

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.09.1021

· 论 著 ·

基于文献计量学的国内外转化医学研究热点与前沿分析

郦 闻, 刘文庸*

海军军医大学(第二军医大学)转化医学研究中心, 上海 200433

[摘要] **目的** 揭示国内外转化医学领域的研究热点与前沿, 为我国相关机构开展转化医学研究提供借鉴。**方法** 基于文献计量学方法, 利用 Web of Science 数据库及中国知网数据库, 分别以“translational medicine”和“转化医学”为主题词, 检索国内外 2001—2020 年转化医学领域相关文献。利用可视化软件 CiteSpace 和 VOSviewer 进行计量分析。**结果** 国内外转化医学研究热点相对吻合, 研究热点主要集中在转化医学理念与发展模式、肿瘤诊断与精准治疗、干细胞转化研究、3D 生物打印与组织工程、精准医学与基因组学 5 个方面, 其中 3D 生物打印与组织工程、组学数据分析逐渐成为新的研究趋势。国外研究成果以研究型为主, 主要研究内容为肿瘤、干细胞、组织工程、基因组学; 而我国研究成果以综述型居多, 研究主题侧重探讨转化医学学科建设与人才培养、转化医学平台建设及协作机制等。**结论** 目前国内外涉及转化医学的研究成果较为丰富, 但从总体发展趋势看, 我国转化医学研究在发展水平上与国外存在一定的差距。随着精准医疗、大数据分析等前沿技术的发展, 我国转化医学应借助创新技术加强资源整合与多方协作, 加快技术转化, 搭建起基础和临床沟通的桥梁。

[关键词] 转化医学研究; 文献计量学; 研究热点; 精准医学; 生物打印; 干细胞

[中图分类号] R 3; R 4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)09-1021-11

Research focus and frontiers of translational medicine at home and abroad: a study based on bibliometrics

YAN Wen, LIU Wen-yong*

Center of Translational Medicine, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai, 200433, China

[Abstract] **Objective** To reveal the research focus and frontiers of translational medicine at home and abroad, so as to provide references for relevant domestic institutions to carry out translational medicine research. **Methods** Based on bibliometrics, themes “translational medicine” (in English or in Chinese) was searched in Web of Science and CNKI to retrieve the related literatures from 2001 to 2020. CiteSpace and VOSviewer softwares were used for quantitative analysis. **Results** The research focuses of translational medicine at home and abroad were relatively consistent, mainly including 5 aspects: translational medicine concept and development model, tumor diagnosis and precision treatment, stem cell translational research, 3D bioprinting and tissue engineering, and precision medicine and genomics. 3D bioprinting and tissue engineering and omics data analysis have become new research trends. The research abroad were mainly original research focusing on tumors, stem cells, tissue engineering and genomics, while the research in China were mostly review focusing on the translational medicine disciplines construction and talents training, translational medicine platform construction and collaboration mechanism and so on. **Conclusion** There are abundant research achievements related to translational medicine at home and abroad; however, for the overall development trend, there is still a gap between China and foreign countries on the development level. With the development of advanced technologies such as precision medicine and big data analysis, resource integration and multi-institutional collaborations should be strengthened translational medicine research in our country with the assistant of innovative technologies; technology transformation should be accelerated, and the bridge between bench and bedside should be built.

[Key words] translational medical research; bibliometrics; research focus; precision medicine; bioprinting; stem cells

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(9): 1021-1031]

转化医学是将生物基础研究的最新成果快速、有效地转化为临床医学应用, 即形成从实验室到临床, 再从临床到实验室的连续过程, 主要目的是为了打破基础研究与临床医学之间的屏障, 在其

[收稿日期] 2020-07-29 **[接受日期]** 2020-11-24

[作者简介] 郦 闻, 硕士生, 研究实习员. E-mail: ywsmmu56@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871631, E-mail: wylu-smmu@163.com

间架起桥梁,努力缩短从基础研究到临床应用的时间,使基础研究成果快速转化为临床诊疗新技术、新药品及新方法^[1]。1992年, *Science* 首次报道“从实验室到病床”(bench to bedside, 简称B2B)新概念^[2],在当时作为一种前沿医学理念被人们知晓。2003年美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)院长 Zerhouni^[3]首次详细描述了转化医学的内涵,并在美国首先建立转化医学研究平台,促进了转化医学的发展与推广。

近年来,随着基因组学、大数据技术的快速发展,转化医学已从概念研究阶段转变为实践发展阶段,成为现代医学研究的热点领域,但目前系统介绍转化医学研究总体特征及发展趋势的报道尚少。本研究基于文献计量学方法,利用信息可视化软件 CiteSpace 和 VOSviewer 针对国内外近 20 年转化医学研究成果,可视化分析转化医学领域的经典文献、热点主题与研究前沿,为我国相关机构开展转化医学研究提供借鉴。

1 材料和方法

1.1 数据来源 检索美国科学信息研究所 Web of Science 数据库及中国知网(CNKI)数据库近 20 年转化医学领域的文献资源。Web of Science 数据库检索表达式:主题(TS) = “translational medicine”,

时间跨度 = (2001-01-01—2020-04-17); CNKI 数据库检索表达式:主题(SU) = “转化医学”,时间跨度 = (2001-01-01—2020-04-17)。选取 Web of Science 数据库检索到的“article”“review”和“proceedings paper”文献(共 4 677 条)及 CNKI 数据库“期刊文章”和“博硕士论文”(共 2 702 条)进行数据分析。中英文数据库检索时间均为 2020 年 4 月 17 日,每条题录包括作者、机构、摘要、关键词、发表年份和期(卷)及参考文献等。

1.2 研究方法 利用 EndNote 软件对检索到的有效文献进行整理,形成涵盖作者、关键词、发期刊、发布日期等的题录。基于文献计量学方法,运用信息可视化软件 CiteSpace (版本 5.6.R4、5.6.R5、5.7.R5) 和 VOSviewer (版本 1.6.15) 绘制转化医学领域科学知识图谱,深入考察国内外转化医学研究成果的时间分布、重要引文、学科分布及作者,揭示转化医学领域的研究热点与前沿。

2 结果

2.1 国外转化医学研究现状与热点前沿分析

2.1.1 时间分布 由图 1 可见,2001 年以来国外有关转化医学的研究文献数量总体呈波动式增长。2007 年出现转化医学相关研究,2007—2015 年 9 年间发文量持续增长,2016 年之后呈快速增长态势。

