

· 管理纵横 ·

面向临床实践 聚焦科学问题

——国家自然科学基金“源于临床实践的科学问题探索研究”专项申请与资助分析

姚刚 霍名赫 韩立炜 朱元贵* 孙瑞娟*

国家自然科学基金委员会 医学科学部, 北京 100085

[摘要] 临床问题驱动的基础研究,既是提出重大医学科学问题、获得原始创新的源泉,也是实现从基础研究到临床实践、提升临床诊疗水平的重要路径。国家自然科学基金委员会医学科学部自2021年开始在面上项目设立“源于临床实践的科学问题探索研究”专项,进一步优化科学基金医学领域资助布局,引导以解决临床问题为导向的医学基础研究,促进医学科技创新。本文介绍了该专项设立的主旨和定位,总结了2021—2022年度专项申请和资助情况,并针对存在的相关问题提出建议,供申请人、评审专家和科研管理人员参考。

[关键词] 国家自然科学基金;临床实践;科学问题;临床专项;基础研究

医学科技创新强调基础研究、临床研究和临床转化研究的有机融合,只有畅通基础与临床之间的双向转化,才能充分激发医学创新活力。尽管我国医学研究水平不断提升,但医学科技创新体系尚未形成整体优势,总体医学创新能力还较为薄弱,临床及转化研究是其中的突出短板。为了贯彻落实科技创新“四个面向”要求,助力提升我国临床基础研究能力和创新临床研究方法,结合国家自然科学基金委员会(以下简称“自然科学基金委”)有关科学基金深化改革任务的部署,医学科学部深入调研,广泛听取意见和建议,进一步优化医学研究资助格局,探索加大支持以临床科学问题为导向,以服务临床实践为目标的临床与转化基础研究。2021年开始在面上项目设立“源于临床实践的科学问题探索研究”专项(以下简称“临床专项”),鼓励申请人从临床诊疗实践出发,基于临床发现的新现象或诊疗瓶颈,凝练出临床问题背后的关键科学问题,充分利用临床资源,开展创新研究,为提升临床诊疗水平提供技术、方法或策略的科学支撑。

“临床专项”设立以来受到学界的高度关注,申请量远超预期,通过两个年度的评审工作,我们发现部分项目申请人对该专项的理念、定位等了解还不够深入、不够准确,存在较大比例不符合专项项目指



孙瑞娟 博士,研究员,现任国家自然科学基金委员会医学科学部常务副主任。长期从事医学科学研究和科技管理工作,着力于推进医学科学基础研究资助格局的发展、人才培养、国际合作、学科均衡与交叉融合。



朱元贵 博士,研究员,现任国家自然科学基金委员会医学科学部医学三处处长。



姚刚 博士,副研究员,现任国家自然科学基金委员会医学科学部医学七处肿瘤科学项目主任。

南要求的申请。同时,低水平跟风式研究、套路化研究仍然不少。部分通讯评审专家仍按照常规面上项目的评议习惯,紧扣专项指南的针对性评价不足。本文对2021—2022年度医学科学部临床专项的申请和资助情况进行总结分析,针对评审过程中发现

收稿日期:2023-03-15;修回日期:2023-05-31

* 通信作者,Email:zhuyg@nsfc.gov.cn;sunrj@nsfc.gov.cn

的主要问题提出建议,进一步加强宣传引导,以期提高“临床专项”的资助效能,发挥引导作用。

1 项目申请和资助概况

2021—2022 年度,医学科学部共收到“临床专项”项目申请 3 147 项,其中 2021 年度申请 1 662 项,2022 年度申请 1 485 项。2021 年首次启动专项申报,当年遴选出 72 项比较符合指南的项目申请,资助直接经费 60 万~80 万元/项。2022 年度项目指南突出强调了本专项支持开展的研究方向,说明了申请中存在的问题,评审中对不符合指南要求的项目申请不予资助。经过评审,最终 80 项申请获得资助,直接经费平均资助强度 70 万元/项。

