCCR 促进专业研究人员与社区的合作，在社区进行临床和转化研究培训、寻找重点关注的领域、强化参与和随访[4, 6]。

杜克全球健康研究所（DGHI）于 2006 年成立，其使命就是减少区域性和全球健康的不平等[4]。全球健康问题主要来源于经济、社会、环境、政策和卫生资源的不平等，DGHI 致力于促进多方团队合作，解决复杂的健康问题，培养下一代的全球健康研究者[8]。DGHI 已与许多国家建立了良好的合作关系，如墨西哥、海地、肯尼亚、坦桑尼亚、斯里兰卡、印度、新加坡[9]，泰国和中国。DGHI 的目标是致力于推动全球健康领域的合作和研究，预防和治疗危害人类健康的全球性疾病，减少医疗资源缺乏人口中的健康不平等。

3 DTMI 的核心资源

DTMI 为研究者和各类研究机构提供了作为支撑的各种核心资源[5]。

生物医学信息核心使研究者通过应用临床、分子等多种手段重新定义人类疾病，测量不同层面健康状态的改变。核心为研究转化、方法学形成和临床数据的提取和标准化提供系统和平台。

生物统计学核心随着医学实践向循证医学的转变，临床医学和基因组学数据飞速增长，生物统计和计算机生物学在医学研究、培训和转化应用领域已日益成为重要的组成部分。核心包括不同学科、经验丰富的专业统计人员，为临床试验和其他研究项目的设计、实施和分析提供统计学方面的指导和辅助。

药政事务核心为研究者转化研究项目的设计提供领导和服务支持，监控研究过程的质量和完整性，保护患者的安全。核心提供项目策略计划，新药临床研究注册申请（IND）和医疗器械临床试验申报（IDE）的文件准备和维护，管理计划的开发、维护和培训。

研究伦理核心鉴别在临床转化研究中所遇到的伦理、法律和政策问题并为解决这些问题提供选择。核心还为研究团体提供伦理方面的培训，解决经验性、假设为驱动的研究伦理问题。

培训和教育核心培训下一代的跨学科研究领导者。根据需要，从医学生到专科医生进行临床和转化医学教育的系统培训[5]。

儿童健康研究核心专门为儿科循证医学治疗方面的临床和转化研究提供支持。

4 转化医学循环

DTMI 已经形成了一种研究模式，即从产生证据到政策形成的周期循环（图 4）[5, 10]。科学家们基于兴趣而不是外部的计划指令进行基础生物学、物理学和社会学的研究。一旦有所发现就进入到这个循环中，在确定一个新的治疗方法对患者有显著益处前启动临床前研究。早期的转化步骤在促进从实验台到临床的转化是非常重要的，因为实验室的发现经常在特定的环境下验证，如单纯的系统，细胞模型或动物模型，在毒性或“非特异靶向”的作用方面缺乏证据。因此，这种发现的先天不足限制了从实验室到人类研究的转化。一旦进入临床研究，在人类试验中需要收集数据、评价干预效果，治疗后的持续评价对临床非常有帮助[10]。

人类临床试验系统必须改进，目前有些临床试验缺乏常规的标准，缺乏研发和维护的相关支持设施。临床实践指南作为一种标准模式定义了疾病预防和管理的专业标准。当指南实施过程中的证据达到某一个特定水平时，即可确定指南被社区医生、医护人员、医院和健康系统、社区或国家所遵循和执行的程度[10]。最终的结果将反馈回科学发现。

最近，杜克医学系统和 DTMI 的领导者强调了“专业健康科学中心（AHSCs）”在改进区域性和全球健康的重要性[11]。从科学发现到医疗实践是一个连续的整体，即科学发现可以应用于临床实践以改善患者的治疗[11]（图 5A）。为了更好地实现转化，需要克服两大鸿沟，一个是科学发现和临床转化的鸿沟（从实验台到病床，bench to bedside），另一个是专家认可和普遍应用的鸿沟（从病床到公众，bedside to population）[11, 12]。旧的医学研究模式是割据式的，无

