

以人民健康为最终目标

——北京市“重大疾病科技攻关与管理”专项成果丰硕

□ 柯巍

黑色素瘤控制率达60%、脑血管病领域研究改写国际指南、银屑病治愈率提高20%……北京市在重大疾病领域取得的系列重大突破给“健康中国”添上精彩一笔。

近日举行的《北京技术创新行动计划(2014—2017年)》(以下简称“行动计划”)系列成果发布之“重大疾病科技攻关与管理”专场吸引了众多媒体和公众的目光。北京交出的成绩单没有让人们失望。

民生是科技创新的重要主旨。2014年,北京市政府发布实施《北京技术创新行动计划》,“重大疾病科技攻关与管理”专项是行动计划确定的12个重大专项之一,是北京市政府落实“健康中国”“健康北京”在科技支撑方面的重要举措。该专项部署了两项重点任务,即:“十大疾病科技攻关与管理”“生命科学前沿技术和首都特色学科创新研究”,计划到2017年,形成不少于10项有国际影响力的创新性成果,形成30个处于国内领先地位的首都优势学科,建立100项诊疗规范标准。

专项实施以来,北京市科委、北京市卫生计生委支持并推动了200余个项目(课题),以首都市民健康需求为导向,重点研发一批预防、诊断、治疗、康复新技术、新产品,形成一批具有国际影响力的创新性成果,带动北京及国家医学科技发展,为医疗体制改革顺利实施,市民健康明显改善提供科技支撑。一年来,该专项形成了重点突出、协调一致的科技工作格局,制定了十大疾病科技攻关与管理实施方案;搭建了由12位领衔专家、100余名核心专家队伍及143家各级医疗机构组成的北京医学科技创新体系;颁布《北京市控制吸烟条例》、启动“阳光长城计划城市减重行动(2015—2020年)”“营”进校园—北京市平衡膳食校园健康促进行动,开展健康社区、健康示范单位等建设工作;制定了60项诊疗技术规范,其中36项上升为国家行业标准,筛选170项科技成果共向3400家(次)医疗机构推广,其中基层医疗机构占推广机构数量的50%以上,培训医师15000人次;一批创新性成果逐渐崭露头角,部分疾病领域研究水平已跃居为国际领先水平;推进体制机制创新,项目组织引入第三方管理方式,保证项目创新。

“十三五”期间,北京市科委、北京市卫生计生委仍以“重大疾病科技攻关与管理”专项为载体,以“科技改善市民健康”理念为指导,落实“北京技术创新行动计划(2014—2017年)”,北京市科委刘晖委员说,满足北京人民群众日益增长的健康需求,推动北京医学科技创新,是北京建设成为全国科技创新中心重要的基础。北京市卫生计生委郑晋普委员说,进一步加大健康教育与健康促进力度,在北京市逐步建立起医疗卫生科技成果转化和适宜技术推广的长效机制,为首都居民带来更多的福音。

我国脑血管病领域研究改写国际指南

项目单位:首都医科大学附属北京天坛医院

短暂性脑缺血发作(TIA)和轻型卒中是最常见的脑血管病急症,每年新发患者约300万例,约占整体脑血管病50%—60%,而且早期是最易卒中复发的脑血管病急症,一旦复发常造成患者终身残疾乃至死亡。对其早期治疗时,阿司匹林是唯一有效的抗血小板药物,但即便在其治疗下,早期卒中复发率仍高达10%—20%。

针对TIA和轻型卒中早期预防和治疗的难题,北京天坛医院联合全国17个省(直辖市)的114家医院共同完成了大型多中心、随机、双盲、对照临床研究——CHANCE研究(“氯吡格雷治疗急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效研究”)。研究结果表明:双抗早期干预性治疗早期轻型卒中/TIA优于单阿司匹林治疗,使其发展为致残、致死的严重脑血管病的几率减少了32%。该研究成果为轻型卒中/TIA患者提供了更有效的治疗方案,预计临床应用后,将每年为我国减少10万例复发卒中患者,以每例卒中患者直接住院医疗费用约2.5万元计算,每年可为我国节省约25亿元医疗费用。