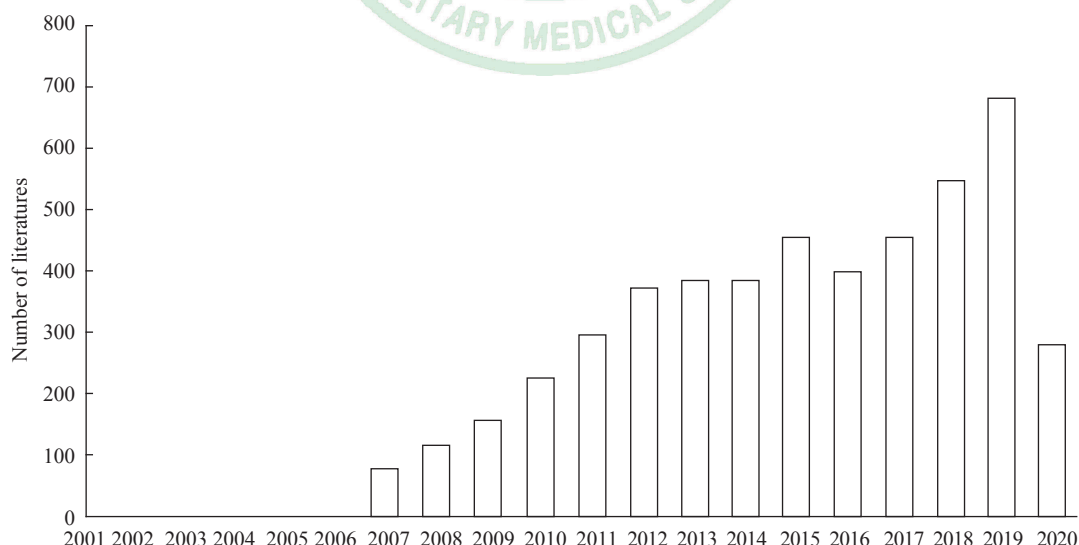


图 1 2001—2020 年国外转化医学研究文献时间分布图

Fig 1 Time distribution chart of translational medicine research literatures abroad from 2001 to 2020

The deadline for the literatures in 2020 was April 17.

2.1.2 重要引文及作者分析 表 1 为 2001—2020 年国外转化医学研究领域共被引频次位列前 10 位的

文献,主要涉及干细胞治疗、肿瘤学、精准医学、基因组医学等主题。基于 CiteSpace 的作者共被引

树形图谱 (图 2) 列出了国外转化医学研究领域具有代表性的研究人员, 图谱中节点的大小反映了共被引频次的高低, 节点的颜色代表发表年份, 彼此相邻的节点意味着经常同时被某一篇文章引用, 密度大、颜色较深的节点是核心节点, 反映了作者

受关注的程度、重要性, 是联系沟通其他节点的枢纽。由表 1、图 2 分析可知, Woolf、Takahashi、Hanahan、Collins 等的研究成果突出, 在转化医学研究领域具有重要的奠基作用。

表 1 2001—2020 年国外转化医学研究领域共被引频次位列前 10 的文献

Tab 1 The top 10 co-cited literatures in translational medicine research fields abroad from 2001 to 2020

No.	Author	Frequency	Title	Journal	Year
1	Woolf, et al	81	The meaning of translational research and why it matters	<i>JAMA</i>	2008
2	Takahashi, et al	73	Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors	<i>Cell</i>	2007
3	Hanahan, et al	67	Hallmarks of cancer: the next generation	<i>Cell</i>	2011
4	Takahashi, et al	56	Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors	<i>Cell</i>	2006
5	Collins, et al	54	A new initiative on precision medicine	<i>N Engl J Med</i>	2015
6	Yu, et al	41	Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells	<i>Science</i>	2007
7	Khoury, et al	38	The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention?	<i>Genet Med</i>	2007
8	Cong, et al	31	Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems	<i>Science</i>	2013
9	Dominici, et al	31	Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement	<i>Cytotherapy</i>	2006
10	Chapman, et al	30	Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation	<i>N Engl J Med</i>	2011

CRISPR: Clustered regularly interspaced short palindromic repeat; BRAF: v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1.

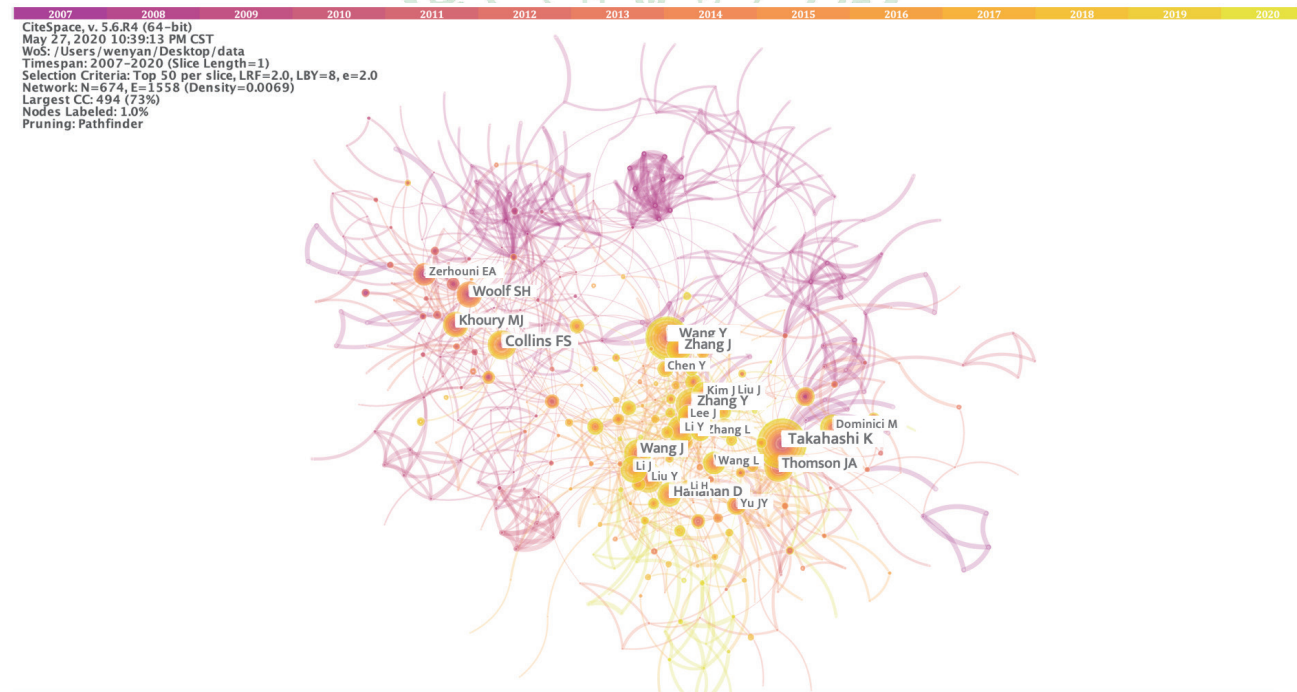


图 2 2001—2020 年国外转化医学研究领域作者共被引图谱

Fig 2 Map of co-cited authors in translational medicine research fields abroad from 2001 to 2020