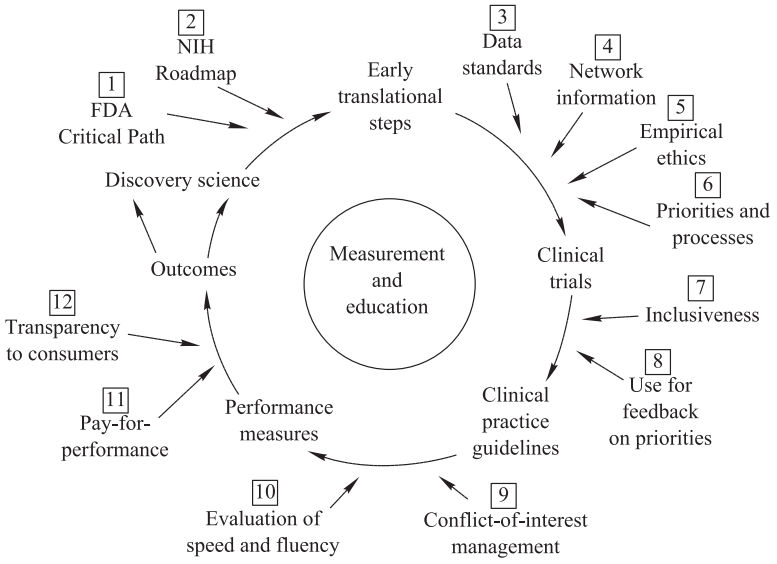


图 4　转化医学的周期循环

图展示了从早期科学研究开始的早期转化医学、各期临床试验、临床实践指南、采取行动实施一直到最终结果反馈给科学研究的转化医学循环。图授权摘自参考文献［10］。

Early translational steps：早期医学转化，Clinical trials：临床试验，Clinical practice guidelines：临床实践指南，Performance measures：绩效指标，Outcomes：转归，Discovery science：科学发现，Measure and education：测量和教育；FDA critical path：美国食品和药物管理局重要途径倡议，NIH roadmap：美国国立卫生研究院“医学研究战略”，Data standards：资料标准化，Network information：网络信息，Empirical ethics：试验伦理，Priorities and processes：优先和过程，Inclusiveness：入选，Use for feedback on priorities：优先反馈，Conflict-of-interest management：利益冲突管理，Evaluation of speed and fluency：速度和顺畅度的评价，Pay for performance：按绩效付费，Transparency to consumers：对消费者的透明度。

论是内部还是外部的合作伙伴之间（图 5B），每个研究机构相对独立，有自身的激励机制，导致了科学研究、医疗服务以及财政支持相互转化的低效。杜克医学致力于实践一种新的转化模式，即连续的、内部互相关联的整体，包括杜克转化医学研究院和杜克全球健康研究所[11]（图 5C）。这个灵活的体系致力于将不同研究机构之间的壁垒打破，鼓励不同领域和学科的科学家分享知识、催生新的理念。

5 专业健康科学体系的整合模式（AHSS）

最近，杜克医学的领导者强调了由专业健康科学中心向“专业健康科学体系”（AHSSs）的进一步演变[11]。AHSCs 是患者接受医疗护理的特定场所（如医院），而 AHSSs 是医疗护理输送系统的整合体，不仅包括传统的医学中心，还包括社区医院和家庭医生网络[11, 13]。AHSCs 在促进区域性和全球健康方面扮演着重要角色，同时，对于美国和其他国家的经济发展也起了重要的支撑作用。然而，随着医学模式的转变，AHSCs 不应是单纯研发新的药物、医疗设备和技术，而应该开拓更广阔、更高效的人群疾病预防和治疗策略和方法。AHSCs 应该成为跨越转化医学鸿沟的桥梁，减少发现和应用之间的延迟和低效。作为这一体系的整合器不是替代企业或非专业机构，而是通过填补学术发现、科学、工业和常规健康输送系统之间的空间提高研发和传送新型治疗的能力。因此，作为杜克大学健康系统主席曹文凯博士和杜克转化医学研究院院长 Califf 博士倡导建立 AHSSs[11, 13]。AHSS 应该通过规划、承诺和创新将传统的学术活动与企业的运作模式结合，广泛建立国际化的公立或私营的合作关系，进行健康输送、医学研究和教育。

