

DOI: 10.13376/j.cbbls/2023009

文章编号: 1004-0374(2023)01-0055-08



张丽雯, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心馆员, 主要从事生命科学与生物技术领域的科技情报研究, 参与国家自然科学基金委、中国科协、中国科学院等来源项目十余项, 发表中英文文章十余篇。



黄鑫, 中国生物技术发展中心现代医学与公共卫生处, 助理研究员, 主要研究方向为: 生命科学与生物医药领域科技创新战略、产业发展规划及科技项目管理。近年来重点围绕国内外重大疾病、公共卫生、人口健康科技领域的发展重点与方向, 提出相应的发展对策与政策建议。

2022年临床医学发展态势

袁天蔚¹, 李丹丹¹, 张学博¹, 刘 晓¹, 阮梅花¹, 朱成姝¹, 张丽雯^{1*}, 黄 鑫^{2*}

(1 中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031; 2 中国生物技术发展中心, 北京 100039)

摘 要: 临床医学研究是连接基础研究和医学实践, 实现成果转化和产品应用的关键环节。2022年, 人工智能提升了临床医学的研究效率, 组学技术驱动了精准医学的发展, 先进治疗药物领域取得较大突破。随着肿瘤、神经系统疾病、代谢系统疾病等领域研究重点的变化, 真实世界研究和临床研究多样性获得更多关注。国际组织和监管机构对新技术研究及应用的伦理问题提出了更具体的指导意见和监管要求。本文总结了2022年全球临床医学的主要研究进展与特点, 展望了未来的发展前景, 及其从“碎片式研究”到“高通量研究”到“定制化研究”的发展方向。

关键词: 临床医学; 新兴技术; 真实世界研究; 临床研究多样性

中图分类号: G353.1; R4 **文献标志码:** A

收稿日期: 2023-01-14; 修回日期: 2023-01-18

基金项目: 上海市2022年度“科技创新行动计划”软科学研究项目“数字健康领域典型案例剖析及创新实践发展研究”(22692190400)

*通信作者: E-mail: huangxin@cncbd.org.cn (黄鑫); zhangliwen@sinh.ac.cn (张丽雯)

Development trends and future prospects in clinical medicine in 2022

YUAN Tian-Wei¹, LI Dan-Dan¹, ZHANG Xue-Bo¹, LIU Xiao¹, RUAN Mei-Hua¹,
ZHU Cheng-Shu¹, ZHANG Li-Wen^{1*}, HUANG Xin^{2*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China)

Abstract: Clinical medicine is a key linkage between basic research and application in medicine to realize the transformation from research results to products. In 2022, the research efficiency of clinical medicine was improved by technologies such as artificial intelligence, the development in precision medicine was driven by omics-technologies, and great breakthroughs were made in advanced therapeutic drugs. With the changing research focus in diseases such as oncology, neurological diseases and metabolic diseases, real world studies and the diversities in clinical research are attracting considerable attentions. The international organizations and regulators are providing more guidances and regulatory requirements on the ethical issues of new technologies. This article summarizes the main research advances and characteristics of global clinical medicine in 2022, and looks forward to the future prospects of clinical medicine and its transformation direction from "fragmented research" to "high-throughput research" to "customized research".

Key words: clinical medicine; emerging technology; real world study; diversity in clinical research

临床医学研究是以患者及相关人群为核心, 以人(或来源于人的相关资料, 如组织、标本、认知现象等)为研究对象, 衔接基础研究和医学实践, 推动研究成果应用的医学转化研究。临床医学研究的主要内容包括: 人类疾病的发生机制、治疗性干预、人体临床试验、新型医疗技术等^[1-2]。

