

Establish Research Hospital Setting to Accelerate Translational Research and Standardize Clinical Trails

Wei Sun¹, Hongjun Yang², Zhong Chen^{3*}

¹MedStar Cardiovascular Research Institute, MedStar Washington Hospital Center, Washington DC, USA

²Shanghai Center for System Biomedicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

³Clinical Genomics Unit, Head and Neck Surgery Branch, National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Email: *chenz@nidcd.nih.gov

Received: Jan. 22nd, 2014; revised: Feb. 20th, 2014; accepted: Mar. 12th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Last decade witnesses many major breakthroughs and unparalleled advance in biomedical sciences and technologies, providing an unprecedented level of understanding in many fundamental areas of biology and medicine, including molecular biology, cell biology, genetics, genomics and pathogenesis of many diseases. However, transforming these research achievements and knowledge of basic biomedical science into improving clinical research and better patient care, such as more accurate diagnosis and more effective treatment of human diseases to benefit of all human beings, still imposes tremendous challenges to today's biomedical and translational researchers. Translational medicine and clinical trials are the bridging clinical sciences including multidisciplinary biology theoretical components and practical medicine. The aim is to promote cooperation and information exchange platform to accelerate the translational process of scientific research to clinical implementation, such as the "Bench-to-Bedside" concept; in parallel, to conduct the basic scientific research based on clinical questions, such as the "Bedside-to-Bench" concept. The complexity and variability of translational medicine and clinical trials dictate the process generally more costly and time consuming. Therefore, successfully conducting translational research and clinical trials require in-depth understanding the principles of clinical trials and translational research, precision designing translational and clinical experimental procedures, establishing the efficient clinical set-ups and teams, and assurance of studies to reach statistically significant conclusions. In order to promote translational research and standardize clinical trials for acceleration and improvement of the study development, in this article, we briefly summarized our own work knowledge and hand-on experience involved in the translational research and clinical trials. The contents include: the background and significance of translational research and clinical trials; the infrastructure and achievements of translational research and clinical trials at the National Institutes of Health Clinical

*通讯作者。

Research Center; clinical research hospital management team and scientific and transparent decision-making mechanisms; hospital-level scientific advisory and regulatory committees; medical ethics review committee to ensure the safety and rights of human subjects; data and safety monitoring committee to ensure the research data security and integrity; selecting outstanding principal clinical researchers and building efficient research teams; assessing milestones and achievements of translational research and clinical trials; as well as training scientists and clinicians specialized in translational research and clinical trials. This article also briefly describes the essential facilities of research hospitals, including basic and clinical laboratories. As China's huge population grows and rapidly ages, the incidence of cardiovascular diseases, cancers and other chronic diseases has increased significantly in recent years. Thus, an urgent need of new drugs and novel medical diagnostic and treatment methods is present, with unforeseen demands of more effective resolutions to these medical problems. The establishment of new types of research hospitals aimed to promote translational research and clinical trials exhibits promising prospects, with important clinical and scientific implications.

