

做科研型结核病医生 实现全球结核病战略目标

沙巍

世界卫生组织的“2015 年后全球结核病战略”的目标是在 2015 年和 2035 年之间将结核病病死率降低 95%，将新发病例减少 90%，旨在终结全球结核病流行^[1]。但是纵观近年的结核病全球疫情，2016 年新发结核病患者 1040 万例，死亡 167 万例；新发耐多药结核病患者 64 万例，死亡 24 万例^[2]。所以，全球结核病疫情并没有显著下降，耐多药结核病和死亡患者较 2015 年还有增加的趋势。中国是全球 30 个结核病高负担国家之一，结核病疫情、耐多药结核病疫情和结核病并发艾滋病疫情均在全球居高位，不仅对公众健康具有严重的威胁，更是导致相当一部分患者因病返贫和因病致贫的重大传染病之一。

1998 年英国 Sanger 中心和法国 Pasteur 研究所科学家合作完成了结核分枝杆菌 H37Rv 株的全基因组测序工作，一度曾认为可以揭示结核病的发病机制并推动新的疫苗研制。然而时至今日，虽然随着 γ 干扰素释放试验和分子生物学技术的广泛使用，结核病的诊断技术有了飞速的发展，但在结核病的预防和新的治疗方案研究中，仍缺乏具有突破性的进展，结核病患者仍需要经过漫长的治疗周期，耐多药结核病患者治愈率依旧没有改善，健康人群和密切接触人群仍然缺乏有效的预防措施。随着基础科研技术的发展，人类可以揭示结核分枝杆菌 4000 多个蛋白中每一个蛋白的功能，亦可以发现宿主对抗结核分枝杆菌的天然免疫和获得性免疫的各种效应细胞、分子和通路。亟待解决的是如何将这些基础研究进展转化为可以在临床应用的成果，临床问题如何追溯到细胞和分子层面，需要在基础研

究和临床研究之间建立互通的桥梁。在人类与结核病这场战役中，不仅需要基础研究科学家，还需要大量的临床研究科学家，即科研型的临床医生。

一、合格的科研型临床医生是推动医学发展的中坚力量

科研型医生指不仅能承担临床工作，同时具备科研思维和能力，并善于在临床实践中发现问题进行深入研究的医生。一方面他们应该具备丰富的临床医疗实践经验，扎实的理论基础，并善于在工作中进行总结并发现临床中尚待解决的问题；另一方面，他们应该具备良好的科研思维和开展临床科研的能力。王辰院士曾将临床医生形象地分为：工匠、医师和医帅三大类，“工匠”是依靠自己的经验进行临床实践工作；“医师”按照科学的原则性行医，但被动地接受指南和专家共识；而“医帅”为医学提供创新性的诊断及治疗方法，引领医学发展，是真正的医学大家^[3]。

现代医学的进步离不开临床科研的发展，而临床科研的实施离不开科研型临床医生的工作。结核病的化学治疗方案从单纯使用链霉素到短程化学治疗方案走过了 30 余载，初治结核病短程化学治疗方案有全球多个国家的临床研究的数据支持^[4-7]，凝聚了大量临床研究者的智慧，使得结核病患者治疗疗程从 18 个月缩短到 6 个月，显著提高了结核病患者治愈率，全球的结核病疫情大幅度下降。该短程方案至今仍作为敏感结核病的标准化疗方案在全球推广。

国内亦涌现了许多著名的医学科学家。1987 年，我国血液病学专家王振义教授通过长期的临床研究，发现全反式维甲酸可治疗带有早幼粒白血病基因(PML)-维甲酸受体基因(RAR α)融合基因的急性早幼粒细胞白血病。然而全反式维甲酸大规模运用以后，医生们发现，10%~15%的患者表现出原发性耐药。在翻阅了大量资料以后，王振义和陈竺

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2018.08.001

作者单位:200433 同济大学附属上海市肺科医院结核科 结核病临床研究中心 上海市结核病(肺)重点实验室

通信作者:沙巍,Email:shfksw@126.com

联合哈尔滨医科大学第一附属医院团队开展了全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究并取得了成功,挽救了成千上万例患者的生命,并已成为急性早幼粒细胞白血病的标准疗法^[8]。这是一位兢兢业业从事临床科研的医学科学家对人类健康所做的贡献。这项研究获得多项国际肿瘤研究奖。2010 年,王振义教授获得了国家最高科学技术奖,实至名归。

二、科研型医生是提出临床问题并解决临床问题的核心力量

临床医生在诊治病患的第一线,是以发现病因并提供适宜治疗措施为己任的健康守护者,对疾病的病因、发展和预后的认识很多都是从诊疗过程中分析总结患者的临床表现而得来的。因此,临床工作中遇到的困难和需求是临床科学问题的一个重要来源;善于提出问题,积极去追溯问题,是科研型医生最重要的潜质。

结核分枝杆菌的发现者罗伯特·科赫是结核界乃至微生物界临床科研型医生的典范。他 1866 年从医学院毕业后,先是在军队中当随军医生,普法战争后在东普鲁士一个小镇当乡村医生。当时结核病在全球猖獗蔓延,导致了 1/7 的人口死亡,科赫提出了“人类为何会得结核病”的临床问题和“结核病是由特殊病原导致”的科研假说。他研究了 98 例人体结核病、34 例动物结核病,接种了 496 头实验动物,取得了 43 份纯培养,并在 200 头动物中进行细菌毒性试验,并不断改变染色方法,在第 271 份标本中发现了结核分枝杆菌。继而,他提出了“科赫法则”,为病原微生物学系统研究方法的建立奠定了基础,并创建了近 50 种诊治人和动物感染性疾病的方法。他从一名乡村医生成为了现代微生物学和感染病学的奠基者,依靠的是临床的实践及自身敏锐的观察力和缜密的思维能力。

