

# 汇智聚力 加强全国科技创新中心建设

## ——“2016年北京市科学技术奖”获奖项目巡礼(八)

**编者按** 随着经济的发展以及生活方式的改变,心血管疾病、恶性肿瘤、糖尿病等疾病已成为影响人类健康的主要威胁。加大医学科技攻关力度,搭建医疗科技支撑体系,是改善人民健康的重要途径。近年来,北京市科委在加快推进全国科技创新中心建设中,大力支持医疗卫生领域的科技创新,通过政府主导、京区多方优势医疗资源共同参与,有效促进了预防、诊断、治疗、康复等疾病防治各个环节技术难题的解决,在提高疾病防治整体水平的同时,为满足人民日益增长的健康需求提供强大的科技支撑。这些科技成果在2016年北京市科学技术奖评选中得到充分体现,本期我们为您推荐其中的两个获奖项目。

# 手术疗效评价:让冠心病患者更“放心”

本报记者 申明

你能想象到在直径只有1—2毫米的冠状动脉上缝针的挑战难度吗?

“这就好像在悬崖边跳舞”,对于国家心血管病中心副主任,北京阜外心血管病医院副院长郑哲教授和他的团队来说,这是种工作常态。

心脏专科被誉为外科皇冠上的明珠,而冠脉外科作为冠心病疗效最确切的治疗手段,更是心脏外科的技术顶峰。因为冠脉的重要性,任何一个环节出现问题都可能导致患者的生命危险。

“手的灵巧必不可少,但对于医生而言,更重要的是关注医疗服务整个过程,依靠循证医学理念和客观证据指导医疗实践,真正让每位患者从医疗技术中受益。”郑哲说。

近年来,郑哲开展了一系列针对冠脉外科的医疗服务质量监管工作。每一台冠脉搭桥手术的操作细节——体外循环时间、阻断时间、手术出血量、血制品使用率、术后住院时间、并发症、死亡等等——都被记录下来。每个季度,主刀大夫们都会收到质量评价报告,评价各个环节的技术质量,这些细致的报告成为各位大夫不断改进自身技术的指南,也成为新理念、新技

术、新规范的说明书。

正是这种精益求精的态度,才造就了新的“阜外奇迹”:阜外医院聚集了世界上规模最大的冠脉外科团队,到2015年共完成了4768例冠脉搭桥手术。

但是,与欧美发达国家相比,我国冠心病手术仍存在区域发展不平衡、整体质量不高的状况。

如何将阜外的经验复制到其他医院?如何全面提高手术规范程度,如何向临床医生传授循证医学理念,如何将最新的临床研究证据快速转化为每一位真实患者的受益,这一直是郑哲和他的团队思考和努力的方向。

2004年,阜外医院团队联合了国内30多家心脏中心开始建设中国心血管外科注册登记系统,砥砺前行,已有97家单位参与到这项工作中。该系统已成为我国最具代表性的心脏外科数据库,为我国医疗质量评价和改善工作提供了珍贵的第一手资料。

经过十年的不懈努力,来自中国心血管外科注册登记研究的数据显示,我国的冠脉搭桥手术死亡率、并发症发生率正在逐年下降,目前已跟美国的整体水平不相上下。阜外医院的协作医院冠脉搭桥院内死亡率和并发症发生率逐年降低。在2016年北京市科学技术

奖评选中,该项目荣获一等奖。

### 国家级数据研究平台梳理冠心病手术差异

“近20年冠心病发病率明显升高,这与经济发展有关系,现在人们的饮食油脂高,以及高血压、糖尿病等人群的增加,都让冠心病患者急剧增长。”项目团队负责人郑哲告诉记者。

被誉为“在心脏上跳舞”的心血管手术,技术挑战难度极大。“心血管外科手术是外科手术中最复杂的,做不好就是死亡,对团队的要求非常高。”郑哲说。

长期以来,我国心血管外科数据极其匮乏,现有数据缺乏代表性、准确性、时效性;同时我国幅员辽阔,不同地区间社会经济发展很不平衡,医疗条件差距很大,迫切需要建立完善、协同的防治网络。