Keywords

Translational Medicine, Clinical Research, Clinical Trial, Research Hospital

建立新型的研究型医院，加速和提高转化医学及临床实验的研究水平

孙蔚¹, 杨宏钧², 陈中^{3*}

¹美国华盛顿特区医院中心，心血管病研究所，华盛顿，美国

²中国上海交通大学系统生物医学研究院，上海，中国

³美国国立卫生研究院，耳鼻喉及交流障碍研究所，头颈外科，临床基因组学研究室，贝塞斯达市，马里兰州，美国

Email: chenz@nidcd.nih.gov

收稿日期：2014年1月22日；修回日期：2014年2月20日；录用日期：2014年3月12日

摘要

近年来，生物学科学技术的飞速发展促进了许多基础生物医学研究的重大的突破。医学研究者对许多疾病的发病机制从其分子生物学，细胞生物学，遗传学和基因组学的水平上都有了前所未有的深入理解，并积累了大量的生物学和基础医学研究的数据。然而，如何将这些研究成果迅速转化为可以诊治人类疾病的有效方法，仍然是当今医学科研工作者所面临的难题之一。而新兴的转化医学(Translational Medicine)，将医学和生物学等多学科的理论 and 实践相结合，是解决这些问题的桥梁学科。转化医学旨在建立基础研究至临床实践多学科之间的技术合作及信息交流平台，以加速科研成果至临床实施的进程，既试验台到病床的理念(Bench-to-Bedside)。临床试验(Clinical Trial)作为转化医学研究的重要领域，是由病人参与的复杂、耗时、耗资的但同时又是任何最终成功应用于临床的诊疗手段必须通过的实验过程。由于转化医学和临床实验的复杂性和多变性，加之以病人为研究对象，所以深入地理解转化医学和临床实验的理论，正确设置需要解决的临床问题，精密地设计转化医学和临床实验的实验进程，以及得出具有统计学意义的结论，是摆在我们每一个参与转化医学和临床实验的科学工作者面前的巨大挑战。在此综述中，本文作者简要阐述了转化医学的产生，发展和意义并介绍了美国国家卫生研究院临床研究中心在转化医学方面的投入和成果。同时，作者对如何建立临床研究型医院的管理团队及科学透明的决策机制，

院级科学顾问委员会及监管系统，医学伦理审查委员会，数据与安全监查委员会，选择杰出的首席临床研究员及组建优秀的研究团队以及临床研究及转化医学人才的培养，也做出了系统性的阐述。本文还简要介绍了研究型医院医疗设施及运行。由于中国庞大的人口基数以及快速的老龄化进程，心血管疾病、肿瘤及其他慢性疾病的发病率日益增长，并严重危害人群的健康。在中国建立新型的临床试验型医院将会为加速新型医学诊疗方法的研究开发提供平台，无疑对防治疾病，提高人群的健康水平至关重要。

关键词

转化医学，临床研究，临床试验，研究型医院

1. 转化医学的产生，发展和意义[1]-[3]

转化医学是将从基础科学研究中的发现及发明转化成为医学中的实际应用，继而用于改善人类健康，延年益寿的过程。这种对疾病过程的认识通常始于在实验室工作台上对生物分子或细胞的研究，继而这些获得的知识被发展成为药物，医疗仪器或其他方法，再通过临床安全及疗效的检验后，应用于临床病人，治疗疾病，改善健康。科学研究人员愈来愈认识到这种实验室-病床的知识转换实际上是双向的：基础研究为医疗人员提供新的医疗手段用于治疗病人，同时在评估这些医疗手段临床疗效的过程中，临床研究人员又会发现新的疾病发展特征，从而激发进一步的基础研究。

在基础研究模式中，通过严谨的实验设计及高精的检验手段经常会带来许多对生物活动规律的惊奇发现及令人振奋的知识积累。但由于这些精通生物基础的研究人员通常并不具备临床医疗知识，更加上在基础及临床研究领域之间一直缺乏学术交流及沟通，使这些大量人类对细胞、分子的完美认知并没有转化为有效的治疗手段。而从另一个方面，当临床研究人员面对来自基础研究领域如此丰厚的知识信息时，同样不知所措。此外，临床医护人员的繁重医疗活动严重地影响他们参与医学研究的时间和精力。成功建立一个转化医学研究体系，将从基础研究中获得的重大研究成果更迅速地应用于人们的日常生活，已成为现代医学最时尚的发展趋势。

1992年，美国《科学》杂志首次提出 Bench to Bedside (从实验台到病床)的概念；1996年，著名医学杂志《柳叶刀》第一次出现“转化医学”(Translational Medicine)一词，促进了此后转化医学的迅速发展。转化医学是国际医学研究的一个新模式，也是一种研究思维。它强调基础和临床之间双向的、开放的交流，促进内涵联系转化，建立基础研究和临床应用研究之间的桥梁，其目的是将基础研究成果尽快转化为现实的医疗效益。这种模式体现了多学科交叉研究的趋势，让医学界重新审视这样一些问题：多年来的基础研究成果多半表现为论文的数量，能真正用到临床、对临床医疗行为产生重大影响成果有多少？基础研究成果又在多大的程度上改变医生的医疗行为？这些重要及关系国计民生的医疗问题是转化医学药解决的关键所在。

