

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.14

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.14>

· 专家述评 ·

中国眼科临床研究面临的机遇和挑战

张秀兰, 陈翔, 陈倩韵, 刘玉红

(中山大学中山眼科中心临床研究中心, 广州 510060)

[摘要] 近年来我国眼科临床研究总体呈现蓬勃发展的态势, 临床研究成果不断涌现, 随着国家临床医学研究中心的建设推进, 各地眼科临床研究平台和网络正逐步建立, 我国眼科临床研究正面临前所未有的机遇。由于我国眼科临床研究发展尚处于起步阶段, 许多的困难和问题亟待解决。我国眼科人需要在机遇和危机中找准方向, 努力开拓, 引领眼科临床研究健康发展。

[关键词] 眼科; 临床研究; 机遇; 挑战

Opportunity and challenge of ophthalmic clinical researches in China

ZHANG Xiulan, CHEN Xiang, CHEN Qianyun, LIU Yuhong

(Clinical Research Center, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract In recent years, the ophthalmic clinical research in China has been developing vigorously. With the development of national clinical research center, the construction of clinical research platform of ophthalmology in various regions has been continuously strengthened, and the ophthalmic clinical research in China is facing unprecedented opportunities. However, the development of ophthalmic clinical research is still in the initial stage, many difficulties and problems need to be solved urgently. Ophthalmologists of our generation need to pinpoint the right direction in the opportunity and challenge, striving to develop and lead the healthy development of ophthalmic clinical research.

Keywords ophthalmology; clinical research; opportunity; challenge

眼科疾病被认为是影响人类生存质量的第3位疾病, 临床研究作为解决眼科临床问题的重要方法, 正迎来前所未有的机遇和挑战。从中国14亿人口的角度考虑, 大部分眼科诊疗还在使用国外

指南, 原创性新疗法匮乏, 更缺乏具有自主知识产权的眼科药物、耗材及设备^[1]。随着国家临床医学研究中心的建设推进^[2], 广大眼科临床工作者应尽快提升对眼科临床研究的关注和重视。

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-03

通信作者 (Corresponding author): 张秀兰, Email: zhangxl2@mail.sysu.edu.cn

1 我国眼科临床研究现状

临床研究类型和种类非常多, 比如按研究目的可以分为注册类(以产品上市为最终目标)和非注册类临床研究; 按参与单位数目可以分为单中心和多中心类临床研究; 按资金来源可以分为研究者发起(investigator-initiated trials, IIT)类和公司赞助类(industry-sponsored trials)临床研究; 按研究项目的设计可以分为观察性和实验(干预)性临床研究(图1)。临床研究涉及研究方法学、统计学、流行病学、伦理学、临床医学、医学信息学等多学科交叉应用, 需要各自专业人士组成临床研究团队来协同作战^[3]。

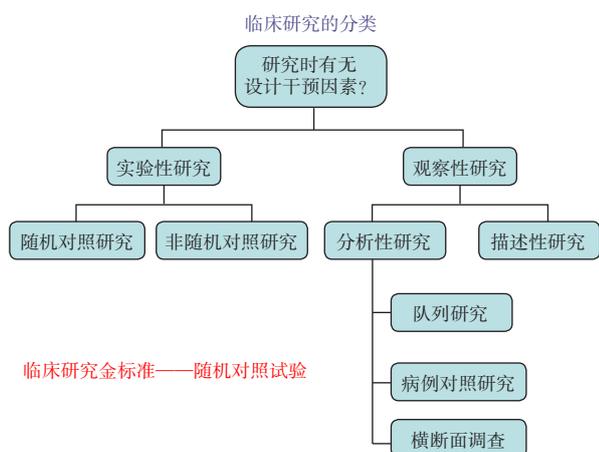


图1 临床研究分类示意图

Figure 1 Clinical research classification

1.1 眼科临床研究数量逐年增加

我国眼病总体上呈现出发病率高、致盲率高的特征, 防治任务任重道远。遵循循证医学的基本原则, 临床研究的开展对疾病的诊断、治疗和预防具有重要意义。近年来, 我国眼科临床研究的数量迅速增长。截至2020年5月18日, 在clinicaltrials.gov上登记注册的眼科临床研究共有9 414项, 由中国大陆发起的有510项(占5.42%), 位居全球第4, 次于美国、法国、德国之后, 其中干预性研究为366项(占71.76%)。此外, 还有691项研究项目分别通过中国药物临床试验登记与信息公示平台(www.chinadrugtrials.org.cn)、中国临床试

