

## 中国肠外肠内营养学的转化医学 3T 路线图概述

蒋朱明<sup>1</sup>, 李卓<sup>2</sup>, 王杨<sup>3</sup>, 张慧<sup>4</sup>, 王艳<sup>5</sup>, 揭彬<sup>6</sup>, 方海<sup>7</sup>, 李卫<sup>3</sup>,  
张燕舞<sup>8</sup>, 张玠<sup>8</sup>, 胡铁军<sup>8</sup>, 李大魁<sup>9</sup>, 康维明<sup>1</sup>, 于康<sup>2</sup>, 叶欣<sup>1</sup>

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 <sup>1</sup> 基本外科 <sup>2</sup> 临床营养科 <sup>9</sup> 药剂科, 北京 100730

<sup>3</sup> 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 医学研究统计中心, 北京 100037

<sup>4</sup> 贵州省人民医院心内科, 贵阳 550002

<sup>5</sup> 北京大学护理学院, 北京 100191

<sup>6</sup> 陆军军医大学医学心理系, 重庆 400038

<sup>7</sup> 北京大学中国卫生发展研究中心, 北京 100191

<sup>8</sup> 中国医学科学院 北京协和医学院 医学信息研究所, 北京 100020

通信作者: 蒋朱明 电话: 18601148800, E-mail: jiangzm@imicams.ac.cn

方海 电话: 010-82805702, E-mail: hfang@hsc.pku.edu.cn

李卫 电话: 13910704480, E-mail: liwei@mrbc-nccd.com

**【摘要】**截至 2020 年, 中国肠外肠内营养学已经历从实验室研究到临床应用 (Translation 1, T1)、大样本临床有效性研究 (Translation 2, T2), 分步进入测算医疗质量及成本-效果 (Translation 3, T3) 的发展时期。中华医学会肠外肠内营养学分会营养风险-不足-支持-结局-成本效果比多中心分享数据库协作组借鉴国际转化医学 3T 路线图, 在中国开拓了肠外肠内营养学领域的 T3 阶段转化研究, 包括卫生经济学研究。目前, 中国肠外肠内营养学领域需开展“合理应用, 患者受益”有关的临床研究, 如营养风险筛查及营养不良诊断的临床有效性研究, 以及营养用药有关的卫生经济学研究。

**【关键词】**转化医学; 3T 路线图; 肠外肠内营养学; 成本-效果比; 卫生经济学

**【中图分类号】**R-3; R459.3; F08 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2020)05-0508-06

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.05.002

### Brief Review of the 3T's Roadmap of Translational Medicine for Parenteral and Enteral Nutrition in China

JIANG Zhu-ming<sup>1</sup>, LI Zhuo<sup>2</sup>, WANG Yang<sup>3</sup>, ZHANG Hui<sup>4</sup>, WANG Yan<sup>5</sup>, JIE Bin<sup>6</sup>, FANG Hai<sup>7</sup>,  
LI Wei<sup>3</sup>, ZHANG Yan-wu<sup>8</sup>, ZHANG Fen<sup>8</sup>, HU Tie-jun<sup>8</sup>, LI Da-kui<sup>9</sup>, KANG Wei-ming<sup>1</sup>,  
YU Kang<sup>2</sup>, YE Xin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, <sup>2</sup>Department of Clinical Nutrition, <sup>9</sup>Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

<sup>3</sup>Center for Health Statistics, National Cardiovascular Center, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

<sup>4</sup>Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

<sup>5</sup>School of Nursing, Peking University, Beijing 100191, China

<sup>6</sup>Department of Medical Psychology, Army Military Medical University, Chongqing 400038, China

蒋朱明、李卓为本文共同第一作者

利益冲突: 无

<sup>7</sup>China Center for Health Development Studies, Peking University, Beijing 100191, China

<sup>8</sup>Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100020, China

Corresponding authors: JIANG Zhu-ming Tel: 86-18601148800, E-mail: jiangzm@imicams.ac.cn

