

临床试验电子数据管理系统设计与展望

包琳

第二军医大学附属长海医院中医科,上海市杨浦区翔殷路 800 号,200433)

通讯方式:baolin1952@sina.com,13963972758

[摘要] 目前开发建立在医疗应用基础上对临床试验数据进行采集、统计和分析的临床数据服务系统,有积极的现实意义。其目的是利用现代信息技术和计算机技术,实现药品临床数据和信息的无纸化采集,提高药品临床信息的时效性,并使其具有高度的完整性、集成性、互动性、继承性,并可加速药物研发、提高国内药品临床试验水平,从而提高我国制药企业的国际竞争力。

[关键词] 临床试验;数据管理;数据处理;数据采集

药品临床试验是药物研发成果转化的重要环节,是新药进入市场的唯一途径,是提升制药企业核心竞争力的基础条件。基于我国的基本国情,提升国内临床研究能力,迫切需要应用现代信息网络技术来提高临床试验结果的质量和降低临床试验的成本。

1 研究背景

1.1 国外现状和趋势

2004 年 3 月美国食品药品监督管理局(FDA)发表了《创新/停滞新医疗产品的关键路径上的挑战与机遇》白皮书,提出关键路径计划,呼吁通过全国的努力推进新药研发的关键环节,并通过共同的努力来改进研发过程中所使用的科学工具,如体外实验、计算机模型、生物标记物等^[1]。国际上有关临床量表的研究已经逐步规范化,相关的理论和方法、规则已经建立。美国 FDA 为了规范新药说明书中的患者报告结局(PRO)内容,制定了 PRO 量化测量量表和检验的指南草案,并在全球范围内征求修改建议。美国国立卫生研究院为了加强 PRO 研究,启动了由 6 个名牌大学组成的研究小组联合开展 PRO 测量信息系统的研究^[2]。

1.2 国内现状和趋势

近年来,随着经济、科技的全球化和中医、中西医结合事业的发展,客观上需要其研究成果与国外同行进行交流,以推动整个医学体系的发展与提高。目前国际上一致认可的、综合的临床疗效评价方案是由国际药物经济与疗效研究协会(SPOR)、美国 FDA 与健康相关生存质量工作组(FDA AND HRQL-WG)、欧洲生存质量评估协调处(ERIQA)和国际生存质量研究协会(SOQOL)联合提出的,包括医生对患者的功能的评估、理化指标、照顾者的报

告和 PRO 等 4 个方面内容。PRO 是现代医学新近几年提出的一种直接来自于患者自身的、对其健康状况各个方面的测量,为目前国际上一种一致认可的、综合的临床疗效评价方案。由 PRO 测量所得数据可以从患者角度提供有关治疗效果的证据,这与中医证候疗效评价中重视患者主观症状改善的思路与模式不谋而合。但由于中西医在对健康和疾病的认识不同及东西方经济、文化、社会背景的差异,决定了现有的西方 PRO 量表无法直接移植到国内进行临床疗效的评定。PRO 在国内临床研究中尚处在初级阶段。张艳宏等^[3]探讨了 PRO 与中医临床疗效评价的关系,提倡借鉴国外对 PRO 的研究,建立适用于中医自身发展规律的评价系统。其研究方法有可能进一步推广应用,为其他慢性疾病的中医临床疗效评价研究提供参考^[4]。

中国临床试验的优势在于化学合成、临床前期的药理毒理研究和临床试验患者资源等方面。现在已经有越来越多的国际药物企业在中国设立分部,进行药物研究。中国医院的研究者在这个过程中逐渐成长,所以试验质量也在不断提高。国内企业规模正在扩大,一些小企业被大企业兼并。虽然现在还是仿制药占多数,但创新药正在逐渐增加。但由于现在数据处理多种多样,而公共服务和数据服务平台尚未建立,故难以与世界接轨。

此外,在我国 PRO 临床研究中的患者信息是通过表格填写的形式实现的,虽然简单但存在诸多缺陷。首先,纸笔填写模式有“集成性”方面的缺陷。为了获得治疗信息,患者需要填写不止一份表格。填写后,还要由专门的人员将这些表格数据逐一录入电脑,这种数据调查集成模式大大降低了数据的