杜克医学（系统）包括杜克医学院和杜克护理学院以及杜克大学健康系统（包括杜克大学医院、杜克罗利医院、达勒姆地区医院、杜克诊所和杜克儿童医院和健康中心）以及相关机构[14]。为了更有效的转化健康护理和医疗服务，杜克医学把专业健康科学中心进一步演变为专业健康科学体系[11, 13]。按照这个模式，AHSSs 从社区医疗到三级医疗进行垂直整合，通过有效的临床信息系统形成一个有机整体（图 6）。AHSSs 有内部共享的使命、资源和标准，使患者和社区得到最佳帮助[11]。AHSSs 致力于组织架构、外部合作、研究转化、健康护理输送、教育模式探索和信息技术开发。通过有效的交流和协作，使利益相关者发挥更重要的作用。AHSSs 采取一种灵活的机制，包括与政府部门和私营企业间的合作以及外部

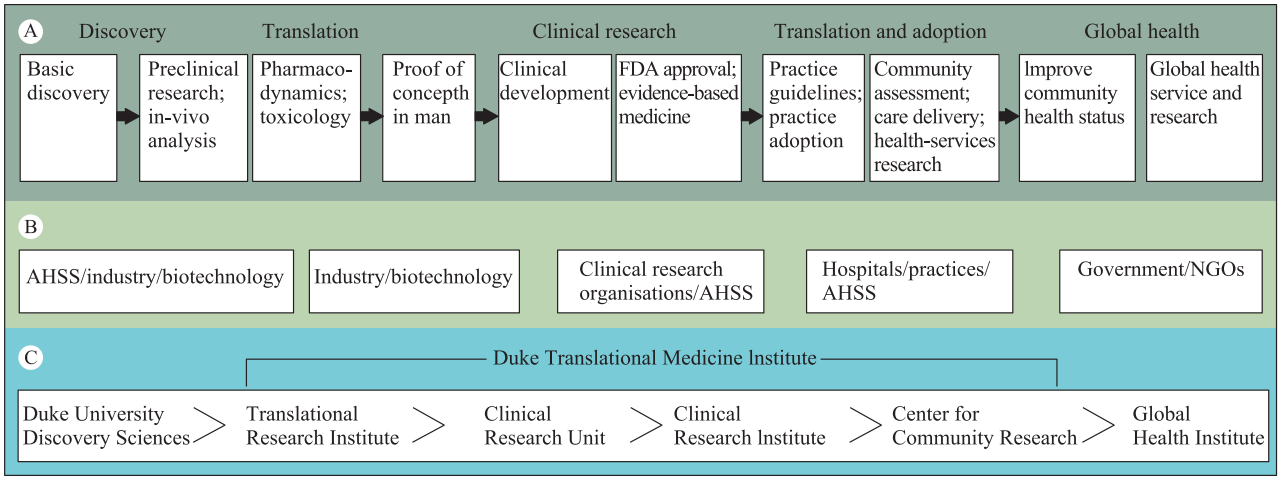


图5　专业健康科学体系

（A）从科学发现到医学实践是一个连续的过程，包括科学发现、临床前期、临床研究、实践指南到全球应用；（B）目前割据式的医学研究模式；（C）杜克医学模式：一个连续的、内部相互沟通的从科学发现到医学实践的整体。FDA：美国食品和药物管理局；AHSS：专业健康科学体系；NGOs：非政府组织。图授权摘自参考文献［11］。

Basic discovery：基础发现，Preclinical research：in vivo analysis：临床前研究：体内分析，Pharmaco-dynamics：toxicology：药物动力学分析：药物毒理学，Proof of concept in man：可应用于人体的概念证实，Clinical development：临床开发和试验，FDA approval：evidence-based medicine：美国食品和药物管理局批准：循证医学，Practice guidelines：practice adoption：实践指南：实践修订，Community assessment：care delivery：health-services research：社区评价：医疗服务：医疗健康服务研究，Improve community health status：改进社区健康水平，Global health service and research：全球健康服务和研究，AHSS/industry/biotechnology：专业健康科学系统，Industry/biotechnology：药业/生物技术，Clinical research organization/AHSS：临床研究机构/专业健康科学系统，Hospitals/practice/AHSS：医院/医疗实践/专业健康科学系统，Government/NGOs：政府/非政府组织。

