



视觉中国供图

# 我国脑血管病研究实现“从0到1”的跨越

◎本报记者 代小佩

作为卒中二级预防双抗治疗方案,我国研发团队完成的“氯吡格雷用于急性非致残性脑血管病事件高危人群的疗效研究”被美国、欧洲、加拿大等多个国家和地区的脑血管病权威指南作为最高级别证据推荐。

## CHANCE研究开启短程双抗新路径

长期以来,业内普遍认为,对缺血性脑血管病患者的药物治疗以抗栓(抗凝或抗血小板)为主。

因此,有人提出,采用阿司匹林与氯吡格雷双靶点联合抗血小板药物治疗(双抗治疗)来降低卒中复发风险。理论上,双抗治疗可产生协同效应,增强抗血小板疗效,防止卒中复发。但3个相关的国际大型临床试验均告失败。

对此,王拥军提出了3个关键问题:使用双抗治疗时哪些患者可能受益?用药时间应该是多久?用药剂量应该是多少?为了回答这3个问题,在国家重大新药创制科技专项支持下王拥军带领团队启动CHANCE研究。

“关于适宜人群,我们通过既往大数据分析发现,短暂性脑缺血发作和轻型缺血性卒中患者更适合双抗治疗;关于用药剂量,我们通过血小板活性相关基础研究找到了最佳负荷剂量。”CHANCE研究参与者之一、国家神经系统疾病临床医学研究中心副主任荆京告诉科技日报记者。

关于用药时长的问题最难回答。欧美权威指南此前认为,使用90天双抗治疗患者获益

人选的研究。

2001年,天坛国际脑血管病会议(以下简称天坛会)诞生。这推动了我国脑血管病研究与国际接轨。

2002年卒中单元被引进我国,这让我们脑血管病的临床实践方式与国外的距离大大缩短。此后20年,从世界卒中组织参与主办天坛会,再到中国卒中学会成立,我国脑血管病研究从弱到强、从小到大,其中的“高光时刻”正是CHANCE研究。

最大。“但我们经过反复研究特别是大数据分析,最终花了几年时间明确,21天的双抗治疗方案能让患者获益最大。”王拥军说,21天方案是决胜的关键。

王拥军团队创造性地提出,在卒中患者发病后24小时内,启动中低剂量阿司匹林与氯吡格雷双靶点联合抗血小板药物治疗,短程应用21天,能使高危患者卒中复发风险下降32%,且未增加出血风险。“这完全是我国研究者原创的成果。”荆京说。

2013年2月,CHANCE研究成果发表在《新英格兰医学杂志》上。作为卒中二级预防双抗治疗方案,这项研究被美国、欧洲、加拿大等多个国家和地区的脑血管病权威指南作为最高级别证据推荐。21天定律(21-day rule)成为国际缺血性脑血管病双抗治疗的金标准。欧洲药品管理局也首次依据我国学者发起的试验改写氯吡格雷的说明书。

“这是我国在脑血管病领域树立的首个国际标准,是我国在卒中二级预防领域‘从0到1’的重大突破。”王拥军说,CHANCE研究突破了我国重大新药创制临床评价的瓶颈,树立了我国临床研究的信心。

“按照相关数据推算,这一新的药物使用方案已累计减少我国数十万脑血管病复发病例,累计减少患者住院花费超百亿元。该方案已在世界范围内广泛应用,预计每年可减少全球卒中复发人数30万例。”王拥军说。

承工作室建设培养基层中医药人才等举措,基层中医药服务水平得到提升,家门口看好中医不再是大城市才有的“待遇”。

国家中医药管理局局长于文明说,五年来,中医药特色优势进一步彰显,服务功能不断拓展,融预防保健、疾病治疗和康复于一体的优质高效中医药服务体系更加健全,人民群众对中医药的获得感、满意度进一步提高。

“按照相关数据推算,这一新的药物使用方案已累计减少我国数十万脑血管病复发病例,累计减少患者住院花费超百亿元。该方案已在世界范围内广泛应用,预计每年可减少全球卒中复发人数30万例。”王拥军说。

“如果计算发现数据上有关联的分子,就把

## 我国卒中临床研究体系日臻完善

王拥军告诉记者,CHANCE研究的最大意义是引领国内临床研究方法学变革,可为今后的研究工作提供很好的借鉴。

一是要做好顶层设计。“把临床问题逐步变成研究问题,再变为研究假设,研究设计、标准操作程序,这对我国临床医生来说是巨大考验。”王拥军表示,CHANCE研究在顶层设计方面取得突破,并积累了与国际顶级团队对话的经验。

