

# 激励引领创新 共建全国科技创新中心

## ——“2015年北京市科学技术奖”获奖项目巡礼(三)

**编者按** 随着经济社会不断发展,重大疾病防控、人口老龄化、食品药品安全等重大民生问题日益突出,对科技创新提出了更高的要求。为深入实施创新驱动发展战略,切实解决科技创新服务民生需求,改善市民健康水平,近年来北京市通过增加公共科技

供给,集聚首都医疗卫生领域优势资源,搭建高效协同的科技创新平台,形成了集疾病预防、循证、诊断、治疗、康复全过程的科技攻关与管理新格局,探索出一条脚踏实地的医疗卫生科技创新之路。一批立足重大疾病及疑难病防治,破解诊疗技术瓶颈的科技

成果在提升诊治安全性、有效性、规范性,提高首都乃至全国医疗卫生整体水平的同时,摘得了北京市科学技术奖,成为保障人民健康、引领首都科技创新发展的典范。本期我们将向您推荐其中的两个优秀获奖项目。

# 做国人心血管患者安全有效用药的护航人

□ 本报记者 申明



课题组在协作单位现场考核

近年来,以心肌梗死、中风、高血压和高血脂为代表的心血管病,发病率高、病死率高、医疗花费高,已成为危害我国国民健康和威胁我国经济社会发展的主要疾病之一。如何确保广大民众可以安全、有效和合理用药是应对这一挑战的重要基础。

“目前,我国心血管病常用药物的长期服用疗效和安全性结果几乎全部照搬‘洋人’,但这些药物和剂量是否也适合国人?我们知之甚少。”国家心血管病中心主任助理、阜外医院主任医师、博士生导师蒋立新教授告诉记者,“我们需要‘一把尺子’来衡量药物是否安全有效。”

这把“尺子”就是符合国际规范的临床研究评价体系。近年来,在蒋立新带领下,国家心血管病中心中国医学科学院阜外医院组建了一支由不同学科组成的、近百人的专业化临床研究团队。项目组组长植于国内的现实环境,构建了既适用于国情又符合国际标准的大规模多中心临床研究综合评价体系。

通过20年的持续努力,研究团队先后组织牵头了17项大规模多中心临床研究,覆盖全国近2000家医院,累计在10万名中国心血管病患者中评价了抗血小板和降脂等常用药物的长期使用疗效、安全性和用药的合理性等,取得了大量国内患者的第一手资料,研究结果改写了20余项国际和国内心血管病权威

指南。如今,这一临床研究体系正在全国积极推广,大大提高了我国心血管病领域临床研究水平。该项研究成果被评为2015年北京市科学技术奖一等奖。

### 改变了我国缺乏心血管病临床研究评价体系的尴尬局面

以临床结局事件作为评价终点的大样本多中心随机对照临床试验是国际公认的评价药物疗效和安全性的金标准。这类临床试验在评价指标、样本量等方面均显著区别于通常的新药注册临床试验。

新药注册临床试验均由医药企业发起,评价药物的疗效和安全性大多以生理生化等替代终点作为指标,观察周期短,样本量小,这类试验可满足一般临床用药的评价要求。但对于那些用于改善心血管病预后的药物,这种评价方法的局限性显而易见,由于样本量小、观察周期短,根本无从获得降低心血管事件和死亡的真实疗效,这类试验往往需要入上万甚至数十万例患者并观察数年。

因此,蒋立新说,“以临床结局事件作为评价终点的大样本多中心随机对照临床试验常常需要集团军作战模式,需要百余家乃至上千家医院共同合作。没有一套科学规范的综合管理体系做支撑,不可能可靠地完成这类研究,国人的长期安全有效用药也就无法得到切实的保障。”

然而,此前这个领域我国几乎为空白。如何在没有国内经验可循的情况下,保证临床研究实施的规范化和结果的科学性,成为项目组面临的首要难题。

项目组在汇总分析国际先进临床研究体系的基础上,参照国际标准化组织(ISO)的质量管理体系标准,结合我国国情,建立并不断完善了一整套临床研究方案、设计实施关键技术和标准操作规程,创建了

我国首个符合国际标准且适合国内临床研究特点的临床研究综合评价体系。

该体系覆盖了临床研究设计实施的全部关键环节,包括预登记、研究数据溯源、研究软件管理、研究质量管理等11大部分。编制和完善了包括质量手册、程序文件、标准操作规程及记录单在内的四大类管理体系文件,300余个标准作业程序,近170余万字,保证了研究数据的真实、准确,更重要的是可以保证全国协作网内的二、三级医院均能按照统一流程、统一标准开展临床研究。

