

临床研究协调员在大型针刺临床试验中的角色与实践

高敬书 杨新鸣 张跃辉 王东梅 吴效科

(黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨, 150040)

摘要 中国近年来开展了很多包括药物临床试验在内的临床科研项目,而且很多都是大样本多中心的 RCT。但是由于国内缺乏专职临床研究协调员(Clinical Research Coordinator, CRC),临床研究协调员一般由医生充当,存在诸多弊端。本文介绍了国内外 CRC 发展现状,描述了黑龙江“国家中医临床研究基地”妇科实施的一项针刺联合克罗米芬治疗多囊卵巢不孕症的多中心、大样本、随机对照双盲临床试验(PCOSAct: Acupuncture and Clomiphene Citrate for Live Birth in Polycystic Ovary Syndrome)中临床研究协调员的工作内容,详细阐述了其在此项临床试验中的角色定位及分工,分析医疗系统与研究护士作为临床研究协调员的利弊,以期为国内临床研究的发展以及研究护士的培养提供参考和借鉴。

关键词 临床试验;临床研究协调员;研究护士;角色定位

The Practice and Role of Clinical Research Coordinator in Large Sample and Multi-center Acupuncture Clinical Trials

Gao Jingshu, Yang Xinming, Zhang Yuehui, Wang Dongmei, Wu Xiaoke

(First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract In recent years, there were increasing number of clinical research projects including medicine clinical trials were carried out in China, and many of them were large sample and multi-center RCT. As there were short of clinical research coordinator in China, doctors usually acted as CRC, while it caused various problems. This article introduced status quo of CRC at home and abroad, and described responsibility of CRC in the large sample, multi-center and double-blind acupuncture RCT which researched on acupuncture and clomiphene citrate for live birth in polycystic ovary syndrome and undertaken by the department of gynaecology of National TCM Clinical Researching Base in Heilongjiang province. We elaborated the role of CRC in this trial, and analyzed pros and cons for medical personnel and research nurse as a CRC. It was aimed at providing references for the developing of clinical researches as well as training research nurses.

Key Words Clinic trial; Clinical research coordinator; Research nurse; Role orientation

中图分类号:R245.31 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.033

1 CRC 的国内外现状

在欧美发达国家,临床研究协调员作为一个专门职业已经有 40 余年时间,研究护士作为其重要执业者,有着不可替代的作用^[1]。国外的大型临床机构通常有自己固定的 CRC 人员,而一些小型科研机构则通过 SMO(Site Management Organization)公司雇佣 CRC。SMO 又称“分中心管理组织”或者“现场管理组织”,主要为—群临床研究机构(或者—项临床研究的多个分中心)提供服务,包括输送 CRC 以及进行相关的临床研究培训等。欧美的 CRC 专业背景以护士居多,一般有 4~5 年的护理经验转职为 CRC,比例约为 60%,其次是药剂师,比例约为 15%~20%^[2],其他还有检验技师、以及有生物学、医学专业背景的 CRC,甚至还有秘书等其他专业背景出

身的 CRC。CRC 以女性为主,占到 95%左右。从学历来看,学士约占 50%,其次是大专、硕士,也有较少博士及大专以下。在国外一些专业机构或者大学开设正规的 CRC 培训课程,包括临床研究专业协会(Association of Clinical Research Professionals, ACRP)和社会临床研究组织(Society for Clinical Research Associates, SoCRA)提供的 CRC 培训以及资格认证等^[3]。

在中国,现在还没有对 CRC 形成法律规定^[12],很少有临床科研机构专职配备研究护士,只有一些高年资的护理人员和护士长在 GCP 试验中承担一些采血、发药、资料管理等简单工作。在一些临床试验中往往由医疗系列的研究生、低年资医生或者学科秘书担任研究助手工作,但这些人往往还承担了

基金项目:2011 年国家重大科技专项-中医公益性行业专项-多囊卵巢综合征不同生育阶段中医防治方案及转化应用研究(编号:201107005)