2.1.3 涉及相关学科分析 以 Web of Science 数据库学科类别为划分依据, 通过分析不同学科类

别的发文量及突现值, 2001—2020 年国外转化医学研究发文量和突现值位列前 10 的学科分布情

况见表2。从发文章量来看,国外转化医学研究成果多来自细胞生物学 (cell Biology)、医学研究与实验 (research and experimental medicine)、药理学与药剂学 (pharmacology and pharmacy) 等基础性学科。从突现性来看,细胞组织工程 (cell and tissue engineering)、医学研究与实验

(research and experimental medicine) 及内科学 (general and internal medicine) 具有较大的突现值,可以看作是转化医学研究的热点学科;化学,多学科 (chemistry, multidisciplinary)、再生生物学 (reproductive biology) 等突现值相对较小,可以判断为转化医学研究的新兴热点学科。

表2 2001—2020年国外转化医学研究发文章量和突现值位列前10的学科分布

Tab 2 Category distribution of translational medicine research abroad from 2001 to 2020 with top 10 publication number and burst values

No.	Number	Category	No.	Burst	Category
1	771	Cell biology	1	40.22	Cell and tissue engineering
2	553	Research and experimental medicine	2	19.97	Research and experimental medicine
3	474	Pharmacology and pharmacy	3	7.14	General and internal medicine
4	471	Biochemistry and molecular biology	4	6.13	Medical laboratory technology
5	448	Cell and tissue engineering	5	6.05	Material sciences, multidisciplinary
6	365	Oncology	6	4.36	Radiology, nuclear medicine and medical imaging
7	304	Science and technology	7	3.99	Emergency medicine
8	274	Neuroscience and neurology	8	3.57	Clinical neurology
9	273	General and internal medicine	9	3.38	Chemistry, multidisciplinary
10	244	Multidisciplinary sciences	10	3.18	Reproductive biology

2.1.4 热点主题分析 通过对被引文献的突现探测 (citation bursts), 基于 CiteSpace 获得国外转化医学研究共被引文献聚类图谱 (图3), 根据聚类算法将研究主题划分为 15 类, 基于对数似然率算法自动从施引文献的标题词条、索引词条或摘要词条提取聚类标签词。图中节点代表被引文献, 被引频次越多节点越大, 红色节点是突现点, 意味着在短时间内被引频次发生较大变化, 是转化医学

领域的研究热点。通过对图谱中的研究主题及突现节点进行分析发现, 2001—2020年国外转化医学研究热点主要集中在以下 5 个方面: 干细胞转化研究、转化医学理念与发展模式、肿瘤诊断与精准治疗、3D 生物打印与组织工程、基因组学临床转化研究, 结合每个主题内部高频词、高被引文献具体分析如下。

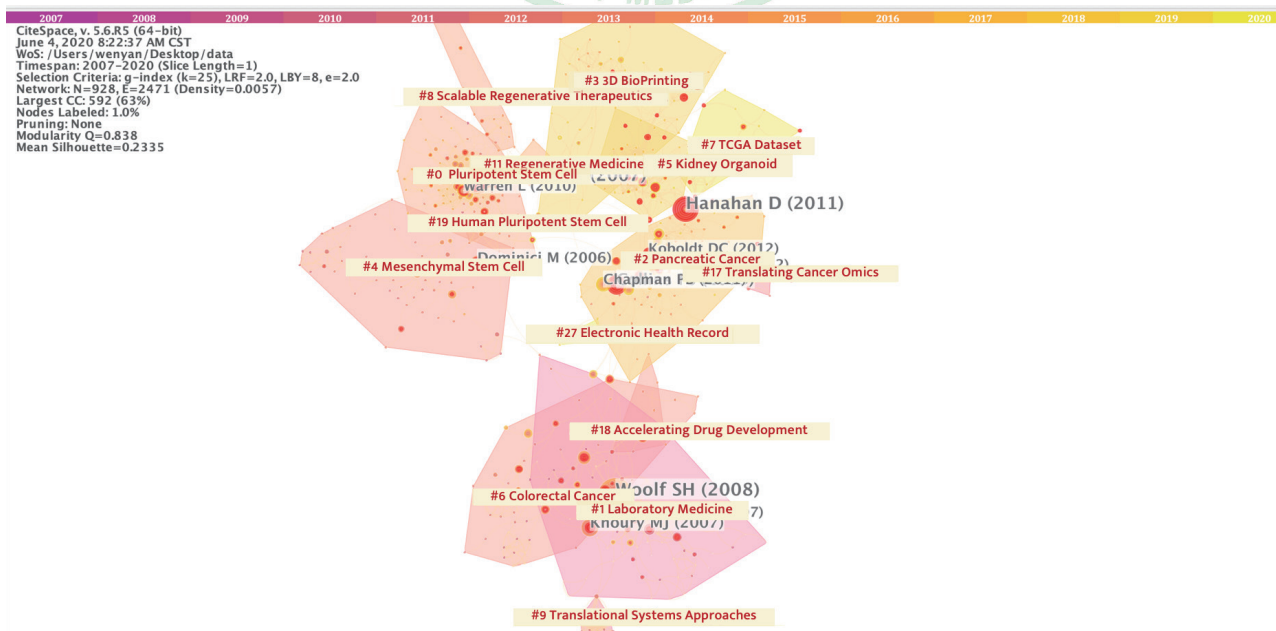


图3 2001—2020年国外转化医学研究共被引文献聚类图谱

Fig 3 Cluster map of co-cited translational medicine research literatures abroad from 2001 to 2020

TCGA: The Cancer Genome Atlas.

