

# 把握临床研究创新要点 提高临床研究创新水平

彭晓霞

国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院临床流行病学与循证医学中心, 北京 100045, Email: pengxiaoxia@bch.com.cn

## Understand the key points of innovation and improve the level of innovation on clinical research

Peng Xiaoxia

Center for Clinical Epidemiology and Evidence-based Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China, Email: pengxiaoxia@bch.com.cn

**【摘要】** 相对于我国临床研究项目及其产出数量的快速增加, 临床研究的创新水平及其学术影响力仍有待提高。笔者根据十余年来设计临床研究方案, 组织临床研究实施, 参加临床研究项目评审, 以及提供临床研究选题咨询的经验, 结合临床研究中常见问题阐述了创新的定义以及临床研究创新的基本特征, 创新思想或创新问题的来源, 临床研究创新水平的评价方法, 临床研究中常见的“创新误区”, 并介绍了国内外关于临床研究创新培养的项目供大家参考。提高临床研究创新水平非一朝一夕就能实现的事情, 需要有长期的积淀。本文重点阐述临床研究创新的相关问题, 期望引起同行重视, 促使大家就如何提高我国临床研究创新能力进行思考, 最终推动我国临床研究水平得以切实提升。

**【关键词】** 临床研究; 创新

**基金项目:** 北京市医院管理局临床医学发展专项(ZYLX201840); 北京市医院管理局儿科医学协同发展专项(XTCX201812)

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200819-02420

临床研究旨在检验具有创新性的临床实践是否能改善患者结局的研究假设, 从而获得新知识的活动<sup>[1]</sup>。临床研究包括: 以患者为中心开展的研究, 如疾病机制研究, 新诊断技术开发及效果评价, 和对治疗性干预开展疗效评价的临床试验等; 流行病学和行为学研究; 卫生服务研究等。临床研究是介于基础研究与人群研究之间的桥梁, 一方面将实验室研究获得的科学发现通过开展临床研究, 实现应用于患者的临床转化; 另一方面则可将临床研究成果, 进一步应用于改变社区卫生实践<sup>[2]</sup>。因此, 富有创新性的临床研究在推动医学学科发展, 保障人类健康中有着举足轻重的作用。

过去 20 年间, 我国临床研究快速发展, 仅上海交通大学临床医学专业在 2011—2015 年发表的英文文献就多达 10 155 篇, 包括英文学术论文、综述和会议论文<sup>[3]</sup>。但临床研究影响力仍有待提高, 如首都医科大学附属北京安贞医院对该院于 2007—

2018 年间发表的英文综述和论著类论文进行评价, 认为英文论文质量的增长情况与数量不匹配<sup>[4]</sup>。《柳叶刀》发表评论也提到, 虽然来自中国的投稿数量仅次于美国与英国, 但能被《柳叶刀》接收发表的比例却很低<sup>[5]</sup>。确实, 临床研究映射下的临床学科影响力并不取决于临床研究及其产出论文的数量, 临床研究的创新性才是推动学科发展的根本要素。笔者根据多年来参与临床研究设计, 组织临床研究实施, 参加临床研究项目评审, 以及提供临床研究选题咨询的经验, 从以下几个维度阐述临床研究创新的基本特征, 旨在推动临床研究者进一步思考如何提高我国临床研究创新水平, 增强学科影响力。

### 一、创新的定义及其基本特征

创新的定义与内涵一直在发展演变中。人们普遍接受的创新定义为: 为了一定目的, 遵循事物发展的规律, 对事物的整体或其中的某些部分进行

变革,从而使其得以更新与发展的活动。“创新”与“创造”的区别在于创造是从无到有的过程,属于原始创新,创新还可以是对已有事物的更新、完善或发展<sup>[6]</sup>。

临床研究本身是针对健康与疾病的认知学习过程,是否有创新性,需要不断思考研究本身是否具备以下特征:(1)研究是否具有新颖性?新颖性是研究必须具备的首要特征,在科学技术快速发展的当下,实现从无到有的原始创新实属不易,大多数研究是基于已掌握知识体系,在某一关键环节上实现突破、完善或发展。(2)临床研究的成果是否有用,且可以传播?从计算机到互联网技术,每一次创新都是为了让这些技术能为更多人更方便地使用,临床研究也是如此,反之,则要重新思考创新的意义。(3)是否充分总结了创新的基础?一般来说,创新是站在许多先驱或贡献者的基础之上来推动发展的,研究者应该充分分析总结已有基础中存在的问题,来进一步评估自己创新的核心内容究竟是什么,例如英国国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)强调研究者通过“系统综述”为研究问题提供支撑<sup>[7]</sup>。(4)是否是基于特定目标的模仿?如果是,即使有创新成分,也是一种低水平的创新。(5)创新是否能引导学习?好的研究问题是一系列可以持续进行深入研究的问题,每一次研究在回答了一个问题的同时,往往会引出新的研究问题,从而引导研究者不断进行探索学习<sup>[8]</sup>。