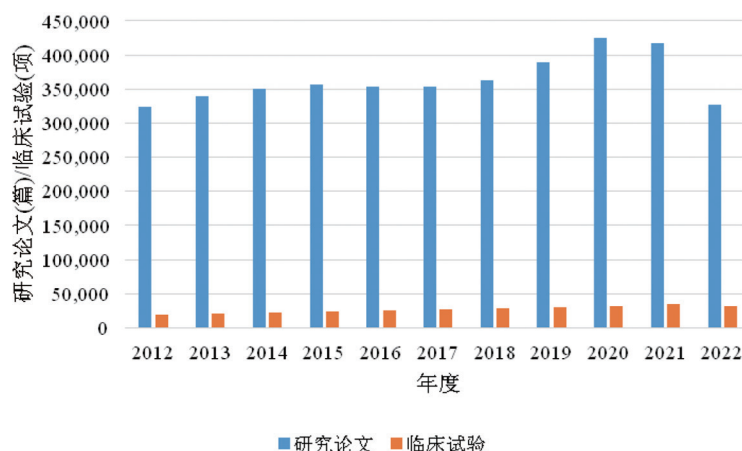
21世纪以来, 医学研究在研究规模、技术水平、成果转化方面取得了巨大进步, 临床医学研究也打破了单一学科研究的局限性, 实现了跨学科跨领域的复杂医学研究模式^[3]。技术层面上, 信息与通信技术(information and communications technology, ICT)及数字化技术快速渗透并与临床医学深度融合, 大幅提升临床医学研究效率; 基因组学、表观组学、微生物组学等多组学技术提供了独特的视角, 推动精准医学(precision medicine)新理念的发展与应用^[4], 驱动新型疾病分类、诊断方式、治疗方案的研发^[5]。临床医学研究更加强调“以人为本”的理念, 基于人口结构、生活环境、生活方式等开发新的预测方法, 以进一步实现早诊断、早预防、早干预、早治疗。此外, 随着健康数据的广泛应用, 数据隐私和法规成为临床研究机构关注的首要因素^[6], 相关规范和指南正不断细化和改善, 推动临床实践和医学应用向更规范、透明、安全、协调的方向发展。

本文梳理了2022年新兴技术在临床医学研究中的应用, 以及临床医学在研究范式、政策监管等方面的进展和变化, 并展望未来的发展趋势和重点方向。

1 总体概况

2022年, 临床医学研究依旧受到新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)(以下简称“新冠肺炎”)的影响。临床医学相关的研究论文数量¹在2020年达到424 743篇, 随后有所下降。临床试验的登记数量在2021年达到34 734项, 2022年数量略微下降(图1)。虽然研究与成果数量略微降低, 但是新冠肺炎对医疗系统的挑战促使研究人员和医疗人员开发并适应新的试验设计和工作方式。美国食品药品监督管理局(FDA)在成立数字化转型办公室后推行临床医疗和公共卫生领域的现代化框架, 美国卫生与公众服务部(HHS)人类研究保护咨询委员会建议充分评估应用于人类受试者研究的人工智能(artificial intelligence, AI)技术^[7]。我国政府对“十四五”时期的国家临床专科能力建设也提出重点方向, 包括: 针对再生医学、精准医学、生物医学新技术的前沿热点, 加强临床诊疗技术创新、应用研究和成果转化; 加强人工智能、传感技

¹临床医学研究论文的检索基于Web of Science-Medline数据库, 根据医学主题词(MeSH)进行分类, 包括药物及非药物治疗(Drug Therapy、non-Drug Therapy)、病理(Pathology)、诊断(Diagnosis)、流行病学(Epidemiology)、病因(Etiology)、预防(Prevention Control)、康复(Rehabilitation)等相关研究论文。



数据来源²: 研究论文数据来自Web of Science-Medline数据库; 临床试验数据来自ClinicalTrials.gov

图1 2012—2022年全球临床医学研究论文和临床试验数量变化趋势

术等在医疗行业的探索和实践, 基于“互联网+”新模式在计算机智能辅助诊疗、远程医疗等方面取得积极进展; 提高医疗质量和安全水平, 加强数据收集、分析、反馈等^[8]。2022年, 人工智能、先进疗法、医疗数据管理成为临床医学研究领域的重点, 有望推动临床医学乃至医疗保健领域的新一轮变革。

2 主要进展与特点

2.1 新兴技术在临床医学研究中发挥越来越重要的作用

基因组学、蛋白质组学等组学技术的发展与应用, 使研究人员能够获得更大规模、更多维度、更丰富人群的临床数据, 结合复杂的统计学方法和高效的数学分析模型快速获得结果与知识, 并将其转化应用至临床实践, 这促成了21世纪以来临床与转化科学研究的新模式^[2]。在该模式下, 数据与知识不断在以患者为中心的研究实践之间互相转化, 有效整合了基础医学、转化医学、临床医学等领域的研究能力, 推动临床医学研究由循证医学向精准医学发展。以人工智能、多组学技术、先进治疗药物(advanced therapy medicinal products, ATMP)等为代表的技术推动了临床医学的深刻变革, 不仅改变了医学研究思维和疾病诊疗方式, 还将助力生物医药、高性能医疗器械等新兴产业的发展。

