

## 论著·公共卫生

## 研究者发起的干预性临床研究质量评价体系的构建

史文涛<sup>1</sup>, 吴思成<sup>1</sup>, 崔东琦<sup>1</sup>, 陈凌燕<sup>1</sup>, 陈世杰<sup>1</sup>, 王步轶<sup>1</sup>, 林晓涵<sup>1</sup>, 张 靓<sup>1</sup>, 瞿轶慧<sup>1</sup>, 许 锋<sup>2#</sup>, 吴 皓<sup>3,4#</sup>

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究中心, 上海 200011; 2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院学科规划处, 上海 200011; 3. 上海交通大学医学院附属第九人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海 200011; 4. 上海交通大学医学院耳科学研究所, 上海市耳鼻疾病转化医学重点实验室, 上海 200125

**[摘要]** **目的**·构建研究者发起的干预性临床研究(experimental investigator-initiated trial, EIIT)质量评价体系,为EIIT质量控制提供依据。**方法**·通过文献分析法与研究小组内部讨论会,确定EIIT质量评价体系初稿;采用德尔菲法,对35名专家进行咨询,最终确定EIIT质量评价体系;并运用层次分析法计算各指标的权重。**结果**·3轮专家咨询有效回收率分别为100%、91.43%、91.43%,权威系数分别为0.84、0.91、0.89。经过3轮咨询,各指标的重要性均值均 $>3.50$ ,变异系数均 $<0.30$ ,肯德尔协调系数为0.177~0.331( $P<0.01$ ),最终形成了3个一级指标、18个二级指标、70个三级指标的EIIT质量评价体系。一级指标(启动期、实施期和总结期)的权重值分别为0.310 8、0.493 4和0.195 8。同时确立了二级和三级指标的权重。各级指标层次单排序和整体排序的一致性比率(consistency ratio, CR)均 $<0.1$ ,具有良好的逻辑一致性。**结论**·构建的EIIT质量评价体系具有较高的科学性和可靠性,对提升EIIT质量具有参考价值。

**[关键词]** 质量评价; 指标体系; 研究者发起; 干预性临床研究

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.10.023 **[中图分类号]** R197.323

**[文献标志码]** A

## Construction of quality evaluation system of experimental investigator-initiated trial

SHI Wen-tao<sup>1</sup>, WU Si-cheng<sup>1</sup>, CUI Dong-qi<sup>1</sup>, CHEN Ling-yan<sup>1</sup>, CHEN Shi-jie<sup>1</sup>, WANG Bu-yi<sup>1</sup>, LIN Xiao-han<sup>1</sup>, ZHANG Liang<sup>1</sup>, QU Yi-hui<sup>1</sup>, XU Feng<sup>2#</sup>, WU Hao<sup>3,4#</sup>

1. Clinical Research Center, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 2. Department of Discipline Planning, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 3. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 4. Institute of Otolaryngology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Key Laboratory of Translational Medicine on Ear and Nose Diseases, Shanghai 200125, China

**[Abstract]** **Objective**·To construct a quality evaluation system of experimental investigator-initiated trial (EIIT), and provide reference for EIIT quality control. **Methods**·The original draft of EIIT quality evaluation system was determined through literature analysis and internal discussion of the research group. Thirty-five experts were consulted using the Delphi method and then the quality evaluation system was determined. Analytic Hierarchy Process (AHP) was used to calculate the weight of each index. **Results**·The effective recovery rates of three rounds of experts' consultation were 100%, 91.43%, and 91.43% respectively. The authoritative coefficient were 0.84, 0.91, and 0.89 respectively. After three rounds of experts' consultation, the average scores of all indexes were $>3.50$ , the coefficient of variation of each index was $<0.30$ , and Kendall coefficients of concordance (Kendall's  $W$ ) were 0.177–0.331( $P<0.01$ ). Finally, an EIIT quality evaluation system with three first-class indexes, eighteen second-class indexes and seventy third-class indexes was constructed. There were three first-class indexes including start-up period, implementation period and summary period and their weight values were 0.310 8, 0.493 4, and 0.195 8 respectively. The weight values of the second-class indexes and the third-class indexes were determined at the same time. The consistency ratios of single-sort and overall sort of all indexes were $<0.1$ , which shows good logical consistency. **Conclusion**·The EIIT quality evaluation system constructed in this research is highly scientific and reliable, with guiding significance for improving the quality of EIIT.

