

# 基于转化医学理念的药学研究生教学

柯博文

四川大学华西医院/华西临床医学院 (成都 610041)

**摘要** 当前药学研究生教育中存在基础理论知识与药物研究实际相脱节的问题,导致药学专业研究生对新药研发认识不足。针对这一现状,探讨药学研究生教学的新思路势在必行。转化医学是一个药学、医学、生命科学交叉融合和飞速发展的领域,对药学研究生而言,开展基于转化医学发展原则和实践理念的药学教育,无疑是优化药学研究生培养模式的重要途径,将帮助学生更加深刻地理解即将从事的新药研发工作,培养有能力将基础研究成果向临床应用转化的人才。

**关键词** 药学教育;转化医学;研究生

## Exploration of Pharmacy Postgraduate Teaching Based on the Concept of Translational Medicine

Ke Bowen

(West China Hospital/West China Medical College, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**Abstract:** In current pharmacy postgraduate education, there is a gap between basic theoretical knowledge and the reality of pharmaceutical research, resulting in students' inadequate understanding about the research and development of new drugs. In view of this situation, it is imperative to explore new ideas for pharmacy postgraduate teaching. Translational medicine is a merged and rapidly developing field, involving science, medicine, and life sciences. For the sake of pharmacy postgraduates, carrying out pharmacy education based on the principles and practical concepts of translational medicine development is undoubtedly an important way to optimize the pharmacy postgraduate training model and will help them more profoundly understand their research and development of new drugs in the future, and cultivate talents capable of transforming basic research results into clinical application.

**Key words:** pharmacy education; translational medicine; postgraduate students

药学研究生教育作为药学创新人才培养体系的最前沿,其规模和质量是我国药学高等教育发达程度和药学科学技术发展水平的重要标志之一。当前,我国药学专业研究生人数不断增长,药学专业培养体系逐步合理,药学教育质量稳步提高,为我国药学学科发展和新药研发事业输送了大批合格的教学和科研人才。药学也是一门以临床需求为导向、多学科高度融合、知识技术快速更新的交叉性学科<sup>[1]</sup>。因为药学专业自身的特殊性和复杂性,其对药学研究生培养提出了更高的要求。现有的研究生教学不能完全适应学科快速发展和新药研发的重要需求。其中,较为突出的问题就是大多数药学研究

生缺乏对新药转化的深入认识和正确理解,对所从事的新药科研工作片面地理解为论文的发表,这与药学研究的实际工作情况严重脱节。而基于转化医学理念的药学研究生教学探索将可能是这一问题行之有效的解决方案。

### 1 转化医学的发展历程

在 20 世纪的最后几十年里,美国国家卫生研究院(NIH)在肿瘤及其临床治疗方面的研究累计投入数千亿美元的科研经费,科研和临床单位共计发表了约 150 万篇研究论文。然而,人们的健康水平并没有从大量的医学科研成果中获得明显收益。例

如,最常见的癌症病人 5 年生存率却并没有得到显著提高。显然,在基础科学研究和临床实际应用之间还存在着一道道看不见的鸿沟。人体生命活动是非常复杂的物质运动形式,其与人类的方方面面,包括社会行为、精神活动等因素密切相关,因此小到分子、细胞和组织水平的研究成果,大到小动物甚至大动物的整体研究,并不能客观地反映人体的真实生命过程和疾病状态。

美国 NIH 院长 Zerhouni 率先提出了转化医学研究的理念<sup>[1-2]</sup>。在过去的几十年中,“转化医学”(Translational Medicine)作为一个全新的概念逐渐被广为人知。“转化”是指将基础知识、科学发现、工程技术从基础研究领域转移至实际应用领域的关键环节。他认为医学相关的科学研究应该更多地以临床需求为导向,从临床中发现问题,由基础研究人员进行研究,再将其科研成果转化至临床应用,以此提高医疗总体水平,使其快速发展和交叉融合。事实上,转化医学不仅仅应被定义为一门独立的学科和领域,而且更应该被理解和描述为一种理念和文化。从转化医学出现的历史中人们不难发现,从一开始转化医学就没有被单纯的视为一门单独学科或者一个研究方向,它代表着一种尝试,其力图通过打破现有学科分类的固有研究模式,以一种更经济、更有效的形式,实现从基础研究成果到临床前研究、临床研究、临床应用甚至全人类健康应用推广的努力,并由此形成共识。而转化医学所秉持的理念恰好与药学学科的目标任务不谋而合。

