

重视和加强我国的眼科临床研究

许迅 沈胤忱

200080 上海交通大学附属上海第一人民医院眼科

通信作者:许迅,Email:drxuxun@sjtu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.001

【摘要】 多年来,虽然我国的临床病例资源明显多于国际上的先进国家,但由于我国对临床研究的重视程度和资金投入不足,我国的临床医学研究工作一直比较滞后,大大影响了我国临床规范化医疗的开展。近年来,随着我国政府对临床医学研究在医学科技创新中的作用认识的加深和对临床科研支持力度的加大,基于临床的研究将面临新的机遇。眼科医生既是疾病的诊治者,也是临床研究的实施者,应当注重在一线临床工作中发现临床问题,通过开展临床研究工作来更新和完善新的知识体系,指导和规范医疗行为,提高眼病诊疗水平,把握医学发展的客观趋势,开展高质量的临床试验研究。目前,要在眼科领域开展临床研究,我们还面临一些挑战,如临床研究项目立项困难、临床研究的伦理学审批困难、前瞻性研究方案设计需规范、多学科合作的研究方式有待加强等。希望有关管理部门和国内同道重视眼科的临床研究,期待更多有分量的临床研究结果展现在世人面前。

【关键词】 眼科学; 临床研究; 伦理; 多中心随机对照临床试验; 临床试验注册; 前瞻性研究

Endorsing and enhancing ophthalmological clinical research in China Xu Xun, Shen Yinchun

Department of Ophthalmology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Xu Xun, Email: drxuxun@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Although there are numerous case resource, there still exist a relatively long distance in clinical research in China in comparison with developing countries because of inadequate recognition and funding, which has greatly affected the development of standardization of clinical medical in China for the past few decades. With the deepening of recognition and increasing of special support to clinical medical research in China, the development based on clinic research will face new opportunities. As a result, it is necessary for ophthalmologists to explore clinical issues, leverage from the mega trend of clinical research and deliver high-quality results. To achieve this goal, ophthalmologists will have to constantly update their knowledge base, standardize clinical practice and improve diagnosis methods. So far, challenges persist in clinical research in ophthalmology as follows: It is difficult to get funding for clinical research project; It is difficult to get ethnics approval for clinical research project; The research design for forward-looking projects is yet to be standardized; Cross-disciplinary collaboration needs to be enhanced. This review was expected to inspire more attention from clinical research specialists and consequently more high-quality clinical studies.

【Key words】 Ophthalmology; Clinical research; Ethic principle; Multicenter randomized controlled clinical trials; Clinical trail registration; Prospective study

临床研究的目的在于在临床工作中采用新的或者更好的方法治疗患者,它是由医师、患者和科研人员共同参与的、以提高医疗水平为目的科研活动,是医学研究中重要的组成部分,也是评价疾病治疗方法安全性和有效性的科学方法^[1]。开展临床研究对于探索新的诊断、治疗和预防方法,提高人们的健康水平具有重要意义。随着我国经济水平的提高和平均寿命的延

长,人们对文化生活和物质文明的需求逐渐提高,对视功能和视觉质量的要求也普遍提高。眼科临床医生应当注重发现临床问题,寻找解决问题的方法,通过临床研究来更新知识,规范医疗行为,提高眼病诊疗水平。

世界上发达国家对临床研究重视较早,已投入了大量人力、物力、财力促进临床研究的开展。2004年美国国家卫生研究院启动加强临床研究的路线图计

划,到 2012 年建成了 60 个临床研究中心,每年投入 5 亿美元,积极开展以临床研究为核心的转化医学研究^[2]。近年来,我国也已经充分意识到开展临床研究的重要性和紧迫性,并从政府层面提出了有关要求。尤其值得关注的是,2016 年 10 月,全国卫生与健康科技创新工作会议召开,此次会议发出了一个明确的信号——临床医学研究在医学科技创新中的地位将进一步突出。会议提出,充分利用丰富的临床医疗资源,把临床医疗资源变成临床研究资源,通过临床研究提高医疗服务能力是下一步卫生健康领域科技创新重点。与此同时,国家卫生计生委、科技部、国家食品药品监督管理总局、国家中医药管理局和中央军委后勤保障部卫生局等相关部门共同制定并发布了《关于全面推进卫生与健康科技创新的指导意见》,提出“全面加强临床医学研究”,并指出今后将加大稳定支持临床研究投入的力度,积极争取设立专门面向临床研究的科研计划和项目,探索设立自主创新的临床研究项目。这些信息对临床一线的医务工作者来说无疑是一个风向标——临床研究已越来越受到国家层面的重视。