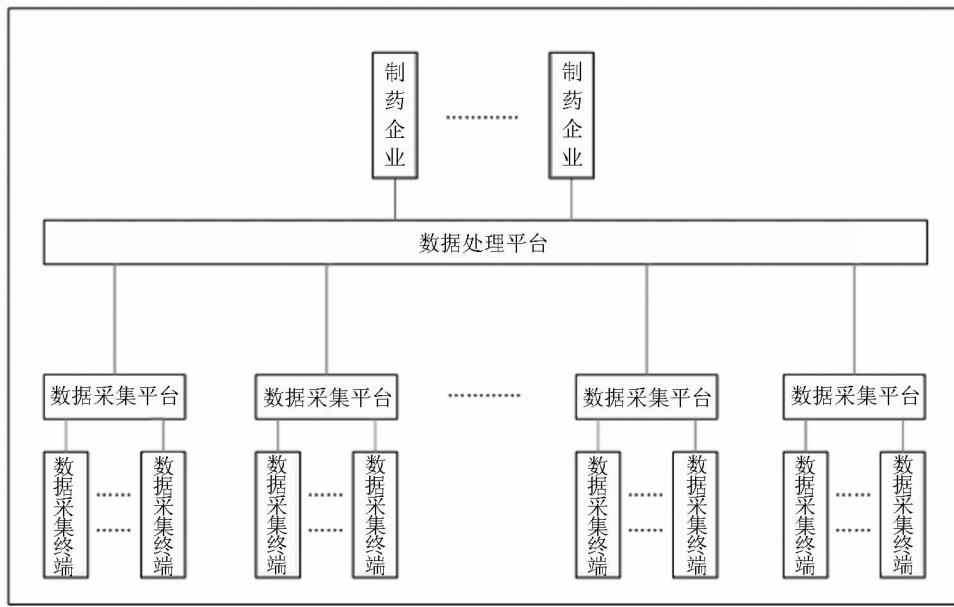


图 1 临床试验电子数据管理系统体系架构

真实性和可信性。其次,纸笔填写模式还存在“时效性”、“互动性”方面的缺陷。因此,开发建立在医疗应用基础上的,对临床试验数据进行采集、统计和分析的临床数据服务平台有其必要性。其目的是利用现代信息技术和计算机技术,实现临床数据和信息的无纸化采集,提高临床信息的时效性;并使这些信息拥有高度的完整性、集成性、互动性和继承性;用于加速药物研发,提高国内药品临床试验的水平,从而提高我国制药企业的国际竞争力。

2 临床试验电子数据管理系统体系架构

临床试验电子数据管理系统由数据处理平台、数据采集平台与数据采集终端 3 部分组成。①数据处理平台:是整个系统的重要组成部分,主要面向各制药企业,为各制药企业提供药品临床试验指标,试验数据的综合、分析、统计、管理等方面的服务。②数据采集平台:是数据采集的主体,主要面向医院,接受来自各制药企业相关药品的临床试验指标,对患者、医护人员进行相应数据的采集,具有合并归类、综合、统计、传输等作用,并能够独立地选择患者来进行临床试验。③数据采集终端:是应用于患者和医护人员的基础设备,具有数据完善和正确性校验功能,能够根据医院的设定,通过制药企业设定的试验指标来完成数据的采集。其体系架构如图 1 所示。

3 临床试验电子数据管理系统各平台功能

3.1 数据处理平台

考虑到不同的制药企业会对不同的药物进行临

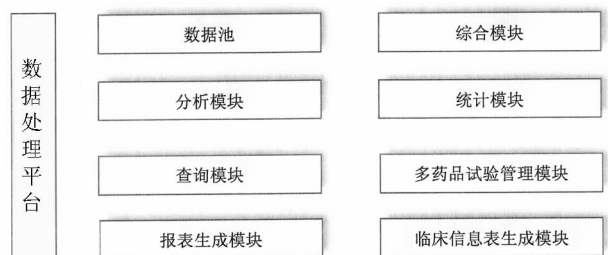


图 2 数据处理平台功能模块



图 3 数据采集平台功能模块



图 4 数据采集终端功能模块

床试验,以及相同试验的药品会在不同的医院进行,需要有一个平台来存放和处理各医院采集到的数据,从而获取药品临床试验信息。这需要将制药企业进行试验的药物和指标选项以数字化的形式下推到各医院,便于医院进行信息采集工作。其主要功能模块如图 2 所示。