**[Key words]** quality evaluation; index system; investigator initiated; experimental trial

近年来,我国临床研究注册数量呈高速增长趋势,截至2020年9月15日,中国临床试验注册中心网页 www.chictr.org.cn 已注册的各类临床研究共 37 348 项,其中大部分是由医疗机构的临床医师,即研究者发起,因此被称为“研究者发

**[基金项目]** 上海申康医院发展中心管理研究项目(2018SKMR-08);上海申康医院发展中心临床管理优化项目(SHDC12017628);上海交通大学中国医院发展研究院项目(CHDI-2019-A-02)。

**[作者简介]** 史文涛(1990—),男,助理研究员,博士;电子信箱: shiwentaotobe@163.com。

**[通信作者]** 许 锋,电子信箱: xufenghou@163.com。吴 皓,电子信箱: wuhao622@sh163.net。#为共同通信作者。

**[Funding Information]** Management Research Project of Shanghai Shengkang Hospital Development Center (2018SKMR-08); Clinical Management Optimization Project of Shanghai Shengkang Hospital Development Center (SHDC12017628); Project of China Hospital Development Institute, Shanghai Jiao Tong University (CHDI-2019-A-02)。

**[Corresponding Author]** XU Feng, E-mail: xufenghou@163.com. WU Hao, E-mail: wuhao622@sh163.net. #Co-corresponding authors.

起的临床研究 (investigator-initiated trial, IIT)”。不同于以新药上市为目的、由制药企业主办的临床试验 (industry sponsored trial, IST), IIT 带有科学探索的成分, 因为是由临床医师发起, 往往更贴近患者需求, 探索制药企业不愿涉及的领域, 如对现有诊断、治疗手段的对比, 上市产品的新用途等; 因此对于很多患者, 尤其是罕见病、肿瘤患者, IIT 是非常有益的<sup>[1]</sup>。IIT 是医学临床研究的重要组成部分, 与 IST 相辅相成、互为补充, 在不同的深度和广度上进行临床研究, 为循证医学提供高质量的证据, 为新药、新仪器以及新治疗策略的检验和推广起到了至关重要的作用。

但是, IIT 研究中涉及的科学探索成分具有较多的不确定性, 因此, 研究方案和数据收集往往更加复杂多变。与 IST 相比, IIT 通常资源相对不足, 缺乏相关监管法规, 质量控制体系尚未完善, 研究质量难以保证<sup>[2]</sup>。并且, 我国现阶段的医疗机构对于 IIT 的管理规定及质量控制基本上都是医院自行制定的, 均以 IST 的药物临床试验质量管理规范 (good clinical practice, GCP) 为模板, 比如中山大学肿瘤防治中心的《研究者发起的临床试验运行管理制度和流程》<sup>[3]</sup>。2014 年, 原国家卫生和计划生育委员会、原国家食品药品监督管理总局联合国家中医药管理局出台政策性文件<sup>[4]</sup>, 支持 IIT 项目开展, 要求研究者所在机构的伦理委员会审评批准后实行, 并接受机构的监督管理。

在 IIT 中, 最复杂的是干预性 IIT (experimental investigator-initiated trial, EIIT), 其实施条件要求高、控制严、难度大, 且需要严格的长时间随访才能得到高质量的研究结果<sup>[5]</sup>。因此, 为规范研究过程、保障研究质量、完善管理体系, 本研究尝试构建 EIIT 的质量评价体系, 希冀为其质量控制提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 成立研究小组

本研究小组共 11 人, 其中高级职称 2 人, 中级职称 2 人, 硕士研究生 5 人, 本科生 2 人。2 名高级职称成员均从事临床研究 15 年以上, 具有丰富的临床研究以及科研管理经验, 主要负责整体框架设计。2 名中级职称成员均熟悉医院科研管理工作, 能熟练应用德尔菲法和层次分析法。