2.1.1 人工智能和机器学习进一步提升临床医学研究效率

人工智能和机器学习(machine learning, ML)能

够处理并理解大量杂乱、非结构化的多模态数据, 在医学研究、药物开发等领域具有广阔的应用前景和转化潜力, 为研究人员和医疗人员提供此前难以获得的数据和信息^[9-10]。

深度学习、自然语言处理、光学字符识别等技术能够加速医疗数据的收集、分析和解释。在疾病预测中, 日内瓦大学的前瞻性研究使用AI技术评估了80名阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)结果, 获得阿尔茨海默病相似萎缩指数(AD-RAI)、脑年龄差距估计(BrainAGE)、正常压力脑积水(NPH)等评分结果, 不仅提供了更多附加信息, 还可以更准确地预测老年患者在确诊后的认知能力下降过程^[11]。与此同时, 大量生物技术公司致力于为改善临床研究效率提供人工智能技术与服务。加拿大初创公司Altis Labs开发的Nota影像平台能够分析疾病组织和周围组织的特征, 结合放射成像生物标志物实现早期癌症的个性化分层治疗^[12]。在诊疗实践中, AI技术能够减少人工工作量并降低错误发生率, 有望实现部分环节和流程的自动化。谢菲尔德大学等机构提出了评估双心室心脏MRI影像的AI方法, 在临床试验中验证了心脏MRI影像自动测量与侵入性血流动力学的相关性; 在与手工测量重复性相似的情况下, 确定了MRI影像自动测量与右心导管检查结果的相关性更强^[13]。一项覆盖美国、中国、意大利等国家的多中心临床试验验证了通过胸部X光(chest X-ray, CXR)预测新冠肺炎患者症状的AI

²检索时间: 2023年1月10日, 由于数据库更新等原因, 2022年数据仅供参考。

模型：与放射科医生相比，该模型的敏感性更高但特异性较低，能够用作新冠肺炎的辅助诊断工具，在医疗资源匮乏地区具有重大应用价值^[14]。在药物研发中，ML和计算机视觉(computer vision)能够大范围挖掘数据并快速筛选候选药物^[13]，为疫苗、新型疗法、生物材料等的研发持续提供候选分子。例如，复旦大学提出的深度“抗体-抗原”交互算法模型(a deep Ab-Ag interaction algorithm, DeepAAD)，通过ML方法“动态适应性地”学习未知抗体与已知抗原的关系，预测未知抗体的中和能力，分析同一病毒不同变种和亚变种之间的相似关系，可为新出现的病毒亚种推荐潜在的中和抗体^[15]。

2.1.2 组学技术的优化驱动临床精准医学新策略发展

基因组学、表观组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等技术持续进步，可帮助研究人员解析重大疾病的分子机制，发现可靠的生物标志物，对不同疾病亚型和进程进行分类，充分服务于疾病的预测、诊断、治疗、干预和预后，进一步推动精准医学的发展和应用^[16]。复旦大学对垂体神经内分泌肿瘤(pituitary neuroendocrine tumors, PitNET)患者开展了迄今为止规模最大的整合基因组学、转录组学、蛋白质组学和磷酸化蛋白质组学的分析，建立了一种新的、分子上无偏见的PitNET亚型分类^[17]。夏里特医学院基于UK Biobank的血液代谢组学数据以及疾病相关的代谢谱训练了一种预测代谢、血管、呼吸、肌肉骨骼、神经系统疾病以及癌症等24种疾病风险的神经网络模型，发现代谢状态与II型糖尿病、痴呆症、肾脏疾病、肝脏疾病、心脏衰竭等密切相关^[18]。近年来蓬勃发展的空间组学能够帮助研究人员更深入地解析细胞组织内部的相互作用，识别特定区域的转录产物和蛋白质丰度差异，从根本上提高了实验研究的广度和分辨率，可以为传染病、肿瘤等疾病的机制研究提供新驱动力^[19]。亥姆霍兹慕尼黑中心等机构开发了一种完整的三维空间组学技术DISCO-MS，能够在疾病早期精准识别病变细胞并获得其中的蛋白质组学数据^[20]。随着组学技术的进步和生物学大数据的积累，研究人员开始评估组学技术的应用性能。美国退伍军人事务部(VA)医疗中心通过一项随机临床试验证实，药物基因组学检测会对抑郁症患者的用药选择产生影响，进而轻微改善患者护理结果^[21]。