自1999年以来,项目组应用创建的技术体系组织开展了11项大规模多中心临床研究,包括第二届中国心脏病研究(COMMIT/CCS-2)、心肾保护研究(SHARP)、凝血酶受体拮抗剂研究(TRACER)、急性心肌梗死危险因素研究(INTERHEART)、第二项心脏保护研究(HPS2-THRIVE)、第三项心脏保护研究(HPS3-REVIVAL)、中国冠心病医疗结果评价和临床转化研究(China PEACE)等,累积入选研究对象超10万例。

“我国心血管病临床研究评价体系的构建及推广应用,改变了我国缺乏心血管病临床研究评价体系的尴尬局面,为我国自主开展大规模多中心临床研究起到了示范推动作用。”蒋立新说。国际著名的《柳叶刀》杂志曾赞誉该团队“奠定了中国循证医学的核心”。

### 挽救全球心血管病人的“中国证据”

在上世纪九十年代末,抗血小板药物氯吡格雷主要用于支架植入术后的患者。从1999年至2005年期间,项目组在全国组织30个省自治区直辖市的1250家医院开展了COMMIT/CCS-2研究,这是我国组织实施的最大的临床试验,也是迄今为止世界上规模最大的心脏病治疗研究之一。

该项研究首次证实,在阿司匹林的基础上加用氯吡格雷可降低急性心肌梗死患者的病死率,改善预后。研究结果发表在《柳叶刀》杂志上,全球瞩目。2006年,美国食品药品监督管理局(FDA)派4人组成的专门监察组赴中国,对该研究进行长达45天的现场原始数据的核证工作。最终美国FDA确认研究数据真实可靠,并对项目团队的质量管理体系给予高度评价,并首次采用完全来自中国患者的数据批准氯吡

格雷治疗心肌梗死的新适应症,之后全球各国纷纷效仿,目前已成为急性心肌梗死治疗的常规药物。

“这项研究不仅每年可避免我国上万余例心梗患者出现死亡和严重并发症,而且全球几十万的心梗患者也因为国人的研究数据而获益。”蒋立新自豪地说。

辛伐他汀可降低低密度脂蛋白胆固醇,有效降低严重心脑血管事件风险,已在临床广泛使用。然而服用该药后出现乏力、肌痛症状(肌病)是辛伐他汀最严重的副作用之一,但这一副作用在国人身上的确切发生率并无可靠数据。

2007年—2012年,项目组牵头组织了国内14个城市的72家协作单位参加了7个国家组成的HPS2-THRIVE研究,共入选10932例我国患者,占全球入选患者总数的三分之一。首次证实我国心血管病患者服用和西方白人相同剂量的辛伐他汀后,肌病发生率显著高于西方10倍,说明东西方人群对于辛伐他汀的反应存在明显的种族差异。

基于此研究结果,中国、美国等国家均要求生产企业修改辛伐他汀药物说明书,强调重视肌病发生风险。

“这项研究虽然表明中国肌病发生率更高,但就整体人群而言,发生率仍然很低,为1/1000,而且即使发生了严重反应,通过及时停药和适当的治疗即可迅速恢复。”蒋立新说。

蒋立新强调说,“他汀类药物是心血管疾病一级和二级预防的首选药物,对没有禁忌的患者,还是要选择合适的药物和剂量终身服用,因担心药物不良反应而放弃他汀类药物治疗是不明智的。”

### 独特的临床研究预登记模式

临床研究的人选进度对于大规模心血管病临床研究具有重要意义,不仅关系到临床研究的顺利开展,更关系到研究在临床实践中的转化应用。然而,入选患者困难、入选周期过长导致大规模多中心临床研究结果产出严重滞后,成本大幅增加,已成为重要制约瓶颈。

为此,项目组结合中国的实际情况创立了“临床研究预登记模式”,即在等待临床试验审批及进行其他项目筹备工作的过程中,在符合法规及伦理的前提下,筛选登记符合研究要求的对象。待得到审批,完成其他筹备工作,就可以在最短时间内完成研究对象

