

巨人的衰落

神经科学基础研究的凋亡

Sergio Canavero* and Vincenzo Bonicalzi

作为2011版《古德曼·吉尔曼治疗学的药理基础》(第12版)一书的主编,卓越的药理学家Laurence L. Brunton教授在该书的序中写道:

本书在编撰过程中收录了许多重要的事实、理论观点和实践认知。其中三个较为突出的部分是:新药开发的速度逐渐减慢;人类基因组计划获取的信息在现行医疗手段中利用率较低;由医学、农业领域滥用抗生素所导致的耐药性,使我们受到了如同无抗生素时代的威胁。

另外,《柳叶刀》的编辑宣称:

目前,基础医学科学不仅仅只是在地位上被人们忽视,其本身也正在被系统地侵蚀。而这种边缘化在未来的二十年内将会对临床医学产生毁灭性的影响……进而使患者得不到好的救护……[1]

事实上,像PubMed和Embase等这样的数据库,实际上都包含了数以百万计的科学论文,而其中的大部分文章都是关于基础临床研究的。依据Brunton的论断,一定是出了什么问题,或者说,一定是发生了与神经退行性病变和其他研究相反的情况。基础研究领域(包括医学)的两个“顶级”期刊分别是《自然》和《科学》。发表在这两个期刊上的生物医学研究常会得到媒体的大肆报道,使得人们相信是这些文章真正地推动了医学的进步。除此之外,这些出版刊物也是许多药物试验以及学术推广的基础。

1 难以忽视的真相

对我们来说,暗示出现这种非常错误的问题的第一

个证据来源于1994年发表在《自然》上的一篇文章,该文章声称“发现了”人类丘脑中的疼痛特异核,但后来又证实不存在这种物质(“虚构的东西”[2])。第二个证据是一个受到媒体广泛宣传的案例。即在2007年,一个已经没有意识的患者通过刺激脑深部改善了病情,然而这一“成功壮举”早在多年前就已被媒体报道过(见参考文献[3])。最后但并非最不重要的是,在过去的30年甚至更长的时间里,无论是《自然》还是《科学》,都没有发表过一篇与我们所研究重点(未公开的研究结果)相关的文章,如有效治疗神经性疼痛的文章。正如之前所强调的,许多诺贝尔奖得主(如Fermi、Cherenkov、Krebs、Yukawa等)的文章都曾被《自然》和《科学》拒稿,聚合酶链反应的发明者Gary Mullis也曾被这两个刊物拒稿[4],因此这一研究领域的停滞不前毫不令人意外。

因此,对发表在这两家刊物上的文章,我们开始进行临床神经病学治疗的相关性评估。神经病学是这两家杂志在生物医学相关性研究论文中最具代表性的两个专业之一(表1、图1和表2)。我们的最终目的是去确定来源于这些研究的药物(或过程)是否获得了美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品评估局(EMA)的批准,以及所提出的治疗干预是否符合基于最新教科书和数据库的临床护理标准。所有诊断结果不会被纳入本次评估

表 1. 基于实验模型的研究论文的分类

Experimental model	Science 1990 75 papers	Science 2000 66 papers	Nature 1990 40 papers	Nature 2000 69 papers
Rodents	22 (29%)	27 (41%)	17 (42%)	32 (46%)
Biochemistry	12 (16%)	19 (29%)	10 (25%)	14 (20%)
Cell culture	29 (39%)	7 (11%)	11 (27%)	12 (17%)
Bacterial culture	0	0	1	2
Monkeys	3	4	1	2
Drosophila	0	3	0	2
Humans	7	3	0	5
Other	2	3	0	0

Turin Advanced Neuromodulation Group, Turin 10132, Italy
* Correspondence author. E-mail: sercan@inwind.it

© The Author(s) 2015. Published by Engineering Sciences Press. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
英文原文: Engineering 2015, 1(4): 409–412
引用本文: Sergio Canavero, Vincenzo Bonicalzi. Fall of the Titans: The Demise of Basic Neuroscience Research. *Engineering*, DOI 10.15302/J-ENG-2015092