2.1.3 先进治疗药物研究取得较大突破并投入应用 目前，以基因疗法和细胞疗法为代表的先进治

疗药物已在肿瘤、遗传性疾病等领域显示出巨大的治疗潜力，而嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)、诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)、基因编辑等技术可助力先进治疗药物蓬勃发展。加州大学洛杉矶分校等机构基于CRISPR/Cas9同时敲除两个内源性TCR基因*TRAC*(编码TCR α)和*TRBC*(编码TCR β)，构建的NeoTCR T细胞能够有效识别癌细胞中的突变，将免疫细胞定向至癌细胞；参与该临床试验的16名受试者中，5名患者病情稳定，11名患者出现最佳治疗反应^[22]。伦敦大学学院开发了治疗神经系统疾病和精神疾病的基因疗法，使用即刻早期基因*cfos*启动子驱动*KCNA1*钾离子通道基因表达，从而减少神经细胞放电，抑制神经系统疾病发生；这种活性依赖性的基因疗法能够在不干扰正常行为的情况下根据细胞特征自主治疗神经环路疾病，产生持久的抗癫痫作用，具有较好的临床应用前景^[23]。2022年7月，欧盟委员会批准PTC Therapeutics公司的Upstaza(elaclagene exuparvovec)上市，用于治疗18个月及以上芳香族L-氨基酸脱羧酶(aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC)缺乏症患者。临床试验期间，患者在治疗后3个月内表现出具有临床意义的运动技能改善，且转化性改善效果可持续10年以上；所有患者的认知技能都在治疗后得以提高，并显著减少了并发症的发生率^[24]。因此，Upstaza成为全球首个直接注入大脑的基因疗法。斯坦福大学医学院验证了基于1型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus 1, HSV-1)的局部基因疗法(Beremagene Geperpavec, B-VEC)能显著促进营养不良型大疱性表皮松解症(dystrophic epidermolysis bullosa, DEB)患者的伤口愈合，目前该疗法已经进入III期临床试验^[25]。美国西达赛奈医学中心结合基因疗法和干细胞疗法开发了肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)新疗法，通过对人类胎儿皮层来源的神经祖细胞系(CNS10)进行基因工程改造，使后者表达胶质细胞源性神经营养因子(glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)，绕过血脑屏障在脊髓中持续为患者提供GDNF。对改造后的神经祖细胞(CNS10-NPC-GDNF)开展的人体临床试验确定了该疗法的安全性，已证实仅一次骨髓移植即可使工程细胞在体内最长存在42个月^[26]。近年来，先进治疗药物开始应用于多种疾病领域，埃尔朗根-纽伦堡大学开展的临床研究验证了CAR-T疗法对系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,

SLE) 患者的有效性^[27]。

2.2 疾病需求和人群多样性要求临床研究设计更加丰富

由于疾病谱和诊疗模式发生极大变化, 临床试验研究不再局限于严格控制的医疗场所和研究机构, 临床研究的多样性和真实世界研究 (real world study, RWS) 成为研究人员和医学管理人员的关注重点。

2.2.1 各疾病领域的临床医学研究重点发生变化

临床医学研究朝着精准化、可及性等方向发展, 导致各疾病领域的研究重点有所变化。在肿瘤领域, 新冠肺炎流行期间中断的肿瘤临床试验数量较其他疾病领域低, 2022年新启动的癌症试验继续增长^[28]。新增的临床试验关注精准医学发展前沿, 约 3/4 的试验旨在扩大基因组检测的应用, 识别更具预测性的生物标志物^[29]。小分子靶向药物的开发旨在提供更多候选的口服疗法, 抗肿瘤生物制剂 (T 细胞疗法、疫苗、药物抗体偶联物、双特异性抗体、仿制药等) 的研发开始关注药物可及性。在神经系统疾病和精神疾病领域, 罕见的儿童中枢神经系统疾病继续受到关注, 研究重点由认知测量转向沟通改善和运动控制; 迷幻药在焦虑症、创伤应激障碍等精神疾病中的应用再次获得关注; 癫痫研究开始突破现有生物标志物的局限性, 正寻找新的生物标志物来指导药物开发, 并将其用于辅助诊断和预后改善^[30]。在代谢系统疾病领域, 肥胖等公共卫生问题成为影响健康和经济的主要因素之一, 由于此类疾病缺少临床表征数据, 研究人员希望启动更多针对肥胖、超重以及相关不健康生活方式的回顾性研究^[31]。