目前上述研究成果不仅改写了中国脑血管病治疗指南,使得该成果已经在全国脑血管病治疗领域广泛应用;同时也改写了国际指南,成为国际范围内脑血管病治疗领域的重要标志性成果。该成果2013年6月份在国际顶级医学杂志《新英格兰医学》上发表;之后被国际著名的UpToDate指南数据库纳入,并且更新了国际循证医学证据。2014年该成果被《新英格兰医学》《柳叶刀》及《自然·神经病学评述》等国际著名杂志评为“2013年神经科十大看点”和“2012—2014卒中最重要的十大进展”。

我国在精神疾病诊断治疗 和康复模式上取得重要进展

项目单位:首都医科大学附属北京安定医院

精神分裂症和抑郁症是我国最为常见的两类重性精神疾病,据卫生部估计,目前我国精神分裂症患者大约有780万人,抑郁症患者已经超过2600万。这两类疾病具有较高的患病率、复发率、再住院率以及致残率,病程较长,自杀或肇事肇祸行为多见,严重影响患者的生活质量,加重社会及家庭的经济负担。

针对此问题,由首都医科大学附属北京安定医院为牵头单位,按照“4+6+6+6”模式组建了团队,即4家三级专科医院、6家三级综合医院、6家二级专科医院、6家社区医院共192人,对精神分裂症和抑郁症的诊断和康复技术进行了系统研究,并在国内率先建立和推广全程综合、规范化治疗及康复的关键技术;首次制定了符合中国国情的精神分裂症和抑郁症治



北京市科委率先在全国建立重大疾病临床数据和样本资源库

疗规范和临床路径;结合中国临床实际,首次提出药物长期维持治疗方案并得到国际同行的高度评价;首次制定了中国不同等级医院的治疗规程;首次牵头制定了国内精神疾病治疗临床路径,提高了治疗的规范化研发和建立了中医疗法和脑调控治疗技术在精神分裂症和抑郁症诊治中的应用;首次提出并建立了量化的抑郁症中医证候分型诊断标准;研发了“石黄清热口服液”制剂和开发应用于午流注技术治疗精神药物不良反应;首次明确提出单纯经颅磁刺激治疗是抑郁症治疗的有效替代疗法。研发了社区精神分裂症和抑郁症康复技术模块;研发了5套适用于中国社区的康复技术模块,降低了患者复发率和再住院率,减少了肇事肇祸率和自伤自杀风险,康复效果指标达到国内领先水平。通过上述关键技术的推广应用,降低了患者平均住院日约40%,减少了住院费用,经济效益显著。在此基础上,建立了成熟的北京精神疾病临床研究、技术评价和成果推广模式,建立了48个成果应用推广基地;直接受益患者20000余人。

目前上述研究成果不仅为北京制定精神卫生政策提供了重要数据,而且为中国精神疾病治疗指南的修订及临床路径的制订提供了重要参考依据,同时为国际指南的修订提供了参考。该项目发表论文229篇,其中SCI论文56篇,最高IF为12.522;他引3890次;中文论文173篇。培养研究生30余名;举办了50余场培训班,培训精神科医师3500余名;主办国际会议5场,国内会议20余场。获专利2项。

建立新的急性白血病治疗方案,达到国际最好的疗效

项目单位:北京大学人民医院

急性白血病和多发性骨髓瘤等血液恶性肿瘤是严重危害人民健康的重大疾病,死亡率率高,提高其根治率具有重大意义。北京大学人民医院在提高白血病的恶性肿瘤标志物的确认及其应用方面取得重大进展:在急性髓性白血病治疗方面,发现了与t(8;21)急性髓性白血病临床预后相关的标记物,建立新的危险分层体系,达到国际最好的疗效。该研究成果于2013年发表在国际血液学权威杂志《Blood》上,目前已经被欧美血液病一线专家作为临床治疗推荐,并被《2014年中国造血干细胞移植治疗指南》采纳。

在急性早期幼粒幼细胞白血病(APL)方面,研究出了“不化疗、不输血、仅用2个口服药物8个月疗程治疗APL”新方案,降低治疗费用,提高患者生存质量。研究首次证实仅用两个口服药物治疗APL的可行性,使APL的治疗更为简便,避免化疗带来的多种副作用,大大提高了患者的生存质量,同时减轻了患者医疗费用负担。目前该研究所有受试患者达到完全缓解,为每例患者节约直接住院医疗费用约5万元。研究成果于2014年12月份在国际顶级医学杂志《新英格兰医学》上发表。目前正在进一步验证。预计该方案推广临床后,每年可为我国节省约2亿元医疗费用。

