

中医药多中心前瞻性队列研究的监查^{*}

□王建彬 (中国中医科学院眼科医院 北京 100040)

杨宇飞^{**} (中国中医科学院西苑医院 北京 100091)

于 河 刘建平 (北京中医药大学循证医学中心 北京 100029)

摘 要:本文指出了队列研究在中医药临床研究中的应用与特点,重点阐述了中医药临床研究的质量控制与中医药队列研究的临床监查要点。队列研究比较适合于评价中医药的临床疗效,但队列研究不同于随机对照研究,其样本量较大,随访时间较长,对象容易失访,对临床监查带来新的挑战,尤其是多中心的前瞻性队列研究。

关键词:中医药 队列研究 监查

近年来,我国在中医药研究方面的投入越来越大,许多大型的、多中心的甚至是国际合作的中医药临床研究课题得以相继实施,在“十五”及“十一五”国家科技支撑计划课题中都占有一定比重。这些临床试验所涉及的分中心多,研究时间长,样本量大,在实施前和实施过程中,数据管理和质量控制方面的任何问题都会影响试验的质量和结果的真实性,质量控制是临床研究的重要组成部分,而对质量控制的检查是确保研究质量的重要措施。队列研究不同于一般药物的随机对照研究,本文研究的内容是对适合用于评价中医药临床疗效的队列研究(Cohort study)的监查。队列研究需要较多的人力、物力、财力,研究结局需要的样本量大,得出结果所需时间较长,随访时间长、对象容易失访,改变暴露因素后易产生偏倚^[1],这些对临床监查来说都是新的挑战。

一、队列研究在中医药临床研究中的应用

1. 队列研究是评价中医药临床疗效的较佳选择

中医药的临床疗效评价问题一直是阻碍中医药走向世界的一大障碍。大多数中文期刊上发表的中医药随机对照试验因实验设计、实施和报告中存在着一定问题而无法被国际学者认可^[2]。如何采用合理的方法对中医药的临床疗效进行评价一直困扰着中医药学者。中医药防治疾病的模式与西方医学的对抗模式有很大不同,主要体现在整体调节和辨证论治上,即中医药模式往往采用包括多种药物与非药物在内的综合治疗措施,在对患同一种疾病的不同患者的治疗上使用的药物也不完全相同甚至完全不同,在疾病的不同状态下所采取的干预措施也不同。因此,采用经典的随机对照试验则面临方法和伦理学的挑战,比如肿瘤的中医药辅助治疗等^[3]。

辨证论治的过程是一个复杂干预的过程,在整个干预的过程中,影响疗效的因素很多,而队列研究

收稿日期:2008-12-24

修回日期:2009-03-17

^{*} 国家科技部“十一五”科技支撑计划(2006BAI11B01-03):中医综合治疗方案提高结直肠癌术后根治率的国际多中心示范研究,负责人:杨宇飞。

^{**} 联系人:杨宇飞,本刊编委,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中西医结合防治肿瘤,E-mail:yyf93@vip.sina.com。

却恰恰避免了随机对照试验的实施困难,提高了临床的可操作性^[4]。目前专家提出队列研究可作为中医临床疗效评价方法之一,其优点是让患者和医生自己决定采取何种干预措施,增加了患者的依从性,其循证医学的证据级别仅次于随机对照试验,结果相对可靠,比较适合中医辨证论治的临床疗效评价方面研究,更适合于中医药防治肿瘤的临床研究。

2. 中医药队列研究的特点

队列研究的优点是:可设立前瞻性的同期对照,各队列中纳入的观察对象、诊断标准和纳入/排除标准以及观测指标与项目等均可做到标准化,并随时对整个研究过程加以记录,收集的资料可靠性强,易确立两事物之间的因果关系。目前临床上较多的治疗模式是在西医治疗的基础上加用中医药治疗,中医药治疗队列研究不能像随机对照试验那样严格规定试验方案,研究者只需将中医队列的治疗方案细化到“中医治则”,将西医队列的治疗方案细化到“对因治疗及对症治疗”等即可。患者在临床实践中对治疗措施的选择取决于治疗的效果和满意度,因此即便是已经纳入队列的病例,可能由于治疗效果不佳或者病情恶化,患者会改变现有的治疗,甚至选择不同的医院和不同的医生进行治疗,这就造成了队列的迁移甚至失访。这是不可避免的,也是难以预料的^[3]。这无疑给质量控制和临床监查带来了较大困难。

