

临床研究模式转变对临床研究方案设计和实施的影响

赵一鸣[△]

(北京大学第三医院临床流行病学研究中心, 北京 100191)

[关键词] 生物医学研究; 临床方案; 研究设计

[中图分类号] R4-3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2010)06-0629-03

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2010.06.004

近期为科技部“十二五”临床研究组织的临床研究战略调研报告指出, 临床研究实践能力不强是我国现阶段临床研究中存在的主要问题之一。解决这一问题需要全国临床研究者的共同努力, 临床研究方法学可以为解决这一问题提供技术支持。本文从临床研究模式转变及其导致操作层面变化的角度介绍和讨论这方面问题, 为改进临床研究方案设计实施提供新的思路 and 选择。

1 临床研究模式

回顾性临床经验总结是多年来医生开展临床研究的常规模式之一。研究者在提出临床问题的基础上, 从多年积累的病历资料中收集信息, 利用统计分析工具寻找多数病例中的共性规律, 总结撰写论文。这种研究模式具有研究周期短, 所需时间、人员、资金投入少, 组织实施难度低等优点; 但存在临床资料不完整、数据同质性不高、很难找到合适的对照组、几乎拿不到生物样本等问题, 导致这类研究的科学性经常受到质疑, 研究质量不高。这种研究模式的优点和缺点均与回顾性研究方法有关, 优点是利用已经积累的临床病历资料, 使临床研究具有“短、平、快”的特点; 缺点是病历资料收集和记录工作并不考虑临床研究的需要, 无法满足临床研究对数据完整性、同质性的要求, 对对照组的要求, 对生物样本的要求等。

以前瞻性、多中心为主要特征的新的临床研究模式是针对回顾性临床经验总结研究模式存在问题提出的一种新的研究模式, 其主要创新点是改变研究方案设计与资料收集之间的先后关系。回顾性临床经验总结是先收集临床资料, 然后做研究方案设计; 前瞻性临床研究是先设计研究方案, 后收集临床资料。前瞻性临床研究在设计阶段提出目标和要求, 按设计方案执行可以做到临床资料的完整性和同质性, 解决对照组问题、生物样本问题等, 使研究质量产生质的飞跃。新的临床研究模式还给临床研究者提供了广阔的创新空间, 如: 纳入多个医院加快收集临床资料的速度; 设计良好的对照组提高研究结果的论证强度; 采用分工协作的方式优化研究中人力资源配置, 将医生从大量具体繁琐的工作中解放出来, 集中精力做重要的、关键的、别人无法替代的工作等。这种研究模式也提出了一些需要认真考虑和处理的问题, 如伦理问题、可行性问题、质量控制问题等。

2 实施方案设计

谋定后动, 先设计、后实施, 是新的临床研究模式的主要特点, 是顺应临床研究自身发展规律的必然结果, 是对已有临床研究模式体系的补充和完善。临床研究的源头是提出临床问题, 将临床问题背后的科学问题凝练出来, 然后针对临床问题和科学问题提出研究和解决问题的的工作假说, 这一过程是临床研究创新的核心内容。临床研究方案是在明确上述问题基础上研究者选择一个合理可行的方案, 如随机对照研究、病例-对照研究等, 作为实施方案设计的基础。新的临床研究模式实施方案的特点是复杂、细致, 要考虑研究工作的每个细节, 像一个复杂的系统工程, 没有理论和方法学的指导, 研究者很难驾驭。新的临床研究模式是否有独特的理论、方法和技术?