此外,该研究团队还在国际上首次发现4个新的PML突变位点,并提出抑制剂耐药时PML突变存在一个“突变热点区”,完善了对急性早幼粒白血病患者抑制剂耐药机制的认识,有望实现APL的分层治疗和个性化治疗,并为下一步克服耐药的研究提供基础。该研究成果也于2014年5月份在国际顶级医学杂志《新英格兰医学》上发表,并被写入正在编写的第14版《Wintrobe Hematology》教科书中。

建立我国黑色素瘤治疗方案并纳入国际指南

项目单位:北京大学肿瘤医院

黑色素瘤在我国每年新发病人超过2万人,发

病率低但致死率极高,常规化疗有效率不足8%,且不能延长患者总生存。放疗虽能改善部分患者生活质量,但也无延长总生存的证据。

北京肿瘤医院黑色素瘤诊疗中心于2010年开始对我国黑色素瘤患者遗传学特点进行了深入分析并发现与欧美患者遗传学特点的不同。研究发现中国黑色素瘤患者C-KIT基因突变率达17.1%,是高出美人的3倍。BRAF和NRAS突变率分别为25.5%和7.2%,多因素分析显示C-KIT和BRAF突变是黑色素瘤独立预后因素,提示针对C-KIT和BRAF的抑制剂或可使患者获益。

课题组通过多中心临床试验证明C-KIT变异的晚期黑色素瘤患者使用伊马替尼治疗后,疾病控制率达60%,有效率较标准化疗提高了近4倍,且患者无进展生存期得到明显延长。研究成果改写了中国黑色素瘤治疗指南,也被美国2014版NCCN黑色素瘤指南和欧洲肿瘤指南所采纳。同时证明mTOR信号通路活化是黑色素瘤患者伊马替尼耐药机制,使用依维莫司治疗可使患者肿瘤再次缩小。为中国黑色素瘤患者个体化靶向治疗提供了新思路,展现了令人振奋的黑色素瘤治疗前景。

北京市率先提出“锁定及阻断HIV感染关键人群及关键时期”的艾滋病防控新策略

项目单位:首都医科大学附属北京佑安医院

经研究显示,性传播是艾滋病传播的首要途径,占95.3%,其中男男同性性接触者(MSM, Men who have sex with men)传播占73.5%,北京艾滋病防控工作面临着严峻挑战。

针对北京市艾滋病防控的特点,早在2006年北京市委就已拉开了“艾滋病防治策略及综合防治研究”的序幕,由首都医科大学附属北京佑安医院牵头,联合国家CDC、北京市CDC、北京各大医院及科研机构等十余家艾滋病研究优势单位,共同完成了大型前瞻性队列研究——Beijing PRIMO Cohort(“北京原发HIV感染队列”)。研究建立了全球最大的单中心覆盖8000人的HIV阴性MSM队列及500人的原发感染者前瞻性队列;在我国率先提出了“锁定及阻断HIV感染关键人群及关键时期”的艾滋病防控新策略,对HIV感染高危网络进行靶向干预;于2013年作为全国试点城市率先开展了“早检早治”防控策略,为全国艾滋病防控提供了循证医学证据。

上述研究成果在全国艾滋病预防与治疗领域广泛应用,并改写了中国艾滋病防治指南,预计在全国范围推广后,将会在2020年之前实现三个90%(HIV感染者发现率、治疗覆盖率及病毒学成功抑制率)的战略目标,从而遏制HIV传播的快速增长势头,改善患者预后。同时MSM高危人群防控策略阶段性成果于2013年12月份在柳叶刀年会上进行大会交流,摘要被国际顶级医学杂志《The Lancet》选录,补充了国际艾滋病防控的循证医学证据。

《腰椎间盘突出症诊断》《脊柱外科导航技术标准》两项标准成为国家卫生行业标准

项目单位:北京积水潭医院

近年来,随着生活方式的改变,脊柱退行性疾病(以颈椎和腰椎退行性疾病最为常见)患病率高且存在随年龄增加而升高的趋势,已成为影响全球人群健康的公共卫生问题。根据全球疾病负担研究组的数据,颈痛和腰痛已成为全球第四位影响疾病负担的因素。脊柱疾病治疗对手术的精确性和稳定性要求很高。传统手术方式难度极高且并发症发生率相对较高,很难进行推广。除此之外,对于常见的腰椎间盘突出症,其诊断和治疗方案不统一。

