

中医临床研究 设计与实施

王志勇◆主编

Design and Implementation of Traditional
Chinese Medicine Clinical Research

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社



中医临床研究 设计与实施

王志勇 主编

中国中医药出版社
· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

中医临床研究设计与实施 / 王志勇主编 . —北京 : 中国中医药出版社 ,
2017.5

ISBN 978 - 7 - 5132 - 3992 - 9

I . ①中… II . ①王… III . ①中医临床—质量控制 IV . ①R24

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 007977 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

廊坊市晶艺印务有限公司印刷

各地新华书店经销

开本 710×1000 1/16 印张 28 字数 370 千字

2017 年 5 月第 1 版 2017 年 5 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978 - 7 - 5132 - 3992 - 9

定价 89.00 元

网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

购书热线 010 64065415 010 64065413

微信服务号 zgzyycbs

书店网址 csln.net/qksd/

官方微博 <http://e.weibo.com/cptcm>

淘宝天猫网址 <http://zgzyycbs.tmall.com>

《中医临床研究设计与实施》

编委会

主 编 王志勇

副主编 孙塑伦 翁维良 刘保延 李 昱

杨龙会 王思成

编 委 (按姓氏笔画排序)

王志勇 王思成 王桂倩 文天才

冯 硕 吕晓颖 刘 岨 刘 强

刘建平 刘保延 关梓桐 孙塑伦

李 昱 杨龙会 何丽云 邱 岳

张俊华 陆 芳 陈榕虎 周亚男

胡镜清 贺晓路 顾晓静 徐春波

翁维良 唐旭东 陶有青 梁伟雄

温泽淮 谢雁鸣 熊宁宁 穆倩倩

习近平总书记指出，“中医学是中国古代科学的瑰宝，也是打开中华文明宝库的钥匙”。中医药是我国独特的卫生资源、潜力巨大的经济资源、具有原创优势的科技资源、优秀的文化资源和重要的生态资源，在经济社会发展中发挥着重要作用。对其独特的理论、诊疗技术和方法、文化内涵，既需要认真继承、深入研究，还要不断创新。中医临床研究是总结经验，提高疗效，探讨机制，发现理论的主要途径和方法。

中医药的生命力在于临床疗效，但需要科学的评价。上世纪末，世界卫生组织召开的传统医学研讨会上提出：世界要以开放的头脑接受传统医药，传统医药被广泛接受依赖于疗效的肯定，而疗效确定关键是研究方法的科学性。“十一五”“十二五”期间，随着医改的深入和对慢病防治的重视，国家加大了对中医临床科研的支持力度，国家中医药管理局在组织实施中医临床科研项目的同时，还开展了中医临床科研方法学的专题研究，旨在建立既遵循一般科研规范，又符合中医自身特点规律的中医临床科研方法学，并取得了重大进展。为总结经验、荟萃成果，编著了具有时代特色的《中医临床研究设计与实施》一书，是中医临床科研方法学研究取得的重要成果。

王志勇研究员从事中医药科技管理与研究多年，大力推动中医药科研方法学和组织模式的探索，此次组织国家科技支撑计划、中医药行业科研专项等国家科技计划相关领域的管理者和研究者一道，结合在中医临床科研设计、方案优化、质量控制和组织管理等方面积累的宝贵经验，既学习借鉴现

代医学方法学，又不断探索和实践符合中医药学自身规律和特点的临床科研方法学，系统总结，提炼成果，主持编写了本书。本书对中医临床科研的立项选题、设计、方案优化、伦理审查、组织实施、质量控制等关键环节从学术和管理两个方面进行了较系统阐述，并附有具体案例。本书理论联系实际，既符合当前公认的临床研究规范，又较好体现了中医临床科研的特点，具有创新性，且实用性强，适合中医临床科研人员学习参考，也可作为研究生学习的教材。