如果研究者能从研究选题开始就反复思考上述问题,并试图给出答案,将有助于研究者对研究的创新性做出初步判断。在研究过程中,凝练好的研究问题是至关重要的,只要研究问题有新意、有切实临床意义、符合科学原则与伦理学要求,总会找到解决问题的最佳方法。但更多的研究者会困惑于如何找到具有“创新性”的研究问题?

## 二、创新思想或创新问题的来源

当研究者身处一个有良好临床研究基础的团队,基于前期研究发现,以及与同行研究的对比分析,就可以提出具有创新性的问题。但对于临床研究资源与经验不足者,可能要更多地关注以下可能来源。

1. 关注临床诊疗过程的突发事件:如新型冠状病毒肺炎的暴发,从找到病原、开发诊断试剂盒、制定有效治疗方案、探索重症进展的影响因素到疫苗研发,都是从无到有的过程,带来一系列有创新性的研究问题。但机会是给有准备的人的,面对新发

传染病、突发卫生事件(如三聚氰胺导致儿童肾结石患病风险增加)时,只有临床工作者具备勤于思考的习惯、敢于质疑的精神时,才能及时地启动针对突发事件的研究,从而体现我国临床研究的水平。

2. 经过反复试错、分析与探索而创建的新发明:例如,一侧大脑损伤造成对侧肢体偏瘫,如何恢复患者功能是临床难题。徐文东教授研究团队在长期的研究过程中,发现采用周围神经移位手术将支配健侧手的上肢颈7神经移位至瘫痪手侧的颈神经,让偏瘫上肢与同侧健康大脑半球相连接,可以实现一侧大脑同时支配双侧手,促使瘫痪手上肢恢复功能<sup>[9]</sup>。该研究被国际同行评议为:创造性地利用外周神经系统神经移位解决中枢神经系统疾病,代表了一种全新的思路,同时为深入洞悉神经解剖和神经生理提供了机会。

3. 关注新思想与新技术:关注同行最新发布的研究,总结其研究背后的新思路、新想法,将有助于我们找到新的研究方向。例如,主鸿鹄教授等基于口服复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞白血病的一系列临床研究,发表了《越简单,越好:口服砷剂治疗急性早幼粒细胞白血病的综述》<sup>[10]</sup>。其实体现在这一系列研究背后的一个思考是,在肿瘤治疗方案优化过程中,我们应该遵循什么样的原则,是越来越复杂的药物或治疗措施的组合,还是筛选真正有效的措施进行治疗方案的简化?如果临床医生能从类似角度重新审视自己的常规诊疗方案,并开展临床研究,可能会有新的发现。此外,关注新技术,创造性地将新技术应用于我们擅长的临床诊疗领域,可能会引出新的临床研究问题和想法。例如,人工智能与影像学诊断的结合、三维图像重建与手术方案设计的结合,都在某种程度上产生了新的诊疗范式。

4. 对已有技术或产品的重组。椎动脉和基底动脉瘤是致死亡、致残风险极高的一种疾病。外科治疗椎动脉和基底动脉瘤面临巨大挑战,一方面由于椎动脉和基底动脉瘤位于颅深部基底底部,被下丘脑和脑干包围,手术视野狭窄,周围大动脉及其主要分支也会影响显微外科手术,另一方面则在于动脉瘤的夹闭可能导致远端动脉闭塞以及母动脉的主要穿支受损。因此,如何安全夹闭椎动脉和基底动脉瘤,又能防止远端动脉闭塞和损伤母动脉的主要穿支?石祥恩等选择对颅内血管搭桥术与颅内动脉夹闭术进行重新组合,创作了新的手术方式,有效地降低了此类患者术后致残率<sup>[11]</sup>。

