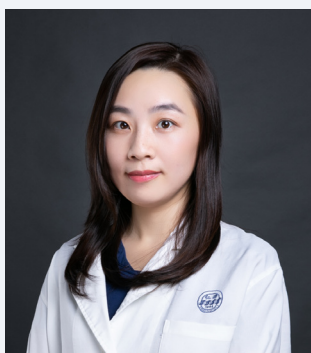


“碰巧遇到了光” NEJM论著一作专访

背景介绍



陈慧敏，医学博士，上海交通大学医学院附属仁济医院消化科副主任医师，硕士生导师，研究方向为难治性非炎性肠病（肠道血管发育不良及肠道肿瘤）。现任中华医学会消化内镜分会继续教育

协作组委员，世界华人内镜协会委员，上海市医学会消化内镜专科分会青年委员及秘书，上海市医学会消化内镜专科胶囊内镜学组副组长，上海市中西医消化学会胶囊内镜及小肠学组委员等。主持国家自然科学基金委青年及面上基金共3项。

2023年11月1日，由上海交通大学医学院附属仁济医院消化科戈之铮、陈慧敏团队领衔完成的一项多中心随机对照试验的临床研究成果“Thalidomide for Recurrent Bleeding Due to Small-Intestinal Angiodysplasia”成功发表于国际顶尖杂志《新英格兰医学杂志（NEJM）》（IF：158.5）上。小肠复发性出血占消化道出血病例的5-10%，治疗仍然是困扰医学界的难题。该研究团队进行了一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验，历时6年，以确证沙利度胺治疗SIA引起的复发性出血的疗效和安全性。而这项安慰剂对照试验结果显示，沙利度胺治疗可减少因小肠血管发育不良引起的复发性出血患者的出血。研究成果填补了该疾病领域的治疗空白。

作为国际顶尖期刊，《新英格兰医学杂志》一直备受医学研究者推崇和信赖，能够在该杂志上发表研究成果绝对是对研究者的莫大认可。在“Thalidomide for Recurrent Bleeding Due to Small-Intestinal Angiodysplasia”的发表过程中，美捷登为文章提供了编辑、润色帮助，被列为致谢单位。本期人物专访，MRP编辑部邀请到了该文章的第一作者陈慧敏博士为我们分享她的科研经验与从医心得！

Q1 请问您当初是如何确定具体研究方向的呢？

A1 临床研究的机缘往往来自于临床的痛点。小肠出血一直是临床的一个诊疗难点。从诊断上看，既往很长一段时间里，从屈氏韧带至回肠末端的小肠被称为消化道的“盲区”，临床上也有很长时间把经过上下消化道及常规X先等探查未能明确的消化道出血定义为不明原因消化道出血OGIB。这个灰色地带能够被探究是由于技术的全面进步：2001年胶囊内镜和2003年双气囊小肠镜的相继问世，标志着小肠疾病诊治进入了全新的时代，具有划时代的意义。这些技术的出现结束了长期以来小肠疾病诊治空白的历史，为小肠疾病的诊断和治疗提供了可能。我所在的上海交通大学医学院附属仁济医院消化科作为全国最早开展这些技术的单位之一，戈之铮教授等在早期的诊断经验积累及后期的病人随访等方面都积累了很多第一手的经验。历经20余年的不懈努力，戈之铮教授团队针对胶囊内镜和小肠镜的特性进行了一系列深入的探

DOI: 10.14218/MRP.2024.01072

通讯作者：陈慧敏 Email: 117916829@qq.com

索,在小肠疾病的诊断率提升方面取得了显著的成果,例如在《消化道》(GUT)等国际权威杂志上发表了一系列关于提高小肠疾病诊治率的研究。这些研究论文中的12项成果已被17个国际指南或专家共识所引用,这些引用证明了这些研究成果具有极高的实践指导意义。团队还制定了国内首部胶囊内镜临床应用规范,为后续小肠疾病的临床治疗提供了扎实的基础。

随着诊断率的提高,小肠疾病的临床治疗难点、痛点和空白点也随之浮出水面。小肠的不明原因出血的患者中又以血管发育不良最为常见。这些病灶常常位于小肠深处,非常隐匿且多发,易于再生,难以被内镜和外科手术发现,治疗药物更是几近空白。此外,有创治疗方法包括血管造影栓塞、内镜下局部治疗或手术切除等都具有一些不尽如人意的地方。比如,血管栓塞仅适用于部分大量活动性出血(>0.5 ml/min)患者的急诊对症处理;内镜或外科手术往往由于病变的多发、隐匿以及小肠的特殊解剖特点(长度5~7 m,自然形成的复合肠襻)而无法完全发现或到达所有小肠深部病灶,从而导致治疗失败,术后出血复发率高。高龄和伴有其他慢性疾病的患者对有创治疗往往无法耐受,可能导致严重的并发症甚至死亡。看到很多病患历经很多年才发现病灶,缺乏合适的干预,其实是很痛苦的。而我们后期决定做的事情正是源自于此,可能对我们年轻医师来说,让我们痛苦的那部分假以时日,加以思考,都可能带来成长。

Q2 作为全球首个探究沙利度胺治疗小肠血管发育不良所致消化道出血有效性的前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究,在未有先例开拓道路的前提下,您们团队是怎么开展这个比较完善的RCT研究的?同时回顾您的这段研究之路,哪些人对您影响深刻,给予了您力量与帮助?

