

大力加强烧伤转化医学与再生医学研究

黄跃生

Strengthen researches on translational medicine and regenerative medicine in burns HUANG Yue-sheng. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

【Abstract】 Translational medicine and regenerative medicine are presently the hottest areas in medical research. Translational medicine is regarded as a two-way model of medical research, i. e. bench to bedside and bedside to bench. The purpose of translational research is to test novel therapeutic strategies developed through experimentation in human beings, and to facilitate the transformation of findings resulting from basic research to clinical practice. Regenerative medicine is to search for effective biotherapy methods to promote self repair and regeneration; or to construct new tissues and organs to improve or restore the function of the injured tissues and organs. To strengthen researches on translational medicine and regenerative medicine in burns may promote the application of new clinical therapeutic strategies, and supply effective therapeutic measures for treatment of severe burns.

【Key words】 Burns; Regenerative medicine; Translational medicine

【关键词】 烧伤; 再生医学; 转化医学

1 转化医学研究模式体现了烧伤医学研究的最终目标

近年来,基因组、蛋白质组等分子生物学技术的不断创新和生物信息学在生命科学中的广泛应用,一方面为生命科学研究带来了前所未有的深度和广度;另一方面却使基础研究和临床研究的距离增大。生命科学研究的成果没有被及时应用到临床,没有真正体现生命科学的价值。在这种背景下,致力于填补基础研究与临床研究鸿沟和打破其屏障的转化医学(translational medicine)应运而生。转化医学又叫转换医学,被称为实验室向临床转化(bench to bedside)或临床向实验室转化(bedside to bench)的双向医学研究模式^[1],是近年来国际医学领域出现的新概念。1992年,美国《科学》杂志首次提出“从实验室到病床”的概念,1996年《柳叶刀》刊出

了标题含“转化医学”的评论文章^[2],直至近几年,转化医学研究新理念才在全球范围真正兴起,并逐渐被各国医学研究界认同接受。

转化医学研究旨在打破基础医学与临床医学之间的固有屏障,建立起直接联系,缩短从实验室到临床的过程,把基础研究获得的成果快速转化为临床治疗的新方法,从而更加快速地推进临床医学的发展。转化医学的贡献在于它大大缩短了医学科学从基础研究到临床应用的时间,最终使患者直接受益于科技成果。简单地讲,转化医学的目的就是要验证实验研究产生的新诊疗技术在临床应用中的有效性。

转化医学的最大特点是聚焦于具体疾病,即以人的健康为本,以重大疾病为研究出发点,以促进科学发现转化成医疗实践为目标。它将给我们带来新的生物医学研究模式,缩短成果转化时间,鼓励基础和临床协作整合研究,培养新一代转化医学研究专家。简言之,即探讨如何更有效、更快捷地实现从实验台(研究、探索、发现)到病床旁(临床诊断、治疗、预防)的过程。

转化医学的意义及其价值已引起欧美国家的高度重视并催生其战略行动。美国国立卫生研究院(NIH)认识到,创造机会催化临床和转化科学新学科的发展是顺应21世纪发展之必需,于是加大了支持力度,重点加强该项学科建设。短短几年时间内,NIH推动多所大学和医学院建立了转化医学中心或临床转化科学中心,并以每年2亿~5亿美元的资助力度推进转化医学研究。英国在5年内投资4.5亿英镑用于转化研究中心的建设。2006年,苏格兰与全球最大制药公司之一的惠氏制药有限公司合作,启动了世界上首个转化医学合作研究中心,参与该项目的机构包括苏格兰的4所名牌大学(阿伯丁大学、邓迪大学、爱丁堡大学和格拉斯哥大学)、惠氏制药有限公司、苏格兰工商委员会及苏格兰的国民保健系统。转化医学已经从概念转为热门的研究模式。2003年7月和2009年10月,《Journal of Translational Medicine》^[1]、《Science Translational Medicine》^[3]分别创刊,专注于刊载转化医学领域的相关论文,推动了转化医学研究。



DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2010.03.001

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

在我国,转化医学研究已受到高度关注,一些大学或研究机构成立了转化医学研究所或中心。2009年9月,由中国工程院医药卫生学部和上海院士中心共同举办的“我国转化医学发展战略研讨会”在上海召开。院士们认为,转化医学的提出,虽然可以打破基础研究与临床应用间固有的屏障,快速有效地将基础研究成果转化为临床诊疗新方法,但要真正实现转化医学需要经历很长的时间。与会者指出,我国转化医学的发展要注意3点:(1)做好宣传工作,促使人们真正转变观念;(2)建立转化医学平台;(3)培养转化医学人才。这为我国今后一个时期内转化医学的发展指明了方向。