转化医学是一个系统、缜密的研究过程。首先，生物医学科学家在实验室中构思、设计、筛选、并在细胞分子或组织水平上验证新的治疗理念、方法、仪器、或药物的有效性。获得成功的产品随之进入动物实验(Animal Study)，又称临床前期(Pre-clinical Study)进一步验证它们在整体生物体内的疗效及剂量。这一阶段最为重要的目的是验证这些产品是否会对机体产生任何不良影响。只有安全、有效的产品才能进入临床试验(Clinical Trial)，既验证产品对病人的治疗效果。临床试验是分期进行的，一般为 I-IV 期。所有各期的临床实验都需要经过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的审查和批准。I 期临床研究为在小范围健康志愿者(20~80 人)身上的首次测试。观察受试者是否产生不良反应，或毒副作用，以及药物的药代动力学。II 期临床实验在较大范围的病人(100~300 人)中进行测试。初步评估疗效、量效关系、不良反应或毒副作用。III 期临床实验为新药及新疗法与现有标准治疗方法的大规模

比较性临床试验(1000~3000人)。决定是否可以取代现有的标准疗法或药物。I~III期临床研究阶段也称为关键性临床试验阶段，为产品的审批、上市、销售，和注册提供确实的科学证据。当产品获得批准并投入临床使用后，IV期的临床试验随即开始，售后监督继续评估产品对不同人群的疗效及长期毒副作用。

如何成功实现转化医学模式，国外目前大多采用的方法是在大学医学院及附属医院的组织结构中建立转化医学中心或研究所，通过促进各系统沟通，打破领域间隔阂，建立一个由多学科结合的有效而和谐的科学团队。在整个研究过程中，任何药物、医疗设备、或用于治疗诊断的生物产品能否最终成功转化为有效的医疗保健手段，其临床试验成功与否起着关键作用。通常，完成从I期至III期临床试验需要2~6年或更久的时间，费用约占产品发展总投资的80%。因此，病人定向研究在转化医学研究中占有重大比例，至关重要。为确保临床试验中病人的利益，并为他们提供一个方便、舒适的就医环境，建立一个以转化医学理念为指导，具备完善研究设施的，并有良好组织协调的大型综合研究型医院，作为安全有效的转化医学研究基地，在各国都有很成功的经验和案例。

2. 美国国立卫生研究院临床研究中心(National Institutes of Health, NIH) 在转化医学方面的投入和成果[4] [5]

位于马里兰州的美国国立卫生研究院临床研究中心是美国最大的完全致力于临床研究的大型综合研究型医院。自1953年7月6日建成并收治第一个病人以来，经过60年的发展，至今已有40多万人次参与了共计几千项医学研究课题，其中包括许多具有医学里程碑的研究成果。例如：建立癌症化疗中心，率先应用免疫毒素治疗恶性肿瘤，通过鉴定引发肾脏癌症基因而成功发展了6个治疗晚期肾癌的基因定标治疗方法，证明锂促进抑郁症的发展，第一个用于艾滋病的治疗方法，第一个发明了血液AIDS/HIV及肝炎病毒的检测方法以保障供血源生物安全，等等。目前，中心大约有1500研究课题同时进行，其中大约一半是研究疾病的自然发生过程，特别是对罕见病的研究，独一无二；另外一半研究设计新药及新治疗方法的I期及II期临床试验，而这些项目通常都是率先应用于人体，用于验证临床使用安全及理想疗效的试验。

中心每年收治约10000名新征募的研究对象(包括病人及健康志愿者)，6000住院人次及95000门诊人次。中心有1200名专业医生，牙科医生，及博士研究生，620名护士，450名医务专业人员，包括药剂师，营养师，医学技术员，图像技术员，治疗师，医疗病案管理员。医院提供支持人员以及1600个临床及基础研究室。NIH临床中心不仅具有先进完整，用于诊断、治疗、及救护的全套医疗设施，同时设有正电子发射断层现象(PET)室，放射学及影像诊断治疗部，临床中心检验室，输血中心及血库，急救治疗部，外科手术护理部，药房，营养部，康复部，信息资源部，临床研究训练及教育办公室，病人及志愿者招聘办公室，等等部门。不同于其他综合医院，NIH临床中心收治的全部病人都患有临床研究所要求的特定疾病或处于疾病的不同阶段，通常由其它医院或医生诊所推荐进入中心，收入针对性研究课题中进行治疗。病人的全部检查、住院及治疗均免费。NIH临床中心的研究领域包括：癌症，心血管疾病及血液病，过敏及感染性疾病，医学遗传病，糖尿病，消化及肾脏疾病，老年病，神经系统疾病及中风，关节炎皮肤病，肌肉骨骼疾病，儿童健康，慢性疼痛，耳鼻喉及交流障碍，牙齿及颌面疾患，眼睛疾病，精神疾患，酗酒及酒精中毒，等等。

