充分发挥神经外科的学科特点和优势,完善中国“脑计划”战略布局和实施

张力伟*, 李德岭

首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070

* 联系人, E-mail: zlwtt@aliyun.com

脑科学与脑研究已经成为全球科技与健康领域最为关注的热点话题。2016年8月在全国卫生与健康大会上, 习近平主席说, “把人民健康放在优先发展战略地位, 努力全方位全周期保障人民健康。没有全民健康, 就没有全面小康”。在《健康中国 2030 规划纲要》中提到要从国家战略层面统筹解决关系健康的重大和长远问题。健康中国已经成为国家战略, 没有脑健康就不能成为真正的健康, 这已经为健康赋予了新的含义。

1 脑疾病与脑科学研究带给我们的挑战和机遇

影响人类健康的疾病很多, 其中早期阿尔茨海默病、帕金森氏病等脑疾病带来的认知功能障碍已经成为全球关注的重大问题, 各国政府正面临着巨大的挑战。中国已经开始进入到老龄化社会, 影响老年人健康的最大问题就是人脑功能的变化。我们所熟知的脑血管病、脑肿瘤、颅脑外伤、阿尔茨海默病、精神性疾病、帕金森氏病等脑疾病以及因脑疾病而导致的学习、记忆、情绪、情感和人格等变化带来了新的社会问题, 也成为当前众多疾病中的主要负担。据欧洲统计数据: 19 组脑疾病在 2010 年的总疾病负担和经济损失达到了 7980 亿欧元, 已经超过癌症和心血管病疾病负担, 其中直接经济损失占了 60%, 花费了 37% 的直接健康支出和 23% 的非健康支出, 另外 40% 的经济损失来源于疾病造成的社会生产力下降^[1]。在中国同样面临着巨大的威胁, 以常见的两个脑病为例。据统计 2015 年我国因脑卒中造成的经济损失达到 400 亿人民币, 2015 年因阿尔茨海默病造成的经济损失达 11300 亿人民币, 预测到 2020 年将达到 34300 亿人民币^[2,3]。以上 2 种虽然只占 19 种临床常见脑疾病中的一小部分, 但足以显示脑疾病已经给人类的健康和社会发展带来了很大的挑战以及越来越大的威胁。因此, 没有脑健康就不能成为真正的健康, 健康中国的国家战略就无法实现。

当前中国的政治、经济、军事发展变化和影响力全球有目共睹。中国已经成为大国, 但是在科学技术领域, 特

张力伟 医学博士, 主任医师, 首都医科大学教授, 博士生导师, 首都医科大学附属北京天坛医院副院长, 国家神经系统疾病临床研究中心副主任, 脑肿瘤北京市重点实验室主任。担任中国医师协会神经外科分会第五届委员会会长, 中国医疗保健国际交流促进会颅底外科分会主任委员等学术团体职务。

作为课题负责人主持“十二五”科技支撑计划等多项课题, 创建了国内首家颅底外科多学科协作平台和脑肿瘤全国注册登记研究平台。致力于脑干胶质瘤的临床和生物学特性的深入研究。获得中国医师奖和王忠诚神经外科学术成就奖。

别是医学领域的创新和发展与欧美先进国家还有差距。从大国到强国最主要的标志就是科学技术在全球的领先地位。要想成为科技发展与创新的强国, 就要有创新思维, 要有引领全球科技发展的独立学术思想, 要有原创的领先技术来主导今天世界科学技术的发展。因此, 制定全球重大科学发展计划, 使中国成为全球学术与科学技术创新发展中心, 也是建设世界科技强国战略的要求。中国脑计划, 正是在这个特殊的历史时期赋予中国科学家的使命和责任, 通过多学科、多领域的通力合作, 带动多学科集成创新来推进中国脑科学技术创新与发展, 增强人民健康素质并促进类脑计算与脑机智能技术研究与应用的重大科学计划。中国的特点是人口多、疾病结构复杂、覆盖面广, 正因为这些特点, 决定了未来医学的创新与发展一定在中国。中国也应该负责任地承担起人类医学创新与发展的使命, 为全人类健康服务。脑研究工作, 我们不应该跟在欧美等国主导的领域后面跑来跑去, 应该充分利用我国的国情和优势另辟蹊径, 践行中国自己的独立学术思想和研究思路。

2 神经外科学在中国“脑计划”中的作用

中国“脑计划”确立了“一体两翼”的发展思路,总体布局很好,但是缺少临床。临床疾病和来自临床的问题是我们国家最宝贵的资源,建议发挥临床医学家和临床科学家的作用,将临床重大科学问题进行多学科顶层设计,加大对脑重大疾病与人脑功能的研究。如果充分利用好了这些资源,临床科学家积极参与到脑重大疾病与人脑功能的研究上来,一定会达到更深远目标或效果。