我国烧伤医学在国际上具有重要影响,严重大面积深度烧伤患者救治存活率长期位居世界前列。近几十年来,针对烧伤临床救治中一些关键问题的研究,也在许多方面达到国际领先或先进水平。转化医学倡导以患者为中心,从临床工作中发现和提出问题,由基础研究人员进行深入研究,然后再将基础科研成果快速转向临床应用,基础与临床科技工作者密切合作,以提高医疗总体水平。烧伤是一个临床学科。我国烧伤医学的老一辈专家一开始进行烧伤基础研究,就是在临床实践中发现了许多无法解决的问题,希望通过实验研究阐明这些问题的原因、影响因素和发生机制,提出相应的防治措施,再应用于临床诊断和治疗中。但是近年来,由于种种原因,烧伤医学界过分偏重于基础研究,不重视临床,基础研究与临床严重脱节,许多基础研究的成果没有转化为临床应用手段。许多有识之士不断呼吁重视烧伤科研成果的临床转化。在转化医学被各国医学研究界所认同并接受的今天,我们必须将转化医学的概念应用于烧伤研究。在研究选题方面,烧伤研究应以临床需求为核心,围绕休克、感染、创面修复、代谢营养、康复等烧伤救治的关键环节,从临床中寻找问题,提出科学假说,再通过实验予以验证。不仅要重视机制研究,还要重视调控措施的研究,以期寻找疾病调控靶点,提出治疗措施。转化医学的难点在于将基础和临床有机结合,为此,要仔细分析基础研究和临床研究的共性和个性,找到二者的结合点。基础研究从课题设计开始就应有临床专家的参与,应该打破以往研究课题组单一学科或有限合作的模式,强调多学科协作,发挥各自优势,通力合作,确保研究成果用于临床。此外,还要大力培养既懂临床又懂科研的复合型人才,避免基础研究与临床脱节。

2 再生医学可为严重烧伤提供有效的救治手段

再生医学(regenerative medicine)是当前医学科学研究最热门的前沿领域之一^[4],其重要性将不亚于20世纪抗生素问世对医学的影响^[5]。再生医学的概念有广义和狭义之分。(1)广义的再生医学被认为是一门研究如何促进创伤与组织器官缺损生理性修复,以及如何进行组织器官再生与功能重建的新兴学科。可以理解为通过研究机体的正常组织特征与功能、创伤修复与再生机制及干细胞分化机制,寻找有效的生物治疗方法,促进机体自我修复与再生,或构建出新的组织与器官以维持、修复、再生或改善损伤组织和器官功能。(2)狭义上讲再生医学是指利用生命科学、材料学、计算机科学和工程学等学科的原理与方法,研究和开发用于替代、修复、改善或再生人体各种组织器官的科学。其技术和产品可用于因疾病、创伤、衰老或遗传因素所造成的组织器官缺损或功能障碍的再生治疗。组织工程是再生医学的主体和核心,从这种意义上讲,干细胞和发育生物学是再生医学的基础。

再生修复包括结构和功能2个方面。从修复的细胞及分子来源上讲,损伤组织再生修复包括外源性再生修复和内源性再生修复两大方面。外源性再生修复是利用可以促进损伤组织再生修复的外源性细胞、生物材料和分子进行的修复;内源性再生修复是机体通过自身的分子和细胞修复病损(疾病、损伤)的细胞和组织器官,维护组织结构和功能的一种自我保护机制。近20年来,以各种来源的干细胞和细胞因子为主要手段,利用生物工程和生物材料技术对损伤组织的修复已经取得了许多重要成果。在组织损伤的同时,机体会产生自然保护性反应,启动内源性再生修复过程^[5]。内源性修复的概念早期见于中枢神经系统损伤的再生修复,此后,在心肌损伤中也有个别内源性再生修复的研究报道^[6-7]。即使是外源性再生修复,大多也需要通过内源性再生修复发挥更好效果,如应用外源性干细胞进行损伤组织再生修复,需要局部适宜的微环境^[8],而适宜的微环境有赖于内源性再生修复反应来提供。我国再生医学研究发展迅速,再生医学研究成果数量已继美国、德国、日本和英国之后,居世界第5位。

由于烧伤往往导致组织器官缺损,再生医学可为解决严重烧伤提供有效的救治手段。严重烧伤后,可直接导致组织器官的损伤、缺失,也可由于缺血缺氧、感染和炎症等引起组织细胞损伤和功能障碍。因此,烧伤的再生修复包括宏观水平的组织器

官修复和功能再生与微观水平的细胞、亚细胞甚至分子水平的修复和功能再生。就烧伤创面和被烧伤因素直接毁损的组织器官而言,利用再生医学的理论和方法,以干细胞和组织工程为突破口,研究和转化促进烧伤创面愈合和提高组织再生质量的技术和细胞因子等药物,为大面积烧伤后皮肤组织由解剖修复转变为功能修复寻找新的治疗策略。目前,国内已经率先利用患者自身骨髓间充质干细胞在体内再生出汗腺样结构^[9-10]。就由严重烧伤后缺血缺氧、感染和炎症等引起的脏器组织细胞损伤和功能障碍而言,除了应用外源性干细胞(如骨髓间充质干细胞等)修复损伤丢失的组织细胞外,利用再生医学的理论和方法,减少缺氧和炎症等因素引起的脏器组织细胞死亡,促进尚未死亡的受损脏器组织细胞结构修复和功能再生,将有助于减少脏器并发症,提高严重烧伤救治水平。