(1) 干细胞转化研究。“人类诱导多能干细胞”“多能干细胞”和“再生医学”为高频词,代表性研究人员有Takahashi、Yu等。2006年,Takahashi等^[4]将4个转录因子通过反转录病毒载体转入小鼠的成纤维细胞,使其成为多功能干细胞,发现未成熟的细胞能够发展成所有类型的细胞。同时,通过小鼠实验发现,用利于诱导人体表皮细胞使之具有胚胎干细胞活动特征方法诱导出的干细胞可转变为心脏和神经细胞,为研究治疗多种心血管疾病提供了巨大助力^[5],在干细胞研究领域具有突破性意义。其他研究人员则聚焦干细胞分化、基因表达及基因技术下的细胞分子机制研究。Yu等^[6]认为转录因子八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, OCT4)、性别决定区Y框2(sex-determining region Y-box 2, SOX2)、Nanog同源域蛋白(Nanog homeobox, NANOG)和lin-28同源物A(lin-28 homolog A, LIN28)足以将人类体细胞重编程为多能干细胞,并且具有胚胎干细胞的基本特征。随着近些年基因测序技术的快速发展,Hankowski等^[7]则聚焦诱导多能干细胞在帮助了解疾病机制方面的重要作用,如诱导多能干细胞衍生的细胞在体外概括某些疾病表型时可以帮助快速筛选对症药物,强调在DNA测序技术快速发展的背景下诱导多能干细胞将帮助人们进一步了解全基因组关联研究鉴定出的多基因修饰导致疾病的机制,具有较高的预测个人药物功效和毒性价值,从而促进个体化治疗药物的发展。Kattman等^[8]认为实现从实验室到临床的转化主要缺乏临床前药物开发过程中可用的体外预测模型,而人类胚胎干细胞和诱导多能干细胞有在体外几乎能产生人体任何组织的能力,成为用于药物发现和转化医学的优先选择,尤其是患者特异性诱导多能干细胞的衍生和分化将促进对基本疾病病因的理解,实现更好的药物疗效和安全性筛选,并最终实现个体化治疗。

(2) 转化医学理念与发展模式。“转化医学”“实验室医学”和“公共健康”“自动免疫转化研究”“探索式研究”为高频词,代表性研究人员有Sung、Woolf等。该主题的研究路径之一是通过回顾转化医学在世界各国发展的现状,分析实践中存在的矛盾和制约因素,提出未来发展的目标和路径。如Sung等^[9]指出临床研究的环境越来越受

制于较高的成本、缓慢的产出、资金的缺乏、监管的负担、支离破碎的基础设施、数据库的不兼容及合格研究人员和参与者的缺乏等因素,认为这些因素阻碍了基础科学发现转化为临床研究及临床研究转化为临床实践和卫生决策,进一步强调多元主体参与、信息系统完善、劳动力培训和资金投入4个因素在开展临床研究中的重要性。Woolf^[11]介绍了转化医学理念在美国及欧洲国家的发展状况,从研究机构数量、资助基金情况及学术期刊等方面进行了详细阐述,并提出了发展转化医学研究的重要性。研究路径之二是讨论转化医学研究在连接基础研究与临床实践中的重要作用,从人才培养、资金来源等方面为化解转化医学研究发展面临的制约因素提出意见和建议。Littman等^[10]认为转化医学研究可以帮助人们从临床测试中得出有关疾病和新型药物机制生存力的重要结论,推进转化研究需要教育和资金的投入,这些可以通过患者、学术界、药品监管机构和行业的联合联盟实现。

(3) 肿瘤诊断与精准治疗。“胰腺癌”“转化科学”“大数据”“肿瘤遗传学”和“基因组学”为高频词,代表性研究人员有Hanahan、Collins、Mertins等。Hanahan和Weinberg^[11]简述了2001—2011年肿瘤学的研究热点和进展,包括细胞自噬、肿瘤干细胞、肿瘤微环境等,并且将原来提出的肿瘤细胞六大特征扩增到了10个。Collins和Varmus^[12]指出随着大规模生物数据库(如人类基因组序列)及测定患者表征有效方法(如蛋白质组学、代谢组学、基因组学、多细胞测定法等)的快速发展,精准医学理念得到广泛的应用,尤其是在肿瘤学研究方面。他们指出在精准医学理念下个体化的癌症分子疗法将进一步丰富与完善肿瘤的预防、诊断、筛查及治疗方法,也为加速精准医学在其他领域的应用提供强大的框架。Mertins等^[13]探讨了蛋白质组学在癌症诊断中的应用。

(4) 3D生物打印与组织工程。“3D生物打印”“基础研究”“组织工程”和“基因组编辑”为高频词,代表性研究人员有Cong、Murphy、Bhatia等。Cong等^[14]认为对因果遗传变异和元素功能的阐释需要精确的基因组编辑技术,他们通过实验证明RNA引导的核酸酶技术具有可编程性和广泛适用性。而Murphy、Bhatia等则主要关注3D生物打印、芯片器官在医学领域的应用,并就其发

展和应用前景进行了讨论。Murphy 和 Atala^[15] 研究了组织和器官的 3D 生物打印技术,指出 3D 生物打印已被广泛应用于再生医学以满足对适合移植的组织和器官的需求,以及用于药物及毒理学研究的高通量 3D 生物打印组织模型。Kang 等^[16] 指出了组织工程学现在面临的挑战,如难以生产具有临床相关大小、形状和结构完整性的 3D 血管化细胞构造,他们提出了一种集成的组织器官打印机,该 3D 打印机可以制造任何形状、稳定、人类规模的组织结构,未来可以应用于人类组织的生产及复杂的组织和实体器官的构建。Bhatia 和 Ingber^[17] 详细介绍了芯片器官的制作方法、使用原理,指出该技术在促进组织发育研究、器官生理学和疾病病因学研究方面具有巨大潜力,在药物研发的背景下,它对于研究分子作用机制、先导物优先性、毒性测试和生物标志物识别具有特殊价值。

(5) 基因组学临床转化研究。“结直肠癌”“新基因组学”“转化医学”“心血管药物基因组学”和“转化信息平台”为高频词,代表性研究人员有 Khoury、Hamburg 等。Khoury 等^[18] 探讨了基因组学转化研究的连续性问题,提出一个具有持续性的多学科转化研究框架,旨在将基因组学真正应用于卫生保健及疾病预防。该框架包括 4 个阶段:①将基于基因组的研究发现转化为候选的健康应用,如

