

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.16.008

中医药治疗感冒大样本多中心随机双盲对照试验的质量控制内容与方法

李洪蛟¹, 何丽云¹, 张 昕¹, 王祥配¹, 闫东宁¹, 宋毅鹏¹, 刘保延^{2*}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院)

摘要 由于受到受试者依从性差、合并药物的漏记等因素影响, 中医药治疗感冒大样本、多中心、随机、双盲对照试验实施过程中质量控制难度大, 从而影响研究结果的真实性和科学性。为保障研究实施质量, 在抗病毒口服液治疗感冒的 3000 例多中心、随机、双盲对照试验中, 采用了现场与远程交互的质量控制方法。现场质量控制优势在于面对面接触研究者(实施干预者、疗效评价者)和受试者, 适宜开展研究相关人员访谈和研究信息溯源; 远程质量控制优势在于实时性, 质量控制人员通过远程质量控制实时了解研究进度、不良事件等情况, 同时可以根据远程质量控制的评估结果调整现场质量控制的核查频率, 在保障研究质量的同时节省质量控制成本的投入。此质量控制内容和方法较好地控制了研究实施的质量, 可为中医药治疗感冒随机对照试验中实施的质量控制提供参考。

关键词 感冒; 临床研究方法; 质量控制; 随机对照试验

随机、双盲、安慰剂对照临床试验被视为医学最高水平科研设计之一^[1]。随着中医药研究的深入与发展, 中医药临床实施质量管理逐渐得到重视^[2]。Chang 等^[3]发现, 中国参加国际多中心的药物临床试验实施质量水平不低于美国, 但与发达国家相比, 缺乏质量管理体系和人力的投入。

中药治疗感冒有着悠久的历史和丰富的经验, 有良好的疗效及较高的安全性, 当前日渐受到民众认可, 但中医药治疗感冒的随机对照试验的设计及报告质量仍有待提高^[4-5], 同时由于感冒疾病的特殊性, 临床试验方案设计中体温等疗效评价指标的测量与评价较其他疾病繁琐、受试者依从性差、合并其他治疗感冒的药物而漏记及研究者本身对疾病的重视不够等因素增加了其临床试验质量控制的难度。我们在抗病毒口服液治疗感冒的 3000 例多中心、随机、双盲对照试验(以下简称感冒课题)中, 针对试验实施的质量影响因素, 采取现场与远程交互的质量控制方法, 注重培训并开展分中心现

场培训与模拟研究过程, 较好地控制了研究过程的质量。

1 现场与远程交互质量控制方法

我们在研究中发现, 远程质量控制方法是多中心尤其是地域跨度大、研究样本量大的质量控制方法之一^[6]。现场质量控制是质量控制人员到研究中心现场, 与研究实施者、评价者和(或)受试者面对面接触, 适宜进行研究相关人员访谈、原始资料等研究信息的核查。远程质量控制主要通过数据管理平台、电子邮件、传真、电话等方法实现研究信息的核查, 其控制优势在于实时性, 质量控制人员通过远程质量控制实时了解研究进度、不良事件等情况。现结合感冒课题总结质量控制内容与方法如下。

1.1 现场质量控制

合理的现场质量控制计划可以提高现场质量控制的效率, 计划中要包含质量控制人员委派, 质量控制时间、频次, 质量控制内容等。

现场质量控制人员委派: 根据研究中心的研究背景与能力评估、样本量, 计划每个中心的质量控制人员, 如果研究中心未参与过或很少参与临床研

基金项目: 香雪抗病毒口服液治疗成人感冒的随机双盲安慰剂对照临床研究

* 通讯作者: liuby@mail.cintem.ac.cn

究, 需要安排质量控制经验丰富人员, 并适当增加人员数量。在感冒课题中, 每个中心委派 1~3 名质量控制人员。

现场质量控制时间和频次: 感冒课题中 3000 例的现场核查任务较重, 我们根据入组数量设置质量控制时间。研究初期间隔时间短, 便于质量问题的早发现、早处理, 研究进入中后期可适当延长时间间隔。感冒课题入组 3~5 例开展第 1 次现场质量控制, 第 2 次质量控制安排在入组病例完成总任务的 10%, 第 3、4、5 次分别为入组病例完成总任务量的 20%、60%、100%。个别研究中心因为入组难或受试者依从性差等原因开展的重点现场质量控制属于常规计划外。