二是要不断完善研究体系。“CHANCE研究之前我国临床研究是没有项目管理的,缺乏成熟的专业方法学团队。而CHANCE研究留下了非常专业的一支队伍,其设计、统计、数据、物流、项目、资金、档案等每个环节都由最专业的人管理。”王拥军说,当时全国参加CHANCE研究的有114家医院,此后更多的医院加入到CHANCE的系列研究(CHANCE2研究、CHANCE3研究)中来。截至目前,全国脑血管病临床研究协作网成员已超过2000家,我国脑血管病临床研究合作体系不断完善。

## 寻找脑血管病新药未来要靠大数据

王拥军认为,当下,我国脑血管病研究在基础研究方面仍较为薄弱。“为在脑血管病基础研究方面实现超越,我国需要另辟蹊径。”他说。

王拥军介绍,过去找新药都是靠知识驱动,即弄清楚某个分子的生理、病理作用后,再在动物身上做实验,如果动物实验证明有效再开始进入临床试验。

所谓另辟蹊径,就是靠数据驱动来找新药,也就是从临床队列的数据中找规律,一旦发现规律就回头在细胞和动物身上确定其生理和病理效应。在此模式下,新药发现流程是先建大队列,测出大队列的样本(血液、尿液、粪便等)多组学数据,利用多组学生物信息分析,锁定与临床问题相关的目标分子。

“如果计算发现数据上有关联的分子,就把

三是要有专业培训。“长期以来,我国的临床试验没有学历教育。CHANCE研究暴露了我国临床研究的短板,因此我们在首都医科大学建立了我国首个临床试验学系,培养临床试验方面的人才。”王拥军表示。

近年来,我国卒中研究水平不断提升,并开始影响世界。目前,我国卒中研究在国际上形成了两个爆发点:一是抗栓治疗,二是动脉内介入治疗。王拥军认为,这得益于我国整体科技环境越来越好,科技创新备受重视,临床研究投入不断加大。

“现在,我国卒中的临床研究体系逐渐完善。国家神经系统疾病临床医学研究中心已建成全球最大的由有研究能力的医院组成的协同网络。协同网络成员平时统一参加培训,有研究项目时共用一个标准、伦理体系和管理办法,这提高了研究速度和质量。”王拥军表示,在强大体系的加持下,我国在国际多中心临床试验中总能取得最优异的成绩。

它列为潜在药物靶点,再到实验室进行验证,寻找干预方式,接着依次进入动物实验、临床试验。这就是从临床大数据找新药靶点的数据驱动模式。”王拥军表示。

王拥军表示,实现新药转化全链条有3个关键点:一是高质量队列;二是多组学为基础的大数据平台;三是有一个熟悉多组学生物信息分析的团队。“我国在这个领域有先天优势,也建立了全球最大的脑血管病多组学平台STROMICS,新药靶点发现和研发速度大大加快。”王拥军说。

此外,国家神经系统疾病临床医学研究中心每年开展“physician scientist(医生科学家)”计划,培养医生科学家,中国卒中学会也在推动“卒中研究未来领导”计划。

## 医线传真

### 新型候选分子能显著抑制结肠肿瘤生长

科技日报讯(记者赵汉斌)结肠癌是严重威胁人类健康的高发肿瘤。科技日报记者7月4日从中国科学院昆明植物研究所获悉,该所与香港中文大学合作,首次报道了去芳化的异戊烯基取代酰基间苯三酚类化合物的抗结肠癌机制和体内实验结果,为抗结肠癌药物的研发提供了一类新型候选分子。相关研究成果于近日发表在国际期刊《欧洲药物化学杂志》上。

结肠癌的发病率和死亡率较直肠癌和子宫内膜癌更高,分别达到了59.5%和61.7%。重要的是,结肠癌患者的死亡与癌细胞的转移密切相关。研究表明,脂肪非典型型钙粘蛋白1(FAT1)是促进癌细胞迁移和生长的关键基因,其在结肠癌细胞的质膜上呈高表达。因此,研发能够抑制该蛋白表达和下游信号通路的先导分子,是开发新的抗结肠癌药物的重要突破口。

中国科学院昆明植物研究所研究员许刚带领的专题组长期从事藤黄科植物中多环多异戊烯基取代酰基间苯三酚类(PPAP)化合物的研究。PPAP是一类具有异戊二烯和聚酮杂合生源的天然物质,全球已报道超过1000个。而去芳化的异戊烯基取代酰基间苯三酚是PPAP的一个亚型,由于结构相对简单,尚未受到足够重视。

