

# 高端医疗器械让心律失常患者重获“心”生

## ——访中华医学会心电生理起搏分会主任委员、阜外心血管病医院心内科主任张澍

□本报记者 包晓凤 □李惠钰

一个大小不及两指的起搏器,通过一根导线就能将其发出的电流引入心脏,使心脏神奇般地恢复有节律的跳动。对于全球数百万心律失常患者来说,这一埋藏在皮脂下方的精细设备,无疑成为延续生命的“开关”。

心脏起搏器因科技含量极高,质量及性能要求苛刻等特点,在高端医疗器械产业中一直发挥着领军作用。近日,由美敦力研制推出的一款新型核磁共振兼容起搏器在阜外心血管病医院成功植入,这也是该起搏器在我国的首次植入。

阜外心血管病医院心内科主任、中华医学会心电生理起搏分会主任委员张澍正是这次手术医疗小组的领导者,8月19日,记者电话采访了多年来专注研究心律失常临床诊疗,介入手术量达上千例以上的心电生理学家张澍教授。

### 核磁共振技术使起搏器成功升级

心律失常是常见的心脏疾病,但是由此引发的心脏性猝死却不可小视。资料显示,全球每年约300万人发生心脏性猝死,在我国,每年死于心脏性猝死的患者高达54万人,仅次于癌症患者的死亡人数。

张澍认为,在心律失常的临床治疗中,药物治疗的效果一直以来不是很理想,而安装心脏起搏器等植入设备的介入治疗,在经过全世界几千万人的临床使用后,被证明是非常安全可靠的治疗方法。

但是,传统的心脏起搏器最致命的弱点就是患者在植入后无法安全接受核磁共振(MRI)检查,张澍认为,将磁共振兼容这种先进技术应用到心脏起搏器上,是解决起搏器植入患者安全接受MRI检查的最佳方法,也是起搏技术的一大进步。

据了解,MRI扫描在诊断癌症、关节、大脑、脊髓等方面疾病的作用是其他检查手段不可企及和替代的。“但是,在做MRI检查时,传统起搏器里的电子设备和导线系统就会产生特别的生物学反应,因为导线与心脏是连接的,在强磁干扰下就会损坏心脏局部的胸肌,也可能会使导线过热造成心内膜灼伤,更危险的是,起搏器可能会因此不能正常工作。”张澍说。

对此,新型起搏器设计了一种特殊的导线系统,在强磁场的干扰下,不会产生心脏的热效应,同时,还增加了能够暂时修改起搏器的数据收集和监控程序,患者在做强磁共振检查时开启这项功能,起搏器就可以提供必要的起搏功能。

由于植入性起搏器的外壳、接头等材料直接与人体接触,因此生物学评价显得尤为重要,据张澍介绍,新型起搏器导线采用具有生理惰性和生物相容性良好的硅橡胶材料,这种具有生物活性的材料,放入体内后不会造成血栓和其他的生物排斥反应。

在使用寿命以及对心律失常的治疗效果上,新型起搏器与普通的心脏起搏器没有太大差异,但是在预警心衰、房颤诊断治疗



张澍

以及远程遥感数据监测方面,新型起搏器具有综合优势。这种高技术的融合也使得该起搏器的造价偏高,因此,张澍建议,如果是肿瘤或者脑血管病变严重,需要经常及时地进行MRI检查的患者,可以考虑安装。

### 赶超国际我们仍需努力

据2009年医药商业部门的统计,我国共计销售心脏起搏器产品48992个,其

中国产起搏器仅5000多个,可以说,在高端医疗器械的生产上,由于我国一直未能掌握核心技术和缺乏产业化经验,目前还无法自主生产能与国外产品相抗衡的高端医疗器械产品,进口产品在我国仍占绝对统治地位。

这一点,张澍表示肯定,他认为从人均植入起搏器的数量上,就足以显示出与国外的差距。例如,欧洲国家每百万人有500台起搏器植入,美国每百万人有700台植入,日本每百万人有300台植入,而在我国,每百万人仅仅才有31台植入。中国与欧美发达国家相比,心脏病患者占总人口的比例基本相似,但心脏起搏器的植入率却相差近20倍。

