

基于科学—技术—产品关联分析测度新药研发成果转化及其启示^{*}

杜 建 唐小利

(中国医学科学院医学信息研究所 北京 100005)

〔摘要〕 以 2006—2015 年美国 FDA 批准上市的新药为基础数据, 基于本文提出的转化研究测度回溯模型, 测度“新药产品—核心专利—科技论文—基金资助”之间的知识关联, 提出促进我国医药产品创新的政策建议。

〔关键词〕 转化研究; 科学计量学; 科技政策; FDA 新药橘皮书; 非专利文献

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2017.06.013

The Measurement of New Drug R&D Achievement Transformation Based on the Analysis of the Correlation among Science, Technology and Product as Well as the Enlightenment DU Jian, TANG Xiao-li, Institute of Medical Information & Library, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China

〔Abstract〕 Based on the translational research measurement and backtracking model put forward in this paper, it takes the new drug approved to enter into the market by American FDA from 2006—2015 as the fundamental data to measure the knowledge relations among "new drug products—core patent—scientific paper—fund assistance", and puts forward the policies and suggestions for promoting innovation of pharmaceutical products in China.

〔Keywords〕 Translational research; Scientometric; Science policy; FDA orange book about new drug; Non-patent literature

1 引言

转化研究一词演化自 20 世纪 90 年代的转化医学 (Translational medicine or translational research), 迄今还没有公认的定义。新药研发经历了从基金资

助到基础研究, 到核心技术发明, 再到新药产品研发的过程, 是典型的转化研究。本文围绕药物、专利、论文、资助之间的线性谱段, 以近 10 年 (2006—2015 年) 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市的新药为基础数据, 回溯保护这些新药产品知识产权的核心专利, 然后通过对专利引用的非专利文献的分析, 继续回溯对这些新药专利研发起到关键作用的基础科学知识, 最后分析这些科技论文的基金资助信息, 反映政府/企业科技投入及其对科学、技术和产品的影响, 评价国家/地区的贡献, 揭示新药研发领域科学—技术—产品之间的转化研究特征和规律, 提出促进我国医药产品创新的政策建议。

〔修回日期〕 2017-04-06

〔作者简介〕 杜建, 助理研究员; 通讯作者: 唐小利, 研究馆员。

〔基金项目〕 ISTIC—Thomson Reuters 科学计量学联合实验室开放基金“基于科学与技术关联分析测度转化研究: 方法与实证”(资金项目: IT2014 005); 国家科技图书文献中心 (NSTL) “面向重大新药创制科技重大专项的专业化信息服务”。

2 基础数据来源与研究方法

2.1 基础数据来源

以美国 FDA 批准上市的新药为基础数据。原因如下：首先，美国是全球最大的新药市场，也是全球药品监管最严格的国家。美国 FDA 批准的新药，最终几乎都被欧盟、日本等发达国家批准。业内一直认为，要使得一种新药获得世界承认，被美国 FDA 批准上市是第一选择。因此，选择美国 FDA 批准上市的新药能够反映新药研发与创新的水平，据此可用来评价各国的新药研发能力^[11]。其次，美国建立了药品专利链接制度。向美国 FDA 申请新药时，申请人须随申请提交权利要求覆盖该药品或覆盖其使用制造方法的所有专利的专利号及到期时间，FDA 以橘皮书（Orange Book）形式发布这些信息。因此，根据橘皮书中的信息，可以专门针对那些直接导致新药上市的专利，即药物专利（Drug Patents）进行分析。通过从药物橘皮书中追踪其核心专利，建立新药数据与其上游专利数据的关联，可用于测度制药企业的技术能力和专利战略^[2]，通过对橘皮书中药物专利的发明人国别的分析，可用来评价各国的新药创新能力^[3]。药物-专利的链接也为分析产品-技术之间的关联和转化，进而追溯技术所依赖的基础知识和科技投入提供了客观、权威数据。

2.2 基于引文分析测度转化研究的理论基础

知识转化是转化研究的核心，在很大程度上决定着转化研究的成败，测度转化研究过程，即测度具体学科领域内不同属性的研究活动之间的互相转化状况。知识转化有赖于知识交流。转化链条上反映不同属性研究开发活动的的数据与证据（如科技文献之间、文献与专利之间、专利与产品之间）之间的引用与链接关系体现了不同思想观点和科学发现之间的相互作用，可反映知识的流动、转化与传播，因此，引文分析成为客观、定量测度转化研究路径的重要方法^[4]。应用引文分析方法测度转化研