2.2.2 真实世界研究的重要性日益凸显

真实世界研究 (RWS) 需要在真实世界环境下收集患者数据 (real world data, RWD), 除传统的医疗保健信息外, 还包括电子健康记录 (electronic health record, EHR)、医疗产品和疾病登记数据、医疗保险和账单、可穿戴设备和健康监测数据等^[32], 以获得医疗产品的潜在收益和风险相关的真实世界证据 (real world evidence, RWE)^[33]。

近年来, 真实世界研究已经广泛应用于癌症的诊断和预后分析。意大利博洛尼亚大学牵头的一项观察性、回顾性、多中心研究, 重点关注抗 CD79b 抗体 polatuzumab 及相关药物偶联物治疗复发/难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (relapse/refractory diffuse large B-cell lymphoma, R/R DLBCL) 患者的有效性和安全性, 确定使用 “polatuzumab 联合利妥昔单

抗” (PolaR) 疗法和 “polatuzumab 联合苯达莫司汀和利妥昔单抗” (PolaBR) 疗法, 患者在疾病缓解和生存率方面无显著差异, 但 PolaBR 疗法具有更高的血液学毒性, 还可能导致更高的神经病变发生率^[34]。法国里昂医院牵头评估了 R/R DLBCL 患者接受 tislecagenleucel (tisa-cel) 和 axicabtagene ciloleucel (axi-cel) 两种 CAR-T 疗法后的结果, 发现在 R/R DLBCL 三线及以上治疗中, axi-cel 比 tisa-cel 具有更好的疗效和更高的毒性, 建议临床医生权衡安全性和有效性来选择患者的 CAR-T 治疗方案^[35]。此外, 香港大学比较了辉瑞的 Paxlovid 和默沙东的 Molnupiravir 治疗新冠病毒奥密克戎变异株感染患者的效果, 发现在疾病早期使用 Molnupiravir 或 Paxlovid 治疗, 能够显著降低死亡风险和住院后疾病进展风险, Paxlovid 还能够有效降低患者住院率^[36]。随着复杂分析能力的发展, 真实世界数据和真实世界证据开始被越来越多地应用于临床研究的试验设计、患者招募、数据分析、随访调查等, 药物研发也将更多的真实世界证据用作开发、申请、审批的依据。

2.2.3 临床试验的多样性获得持续关注

不同民族、种群、年龄、性别都可能导致同一药物或疫苗产生不同的效果, 因此临床试验参与群体的多样性越高, 研究人员就越容易了解潜在药物或疫苗对所有人群的安全性和有效性。然而, 全球近三十年临床试验中各类人群的占比变化不大。以美国为例, 临床试验中非西班牙裔白人受试人群占比达到 78%, 但此类人群的人口数量仅占全美人口的 61%, 临床试验中其他人群的参与度相对较低。在癌症、心血管疾病、眼科疾病的临床试验中, 儿童、老人、女性、少数民族等群体的代表性明显不足^[37]。

在美国前总统奥巴马宣布精准医学计划后, 美国国立卫生研究院 (NIH) 启动包含百万人群的研究队列, 跟踪参与者的临床数据, 最大限度地提高队列多样性、包容性和健康差异。随后, NIH 要求: 无特殊情况下, NIH 资助的临床研究必须包括所有年龄段的个体。2014年起, FDA 开始实行动计划, 支持制药公司和临床机构改善临床试验的多样性, 并发布 “药物试验快照” (Drug Trials Snapshot), 提出每种新药临床试验参与者的性别、种族和年龄的分析要求^[38]。2022年, FDA 在 2020年《加强临床试验人群多样性——合格性标准、入组和试验设计行业指南》^[39]的基础上发布新指南草案, 要求在临床试验中增加少数族裔的数据, 确保提交给 FDA 的治疗肿瘤的医疗产品数据能够充分反映医疗产品

所针对参与者的人口代表性^[40]。

面对增加临床试验多样性的要求,美国国家神经系统疾病和中风研究所(NINDS)提出三个需要加强的措施:扩大合格参与者的筛选池;提高有参与意向人员转化为临床试验对象的数量;最大程度地保留参与者进行随访^[41]。医药研发企业和临床研究机构应当将多样性充分融入临床试验,针对患者多样性的相对优先级和驱动因素开展讨论,确定可持续的实施方案,进而改善和调整临床试验的运营方案。

2.3 重视新技术研究及应用的伦理指南

医疗新技术是推动医学高质量发展、提升诊疗水平的核心动力之一,但胚胎干细胞、人体克隆、合成生物学、基因编辑等生命科学重大突破的临床研究及医学应用都可能引发一系列伦理问题和相关讨论^[42]。

