

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.19.006

思路与方法

基于量化评价的临床研究过程质量控制及其案例分析

陆芳¹, 李睿¹, 张菀桐¹, 孙爱军¹, 程苗苗², 翁维良^{*}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091; 2. 北京中医药大学东方医院)

摘要 目的 以临床研究中运用量化评价标准为例, 探讨建立量化评价指标并应用于临床研究过程质量控制中的可行性及意义。方法 建立慢性胃炎中医药防治临床研究质量控制量化评价指标, 包括研究药物管理、随机化执行、数据记录、受试者依从性、受试者保护、实验室检测等临床研究关键环节, 并将其应用于国家中医药管理局中医药行业科研专项“慢性胃炎中医药防治技术及规范的转化应用研究”中每个环节的质量评价, 实现临床研究质量的管理。结果 临床研究启动初期、启动中期和结题前的三次质量控制量化评价显示, 启动初期“研究记录及时”标化分值最低, 为 0.6; 研究中期“数据记录”和“研究用药的依从性”方面标化分值最低, 均为 0.8; 结题前的评价仍然是研究记录的规范性和完整性方面表现欠缺, 标化分值均为 0.8。三次量化评价总分值分别为 91.3、94.6、96.7, 呈逐渐升高趋势, 表明研究质量总体情况良好。结论 在对影响研究质量的风险进行识别的基础上, 建立临床研究质量控制与评价量化指标, 并在研究过程中实施质量控制评价, 有助于对研究课题质量及时进行管理, 可有效促进研究质量的提升。

关键词 临床研究; 慢性胃炎; 质量控制; 量化评价; 雷达图

开展高质量的临床研究是评价中医药临床疗效的主要手段, 也是中医药临床经验转化为临床证据的过程^[1-2]。这些临床研究常常涉及多个研究中心、研究周期长、样本量大, 并且研究要经过试验设计、患者筛选、患者入组、发药、检测、数据的收集和分析、结果报告等多个环节, 这些环节中发生任何问题都会影响研究的质量和结果的真实性^[3]。为保证临床研究质量, 需要针对临床研究各个环节制订操作可行的标准化操作规程 (SOP), 在研究实施过程中, 要求研究者严格按照 SOP 执行。本文以关键环节的质量控制为指导, 将质量评估指标的设计落实到临床研究的每个 SOP 操作环节, 通过评价每个环节的操作质量, 实现对临床研究过程质量的管理和监测, 并将其应用于一项中医药防治慢病的行业科研专项项目, 为其他同类科研项目质量控制的评价提供理论支持和经验借鉴。

1 研究对象

以国家中医药管理局中医药行业科研专项“慢

性胃炎中医药防治技术及规范的转化应用研究”的质量控制量化评价为例。该研究评价辨证应用中药复方汤剂联合西药标准三联疗法根除慢性胃炎幽门螺杆菌 (Hp) 的疗效和安全性 (下文将该临床研究简称“Hp 根除研究”), 以慢性胃炎 Hp 阳性人群为研究对象, 干预措施为辨证应用中药复方汤剂 2 周或 4 周并联合西药标准三联疗法, 以西药标准三联疗法为对照, 主要疗效评价指标为治疗后 1 个月 Hp 根除率; 采用实用性随机对照设计, 总样本量为 960 例, 有 15 家分中心。本文以对组长单位的过程质量控制评价为例进行说明。

2 方法

2.1 质量评价指标的建立

不同类型的临床研究, 其质量评估的重点和要求有所差异; 不同的研究项目, 各环节研究工作的重要性也不同, 表现在其出现的差错对全局的危害作用不同。本文参照国家中医药管理局国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”项目“中医临床研究的方案优化及质量控制研究”课题形成的研究全过程的质量评估研究成果^[4-5], 并结合

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201107006)

* 通讯作者: ww6488@126.com, (010) 62835652

国家中医药管理局中医药行业科研专项“慢性胃炎中医药防治技术及规范的转化应用研究”特点,初步建立“慢性胃炎中医药防治临床研究质量控制量化评价指标”(包括 7 个方面,19 个条目,以下简称量化评价指标),内容涵盖研究药物管理、随机化执行、受试者真实性、数据记录、受试者依从性、实验室检测、分中心管理和受试者保护等临床研究关键环节,全部指标满分 100 分,经专家咨询确定各个评价指标的主观权重^[9]。质量控制检查的项目、评价的指标、指标的定义以及评分标准详见表 1。

2.2 质量控制与量化评价数据的采集

首先,分别于课题启动初期(定义为研究中心第 1 例患者入组后)、研究中期(入组 50% 受试者时)和结题前(所有入组受试者出组),现场查看研究资料,对项目组长单位的研究质量进行质量