当前，中医药振兴发展迎来了天时、地利、人和的大好机遇，《中医药法》的颁布，为中医药事业的发展提供了法律保障。创新驱动的国家战略和健康中国建设的伟大实践，为中医药的传承发展提供了难得的机遇。中医药以其独特的理论和丰富的经验，将为当代复杂性、难治性疾病的防治提供原创思路 and 有效方法。坚持以增进和维护人民健康为目的，坚持中医药继承与创新的发展路线，针对重大临床问题开展系统深入研究，协同攻关，为提高临床疗效，制定有中医药特点的诊疗方案和路径提供科技支撑，也必将为健康中国建设做出新贡献。

正值国家“十三五”规划的开局之年，“健康中国2030”保障计划将要实施的重要历史时期，中医药的传承发展创新倍受关注。《中医临床研究设计与实施》一书的出版，将对提高中医临床科研的设计水平，规范科研管理，提高研究质量，培育标志性成果和一批科技人才发挥重要作用。

书将付梓，以为序。

中国工程院院士
中国中医科学院院长
天津中医药大学校长



2017年3月

《中华人民共和国中医药法》提出，“国家鼓励科研机构、高等学校、医疗机构和药品生产企业等，运用现代科学技术和传统中医药研究方法，开展中医药科学研究，加强中西医结合研究，促进中医药理论和技术方法的继承和创新”。科学研究是中医药学传承创新发展的动力，临床科研为疗效的提高提供技术支撑。加强中医临床研究，提高临床诊疗水平，是中医科学研究永恒的主题。“工欲善其事，必先利其器”，探索建立符合医学临床研究规范又能体现中医药特点的临床研究方法学体系，是规范中医临床科研、提高科研水平和研究质量，实现中医现代化与走向国际的关键。

为做好支撑计划中医药项目的组织实施，国家中医药管理局专门成立了支撑计划专家咨询委员会和支撑计划中医药项目办公室。“十一五”国家科技支撑计划专门设立了“中医临床研究的方案优化与质量控制研究”课题，旨在建立既遵循国际规范又符合中医自身特点规律的中医临床科研方法学。研究取得了重大进展。课题组及有关专家在总结实践经验的基础上，编写了《中医临床研究实施方案设计与优化》和《中医临床研究实施过程质控与管理》，受到了广大中医临床研究工作者的好评。

“十二五”国家科技支撑计划加大了对中医临床研究的支持力度，包括从病证结合角度进行常见病、重大疾病、疑难疾病的中医或中西医结合临床研究和治未病、康复、针灸、外治法、名老中医临床研究。在管理上强化了支撑计划中医药项目办公室的工作，办公室制定《国家科技支撑计划中医药

项目组织实施办法》《国家科技支撑计划中医药项目办公室制度》等规章制度。为提高中医药临床研究伦理审查的能力，建立规范操作标准，国家中医药管理局相继制定发布了《中医药临床研究伦理审查平台建设规范（试行）》和《中医药临床研究伦理审查平台建设质量评估要点》，推动国家认证认可监督管理委员会批准“中医药研究伦理审查体系”认证，成为中医药领域的首个认证项目，也是我国第一个医学伦理认证项目，为国际传统医药伦理审查树立了典范。

“十二五”期间，国家中医药管理局组织开展了中医临床研究成果产品化研究，提出了中医临床科研成果分类框架和各类产出指导原则，强调中医药成果的临床应用后再评价，初步构建了中医药科技成果第三方评价模式，规范了科技成果产品的登记、准入与推广应用。

本书是在《中医临床研究实施方案设计与优化》和《中医临床研究实施过程质控与管理》的基础上，吸收“十二五”期间“中医药临床研究伦理审查体系研究”和“中医临床研究成果产品化”的研究成果，总结“十二五”中医临床科研项目在研究设计、优化、质控和管理的新经验，组织编写《中医临床科研设计与实施》一书。希望本书能对从事中医临床研究人员、临床医生、研究生和相关人员有所裨益。中医临床研究方法学的研究尚处于探索阶段，很不成熟，加之我们的学识所限，不足之处恳望同道及广大读者不吝赐教，共同努力，谱写好中医药传承研究、创新发展这篇大文章，提高中医临床研究水平和质量，提高临床疗效，造福广大群众。

