

## • 思路与方法 •

# 中央随机网络系统在无症状 HIV 病毒感染者 中医药早期干预研究中的应用

李星锐<sup>1\*</sup> 张艳燕<sup>2</sup> 杨小平<sup>1</sup> 崔伟锋<sup>1</sup> 郭建中<sup>1</sup>

(1. 河南省中医药研究院艾滋病课题组, 郑州市城北路 7 号, 450004; 2. 河南职工医学院)

基金项目: 国家“十一五”科技重大专项资助项目(2008ZX10005-002)

\* 通讯作者: lixingrui99@163.com, 15038305178

**[摘要]** 中央随机网络系统具有保证随机化的准确实施、降低偏倚、减少药品浪费、简化管理环节、节约研究成本、提高临床试验效率和质量等优点。国内中央随机网络系统的应用尚属探索阶段, 无症状 HIV 病毒感染者中医药早期干预研究顺应科学研究的需要, 采用电子化临床数据平台的中央随机网络系统为多中心临床试验中受试者入选、随机化分配、访视发药和药品供应链管理提供解决方案, 而中央随机网络系统应用的过程也是逐渐发现问题、解决问题、完善功能, 使其更人性化、更直观、更容易操作的过程。

**[关键词]** 中央随机网络系统; 无症状 HIV 感染者; 中医药疗法; 随机化方法

中央随机(centerrandom)是指在科学研究中为了实现盲法, 排除人为或者其他未知因素对研究结果产生偏差影响而采用的有计算机系统中央控制动态区组随机方法来实现的一种科研设计方法。中央随机网络系统(central randomization system)是多中心临床试验中随机化分配、受试者管理、药品管理等服务所使用的一种计算机信息系统。目前国际上流行的实现方式是利用计算机电信集成(CTI)技术, 将计算机、网络和电信技术集成, 形成以网络、电话、手机短信等多种方式为临床研究人员提供服务的综合业务平台<sup>[1]</sup>。随着网络信息技术的发展, 电子化逐渐成为临床科研数据管理的主要模式。在电子化数据管理模式下, 临床科研的数据呈现“动态”的管理过程, 能够有效地对临床科研的全过程进行动态质量控制, 最大限度地消除了临床试验的偏倚因素, 提高临床科研的质量和效率。本研究通过对动态中央随机网络系统动态随机化的实现、药物编盲与管理、受试者访视、紧急揭盲等方面在“无症状 HIV 病毒感染者中医药早期干预研究”中的应用, 探讨目前动态中央随机网络系统在临床科研应用中的优点和存在的问题。

### 1 动态随机化的实现

随机化的目的是使已知的和未知的影响因素在各处理组间达到均衡, 减少选择性偏倚, 使各组间具有可比性。分层随机化分层因素(预后因素)较多时

常较难达到组间均衡, 为此发展了动态分配。在这种随机化中, 受试者是何种分配取决于当前各组的平衡情况, 即在一定的原则下完成对象的动态分配, 这是一种依赖于协变量的适应性技术(covariate adaptive techniques)。Taves 于 1974 年首先提出这一方法<sup>[2]</sup>, 原则是使组间的差别最小, 具体方法是: 在每一次新分配时, 比较患者被指定到治疗组和对照组可能发生不平衡的程度, 对每一个预后因素的分类, 计算分配到治疗组和对照组例数的绝对差值, 对所有分类的这些差值求和作为不平衡性的度量, 选择产生最小不平衡性的分配方案(在不平衡性相同时, 随机分配)。常见的动态分配方案正是基于最小化原则, 其后不少学者又在此基础上有所发展, 有研究指出<sup>[3]</sup>, 最小化比分层更有效, 可以考虑较多的因素。在随机化的各种参数确定后, 随机序列通常由生物统计学专业人员使用统计软件产生并以随机分配序列列表形式给出。随机分配序列列表必须有可以重新产生的能力, 也即当产生随机数的初值、分层、区组等参数确定后能使这组随机数重新产生。随机序列产生的方法和过程应在试验方案中阐明, 但使人容易预测分组的随机化的细节(如分段长度等)不应包含在试验方案中。本研究采用动态中央随机网络系统结合最小化法将受试者按 2:1 比例分为试验组和对照组。中央随机网络系统即由中国中医科学院中医临床基础医学研究所通过网络系统统一分

配随机号和药物号;动态随机分配是根据受试者所在层内的各组平衡情况,来调整随机号和药物号的分配,由于可以随时对试验进度或脱落情况做出反应,所以特别适合在大型的、昂贵药物的临床试验中应用<sup>[4]</sup>。根据课题研究的设计方案,选择动态中央随机方法,确定随机数发生器,采用计算机编程的方法(SAS 软件 PLAN 过程),确认随机化分配的总例数、分组数及其比例、分层因素个数及其水平,确定区组长度,确定各组对应的随机数字,通过运行 SAS 程序产生随机数字,将随机化结果制成标签,根据分组规定进行药物编盲;随机分配结果通过网络系统将受试者按顺序逐个与随机序列关联,取用相应编号的药物;随机化分配结果的隐藏,由第三方(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)安排专人管理,使随机化结果的产生与临床研究者的执行保持独立。