获资助的项目负责人以具有博士学位和高级职称人员为主,45 岁以下青年学者占比最高(43%),可以看出,青年学者已经成长为科研主力军(图 1)。从项目负责人专业背景来看,临床医学占比最高(81.58%),其次为基础医学(12.5%),此外还包括预防医学、生物医学工程、信息科学、材料学、化学、物理学等专业背景的学科交叉研究人员(图 2)。非临床医学背景的项目负责人研究团队几乎都有临床医生作为合作者,亦或具有良好的临床研究平台作为支撑。从项目申请人所在依托单位情况看,申请项目来自 345 家依托单位,获资助的 152 项申请项目分布于 55 家单位,主要集中在“双一流”建设高校附属医院以及研究型医院。

2 申请项目涉及的主要临床问题分析

“临床专项”申请项目覆盖了全部医学学科领域

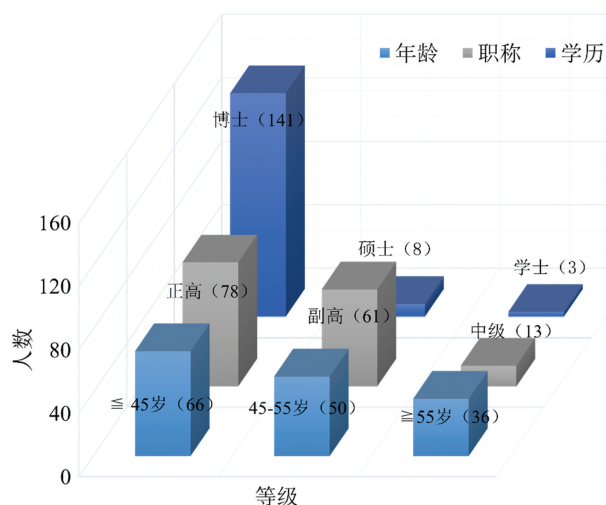


图 1 项目负责人一般情况

(35 个一级申请代码),对申请项目所涉及的临床问题和方向进行分析,主要涉及致病机制、诊断评估、治疗方案、临床技术、药械研发、大数据与人工智能等重要方向。

2.1 致病机制

利用临床样本或临床信息资源开展致病机制研究,是探索疾病本质的重要手段,此方向申请 934 项(申请占比 29.68%),获资助 27 项(资助占比 17.76%)。例如,《PDHA1-M282L 变异通过 HMGB1 乳酸化激活 NF-激活-M282 通路致川崎病血管炎的机制研究》:亚裔及男性川崎病(KD)高发且冠脉损伤更严重,一直是困扰临床的重要现象。申请人团队前期建立 KD 专病队列,通过外显子测序发现位于 X 染色体的重要代谢基因 PDHA1-M282L 变异可能与 KD 易感相关,随后通过大样本(1 475 KD/1 128 Control)队列研究、构建 M282L 点突变小鼠 KD 模型体内实验进行了验证。该研究拟进一步从代谢角度出发,结合临床样本、细胞实验和动物模型,开展 PDHA1-M282L 基因变异的功能研究,旨在解释 KD 发生率有种族和性别差异的临床现象,揭示 KD 相关血管炎的遗传病理机制,为疾病防治提供新的靶标。

2.2 诊断评估

诊断评估包括疾病的预警预测、诊断检测新方法、诊疗评价、预后评估等,收到申请 490 项(申请占比 15.57%),获资助 33 项(资助占比 21.71%)。例如,《N-糖链作为遗传性血管水肿病情评估标志物及其机制研究》:遗传性血管水肿(HAE)是一种危及生命的罕见的常染色体显性遗传病,以反复发作的、不可预测的皮肤及黏膜肿胀为特征,该病的诊断及治疗均面临巨大的挑战。申请人团队前期描绘了 HAE 患者血浆全糖谱图,并识别出了数个异常糖链,发现这些糖链可能作为 HAE 的辅助诊断、预测