## 2 转化医学与药学的关系

### 2.1 转化医学与现代药学的内涵高度一致

广义的转化医学研究范畴,其内容涵盖临床需求的提出、科学问题的凝练、研究方法的选择、实施路径的建立、临床前阶段的研究、临床阶段的验证、临床应用等方面,是一条作为链接临床-基础-临床的重要途径<sup>[3]</sup>。而药学从本质上来讲,正是一门以满足临床需求,解决临床问题为目的,具有鲜明转化医学特征的学科。现代药学正发生着深刻的学科模式转型,药学研究的模式从传统的药物化学、药理学、药剂学、药物分析等相对独立专业划分领域,向强调交叉交融、协同创新、着眼于实际临床问题解决的模式转变。整个药学研究和新药开发的过程,实际上就是从基础研究到临床应用,再由临床验证到基础研究的双向转化过程。现代药学学科的研究范畴涵盖了从小分子、生物大分子、细胞,到组织、器官、整

体动物乃至人体临床研究,需要借助基因组学、蛋白质组学、计算化学、分子生物学、生物化学、分析科学、材料科学、生物信息学、临床医学知识和技术,整合基础与临床各个学科间的知识,建立适应现代新药研发的靶点发现平台、药物设计与合成平台、药物筛选与评价平台、药物代谢动力学与安全性评价平台,探索更适合现代化新药研发的模型、理论和方法。

### 2.2 转化医学理念是药学专业人才培养的迫切需求

随着药学研究模式的深刻变革和各个药学亚专业边界的日益模糊,这些新变化也对药学人才培养和药学研究生教学提出了新的要求。药物研发技术和知识的学习,需要学生从整体上对药学不同阶段的任务分工、各个阶段在药物研发过程中的作用及各个部分之间的相互支撑关系有一个更为清晰的认识。比如,药物设计虽然属于药物化学教学范畴,但药物结构中不同官能团引入,将会影响药物候选化合物的理化性质和体内代谢,这两个方面又涉及药物制剂筛选和药物体内代谢研究;原料药工艺研究中不同合成路线的选择,将决定药物质量研究中的杂质种类和含量;药剂学中使用的各种制剂辅料,常常与药物稳定性和生物安全性有关。而新药临床前研究与临床研究的关系,也极为紧密。比如,临床试验方案的设计中,每日最大给药剂量是新药质量标准设定的重要因素,给药剂量越大,药物杂质的限量越低,反之,则限量越高。因此,药物研究的各个部分、各个阶段并不是孤立存在,而是相互影响、互为支持。在药学专业研究生教学中,教师如果只是孤立地依据学科分类进行教学,将有可能走入“盲人摸象”的误区。

## 3 基于转化医学的特点构建药学研究生教学体系

### 3.1 基于转化医学的药学教学内容

转化医学是最纯粹的以临床问题为导向的科学研究。因此,笔者认为,如果以转化医学的不同阶段作为教学体系构建的基础,基于转化医学的特点优化药学研究生教学的课程安排,将使學生能够更深刻地理解临床实际与药学科的双向互动关系。根据转化医学的不同阶段设置研究生培养课程,不同阶段中的课程安排,将教学重点放在药学研究与临床应用的密切结合上,使學生认识到药学的研究全过程中都必须紧密结合临床的实际应用,同时學生也能更加清晰地了解,药学技术是如何在新药研发过程中通过突破技术瓶颈、回答科学问题,最终满足

临床需求的。通过以转化医学为主线,教师串联在新药开发过程中各个不同亚专业和研究阶段的知识点和前沿技术,拓展研究生教学中的专业知识结构,增强研究生在药学基础研究与临床应用相结合的意识,促进药物研究与新药开发专业人才的培养。值得注意的是,转化医学虽然涉及多个学科相互交叉,但自身也同样具有一定的客观发展规律,基于转化医学理念探索药学研究生教学体系的优化,并不能等同于药学知识教学的大杂烩。笔者认为,在教学内容的组织上可以基于转化医学不同阶段的划分和定义来进行。

基于转化医学理念组织药学教学内容的第一阶段可以与转化的初始阶段(T1)相对应。这一阶段通常被定义为建立基础研究与临床早期研究之间的联系<sup>[4]</sup>。在研究生教学中,教师可以设置更多的与临床相关的课程和知识讲授内容,如临床药理学、病理生理学、肿瘤学等,引导学生认识到,转化医学研究的起点既不是单纯的临床线索发现,也不是简单的研究课题提出,而是寻找在基础研究与临床研究之间的密切内在关系。通过这一阶段教学内容的设置,让学生充分认识到药学研究的第一步是寻找研究课题如何起始于对疾病复杂发生、发展过程中,及对有价值临床线索的收集、分析和提取,同时还要求学生如何结合临床的实际应用场景,选择合理的科学方法和技术手段,构建与临床切入点相对应的具体方案。通过提取临床需求和启动基础研究两方面有机地结合,形成逻辑清晰、重点突出、层次清晰、分工明确、风险可控的新药研究计划,这部分教学内容安排,将引导学生从源头理解药学研究,为接下来教学内容的展开奠定基础。