现场质量控制内容: 重在研究信息溯源和研究者访谈。针对感冒课题研究目的, 现场重点进行疗效评价指标如体温、主要症状; 实际用药数量、剩余药品数量、合并用药溯源、不良事件的填写与处理是否如实、准确等。同时访谈研究护士, 内容包括如何判断痊愈; 主要症状、体温表、不良事件记录; 受试者的选择尤其是影响研究结果的一些关键问题如发病时间到入组时间是否超过 2 天, 主诉、入组体温等信息; 病历记录修改情况。

感冒课题疗效评价指标如体温、主要症状, 用药数量、剩余药品数量、合并用药, 不良事件等信息需要 100% 核查, 即每份入组病历都需要核查。需要注意的是主要症状每日访视 1 次, 发热者每日访视 3 次, 由于每个病例仅观察 5 天, 每次访视遗漏都可能对研究结果产生很大影响, 因此, 现场要注意核对。感冒课题另一难点在于合并用药的规范与如实记录, 感冒病情易变化及受试者家庭常有备用药, 增加了合并用药管理的难度, 而本课题采用安慰剂对照, 如果不规范应用合并用药或漏记将影响研究结果。

值得注意的是在感冒课题中除了计划内的现场质量控制 (常规现场质量控制), 还根据远程质量控制的结果调整现场质量控制频次, 即开展重点现场质量控制, 也可称为有因现场质量控制。如前文所述针对个别中心入组困难或受试者依从性差, 采用现场质量控制难以进一步了解原因, 需开展重点现场质量控制。

1.2 远程质量控制

远程质量控制其优势在于实时性。既往国家“十一五”科技支撑计划课题“中医药防治重大疑

难疾病综合治疗方案优化与临床评价共性技术和质量控制研究”中, 远程质量控制主要借助电子邮件、传真、电话、中央随机系统等方法实现; 在感冒课题中, 我们增强了临床单位的数据管理培训, 并通过电子数据采集系统 (electronic data capture, EDC), 对临床单位实时提交的数据进行审核以发现数据缺失、前后矛盾、异常值以及可能的方案偏离。

感冒课题远程质量控制人员为课题执行秘书和数据管理人员, 其中课题执行秘书负责研究进度、不良事件的实时信息以明确是否必要开展重点现场质量控制, 因课题采用最佳疗效剂量分层设计, 不良事件与不良反应是关注重点, 同时对临床机构特征、研究控制能力如高筛选失败率、数据报告延迟进行分析, 以评估研究中心总体实施情况; 数据管理人员负责审核研究中心是否在规定的时间内填报电子病历、是否在合理的时间窗内答疑、数据缺失、前后矛盾、异常值以及数据采集和报告方面存在的错误。

2 质量控制设计中需要注意的问题

质量控制强调的是研究实施过程的管理, 但是质量控制本身是贯穿研究始终的, 包含研究设计阶段、实施阶段及总结阶段。如前所述, 合理的现场质量控制计划是有效现场质量控制的保障, 方案设计中质量控制的设计也是有效开展研究实施质量控制的基础, 其中有以下几个问题值得注意。

病例入组前, 需要对研究中心进行培训。感冒课题采用的是以研究中心现场培训代替集中培训。为了节省培训时间, 一般情况下课题组在研究启动前对各研究中心的主要研究者集中统一培训, 由于客观条件限制, 参与研究人员包括研究记录者、疗效评价者及研究护士等人员不能直接参加培训, 但既往开展质量控制与课题管理的经验提示, 实际参与研究人员对方案和操作者手册未充分理解与掌握是影响研究实施过程质量的原因之一, 因此, 感冒课题以研究中心现场培训代替所有研究中心集中培训, 要求所有参与研究人员接受培训与考核后方有资格参加研究。具体培训内容研究方案、操作者手册、质量控制要求、数据管理系统应用、中央随机系统的应用和数据录入系统的应用, 经与既往管理课题对比, 发现感冒课题研究中心现场培训确有助于全体参研人员对方案的理解和掌握。

