DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230211

·专家笔谈·

以需求为导向推动临床医学转化研究的几点思考

范光锐，王志平*

（兰州大学第二医院，甘肃省泌尿系统疾病临床医学中心，
甘肃省泌尿系统疾病研究重点实验室，甘肃 兰州 730030）

【摘要】每年我国都开展了大量临床研究，但绝大多数研究都因自身或其他原因，无法得到转化和实际应用。本文从临床医生的研究使命出发，结合笔者自身的体会以及对目前临床转化研究现状的思考，对临床医生如何成为研究型医生、做临床研究、进行创新转化以及如何适应新形势变化做好研究进行论述。

【关键词】临床研究；转化；创新

中图分类号：R-0 **文献标识码**：C **文章编号**：2096-8965（2023）02-0093-04

Few opinions of demand-oriented clinical translational research

Fan Guangrui, Wang Zhiping*

(Lanzhou University Second Hospital, Gansu Nephro-Urological Clinical Center,
Key Laboratory of Urological Diseases in Gansu Province, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【**Abstract**】A large number of clinical studies are conducted and published in our country every year, but most of them cannot be transformed and applied for their own or other reasons. Starting from the research mission of doctors, combining with our experience and thinking about the current situation of clinical translational research, we discuss in this paper how clinicians to become research-oriented doctors, how to do clinical research, how to carry out innovation and transformation and how to work well in research under the new situation in the world.

【**Keywords**】Clinical research; Translational; Innovation

近年来，我国临床医生在各个方面进行了大量的研究，也发表了大量的论文，但遗憾的是，这些论文的转化应用率很低。在专利方面，根据WIPO（https://www.wipo.int/portal/en/）的数据，2021年，中国国际专利PCT申请量占全球总量的45.7%，美国为18.2%，日本为8.8%，分列前三，其中医疗技术占比7.1%。申请量居于世界前列的同时，我们也必须认清一个事实，虽然有着14亿人口的庞大医疗需求，但我们在临床上使用的概念、方法、技术、设备以及药物等目前绝大多数的原始创新都是来源于国外。比如，近年来从根本上改变肿瘤内外科治疗方式的新辅助治疗、手术机器人设备、小分子靶向抑制剂、免疫检查点抑制剂、各种靶点的单双抗、ADC药物等，最初对于“无人区”的探索

收稿日期：2022-07-26；**修回日期**：2022-08-28

基金项目：国家自然科学基金地区科学基金项目（82060459）

通信作者：王志平（1960-），男，河南洛宁人，博士生导师，主要从事泌尿系肿瘤及泌尿系梗阻性疾病的诊断和治疗研究。
E-mail：erywzp@lzu.edu.cn

大部分都来自于国外的团队。要扭转这种局面，作为医疗工作者，我们要以需求为导向，时刻把转化作为重要的研究任务去完成。通过医疗创新来提升医疗水平，这是时代赋予我们的重要任务。

1 明确职业使命——需求导向创新

“上医治未病，中医治欲病，下医治已病”——《黄帝内经》，做科研本质上就是在践行“治未病”这样的医学理想。在过去，我国的经济条件和医疗条件处于相对落后的时代，虽然当时还没有来自各个层面的良好研究条件和投入，但是我们就已经有了许多杰出的研究型医生，他们的研究成果在全世界享有盛誉。“中国肝胆外科之父”吴孟超院士[1]首创的肝脏“五叶四段”的解剖学理论奠定了现代肝脏外科的技术基础，顾玉东院士[2]首创的膈神经移位术以及多种手段进行手外伤修复与再造，极大地推进了我国手外科的发展，王振义院士首创的全反式维甲酸和张亭栋教授发现的三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病[3]使得人类在历史上第一次能够将这类疾病治愈等。这些成就的取得，在当时，无疑是以面向学术前沿、面向国家重大需求和面向广大人民健康为基本方向的。中国工程院王辰院士[4]也曾指出：“科学研究是医生作为知识分子的必然属性，是医院进行创造和实现先进生产力的必然路径。”对于我们新一代的医学研究者来讲，保持使命感是十分重要的，在开展研究的时候，应该坚持需求导向，并且从一开始就将转化作为研究的最终目标。

2 培养和造就一批研究型医生

临床医生做研究有其独特的优势，他们能更容易接触到与疾病相关的一手资料和材料，比起基础领域的研究，临床研究更加贴近于真实需要，所进行的研究更容易转化。一个好的临床研究应该是从实际的临床问题出发，结合研究者和团队所具备的科学知识、经验技术以及平台资源，最终落脚于解决临床实际问题，这就要求研究者及其团队具备一定的专业素质。