3. 临床研究型医院的管理团队和科学透明的决策机制[6]-[8]

3.1. 院级科学顾问委员会及监管系统

3.1.1. 院级科学顾问委员会——大团队体制，集思广益决策

以研究型医院做为转化医学临床研究基地在国际上已经实践了几十年，并积累了一套完整及科学的

理论体系和实践标准。所以充分借鉴国际上的先进经验，学习科学的管理决策进程是加快建设第一流研究型医院，切实展开具有国际认可水平的转化型医学研究项目的重要及先决条件。借鉴国际一流经验，既由国际一流的临床医学及转化医学专家的实际参与包括介入指导立项及评估，医院组建，领军人才的选拔及团队建设等各个环节。此委员会可由一定比例的国际临床研究及转化医学专家，国内相关领域的专家，以及临床研究医院内各部门主要负责人及首席研究员的代表组成。此委员会将对临床研究的方案提出代表生物学，生物统计学和临床医学的多种建议和意见，不仅能够避免对临床试验的主观臆断，同时可使临床研究的方案更切实可行，并避免对受试者不必要的风险。对于临床医学及转化医学的专家的聘请，需根据其实际工作经验和专门对口的领域来挑选，要求他们能对医院的建设做出实质上的指导意见，而不能只是慕虚名的片面追求一人身兼多种头衔，一年在各个国家满天飞，但不能长期的给予具体项目进行具体的专业性的指导所谓国际“知名”，“著名”专家。这个委员会不应作为摆设，应起到积极建议、指导、监督、交流的实际功能。这个委员会应和临床试验研究中的首席研究员有着正向的互动关系，具体地参与并指导临床实验和转化医学的重大决策。

3.1.2. 医学伦理审查委员会——确保受试者的人身安全和权益

临床研究审查委员会(Institutional Review Board, IRB)，又称独立医学伦理审查委员会(Ethical Review Board)是起着指导，批准立项，和监察实施所有类型的临床研究的作用。在美国，此委员会是依据美国健康和人类服务部(Department of Health and Human Service, 相当于中国的卫生部)和食品和药品监督管理局(FDA)的管理条例，由具有临床经验的专科医师，转化医学科学家，医学伦理学家和本地区的社团代表(非医务界人士)组成。任何类型的临床研究(不管资助的来源)通常事先都要经过此委员会的批准才能进行。此委员会首先会对要求立项的临床研究的科学性以及对应试者或病人的风险和受益进行谨慎评估，以决定该临床研究是否符合伦理学标准而给予批准立项，或要求对研究计划进行修改，或不予立项。委员会的工作重心是保证受试人和病人在临床试验中不受到生理上，身体上，和心理上的伤害。委员会的工作要接受政府机构的监督，与数据与安全监查委员会一道共同保证受试者的权益。然而有几种类型的临床研究可以作为特殊情况予以免除临床研究审查委员会的审批程序，这些研究包括公众行为的研究，教育性的实践研究，数据与个体受试者无关联的研究，以及已有数据的重新分析研究，等等。

3.1.3. 数据与安全监查委员会——确保研究数据的安全和公正性

数据与安全监查委员会(Data and Safety Monitoring Committee, DSMC)是为保护受试者的个人资料安全性角度考虑而设立的监查机构。此委员会应该由临床医学专家，生物统计学家，医学伦理学家和数据管理主管人员所组成。这些成员不能与研究项目有直接的经济关系或其他的利益关系，以保证其管理的严格性和公正性。这个委员会的责任是制定在临床研究过程中应遵守的数据管理和数据保密的详细的伦理学规定，并对临床研究数据管理进行广泛的意义上的监查。委员会与上述医学伦理审查委员会一起工作，确保临床研究中获取的数据严格地遵循伦理学原则进行保密和管理。在临床试验进行过程中，这些委员会成员能够获得相对于其他人(包括研究者)保密的数据，使得这些委员会成员能够得到完全而充足的信息而做出正确和公正的决定。在有些情况下，如果这些机密数据被临床研究者得知，有可能影响和误导临床研究人员的思维，使其临床研究的结果失去公正及客观地判断。

3.2. 选择杰出的首席临床研究员及组建优秀的研究团队

由于临床研究及转化医学的每一个项目都是一个耗资较大，时间较长的系统工程，完成这样的项目，杰出的首席临床研究员和优秀合理的研究团队是进行临床研究的成功关键。

3.2.1. 首席临床研究员(Principal Investigator, PI)