FANG Hai Tel: 86-10-82805702, E-mail: hfang@hsc.pku.edu.cn

LI Wei Tel: 86-13910704480, E-mail: liwei@mrbc-nccd.com

**【Abstract】** Till 2020, parenteral and enteral nutrition in China has moved from Translation 1 (T1), and then Translation 2 (T2), to Translation 3 (T3) now. The T3 transfer requires the evaluation of medical services' quality and cost-effectiveness research. After learning from international published articles, the multicenter cooperative database group of Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN) on Nutritional risk, Undernutrition, Support, Outcome, and Cost-effectiveness ratio (NUSOC) (abbreviated to CSPEN-NUSOC Cooperative Group) has made efforts to promote health economics research in the field of parenteral and enteral nutrition in China. This paper reviewed the translational medical research of parenteral and enteral nutrition in China. At present, clinical studies toward the goal of "reasonable use to benefit patients" should be conducted in parenteral and enteral nutrition field in China, such as clinical effectiveness study of nutritional risk screening 2002 and Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria, or health economics study on nutritional drug.

**【Key words】** translational medicine; 3T roadmap; parenteral and enteral nutrition; cost-effectiveness ratio; health economics

*Med J PUMCH*, 2020, 11(5):508-513

## 1 转化医学 3T 路线图

1992 年 *Science* 首次发表“从实验室到病床 (bench to bedside)”的概念<sup>[1]</sup>, 1993 年美国国立医学图书馆 PubMed 文献检索系统开始出现“转化型研究 (translational research)”这一名词<sup>[2]</sup>, 1996 年 *Lancet* 第一次正式发表“转化医学 (translational medicine)”这一新概念<sup>[3]</sup>, 2003 年 *Science* 发表了时任美国国立卫生研究院主任 Elias Zerhouni 关于转化医学“路线图”的论述<sup>[4]</sup>。以上举措旨在消除基础医学与临床实践之间的鸿沟, 建立实验室与临床研究之间双向转化的研究体系, 即实验室研究成果可迅速有效地应用于临床, 而临床中发现的问题亦可在实验室快速开展研究。2008 年, Dougherty 等<sup>[5]</sup>在 *JAMA* 撰文, 归纳了转化医学的“3T 路线图”, 进一步明晰了转化医学研究的全过程及其内涵。

Dougherty 等<sup>[5]</sup>认为转化医学研究可分为 Translation 1 (T1)、Translation 2 (T2)、Translation 3 (T3) 3 个转化阶段: T1 阶段是从实验室研究到临床应用的初步探索; T2 阶段需开展大样本、多中心的临床有效性及安全性验证研究; T3 阶段需评估医疗质量及成本, 解决“如何”提供医疗服务让患者受益, 提高公众医疗健康水平。

## 2 转化医学 T1、T2 阶段在中国肠外肠内营养学的体现

中国肠外肠内营养研究已经历转化医学 T1 和 T2 阶段。早在 20 世纪 60 年代初, 吴肇光、曾宪九等尝试将“水解蛋白和葡萄糖的不完全肠外营养液”用于肠痿、慢性肠梗阻等患者, 虽有病案记录, 但未发表相关论文。1961 年, 北京协和医院基本外科曾宪九创立外科代谢与营养实验室, 建立了创伤后氮平衡、重水稀释法测定人体组成等研究方法。1971 年后, 北京协和医院因承担国际友人医疗任务, 相继引进静脉输注氨基酸、脂肪乳剂及静脉维生素等营养支持疗法相关药物, 1974 年引进氨基酸型肠内营养支持疗法药物, 用于重症患者肠外肠内营养支持疗法的临床实践<sup>[6]</sup>。1978 年, 蒋朱明、朱预、张思源首次在全国第九届全国外科学术会议上作了静脉营养治疗腹部外科重症患者有关的首次报告<sup>[7]</sup>。此后, 北京、上海、南京、重庆等科研团队相继报道了静脉营养在外科、儿科等领域的应用<sup>[8-12]</sup>。

以 1978 年全国外科学术会议这篇大会报告为起点, 迄今已 40 余载, 中国肠外肠内营养学已从转化医学 T2 阶段 (临床实用和有效性验证阶段) 进入到 T3 阶段, 即需要测算医疗服务的质量/成本和患者获益, 进行相关卫生经济学研究, 以及制订/修订指南与共识, 使临床应用更合理 (图 1)。