成为一名出色的研究型医生，前提首先是一名优秀的临床医生。在此基础之上，对相关学科的知识和进展了然于胸，并在擅长的领域做到博学，再加上好奇心、判断力和洞察力以及善于总结的习惯，就能结合临床问题有的放矢地开展科学研究。在笔者的专业内，就不乏这样的优秀人才和团队的存在。加州大学旧金山分校的吕福泰教授（Tom LU）就是一位传奇的医生和科学家，凭借着在男科领域内多年的不懈钻研，为全世界男科研究领域带来了翻天覆地的变化。西地那非等磷酸二酯酶5（Phosphodiesterase-5，PDE-5）抑制剂的药理机制[5]就是其首先发现并报告的，其团队的科研成果改写了泌尿外科公认专著《坎贝尔泌尿外科学》中，男科学部分近2/3的内容。执着追求并且追求卓越，是研究型医生的一大特点。

在社会分工极度细化的今天，团队合作才是宽广大道。良好的组织能力、沟通能力和团队精神是研究型医生的另一大特点。能够博采众长，发挥社会各方面的积极因素来促使想法“变现”，这一点在多中心或者大样本的队列研究显得尤为重要。比如，兰州大学公共卫生学院“金昌队列[6]”之所以能够达到5万级别，并且能够长期维持和随访，与校企之间的密切合作及其团队精诚工作是分不开的。

坚守科研诚信底线是所有研究者必须做到的。诚信缺失的后果极其严重，如心脏干细胞学术造假事件直接摧毁了整个研究领域，造成了全球相关领域的重大损失。因而恪守学术道德是最基本的底线。

3 不断优化临床研究流程和转化创新链

临床问题必须靠医生从实践中发现并在临床研究中去解决。高质量的临床研究能够提供高质量的证据，高质量的证据带来最精确的临床应用和推广。出色的临床研究一定不能只停留在纸面上，要重视从临床创意的产生到最终转化应用的医疗创新生态链（见图1）。从以临床问题为导向提出研究创意，到进行基础和临床研究，再到创新药物、设备以及技术原型的开发和转化推广，最后到实际应用和进一步的基于需求的研究创意的提出，每一环节都至关重要。

我们基于泌尿外科内腔镜手术的临床问题，开发出国际首创并有独立知识产权的内腔镜监测仪[7, 8]，在此粗浅地展示一下我们优化临床研究转化的流程和关键点：（1）根据临床实践提出临床问题，锚定一个研究领域或科研题目。我们在临床实践的过程中，面临着经尿道内腔镜手术过程中手术冲洗液大量吸收，继而产生稀释性低钠血症和循环过重威胁患者生命安全的现实问题，围绕这个问题，提出能不能在手术过程中将吸收量和出血量进

行实时监测的科学问题，从而产生手术中精准实时监测设备研发构想。（2）阅读和研读本研究领域有关的文献或信息。通过查阅文献、学术交流等途径，我们了解到现有包括乙醇法、放射性示踪、钠离子测定等在内的诸多方法并不能解决我们遇到的问题。迫切需要精准监测的技术和设备。（3）在此基础上产生创造性的假设或研究观点。基于冲洗液和出血量监测的空白，我们将分光光度计比色的原理和临床出入量计算的方法进行结合，并形成对应的算法。（4）会同企业设计出一种可以实时监测冲洗液吸收出血量的设备原型。（5）利用新监测技术和内腔镜监测仪设备原型，设计基础、动物实验进行研究。在此基础上进行临床前研究，对泌尿内腔镜手术动物模型进行验证，申请专利。（6）申报国家药监部门的内腔镜监测仪审评，进行临床药理基地内腔镜手术冲洗液吸收、出血的精准监测和手术安全性临床实验。（7）在研究的过程中，不断地对研究进行评估或再评估。获得新的研究思路或对技术设备完善和改进，获得新设备国际首创有独立知识产权的内腔镜监测仪注册。（8）学术推广：进行广泛和深度地临床应用和研究，发表研究成果。（9）在此基础上产生新的科研课题，形成一个不断滚动的环路，把研究做深做透。基于设备的研发改进和应用，继续做进一步研究。



图1　创新开发的各个环节

4　形成“医生为主体”的医疗创新模式

在医疗设备和新药创新研发中，医生的参与贯穿始终，在各个环节扮演着重要的角色。南京金陵医院秦叔逵教授团队与恒瑞医药联研的阿帕替尼[9]是国际上首个在晚期胃癌中应用的络氨酸激酶抑制剂药物，拥有国内自主知识产权。阿帕替尼最终能在晚期胃癌实现应用，正是由胃癌临床实践中缺少有效靶向药从而导致较差的预后这种迫切需求为导向开发的。这也说明了临床实践的过程中，医生是临床问题的发现者和临床创意的提出者，在原型开发和初步的动物试验研究以及产品定型的过程中，是关乎研究主题的重要参与者，只有最靠近临床的医生才最了解医学发展的需要和方向。企业原型产品的设计改进过程需要医生以实际需求为标尺提出意见，做出指导。在临床实验伦理审查的过程中也需要同行医生作为审查者参与。而新药和设备临床试验的进行也必须是医生作为执行者开展研究。正如阿帕替尼治疗晚期胃癌的Ⅰ~Ⅲ期临床试验过程，是在全国38个研究中心医生的全程参与下共同推动完成，并在注册申报的过程中接受来自全球同行医生的专业性评价。在产品进入临床后，医生作为实际使用和技术推广的先行者，能基于自己的体会提出进一步更新或改进的方向。