项目团队发现,我国的冠心病手术量在增长,但手术质量差别很大,病人住院的时间和费用差别很大。

“解决冠心病外科手术区域发展不平衡、整体质量不高的状况,必须是个系统工程。”郑哲说。

自2004年起,项目团队组织开展全国心血管外科注册登记研究。如今,已经建立了涉及全国97家医院的多中心心血管外科数据库(CCSR),已收集逾14万例心血管外科详细临床数据资料。

数据库包含患者基本信息、危险因素、医疗活动及终点事件等超过300个不同种类的变量,参照临床数据交换标准协会数据标准,可进行跨领域数据对接;收录受试者围术期所有重要信息,同时具有自动逻辑核查、研究进度自动统计、研究数据导出和电子病历数据导入功能。

CCSR数据库的建立以美国STS国家数据库为模板,根据我国国情,筛选了适用于我国心血管外科患者注册登记的变量,在保证信息完整的同时,避免搜集到过于冗余的数据。

“我国成人心血管外科注册登记符合我国心血管外科发展现状,具有中国成人心血管外科特征,同时兼顾国际对接和交流的数据研究服务平台,在医疗质量改善以及临床科研中起到重要作用。”郑哲说。

注册登记研究数据已覆盖国内大约40%的冠脉搭桥和瓣膜手术,成为国内最具代表性的心血管外科患者层次数据注册登记直报平台。为实现临床结果再

评价,项目团队在国内率先组织开展医疗结果评价研究,首次描述了我国心血管外科手术规模和质量发展趋势,作为注册登记研究的进一步补充。

通过对我国不同区域43家医院的手术质量分析,结果显示:风险标化的冠脉搭桥患者院内死亡率最低为0.7%,最高5.8%,风险标化的主要并发症发生率最低为3.8%,最高10.1%,不同医院间手术质量差异显著。

“有了这些研究结果,我们就可以用来制定搭桥手术标准并且指导医疗质量高的医院将最好的实践经验推广到医疗质量较差的医院。”郑哲说。

### 发现了冠脉搭桥围术期药物的循证医学证据

作为传统的心血管疾病治疗药物,β受体阻滞剂在心脏外科领域的应用已有近40年的历史,常规在术前使用以降低术后房颤和并发症。

“既往研究主要针对围术期特别是术前β受体阻滞剂的使用,很少有人注意到临床上搭桥手术出院医嘱里最常使用的β受体阻滞剂其实并没有明确的循证医学支持证据。”郑哲表示,“近十年来,世界各国普遍加大医疗卫生投入和医疗质量监管,以美国为例,心脏搭桥手术患者出院前β受体阻滞剂的使用率能达到90%以上。但这一治疗方式潜在的效益国际上至今并无明确结论。”

中国心血管外科注册登记研究数据显示:我国单纯冠脉搭桥患者出院时,β受体阻滞剂和他汀类降脂药物的开药率仅为81.5%和33%,低于美国同类患者的出院开药率(分别为90.8%和77%)。

针对我国单纯冠脉搭桥患者二级预防药物开药率不足的特点,项目团队通过临床研究发现:国人冠脉搭桥患者对β受体阻滞剂和他汀类降脂药的治疗结果存在差异。

“通过7390例冠脉搭桥患者术后应用β受体阻滞剂3年的随访研究发现,搭桥术后持续服用β受体阻滞剂可以降低远期死亡率和心脑血管事件的风险。”郑哲说。

项目团队还发现,国人冠脉搭桥患者围术期使用他汀类降脂药物并不能降低术后心肌梗死、房颤等并发症的发生风险,反而会加重急性肾损伤的发生率。

“他汀药是降低胆固醇,降低炎症的药。但研究发现,服用该药并没有好处,对肾功能的损害可能更高。”

郑哲说,“这项研究为优化冠脉搭桥围术期使用他汀类降脂药物提供了有力循证医学证据。”

### 提出并建立了冠心病外科医疗质量国家标准

依托国家心血管病中心组织国内100余位心血管外科和相关科室权威专家,自2013年每年召开心血管外科质量控制委员会会议,就心血管外科单病种临床路径的优化、全国质量控制工作的整体计划和方向进行深入探讨。

建成分别包含14个指标的冠脉搭桥和瓣膜手术的指标体系,这类指标涵盖了手术过程中重要的过程变量(乳内动脉桥使用率、二级预防药品、血流阻断时间等)和结局变量(死亡、二次手术、切口感染等)。