验注册中心(www.chictr.org.cn)等平台进行注册, 眼科临床研究总体呈现蓬勃发展的态势。

1.2 眼科临床研究原创成果正在涌现

随着近年眼科临床研究在中国的逐步发展, 中国眼科临床研究原创成果正在涌现, 例如我国学者在国内开展了一系列的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT), 其中关于婴幼儿白内障的新术式、近视的预防、闭角型青光眼的防治的研究成果已分别被国际顶尖的医学权威杂志*Nature*, *Lancet*, *JAMA*收录并发表^[4-6]。在国内开展了一系列多中心临床研究, 其中抗新生血管药物研究、黄斑裂孔手术研究^[7-8]、人工生物工程角膜研究、人工玻璃体研究、人工晶体研究等的成果, 催生了我国一系列自主研发的药物、医疗器械和术式, 包括生物新药康柏西普眼用注射液、全球首款生物工程角膜、折叠式人工玻璃体、非球面人工晶体等应用于临床。此外, 在多个新兴的研究领域也取得了一系列国际公认的代表性研究成果, 例如在基因研究领域, 我国学者采用全基因组研究了原发性闭角型青光眼的遗传学等^[9-10]。在人工智能领域, 我国学者在全球首创婴幼儿视功能人工智能评估技术、利用百万医学验光大数据创建近视眼人工智能预测模型、开展全球首个AI儿童先天性白内障诊断多中心RCT、提出衡量AI算法评估视神经病变效能的通用框架, 推动了医学影像学和人工智能算法的开发等^[11-14]。近年来我国眼科临床研究硕果累累, 但由于篇幅所限, 在此无法一一列举。

1.3 眼科临床研究平台建设持续加强

自2012年由国家科技部启动国家临床医学中心建设项目, 到各省部积极开展省部级临床医学中心的建设工作, 我国不少眼科机构, 例如中山大学中山眼科中心、温州医科大学附属眼视光医院、上海交通大学附属第一人民医院等, 先后在原有国家药物临床试验机构的建设基础上, 成立了临床研究中心, 并对我国眼科临床研究的平台建设和管理模式进行了有益的探索^[15-17]。中山大学中山眼科中心于2013年在全国率先成立了临床研究中心, 目前已组建了一支包括专职管理人员、临床研究学术骨干、临床研究协调员、生物统计

师和方法学专家组成的专业临床研究队伍,建立了临床研究公共服务平台、国家药物临床试验机构、眼科影像读片中心、眼科生物样本库、眼科人工智能与大数据平台、眼科诊疗创新工程技术研究中心、国家干细胞临床研究机构等8大平台,近5年承接55个注册类临床试验,309个IIT非注册类临床研究项目,发表545篇临床研究论文。

1.4 伦理审查体系和管理机制不断完善

随着我国临床研究的发展,各医院伦理委员会和机构、各基金会对临床研究的伦理审查和注册工作越来越重视。在我国,绝大多数医院伦理委员会均设有初始审核、快速审核与不良事件审核的相应操作规程和要求,伦理审查体系也在不断完善。同时,在国家药品监督管理局、中国临床试验注册中心等机构的组织和推动下,我国研究者对临床研究项目的注册实施和项目管理细节的重视程度也在不断加强,临床研究的规范性不断提高。

2 中国眼科临床研究发展存在的困难和亟待解决的问题

中国作为人口资源大国,近年在国际药物研发体系中地位的不断提高、国家层面政策的鼓励和利好等因素都为中国临床研究发展带来了巨大的机

遇,但仍存在着一些困难和亟待解决的问题,例如缺乏高质量、系统性的临床医学研究体系,临床研究中心的建设起步较晚(表1)^[18-19],缺乏具有全球影响力的研究成果,在具有自主知识产权的临床药物数量、主导国际诊疗标准和制定临床规范等方面,与发达国家还具有明显差距^[20]。