“不仅如此,许多欧洲福利国家如瑞典、英国、瑞士、丹麦、德国等植入起搏器或删除器这些救命的东西,国家可以报销部分甚至全部的费用,而在我国,对此报销的额度只有20%-30%。”张澍说。

除此之外,我国国家专科医院的技术水平依然不足,能够掌握介入治疗技术的医师数量还远远不能满足国家的需求量,目前,中国心血管发病率与国外几乎接近,每年新增房颤病人或心衰病人约54万人,其中至少有一小半人需要安装心脏起搏器。但实际上我国平均每年只植入心脏起搏器5万~6万台,为需要安装起搏

器总数的1/9。

张澍分析,造成这些差距的根本原因在于国家对发展高端医疗器械的必要性不够重视,缺乏对介入治疗的宣传和普及。另一深层次原因是病人缺乏相关医学知识,对植入性的高端医疗器械没有正确认识,我国绝大多数心脏病病人错误地认为,只要吃一些“氯胺酮”之类的药物就可预防心脏病发作,而开胸安装一个起搏器对他们来说难以接受。

作为中国心电生理学的“掌门人”,张澍考虑更多的是宏观方向的把握,在我国,人均GDP还是比较低,起搏器属于比较昂贵的治疗,病人首先考虑到的依然是经济的问题而不是治疗效果。为此,张澍呼吁,国家首先应降低医疗费用,提高对医疗器械治疗的报销比率,让每个病人都能够得到有效的治疗,同时,培训一批心电生理和起搏专业医师,加大对高端技术的研究力度,也是当前需要迫切解决的问题。

“比如,心脏起搏器使用的材料就是一个高技术的结晶体,对于起搏器的电池,如何能够使其装入体内后连续使用8~10年,如何能够使起搏器的导线在经历每天8万次的弯曲后不至于断裂,这些都是需要科研人员研究的重点。”张澍说。

# 突破研究瓶颈 向海洋要药

□本报记者 龙九尊

科研创新无止境:上九天揽月,下深海找药。为促进国际间海洋微生物天然产物研究者的学术沟通交流,回顾总结全球海洋微生物天然产物研究进展,提升国内海洋微生物天然产物研究水平和国际竞争力,促进我国自主知识产权新药的开发,香山科学会议日前召开了以“海洋微生物来源的创新药物前沿研究”为主题的第396次学术讨论会。上海交通大学教授邓子新,中科院微生物所研究员张立新等来自国内外的微生物学、化学和药学等学科领域的50余位专家学者,围绕海洋来源微生物药物的国际研究进展,(海洋来源)微生物药物及大规模筛选技术和(海洋来源)微生物天然产物的生物合成及合成生物学研究前景进行了广泛交流和深入研讨。

2001年诺贝尔化学奖得主Barry Sharpless教授向与会专家介绍了运用原位点击化学进行新药研究的策略,其基本思想是利用碳-杂原子成键反应快速合成大量具有结构多样性的化合物,该技术所具有的高效和高控制性等优势,使其成为目前国际医药领域最吸引人的发展方向。

与会专家认为,当前心血管疾病、恶性肿瘤等多种疾病日益严重地威胁着人类健康;新的耐药菌株的不断出现和各种新发疾病都迫切需要寻找新的、特效的药物来预防和治疗。陆生药源日渐减少,而海洋中生活着大量种类繁多的生物,蕴藏着大量的生物活性物质,因此,

向海洋要药应成为今后我国医药和生物领域研究的重要方向。地球上超过70%的面积为海洋所覆盖,其中大多数都属于深海区域,生长在海洋这一特殊环境(高盐、高压、缺氧、缺少阳光等)中的海洋生物,在其生长和代谢过程中,产生并积累了大量具有特殊化学结构并具有特殊生理活性和功能的物质,是开发新型海洋药物和保健食品的重要资源。

大量研究显示,从海洋微生物中发现的生物活性物质包括胺及酰胺类、吡啶生物碱类、乙酰氨基类、环肽类及聚丙酸酯类,其生物活性包括抗菌、抗肿瘤、抗病毒、酶及酶的抑制活性等,因此,海洋微生物作为活性物质的新来源,具有重要的研究潜力。同时,分离技术和结构分析技术的的长足进步,使从海洋微生物中获取含量很低、结构复杂的化合物具备了技术上的可行性;并且在过去的几十年间有大量海洋来源天然产物被发现,进一步证明了从海洋获得新的天然产物的可能性。

