

转化医学在抗击新型冠状病毒中的应用

李闻涓, 任晋生, 李 慧, 陈 颖, 侯宁宁, 罗兴洪*

江苏先声药业有限公司, 转化医学与创新药物国家重点实验室, 江苏 南京 210042

摘要: 在抗击新型冠状病毒的过程中, 转化医学一方面将已有的科研成果迅速产业化, 用于临床抗病毒; 另一方面, 将抗击病毒的临床需要, 反馈给科研人员, 迅速研究开发出新的产品, 用于临床。结合抗击新型冠状病毒的实际, 从将科研成果迅速转化成临床用产品、根据临床防疫需要的反馈开发新产品、将防疫措施转化为公共卫生政策3方面总结转化医学发挥的重要作用。

关键词: 转化医学; 新型冠状病毒; 诊断; 反馈; 公共卫生

中图分类号: R197 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 03-0392-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.005

Application of translational medicine in treatment of novel coronavirus pneumonia

LI Wenjuan, REN Jinsheng, LI Hui, CHEN Ying, HOU Ningning, LUO Xinghong

Jiangsu Xiansheng Pharmaceutical Co., Ltd., State Key Laboratory of Translational Medicine and Innovative Drug Development, Nanjing, 210042, China

Abstract: In the process of novel coronavirus fighting, translational medicine has rapidly industrialized the existing scientific research achievements for clinical antiviral. On the other hand, it has feedback the clinical needs of the fight against virus to researchers, and has rapidly researched and developed new products for clinical use. Combined with the actual novel coronavirus, we summarized the important role played by translational medicine.

Key words: Translational medicine; novel coronavirus pneumonia; diagnosis; abidol hydrochloride; remdesivir; prevention and treatment of traditional Chinese medicine; public health

2019年12月中国武汉暴发了新型冠状病毒疫情,到2020年1月底,全国31个省市自治区都出现了感染患者,亚洲、欧洲、北美洲、大洋洲均有感染。到2020年2月12日,全球确诊新型冠状病毒患者45 204例,死亡1 116例,仅中国就确诊新型冠状病毒患者44 673例,死亡1 115例,且这一数字还在增加,体现了此次病毒传染性强、发病急、死亡率高的特征。我国政府高度重视,调动一切社会资源进行防控,目前已取得初步成效。在此次抗击新型冠状病毒的过程中,转化医学发挥了重要作用。

1 转化医学的概念和内涵

1.1 转化医学的概念

与转化医学相关的概念最早出现于1966年美

国的《生物科学》(Bioscience),McKinney^[1]用Bench to Bedside(试验室到床边)来阐述药物开发需要基础研究和临床研究之间跨行业的沟通交流。美国科学家Marincola等^[2]于2003年将转化医学定义为:研究快速有效地将生物医学基础研究的最新成果转化为临床医学技术和产品并把临床医疗的实际情况反馈给实验室开展研究的一种双向过程,即“从实验室到病房”和“从病房到实验室”的双向通道(From Bench to Bedside and Back Again)的新型研究。

1.2 转化医学的内涵

2003年,美国国立卫生研究院Zerhouni教授^[3]提出把医学基础研究成果快速有效地转化为临床

收稿日期: 2020-02-13

第一作者: 李闻涓,女,硕士,中级工程师,从事新药研究工作。Tel: (025)85566666 E-mail: liwenjuan1102@simcere.com

*通信作者: 罗兴洪,男,博士,主任中药师,从事新药研究和企业经营管理工作。Tel: (025)85566666 E-mail: luoxinghong@simcere.com

医学技术,确定了转化医学的内涵。转化医学的最大特点是以某一具体疾病为聚焦,关注临床重大疾病和疑难复杂问题,促进科学发现从基础研究向医疗实践的转化,以达到控制疾病发生和发展的目的。

转化医学的核心内涵是:①跨学科、跨部门的团队合作;②从实验室到临床的知识、科技成果的转化;③快速研发、生产出有益于健康的产品,包括诊断产品、诊断技术和方法、预防措施、预防或治疗性产品、必要的仪器设备以及其他相关的技术;④从科学研究成果到临床应用;⑤从临床需求或发现,反馈到实验室,指导科学研究;⑥研究新的发现对社区和公共卫生政策、策略的影响;⑦科学研究、生产质量管理、临床应用、公众知识、公共卫生等无缝整合的闭环过程。

2 转化医学在抗击新型冠状病毒中的作用

2008年Dougherty等^[4]提出了转化医学的3T模型:T1模型,将基础研究转化成临床研究用的药物;T2模型,将治疗用药品、先进的治疗手段转化运用于适宜的患者;T3模型,将循证治疗、个体化治疗和预防等措施转化为公共卫生政策,适用于健康人群。此次抗击新型冠状病毒过程,正是转化医学理论的实际应用。