虽然医生在创新转化的过程中全程参与，但转化成果对于医生来说仍有尴尬之处，由于医生在知

识产权界定分配上话语权的薄弱，造成创新收益方面被边缘化，进而影响到后续的积极性，这种现象的产生也一定程度成为创新的阻碍，亟待在体制机制方面予以完善。

5 重视创新发展的外在条件支持

以临床需求为导向产生的临床创意，要最终转化为创新进步的产品和技术，离不开研究和转化的外部条件。建立健全利于临床创新的制度、政策、法规以及合理的管理是根本的保障。国家、各级地方政府、各种组织与企业等提供的研究资助是实现临床创意的经济基础。整个社会完善的大产业链和各种关键技术以及基础研究的突破是临床创意得以实现的基石。而适当的权益收益分配是激励创新和再创新的良策。

一直以来，在将职称以及“帽子”等跟科研成果挂钩的评价导向下，医生被评价导向推着去“做科研”，追求数量至上，导致了大量低质量“研究垃圾”的产生。这样的研究无法面向国家和人民的需求，没有任何意义，甚至有害。制度对生活在其下的每个人都产生着深远影响，所以，不论是从一名研究生的毕业门槛，还是一位医生的职称晋升条件，甚至是一项科技攻关项目的验收来讲，对于发表等“硬性指标”不宜作为必选项而是应该作为可选项，以多维度的评价体系鼓励深入有重大价值的研究的进行和耐得住寂寞的人才的培养。

中国的人口占世界人口近两成，拥有极为庞大的医疗需求，为了精准地基于中国人群自己的数据进行临床诊疗，生产中国人群的临床数据是我们医学研究者的责任。在对庞大数量的患者负责的同时，可以拿到大量的数据也是我们国家研究者的优势，让基于中国人群的数据写进中国的诊疗指南更是我们必须努力的方向。我们可以看到近些年大量的多中心研究和数据量庞大的真实世界研究的开展[10, 11]，也体现了大家在这方面所做出的努力。创新和转化也不是一蹴而就的。近些年，中国经济的发展、科研投入的加大以及人才培养的深化，都加深了我们对于临床研究守正创新的信心。期待在不久的将来，医学领域内能涌现出许多的能以成就回答“钱学森之问”的临床科学家，并且产生一大批创新实用的技术、新药和设备。

参考文献

[1] 吴孟超院士简介[J]. 外科研究与新技术, 2019, 8 (3): 146.

[2] 顾玉东, 吴敏明, 郑忆柳, 等. 臂丛根性撕脱伤的膈神经移位治疗[J]. 中华外科杂志, 1989, 27(7): 433-435, 447.

[3] WANG Z Y, CHEN Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable[J]. Blood, 2008, 111 (5): 2505-2515.

[4] 王辰. 临床研究是医生的天职天命[J]. 转化医学杂志, 2015, 4(2): 65-68.

[5] ANDERSSON K E. PDE5 inhibitors - pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery[J]. British Journal of Pharmacology, 2018, 175(13): 2554-2565.

[6] BAI Y, YANG A, PU H, et al. Cohort Profile: The China metal-exposed workers cohort study (Jinchang Cohort) [J]. International Journal of Epidemiology, 2017, 46(4): 1095-1096e.

[7] ZHANG Y, FAN N, ZHANG L, et al. Novel strategy to monitor fluid absorption and blood loss during urological endoscopic surgery[J]. Translational Andrology and Urology, 2020, 9(3): 1192-1200.

[8] JIN Q, YANG E G, ZHANG Y X, et al. Transurethral plasmakinetic resection versus enucleation for benign prostatic hyperplasia: comparison of intraoperative safety profiles based on endoscopic surgical monitoring system [J]. BMC Urology, 2022, 22(1): 65.

[9] SCOTT L J. Apatinib: a review in advanced gastric cancer and other advanced cancers[J]. Drugs, 2018, 78 (7): 747-758.

[10] WANG X, YU J, YANG M, et al. Safety and effectiveness of apatinib in patients with previously treated metastatic gastric cancer: a sub-analysis from the real-world study of apatinib for gastric cancer treatment (AHEAD-G202) [J]. American Journal of Cancer Research, 2020, 10(3): 987-996.

[11] QIN S, LI Q, GU S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2021, 6(7): 559-668.