2.1 分工协作

在先设计、后收集资料的研究模式中, 一个或少数研究者在规模较大的研究中往往无法独立完成收集临

床资料的任务,如在病房中观察治疗某一种疾病的患者,需要在病房工作的所有医生参与,还可能需 要 护 士、临 床 医 技 科 室 人 员 等 的 参 与,甚 至 多 个 医 院 的 医 务 人 员 参 与。在 这 种 情 况 下,临 床 研 究 的 组 织 形 式 由 个 人 或 小 组 转 变 为 类 似 工 业 生 产 流 水 线 的 组 织 形 式,分 工 协 作 成 为 新 的 临 床 研 究 模 式 的 特 征。用 分 工 协 作 方 式 组 织 临 床 研 究 有 许 多 优 点,可 以 充 分 利 用 现 有 临 床 工 作 平 台 上 的 人 力 资 源,可 以 从 外 部 获 得 相 关 的 人 力 资 源 支 持 (建 立 数 据 库、统 计 分 析、外 部 质 量 控 制 等),优 化 人 力 资 源 配 置,提 高 效 率,降 低 成 本。在 实 施 方 案 设 计 中,研 究 者 可 以 用 分 工 协 作 的 方 法,将 任 务 细 化 分 解 到 每 个 环 节,让 不 同 的 人 承 担 不 同 的 工 作,将 每 个 人 的 工 作 量 限 制 在 合 理 的 范 围 内,保 证 每 项 工 作 有 足 够 的 人 和 足 够 的 时 间。

分 工 协 作 需 要 所 有 的 参 研 人 员 严 格 按 研 究 实 施 方 案 执 行,如 果 有 一 个 人 不 按 方 案 执 行,研 究 资 料 的 完 整 性 和 同 质 性 就 可 能 受 到 影 响,导 致 研 究 工 作 的 质 量 下 降,因 此,新 的 临 床 研 究 模 式 在 执 行 过 程 中 需 要 注 意 的 关 键 环 节 是 质 量 控 制,由 此 产 生 了《药 物 临 床 试 验 质 量 管 理 规 范》(good clinical practice, GCP)。质 量 控 制 的 核 心 是 规 范 每 个 操 作 环 节 的 实 施 步 骤 和 细 节,保 证 每 个 操 作 过 程 在 不 同 研 究 者 之 间 相 似、同 质。质 量 控 制 的 目 标 是 保 证 研 究 结 果 能 够 反 映 真 实 情 况,研 究 结 果 可 以 在 今 后 类 似 的 研 究 中 得 到 验 证。

2.2 文件化管理

分 工 协 作 和 质 量 控 制 等 具 体 工 作 如 何 落 实? 文 件 化 管 理 是 有 效 的 技 术 手 段。文 件 化 管 理 要 求 研 究 者 设 计 两 类 文 件:标 准 化 操 作 流 程 (standard operating procedure, SOP) 和 记 录 文 件。

SOP 的 作 用 是 规 范 研 究 者 的 操 作 行 为,如 测 量 血 压 可 以 制 定 SOP,即 列 出 测 量 血 压 操 作 过 程 中 每 一 步 骤 的 具 体 方 法 和 要 求,不 同 研 究 者 测 量 血 压 都 必 须 按 照 SOP 执 行,以 保 证 测 量 的 血 压 数 值 有 内 在 同 质 性,能 够 与 其 他 类 似 的 研 究 进 行 比 较。SOP 的 设 计 原 则 是 完 整 细 致,最 好 详 细 到 每 个 细 节,使 不 同 研 究 者 的 操 作 一 致。如 果 SOP 写 得 比 较 粗,不 同 研 究 者 可 以 在 不 违 反 SOP 的 前 提 下 各 行 其 是,实 际 获 得 的 血 压 数 值 在 不 同 研 究 者 之 间 就 有 可 能 出 现 系 统 误 差,导 致 研 究 质 量 下 降。因 此,不 断 完 善 SOP 是 研 究 者 设 计 实 施 方 案 时 需 要 解 决 的 关 键 问 题,可 以 通 过 预 试 验 检 验 SOP 的 完 整 性 和 可 行 性,发 现 缺 陷 要 及 时 补 救。

记 录 文 件 包 括 病 例 报 告 表、知 情 同 意 书、药 物 发 放 转 单、病 例 报 告 表 交 接 单 等,其 共 同 特 点 是 在 使 用 过 程 中 文 件 会 发 生 变 化,即 研 究 者 要 在 文 件 中 记 录 收 集 的 信 息、操 作 的 执 行 情 况 等,文 件 中 的 信 息 是 还 原 研 究 过 程、回 溯 研 究 资 料 的 基 础。

SOP 和 记 录 文 件 在 实 施 方 案 中 的 数 量 很 多,涵 盖 临 床 资 料 收 集 全 过 程。在 临 床 资 料 收 集 的 每 个 环 节,研 究 者 都 必 须 设 计 相 应 的 SOP 和 记 录 文 件,在 临 床 资 料 收 集 过 程 中 平 行 地 设 计 两 条 文 件 链,用 文 件 和 文 件 链 保 证 研 究 质 量,使 研 究 结 果 可 以 回 溯 验 证。设 计 和 使 用 两 类 文 件 是 研 究 者 需 要 学 习 的 新 方 法,是 提 高 自 身 临 床 研 究 能 力 需 要 练 的“内 功”。