2.1 国内 RCT 数量少, 报告质量不佳

国内开展的大部分为观察性研究,RCT占比重小。在clinicaltrials.gov以“China”和“eye disease”关键词搜索2010年至今的项目共438项,在其中加入关键词“randomized controlled”搜索结果为73项,占16%,RCT研究所占比重不到1/5。循证医学(evidence-base medicine, EBM)的概念自被提出以来,已在临床实践中被广泛认同和应用。它所提倡的随机对照试验能够为医疗领域提供更加可靠的证据,是治疗或干预性研究的“金标准”。康梦田等^[21]在2014年对眼科随机对照试验报告进行质量评价发现中国临床研究人员对RCT的评价和使用方法了解不够,大陆地区发表在SCI期刊上的RCT质量不佳,例如随机化和盲法是衡量RCT质量的2个重要标准,但仅32%的文章描述了随访方法的类型、也仅有42%文章描述了试验是否设盲。RCT报告的质量不够理想,影响了临床证据的强度^[22]。

表1 美国、新加坡和中国三家临床研究中心建设情况举例对比

Table 1 Comparison of clinical research center construction in the United States, Singapore, and China

项目	机构名称		
	美国杜克大学临床研究中心	新加坡国立眼科中心 临床研究机构	中山大学中山眼科中心 临床研究中心
临床资源	年门诊量148万,年手术量6.9万	年门诊量25万,年手术量1.4万	年门诊量113万,年手术量7.8万
临床研究开展情况	1996年成立,共发表超过15 000篇论文,完成1 000多项I-IV期临床试验和临床研究	1997年成立,共发表3 504篇论文,开展500多项临床研究项目	2013年成立,共发表775篇临床研究论文,开展537项临床研究项目
软硬件资源分析	全球最大的临床研究机构,20多年历史,拥有完善的设施和先进的管理机制	拥有现代化的全面的设施,196名专职人员	拥有与国外媲美的现代化设施,是世界上规模最大的眼科中心之一
优势分析	人才优势,研究网络优势	国际化优势,语言优势	学科优势,资源优势
劣势分析	病源劣势	人口劣势,病种劣势	语言劣势,国际化经验不足

2.2 临床科研设计方法不够严谨, 影响研究结果的真实性和可靠性^[23]

重视眼科临床研究的设计和标准化实施是提高临床疗效研究质量, 保障研究成果科学性和实用性的前提^[24]。研究方案是研究实施的前提和蓝本, 也是研究质量的根本。完善的方案设计不但需要临床医学专家提出研究想法, 还涉及到研究方法学、评价方法、统计学、伦理学等学科多种方法的联合应用, 需要多学科团队合作和沟通。目前, 大家对临床研究认识仍不足, 专业人才配备不齐, 缺乏多学科合作, 导致临床研究方案设计不够严谨和规范, 例如随机和盲法的使用。因此加强跨学科合作, 提高方案设计水平, 才能提高研究质量, 与世界研究水平接轨。

2.3 研究的伦理问题频发, 伦理建设速度落后于科学发展

临床研究要求必须符合科学和伦理的要求。临床研究的对象是人, 随着临床研究数量增长, 随之而来的伦理问题也越来越多。2018年11月关于世界首例基因编辑婴儿的报道引发了全世界对研究伦理和法律上的热烈讨论^[25-26]。在临床研究的设计和实施过程中都需要充分考虑受试者的利益和伦理问题, 任何临床研究方案必须得到伦理委员会的批准同意后才能实施。在考虑伦理问题的时候, 申办方、研究者和伦理委员有各自的诉求, 难免意见相左, 甚至起冲突^[17]。中国目前尚未对伦理委员会的工作细则制定明确的标准, 也无统一的管理机构。伦理委员会的审核标准、流程由各中心自行制定, 审核水平参差不齐, 甚至不能排除利益冲突影响。在如何把握科学和伦理之间的平衡问题上缺乏有效的引导和监控, 这将会引发越来越多的问题。因此, 如何加强伦理委员会的职责和审核水平, 如何去平衡研究中的伦理和科学的天平亟待解决和完善。