究过程，无论在研究还是实践层面均得到了一定的发展。首先在研究层面。（1）以科技论文为对象，如美国学者提出首先界定好临床观察、基础临床混合、临床研究和基础研究 4 类文献类型，通过 4 类文献之间的引文关系可测度临床研究与基础研究之间的知识转化，揭示转化地带与转化路径^[2]；英国学者通过对临床指南、共识建议中的参考文献进行分析，测度基础研究对临床实践的影响^[6]；法国学者提出研究成果被临床指南和公共卫生指南引用可作为转化研究的测度指标^[7]。（2）以科技论文与发明专利为对象，通过对专利参考文献中非专利文献的统计分析，测度基础研究向技术创新的转化^[8]，以及从科学论文对技术专利引用的角度反映技术创新对基础研究的渗透^[9]。其次在实践领域。日本科技振兴机构 2011 年启动“J-Global foresight”项目，通过监测专利引用的论文，发现将来可能影响技术的新领域，提出更合适的资助方向^[10]。西班牙的 SCImago 学术机构评价体系采用被专利引用的科技论文的数量及其所占比例作为测度学术机构创新能力的重要指标^[11]。生物医学领域的基础研究和技术研发表现为“政府-大学/科研院所-企业”高度融合与关联的结构^[12]。以往相关研究表明，生物技术产业对公共科学的依赖明显高于其他产业^[13]，美国授权专利划分的 6 大领域中，医药（Drugs and Medical）领域对基础科学知识的引用率显著高于其他所有领域^[14]，说明了生物医药领域转化研究非常活跃。

2.3 新药研发转化研究测度的“回溯模型”

基于现有方法，单纯以论文和专利为载体分析科学与技术的关联，或者针对不同研究类型论文之间的引用关系，难以从转化研究全谱段上反映不同属性、不同阶段研究活动之间的知识转化特征和规律。为此，本研究提出测度新药研发转化研究的回溯模型，从核心药物往前回溯核心专利，再回溯专利引用过的科技论文，然后再分析科技论文的资助状况。通过回溯分析揭示资助—论文—专利—药物之间的关联和转化过程，见图 1。

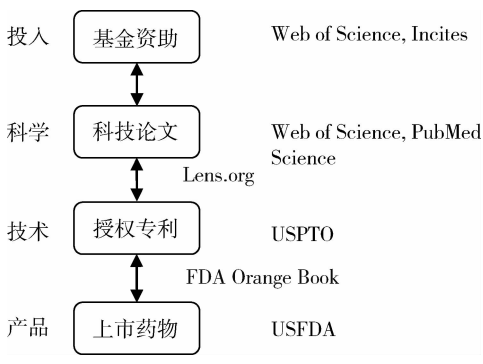


图 1 测度新药研发转化研究的“回溯模型”

3 结果与分析

3.1 基础数据统计

在 FDA 网站上获取 2006 – 2015 年批准上市新药的完整橘皮书数据 (重点分析“十一五”和“十二五”期间的情况,以期对“十三五”期间的发展有所启示和建议,同时考虑到新药审批数据发布有一定滞后性,暂未纳入 2016 年的数据),共涉及 605 种药物、2 422 项专利。通过 lens. org 获取这些专利所引用的科技论文,共涉及 14 876 篇 PubMed 论文 (PMID 号),有 DOI 号的共 14 228 篇。将 PMID 和 DOI 去重后,被 Web of Science 收录共 15 055 篇。通过 Incites 获取这些科技论文所标注的基金资助信息,共涉及 134 个政府或企业资助来源。

3.2 全球最大的药物创新主体是美国、欧盟和日本

最近 10 年上市的新药,发明专利的第一发明人所在国家/地区显示,见图 2,全球最大的药物创新主体是美国、欧盟和日本,原创发明占全球 96%,美国占 60%,欧盟占 30.2%,日本占 5.6%。作为第一发明人仅有 6 项专利被列入 FDA 批准上市药物的橘皮书。