专家同时指出,海洋微生物来源药物研究取得突破,需要突破以下几个主要的瓶颈问题:一是由于海洋生态环境的特殊性,海洋特异的或海洋生物共附生的微生物药物产生菌难于培养或培养发酵条件苛刻;二是海洋微生物的遗传操作系统缺乏或效率低下;三是由于海洋微生物药物的研发历史较短,微生物药物产生菌产业化相关的上中下游技术和工艺不够完善;四是总体研究力量相对薄弱,相关学科发展不均衡。

专家建议:利用海洋微生物药物生

物合成基因资源,实现现有临床药物的结构衍生和定向改造;以陆生微生物药物工业生产菌为出发点,建立不同类型药物异源表达的底盘宿主,同时优化大片断高效转移系统,实现海洋微生物药物生物合成基因簇的异源表达和药物的高效合成;开展海洋微生物药物产生菌的功能基因组学研究,寻找并突破其海洋特异性生长相关的决定基因及机制,将其“驯化”为易于遗传操作、发酵性能良好的微生物药物工业产生菌。长期以来,我国的药物研究和开发都以跟踪和仿制研究为主,海洋药物的研究也没有例外,因此从我国海洋微生物中寻找高效低毒的活性天然产物具有重要的科学和经济意义,也符合国家的利益和可持续发展的战略需求。

在讨论中,与会专家对海洋微生物来源药物的国际进展,特别是对欧盟、美国和澳大利亚的十年计划展开了激烈的讨论,认为中国科学家在此领域已经处于旗鼓相当的地位,但是如果中国今后不重视海洋微生物来源药物的发展,不尽早建立和整合系统化的研究平台和专业研究团队,很可能丧失目前在海洋来源天然产物数量上的微弱优势,错失发展良机。目前对海洋微生物来源的药物研发已经成为国际必争之地,急需国家设立大项目指南,系统组织和凝练队伍。建立针对海洋微生物的突破性分离培养方法,深入挖掘基因组、利用合成生物学技术优化元件、底盘,创造新微生物及其代谢产物等将是今后研究的重点。

### 示范工程进展

# 林木良种为新疆营造森林绿洲

乌鲁木齐市五彩园林优良抗逆林木种苗项目成效显著

□李惠钰

对于降水稀少,气候干旱,生态环境十分脆弱的新疆地区,林业的发展占据着特殊重要的地位。近年来,新疆地区林业生态建设有了很大的进展,立地条件好的地方已基本实现人工造林,然而对于干旱荒漠地、盐碱地、戈壁地等环境恶劣的地区,大部分树种却很难适应,因此,选择抗逆经济植物替代部分生态植物成为新疆林业发展的重点。

乌鲁木齐市五彩园林科技有限公司(以下简称“五彩园林”)的新疆银新杨、密胡杨等优良抗逆林木种苗,充分利用了新疆多年来在抗逆林木良种及苗木繁育上取得的科研成果,经过3年的努力,目前已在土壤排碱、培肥改良等方面取得成效。

### 技术难题仍须不断攻克

新疆地处欧亚大陆腹地,深居内陆,属于典型的干旱荒漠区,因而对生态植物的要求也是非常严格的。另一方面,水资源不足与生态环境的矛盾日益突出,而解决矛盾的最便利、最经济、最有效的方法就是选择抗逆经济植物代替部分生态植物。

据五彩园林综合处的郭湘娅介绍,优良抗逆林木良种种苗正是新疆



地区林业生态建设工程所急需的,具有广阔的市场前景,但是目前仍然有许多问题需要克服。

“由于受土壤盐碱度的影响,繁育的苗木有的被逐渐侵蚀枯萎。”郭湘娅表示,项目的科研人员在坚持不懈地对土壤排碱治碱的同时,还将重新筛选、引种新的优良抗逆植物品种。

在土壤培肥改良过程中,由于新疆地区土壤在40~100cm的厚度中有不同程度的胶泥板结层,经过一年半的冲洗浸泡,土壤盐碱量排放效果仍然不佳。

对此,企业及时调整了改良方案,

采取机械深翻打洞破胶泥板结层,继而结合种植草木樨、冬小麦、油菜、油菜等进行生物治碱培肥,利用酸性生物有机肥中和盐碱,同时还利用鸡粪、棉粕、牛粪等有机肥治碱培肥等各种措施进行改良。