临床研究及转化医学的首席临床研究员是每个临床试验方案(Clinical Protocol)的专业领导者，执笔人及对相关研究的立项，治疗方案的制定、实施、及各部门督查的首席负责人。他(她)们应该是具有研究某种疾病的十年及二十年以上专业研究及医治经验的高级临床研究专家，要熟知试验药物的药理、疗效及可能的毒副作用，同时是保证临床试验遵循相关规范、政策、法律实施的把关者。临床试验是由研究团队合力执行，而首席临床研究员是最终的责任人。选择优秀的首席临床研究员是临床试验成败的关键。

首席临床科学家是执行临床试验管理规范(Good Clinical Practice, GCP)的主要负责人。临床试验管理规范是对临床试验全过程，包括试验设计，组织实施，监察，稽查，结果记录，数据分析及报告，所制定质量标准规则。其目的在于保护临床试验参与者的权益及安全，并保证临床试验过程的规范，结果准确可靠。GCP 于 2003 年 9 月 1 日起在中国正式实施。确保在临床试验中每一个环节遵循 GCP 规则就是公开保证我们进行的医疗试验是完全以参与试验者的个人意愿，健康和权益为第一考虑，同时，从临床试验中获得的结果是准确、可信的。只有在严格遵循 GCP 进行的医学试验中得出的结果才能获得国际同业认可。

首席临床研究员应该是具有医学和科学研究背景的学科带头人，在美国一般具有医学博士(MD)和生物学博士(PhD)双博士学位。他们的教育背景一般是有大学四年生物学或其他自然科学的基本训练，经四年医学院而获得医学博士资格(MD)，再经三到四年科学研究训练而获得生物学博士学位(PhD)，再经过三到七年住院医师及专科医生训练，及三年左右的博士后训练。在美国，越来越多的这样双博士人才作为临床研究的领军人才。他们在医学和科学的领域都经过严格及长期的训练，完成这些训练以后，很多医生都已经 30 到 40 岁了。这些人在 50~60 岁左右是科研的黄金年龄，所以，对于这样的领军人才不应用一般的年龄标准来限制这些人才的选择。

这些首席临床研究员应是研究型医院的业务领导和骨干，他们不仅带领自己的团队进行本专业的临床研究，并参与研究型医院的医疗业务开展及管理的决策。若首席临床研究员并没有系统的博士及博士后训练，团队可以有生物学博士(PhD)训练背景的转化医学科学家参与合作做为智库的互补。

3.2.2. 主要合作研究员(Co-PI)

主要合作研究员(Co-PI)应该是一位高级转化医学专家，有生物博士和博士后训练背景和长期相关科研的工作经验。他们应具有丰富的相关领域的临床研究经验，并具体负责研究室相关的研究及运行。他们参与立项和帮助撰写临床研究计划并在在日常工作中指导青年科研人员的研究计划和培训，负责并监督各项政策法规的实施和执行，指导具体试验的实施，解决实验中出现的技术问题，指导实验数据的收集、整理、总结、并指导，参与撰写和发表科学论文。首席临床研究员主要是对临床相关的研究负主要的责任，而主要合作研究员可以作为实验室相关研究的主要负责人。

3.2.3. 临床研究的科研团队

在美国，在撰写临床研究计划(Clinical Protocol)时，要求以书面形式列出研究团队的成员和他们的工作职责。

1) 中青年临床研究员

此团队可以由数名中级临床及转化医学工作者参与，包括具有博士学位的中青年科学家及主治医师。科研人员应具有相关的医学博士及博士后训练及在本领域的科研工作经验。主治医师应具有相关医生执照，并有数年治疗病人及科研的训练。科研人员在统一的临床研究方案中有各自侧重的研究课题，并可以带领博士研究生，博士后科研工作者及住院医师一起作为一个小组进行工作。博士生、博士后科研工作者及住院医师所组成的青年科研人员，可以参与一线病人的治疗，护理，样品采集，进行科研实验，

数据整理，查阅文献，撰写进度报告及科学论文的初稿，从中接受临床研究及转化医学的专业训练。在美国所有涉及临床病人的护理及治疗的工作均需要有医学及护理执照的医务人员进行操作。