2.4 研究者发起的项目监管薄弱, 学术造假事件频发

临床研究按照申办者和研究目的分为两大类, 第一类是企业发起的以向国家药品监督管理局申请注册上市为目的的新药、新器械等研究, 第二类是由研究医生发起的以科学研究为目的的

临床研究, 即IIT研究。前者主要由国家食品药品监督管理局监管, 特别是在2015年7月22日, 国家食品药品监督管理局发布了《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告(2015年第117号)》, 对申请注册的试验实施“飞行检查”, 由国家食品药品监督管理局组织专家组到各试验中心进行现场检查, 严厉杜绝试验造假现象。一旦发现不仅不予注册上市, 相关责任人也会受到严厉的惩罚。这一举措很好地提高了新药类临床试验的质量。以科学研究为目的的项目主要由卫生主管部门管理, 虽然已经颁布了《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》。但是目前来看, 缺乏实施细则和责任主体。研究机构和研究者都缺乏有效的指引和监管, 使得这类研究的质量无法保证, 学术造假成本低。近年来, 其他专科频发的学术造假事件也值得眼科学术界警惕。

2.5 现行政策对临床研究的支持力度不够, 经费管理办法限制了IIT研究的发展

我国的临床研究还在摸索前进阶段, 对比基础实验建设, 现行的政策支持力度仍然不够。例如国家科技部对重点实验室建设有专项预算; 医学部立项数和资助金额大多数倾向于基础研究, RCT或者病例对照类的临床研究资助的很少。钟南山院士曾在2018年第19次全国呼吸病学学术会议指出: “国内临床研究的不足之处在于轻临床重基础, 目前国内根本没有对临床科研的基金投入。科研不见得一定都要高精尖, 并非只有研究基因才有意义, 临床研究能解决很多老百姓急需解决的问题。但是政府对这块重视不够, 大部分科研经费都投向基础研究, 临床却没有经费。医学研究的主体不是大学, 而应该是广大医院和医护人员。建议由中央财政出资设立临床科研基金。”从经费管理和使用方面来看, 新药类临床研究项目经费来源于申办方, 与研究中心签订研究合同, 预算根据项目开展的实际需要制定, 灵活合理, 包括受试者检查治疗费和补贴、研究者劳务费、受试者推荐费, 都能顺利推进研究的速度和进程。IIT研究的经费主要来源于研究者申请的科技经费, 现行的科技经费管理办法没有针对开展临床研究项目设立预算类目。在实际的研究

过程中,一些必要的费用无法支出,研究者也束手无策。这些困难限制了研究的速度和进程,打击了研究积极性,在一定程度上限制了临床研究的发展。

对比美国国立卫生研究院设立了专门的事业发展基金和科研训练基金,用于资助年轻医生开展临床研究和解决生活后顾之忧,使其在3~5年内成长为完全独立的研究人员^[27]。而在我国的大部分医院,人力资源没有设立专职的临床研究人员的储备和培养计划,也极少设立对开展临床研究的奖励措施和服务平台,临床医师开展临床研究的门槛太高,无法调动其积极性。因此,要加快临床研究的发展速度,政府对临床研究领域的关注,相关政策、资金和资源方面的支持是不可缺少的。

2.6 缺乏专业专职的临床研究人员和统一的管理平台

临床研究的研究对象是人,实施过程和临床诊疗工作有很大不同,涉及到许多事务性的工作,包括伦理申请、招募知情、受试者安全与合作、数据采集与溯源、文件完整与保存等。每一个步骤都需制定严格的操作流程,符合法规和方案的要求。临床医师主要专注于诊疗工作,往往疲于应付事务性研究工作。因此,专业专职的临床研究人员,例如研究协调员是必不可少的。专业是指接受过临床研究培训、具备研究经验;专职是指专门从事研究工作,保证质量。但在目前医院的人事体系中,没有设置相应的岗位。在研究工作需求不断上涨的情况下,为保证研究质量,研究协调员已经成为了必不可少的研究成员。各个研究项目组大多数采用临时聘用方式解决,然而,临聘人员流动性大,可能缺乏对眼科专业的了解、不熟悉本机构的流程,或者是缺乏临床研究专业的培训,没有现场管理经验等,都会影响研究的质量。建立平台,设置岗位对这些人员进行统一的培训和管理,为研究医生提供充分的支持,都将大大提高研究积极性和保证质量。