二、中医药临床研究的质量控制

前瞻性队列研究应按研究目的与条件,选择符合设计要求的合格对象(全部人群或部分抽样),设立前瞻性的同期对照,应有明确的诊断标准以及纳入和排除标准,进行样本量估计,按照设计要求认真收集核对资料,保证资料真实可靠,对确立两事物之间的因果关系研究对象的选择和有关资料的收集,均为复杂而细致的工作。为规范“十一五”国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”的质量控制与质量保证工作,国家中医药管理局于2007年12月发布了《“十一五”国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”中医临床研究质量控制与质量保证规范》*,其中的主要内容就是质量控制的四级检查。

1. 一级检查

又称质控检查,由各机构的主要研究者任命质

量检查员,依据质量检查清单,对本单位全部研究源数据的记录、数据报告、研究药物管理、不良事件等进行检查,对存在的质量问题采取相应措施并及时处理。

2. 二级检查

又称监查,由课题负责人委派监查员,所有课题承担和参加单位进行监查,对全部研究记录进行现场数据确证。监查员每次访视后,撰写监查报告。每3个月向优化质控组提交监查报告。

3. 三级检查

又称稽查,主要对课题负责单位进行稽查,必要时对课题参加单位稽查,抽查30%的病例,对关键数据进行数据质量检查及源文件记录的真实性与一致性检查。

4. 四级检查

又称视察,重点视察研究者的职责执行情况及10%的研究记录与数据核查。

在上述四级检查中,以前二级检查最为重要,一级检查为质量控制的第一环节,但属于自查,有时不易发现和纠正自身问题。而二级检查(监查)就显得尤为重要,不但要监控所有参加单位的100%的研究记录,还要将监查情况及时向课题负责人报告。除此之外,监查员还是申办者和研究者之间的主要联系人,起到桥梁和纽带作用,并在课题实施过程中负责起草部分相关文件。

三、中医药队列研究的临床监查

1. 监查员应具备的条件

临床监查员由课题负责人委派,对课题组负责。监查员必须具备以下条件:①适当的医学、药学或相关专业学历,经过培训后熟悉本课题的研究方案及相关法规文件。②有一定的临床试验经历或经验,掌握相关专业临床知识,具有识别原始资料和证据的能力。③工作认真负责,有良好的职业道德和团队协作精神,有良好的组织协调及沟通能力,有足够精力进行定期的监查工作^[5]。

2. 监查员的职责

主要对研究者的职责履行情况、研究记录的真实性、及时性和完整性、课题的进度进行监查,一般1~2个月到各研究中心访视一次,每次现场监查后撰写监查报告,经研究者确认,汇总后定期向申办者汇报。

3. 监查员的工作程序和内容

* <http://www.satcm.gov.cn/file2007/200712041445230.doc>

与药物的随机对照实验不同,队列研究不存在随机与盲法,一般不涉及观察药物的发放、保存与管理,监查的重点是研究方案的执行情况、合并疾病与治疗是否完整记录、队列有无迁移等^[6-10]。

(1)工作分三个阶段进行。

根据课题进展情况,一般分为启动阶段、进行阶段和总结阶段,以前二个阶段最为重要。

启动阶段主要做好各项准备工作,如编写研究者手册,填写临床病历报告表(CRF),申报伦理委员会批准,在国际临床研究注册网站上(如 ClinicalTrials.gov)进行注册,对研究者进行培训,获取各中心临床检测正常值范围,与各研究单位(临床中心)签订临床研究协议,等等。

课题启动后根据监查计划定期对各研究单位进行访视(现场监查),重点是:①监查研究者对试验方案的执行情况,确认在试验前取得所有受试者的知情同意书,了解受试者的入选率及试验的进展,确认入选的受试者合格;②确认所有数据的记录与报告正确完整,所有病例报告表填写正确,并与原始资料一致,所有错误或遗漏均已修正,经研究者签名并注明日期;③确认每一受试者的治疗变更、合并用药、伴发疾病、失访、检查遗漏等均已确认并记录,确认入选受试者的退出与失访均已在病例报告表中予以说明;④确认所有不良事件均记录在案,严重不良事件在规定时间内均已作出报告并记录在案;⑤监查并如实记录研究者未能做到的随访、未做的检查,以及是否对错误、遗漏作出纠正。每次访视后均要撰写监查报告递送申办者,报告应述明监查日期、时间、监查员姓名、监查的发现等,并存档。

临床观察结束后要回收所有 CRF 表,并做专业和技术审核,确定有无队列迁移,建立数据库,监查数据录入,根据统计报告起草临床总结,在注册网上发表研究结论,准备上报材料,将所有资料分类归档并指定专人负责。