5. 对已有技术或产品的扩展应用:程序性死亡蛋白 1(programmed death 1, PD-1)和程序性死亡蛋白配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)相互作用可负性调控 T 细胞的活化,对维持自身免疫耐受,防止过度免疫应答、自身免疫发生及减小免疫应答组织损伤发挥重要作用<sup>[12]</sup>。自美国食品药品监督管理局(FDA)批准以 PD-1/PD-L1 为靶点的帕博利珠单抗(Pembrolizumab)用于胃癌治疗后,全球范围内,将 PD-1/PD-L1 抑制剂用于治疗其他类型肿瘤的临床研究呈现指数级增长。但是临床试验的开展必须在充分的机制研究基础上,特殊的伦理条件下应尽量避免为创新而将新药或新技术盲目地扩展到别的疾病领域。

6. 重视学科交叉对临床研究原始创新的意义:为了解决心房颤动患者检测率低、指南依从性差,以及在患者管理决策中未充分考虑患者偏好而造成房颤患者管理效果不好的医学难题,解放军总医院心内科与华为消费者业务部共同发起心脏健康研究,探索智能穿戴技术在心血管疾病管理领域的应用。陈韵岱、郭豫涛教授引领的研究团队使用华为智能穿戴设备,将设备的光电容积脉搏波技术应用于房颤筛查,为用户提供舒适的长期心律监测。筛查出的房颤人群,通过移动房颤管理新模式(mobile atrial fibrillation application, mAFA)提供整合管理策略,实现房颤管理一级、二级预防及患者参与的自我管理。基于该项目的一系列研究成果表明:mAFA 管理患者的不良事件发生率得以降低<sup>[13-14]</sup>。除了可穿戴设备在临床研究中的应用外,人工智能技术支持下的颅颌面修复重建手术的突破,基于人脸识别技术建立疾病预测模型等研究案例均展示了临床医学与人工智能、大数据计算等学科交叉带来的创新机会。

### 三、临床研究创新水平的评价

好的临床科研起源于临床实践,为解决临床诊

疗难题、改善患者结局而进行科研创新。那么,如何评价临床研究创新水平,建议从表 1 中列出的几个维度进行综合评估。需要声明的是表 1 尚不足以构成临床研究创新水平的评价量表。

### 四、临床研究中常见的“创新误区”

在掌握创新来源及其应具备的特征,并了解创新水平评估涉及的内容外,临床研究者应注意避免以下常见的“创新误区”。(1)找不到文献支持时就是创新。这种误解常常发生在临床研究经验不足的人员中,他们在选题时常常发现自己提出的研究问题几乎找不到类似的研究文献,于是误解为他想到的临床研究问题可能是一个“原始创新”性的问题。如果真的发生这种现象,研究者需要反思以下几个问题:①这个问题是否有临床意义?因为诊疗实践中需要回答的问题不一定都具有研究价值,您提出的问题可能已被同行否定了。②是别人没想到,还是别人做不到?如果在之前有技术障碍阻止了大家开展此类研究的话,根据您所掌握的资源是否能完成研究?③是没做过,还是做过了但因为研究结果没有实际意义而未发表?经验不足的研究者想不通以上问题时,最好找相关领域的资深研究者进行咨询、讨论,敏而好学,不耻下问,是一个科研工作者应有的基本素质。(2)将研究方法等同于创新。有的研究者常常在立项依据中提到,针对他的研究问题,因为尚无随机对照试验结果发表而要开展一项随机对照试验。殊不知,随机对照试验并不适用于所有的临床研究问题。没有随机对照试验相关文献绝不是需要开展随机对照试验的原因,只有研究问题确实需要通过随机对照试验来回答时,才会选择随机对照试验设计。因此,充分的立项依据与前期研究基础才是“创新性”的体现,而研究方法选择本身并不是创新性的体现。(3)伦理学审批会限制临床研究创新。开展临床研究时,需要向患者提供新的、未经测试的或非标准的诊断、干

表 1 临床研究创新水平的评价内容及等级

评价内容	高水平	中等水平	低水平
创新意识	完全主动创新,由研究者主导的创新	部分主动创新,研究者在借鉴吸收基础上的创新	被动创新,基于偶然事件的突发奇想
创新模式	原始创新,如新药研发	集成创新,如基于已有技术的重组、扩展应用等	技术改进,如对某一诊疗技术的某个环节的发展或完善
可传播程度	创新成果可以让更多的人获得并使用,如新药,手术机器人	创新成果只有自己可以重复,如某种改良术式	基于偶然事件的创新,研究者自己都无法保证重复
预期成果的临床意义	可以让很多患者有明显获益	少部分患者中获益大于风险	获益风险比不确定
预期成果对学科发展的影响	推动学科进步,增强学科国际影响力	有助于增加学科在国内同行中的影响力	对学科发展的影响有限