该项目按照循证指南的制定方法,制定了《腰椎间盘突出症诊疗标准》(计算机导航辅助脊柱外科手术操作规范),并在国内进行了临床验证,并得到全国30个省/直辖市范围内进行专家的认可,最终成为卫生行业标准。其中,脊柱导航方面,通过本规范的应用,已将手术精度从3mm提高到0.74mm,不同术式的手术精确率提高到了95%以上,减少并发症的发生,为骨科高难度手术的推广奠定了坚实的基础。目前,该规范已在全国15省/市/自治区30家医院开展应用,受益患者1,3000人。

上述研究成果不仅打破了中国智能骨科发展的瓶颈,对全球智能骨科的发展都具有里程碑式的意义。通过计算机导航辅助脊柱外科手术操作规范的研究,本团队开发了多种智能骨科术式,并在全球范围内首创7种新的骨科术式,其中提出的CAMISS(计算机辅助脊柱微创手术)新理念,被ISASS(国际脊柱创新学会)收入《微创教程》。研究结果被脊柱外科领域顶级期刊Spine等收录。研究成果被评为2014年度北京市科技进步一等奖,2015年度国家科技进步二等奖。

世界首例利用高通量测序技术同时避免单基因遗传病和染色体病的试管婴儿诞生

世界首例利用高通量测序技术同时避免单基因遗传病和染色体病的试管婴儿诞生

项目单位:北京大学、北医三院

目前世界上已经发现的单基因遗传病有七千多种,患者人数庞大,多种疾病可直接导致患者的夭折、早逝或者严重伤残,给家庭和国家带来沉重的经济负担和社会负担。因担心遗传疾病继续遗传,很多患者甚至不敢生育后代。目前国际上通常应用胚胎植入前遗传学诊断的方法防止遗传病患儿的出生,阻断遗传病在家族中的延续,但不能同时实现检测染色体异常和单基因点突变异常,且检测成本很高。

北医三院乔杰教授团队与北京大学生物动态光学成像中心谢晓亮以及汤富酬教授团队合作,采用自主研发的生物医药研发服务业务呈快速增长态势,引起了社会各界广泛关注。基于药物靶点生物大分子结构的药物设计与优化药物是新药研发的一个重要环节,建立一个基于结构生物学的新药研发服务平台不仅能够为北京发展成为新药研发创新基地提供强大

高通量测序进行单基因遗传病筛查的试管婴儿在北京大学第三医院诞生。目前21例患者完成胚胎遗传诊断,实施移植手术12例,6例出生,3例妊娠,成功率约75%。

结构生物学——为治愈阿尔兹海默症、心脑血管疾病提供新的药物靶点

项目单位:清华大学

随着全球化的加剧和创新模式的改变,以创新为驱动力的生物医药研发服务业务呈快速增长态势,引起了社会各界广泛关注。基于药物靶点生物大分子结构的药物设计与优化药物是新药研发的一个重要环节,建立一个基于结构生物学的新药研发服务平台不仅能够为北京发展成为新药研发创新基地提供强大

的技术支撑,而且还能利用平台的整体影响力加大对国外企业的吸引力,让它们更愿意选择在北京创业,这将为北京在新一轮的生物医药产业竞争中脱颖而出创造一定的条件。

清华大学施一公教授团队,共解析了与植物和动物疾病相关的共13个靶标蛋白晶体结构,包括与阿尔兹海默症相关的早老素同源蛋白(PSH)的晶体结构、与心脑血管疾病密切相关的机械敏感性离子通道的晶体结构等,发表了高水平文章21篇,包括7篇《Nature》和1篇《Science》。后续,施一公教授课题组继续进行与阿尔兹海默症相关蛋白质的研究,并于2014年在世界上首次报道了与阿尔兹海默症发病直接相关的人源 γ -secretase的精细三维结构,为理解阿尔兹海默症的发病机理提供了重要线索。该成果发表于国际顶级期刊Nature杂志。