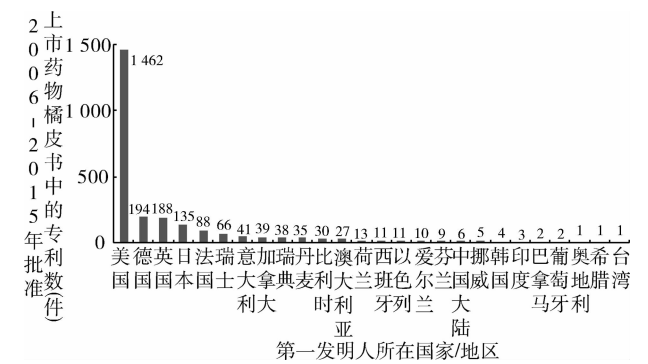


图 2 FDA 批准上市新药专利第一发明人所在国家/地区

3.3 中国科学家原创发明并在美国上市的专利药物

一种新药可能受到多项专利保护。一般情况下,首项专利,即授权日期最早的专利是该药物最核心的专利,其他专利视为后续专利。在 6 项专利中,专利权人所属国家是中国的有 4 项,其中 1 项不是药物的首项专利,而是后续专利,另外 2 项是跨国制药企业 (Ferring International) 在中国的研发中心申请的。因此,中国原创发明对美国 FDA 批准上市新药起到直接作用的只有 3 项,涉及两种药物。一是中国医学科学院肿瘤医院和日本三井农林株式会社合作发明。2006 年 10 月 FDA 批准第一个植物处方药 Veregen (Sinecatechins)。Veregen 的原型药研究始于中国医学科学院程书钧院士于 1984 年进行的绿茶研究,他首先发现绿茶中的儿茶素有明显的抑制皮肤炎症、增生,抑制皮肤乳头状瘤发生等作用。自 1990 年开始,日本三井农林株式会社加入合作展开进一步的临床研究。1998 年该研究获得美国专利,1999 – 2004 年德国生物制药公司 MediGene 出资进行了 II、III 期临床试验,2006 年 10 月 31 日获得 FDA 的新药批准。二是军事医学科学院微生物与流行病研究所独立发明。2009 年 4 月, FDA 批准复方蒿甲醚在美国上市,该药成为目前唯一由中国科学家独立原创发明并获得美国 FDA 注册的专利药物。复方蒿甲醚 (蒿甲醚—苯苄醇) 是军事医学科学院微生物流行病研究所周义清教授及其团队发明的,蒿甲醚是屠呦呦发现和分离的青蒿素的衍生物。1994 年,军事医学科学院与瑞士诺华公司签署专利开发许可协议,由诺华公司负责复方蒿甲醚在国际上的研究和开发。1997 年,蒿甲醚申请了美国专利并于 2009 年在美国上市。目前,以青蒿素为基础的复方药物已经成为疟疾的标准治疗药物,世界卫生组织将青蒿素和相关药剂列入基本药品目录。

3.4 转化时滞

首先筛选出每种新药的首项专利,然后计算从首项专利申请年到药物批准年之间的时间差,作为转化时滞。整体来看,2006 – 2015 年,从申请美国

专利到药物批准上市，所需时间由 7.6 年增至 10 年，见图 3。根据康奈尔大学的研究结果，新药研发从基础科学发现到申请本国专利的时间一般控制在两年以内^[15]。本研究涉及的专利均为美国专利，对于美国境外的专利，一般先在发明人本国申请，然后再向美国申请。据此可以推断，从基础发现到新药上市，所需时间至少为 12 年。

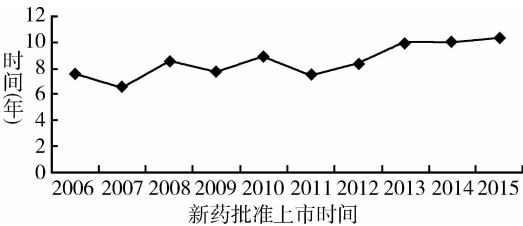


图 3 从专利申请到新药上市的时滞

3.5 科学关联度与技术关联度

技术发明与基础科学之间的知识关联是科技管理者关注的基本问题之一。2 422 项专利中，1 972 项直接引用了科技论文，占 81.4%。较高的科学引文占比说明新药专利对基础科研知识的需求明显，基础研究与技术创新之间的关联程度较高。国际权威专利情报机构 CHI Research 公司曾提出科学关联度 (Science Linkage, SL) 指标，即平均每项专利引用的科技论文数量，测度技术发明与基础科学之间的知识关联。在此基础上，本研究提出产品的技术关联度 (Technology Linkage, TL) 指标，即为保护知识产权，平均每项产品所需的专利数量。由图 4 可见，制药领域技术发明的科学关联度随时间显著增高，平均每项专利引用的科技论文量由 1990 年代的 5 篇增至 2010 年代的 30 篇；而与之形成对照的是，药物产品的技术关联度基本稳定，围绕每个药物的知识产权，一般需要布局 4 ~ 5 项专利。由此可知，产品的核心技术对科学知识的依赖程度越来越高，又一次用数据表明基础研究投入的重要性。