2.3 构建质量控制体系

质 量 控 制 的 核 心 是 保 证 临 床 研 究 结 果 与 真 实 情 况 一 致,而 在 研 究 过 程 中 每 个 操 作 环 节 都 有 人 参 与,有 可 能 出 现 操 作 失 误。提 高 临 床 研 究 质 量 的 方 法 是 及 时 发 现 操 作 中 的 失 误 并 予 以 纠 正,有 两 条 途 径,一 是 在 实 施 方 案 中 设 计 内 部 质 量 控 制 体 系,二 是 在 实 施 方 案 外 请 第 三 方 设 计 外 部 质 量 控 制 体 系,类 似 于 工 程 监 理。

质 量 控 制 点 的 设 计 原 则 是 找 到 操 作 环 节,设 计 一 套 针 对 研 究 者 获 取 或 转 移 临 床 资 料 过 程 中 验 证 资 料 稳 定 性 的 流 程,这 一 工 作 需 要 由 获 取 或 转 移 临 床 资 料 以 外 的 研 究 者 (第 三 方 人 员) 执 行,避 免 自 查 中 由 于 思 维 定 势 而 无 法 发 现 错 误 的 缺 陷。实 施 方 案 中 的 一 系 列 质 量 控 制 点 形 成 了 质 量 控 制 体 系,以 保 证 临 床 研 究 质 量。

2.4 实施方案嵌入临床工作平台

保 证 研 究 方 案 能 够 在 临 床 工 作 平 台 上 实 施 是 设 计 工 作 的 基 本 要 求。在 考 虑 实 施 方 案 时,首 先 要 了 解 研 究 工 作 将 在 医 院 的 哪 些 科 室 的 哪 些 部 分 进 行,哪 些 临 床 资 源 可 以 利 用,还 缺 少 哪 些 资 源,能 否 通 过 研 究 项 目 补 充 不 足 等。研 究 者 要 设 法 利 用 现 有 临 床 平 台,将 可 以 利 用 的 条 件 尽 可 能 纳 入 实 施 方 案,以 降 低 方 案 设 计 的 难 度,改 善 方 案 的 可 操 作 性。对 于 临 床 工 作 要 求 低 于 研 究 项 目 要 求 的 部 分,可 以 通 过 提 高 标 准 和 增 加 投 入 等 方 式 满 足 临 床 研 究 需 要。少 数 研 究 需 要 的 特 殊 内 容 应 设 法 嵌 入 临 床 平 台,并 尽 可 能 减 少 对 临 床 工 作 的 干 扰。

多 中 心 研 究 要 考 虑 参 研 单 位 临 床 平 台 的 条 件,某 些 细 节 应 针 对 不 同 临 床 平 台 进 行 调 整,以 改 善 实 施 方 案 的 可 操 作 性。将 实 施 方 案 嵌 入 临 床 平 台 除 了 降 低 难 度、节 约 资 源、改 善 可 行 性 外,保 证 医 疗 质 量 和 医 疗 安 全 是 非 常 重 要 的 考 虑。依 据 这 一 原 则,将 研 究 对 临 床 工 作 的 干 扰 降 至 最 低,维 持 原 有 临 床 平 台 的 功 能,保 证 医 疗 质 量 和 医 疗 安 全,从 而 使 临 床 研 究 有 可 能 在 临 床 平 台 上 实 施。

3 收集临床资料

临 床 研 究 中 收 集 临 床 资 料 的 工 作 与 常 规 临 床 工 作 在 形 式 上 非 常 相 似,但 两 者 有 差 异,研 究 者 要 注 意 两 者