“通过预登记模式,所有对象的合格性得到双重核证,研究质量得到更好的保障,提升了中国参与国际多中心临床试验的竞争力。”蒋立新说。

该模式解决了国际多中心临床研究延误进度的问题,形成了高效的临床研究模式,完善了临床研究的运行策略,获得了国际临床专家的认可。如今,该模式不仅在国内得到广泛应用,美国、德国、意大利、英国和北欧等国家也纷纷效仿。

### 为政府决策提供科学依据

为了解2001—2011年十年间,我国冠心病住院诊疗模式、医疗服务质量及其结果的情况,项目组在科技部“十二五”科技支撑计划和卫生部公益性行业科研专项的支持下,自主设计,应用已建立的心血管病临床研究评价体系,在全国范围内开展了冠心病医疗结果评价和临床转化研究(China PEACE),覆盖全国31个省市自治区的约200家二三级医院,是中国冠心病领域首个大规模多中心医疗结果评价研究。

其中,回顾性急性心梗研究课题首次在国内冠心病观察性研究中采用严格随机抽样设计,以全面反映我国城乡和地域间差距明显的实际状况,确保真正的全国代表性。这种随机抽样方法的应用在全球冠心病研究中也属首次。

之所以要进行城乡差异的数据调研,始于1999年开始的第二项中国心脏病研究对蒋立新个人的触动。“以前并不了解我国偏远地区医院真实情况,但通过对全国400多家医院的走访,让我真正了解到中国各类医院存在的巨大差异。”蒋立新说,随之而来的是许多不断萦绕在他脑海的疑问:急性心梗患者在阜外医院和在一个县医院就诊,会经历怎样不同的诊疗过程?医疗花费差异多大?临床结局究竟如何?

“10年之后的2011年,当我第一次申请国家课题时,首要考虑的就是解答心中的这些疑问。”蒋立新说。结果显示,这十年间我国急性心梗住院患者的诊疗结果并未得到改善,院内病死率无下降;不规范诊疗现象普遍存在,特别是急性心梗救命最关键的再灌注治疗,其治疗率、及时性和正确率无改善。

研究结果引起了国家主管部门的高度关注,提出了要在“十三五”慢性防治规划”制定中解决医疗服务质量问题的要求。

“确保研究数据真实可靠”是项目组始终坚持的宗旨。“在研究过程中,我们向医生反复叮嘱要确保原始数据的真实性,因为它不只是在影响中国的病人,还可能影响全球范围的病人,这类大规模临床研究往往会影响全球指南的制定,直接关系到数以千万计病人的健康。”蒋立新说,“确保研究数据真实可靠是我们对生命的庄严承诺。这样的使命一直鞭策我们在临床研究这条崎岖的道路上砥砺前行。”

以上,这时我们会打胰岛素,控制血糖。”张太平说。由于胰岛素患者一般体型较胖,课题组建立的肥胖患者管理流程,最大限度的保证了手术安全;同时通过术中仔细解剖、术后精细管理,有效的减少胰瘘的发生率。总之,通过术者、麻醉和护理的团队协作,使患者平稳度过手术期。

近年来随着微创技术的发展,越来越多的病人接受了腹腔镜和机器人手术,课题组于2002年6月在国内首先开展腹腔镜胰岛素瘤切除术,在减少创伤的同时,并发症发生率明显下降。2012年9月课题组在国内率先开展机器人胰岛素瘤切除术,目前已完成机器人胰岛素瘤切除术超过100例,是国际上最大的单中心病例组。

据了解,近年来协和医院帮助其他单位引进先进的手术理念,开展相关的先进诊疗技术,切实提高我国该领域专科医院的整体水平。

“20年来我们培养人才超过1000人,这些学有所成的人才,之后进入到全国各地的医院中,为全国患者带来福音。”张太平说。

同时项目组牵头制定了国内包含胰岛素瘤在内的胰腺神经内分泌肿瘤诊治指南,不断提高我国胰岛素瘤诊治整体水平,使国内该病的整体诊治率由54.1%降至32.6%。

如今,协和医院的胰岛素瘤手术技术、定位诊断技术、定性检验技术已在多家三甲医院推广应用。胰岛素瘤多学科诊疗理念也在国内广泛传播,同时形成了医院间会诊制度,明显提高了医患双方对该病的认识程度,降低误诊、漏诊率,切实为患者节约了时间和经济成本。



