

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.21.010

方法学与临床评价

基于临床试验的受试者招募过程分析及建议

文玲子¹, 杨宇飞², 许云², 訾明杰², 赵娜³, 闫蕴孜⁴, 闫韶花², 刘建平¹, 费宇彤[✉]

1. 北京中医药大学循证医学中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国中医科学院西苑医院; 3. 北京中医药大学第三附属医院; 4. 北京中医药大学

摘要 目的 探讨临床试验受试者招募工作中存在的问题及对策。方法 基于一项中药辅助化疗治疗结肠癌的多中心临床试验, 借鉴实施性研究方法思路, 通过医院内招募和媒体招募两种措施, 观察并记录受试者招募过程、分析影响招募效果的原因并提出改进建议。结果 2019 年 9—11 月共筛选 246 例患者。其中通过医院内招募筛选合格患者 23 例, 最后入组 9 例; 通过媒体招募 3 个月来电咨询的患者分别为 118、47、58 例, 每月筛选合格患者分别为 4、6、10 例, 最后入组 0、0、1 例。认为影响招募效果的因素可能有: 严格的合格性标准、招募人员难确定、试验筛选表记录不及时、招募信息不详细、招募信息发放频次少、招募实施资源需求大、患者对参与临床试验的认知偏差。结论 提高临床试验受试者招募效果应在医院内招募基础上结合媒体招募; 招募信息应详略得当, 对招募条件做出明确注释; 要综合患者、医生、临床研究者的实际情况展开, 丰富招募渠道。

关键词 临床试验方法; 受试者招募; 结肠癌

招募临床试验受试者, 尤其是招募癌症患者、老年人、儿童、妊娠妇女等特殊群体受试者, 对研究者来说是一个难点^[1]。研究^[2]表明, 19% 的临床试验由于未能达到预计样本量而终止试验。为了能在预定的研究期限内纳入满足统计分析的样本人群, 临床研究往往需要通过增加分中心数量、延长招募期或增加招募途径来缓解入组难的问题^[3]。而增设分中心会给研究者带来额外的经费负担, 延长招募期会使试验完成周期延长, 甚至可能会因患者入组时间间隔过长而影响试验结果。实施性研究 (implementation research, IR) 也称实施科学 (implementation science, IS), 即根据不同实践或环境需求, 基于证据的前提下, 制定不同的干预措施或实施策略, 并在实施过程中记录并明确该干预/策略的实施效果及问题, 分析其原因, 其目的是使基于证据制定的一系列干预方案或策略在临床实践中发挥促进作用^[4-5]。本研究基于一项结肠癌中药辅助化疗的多中心随机对照试验, 借鉴实施性研究方

法思路, 根据该项临床试验制定了受试者招募计划并观察其实施效果, 分析其实施成功与否的原因, 并针对招募工作中发现的问题进行分析和总结, 以期对未来中医药治疗肿瘤的临床试验受试者招募工作提供借鉴。

1 试验方案基本信息

本研究依托国家重点研发计划项目基金支持, 是全国多中心、前瞻性、大样本、随机、安慰剂对照的中药辅助化疗治疗肿瘤临床试验 (注册号: NCT03716518), 总样本量 400 例, 全国设有 12 个分中心。研究对象为 18~75 岁、性别不限、结肠癌高危 2 期或 3 期、术后还未开始进行化疗的患者; 干预措施为中药联合常规化疗, 对照措施为安慰剂联合常规化疗; 主要结局指标为总体化疗完成率。本研究遵循赫尔辛基宣言, 经中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会审查并获得批准 (伦理批件号: 2018XLA058-2)。

2 招募实施过程

2.1 前期调研

通过解读试验研究方案, 对试验研究者进行访

基金项目: 国家自然科学基金 (81830115); 国家重点研发计划 (2017YFC1700600, 2017YFC1700604)

* 通讯作者: yutong_fei@163.com

谈, 确定招募面向的群体特征, 招募工作所需人力、成本, 以及招募过程中可能存在的困难。检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、中国生物医学文献数据库和 PubMed 等数据库, 检索词为“招募”“入组”“试验”“方法”“策略”“研究”的组合。从文献中收集到 15 种招募渠道, 分别是: 医生推荐、医院内张贴招募信息、在医院官网发布招募信息、从医院病例库中筛选、专业网站(如药物临床试验网站、受试者招募网、癌帮帮等)发布招募信息、相关网站(如好大夫在线、对应贴吧、丁香园等)发布招募信息、病友群(如微信群、QQ 群等)内招募、给患者发放受试者招募信息宣传页、电视播放招募信息、电台广播招募信息、知名专家进行健康宣讲时招募宣传、报纸刊登受试者招募广告、社区贴受试者招募广告、社区义诊进行招募、邮件招募。梳理并总结这些招募渠道或招募策略的优缺点及应用范围。