基因测序或干预;②评估基因组学的应用对指导健康实践的价值,进一步促进循证指南发展;③试图通过提供、传播和扩散研究将循证指南应用于健康实践;④评估基因组应用在实践中所产生的实际健康效果。Hamburg 和 Collins^[19] 认为目前将基因组学研究成果应用于医疗实践的进程相对缓慢,进一步强调了机构、多元主体合作及信息共享在基因组项目实施过程中的重要性。

2.1.5 前沿趋势分析 在聚类分析的基础上,总结了各主题的时间分布情况,结果如图 4 所示,随着时间由远及近,图中颜色逐渐由紫色渐变为黄色。从每一聚类的时间线颜色可以看出这一主题的研究时间跨度,聚类的标签颜色与时间线颜色保持一致。在 15 个聚类中,聚类 #0、#1、#4、#6、#9、#17 时间线颜色偏深,聚类 #2、#3、#5、#7、#8、#11、#18、#19、#27 时间线颜色偏浅,结合节点的大小及突现情况可以推断,聚类 #0、#1、#4、#6 为早期的研究热点,聚类 #2、#3、#5、#7 为近年的研究热点和方向。结合聚类内容分析可见,转化医学领域的研究热点在逐渐变化,前期研究热点集中在基础医学、肿瘤诊断与治疗、转化医学理念研究,中后期集中在干细胞与转化研究、3D 生物打印与组织工程、肿瘤精准治疗,其中 3D 生物打印与组织工程、组学数据分析逐渐成为新的研究趋势。

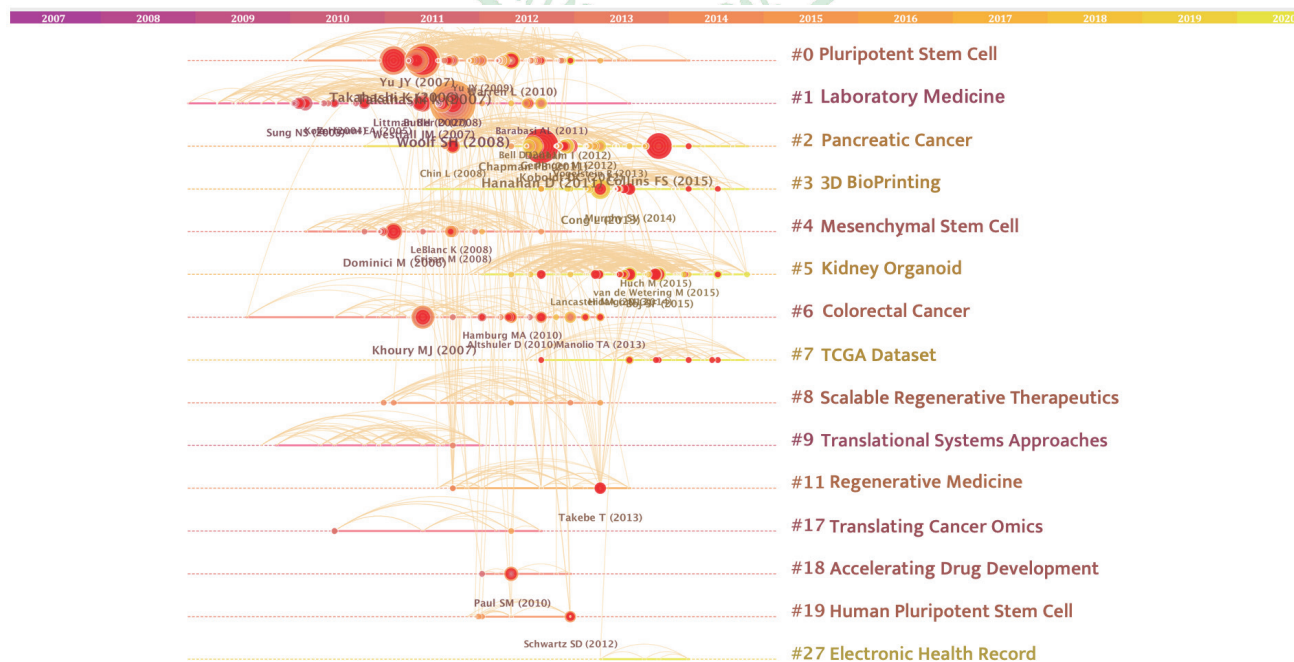


图 4 2001—2020 年国外转化医学研究文献时间序列聚类图谱

Fig 4 Timeline cluster map of translational medicine research literatures abroad from 2001 to 2020

TCGA: The Cancer Genome Atlas.

2.2 我国转化医学研究现状与热点前沿分析

2.2.1 时间分布 由图5可见, 2001—2020年转化医学研究成果整体呈现先增后降趋势。21世纪初出现相关研究, 但成果少且较为零星, 2008—2012年