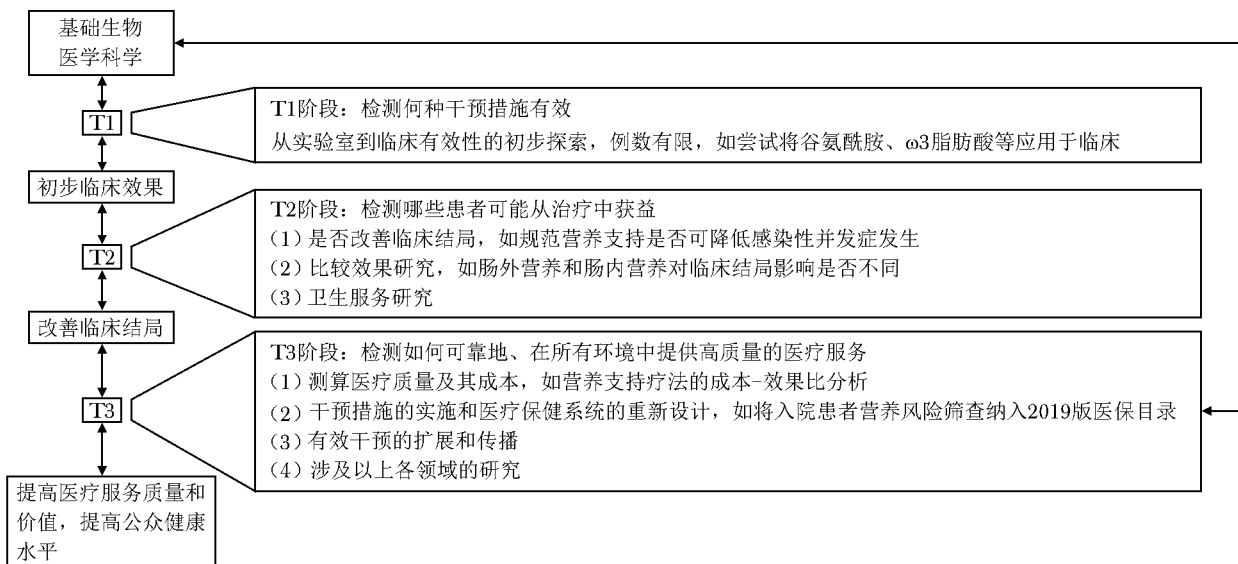


图1 中国肠外肠内营养学的临床转化研究3T路线图

### 3 借鉴国际经验, 开展中国转化医学T3阶段转化的临床实践

2005年, Braga等<sup>[13]</sup>将营养状况良好的胃肠道肿瘤患者随机分为传统组(未采用肠内免疫营养制剂)和试验组(采用肠内免疫营养制剂), 分析术前应用肠内免疫营养制剂的成本-效果。研究发现, 当手术类型相同时, 两组常规医疗费用差异较小, 并发症的诊断、治疗等相关费用可能存在统计学差异( $P=0.05$ ), 其中感染性并发症的费用差异有统计学意义( $P<0.001$ ); 在成本-效果分析中, 将“效果”指标设为“无并发症患者比率(1-并发症%)”或“无感染性并发症患者比率(1-感染性并发症%)”时, 试验组的成本-效果比(cost-effectiveness ratio, CER)低于传统组, 提示试验组更具卫生经济学优势。虽然该项卫生经济学研究在成本确认时研究视角不明确、未进行增量分析, 但值得肯定的是, 该研究确实为中国肠外肠内营养学的卫生经济学研究(转化医学T3阶段转化研究)提供了可借鉴的思路和方法。

2004年12月4日, 中华医学会肠外肠内营养学分会(Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, CSPEN)组建营养风险-不足-支持-结局-成本效果比(Nutritional Risk-Undernutrition-Support-Outcome-Cost/Effectiveness ratio, NUSOC)多中心分享数据库协作组(简称CSPEN-NUSOC协作组), 该协作组致力于多学科合作开展高质量临床研究。自2006年起, 美国约翰·霍普金斯大学护理学院的Marie Nolan、丹

麦哥本哈根大学附属医院的Jens Kondrup以及国内的统计学家及卫生经济学家陆续加入协作组并开展工作。由中国、美国、丹麦的临床专家和中国的医师、护师、营养师、药剂师等通过定期举行工作坊, 制定三阶段研究计划, 为协作组进行顶层设计, 进而为转化医学T3临床实践提供了方向和目标<sup>[14-15]</sup>。其中第1阶段是横断面调查研究, 第2、3阶段为前瞻性队列研究, 分别关注临床结局(如感染性及非感染性并发症、住院时间等)和CER。