“优良品种繁育技术目前已经形成技术规程来指导生产,我们目前已经与新疆林科院合作,开展产业化研发、工艺技术示范,并先后完成了6个抗逆树种的苗木繁育实用技术规程,用于指导规范化生产。”郭湘娅说。

据了解,项目组还综合运用超细条嫁接、单芽嫁接、单芽扦插繁殖、内

枝扦插、全光照育苗技术手段和方法进行快速扩繁种源。目前,项目已汇集了抗寒、旱生、盐生、耐盐碱、耐高温等抗逆植物良种110个,引种中试38个珍稀抗逆良种,其中部分植物已在周边地区推广应用。

### 项目建设初显成效

目前,项目已经顺利进行并通过验收,并且建成了符合现代林业发展方向的优良抗逆林木种苗良种繁育基地。

但是,因为林业生长周期长的特性,再加上土壤改良问题的困扰,经济效益在项目建设完成初期还未完全呈现出来。对此郭湘娅表示,五彩园林还将继续投入大量的人力、物力、财力保证该项目的持续性发展。

“下一步,公司将与自治区的林业部门、园林绿化设计单位以及绿化工程公司展开紧密合作,加大对林木良种的推广力度,还要进一步探索如何发展良种化、基地化、规模化和产业化。”郭湘娅说。

据了解,该项目已建设完成了占地2640亩的现代工厂化克隆育苗设施及配套体系,1200亩的新疆优良抗逆林木种苗产业化繁育生产示范区,50亩的优良抗逆林木树种品种汇集园以及200亩的优良抗逆林木驯化中试园,各项配套设施也已基本建设完毕。

脑功能不是单个神经元或单一脑区所独立完成的,而是由神经环路内的神经元团(群)、功能柱或者脑区的交互作用来实现的。脑网络组(brainnetome)研究为理解脑的工作机理及脑功能异常提供了新途径,已经成为当今信息科学、神经科学、临床医学等学科的共同前沿。

# 脑网络组研究具有巨大潜力

脑是一个多层次系统,脑研究不仅要不同水平上来进行。20世纪后期以来,在宏观和系统层次上对脑整合功能的研究已经成为当代神经科学发展的一个重要趋势。近年来新技术的涌现及其所获得的研究结果提示人们,需要从新的角度来认识脑研究,也需要给脑研究及其临床应用赋予新的内涵。以“脑网络组及其临床应用的前沿科学问题”为主题的第393次香山科学会议日前在北京举行,中国科学院自动化研究所研究员蒋田仔、中国科学院上海神经科学研究所研究员郭爱克和华中科技大学教授骆清铭担任会议,来自多学科的50余名专家学者出席会议。

### 为理解脑功能提供新途径

蒋田仔作了题为《脑网络组研究及其临床应用的现状、机遇和挑战》的主题评述报告。他认为,脑的结构和功能具有高度的复杂性。过去一个多世纪以来,从分子、细胞等微观水平对脑进行研究是最重要的研究手段;同时随着研究的不断深入,人们也认识到,神经细胞是组成神经系统的基本功能单位,神经细胞之间通过相互联系形成的神经环路则是脑处理信息的基本单位;脑功能不是单个神经元或单一脑区所独立完成的,而是由神经环路内的神经元团(群)、功能柱或者脑区的交互作用来实现的。近年来,多种技术,特别是磁共振、光学成像以及基因工程等技术的发展和融合,为活体(包括人和动物)全脑结构和功能信息的检测提供了新的技术手段,“脑网络组”这一新的研究方向应运而生。“脑网络组”是研究不同时空尺度上的脑网络拓扑结构、动力学属性、脑功能及功能异常的脑网络表征、脑网络的遗传基础等内容,它为理解脑的工作机理及脑功能异常提供了新途径。“脑网络组”不但关注构建神经元(团)或者脑区之间的结构联系,更重要的是在于理解脑网络构建之后的动态属性及其改变与神经精神疾病的关系。