发文量呈快速增长趋势, 2012年达到顶峰, 之后4年的发文量虽然有所波动, 但一直保持在较高的水平, 2016年之后发文量大体呈下降趋势。

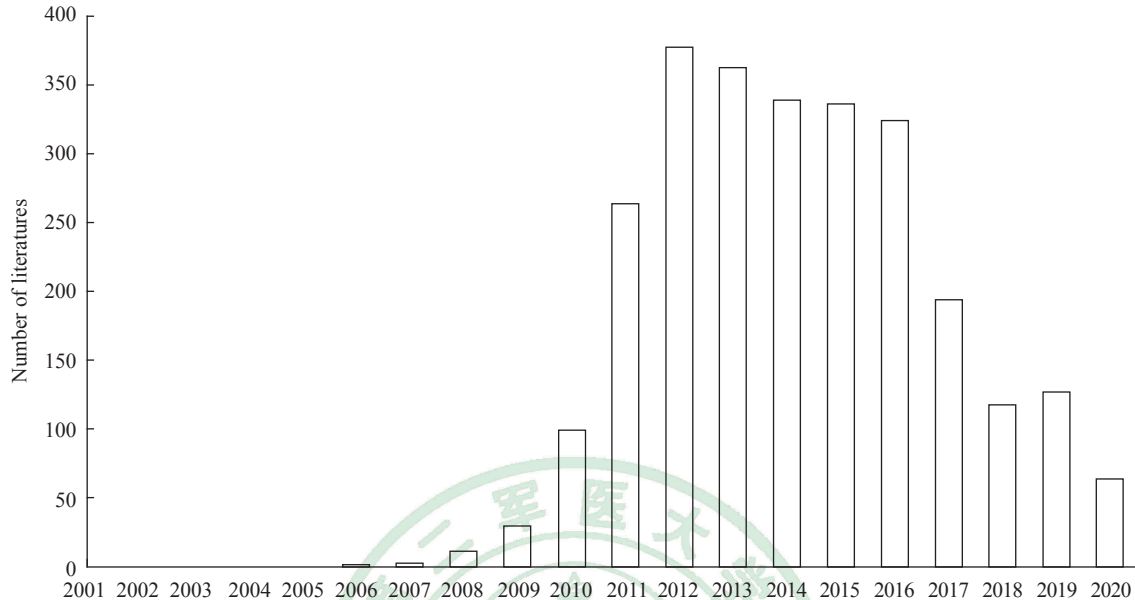


图5 2001—2020年我国转化医学研究文献时间分布图

Fig 5 Time distribution chart of domestic translational medicine research literatures from 2001 to 2020

The deadline for the literatures in 2020 was April 17.

2.2.2 作者及研究机构分析 选择发文量在3篇及以上的438名研究人员进行合作关系研究, 其中具有合作关系的研究人员共108名, 具体合作关系如图6所示。图中节点的大小代表发文量的多少, 节点之间的连线代表研究人员之间的合作关系。可以看出, 国内研究人员之间的合作网络较为零散, 形成了多个独立的合作群, 代表性研究人员有曾宪

涛、潘兴华等。其中, 武汉大学中南医院循证与转化医学中心曾宪涛等^[20]研究了大数据技术与方法在推进临床数据转化为临床研究资源方面的应用策略, 进一步就如何促进临床科研一体化提出了建议。成都军区昆明总医院潘兴华等^[21]主要关注干细胞治疗技术及其临床转化, 探讨了干细胞治疗技术在军事医学方面的应用前景。



图6 2001—2020年我国转化医学研究作者合作图谱

Fig 6 Co-authorship network map of domestic translational medicine research from 2001 to 2020

根据合作网络的大小选择了合作规模较大的前10个研究机构进行分析, 机构规模的大小与发文量相关。由图7可见, 研究机构之间形成了独立的合作群且分布较为分散, 武汉大学循证与转化医学中心、

北京中医药大学东方医院、中国科学院为代表性研究机构, 第二军医大学转化医学研究院、首都医科大学附属北京佑安医院、首都医科大学科技处等机构之间则形成了密切的合作关系网络, 北京大学人民医

院科研处、上海市卫生局科研与教育处、天津中医药大学等研究机构则形成了相对独立的研究合作网络。在几个规模较大的合作网络中,以武汉大学中南医院循证与转化医学中心为主的

循证医学视角下的临床科研一体化过程,以首都医科大学附属北京佑安医院为主的研究机构则关注临床数据样本资源库及数据信息库在促进临床资源向实验室转化过程中的重要作用^[22]。



图7 2001—2020年我国转化医学研究机构合作图谱

Fig 7 Co-organization network map of domestic translational medicine research from 2001 to 2020

总体看来,我国转化医学研究人员及机构各有研究侧重点,以合作群为基础的研究团队形成了独具特色的研究视角及方向,但合作网络之间相对独立、分散,在一定程度上说明各个研究群体之间合作交流及协作的不完善。

2.2.3 热点主题分析 利用科学知识图谱绘制工具VOSviewer对出现频次≥10的高频关键词进行聚类分析,我国转化医学研究文献主题聚类网络图谱

如图8所示。共生成12个颜色不同的类群,每个类群代表一个研究主题,类群之间关系形成了研究主题的知识网络。通过分析图谱中的研究主题可以看出,2001—2020年我国转化医学研究热点主要集中在以下5个方面:转化医学学科建设及人才培养、研究型医院建设、肿瘤诊断与治疗、干细胞治疗与转化研究、精准医学与转化研究。

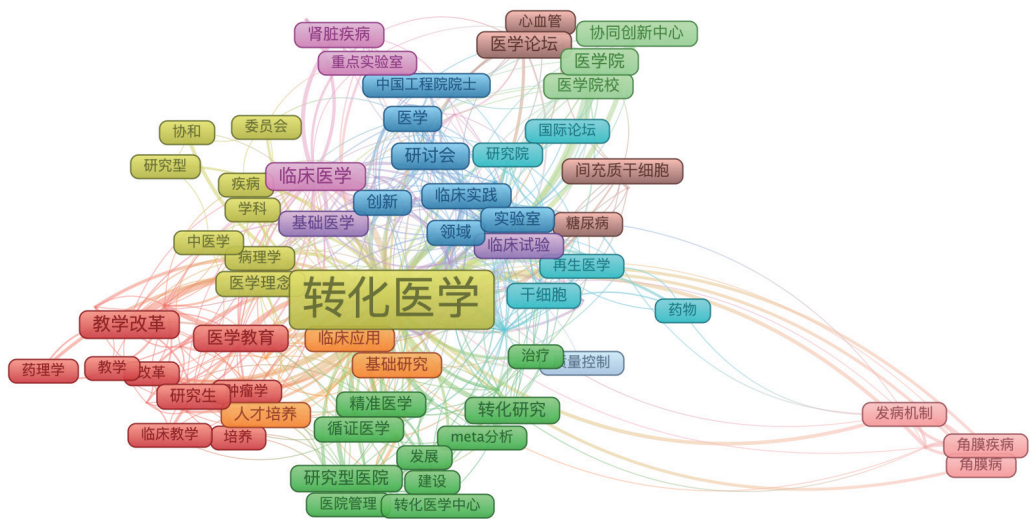


图8 2001—2020年我国转化医学研究文献高频关键词聚类图谱

Fig 8 High-frequency key word cluster map of domestic translational medicine research from 2001 to 2020

(1) 转化医学学科建设及人才培养。“医学教育”“教学改革”“临床教学”和“研究生”为高频词。在这一主题,研究人员从本科教育及研究生教育2个维度就如何创新人才培养模式及培养具有交叉学科背景的转化医学专业人才进行了讨论。黄文等^[23]从“转化医学”和“循证医学”理念出发,分析了我国八年制医学教育中存在的问题,从课程设置、教学模式转变、考核形式优化等方面提出课程教学改革设想。刘洁等^[24]提出本科生教育阶段需要加大科研能力的培养,并从改变教学模式、鼓励学生参加学术活动、鼓励学生参与课题研究和建立导师制等方面给出了意见和建议。在研究生培养方面,吴立娟等^[25]认为可以通过搭建转化医学平台、改革课程体系、完善研究成果评价机制、共建医学转化链来培养医学研究生的转化医学能力,使转化医学理念逐渐深入到研究生教育。刘仕勇等^[26]则从构建多学科交叉融合的转化医学科研指导团队、营造浓厚的转化医学研究氛围、建立科研成果量化评价系统和同行评价体系等方面对强化医学研究生转化医学理念和科研能力提出了建议。