2.2 制定招募计划和实施

招募计划及实施见图 1。

2.2.1 确定采用的招募渠道 所依托的基金项目研究方案及相关资料通过伦理审查批准后, 运用名义群体法(nominal group technique, NGT)^[8], 邀请该临床试验研究者、临床医生、结肠癌患者及家

属、方法学专家、法律专家、广告媒体人等多方利益相关人员 9 名, 针对试验特点并结合文献研究的结果展开群体讨论, 以确定采用何种招募渠道、在何处展开招募、确定何人负责招募各项实施工作及联络多方渠道负责人。

根据研究者团队人力、招募成本和获取招募渠道资源的可及性, 确定本研究从以下两大渠道招募患者: 1) 医院内招募, 如医生在诊疗活动中发现潜在合格患者并推荐给研究者进行筛选, 本试验基于结肠癌患者, 故主要由肿瘤科、外科医生推荐, 门诊放置试验招募信息的易拉宝; 2) 媒体招募, 如微信公众号、今日头条推送招募信息, 养生堂健康宣讲。

2.2.2 确定招募负责人员 肿瘤科门诊招募, 由研究团队的跟诊医学生负责为患者答疑、筛选患者是否符合纳入标准并填写筛选表, 继而将合格患者推送给研究者对患者进行讲解使其知情同意。外科门诊招募, 保证外科门诊医生每人一份试验纳入标准、排除标准信息表, 如有合适患者即联系研究者进一步筛选。媒体招募, 设置专人专线在工作日负责为患者答疑, 记录患者的基本信息、患者的问题, 填写筛选表, 推送给研究者对患者进行讲解使其知情同意。