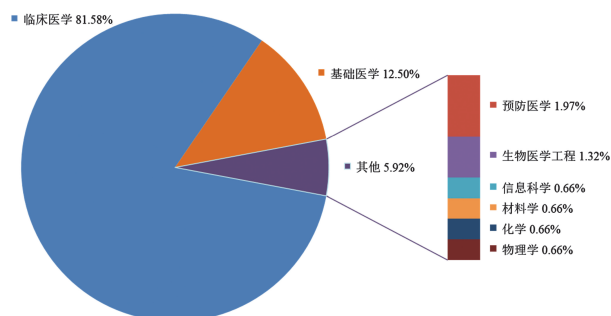


图 2 项目负责人专业背景分布情况

水肿发作及疾病严重程度的潜在标志物。该项目拟开展多中心、大样本的前瞻性队列研究,验证糖链异常在 HAE 的辅助诊断及病情评估中的作用,并基于 HAE 动物模型探讨 N-糖链变化引起水肿的机制,为 HAE 的临床诊断、病程预测、临床分级、个体化防治提供理论基础。

2.3 治疗方案

治疗方案包括疾病预防及治疗方案优化、治疗作用与副作用、不良反应预防与干预、治疗抵抗及耐药机制、治疗干预新策略和新方法等,收到申请 1099 项(申请占比 34.92%),获资助 45 项(资助占比 29.61%)。例如,《基于影像组学构建急性大血管闭塞静脉溶栓联合血管内治疗综合预测模型的研究》:静脉溶栓和机械取栓是当前促进闭塞血管再通的两种主要治疗方法,理论上两者联合可能会提高颅内大血管闭塞性卒中的救治效果。然而,已公布结果的六项静脉溶栓联合机械取栓与直接取栓的对比研究(SKIP、DIRECT-MT、DEVT、MR CLEAN-NO IV、SWIFT DIRECT 及 DIRECT SAFE)结论并不一致,其原因主要是由于缺乏精准筛选适合静脉溶栓联合机械取栓治疗(桥接治疗)的方法。申请人团队拟构建基于血栓影像组学—临床特征的急性大血管闭塞性卒中桥接治疗精准筛选模型,通过前瞻性多中心研究数据库进行验证,开展多中心随机对照临床试验,促进临床转化,有望为精准筛选桥接治疗获益人群提供新的方法。

2.4 临床技术

临床技术主要包括非药物治疗手段和策略、手术新方式、诊断新技术等,此方向申请 312 项(申请占比 9.91%),获资助 18 项(资助占比 11.84%)。例如,《自体骨—骨膜移植术相关的软骨修复和界面整合的机制研究》:距骨骨软骨损伤是踝关节常见的运动损伤,目前治疗重度距骨骨软骨损伤最常用的手术方式为自体骨软骨移植术,但该术式存在膝关节供区损伤发生率较高、移植骨与正常软骨界面整合不良等问题。申请团队提出自体骨—骨膜移植新术式,用于治疗重度距骨骨软骨损伤,前期临床研究初步证实了自体骨—骨膜移植的疗效优良性和安全性,然而骨—骨膜移植促进软骨修复及界面整合的机制仍有待进一步明确。该项目将基于实验室研究和前瞻性多中心对照研究,评估骨—骨膜移植术的临床疗效及供区损伤发生率,阐明骨—骨膜移植术促进软骨修复和界面整合的机制,为改进距骨骨软

骨损伤的手术治疗和推广骨—骨膜移植术提供理论依据,促进重度距骨骨软骨损伤手术疗效的进一步提高。

2.5 药械研发

药械研发包括创新药物的临床前研究、医疗器械的性能优化及机理探讨等,此方向申请 161 项(申请占比 5.12%),获资助 16 项(资助占比 10.53%)。例如,《磁性胆肠吻合装置优化设计及静磁场对吻合口生物愈合的调节机制研究》:磁吻合(Magnetic Anastomosis, MA)是一种全新的无缝线化吻合技术,申请人团队前期研制适用于胆肠吻合的 MA 装置,临床研究证实 MA 用于胆肠吻合的应用价值。然而,磁场强度过大或过小均可能导致吻合失败或吻合口愈合不良,并且静磁场调节创伤愈合的作用机制也不完全清楚。该研究设计不同磁场强度磁性吻合装置,进行细胞干预和动物实验,探索磁场强度与吻合口质量的“量—效”关系,阐明静磁场对吻合口愈合质量的调节机制,为相关手术器械研发和临床应用提供理论支撑,推动磁吻合技术在临床的转化应用。

