

# 中国临床研究方法学的现状与展望

谢丽, 张维拓, 张硕, 孙喆, 钱碧云

上海交通大学医学院临床研究中心, 上海 200025

**摘要:** 我国的临床研究资源非常丰富,但目前临床研究方法学在中国还处在学科发展的早期,与发达国家相比水平较低。目前我国所面临的是受过系统培训的临床研究人员严重短缺的状况,加快人才培养与储备是解决这一问题的关键,因此促进临床研究方法学学科建设是我国在临床研究领域亟需探索的重要课题。本研究从我国的国情和现有临床科研水平的现状出发,系统总结了我国临床研究方法学学科建设现状与展望,以期促进临床研究方法学的发展,促进专业化临床研究人才的培养。

**关键词:** 临床研究; 方法学; 医学教育; 学科建设; 人才培养

**中图分类号:** R-04 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1302-04

临床研究 (clinical research) 是医疗科学的分支,是以疾病的诊断、治疗、预后和病因为主要研究内容的科学研究活动<sup>[1]</sup>。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。近年来,很多医学领域科学家逐渐意识到临床研究已成为生物学发展的关键环节,所有基础科学研究成果必须要通过这个关键环节才能转化为应用,以造福于患者。

临床研究方法学 (clinical research methodology) 是一门专门用于指导和开展临床研究的科学理论和方法,是以疾病的诊断、治疗、预后和病因为主要研究内容的交叉学科,它既是一门临床医学的基础学科,也是一门科学的方法学<sup>[2]</sup>。我国的临床研究资源非常丰富,但目前临床研究方法学在中国还处在学科发展的早期,其发展远远落后于医学院中的基础医学学科与临床医学学科,与发达国家相比水平较低<sup>[3]</sup>。临床研究有四个主要特征:临床研究是以疾病的诊断、治疗、预后和病因为主要研究内容,以患者为主要研究对象;以医疗服务机构为主要研究基地;由多学科人员共同参与组织实施的科学研究活动<sup>[1]</sup>。因此对于多环节多阶段的临床研究项目,需要多学科人员共同参与、多部门协调配合方能完成,这就要求临床研究人员能够在跨学科、团队导向的环境中进行工作和研究。要提高我国整体临床研究水平,就需要有大批经过全面系统化临床研究培训的高水平专业临床研究人才<sup>[4]</sup>。如何在中国建立和完善有特色的临床研究方法学教育培训体系、开展教育及培训,是我们

面临的巨大挑战。

## 1 临床研究人才需求现状

中国正经历着健康和疾病谱的快速转变,并承受着疾病带来的沉重负担<sup>[5]</sup>。随着全球经济的竞争和中国制药业的发展,以及在中国进行新药临床试验具有的天然优势(人口众多,病例丰富,成本较低),使中国逐渐成为全球药物同步研发中不可分割的组成部分<sup>[6]</sup>。我国近年来临床研究项目数量呈井喷式开展,飞速变化的医药研发市场和随之而来的各种新兴科技和技术,对临床研究专业人才提出了全新的需求<sup>[7]</sup>。

临床研究人员应当通过系统训练掌握基本的研究流程和研究规范,包括研究内容确定、试验方案设计,项目管理、数据收集与管理与统计分析以及成果发表与转化等<sup>[8]</sup>。然而在临床研究人才培养方面,传统医学院校几乎没有涉及到正规系统的临床研究方法培训,目前在医疗系统和社会上存在一些零散的培训,但大多只是针对具体研究课题或项目,培训内容陈旧单一,并无相关系统化的学科训练<sup>[9]</sup>,这是目前临床研究人才培养方面亟待解决的问题<sup>[10]</sup>。

我国目前所面临的是受过系统培训的临床研究人员严重短缺的状况,加快人才培养,突破临床研究瓶颈,是解决这一问题的关键。规范开展临床研究面临的困难不仅是严格保障药物临床试验质量管理规范(GCP)的实施、保证临床试验质量的问题,更重要的是如何提高研究者对临床研究深层次的理解,包括

临床研究设计、管理和操作水平、临床研究新理念、新规范和新技术。中国临床研究行业人才水平需要整体、全面地提高,各大医学院校、国内外制药企业和合同研究组织(CRO)公司及研究机构亟需培养及储备临床研究人才资源,包括研究型医师队伍和临床研究专职人员队伍。总体来说目前医学院的学科培养体系已经落后于临床研究实际需求,需要不断地改进和完善,培养专业化临床研究人才,才能满足开展大规模临床研究、建立一体化协同研究网络的需要。