自成立以来, CSPEN-NUSOC协作组相继完成了营养风险筛查2002(nutritional risk screening 2002, NRS 2002)项目在中国的临床可行性验证, 全国13个中心19所三级甲等医院和11所中等医院6个专科的营养风险现患率、营养不良患病率以及营养支持应用情况调查, 并完成了营养支持对存在营养风险住院患者临床结局的影响研究。上述系列工作不仅验证了NRS 2002在中国的临床有效性, 同时也提示合理营养干预有助于改善患者临床结局<sup>[14, 16-25]</sup>。2008年, CSPEN-NUSOC协作组又启动了以临床研究为基础的卫生经济学研究(转化医学T3阶段转化研究)。

CSPEN-NUSOC协作组成员王艳等<sup>[22]</sup>基于北京某三级甲等医院消化内科住院患者开展了一项前瞻性队列研究, 从费用支付者视角进行成本-效果分析, 研究显示, 肠外营养队列、肠内营养队列、肠外和肠内营养联合队列、糖电解质输液队列的CER分别为6105元、1257元、5680元和1664元, 提示肠内营养队列具有成本-效果优势。该研究进一步计算了增量成本效果

比 ( incremental cost-effectiveness ratio, ICER ) =  $\frac{\text{成本 (营养支持队列)} - \text{成本 (无营养支持队列)}}{\text{效果 (营养支持队列)} - \text{效果 (无营养支持队列)}}$  [26]

进行增量分析,以糖电解质输液队列为无营养支持对照群体,肠外营养队列、肠内营养队列、肠外和肠内营养联合队列的 ICER 分别为 36 101 元、-794 元和 33 748 元,同样提示肠内营养队列可能具有成本效果的优势。因此笔者推荐采用营养支持及并发症相关费用而非总住院费用作为成本进行分析。

在此基础上,协作组成员 Zhang 等 [23] 基于重庆某三级甲等医院消化内科及胃肠外科住院患者进行了另一项前瞻性队列研究。该研究分为合理营养支持、不合理营养支持、极不合理营养支持及糖电解质输液 4 个队列。为了提高检验效能,最终仅将合理营养支持队列和糖电解质输液队列纳入分析。结果提示,合理营养支持在降低感染性并发症发生率的同时,可能伴随费用降低或少量(可接受的)费用增加。高质量的随机对照研究或队列研究均可作为基于临床实际数据的卫生经济学分析的基础。由于此研究无法通过随机化分组控制可能存在的偏倚,因此采用倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)法对两个队列进行匹配,较好地控制了观察性研究中基线特征不平衡可能造成的偏倚。另外,考虑到抽样误差引起的不确定性,该研究还通过 Bootstrap 法对样本进行 10 000 次迭代,得到不同抽样情况下两队列间增量成本和增量产出示意图,从而分析结果的稳健性。该研究的不足在于研究视角的表述不明确。

上述两项研究的成本确认范围均为直接医疗成本,虽然文中表述为“支付方角度”,但由于未考虑报销比例,实际相当于“医疗服务提供方角度”。

卫生经济学研究中研究视角是需要考虑的重要问题,不同角度决定了研究内容和目标的不同:(1)基于社会视角,其研究内容应包括所有直接、间接、无形的经济负担等,目标是验证何种系统性干预方法最有效,为政府和医疗系统推广相关措施提供依据;(2)基于医疗保险方视角,其研究内容为直接经济负担中的可报销部分,目标是为医保部门制定相关政策提供依据;(3)基于医疗机构视角,其研究内容为直接医疗负担和部分直接非医疗负担,目标是为医疗机构改革提供依据;(4)基于患者视角,其研究内容为患者本人及家庭需要支付的卫生支出(有医疗保险的患者只关注起付线以下、封顶线以上的直接经济负担和共付比),目标是减轻患者经济负担 [26]。

此外,由于研究地点、时间、价格等变动因素,

卫生经济学研究还需进行敏感性分析。Braga 等 [13] 基于排除死亡患者或吻合口瘘患者进行了敏感性分析,虽然不够全面,但思路值得借鉴。

尽管近年中国肠外肠内营养学领域也有发表的卫生经济学研究,然而总体来看,研究数量较少,且其中一部分研究的方法学(研究设计)存在不同程度的缺陷,因此得到的结果的可信性有待提高,从而无法为临床实践提供参考依据。