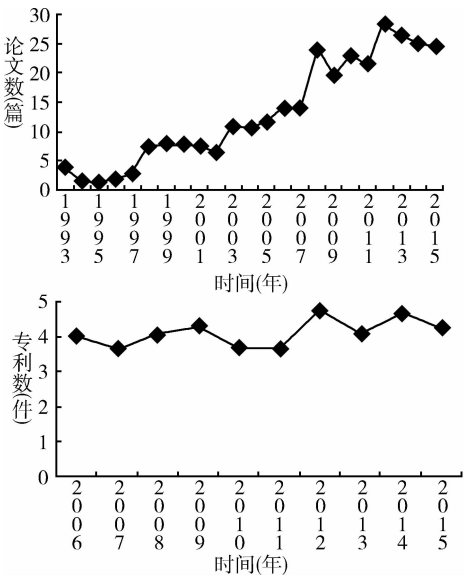


图 4 技术发明的科学关联度与新药产品的技术关联度

3.6 药物专利引用的科技论文

15 055 篇被新药专利引用过的科技论文中，41% 发表于 20 世纪 90 年代，35% 发表于 2000 – 2009 年，14% 发表于 20 世纪 80 年代。20 世纪 70 年代之前、2010 年之后占 3% ~ 4%，见图 5。2/3 (76%) 的论文发表在 1990 – 2010 年间，此期间的基础科学知识对 2006 – 2015 年的新药产品起着关键作用。按文献类型统计，以原始研究为主，论文占 82%，综述占 12%，会议论文占 5%。统计发现近 1/3 的论文来自药学领域，其次是生物化学与分子生物学、免疫学、细胞生物学等基础学科。临床与疾病领域主要来自神经科学与神经系统疾病、内科学、肿瘤、内分泌与代谢等领域，见表 1。可见，药学、化学、分子生物学、免疫学等基础研究成果对新药产品的重要性。

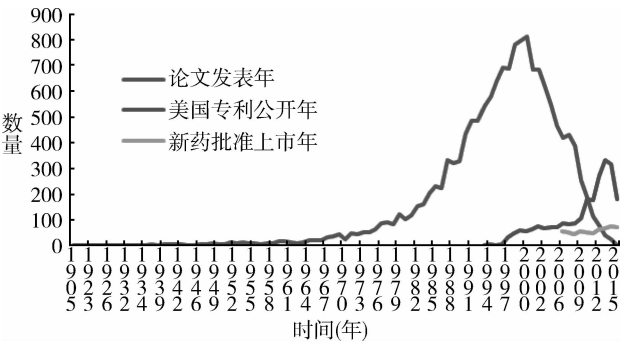


图 5 药物批准上市年、药物专利公开年及专利引用的科技论文发表年

表 1 药物专利引用的科技论文的 Top 10 学科领域

学科领域	论文数（%）
药 学	4 639（30.8）
化 学	1 984（13.2）
生化与分子生物学	1 462（9.7）
神经科学与疾病	992（6.6）
内 科 学	991（6.6）
肿 瘤 学	866（5.8）
内分泌与代谢	652（4.3）
其他科学技术	586（3.9）
免疫学	584（3.9）
细胞生物学	464（3.1）

20 世纪 80 年代以来的 13 918 篇论文中，美国贡献了 53.0%，日本贡献了 6.7%。在金砖国家中，印度、韩国发表的论文被新药专利引用量均高于中国。论文量 Top30 国家的标准化引用影响力都大于 1，提示被药物专利引用过的论文总体上都是一些高影响力的研究成果。企业参与论文占比也很显著，说明这类论文由企业发表的特征明显。