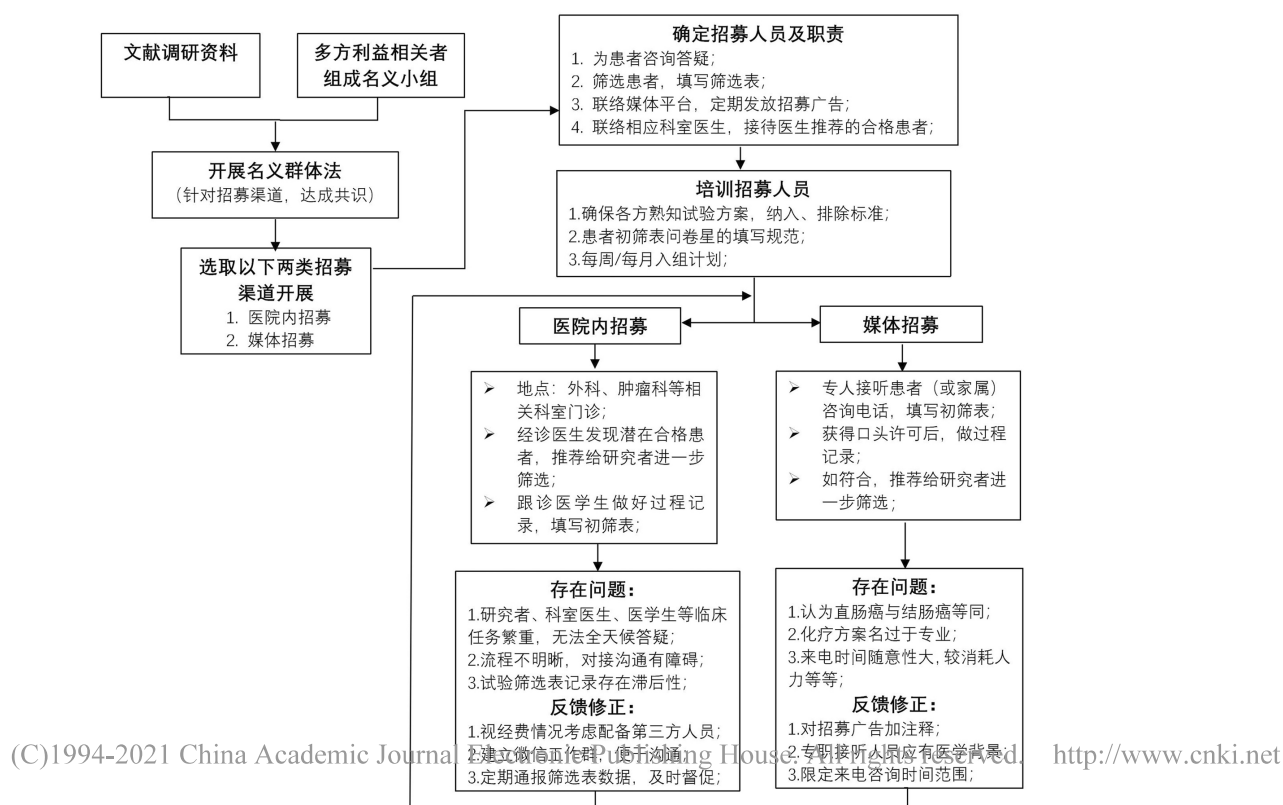


图 1 基于中药辅助化疗治疗结肠癌临床试验的受试者招募计划及实施流程图

2.2.3 培训相关招募人员 召开培训会对参与招募、筛选、知情同意环节的人员进行讲解和培训。培训内容包括制定招募宣传信息,讲解试验的目的、方案和意义,填写筛选表,制定每周/每月入组计划,定期召开会议汇报招募和入组进展,以便于及时调整招募进度。此外,招募宣传信息中应包含医院名称,研究者个人简介,研究资助单位及所属类别,受试者纳入/排除标准,干预/对照措施,参与研究的获益与风险,咨询地点、时间及联系方式。

2.2.4 确定招募信息发布频次 医院门诊招募属于被动招募,可持续进行,候诊患者如感兴趣自行前往咨询,首诊医生也能通过病例筛选发现潜在患者。网络媒体信息有时效性,在整个研究过程中,为了保持招募信息能持续更新,广告从 2019 年 9 月开始每月发布一轮,主要有“今日头条”“腾讯新闻”,微博、微信公众号如“养生堂”“看大医”“大医本草堂”“聚健康”等,三轮共发布 27 条。

2.3 招募结果

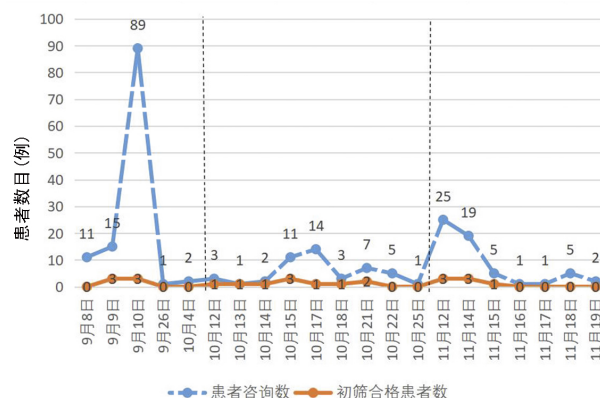
2019 年 9 月—11 月,共筛选 246 例患者。其中通过医院内招募筛选合格患者 23 例,最后入组 9 例;通过媒体招募(每月发布一轮招募信息),来电咨询患者总数达 223 例,3 个月咨询患者数分别为 118、47、58 例,每月筛选合格患者 4、6、10 例,最后入组 0、0、1 例。通过媒体发布招募信息后 3 天内,患者来电咨询数量最多。详见图 2。

3 影响招募实施效果的难点及原因分析

3.1 严格的合格性标准

受试者招募的难易程度与适应症和方案设计的复杂性有关,合格性标准相对越宽松,患者合格入组率越高^[9]。本研究依托的临床试验受国家重点研发计划项目基金支持,其既定方案是由临床专家、方法学家、统计学家等反复、多次讨论制定。本试验方案需纳入高危 2 期或 3 期结肠癌患者,在根治术后 6 周内,且尚未化疗。疾病治疗的时间窗影响受试者招募,因为目标患者更多先在外科做手术,术后恢复即听从首诊医生建议采取化疗与否。本研究仅在主研单位(中医医院)采用医院内招募和媒体招募,本院前来就诊的患者多为已接受化疗,或为结肠癌 1 期/4 期,专为寻求中医药治疗或调理而来,而不采取化疗方案。此外,患者入组需进行常规化疗,加以中药辅助,试验过程需要采集血液、粪便等,通过媒体招募筛选的患者中,外