国际组织及各国政府针对各类颠覆性技术先后出台伦理指导原则,确保在其研发和应用过程中最大程度地控制风险,为受试者提供更全面的保护。世界卫生组织(WHO)于2021年首次发布《医疗卫生中人工智能的伦理治理》指南,指出人工智能医学应用可能会导致人类主体的自主性弱化、潜在安全风险、隐私保护等问题,并提出针对性的指导原则,包括:保护人类自主权;促进人类福利、安全和公共利益;确保透明度、可解释性和可理解性;发展责任和问责制;确保包容性和公平性;提高响应性和可持续性^[43]。国际干细胞研究学会(ISSCR)于2021年发布《干细胞研究及其临床转化指南》,确立干细胞研究及其临床转化的基本伦理原则,涉及科研机构诚信、患者及受试者福利、患者尊重、透明性、社会分配公平性等内容^[44-45]。

美国FDA也在2022年发布《CAR-T细胞产品相关开发考虑》《包含人类基因组编辑的基因治疗产品》两份指南草案,对相关产品的临床前研究和临床研究提出建议,要求研究人员在提交新药临床研究审批(investigational new drug application, IND)时充分考虑产品的特性、测试、剂量和临床研究设计等因素^[46]。在人类基因组编辑产品的临床研究中,既要处理与基因治疗产品本身相关的风险(即药物有效性与安全性),也要处理与基因编辑相关的其他风险(即上靶和脱靶编辑导致的意外后果)^[47]。

基于“基因编辑婴儿”等事件的影响,我国加强了关于科技伦理和医学伦理的研究和监管。中共中央办公厅、国务院办公厅于2022年发布的我国

首个国家层面的科技伦理治理指导性文件《关于加强科技伦理治理的意见》^[48]强调,“应设立科技伦理审查委员会”,重点强化生命科学、医学、人工智能等领域的科技伦理立法研究,严肃查处科技伦理违法违规行为。该文件为加强科技伦理治理划定了“红线”和“底线”。

3 展望

在后疫情时代,临床医学研究在经历“中断”后逐渐开始“恢复正常”。新冠肺炎流行也促使研究人员以新的视角来看待临床医学研究。通过梳理2022年的临床研究进展和相关指导意见,可以看到未来临床医学研究主要有以下趋势^[29-30]。

一是试验场景由“集中”变“分散”。传统随机对照试验通常局限在固定的医疗机构,在客观上限制了患者可及性,影响了数据采集频率和质量,尤其是在新冠肺炎疫情期间更加凸显。因此,受试者在家中或社区医疗机构就能参与的临床试验模式^[49]——去中心化临床试验(DCT)逐渐获得研究人员的关注和采纳。随着智能技术、远程医疗、可穿戴设备等技术的持续发展,DCT未来将对患者保留率和临床试验受试者多样性产生积极影响。

二是临床医学研究网络逐渐形成。传统的临床研究机构已经或正在构建并改善临床试验管理系统、电子监管系统、自动数据采集等能力和设施,以提升临床医学研究的效率。然而,仅依靠技术进步和更新还难以显著提升临床医学的研究效率,患者招募难、随访效率低、研究方案创新不够、管理协调工作量大等问题依旧存在。以研究型医院为核心,以各类医疗机构和研究机构为成员的协同创新网络有望成为医学研究机构的布局重点。未来在非传统机构进行的临床试验数量大幅增加,将进一步实现临床医学和健康管理的多样性、公平性、包容性。

三是数据分析注重“数据向见解”的转化过程。人工智能、可穿戴设备等技术对临床医学研究做出了重要贡献,能够帮助研究人员高效快速地获取海量数据。然而,临床医学研究中数据分析的目的是监测趋势并发现其中的异常值或信号。随着临床医学研究与数据科学深入交叉融合,需要重新思考和制定基础数据的采纳标准,并根据研究目的和试验要求优化数据收集过程。因此,研究人员需要更加关注将数据资源转化为知识见解的过程,充分考虑大数据的成果转化效率,而非大范围地收集海量医疗数据。

总之, 临床医学研究正不断发展以响应新的治疗需求, 更复杂的设计、更精准的预测、更多的技术平台, 将潜在的候选产品和技术更快地推向市场, 并反哺临床医学研究。在技术不断成熟、资源不断完善、需求逐渐清晰的过程中, 临床医学研究将实现阶梯式发展, 从传统的“碎片化研究”发展到基于大数据的“高通量研究”, 进而形成整合大数据和高效分析技术的“定制化研究”。