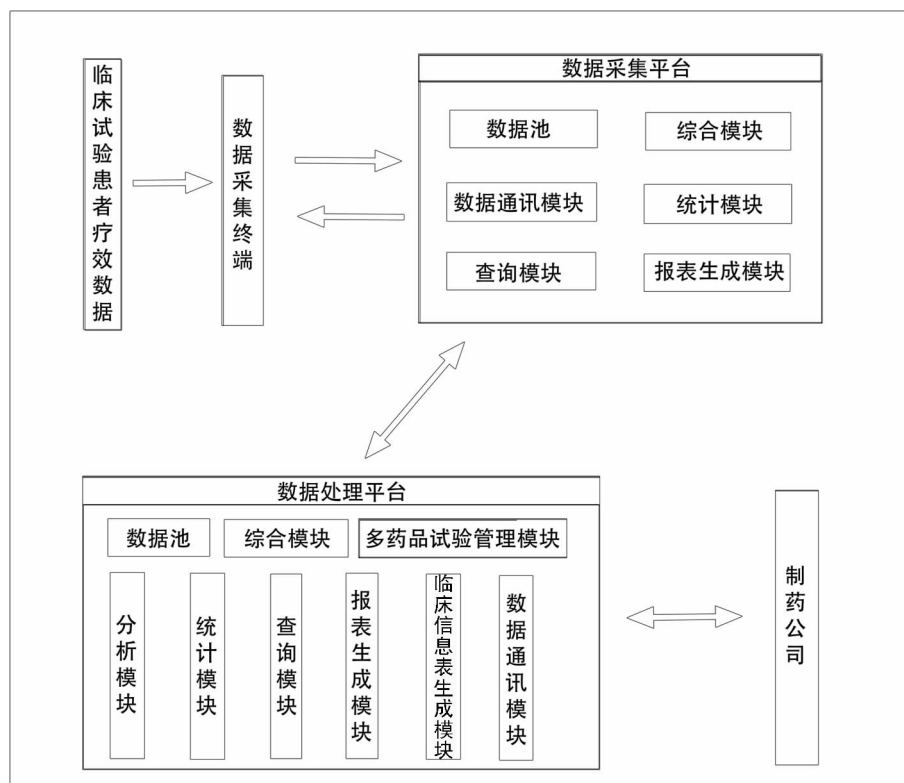


图 5 临床试验电子数据管理系统运行流程图

3.2 数据采集平台

数据采集平台需要完成对患者群体、护士群体与医生群体之间相关临床试验数据的采集,并对采集数据的合法性、真实性与有效性进行校验,按药品临床试验进行分类、统计。数据采集平台设置在医院,管理的主体是医院,需定时与数据处理平台进行数据交换。其主要功能模块如图 3 所示。

3.3 数据采集终端

数据采集终端是药品临床试验数据服务平台的基础部分,用于对药品临床试验相关者进行数据采集,具有数据完整性和正确性校验功能,该终端可以是电脑也可以是 iPad。数据采集终端的使用者主要包括患者、护士、医生。需要针对不同的使用者进行数据区分,保证数据的有效性。这些数据能够通过无线或有线网络与数据采集平台进行交换。其主要功能模块如图 4 所示。

4 临床试验电子数据管理系统运行流程

制药企业将新药的临床试验指标通过数据处理平台推送到数据采集平台,医院通过数据采集平台和患者签署协议后将制药企业的试验指标下放到数据采集终端,并提供给相应的受试者。

数据采集终端通过制药企业提供的药物试验指

标,自动生成试验统计选项(选项的表现形式为选择框、按钮、下拉选框和自定义文本框等)。受试者通过数据采集终端的人机交互界面将临床试验的各类指标数据发送到本地(医院)数据采集平台,数据采集平台定期将数据报送到数据处理平台,并由数据处理平台按规范、标准等要求对数据加工处理,最后制药企业通过数据处理平台对试验结果进行分析和统计,并生成各类报表及报告。

5 前景展望

临床试验是药物研发成果转化的重要环节,电子数据管理系统的开发,可高效、低成本地利用临床试验数据,对我国新药研发和提高临床试验质量和效率有着拉动作用。参照国际市场的规范和标准,为我国制药企业进入国际市场、逐步与国际化接轨打下基础。因此,该项目的实施具有显著的社会效益。国际大型制药公司每年在国外投入的药品临床试验的费用都是以亿为单位来计算的,通过对临床电子数据管理系统研发,可逐步解决我国制药公司与国际化接轨的问题,可为制药企业节省巨额的开销,故系统亦具有明显的经济效益。

(下转第 1209 页)

较差异有统计学意义($P < 0.05$), CA199 和 CA724 无明显变化($P > 0.05$); 对照组各指标治疗后与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组与对照组 CEA、CA50 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4 讨论