地患者居多,无法前往北京及就近分中心参加临床试验,给入组带来很大困难。



注: 分别于 9 月 8 日、10 月 12 日、11 月 12 日发布三轮媒体招募

图 2 基于中药辅助化疗治疗结肠癌临床试验的受试者通过媒体招募分布情况

3.2 招募人员难确定

此次两种招募渠道效果比较,目前仅在一家中医医院展开试点,试验研究者团队为临床医生及医学生,研究者日常临床任务繁重,除固定出门诊时间外,其余时间难以在医院为咨询患者答疑。此外,外科和肿瘤科其他临床医师如推荐合适患者,未指定到一对一联络人,给协助发现潜在合格患者的首诊医生带来额外工作负担。因此,研究者、招募工作人员、医生和护士建立了微信工作群,便于随时沟通发现潜在合格患者的最新情况,确保招募、比对招募要求、知情同意、入组过程顺畅运行。媒体招募方面,设有一名有医学背景的专职接听人员,根据患者电话咨询内容及自身病情情况对照招募广告进行比对(如年龄范围、癌症分期、手术及化疗与否等)“拦截”到了大量明显不合格病例。

3.3 试验筛选表记录不及时

通过对筛选相关人员进行访谈后我们发现,研究者对筛选表的及时填写重视不够,试验筛选表记录存在滞后性。一是在临床门诊上筛选患者,因在中医问诊过程中研究者凭借医学知识和经验已对患者病情有大致评估,记录了较为明确符合入组者,而没有记录不符合入组的患者;二是研究操作流程未明确筛选记录的填写范围,如直肠癌患者就诊是否需要记录以便进一步知情并筛选,在研究方案相关操作流程中没有明确规定。这些问题容易导致筛选表往往记录的是更接近纳入标准的受试者群体,

而忽略了或者错失了记录潜在受试者的机会,这也体现了研究者对此项方法学认识不足。

3.4 招募信息不详细

本研究前后 3 个月共发布三轮招募广告,第一轮(<https://mp.weixin.qq.com/s/Yol6fVtimUBo0hkvhGZi4g>)发布后,电话咨询量巨大,但 118 例患者中有 114 例明显不符合纳入条件,如不在纳入年龄范围内或已化疗患者。耗时耗力,招募效果不佳。经对来电咨询患者访谈,发现如下问题:1) 143 例患者表示出于迫切心理,只看招募信息开头文字,便急于电话咨询,没有根据招募条件进行自身初步判断;2) 23 例患者明确表示即使看完纳入标准,仍无法直接做出判断,因为患者非医学人士容易产生混淆,认为结肠癌和直肠癌等同,或难以区分术后病理分期;3) 患者对于临床试验招募缺乏基本认识,29 例患者明确表示不符合试验参与条件,欲购买本试验中所使用的药物。

于是我们在不改变招募广告内容的前提下,发放第二轮招募广告时提醒受众以下几点:1) 明确咨询时间为周一至周五上午 8 时至 12 时;2) 修改招募广告的前后语序,将试验招募条件提前至宣传首页,重点突出;3) 易混淆点着重强调并解释,语言尽量通俗易懂,减少不必要的医学专业术语。

第二轮(https://mp.weixin.qq.com/s/fhM-VnwSyhhAdOAGkDkzz_A)、第三轮(https://mp.weixin.qq.com/s/05sIZCKQn_ssLjmN3W8r8Q)招募信息发布后,来电咨询的患者数明显降低,其中符合纳入标准患者增多,然而最终入组病例数却很少,主要原因为 90% 以上合格患者为外地患者,异地患者参加试验给患者自身生活及经济、试验干预实施、临床数据收集及病例报告表(CRF 表)填写、患者依从性方面带来很大的挑战。

3.5 招募信息发放频次少

本研究分别在 2019 年 9 月 8 日、10 月 12 日、11 月 12 日进行招募广告的发布,由图 2 可看出,一般在发布招募广告后 3 天内,电话咨询数量较多,之后呈下降趋势。互联网时代的快速发展,使大量信息涌入人们工作和生活中,信息的快速迭代性使得患者在接收试验招募信息的时间上存在早晚之差。应增加招募广告发布频次,如一周一次使招募信息在媒体或互联网层面持续、反复出现,增大试验招募信息被潜在合格患者知晓的可能性。

3.6 招募实施资源需求大

医院招募需要制作临床试验招募信息的易拉宝

和用于门诊分发的宣传小卡片,这部分成本较小,但前期需与医院行政部门沟通,确保医院大厅、候诊室、电梯或楼梯间等可放置易拉宝。媒体招募涉及招聘专职人员,其中人员费、通讯费可能会增加额外成本。同时,研究者是否能接触到一些媒体资源去发布招募信息,其产生的广告成本也需研究团队权衡。