在脑研究领域,神经外科是直接接触大脑的唯一医学临床学科。离开了神经外科的脑研究是不完整的,也是缺少实践经验和第一手资料的。历史上有关脑研究的很多创新性的学术成果来自于神经外科医生的临床实践。中国神经外科在已故王忠诚院士的带领下,不断向医学科学技术的高峰攀登,已经取得辉煌的成果。其中许多临床研究、学术成果与手术技术水平已经领先于世界,为世界神经外科领域作出了重要贡献。所以,建议未来准备实施的中国“脑计划”中,要让更多的神经外科专家和学者、医师参与到脑研究中来,在多学科、多层面、跨学科的模式下凝练出重大科学问题,进行协同创新研究,让神经外科医生这个直接触摸大脑的医学群体,通过脑疾病的外科治疗回归到对人脑功能的研究和探索中来。从大脑中发现问题,解决问题。希望在中国未来开展的脑计划研究中,充分发挥神经外科医生的主力军作用,为中国脑计划增添光彩。未来中国脑计划一定是有中国特色的,临床医学与基础医学、生物信息学、生物医学工程学、生物物理学等多学科有机布局,统筹安排和实施,融入更多的高精尖技术如人工智能、互联网、大数据、虚拟现实技术等,相信会产生重大的理论和实践意义^[4]。未来,一定会培养出一批高精尖医学领域国际人才,一定会产生国际化的医学科研创新体系和研究平台,用以探索未来医学临床研究的新路,提升中国在世界上的学科影响力。

3 从神经外科学的角度提出中国“脑计划”的实施建议

国家“十三五”规划纲要将“脑科学与类脑研究”列为“科技创新 2030——重大项目”。在这个背景下出台了“中国脑计划”,主要分为两个方向:以探索大脑秘密、攻克大脑疾病为导向的脑科学研究和以建立和发展人工智能技术为导向的类脑研究。作为神经外科临床科学家,我们对这个战略布局总体表示认可,但是基于多年来的临床实践和我们对脑科学的发展、人脑功能的探究及脑疾病的认识,认为该战略布局还有一些局限性,还不能真正体现中国特色的脑研究。我们必须承认脑科学的发展促进了人类对脑重大疾病的认识、一定程度上丰富了治疗手段,但纵观世界各国对脑疾病,如发展性疾病(如自闭症和智力迟钝)、神

经精神性疾病(如抑郁症和成瘾症)和神经退行性疾病(如脑衰老、阿尔兹海默病)等近 30 年的巨大投入与产出,发现关于脑疾病发生发展机制、疾病与人脑功能的关系、功能性脑疾病的诊断手段及药物治疗干预等均无革命性突破,中国与世界发达国家的研究水平存在差距。其主要原因是我们缺乏原创性独特研究思维,缺少对研究起重要作用的研究平台等。美国、欧洲及日本等先后启动的“脑计划”虽然关注重点不同,但是这些国家启动脑计划的基础是多年来强大的生物工程基础和完善的实验研究平台体系的建立,这些工作已经领先我们多年,并已经形成了脑研究的基础和转化医学领域的领先实力和国际地位。如果我们没有自主创新的思维,还在跟随国外同样的研究思路,我们不可能在国际上领先的。作为中国“脑计划”一定要体现中国的特色,其中神经外科特色和疾病特色最突出。神经外科临床科学家,王忠诚院士等老一辈专家学者已经将中国的神经外科带到了世界先进水平,从人口基数和救治数量,我们是全球每年因脑疾病开颅手术最多的国家;因为脑外伤、脑肿瘤、脑血管病和帕金森氏病、癫痫、先天性畸形等需要手术病人每年有几十万。脑外科手术根据对脑组织的影响可以归纳为 4 种模式:第一种,不损伤脑组织而进行外科手术的疾病如脑动脉瘤、颅底良性脑膜瘤等,这种手术是通过分开脑组织自然间隙或脑沟到达病变的区域,一般不会损伤脑组织;第二种是损伤局部脑组织的手术,如发生在大脑的任何部位的恶性脑肿瘤,因为肿瘤侵袭性生长在脑组织内,手术可能会引起脑组织的损伤;第三种是暴露脑组织广泛的手术,如癫痫外科和颅脑外伤手术;第四种是选择某一靶点进行的手术,如立体定向活检术和神经核团损毁术或刺激术治疗帕金森氏病等。这些不同的手术模式为脑研究提供了可能,也是研究脑疾病问题的实践来源。