课题组在国内率先开展腹腔镜胰岛素瘤切除术

# 治愈胰岛素瘤的“火眼金睛”

□ 本报记者 申明

小刚今年13岁,家住山西农村,几年前得了一种怪病,几乎每天早上起床时出现意识不清、昏迷、口吐白沫,有时候胡言乱语甚至打人。家里人四处求医不得解,后来被当地医院诊断为“癫痫”,给孩子做了开颅手术,切除了大脑颞叶。术后康复期间,小刚每天输液,上述症状再也没有发作,家人满心欢喜。可是离开了医院,上面的症状就又出现了。

百般无奈之下父母带着小刚辗转来到了北京协和医院。在这里,小刚得到了正确的诊断:原来,他体内的胰腺上长了一个1厘米的小肿瘤——胰岛素瘤,正是这个看起来不起眼的小瘤子导致了小刚的症状。

经过北京协和医院的专家讨论会诊,最终为小刚施行了不开腹微创肿瘤摘除手术,既保存了胰腺功能又根治了肿瘤。现在小刚可以像其他正常孩子一样学习生活了。

上面提到的胰岛素瘤是一种起源于胰腺β细胞的神经内分泌肿瘤,是临床上常见的功能性胰腺神经内分泌肿瘤。北京协和医院经过20年的研究,针对胰岛素瘤形成了一套以手术治疗为核心的综合诊疗体系。

“胰岛素瘤属于比较罕见的疾病。”北京协和医院基本外科教授张太平告诉记者,患者以反复发作性低血糖昏迷为特征,久之可引起脑组织损伤,如不及时切除肿瘤可遗留神经、精神症状,造成患者智力低下,失去正常工作和生活能力。该病起病隐匿,临床表现复杂,误诊及漏诊率高,基层医院对该病认识少。

据了解,协和医院的胰岛素瘤诊治水平一直在全国领先,达到国际先进水平。经过20年的不懈研究,协和医院课题组在赵玉沛院士的带领下,对胰岛素瘤的临床表现、各种辅助检查特征、围术期血糖监测及管理、手术治疗、术后并发症防治和随访等进行系统研究,创建了系统的诊断方法,将胰岛素瘤的定性诊断率提升到了96.3%,定位诊断率提高到95%;建立了综合的治疗体系,有效改善患者预后,降低了患者术后胰瘘、胰腺炎发生率及围手术期死亡率;通过推广规范的诊疗经验,提高了全国的诊治水平,同时建立了中国人自己的胰岛素瘤临床数据库,增强了国际影响力。在2015年北京市科学技术奖评审中荣获一等奖。

### 长期被误诊的元凶

韩先生今年47岁。从19岁起,就发现自己有时会心慌、出汗、出冷汗的症状,有时还会晕倒,并且会觉得饿。在当地的县医院检查后是低血糖。医生对症下药后,韩先生的症状有所缓解,但一直没有根治。就这样,几十年来,韩先生一天得吃好几次饭,他从110斤愣是吃到了220斤。然而,最近韩先生的症状发作得越来越频繁,从原来的一个月两三次发展到十天就发作了3次,县医院的医生建议他到大医院去看看。后来韩先生在协和医院进行深入检查后发现,原来低血糖的真正元凶是“胰岛素瘤”。

据了解,人体胰腺分泌的胰岛素有降低血糖的作用,如果胰腺发生了病变,有可能不受节制地分泌出大量胰岛素,导致人体血糖不断下降,出现低血糖反应。患者常以心慌心悸、出汗、饥饿感为主要症状,严重时甚至会四肢抽搐、丧失意识,和俗称“羊癫疯”的癫痫很像。有时也会因为患者意识丧失,出现诸如狂躁不安、胡言乱语、幻想幻听等精神症状,而被当成精神病来治疗。

由于胰岛素瘤的症状复杂多样,且相对少见,好多基层医师从未诊治过胰岛素瘤病人,往往不能首先考虑到这个诊断,因此会发生误诊的情况。

“2000年,我们统计以往就诊的患者,发现将近80%的病人到协和医院就诊前,都被其他医院误诊过,误诊时间长短不一,有一两个月,有的长达30年。”张太平说,“相当一部分病人被误诊为精神病,长期接受抗精神病药物治疗,甚至电休克治疗,给病人身心带来极大创伤。”

