

# 美国临床研究的现状及发展方向

王燕芳<sup>△</sup>, 李会娟

(北京大学临床研究所, 北京 100191)

[关键词] 生物医学研究; 临床试验; 转化研究

[中图分类号] R4-3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2010)06-0621-04

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2010.06.002

临床研究是现代医学最基本的、不可缺乏的研究手段,是连接基础科学研究和临床应用的关键环节。临床研究使新药的研发成为现实,没有临床研究,就不会有青霉素、脊髓灰质炎疫苗以及各种肿瘤治疗药物的发明;临床研究使糖尿病变得可以控制和管理,使艾滋病患者至少多生存了 20 年,使数百万癌症患者的生存期大大延长<sup>[1]</sup>。

美国在临床研究领域长期处于领先地位,其临床研究的历史可追溯到 150 年以前。各种临床研究的大力开展使美国在生物医学科学研究及其临床应用上始终走在世界的前列,生物医学研究的发展较以往任何时候都更迅速、更成功。基础科学的进步已大大增加了我们对疾病病因的了解,使疾病在临床诊治过程中有了更多的选择,这是过去难以想象的。

然而近年来,美国国家卫生研究院(National Institute of Health, NIH)及很多科学家都意识到美国的临床研究正面临各种新的挑战,而且已经威胁到国家总体临床研究的能力,如对临床研究成本的高度敏感以及健康保健市场的激烈竞争已经影响到对生物医学的资助力度及研究人员的培训程度;信息技术能力的迅速提高只是使健康领域的行政和财务管理的效率大大提高,而没能对生物医学研究的发展有更大的推动力。临床研究已成为生物医学发展的“科学瓶颈”,所有基础科学研究成果必须要通过这个瓶颈才能转化为应用,以造福于民<sup>[2]</sup>。

为改变这种状况,1999 年美国医学院协会(Association of American Medical Colleges, AAMC)和美国医学会(American Medical Association, AMA)共同召开了临床研究峰会,会议讨论了美国临床研究面临的问题并在峰会的报告中提出要打破临床研究的瓶颈,加速基础医学成果向临床实践的转化,改变美国临床研究水平和能力下降的危险状况<sup>[2]</sup>。进入 21 世纪后,NIH 更是强烈地感觉到将科研成果转化为实际应用的重要性和紧迫性,提出要加快“从实验台到患者床边的研究转化”的理念<sup>[3]</sup>,本文将介绍美国临床研究的现状和存在的问题,以及美国临床研究的发展方向。

## 1 美国临床研究的现状

### 1.1 研究资金投入

目前美国临床研究科研经费来源以政府为主导,在研究实力最强的 20 所医学院中,80%~85%的科研经费来源于政府。2001 年美国政府用于卫生领域研究的总经费近 470 亿美元,其中近 290 亿(61%)给了 NIH。2008 年 NIH 经费的 1/3 投入到临床研究,而且认为支持强度不能低于该下限<sup>[4]</sup>。随着经济全球化,跨国制药企业及医疗器械公司已经把临床试验作为其经营模式的核心部分。2005 年,美国医药研究与开发领域投入 791 亿美元,其中政府 278 亿美元,企业 513 亿美元;政府偏重基础研究投入,大企业承担新药的研究与开发,企业投入的比重已经超过了政府投入<sup>[4]</sup>。

### 1.2 临床研究的数量及疾病种类

2009 年 Krall<sup>[5]</sup>的研究报告显示,截至 2009 年 8 月 16 日,共有 10 974 项临床研究在美国进行,积累起来至少需要有 280 万的受试者。其中绝大多数是新药的临床研究(59%),其次是行为科学研究(10%)及生物制品