3.7 患者对参与临床试验的认知偏差

在向患者解释其符合/不符合试验入组时,患者态度出现两极化。一类是不符合入组条件的患者仍坚决请求参加试验,他们认为只要自愿就可以参加试验,忽视了安慰剂组的存在。另一类是合格患者坚决拒绝入组,其原因一是听到有一半机会会被分到安慰剂组,担心得不到真正的药物治疗影响病情;二是患者认为参加临床试验是被当做“小白鼠”,对于非医学背景的患者而言,试验效果未得证实,不敢尝试。有研究^[8]表明,受试者参加试验更多是出于对医生的信任并不是对此试验的了解。

4 对策及建议

4.1 “主动”与“被动”招募相结合

在研究中,通过医院内招募这种被动招募方式入组的患者更多。媒体招募能让大量潜在合格患者主动咨询,短期内增大获取合格患者的可能性。对于纳入、排除标准较宽泛的临床试验,建议在医院内招募基础上结合媒体招募。主动招募和被动招募相结合,互为补充,更有助于提高试验入组效率,具体建议见图 3。

4.2 招募广告应“接地气”

招募广告的撰写需要有吸引力,同时避免夸大其词或者诱导受试者参与,此外,还有一些常见的情况:1) 研究信息过于繁杂:临床试验方案中的纳入标准和排除标准的直接堆砌,招募广告充满了医学术语,患者无法先行判断,也给研究者解释带来额外工作负担。2) 研究信息不充分:有时研究者过于关注纳入、排除标准,而忽略了对研究机构、研究者的基本信息以及试验前期结果甚至基础实验结果的介绍,不能在短时间获得潜在受试者的信任和兴趣。有研究^[8]表明,以广告、海报、传单等公开方式招募受试者相较于个人鼓动式招募,能降低患者受不正当影响而被动参与可能性。为充分避免这两个极端出现,招募广告内容应详略得当,对招募条件中的医学术语作出明确注释,增加研究者及此试验项目的背景。在项目提交医学伦理委员会审查

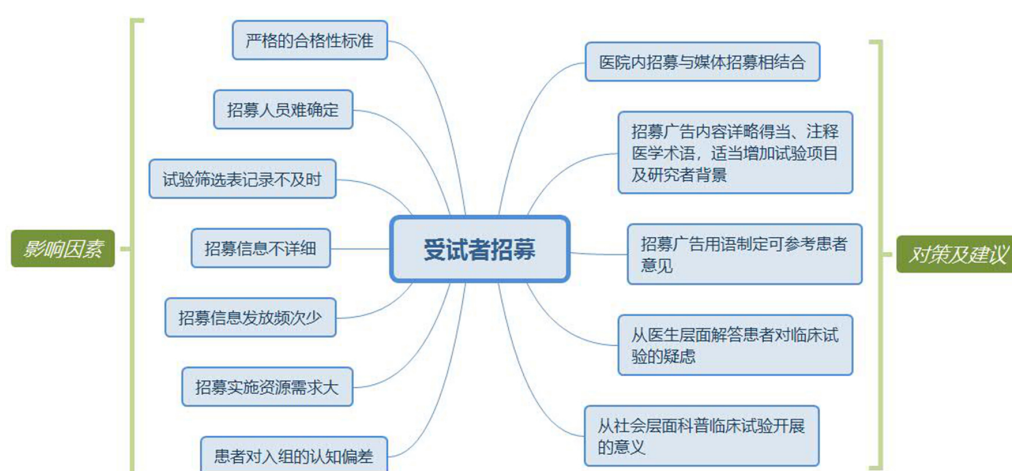


图3 基于中药辅助化疗治疗结肠癌临床试验的受试者招募影响因素及对策建议概要图

前, 招募广告用语的制定可征求患者的意见。

4.3 提高群众对临床试验的认知

目前, 群众对参加临床试验的认知存在一定误解。临床研究前已有药理学、药代动力学、剂量与反应、安全性评价等作为基础, 安全性和可靠性有所保证, 还有伦理审查作为开展试验的前提保障。一方面, 在招募信息中可以加入试验前期基础结果、临床治疗情况, 甚至已入组患者对参加试验的看法和体会。另一方面, 医生和患者的交流沟通尤为重要, 明确解释什么是临床试验及开展的意义, 什么是受试者, 受试者的获益及风险等。这既需要研究者在临床试验中务必做到以“受试者利益为先”, 绝不能为试验效果而损害受试者基本权益, 也需要从社会层面科普和宣传, 以提高群众对试验的认识和了解。