2) 临床研究项目经理(Clinical Project Manager)，临床研究协调员(Clinical Coordinator)或临床试验护士(Clinical Trial Nurse, CTN)

临床研究项目经理或临床研究协调员通常是具有临床试验管理经验的护士,或者是具有临床医学相关的训练和经验的生物学科研工作者。一般拥有学士或硕士学位。临床研究项目管理员或协调员通常负有多种责任：在大型临床研究中起到沟通主办方和试验实施方相互交流，检查实施方临床试验进展的作用。他们的具体责任包括为研究团队和相关人员提供进行临床试验所需要的常规训练，检查受试者的人选标准及选择程序，安排临床研究所需要的各项实验室及化验室的检查项目，收集检查各项检验结果，以及对药代动力学试验的样品进行采集工作。临床研究项目管理员或协调员可以指导和帮助受试者及家属决定是否参加临床试验，并在试验期间协助照料患者。他们可以监督受试者的用药状况并与患者沟通，这样可以随时了解病人和受试者的不良反应或毒副作用。随着计算机管理系统在临床试验上的广泛应用，大量临床数据在电脑中储存，以及电子病例的实施，临床研究项目管理员或协调员也应当具有电脑数据输入及管理操作的经验和能力。

3) 临床研究数据管理员(Clinical Data Manager)

随着临床试验数据量的增加和医疗信息系统的日益电子化的发展，临床数据管理员的责任和工作量不断地加重。他们通常需要具备丰富的计算机系统和应用软件的丰富经验，以及远程数据采集和质量保证方面的知识。临床数据管理员还应具备一定的生物和医学的基本知识，这样可以和临床研究的医生，护士和科研人员相互交流。他们根据临床研究工作的需要，设计临床研究需要的特殊的表格，设计数据填写，储存和查询系统，以及参与实际的数据管理工作。如从源文件中提取数据并填写到研究记录中，准备患者诊疗的常规数据报告，对数据进行质量检查，对试验进行中期监查以及例行报告。数据管理员也可以将研究中的一些新的数据分析的趋势通知研究团队，促使研究团队作进一步的深入研究。作为研究质量保证和监控的一部分，在研究的过程中，若有数据缺失和不同数据出现矛盾的问题，数据管理员应向临床研究协调员和首席临床研究员报告，以得到进一步的核实及检查。临床数据管理员在临床数据质量管理中起到了关键性作用。

4) 临床研究统计专家(Biostatistician)

临床研究统计专家在临床试验方案的起草阶段及试验的全过程都应起到十分重要的作用。首席临床研究员应和统计专家密切合作，由统计专家在临床试验方案的起草阶段介入研究计划的立项，通过统计学的方法，计算受试者的样本量，及解决在设计临床试验方案所需要回答的统计学问题。这样的合作，可以保证临床试验设计方案的合理性，增加论证通过此临床试验进行立项的机率，以及确定可由此临床试验得出有统计学意义的结论。此外，在临床试验方案实施时需要对方案进行修改时，统计学专家可以充当修改方案的审查者。在临床试验研究的分析阶段，试验结果要通过统计专家的计算，以得出具有统计学意义的结论，并写入最终的试验报告和科学论文中。

5) 其他团队成员

根据临床研究的性质和需要，研究团队的成员还可以包括病理学家，放射科专家，药剂师，营养学家，生物伦理学者，社会工作者，以及所需要的其他相关医学及生物学专家。在首席临床研究员的邀请下，这些人员可作为辅助合作研究员参与临床研究。

3.3. 转化医学和临床研究的评估

由于转化医学和临床研究一般是一个长期的工作，其结果可能几年后才可以得到。所以对转化医学

和临床研究的评估不能以发表文章的数量为唯一指标。应根据临床研究的进度表分季度和年度来评估临床研究的进展情况。并以严格执行临床研究的各项规章制度为评估的重要内容。

3.4. 临床研究及转化医学人才的培养

转化医学的人才培养，可以根据我国具体的实际情况，挑选优秀的5年制或8年制医学生，在做完住院医训练后，送到国外相关对口的大学医学院或转化医学研究所，做2~3年博士或博士后进修。回国后，在转化医学团队中进一步锻炼。这些青年科学家可以作为转化医学的储备力量。另外像美国国立卫生研究院(NIH)有面向全球的转化医学远程免费授课的课程(一年期)[6]，转化医学的团队人员可以通过自学，集体讨论，专家辅导等方式，进修相关理论及实践和法规。NIH和中国的一些知名大学医学院已在联合举办密集型临床医学研究高级干部进修班，为医院的领导加强相关的理论知识，及认识及决策水平提供第一手的经验和理论。