开展临床研究的重要性不言而喻,但事实上受制于我国医教研评价体系,一直以来人们普遍较为重视基础研究,临床医生花费大量的精力做动物实验以研究分子机制,并以发表 SCI 论文作为科研的主要目标,而不重视在临床实践中发现问题、探究问题,造成我国目前临床研究能力相对薄弱,许多疾病的诊疗方案和相关临床指南需要参照国外标准。这样的现状使我们深感困惑:医疗活动如何回归本原,倡导医学科研源自于临床问题,通过开展高质量的临床研究达到科研与临床相互增益的目的?这个问题值得我们思考,亟待我们做大量细致的临床研究工作来改变现状。

那么,在现有的条件下,要在眼科领域开展临床研究,我们究竟还面临哪些难点和有待提高的地方?主要有以下几个方面:

1 临床研究项目立项困难

临床研究项目立项困难来自于主观因素和客观因素。主观上,临床研究来源于病例积累,这个过程中影响的因素多,研究的周期长,且需要长期随访,才能做出有临床意义的研究结果。有的人对临床研究存在偏见,认为开展临床研究费时、费力、费钱,却难以写出高质量的 SCI 文章,因此在完成临床日常工作之余,不愿意投入时间和精力去探索新问题、制定设计方案并实施研究操作,对临床研究的积极性有限。客观上,即使是愿意投身临床医学研究的医生也无从申请针对临床

的科研项目,造成基金资助的缺乏而无法开展研究。据估计,我国有关临床研究的经费投入不足 10 亿元,而有关基础研究的医学研究经费投入可能在 90 亿元以上^[3]。在中国现有的科研基金资助体系中,基础医学研究有不少项目得到专门的基金支持,如支持医学方面的基础研究的国家自然科学基金,但临床医学研究却缺少相关的研究专项基金支持,仅有极少量的国家科学技术部和国家卫生计生委的项目和临床学科重点项目资助临床研究^[1],普通临床一线的医生难以获得此类项目资助。相信随着《关于全面推进卫生与健康科技创新的指导意见》等文件的出台,一系列针对临床研究的基金资助项目将逐渐设立,相关研究立项困难的问题有望得到解决。

2 临床研究的伦理学审批困难

在医学实践和医学研究中,大多数的预防、诊断、治疗过程均存在一定的风险和负担。由于临床研究所涉及的研究对象是人,就不可避免地涉及伦理等复杂问题。按照国际认同的生命伦理原则,医学临床研究必须在获得伦理审查委员会的批准或准许后才能实施^[4],一项临床研究可能因为难以通过伦理审批而不能开展。近年来随着医学的发展,我国临床研究的数量不断增加,关于受试者保护的新问题不断挑战着研究者和机构伦理委员会的伦理智慧。在临床试验中有申办方、研究机构、医院、研究者、受试者等各相关方的参与,必定会有各自的诉求,因而难免存有不一致,甚至冲突。例如,申办方希望控制成本,严格按照方案执行;研究者较为注重方案的科学意义,希望得到足够的支持;伦理委员会则希望研究者提供尽可能详尽的信息,为受试者提供保护。可见,伦理审查是平衡各方诉求的过程,需要兼顾研究的科学性和伦理合理性^[5]。我国大多是机构伦理委员会,其负责人多为机构领导,对评审的独立性有一定影响,如受过系统、规范伦理培训的专家很少,各单位审查标准严宽不一致,在试验过程中缺乏伦理检查和跟踪监督等,这些问题都可能成为制约临床研究伦理审查的因素。相信在临床研究日益受到重视的趋势下,这样的情况将得到改观。

3 须规范研究方案设计,积极开展前瞻性研究

开展规范化的临床研究,核心问题就是既要考虑到以人为对象的研究的特殊性与复杂性,又要保证试验研究的科学性。一项好的临床研究从设计到最后的成果发表,可能要经历漫长的时间。美国著名的 Framingham Heart Study^[6]就是很好的例子,该研究中