## 2 药物的动态编盲

本研究方案要求入选受试者 1200 例,A(试验组 1)、B(试验组 2)、C(对照组)3 组比例为 1:1:1,即 A 组 400 例、B 组 400 例、C 组 400 例。每组有 5 个证型,分别对应 5 种药品,B 组为模拟剂。实现双盲双模拟,通过多次药物编盲,动态药物配送来实现。由于 5 个证型的比例不固定,且证型间还会相互转换,无法事先得知各证型所需药物量。因此,采用动态药物配送,即进行多次药物编盲和配送,每个受试者对应多个药物编码。入组时给与相应的药物,当证型发生变化时,重新进行药物指定,给与相应药物。当某个证型药物剩余不多时,即需要再次编盲。通过使用中央随机网络系统,实现动态编盲过程。受试者通过随机化系统对受试者进行随机,确定其所属组别。药物指定是给受试者分配药物编码,证型发生变化时,需要重新指定药物编码。系统根据各中心所有的药物,分配对应证型的药物。药物配送就是将编盲的药物发放到各研究中心,系统对各中心所有的药物编码进行备案。药物管理则是对分中心的药物数量进行管理,当药物量不足时需要再次进行编盲。随机化系统具体编盲操作过程是在中国中医科学院中医临床基础医学研究所的指导和监督下由合同研究组织(Contract Research Organization,CRO)河南众瑞医药科技开发有限公司完成,课题研究人员不参与编盲过程。课题启动前,因方案设计的是辨证用药,还不知道各个药物该编盲多少,只能将 5 种药平均进行编盲,按每份 1 个月的药量包装成盒,分成 A、B、C 3 组摆放,每组药品

数量是 1:1:1。中国中医科学院中医临床基础医学研究所指导和监督 CRO 对 A、B、C 3 组药品进行编盲,贴上药物编号和中心号,当场销毁盲底,并按研究中心号分成 23 组,每组再按照药品编号依次排好。各研究中心临床试验启动后,负责单位根据各中心试验进度和各中心用药情况,判定是否该编盲并上报给中央随机网络系统管理员,由中央随机网络系统管理员根据各中心各种药物的用药情况,反馈给课题负责单位需要编盲的药品种类及药品数量,由课题负责单位通知 CRO 进行编盲,实现动态补足,避免了浪费,然后再由 CRO 向各中心发送编盲过的试验药品。各中心药品管理员和登录随机系统的研究者发现某种药品不足时,要及时反馈,增强编盲的及时性。各中心试验药品负责人、CRO、中国中医科学院中医临床基础医学研究所和课题负责单位试验药品负责人需相互协作,及时沟通。

## 3 药品的管理

采用中央随机化方法的药物临床试验中中心药库动态药物配送的方法。课题有一个总药库,由 CRO 负责管理和协调,下设 23 个分库,由各分中心药品管理员管理,总库根据 23 个分库的库存情况,由研究者根据中央随机系统向课题组定期(1 个月)报告分库中库存情况,发现分库中某药不足 2 个月随访时就进行编盲,编盲的药品存于总库中,一旦分库中 1 个月的随访药量不足时即给分库补充药品,保证在临床研究过程中不会出现缺药的情况,保障了临床科研的顺利进行。曹放等<sup>[5]</sup>采用数学建模的方法,综合考虑多种影响因素,对各中心每天库存变化、药量需求进行测算,建立中心药库的动态药物配送模式,从而能提高中心药库的科学管理水平。杨波等<sup>[6]</sup>为了提高课题实施效率和质量,就物流配送中心选址问题提出了一个量化的处理方法。

## 4 中央随机网络系统中数据的修改

中央随机网络系统是记录课题分组盲底、药物设盲及发药情况的一个动态管理系统,其数据的真实客观至关重要,是课题成败的关键。如果研究者在操作过程中出现了失误,在研究者的账号下是不能修改的,可由研究者将其在在操作过程中出现的失误及修改意见上报给课题组,由课题组按照数据管理修改申请的要求书写修改申请,上报给中央随机网络系统管理员,由其根据数据修改申请内容反映的情况决定能否修改及修改时间并作相应记录。因此,在入组及取药的过程中,如果由于各中心操作的失误误取了药物编号或者出现病例的编号输入错