在第二阶段的的教学内容组织中,可以借鉴转化医学的第二阶段(T2)。在这一部分的的教学内容,可以引入基础研究中获得的对疾病的理解和新药的发现信息,基础知识向新的诊断、治疗和预防方法以及产品开发的转移过程,以及如何形成治疗药物和诊断试剂的原型等教学内容。教学过程中,教师以具体案例的方式,讲授新药开发中各个药学亚专业的知识和技术,帮助学生理解药物研发中从早期的药物靶标的发现与确证、药物分子的合理设计与合成、药效学筛选与药理学研究,到药物分析方法与质量标准的建立、制剂处方的筛选、安全性评价等新药临床前研究工作的相互支持、相互影响的关系,而非独立地讲授某一门课程的知识内容。

第三阶段的的教学内容,可以基于转化医学第三

阶段(T3)的研究。这一部分的课程讲授主要涉及进入研究结果的临床转化应用阶段。在这一过程中,教师可以根据学生的知识背景和前期教学效果,循序渐进地安排临床伦理、生物安全、新药临床试验方案设计等课程和内容,帮助学生了解到新药研发是如何根据临床实际需求和临床前研究数据,进行合理的临床试验设计的;进入 I/II/III 期临床试验的新药是如何不断地根据临床试验进展反复进行修正和优化。引导学生通过指南开发,荟萃分析和系统评价的学习,了解新药研发从早期临床前试验转移到临床试验中,将面临更加复杂的临床场景和患者情况,并理解动物疾病模型与真实临床病人的巨大差异。同时,相关教师还要引导学生学习和认识生物安全和临床伦理问题:无论是临床前的安全性考察,还是临床人体安全性评价,生物安全问题都是新药研究中需要药学工作者高度关注的高风险事件,而这一部分的内容在传统教学中往往受重视程度不够。

第四部分的的教学内容组织可以以新药研究成果的传播、实施以及上市后的再评价(IV 期临床试验)(T4)为主体。这一部分包含着大量的非常有价值的临床研究结果,其对于新药研究真正的成功至关重要,但这一阶段的学习却常常被学生所忽视,甚至认为与新药研究无关。实际上,药学研究人员常常基于上一次新药转化成功或者失败的经验,再次以基础研究为起点进行新一轮转化研究,从而意味着整个新药转化研究闭环的形成,研究者也可以在此基础上进行“成果再研究”<sup>[5]</sup>。有关这一阶段的学习内容,教师可以以介绍新药研发成功上市后,通过临床实践挖掘了的完全不同于之前适应证,扩大了药物使用范围的诸多成功案例。可以通过转化医学第三和第四阶段相互渗透的案例讨论,讲授在药物研发中“老药新用”的研究策略和开发思路。让学生切实认识到,医学与药学两者相辅相成的关系。在这一阶段的教学中,还可以考虑引入现有药物品种的升级作为学习案例,帮助学生理解新的药学基础研究是如何将上一次成功或失败作为新的起点开始新一轮的研究。

### 3.2 基于转化医学的药学教学方法

在教学方法的运用方面,由于以转化医学理念对教学内容进行设置与传统药学专业的教学内容差别较大,因此在教学方法的选择上笔者认为可以采用“以线串点,以点带面”的案例教学方式。以转化医学的不同阶段为“线”,以鲜活的新药开发真实案例为点,将新药研发过程中的具体问题带到课堂,以

案例为中心,围绕一个教学目标,进行案例的剖析和知识点的讲解。同时,教师还可以在授课前先安排学生进行具体案例信息收集和策划准备,安排不同的学生组成团队代表新药研发案例中的不同技术部门,通过教学双方的共同讨论分析,达到提高学生分析问题和解决问题能力的目标。把“填鸭式”授课变成“沉浸式”教学,让学生在课堂上能设身处地站在不同的角度看待和考虑新药研发中的种种问题。