(2) 研究型医院建设。“医学模式”“医院管理”“学科建设”“循证医学”和“研究型医院”为高频词。这一主题研究人员从转化医学理念出发,探讨如何建设发展研究型医院,部分研究人员从理念、价值的角度分析了建设研究型医院的必要性,也有研究人员结合我国目前公立医院的发展模式从转化医学理念角度给出建立研究型医院的意见与建议。从两者的关系上讲,研究型医院和转化医学是当前医院建设与管理与医学研究的新模式、新理念,研究型医院为转化医学的发展和应用提供了良好的平台,同时转化医学也为研究型医院的发展提供了动力和增长点^[27]。研究型医院是以高层次人才为核心、以重点学科为优势、以转化医学为桥梁,转变以经济为导向的医院评估体系的内涵质量型的高水平医院^[28]。转化医学是联系基础医学与临床医学的纽带,对促进研究型医院解决重大疑难疾病问题具有重要意义,有研究人员在分析当前国内外转化医学发展趋势的基础上,参照转化医学的思维模式,从诊疗、教学和科研3个方面探讨了转化医学对研究型医院的提升作用,为发展研究型医院提供了思路 and 参考^[29]。

(3) 肿瘤诊断与治疗。“临床试验”“乳腺

癌”“基础研究”“抗肿瘤药物”“生物标志物”和“肿瘤标志物”为高频词。田玲等^[30]聚焦肿瘤转化研究,采用文献计量、归纳演绎和综合分析方法,对国际肿瘤转化研究的重点资助领域与项目、研究重点与研究产出及我国肿瘤转化研究的国家科技规划、重点支持领域和研究产出进行了较全面的统计与分析。李建芳等^[31]指出肿瘤分子标志物的研究发展迅速,越来越多的研究成果逐步成为肿瘤诊断、治疗及预后与疗效监测的有效工具,是转化医学模式的重要体现。王晨等^[32]强调标准化、规范化肿瘤生物样本库的重要性,提出标准化的肿瘤生物样本库是基因组、功能基因组等生命科学研究与生物医药研发的关键源头,是众多重要基因、蛋白等科研成果快速产业化、应用到临床(分子分型检测、诊断与疾病的预测、预防及个性化治疗等)的重要保证,也是生命科学与转化医学创新体系中至关重要的环节与保证,并从建立高质量的样本和系统的临床随访资料、质量与安全控制、多学科合作、行政管理及协调4个方面提出了意见和建议。

(4) 干细胞治疗与转化研究。“再生医学”“动物模型”“干细胞”“细胞治疗”和“肾脏疾病”为高频词。这一主题的研究路径之一是通过强调干细胞在临床转化应用方面的优势,结合我国目前干细胞研究的现状,探讨干细胞在临床疾病治疗方面的前景及挑战。高舒平等^[33]指出,干细胞在临床转化应用的实验研究结果给许多疾病带来了希望,它克服了临床常规治疗的局限性,提出如果在干细胞治疗领域采用转化医学模式,将科研与临床密切地联系结合,重视在人类疾病的大型实验动物(如猪、犬、猴)模型的干细胞治疗应用研究,将会促进干细胞的临床转化。研究路径之二是通过强调干细胞治疗的标准化和规范性,结合我国目前颁布的干细胞研究有关政策法规,对干细胞的未来发展进行展望。何斌等^[34]分析了同济大学附属东方医院在干细胞转化领域的实践,对干细胞产业发展前景进行了展望。

(5) 精准医学与转化研究。“精准医学”“诊断”“转化研究”“靶向治疗”和“meta分析”为高频词。有研究人员强调基因组学在肿瘤治疗方面的重要作用,也有研究人员重点探讨基因组研究在转化医学领域的应用。我国从20世纪90年代中期开始重视人类功能基因组学研究,在国家高技

术研究发展计划(863计划)重大专项、国家新药创制重大专项、国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家自然科学基金及各省市区重大项目的支持下,我国功能基因组学研究取得了一系列原创性成果。王露^[35]研究发现补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白4(complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein 4, CTRP4)在炎症、肿瘤、代谢及凝血中都有重要功能,并且该基因编码的是一个分泌蛋白,其重组原核蛋白在体内外都有良好的活性,具有非常好的开发和成药前景。胡旭等^[36]指出蛋白质基因组学已在病原微生物定性、疾病生物标志物探索、肿瘤发生发展机制揭示、神经退行性疾病发生机制探究及内毒素易感选择性分析等多个医学研究领域得到应用并快速发展,随着医学研究的深入,以蛋白质基因组学为代表的多组学联合手段将被应用于医学研究的更多方面。

3 讨论

在研究热点方面,近20年国内外转化医学研究热点相对吻合又各自有所侧重。国外研究成果以研究型为主,主要研究内容为肿瘤、干细胞、组织工程、基因组学;而我国研究成果以综述型居多,研究型较少,研究主题侧重探讨转化医学学科建设与人才培养、转化医学平台建设及协作机制等。综合分析结果认为,转化医学研究热点主要集中在5个方面:转化医学理念与发展模式、肿瘤诊断与精准治疗、干细胞转化研究、3D生物打印与组织工程、精准医学与基因组学。

在研究前沿趋势方面,近20年国内外转化医学领域的研究热点在逐渐变化。前期研究热点集中在基础医学、肿瘤诊断与治疗、转化医学理念研究。中后期集中在干细胞与转化研究、3D生物打印与组织工程、精准治疗。目前,3D生物打印与组织工程、组学数据分析逐渐成为新的研究趋势。

对近20年国内外转化医学领域文献资源的分析表明,目前国内外涉及转化医学的研究成果较为丰富,研究主题相对吻合。但从总体发展趋势看,国外转化医学研究发文量呈波动式增长,而我国转化医学研究发文量在经过2008—2012年快速增长后呈下降趋势。由于缺少资金投入、缺少多学科交叉背景的专业人才队伍、研究机构之间各自为政、缺少沟通及协作等的限制,我国转化医学研究在发

