

激励引领创新 共建全国科技创新中心

——“北京市科学技术奖”获奖项目巡礼(八)

编者按 随着“打造全国科技创新中心”号角吹响,北京正加速朝着具有全球影响力的科技创新中心进军。其中,重研发、高技术含量的生物医药产业成为新的潜力选手,北京市生物产业的迅猛发展离不开北京市科委等相关部门“扶上马,送一程”。近年来,北京探索用政府科技主管部门支持形式,撬开医院实验室大门,也打通科技产业转化研发的“通路”。尤其是在“十三五”期间,北京市科委将结合国内外生物医药产业发展趋势和前沿热点,聚焦企业创新主体,完善技术服务平台,加强京津冀产业合作等方面发力,聚焦并布局产业转型升级和高精尖发展。本期我们为您推荐的两个2015年度北京市科学技术奖获奖项目,正是其中的优秀代表。

中药抗抑郁:传统医学焕发新生

□ 本报记者 申明

国内最为先进、完善的动物行为学中心



项目组创建了国际先进的抗抑郁中药研究的技术体系。

近几年,一些演艺明星接连因为抑郁症离世,唤起人们对这种疾病的重视。同时,也让一些之前对抑郁症不了解的人,开始正视这个问题。

据世界卫生组织在今年4月发布的关于抑郁症的实况报告,目前全球至少有3.5亿名抑郁症患者,自杀也成为15—29岁年龄组人群的第二大死亡原因。显然,抑郁症已成为全球性严重的公共卫生问题和突出的社会问题。

对于抑郁症患者而言,抗抑郁药物治疗是最主要的方法。然而,当前我国抑郁症临床一线药物基本被进口药与合资药所垄断,且这些药物大多有起效慢、有效率低、毒副作用多、价格昂贵等严重缺陷。

对此,我国医药科研人员将目光投向了中药。“人们的广泛共识是,中医药对于慢性病乃至一些内科

疑难杂症的治疗颇有成效,而诊疗的成本,相对于如今西医动辄使用高技术设备检查以及昂贵的药物要低廉得多。”解放军军事医学科学院毒物药物研究所新药评价研究室主任李云峰告诉记者。

基于此,解放军军事医学科学院毒物药物研究所的科研人员历时近20年,结合中医理论与临床,以构建先进规范的抗抑郁中药综合评价技术体系为突破口,通过筛选300多种抗抑郁中药,并系统解析其物质基础,阐明其抗抑郁的内在神经生物学调控规律,并成功研发了“巴戟天寡糖胶囊”等特色新药。形成多学科配合、多模型评价、多维度解析、多层次研究的研发策略,对丰富中医理论、探索中药现代化途径具有重要的指导和借鉴意义。在2015年度北京市科学技术奖评选中,该项目荣获一等奖。

“抑郁症是以显著而持久的心境低落为主要临床特征的一种心境障碍。如果突然对周围的事物丧失兴趣,无愉快感,并且反复出现睡眠问题,就要考虑一下自己是否患了抑郁症。”李云峰说。

其实与人们耳熟能详的高血压、冠心病、糖尿病一样,抑郁症是一种复杂性疾病,是一种对人类生活造成严重影响的脑部器质性疾病。抑郁症患者表现出的情绪低落、兴趣丧失仅仅是海面上的冰山,人们看到的症状而已。

据了解,抑郁症还具有自主神经系统紊乱导致的躯体症状,如疼痛综合征、睡眠障碍等,这些躯体症状一方面造成抑郁症识别率低,另一方面也是导致抑郁症死灰复燃的关键残留症状。且抑郁症多次复发将大大降低抑郁患者治愈的希望,难治性抑郁患者面临的将是终生服药和反复发作。

因此,目前临床抑郁症的治疗目标已由缓解提高到治愈,这一方面需要患者配合坚持巩固期治疗,不应随意停药;一方面也对抗抑郁药物的疗效提出了新的要求,那就是对情感症状和躯体症状双管齐下,尽量减少残留症状。“化学类抗抑郁剂由于设计靶点的局限性,往往对特定抑郁表型效果较好,对情感症状的控制由于躯体症状,长期服用还可能造成胃肠道不适等副作用等不良反应,严重影响患者的依从性和生活质量。”李云峰告诉记者,目前,我国临床一线抗抑郁药物基本被进口药与合资药所占据,我国自主知识产权的抗抑郁新药很少。