误的情况,研究者可以根据程序进行修改,但其数据的任何修改在网络系统中都有痕迹,且有修改原因及修改申请,真实地记录着课题实施的过程。

## 5 受试者访视

受试者访视由研究者书写处方和药品管理员取药两部分组成。研究者按照处方书写规范要求书写处方,药品管理员按照取药操作程序完成药品的发放,研究者与药品管理员在发药过程中及时沟通协作完成药物的发放。患者在访视后,由研究者出具用药处方,患者凭处方去药品管理员处取药。处方上所有需填写的文字必须用正楷字体,字迹清晰。处方内容包括中心编号、病例编号、日期、姓名、性别、年龄、辨证结果、医师签字。药品管理员登录“无症状 HIV 感染者中医药早期干预研究项目临床数据管理系统”并根据受试者的处方申请药物编号,填写发药卡所需的患者基本信息,并发放药物,具体操作流程为:增加受试者→取随机号→取药物编号→打印受试者信息→确认并签名→发放药物。

## 6 盲底和应急处理

试验的盲底保存在中心随机网络系统中,故不再需要揭盲信封和应急信件,比传统的随机化方法有更好的隐匿性,传统紧急揭盲要求拥有揭盲权限的人员同时到场签字后方可打开应急信件,而实际操作中往往由于情况紧急,一般只能先揭盲后补签字,该方式存在一定的随意性和时间滞后性。为了便于研究过程中紧急事件的处理,本研究在中央随机网络系统数据管理员帐号下设立了紧急揭盲功能,里面有受试者所处的分组情况详细信息,用于紧急揭盲时使用。此外,所有受试者的随机信息即盲底在编盲结束后统一在数据库中保存,在研究过程中不得随意查看。

## 7 应用思考

无症状 HIV 感染者中医药早期干预研究以中央随机网络系统为平台,采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床研究方法进行研究,在国内具有一定的创新性、先进性,提高了工作效率,保证了课题质量。但课题组在应用中央随机网络系统的过程中也发现了一些问题,比如中央随机网络系统设计随机方案程序时,可以通过程序的设计随时监视课题进度及用药情况,制定报警程序,通过报警的方式通知课题负责单位什么时候该编盲、编什么、编多少等等,而不是由课题负责单位及各中心去不定期查看药物剩余情况来判定什么时候编盲,失去了电子数据管理网络系统的报警优势,造成了一定人力物

力的浪费。另外,在编盲的过程中,应该根据用药情况来灵活的补充药物,而不是每次编盲的药物数量必须是病例数的倍数,且每种药物数量必须按同一种比例进行补充编盲,因在辨证用药的过程中会由于不同地域、不同气候等原因而致某种证型发生率比较高,而这时就需要在编盲的时候调整这个药与其他药物编盲的比例,如果还是按照一样的比例来编,势必会造成证型多的药物总是不够用,而证型少的药物就会剩余比较多,最终造成药物的浪费。所以,中央随机网络系统也只有实现根据情况灵活补充药物才能真正做到节约药品,降低成本,课题组也正在不断的努力开发出更符合临床研究实际情况,更人性化的中央随机网络系统。

## 参考文献

- [1]孙杰,陈君超,刘红霞,等.基于电子化临床数据采集平台的中央随机系统特点及应用[J].中国新药与临床杂志,2010,29(9):711—715.
- [2]Taves DR. Minimization: A new method of assigning patients to treatment and control groups[J]. Clin Pharmacol Ther, 1974, 15(5):443—453.
- [3]Tu D, Shalay K, Pater J. Adjustment of treatment effect for covariates in clinical trials: statistical and regulatory issues[J]. Drug Inf J, 2000, 34(2):511—523.
- [4]温泽淮,梁伟雄,赖世隆,等.临床试验的随机化分配与组间均衡性[J].中药新药与临床药理,2004,15(3):212—215.
- [5]曹放,王慧,张颖,等.基于中央随机化的药物配送建模方法研究[J].中国药房,2009,20(34):2714—2716.
- [6]杨波,梁樑,唐后鹤.物流配送中心选址的随机数学模型[J].中国管理科学,2002,10(5):57—61.

(收稿日期:2011-07-28;修回日期:2011-10-25)

[编辑:侯建春]

## 寻求疑难杂症验方合作

您有效果神奇、应用已久、无毒副作用且功效显著的民间验方吗?您希望它产业化吗?您期盼它为更多人解除病痛吗?这样的事情您自己完成有困难吗?我们来合作好吗?权健国际自然医学集团集科研、生产、销售为一体,服务网点遍及全国,旗下的天津权健自然医学科技发展有限公司致力于民间神奇验方的收集整理使之产业化服务人民大众。期待与您的真诚合作,共同造福人类。

公司:权健自然医学科技发展有限公司,地址:天津市武清区豆张庄乡权健道1号,邮编:301707,电话:022—22169102,传真:022—22160596,联系人:张小姐

公司网址:www.ziranyixue.com.

合作流程:来电咨询确认→提供临床试用用品10份→试验治愈率70%为成功→洽谈合作事宜(一般为购买验方)