研究分工及研究护士的设置。鉴于感冒虽病情比较单一,但疗效指标如体温或症状等需要每日测量或每日测量多次,为提高受试者依从性,在试验期间要求研究中心进行研究护士的设置。研究护士每天电话或面对面访受试者,同时将方案要求获得的信息填入纸质和电子病历中,直至受试者痊愈或疗程结束;在最后一次电话访视时,要求受试者返回研究单位进行相关的实验室检查,最终完成试验。在整个临床试验中,受试者只需要在试验前入组时和试验结束后前往研究单位,既保证数据的完整性,又提高了受试者依从性。

不良事件的规定及记录。由于设计了最佳疗效剂量分层,感冒课题分别有抗病毒口服液 10 ml、20 ml、30 ml 剂量组,不良事件与不良反应的记录也是本研究关注的重点,结合申办者既往开展的大样本不良反应观察结果,将相应不良症状、不良反应和处理方法编入方案,同时在病例纳入初期开展现场质量控制,访谈主要研究者及研究护士,了解其是否理解和掌握不良事件与不良反应的概念、记录及正确处理。

3 讨论

感冒课题采用最佳疗效剂量分层设计,分 10 ml、20 ml 和 30 ml 剂量组,研究者和受试者有可能会混淆服药方法,导致偏离方案。同时由于增加剂量,不良事件与不良反应的记录也是研究关注的重点,既往在研究质量控制中发现不良事件的规范记录有待加强^[1]。本课题疗效指标中体温与主要症状的改善需要每天记录,对于发热受试者需要 1 天测量 3 次体温,既要求受试者依从性,又要求研究者及时的访视和填写记录。上述因素增加了研究实施过程中的质量控制难度,根据既往“十一五”课题“中医药防治重大疑难疾病综合治疗方案优化与临床评价共性技术和质量控制研究”经验^[2],提出了现场质量控制与远程质量控制交替控制中医药治疗感冒大样本、多中心、随机、双盲对照试验实施质量。

为了减少临床随机对照试验中各类偏差,保证受试者安全及临床试验结果推广后患者的安全,严格进行质量控制是至关重要的,其中现场质量控制是质量控制方法中的重要部分,是最直接有效的手段,发挥着不可或缺的作用;但现场质量控制在地

域广、中心多、样本量大的临床试验中,往往面临质量控制人力与经济投入的限制,所以还需要结合远程质量控制弥补这一不足。

现场质量控制的优势在于面对面接触研究者、疗效评价者和受试者,适宜开展研究人员访谈和研究信息溯源。远程质量控制的优势在于实时性,质量控制人员通过远程质量控制实时了解研究进度、不良事件等情况,还可以通过数据比对分析,找出存在较高风险如数据异常、错误频率较高、发生方案违背或者有较高受试者退出率的临床中心进行现场监查,使现场监查更具针对性,因此,可以根据远程质量控制的评估结果调整现场质量控制的核查频率,在保障研究质量的同时节省质量控制成本的投入。但上述两种方法都需要研究者的积极配合,并且在监查过程中应注意研究者质量控制理念的培养和技术水平的提高。正确认识质量控制的重要性,形成强烈的质量意识也是每一个参与临床试验研究者的职责。

参考文献

- [1] 王蕾,王刚,李廷谦,等. 国外药品临床试验中的伦理学现状及思考 [J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(10): 628-632.
- [2] 商洪才,张伯礼. 提出国家主导、多方参与、共同促进中医临床研究整体水平提高的方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(6): 640-641.
- [3] Chang JJ, Xu JQ, Fan DM. A comparative method of evaluating quality of international clinical studies in China: analysis of site visit reports of the Clinical Research Operations and Monitor [J]. Contemporary Clinical Trials, 2008, 29(5): 654-662.
- [4] 魏家富,乔杰奇,倪娟,等. 关于上呼吸道感染的中医药临床随机对照试验的质量评价 [J]. 华西医学, 2003, 18(3): 297-299.
- [5] 张文斌,蒋红丽,周维,等. 中药治疗急性上呼吸道感染随机对照试验的系统评价 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(8): 706-716.
- [6] 李洪蛟,何丽云,刘为民,等. 中医临床研究中不良事件记录及其重要意义初探 [J]. 中医杂志, 2011, 52(5): 374-375, 379.
- [7] 李洪蛟,何丽云,文天才,等. 现场与远程交互的中医临床研究质量控制方法 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 269-272.