西药治疗抑郁症副作用大

在日常生活中,很多人对抑郁症不了解,认为抑郁症不过是“想不开”,甚至有些“文艺范”的称这是“心灵的一场感冒”。正是因为公众对抑郁症缺乏了解,目前我国抑郁症就诊率和识别率都非常低,10个抑郁症患者中仅有1人接受了专业治疗。

“抑郁症是以显著而持久的心境低落为主要临床特征的一种心境障碍。如果突然对周围的事物丧失兴趣,无愉快感,并且反复出现睡眠问题,就要考虑一下自己是否患了抑郁症。”李云峰说。

其实与人们耳熟能详的高血压、冠心病、糖尿病一样,抑郁症是一种复杂性疾病,是一种对人类生活造成严重影响的脑部器质性疾病。抑郁症患者表现出的情绪低落、兴趣丧失仅仅是海面上的冰山,人们看到的症状而已。

据了解,抑郁症还具有自主神经系统紊乱导致的躯体症状,如疼痛综合征、睡眠障碍等,这些躯体症状一方面造成抑郁症识别率低,另一方面也是导致抑郁症死灰复燃的关键残留症状。且抑郁症多次复发将大大降低抑郁患者治愈的希望,难治性抑郁患者面临的将是终生服药和反复发作。

因此,目前临床抑郁症的治疗目标已由缓解提高到治愈,这一方面需要患者配合坚持巩固期治疗,不应随意停药;一方面也对抗抑郁药物的疗效提出了新的要求,那就是对情感症状和躯体症状双管齐下,尽量减少残留症状。“化学类抗抑郁剂由于设计靶点的局限性,往往对特定抑郁表型效果较好,对情感症状的控制由于躯体症状,长期服用还可能造成胃肠道不适等副作用等不良反应,严重影响患者的依从性和生活质量。”李云峰告诉记者,目前,我国临床一线抗抑郁药物基本被进口药与合资药所占据,我国自主知识产权的抗抑郁新药很少。

“抑郁症是以显著而持久的心境低落为主要临床特征的一种心境障碍。如果突然对周围的事物丧失兴趣,无愉快感,并且反复出现睡眠问题,就要考虑一下自己是否患了抑郁症。”李云峰说。

其实与人们耳熟能详的高血压、冠心病、糖尿病一样,抑郁症是一种复杂性疾病,是一种对人类生活造成严重影响的脑部器质性疾病。抑郁症患者表现出的情绪低落、兴趣丧失仅仅是海面上的冰山,人们看到的症状而已。

据了解,抑郁症还具有自主神经系统紊乱导致的躯体症状,如疼痛综合征、睡眠障碍等,这些躯体症状一方面造成抑郁症识别率低,另一方面也是导致抑郁症死灰复燃的关键残留症状。且抑郁症多次复发将大大降低抑郁患者治愈的希望,难治性抑郁患者面临的将是终生服药和反复发作。

因此,目前临床抑郁症的治疗目标已由缓解提高到治愈,这一方面需要患者配合坚持巩固期治疗,不应随意停药;一方面也对抗抑郁药物的疗效提出了新的要求,那就是对情感症状和躯体症状双管齐下,尽量减少残留症状。“化学类抗抑郁剂由于设计靶点的局限性,往往对特定抑郁表型效果较好,对情感症状的控制由于躯体症状,长期服用还可能造成胃肠道不适等副作用等不良反应,严重影响患者的依从性和生活质量。”李云峰告诉记者,目前,我国临床一线抗抑郁药物基本被进口药与合资药所占据,我国自主知识产权的抗抑郁新药很少。

抗抑郁中药研发面临多项挑战

“虽然至今抑郁症的病因并不十分清楚,但可以肯定的是,抑郁症是由遗传—社会—心理等多因素引起,涉及神经—内分泌—免疫等多系统失调的复杂疾病,其属于中医辨证—情志病范畴。”解放军军事医学科学院毒物药

物研究所新药评价研究室副研究员张有志说。据悉,中医药对抑郁症认识有着2000多年的历史,中药因其具有多成分、多靶标、多系统调节的特点,对于抑郁症治疗具有巨大优势。