3.7 研究资助状况

Web of Science 数据库从 2009 年开始标注基金资助信息。本研究的论文数据集中，2009 年以来的论文共 700 篇，有基金资助的共 302 篇，占 43.1%。本研究将论文的基金资助来源分为两类：政府/基金会/大学；企业。资助论文最多的机构是美国国立卫生研究院及其下属的研究中心，如国家研究资源中心、心肺血液疾病研究所、癌症研究所、糖尿病消化病和肾病研究所、精神卫生研究所，另外还包括澳大利亚国家健康与医学研究理事会、德国科学基金会、美国退伍军人事务部、欧盟、英国医学研究理事会、加拿大国家卫生研究院和日本文部科学省。我国国家自然科学基金资助论文 4 篇，863 计划和教育部项目各资助 1 篇。其中，制药企业巨头 AstraZeneca、GlaxoSmithKline、Pfizer、Bristol Myers Squibb 和 Merck & Company 资助的基础研究论文最多，在 Top20 资助方中，企业占据 18 席，说明企业研发投入对创新产品的贡献。

4 结论与建议

4.1 回顾过去，我国对世界以新药为代表的医药产品的贡献很少

近 10 年来全球 95% 的新药核心技术原创发明来源于美国、欧盟和日本，我国的原创发明以及做出贡献的科技论文占世界的份额均排在 20 名以外。美国信息技术与创新基金会 2016 年发布了对全球 56 个国家与地区的生物制药创新政策排名^[16]，主要指标是各国/地区政府对生命科学研究投入占比、药品价格控制程度及以生物药品数据保护期为代表的知识产权保护力度，我国排名在第 49 位，同样说明及我国生物制药创新能力的不足。习近平总书记在 2016 年全国科技创新大会上指出，我国很多重要专利药物市场绝大多数被国外公司占据，高端医疗装备主要依赖进口，成为看病贵的主要原因之一。

4.2 预测未来，我国对新药产品贡献将不断涌现

转化研究时滞客观存在。在提到基础研究向临床转化的时滞时，医学界最常引用的数据是 16 ~ 17 年^[17-19]。按照此转化时滞，本研究以 2006 - 2015 年的药物产品为数据，追踪对其起到关键作用的基础发现和技术发明，实际上反映了 1991 - 2000 年我国的生命科学和医学基础研究质量和影响力弱的状况。根据 2006 - 2015 年我国医学科技创新评估结果^[1]，目前我国医学领域 SCI 论文总量已达到世界第二，仅次于美国，超过英国、德国和日本。通过自然指数反映的高质量的生命科学论文产出量居世界第四位，仅次于美国、英国和德国。在高价值专利技术方面，三方专利是公认的反映国家技术创新能力的指标，即向美国、日本和欧洲专利局都提出了申请并至少在美国专利商标局获得了发明专利权的同一项专利。基于 OECD 数据分析，尽管 1999 - 2011 年我国在医疗技术、生物技术和制药技术领域的 3 方专利仅占全世界的 0.4%、0.8% 和 1.5%，但美国、欧盟、日本这 3 个领域的 3 方专利量均在下降，我国则显著增长。尤其是自 2008 年“重大新药创制”国家科技重大专项实施以来，我国在美授权的医药专利量呈直线上升趋势。另外，2004 - 2011 年，我国的生物医学研究投入从 16 亿美元增至 49 亿美元，增长率（16.9%）远高于澳大利亚（9.3%）、日本（6.8%）、加拿大（4.5%）、欧盟

(4.1%) 和美国 (1%)。因此可以预测,在科技投入增长、科学和技术储备增强的背景下,我国生命科学与医学基础研究在未来产生的长期影响会越来越好,对技术和产品的贡献也会越来越大。

4.3 增强企业在医药科技创新中的主体地位,鼓励企业继续加大研发投入

本研究表明,药物专利引用过的科技论文有两个显著特点:(1)被引次数相对较高,整体上高于本领域内其他论文。(2)企业资助并直接开展研究,企业开展基础研究在转化研究方面具有独特优势。美国斯坦福大学卫生研究与政策专家 John P A Ioannidis 以 1979-1983 年在 6 大顶尖基础研究期刊上发表,被作者宣称具有创新性的治疗或预防前景的 101 篇基础研究论文为样本,对其是否转化为临床试验或临床实践进行的评估表明,企业参与或资助的基础研究进入临床试验的比例是对照组的 8 倍^[21]。由此可见,医药科技创新离不开企业的参与,企业应该成为创新主体,至少是不可或缺的参与者。但当前,我国的医药领域经费投入特别是企业研发投入总量不足。根据 Moses 等 2015 年的评估结果,我国在医药领域的研究投入仅占全球总投入的 1.8%,远低于美国 (44.2%)、欧盟 (33.4%) 和日本 (14.3%)^[22]。根据 Chakma 等 2014 年的报告,与美国、欧盟和日本等医学科技发达国家相比,我国公共部门(政府机构、教育机构和科研院所)和私营部门(包括生物技术公司、医疗器械公司和制药公司)的医学研究投入显著不足,2012 年我国医药企业研发投入仅为日本的 1/5,美国和欧盟的 1/10^[23]。医药企业研发投入亟待增强,政府应继续制定政策,加大医药企业的研发投入。