Content and Methods of Quality Control for a Large Sample, Multicenter, Randomized, Double-blind Controlled Trial of Chinese Medicine Treatment of Cold

LI Hongjiao¹, HE Liyun¹, ZHANG Xin¹, WANG Xiangpei¹, YAN Dongning¹, SONG Yipeng¹, LIU Baoyan²

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Because of the influence of subjects' poor compliance, failure to record the combined drugs and other factors, it is difficult to make quality control during the large sample multicenter, randomized, double-blind controlled trials of Chinese Medicine treatment of cold, which finally will affect the authenticity and scientific nature of the study results. To ensure research implementation quality, in a multicenter, randomized, double-blind controlled trial including 3000 cases of cold treated with antiviral oral liquid, the quality control method of field distance interaction was adopted. The advantage of field quality control was researchers (implementation interveners and effect evaluators) and subjects could meet face to face. Thus it was appropriate to develop interview of research related personnel and to study the information origins. The advantage of distance quality control was real-time. Quality control personnel could know study progress, adverse events and other situations by distance quality control instantly and meanwhile adjust check frequency of field quality control according to evaluation results of distance quality control, so that to save quality control cost, and at the same time ensure research quality. The content and methods of quality control did well control the quality of research, and it provided references for quality control in randomized controlled trials of Chinese Medicine treatment of cold.

Keywords cold; clinical study methodology; quality control; randomized controlled trial

(收稿日期: 2015-01-15; 修回日期: 2015-03-10)

编辑: 崔京艳

第六届国际中医妇科学术大会 暨世界中医药学会联合会妇科专业委员会成立 10 周年纪念大会 参 会 通 知

由世界中医药学会联合会主办,世界中医药学会联合会妇科专业委员会、湖南中医药大学承办的“第六届国际中医妇科学术大会暨世界中医药学会联合会妇科专业委员会成立 10 周年纪念大会”,以“女性生殖健康”为主题,定于 2015 年 9 月 11 日-13 日在中国湖南长沙市举行,届时邀请国内外著名妇科专家进行专题讲座,举办“女性生殖健康高级研讨班”,并设“潘高寿杯”丹鳖胶囊有奖征文活动,评选会议优秀学术论文,颁发一、二、三等奖。现将有关参会事宜通知如下:

一、会议征文内容:1. 有效提高女性生殖健康的新技术、新方法及最新研究进展;2. 有效提高女性生殖健康的中医诊疗优势及特色疗法;3. 影响生殖健康的相关因素研究及卵巢早衰的中医药防治研究;4. 不孕症与辅助生殖技术研究及子宫肌瘤与内异症防治研究;5. 丹鳖胶囊组方研究、药理作用及临床应用;6. 丹鳖胶囊药效基础及安全性研究。

二、会议时间:2015 年 9 月 11 日至 13 日,9 月 11 日报到。

三、会议地点:长沙现代凯莱大酒店:湖南省长沙市天心区芙蓉南路 2 段 128 号。

四、会议费用:会务及培训费 1000 元(在读研究生凭身份证及研究生证 600 元),会议统一安排食宿,交通及住宿费自理。

五、特别提示:1. 妇科专业委员会理事务必参会,不参会又无委派代表参会视为自动放弃理事资格;2. 所有参会人员请于 8 月 10 日前以电子邮件提交参会回执,以便安排用房等相关会务;3. 参会代表经考核合格授予国家级继续教育 I 类学分;4. 届时评选优秀论文,颁发“潘高寿杯”丹鳖胶囊一、二、三等奖;5. 会议投稿请于 8 月 10 日前以电子邮件发送至 fkh189@163.com。

六、会议负责人及联系方式

刘丹卓 13787132521, fkh189@163.com, 通讯地址:410007, 长沙市雨花区韶山中路 113 号湖南中医药大学 30# 信箱