## 2 临床研究方法与相关学科的区别与联系

临床研究方法学作为一门新兴交叉学科,有其独特之处。首先,临床研究方法学有其相对独立的研究范畴、研究领域和研究对象,服务于多环节多阶段的临床研究科学性研究实践过程。其次,临床研究方法学作为一门新兴学科,有其特定的概念框架且正在形成规范化的知识体系和建立本学科专属的方法论,其概念框架涵盖临床医学、流行病学、医学统计学、生物信息学、临床药理学、医学伦理学、卫生经济学、循证医学、医学科研管理学等,甚至还有新兴的大数据科学、人工智能科学等,尤其强调学科交叉,强强联合<sup>[11]</sup>。提到临床研究方法学,一个常见的误解认为其是医学统计学或者流行病学,因此有必要在此处澄清临床研究方法学与既往公共卫生领域的传统学科的区别与联系,其学科范畴既有交叉重叠又有扩展,学科之间既有联系又有区别(表1)。

**2.1 目标不同** 流行病学着重于解决一般广泛人群中的公共卫生问题;医学统计学着重于解决医学科学研究中的统计问题;而临床研究方法学着重于解决患者及患病的群体中的医学问题,是一门交叉学科。

**2.2 内涵不同** 流行病学侧重在疾病描述、病因、防

控,疾病分布及影响分布的因素,包括研究疾病的流行因素和病因、疾病的自然史、患病概率的预测、研究制订预防对策和措施。医学统计学侧重在统计学方法,合理地、恰当地将数理统计的方法应用到医学科研工作中去,并结合专业知识,提高分析问题与解决问题的能力。而临床研究方法学更加侧重于临床实践过程中,是基于患者的病因、诊断、治疗、预后的临床研究,其包含范围较广,例如治疗方法或药物疗效和安全性评价,预后研究,临床流行病学和行为学研究,卫生评价与卫生经济研究等。

**2.3 培养对象不同** 传统的流行病学与卫生统计学专业虽面向医学院所有医学生授课,但培养对象主要面向预防医学专业本科生,公共卫生硕士,而临床研究方法学主要将面向未来一线临床工作人员(医生、医技、护士),包括临床医学专业、药学专业、影像学专业、护理学专业等。

**2.4 培养目标不同** 传统的流行病学与卫生统计学其培养目标主要是满足疾病预防控制中心、卫生监督所、出入境卫生检验检疫局、卫生事业管理部门(如卫计委、食品药品监督管理局等)、高等院校、医学科研单位等人才的需求。临床研究方法学的重要学科任务是满足我国临床研究相关行业发展不断增长的人才需求,培养多种类型的临床研究人才,形成适应未来临床研究发展方向的人才梯队,为提升我国临床研究综合能力奠定人才队伍基础。着力培养掌握临床研究理论和方法,高素质、复合型的临床研究高级专业人才,为各医院、跨国和本土创新型制药企业、临床研究科研机构、政府监管部门、合同研究组织(CRO)、学术研究组织(ARO)、临床试验现场管理组织(SMO)等培养高水平的临床研究专业人才<sup>[12]</sup>。

表1 临床研究方法与相关学科的差异比较

不同点	临床研究方法学	流行病学	医学统计学
学科宗旨	解决临床问题,形成适宜的临床指南	解决重大公共卫生问题	解决医学科学研究中的统计问题
对象与方式	以患者及患病的群体为对象,以医疗服务机构为研究基地,多学科人员共同参与组织实施	人群为对象,流行病学学科实施	以数据为对象,运用概率论与数理统计的原理及方法,结合医学实际实施
方法学内涵	受临床实践指引快速反应,发展真实世界研究,精准医疗背景下的临床研究,临床研究的大数据技术与应用,机器学习,贝叶斯与适应性研究设计等,注重临床实操性	沿袭经典流行病学,侧重在描述、病因、防控,疾病分布及影响分布的原因,包括研究疾病的流行因素和病因,疾病的自然史,患病概率的预测,研究制订预防对策和措施	沿袭传统医学统计学,侧重在统计学方法,合理地、恰当地把数理统计的方法应用到医学科研工作中去,并结合专业知识,提高分析问题与解决问题的能力。
招生来源	临床医学人才	预防医学人才	预防医学人才
培养目标	掌握临床研究理论和方法,高素质、复合型的临床研究高级专业人才,满足各医院、跨国和本土创新型制药企业、临床研究科研机构、政府监管部门、CRO、学术研究组织(ARO)、临床试验现场管理组织(SMO)等高水平的人才需求	满足疾病预防控制中心、卫生监督所、出入境卫生检验检疫局、卫生事业管理部门(如卫计委、食品药品监督管理局等)、高等院校、医学科研单位等人才的需求	