与西药的单靶点作用不同,中药着眼于“散弹式”整体调节,针对精神症状和躯体症状双管齐下,因此可能对不同病因的多种抑郁表型都有效。

“中药通过对人体的神经—免疫—内分泌网络的系统调节,对改善神经精神疾病的作用。”张有志介绍说,中药治疗较少出现西药带来的胃肠道不适、代谢紊乱和性功能障碍等不良反应,甚至会纠正这些不良反应,从而增强患者的依从性,并有效降低复发率,“当然与西药相比,中药的价格也更便宜”。

既然中药抗抑郁有诸多优势,为何发展如此缓慢呢?“中药的成分非常多,想从中筛选出有效成分,非常困难。”李云峰告诉记者,“由于应用基础研究滞后,中药抗抑郁物质基础和神经生物学机制不明,致使抗抑郁现代中药长期处于空白状态,这也是制约中药现代化和走向世界的瓶颈”。

早在20余年前,项目组即在已故著名神经药理学专家罗质璞等教授的引领下,着手建立我国最早的抗抑郁中药行为学实验方法、评价体系和新药评价指导原则。尤其是近10余年,项目组在国家863专项、国家自然科学基金等支持下,结合中医理论和临床,率先通过集成经典、创建优化、培育体系、制定标准等方式,创建了国际上规范先进的抗抑郁中药研究的“多模型行为药理学评价平台”和“行为学—神经生物学—植物化学多层次研究评价技术体系”。

并且基于该体系对中药抗抑郁开展了长期而深入的研究,先后筛选300余种中药(复方),系统地发掘并阐明了巴戟天、小补心汤、无毒棉籽、开心散等中药的化学物质基础及其内在的神经生物学效应调控规律,在此基础上提出了抑郁症的“两阶段恶性循环”病机特点,并成功研发了国内外首个抗抑郁5类中药“巴戟天寡糖胶囊”。

“我们在中药发现的基础上,系统解析了中药抗抑郁的物质基础。”李云峰告诉记者,只有正确解析了中

药抗抑郁的物质基础和作用原理,才能为现代化中药抗抑郁研究提供科学线索和依据。

那么,什么叫做解析物质基础和作用机理?据介绍,香蕉被誉为快乐水果,原因就在于香蕉内含有丰富的色氨酸,在体内可转化为5-羟色胺,它是一种能帮助我们心情愉快的物质,可以让我们的“大脑产生”“满意”感。

借助药理学评价体系,项目组准确筛选出了具有明确抗抑郁作用的中药(组方),在植物学家的帮助下,借助植物化学技术体系对中药的有效部位或成分进行分离,然后继续用行为评价体系对这些提取物进行抗抑郁活性的评价,如此反复,从而确定该中药发挥抗抑郁作用的成分(即物质基础)是什么。

“神经生物学技术体系可以帮助我们确定中药如何在体内发挥抗抑郁作用。”李云峰说。基于这三个有机结合的技术体系,项目组对中药抗抑郁开展了长期的研究,共筛选出300余种中药(复方),首次发现低聚寡糖是巴戟天抗抑郁作用的主要有效部位。

“巴戟天是具有壮阳成分的中药,此前从来没有谁能想到巴戟天具有抗抑郁成分。”张有志告诉记者,由于与其他项目相比,巴戟天的提取成本更低,效果更好,项目组决定以巴戟天为基础开发抗抑郁中药。

2012年与北京同仁堂集团合作成功研发了我国首个5类抗抑郁中药“巴戟天寡糖胶囊”。

据李云峰介绍,巴戟天寡糖胶囊疗效与临床一线药氟西汀相当,不良反应罕见,在2012年上市当年即被评为“新药重大专项标志性成果”,并且被评为国内“十大重磅处方新药”。目前该药已成为抗抑郁医院市场份额最大的处方中药。

除了巴戟天,在筛选过程中,项目组还发现黄酮类成分是小补心汤和棉籽抗抑郁作用的主要有效部位,并对其有效成分进行了系统解析,追踪发现了水溶性4-7聚寡糖、皮素-3-0-芥菜糖基苷、总黄酮等具有抗抑郁活性的有效成分和新结构化合物。

“尤其是在国际上率先发现了寡糖的抗抑郁作用,为抑郁症的诊疗治疗开了全新的物质类别,这给大家打开了一个新天地。”张有志说。

此外,项目组还从整体层面和细胞层面系统阐明了巴戟天、小补心汤、无毒棉籽、开心散等中药内在共同的神经生物学效应调控规律,在此基础上提出了抑郁症的“两阶段恶性循环”病机特点,部分阐明了中医辨证病机特点和发展转归的生物学基础,也部分揭示了为何巴戟天、淫羊藿等补肾中药具有抗抑郁作用。