通过基于主成分分析和标化加权的方法为每个指标赋予合适的权重,实现了对所有单位的综合评价和问题总结;同时针对关键环节,组织开展系列冠心病医疗质量评价与持续改进技术研究。

通过我国复杂冠心病诊疗指南依从性评价研究,前瞻性入选全国24家医院4636例冠心病三支病变和左主干病变患者,通过跟踪诊疗过程和结果综合,发现40%的血运重建治疗未依从指南,不同医院间指南依从性差异显著,治疗合理性亟待改善。

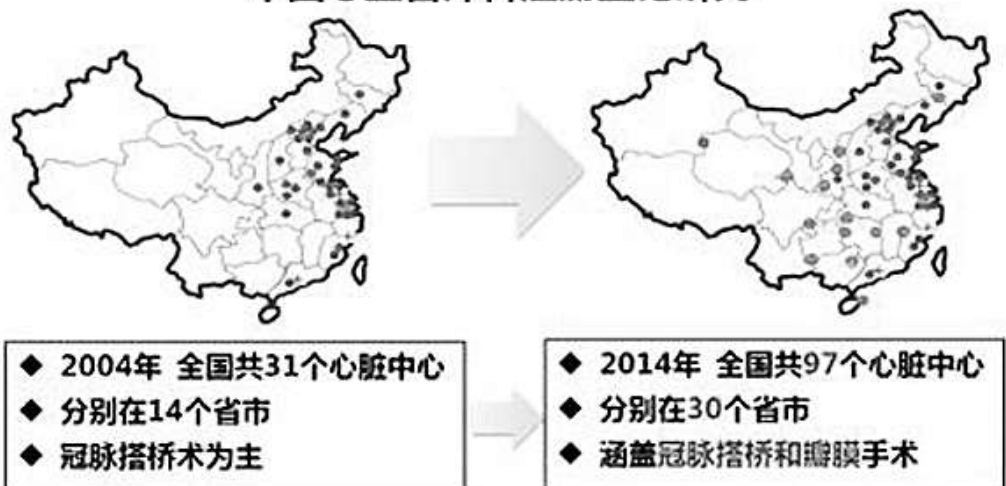
为此,国家心血管病中心使用该套指标体系和中国心血管外科注册登记研究数据对所有参与单位进行质量评价,相应的结果以单位内公开的形式反馈给所有单位负责人,用以督促质量改进,取得了良好的效果。

“通过发布年度数据报告向各协作中心反馈临床结果和数据质量,使协作医院搭桥院内死亡率和并发症发生率逐年降低,死亡率由干预前的2.66%下降到1.44%。”郑哲说。

郑哲透露,“十三五”期间,在国家重点研发专项的支持下,国家心血管病中心将以医疗质量评价和临床路径的优化为核心,结合大数据理念和先进的信息技术,创建更为高效的证据产出和疗效评价机制,推动整体医疗质量的快速改善。

也许在不远的将来,每个中国心脏外科医生都将通过手机、邮件等获取冠心病患者的科学证据,指导自己的医疗工作不断改进,最终使我国成为冠脉搭桥技术水平最高、单位间差异最小、患者也最放心的国家。

### 中国心血管外科注册登记研究



国内规模最大、覆盖面最广的心血管外科专业数据平台

# 突破生命禁区,妙手斩断脑干胶质瘤

本报记者 申明

王梅燕怎么都不会想到在17岁时患上脑干胶质瘤这个绝症。

2016年,家住辽宁凤城县的她在上高二时,实在忍受不住持续4年的间断性头痛。原以为是学业负担重引起的,但在凤城县医院检查发现脑干异常信号,当地医院建议来天坛医院就诊,最终被确诊患上了脑干胶质瘤。