预,势必使研究者承担某种风险,那么研究项目在伦理审批时可能面临巨大挑战,从而影响临床研究的顺利开展。确实有临床研究者在调查中反映研究项目的伦理审批会限制研究的创新性<sup>[15]</sup>。其实,明显偏离既有临床实践指南或专家共识标准的临床实践行为在现实中并不少见,如何控制和监督这些具有“创新”意味的诊断或干预措施在未得到科学评估时被扩散应用,美国国立卫生研究院临床中心生命伦理系的Earl<sup>[16]</sup>建议符合伦理学原则的做法是应该鼓励尽早开展严格的临床研究对其进行评价,从而既不拖延或推迟有益创新的发展,也不侵犯临床医生及其患者的自主权。

#### 五、国内外开展的临床研究创新培养项目

国内外对临床研究的创新都给予高度重视,在不同层面上设立有临床研究创新培养项目。例如哈佛医学院外科学系2014年发起的“促进创新研究和外科试验计划(Facilitating Innovative Research and Surgical Trials Program, FIRST program)”<sup>[17]</sup>。FIRST计划的目标为:(1)推进科学发现,促进研究成果转化为临床实践;(2)为医师和员工提供强有力的全面的临床研究支持;(3)巩固临床研究资源和专业知 识。密歇根大学医学院(University of Michigan Medical School, UMMS)发起的“外科创新和创业发展计划(The Surgery Innovation and Entrepreneurship Development Program, SIEDP)”则旨在开发和推动外科创新走向商业化<sup>[18]</sup>。SIEDP项目实施结果显示:可以教会外科医生和其他学术研究人员进行创新、创业并实现商业转化。

在我国,从国家层面,科技部会同国家卫生健康委和解放军总后勤部卫生部启动国家临床医学研究中心试点建设,构建临床医学研究网络,为推进我国医学科技发展和加快医学科技成果临床转化和普及推广提供重要平台。各地区层面,设立临床医学领域的创新研究项目,如上海市2017年度启动的“科技创新行动计划”临床医学研究项目。大学层面,不仅积极探讨创新人才的培养模式<sup>[19]</sup>,而且在搭建各种创新发展平台,首都医科大学与中关村科技园区于2019年签署了《全面创新发展战略合作协议》,旨在集合双方资源优势,积极创新合作模式,探索医学高校与国家高新区协同发展的新领域、新模式和新机制,促进双方协同创新发展。在医院层面,都在积极打造创新型临床研究平台,如循证医学专业团队、疾病资源样本库、临床研究协同网络、研究型病房等<sup>[20]</sup>。

无论是美国还是中国,都高度重视临床研究的创新水平,但提高临床研究创新能力非一朝一夕就能实现的事情,需要有长期的积淀。正如创新的定义所阐明的,只有在遵循事物客观发展规律的前提下才有可能“创新”,临床研究需要建立在了解疾病发生、发展与转归的基础规律之上。否则,为了研究而研究,为了创新而创新,可能滋生各种学术不端。一方面是各个层面对临床研究创新的高度强调,一方面是我国临床研究基础尚存在诸多薄弱环节,笔者认真总结在多年从事临床研究或为临床研究提供方法学咨询服务的过程中的经验教训,重新阐述临床研究创新的相关问题,期望引起同行重视,促使大家就如何提高我国临床研究创新能力进行思考,最终推动我国临床研究水平得以切实提升。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research[J]. J Am Coll Dent, 2014;81(3):4-13.
- [2] Hulley SB, Cummings SR, Brouner WS, et al. 临床研究设计[M]. 彭晓霞,唐迅,译. 4版. 北京:北京大学医学出版社, 2017.
- [3] 李冬凉,张薇薇,颜家瑜,等. 从英文学术论文发表看上海某医学院临床学科整合发展策略[J]. 中国卫生资源, 2019, 22(2):154-160. DOI: 10.3969/j.issn.1007-953X.2019.02.018.
- [4] 吴涛,张瑜,李葳,等. 基于文献计量分析的科研管理探索——以2008-2017年首都医科大学附属北京安贞医院SCI论文为例[J]. 中华医学科研管理杂志, 2019, 32(5): 381-385. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-1924.2019.05.013.
- [5] Lancet T. China's research renaissance[J]. Lancet, 2019, 393(10179):1385. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30797-4.
- [6] 郭朝辉,葛风涛.“创新”的“故”事:我国历史上的“创新”概念表达[J]. 武汉理工大学学报(社会科学版), 2016, 29(02): 283-287.
- [7] Lund H, Brunnhuber K, Juhl C, et al. Towards evidence based research[J]. BMJ, 2016, 355:i5440. DOI: 10.1136/bmj.i5440.
- [8] Carr K, Kendal RL, Flynn EG. Eureka!: What is innovation, how does it develop, and who does it?[J]. Child Development, 2016, 87(5): 1505-1519. DOI: 10.1111/cdev.12549.
- [9] Zheng MX, Hua XY, Feng JT, et al. Trial of contralateral seventh cervical nerve transfer for spastic arm paralysis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(1): 22-34. DOI: 10.1056 / NEJMoa1615208.
- [10] Zhu HH, Hu J, Lo-Coco F, et al. The simpler, the better: oral arsenic for acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 2019, 134(7): 597-605. DOI: 10.1182/blood.2019000760.
- [11] Shi X, Qian H, Singh KC, et al. Surgical management of vertebral and basilar artery aneurysms: a single center experience in 41 patients[J]. Acta Neurochir (Wien), 2013,