2.6 大数据与人工智能

当前医疗大数据与人工智能的飞速发展,深刻影响着医学研究和医疗技术的变革,此方向申请 141 项(申请占比 4.48%),获资助 13 项(资助占比 8.55%),涉及疾病预警预测、诊断评估、预防治疗、药械研发、疾病管理等领域的学科交叉研究。例如,《具有牙颌特征边界的调和场辅助口腔机器人高效配准的研究》:牙体功能与其形态高度相关,辅助手术机器人是实现精准操作的未来技术,如何在口腔手术中开展人机协作是技术发展的瓶颈。人机协作依赖于机器对人操作意图的正确识别、对操作过程的实时验证、对干扰异常的高效判断。传统协作机器人因外部环境未知,导致控制算法复杂。该研究面向口腔手术需求,定义牙颌操作的先验特征,将未知转为已知从而建立对机械臂更高效安全的控制算法,针对离体牙、颌骨手术,测量机械臂在不同工况下的位速力等参数,将测量结果与术前影像、术前设计再次配准并进行泊松回归,构建针对协作式机械臂的牙颌手术所需参数和模型,不仅实现高精度手术,还为协作控制提供新的思路。

3 “临床专项”项目申请的几点建议

3.1 从临床实践中选题,解决临床诊疗瓶颈

2022年度“临床专项”项目指南提出支持开展三个研究方向^[1]: (1) 基于临床现象或临床问题凝练出的重要科学问题,借助临床组织样本和临床信息等资源,开展对疾病诊疗和预防有重要指导意义的基础研究;(2) 基于前期基础研究获得的创新成果,开展临床转化探索性研究;(3) 探索临床研究新范式,建立临床转化研究的新技术和新方法。期望申请项目的研究目标和预期成果面向临床需求,着力于解决临床实际问题,或是可能改变临床实践(基础研究成果走向临床应用的“临门一脚”),或是具有较好的临床应用转化潜力(临床转化研究的“最后一公里”)。从项目申请整体来看,仍有部分申请人对项目指南的理解不够到位,申请项目研究内容并不符合本专项支持开展的研究方向。为了使申请人更好地理解 and 选择本专项,指南中对前一年不符合指南要求的共性问题进行了梳理总结,主要包括:(1) 从临床实践和临床需求中凝练和发掘的创新性科学问题不够,科学问题单纯来自文献;(2) 申请项目前期已取得的研究成果潜在临床转化价值不足;(3) 缺乏严谨的临床研究设计或高质量的前期数据基础。“临床专项”项目申报中,基础研究人员需要与临床医生加强合作,从临床一线工作的难点痛点中选题,开展针对临床关键问题的基础研究,重视对临床组织样本或临床信息的分析,研究成果不应只是实验室中的数据,而是能够真正揭示人类疾病本质、能够在临床诊疗中得到应用。临床研究人员则需要充分利用身边的病例资源,从临床第一手资料中发掘问题,重视对临床问题的思考和凝练,开展基于解决临床科学问题的医学研究,避免基础研究与临床实践脱节。

3.2 针对临床重要现象或难题,凝练关键科学问题

爱因斯坦说过:“提出一个问题往往比解决一个问题更重要”。医学研究首先要善于从临床实践中发现问题,敏锐观察到不同寻常的临床现象。19世纪末,美国外科医生威廉·科利受链球菌感染患者肿瘤消退的启发,尝试通过人为感染细菌毒素(后人称为科利毒素)来治疗肿瘤,揭开了肿瘤免疫治疗的序幕。尽管科利毒素对部分癌症患者显示出较好的

