

· 专家观点 ·

从医学目的看医学研究结构布局和临床研究短板^{*}

唐金陵^{1,2}

1. 深圳理工大学, 深圳 518106
2. 中国科学院深圳先进技术研究院, 深圳 518055

医学研究可大致分为基础研究、转化研究和临床研究,三者构成了现代医学研发的线性通道。基础研究是关于机理的研究,提供的是理论可能性;临床研究是关于医学措施实际效果的研究,提供的是实践上的确定性;衔接二者的是转化研究,提供的是实践上的可能性。

2020年,世界各国用于研究与发展的总经费高达2.4万亿美元^[1],折合人民币约17万亿元,三分之一用在了医学(或生物医学)研究,其中三分之二投在了基础研究。Richard Jones等^[2]认为生命科学领域的研究已进入了危险的境地。Lancet杂志更是指出,85%的生物医学研究都是浪费的^[3]，“该是戳破生物医学研究泡沫的时候了”^[4]。医学的健康发展需要合理的医学研究布局。因此,关乎医学研究的方向、布局、内容和效果等重大问题的研究有待进一步加强。

1 生物医学研究的分类和作用

医学研究泛指一切在分子、细胞、组织、器官、动物、人体、人群等各个层面进行的事关人的生命、健康、疾病和医学实践的科学研究。根据研究对象的不同,医学研究可分为离体研究和活体研究,或实验室研究和人群研究,或临床研究和公共卫生研究等。虽然医学研究种类繁多、千变万化(图1),但究其根本,是在医学各个认知层级对生命物质及其功能的认识和测量,对它们之间相互关系的探索,设计、研制和测试干预(如诊断和治疗)措施,以及构建生物医学理论(图2)。

医学研究的最终愿景是治病救人、改善健康。在人群中进行的研究旨在探索健康的直接决定因素,探索可直接用来诊断疾病和预测转归的物质、功



唐金陵 深圳理工大学讲席教授、计算生物与医疗大数据系主任,兼任《英国医学杂志》高级临床研究编辑。早年曾由原国家教委公派赴英国攻读博士学位,于英国伦敦大学和牛津大学学习、工作八年,后于香港中文大学医学院执教二十四年,曾任公共卫生及基层医疗学院终身教授、副院长、署理院长、流行病学系主任。

能及其网络,以及评估人为施加的防治措施的效果,关注的是医学实践的确定性,因此是十分重要的一环^[5-8]。

2 人群中基础、转化和临床研究

医学的目的在于减轻病人疾病的痛苦。疾病的痛苦是指由疾病引起、病人可感知的异常生命现象(主要是症状和体征),又常被称作临床结局如疼痛、失明、失聪、麻痹、不孕不育、死亡等。与临床结局关联很强的指标,如癌症肿块、冠脉高度狭窄、高血压等,尽管病人可能尚没有现时的病痛,由于未来引起病痛的风险很大,在现代医学里也常常把它们视为临床结局。由于疾病痛苦是人感受到的指标,所以所有与医学实践直接有关的研究都必须是在人群中进行的。但是,在人群中进行的研究也包含基础研究和转化研究^[5-8]。

在临床相关性和应用价值方面,直接涉及临床结局的研究大于只涉及临床结局有关因素的研究,后者又大于只涉及临床结局无关因素的研究。因此,依据研究的因素与临床结局关系的远近,可把人群中的研究进一步区分:与临床结局直接有关的研究叫做临床研究,与临床结局无关的研究就是理论研究,与临床结局有关的因素的研究则可以归属于转化研究(图3)。

^{*} 本文受到深圳市科技计划(KQTD20190929172835662)和深圳市医学研究专项(C2303001)的资助。

3 临床研究的重要性与短板

临床研究是在人群中探索临床结局及其关联因素的研究,是与疾病痛苦直接有关的研究。如此定义临床研究,在于其研究结果可直接用于诊治疾病,解决病人的疾苦。

循证医学所指的证据主要是临床研究的发现,转化医学是医学新技术进入临床研究测试前的准备,精准医学的方法是否真的精准仍需通过临床研究来确认,价值医学所依赖的基础是临床研究展示的干预措施的价值,医学大数据是临床研究可用的一种数据来源,而人工智能则是临床研究可用的一