#### 4 肠外肠内营养学 T3 阶段转化研究的必要性和紧迫性

虽然肠外肠内营养支持疗法挽救了众多患者的生命,改善了临床结局,但 2000 年以后,在某些医院、科室确实存在不合理应用的情况。2012 年关于营养用药的发改委咨询会上,有专家提出“营养用药是否临床有效”的问题,质疑“肠外肠内营养用药是否在浪费纳税人的钱”。源于重症患者的医疗需要,肠外肠内营养支持疗法为何在应用 30 多年后仍被质疑呢?

20 世纪 70 年代,由于肠外肠内营养制剂需进口,每年接受肠外肠内营养支持疗法的患者仅数例至几十例;80 年代随着合资企业产品进入医疗市场,成千上万例患者可获得高质量制剂的支持;2000 年后,国内接受肠外肠内营养支持疗法的患者每年以百万例计,而在这些患者中,存在既无营养风险更无营养不良的患者。因此,当走过转化医学 T1、T2 阶段后,筛查出营养支持疗法可能有效的群体 [27],并在此基础上开展转化医学 T3 阶段的临床研究,是中国肠外肠内营养学迈向“合理应用,患者受益”的必经之路。

卫生经济学研究是转化医学 T3 阶段研究的重要内容之一,然而我国此领域的研究和实践比较少。中国肠外肠内营养学领域需要大样本、高质量的卫生经济学研究,以期推动转化医学 T3 阶段研究的进一步发展。

#### 5 肠外肠内营养学 T3 阶段转化研究的多学科特征

转化医学 T3 阶段研究(包括卫生经济学研究)属软科学研究范畴,研究团队应具备多学科背景,为相关决策部门提供真实世界的证据支撑。

以成本-效果分析中的成本测算为例,如果选择

医院视角, 卫生经济学家多认为应以住院总费用作为成本, 而临床医生基于营养支持费用在住院总费用中占比较小、总费用存在较多不确定性等原因, 普遍认为以肠外肠内营养相关的直接医疗费用 (包括营养用药相关费用和感染性并发症相关费用) 作为成本更有意义。

对于效果评价指标的选择, 不同背景研究者亦提出不同意见。如效用指标中的质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 及伤残调整生命年 (disability-adjusted life year, DALY) 等, 短期临床研究中无法使用这些指标。如拟采用欧洲多维健康量表评价生命质量, 存在周期长、混杂因素多等问题, 即使通过 PSM 控制混杂, 病例数的损失仍较大, 需大样本方可分析。经检索, 尚未发现国内采用 QALY 来验证营养用药临床有效性的报道。

以上是中国 T3 阶段转化研究中存在的实际问题。软科学领域的研究需多学科团队共同参与, 才有可能产出高质量的卫生经济学研究成果, 避免发表粗制滥造、理念不清的低水平文章。比如, 若研究团队中缺乏临床、卫生经济学相关背景的学者, 就仅能进行基于模型的卫生经济学研究, 或基于低质量文献进行系统评价而非脚踏实地地开展临床研究, 难以为决策部门提供正确的依据。

## 6 小结与展望

按照转化医学 3T 路线图, 历经医疗、护理、药学、营养有关人员多年的工作, 中国肠外肠内营养学现已经历转化医学 T1、T2 阶段。在 CSPEN-NUSOC 协作组的促进下, 对此领域 T3 转化有所探索。未来, 应基于开放、严肃的“守正创新”学术理念和多学科团队的参与, 积极开展营养用药合理应用及卫生经济学相关研究, 得出贴合临床实际的高质量证据, 为国家相关政策的制定提供参考依据, 才能迈向“合理应用, 患者受益”的中国肠外肠内营养学的未来。

## 参 考 文 献

- [1] Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection [J]. *Science*, 1992, 258: 241-243.
- [2] Mulshine JL, Jett M, Cuttitta F, et al. Scientific basis for cancer prevention intermediate cancer markers [J]. *Cancer*, 1993, 72: 978-983.
- [3] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational

medicine [J]. *Lancet*, 1996, 348: 422.