2.7 眼科医生、患者和家属对于临床研究的认知程度不高影响研究发展

关于临床研究的专业培训和宣教科普还比较缺乏,临床研究未建立系统性的教育体系,大部

分临床研究的知识来源于片段性的培训,没有很好地帮助医师们构造完整的临床研究知识体系,对临床研究的认知程度影响了其开展研究的积极性和研究质量。我国临床研究的发展时间并不长,行业的发展仍在起步阶段,因此普通人对临床研究的认知还停留在“小白鼠”阶段,使得临床研究的招募遇到了很多的困难。在提高临床医师们对临床研究的认知的同时,也要积极开展临床研究的科普宣教,使得更多的普通人消除对临床研究的恐惧,参与到临床研究当中。

2.8 信息化建设落后于临床研究发展的速度

随着临床研究的发展和对质量的追求,对数据管理提出了的更高要求,迫使项目组要投入更多的人力物力来支持研究质量。但许多数据管理的问题源于信息化建设速度落后。例如在医疗机构当中,受试者的数据来源和临床诊疗流程中产生的数据密不可分,数据的完整性和可溯性需要医院信息化建设的支持。医院的信息系统建设不完善,则无法为研究提供完整的数据链条。

3 结语

我国眼科临床研究虽已取得一定的成绩,同时也面临一系列的困难,这恰恰是加强我国眼科临床研究的历史机遇。搭建高效共享的眼科临床研究平台,建立重大眼病的人群流调数据、眼科影像数据、患者随访中心数据库,是下一步的重要方向;着力培养一批具有国际先进水平的眼科临床研究团队,则是全面提升我国眼科临床研究队伍整体素质的必由之路。

参考文献

1. Yao C. Clinical trial in China: the status and challenge of data management and statistical analysis[J]. J Evid Based Med, 2018, 11(1): 3-6.
2. 科技部. 国科发社[2012]785《科技部关于开展国家临床医学研究中心申报工作的通知》[Z]. 2012-07-05. Ministry of Science and Technology. "Notification of ministry of science and technology on the application of national clinical research