中医临床研究设计与实施编委会

2017年3月

第一章 中医临床研究的研究背景和研究目标

第一节 研究背景	1
一、立题说明	2
(一) 立题的重要性	2
(二) 立题的科学性	3
(三) 立题的先进性	3
(四) 立题的可行性	4
二、研究方案的来源依据	5
(一) 治疗方案的来源依据	5
(二) 研究设计的选择依据	6
(三) 各种依据的选用原则	7
三、研究方案的优化说明	10
(一) 临床治疗方案的优化	10
(二) 临床研究设计方案的优化	11
(三) 突出中医药特色	12
四、临床效应的特点和优势	14
(一) 主治特点与优势	14
(二) 疗效特点与优势	14
(三) 社会、经济效益特点与优势	14
五、相关工作基础	15
(一) 研究基础	15

(二) 研究队伍	15
(三) 科研条件	16
第二节 研究目标	16
一、研究目标的分类	17
(一) 主要研究目标	18
(二) 次要研究目标	22
二、确定研究目标的依据	23
三、确立研究目标的方法	24
(一) 研究目标要明确	24
(二) 研究目标要与干预措施一致	24
(三) 研究目标要与研究设计一致	25
(四) 主要研究目标要与主要疗效评价指标一致	25
四、研究目标的表述	26

第二章 中医临床研究的设计与优化

第一节 中医临床研究的设计原则	27
一、中医临床研究的核心要素	27
(一) 研究对象	28
(二) 干预措施	29
(三) 对照措施	29
(四) 评价指标	30
二、中医临床研究设计的基本原则	31
(一) 对照	31
(二) 随机	36
(三) 盲法	41
(四) 重复	45
(五) 伦理	45
三、中医临床研究的假说	45
(一) 什么样的研究应当建立假说	46

(二) 建立假说的依据	46
(三) 具体的假说是什么	48
第二节 中医临床研究类型	48
一、中医临床研究的内容	48
二、常用的中医临床设计类型	49
(一) 随机对照试验	50
(二) 队列研究	52
(三) 病例-对照研究	53
(四) 横断面研究	55
(五) 病例系列和病例报告	55
三、根据不同的研究内容选择适宜的设计类型	56
第三节 临床方案的撰写、注册和发表	58
一、临床研究方案的撰写	58
二、临床试验方案的注册	61
三、临床试验注册的步骤	62
(一) 准备相关材料	64
(二) 获取或申请账户并登录	64
(三) 填写注册信息	64
(四) 注意事项	65
四、发表临床试验方案	65
第四节 中医药临床研究的统计分析计划	66
一、临床试验的样本量估算	66
(一) 样本量估算的前提及依据	67
(二) 样本含量的估算方法	68
(三) 样本量估算时的注意事项	69
二、统计分析计划的制订原则	71
(一) 根据中医药临床研究特点制订统计分析计划	71
(二) 根据研究目的、设计和资料的类型确定适合的 统计分析方法	71

三、统计分析计划的主要内容	72
(一) 具体的统计分析方法的选择	73
(二) 确定统计分析数据集及缺失数据的处理	74
四、期中分析和数据监察委员会	75
第五节 中医临床研究方案的优化	75
一、研究题目的优化	76
二、研究目的的优化	76
三、研究方法的优化	77
四、样本量的优化	80
五、诊断标准的优化	81
六、治疗方案的优化	83
七、结局指标的优化	85
八、质量控制的优化	87
九、统计分析计划的优化	90
十、考核指标的优化	90