近期,许刚专题组在西南金线梅中发现46个去芳化的异戊烯基取代酰基间苯三酚类化合物,包括1种新颖骨架和20个新化合物。专题组与香港中文大学刘碧珊教授研究组合作,发现该类化合物对人结肠癌细胞株具有显著的细胞毒性。初步构效关系探讨表明,末端双键和4-OH是该类化合物重要的活性基团。他们研究发现这两者可显著抑制肿瘤细胞中FAT1等的表达,并促进新的肿瘤抑制基因表达。在动物体内实验中,这两者还能显著抑制肿瘤生长,且给药后对动物体重无显著影响,具有较高的安全性。



视觉中国供图

### 三七功效之谜被破解 动脉粥样硬化药研发有了新依据

科技日报讯(记者赵汉斌)动脉粥样硬化是心脑血管疾病的主要病理基础,严重威胁着人类的健康,而低密度脂蛋白偏高是动脉粥样硬化的主要致病因素。科技日报记者7月5日从云南农业大学获悉,针对这一机制,该校教授盛军带领的科研团队近期发现了三七皂苷治疗动脉粥样硬化的分子靶点,为开发精准治疗该症的新药提供了科学依据。相关成果发表在《国际期刊》《食品与功能》上。

“金不换”“南国神草”等名号的三七,是著名的中药材品种。“现有药理学研究表明,三七及其提取物具有抗动脉粥样硬化、抗炎及镇痛等多种效用。目前,国内使用三七作为配方的中药超过1000种。”盛军介绍,但由于三七功效的作用分子靶点和分子机理一直没有得到确认,使得三七药用价值的深入研究和精准应用受到了限制。

盛军团队经过5年攻关,首次发现了三七功效的主要成分——三七皂苷S型苷元原人参二醇能够与低密度脂蛋白受体LDL结合,并阻断血液中枯草杆菌蛋白酶丝氨酸蛋白酶与该受体的结合,促进肝脏对低密度脂蛋白的摄取,降低了血液中的低密度脂蛋白,缓解了高脂饮食引起的肝脏脂肪积累,进而发挥了对动脉粥样硬化的预防和治疗作用。在为期3个月的三七皂苷干预治疗后,高脂饮食小鼠的动脉粥样硬化显著减轻,肝脏脂肪堆积也明显降低。这是三七皂苷分子靶点和作用机制的首次发现。

### 阿尔茨海默病可通过抽血确诊

科技日报讯(洪恒飞 王蕊 记者江耘)7月3日,科技日报记者从浙江大学医学院附属第一医院获悉,该院章京教授团队协同美国华盛顿大学医学院研究人员,新发现了一种可用于辅助诊断阿尔茨海默病的标志物——外周血神经来源血细胞外囊泡相关标志物NMDAR2A,并创新开发出纳米流式检测技术,通过检查血液中的几项标志物的变化,即可辅助诊断或预警阿尔茨海默病。相关论文发表在学术期刊《阿尔茨海默病及痴呆》上。

临床诊疗中,由于阿尔茨海默病起病隐匿、发病机制不清,缺乏特异敏感的早期诊断方式及标准,患者依靠临床症状和影像学指标获得确诊时,病程普遍已发展至中晚期。

“此前,阿尔茨海默病相关标志物Aβ、pTau等蛋白已被学界所发现,但传统方法主要通过抽取脑脊液进行检测,手段复杂、患者接受度低。”论文第一作者、浙江大学医学院附属第一医院田辰博士介绍,团队研究发现,血细胞外囊泡携带疾病相关蛋白及神经来源特异性标志物,这意味着可以通过血液检测对阿尔茨海默病进行诊断。这样的检测方式有利于对患者进行早期诊断及临床干预,可大幅度提高患者预后并有效改善其生活质量。

“创新性纳米流式检测技术需要定量测定血浆中含有的中枢神经系统来源NMDAR2A标记阳性的细胞外囊泡,并同时检测阿尔茨海默病其他相关标志物。”章京介绍。

联合团队通过大量研究发现,相比健康人,阿尔茨海默病患者外周血神经来源细胞外囊泡等显著降低。利用综合诊断模型,研究人员发现纳米流式检测技术对于疾病诊断的敏感性与特异性均超过85%。联合团队在2组不同的独立队列中对该检测技术进行了验证,得到了完全一致的结果。