“相关理论将各层次研究整合起来,较好地契合了中医药防治抑郁症的整体调节理念,对阐明抑郁症发生及多靶标新药的发掘具有重要意义。”李云峰说。

外销售中心。

“目前我们在海外的收入能够达到30%。”张军说,为了进军海外市场,他们根据人种的差异,对机器进行了改良,更适合国外市场的需求。

张军认为,G型臂X光机取代C型臂X光机在手术中的普及应用将成为市场发展的趋势。“目前在这个领域,我们还没有强大的竞争者,包括国外。”

由于惠尔很早就对其专利技术在国内外做了申报,进行专利封锁,所以很多竞争对手只能“望洋兴叹”了。

也正是由于这种自信,这几年,惠尔公司积极参在欧洲放射学年会、美国骨科年会、欧洲骨科与创伤学联合会、北美放射学会年会等多项国际知名放射领域展会进行项目推广。在2014年第二十九届北美脊柱学会年会(NASS)上,凭借先进的技术水平和良好的市场前景,惠尔公司先后获得全球最大的生物医疗投资公司奥博资本Orbimed、北京长安创新投资管理有限公司、北京红杉信远股权投资中心等国内外知名风险投资机构投资。

值得一提的是,2012年,惠尔在美国注册成立了全资子公司惠尔图像公司,建立了美国研发中心及海

G型臂X光机:骨科手术有了“GPS”

□ 本报记者 申明

随着现代骨科技术的日新月异和微创技术的不断发展,一台骨科微创手术能否获得成功,不仅取决于医生自身的技术水平,更取决于医生能否在水中精准的目标定位,否则再有经验的手术医生也会因为丢失手术目标的准确位置,造成神经血管损伤等一系列并发症而抱憾终生。

精准的定位是骨科微创手术的前提,这就需要高科技的辅助设备来帮忙。

过以前,医生们只能传统的C型臂X光机。但传统的C型臂X光机每摆位一次,仅能得到一个方向的影像,为了在手术中实时得到正侧位的影像,做到手术部位的精准锁定,医生不得不频繁转动C型臂X光机。

那么有没有一款设备,不需要频繁移动就可以得到实时动态的正侧位影像,既能迅速精准锁定位置,减少手术时间,又能降低剂量,同时还减少交叉感染,从而彻底解决手术医生的上述烦恼和痛苦呢?

经过多年的研发攻关,这个难题被北京惠尔图像技术有限公司(以下简称惠尔)的研发人员解决了。科研团队在国内首次提出G型臂X光机概念,自主研发X光双向同步控制技术、双平面X光实时成像技术、双向实时高分辨率X光图像处理技术等创新技术。将两套X线发射和成像装置集于一身,从两个相互垂直的方向产生X光,通过X线增强设备和计算机图像处理,可同时对感兴趣区域进行正侧位曝光成像,实时得到患者正侧位医学图像,解决了现代医疗手术中最关键的定位问题,填补了国内同类产品空白,开创了微创手术实时精准定位的新纪元。在2015年度北京市科学技术奖评选中,该项目荣获三等奖。

“G型臂X光机为医生和患者赢得了宝贵的手术时间,在G型臂X光机的指导下进行手术,手术时间能缩短三分之一,极大地提高了手术效率。同时,G型臂X光机的准确定位不仅确保了手术质量,还减少了病人痛苦。”惠尔公司高级副总裁张军说。

“可以用两只眼睛看世界”

X射线在医学影像领域的应用已有一百余年的历史,X射线成像设备也成为医疗机构最常用的医疗影像设备。

目前临床上广泛使用的数字化X射线成像设备是C型臂X光机,别看C型臂与G型臂X光机差不多,但其实二者“本领”相差甚大。

张军告诉记者,C型臂从一个方向发射X射线穿透

人体,然后通过X射线接收转换装置、图像处理和成像系统进行处理得到所需医学图像,医生在同一时间只能看到一个方向的图像,位置和深度不好判断,存在无法实现手术部位影像精准定位的缺点。

而且因为曲臂不是标准的圆形,传统C型臂必须先找到一个方向的影像,再转动找到另一个方向的影像,这时再想简单转回去寻找最初方向的影像已经变得不可能,不得不重新调整C型臂或者手术床的位置,这样不但拖慢了手术时间,而且增加了手术目标位置的不确定性,使得手术风险大大增加。

“以前C型臂要让医务人员离开,拍一下,再看一下,最后把两个片子做对比,甚至要移动病人,增加了手术时间和风险。”张军告诉记者,“手术中医生主要的难点是,怎样能够随时看到手术部位的正侧位影像?怎样减少术中影像设备的频繁移动?怎样减少医生和手术室人员所受的辐射剂量?”