上述诸多与重要疾病相关联的蛋白质的晶体结构的成功解析,有助于清楚地揭示相关疾病的发病机理及靶标蛋白的作用机制,进而为治愈这些疾病提供了新的药物靶点。该课题的圆满完成突出地带动和提升了北京地区生命科学及生物制药领域的研究水平,为北京地区的新药研发提供了极其强有力的技术和平台支撑。

基于这一从结构生物学角度解析药物靶点生物大分子结构的药物设计与优化研发服务平台的成功构建,2012年清华大学结构生物学中心与多家国际知名制药公司建立了坚实的战略合作关系。本项目平台自2011年顺利运行以来,开展了与拜耳(7项)、罗氏(1项)、施贵宝(4项)等国际制药公司的密切合作,完成了12个靶点蛋白/复合物的结构测定。经过多项国际间合作,研究团队有效地鼓励了创新制药国际跨国公司扎根北京,在北京设立研发部门,整体上极大地推动和促进了北京市在生物医药领域上的大步发展。

中医药克顽疾——银屑病治愈率提高20%

项目单位:首都医科大学附属北京中医医院

银屑病俗称“牛皮癣”,是一种慢性皮肤病,一旦患上便反复发作、难以治愈,临床上也没有特效的治疗方法。目前我国约有600余万银屑病患者,严重影响患者的生活质量。

由首都医科大学附属北京中医医院牵头,联合协和医院、北大医院、卫生部中日友好医院、空军总医院、北京朝阳医院等10余家三甲医院共同针对银屑病的诊治难题,开展了科研攻关,在融合了赵炳南教授、张志礼教授等多位名老中医临床经验的基础上,结合当前的西医临床研究方法,优化了中医治疗银屑病方案并制定了银屑病治疗指南,首次运用中医理论制定了西医认可并应用于临床的诊断分型标准,真正实现了中西医的融会贯通,可使银屑病治疗有效率由59%上升到77%,1年复发率由25%下降到20%。据推算,如采用该项研究的新方案治疗银屑病,1年可以多治愈全国约108万名患者,每年可为国家节约130亿元医疗费用。1年可避免全国约30万人复发,每年可为国家节约36亿元医疗费用。

课题组制定的《寻常型银屑病(白疤)中医循证实践指南》,已被国家中医药管理局及中华中医药学会、北京中医药大学和北京中西医结合学会进行发布和推广,其中的“凉血解毒汤”和“养血解毒汤”被列入“强推荐”方药,并已在北京良乡医院、北京平谷区医院、北京延庆县中医院等基层医院进行了很好的推广。

国内率先建立起规模最大的“生物银行”

项目单位:首都医科大学

高质量、高水准的生物银行是重大疾病基础与临床研究、药物研发与产业化的最重要环节、最宝贵资源。全球已超过10个国家正在建设生物银行。我国尤其是北京的疾病生物样本资源极其丰富,因此,有优势和必要抢占重大疾病生物银行建设先机,以抢占我国生物医药产业发展的国际制高点。

为配合“十大疾病科技攻关与管理”工作,科委率先在全国建立北京重大疾病临床数据和样本资源库(简称“北京生物银行”)。这是国内首个由政府主导的全国规模最大的、符合国际标准的生物银行,由京京15家医院院所参与建设。目前,北京生物银行取得的主要标志性成果有:

- 1.制定了国际标准通用的疾病临床信息术语集,样本采集、处理、保存等操作规范;
- 2.现已收集病例7万余例,采集标本12万余份,入库样本70万余份(包括全血、组织、菌株、细胞、DNA等多种样本);
- 3.依托各疾病样本库,共发表230篇SCI文章,承接170项国家、省部级科研项目,其中,依托脑血管病库、首都医科大学附属北京天坛医院王拥军教授联合美国加利福尼亚大学发表了我国神经病学领域第一篇原著论文;
- 4.2015年3月5日王晓民教授当选国际生物及环境科学协会首届(2015—2018年度)中国区主席。
- 5.首都医科大学附属北京儿童医院承建的儿童白血病疾病样本库、首都医科大学附属北京佑安医院艾森病样本库及乙肝样本库先后于2014年、2015年通过ISO9001质量管理体系认证,这是国内首批生物样本库通过国际体系认证,标志着北京生物银行的质量控制体系和管理规范已达到国际先进水平。
- 6.六家分库单位获科技部国家临床医学研究中心(全国共计22家临床医学研究中心)。