图 1 医学研究的领域和数量

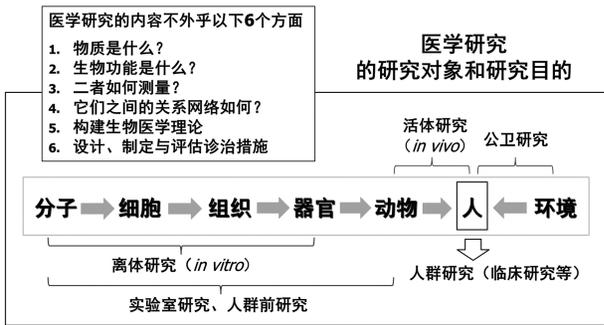


图 2 医学研究的对象、内容和分类(NIH 资助过 218 个领域)

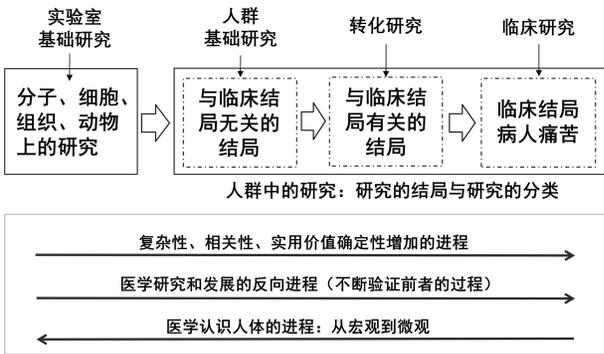


图 3 人群基础研究、转化研究和临床研究及其与医学实践的关系

种新的数据处理与分析方法。由此可见,医学各方面的发展都需要强大的临床研究。然而,临床研究目前却是医学发展线路上的短板,因此美国医学会杂志曾多次呼吁加强临床研究^[9, 10]。

2022年,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, U. S., NIH)对生物医学研究的总投入为450亿美元^[11],其中180亿美元用于临床研究,占总支出的40%^[12],但是NIH资助的临床研究很多属于人体上的机理研究。美国NIH前副院长罗伯特·卡普兰(Robert Kaplan)认为,NIH的研究经费真正花到临床研究上的远远不足^[13]。

为了解决临床研究经费不足的问题,英国于2006年设立英国健康与临床研究基金(National Institute for Health and Care Research, UK, NIHR),其2021年的总经费为13亿英镑^[14],全部用于支持转化、临床、应用、社会照护等领域的研究,即本文所说的广义的临床研究。英国医学研究的另一个特色是对研究方法平台的持续资助。英国医学研究基金会(Medical Research Council, MRC)设有5个流行病学、统计学和临床试验方法服务中心^[15],据估计每年给每个中心的资助约470万英镑^[15],其中包括牛津大学临床试验服务与流行病学研究中心、伦敦大学学院临床试验中心、剑桥大学流行病学中心,以及剑桥大学生物统计学中心。

目前,我国误解地将生物医学基础研究的进步等同于医学的进步,对临床研究及其重要性认识和重视不足,因此在引导、经费、人才、教育和培训机制、技术支持,以及基础、转化和临床的有效合作衔接机制等方面均有欠缺。其中最关键的是缺乏专门的临床研究基金,而支持基础研究的自然科学基金也将大部分对研究感兴趣的医生引向了基础研究。因此,医学研发链条不够完善,限制了我国医学研究和医疗卫生服务长期、稳定、健康的发展。

本文的重点在于分析并强调临床研究的重要性,但并不否定基础研究的重要性。从基础研究到转化研究再到临床研究,是一个线性的发展链索。在这个发展链索上,每一个环节都是同等重要的,基础研究是医学重要的创新源头,给医学带来的突破往往是革命性的、全局性的。基础研究和临床研究发展的不平衡才是现代医学困局的原因之一。