章京表示,这一检测方法相比传统的免疫测定法具有更高的灵敏度及特异性,且检测效率更高,为快速液体诊断及疾病早期液体诊断临床转化提供了新的技术方法。

## 备案中医诊所超2.6万个,95%的中医医院纳入医保定点范围……

# 5年来,中医药服务体系和能力稳步提升

◎新华社记者 田晓航

《中华人民共和国中医药法》是我国中医药领域第一部综合性、全局性、基础性的法律,自2017年7月1日施行至今已有五年。其间,法治体系加速构建,推动中医药在服务体系和能力、传承创新发展水平等方面稳步提升,中医药这一中华瑰宝为护佑百姓健康做出新的贡献。

### 以良法促善治:出台20多项政策文件细化法律规定

进入新发展阶段,群众对健康的需求越来越高。中医药法施行以来,支撑其落地的配套制度体系日益完善,让中医药在健康服务中有了更大的用武之地。

从《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》出台,全国中医药大会召开,到《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》印发实施,再到国家中医药综合改革示范区启动建设,《“十四五”中医药发展规划》出台,我国中医药发展的“四梁八柱”日益牢固。

国家中医药管理局会同有关部门出台了20多项政策文件,细化中医药法相关规定,推动符合中医药特点的服务价格管理、中药审评审批制度等改

革,在中医药人才培养、使用等方面推出更多举措。为落实中医药法,建立健全地方中医药法规,26个省份颁布了修订后的地方中医药条例,多地加强中医药管理体系建设,新成立省级中医药主管部门,提升规格,强化职能。

此外,中央和地方财政加大了对中医药事业的资金投入力度。在中医药法保驾护航下,依法促进中医药发展的社会氛围愈发浓厚。

### 家门口看中医:备案中医诊所超2.6万个

因其“简、便、验、廉”,中医药服务在基层有着广阔空间。在中医药法推动下,我国基层中医药服务能力不断提升,网络不断延展,越来越多群众在家门口就能看中医。

国家中医药管理局数据显示,截至2021年底,全国备案中医诊所超过2.6万个;目前,我国98%以上的社区和乡镇医疗卫生机构能够提供中医药服务,近90%的公立综合医院设置中医临床科室,中医药服务可及性明显提升。

在许多地方,覆盖城乡的中医医疗服务体系日益健全。在广东,中医医疗机构已达2.2万个,基层中医馆达1715个;在浙江,94%的县级综合医院建有中医科和中药房。同时,通过加强全国基层名老中医专家传

承工作室建设培养基层中医药人才等举措,基层中医药服务水平得到提升,家门口看好中医不再是大城市才有的“待遇”。

国家中医药管理局局长于文明说,五年来,中医药特色优势进一步彰显,服务功能不断拓展,融预防保健、疾病治疗和康复于一体的优质高效中医药服务体系更加健全,人民群众对中医药的获得感、满意度进一步提高。

### 促改革释活力:95%的中医医院已纳入医保定点范围

出台《中医诊所备案管理暂行办法》等中医药法配套制度文件;简化古代经典方制剂上市审批,改革完善中药注册分类,鼓励中药新药创制;动态调整医疗服务价格并向中医等体现技术劳务价值的服务项目倾斜……

在细化完善中医药法相关规定过程中,不合理的体制机制藩篱被逐步破除,中医药发展释放出创新活力。一些改革措施促进多方受益,既增强了中医医疗机构和中医药人员提供服务的积极性,也给老百姓带来了更多实惠。

广西柳州确定17个中医优势病种按病种付费,从疗效价值角度确定中病种付费标准,实行同病同质同价;贵州遴选不少于10个中医药适宜技术门诊病种和5个中医优势病种实行住院按

病种支付……多地探索符合中医药服务特点的医保支付方式,鼓励提供和使用适宜的中医药服务。

与此同时,老百姓看中医能报销的医院和项目越来越多。国家医保局数据显示,目前,95%的中医医院、92%的中西医结合医院已纳入医保定点范围,基本满足了参保人员的就医需求。

### 传承创新发展:中医药骨干人才超万名

在抗击新冠肺炎疫情过程中,我国坚持临床科研一体化,组织筛选出“三药三方”等临床有效方药,并推动转化为中药新药。这一传承精华、守正创新的生动实践,正是中医药科技创新能力提升的缩影。

五年来,我国中医药科研平台体系进一步完善,一批科研成果获得国家奖项,中医药守护百姓健康的“本领”不断增强。

随着中医药法及其配套制度落地见效,我国中医药人才规模总量稳步增长,人才结构不断优化。其中,高层次人才和团队初具规模,我国已培养149名岐黄学者,797名中医临床优秀人才及1万余名中医药骨干人才。未来,我国将继续充实基层和高层次中医药人才队伍,为有效应对多种健康挑战,更好满足群众健康需求做好人才储备,让中医药在健康中国建设中的独特优势得到充分发挥。