### 1.2 拟定指标体系初稿

1.2.1 文献分析法 计算机检索 2010 年 1 月 1 日—2019 年 12 月 31 日在万方数据库、中国知网 (CNKI) 及中文

科技期刊数据库等中文数据库和 PubMed、Embase、Web of Science 等英文数据库中发表的文章。中文检索词包括“临床研究”“质量评价”, 英文检索词包括“clinical research”“quality evaluation”。文献纳入标准: ①独立研究。②干预性临床研究。③文献涉及临床研究的质量评价。④文献以论著形式发表。剔除重复报告、质量差、报道信息少、无法利用的文献。共搜到 521 篇文献, 经文献筛选和质量评价后余 11 篇<sup>[1-2, 6-14]</sup>, 对每篇文献进行人工查看, 汇总文献中涉及相关指标并纳入 EIIT 质量评价体系的指标池。

1.2.2 研究小组内部讨论会 经研究小组内部讨论, 在指标池的基础上, 适当删减或添加指标, 从而确定 EIIT 质量评价体系初稿, 包括 3 个一级指标 (启动期、实施期、总结期)、20 个二级指标、91 个三级指标。

### 1.3 确定指标体系

1.3.1 德尔菲专家咨询 本研究在全国范围内, 采用主观意向性的非随机抽样方法, 选择三级甲等医院、医学高等院校、知名医药企业以及卫生行政机构的知名专家和学者进行专家咨询。专家的人选标准为: ①本科及以上学历, 且中级及以上职称。②从事临床、管理或者科研工作  $\geq 5$  年。③国内临床研究知名专家学者。④能够全程参与本研究。

问卷由 5 部分组成: ①致专家信。介绍了本研究的背景、目的和方法, 说明问卷的填写方法。②专家基本情况调查表。例如专家的姓名、性别、年龄、职称、工作经验等。③专家咨询表。专家根据自己的判断, 对指标体系初稿中各级指标的重要性进行评分; 采用 Likert 5 级评分法, 5=完全同意, 4=同意, 3=不确定, 2=不太同意, 1=不同意。如有删减、增补或修改意见, 可在相应栏目内填写。④专家熟悉程度调查表。采用 Likert 5 级评分法, 1~5 表示从“非常不熟悉”到“非常熟悉”, 分别赋值 0、0.2、0.5、0.8、1。⑤专家判断依据调查表。按照大、中、小 3 个等级, 分别从理论分析 (0.3、0.2、0.1)、工作经验 (0.5、0.4、0.3)、对国内外同行的了解 (0.1、0.1、0.1) 和直觉 (0.1、0.1、0.1) 4 个方面赋值。

本研究从 2018 年 12 月—2019 年 3 月共开展 3 轮咨询, 每轮要求专家在 1 周内完成。每轮咨询后, 挑选出重要性评分均值  $<3.5$ 、变异系数 (coefficient of variation, CV)  $>0.3$  或满分频率 ( $K$ )  $<10\%$  的指标<sup>[15]</sup>, 经研究小组讨论后决定是否予以删除, 同时对咨询专家提出意见的指标进行修改, 增加专家提议的指标。咨询专家由研究小组专人电话或电子邮件联系, 对咨询结果进行汇总、分析,

形成下一轮问卷后再次函询专家。专家意见在第 3 轮时基本趋于一致。

**1.3.2 层次分析法** 本研究采用层次分析法计算各指标的权重系数。根据专家对各级指标的重要性判断,对同一层级内  $n$  个指标,进行两两比较。假设  $U_{ij}$  和  $U_{ik}$  为任

意 2 个重要性均值,利用均值之差确定 Saaty 标度<sup>[16]</sup>(表 1),得到该层次的相对重要性判断矩阵。再计算各判断矩阵的特征向量,对矩阵进行归一化处理以确定各指标单层权重值,最终利用乘法求得各层次评价指标的组合权重<sup>[17]</sup>。

