

· 烧伤分会 30 年 ·

# 进一步重视烧伤领域转化医学研究

胡大海 王洪涛



**Lay further emphasis on the research of translational medicine in burn surgery** HU Da-hai, WANG Hong-tao. Burn Center of PLA, Department of Burns and Cutaneous Surgery, Xi-jing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

**【Abstract】** Translational medicine is an emerging arena in the 21st century, and it bridges research results of basic sciences to clinical applications. The importance of translational research attracted considerable concern of scientists worldwide, including clinicians and researchers in the field of burn surgery in China. This review highlights some key points on translational medicine practised in the basic and clinical research of burn surgery, and they are summarized here as: the motive of the research project should be focused on how to solve problems of patients; much attention should be drawn to the difference between the cell biology and biochemical reaction in vitro and that in vivo; an animal model which simulates human pathology as much as possible should be reproduced; collaboration and sharing of resources among different disciplines should be strengthened; national and standardized criteria should be established for evaluation of the experimental result and guiding for clinical application. The aforementioned suggestions would be helpful for the application of new medicine and therapeutic approach in treating severe burn.

**【Key words】** Burns; Translational medicine

**【关键词】** 烧伤; 转化医学

转化医学无疑是 21 世纪生物医学领域研究热点之一。过去几十年里,以高通量的基因组学、蛋白质组学、代谢组学为代表的基础医学的迅猛发展,使得科学家对疾病发病机制有了更深刻的认识,但并没有给临床医学带来新的有效的诊断、治疗和预防方法,许多重大、高发疾病的治愈率未得到明显改善。2003 年,美国国立卫生研究院 Zerhouni<sup>[1]</sup> 系统阐述了转化医学的概念,立刻得到全世界科学家的广泛认同,随即美国、英国等国先后建立起多个转化医学中心,以使基础医学成果迅速成为临床实际可用的技术、方法和药物。我国转化医学研究虽然起步较晚,但发展迅速,目前许多高校和研究所建立了转化医学中心。

在烧伤研究领域,转化医学也得到科研工作者

的广泛关注。2010 年 9 月“中国科协第 218 次青年科学家论坛”在重庆召开,主题即为“转化医学引领烧伤研究的思考与对策”,会上青年科学家们就烧伤临床营养、脓毒症、创面修复与干细胞、糖尿病创面等研究领域的转化前景进行了深入讨论。在 2011 年 6 月召开的以“再生医学与转化医学”为主题的第八届全国烧伤救治专题研讨会上,盛志勇院士强调了转化医学的重要性,肯定了烧伤专业从“临床到基础研究再到临床(B-B-B)”的转化意义,众多专家对“B-B-B”的重要性进行了深度解读。笔者认为在烧伤专业的转化医学研究中应着重注意以下几点。

## 1 课题选择应以解决临床实际问题为出发点和切入点

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,然后将基础研究成果快速转向临床应用,基础研究与临床医疗工作者密切合作,使总体医疗水平得以提高<sup>[2]</sup>。在中华医学会烧伤外科学分会成立 30 周年之际,《中华烧伤杂志》征集整理了当前影响烧伤医学发展的若干关键问题,这些问题以临床需求为核心,围绕休克、感染、营养、创面修复等烧伤救治关键环节,总结提出了目前烧伤救治过程中亟待解决或者有良好的研究前景的问题。可以预见,在今后相当长一段时间内,我国烧伤医学工作者将围绕这些问题展开深入细致的研究,这也为实现转化医学迈出了可喜的第一步——从临床到实验室。

## 2 注意体内外研究结果的差异

转化医学研究中,从临床需要出发,带着问题进入实验室并不困难,难的是从实验室再回到临床的过程。人体内不同细胞之间、细胞与 ECM 之间以及细胞内外不同信号转导通路之间相互作用是一个极其复杂的过程,目前科学发展远没有对其有精准的认识,因此,很多在体外对某一细胞或某几种细胞以及某些特定调控措施的研究结果都难以在体内复制。以骨髓间充质干细胞(BMSC)为例,体外大量