[参 考 文 献]

- [1] 殷环, 陈娟, 严舒, 等. 我国国家临床研究网络组织结构研究. 科技管理研究, 2018, 38: 110-4
- [2] 戴维·罗伯逊, 戈登H.威廉姆斯. 临床与转化医学: 研究基本原则[M]. 李宁, 时占祥, 译. 北京: 高等教育出版社, 2015
- [3] 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. 中国临床医学, 2019, 26: 673-8
- [4] 吴家睿. 21世纪生物医学的三个主要发展趋势. 生命科学, 2022, 34: 1327-35
- [5] 许丽, 徐萍, 苏燕, 等. 人口健康领域科技进展与趋势分析. 世界科技研究与发展, 2019, 41: 416-28
- [6] Catherine Gregor. 4 trends in clinical research you need to know about from ACRP 2022 [EB/OL]. (2022-10-13) [2023-01-10]. <https://florencehc.com/learn/blog-posts/4-trends-in-clinical-research-you-need-to-know-about-from-acrp-2022>
- [7] Office for Human Research Protections. IRB considerations on the use of artificial intelligence in human subjects research [EB/OL]. (2022-10-19)[2023-01-15]. <https://www.hhs.gov/ohrp/sachrp-committee/recommendations/irb-considerations-use-artificial-intelligence-human-subjects-research/index.html>
- [8] 郝瑀然. 《“十四五”国家临床专科能力建设规划》解读[EB/OL]. (2021-10-18)[2023-01-15]. http://www.gov.cn/zhengce/2021-10/18/content_5643490.htm
- [9] Erickson BJ, Korfiatis P, Akkus Z, et al. Machine learning for medical imaging. Radiographics, 2017, 37: 505-15
- [10] 袁天蔚, 薛淮, 杨靖, 等. 从战略规划与科技布局看国内外人工智能医学应用的发展现状. 生命科学, 2022, 34: 974-82
- [11] Giannakopoulos P, Montandon ML, Herrmann FR, et al. Alzheimer resemblance atrophy index, BrainAGE, and normal pressure hydrocephalus score in the prediction of subtle cognitive decline: added value compared to existing MR imaging markers. Eur Radiol, 2022, 32: 7833-42
- [12] StartUs Insights. 8 clinical trial trends in 2023 [EB/OL]. (2022-12-03)[2023-01-10]. <https://www.startus-insights.com/innovators-guide/clinical-trial-trends/#:~:text=Top%20%20Clinical%20Trial%20Trends%20in%202023%201,and%20exchange%20data.%20...%208%208.%20Blockchain%20>
- [13] Alabed S, Alandejani F, Dwivedi K, et al. Validation of artificial intelligence cardiac MRI measurements: relationship to heart catheterization and mortality prediction. Radiology, 2022, 305: 68-79
- [14] Kuo MD, Chiu KWH, Wang DS, et al. Multi-center validation of an artificial intelligence system for detection of COVID-19 on chest radiographs in symptomatic patients. Eur Radiol, 2023, 33: 23-33
- [15] Zhang, J, Du, Y, Zhou, P, et al. Predicting unseen antibodies' neutralizability via adaptive graph neural networks. Nat Mach Intell, 2022, 4: 964-76
- [16] 詹显全. 多组学研究推进精准医学发展[N/OL]. 中国科学报, 2019-04-29
- [17] Zhang F, Zhang Q, Zhu J, et al. Integrated proteogenomic characterization across major histological types of pituitary neuroendocrine tumors. Cell Res, 2022, 32: 1047-67
- [18] Buergel T, Steinfeldt J, Ruyoga G, et al. Metabolomic profiles predict individual multidisease outcomes. Nat Med, 2022, 28: 2309-20
- [19] Park J, Kim J, Lewy T, et al. Spatial omics technologies at multimodal and single cell/subcellular level. Genome Biol, 2022, 23: 1-19
- [20] Bhatia HS, Brunner AD, Öztürk F, et al. Spatial proteomics in three-dimensional intact specimens. Cell, 2022, 185: 5040-58
- [21] Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, et al. Effect of pharmacogenomic testing for drug-gene interactions on medication selection and remission of symptoms in major depressive disorder: the PRIME Care Randomized Clinical Trial. JAMA, 2022, 328: 151-61
- [22] Foy SP, Jacoby K, Bota DA, et al. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. Nature, 2022, doi: 10.1038/s41586-022-05531-1
- [23] Qiu Y, O'Neill N, Maffei B, et al. On-demand cell-autonomous gene therapy for brain circuit disorders. Science, 2022, 378: 523-32
- [24] Keam SJ. Eladocagene exuparovec: first approval. Drugs, 2022, 82: 1427-32
- [25] Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, et al. Trial of beremagene geperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa. N Engl J Med, 2022, 387: 2211-9
- [26] Baloh RH, Johnson JP, Avalos P, et al. Transplantation of human neural progenitor cells secreting GDNF into the spinal cord of patients with ALS: a phase 1/2a trial. Nat Med, 2022, 28: 1813-22
- [27] Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. Nat Med, 2022, 28: 2124-32
- [28] IQVIA Institute. Global oncology trends 2021: outlook to 2025 [EB/OL]. (2021-06-03)[2023-01-12]. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2021>
- [29] WIRB-WCG. Clinical research trends & insights for 2022 [EB/OL]. (2022-01-24)[2023-01-12]. <https://www.wcgclinical.com/clinical-research-trends-insights-for-2022/>
- [30] WIRB-WCG. Clinical research trends & insights for 2023 [EB/OL]. (2023-01-12)[2023-01-12]. <https://www.wcgclinical.com/clinical-research-trends-insights-for-2023/>