表 1 层次分析法 Saaty 标度  
Tab 1 Saaty rating scale of AHP

Intensity of importance	Mean difference	Definition	Explanation
1	$U_{ij} - U_{ik} = 0$	Equal importance	Two factors contribute equally to the objective
3	$0.25 < U_{ij} - U_{ik} \leq 0.50$	Somewhat more important	Experience and judgement slightly favour one over the other
5	$0.75 < U_{ij} - U_{ik} \leq 1.00$	Much more important	Experience and judgement strongly favour one over the other
7	$1.25 < U_{ij} - U_{ik} \leq 1.50$	Very much more important	Experience and judgement very strongly favour one over the other
9	$U_{ij} - U_{ik} > 1.75$	Absolutely more important	The evidence favouring one over the other is of the highest possible validity
2, 4, 6, 8	—	Intermediate values	When compromise is needed

1.4 统计学分析

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。专家参与研究的积极程度用问卷的有效回收率表示。专家权威程度用权威系数 (Cr) 表示,为专家熟悉程度 (Cs) 和判断依据 (Ca) 的算术平均数。以各指标重要性的均值和满分频率反映专家意见的集中程度, CV 和肯德尔协调系数 (Kendall coefficient of concordance, Kendall's  $W$ ) 反映专家对指标评价意见的一致性。层次分析法中,利用一致性比率 (consistency ratio, CR) 判断指标矩阵在逻辑上是否合理,以便于进一步分析。当  $CR < 0.1$  时,说明指标判断矩阵的重要性赋值具有数据逻辑,即指标的权重设置是合理的;当  $CR > 0.1$  时,该指标矩阵应该作一定程度的修正。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 专家的基本情况和权威程度

本研究共咨询 35 名专家 (表 2)。其中,高级职称 29 人 (82.86%), 博士学历 21 人 (60.00%), 10 年以上相关工作经验者 26 人 (74.29%)。

3 轮咨询均发放 35 份问卷,有效回收率分别为 100%、91.43% 和 91.43%,说明专家对本研究的关注程度较高,咨询的效果较好。3 轮咨询专家权威系数 (Cr) 分别为 0.84、0.91、0.89。

表 2 德尔菲咨询专家的基本信息 (n=35)  
Tab 2 Demographic data of experts (n=35)

Characteristic	n (%)
Age / year	
25 – 34	2 (5.71)
35 – 44	20 (57.14)
≥ 45	13 (37.14)
Working seniority / year	
5 – 9	9 (25.71)
10 – 14	11 (31.43)
≥ 15	15 (42.86)
Title	
Middle	6 (17.14)
Associate senior	14 (40.00)
Senior	15 (42.86)
Education level	
Bachelor	6 (17.14)
Master	8 (22.86)
Ph.D	21 (60.00)

2.2 专家意见的集中程度和变异程度

3 轮咨询中每级指标重要性的均值、满分频率、变异系数范围如表 3 所示。在第 3 轮咨询时,所有指标的重要性均值均  $> 3.50$ ,  $CV < 0.30$ ; 满分频率除 EIIT 的主要研究者 (principal investigator, PI) (3.23%) 外,其余全部  $> 10\%$  (12.5% ~ 100%)。

表 3 专家意见的集中程度和变异程度 (n=35)  
Tab 3 Concentration and variation of experts' opinions (n=35)

Item	Number of indicators	Mean	K/%	CV
Round 1				
First-class index	3	4.56 - 4.91	58.82 - 91.43	0.06 - 0.12
Second-class index	20	4.20 - 4.94	37.14 - 94.29	0.05 - 0.17
Third-class index	91	3.34 - 4.97	2.86 - 97.06	0.03 - 0.30
Round 2				
First-class index	3	4.63 - 4.87	66.67 - 87.10	0.07 - 0.12
Second-class index	17	4.19 - 4.91	35.48 - 90.63	0.06 - 0.17
Third-class index	61	3.72 - 4.91	3.13 - 90.63	0.06 - 0.19
Round 3				
First-class index	3	4.56 - 4.91	58.82 - 91.43	0.04 - 0.09
Second-class index	18	4.32 - 4.94	41.94 - 93.75	0.05 - 0.15
Third-class index	70	3.74 - 5.00	3.23 - 100.00	0.00 - 0.22

