

3组病例治疗前外周血清中 $TGF-\beta_1$ 浓度相比较, 差异无显著性 ($P>0.05$), 具有可比性, 对照组治疗后 $TGF-\beta_1$ 变化不明显; 强的松组 $TGF-\beta_1$ 治疗后明显下降, 与治疗前、对照组治疗后比较, 有差异; 苗药组治疗后有显著改善, 与治疗前以及 B 对照组治疗后比较, 有显著性差异。

3.5 3组治疗前后 PDGF-BB 定量检测结果

与正常对照组比较, 3组患者在治疗前血中 PDGF-BB 含量均显著增高, 有统计学意义 ($P<0.01$), 3组之间比较则无显著性差异。治疗后与正常对照组比较, 强的松组有差异 ($P<0.05$), 对照组有显著性差异 ($P<0.01$) 苗药组则差异不显著。与本组治疗前比较, 强的松组治疗后血中 PDGF-BB 含量有所下降, 但前后比较差异不显著; 苗药组治疗后下降明显, 与治疗前比较差异显著 ($P<0.05$)。与强的松组治疗后比较, 苗药组治疗后血中 PDGF-BB 含量明显低于强的松组, 差异具有显著性 ($P<0.05$)。苗药组治疗前后血中 PDGF-BB 含量差值高于强的松组, 有统计学意义 ($P<0.001$)。

4 讨论

COPD 虽然属于中医“咳嗽”、“喘证”、“哮证”、“肺胀”、“痰饮”、“水气病”等范畴, 但主要归属于中医的“肺胀”。苗族医药是苗族人民在长期生产和生活实践中与疾病作斗争的经验总结和智慧结晶。苗族医药从史前“九黎”、“三苗”的“巫医合一”便揭开了发展历程。在长期与疾病斗争的过程中, 苗族人民积累了丰富的临床用药经验, 特别是在咳嗽、咯痰等常见的临床表现总结了独具特色的苗族医药理论。故本研究以中西医结合理论为指导, 在西医常规治疗的基础上, 选用岩豇豆、鼠曲草、枇杷叶、矮地茶、岩白菜等被公认的止咳化痰地道苗药, 以此为基本方, 再根据中医的辨证论治, 随证加减药物。经综合评定发现, 苗药组对气道重塑这一病理过程有较好的阻断作用, 对防治 COPD 具有重要意义, 至于其具体阻断机制还有待于今后更深入研究。

* 贵阳中医学院第二附属医院呼吸内科 (550003)

中医康复技术多中心临床研究的 顶层设计、管理与质量控制

杨 靖* 叶晓勤* 谢雁鸣*

[摘 要] 多中心临床研究在完善的实施方案基础上, 有大量的组织、协调工作要做, 同时还必须有良好的质量控制和质量保证体系来监督整个研究过程, 才能真正做到“过程规范, 结果科学可靠”, 才能不断提高临床研究水平。

[关键词] 中医康复技术; 多中心临床研究; 质量控制

近年来随着多中心临床研究的大量开展, 多中心临床研究的组织实施、协调管理, 及严格的质量控制显得越来越重要。临床研究的结果与以上诸方面的工作有着非常密切的关系。因此, 在临床研究开始前, 制定实施细则、质量控制标准及数据的处理标准操作规程是保证临床研究顺利开展的先决条件^[1]。我们在国家“863”计划“缺血性中风早期康复与避免复发中医方案研究”课题的临床研究工作中, 遵循 GCP 的原则, 制定了质量控制和数据采集的标准, 采取了相应的质量控制措施, 收到了很好的效果。

1 多中心临床研究方案的设计与管理

中风是我国的常见病、多发病, 致死率、致残率高, 康复周期长。如何降低病死率、致残率, 提高康复水平, 给医学界提出了挑战。同时为发挥中医药优势, 探索一套中医综合治疗方案提供了良好的契机。