4.4 从长远性和战略性的角度重视基础研究,继续加大投入

本研究表明,从知识流动的角度,一种药物平均需要 4 项专利保护,而一项专利平均要参考 6 篇论文,一种药物平均需要 24 篇论文的支撑,可见基础研究的重要性。新药产品的技术关联度比较稳定,而技术发明的科学关联度却在急剧增长,说明必须要增加对基础研究的投入。2014 年度,我国基础研究、应用研究和试验发展占研究与试验发展(R&D)经费总支出的比重分别为 4.7%、10.8% 和

84.5%^[24]。目前,基础研究经费占中国全部研发投入的比例 (4.7%) 远低于美国 (18%),英国的 (16%) 以及日本的 (12%)。根据美国 ITIF 的评估结果,政府对生命科学研究投入占国内政府研发总投入的比例最高的是丹麦 (32.4%),其次是美国为 (23%)、中国排名第 26 位 (17.5%)。鉴于应用研究领域的许多重大进展都源于基础研究成果,增加基础研究的经费投入将成为促进创新的一项有远见的长期战略。

4.5 平衡生命科学基础研究与临床研究的投入,进一步重视临床研究能力提升

医学研究分为临床医学研究、基础医学研究和预防医学研究,其中以临床医学研究资源最丰富,研究价值最大也最实用。但是,我国目前临床医学研究多是相对孤立、规模较小、一定程度的重复性研究,大部分临床数据都需要成本高昂的多中心合作模式,以便得到可靠、可重复的临床评估,从而利用这些本土证据形成适合国人的诊疗方案。中国 Veregen 和青蒿素的教训以及获得 2015 年度国家科学技术进步奖一等奖盐酸埃克替尼的经验表明,提升符合国际规范的药物临床研究与开发能力,实现本土转化,是中国原创发现和发明知识产权落在自己手中的关键。仅有基础科学发现,但高水平、符合国际规范的临床研究以及新药研发能力弱已成为我国基础研究成果向临床转化的关键薄弱环节。中国临床研究经费只是生物医学基础研究经费的 1/4,2013 年,医学基础研究经费约为 10 亿美元,临床研究经费仅为 2.5 亿美元^[25]。而美国国立卫生研究院在基础研究和临床应用研究的经费投入一直分别保持在 55% 和 45%。因此,在确保生命科学基础研究的同时,我国应加大对高质量临床研究的资助,更好地促进将临床证据转化到临床实践和负责的患者保健中。

5 结语

本文以新药产品为终点开展回溯研究。一项基础研究或临床研究成果如果能被临床指南所引用,则可认为这项研究对医疗政策和临床实践都产生了贡献。我国临床研究和基础研究成果被国际上同行

认可的疾病预防与诊疗指南的引用情况如何, 这些研究的影响力和转化潜力如何, 国内基金资助机构资助的医学研究是否对临床实践和政策产生了影响, 这些问题将是下一步研究的内容。