2.1 将科研成果迅速转化成临床用产品(T1模型)

2.1.1 迅速开发出诊断产品用于临床 转化医学的初衷是从实验台到病床旁(bench to bedside),把科研成果尽快转化成产品用于临床。新型冠状病毒暴发后,疑似病例特别是隐性感染者得到精准快速的诊断,通过快速筛查分流,切断传播源,防范交叉感染,是控制疫情的关键。

仅用了1个月左右的时间,截至2020年1月28日,国家药监局已紧急批准新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)和2019新型冠状病毒核酸测序系统等6个产品,为新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控提供了快速、简便、精准的诊断产品^[5]。

其中新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)采用独创的“RNA一步法”技术,可适用于不同场景应用,使用简单,操作方便,检测快速,灵敏度为200 copies/mL,并可减少交叉污染,1人操作,2 h内可以完成96份样本的检测,最快可在30 min内出检测结果^[6]。

2.1.2 产品迅速产业化 部分进入了《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》的产品,如阿比多尔片分

散片、扎那米韦吸入剂等,虽然有新药证书和注册批件,但由于平时没有流感病毒的流行,有些产品几年没有生产,原料药、辅料、包材等库存很少,或基本没有库存。此次疫情暴发,海南先声药业^[7]生产系统迅速行动,物控部、生产部、质量管理部、工程部统一协调,一方面紧急到河北采购原料药,到江苏采购包装材料,另一方面,协调车间技术工人,加班生产400多件,8万多盒阿比多尔运到武汉防疫。先声东元也协调各部门,并协调苏州胶囊厂供给空心胶囊用于抗病毒药扎那米韦的生产,将科技成果尽快转化成生产力,实现产业化,满足冠状病毒的临床需求。

2.2 根据临床防疫需要的反馈开发新产品

2.2.1 盐酸阿比多尔原料药的研发 2020年1月20日,新型冠状病毒感染的肺炎被纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病,并采取甲类传染病的预防、控制措施。在“武汉协和医院和北京朝阳医院发热门诊当前处置共识建议”中包括使用阿比多尔在内的联合用药方案。

转化医学与创新药物国家重点实验室根据临床反馈信息,于1月21日决定立项进行盐酸阿比多尔原料的开发,来自合成、分析、制剂等各研究室负责人连夜进行讨论,会上确定了研究方向、实验方案和技术路线等,也预判了可能出现的难题。所有研究人员连续多日奋战,几乎每个人都在实验室工作到凌晨以后才回去。通过科技攻关,合成平台利用7 d时间开发了合成路线,得到百克级的样本,进而开始阿比多尔的中试工艺验证阶段,完成工艺验证和加速实验后,即将向国家药监局申请注册批件。

2.2.2 瑞德西韦的研发 瑞德西韦作用于依赖RNA的RNA合成酶(RdRp),在体外实验中,对冠状病毒、丙肝病毒、HIV病毒和埃博拉病毒等多种病毒有抑制作用。且其对多种人类和动物的冠状病毒株(包括HCoV-NL63、Bat-CoV HKU3、Bat-CoV SHC014、Bat-CoV WIV1和Bat-CoV HKU5等)都有体外抑制效果。在人气道上皮细胞的体外原代培养中,可以看到剂量相关的抑制病毒增殖,其中对SARS-CoV的 IC_{50} 是 $0.069 \mu\text{mol/L}$,对MERS-CoV的 IC_{50} 是 $0.074 \mu\text{mol/L}$,抑制新型冠状病毒 EC_{50} 为 $0.77 \mu\text{mol/L}$ ^[8-9]。

转化医学与创新药物国家重点实验室开展瑞德西韦化合物合成以及制剂工艺研究工作,于立项当月即获得瑞德西韦原料药小试样品,并进行了完

整的结构确证。1月中旬疫情暴发期间实验室迅速提供样品给中科院武汉病毒所石正丽、周鹏研究员,成功进行了体外活性测定,获得阳性结果。预计将于2月底完成公斤级原料药工艺验证以及每批1万支的制剂工艺验证,到3月底,将形成月产30万支的产能。

2.2.3 新型冠状病毒快速检测试剂盒和纳米孔测序技术病毒变异监测系统的研发 国家虽然已快速批准了6个诊断试剂盒投放到市场,但每天仍有三四千的疑似病例得不到及时确诊,到2020年2月12日全国有两万例左右的疑似病例没有得到确诊,转化医学与创新药物国家重点实验室早在2020年1月就与上海华山医院联合开展了“2019-nCoV新型冠状病毒RT-PCR检测试剂盒”的开发,由华山医院提供感染患者的样本。