4 医学发展的其他路径

从基础到转化再到临床的研究线路是现代医学

发展的主流模式。很多新药都是这条路线的产物。人们呼吁加强基础研究,其目的就是要强化医学发展的源头。然而,这不是医学发展的唯一模式。而且,药物研发的失败率高达99%以上^[16],说明这个研发路线并非一路顺畅。如果只有一条“独木桥”可走,医学的发展必然受到限制。

医学还存在一条自古以来就有的“从临床假设到临床验证再回到临床应用”的传统线路。例如,吗啡、牛痘苗、奎宁、洋地黄、青蒿素、抗生素的发现和应用,都符合这个模式,机理研究是后来的事情。且随着医学认识的进步,对它们机理的解释也在不断变化。这一点对外科、护理、生活方式干预、中医药等领域研发的现实意义尤其重大,需特别引起重视。

在基础研究高度发达的今天,上述的传统模式也得到了基础研究的加持,出现了“临床假设—基础研究—临床验证”的中间模式,提高了传统模式的效率。以青蒿素为例,据中医典籍记载的经验显示,青蒿可以治疗疟疾,但实验室研究发现青蒿对疟原虫的抑制率有限,而从青蒿中提取的青蒿素可大大提高抑制率,进而通过对青蒿素化学修饰得到的双氢青蒿素可以进一步提高抑制率,是更有效的抗疟药物。

5 加强我国临床研究的建议

(1) 加强临床医学本科阶段临床研究方法学和循证医学的教学。循证医学的教学可使未来的医生认识到临床研究的重要性,临床研究方法的教学重点在于使医学生掌握医学人群研究的科学原理和基本方法。目前,临床医学在这方面的教学是由公共卫生学院的教师完成,由于临床与公卫的长期分离,教、学双方的热情都不是很高,需进一步加强。

(2) 鼓励大学开设以课程学习为主的临床研究方法学硕士培养项目(即国外的 master of science program)。这是英美国家培养临床研究者的重要方式之一。在加强临床医学本科生临床研究方法教学的同时,有必要鼓励大学开设以课程学习为主的临床研究方法学硕士培养项目,以满足我国目前这方面的大量需求。

(3) 设立国家临床研究方法学人才基金和培训基地。设立有关人才基金,吸引国外有关人才回国服务,将有志投入临床研究的年轻人输送到国内外有关机构学习,并设立培训基地,集中全国有限的师

资力量,组织高质量的人才培训项目,与上述第(1)和第(2)项建议相互补充、相得益彰。

(4) 设立国家临床研究专门基金。这是发展我国临床研究最重要的措施。在目前我国临床研究十分薄弱的情况下,可以借鉴英国的模式,设立独立的国家级健康与临床研究基金,专注转化、临床、应用、社会照护等人群研究,也即本文所说的广义的临床研究。

(5) 设立国家临床研究技术支持与服务中心。目前,上海、北京、深圳以及很多大医院都开始设立临床研究基金,广泛展开临床研究。然而,即使在临床研究方面颇有经验的医院,也经常会在研究立题、研究设计、数据整理、数据分析、结果诠释等方面遇到困难,且缺乏解决这些困难的稳定系统和机制。设立国家临床研究技术支持与服务中心,开展研究方法与技术的研究,为国家大型临床研究提供技术支撑,并可承担上述第(3)项的培训任务,同时带动省市级有关中心的建立和发展,促进全国各地临床研究的全面展开。

(6) 设立国家交叉学科研究基金(国家自然科学基金委员会已率先设立)。交叉学科基金可促进基础、转化和临床三方的有机结合,使基础研究少走弯路,使临床尽早看到有潜力的技术,使企业尽早投入,同时也有助于医学研究从基础到转化最后到临床的完整研发通路的摸索、建设和完善。