科学的研究方案设计和严谨的团队协作,并经过多年的随访,一定会获得优秀的研究成果。规范的研究方案是确保研究顺利进行的重要基石,国际编辑组织提供的临床试验报告统一标准(consolidated standards of reporting trials, CONSORT)是临床研究者正确撰写研究报告的指南,许多核心医学期刊和主要国际性编辑组织均遵循 CONSORT 声明对随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)报告的发表质量进行把关^[7]。然而,一项问卷调查研究发现,我国一些眼科医师对眼科临床指南认知程度不尽人意^[8],而且一些 RCT 报告质量并不理想,直接影响到临床证据的强度。有国内学者分析了 60 篇我国大陆地区发表在 SCI 期刊上的眼科 RCT 研究报告质量,发现仅 20% 的文章在方法部分报告了计算样本量的方法,10% 的文章提到了中期分析和中止原则,40% 的文章描述了随机序列的产生,20% 的文章描述了分配隐藏机制,对盲法进行描述的报告仅占 42%^[9],且仅一半的文章报告了试验过程中是否出现了不良事件或并发症。与此形成鲜明对比的是,Lai 等^[10]对 2005 年发表在 4 个主要临床眼科杂志的 67 篇 RCT 报告进行质量评价,结果显示 85.1% 的文章对盲法情况进行了说明,远高于我国 RCT 对盲法情况报告的比例。由此可见,大样本、多中心、前瞻性的 RCT 研究是临床研究的“金标准”,我国的临床医师应重视学习最新的理论和方法,参照 CONSORT 声明撰写研究报告,并遵循随机化、盲法、对照的试验原则进行科研设计,规范临床研究的方法学。

此外,临床试验注册也是我们忽视的一个重要环节,有学者统计,截至 2015 年 4 月,在 WHO 临床试验注册平台和美国临床试验注册平台中,中国注册临床试验总数为 6 019 项,美国是 84 433 项,我国登记的临床试验总数仅为美国的 7%^[3],折射出我国研究者对临床试验项目注册等研究实施细节和项目管理的重视程度欠缺。

4 多学科合作有待加强,缺乏统计专家参与方案设计

现今的临床研究团队如果仅由临床医生组成,要完成整个项目的实施、管理和质量控制有一定难度。因此,研究团队的构成已逐渐从单一学科发展为以解决临床问题为核心、有机整合的个性化多学科团队,包括统计学、流行病学、卫生经济学等多方面的专业人员^[2]。以统计学为例,在临床研究过程中涉及许多统计学理论与分析方法,例如抽样方法、样本量大小的估计、试验方案的设计、试验资料收集和整理的质量控制、数据的统计分析等。一项临床研究如果在统计学

方面出现致命的错误,那么研究结果的可靠性就难以保证。一些新药临床研究和某些医学研究规定必需有统计学家参与研究方案的设计和数据的统计处理,目的在于保证设计方案的伦理性和科学性,保证统计理论和方法的正确使用^[11]。可以说,统计学方法贯穿于临床研究过程的始终,仅在临床研究数据分析阶段请统计学家把关是远不足以保证研究的正确性,应在更早的研究方案设计阶段就由相关领域的优秀统计学家加入团队,对抽样、样本量、统计方法等相关问题进行设计和监督。

我们课题组在如何开展规范的前瞻性 RCT 研究方面经历了一个循序渐进、不断摸索的过程,建立了较为合理、可操作的受试者接待、检查、治疗、随访流程,形成了最佳矫正视力检查、眼底影像学检查的标准操作规程(standard operation procedures, SOP),对 ETDRS 视力检查、眼底影像学检查人员进行培训并建立梯队。2011 年,在我国原研 I 类新药康柏西普治疗 AMD 的 III 期(PHOENIX)临床试验中,我们作为总 PI,圆满完成临床试验,推动了该药的成功上市。2016 年,我们课题组在国家重点研发计划支持下启动了针对黄斑疾病的精准医学研究项目,整合全国的相关临床诊疗信息,聚焦于重大致盲眼部疾病的诊治,有望探索出眼底疾病精准化研究思路和途径,提供安全、有效、价优的黄斑下新生血管疾病治疗干预手段,将临床研究的效益最大化。