控制检查。其次,将检查发现的问题及时反馈给检查单位和研究者,听取被检查者意见。同时,采用“慢性胃炎中医药防治临床研究质量控制量化评价指标”对研究质量进行定量评价。

2.3 数据分析

2.3.1 原始评价分值的转换 评价结果分为原始得分值和转换标准化值,由于每个检查项目和检查指标分值标准不一致,为了更清晰地表达评价结果,按照表 1 中的评价标准得到原始评价分值后,对评价指标数据进行标准化处理,以防止评价结果向数值较大的指标倾斜,导致出现评价结果不准确。运用公式 $X = \frac{X_a}{X_{a\ sta}}$ 计算所有检查的项目和条目标得分的转换数据,式中 X 为研究第 α 个检查项目(指标层)指标原始得分转换后的标准化值。 X_{α} 为研究该检查项目(指标层)指标的原始

表 1 慢性胃炎中医药防治临床研究质量控制量化评价指标

检查项目(分值)	评价指标(分值)	评价指标的定义
S1. 药物管理(10 分)	X1 研究药物接收、发放和回收(5 分)	1) 有研究药物验收/接收记录; 2) 有研究药物的使用(发药人、受药人的签名及回收记录)
	X2 研究药物储存条件(5 分)	药物是否存在放在药房或药柜,温度、湿度等条件是否适宜
	X3 随机化执行(10 分)	查看药物发放记录,执行随机化规定
S2. 随机化执行(10 分)	X4 受试者真实性(10 分)	电话访问受试者 10 位,如果不接听或拒绝访问,顺延抽查新病历。
S3. 受试者真实性(10 分)	X5 研究记录规范(5 分)	研究病历有无关键数据的修改,如主观疗效评价指标和安全性指标的修改
S4. 数据记录(20 分)	X6 数据记录完整(5 分)	研究病历中无漏填项
	X7 研究数据可溯源(5 分)	核对合并用药记录与医院信息系统(HIS)系统同期用药记录的一致性、记录的理化检查数据与实验室信息系统(LIS)系统中的数据一致
	X8 数据记录及时(5 分)	包括原始病历和病例报告表(CRF)的数据记录(电子 CRF 数据上传)及时
S5. 依从性(20 分)	X9 研究对象符合纳入、排除标准(4 分)	是否按照方案纳入、排除标准入组受试者
	X10 研究药物使用(4 分)	药品剂量与用法符合研究方案的规定,查看发药记录上的发药量、病历上的服药量、药物包装上的用法用量是否符合方案中的规定
	X11 合并用药(4 分)	是否存在受试者合并使用方案禁用药物,核对病例报告表(研究病历)、门诊病历或住院病历上的用药情况是否存在违背方案的情况。
S6. 受试者的权益保障(15 分)	X12 按时间窗随访(4 分)	受试者是否按照访视时间窗进行治疗和随访
	X13 受试者脱落情况(4 分)	控制失访(或脱落)率
	X14 伦理委员会批件(5 分)	临床试验方案及知情同意书是否在试验开始前获得伦理委员会批准
S7. 质量控制与质量保证(15 分)	X15 伦理跟踪审查(5 分)	包括两个方面: 1) 研究期间临床试验方案和知情同意书的任何修改均获得伦理委员会的批准; 2) 试验期间发生的任何严重不良事件均及时向伦理委员会报告
	X16 知情同意书签署完整规范(5 分)	知情同意书签署是否完整规范(重点查看研究者/受试者的签名、联系方式及签署日期、是否在研究前签署知情同意书)
	X17 课题研究的质量控制体系(5 分)	是否建立课题研究的质量控制体系并执行到位
	X18 实验室检测及临床评价方法质量控制(5 分)	制定研究者工作手册,包括与研究相关的主要临床操作,如随机化申请、数据录入、主要疗效指标和安全性指标检测(包括标本采集、仪器、试剂、测试方法等)的 SOP
	X19 研究者培训(5 分)	是否对所有参与研究的人员进行研究方案的培训

得分, $X_{\alpha sta}$ 表示该检查项目(指标层)指标的原始满分数值。经过转换后 X 的范围均在 $[0, 1]$ 之间,表示该检查项目或检查指标的得分率,直接反映该项目的质量情况。

2.3.2 评价结果的图形表达 采用雷达图表达评价结果,雷达图是一种用定量指标反映定性问题的图形工具,其由若干同心圆组成,其中最内层的圆代表评价指标的最低水平;最外层的圆代表评价指标的最高水平;从圆心引出若干条射线将圆平均分割,每条射线代表一个评价指标,指标的实际值按比例标在图中相应的射线上^[7]。