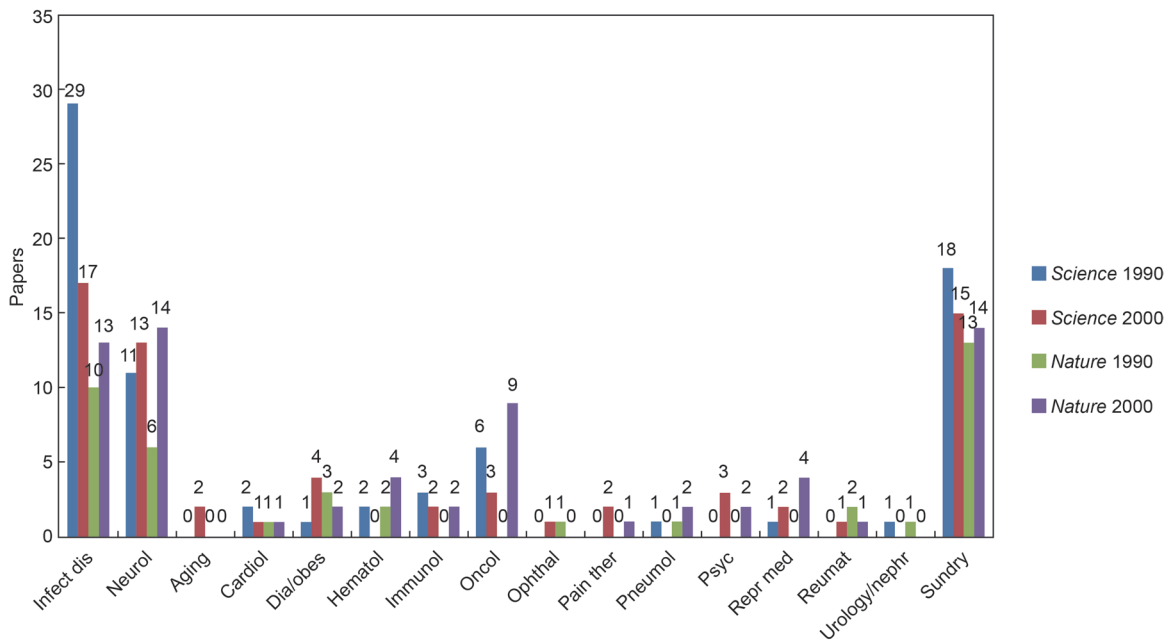


图 1. 根据专业和刊物得出的研究论文的分类。Infect dis: infectious disease. Neurol: neurology. Cardiol: cardiology. Dia/obes: diabetes-obesity. Hematol: hematology. Immunol: immunology. Oncol: oncology. Ophthal: ophthalmology. Pain ther: pain therapy. Pneumol: pneumology. Psyc: psychiatry. Repr med: reproductive medicine. Reumat: rheumatology. Urology/nephro: urology-nephrology.

表 2. 基于疾病种类的研究论文的分类

Diseases	Science 1990	Nature 1990	Science 2000	Nature 2000
ALS/motor neuron disease	—	1	1	—
Alzheimer's disease	1	1	2	5 (-2 mixed)
Huntington's disease	—	—	1	1
Multiple sclerosis	1	1	1	1 (sympt)
Muscle diseases	1	2	—	—
Neurodegenerative diseases	—	—	3	2
Neuroplasticity/regeneration	1	1	—	3
Neuroprotection	4	—	1	—
Parkinson's disease	3	—	3	1 (+2 mixed)
Prion diseases	—	—	2	1
Schizophrenia	—	—	2	—
Pain	—	—	2	1
Others	—	2	2	2
Total	11	8	20	17

的范围，因为没有治疗的诊断对于患者和医生来说都是没有意义的。除此之外，我们也不会考虑只阐述药理作用机制的文章，除非作者做了治疗方面的相关观察。我们只评估一手的研究（《科学》：研究文章、报告；《自然》：文章、信件和简短通信），而不评估回顾性或进展性的文章。只有那些结论能清楚地强调结果的治疗相关性，且具有明确观点的文章才会被采纳（见补充信息，表S1到S4）。

考虑到这两家刊物可能采用的较高的审稿标准，以及他们在影响因子方面所取得的威望，我们制定了严格

的评估标准。一篇文章只有满足以下几点要求才能通过评估：

- (1) 作者明确指出或暗示其所研究的分子或过程对临床治疗有极大的推动作用；
- (2) 关于此目标的研究在既往或现有文章中并没有对类似的结论进行过论证，也就是说该结论是作者完全原创(新)的，因此具有专利申请的潜质；
- (3) 如果没有这篇文章，上述的每一项治疗将不可能被实现。