作用,但治疗效果难以预测和把控,并且具体机制也不十分清楚,这一疗法未得到学界的公认,一度陷入停滞。20世纪五、六十年代,人们发现肿瘤的自发消退与免疫有关。20世纪90年代初,T细胞识别的肿瘤抗原的鉴定解释了机体免疫系统对肿瘤细胞识别的关键科学问题,开启了肿瘤特异性免疫治疗的新时代^[2]。随着人们对肿瘤免疫应答和免疫逃逸机制的认识不断深入,免疫检查点抑制剂、基因工程化T细胞以及肿瘤治疗性疫苗等肿瘤免疫疗法不断取得突破,使肿瘤免疫治疗成为攻克恶性肿瘤新的希望^[3]。肿瘤免疫治疗的百年发展历程,正是从临床现象找依据,基础理论发展又促进临床进步的螺旋式发展过程。目前,肿瘤免疫学界的顶级奖项正是以威廉·科利医生命名的威廉·科利奖(William B. Coley Award),授予在基础免疫和肿瘤免疫学领域做出重大贡献的杰出科学家。“临床专项”的设立旨在鼓励广大科研工作者,尤其是临床医生从临床现象或问题中找准突破口,从科学研究的角度对临床问题进行梳理和分解,凝练出临床问题背后的科学问题,揭示临床问题背后的基础理论或技术原理,促进临床问题的解决,提升疾病预防和临床诊疗水平。

3.3 强化学科交叉融合,聚焦共性科学问题

医学各学科之间以及医学与其他自然科学、医学与社会科学之间的相互交叉和渗透,使人们对生命和健康的认识边界不断拓展,对疾病的探索认知不断深入。现代医学早已突破了传统生物医学的范畴,通过与物理学、化学、数学、信息科学、工程材料等学科交叉融合,已经成为汇聚多学科交叉研究的“主阵地”。在基因工程、人工智能、大数据、云计算等技术,以及量子计算、新型材料等新科技要素的推动下,生物—心理—社会医学模式向预见性(Predictive)、预防性(Preventive)、个体化(Personalized)和参与性(Participatory)的4P医学模式嬗变,从精准医学到智慧医疗,医学研究要解决的问题越来越复杂,单一学科的知识、方法、工具等已不足以破解很多重大科学问题,多学科交叉研究为解决生物医学难题带来契机。例如,肺部疾病严重威胁我国人民生命健康,但是临床应用的质子磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)中肺部检测“盲区”,其他常规影像设备(如X线、CT、PET)存在电离辐射,且无法定量检测肺功能,中国

科学院精密测量科学与技术创新研究院科研团队成功研制出人体肺部气体磁共振成像装备(简称“气体MRI装备”),气体MRI装备突破超极化气体制备、临床多核模块构建和兼容等关键技术,实现多学科交叉融合,有效解决肺部结构和气血交换功能无创、定量、可视化检测的“卡脖子”技术难题,该项创新成果领跑国际同行并率先进入临床应用^[4]。从目前专项申请项目看,真正开展学科交叉研究的项目还很少,一些项目只是不同学科知识的简单拼凑、不同学科技术手段的生搬硬套、不同学科背景人员的松散组合,只有形式上的“交叉”并无实质上的“融合”,表现出“重方案手段,轻内容思想”的本末倒置现象。而真正的学科交叉是以问题为导向的,通过挖掘学科间的共性问题,整合关键科学问题,打破学科间的壁垒,促进学科间的深度融合,激发创新思想、提出创新理论、产生创新成果。