作者简介:高敬书(1983.1—),女,硕士,主管护师,临床试验管理,Tel:(0451)82125604,E-mail:87576956@qq.com

通信作者:吴效科(1966.12—),男,博士,主任医师,主任,博士研究生导师,研究方向:生殖医学,Tel:(0451)82130094,E-mail:xiaokewu2002@vip.sina.com

很大部分的临床患者的治疗工作,这样会很大程度影响到临床试验的质量。国内对临床护士与研究护士的工作内容职责没有一个成形的界定,也没有专门机构可以培训和认证研究护士,但是护士可以考取国家承认的 GCP 证书后承担相关工作^[13]。目前国内包括 GCP 在内的临床试验越来越多,临床研究相关的运行、管理等问题也凸显出来,国外系统化、法规化的研究护士培训运作模式值得我们学习和借鉴。

2 PCOSAct 项目背景和实施难点

我院妇科依托黑龙江《国家中医临床研究基地》重点病种建设开展了“针刺联合克罗米酚对多囊卵巢综合征妇女活产率的影响”的大样本、多中心、针刺干预的随机对照双盲临床试验(PCOS-Act)^[4]。这项临床试验是目前为止全球治疗不孕症最大型的中医试验。本项目实施采用美国国立卫生院(NIH)生殖医学机构(RMN)模式,在方案的优化设计、项目实施、质量监管、受试者保护、论文发表等阶段均与国际顶尖专家及团队合作^[5],为项目高质量完成奠定良好的基础。本项目区别于一般药物临床试验,在实施过程中有以下主要特点:1)大样本:1 000 名患者严格筛选,符合修改后的鹿特丹标准。2)多中心:分中心遍布全国 10 个省份,20 个城市,25 家医院,医院医疗科研水平不尽相同。3)干预手段繁琐:整个干预过程需要 4 次服药、32 次规律间隔针刺、以及 17~18 规律间隔采血。4)观察时间长:由于项目终点结局指标是观察活产率,整个项目从第一个患者入组到最后一个婴儿出生估计耗时 33~34 个月。5)需要对患者进行密切随访,包括督促患者加强患者的方案依从性、关注不良事件的发生、关注妊娠期间状况,避免患者失访等。6)临床病例观察表(CRF)中填写指标多,将近 3 000 条。7)数据库录入工作量大,需要统一格式输入,保证正确性、精确性以及及时性。上述试验实施难点给质量监管提出了难题。为保证试验顺利进行,临床研究协调员的选派以及培训至关重要。

3 PCOSAct 项目中临床试验协调员的选派

25 家分中心的主要负责人(PI, Principle Investigator)大多数为科主任,其日常工作任务量大,不仅要出门诊、管理住院患者而且还要处理日常科室管理工作,甚至一些 PI 还担任着教学任务,不可能独立完成这样一项大型复杂的临床试验。PI 在临床试验中发挥的作用主要是招募患者、做出专业医疗判断、开具处方。每个 PI 身边都需要一个专职 CRC

对临床试验进行精细化管理。出于对研究成本以及分中心长期科研合作考虑,预先规划在分中心选拔高学历护士进行培养以担任 CRC 角色。但由于中国目前并没有完善的临床科研人员运行及管理机制以及保障体系,且各分中心单位医院级别规模各不相同,很难做到这一点。基于此我们选派了若干名医疗系列的研究生,其中仅有一名高学历护士(在分中心工作 3 个月)到分中心担任 CRC 的工作(仅有少数分中心选用自己医院的低年资医生)。在去分中心参与临床试验之前,对这些人员进行了统一培训,并派遣人员参与国家举办的 GCP 培训等。

4 PCOSAct 项目中临床研究协调员的角色定位及分工

国际组织“临床研究专业学会”(Association of Clinical Research Profession, ACRP)在 1995 年的一项 CRC 分析调查报告显示,CRC 的工作涉及 11 大类 128 项任务^[6],主要分布在临床试验准备、实施及结束阶段,内容包括参与方案评估、前期工作准备、与申办方及合作方的联络沟通、获取患者知情同意、宣教、科研材料的填写上交、患者沟通随访、血样保存、协助监察、不良事件监测、数据协调等^[7]。