眼科领域的临床研究在未来的几年中将蓬勃开展,眼科医生应努力在临床研究方面做出成绩。而要把临床研究做好,就需打好临床和科研的基本功,通过阅读专著和参加讲座掌握临床研究的方法学;并了解国内外研究信息和热点,如将尚无定论的临床问题和传统治疗方法不尽人意之处作为切入点,探索哪些新的眼科影像学技术可作为辅助诊断手段等,最后在实践中不断总结经验。

我国眼病的临床资源丰富,临床工作中面临的挑战众多,希望本文能够起到抛砖引玉的作用,起到引起国内同道更重视眼科临床研究的作用,期待更多有分量的临床研究结果展现在世人面前。

参考文献

- [1] 范瑞泉,张莉恒,叶儒菲,等. 加强临床研究的资助和管理,促进临床研究发展——从中山大学临床研究 5010 计划项目谈起[J]. 科技管理研究,2011,31(22):92-94.
Fan RQ, Zhang LH, Ye RF, et al. Entrancing the assistance and administration of clinical research to promote its development——a talk about the 5010 Project of Clinical Research in Sun Yat-Sen University[J]. Sci Tech Manage Res,2011,31(22):92-94.

- [2] 武阳丰. 如何做好临床研究之我见[J]. 北京大学学报:医学版, 2010,42(6):619-620. DOI:10.3969/j.issn.1671-167X.2010.06.001.
- [3] 瞿佳,梁远波. 中心化眼科临床研究平台的建立:创新与实践[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2016,18(6):323-325. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2016.06.002.
Qu J, Liang YB. Centralized clinical eye research platform: innovation and practice[J]. 2016,18(6):323-325. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2016.06.002.
- [4] 宁方芹,邹淑琼. 医学临床研究伦理审查的实践与思考[J]. 中国医学伦理学, 2011,24(3):363-364. DOI:10.3969/j.issn.1001-8565.2011.03.038.
Ning FQ, Zou SQ. Practice and thinking of ethics review of clinical research[J]. Chin Med Ethics, 2011, 24(3):363-364. DOI:10.3969/j.issn.1001-8565.2011.03.038.
- [5] 胡庆遭,沈铭贤. 努力提高多中心临床研究的伦理审查质量[J]. 医学与哲学, 2011,32(9):2-5.
Hu QL, Shen MX. To make effort strengthening the quality of ethics review in multicenter clinical research[J]. Med & Philosophy, 2011, 32(9):2-5.
- [6] Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective[J]. Lancet, 2014, 383(9921):999-1008. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- [7] Altman DG. Endorsement of the CONSORT statement by high impact medical journals: survey of instructions for authors[J]. BMJ, 2005, 330:1056-1057.
- [8] 孟博,李仕明,康梦田,等. 关于中国临床医师对眼科临床指南认知程度的问卷调查分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(12):1126-1130. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.12.016.
Meng B, Li SM, Kang MT, et al. An analysis of cognitions to preferred practice pattern from Chinese ophthalmologists by questionnaire[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(12):1126-1130. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.12.016.
- [9] 康梦田,李仕明,杨潇远,等. 中国大陆地区发表在SCI期刊上的眼科随机对照试验报告质量评价[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(10):927-931. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.10.014.
Kang MT, Li SM, Yang XY, et al. Assessment of the reporting quality of ophthalmic diseases related randomized controlled trials published in SCI journals from mainland China[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(10):927-931. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.10.014.
- [10] Lai TY, Wong VW, Lam RF, et al. Quality of reporting of key methodological items of randomized controlled trials in clinical ophthalmic journals[J]. Ophthalmic Epidemiol, 2007, 14(6):390-398.
- [11] 宋艳艳,苏炳华. 重视临床科研中统计学方法的正确应用[J]. 外科理论与实践, 2004, 9(3):243-245.

(收稿日期:2016-12-03)

(本文编辑:尹卫靖)

读者·作者·编者

本刊投稿方式

投稿请登陆中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>),登录后点击“业务中心”,经中华医学会远程稿件处理系统(<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>)或中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn/>),根据提示进行注册后投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型),投稿后请注意自留原稿,并保留论文相关的原始资料,以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”,填写有关项目并请每位作者亲笔签字,加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部,其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致,如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投,但投稿时应向编辑部说明,非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突,如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3)如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再审稿的稿件,如 2 个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者,视作自行撤稿。

(本刊编辑部)