- [4] Zerhouni E. The NIH Roadmap [J]. *Science*, 2003, 302: 63-72.
- [5] Dougherty D, Conway PH. The “3T’s” road map to transform US health care: the “how” of high-quality care [J]. *JAMA*, 2008, 299: 2319-2321.
- [6] 蒋朱明, 曾宪九, 朱预, 等. 静脉高营养 [M] //中国医学科学院首都医院. 水与电解质平衡. 北京: 人民卫生出版社, 1974: 477-489.
- [7] 蒋朱明, 朱预, 张思源. 静脉营养治疗外科危重病人 [C]. 中华医学会. 第九届全国外科学术会议论文摘要, 1978: 273.
- [8] 蒋朱明, 朱预, 张思源, 等. 静脉营养与要素饮食用于肠痿 [J]. *中华外科杂志*, 1979, 17: 40-43.
- [9] 吴肇江, 吴肇光. 外科危重病人应用静脉营养疗法的一些体会 [J]. *上海医学*, 1979, 2: 19-23.
- [10] 邹忠寿, 黎介寿, 顾寿年. 静脉高价营养疗法在儿外科的应用 [J]. *江苏医药*, 1979: 5-7.
- [11] 蒋耀光, 周月庆. 要素饮食在外科临床的应用 [J]. *人民军医*, 1979, 30: 78-81.
- [12] 雷政宏, 安娜, 郑渝英, 等. 烧伤病人静脉高价营养护理 [J]. *第三军医大学学报*, 1979, 1: 120-123.
- [13] Braga M, Gianotti L. Preoperative immunonutrition: cost-benefit analysis [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2005, 29: S57-S61.
- [14] Jiang ZM, Chen W, Zhan WH, et al. Parenteral and enteral nutrition application in west, middle and east China: a multicenter investigation for 15098 patients in 13 metropolitans using nutritional risk screening 2002 tool [J]. *Clin Nutr Suppl*, 2007, 2: 133-134.
- [15] 工信部. 中国区块链技术和应用发展白皮书 [R]. 2016: 23.
- [16] Liang XK, Jiang ZM, Nolan MT, et al. Comparative survey on nutritional risk and nutritional support between Beijing and Baltimore teaching hospitals [J]. *Nutrition*, 2008, 24: 969-976.
- [17] Liang XK, Jiang ZM, Nolan MT, et al. Nutritional risk, malnutrition (undernutrition), overweight, obesity and nutrition support among hospitalized patients in Beijing teaching hospitals [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2009, 18: 54-62.
- [18] 蒋朱明, 于康, 朱赛楠, 等. 我国东, 中, 西部中小医院住院患者营养不良 (不足), 营养风险, 超重和肥胖发生率及营养支持应用状况调查 (中期小结) [J]. *中国临床营养杂志*, 2008, 16: 338-340.
- [19] 蒋朱明, 陈伟, 朱赛楠, 等. 我国东、中、西部大城市三甲医院营养不良 (不足)、营养风险发生率及营养支持应用状况调查 [J]. *中国临床营养杂志*, 2008, 16: 335-337.

- [20] Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, et al. Impact of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk: a multicenter, prospective cohort study in Baltimore and Beijing teaching hospitals [J]. *Nutrition*, 2010, 26: 1088-1093.
- [21] Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, et al. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk [J]. *Nutrition*, 2012, 28: 1022-1027.
- [22] 王艳, 蒋朱明, 王杨, 等. 营养支持对有营养风险胃肠病患者临床结局的影响以及成本-效果比初步探讨: 275 例前瞻性队列研究 [J]. *中华临床营养杂志*, 2013, 21: 333-338.
- [23] Zhang H, Wang Y, Jiang ZM, et al. Impact of nutrition support on clinical outcome and cost-effectiveness analysis in patients at nutritional risk: A prospective cohort study with propensity score matching [J]. *Nutrition*, 2017, 37: 53-59.
- [24] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22: 321-336.
- [25] Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22: 415-421.
- [26] 刘国恩, 胡善联, 吴久鸿. 中国药物经济学评价指南 [J]. *中国药物经济学*, 2011, 3: 6-48.
- [27] 揭彬, 蒋朱明. 肠外或肠内营养支持对有营养风险患者临床结局的影响 [J]. *中华临床营养杂志*, 2009, 17: 127-128.

(收稿日期: 2019-09-03)