参考文献

- 1 Friedman Y. Location of pharmaceutical innovation; 2000 – 2009 [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010, 9 (11): 835 – 836.
- 2 Huang MC, Fang SC, Chang SC. Tracking R&D behavior: bibliometric analysis of drug patents in the Orange Book [J]. *Scientometrics*, 2011, 88 (3): 805 – 818.
- 3 Hu Y, Scherngell T, Man S N, et al. Is the United States still dominant in the global pharmaceutical innovation network? [J]. *PloS One*, 2013, 8 (11): e77247.
- 4 杜建, 唐小利. 转化研究过程测度与绩效评估: 方法与实践 [J]. *图书情报工作*, 2015, 59 (3): 103 – 111.
- 5 Cambrosio A, Keating P, Mercier S, et al. Mapping the Emergence and Development of Translational Cancer Research [J]. *European Journal of Cancer*, 2006, 42 (18): 3140 – 3148.
- 6 Grant J, Cottrell R, Cluzeau F, et al. Evaluating "Pay-back" on Biomedical Research from Papers Cited in Clinical Guidelines: applied bibliometric study [J]. *BMJ*, 2000, 320 (7242): 1107 – 1111.
- 7 Thonon F, Saghatchian M, Boulkedid R, et al. Using Bibliometrics to Measure the Impact of Cancer Research on Health Service and Patient Care: Selecting and Testing Four Indicators [EB/OL]. [2016 – 10 – 08]. <http://www.issi2015.org/files/downloads/all-papers/0417.pdf>.
- 8 Narin F, Noma E. Is Technology Becoming Science? [J]. *Scientometrics*, 1985, 7 (3): 369 – 381.
- 9 Glanzel W, Meyer RM. Patents Cited in the Scientific Literature: an exploratory study of reverse citation relations [J]. *Scientometrics*, 2003, 58 (2): 415 – 428.
- 10 治部眞里, 松邑勝治, 齊藤隆行. J – GLOBAL foresight の構築について [J]. *情報管理*, 2012, 54 (10): 639 – 651.
- 11 SIR Methodology [EB/OL]. [2016 – 10 – 08]. <http://www.scimagoir.com/methodology.php>.
- 12 Campbell EG, Powers JB, Blumenthal D, et al. Inside the Triple Helix: technology transfer and commercialization in the life sciences [J]. *Health Aff (Millwood)*, 2004, 23 (1): 64 – 76.
- 13 McMillan G, Narin F, Deeds D. An Analysis of the Critical Role of Public Science in Innovation: the case of biotechnology [J]. *Research Policy*, 2000, 29 (1): 1 – 8.
- 14 Sung HY, Wang CC, Huang MH, et al. Measuring Science – based Science Linkage and Non – science – based Linkage of Patents Through Non – patent References [J]. *Journal of Informetrics*, 2015, 9 (3): 488 – 498.
- 15 Reidenberg MM, Erle H. U. S. Basic Research: delayed drug development. *Science*, 2012, 337 (6102): 1605.
- 16 Information Technology & Innovation Foundation. (APRIL 2016). How National Policies Impact Global Biopharma Innovation: a worldwide ranking [EB/OL]. [2016 – 10 – 20]. <http://www2.itif.org/2016-national-policies-global-biopharma.pdf>.
- 17 Balas EA, Boren SA. Managing Clinical Knowledge for Health Care Improvement [M]. Bemmell J, McCray AT. *Yearbook of Medical Informatics 2000: patient – centered systems*. Stuttgart, Germany: Schattauer Verlagsgesellschaft mbH; 2000: 65 – 70.
- 16 Grant J, Green L, Mason B. Basic Research and Health: a reassessment of the scientific basis for the support of biomedical science [J]. *Research Evaluation*, 2003, 12 (3): 217 – 224.
- 19 Contopoulos – Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvas TC, et al. Life Cycle of Translational Research for Medical Interventions [J]. *Science*, 2008, 321 (5894): 1298 – 1299.
- 20 Tang XL, Du J. The Performance of China's Biomedical Innovation: a Scientometric analysis [J]. *Science China Life Sciences*, 2016, 59 (8): 1 – 9.
- 21 Contopoulos – Ioannidis DG, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Translation of Highly Promising Basic Science Research into Clinical Applications [J]. *The American journal of medicine*, 2003, 114 (6): 477 – 484.
- 22 Moses H, Matheson DHM, Cairns – Smith S, et al. The Anatomy of Medical Research: US and international comparisons [J]. *JAMA*, 2015, 313 (2): 174 – 189.
- 23 Chakma J, Sun GH, Steinberg JD, et al. Asia's Ascent——global trends in biomedical R&D expenditures [J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370 (1): 3 – 6.
- 24 2014 年全国科技经费投入统计公报 [EB/OL]. [2016 – 11 – 10]. <http://www.most.gov.cn/tztg/201511/W020151124374223901046.pdf>.
- 25 Jiang L, Krumholz HM, Li X, et al. Achieving Best Outcomes for Patients with Cardiovascular Disease in China by Enhancing the Quality of Medical Care and Establishing a Learning Health – care System [J]. *The Lancet*, 2015, 386 (10002): 1493 – 1505.