G型臂X光机犹如GPS导航仪,始终对整个手术过程进行定位。在这个“导航仪”的指导下,手术精准定位。

G型臂X光机从两个垂直的方向产生X光,穿透人体,通过X射线增强设备显示图像,就可以同时得到正侧位的图像,既可以判断位置也可以判断深度,增加手术的准确性,减少手术的时间,减少患者和医生所接受的X线辐射。

据了解,使用G型臂X光机后,每台脊柱微创手术平均缩短12.3分钟,每台经皮椎体成形术平均缩短15分钟,医生受到的辐射剂量从使用C型臂时的1.05mRem/mAs下降到0.38mRem/mAs,患者受到的辐射剂量从使用C型臂时的1.97±1.2mSv下降到0.95±0.34mSv。

“C型臂就像用望远镜看世界时,只能用一只眼睛看,而G型臂X光机则可以用两只眼睛看世界。”张军说。

据了解,G型臂X光机主要应用于任何需要精准定位实时监控的外科手术,如创伤骨科手术—盆股、骨髓等不规则的复杂手术;脊柱微创手术—椎间盘突出、椎弓根神经消融(疼痛科);骨科矫形手术;脊柱开放手术等。

“即时产生、即时观看、即时做决策”

前不久,重庆的一家医院在G型臂X光机引导下成功为一名高处坠落伤患者锁定重建带固定骨盆骨折。术后,主治医师对这台高端设备连连点赞道:“G型臂X光机能立体成像、准确定位,不仅可以大大缩短手术时间,提高手术精准率,而且大幅减少患者的手术

创伤,医生与患者共同受益!”

“以前的骨折手术一般使用小型C型臂,通过反复照射不同侧面的影像来了解骨折移位的具体情况,然后再进行手术。但G型臂X光机配备了双发射及接收装置,可以实现正面、侧面,多角度同时成像,最终形成三维立体图像,更加精准的确定手术部位,提高手术的准确率。”该主治医师介绍说。

在外观上,G型臂与C型臂最大的不同是轨道上安装两套影像系统,这两套影像系统观察的双平面呈直角交叉,两只X射线发生器所发出的X射线将同时透入人体,从而将人体正位(X方向)和侧位(Y方向)的图像呈现在屏幕上,利用高频X光控制器和双向同步控制技术实现双向X光的控制,并通过专用计算机软件技术实现双平面X射线实时成像,同时提供患者正位和侧位的医学图像。

张军告诉记者,研制G型臂X光机最大的难点在于图像的清晰度。

“当垂直交叉的双向高频X光同时发射时,两束X线的波长和频率完全相同,光波之间会发生相互干涉即相干散射,散射光子使探测的信号偏离X线强度的真实值,这样会在X线机监视器图像上形成不规则的阴影(或条纹)。”张军说,“X光散射会很大程度上干扰成像质量,进而影响到临床诊断。”

研发团队采用高频X光控制器和双向同步控制技术来实现双向X光的控制,用窄脉冲同步先后曝光,解决双向X线干扰问题,用高频X线控制器实现窄脉冲曝光,用CPU控制实现同步控制,进而完成整个双向X光控制。通过高频脉冲得到真正动态的实时正侧位影像,从而对所有靠近神经、血管的手术提供安全保障。

例如,在脊柱内固定手术植入椎弓根螺钉时,医生术前能够一次定位成功,而且在术中当螺钉通过狭小的椎弓根时,医生可以实时地看到椎弓根螺钉的进针方向、角度和深度,随时了解螺钉与骨皮质的位置关系,这样就避免了损伤椎管内外的脊髓神经及重要血管,最大程度地降低手术风险。

“即时产生、即时观看、即时做决策。”惠尔公司市场总监张军说,G型臂X光机的效率是传统C型臂无法比拟的。

“在这个领域,我们还没有强大的竞争者”

“从2011年开始生产,到如今我们已经卖了三四百



G型臂X光机的准确定位不仅确保了手术质量,还减少了病人痛苦。