- centers" [2012] No.785[Z]. 2012-07-05.
3. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, 等. 临床研究设计[M]. 4版. 北京: 北京大学医学出版社, 2018: 246-249.
Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, et al. Designing clinical research[M]. 4th ed. Beijing: Peking University Medical Press, 2018: 246-249.
 4. Lin H, Ouyang H, Zhu J, et al. Lens regeneration using endogenous stem cells with gain of visual function[J]. *Nature*, 2016, 531(7594): 323-328.
 5. He M, Xiang F, Zeng Y, et al. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in china: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(11): 1142-1148.
 6. He M, Jiang Y, Huang S, et al. Laser peripheral iridotomy for the prevention of angle closure: a single-centre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10181): 1609-1618.
 7. Zhang M, Zhang J, Yan M, et al. A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(4): 672-678.
 8. Li X, Wang W, Tang S, et al. Gas injection versus vitrectomy with gas for treating retinal detachment owing to macular hole in high myopes[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(6): 1182-1187.
 9. Vithana EN, Khor CC, Qiao C, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(10): 1142-1146.
 10. Khor CC, Do T, Jia H, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(5): 556-562.
 11. Long E, Liu Z, Xiang Y, et al. Discrimination of the behavioural dynamics of visually impaired infants via deep learning[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(11): 860-869.
 12. Lin H, Long E, Ding X, et al. Prediction of myopia development among Chinese school-aged children using refraction data from electronic medical records: a retrospective, multicentre machine learning study[J]. *PLoS Med*, 2018, 15(11): e1002674.
 13. Lin H, Li R, Liu Z, et al. Diagnostic efficacy and therapeutic decision-making capacity of an artificial intelligence platform for childhood cataracts in eye clinics: a multicentre randomized controlled trial[J]. *EClinicalMedicine*, 2019, 9: 52-59.
 14. Orlando JJ, Fu H, Barbosa Breda J, et al. REFUGE Challenge: a unified framework for evaluating automated methods for glaucoma assessment from fundus photographs[J]. *Med Image Anal*, 2020, 59: 101570.
 15. 刘奕志. 临床研究管理待起步[J]. *中国医院院长*, 2013, 14: 85.
 - LIU Yizhi. Clinical research management to be started[J]. *China Hospital CEO*, 2013, 14: 85.
 16. 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.
QU Jia, LIANG Yuanbo. Centralized clinical eye research platform: Innovation and practice[J]. *Chinese Journal of Optometry and Visual Science*, 2016, 18(6): 323-325.
 17. 许迅, 沈胤忱. 重视和加强我国的眼科临床研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(1): 1-4.
XU Xun, SHEN Yinchun. Enorsing and enhancing ophthalmological clinical research in China[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2017, 35(1): 1-4.
 18. Duke Clinical Research Institute Annual Report 2018-2019[EB/OL]. [2020-11-13]. <https://dcric.org/2019-annual-report/>.
 19. Singapore Eye Research Institute Annual Report FY2018/2019[EB/OL]. [2020-11-13]. <https://www.sneec.com.sg/research-innovation>.
 20. 袁天蔚, 李萍萍, 李苏宁, 等. 中国临床医学研究发展现状与未来展望[J]. *中国临床医学*, 2019, 26(5): 673-678.
YUAN Tianwei, LI Pingping, LI Suning, et al. Current status and future perspective of clinical medical research in China[J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2019, 26(5): 673-678.
 21. 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.
KANG Mengtian, LI Shiming, YANG Xiaoyuan, et al. Assessment of the reporting quality of ophthalmic diseases related randomized controlled trials published in SCI journals from mainland China[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2014, 32(10): 927-931.
 22. Zhang D, Yin P, Freemantle N, et al. An assessment of the quality of randomised controlled trials conducted in China[J]. *Trials*, 2008, 9: 22.
 23. 陈飞, 曾艳彩, 魏厚仁. 从循证医学角度分析中华眼科杂志已发表临床疗效研究论文的质量[J]. *中华眼科杂志*, 2004, 40(9): 35-39.
CHEN Fei, Zeng Yancai, WEI Houren. Analysis of the quality of clinical trials about therapeutic research using the standard of Evidence-Based Medicine[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2004, 40(9): 35-39.
 24. 许迅. 重视眼科临床试验的设计和实施管理[J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(6): 481-483.
XU Xun. Importance of clinical trial design and standardized implementation in ophthalmology[J]. *Chinese Journal of*

- Ophthalmology, 2013, 49(6): 481-483.
25. 李建军. 基因编辑婴儿试验为何掀起伦理风暴[J]. 科学与社会, 2019, 9(2): 4-13.
- LI Jianjun. Why the gene edited babies experiment sets off an ethical storm[J]. Science and Society, 2019, 9(2): 4-13.
26. 刘瑞爽. 基因编辑婴儿事件相关法律问题探析[J]. 医学与哲学, 2019, 40(2): 21-26.
- LIU Ruishuang. Analysis of legal issues related to gene-editing baby event[J]. Medicine & Philosophy, 2019, 40(2): 21-26.
27. NIH Central Resource for Grants and Funding Information. Funding[EB/OL]. [2020-11-13]. <https://grants.nih.gov/funding/index.htm>.

本文引用: 张秀兰, 陈翔, 陈倩韵, 刘玉红. 中国眼科临床研究面临的机遇和挑战[J]. 眼科学报, 2020, 35(5): 289-295. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.14

Cite this article as: ZHANG Xiulan, CHEN Xiang, CHEN Qjanyun, LIU Yuhong. Opportunity and challenge of ophthalmic clinical researches in China[J]. Yan Ke Xue Bao, 2020, 35(5): 289-295. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.14