

# 开展研究者发起的临床研究的“四个基石”

戴维<sup>1</sup>, 武文博<sup>2</sup>, 万绍平<sup>2</sup>, 刘芳<sup>3</sup>, 魏星<sup>1</sup>, 刘晓琴<sup>1</sup>, 李强<sup>1</sup>, 石丘玲<sup>4,5</sup>

1. 四川省肿瘤医院胸外科, 四川 成都 610041; 2. 四川省肿瘤医院科技部, 四川 成都 610041;  
3. 四川省肿瘤医院肿瘤中医学, 四川 成都 610041; 4. 四川省肿瘤医院预防部(癌防办公室), 四川 成都 610041;  
5. 重庆医科大学公共卫生与管理学院, 重庆 400016

**摘要:** 我国临床资源丰富, 研究者发起的临床研究(IIR)日益增多。但由于研究经费投入不足、实施标准不统一和管理制度不完善等原因, 其质量尚待提高。另外, 我国临床医务人员工作繁忙, 临床与科研似乎难以兼顾。临床医务人员如何将科研融入临床工作中, 以开展切实可行、高质量和可持续发展的 IIR。结合自身的经验, 笔者认为需要“四个基石”: 基于临床问题的项目、国际化的操作规范、现代化的数据采集管理工具和多学科、多层次的团队。

**关键词:** 临床研究; 临床问题; 操作规范; 数据采集; 数据平台; 多学科团队

**中图分类号:** R 197.323 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)12-1702-03

临床研究是以患者为主要研究对象的科学研究活动<sup>[1]</sup>, 目前大部分由临床医务人员发起, 称为研究者发起的临床研究(investigator initiated research, IIR)<sup>[2]</sup>。与企业资助的临床研究相比, IIR 在实际操作层面存在着研究经费缺乏、方法学选用不当、实施过程不规范等问题<sup>[2-4]</sup>。对于资源有限且工作繁忙的临床医务人员来说, 如何开展适合自己的临床研究, 一直是个难题。笔者认为这不仅需要学习一些原则性的概念和方法, 更需要一些具体和可行的实践建议。本文将基于笔者所在团队开展 IIR 的实际案例, 系统地总结开展切实可行、高质量和可持续发展的 IIR 所需要的“四个基石”, 以供同行参考。

## 1 基石一: 基于临床问题的项目

解决临床问题是开展临床研究的最终目的。目前, 国内开展的很多 IIR 都缺乏连续性, 表现为课题结题后, 研究就彻底终止, 其原因多是研究与真正的临床问题脱节。临床医务人员开展临床研究, 应遵循临床问题→科研项目→研究方向的道路。首先, 临床医务人员应基于临床实践和文献检索, 提出一个尚未解决或尚未充分解决的临床问题<sup>[1,5]</sup>。从一个小问题出发, 聚焦到一个具体的点, 使问题简单明了, 避免问题大而全。然后, 根据自身可获得的资源, 设计一个科学、可行且具体的科研项目, 并尽可能争取基金支持<sup>[5]</sup>。最后, 通过大量的科研实践训练和不断的纵横拓展, 逐渐凝练形成自己的研究方向。笔者所在

课题组从 2017 年开始独立开展 IIR, 所有研究都基于临床问题。目前共有项目 10 余项, 研究经费近 500 万, 已经形成良性循环。最重要的是, 目前已经形成了 3 个独具潜力的研究方向。见表 1。

表 1 笔者所在团队基于临床问题形成的 3 个研究方向

临床问题	研究方向
早期诊断困难是肺癌死亡率高的主要原因, 目前肺癌的早期诊断技术具有较多的局限性	基于人体呼出气的肺癌早期诊断技术 <sup>[6]</sup>
肺癌患者术后负担症状重, 来自患者的声音和出院后的症状随访, 长期以来未受到重视	基于患者报告结局的肺癌患者术后症状管理 <sup>[7-8]</sup>
国内医学科研数据管理多不规范, 发表的论文质量低。现代化的科研数据支撑平台缺乏, 效率低	基于研究电子数据采集(RED-Cap)系统的医学科研数据管理平台的构建及推广 <sup>[8]</sup>