我们初步选取了自2000年至2014年12月31日的文章，并对其预测性进行了评估。药物的开发过程历经了八年半的时间，主要涉及：临床前试验，包括动物和其他实验室检测(平均持续时间为1.5年)；临床试验，包括人体试验(5年)；以及FDA审查(2年)[5]。《古德曼·吉尔曼治疗学的药理基础》(2006, p.134)也提供了类似的数据(全球药物开发平均耗时为9.2年，时间范围为4~16年)。所以，14年的时间跨度对于初始评估来说足够了。事实上，人们可能会认为，制药行业和设备制造工业也会持续地跟进这些研究，以尽快得到他们迫切想要的结果。我们从这两份刊物中选取了37篇文章，并对每篇文章都进行了独立评估。结果表明，发表在这两个赫赫有名的刊物上的这些文章，没有一篇其研究的分子或过程能体现出是自身完全原创的或具有临床有效性，尽管人们期待着针对该领域的相关疾病(如阿尔兹海默病和帕金森病)在治疗方法上能有所创新。许多团队鼓吹自己的

研究结果是真正的突破性创举，然而这些创举大多不过是利用单细胞分子或生物化学通路进行的“简单”干预罢了。事实上，其中有几篇文章更像是动物、基因和生物化学数据的大杂烩，我们甚至连作者是根据哪些数据得出的结论都搞不清楚。神经病学也没有从果蝇实验中获益。

可能有人会认为，要合理地去评估一项研究，14年的时间还是太短[6]。因此我们重复进行了与1990年性质完全相同的分析研究。我们有理由认为，如果一项研究在其后的20多年中在临床上还没有获得实质性的进步，那么这项研究得到的结果很有可能是无关的或者是在经过深入研究后被否定了的。我们从这两份刊物中共选取了19篇文章进行了分析。得到的结果与之前的分析十分类似。下面举例说明：

(1) 从表面上看，Bergman等的研究(《科学》，Sep. 21)为帕金森病丘脑手术(STN)的治疗开创了道路。但如果仔细推敲的话，该创新来源于牛津大学运动障碍研究团队。在一篇发表于1991年的文章(Aziz et al., *Movement Disord.*, 1991, 6: 288–292)中，作者这样写道，“研究灵长类动物帕金森病的下丘脑破坏术是我们团队之前(1980年)工作的一项合理扩展……下丘脑在帕金森病发病机制中起着举足轻重的作用。该结论已经在下丘脑……鹅膏蕈氨酸的损伤能减少肢体运动机能障碍的研究中得到了证实”，这项研究指的就是Bergman等的研究。

(2) 在随机试验中，胚胎干细胞移植(Lindvall et al., Feb. 2)被证实对帕金森病没有效果。

(3) 神经生长因子(NGF)及其同类物质未能将丘脑手术用于临床(Maisonpierre et al., Mar. 23)。

之前的关于帕金森病的DOPA治疗法和阿尔茨海默病的胆碱抑制剂治疗法的文章是如何被分别发表在德国杂志(*Arch. Psychiatr. Nervenkr. Z. Gesamte Neurol. Psychiatr.*, 1962, 203: 560–574)和《柳叶刀》(1977, Mar. 26: 668–671)上，而不是被发表在《自然》或《科学》上，这是值得我们铭记的。

此外，我们还应给予多发性硬化(MS)特殊的关注。对于MS的成因，最广为接受的假设——抵抗髓磷脂相关蛋白的自身免疫反应——仅仅是“多个假设中的一个”，“MS可能更主要地是一种变性疾病而非自身免疫疾病”[7, 8]。因此，在一项对干扰素B1b(免疫调节药物)的有效性进行的16年的评估中，当发现其与使用标准残疾法和磁共振(MRI)法治疗的安慰剂患者没有明显差异[9]时并不会感到奇怪。当长期独立的随访数据系统建立后，新型免疫调节药物不见得能带来更多的益处。所有

发表在《自然》和《科学》上的与MS有关的文章都已被证实与治疗无关，且其理论都是基于免疫假设。大麻素(Baker et al., 《自然》，2000, Mar. 2)的发现一定代表不了在MS系统化治疗方面的重要进展；例如，有证据表明，大麻对中枢疼痛几乎没有效果，且带有内在的毒性[2]。

我们应该强调，在所有的其他医学专业领域应开展类似的分析，并且分析的结果在整个医学专业领域(包括传染病学)都能站住脚，可以说，这才是所有医学专业中最成功的(未公布的结果)。

