

聚焦抗肿瘤药研发

制药产业链“呼唤”临床医生参与

■本报记者 张双虎

“我国和国际制药先进水平的差距在于新靶点的发现,要实现真正的创新药研发,必须解决自己‘发现靶点’的问题。”近日,在临床肿瘤学新进展暨抗肿瘤药物创新研究论坛上,北京大学人民医院教授黄晓军指出,坚持以临床价值为导向的抗肿瘤药物研发,让一些优秀的教授、医生不仅能看病,还可以成立公司,让他们对疾病的理解最终转化为对相应靶点的认知。

近年来,我国药物研发及临床试验发展快速,在肿瘤新药研发方面,我国去年批准上市了抗肿瘤药物19个,今年上半年又批准了18个。并且在国际创新药及临床指南领域,也开始有了中国声音。

临床医生应该学会“跨界”

“以临床价值、临床问题为导向,就要更重视临床医生、教授的作用,把他们的重要性‘往上提’,而不只是停留在临床和研究层面。”黄晓军补充说。

这一观点,也得到了中国医学科学院肿瘤医院教授王洁的赞同。她认为,应该允许和鼓励医生、教授“跨界”发展。

“在国外,很多教授可以到药企工作一段时间,然后回到医学院或医院。”王洁说,“新药研发以及精准诊断和精准治疗方面,都应该以临床价值为导向,闭门造远造不好车,未来的医药创新一定是科学家、临床医生和药企共同合作的结果。”

亚盛医药董事长、CEO 杨大俊曾是美国一所大学教授,任教期间他还创办了公司。现在,除在亚盛医药任职,他



稿志海制图

还是中山大学肿瘤医院兼职教授。他同样对医生、教授在企业 and 研究机构之间自由“流动”充满憧憬。

“美国鼓励教授创办公司,一是鼓励教授作为公司创始人,把自己的专利或 Know-How (专有技术、技术诀窍)转化为产品。二是教授可以持股、任公司董事或首席科学官。”杨大俊说,“现在中国有政策鼓励,但还会面临一些具体的、细节性的问题,比如科学家如何与研究机构签订权责方面的协议、如何为专利定价等。”

“我相信,以临床价值为导向也是国家的政策导向。只要是利于临床发展的,能让病人获益的,就是未来的发展方向。”北京大学肿瘤医院教授

沈琳认为,肿瘤精准治疗时代已经到来了,临床上更需要精准的药物。同时,联合化疗、联合靶向、多靶点药物研发都迫在眉睫,这对药企和研发机构都是挑战。

以肺癌为例,和其他癌症相比,肺癌的靶点很多,药物也很多,但怎样能精准应用与精细化分层,这是全球肺癌研究者都在思考的问题。在多种药物可以使用的情况下,更需要临床医生提出精细化、全程化的管理方案。

“希望这个过程中有科学家、药企和医生参与,把临床遇到的问题变成科学问题,能够以最快的时间,在不同的人群、治疗阶段找到靶点。”王洁说,“这不是单靠药企就可以做好的,也不是临

床医生凭空想出来的,需要多方合作,甚至是全球合作。”

期待中国有更大的话语权

利好的消息是,近5年来,越来越多的中国学者成为全球的PI(药物临床研究)机构主要负责人,但与国外水平差距依然较大。

“中国的病人有自己的特点和需求,如果我们国际上没有的数据,或者数据与国际上其他研究机构有差异性,还是会得到国际认可的。”杨大俊说,“临床数据非常重要,我们做新药必须依靠临床数据和临床数据。”

“以临床价值、临床问题为导向的新药研发,能让中国医生更多地领导这些研究,在全球肿瘤研究领域发出更强的声音。”王洁说。

但现实问题是,多数医生或教授没有强烈的商业意识,这不利于创新药物的研发。

“医生、教授要主动成为制药产业链的一环。”黄晓军补充说,“只有中国医生的临床与科研水平上来了,中国才能成为真正的制药强国。”

立足全球,很多疾病中国病例数量特别多,比如鼻咽癌,针对中国病例的特点和病人的需求研发新药,未来中国会有较大的话语权。

“不管是跨国企业还是中国企业,都要改变观念。”沈琳说,“中国贡献这么多病例,有这么大的市场,对这些方面进行挖掘,可能是未来创新的源泉。相信未来几年,各界人士携手努力,一定会改善中国肿瘤病人的生活质量,为肿瘤治疗带来革命性的进步。”