### 3 临床研究方法学学科建设的现状

3.1 国内临床研究方法学现状 国内临床研究发展缓慢,首要原因就是国内现行医学教育体系中缺乏针对临床研究方法的系统学科教育。我国绝大多数医学院校中未设置临床研究方法相关课程,更无临床研究方法学学科设置与布局。在中国,临床研究方法学是一门年轻的学科,很多医疗机构临床研究的水平远远落后于基础研究和临床实践,医疗机构对临床研究重视程度有限,医务人员 GCP 的依从性不高,伦理委员会专业水平有待提高等因素导致中国临床研究的整体水平不高。张骏延等<sup>[13]</sup>开展调查显示国内一些临床医师对临床研究的基本概念尚不清楚,这是一些已经完成的临床研究质量不高的根本原因,建立系统培训和考核制度是刻不容缓的任务。

经过严格培训具有临床研究经验的临床研究人员的严重缺乏使学术性临床研究方法学发展长期处于空白状态。目前国内以学术研究为主的研究机构仅有北京大学临床研究所一家,其于 2013 年 11 月获得批准,率先在我国设立二级学科临床研究方法学,设在临床医学一级学科之下,于 2015 年正式开始招生<sup>[12]</sup>。其他少数称为临床研究中心的机构通常属于 CRO 公司,只负责企业的临床研究项目,并且绝大多数项目都是新药或医疗器械的研究。

北京大学临床研究所设置的临床研究方法学面向社会招收有医学背景(包括临床医学专业、药学专业、预防医学专业、护理学专业等)的三年制硕士研究生,三年制和五年制博士研究生(五年制博士研究生是从本科生中招生直接攻读博士研究生)。北京大学成立了临床研究方法学学科人才培养模式研究课题组,基于临床研究发展趋势,对学科的培养方案,包括培养目标、课程体系、教学方式、专业实践等进行探索和创新。同时,在学科管理模式、师资队伍建设、研究生考核评价和课程质量保证等方面建立了一套较为完善的教育教学支撑体系,形成了科学、切实可行的人才培养模式。目前,临床研究方法学学科的第一届研究生已经完成了课程学习和专业实践,进入课题研究阶段,预计到 2018 年,学科将为社会输送第一批临床研究方法学学科的硕士研究生和博士研究生。到 2019 年,学科将迎来首批在职研究生<sup>[12]</sup>。

3.2 国际临床研究方法学现状 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。美国的临床研究教育培训主要目标是培养多学科背

景的研究型临床医师,1964 年美国国立卫生研究院(NIH)首次设立了医学科学家培训项目,在医学院开展 MD/PhD 双学位的教育培训项目,随后在 1999 年设立 K30 基金来支持建设及发展临床研究教育培训课程,2002 年 NIH 提出要加快基础科学研究成果向临床实践转化的速度,并于 2006 年启动了临床与转化科学基金项目(CTSA),通过在 CTSA 中心设立临床研究导师资格培训基金项目,将临床与转化医学领域的导师培养为该领域权威专家,使其获得其他科研基金的支持,实现更好的发展<sup>[14]</sup>。

美国一直将培养新型临床医学人才放在首位,采取了一系列的支持方法,约 60 家大学和研究所正在或已经设立了学位制的临床研究方法培训项目。除此之外,还有系列培训项目为临床医生提供非学位的桥接式课程,并颁发课程证书。以美国加州大学旧金山分校为例,其课程设置系统、理论结合实践、教学手段多样、教学师资专业,是一个比较成熟的临床研究培训体系,其临床研究方法学注重以实践为导向,注重以学生为中心的教学模式,必修课程的主要框架是沿着临床研究的设计、实施、分析、成文展开,涵盖了临床研究的不同阶段,选修课程主要是与临床研究相关和交叉的专业内容,课程设置系统而全面,值得我国临床研究教学借鉴<sup>[15]</sup>。