- for-2023/
- [31] Rubio Herrera MA, Bretón Lesmes I. Obesity in the COVID era: a global health challenge. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, 2021, 68: 123-9
- [32] Rachel ESh, Steven AA, Gerald JDP, et al. Real-world evidence--what is it and what can it tell us? *N Engl J Med*, 2016, 375: 2293-7
- [33] Center for Devices and Radiological Health. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices [EB/OL]. (2018-09-17)[2023-01-12] <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>
- [34] Argnani L, Broccoli A, Pellegrini C, et al. Real-world outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with polatuzumab vedotin-based therapy. *Hemisphere*, 2022, 6: e798
- [35] Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*, 2022, 28: 2145-54
- [36] Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, et al. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet*, 2022, 400: 1213-22
- [37] The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Improving representation in clinical trials and research: building research equity for women and underrepresented groups [M]. Washington, DC: The National Academies Press, 2022
- [38] Diversifying clinical trials. *Nat Med*, 2018, 24: 1779
- [39] FDA. Enhancing the diversity of clinical trial populations--eligibility criteria, enrollment practices, and trial designs guidance for industry [EB/OL]. (2020-11-13)[2023-01-12]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enhancing-diversity-clinical-trial-populations-eligibility-criteria-enrollment-practices-and-trial>
- [40] FDA. Diversity plans to improve enrollment of participants from underrepresented racial and ethnic populations in clinical trials; draft guidance for industry; Availability [EB/OL]. (2022-04-13)[2023-01-12]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/diversity-plans-improve-enrollment-participants-underrepresented-racial-and-ethnic-populations>
- [41] Boden-Albala B. Confronting legacies of underrepresentation in clinical trials: the case for greater diversity in research. *Neuron*, 2022, 110: 746-8
- [42] 范月蕾, 王慧媛, 姚远, 等. 趋势观察: 生命科学领域伦理治理现状与趋势. *中国科学院院刊*, 2021, 36: 1381-7
- [43] 隗冰芮, 薛鹏, 江宇, 等. 世界卫生组织《医疗卫生中人工智能的伦理治理》指南及对中国的启示. *中华医学杂志*, 2022, 102: 833-7
- [44] Lovell-Badge R, Anthony E, Barker RA, et al. ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update. *Stem Cell Rep*, 2021, 16: 1398-408
- [45] 周萍, 李昂, 李欣, 等. 干细胞研究与临床应用的伦理规范与监管. *上海预防医学*, 2022, 34: 1053-7
- [46] FDA. Considerations for the development of chimeric antigen receptor (CAR) T cell products [EB/OL]. (2022-03-21)[2023-01-16]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products>
- [47] FDA. Human gene therapy products incorporating human genome editing [EB/OL]. (2022-03-21)[2023-01-16]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-products-incorporating-human-genome-editing>
- [48] 新华社. 中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于加强科技伦理治理的意见》[EB/OL]. (2022-03-20)[2023-01-13]. http://www.gov.cn/zhengce/2022-03/20/content_5680105.htm
- [49] de Jong AJ, van Rijssel TI, Zuidgeest MGP, et al. Opportunities and challenges for decentralized clinical trials: European regulators' perspective. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112: 344-52