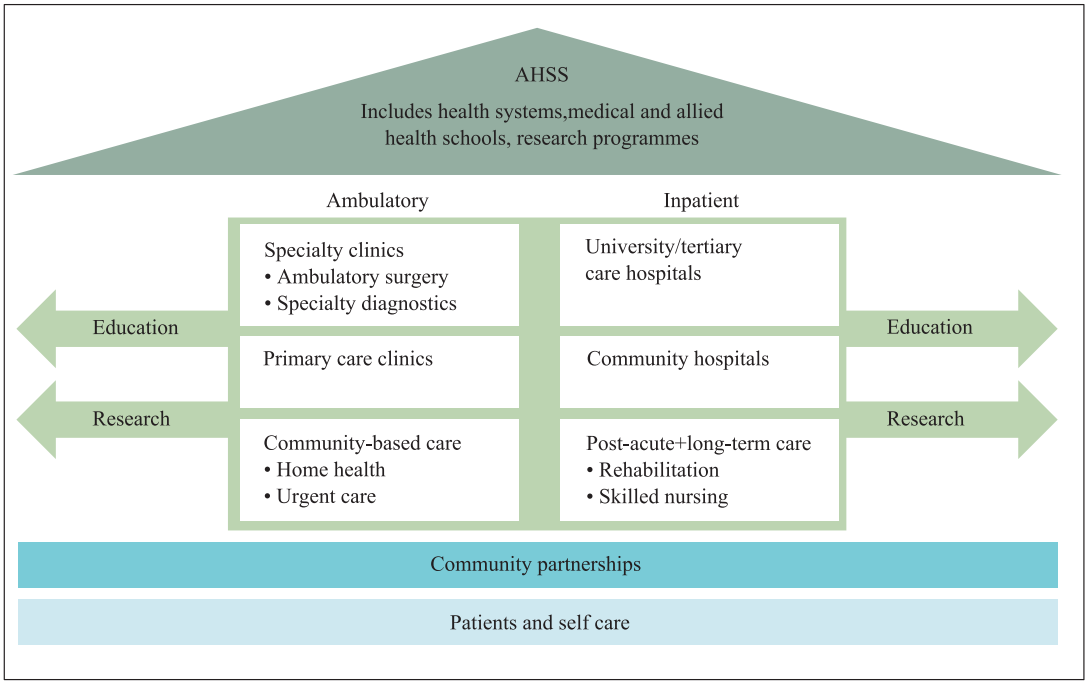


图6　专业健康科学体系的架构

专业健康科学体系（AHSS）是一个垂直整合的健康输送系统。图授权摘自参考文献［11］。

AHSS includes health systems，medical and allied health schools，research programmes：专业健康科学体系包括健康系统，医学院校，研究机构，Ambulatory：门诊医疗，Inpatient：住院患者，Specialty clinics：ambulatory surgery/ specialty diagnostics：专科门诊：流动外科/专科诊断，Primary care clinics：初级医疗门诊，Community-based care：home health/ urgent care：社区医疗：家庭医疗/紧急救护，University/ tertiary care hospitals：大学附属/三级医院，Community hospitals：社区医院，Post-acute + long-term care：rehabilitation/skilled nursing：急性期后及长期医疗：康复/功能护理，Community partnerships：社区合作，Patients and self care：患者自我护理。

资源的战略培育[11,15]。这种合作通过跨越地理和功能的边界来填补医学转化的鸿沟。

有效地整合医疗模式还需要克服许多障碍[12, 16]，AHSSs 通过与社区的合作来支持项目的开发、完成、评价和传播以克服这类障碍。尽管存在挑战，创新医疗模式的成功例子已经存在。通过与北卡州政府以及各种社区组织的合作，杜克医学参与了北卡州的社区医疗计划，仅这个计划 2006 财政年度就为北卡州和联邦政府节约了 3 亿美元。由于为有风险的老年人建立了家庭为基础的护理计划，使这些参与者的住院费用减少了 68%，改进了健康水平[11]。除了杜克医学，还有许多 AHSSs 拓展他们的领域到全球医疗项目[13]。