2.3 专家意见的协调程度

除第 1 轮咨询的一级指标 Kendall's *W* 无统计学意义 ( $P=0.050$ ) 外, 其余 2 轮咨询的每级指标 Kendall's *W* 经检验后均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。在 3 轮调查中, 各级指标的 Kendall's *W* 逐渐变大, 说明专家意见逐渐趋向一致 (表 4)。

表 4 专家意见的肯德尔协调系数 (n=35)  
Tab 4 Kendall's *W* of experts' opinions (n=35)

Item	<i>W</i> value	$\chi^2$ value	<i>P</i> value
Round 1			
First-class index	0.094	6.000	0.050
Second-class index	0.110	50.596	0.000
Third-class index	0.258	373.877	0.000
Round 2			
First-class index	0.186	11.143	0.004
Second-class index	0.198	88.791	0.000
Third-class index	0.262	345.294	0.000
Round 3			
First-class index	0.188	12.400	0.002
Second-class index	0.177	97.729	0.000
Third-class index	0.331	595.037	0.000

表 5 EIIT 质量管理评价体系的指标及权重  
Tab 5 Indexes and weight of the quality evaluation system of EIIT

Index	Weight	CR
First-class index		
1 Start-up	0.310 8	0.051 6
2 Impl ementation	0.493 4	
3 Summary	0.195 8	

2.4 3 轮专家咨询指标变化情况

经过研究小组讨论, 本研究 EIIT 质量评价体系初稿包含 3 个一级指标、20 个二级指标、91 个三级指标。第 1 轮问卷咨询后, 删除 5 个二级指标和 49 个三级指标, 增加 2 个二级指标和 19 个三级指标, 同时修改了部分指标的名称和内涵。整理后的指标体系包括 3 个一级指标、17 个二级指标、61 个三级指标。比如, 启动期三级指标中的“有电话、传真等通讯设备”和“有复印机、打印机等办公设备”, 专家提出“现在电子设备很发达, 而且公司层面也都倾向于收集电子文件而非纸质文件”, 因此经研究小组讨论后将此项删除。

第 2 轮咨询后, 删除了 1 个三级指标, 增加了 1 个二级指标和 10 个三级指标, 同时修改了部分指标的名称和内涵。比如, 实施期的二级指标“病例报告表”, 专家将其完善为“病例报告表完成情况”; 将“有方案更新批件”变成二级指标, 并新增 3 条三级指标“方案更新后及时培训”“方案更新后及时注册”和“方案更新后伦理审批文件”。经修改后的评价体系包括 3 个一级指标、18 个二级指标、70 个三级指标。

第 3 轮咨询完成, 专家意见已经达到基本一致, 因此没有删减或增加任何指标, 形成了最终版 EIIT 质量评价体系, 包括 3 个一级指标、18 个二级指标、70 个三级指标。

2.5 评价体系的指标权重及一致性检验

研究小组根据矩阵计算各级评价指标的权重 (表 5)。在一级指标中, 重要性排序依次是: 实施期 (0.493 4)、启动期 (0.310 8) 和总结期 (0.195 8)。启动期的二级指标中, 重要性排序的前 3 位依次是: 研究团队 (0.385 5)、项目质量管理体系 (0.248 4)、启动文件 (0.160 1); 实施期的二级指标中, 重要性排序的前 3 位依次是: 知情同意 (0.236 2)、不良事件 (0.176 9)、伦理文件 (0.138 6); 总结期的二级指标中, 重要性排序的前 3 位依次是: 总结报告 (0.390 5)、数据管理 (0.276 1)、统计分析报告 (0.195 3)。各级指标整体排序 CR 值为 0.051 6, 且单层次排序的 CR 值均小于  $<0.1$ , 具有良好的逻辑一致性。