胶质瘤是恶性肿瘤,被人称为“脑癌”。由于存在手术困难、对放疗治疗无效的特点,脑干胶质瘤成为国际上公认的最难治的脑肿瘤之一。

好在王梅燕遇到了北京天坛医院副院长、神经外科主任医师张力伟和他的团队。手术历时6个小时,取得圆满成功,术后神经功能恢复良好。王梅燕今年顺利考上了沈阳医学院。

每年天坛医院都会接收600多例脑干胶质瘤患者,大约占全国发病人数的2/3,王梅燕只是其中的一例。

历经20余年研究探索,在张力伟和项目团队的不努力下,曾经被视为“手术禁区”的脑干胶质瘤不再是禁区。

据了解,项目团队完成了全国2400例的脑干胶质瘤病例注册登记研究,明确了我国脑干胶质瘤诊断和治疗中存在的问题,并着力于问题的解决。新技术新方案的创新与应用。项目组探索出了新型神经保护技术,并率先应用于脑干胶质瘤的外科手术治疗,该技术的应用减少了术后并发症的发生率,显著延长了患者的生存时间。该技术已经在全国多个地区的三甲甲等医院宣传推广应用,取得了良好的效果。在2016年北京市科学技术奖评选中,该项目荣获二等奖。

### 脑干手术就犹如在悬崖边上起舞

脑干隐藏在大脑深处,只比拇指稍大,但它却掌管着生命的重要功能,如呼吸、心跳、意识等。与其他部位相比,脑干因其特殊的解剖位置和重要的生理功能,长期以来被称为脑部手术的“禁区”。

据张力伟介绍,脑干上接间脑,下连脊髓,是人体最重要、最复杂的脑结构。虽然随着显微外科的发展,这个“禁区”不断被神经外科人所突破。但脑干手术就犹如在悬崖边上起舞,风险极高。“在脑干上动刀,稍有闪失,患者将失去感觉、意识,甚至呼吸。”

“脑干胶质瘤研究一直是神经外科领域最棘手的世界性难题。”张力伟说,流行病学显示,脑干胶质瘤发病率约占脑干肿瘤的77.4%,其中儿童发病率约为成人的9—10倍。

项目团队依托于我国神经外科开拓者王忠诚院士组建的国际首个颅底脑干病房,在王院士荣获2008年度国家最高科学技术奖的重要创新成果之一:“脑干功能可塑性”研究的基础上,进行传承与发展,并创新性的应用于脑干胶质瘤的临床诊疗与基础研究中。

项目团队在国际上率先系统描述了国人儿童脑干胶质瘤的自然史特征,发现在儿童与成人脑干胶质瘤群体中存在临床特征及预后的显著差别。脑干胶质瘤与颅内其他部位胶质瘤存在侵袭性差异。基于国际最大样本量,总结了脑干胶质瘤应用核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)诊断的可靠性,并提出脑干胶质瘤影像学新分型,用于指导临床个体化手术方案制定。

结合国际上脑干胶质瘤的研究现状,项目组依托脑干胶质瘤注册登记研究平台,对国人脑干胶质瘤自然病史及临床流行病学进行了系统调研。

“我们发现国人脑干胶质瘤发病存在两个高峰,分别为儿童期(平均10.4岁)及成年期(平均31.5岁),与国际报道数据一致。”张力伟说。

项目团队在国际上率先对国人儿童脑干胶质瘤的自然史特征进行了系统描述,并对预后相关因素进行了分析,表明儿童脑干胶质瘤患者发病到就诊时间及肿瘤生长类型对生存时间有显著的影响;其自然史分析表明,弥散性脑桥胶质瘤的预后极差,未经治疗者生存期为3—6个月;而成人脑干胶质瘤总体预后要好于儿童,卡氏评分(Karnofsky Performance Status, KPS)、肿瘤边界是否清楚、侵犯脑神经数目及肿瘤

大小是影响患者术后生存的重要因素。

此外,项目团队对150例脑干胶质瘤的MRI及病理学特点进行了对比分析,结果表明MRI在诊断脑干胶质瘤方面具有较高的诊断准确性,但是对于呈弥散性影像学表现的胶质瘤仍具有较高的误诊率,需要依赖组织病理学诊断。

张力伟表示,脑干胶质瘤发病率低,国外关于手术治疗的研究多为小样本量的单中心报道。由于手术指征选择及疗效评价的标准不统一,可比性差,数据再利用度不佳。“新的诊疗技术,深化了对脑干功能可塑性的认识,为开展脑干胶质瘤的精准手术治疗奠定了基础。”