(7) 建立国家医学大数据临床研究示范基地。我国医疗机构收集并储存了海量的病人数据,是展开临床研究的重要资源。国家医学大数据临床研究示范基地的首要任务就是摸索和提供利用医学大数据进行临床研究的线路、技术和方法的规范,并为提高数据质量献计献策,以提高有关研究的质量和效率。

(8) 将医院评估中的基础研究和临床研究评分区分开来,加大临床研究的权重。医院评估对医院发展有促进作用。科学研究是医院评估中的一个部分,但并不区分基础研究和临床研究。在目前基础研究强势、临床研究薄弱的情况下,加大临床研究的权重将更有利于促进医院临床研究的发展。

(9) 设立专门的医学研究策略和管理研究课题。关于医学研究的结构布局和临床研究形势,目前的研究和分析未必全面和准确,且未来还会出现新问题。因此,有必要设置医学研究策略和管理方面的专门研究课题,针对这方面的问题不断地追踪

和探索,以促进我国医学研究以及医疗卫生事业稳步、健康地发展。

参 考 文 献

- [1] US Congressional Research Service. US Congressional Research Report R4428. [2024-06-14] <https://crsreports.congress.gov/R4428>.
- [2] Jones R, Wilson J. The Biomedical Bubble. (2018-08-03)/[2024-06-14]. <https://www.nesta.org.uk/report/biomedical-bubble>.
- [3] Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*, 2009, 374(9683): 86—89.
- [4] The Lancet. UK life science research: time to burst the biomedical bubble. *Lancet*, 2018, 392(10143): 187.
- [5] Nathan DG, Wilson JD. Clinical research and the NIH—a report card. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 349(19): 1860—1865.
- [6] Campbell EG, Weissman JS, Moy E, et al. Status of clinical research in academic health centers: views from the research leadership. *JAMA*, 2001, 286(7): 800—806.
- [7] Kubiak C, de Andres-Trelles F, Kuchinke W, et al. Common definition for categories of clinical research: a prerequisite for a survey on regulatory requirements by the European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN). *Trials*, 2009, 10(1): 95.
- [8] Tunis S, Korn A, Ommaya A. Institute of medicine (US) clinical research roundtable: the role of purchasers and payers in the clinical research enterprise; workshop summary. Washington, DC: National Academies Press, 2002.
- [9] Rosenberg RN. Translating biomedical research to the bedside: a national crisis and a call to action. *JAMA*, 2003, 289(10): 1305—1306.
- [10] Sung NS, Crowley WF Jr, Genel M, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA*, 2003, 289(10): 1278—1287.
- [11] National Institutes of Health. The US National Institutes of Health homepage. (2023-08-16)/[2024-06-14]. <https://www.nih.gov/grants-funding>.
- [12] STATISTA. Total clinical research funding by the National Institutes for Health (NIH) from FY 2013 to FY 2024. (2023-08-16)/[2024-06-14]. <https://www.statista.com/statistics/716602/total-clinical-research-funding-by-the-national-institutes-for-health/>.
- [13] 罗伯特·卡普兰. 失信医疗: 对美国卫生保健体系的反思. 梁佳媛, 译. 上海: 上海科技出版社, 2023.
- [14] UK National Institute of Clinical and Health Care Research. NIHR Annual Report: 2021/2022. [2024-06-14]. <https://www.nihr.ac.uk/documents/about-us/our-contribution-to-research/research-performance/NIHR-annual-report-21-22.pdf>.
- [15] UK Research and Innovation. MRC list of institutes, units and centres. (2024-08-23)/[2024-08-24]. <https://www.ukri.org/who-we-are/mrc/institutes-units-and-centres/list/>.
- [16] Sun D, Gao W, Hu H, et al. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(7): 3049—3062.

Analysis of the Medical Research Structure and Clinical Research Shortcomings from the Perspective of Medical Purpose

Jinling Tang^{1,2}

1. Shenzhen University of Advanced Technology, Shenzhen 518106

2. Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055

(责任编辑 陈鹤 张强)