5 结语

本研究基于一项中药辅助化疗治疗结肠癌的多中心临床试验, 采取医院内招募和媒体招募。招募难度主要在于严格标准、目标患者的疾病“时间窗”。该试验目前仍以医院内招募效果更好, 媒体招募效果有待加强。媒体招募效果一方面受到潜在受试者特征的影响大, 包括其对招募信息的理解能力, 对参与临床试验的认知偏差等; 另一方面其效果受到媒体发放频率的影响。招募工作要综合患者、医生、临床研究者的实际情况进行展开, 丰富招募渠道, 分析并解决招募实施障碍。

参考文献

- [1] CALDWELL PHY, HAMILTON S, TAN A, et al. Strategies for increasing recruitment to randomized controlled trials: systematic review [J]. PLoS Med, 2010, 7(11): e1000368. doi: 10.1371/journal.pmed.1000368.
- [2] CARLISLE B, KIMMELMAN K, RAMSAY TN. MacKinnon, unsuccessful trial accrual and human subjects protections: an empirical analysis of recently closed trials [J]. Clin Trials, 2015, 12(1): 77-83.
- [3] 袁靖, 李玉玺, 陈云华. 罕见病临床试验患者招募的策略分析与经验分享 [J]. 中国临床研究, 2016, 29(1): 118-122.
- [4] PETERS DH, ADAM T, ALONGE O, et al. Implementation research: what it is and how to do it [J]. BMJ, 2013, 347: f6753. doi: 10.1136/bmj.f6753.
- [5] DAVID HP, NHAN TT, ADAM T. Implementation research in health: a practical guide [EB/OL]. (2018-03-12) [2020-03-07]. <http://www.who.int/alliance-hpsr/resources/implementationresearchguide/en/>.
- [6] HARVEY N, HOLMES CA. Nominal group technique: an effective method for obtaining group consensus [J]. Int J Nurs Pract, 2012, 18(2): 188-194.
- [7] 范大超. 招募受试者的策略和步骤 [J]. 中国处方药, 2010, 95(2): 70-72, 75.
- [8] 严康. 临床试验中影响受试者招募的因素分析 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [9] 汪秀琴, 熊宁宁, 刘沈林, 等. 临床试验的伦理审查: 招募受试者 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(11): 1313-1316.

Analysis and Suggestions of Subject Recruitment Process Based on Clinical Trials

WEN Lingzi¹, YANG Yufei², XU Yun², ZI Mingjie², ZHAO Na³, YAN Yunzi⁴, YAN Shaohua², LIU Jian-ping¹, FEI Yugtong¹

1. Centre for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing; 3. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine; 4. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing

ABSTRACT **Objective** To explore the problems and countermeasures in the recruitment of clinical trial subjects. **Methods** Based on a multi-center clinical trial of traditional Chinese medicine adjuvant chemotherapy for the treatment of colon cancer, drawing on the idea of implementation research methods, through 2 measures of hospital recruitment and media recruitment, the recruitment process of subjects were observed and recorded, and the reasons that affected the recruitment were analyzed and improvements were proposed. **Results** From September to November 2019, a total of 246 patients were screened. Among them, 23 qualified patients were recruited and screened through the hospitals, and 9 patients were finally enrolled. There were 118, 47, and 58 patients were called for consultation in the three-month media recruitment, with 4, 6, and 10 patients eligible for recruitment on a monthly basis, and finally 0, 0, and 1 were enrolled. It was believed that the factors affecting the recruitment may include strict eligibility criteria, difficulty in determining recruiters, untimely record of the trial screening form, incomplete recruitment information, low frequency of recruitment information, high demand for recruitment and implementation resources, and the bias of patients' willingness to participate in clinical cognitive trials. **Conclusion** To improve the recruitment efficacy of clinical trial subjects, the media recruitment should be combined with the recruitment in the hospital; the recruitment information should be detailed and appropriate, and the recruitment conditions should be clearly explained; the actual situation of patients, doctors, and clinical researchers should be integrated to enrich the recruitment channel.

Keywords methodology of clinical trials; subject recruitment; colon cancer

(收稿日期: 2019 - 12 - 26; 修回日期: 2020 - 03 - 07)

编辑: 柴倩云