1.1 多中心临床研究课题组的建立

由中国中医科学院、北京中医药大学东直门医院、首都医科大学天坛医院牵头, 天津中医药大学附属第二医院、河南中医学院附属医院、邢台市人民医院、长春中医

药大学附属医院、山东中医药大学附属第二医院、吉林省人民医院、首都医科大学安贞医院、广东省中医院、福建中医学院第二附属医院等 11 家医院组成了多中心临床研究课题组, 按照临床流行病学、循证医学的要求, 采用了前瞻性、多中心、随机分组、平行对照的设计方案。

1.2 课题组人员构成及方案的设计和优化

该课题在王永炎院士的直接领导下, 由中国中医科学院中医临床基础医学研究所副所长谢雁鸣研究员担任课题组长, 课题组成员以中西医中风病治疗和康复临床专家为主, 同时集中了中医临床评价方法学、统计学、科研管理方面的专门人才。

中医综合方案以中医康复技术为主, 辅以中医基础治疗。中医康复技术包括针灸、推拿, 中医基础治疗包括: 前期使用具有活血化瘀、通络止痛功效的中药注射剂, 后期口服具有益气养阴、活血通络、祛风化痰的中成药, 同时辨证应用具有益气、化痰、通络、化痰、清热、养阴功效的汤剂及贯穿始终的中医健康教育。方案由课题牵头单位在总结以往临床经验的基础上首先提出初稿, 并在行业内聘请多学科专家反复论证, 以保证方案的科学

性,然后向在中风病治疗和康复第一线工作的临床医生广泛征求意见,对临床治疗方案进行修订,以保证方案的可行性,实现临床治疗方案的进一步优化。

2 多中心临床研究的质量控制

由于多中心临床研究有分中心分布地域广、研究人员多、临床分中心科研力量和水平参差不齐等特殊性质,加之本方案研究周期长,使得本研究在临床实施具有一定的难度,况且一个综合方案的实施牵涉到临床医生对方案的理解程度、患者的依从性、当地的经济水平及医保情况等诸多方面的因素,质量控制与数据分析难度之大可想而知。为了保证临床研究的质量,我们采取了以下措施。

2.1 制定质量控制规范

为了规范“国家 863 计划‘缺血性中风早期康复与避免复发中医方案研究’”的质量控制与质量保证工作,指导课题组各临床分中心建立质量控制与质量保证体系,以保证临床研究的科学性和伦理合理性,我们特别制定了“质量控制工作规范”。规范对课题参加人员要求、随机化执行、CRF表的填写、源文件和源数据的管理、脱落病例数的控制率等都作了详细的规定,并且制定了两级监查制度,对监查员、监查程序和监查报告的撰写等都提出了明确的要求。

2.2 通过培训,加深对方案的理解

对于一个由多家临床单位参加的大型临床试验来说,临床医生对诊断、纳入、排除、观测的指标、评价的指标等标准的掌握,是临床研究质量控制的关键,也是多中心临床研究成功与否的关键。为了加强课题组成员对方案的理解,提高临床医生对方案的依从性,尽可能减少违反方案和偏离方案情况的发生,我们在课题启动后,立即着手将课题研究内容相关的量表编写成培训教材,并召开了课题培训会,通过培训使参加课题研究的全体成员都能熟悉研究方案,对方案中的针灸、推拿及康复技术都能规范操作,尽量减少各分中心之间因对方案的理解和对针灸、推拿等康复技术掌握不同而造成的偏倚。培训后还进行了考试,合格者发给培训合格证,所有参加课题研究的人员均须持证上岗。

2.3 建立质控制度,设立质控组织

本研究实行两级质控制度:一级质控是由各临床分中心负责人任命一名质控员,并依据质控清单对本单位全部研究数据的记录、数据报告、研究药物的管理及不良事件等进行检查。分中心负责人应定期审核质控清单并签字,对存在的问题采取相应的措施及时处理。二级质控(监查)是课题负责单位任命数名监查员组成监查组,对各临床分中心进行定期和不定期的监查。通常根据研究进度和质量确定访视次数和频率。监查工作的主要内容包括:听取被监查机构的研究报告、了解研究者的职责执行情况、受试者的选择和知情同意,重点核查研究记