国外一位学者总结了上世纪 80 年代中期到 90 年代末发表的 11 篇关于研究护士的文章,其中一致认为研究护士职能包括教育、辩护、伙伴、服务、护理协调、协调不同专业科室、临床解释、资料收集、照顾患者、咨询、健康观察及健康教育等^[8]。

美国国立卫生研究院临床中心(the National Institutes of Health Clinical Center, NIHCC)在 2007 年 1 月开展了一项对临床研究护士的职能领域进行定义的项目。于 2010 年将这一项目命名为 CRN2010。这个项目首先明确了临床研究护士的职能领域涵盖了在临床试验协调和执行中的一切护理活动^[9]。此项目采用 Delphi 法,经过 3 轮问卷,专家们将临床研究护士的实践领域分为 5 个维度,共 52 个项目。这 5 个主要维度分别为临床实践(Clinical Practice, CP)、试验管理(Study Management, SM)、护理的协调和连续性(Care Coordination and Continuity, CCC)、受试者的保护(Human Subjects Protection, HSP)、科学促进(Contributing to the Science, CS)^[10]。

根据 NIHCC 对研究护士的角色分类,在 PCOS-Act 中我们把研究协调员分为两类:临床研究助手(Clinical Research Assitant, CRA)和临床研究协调员(Clinical Research Nurse Coordinator, CRNC)。

CRA 作为分中心 PI 的研究助手主要承担分中

心临床试验的工作主要包括:项目前期:1)分中心开始临床试验各种文件的准备;2)联系伦理办公室、实验室相关科室;3)参加研究方案的培训(项目进展中);4)帮助 PI 筛选患者;5)向患者交代知情同意及试验方案;6)负责受试者与 PI 之间的联系与沟通;7)与申办方项目办公室沟通联系;8)填写病例报告本(CRF)中与临床诊断无关的所有项目;9)患者血样本的采集、标记、储存;10)试验用品包括药物的发放回收及保存、针具的保存等;11)根据项目质量监控要求填写试验相关各项表格;12)密切随访患者包括不良事件、妊娠及产后状况;13)关注试验质量,及时向 DCC 上报各种偏离事件;14)关注安全性问题,及时上报严重不良事件;15)电子数据库的输入;16)参加定期电话会议;17)进行定期试验质量一级自查。项目后期:18)CRF 的回收、邮寄等试验收尾工作 CRNC 作为申办者的科研助理主要负责 25 家分中心临床试验管理、协调、和数据管理。成员包括低年资博士学位医疗人员、硕士学历护士、高年资护士长,组成 PCOSAct 项目办公室,由申办者直管。项目前期:1)与上级职能部门沟通协调及文件签署;2)负责与各分中心沟通协调及文件签署;3)参与研究方案的论证与优化;4)组织分中心人员的培训;5)试验用品发放。项目进展中:6)与分中心 CRC 沟通联系项目各项事宜;7)监管分中心研究进度、研究质量;8)实时向申办者上报项目进展状况;9)分中心 CRA 的管理调配;10)定期组织 SC 会议和分中心电话会议;11)专人负责血样本质量控制、统计、回收;12)专人负责终点结局指标的监控:妊娠随访及证据回收;13)专人负责 25 家分中心数据统计,与 DCC 和分中心协调;14)专人负责试验相关各项财务;15)进行临床试验质量分中心年度二级监察,并配合三级督察与四级视察;16)完成各项试验管理工作纸质、电子材料的完成。项目后期:17)回收所有试验相关材料用品;18)完成试验数据统计并向相关部门报告。

在项目进行过程中我们发现研究生和临床医生担任 CRC 有诸多弊端,而高学历护士可能比研究生或者临床医生更适合 CRC 工作,体现在以下两点:1)稳定性。由于研究生有学制限制,不能长期担任 CRC,造成频繁的人员更换。随之而来的就是不停的人员培训、新环境的适应过程、患者的熟悉过程,这些都会对试验质量产生不良影响,但是让研究生接触临床试验,可以让其认识了解科研一线的工作内容,对于其日后申报、承担、实施科研课题非常有帮助。临床医生由于还要管理患者,精力不能完全