△ Corresponding author's e-mail, yanfang1225@gmail.com

的研究(9%),此外,还有营养补充剂研究、遗传学研究、治疗方法学研究和放射性治疗研究等。这些研究中超过50%是有关癌症的临床研究,其他为心血管疾病、糖尿病和抑郁的研究等。在参与临床研究的受试者人数上,心血管疾病最多,每年约招募30万人,平均每个心血管疾病研究需275个患者参加;每项癌症的临床研究大约有20例患者参加;每项抑郁的研究项目约70例患者参加;糖尿病的临床研究平均需要100例患者。

### 1.3 临床研究队伍

美国 Tufts 研究中心发布的报告显示,1977 至 2004 年美国境内约有 14 000 名在美国食品及药品监督管理局 (the Food and Drug Administration, FDA) 注册的临床研究人员,但 2001 ~ 2003 年,这个数字却下降了 10.6%,而主要研究者 (principal investigator, PI) 的数目下降了 11.4%。美国临床研究人员的数目占全球的比例也有所下降,从 1997 年的 85% 减少到 2004 年的 57%,但同时,美国以外的临床研究人员的数目却增加了 8%<sup>[6]</sup>。参加临床研究的机会与在何种机构工作有直接的关系,在学术机构 (如大学或研究中心) 工作的医生会比个人开业的临床医生机会多一些。如何使临床研究在科研和医学职业人群中成为一项具有吸引力的职业,已经引起了政府和研究机构的高度关注。

### 1.4 美国临床研究注册网络

美国已建立了较成熟的临床研究注册网络,对各试验进展情况和管理信息进行登记,并向公众开放,以实现临床试验设计和实施的透明化。任何人均可通过互联网免费查询和评价自己感兴趣的研究。FDA 于 1997 年发布了美国食品和药物管理局现代化法案 (Food and Drug Administration Modernization Act, FDAMA), 法案中规定,对重大疾病和严重威胁生命的疾病状况的治疗性临床研究必须在 FDA 的临床研究注册网 (clinicaltrial.gov) 上进行注册,以利于对某个具体的临床研究感兴趣的相关人员 (包括医生、研究人员、制药企业以及患者) 能够找到已完成的或正在进行的试验。该数据库包括了联邦政府和私人赞助的临床研究,项目的资助者须及时提交注册的信息并要对信息的准确性负责。

2005 年国际医学期刊编辑委员会 (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) 要求,所有将要发表在杂志上的文章必须先要在 clinicaltrial.gov 或其他类似网站预先注册。2001 年,在该网站上注册的临床研究还不到 2 000 项,到 2005 年即骤增至 13 000 项,可见,随着时间的推移,将会有越来越多的临床研究在 clinicaltrials.gov 登记<sup>[5]</sup>。

## 2 美国临床研究面临的挑战

### 2.1 优先考虑重要的临床研究问题

在美国,不同的机构都在开展临床研究,如联邦政府、医药企业、科研机构、患者组织及志愿的健康机构等,但各个机构的兴趣点不同。制药企业赞助的临床研究主要是为了获得 FDA 批准,以面向市场推出新的药物或为以前批准的药物增加新的适应证,此类研究往往方案设计简单,并在一个高度选择的患者中进行,旨在对药物的有效性和安全性提出最有力的证据。相反,联邦政府资助的大规模的临床研究是要回答实际的临床治疗问题,而与获得政府批准上市无关,这些研究可能涉及范围广泛的患者,并寻求与之相关的一系列问题的答案。以糖尿病研究为例,企业往往对 1 型糖尿病新疗法的研发没有太大兴趣,因为此类糖尿病患者小,获利有限;而对 2 型糖尿病来说,因患病人群巨大,且患者需终身服药,因此制药企业都极力投入巨资来开发新的治疗药物<sup>[7]</sup>。

目前,美国只有不到半数的临床治疗方法是根据临床研究的结果而制定的<sup>[8]</sup>。大量的医药企业为了寻求 FDA 批准而开展的药物 (或医疗器械) 临床试验与社会的临床需求是有明显分歧的,如何将社会的资源进行优化,是政府层面需要认真讨论的问题。