4 关于中国“脑计划”的临床研究思路

基于我们在临床工作中发现的众多有价值的人脑功能变化及环路基础探索,我们战略性地提出中国可以走一条与国外脑计划主体研究模式略有不同的研究思路。

(1) 充分利用中国庞大脑疾病人群形成的临床队列、业已建成的多层次、多渠道人脑组织库等资源优势,直接利用人脑作为研究平台,整合各领域科学家协同创新,集中研究,从而直接认识人脑功能。利用非人灵长类及啮齿类动物模型作为环路机制及生物基础的重要补充。

(2) 对重大脑疾病建立从病前、患病及死亡后脑捐献的研究队列为研究平台,整合神经生物信息、神经影像学,分子影像学、神经遗传学及神经病理学等多领域学者,协同研究,真正掌握大脑疾病的发生机制及潜在的干预途径。

(3) 直接从人类患脑疾病群体、需要手术治疗的特定脑区以及神经环路产生干扰后发生的高级脑认知功能的

改变中,直接获取人脑最关键的信息。拟发现和解决“大脑对外界环境的感官认知,即探究人类对外界环境的感知,如人的注意力、学习、记忆及决策制定等”及“对语言的认知,探究语法及广泛的句式结构”等。近期神经外科团队发表临床研究说明了工作记忆在人脑不同区域神经元激动的差别研究^[5]、北京天坛医院研究团队发现的岛叶肿瘤术后病人共情障碍^[6]及脑干胶质瘤患儿高级认知功能改变,上海华山医院脑肿瘤术中直接定位人脑中文及英文语言区差异^[7]等重要研究成果,均是神经外科临床科学家利用直接接触大脑并观察患者脑区手术后的行为认知改变的优势,与神经科学家、心理学家及神经电生理等多领域专家共同合作的典范。

(4) 大力宣传中国“脑计划”,让更多的正常志愿者以及患脑及神经系统疾病的患者了解中国“脑计划”中关于人脑功能研究的社会价值和重要意义,积极参与具有中国特色的“脑计划”研究和脑组织库的建设。

我国有数量庞大的脑疾病人群形成的临床资源优势、业已建成的多层次、多渠道人脑组织库等,将是中国在“脑计划”领域开展国际创新性研究的独特资源和重要基础。人脑手术前后关于人脑功能改变的机制,及如何权衡神经功能保护和疾病切除程度之间的矛盾等,均是脑研究的重大科学问题和创新落地转化的重要抓手。围绕重大科学问题,借助中国特色资源,突出自身研究优势,建立大规模集成队列、开展多学科跨界研究将是中国“脑计划”的重要方向。

5 中国“脑计划”临床研究的重点部署

5.1 基于人脑组织库的脑衰老和神经退行性疾病队列研究

建立基于临床样本资源脑重大疾病注册的国家层面的大数据体系,支持脑肿瘤终末期捐献、神经外科手术入路获取等多渠道人脑组织库建立。对遗体捐献志愿者、脑捐献志愿者、神经外科不同手术模式下患者建立(1000人以上)研究队列,配合移动医疗设备长期跟踪随访(包括神经功能评测、影像学、分子影像学、血尿标记物等客观检查),评估临床终点——脑衰老、阿尔茨海默病或帕金森氏病等神经退行性疾病的发生发展机制;并对实际脑捐献者进行全面的脑组织病理、分子影像和组学(包括基因组、转录组、代谢组和蛋白质组学等)检测及大数据分析,以期全方位揭示脑衰老的机制,发现针对不同人种群的早期诊断标志物、治疗靶点及干预措施。形成多学科、跨学科专家参与的大规模队列研究,打破目前全球研究格局中的壁垒,即不同专业各自为政、应用技术手段微观、类似盲人摸象式的简单研究格局,将科学问题及目前尚无统一认识的科学发现,统一放在具备临床终点及过程演变的研究平台上,形成集成化研究。

5.2 科学严谨,纵向研究数据的收集

为大量人群建立长期脑部健康记录,将定量人脑功能测试作为定期健康检查的一部分。为健康和疾病人群建立脑成像数据库、基于血液和病理组织的生物样本库及国际水准的人脑资源库,并对其进行长期维护。当多个中心的研究能力提升,与标准化数据采集方案相结合,建立起数据共享和信用分配的机制,大型队列群体用于脑疾病研究的优势将会变得更加明显。