RT-PCR检测试剂盒检测下限200 copies/mL,试剂盒检测周期75 min,同时研究呼吸道感染22种病原体自动化检测平台,实现对主要病原体检测敏感性>95%、特异性>98%。

纳米孔测序平台的宏基因组检测产品,优化了对新型冠状病毒等RNA病毒的实时、现场、分子流行病学调查、病毒突变监测等多种需求。实现了高特异性、单拷贝级别灵敏度、45 min快速的新型冠状病毒核酸检测,已在部分医院投入科学研究实践。

2.2.4 中药防治的研究 面对灾情国家卫生健康委、国家中医药管理局先后派出以仝小林院士、黄璐琦院士为主的专家团队到武汉了解疫情和患者的救治情况,实地对患者望、闻、问、切,发现患者多厚腻腐苔,湿浊之象,并有恶寒发热或无热,干咳,咽干,倦怠乏力,胸闷,脘痞,或呕恶,便溏,舌质淡或淡红,苔白腻,脉濡等,属“寒湿(瘟)疫”^[10]。由临床观察研究,确定了防治的建议处方^[11]:生麻黄6 g,生石膏15 g,杏仁9 g,羌活15 g,葶苈子15 g,贯众15 g,地龙15 g,徐长卿15 g,藿香15 g,佩兰9 g,苍术15 g,云苓45 g,生白术30 g,焦三仙各9 g,厚朴15 g,焦槟榔9 g,煨草果9 g,生姜15 g。并推荐防治处方为:苏叶6 g,藿香叶6 g,陈皮9 g,煨草果6 g,生姜3 g(寒湿重者,生姜用5~10片),煎汤代茶饮。

根据疫情,国家中医药局于1月27日紧急启动“防治新型冠状病毒感染的肺炎中医药有效方剂筛选研究”专项,开展清肺排毒汤救治新型冠状病毒感染的肺炎患者临床疗效观察。据统计^[12],截至2月5日0时,山西、河北、黑龙江、陕西等4个试点省份运用清肺排毒汤救治确诊病例214例,3 d为一个

疗程,总有效率达90%以上。清肺排毒汤的处方为:麻黄9 g,炙甘草6 g,杏仁9 g,生石膏15~30 g(先煎),桂枝9 g,泽泻9 g,猪苓9 g,白术9 g,茯苓15 g,柴胡16 g,黄芩6 g,姜半夏9 g,生姜9 g,紫菀9 g,冬花9 g,射干9 g,细辛6 g,山药12 g,枳实6 g,陈皮6 g,藿香9 g。该方组方合理,性味平和,可用于治疗新型冠状病毒感染的肺炎轻型、普通型、重型患者,在危重症患者救治中也可结合患者实际情况合理使用。

以上两个处方,都是在根据临床防疫需求,反馈给基础研究的中医专家,拟定了协议处方,是转化医学在中医防治瘟疫中的体现。

2.3 将防疫措施转化为公共卫生政策(T3模型)

2.3.1 防治新型冠状病毒感染的肺炎的临时医保政策^[13-15] 面对疫情,国家医保局于2020年1月22、23日,2月2日及时出台了“确保全力开展疫情应对与救治保障”“关于做好新型冠状病毒感染的肺炎疫情医疗保障的通知”“关于做好新型冠状病毒感染的肺炎疫情医疗保障工作的补充通知”等相关政策,决定对确诊为“新型冠状病毒感染肺炎”的患者采取特殊报销政策,对所有用以治疗的药品和医疗服务均纳入报销范围;及时给医院预付款;对患者不再执行异地转外就医支付政策,无论在哪里就医均可报销;患者医疗费用不再纳入医院总额预算控制指标。确保患者不因费用问题影响就医,确保收治医院不因支付政策影响救治,切实保障疑似患者医疗费用,确保确诊或疑似异地就医患者先行救治。

2.3.2 启用I级公共卫生响应 由于疫情严重,发生了大面积群体性感染,并波及全国各省市,因此,湖北、浙江、江苏、广东、山东、四川、安徽等省纷纷启动公共卫生事件I级响应^[16]。

各级党委、政府主要负责人靠前指挥,调动一切资源,保障各项防控措施贯彻实施。开展广泛的社会动员,集全省之力开展防控工作,党委、政府及各部门、相关企事业单位、基层各组织,社会团体、广大人民群众联动配合,共同投入到防控事业中。

各省、市、县、村镇限制人口流动、确定疫区人员隔离等强制措施,有效防止疫情扩散。旅游、酒店、宾馆要求停业;公众必须戴口罩才能出入公共场所。很多地区规定来自、去过或途经湖北、温州或其他疫情高发区,回来后,要立即到所在社区登记,并居家隔离两周;如发热、干咳、乏力等必须到定点医院发热门诊就诊。出租房主要对租住人员