A2 正如刚刚提到的,寻求一种安全、有效的药物进行血管发育不良所致小肠出血的治疗是全世界都在探索的一个重要临床问题。

戈之铮教授团队一直在不断查阅和跟踪国内外海量文献,大胆推测沙利度胺有望“老药新用”,成为治疗血管发育不良出血的可能理想药物。下一步就是小心求证了。戈之铮主任是一位非常坚持以及聚焦的学者,他个人的人品学识给了我们团队很多的潜移默化的影响。自2003年起,戈老师带领我们课题组从临床和基础两个方面入手,进行了长期的由浅入深的、锲而不舍的系列研究之旅。在临床上,逐一进行了沙利度胺对SIA出血的全病程系列研究探索:包括从案例分析研究[《胃肠病学》2006;1(1):8~11]、临床观察性研究[《中华消化杂志》2008;28(8):547~550]、随机开放对照研究[《胃肠病学》(Gastroenterology)2011;141(5):1629-37]以及治疗后复发患者的重复治疗的应答性研究[《医学》(Medicine)2016;95:33]等,初步探明了沙利度胺对SIA出血治疗的疗效、剂量、疗程、重复治疗的有效应答及安全性等问题。2015年8月,美国胃肠病学会指南首次基于我们2011年的研究推荐沙利度胺作为小肠血管发育不良所致出血可供选择的治疗。尽管证据级别尚待提高,但这标志着我们的研究得到了国际权威机构的认可。这也给了我们团队继续坚持的动力和信心。

Q3 《新英格兰医学杂志》作为国际顶尖期刊,能够在该期刊上发表原创性论著是对您和您团队的研究成果的莫大认可。您在这次论文的写作与发表中有什么好的经验和建议分享吗?

A3 谢谢。首先针对不同的临床研究,我们要遵照相应的准则去开展。比如随机试验:CONSORT,观察研究:STROBE,诊断研究:STARD,系统综述/meta:PRISMA,案例报告:CARE。如果是RCT研究,我们研究者在正式开始前需要团队反复检索、论证、讨论以完善protocol后,过伦理,在clinicaltrail.gov或其他临床网站上注册登记。根据CONSORT声明(CONSORT 2010 statement)(Consolidated Standards of Reporting Trials)

【人物专访】

的 checklist 一一核对有无疏漏。

我们在写作和投稿的过程中首先感受到了 NEJM 的审稿的严谨和规范，审稿的回顾中会有 3 位医学专家的意见，以及 1 位专业的统计专家意见。同时，我们也在沟通的过程中发现，国外的学者专家也非常期待来自中国的高质量临床的研究。世界期待倾听到我们的答案。我们中国医生是非常勤奋且聪明的一个群体，面对的是庞大且整体依从性很好的中国病患，民族多样，人数众多，中国医生们一定可以给世界带来更多更好的中国声音。

Q4 作为一名临床医生，医院日常的工作压力和强度是非常大的。而在这样的高压环境之下，您依旧在临床科研上取得了很好的成果。您在不同身份的切换里是如何平衡好日常工作和临床科研的呢？

A4 首先我们经常提到说临床科研家，很大程度上临床和科研是一个互相促进的关系。科研的动力来自于医院日常工作中的所见所闻，古人说医家有割股之心，就是在日常工作中见多了患者的不适，感受到了众生皆苦，才会发愿去寻求一些科研上的改进以减缓这一切。我们科研设计的缘起也是来源于临床困惑，进一步提炼出来的科研问题，其实是一个磨刀与砍柴的关系。临床工作和科研工作两者之间的冲突主要是在于有限的时间与精力的分配，其实不可能有完美的平衡，能做到这些工作，是团队的共同努力，及科室各位同事给我们的配合，以及我们适当牺牲些业余时间，这个

事情也就逐步地慢慢这样做下来了。

Q5 我们都知道从医之路是非常艰辛的，更不用说于荆棘之地踏寻前所未有之路，这需要科研工作者从方方面面武装好自己，提高个人的能力水平。对于即将进入或现在从事医学研究的青年工作者，您有什么关于科研能力提升的建议吗？

A5 科学研究就是黑暗里的摸索，很幸运一路前行有良师，追逐明灯指引；相较于大多数默默奉献，在黑暗中摸索的同行，我只是比他们幸运一点，碰巧遇到了光。

我觉得有两点习惯是大家日常互相提醒和不断去注意的：

1. 保持好奇，持续跟踪文献并且对照自己工作复盘归纳。首先，对自己所在领域以及相关领域的进展保持关注很重要，可以利用各种手机 app，利用碎片时间跟进。坚持阅读文献才能够保持对前沿热点的敏感性。在此基础上，要定期对自己目前的工作做总结归纳，这样才能不偏离预期目标。
2. 多多向周围的人学习，跨界也可以。现在领域的细分决定了没有人可能是全才，多跟大小同行交流，看看牛人们都是怎么做到成功的，突出的优势是怎么缔造的，也许不经意间会给自己灵感。

抛砖引玉，看文章的各位一定有很多人做的比我更好，欢迎交流！