3 结果

3.1 “Hp 根除研究”质量控制与评价得分

对一项临床研究启动初期、中期和结题前的三次质量控制量化评价显示:启动初期“数据记录及时”标准化分值最低,为 0.6,总评价分值为 91.3;研究中期“数据记录”和“研究用药的依从性”方面标准化分值最低,为 0.8,总评价分值为 94.6;结题前的评价仍然是研究记录的规范性和完整性方面表现欠缺,标准化分值为 0.8,总评

价分值为 96.7。三次量化评价总分值随着研究进展逐渐升高,研究质量总体情况良好(详见表 2)。

3.2 应用雷达图表达质量评价结果

图 1 示,从研究的启动开始直至结题前,三次质量控制检查和评价总体情况良好,得分率均在 0.8 以上,图形在 0.8 以外的外侧缘。其中“随机化执行”和“受试者真实性”为满分,在图形的最外侧点上。启动初期“数据记录”的得分点位于次外侧圆上,在检查过程中发现有数据记录和修改不规范以及数据缺失的情况。在中期和结题前的质量控制评价中,数据记录质量明显改善,得分率分别达到 0.85 和 0.9,雷达图中显示分别位于最外侧圆与次外侧圆之间。对于“药物管理”,在启动初期进行的质量控制检查中发现存在药物存放不规范的情况,没有对研究药物进行温湿度的监控;在发现相关问题后及时提醒研究者关注此问题,在研究中后期,研究药物的管理质量明显得到改善。

图 2 示,量化评价的 19 个检查指标中有 10 个指标在三个不同研究阶段的质量评价中得分点均与最外侧圆相交,说明这 10 个指标方面在整个研究

表 2 慢性胃炎幽门螺杆菌根除临床研究质量量化评价原始得分及转换标准化值

检查项目	评价指标	启动初期				中期				结题前			
		指标得分		总分		指标得分		总分		指标得分		总分	
		原始分	标准化	原始分	标准化	原始分	标准化	原始分	标准化	原始分	标准化	原始分	标准化
S1. 药物管理 (10 分)	X1 研究药物接收、发放与回收	4	0.8			5	1			5	1		
	X2 研究药物储存条件	5	1	9	0.9	5	1	10	1	5	1	10	1
S2. 随机化执行 (10 分)	X3 随机化执行	10	1	10	1	10	1	10	1	10	1	10	1
S3. 受试者真实性 (10 分)	X4 受试者真实性	10	1	10	1	10	1	10	1	10	1	10	1
S4. 数据记录 (20 分)	X5 研究记录规范	4	0.8			4	0.8			4	0.8		
	X6 数据记录完整	4	0.8			4	0.8			4	0.8		
	X7 研究记录可溯源	5	1	16	0.8	5	1	17	0.85	5	1	18	0.9
	X8 数据记录及时	3	0.6			4	0.8			5	1		
S5. 依从性 (20 分)	X9 研究对象符合纳入、排除标准	3	0.75			4	1			4	1		
	X10 研究药物使用	3.2	0.8			3	0.8			3.6	0.9		
	X11 合并用药	4	1	17.8	0.89	4	1	18.6	0.93	4	1	19.2	0.96
	X12 按时间窗随访	4	1			4	1			4	1		
	X13 受试者脱落情况	3.6	0.9			3.6	0.9			3.6	0.9		
S6. 受试者的权益保障 (15 分)	X14 伦理委员会批件	5	1			5	1			5	1		
	X15 伦理跟踪审查	5	1	14.5	0.97	5	1	14.5	0.96	5	1	15	1
	X16 知情同意书签署完整规范	4.5	0.9			4.5	0.9			5	1		
S7. 质量控制与质量保证 (15 分)	X17 课题研究的质量控制体系	4	0.8			4.5	0.9			4.5	0.9		
	X18 实验室检测及临床评价方法有质量控制	5	1	14	0.93	5	1	14.5	0.97	5	1	14.5	0.97
	X19 研究者培训	5	1			5	1			5	1		
不同研究阶段评价总分				91.3				94.6				96.7	

过程中都执行良好。这 10 个方面分别是药物储存、随机化执行、受试者真实性、研究记录溯源、合并用药、按时间窗随访、伦理批件、伦理跟踪审查、实验室检测、研究者培训。在所有的指标中,启动时“数据记录及时(电子研究数据上报)”的得分点位于中间圆上,该项工作执行相对滞后,经过与研究者沟通并说明电子数据及时上报的重要性后,该项指标的评分在中期和结题前均有明显改善。说明通过对影响研究质量风险的监测与管理,能够促进研究过程质量的改进。