### 2.2 临床研究和临床实践之间的鸿沟

FDA 药品评价和研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 主任 Janet Woodcock 认为,弥合临床研究和临床实践之间的鸿沟是临床研究面对的最关键的需求之一。大多临床研究是在学术性研究机构进行的,而不是在社区环境中进行的,社区医生在其日常的医疗工作中难以实践临床研究的成果。由于社区医生参加临床研究的次数受限,使社区医生向临床研究项目推荐的患者大大减少,同时临床医生参加临床研究所得奖金下降也使得参加临床研究的医生数量减少。

McGlynn 等<sup>[9]</sup>进行的一项研究发现,社区医生对新出现的有效诊断和治疗方法的采用率非常低。这项研究检查了 30 个急、慢性疾病的处理及预防性措施的 439 项医学质量指标,结果显示只有 54.9% 患者的诊

断或治疗采用了新方法。因此,该研究鼓励社区医生应该积极加入到临床研究中来,以产生与临床实践密切相关的临床研究,便于临床研究和临床实践更加密切地结合。

### 2.3 临床研究者及参与者面临的挑战

**2.3.1 学术性研究机构所面临的挑战** 对于学术性的健康研究中心,当研究人员在使用目前的基础设施进行研究时,同样需要面对各种障碍和挑战。临床研究人员将研究思路转化为一个临床研究时,许多小障碍会汇聚成大的、甚至是不可逾越的障碍,包括寻找资金、应对多个审查周期、获得机构伦理委员会(Institutional Review Board, IRB)审查认证、与赞助商及医学中心签署材料转让协议、招募患病受试者、管理复杂的知情同意协议、与药学院各部门协商确保充足的研究时间以及完成大量的相关书面工作等,面对如此多的困难和挑战,许多研究人员在尝试一次后即无奈地放弃了。尽管PI对某一研究问题的想法以及探索研究问题的愿望是推动试验进行的动力,然而,从开始到完成一个试验所要面对的上述各种问题及其复杂性常常使很多研究人员望而生畏,尤其对许多年轻的研究人员和临床医生来说,临床研究并不是具有吸引力的职业<sup>[7]</sup>。杜克大学医学中心负责临床研究的Robert Califf教授对心血管疾病方面临床研究人员所面临的挑战总结如下:时间和经济上的不充裕、心血管专家数量的短缺、监管法规和各种合同的复杂性、本单位支持的基础设施不足、临床研究的科研训练不足、参与者缺乏对研究的喜爱(如商业性强、合同研究组织的压力)、数据收集困难(病历管理、报销、质量控制、绩效工资等)等<sup>[10]</sup>。

**2.3.2 社区医生面临的挑战** 社区执业医师参加临床研究同样面临着各种挑战——日常工作繁忙,每天接待众多的门诊患者,需要处理与从业有关的各种琐碎问题(如收费帐目及各种必须完成的报告等)——这些都使社区医生没有充足的时间参加临床研究。另外,社区医生缺乏开展临床研究的行政和财政支持。对于参加研究项目并负责招募受试者的执业医师们来说,他们从招募受试者所得到的报酬有时甚至少于他们临床工作的收入。当医生们鼓励自己的患者参加一项临床研究时,这个患者就必须离开该医生的诊所,因此,每推荐一名患者就意味着一份收入的流失<sup>[7]</sup>。

**2.3.3 受试者所面临的挑战** 美国临床研究招募的受试者占全世界总数的2/3,而受试者的招募却是一件十分困难的事情。其原因众多,但主要原因有:许多患者往往不知晓临床研究招募受试者的信息,当患者希望参加某种疾病的临床研究时,常常难以找到合适的项目;患者居住地远离研究中心使其因交通往返的不便而无法参加。此外,有的临床研究设计的随访次数较多,频繁的交通往返以及所带来的经济开销也会使一些患者望而生畏;有些研究设计的入选标准非常严格,很多患者因其他特征(如年龄、疾病的进展程度、接触某些药物)不符合而被排除;在参加一项研究时,患者往往需要暂时离开他们所熟悉的医生并接受来自陌生人提供的医疗服务,这对很多患者来说也是件非常困难的事情;当患者符合要求并开始入组时,填写及阅读的大量与知情同意有关的各种表格文件也会使患者感到压力并增加了患者对该项研究的困惑;有时公众对制药企业赞助的试验不完全信任,这些不信任的情绪会使是否参加试验变得更为难以决定<sup>[7]</sup>。