4. 研究型医院医疗设施及运行[6]-[10]

转化临床研究医院的基本设施结构包括：

4.1. 中心实验室

临床研究中，病人体液及组织内众多分子生物物质的变化通常被作为重要的疗效检验指标用于评价干预治疗手段的有效性。能够精确测量这些物质的检测核心技术包括：免疫学，免疫荧光及免疫化学分析(Immunoassays, Immunofluorescence and Immunohistochemistry)，共聚焦显微镜(Confocal Microscopy)，流式细胞仪分析技术(Flow Cytometry)，高效液相色谱法(High-performance liquid chromatography, HPLC)，质谱分析法(Mass Spectrometry)，基因表达及多样性分析(基因表达微阵列芯片，Microarray；基因扩增技术，RT-PCR)，基因高通量测序技术(RNA/DNA High Throughput Sequencing)，蛋白质组学(Proteomics)，代谢物组学(Metabolomics)等等。另外，在临床疾病诊断中，必不可少地利用大型精准的图像成型仪器，如CT (Computed Tomography)，MRI (Magnetic Resonance Imaging)，PET (Positron Emission Tomography)用于对病灶的诊断、定位、分级、治疗、监测等疾病发展的不同阶段。因为这些技术能够提供最直接，精确到微米数量级的测量，在临床试验中被广泛应用，并成为至关重要的主导部分。为满足研究，除给不同专业领域首席研究员及团队提供临床研究实验室外，中心应具备大型共享特型核心实验室，包括CT室，MRI室，DNA Processing/Genotyping室，免疫分析室等等。

4.2. 中心临床检验室

提供病人临床常规体液，组织样品的检测，负责临床研究项目中采集的生物样品的医学生化学，血液学，免疫学，微生物学及病理学检验，实行24小时全天运行。为确保试验数据准确，仪器需要定期调试，验证，确认。检验结果通过计算机系统传送给研究课题负责人。

4.3. 生物样品储存库

为保证试验中采集的病人体液及组织样本保持其生物活性，许多样本需要持续保存在0℃~20℃，或-80℃冰箱或冷冻柜中，而冰箱或冷冻柜需24小时不断电。FDA要求所有生物检测样本在药物批准后需要保存两年，以备复查结果。保证样品完整对临床试验结果至关重要，储存室需专人分类、登记、管理及报告，以免样品无意流失。

4.4. 临床试验中心

提供检查治疗室，护士站，病房，手术室，急救监护室，为参加试验的病人提供像临床医院一样的

安全，舒适的治疗环境。同时，建立一个具有大学或研究生学位的临床研究助理员团队，负责协助临床试验实施的全部过程，包括：病人招募注册，病人治疗指导，协助数据采集，质量控制，文件管理，协助上级审查，稽查，等等。

4.5. 临床生物医学信息及数据管理中心(Data Coordinating Center, DCC)

此中心负责对收集的临床试验数据进行整合，分档，储存，并进行清理。从病人病历资料保管，试验数据保存，病人教育，生物医学数据库应用操作，到临床试验结果统计分析及报告，临床试验的每一步都同计算机操作进数据管理密切相关。此部门的基本职责是：(1) 维护计算机系统，支持各项数据库建立及管理；(2) 试验数据保存及统计分析；(3) 协助研究人员获得相关研究领域研究信息，参考资料及研究工具查询；(4) 计算机应用程序技术支持。此中心在数据的质量和机密性管理上必须遵照相关规定进行管理和操作。此中心必须能够收录来自多种形式的数据库，包括标准的纸质数据记录，远程数据输入和来自第三方计算机记录的原始资料，等等。此外，此中心需要提供与临床研究数据相关的报告以供各个机构对试验的过程进行监督。

4.6. 临床研究道德咨询及社会关怀部

为研究人员，医生，护士，参与临床研究的病人及其家庭，健康志愿者以及其他参与人体研究的人员提供道德咨询服务和相应的社会关怀。通过一对一，团队讨论或讲座形式确保参与研究人员对临床研究过程中的有关道德规范，相关知识，政策制度有完整的认识与理解。确保参与人体研究人员和受试人及病人的安全及利益。