6 杜克和中国

杜克医学模式从一个单纯的组织标本库和临床数据库发展到今天的专业健康科学体系，将所有学术机构和不同学科整合起来从事基础研究、医疗服务、政策制订和消除健康的差异。杜克模式为许多健康体系提供了范例。在中国，转化医学方兴未艾。一方面，为全球六分之一的人口提供医疗服务，中国在转化医学领域还有很长的路要走；另一方面，由于医疗教育和卫生体系与美国不同[17]，中国必须探索新的转化途径以实现改进人民健康的目标。中国的医疗体系可以从杜克医学的模式中获取有益的借鉴。

7 小结

经过 40 年临床研究的持续改进，杜克医学已成为整合专业健康科学体系的典范。杜克转化医学研究院的建立进一步将医学研究、医疗服务和全球健康纳入同一个体系，其目标就是跨越基础研究人员和临床医生、学术研究机构和企业、医疗服务系统和社区、发达和发展中国家之间广泛存在的鸿沟，打破从事研究的不同学术机构和团体之间的界限。转化医学需要有天赋的研究者，但真正的成功来自于团队的通力协作，通过每个人价值的体现产生合力最终实现目标。我们希望通过介绍杜克大学的转化医学，能够将杜克模式成功引入中国。

参考文献

[1] DCRI. DCRI Annual Report (2010). https://dcri.org/about-us/DCRI_ AnnualReport -2010. pdf. [Accessed on: September 21, 2011].

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

[3] DTMI. Duke Translational Medicine Institute 2009 Annual Report. https://www.dtmi.duke.edu/news-publications/dtmi-publications/annual-reports. [Accessed on: September 12, 2011].

[4] Michener JL, Yaggy S, Lyn M, et al. Improving the health of the community: Duke's experience with community engagement. Acad Med, 2008, 83 (4): 408 -413.

[5] DTMI. Duke Translational Medicine Institute. https://www.dtmi.duke.edu/about-us. [Accessed on: September 21, 2011].

[6] Musgrave E. Grounded in health care practice: an interview with Robert M. Califf, MD, of the Duke Translational Medicine Institute. Interviewed by Elaine Musgrave. Clin Transl Sci, 2010 3 (5): 205 -206.

[7] DCRI. Duke Clinical Research Institute. https://www.dcri.org/about-us/. [Accessed on: September 21, 2011].

[8] DGHI. Duke Global Health Institute. https://www.globalhealth.duke.edu. [Accessed on: September 21, 2011].

[9] Williams RS, Casey PJ, Kamei RK, et al. A global partnership in medical education between Duke University and the National University of Singapore. Acad Med, 2008, 83 (2): 122 -127.

[10] Califf RM, Harrington RA, Madre LK, et al. Curbing the cardiovascular disease epidemic: aligning industry, government, payers, and academics. Health Aff (Millwood), 2007, 26 (1): 62 -74.

[11] Dzau VJ, Ackerly DC, Sutton-Wallace P, et al. The role of academic health science systems in the transformation of medicine. Lancet, 2010, 375 (9718): 949 -953.

[12] Horig H, Marincola E, Marincola FM. Obstacles and opportunities in translational research. Nat Med, 2005, 11 (7): 705 -708.

[13] Ackerly DC, Udayakumar K, Taber R, et al. Perspective: global medicine: opportunities and challenges for Academic Health Science Systems. Acad Med, 2011, 86 (9): 1093 -1099.

[14] Duke Medicine. http://www.dukehealth.org/. [Accessed on: September 21, 2011].

[15] Stamler JS, Taber RL, Califf RM. Translation of academic discovery into societal benefit: proposal for a balanced approach—part 2. Am J Med, 2003, 115 (8): 683 -688.

[16] Butler D. Translational research: crossing the valley of death. Nature, 2008, 453 (7197): 840 -842.

[17] Wang X, Wang E, Marincola FM. Translational Medicine is developing in China: a new venue for collaboration. J Transl Med, 2011, 9 (1): 3.