## 2 基石二: 国际化的操作规范

遵循国际规范才能真正地实现高质量和可持续发展。目前, 国内大部分医疗机构的科研管理还停留在课题立项和结题方面, 对 IIR 最重要的过程监管基本缺失<sup>[9]</sup>。IIR 对我国的临床医务人员和监管人员来说都是一个相对新的领域, 目前国内尚没有统一的操作规范<sup>[2-3,9]</sup>。国家层面的文件主要是一些原则性的要求<sup>[10]</sup>, 或者主要是针对注册药物临床试验的规范, 比如药物临床试验质量管理规范(GCP)<sup>[11]</sup>。如果将 GCP 全部套用到 IIR, 在实践中往往缺乏可操作性。根据笔者的经验和相关文献<sup>[12-22]</sup>, 本文将开展 IIR 应遵循的 6 个基本规范总结如表 2。

表 2 开展 IIR 应遵循的 6 个基本规范

规范	内容	作用
通过伦理审查	IIR 必须提交伦理审查, 批准后才能实施 <sup>[12-13]</sup>	保护患者合法权益
进行研究注册	前瞻性的 IIR 均应在研究开始前进行研究注册。干预性的 IIR 必须注册, 观察性的 IIR 目前尚无统一要求, 但有需注册的趋势 <sup>[14-15]</sup>	提高研究透明度, 提升公众参与度
获得知情同意	前瞻性的 IIR 均应获得患者的知情同意。极少数前瞻性的 IIR 和大多数回顾性的 IIR 可申请豁免 <sup>[16-17]</sup>	保护患者合法权益
规范数据管理	原始数据均应可溯源。鼓励采用电子化的数据采集管理系统 <sup>[18-19]</sup>	保证质量, 提高效率
按照标准报告	论文发表遵循国际报告规范 <sup>[16,20]</sup> , 比如观察性研究报告标准; 加强流行病学中观察性研究的报告 (STROBE)	提高研究透明度, 促进研究规范开展
实现数据共享	除患者隐私信息外的原始数据均应公开在共享平台。虽然目前尚有争议, 但越来越多的杂志要求共享原始数据 <sup>[21-22]</sup>	提高研究透明度, 促进数据最大化利用

### 3 基石三: 现代化的数据采集管理工具

选择合适的数据采集管理工具是提高临床研究质量和效率的关键<sup>[23-24]</sup>。传统的纸质化数据采集管理模式, 效率低下且容易出错, 已经不能满足现代临床研究的需要。表 3 列举了目前常见的数据采集管理方式<sup>[25-31]</sup>, 研究者需根据研究设计和自身情况, 选择合适的工具。笔者的建议是: (1) 避免以纸质化为主的方式, 尽可能全部实现电子化; (2) 对于较小数据量 (样本量 < 100) 且设计不复杂的临床研究, 建议使用 Excel 或 SPSS; (3) 对于较大数据量 (样本量 ≥ 100) 且设计不复杂的临床研究, 建议使用 Access、EpiData 或电子数据采集管理平台 (Electronic Data Capture, EDC); (4) 对于设计复杂的临床研究, 建议使用 EDC。目前, 笔者课题团队所有的研究都使用非商业化的免费 EDC 进行数据采集管理。使用最多的是 REDCap<sup>[7-8]</sup>, 其功能极其强大, 基本上可满足所有类型的临床研究的数据采集管理工作。

### 4 基石四: 多学科、多层次的团队

团队是临床研究做大做强的重要保障<sup>[32]</sup>。与基础研究相比, 临床研究开展的难度更大, 但真正的难点更多在人, 而不是经费<sup>[1]</sup>。以表 1 中笔者的研究方向 2 为例<sup>[7]</sup>, 该方向刚开始仅仅就两人, 一位临床医生和一位方法学人员, 且没有任何经费支持; 从观察性研究起步, 研究进行了 1 年多才开始申请到项目经费。然后多个项目中标, 课题研究范围进一步扩