结核病这个亘古已有的传染病迄今尚未被消灭。在临床诊治的过程中,医生会面临各种困难和困惑,此时所需要的是善于刨根问底地挖掘问题,更善于将这些问题凝练成为科学问题,并与基础或转化医学科学家合作攻关解决问题的科研型结核病医生。

三、临床医生从事临床科研是职责所在

现代医学对临床医生的要求不再是机械地重复

诊疗行为,埋头看病者充其量只是一个“平俗”的临床经验的积累者^[3]。进行临床科学研究是医生的职责和义务。医生天然就是研究者,临床和研究是浑然一体、高度统一的,一名成功的临床医生面对任何一例患者的诊治程序本身就是科学研究的成果。世界上也不可能有一组不直接从事医疗工作的研究人员代替医生从事有关诊断和治疗的相关研究工作。因此,医疗和科研工作不但不冲突、不对立,反而相得益彰。临床科研工作的开展有助于培养临床医生自身科学的思维方式和严密的逻辑论证能力,有助于其用创新的思维和方法来解决问题,改善自身的诊疗行为。

国内肺科的缔造者之一吴绍青教授深以控制结核病疫情为己任,放弃美国的生活,在 20 世纪 50 年代奔赴嘉兴研制国产异烟肼,继而在国内多家医院对活动性肺结核患者进行临床研究,证实国产异烟肼疗效高、不良反应小、价格低廉,使国产异烟肼在全国推广,众多肺结核患者获得了及时的治疗^[9]。之后,吴绍青教授继续与上海第一医学院病理教研组和微生物教研组协作,进行结核分枝杆菌对异烟肼的耐药性与致病力关系的研究,为当时给予结核病患者长期合理的接受抗结核药物治疗提供了科学依据^[10]。吴老是国内结核病临床科研的开拓者,他浓厚的家国情怀和强烈的社会责任感值得每一名结核人效仿和传承。

四、加强自身科学研究潜质的挖掘,促进结核病领域临床研究的发展

现代的医学教育体系已经为临床输送了大量具有临床科研复合型潜质的医生,但是并不意味着他们中的每一个人都能成为优秀的科研型医生。结核领域亦不例外,需要医生从以下方面进行自我培养,提升科研能力。

1. 阅读大量文献:通过对国内和国外的文献学习,可以了解学科前沿的最新动态,厘清关注问题的发展脉络,探寻学科的研究热点和发展趋势。一名优秀的结核病科研型医生必定有非常卓越的文献搜索、整理和总结能力,不仅关注结核领域的文献,也关注感染领域乃至关注与结核相关的边缘学科的文獻。

2. 积累科研知识:结核病的临床科研不仅限于

结核学科,还要求临床医生必须学习系统的科研方法及流行病学、统计学等相关学科的基本理论知识,掌握先进的科研方法原理,如分子生物学、分子病理学和各种组学的理论和应用。此外,必须掌握高质量的临床研究设计原则和要素,熟悉结核病诊疗临床试验的特殊要求,才能避免在研究中出现偏差,确保得出科学的结论。

3. 培养团队精神:现代医学研究早已不是个人的单打独斗,科研型医生要具有良好的沟通能力及相互协作的团队意识,善于与基础学科、转化学科和其他临床学科合作。团队的构成可以以项目为核心组建,也可以以学科建设组建,同时要注意形成学科间的有机结合,每名成员有自己的发展目标、工作计划,有数据和成果的定期交流和分享,共同讨论解决临床研究中的各类问题。

4. 具备科研诚信和“以人为本”的职业道德:科学研究从来不是一帆风顺的,很可能会出现研究结果不尽如人意的情况。科研的目的是解决临床科学问题,而不是单纯为了课题申请、文章撰写和职称晋升。科研允许失败或出错,但是绝对不能有伪造、篡改、剽窃等行为。临床科研的研究对象是疾病患者,因此,所有的诊疗手段必须符合伦理要求,坚持依法行医和确保患者安全。

2017 年发布的《“十三五”全国结核病防治规划》明确提出了应加强结核病科研与国际合作,开展多层次多形式的学术交流和医学教育,培养结核病

防治人才,提升防治人员工作能力和研究水平。“功以才成,业由才广。”习近平总书记指出:“科学技术是人类的伟大创造性活动。一切科技创新活动都是人做出来的。”每一名结核医生必须以高度的责任感和强烈的使命感,不断学习、加强创新科研的思维和理念的培育、推动临床科研的开展,成为实现全球结核病战略目标的中流砥柱。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. WHO End TB Strategy. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [3] 王辰. 临床研究是医生的天职天命. 转化医学杂志, 2015, 4(2): 65-67.
- [4] Fox W, Mitchison DA. Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis, 1975, 111(3): 325-353.
- [5] Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. Lancet, 1975, 1(7899): 119-124.
- [6] Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet, 1974, 2(7889): 1100-1106.
- [7] 阚冠卿. 结核病化学疗法方案. 中国防痨通讯, 1988, 10(4): 145-149.
- [8] 王振义. 王振义:我的医学人生. 中国医院院长, 2011, (3): 112-114.
- [9] 吴绍青, 崔祥斌, 王士伸. 异烟肼对于结核病临床试用之研究. 中华医学杂志, 1953, 2(7): 482-493.
- [10] 吴绍青, 谷镜沂, 郑子颖, 等. 结核菌对异烟肼的耐药性与致病力的关系. 中华结核病科杂志, 1957, 5(2): 82-90.

(收稿日期:2018-07-11)

(本文编辑:李敬文)