登记并及时上报,特殊时期不得出租给来自疫情严重地区或有疫情严重地区行程史的人员,如租房发生疫情而未及时报告,将依法追究租、住双方的责任。

对于进入单位、小区的人员,进行体温测试,对于来自疫区或外地的车辆,进行劝返,政府组织每天定时进行公共区域的消毒;公众要服从当地政府、居民委员会、村民委员会或者所属单位的指挥和安排,配合当地政府采取的应急处置措施,协助做好疫情防控工作。

根据转化医学的理论,这些防控措施是在新型冠状病毒的防治过程中,根据临床传染情况,反馈、转化成的公共卫生政策。

3 结语

转化医学的核心就是在基础研究和临床应用之间建立起有效的联系,打破由于“医药分家”带来的隔阂,将在实验室的科研成果尽快转化成临床的需求,同时将临床实践中发现的问题提供给科研人员以确定研究的目标和方向,让患者受益,实现“从临床中来,到临床中去”的科研目标。

在此次新型冠状病毒的防治过程中,充分体现了转化医学的精髓,是转化医学理论的一次实践,同时也为转化医学的发展提供了研究成果和实例,是理论来自实践,又指导实践的充分体现,必将进一步促进转化医学的成熟和发展。

在此次新型冠状病毒的防治过程中,基础医学、临床医学、预防医学、药物研发、公共卫生管理以及其他相关学科,都自觉或不自觉的运用了转化医学的理论、技术和方法,对新型冠状病毒的防治起到了重要作用。

参考文献

- [1] McKinney G R, Staveland H E. From bench to bedside: the biologist in drug development [J]. *BioScience*, 1966, 16(10): 683-687.
- [2] Marincola F M. Translational medicine: A two-way road [J]. *J Transl Med*, 2003, 1(1): 1.
- [3] Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap [J]. *Science*, 2003, 302(5642): 63-72.
- [4] Dougherty D, Conway P H. The "3T's" road map to transform US health care: the "how" of high-quality care [J]. *JAMA*, 2008, 299(19): 2319-2321.
- [5] 国家药监局. 继续做好新型冠状病毒核酸检测试剂应急审批 [EB/OL]. (2020-01-28) [2020-02-05]. <http://tv.cctv.com/2020/01/29/ARTI5kqJtMaeUruFGSbN1mXy200129.shtml>.
- [6] 圣湘生物新型冠状病毒核酸检测试剂盒获国家认证日均产能50万人份 [OL]. (2020-01-29) [2020-02-05]. <http://hn.people.com.cn/n2/2020/0129/c337651-33749160.html>.
- [7] 浙江核新同花顺网络信息股份有限公司. 阿比多尔分散片生产企业先声药业: 正全力生产稳供应 [OL]. (2020-02-05) [2020-02-05]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1657706461642797944&wfr=spider&for=pc>.
- [8] Sheahan T P, Sims A C, Leist S R, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 222.
- [9] Brown Ariane J, Won John J, Graham Rachel L, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase [J]. *Antiviral Res*, 2019, 169: 104541.
- [10] 李斌, 陈芳, 田晓航. 新型冠状病毒肺炎, 中医如何施治——全小林院士解读《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)》中的中医治疗方案 [OL]. (2020-01-29) [2020-02-05]. http://www.xinhuanet.com/mrdx/2020-01/29/c_138741033.htm.
- [11] 武汉市新冠肺炎防控指挥部医疗救治组. 关于在新型冠状病毒感染的肺炎中医药治疗中推荐使用中药协定方的通知 [OL]. (2020-02-04) [2020-02-05]. https://www.sohu.com/a/370642362_100199400.
- [12] 国家及各地卫健委每日信息发布. 新型冠状病毒肺炎疫情实时追踪 [OL]. (2020-02-05) [2020-02-05]. <https://news.qq.com/zt2020/page/feiyan.htm>.
- [13] 国家医保局. "两个确保"全力开展疫情应对与救治保障 [EB/OL]. (2020-01-22) [2020-02-05]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/1/22/art_14_2279.html.
- [14] 国家医疗保障局. 财政部关于做好新型冠状病毒感染的肺炎疫情医疗保障的通知 [EB/OL]. (2020-01-23) [2020-02-05]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/1/23/art_14_2378.html.
- [15] 国家医疗保障局办公室 财政部办公厅 国家卫生健康委办公厅. 关于做好新型冠状病毒感染的肺炎疫情医疗保障工作的补充通知 [EB/OL]. (2020-01-27) [2020-02-05]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/1/27/art_14_2380.html.
- [16] 突发公共卫生事件应急响应相关政策解读 [OL]. (2020-01-26) [2020-02-05]. https://www.sohu.com/a/369015064_120206624.