间的差异,不要简单地将收集临床资料的工作与常规临床工作混同起来。

3.1 按方案执行

新的临床研究模式在方案设计和实施过程中要求对每个病例采用相同的观察和干预措施,这是现阶段不得已而为之的做法。研究中统一规范的诊疗(许多要求是刚性的)与临床工作中个体化诊疗的习惯背道而驰,许多医生不习惯,有可能在参研过程中按自己的工作习惯有意无意地改变方案中的某些要求和做法,导致研究质量下降。为了避免这种情况发生,所有研究者在参加病例收集和观察前要经过统一培训,了解新的临床研究模式的特点和要求,学习掌握操作实施技巧,规范研究者在临床研究中的行为,将每位研究者融入研究团队,形成合力。在项目实施中,“按方案执行”是最简单明确的要求,也是最基本的要求。在绝大多数情况下,“按方案执行”无疑是正确的,方案凝结了许多专家的智慧,经过反复论证,每个细节都是深思熟虑的。研究者在执行过程中可能看到在某一“点”上方案可能有一些问题,但从全局的角度考虑,这样的问题应该克服,还是要按方案执行。

3.2 阶段性标志性成果

许多参加收集临床资料的医生并不参加研究的全过程,仅仅在收集临床资料阶段做一点工作,没有成就感,很难调动他们的积极性,研究质量很难保证。为了解决这一问题,可以设计阶段性标志性成果,用阶段性标志性成果评价每位医生的工作,激励他们工作的积极性,提高他们“按方案执行”的依从性。

病例报告表是一个重要的阶段性标志性成果。一份合格的病例报告表意味着病例的入选、知情同意签字、各种观察和检查、临床资料收集、随访等一系列工作已经完成,是一个重要的节点。对于参研单位,第一份病例报告表的完成意味着临床资料收集体系已建立并开始运行,研究团队已组织起来并开始工作,研究课题可以在这个单位组织实施,故意义重大。完成病例报告表的数量和质量可以作为评价研究工作执行情况的标志,可以用来鼓励先进、督促后进,推动临床研究项目按计划执行。

数据库录入的进度和质量可以作为另一个阶段性标志性成果。数据录入和数据管理是一项复杂细致的工作,需要投入许多人力物力,一定要事先有设计和安排,研究过程中按计划执行,才有可能在项目实施后期获得符合临床要求的数据库。目前多数临床研究在建立数据库方面存在的问题较多,应引起重视。

除了以上两个阶段性标志性成果外,研究者还可以根据研究特点和工作需要,再设置一些阶段性标志性成果,如病例入选的数量和质量、病例随访的数量和质量等。

3.3 质量第一

数据质量是临床研究资料收集过程中的关键环节,是研究者始终要抓的工作之一。临床研究实施方案已经设计了质量控制体系,实施过程中能够按要求执行吗?实际情况往往是完美理想的设计与现实不一致,尽管设计方案时已经充分考虑了可行性问题,但总有一些事先考虑不周到的地方,会发生事先无法预料到的情况,给数据质量造成影响。主研者的任务之一是始终关注研究工作的进展情况,关注每一个细节的执行情况,随时发现并及时纠正影响数据质量的干扰因素,必要时对实施方案做微调。“细节决定成败”是做好这项工作应遵循的原则。

4 展望

临床研究模式多样化是临床学科发展的必然趋势,是正在发生并每天不断变化的现实。人们身在这种变化的“围城”中,顺着潮流向前走,但不清楚为什么会发生这些变化,背后的原因是什么。在这种情况下,理论层面的梳理、凝练和提高可以帮助人们认识现象背后的规律,明确努力方向,自觉主动地利用对规律的认识,更快更好地推动临床研究和临床学科的发展,本文正是希望解决这个问题,试图阐明现象背后的规律。

历史上曾发生过流水线生产模式击败小生产经营模式,导致社会巨变的案例。临床研究模式转变所引起的变化是否会与工业生产模式变化所导致的结果相类似?至今尚无法预测评估,但有一点可以肯定,临床研究模式转变给我国临床研究的发展提供了巨大的创新空间,在研究规模巨大的基础上,如果能用新的临床研究模式提高研究质量和创新能力,我国无疑可以成为临床研究的大国、强国,在国际学术界获得应有的地位。

本文作者在2009年提出了临床研究模式转变的观点,目前认识还处于“初级阶段”,理论框架需要完善,方法学体系和技术体系需要做大量补充完善工作。希望更多的各学科专业人员参与讨论和研究,从方法学层面为推动我国临床研究整体水平提高做出贡献。

(2010-11-25 收稿)

(本文编辑:任英慧)