Continued Tab

Index	Weight	CR
Second-class index		
1.1 Research team	0.385 5	0.029 0
1.2 Software, hardware and material management	0.084 8	
1.3 Establishment of research project quality evaluation system	0.248 4	
1.4 Start-up files	0.160 1	
1.5 Research fund	0.121 3	
2.1 Research articles (drugs/devices/other articles)	0.060 5	0.029 5
2.2 Informed consent	0.236 2	
2.3 Human genetic resources	0.045 9	
2.4 Research progress and quality	0.079 8	
2.5 Completion of CRFs	0.060 5	
2.6 AEs and SAEs	0.176 9	0.045 4
2.7 PD	0.108 6	
2.8 Program update	0.093 1	
2.9 Ethical documents	0.138 6	
3.1 Data archiving and budget execution	0.138 1	
3.2 Data management	0.276 1	0.045 4
3.3 SAR	0.195 3	
3.4 Summary report	0.390 5	
Third-class index		
1.1.1 Basic training (GCP, relevant regulations and guidance documents)	0.019 7	0.097 3
1.1.2 Project specific training (protocol, ICF, researcher's manual, AE and SAE, PD, etc.)	0.027 2	
1.1.3 Title of PI	0.002 6	
1.1.4 Clinical working years of PI	0.003 2	
1.1.5 Number of clinical studies in which PI participated	0.004 0	
1.1.6 Reasonable arrangements for clinical researches and assign responsibilities to people (task assignment table)	0.015 3	
1.1.7 Protocol design in which statisticians participated	0.023 2	
1.1.8 A relatively fixed clinical research coordinator	0.010 9	
1.1.9 A relatively fixed research quality control personnel	0.005 9	
1.1.10 Personnel responsible for data storage	0.007 8	
1.2.1 A separate and locked refrigerator for storing drugs/devices	0.003 6	0.043 8
1.2.2 Research drug/device within validity period	0.011 3	
1.2.3 A participant reception office that protects privacy	0.001 5	
1.2.4 Independent and locked "file cabinet"	0.002 7	
1.2.5 Clear, implementable rescue plan and process	0.007 3	
1.3.1 Quality management document (operation manual and quality control plan)	0.051 5	0.000 0
1.3.2 Quality control record	0.025 7	
1.4.1 Agenda of start-up meeting	0.001 1	0.098 7
1.4.2 Attendance sheet of start-up meeting	0.000 9	
1.4.3 Conference record of start-up meeting	0.001 3	
1.4.4 Clinical research center/management personnel in start-up meeting	0.000 9	
1.4.5 Authorized division table	0.002 3	
1.4.6 IRB approval	0.007 1	
1.4.7 Informed consent (version is consistent with IRB approval)	0.006 2	
1.4.8 Approved by human genetic resources management office	0.001 6	
1.4.9 Clinical research registration	0.003 1	
1.4.10 Research protocol (version is consistent with IRB approval)	0.005 8	