#### 4 面临的机遇和挑战

基于转化医学理念的药学研究生教学,一方面,可以培养学生从临床需求出发,以解决临床问题为导向,树立理论知识联系临床实践的意识,引导学生更加注重药学研究成果的可转化性;从药学研究的立题、选题上瞄准目标,从根本上避免以发表文章为唯一目的的错误认识,让学生在未来的教学、科研以及其他工作岗位中树立正确的方向。另一方面,建立药学专业研究生多学科交叉的知识体系与研究背景,为在将来工作中解决新药开发的具体问题奠定良好的基础。无论在临床中发现问题,寻找可能的发病机制和药物靶点,还是在早期的新药开发工作中对靶点确认、药物设计、生物标记物等知识的了解,以及后续的新药转化涉及的病理生理、药理毒理和伦理等方面具有多学科的知识 and 技能,转化医学教育既能够使研究生获得更全面、更综合的研究背景,又能够帮助学生打破墨守成规的学科定势,发挥敢于创新、勇于创新的精神。同时,基于转化医学理念的药学教学,能够培养药学生与临床团队的合作意识。尽管新药研究是以药学为核心,但毫无疑问,在转化研究过程中将面临各种异常复杂的情形,有时并非单一领域能够完成。因此新药研究必须打破学科的壁垒,建立一个跨领域的团队通力合作,发挥各自优势才能完成。通过基于转化医学理念的药学教育,学校对研究生的团队合作意识进行培养,在转化研究的模式和过程中,包括交流机制、信息共享、利益分配等每个环节中树立合作精神。良好的团队合作将会是有效解决新药研究过程中药学、医学、生命科学以及其他学科研究人员分歧、充分发挥团队优势的坚实基础。

总之,转化医学在新时期药学学科发展和人才培养的进程中具有非常重要的作用。目前,在本科教育中引入转化医学的理念已经进行了一些探索和尝试<sup>[6-7]</sup>,甚至提出了“转化药学”“转化药理学”等新概念<sup>[8-9]</sup>,在药学研究生阶段开展转化医学教育

势在必行。一方面,弥补了传统教学理论和药学研究实际不能很好结合的缺陷,其有利于培养符合药学学科发展新要求的专业人才队伍;另一方面可以促进药学学科与临床医学、生命科学等其他学科的不断交叉融合,推动药学专业本身的发展进步。尽管转化医学在药学学科发展和人才培养的创新中发挥了重要作用,但转化医学与药学教育结合还需要不断的探索,在国内发展状况还有待提升<sup>[10]</sup>,比如:建立新理念的药学教学教程和人才培养体系尚需时间、现有的教学设备和科研条件欠缺、传统研究生培养模式与转化医学教学模式的固有差别等等,基于转化医学理念的药学教学体系的完善还需要教学方法、教育模式、科学研究等多方面共同协调共进。但转化医学理念必将深刻地影响并改变未来的药学研究生培养模式,这样的变革既是机遇又是挑战。药学教育工作者必须抓住机遇,尽快普及转化医学理念和知识,使我国的医药研发体系和人才培养更适应新时代的要求。

#### 参考文献

- [ 1 ] Zerhouni EA. The NIH Roadmap[ J ]. *Science*, 2003, 302: 63-72.
- [ 2 ] Zerhouni EA. Translational and clinical science — time for a new vision[ J ]. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1621-1623.
- [ 3 ] Horigin H, Pullman W. From bench to clinic and back: perspective on the 1<sup>st</sup> IQPC Translational Research Conference[ J ]. *J Transl Med*, 2004, 2: 44-51.
- [ 4 ] Torchim W, Kane C, Graham MJ, Pincus, HA. Evaluating translational research: A process marker model[ J ]. *Clin Transl Sci*, 2011, 4: 153-162.
- [ 5 ] Shekhar A, Denne S, Tierney W. et al. A model for engaging public-private partnerships D, Jemal A [ J ]. *Clin Transl Sci*, 2011, 4: 80-83.
- [ 6 ] 王倩,董方南,肖博雅,等. 医学本科生基础课阶段开展转化医学教育的思考[ J ]. *中国中医药现代远程教育*, 2012, 9(12): 18-19.
- [ 7 ] 黄晓东,王艳春,范红艳,等. 转化医学与药理学教学的促进意义[ J ]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(19): 249-250.
- [ 8 ] 张勇,胡莹莹. 转化药学在药学本科生培养中的探索[ J ]. *药学教育*, 2016, 32(2): 1-4.
- [ 9 ] 缪朝玉,徐添颖. 转化药理学:医药研发体系和人才培养新模式[ J ]. *药学实践杂志*, 2010, 28(5): 387-389.
- [ 10 ] 张立明,戴贵东,张彩芳,等. 医学院校药学专业教育模式存在的问题及对策[ J ]. *亚太传统医药*, 2011, 7(3): 179-180.