### 2.4 研究成本增加

美国的临床试验成本居世界首位,是德国、巴西、中国的1倍,俄国、波兰及印度的1.5倍甚至更多<sup>[10]</sup>。居高不下的成本使愈来愈多的研究单位及企业将临床研究的项目转移到亚洲国家(如韩国、中国及印度),2006年KMR公司收集的数据显示,制药企业赞助的临床研究多发生在美国以外的国家<sup>[7]</sup>。

## 3 美国临床研究的发展方向与未来

### 3.1 NIH路线图的主题和目的

进入21世纪后,美国医学科学家意识到美国的临床研究已经成为基础研究向临床实践转化道路上的瓶颈,为此,2002年NIH组织研讨并提出了21世纪“工作路线图”以实现加快“从实验室到临床应用的研究转化”的战略目标。NIH路线图的三个主题是:建立科学发现的新途径;建立未来的研究队伍;重振临床研究事业<sup>[11]</sup>。在这个路线图中,“重振临床研究事业”可以作为转化医学发展的重中之重。这一核心领域的内容是在患者、医生和科研人员之间建立新型合作关系,通过这些努力使公众更广泛地参与到临床研究的过程中来。

“重振临床研究事业”的目的就是,通过促进对现有临床研究网络的整合来加强临床研究的能力,促进科学技术的创新以提高临床疗效的评估,协调监管程序,并加强对临床研究人员的培训。临床研究将不再是单一实验室或单一部门就可以完成的简单的研究项目,而是需要多个领域通力合作共同完成的。转化医学研究中心的建立为临床研究及生物学发现的临床转化提供了支持平台。

### 3.2 NIH 路线图的实施

**3.2.1 临床研究网络的建立** 整合现存的临床研究网络是这一工程的一项重要任务。它主要通过加强信息和数据处理以及开发各种新技术,来提高整个临床研究体系的效率和产出。一个重要的举措是开展临床研究信息学,建立一个让各地研究人员共享的标准化数据系统,即“国家电子临床研究和研究网络”(National Electronic Clinical Trials and Research Network, NECTARN)。

**3.2.2 临床研究政策分析和协调** NIH 已经与其他政府部门协作建立了工作组来协调优先政策领域取得进展,其中包括明确、有效和协调的临床研究规则;最大限度地保护受试者;对研究数据进行更全面、深入的分析 and 研究数据共享;从整体上提高临床研究的质量和生产力。

**3.2.3 临床研究队伍的培训** 提高临床研究能力的重要举措就是对研究人员进行培训。NIH 路线图提倡多样化地培训临床研究中所需的各种人才,包括医生、牙医、护士、营养师、流行病学家、生物统计学家和信息学专家,未来的临床医生必须经过培训工作以能够在跨学科、团队导向的环境中进行工作和研究。NIH 路线图所设置的培训方案包括“跨学科的临床科研的职业发展”(主要针对的是从事临床研究的博士生和博士后)和“NIH 临床研究骨干”(挑选以社区为基础开展研究的工作者来接受专门的临床研究训练),这些研究骨干将在促进科学发现和将发现推广到社区的过程中扮演重要角色<sup>[11]</sup>。