参考文献

- [1] Marincola FM. Translational medicine: a two-way road. *J Transl Med*, 2003,1(1):1. (收稿日期:2010-03-30)
- [2] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. *Lancet*, 1996,348(9025):422. (本文编辑:谢秋红)
- [3] Zerhouni EA. Space for the cures; science launches a new journal dedicated to translational research in biomedicine. *Sci Transl Med*, 2009,1(1):1.
- [4] Minger SL. Regenerative medicine. *Regen Med*, 2006,1(1):1-2.
- [5] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al. Wound repair and regeneration. *Nature*, 2008,453(7193):314-321.
- [6] Okano H, Sakaguchi M, Ohki K, et al. Regeneration of the central nervous system using endogenous repair mechanisms. *J Neurochem*, 2007,102(5):1459-1465.
- [7] Chan SSK, Shueh YZ, Liu YW, et al. Harnessing endogenous intra- and extra-cardiac stem cells for cardiac regeneration-hope or hype? *Drug Discov Today: Ther Strat*, 2009, In press.
- [8] Bourgier C, Mouiseddine M, Haydont V, et al. The micro-environment triggered fibrogenic differentiation in human mesenchymal stem cells. *Radiother Oncol*, 2006,78 Suppl 1:S43.
- [9] Fu X, Qu Z, Sheng Z. Potentiality of mesenchymal stem cells in regeneration of sweat glands. *J Surg Res*, 2006,136(2):204-208.
- [10] Sheng Z, Fu X, Cai S, et al. Regeneration of functional sweat gland-like structures by transplanted differentiated bone marrow mesenchymal stem cells. *Wound Repair Regen*, 2009,17(3):427-435.

· 烧伤早期并发症与处理进展链接 ·

缺氧激活的 p38/丝裂原活化蛋白激酶通过微管相关蛋白 4 和 oncoprotein18/stathmin 磷酸化调控细胞微管结构

心肌缺氧损伤广泛存在于严重烧(创)伤和心血管疾病等多种疾病中。本研究旨在明确缺氧早期心肌细胞微管结构的改变并探讨其原因和调控机制。(1)体外培养 SD 大鼠乳鼠心肌细胞和 HeLa 细胞,分为常氧组与缺氧 15、30、60 min 组;构建丝裂原活化蛋白激酶(MKK6(Glu)重组腺病毒,建立 MKK6(Glu)高表达细胞模型。(2)观察不同缺氧时间微管结构和细胞活力的变化:α 微管蛋白免疫荧光染色,激光共聚焦显微镜观察微管结构变化;提取聚合/游离态微管蛋白,蛋白质印迹法半定量分析;CCK-8 细胞计数法检测细胞活力。(3)观察不同缺氧时间微管相关蛋白 4(MAP4)、oncoprotein18/stathmin(Op18)和 p38/MAPK 活性(磷酸化水平)和表达的变化;抑制/激活 p38/MAPK,观察微管结构和 MAP4、Op18 活性的改变。(4)免疫共沉淀和免疫荧光共定位检测 MAP4 和 p38/MAPK 的相互作用。结果显示,(1)缺氧 15 min 心肌细胞微管排列紊乱、部分断裂;缺氧 30 min 微管变稀疏、断裂增加;聚合态微管蛋白减少;缺氧 60 min 微管呈片段状改变,聚合态微管蛋白进一步减少;与心肌细胞相比,HeLa 细胞聚合态微管蛋白下降更快、幅度更大;2 种细胞活力均随缺氧时间延长逐渐下降。(2)在心肌细胞和 HeLa 细胞中,缺氧 15 min p38/MAPK 即已激活,缺氧 30 min 时 p38/MAPK 活性达峰值并持续到缺氧 60 min;缺氧时 MAP4(Ser 768)磷酸化增加,活性降低,磷酸化与 p38/MAPK 活性变化趋势一致;Op18(Ser 16)磷酸化减少,活性升高。(3)在心肌细胞和 HeLa 细胞中,p38/MAPK 抑制剂 SB203580(5 μmol/L)作用后,缺氧细胞 MAP4(Ser 768)磷酸化减少、活性增加,Op18(Ser 16)磷酸化增加、活性降低,微管结构好转,聚合态微管蛋白增加,细胞活力回升;MKK6(Glu)高表达细胞中,p38/MAPK 持续激活,导致 MAP4(Ser 768)磷酸化增加、活性降低,Op18(Ser 16)磷酸化减少、活性增加,微管解聚,聚合态微管蛋白降低,细胞活力下降。(4)免疫共沉淀和免疫荧光共定位证实 MAP4 和 p38/MAPK 之间有相互作用,p38/MAPK 可能是 MAP4 的上游激酶。综上所述,缺氧激活 p38/MAPK,导致 MAP4(Ser 768)磷酸化增加、活性降低,Op18(Ser 16)磷酸化减少、活性增加,二者协同作用引起微管解聚和结构破坏。抑制缺氧细胞 p38/MAPK 激活可改善微管结构,提高细胞活力。这种现象和调控机制在心肌细胞和 HeLa 细胞中具有普遍意义。

胡炯宇,编译自《Cell Mol Life Sci》,2010,67(2):321-333;黄跃生,审校