Continued Tab

Index	Weight	CR
1.4.11 Investigator's brochure (version is consistent with IRB approval)	0.002 6	
1.4.12 Selection table of participant	0.003 4	
1.4.13 Identification code table of participant	0.001 8	
1.4.14 CRF (version is consistent with IRB approval)	0.004 6	
1.4.15 File authentication table of source data and source file	0.001 4	
1.4.16 Handover record of randomized blind base	0.001 1	
1.4.17 Project recruitment plan	0.000 6	
1.4.18 Data management plan	0.001 7	
1.4.19 SAP	0.002 3	
1.5.1 Budget details	0.037 7	0.000 0
2.1.1 Required storage conditions for drugs/devices	0.022 4	0.000 0
2.1.2 Handover records of transportation, reception, storage, distribution, inventory, recovery and disposal of drugs/devices	0.007 5	
2.2.1 ICF signed by the person or legal representative prior to start-up period	0.049 0	
2.2.2 Modified ICF requiring resigning after passing IRB	0.031 3	
2.2.3 Date of signature and contact information of subject in ICF	0.022 1	0.026 5
2.2.4 Date of signature and contact information of PI in ICF	0.014 1	
2.3.1 Records of storage conditions for biological samples (refrigerator temperature and ambient humidity)	0.015 1	
2.3.2 Biological sample transfer handover form (temperature, date, time, personnel, signature, etc.)	0.007 6	0.000 0
2.4.1 Subject enrollment (according to the study schedule)	0.015 4	
2.4.2 Loss of follow-up	0.010 9	
2.4.3 Quality control records during the implementation of the study	0.005 4	0.045 4
2.4.4 Data cleaning in time according to the data management plan	0.007 7	
2.5.1 CRF consistent with original data	0.017 9	
2.5.2 Modification section with the authorized researcher's signature and date	0.006 0	0.000 0
2.5.3 Review and sign by PI when completed	0.006 0	
2.6.1 Complete records of AEs and SAEs	0.058 2	
2.6.2 SAE reported to relevant department within 24 h (except for emergency)	0.029 1	0.000 0
2.7.1 PD files	0.053 6	0.000 0
2.8.1 Timely training after protocol update	0.014 3	
2.8.2 Timely registration after protocol update	0.009 0	0.051 6
2.8.3 Ethical approval document after protocol update	0.022 7	
2.9.1 Continuous ethical review report	0.068 4	0.000 0
3.1.1 Completed, archived and preserved research data	0.020 3	
3.1.2 Budget execution	0.006 8	0.000 0
3.2.1 Data cleaning	0.021 1	
3.2.2 Database lock	0.014 9	
3.2.3 Data management report	0.010 6	0.045 4
3.2.4 Data checking report	0.007 5	
3.3.1 SAR	0.025 5	
3.3.2 Consistency of SAR and SAP	0.012 7	0.000 0
3.4.1 Consistency of summary report and protocol	0.023 8	
3.4.2 Consistency between summary report and sub center summary	0.015 0	0.051 6
3.4.3 Consistency of summary report and SAR	0.037 7	

**Note:** CRF—case report form; AE—adverse event; SAE—serious adverse event; PD—program deviation; SAR—statistical analysis report; ICF—informed consent form; SAP—statistical analysis plan; IRB—institutional review board.

### 3 讨论

#### 3.1 EIIT 质量评价体系的科学性

第1轮专家咨询后,研究小组删除5个二级指标和49个三级指标,增加2个二级指标和19个三级指标,质量评价体系变化较大,可能是由于EIIT质量控制的要求高、难度大,研究小组考虑不足所致。但从整个德尔菲专家咨询的角度来看,本研究选择临床或科研经验丰富的35位专家,3轮专家咨询的有效回收率均高于90%,权威系数均 $>0.70$ ,表明所选专家的积极性和权威性较高<sup>[18]</sup>,预测结果较为可靠。除“PI的职称”外,专家重要性评分的均值、变异系数和满分频率均符合标准;虽然“PI的职称”满分频率 $<10\%$ ,但经研究小组和几位外请专家讨论后,认为该指标能够在一定程度上体现研究者的临床研究水平,因此予以保留。第3轮咨询,专家意见的Kendall's  $W$  经检验存在显著性( $P<0.01$ ),表明专家意见协调程度强。同时本研究采用层次分析法,利用重要性评分的均值差值构建 Saaty 标度,确定各指标的权重。在一致性检验中,各指标  $CR<0.1$ ,具有较好的一致性。本研究应用德尔菲法和层次分析法,构建过程科学严谨,确定的EIIT质量评价体系具有较高的可靠性。

#### 3.2 EIIT 质量评价体系的权重解析

分析指标的权重系数发现,实施期在一级指标中所占的权重最高,表明研究者在EIIT过程中应重视临床研究的实施过程;而其二级指标中,“知情同意”和“不良

事件”最重要,知情同意涉及被试自主选择权问题,不良事件关系到被试的人身安全,提醒临床研究者最应该关注的是知情同意过程和不良事件的记录及上报。在启动期中,研究团队尤为重要,权重高达0.3855,表明研究团队在EIIT研究中起到关键作用,其中PI、临床研究协调员以及GCP等培训在研究团队中相对比较重要。在总结期中,研究者应着重关注数据管理和总结报告的撰写。