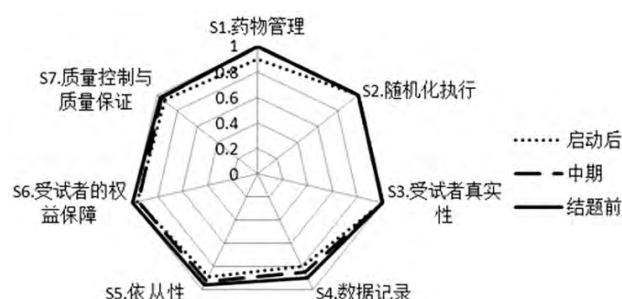


图1 慢性胃炎幽门螺杆菌根除研究不同阶段质量量化评价(检查项目)雷达图

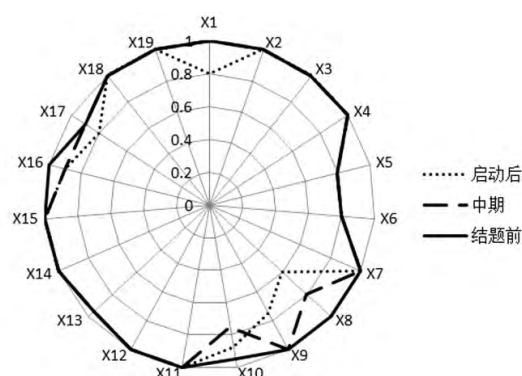


图2 慢性胃炎幽门螺杆菌根除研究不同阶段质量量化评价(评价指标)雷达图

4 讨论

临床研究实施过程中影响研究质量的因素有很多,对其中的关键因素进行管理,能够更有效率地来控制临床研究的总体质量,是提高研究水平,保证循证证据质量的有效途径^[8]。

4.1 依据研究特点,制定临床研究质量控制量化评价指标

本研究在前期研究成果的基础上,依据慢性胃炎幽门螺杆菌根除临床研究的特点,提出了针对影响数据质量关键点的质量控制量化评价指标,在临床研究实施过程中采取相关措施,实现了对“Hp根除研究”项目质量的定量评价。包括:1)评价指标体现了对实验室质量控制措施的评价:各临床

研究中心实验室按 SOP 和质量控制程序进行检测,特别是对于 Hp 的检测严格质量控制。2)对随机化实施情况的评价:基于 Hp 根除临床研究干预措施所含药物种类超过 3 种,难以实施盲法,所以研究为非盲试验。在此种情况下,为避免选择性偏倚,随机隐藏的实施非常重要。研究中应用中央随机系统进行随机分配,各中心只需通过登录网络系统录入入选的受试者相关信息就可以实现随机分配。3)质量控制体系是否健全:文中课题按照总项目组的要求实施四级质量控制,即课题组负责一、二级质量控制,第三方和项目管理单位负责三、四级质量控制。

4.2 质量量化评价有助于课题质量持续改进

量化评价指标的建立具有一定的实用价值,对临床研究质量的提高具有促进作用。通过研究质量的量化评价,可实现对研究课题执行水平的基本判断。依据任务目标,课题组各研究单位的各项工作应循序渐进地展开,病例的纳入、研究记录的填写、电子数据的上传以及分中心的质量控制等都应该随着时间而推进。

研究质量的量化评价可实现对研究单位课题目标能否达成的预测。根据课题组研究单位已经完成的情况和外部因素变化的情况,对课题目标能否实现做出预测。课题的执行和实施是一个动态的过程,不同阶段会稍有差异,但从整体上看,质量控制水平高的课题研究单位无论从最终目标的完成,或是取得的成果,都远远优于质量控制水平低的课题研究单位。因此,可通过中间执行阶段的质量控制水平对课题最终的结果进行预测。

研究质量的量化评价实现了对研究项目质量控制的导向和监督功能。通过制定评价指标,细化评价内容,有针对性地对研究过程中的关键环节进行质量控制检查,发现问题及时反馈研究单位,引起研究者的重视,尤其对于存在的问题会加强改善,起到了研究质量控制的导向作用。

4.3 雷达图展示研究质量评价结果

目前,雷达图多应用于经济财务领域,少量涉及雷达图的医学文献也限于疾病的诊断与康复评估^[9-10]。本文从可视化角度出发,将雷达图法引入到质量评估之中,使得评估结果更直观,是综合评估中运用定量指标评估定性问题的图形辅助工具。在中医临床研究质量评估中引入雷达图分析,不仅可以直观地显示各层次、各指标间的数量关系,而且可以以图形的形式进行分类决策、研究课题预警;不仅可以实现对多个评估对象的横向静态