“过去几年,有超过1/4的抗肿瘤新药由国内研发,中国抗肿瘤药研发进入了快车道。”近日,一场临床肿瘤学研讨会上,中国工程院院士孙燕在接受采访时如是说。

今年,《自然》杂志刊登的一篇文章介绍了2016年至2020年,中国国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)批准的52种新的抗肿瘤药物,其中有14种是在国内研发成功的。

孙燕介绍说,中国临床肿瘤协会是最活跃的专科一级学会之一,1997年成立后,就与欧美国家、亚洲的姊妹学会建立了协作关系,培养了大量专业人才,很好地服务了中国的临床肿瘤学研究。在卫健委领导下,中国临床肿瘤协会先后组织专家制定了39部我国常见肿瘤规范。这些规范基本上每年都会更新,为病人和家属提供了最新、最好的诊疗选择。

进入新世纪,中国临床肿瘤协会开始参与国际临床研究,加快追赶国际研究者的步伐,不断在各种会议上发出“中国好声音”,在靶向治疗、免疫治疗、基因治疗方面都取得了重要成果。

2017年,中国正式加入ICH(药品注册技术规定国际协调会议)。ICH是欧洲、日本及美国三方药品管理部门及三方制药企业管理机构,主要目的是在不影响药品品质、安全性及有效性的原则上,加速全球新药的研发及上市。“加入ICH,标志着我国进入国际新药研究的第一梯队。”孙燕说。

中国临床肿瘤协会和中国医药创新促进会(简称中国药促会)有很多合作,中国药促会面向医药卫生企业、药物相关研究机构和大学、国家临床研究中心,制定药物临床试验质量管理规范(GCP),保证临床试验过程的规范,结果科学可靠,保护受试者的权益并保障其

安全,促进新药应用于临床。

“肿瘤治疗水平的提高离不开药物的进步,中国临床肿瘤协会和抗肿瘤药的发展也需要进一步合作。”孙燕说,“从化疗药物到靶向药物,我们的创新药物延长了患者的生存时间,也提高了患者的生存质量。抗肿瘤药物的增多,大大改善了我国的诊疗水平。”

孙燕认为,我国新药的快速发展得益于如下几个方面,一是政策利好和科研环境的改善,吸引了一批出国深造、学有所成的人回国创业;二是改革开放后,我国培养了大批人才,能够承担将研究成果很好地转移转化的任务;三是药监部门做了很多重要的改革,促使我国创新药物研发迅速发展。

“创新药物要从质量和数量上双双提升。”孙燕说,“据最近的统计,2020年,国家药监局药品审评中心共接受临床试验申请9768项,其中60%为抗肿瘤药申报,抗肿瘤药物已经成为最活跃的新药研发领域。”

孙燕院士

我国抗肿瘤药研发进入快车道

■本报记者 张双虎

医者

郑民华：拿筷子的手更适合“玩”腹腔镜

■本报记者 张思玮

当年郑民华被上海交通大学医学院附属瑞金医院(以下简称瑞金医院)选派去法国斯特拉斯堡大学医学院附属医院学习腹腔镜,他很有信心,因为他觉得拿筷子的手更适合做腹腔镜。

于是,郑民华成为较早掌握腹腔镜技术的中国人,并于1988年在法国成功完成他的第一例腹腔镜胆囊切除术。

1991年,郑民华回到瑞金医院,在国内率先开展腹腔镜胆囊切除术、阑尾切除术、疝修补术。自此,微创外科开始生根发芽。

如今,腹腔镜技术已经走过了30年,从被怀疑到被接受,甚至于成为首选手术方式。

推广到全国各地

回想起刚刚在国内开展腹腔镜手术的时候,郑民华至今记忆犹新:当时很多同行无法接受微创技术,甚至有人开玩笑说,腹腔镜就是回家有“大门”不走,偏要爬“窗户”。

面对质疑和压力,以郑民华为代表的第一批微创外科开拓者,看到了腹腔镜技术对于病人的好处——生理结构破坏小、术后恢复快,他们深信这是一项造福患者的好技术,因此无反顾地走上推广之路。

除了在瑞金医院院内向妇产科、泌尿外科、胸外科等多个科室推广腹腔镜技术,使瑞金医院各个手术科室都在中国率先开展各相关学科的腹腔镜手术,郑民华还带领同道“一路向西”——从西部地区开始“拓荒”,把腹腔镜技术的“种子”一颗