**3.2.4 对患者报告的慢性疾病预后进行动态评估** 目前,慢性疾病的评估结果在很大程度上依赖于临床症状和健康相关生活质量的主观项目的报告,但患者对疾病的主观经验是不能用化验和 X-射线来测量的,因此,这项举措是支持研究人员制定和建立一个公开的信息系统并可以用来对患者进行各种自适应性检验。2004 年度得到此项目资助的科学家正在开发可以更有效地测量受试者自我报告的结果的系统,其所收集的数据包括多种慢性病和人口学信息,该系统将用于患者疗效评价,并为治疗的调整提供依据。

**3.2.5 转化研究** 转化及临床研究是整个生物医学研究的核心部分,但是近年来由于研究成本的不断提高及研究方法的复杂性不断增加,加之临床研究信息系统的缺失和监管的压力增加使这个研究领域的发展受到各种阻碍<sup>[3]</sup>。NIH 已经意识到,对转化和临床研究方法学研究的投入与其他生物医学研究的投入相比实在是少之甚少。在当今的生物医学研究中,更重要的是能将生物信息学、“实验台到病床边”的实验室研究及生物统计学完美地整合起来,众所周知,只有经过完美设计的研究项目才能够得出有效的研究结果。

总之,NIH 研究“工作路线图”所启动的项目是对国家研究状况经过深思熟虑后作出的整体规划,是为满足 21 世纪的医学研究的要求而制定的,也是美国、甚至全世界临床研究的发展方向。这个路线图对我们中国的临床研究的发展同样具有重要的指导意义,可以帮助我们在发展中国临床研究的道路上少走弯路,更快、更有效地进行生物医学的研究,并将研究成果及时、有效地转化到临床实践中去,改善并提高医疗水平,造福于公众。

### 参考文献

- [1] Gillings D. History of clinical research; The future and promise of the 21st century medicine [R/OL]. [2009-12-09]. <http://www.youtube.com/watch?v=PsrwsRhCcrY&NR=1>.
- [2] Association of American Medical Colleges Breaking the Scientific Bottleneck. Clinical research: A national call to action [EB/OL]. (1999-11) <http://www.umassmed.edu/uploadedfiles/NationalCalltoAction.pdf>
- [3] NIH. The NIH Roadmap for medical research [EB/OL]. (2003-10-01) <http://nihroadmap.nih.gov>.
- [4] Burke MA, de Francisco A, Matlin SA. Global forum for health research: Monitoring financial flows for health research 2004 [EB/OL]. (2004) <http://www.globalforumhealth.org/Media-Publications/Publications/Monitoring-Financial-Flows-for-Health-Research-2004>.
- [5] Krall R. U. S. clinical research. Presentation at the Institute of Medicine Workshop on Transforming Clinical Research in the United States [R]. Washington D. C. October 7-8, 2009.
- [6] Tufts Center for the Study of Drug Development. Impact report: Current investigator landscape poses a growing challenge for sponsors [EB/OL]. (Jan/Feb, 2009) [http://csdd.tufts.edu/reports/description/ir\\_summaries](http://csdd.tufts.edu/reports/description/ir_summaries).
- [7] English R, Lebovitz Y, Giffin R. Transforming clinical research in the United States: Challenges and opportunities [M]. Washington D. C.: The National Academy Press, 2010.
- [8] Institute of Medicine. Learning what works best: The nation's need for evidence on comparative effectiveness in health care [EB/OL]. Washington D. C. (Sep, 2007) <http://www.iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/Quality/VSR/ComparativeEffectivenessWhitePaperESF.pdf>.
- [9] McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States [J]. N Engl J Med, 2003, 348(26): 2635-2645.
- [10] Califf RM. ACS and acute heart failure models. Speaker presentation at the Institute of Medicine Workshop on Transforming Clinical Research in the United States [R]. Washington D. C. October 7-8, 2009.
- [11] NIH. Overview of the NIH Roadmap [EB/OL]. (2008-09-11) <http://nihroadmap.nih.gov/overview.asp>.

(2010-10-29 收稿)

(本文编辑:赵 波)