比较,还可以实现对单个评估对象不同时间点的纵向动态比较。

4.4 本研究的局限性

首先,本研究应用的“慢性胃炎中医药防治临床研究质量控制量化评价指标”实际上起到的是量表的作用,任何量化的评价表格都需要经过信度、效度检验合格后,才能够进行科学的评价^[1-12]。基于本文采集数据量的限制,无法满足信度、效度检验的统计学要求。在初步应用该量化指标对临床研究进行定量评价的探索后,还需要在今后的研究中不断积累数据,完成信度和效度检验并对该评价指标体系加以完善。其次,在探索量化评价对于临床研究过程质量控制的成效时,并未采用对照进行对比分析,虽然为研究项目负责人提供了审视自身研究质量的工具,但是对于判断指标量化评价在临床研究质量控制中的作用仍有一定的局限性。再次,研究形成的量化评价指标未涵盖针对结题产出的评价,案例也没有对结题产出与立项产出之间进行比较,对于项目主管部门科学评价研究成果仍有一定的局限。

参考文献

[1] 刘恒,谢雁鸣,翁维良,等. 国家科技支撑计划 7 个课题现场监查问题与建议 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (10): 1631-1633.

- [2] 吴晔,杜晓曦. 对多中心临床试验的质量控制要点分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29 (9): 718-720.
- [3] 韩春雯,李海昌,温成平,等. 中医药随机对照临床试验安慰剂选择的探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (4): 1165-1167.
- [4] 田元祥,翁维良,谢雁鸣,等. 基于全程质量控制的中医临床研究课题中期评估量化指标及说明 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24 (12): 1552-1556.
- [5] 翁维良,易丹辉. 中医临床研究质量控制与评估 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 61-87.
- [6] 陆芳. 基于全程质量控制的中药复方联合西药根除 Hp 并降低复发的临床评价中医临床研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2015: 47-52.
- [7] 付赞,方德英. 雷达图法在综合评价中的应用研究 [J]. 统计与决策, 2007 (24): 176-178.
- [8] 林洪生,刘杰,李勇,等. 多中心中医临床研究的实施管理与质量控制实践 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14 (1): 1277-1281.
- [9] 邵希娟,杜丽萍. 财务分析中雷达图的阅读与绘制 [J]. 中国管理信息化, 2006, 9 (2): 42-44.
- [10] 郭鹏军,郭鹏辉,吴晨曦,等. “雷达图”分析法在医院绩效评价中的应用 [J]. 中国医药导报, 2009, 6 (22): 171-172.
- [11] 余爽. 绝经综合征证候评价量表的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [12] 刘强,高颖. 证候诊断量表的理论基础 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (7): 989-992.

Quality Control of Clinical Study Process and Case Analysis Based on Quantitative Evaluation

LU Fang¹, LI Rui¹, ZHANG Wantong¹, SUN Aijun¹, CHENG Miaomiao², WENG Weiliang¹

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explain the feasibility and significance of establishing quantitative evaluation index and applying it in quality control of clinical study process, taking using quantitative evaluation criteria in clinical research for instance. **Methods** Quantitative evaluation indexes for quality control of clinical study on Chinese medicine prevention and treatment of chronic gastritis was established, which included key links of clinical research, such as drug management, randomized implementation, data record, compliance, subjects protection, laboratory testing, etc. The indexes were applied for quality evaluation at each step in the process of the project of “Study on transformation and application of techniques and standards of Chinese medicine prevention and treatment of chronic gastritis”, which was one of the Special Research Projects in Chinese Medicine field. Thus quality of the clinical study might be controlled. **Results** Findings from three times of quality control quantitative evaluation, at the initial, mid-term stages and before conclusion, respectively, showed that the standardized score of “timeliness of research records” was 0.6 at the initial stage. The standardized scores of “data record” and “studying the compliance of medication” were both 0.8 at the mid-term stage. As for evaluation before conclusion, standardization and integrity of the research record were poor. The standardized scores were both 0.8. Total scores of three times of quantitative evaluation were 91.3, 94.6 and 96.7 respectively, which showed a gradually increased trend and reflected that the quality of the research seemed good overall. **Conclusion** Based on identifying the risk influencing research quality, it might be helpful for managing the quality of research projects in time and improving the research quality effectively to establish quantitative evaluation indexes and apply it for quality control in process of clinical research.

Keywords clinical research; chronic gastritis; quality control; quantitative evaluation; radar graph

(收稿日期: 2017-02-20; 修回日期: 2017-03-31)

编辑: 柴倩云