大肠癌在中医学中属于“肠癖”、“积聚”、“锁肛痔”、“肠覃”、“脏毒”等范畴。其病机主要与脾胃虚弱、津液耗伤、湿毒内蕴、肠络瘀阻密切相关。故在治疗中,应“治病求本”,补益脾胃,滋养阴液。脾胃运化正常,气血津液才能生化无穷,脾健则气旺、血充、津液足,黏膜得养。同时脾健则水谷化为气血精微,湿滞无以由生,气行、湿祛、瘀消,毒邪赖以存在的肠内微环境消失,加之健脾可增强机体免疫力,改善整体功能状况,加强肠黏膜自身的保护作用,利于炎症的消除。其次,水谷不化精微而成水湿,停于下焦,出现湿热内停毒蕴之征象,是为标实。中医学认为,“邪之所凑,其气必虚”,因此,脾胃虚弱,津液耗伤是湿热毒蕴的基础。本病既有脾胃虚弱,津液耗伤之本虚,又有湿毒内蕴及肠络瘀阻之标实。脾虚、津伤、血瘀、毒蕴四者互相影响,互为因果,终致气血同病,虚实夹杂,缠绵难愈。在治法上,补脾气养阴津是治疗之根本,但标实不除,不能很好固本,所以不可忽略活络祛瘀、消肿解毒、清热除湿之法。故应培土健脾养阴固其本,配伍调气活血方药化其瘀,清热解毒之剂祛其邪。

肠易煎为我科经验用方,方中以太子参、白术、茯苓、山药等为主的健脾益气扶正之药为君。太子参补益脾肺、益气生津,白术补气健脾,茯苓利水渗湿、健脾安神,山药益气养阴、补脾肺肾,4味药合用,有益气健脾之功效。半枝莲、土茯苓、蜀羊泉等攻伐抗癌之药为臣。以黄连、木香、枳实、地榆等清热理气为佐。全方合用,共奏辅助正气,攻伐癌肿之效。

血管形成在肿瘤的生长、转移中起着中心作用。肿瘤细胞一旦进入肿瘤血管生长期,其生长速度加快,并且为肿瘤细胞侵袭、转移创造条件。VEGF 是一种糖基化分泌性多肽因子,是血管内皮细胞的特异有丝分裂原,能直接作用于血管内皮细胞,刺激其有丝分裂的发生,从而促进新生血管的生成,增加肿瘤的转移机率。其也可通过增加血管通透性,使包括许多基质形成重要因子的血浆蛋白外渗,为血管内皮细胞的迁移及肿瘤细胞的转移提供基质。已发现多种恶性肿瘤中 VEGF 表达增高,并认为其与肿瘤的生长、血管的新生有关^[5]。侯慧等^[6]在对比了 80 多例大肠癌患者手术切除标本的病理及 VEGF 后认为,VEGF 与结直肠癌的发生、发展、浸润程度及淋巴结转移关系密切,可作为预测病情进展的指标。

本研究表明,肠易煎联合化疗能一定程度上降低肿瘤标志物的水平,并有降低 VEGF 表达的趋势,提示肠易煎可能通过减少肿瘤组织内血管形成从而抑制肿瘤细胞生成及减少术后复发转移。

参考文献

- [1]孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2010:491-492.
- [2]王文海,周荣耀.肠易煎治疗大肠癌术后 50 例临床观察[J].浙江中西医结合杂志,2000,10(6):325-326.
- [3]卫生部医政司结直肠癌诊疗规范专家工作组.结直肠癌诊疗规范(2010 年版)[J].中华胃肠外科杂志,2010,13(11):865-875.
- [4]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:362.
- [5]朱有法,许敬尧.大肠癌血管内皮生长因子的表达与转移的相关性研究[J].实用肿瘤杂志,2002,17(3):185-187.
- [6]侯慧,任秋华,郑静,等.结直肠癌中 VEGF 的表达及其临床病理学意义[J].实用肿瘤学杂志,2009,23(2):151-153.

(收稿日期:2011-12-05;修回日期:2012-02-28)

[编辑:叶晨]

(上接第 1197 页)

参考文献

- [1]U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance [J].

Health Qual Life Outcomes,2006,(4):79.

- [2]Fassinger R. Paradigms, praxis, problems, and promise: grounded theory in counseling psychology research[J]. J Couns Psychol,2005,52(2):156-166.
- [3]张艳宏,刘保延,刘志顺,等. PRO 与中医临床疗效评价[J].中医杂志,2007,48(8):680-682.
- [4]刘凤斌,方积乾,王建华.中医药临床疗效评价的探讨[J].中药新药与临床药理,2004,15(4):290-292.

(收稿日期:2011-12-30;修回日期:2012-04-13)

[编辑:崔京艳]