### 4 临床研究方法学的进展与展望

临床研究方法学学科可以从方法学角度为各临床专业建立和完善临床研究平台提供理论、方法和技术层面支持。与医学院校中其他独立学科一样,临床研究方法学有其相对独立的研究范畴、研究领域和研究对象;有特定的概念框架、形成或正在形成规范化的知识体系;也正在逐渐建立本学科专属的方法论。从理论发展的角度来看,临床研究方法学有巨大的理论研究空间,是学科建设和学科发展的重要领域。近年来临床研究方法不断创新与发展,包括循证医学理论的发展,以及临床确证性研究的“金标准”的前瞻性多中心随机对照临床试验的理论与技术体系的深入创新与发展,此外还有真实世界研究、大数据与机器学习、临床研究的数据技术与应用、贝叶斯与适应性研究设计等。从实践发展的角度来看,操作层面有了许多新的进展,近年来临床研究模式已经开始转变,学科解决实际问题能力不断提升,可操作性不断改善,例如 ISO9000 与文件化管理、电子数据采集管理(EDC)系统和中央化随机与药品管理系统的应用等<sup>[16]</sup>。同时新技术在临床研究中的应用速度越来越快,例如飞速发展的人工智能(AI)技术发展等。

## 5 结 语

综上所述, 临床研究方法学学科的建立和发展在我国尚处在起步阶段, 是一门新兴交叉学科。本研究旨在呼吁国内对临床研究方法学学科的研究应引起广泛关注与重视, 更重要的是学科本身发展实践中应随时发现问题、解决问题, 并不断完善改进学科理论体系和实践能力。从我国的国情和现有临床科研水平的现状出发, 促进学科发展、培养专业化临床研究人才、从人才角度为健全临床研究资源共享提供支持以及完善临床研究规范化机制体制建设, 是我国在临床研究领域需要探索的重要课题。根植临床实践, 开展临床研究, 建设发展临床研究方法学, 提高我国临床研究水平, 使临床研究人员在遵照国际临床研究规范的前提下更好地开展临床科研, 发现和寻求最佳的临床诊治方案和手段, 将更多、更好的研究成果转化为新的诊疗技术, 抵御疾病, 使人类社会共享知识和增进健康, 是医学临床研究的目的地和途径, 也是促进医院和临床研究机构整体发展的最佳机会, 以期为我国培养更多的优秀临床医学科学家奠定良好的基础。

## 参考文献

- [1] 赵一鸣, 曾琳, 李楠. 临床研究的四个基本特征[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(36): 2521 - 2523.
- [2] 徐雯洁. 将慕课引入到中医临床研究方法学教学中的思考和探讨[J]. 继续医学教育, 2017, 31(1): 94 - 96.
- [3] 王燕芳. 人才培养, 奠定我国临床研究发展的基石[J]. 中国处

方药, 2010, 8(4): 10 - 11, 5, 72.

- [4] 王燕芳, 李会娟. 美国临床研究的现状及发展方向[J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(6): 621 - 624.
- [5] Wang C, Liu Q. A turning point for clinical research in China? [J]. Lancet, 2013, 382(9895): 835-836.
- [6] 康迪, 张音, 王磊. 中国与美国临床研究资源的对比分析[J]. 军事医学, 2016, 40(4): 338 - 341.
- [7] 曹焯, 王欣, 曹玉, 等. 我国研究者发起的临床研究管理现状调查与分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(7): 395 - 400.
- [8] 冯铁男, 李磊, 张维拓, 等. 临床医生如何开展临床科研的探讨[J]. 医学与哲学(A), 2016, 37(10): 18 - 20.
- [9] 梁立荣, 张迪, 褚水莲, 等. 三甲综合医院医务人员临床研究方法培训的研究[J]. 中国病案, 2017, 18(9): 80 - 83.
- [10] 岑华芳, 葛洁英, 曹焯, 等. 临床研究助理/研究护士培训、继续教育与职业前景[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(2): 90 - 94.
- [11] 庄玲芳, 陈康. 加强团队协作, 促进临床研究的发展[J]. 医学与哲学(A), 2016, 37(10): 16 - 17.
- [12] 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.
- [13] 张骏延, 王小钦, 石林, 等. 临床医师对临床研究基本概念的认知问卷调查[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(5): 881 - 885.
- [14] Schmidt CW. NIH roadmap for medical research[J]. Environ Health Perspect, 2004, 112(3): A165 - A166.
- [15] 王伟, 洪洋, 查英, 等. 加州大学旧金山分校高级临床研究培训及其启示[J]. 中华医学教育杂志, 2016, 36(5): 786 - 788.
- [16] 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.

收稿日期: 2018 - 12 - 21 编辑: 王国品