

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

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,治疗花费高,已成为危害我国国民健康和威胁我国经济社会发展的重要疾病之一。

“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’,但这些药物的剂量是否也适合国人?我们知之甚少。”

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。

通过20年的持续努力,研究团队先后组织牵头的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。

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。

百般无奈之下,父母带着小钢辗转来到了北京协和医院。在这里,小钢得到了正确的诊断: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钢的症状。

经过北京协和医院的专家讨论会诊,最终为小钢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。

长期被误诊的元凶 韩先生今年47岁。从19岁起,就发现自己有时会出现心慌、出汗、出冷汗的症状,有时还会晕倒。

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。

“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。

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。

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。

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。

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,需要百余乃至上千家医院共同合作。”

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。

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大系统。

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,包括第二项中国心脏病研究(COMMIT/CCS-2)。

“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。”

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。

该项研究首次证实,在阿司匹林的基础上加上氯吡格雷可降低急性心肌梗死患者的死亡率,改善预后。研究成果发表在《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验证工作。

“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,发作为时,神智清醒,只是单纯心慌、出汗、喝点糖水就能缓解,基本上就可以排除了。”

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。

“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。

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技术。

“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。”

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。”

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。

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。

基于此研究成果,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。”

独特的临床研究预登记模式

临床研究的人选难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。

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,在符合法规和伦理的前提下,筛选登记符合研究要求的对象。

“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

其实现90%以上的胰岛素瘤为良性肿瘤,早期诊断并及早手术治疗预后良好。

“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。”

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。

“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”

“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。”

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。

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。

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。

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。”

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。

“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。”

“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。”

“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。”

“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。”

“现在,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。”

“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”



课题组在国内率先开展机器人胰岛素瘤切除术