5. 转化医学和临床试验型医院的前景

随着人们生活水平日益提高，对保持身体健康，提高生活质量的要求也与日俱增。在发达国家中，数据显示提供医疗保健服务性质的企业，例如制药、医疗设备、保健、医疗等都有很高的经济收益。特别是随着世界普遍性人口老龄化趋势，各国用于治疗老年病、慢性病的医疗费用亦日益增加。除私营企业外，各国政府及非赢利卫生组织也积极为公共医疗事业提供大量资金用于内容包括疾病机制，治疗干预，临床试验和新生物技术的研究发展。建立大型现代综合性研究医院可以为不同水平客户提供一个组织严密的临床研究基地：(1) 承接执行由国际医学卫生组织，国家政府出资的大型疾病研究，新药开发试验，及公共卫生项目；(2) 为生物制药，医疗器材工业，临床研究公司提供临床研究场所；(3) 为其他卫生健康组织提供临床试验服务。

近年，工业国家中的医药研究企业普遍面临研究费用高速提升而造成收益低下的困境。特别是由于在临床试验阶段征募研究病人缓慢，更加重这些企业的医药研究开发支出。这种严重高消耗、低效率的药物开发窘迫迫使工业国家走向东方，这无疑为在中国建立综合性大型临床试验医院提供了良好发展空间：(1) 中国独特的人口优势可以保证最短时间招募到研究参与者，特别是对罕见疾病的研究具有无可比拟的优势；(2) 同美国这种由大量不同移民组成的人群特征相比，中国人群基因相对集中，因此试验数据误差低，结果更可靠。由于所需参与研究人数的减少，试验费用亦降低；(3) 临床试验可以利用国外资源为中国病人提供更有效，而且通常是免费的药物治疗机会；(4) 随着中国经济发展进入世界前列，中国人的医疗保健花费也大幅提升，各国医疗及制药公司必须在临床试验中采集足够其产品对中国人群的安全及疗效数据，以利于其后在中国市场上的发展；(5) 通过国际化医学研究合作，利用国际资源快速提升中国医学研究水平；(6) 同其他产业一样，中国独特的低花费、高效率，将吸引大量国外药厂，科研机构，及资金的参与。必须强调的是，医学临床研究的成功不仅要求运作中的低花费、高效率，同时，为保证

医药产品安全、有效，在产品临床试验阶段非常强调数据采集过程中严格遵循研究方案，杜绝一切人为错误因素，以确保试验结果精确。在中国建立一个成功的国际化临床试验医院必须从硬件设备，人员素质，执行管理的各个环节都达到国际最优水平。

致 谢

在此，作者对本领域的专家学者对本文提出的修改建议表示感谢。她们是袁韶华博士(高级临床实验规管事务专家，临床实验监管事务办公室)和顾新星医生(项目主管，呼吸道传染病学系)。她们供职于微生物学和传染病部门，过敏和传染病研究所，美国国立卫生研究院。

参考文献 (References)

- [1] Woolf, S.H. (2008) The Meaning of Translational Research and Why It Matters. *JAMA*, **299**, 211-213.
- [2] Sung, N.S., Crowley, W.F., et al. (2003) Central Challenges Facing the National Clinical Research Enterprise. *JAMA*, **289**, 1278-1287.
- [3] Zerhouni, E.A. (2005) Translational and Clinical Science—Time for a New Vision. *The New England Journal of Medicine*, **353**, 1621-1623.
- [4] <http://www.ncats.nih.gov/about/about.html>
- [5] <http://www.ncats.nih.gov/research/cts/ctsa/about/about.html>
- [6] Gallin, J.I. and Ognibene, F.P. (2012) Principle and Practice of Clinical Research. 3rd Edition, Academic Press. <http://www.cc.nih.gov/training/training.html>
- [7] Littman, B.H. and Krishna, R. (2011) Translational Medicine and Drug Discovery. Cambridge University Press, New York.
- [8] Robertson, D. and Williams, G.H. (2008) Clinical and Translational Science. <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780123736390>
- [9] Szalma, S., Koka, V., Khasanova, T. and Perakslis E.D. (2010) Effective Knowledge Management in Translational Medicine. *Journal of Translational Medicine*, **8**, 68.
- [10] U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2013) Conducting Clinical Trials. <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/conductingclinicaltrials/default.htm>