2 事态

《自然》和《科学》不是医学刊物，但是可以在这两个刊物上发表关于神经病学研究的文章。我们现在已经证明了所有这些神经病学方向的文章都与治疗无关，在过去的20年间，因为这些文章要么是没有贡献，要么是当有了实践结果时，别的地方早已发表了类似的研究，并且做出了相等或更大程度的贡献。而且更加荒谬可笑的是，该结果被许多“添加在证据中的标记”所证实，这些标记分布在上千篇回顾性文章中，这些文章引用了被同时发表在其他地方的文章来支持了它们的结论。当然，偶尔也可能会有好文章发表，但根据我们的研究结果，这种可能性非常小。科学的“杂志经常包含落后的科学，发表的研究在科学依据上显得很薄弱(因为他们的结论得不到其本身所使用的方法和数据的支持)，并且与医生(和患者)无关”[10]。Ioannidis甚至表明大部分研究发现都是错误的[11]，并补充说：

……生物医学的进步很少能实体化，为人们所用来改善我们的健康……人们常以时间不够为借口，但这显然不能令人满意……神经科学的知识魅力几十年来都没有引发新的实践应用。人们不确定在这一极其有趣的专业中所做的努力是否还有意义……近年来许多诺贝尔医学奖得主都是因为他们的发现所获奖，这些发现提供了非常出色的认识机制的观点，然而这并没有(或可能永远无法)将人类的寿命延长至期望值[12]。

在开篇的引言中，Brunton补充说，“我们有能力和智慧去改正这些缺点。”该如何做呢？

也许有人会认为，导致这样令人蒙羞且尴尬的结果的原因有很多，其中仅生物进程对于我们目前的能力而言就太过复杂。这里有两个最为突出的理由：“一个是同

行评议慢，评审费用贵，评审效率低，如中彩票一般，容易产生偏见和滥用，以及在发现错误和欺诈时会感到无望”[10]；另一个是通过动物模型研究人类疾病是相当不恰当的（见参考文献[13]）。只要这两个“失败的擎天石”一天不被打倒，我们就没有希望。同时，发表在《自然》和《科学》上的与医学相关的研究不应该成为欺骗患者的媒介（“杂志和大众传媒有着不良的关系，它们可能退化成为娱乐产业的分支”[10]）。“现代医学的衰落”[14]是一个令人感到难堪的事实。因此我们可以完全断言“安全有效的病患照护的未来”[1]不会存在于基础研究中，且在经济形势严峻的时代，这些被倾注在看似努力的基础研究中的数十亿的投资应该被稳妥地重新转移到那些更具创新性和以人为基础的实验过程中来。

Compliance with ethics guidelines

Sergio Canavero and Vincenzo Bonicalzi declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

Supplementary Information

<http://engineering.org.cn/EN/10.15302/J-ENG-2015092>
Tables S1 to S4

References

1. Anon. Catastrophic neglect of the basic sciences in medicine. *Lancet*, 2012, 379(9823): 1273
2. S. Canavero, V. Bonicalzi. *Central Pain Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2011
3. S. Canavero. *Textbook of Cortical Brain Stimulation*. Berlin: De Gruyter Open, 2014
4. J. M. Campanario. Have referees rejected some of the most-cited articles of all times? *J. Am. Soc. Inf. Sci. Tec.*, 1996, 47(4): 302–310
5. Tufts Center's Outlook. Report on pharmaceuticals and biopharmaceuticals. 2009. <http://csdd.tufts.edu>
6. R. Smith. The roots of innovation. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 1987, 295(6609): 1335–1338
7. S. Tsutsui, P. K. Stys. Degeneration versus autoimmunity in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2009, 66(6): 711–713
8. B. D. Trapp, K. A. Nave. Multiple sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci.*, 2008, 31: 247–269
9. G. C. Ebers, et al.; Investigators of the 16-year Long-Term Follow-Up Study. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2010, 81(8): 907–912
10. R. Smith. *The Trouble with Medical Journals*. London: The Royal Society of Medicine Press, 2006
11. J. P. A. Ioannidis. Why most published research findings are false. *PLoS Med.*, 2005, 2(8): e124
12. J. P. A. Ioannidis. Is it possible to recognize a major scientific discovery? *JAMA*, 2015, 314(11): 1135–1137
13. P. Pound, S. Ebrahim, P. Sandercock, M. B. Bracken, I. Roberts; Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ*, 2004, 328(7438): 514–517
14. J. Le Fanu. *The Rise and Fall of Modern Medicine*. London: Abacus, 2011