郑民华(右一)正在为患者进行腹腔镜手术。瑞金医院供图

一颗种在偏远地区,然后一个城市接一个城市地宣讲、手术演示,让越来越多的外科医生逐步了解、接受并学习。

如何规范是关键

如果说第一个十年属于腹腔镜在国内推广阶段,那么第二个十年就是规范腹腔镜手术阶段。

2001年,瑞金医院微创外科建设成为上海市微创外科临床医学中心,郑民华牵头制定我国腹腔镜大肠癌根治手术操作指南,并为国内外40多家医院指导手术并培训医师。

从这里走出的外科医生们,好像蒲公英一样,把微创技术播撒到更广阔的地区。而通过培训基地和培训体系初步建立,腹腔镜技术也得以规范和推广。

2004年,郑民华成功实施国内首例

全腹腔镜下胰十二指肠切除术,该手术一直被视为普外科领域最高难度的手术之一。腹腔镜技术终于从只能单纯实施胆囊切除,发展到可进行普外科公认最难的术式。

此后,单孔、NOTES(经自然腔道)、机器人手术……每一次设备技术的迭代、更新都带来手术技术的发展与进步。中国医学界从难以接受“微创技术”,到腹腔镜胆囊切除术成为首选术式;从怀疑微创恶性肿瘤手术根治的效果,到如今外科手术的“微创比例”成为衡量中国外科学先进性的客观指标。微创外科有了“中国标准”的同时,国际学术会议的舞台也频频出现中国专家的身影。

向“以人为本”转变

郑民华表示,近十年,微创外科发展

从“技术为王”向“以人为本”转变。

郑民华表示,微创外科手术以创伤小、时间短、恢复快等特点而著称,但外科医生不能单纯以手术时间长短、肿瘤切除干净与否以及表面疤痕大小来衡量手术的成功,而应更多考虑患者的整体情况,因为病人的获益大过一切。

2016年,第15届世界内镜外科大会这个世界微创外科的奥林匹克盛会首次来到中国。“向世界展示中国,让世界了解中国。”当时担任大会主席的郑民华感慨,“中国微创外科从无到有,从良性推进至恶性肿瘤领域,如今已经达到国际领先水平,我们在胃癌、肠癌、肝癌和胰腺疾病手术方面甚至超过欧美国家水平。”

当然,微创外科的发展还需要技术和器械的创新。日前,瑞金医院微创外科与上海理工大学开始合作研发持镜机械臂。利用“裸眼3D”原理和眼部追踪技术,机械臂根据主刀医生视线,将镜头精准锁定肿瘤区域,并保持稳定图像,真正成为外科医生的“左膀右臂”。

郑民华表示,人脸识别技术正逐渐应用于微创外科的腹腔镜手术,更符合中国医生的习惯和需求,助力识别恶性肿瘤、避免手术中遗漏病灶等。

“回眸三十年,既是终点也是起点。”前不久,在第十七届全国腹腔镜与内镜外科会议上,郑民华感慨道。

个人名片

郑民华,主任医师、教授,现任上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科主任、胃肠外科主任、上海市微创外科临床医学中心主任。

医讯

山西医科大学第一医院肝移植获突破

本报讯 近日,山西医科大学第一医院(以下简称山医大一)院长徐钧带领肝移植团队顺利完成了又一例肝移植手术。这是一年多以来该院开展的第40例肝移植手术,标志着山医大一院器官移植技术和多学科协作达到了一个新高度。

据悉,自2001年起,山医大一院率先在本省独立成功实施肝移植手术。目前,山医大一院肝胆胰外科及肝移植中心为终末期肝病常规开展肝

脏移植手术。接受肝移植的患者,健康存活期最长可达18年,肝移植手术成功率达100%,累计生存率超97%。

据徐钧介绍,器官移植技术是现代医学最尖端的技术之一,而肝移植手术则被称为“医学皇冠上的明珠”。肝移植是一个多学科合作的系统工程,它的成功实施,不仅能带动影像、麻醉、重症、介入、肿瘤等多个学科的发展,还能进一步提升医院整体医疗水平。(李清波)

第九届中国医院发展与管理学术大会举行

本报讯 近日,以“数字医学健康赋能”为主题的第九届中国医院发展与管理学术大会在上海交通大学医学院举行。上海交通大学医学院院长范先群在开幕致辞中认为,数字医学将为健康领域带来深刻变革,也是上海一类智库、落户交大医学院的中国医院发展研究院当前重点研究的内容之一。