(2)开好三次会。

课题启动时要与各临床中心联系确定召开课题启动会的时间和地点,发放研究者手册、CRF 表等资料,获取研究者履历表和研究者签名样张,进行临床方案和 CRF 表填写等知识培训,讨论临床方案及相关问题,对各临床中心提出的问题进行答疑。课题进行中要适时召开中期协调会,根据不同医院进度需要,经各临床中心同意后适当进行病例调节,通报

在前一阶段临床监查中发现的问题,以便进一步改进。临床研究结束时召集各临床中心研究者和统计专家召开临床总结会,通报研究结论,讨论研究报告的具体内容,以便上报和公开发表。

(3)其它工作。

课题研究的每项工作均需制定标准而详细的书面规程,即标准操作规程(SOP),并根据需要适时修订,对研究中涉及的每项工作均进行文件归档管理。

任何一项临床研究的顺利进行,除需要有充分的准备工作外,还要有严密的临床监查,而这两项工作的完成,除要申办者和研究者之外,还离不开监查员的参与。严格的监查既保证了患者的利益,又保证了研究的质量,这又完全符合申办者和研究者共同的利益。所以,临床研究的监查应有一套完整的工作制度和规范,以便使监查工作能高质量地进行^[11]。有许多发达国家都拥有完善的肿瘤注册系统,可实现对全国肿瘤患者的追踪与随访,使临床监查提供了便利条件,值得国内借鉴。由中国中医科学院西苑医院负责的国家“十一五”科技支撑计划课题为“中医药综合治疗方案提高结直肠癌术后根治率的国际多中心示范研究”,此课题采用队列研究的方法,由北京中医药大学循证医学中心负责质量控制、统计分析以及队列研究临床监查的培训,探索一套完善的中医药队列研究的监查管理方案和结直肠癌术后中医综合治疗方案,形成标准操作规程(SOP),从而向其它医院推广。

参考文献

- 1 Rochon PA, Gurwitz JH, Sykora K, et al. Reader's guide to critical appraisal of cohort studies: 1. Role and design. *BMJ*, 2005, 330(7496): 895-897.
- 2 刘建平.循证医学与中医疗效评价. *中医杂志*, 2007, 48(1): 26-28.
- 3 刘建平. 队列研究的设计、实施及方法学问题. *中西医结合学报*, 2008, 6(4): 331-336.
- 4 胡立胜, 郑淑美, 王伟, 等. 评价辨证论治疗效的分层多中心前瞻性队列研究方法. *中华中医药杂志*, 2008, 23(2): 146-148.
- 5 曹红波, 商洪才, 张伯礼, 等. 大样本、多中心临床试验的监查. *中国新药杂志*, 2007, 16(18): 1429-1431.
- 6 Grant AM, Altman DG, Babiker AB, et al. Issues in data monitoring and interim analysis of trials. *Health Technol Assess*, 2005, 9(7): 1-238.
- 7 Clemens F, Elbourne D, Darbyshire J, et al. Data monitoring in randomized controlled trials: surveys of recent practice and policies. *Clin Trials*, 2005, 2(1): 22-33.
- 8 郭建文, 李伟峰, 黄燕, 等. 实施大型临床试验和质量控制的方法和体会. *广州中医药大学学报*, 2008, 25(1): 9-12.

- 9 王文,马丽媛,邹效漫. 国际多中心临床试验的监查. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(7):836~838.
- 10 商洪才,张俊华,戴国华,等.中药大规模临床试验及其管理与质量控制.中西医结合学报,2007,5(1):1~3.
- 11 DAMOCLES Study Group. A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. Lancet,2005,365(9460):711~722.

Multicenter Prospective Cohort Study and Associated Monitoring

Wang Jianbin

(Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040 China)

Yang Yufei

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091 China)

Yu He, Liu Jianping

(Centre for Evidence- Based Medicine, Beijing University of Chinese Medicine Beijing 100029 China)

Cohort study is desirable for evaluating the clinical efficacy of traditional Chinese medicine(TCM). However, a cohort study needs a long duration and may easily lose contact with patients, as the result of a large sample size. In this context, a cohort study, a multicenter prospective cohort study in particular, has imposed the challenges on monitoring. This paper discusses cohort studies in the context of clinical TCM studies, and the main issues concerning the quality control and monitoring.

Keywords: traditional Chinese medicine; cohort study; monitoring

(责任编辑:王 瑀,责任译审:邹春申)