### 精确定位让胰岛素瘤“无处藏身”

“胰岛素瘤的诊断包括定性和定位诊断。”张太平介绍说,在定性诊断方面,对于症状典型的患者,课题组采取了“Whipple三联征”的方法。

张太平向记者解释说,如果这个病人空腹时低血糖症状发作,发作时血糖低于2.8mmol/L,进食或静脉推注葡萄糖可迅速缓解症状,这三个特征加到一块

就是“Whipple三联征”。

“如果具备这三个特征,那就是典型的胰岛素瘤表现。”张太平特别提醒说,“如果病人低血糖偶尔发作一次,发作后,神智清醒,只是单纯心慌、出汗、喝点糖水就能缓解,基本就可以排除了。只有那些经常发作的,血糖确实很低的,需要到医院去做一个排查。”

同时,课题组在“Whipple三联征”筛查的基础上,将饥饿试验、低血糖发作时胰岛素与血糖比值测定、延迟葡萄糖耐量试验、同步胰岛素测定等检测方法用于定性诊断胰岛素瘤,使胰岛素瘤的定性诊断率提高到96.3%。实践证明,该系列定性检验方法简单易行,其技术规范的推广可提高国内胰岛素瘤的整体定性诊断率,逐步降低该病的误诊率。

“胰岛素瘤的定位诊断经历了从简单到复杂,再从复杂回到简单的过程。”张太平说。

胰岛素瘤可能隐藏在胰腺的各个部位,所以要找到它并不容易的事。90%的胰岛素瘤患者的肿瘤小于2cm,以往的辅助检查方法很难准确定位肿瘤,就会出现胰岛素瘤定性诊断明确,但找不到肿瘤,治疗无从下手的情况。

“20世纪80年代以前,定位诊断主要依靠有经验的外科医师术中触诊,能否准确找到全靠大夫经验。”张太平回忆说,由于胰腺非常脆嫩,触诊这种相对粗放的定位方式,可能会给胰腺带来损伤,造成胰腺炎甚至胰腺坏死。

为此,上世纪70年代,北京协和医院在国内最先采用了数字减影血管造影(DSA)及动脉钙刺激肝静脉取血测定胰岛素(ASVS)等定位诊断胰岛素瘤的先进诊断技术,同时率先开展了经皮经肝穿刺门静脉管分段采血测定胰岛素(PTPC)的诊断方法,在当时较好地解决了胰岛素瘤术前定位诊断困难的问题。

“虽然这些方法目前已不作为常规检查,但课题组仍很好地传承了这些技术,并应用于一些其他无创或微创技术无法定位的疑难病例。”张太平说。

进入新世纪以来,课题组成功将多排螺旋CT灌注成像等无创的定位诊断技术应用于胰岛素瘤的诊断,减少了患者检查的痛苦,并针对多排螺旋CT通

常只能发现直径>1cm病灶的局限,开展了超声内镜诊断技术,通过紧贴胃壁进行表面探查,可以发现胰头部<1cm的肿瘤。

同时,协和医院还将核医学检测应用于胰岛素瘤的诊断,在国内率先开展的68Ga PET/CT可以同时定性、定位诊断。“通过上述方法的联合使用,我们将胰岛素瘤的定位诊断率提高到95%。”张太平说。

### 我国诊治胰岛素瘤整体水平得到提高

其实90%以上的胰岛素瘤为良性肿瘤,早期诊断并尽早手术治疗预后良好。但由于胰岛素瘤位置在腹腔深处,可谓“深藏不露”。

“手术切除是唯一可能治愈胰岛素瘤的方法。”张太平告诉记者,大多数胰岛素瘤患者为单发肿瘤,手术治疗效果良好。在切除肿瘤之后,患者血糖恢复正常水平,就可以停止因为长期低血糖发作造成的脑损害,患者将可以恢复正常生活。

手术要求医生在“雾里看花”的情况下准确定位肿瘤位置,打开腹腔中挖出肿瘤并避免损伤其余的重要器官。由于胰腺外科手术技术要求高、围术期并发症率高、学习曲线长,致使国内胰岛素瘤手术开展范围小、水平相差大。

“在胰岛素瘤的手术治疗方面,我们积累了丰富的经验。依据肿瘤大小、部位、与胰管关系、肥胖程度、合并症等情况选择手术方式,制定个体化的手术策略,显著提高了治疗效果。”张太平说。

据了解,胰岛素瘤患者在手术期间血糖波动较大,课题组分别建立了术前、术中、术后的血糖管理流程,使得患者血糖始终控制在合理水平。

“有的病人会反复低血糖发作,我们定点加餐,避免他低血糖发作。手术以后,有些病人还会产生高血糖,血糖可能会达到300mg/dl