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.02.006

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院全军烧伤中心,烧伤与皮肤外科

实验结果均证实其具有向成骨细胞、神经元细胞、上皮细胞、内皮细胞等分化的特性<sup>[3-5]</sup>,但人体内研究结果往往不尽如人意,特别是在功能上,与实验结果相距甚远。于是人们开始对 BMSC 体内干细胞壁龛微环境进行深入细致研究,试图通过某个或某几个诱导因素模拟干细胞壁龛微环境以观察其生物学特性,但终难以模拟诸如正反馈、负反馈等复杂的动态过程,从而使临床转化和应用受到很大限制<sup>[5-7]</sup>。因此,如何选择合适的细胞和体外培养模型是研究者首先要考虑的问题,也是最终实现体内研究和转化至关重要的一环。

### 3 选择能最大限度模拟人体的动物模型

当前研究多是体外到体内、动物到人体的研究转化策略。但动物模型与人体在遗传背景、身体结构、生活方式、心理状态以及种族特性上存在巨大差别。如人类不同种族人群之间瘢痕的形成具有明显差异,但这种差异难以在动物模型中得以复制和研究。增生性瘢痕和瘢痕疙瘩的研究进展缓慢,关键原因之一便是缺乏良好的动物模型<sup>[8]</sup>。人与鼠的皮肤创面愈合过程也存在差异,小鼠皮肤愈合早期依赖于皮肤的收缩,而人体主要依赖于修复细胞的增殖、迁移以及 ECM 的分泌。在糖尿病溃疡、压力性溃疡、下肢血管性慢性溃疡等研究中,同样存在动物模型不稳定的问题,很大程度上阻碍着研究的进展和转化。在许多疾病的研究中,国际上的普遍做法是选择特定基因敲除动物模型,虽然与人体疾病相比仍有一定差距,但笔者认为,通过高通量基因筛选,寻找符合烧伤领域研究对象疾病特点的基因敲除或转基因动物模型仍不失为一种可行的方法,必将推动烧伤转化医学快速发展。

### 4 注重转化研究的科学性、系统性、连续性

转化医学研究是由临床医学主导的,需要临床医学、基础医学、生物信息学、流行病学等多学科人员共同参与的跨学科研究,是多学科交叉整合协作的研究平台。一种新的药物、产品、技术从实验室开发到临床应用推广往往需要几年到几十年<sup>[9]</sup>,在这一过程中,需要研究者宏观把控,组织协调各方关系和利益,打破不同学科壁垒,加强合作交流,实现数据结果公开透明,信息共享。围绕解决临床实际问题的目标,在已有信息基础上科学、有序推进,防止盲目转化和重复工作。

自体皮、异体皮缺乏是烧伤创面修复治疗的难

点,科学家们一直在寻找新的皮肤替代物,而组织工程皮肤给这一难题带来了希望,并且转化前景良好。该领域涉及种子细胞、支架材料、三维构建到体内移植等<sup>[10]</sup>。理想种子细胞应具有来源广泛、扩增能力强、无(低)免疫原性,并具有自分泌或旁分泌的功能,最好能在体内分化为组织特异性细胞,这就包含着细胞与细胞之间、细胞与 ECM 之间关系的细胞生物学、细胞免疫学等研究;支架材料应具有组织相容性好的特点,能够缓慢降解为无细胞毒性物质,具有和皮肤相近的微观结构、一定的孔隙率、弹性并能够引导种子细胞的有序扩增,这些涉及生物材料学、生物力学等方面的内容;体外皮肤的构建和培养则需要最大限度地模拟体内环境,利用生物反应器气液面培养,涉及生物工程学研究内容。另外还有产品的保存运输等流程,都需要多学科合作,资源共享,并在原有研究的基础上循序渐进,才能在避免人力物力浪费的同时,加速我国组织工程皮肤产品的成果转化。

### 5 明确客观评价指标和检测技术,建立健全伦理规范和法律法规,为临床试验提供统一的评估标准和操作指南

2012 年,《中华烧伤杂志》征集整理了当前影响烧伤医学发展的若干关键问题,笔者认为还应围绕这些问题进一步讨论,就可能产生的新药物、新技术、新产品的评价体系以及临床验证的操作规范达成共识,并与相关产业、医学会以及政府卫生管理部门共同协商,保护医患双方利益,优化整合资源,加大资金投入,从而加速成果转化。当前有许多创面外用药物和敷料,有效成分包括各种生长因子、抗菌药物、生物多糖或纤维以及中药成分,但在抗感染、促愈合的临床验证中并没有完全统一的规范,也难以在不同药物之间进行循证医学的比较。创面愈合和烧伤面积、深度、部位、合并症等复杂程度有关,因此在临床验证过程中,要对患者年龄、烧伤总面积、深度、受试和对照部位(创面边缘还是中心)等逐一细化明确,统一受试者的入选标准和排除标准,才能真正验证药物的安全性和有效性,使基础研究成果转化为令患者受益的有效产品。

当前,烧伤转化医学研究还处于起步阶段,还有很长、很艰难的一段路要走。过去 50 多年,我国的烧伤治疗经验为世界烧伤医学事业发展作出了突出贡献;新形势下,也希望能把转化医学概念应用于烧伤基础与临床研究,为世界医学的进步和发展作出

更大贡献。

参考文献

[1] Zerhouni E. Medicine. The NIH roadmap. Science, 2003,302(5642):63-72.