录与数据,并且要掌握不良事件的处理与报告情况。

2.4 质量控制工作的实施过程

2.4.1 相关质控文件的制定 在“质量控制规范”的指导下,课题准备启动之前我们就针对本研究的特点,编制了“入组清单”、“针灸质控单”、“推拿质控单”、“药品发放登记表”、“临床材料签收单”、“中医康复技术指导光盘”、“出院指导”、“健康教育手册”等质量管理文件,“针灸质控单”中详细规定了每次针灸治疗时必须详细记录治疗时间、针刺穴位、针刺手法及操作医生姓名等内容;“推拿质控单”则要记录推拿治疗的时间、部位、所用手法及操作医生姓名等。上述材料与临床研究实施方案、CRF表、研究者手册等文件一同下发至各临床分中心,“临床材料签收单”在收到邮寄的临床材料之后即寄回总课题组秘书收,其他管理文件则在进行质量监查时一并进行检查。

2.4.2 一级质量控制 各分中心负责人任命的质控员对本中心的质量控制工作负责。他们依据课题组制定的质量控制标准,定期对本中心纳入的临床研究病例进行质量检查并填写“自查情况报告表”,住院期间主要检查内容包括:是否按时、完整、准确地填写了 CRF表,是否按时填写了针灸质控单和推拿质控单及注射剂的使用情况等;出院后进入随访期则主要检查随访情况和口服药是否按时服用。除此之外,针对本中心的整体研究情况还要定期写出“一级质量检查报告”内容包括:本中心的研究进度、原始病历与 CRF表的一致性、纸质 CRF表与电子 CRF表的一致性等。

2.4.3 二级质量控制 总课题组的课题负责人组织建立了监查组,任命组长 1人,组员 5人。监查组负责全部临床分中心的质量监查工作。“国家 863 计划‘缺血性中风早期康复与避免复发中医方案研究’”二级质量控制(监查)采取远程监查和现场监查两种形式,远程监查就是平时通过电话、电子邮件等形式进行质量管理和控制。现场监查一般每两个月一次,遇有特殊情况则随时进行。现场监查是在一级质量控制和远程监查的基础上,对临床分中心入组病例的 30%进行现场抽查,主要针对关键数据和源文件记录的真实性与一致性进行质量检查。在听取分中心负责人的报告后,抽查原始病历、CRF表等文件,对方案执行情况、知情同意、合并用药情况、患者身份真实性、实验室理化检查可溯源性及不良事件的处理与报告等方面进行核察。

2.4.4 联合质量监查 “国家 863 计划‘缺血性中风早期康复与避免复发中医方案研究’”的联合监查,是在一、二级监查的基础上,不定期进行的、由一级质量控制人员(即质控员)和二级质量控制人员(即监查员)共同参与的联合监查组对各临床分中心进行的监查。2009年 5—6月间,联合监查组对参加“国家 863 计划‘缺血性中风早期康复与避免复发中医方案研究’”的十一个分中心进

行了一次联合质量监查,监查组人员采取现场审查与材料审查相结合的方式,在听取各分中心汇报课题研究进度、质量管理、存在的主要问题及拟采取的解决措施和建议后,分别从研究进度、药品管理、研究记录、实验室检查指标、数据报告、质量控制、资料档案等方面进行了定性和定量检查。

3 结语

通过开展严格的质量控制,“国家 863 计划 ‘缺血性中风早期康复与避免复发中医方案研究 ’”正按照实施方案在顺利进行,经多次监查没有发现大的质量问题。通过这个课题也进一步提高了我们的质量控制意识和水平,让我们认识到多中心临床研究在完善的实施方案基

础上,有大量的组织、协调工作要做,同时还必须有良好的质量控制和质量保证体系来监督整个研究过程,才能真正做到“过程规范,结果科学可靠”,才能不断提高临床研究水平。

参考文献

[1]王文,马丽媛,邹效漫.国际多中心临床试验的监查[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(7):835—837.

基金项目:国家高技术研究发展计划(“863”计划)项目(2007AA02Z4B2)

* 中国中医科学院中医临床基础医学研究所(100700)

通讯作者:谢雁鸣, yj_zh@126.com (010)64014411转 3307