#### 3.3 本研究的不足之处

本研究成功构建了EIIT质量评价体系,为EIIT质量控制提供了依据。但还存在以下不足之处:首先,本评价体系中未纳入多中心的临床研究。单中心的EIIT可以按照本评价体系进行质量评价,但如何将各中心的得分汇总,需要进一步的研究。其次,未涉及干细胞、体细胞、基因治疗和异种治疗的EIIT项目。此类项目具有特殊性,比如在启动期需要进行登记备案等。最后,本评价体系暂未进行实证验证。下阶段课题组将把本质量评价体系用于医院EIIT质量管理中,考察指标在实际操作中的可行性及稳定性,并在实际应用过程中进一步完善和更新,以利于更好地达到提升临床研究质量的目的。

质量评价指标体系会随着时代的发展而变化,对其进行修改完善是一项长期且艰巨的任务。医院临床科研管理部门应紧跟时代的发展,在临床实践中定期对其进行讨论修改,删除不必要的指标,增添新出现的可以反映临床研究质量的新指标,使其更加全面化、规范化、科学化,更好地为提升EIIT质量提供参考。

### 参·考·文·献

- [1] 曹烨,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.
- [2] 康玫,李宪辰,曹佩,等.研究者发起的临床研究立项质量评估探讨[J].中华医学科研管理杂志,2019,32(5):392-396.
- [3] 中山大学肿瘤防治中心.研究者发起的临床试验运行管理制度和流程[EB/OL].(2020-03-05)[2020-09-15].<http://www.sysucc.org.cn/app/Department/ArticleShow.aspx?AID=20249>.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法[EB/OL].(2014-10-16)[2020-09-15].<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593g/201410/9bd03858c3aa41ed8aed17467645fb68.shtml>.
- [5] Altwaigri AK, Alfakheh AH, Hopman WM, et al. Quality of reporting of chemotherapy compliance in randomized controlled trials of breast cancer treatment[J]. Jpn J Clin Oncol, 2015, 45(6): 520-526.
- [6] Goto M, Arakawa Y, Ueda T, et al. The quality evaluation of investigator-initiated clinical trial protocols in the University of Tokyo Hospital[J]. Jpn Pharmacol Ther, 2014, 42: S135-S147.
- [7] Kondo S, Hosoi H, Itahashi K, et al. Quality evaluation of investigator-initiated trials using post-approval cancer drugs in Japan[J]. Cancer Sci, 2017, 108(5): 995-999.
- [8] 王白璐.药物临床试验质量管理评价研究[D].济南:山东大学,2012.
- [9] 林洪生,刘杰,李勇,等.多中心中医临床研究的实施管理与质量控制实践[J].世界科学技术(中医药现代化),2012,14(1):1277-1281.
- [10] 刘蔚涛,韩秀兰,武海波,等.临床研究质量管理初探[J].中国医学装备,2012,9(4):46-49.
- [11] 徐休,肖毅.如何开展高质量临床研究[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(7):763-765.
- [12] Herfarth HH, Jackson S, Schliebe BG, et al. Investigator-initiated IBD trials in the United States: facts, obstacles, and answers[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(1):14-22.
- [13] Isono T, Sanuki T, Nishimura T. Problems experienced in conducting an inaugural investigator-initiated clinical trial at Kumamoto university hospital[J]. Jpn J Clin Pharmacol Ther, 2018, 49(1):39-42.
- [14] Landewé RB, Smolen JS, Weinblatt ME, et al. Can we improve the performance and reporting of investigator-initiated clinical trials? Rheumatoid arthritis as an example[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(10):1755-1760.
- [15] 张书平,史静华,郭丽霞,等.眼科护理质量评价指标体系的构建[J].护理研究(上旬版),2016(5):1586-1591.
- [16] Saaty TL. Decision making, scaling, and number crunching[J]. Decis Sci, 1989, 20(2):404-409.
- [17] 杨婧,沈丽琼,金晓燕,等.基于层次分析法的护理学情景模拟教学质量评价指标权重的研究[J].护理研究(上旬版),2017,31(10):1203-1207.
- [18] 朱爽,郝春艳.基于层次分析法构建ICU患者非计划性拔管风险评估体系[J].中国卫生统计,2020,37(1):86-89.

[收稿日期] 2020-07-13

[本文编辑] 包玲 吴洋