[2] 黄跃生. 大力加强烧伤转化医学与再生医学研究. 中华烧伤杂志, 2010, 26(3):167-169.

[3] Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. Nat Rev Immunol, 2012, 12(5):383-396.

[4] Charbord P. Bone marrow mesenchymal stem cells: historical overview and concepts. Hum Gene Ther, 2010, 21(9):1045-1056.

[5] Augello A, Kurth TB, De Bari C. Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. Eur Cell Mater, 2010, 20:121-133.

[6] Shen Y, Nilsson SK. Bone, microenvironment and hematopoiesis. Curr Opin Hematol, 2012, 19(4):250-255.

[7] Aldahmash A, Zaher W, Al-Nbaheen M, et al. Human stromal (mesenchymal) stem cells: basic biology and current clinical use for tissue regeneration. Ann Saudi Med, 2012, 32(1):68-77.

[8] Ramos ML, Gragnani A, Ferreira LM. Is there an ideal animal model to study hypertrophic scarring?. J Burn Care Res, 2008, 29(2):363-368.

[9] Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. J R Soc Med, 2011, 104(12):510-520.

[10] Berthiaume F, Maguire TJ, Yarmush ML. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. Annu Rev Chem Biomol Eng, 2011, 2:403-430.

(收稿日期:2012-11-08)  
(本文编辑:谢秋红)

· 消息 ·

本刊 2013 年 3 ~ 6 期及 2014 年 1 期重点号预告

- 2013 年 3 期 脏器并发症 组稿专家:黄跃生, Email:yshuang1958@163.com, 责任编辑:梁光萍, Email:guangpinglianggg@163.com
- 2013 年 4 期 代谢营养 组稿专家:彭曦, Email:Pxlrm@163.com, 责任编辑:谢秋红, Email:qiuHong703@yahoo.com.cn
- 2013 年 5 期 创面处理 组稿专家:黄晓元, Email:huxzhong@yahoo.com.cn, 责任编辑:贾津津, Email:jiajinjin609@163.com
- 2013 年 6 期 烧伤康复 组稿专家:吴军, Email:junwupro@126.com, 责任编辑:莫愚, Email:moyu48@163.com
- 2014 年 1 期 烧伤感染 组稿专家:廖镇江, Email:zjliao@yahoo.com, 责任编辑:谢秋红, Email:qiuHong703@yahoo.com.cn

欢迎广大作者朋友结合上述专题内容踊跃投稿!

本刊编辑部

本刊在重庆市第十二届期刊好作品评比中获奖多项

重庆市第十二届期刊好作品评比结果揭晓。本刊固定栏目“专家论坛”荣获自然科学类“好栏目”奖。在自然科学类“好稿”评比中,本刊论文获奖情况如下。

一等奖

《 $\gamma$ 干扰素与肿瘤坏死因子 $\alpha$ 对肠上皮屏障功能影响的实验研究》(2011年第2期),第一作者:刘行(重庆第三军医大学西南医院全军烧伤研究所),编辑:谢秋红

二等奖

《烧伤患者鲍氏不动杆菌 pgaABC 基因簇表达及生物膜表型变化》(2011年第2期),第一作者:向军(上海交通大学医学院附属瑞金医院烧伤整形科),编辑:谢秋红

三等奖

《清创术-负压治疗-组织移植模式治疗复杂难愈性创面临床观察》(2011年第6期),第一作者:雷晋(太原市太钢总医院山西省烧伤救治中心),编辑:莫愚

《90Sr 治疗增生性瘢痕的基础与临床研究》(2011年第6期),第一作者:支燕(昆明医学院第二附属医院烧伤科),编辑:莫愚

编辑部将向以上作者寄发相关证书,以示表彰和鼓励。感谢作者、读者对本刊的厚爱与支持,欢迎大家继续踊跃投稿。

本刊编辑部