放在临床试验的管理上,造成两头累且两头均不能达到较好工作效果。专职临床研究护士由于没有时间的限制,可以长时间担任 CRA 或者 CRNC 角色,并且在长期的试验管理过程中不断积累工作经验,对临床试验管理越来越熟悉,从而对试验质量起到关键作用。但是目前由于很多医院并没有认识到研究护士的重要性,国家也没有相关的法规和政策以及聘任机制,所以专职的研究护士选拔及任用面临着诸多难题。2)未来发展定位。医疗系列的研究生以后的发展方向是一名临床医生,收诊治疗患者,而专职做一名研究助手显然与临床医生自我认同的价值观以及职业发展不符合。医生在参与临床试验的过程中会发挥 PI 的功能。一位国外学者对研究护士和临床护理专家角色进行了清楚的定义和区分:临床护理专家的首要角色是患者护理的管理和护理技术的发展,而研究护士的工作重点在于成功地实施研究方案^[1]。现阶段中国的绝大部分护理人员都从事着临床一线护理工作,也有一部分从事临床教学及管理工作,这其中也包含了很多高学历的护士。护士中仅有少部分参与了 GCP 试验中的少量初级工作。如果把 CRC 作为今后高学历护士的一个发展方向,并制定相应的法规制度来支持研究护士的培养及从业,定能发挥护理人员的专业长处以及鼓励护士往更高层次上发展,为护理科研拓展更大的空间,也为临床试验的管理提供更完善及优质的服务。

目前该项目进展到 90%,从项目实施过程来看,这样的人员安排很大程度上提高了临床研究管理的效率与质量,值得推广与借鉴。随着国内临床研究的数量以及研究团队日益庞大,其对研究护士的需要就越来越明显。在欧美发达国家以及日本、中国香港地区临床试验中,临床研究护理作为专业职责,其作用已被证实与研究成果的质量和水平密切相关。鉴于目前国内护理人员从业现状及临床试验运行模式,建议从临床科研角度更新护理本科生的课程设置、成立研究护士专业培训机构及认证机构,以法律法规形式规范研究护士的职责范围、建立健全研究护士的用人机制,培养高质量临床研究护士。从而有效提高我国临床研究质量,推动医药行业的发展。

参考文献

- [1] 燕妮,熊宁宁,邹建东,等. 临床试验的重要角色:临床研究协调员[J]. 中国临床药理学与治疗学,2006,11(10):1190-1193.

教育与传承:目前,我国采取的主要方式是院校教育,学生在校期间,课堂教学大于临床实际操作,真正接触名医临床生动、直观的教学基本上从大三下半年开始,五年制的本科生实际跟老师临床两年半就完成了的学业,真正跟师学习的时间相对较短;b. 学业结束与传承:大部分学生在毕业后,在新岗位上从事工作,跟师学习链断开。3)“隐性知识”的特殊性与师徒间传承的困境:名老中医经过多年的临床实践,积累了大量的经验、技术、感悟、诀窍,形成了具有特殊价值的存储于个体大脑之中、且比较难以用语言或文字等形式表达的“隐性知识”,如何更好地将“隐性知识”转化为人们可以理解、接受、继承的显性知识,成为师徒传承中的一大难题。

5 中医隐性知识转移机制方法研究探讨

综合众多学者的研究,笔者认为隐性知识的显性化及传承还应重视开展以下的工作:1)建立长效制的中医传承团队:改变以往在在有限时间内跟随导师、毕业后各自从医的行为,组建稳定的传承队伍,通过各种方式跟踪名医的行医活动,开展对名医个体的专项研究。2)继续开展中医“师带徒”工作:建立“一对一”“一带多”“多带一”等师承模式,通过个体化的路径开展中医传承工作,在师带徒过程中,通过与名老中医的交谈,名老中医的言传身教,将其隐性知识进行转移与共享,继承并领会大师们的为人、学术思想、临床经验。3)继续加强对名老中医临床经验的整理与出版,用文字形式将其学术及行医过程中的“隐性知识”显性化。4)重视开展对名医