表 3 常见数据采集管理方式

方式	优点	缺点
纸质版	直观, 易操作	费时费力, 手写易出错, 空间要求大, 携带不便, 容易丢失, 难以共享
Excel	简单, 易操作, 可简单分析	界面密集, 承载数据量小, 安全性差, 不基于网络
SPSS	简单, 易操作, 可统计分析	界面密集, 安全性差, 不基于网络
Access <sup>[25-26]</sup>	简单易学, 方便实用	数据储存量相对小, 多为单机版, 安全性不高
EpiData <sup>[26-27]</sup>	免费, 简单易学, 方便实用	重复劳动多, 不支持关系模型, 多为单机版, 安全性不高
商业 EDC (Clinflash EDC, MediData Rave)	界面友好, 基于网络, 可个性化设计, 各种功能完善	收费, 对于普通研究者可及性较差; 数据库修改和数据导出相对不自由; 数据由商业公司储存, 安全性不能保障
非商业 EDC (ResMan <sup>[28]</sup> , REDCap <sup>[29-31]</sup> )	免费, 界面友好, 基于网络, 可个性化设计, 各种功能完善, 数据库修改和数据导出方便	ResMan: 功能相对简单, 不满足复杂设计; REDCap: 全英文界面, 设计相对复杂, 数据后续处理相对复杂

表 4 IIR 核心团队的组成和建议

团队组成	一些建议
医生团队	打造金字塔人员结构, 培养后继骨干人才
医护团队	医护一体化执行 <sup>[33]</sup> , 授之以渔和鱼
多中心团队	通过多种方式, 找到其他单位志同道合的合作者, 不在多而在于精
方法学团队 <sup>[4]</sup>	通过多种方式, 找到擅长科研设计和数据分析的长期合作者, 全程参与研究

大, 遂陆续邀请本单位的其他医生、护理人员和多中心单位加入。在做的过程中, 又逐渐发现了研究方向 3 并成功申请到项目经费。目前方向 2 的团队近 30 人, 研究经费近 200 万, 已经做大并走上可持续发展之路。笔者的重要经验是: 刚开始不要急于建立一个大而全的团队, 也不要等申请到了经费才开始做, 而是应该小而精地快速启动项目; 在项目实施的过程中, 逐渐申请到经费和找到志同道合的人加入。表 4 总结了笔者对 IIR 核心团队搭建的一些建议。

### 5 结语

临床医务人员由于工作上的优势, 完全可将科研融入临床工作中。要开展切实可行、高质量和可持续发展的 IIR, 笔者认为需要“四个基石”: 基于临床问题的项目、国际化的操作规范、现代化的数据采集管理工具和多学科、多层次的团队。只有夯实了四个基石, 才能获得更多的资源和持续高质量的产出。本文是对笔者前期开展大量 IIR 的经验总结, 特别适合已经工作的临床医务人员开展前瞻性的 IIR 时作为参考。