中国工程院院士杨胜利在题为《基于大数据的“智能医学”》报告中指出,在21世纪,医学迎来两大重要任务,一是预防医学由“疾病诊疗”转向“健康管理”,二是重构“以病人为中心”的整体医疗模式。为此,要依靠系统医学和数字医学两大平台实现转型。而从大数据、数据挖掘与数学建模到人工智能逐步深入的过程,也

是数字技术逐步应用于临床的重要保障。

中国工程院院士、上海交通大学医学院附属瑞金医院院长宁光认为,推进公立医院高质量发展,要让人民有更多的获得感、幸福感、安全感,医院应通过一系列数字转型,首先改善就医体验,同时通过“数字孪生”医院建设,重塑管理模式。

浙江大学公共卫生学院院长吴恩凤则通过分析大数据在新冠疫情防疫中发挥的重要作用,指出卫生学内涵已发生颠覆性改变——大数据在疫情防控中发挥重要作用,包括分区分级精密智控、疫情传播主动追踪、疫情趋势精准预测、防疫物资智能调配、医疗救治提质增效等。(童宽)

新知

“超材料”可使磁共振成像清晰两至三倍

磁共振成像(MRI)作为高端影像检查项目之一,具有无创无害、对比参数多、组织分辨率高和图像清晰等优势,广泛应用于全身肿瘤、神经系统疾病、心脑血管疾病和骨骼肌肉疾病的诊断和早期筛查。

最近,清华大学附属北京清华长庚医院放射诊断科教授郑卓肇团队与清华大学机械工程系副教授赵乾及教授孟永钢团队、材料学院教授周济团队密切合作,运用“超材料”打造出国际领先的临床实用型磁共振线圈,可提升图像信噪比2~3倍。相关研究成果发表于《先进材料》。

“超材料”是人工合成材料,具有天然

材料所不具备的超常物理性质。在1.5T场强机型中,经动物和人体试验,“超材料”线圈所得图像的信噪比是传统表面线圈的2~3倍,不仅可辅助医生诊断病变,还可帮助医生发现更小更早的病变,同时缩短了磁共振检查时间,提升检查舒适性。

此外,值得一提的是,这款超材料磁共振线圈为智能、无线、无源、频率可调的工作模式,使用时无需改变磁共振机的任何设置,可通用于市面上不同厂家的磁共振机,且可拓展用于3.0T场强机型。

据研究人员介绍,此款新型“超材料”磁共振线圈取得了多项研究突破。

首先,团队首创圆柱形超材料线圈,解决了超材料磁场增强不均的难题;其次,团队创新性提出了部分调谐谐振模态控制思想,解决了超材料干扰射频发射的难题;最后,该科研项目完成了临床系列测试,验证了该超材料线圈的临床适用性。

业内人士表示,该项技术不但提供了一种全新的磁共振图像信噪比提升方法,也为磁共振线圈的更新换代提供了一种全新思路,对提高我国高端医学影像技术的国际竞争力具有积极意义。(韩冬野)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1002/adma.202102469>



“超材料”磁共振线圈。北京清华长庚医院供图

拜瑞妥显著降低肾功能下降风险

本报讯 近日,2021年欧洲心脏病学会(ESC)大会上公布了一项ANTENNA I列研究结果。这个观察性真实世界研究在开始接受抗凝治疗时肾功能保留的非瓣膜性房颤患者中进行,平均随访2.5年,研究发现,与接受华法林的患者相比,接受拜瑞妥(利伐沙班)治疗的患者肾功能下降风险和速率显著降低。

非瓣膜性房颤是最常见的心律失常,患病率随着年龄增长显著升高。它是卒中和体循环栓塞的重要危险因素,并且常合并有多种并发症包括肾功能不全。

此次公布的新结果增加了拜瑞妥在非瓣膜房颤患者人群中的证据,并支持之前另一项大型真实世界研究证据(与使用维生素K拮抗剂治疗相比,使用非维生素K拮抗口服抗凝药治疗非瓣膜性房颤可显著降低患者长期不良肾脏结局风险)。

新研究数据显示,在研究期间,拜瑞妥队列肾功能平均下降比华法林队列慢20%。在任意时间点,拜瑞妥队列eGFR降低超过30%的风险降低了24%,血清肌酐加倍的风险降低了37%。(李惠钰)