大师们的学术思想、临床医案的数据采集整理工作,建立病案数据库、方剂数据库等,用现代科学方法进行分析与研究。

参考文献

- [1] 隐性知识. 百度百科[EB/OL]. <http://baike.baidu.com/view/68045.htm?fr=Aladdin>, 2015-01-15.
- [2] 吕卫文. 隐性知识和编码知识[J]. 科研管理, 2007, 28(6): 31-35, 11.
- [3] 杨芳兰, 郭东强. 知识转移热点问题研究综述[J]. 科技管理研究, 2012(4): 127-131.
- [4] 李婷, 杨坚, 申俊龙. 基于隐性知识管理的中医知识创新促进机制研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(2): 79-81.
- [5] 包含飞, 刘沁. “计算人(Computman)” : 医学知识工程学的新泛系[J]. 医学信息, 2001, 14(11): 712-716.
- [6] 赵宇明, 王庆国. 浅析隐性知识理论在中医学术传承中的重要意义[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(2): 80-84.
- [7] 刘艳, 申俊龙, 赵宁. 中医医者个体隐性知识的测评指标研究[J]. 价值工程, 2012, 31(17): 285-286.
- [8] 汤少梁, 沈爱琴. 从隐性知识管理角度解读当代中医传承困境[J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(2): 75-77.
- [9] 申菲菲, 申俊龙, 魏鲁霞. 基于隐性知识转化的中医知识创新研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(1): 118-119, 131.
- [10] 范宇鹏, 毛炜, 吕玉波, 等. 从隐性知识管理角度探讨名医工作室在中医传承工作中的作用[J]. 中医药管理杂志, 2009, 17(3): 193-195.
- [11] 金小泳, 郑身宏. 当代岭南中医传承模式浅析[J]. 中医药通报, 2010, 9(3): 37-40.
- [12] 陶艳. 中医药传承与发展面临的困境[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(6): 7-8.

(2014-07-30 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 1095 页)

- [2] A Papke. The ACRP national job analysis of the clinical research coordinator[J]. The Monitor, 1996; 45-53.
- [3] 李发庆, 邵蓉. 临床研究协调员在中国的职业定位[J]. 上海医药, 2010, 31(11): 504-6.
- [4] Kuang H, Li Y, Wu X, et al. Acupuncture and clomiphene citrate for live birth in polycystic ovary syndrome: study design of a randomized controlled trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013; 527303.
- [5] 高敬书, 匡洪影, 吴效科. 中医药临床研究可突破[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(5): 1128-1131.
- [6] Marks HM. The progress of experiment; Science and therapeutic reform in the United States[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.
- [7] 刘晓红, 白玲玲, 柏冬丽, 等. 国内外研究护士发展现状及引发的思考[J]. 中国护理管理, 2008, 8(12): 40-41.

- [8] Claire C, Maureen R, Anne H. An Innovative Approach to the Care of Patients on Phase I and Phase II Clinical Trials: The Role of the Experimental Therapeutics Nurse[J]. Journal of Pediatric Oncology Nursing, 2005, 22(6): 353-364.
- [9] 邓静. 美国临床科研护士角色对我国的启迪[J]. 护理研究, 2013, 27(4): 1143-5.
- [10] Castro K, Benvans M, Miller-Davis C, et al. Validating the clinical research nursing domain of practice[J]. Oncol Nurs Forum, 2011, 38(2): E72-80.
- [11] Wheeler, VS. Preparing nurses for clinical trials: The cancer center approach[J]. Seminars in Oncology Nursing, 1991, 7(4): 275-9.
- [12] 陈雄峰, 陈刚, 陈懋, 等. 临床研究协调员在药物临床试验质量控制体系中的重要作用[J]. 海峡药学, 2015, 27(2): 240-242.
- [13] 广东省药学会药物临床试验专业委员会. 药物临床试验 CRC 管理·广东共识[J]. 今日药学, 2015, 25(2): 77.

(2014-12-11 收稿 责任编辑:徐颖)