## 参考文献

- [1] 赵一鸣,曾琳,李楠. 临床研究的四个基本特征[J]. 中华医学杂志,2012,92(36):2521-2523.
- [2] 曹焯,王欣,曹玉,等. 我国研究者发起的临床研究管理现状调查与分析[J]. 中国新药与临床杂志,2018,37(7):395-400.
- [3] 薛莲,朱晓亮,胡兴媛,等. 从科研监管视角探析研究者发起临床研究存在的问题与对策[J]. 中华医学科研管理杂志,2019,32(5):337-341.
- [4] 谢丽,张维拓,张硕,等. 中国临床研究方法学的现状与展望[J]. 中国临床研究,2019,32(9):1302-1305.
- [5] 赵一鸣,丁洁,曾琳. 试论临床研究顶层设计[J]. 中华医学杂志,2010,90(14):942-946.
- [6] Li WW, Dai W, Liu MX, et al. VOC biomarkers identification and predictive model construction for lung cancer based on exhaled breath analysis: research protocol for an exploratory study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8): e028448.
- [7] Dai W, Xie SH, Zhang R, et al. Developing and validating utility parameters to establish patient-reported outcome-based perioperative symptom management in patients with lung cancer: a multicentre, prospective, observational cohort study protocol [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(10): e030726.
- [8] Dai W, Zhang YQ, Feng WH, et al. Using patient-reported outcomes to manage postoperative symptoms in patients with lung cancer: protocol for a multicentre, randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8): e030041.
- [9] 曹焯. 哈佛医学院 DF/HCC 临床研究管理介绍——临床研究的“中心化”管理[J]. 中国新药杂志,2015,24(18):2128-2133.
- [10] 国家卫生计生委. 关于印发医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法的通知 [EB/OL]. (2014-10-16): <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593g/201410/9bd03858c3aa41ed8aed17467645fb68.shtml>.
- [11] 国家药品监督管理局. 总局办公厅公开征求《药物临床试验质量管理规范(修订稿)》的意见 [EB/OL]. (2016-12-01): <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2101/228859.html>.
- [12] 赵一鸣,曾琳,褚红玲. 临床研究要经过的两次伦理审查[J]. 中华儿科杂志,2017,55(12):910.
- [13] 冯芳. 如何遵循临床研究伦理原则[J]. 中国循环杂志,2019,34(11):1127-1129.
- [14] 吴泰相,李幼平,姚巡,等. 实行临床试验注册制度,提高我国临床研究质量[J]. 中国循证医学杂志,2006,6(3):153-156.
- [15] 中华内科杂志编辑部. 什么样的临床研究需要注册? [J]. 中华内科杂志,2019,58(12):882.
- [16] 刘雪梅,李琰,蒋兰慧,等. 实施研究伦理和发表伦理,促进规范研究、规范出版和规范转化——中国临床试验注册和发表协作网第二次声明背景文件[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(7):726-732.
- [17] 刘锦钰,赵琼妹,袁静,等. 临床研究豁免知情同意的情形分析与探讨[J]. 中国医学伦理学,2019,32(10):1243-1246.
- [18] 段显琳,张慧,徐建丽,等. 临床医学研究应重视临床数据管理和质控[J]. 医学信息,2016,29(20):14-15.
- [19] 吴泰相,卞兆祥,李幼平,等. 促进我国临床试验数据管理规范化[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(6):532-537.
- [20] 吴泰相,李幼平,卞兆祥,等. 实施临床试验报告规范,提高临床试验透明度[J]. 南京医科大学学报(社会科学版),2007,7(3):262-265.
- [21] 吴泰相,卞兆祥,李幼平,等. 临床试验原始数据透明化与共享:关于医学研究伦理的哲学命题及其对临床试验的意义[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(6):538-542.
- [22] Taichman DB, Backus J, Baethge C, et al. Sharing clinical trial data [J]. *BMJ*, 2016, 532: i255.
- [23] 谢高强,李英山,姚晨. 电子数据采集对我国临床研究的机遇和挑战[J]. 中国新药杂志,2013,22(6):620-623.
- [24] 刘晋,梁宇霞,李天萍,等. 电子数据采集系统在临床科研管理中的实践与思考[J]. 中华医院管理杂志,2019,35(6):503-506.
- [25] 雷磊,王莉,舒雅,等. 利用 Access2010 数据库建立疼痛科患者信息管理系统 [J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(12):927-931.
- [26] 吴东宁,何丽云,王鑫,等. 应用 Access, EpiData 软件建设胸痹心痛临床研究数据库的方法及其比较[J]. 中国卫生产业,2016,13(19):18-20.
- [27] 张晓云,周兰妹. EpiData 数据管理软件在医药卫生领域研究中的应用现状与启示 [J]. 解放军护理杂志,2013,30(23):33-36.
- [28] 项楠. 胰头和壶腹周围肿瘤三维可视化诊治平台构建及临床应用研究 [D]. 广州:南方医科大学,2016.
- [29] Pang XQ, Kozlowski N, Wu SL, et al. Construction and management of ARDS/sepsis registry with REDCap [J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(9):1293-1299.
- [30] 高凡,田国祥,贺海蓉,等. REDCap 实现多中心研究数据管理的方法[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(4):392-395.
- [31] Harvey LA. REDCap: web-based software for all types of data storage and collection [J]. *Spinal Cord*, 2018, 56(7):625.
- [32] 林蓓蕾. 英国苏格兰基于专业领域的多学科合作式地区科研团队介绍——对建设我国高校科研团队的启示 [J]. 中华医学科研管理杂志,2016,29(1):66-69.
- [33] 丁玲,王金柱,姚惠萍,等. 医护一体化科研模式提高三甲医院护理团队科研水平的效果分析 [J]. 现代实用医学,2019,31(8):1111-1113.

收稿日期:2020-02-19 修回日期:2020-04-28 编辑:石嘉莹