### 解开脑干胶质瘤化疗抵抗之谜

张力伟告诉记者,脑干胶质瘤难治的特点主要体现在两个方面:第一,脑干是生命中枢,内部结构精密而复杂,手术风险极高,为了保证患者的生存质量,手术难以全切除肿瘤;第二,脑干胶质瘤的治疗仍然以手术辅助化疗的方案为主,而脑干胶质瘤对放疗和化疗普遍抵抗,手术后没有有效的后续治疗方案控制残余肿瘤的生长。

“尽管近年来随着显微神经外科技术及各种术中辅助技术的发展,手术的安全性越来越高,在最大程度保护神经功能的基础上,治疗手段不断改进,切除程度也越来越彻底,但化疗等辅助治疗方面的研究始终没有取得实质性进展。”张力伟说。

解开脑干胶质瘤化疗抵抗之谜成为改善其预后的关键。

项目团队基于丰富而完善的生物样本信息资源库,对脑干胶质瘤进行全外显子组测序,国际率先发现脑干胶质瘤特异性PPM1D功能获得性突变。

“我们通过全外显子测序发现在脑干胶质瘤中存在着特异性的PPM1D基因突变,它的突变证实了为什么化疗对脑干效果不好。”张力伟说。

这项研究的意义在于,一旦检测出患者脑干胶质瘤中有这种基因突变,就可能找到脑干胶质瘤的特异性治疗靶点,未来可以进行药物研发并开展特异性靶

向治疗,最理想的甚至可以通过肿瘤的分型,进行精准治疗,使部分病人将来能达到治愈的效果。

“这项研究发现了脑干胶质瘤化疗抵抗的新机制,这是世界范围内脑干胶质瘤研究领域近30年来所取得的最大的突破。”张力伟说。

项目团队还首次揭示了中国人人群中儿童和成人脑干胶质瘤本质上的差异性。脑干胶质瘤儿童多见,发病高峰年龄为6—10岁,约占儿童脑肿瘤的15%—20%。成人脑干胶质瘤发病率较低,约占成人脑肿瘤的2%—4%。

儿童和成人脑干胶质瘤在临床特征及预后方面存在明显的差异,然而在组织病理学层面,儿童和成人脑干胶质瘤之间并未发现明显差异。

“我们通过全外显子测序发现,儿童和成人脑干胶质瘤之间的本质性差异:只有成人脑干胶质瘤中存在IDH1突变,携带IDH1突变的患者平均年龄43岁。”张力伟说,“这也是世界范围内关于脑干胶质瘤中存在IDH1突变的首次报道。这一发现为精准医学理念指导下的脑干胶质瘤的靶向治疗,以及临床试验分层设计提供了分子病理学基础。”

### 建立脑干胶质瘤治疗临床前转化研究模型

项目团队在前期取得的研究成果基础上,着力于临床前转化研究模型的构建。

“细胞以及动物实验模型是临床与基础研究转化的前提。借助于该模型平台,可以进行新型治疗方案探索以及有效治疗靶点的筛选,但优良的模型正是目前国际上所欠缺的。”

项目团队以此为契机,开展了一系列研究,成功构建了与人类拟合度好的细胞系以及动物模型。该模型具有可操作性、稳定性及重复性好等优点,为开展脑干胶质瘤后续研究提供了必要的技术平台。

据了解,目前项目团队已成功建立7株脑干胶质瘤原代细胞系,且已全部完成全基因组测序和表达谱分析,是目前为止,世界范围内生物学信息最为齐全,肿

瘤突变类型最为丰富,传代时间最长的脑干胶质瘤原代细胞系。

项目团队多年来不断探索脑干肿瘤动物模型的建立方法,曾先后用鼠C6胶质瘤细胞系以及人SHSY5Y神经母细胞瘤成功建立脑干肿瘤的动物模型。在突破脑干原位移植的技术难点上,团队将原代培养细胞系移植至NSG免疫缺陷小鼠体内,先后在小鼠皮下及脑干原位均建模成功生长,表现出与人脑干胶质瘤相似的影像学及行为学特征。

“这为我们后续在脑干胶质瘤领域进行更持续深入的研究奠定了坚实的理论基础,也为国内外同行提供了高质量的脑干胶质瘤体内与体外研究模型。”张力伟说。

张力伟教授在为一例脑干胶质瘤患者进行手术。



汪丹摄