5.3 脑外科疾病的逆向脑科学研究

神经外科大量的脑疾病需要手术治疗,无论脑外伤、脑肿瘤、脑血管病还是帕金森氏病等可以发生在脑部的任何部位,对累及不同区域或功能未解脑区的病人根据不同的手术模式进行入组,通过脑疾病登记系统记录海量数据(包括结构影像、功能影像、连接组学影像等),完善患者术前术后的神经功能评测手段,整合神经科学、神经电生理学、心理学等多学科多领域科学家,完善大数据分析方案,研究脑疾病本身及手术干预对脑重要功能的影响及机制,通过脑疾病的外科手术进行人脑功能逆向研究,为认识人脑提供直接的研究思维。同时建立脑肿瘤、脑血管病、脑损伤、癫痫和帕金森氏病等人脑组织库专库,通过多模态分子影像、多组学基础研究等手段,认识脑疾病与脑结构和功能的关系,在认识人脑功能的同时研究不同脑区疾病发生发展的原因,以实现疾病治疗与脑保护的平衡。

5.4 神经外科手术中实时人脑功能研究的手术室项目建设

中国临床资源丰富,优势在于可在短期内集聚脑部所有部位的疾病人群,并与相应部位人脑功能进行匹配,国内手术治疗脑肿瘤等脑疾病在全球内有明显优势,良好的治疗效果为更深入研究人脑功能提供了更好的转化研究基础。逆向脑科学研究,脑外科手术根据病变和不同的手术入路需要暴露不同解剖部位的脑组织,尤其是利用术中暴露真实脑进行的实时人脑功能研究有望成为人脑功能研究产生重大突破的重要研究平台。建议建立神经外科人脑功能术中实时研究手术室,建设全球在脑结构显像、人脑功能研究技术等的集成创新平台。

6 总结与展望

“认识脑、保护脑和模拟脑”是未来科学技术与创新发展的前沿,也是一条艰难探索之路。虽然任务艰巨,但是终将会造福人类。“路漫漫其修远兮,吾将上下而求索”,我们期待中国科学家和临床医学家紧密结合,并肩作战,利用中国疾病资源优势、学术集成优势,走中国特色的脑研究之路,为实施健康中国战略不断奋斗,使我国脑科学研究踏上世界之巅。

推荐阅读文献

- 1 Anders G, Mikael S, Frank J, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21: 718–719
- 2 Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. *Alzheimers Dement*, 2018, 14: 483–491
- 3 Xu J, Wang J, Wimo A, et al. The economic burden of mental disorders in China, 2005–2013: Implications for health policy. *BMC Psychiatry*, 2016, 16: 137
- 4 Zhang L W, Li D L, Pan C C. Neurosurgery and brain science research. *Natl Med J China*, 2013, 93: 3091–3092
- 5 Kaminski J, Sullivan S, Chung J M, et al. Persistently active neurons in human medial frontal and medial temporal lobe support working memory. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 590–601
- 6 Gu X, Gao Z X, Wang X C, et al. Anterior insular cortex is necessary for empathetic pain perception. *Brain*, 2012, 135: 2776–2735
- 7 Wu J S, Liu J F, Zhang H, et al. Probabilistic map of language regions: Challenge and implication. *Brain*, 2015, 138: 337

Summary for “充分发挥神经外科的学科特点和优势，完善‘中国脑计划’战略布局和实施”

Improving the China Brain Project by taking full advantage of Neurosurgery

Liwei Zhang* & Deling Li

The Neurosurgery Department, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

* Corresponding author, E-mail: zlwtt@aliyun.com

Nowadays, instead of merely following convention, the development of science and technology (in China) requires novel, innovative thoughts and skills. Under this notion, the China Brain Project, placing the systematic together with the novel in a “one body, two wings” model, was released to the public to encourage multi-disciplinary collaborations and efforts for the fast development of brain science in order to keep up with the international trend. We believe that neurosurgeons should take a more important role in the China Brain Project in the future, as the academic questions on brain science that clinical neurosurgeons deal with (and strive to answer) can be considered important origins to brain science development. By tapping into the field of clinical neurosurgery, the China Brain Project can take on a different and perhaps a more fast-developing path than other brain projects around the world. The abundance of clinical resources on brain disease and the well-developed multi-level, multi-path brain banking in China can serve as an important basis for this specific brain project developing strategy. Summarizing significant scientific questions and perspectives on brain science from neurosurgery clinics; then developing multi-disciplinary research platforms on cohorts of brain disease patients while paying more attention to changes in brain functions that cannot be easily studied in other primates, such as language and psychological developments after brain operations, can be a more innovative and unique strategy for advancing brain science. We can construct scientific, rigorous research databanks for brain disease cohorts and real-time brain science research operation rooms in order to integrate clinical neuroimaging with brain science research techniques. This may be the novel strategy we need to generate breakthroughs in brain science.

Brain Project, brain function, one body two wings, neurosurgery, novelty

doi: 10.1360/N972019-00127