3.4 坚持正确价值导向,追求卓越医学创新

医学以维护人类健康为使命,重在揭示生命规律、认识疾病本质并实现有效防治。医学进步离不开临床实践探索,临床医生处于临床工作一线,是临床问题的首要发现者,医学的进步在很大程度上取决于临床医生的科学素养。在美国,临床、科研和教学全能的“三面手医生”(Triple Threat Physician)正在变得越来越稀缺,但也正是这样的全能型人才恰恰是医学创新的重要人才支撑。2018年医学科学部提出“坚持正确价值导向,追求卓越医学创新”倡议,鼓励从医学实践中挖掘和凝练深层次科学问题开展医学研究,强调以国家重大需求和人类健康为导向,将科学研究的原创性、真实可靠性、科学意义和价值作为评价的首要原则和主要标准。引导临床医生在临床工作中重视训练和培养医学研究创新思维,从疾病预防和临床诊疗实践出发,基于临床发现的新现象或诊疗瓶颈,开展创新研究,揭示新规律、阐释新机制、解决临床难题背后的科学问题,利用好临床资源,选题源于临床,成果回归临床,努力做出更多有价值的原创性和引领性成果。各级管理部门应共同营造潜心研究、风清气正的科研环境,探索建立符合临床医学研究特点的评价体系。“临床专项”作为医学科学部倡议的具体落地措施之一,通过加大对临床科学问题研究项目的支持,

促进基础研究成果的应用贯通,加强临床医学人才和临床科学家的培养,推动提高医学科技创新水平。

4 结语

知不足而后进,望山远而力行。中华人民共和国成立以来,我国医学科技发展为世界医学进步和人类健康做出了重要贡献,产生了分离沙眼病原体、人工全合成结晶牛胰岛素、三氧化二砷和全反式维A酸治疗白血病、发现青蒿素等一大批重大原创成果。在充分肯定成绩的同时,我们也清楚地认识到,我国医学科技创新水平与世界科技强国相比还存在很大差距,目前我国在临床诊疗方案、指南制定、仪器设备、药物研发等方面还存在很多不足,需要广大科技工作者面向人民生命健康,加强医学基础研究和原始创新,提升医学科技整体实力和发展潜力。“十四五”及更长一段时期,是提高我国医学水平和国际竞争能力的战略机遇期,科学基金作为国家支持医学创新能力建设的重要渠道,承担着重要使命。在新时代科学基金资助体系下,医学科学部落实自然科学基金委党组的统筹部署,充分发挥科学基金制度优势,遵循医学研究规律,不断深化改革,构建医学发展新格局,为健康中国建设提供基础研究支撑。

致谢 衷心感谢参与“基于临床诊疗关键科学问题的基础研究”调研专家组的咨询建议,感谢医学科学部专家咨询委员会的指导,感谢医学领域广大科技工作者提出的宝贵意见和建议。同时,本文采编的案例资料得到项目负责人的授权同意,在此一并表示感谢。

参 考 文 献

- [1] 国家自然科学基金委员会. 2022年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社, 2022.
- [2] 赵璇, 张毅. 肿瘤免疫治疗百年回顾与展望. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(3): 313—318.
- [3] 黄波. 肿瘤免疫: 肿瘤治疗的新希望. 科技导报, 2016, 34(20): 18—24.
- [4] 国家自然科学基金委员会. 国家自然科学基金资助项目优秀成果选编(七). 杭州: 浙江大学出版社, 2021.

Focused on Scientific Issues in Clinical Practice: Analysis of the Applications Awarded Supports on the Topic of “Exploration of Scientific Issues Originating from Clinical Practice” by the National Natural Science Foundation of China

Gang Yao Minghe Huo Liwei Han Yuangui Zhu* Ruijuan Sun*

Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085

Abstract Basic research driven by clinical issues is not only a source of raising major medical scientific questions and obtaining original innovations, but also an important way to realize the transition from basic research to clinical practice and improve the level of clinical diagnosis and treatment. Since 2021, the Department of Health Sciences in the National Natural Science Foundation of China (NSFC) has established a special funding program entitled “Exploration of Scientific Problems Originating from Clinical Practice” as a part of General Program, further optimizing the funding layout of NSFC in medical field, encouraging a clinical issue-oriented approach in basic medical research, and promoting medical science and technology innovation. This paper introduces the purpose and positioning of the program, summarizes the application and funding situation from 2021 to 2022, and put forwards suggestions on related issues for applicants, reviewers, and research management personnel.

Keywords National Natural Science Fund; clinical practice; scientific issues; clinical special projects; basic research

(责任编辑 张强)

* Corresponding Authors, Email: zhuyg@nsfc.gov.cn; sunrj@nsfc.gov.cn