- 155(6):1087-1093. DOI: 10.1007/s00701-013-1656-6.
- [12] Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation[J]. Front Immunol, 2016,7:550. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00550.
- [13] Guo Y, Lane DA, Wang L, et al. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(13): 1523-1534. DOI: 10.1016 / j. jacc.2020.01.052.
- [14] Guo Y, Lane DA, Wang L, et al. Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: The mAFA (mAF-App) II randomised trial[J]. Int J Clin Pract, 2019,73 (7):e13352. DOI: 10.1111/ijcp.13352.
- [15] Stryjewski TP, Kalish BT, Silverman B, et al. The Impact of Institutional Review Boards (IRBs) on clinical innovation: a survey of investigators and IRB members[J]. J Empir Res Hum Res Ethics, 2015, 10(5): 481-487. DOI: 10.1177 / 1556264615614936.
- [16] Earl J. Innovative practice, clinical research, and the ethical advancement of medicine[J]. Am J Bioeth, 2019, 19(6): 7-18. DOI: 10.1080/15265161.2019.1602175.
- [17] Tsikis S, Fleishman A, Chaikof EL, et al. Design and implementation of an infrastructure program to support clinical research in surgery[J]. J Surg Res, 2019,241:264-270. DOI: 10.1016/j.jss.2019.03.044.
- [18] Servoss J, Chang C, Olson D, et al. The Surgery Innovation and Entrepreneurship Development Program (SIEDP): an experiential learning program for surgery faculty to ideate and implement innovations in health care[J]. J Surg Educ, 2018,75(4):935-941. DOI: 10.1016/j.jsurg.2017.09.017.
- [19] 张晓方, 杨佳, 徐岩, 等. 临床研究方法学学科人才培养模式的探索与创新[J]. 中华医学教育杂志, 2017,37(5):649-651, 656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-677X.2017.05.002.
- [20] 杨静芳, 梁阔, 郭秀海, 等. 构建高水平临床研究平台推进创新型医院建设[J]. 中华医学科研管理杂志, 2020,33(3): 219-222. DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20190327-00049.

(收稿日期:2020-08-19)

(本文编辑:吕相征)

·读者·作者·编者·

## 关于论文写作中的作者署名与志谢

### 一、作者署名的意义和应具备的条件

1. 署名的意义:(1)标明论文的责任人,文责自负。(2)医学论文是医学科技成果的总结和记录,是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶,也是作者对医学事业作出的贡献,并以此获得社会的尊重和承认的客观指标,是应得的荣誉,也是论文版权归作者的一个声明。(3)作者署名便于编辑、读者与作者联系,沟通信息,互相探讨,共同提高。作者姓名在文题下按序排列,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更改。

2. 作者应具备下列条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者。(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。以上4条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入志谢部分。对文章中的各主要结论,均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。第一作者与通信作者不是同一人时,在

论文首页脚注通信作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者,应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署名单位,于文末列整理者姓名。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通信作者。通信作者只列1位,由投稿者决定。

### 二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向:(1)确实得到某些单位或个人的帮助,甚至用了他人的方法、思路、资料,但为了抢先发表,而不公开志谢和说明。(2)出于某种考虑,将应被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务。(3)以名人、知名专家包装自己的论文,抬高论文的身份,将未曾参与工作的,也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位。(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人。(3)协助诊断和提出重要建议的人。(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者。(5)作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质。(6)其他需志谢者。