蒋田仔还展望了脑网络组研究的未来发展方向和挑战。他认为,在宏观水平上,脑图谱的研究、脑连接的定义和度量以及脑网络分析方法方法是脑网络组研究的重要组成部分,也是未来几年脑网络组研究最有可能取得重大突破的热点方向。在微观水平上,如何将不同成像技术获得的脑网络组与宏观水平的脑网络组进行“无缝”结合是脑网络组研究的主要挑战。此外,人类脑疾病的各种易感基因如何影响不同尺度的脑网络组也是未来发展的重要研究方向。最后,蒋田仔研究员认为,只有将基因组、蛋白质组、脑网络组、表型组等进行有效的系统集成,才可能从根本上认识人脑自身以及疾病机制,为解决人类长期面临的脑疾病难题开辟新途径。

与会专家分别围绕“动物脑连接组学的进展和展望”、“人脑连接组学的进展和展望”、“脑图谱的现状、进展和展望”以及“神经精神疾病的脑网络研究进展”4个中心议题作了评述报告和专题报告。

专家介绍了我国研制开发的显微光学切片断层成像(MOST)技术特点,并认为MOST系统是一种新的高分辨研究脑连接与微结构的重

要手段和有效工具;同时,可视化技术不但在神经环路研究中非常重要,在脑网络研究中也发挥重要作用。与会专家还对光遗传学研究给予了重点关注,认为这项技术在未来的神经科学、甚至医学中具有重要价值。与会专家强调,人脑个体之间存在很大差异,这些差异主要包括脑的重量和体积、皮层折叠模式、特定皮层区的大小、皮层区的功能以及它们之间的纤维联系等等。这些个体差异对脑研究的方法和手段提出了巨大的挑战。

### 具有重要临床意义

人脑是由多个相互连接的脑区所组成的一个复杂网络,同时具有高的局部和全局效率。已有的大量研究表明,当某一个脑区或子系统受到损害后脑网络属性会发生相应变化。“脑网络组这个新概念不但具有科学意义,同时也具有重要的临床现实意义。”蒋田仔说。

专家介绍了卒中、癫痫、脑外伤等局部性脑损害以及老年痴呆、精神分裂症等弥漫性脑损害所致的脑解剖网络和脑功能网络的属性变化相关研究进展,分析了局部性和弥漫性脑损害后脑网络变化的共性及个性特征,并探讨了脑网络分析方法在局部性和弥漫性脑损害中的应用价值与前景,认为脑高级功能是由多个脑区交互作用来实现的,不同脑区的脑活动信号的相关既是实现交互的重要手段,也是刻画交互状态的重要表现形式。脑网络组研究不但能为理解脑信息加工机制开辟新途径,同时为脑疾病的早期诊断和预后及疗效评价提供新视角,具有重要的临床现实意义。

专家介绍当前利用磁共振成像研究小动物脑网络的三种技术:弥散磁共振成像、静息功能磁共振成像和Mn2+增强磁共振成像。上述三种成像技术在神经/精神疾病动物模型的应用可以促进揭示宏观临床影像学发现与微观神经生理机制之间的关系,对寻找反映疾病发生/发展过程、评价药物治疗效果的影像学标记物具有重要意义。

与会专家总结分析认为,神经科学的主要任务就是理解脑,以及智力是如何产生的,研究神经环路和脑网络具有重要意义,脑网络组研究具有巨大的潜力,而其研究过程具有鲜明的多学科交叉以及应用特点。即使在其还没有成熟,也需要紧密结合实际应用来展开。中科院自动化研究所研究员马颂德认为,脑网络组研究需要重视对行为的研究,有必要以一种或几种神经功能或行为表现、行为异常作为基本的共同语言来研究,以促进对网络节点和节点间连接的定义和选择。脑网络研究可以分成微观、介观和宏观的,它们可以分开一个单位做,也可以联合全世界以类似基因组的方式进行研究。

脑网络组是至今所有“组学”中唯一一个由中国国内学者提出,并得到学术界越来越广泛认可的领域,与会专家希望不同领域、不同单位的研究者通力合作,共同规划和制定脑网络组研究的路线图,并希望中国科学家能引领该领域的发展,在脑网络组研究中率先取得突破性成果。

(龙九尊)



第393次香山科学会议会场,前排右起分别为郭爱克研究员、蒋田仔研究员、骆清铭教授三位会议执行主席。