展水平上与国外存在一定差距。为此,在精准医疗、大数据分析等前沿技术快速发展的背景下,转化医学研究一方面要建立起规范化的标准体系,提高整体研究水平;另一方面要加强资源整合与多方协作,实现人才、资源的流通,避免不均衡发展及碎片化研究,并在此基础上继续加快技术转化,搭建好实验室和临床沟通的桥梁,为促进医学发展和保障人民健康提供强有力的支持。

[参考文献]

- [1] WOOLF S H. The meaning of translational research and why it matters[J]. JAMA, 2008, 299: 211-213.
- [2] CHOI D W. Bench to bedside: the glutamate connection[J]. Science, 1992, 258: 241-243.
- [3] ZERHOUNI E. The NIH roadmap[J]. Science, 2003, 302: 63-72.
- [4] TAKAHASHI K, YAMANAKA S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. Cell, 2006, 126: 663-676.
- [5] TAKAHASHI K, TANABE K, OHNUKI M, NARITA M, ICHISAKA T, TOMODA K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors[J]. Cell, 2007, 131: 861-872.
- [6] YU J Y, VODYANIK M A, SMUGA-OTTO K, ANTOSIEWICZ-BOURGET J, FRANE J L, TIAN S L, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells[J]. Science, 2007, 318: 1917-1920.
- [7] HANKOWSKI K E, HAMAZAKI T, UMEZAWA A, TERADA N. Induced pluripotent stem cells as a next-generation biomedical interface[J]. Lab Invest, 2011, 91: 972-977.
- [8] KATTMAN S J, KOONCE C H, SWANSON B J, ANSON B D. Stem cells and their derivatives: a renaissance in cardiovascular translational research[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2011, 4: 66-72.
- [9] SUNG N S, CROWLEY W F, GENEL M, SALBER P, SANDY L, SHERWOOD L M, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise[J]. JAMA, 2003, 289: 1278-1287.
- [10] LITTMAN B H, DI MARIO L, PLEBANI M, MARINCOLA F M. What's next in translational medicine?[J]. Clin Sci (Lond), 2007, 112: 217-227.
- [11] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144: 646-674.
- [12] COLLINS F S, VARMUS H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 793-795.
- [13] MERTINS P, MANI D R, RUGGLES K V, GILLETTE M A, CLAUSER K R, WANG P, et al. Proteogenomics connects somatic mutations to signalling in breast cancer[J]. Nature,

- 2016, 534: 55-62.
- [14] CONG L, RAN F A, COX D, LIN S, BARRETTO R, HABIB N, et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems[J]. *Science*, 2013, 339: 819-823.
- [15] MURPHY S V, ATALA A. 3D bioprinting of tissues and organs[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 773-785.
- [16] KANG H W, LEE S J, KO I K, KENGLA C, YOO J J, ATALA A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity[J]. *Nat Biotechnol*, 2016, 34: 312-319.
- [17] BHATIA S N, INGBER D E. Microfluidic organs-on-chips[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 760-772.
- [18] KHOURY M J, GWINN M, YOON P W, DOWLING N, MOORE C A, BRADLEY L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention?[J]. *Genet Med*, 2007, 9: 665-674.
- [19] HAMBURG M A, COLLINS F S. The path to personalized medicine[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 301-304.
- [20] 曾宪涛,朱风雷,任学群,田国祥. 基于临床科研一体化技术的临床研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9: 1156-1161.
- [21] 潘兴华,蔡学敏,阮光萍,朱光旭,杨建勇,庞荣清. 干细胞技术平台建设与发展[J]. *西南国防医药*, 2015, 25: 838-840.
- [22] 时占祥,詹启敏,顾申,何昆仑,李宁,孙毅,等. 转化医学在中国:五年回顾与展望[J]. *科学通报*, 2015, 60: 2151-2156.
- [23] 黄文,张浩,赵平,高攀. 基于转化医学理念的临床医学八年制课程教学改革[J]. *中华医学教育探索杂志*, 2012, 11: 1101-1104.
- [24] 刘洁,沙保勇,苟兴春. 基于转化医学理念的医学本科生科研能力的培养[J]. *海南医学*, 2017, 28: 1009-1010.
- [25] 吴立娟,宋曼曼,王友信,彭晓霞,王崑. 以转化医学理念指导医学研究生培养[J]. *中华医学教育探索杂志*, 2011, 10: 1182-1183.
- [26] 刘仕勇,吕胜青,安宁. 医学研究生转化医学理念的培养[J]. *中华医学教育探索杂志*, 2015, 14: 874-877.
- [27] 何昆仑. 研究型医院的转化医学体系建设[J]. *中国研究型医院*, 2016, 3: 1-4.
- [28] 陈文贵,陈洁,黄辉,姚和瑞,宋尔卫. 研究型医院建设的要素与构想[J]. *医院管理论坛*, 2017, 34: 5-8.
- [29] 杨薇粒,孙靓,金彝,王玺瑞,郑有礼. 转化医学对研究型医院的提升作用[J]. *西北医学教育*, 2015, 23: 744-745, 748.
- [30] 田玲,汪楠,陈丹霞,安嘉璐. 肿瘤转化医学研究进展[J]. *中国医药科学*, 2014, 4: 27-32, 87.
- [31] 李建芳,朱正纲,刘炳亚. 以肿瘤分子标志物为基础的转化医学研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2012, 32: 1088-1091.
- [32] 王晨,卫建平,李育民,李虹. 建立标准化规范化肿瘤生物样本库是转化医学的重要保障[J]. *中国药物与临床*, 2013, 13: 1176-1178.
- [33] 高舒平,曲春辉,周瑞,秦川. 干细胞与转化医学研究进展浅析[J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24: 439-442.
- [34] 何斌,郑天慧,赵庆辉,汤红明. 干细胞产业发展探索: 浅谈上海市东方医院在干细胞转化领域的实践[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2018, 8: 125-128.
- [35] 王露. 人类功能基因组研究与转化医学[C]. 北京: 2017 国际生物治疗大会暨展览会——2017 第九届国际抗体大会&2017 第九届世界疫苗大会会刊, 2017: 163.
- [36] 胡旭,曹新,魏钦俊. 蛋白质基因组学的建立及其在转化医学中的应用[J]. *生物技术通讯*, 2016, 27: 699-704.

[本文编辑] 杨亚红