第三章 课题研究的 SOP

第一节 临床研究各环节 SOP 的要点	94
一、制订方案及其附属文件设计、修改、定稿、 审查的 SOP	94
二、研究人员培训的 SOP	95
三、伦理审查体系应建立的 SOP	95
四、知情同意的 SOP	96
五、研究药物管理的 SOP	96
六、研究方案要求的诊断设备或实验室设备操作的 SOP	96
七、病例报告表记录的 SOP	97
八、不良事件记录、处理与严重不良事件报告的 SOP	98

九、临床研究监查的 SOP	99
十、质量控制与质量保证的 SOP	99
十一、数据管理的 SOP	100
第二节 标准操作规程 (SOP) 实例	100
实例 1 国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究” 方案优化操作规程	101
实例 2 国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究” 临床研究伦理审查体系操作规程	109
实例 3 国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究” 知情同意书设计规程	114
实例 4 国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究” 知情同意操作规程	118
实例 5 国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究” 临床研究质量控制与质量保证体系操作规程	123
实例 6 国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究” 基于 EDC 系统的研究数据管理操作规程	134
实例 7 国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究” 临床研究数据报告操作规程	140
实例 8 国家中医临床研究基地临床研究中随机化分配计划的 标准操作规程	142
实例 9 国家中医临床研究基地交互语音应答中心随机分配 标准操作规程	146
实例 10 国家中医临床研究基地临床研究药物编盲的 标准操作规程	149
实例 11 国家中医临床研究基地研究者手册设计的 标准操作规程	152

第四章 伦理学原则

第一节 伦理审查申请 / 报告的类别	157
一、初始审查	157
二、跟踪审查	157
三、复审	159
第二节 研究的风险与受益	160
一、研究的风险	160
(一) 定义预期的研究风险	160
(二) 研究风险的程度和概率	160
(三) 研究风险的影响因素	161
(四) 风险最小化的措施	161
二、研究的受益	162
(一) 预期的受益	162
(二) 受益最大化的措施	162
三、风险与受益的合理性	162
(一) 对受试者有直接受益前景的研究	162
(二) 对受试者没有直接受益前景的研究	163
四、持续监测	163
(一) 涉及受试者及他人风险的非预期问题的条件	163
(二) 涉及受试者及他人风险的非预期问题的列表	163
第三节 知情同意	164
一、(实验性研究) 知情同意书告知的信息	164
(一) 研究项目的信息	164
(二) 风险与受益	165
(三) 医疗与保护	165
(四) 研究相关费用	166
(五) 隐私与保密	166
(六) 受试者权利	166
(七) 其他	167

二、知情同意的过程	167
(一) 知情同意的获取	167
(二) 理解	167
(三) 自主选择	168
(四) 重新获得知情同意	168
三、知情同意的例外：免除知情同意	169
(一) 使用临床诊疗中获得的健康信息和生物标本	169
(二) 研究中获得的健康信息或生物标本的 二次利用	170
四、知情同意的例外：免除签署知情同意书	170
第四节 中医药研究伦理审查体系建设和 CAP 认证	171
一、中医药研究伦理审查体系建设	172
二、CAP 认证的基本情况	174
三、CAP 认证的依据和主要内容	175
四、CAP 认证流程	176
五、CAP 认证的意义	179

第五章 中医临床研究的质量控制与质量保证

第一节 临床研究质量控制与质量保证概述	181
一、中医临床研究特点	182
(一) 中医临床研究设计与实施难度	183
(二) 质量控制难度大	184
二、中医临床研究的质量控制要求	185
(一) 中医临床研究要遵循 GCP 和伦理的原则	185
(二) 建立规范的四级检查制度	186
(三) 建立质量控制与质量保证体系并落实人员职责	187
(四) 制订质量控制方法与质量保证系统应用计划	188
(五) 建立源文件和源数据的管理制度	189

第二节 中医临床研究质量控制与质量保证体系的	
建立	190
一、中医临床研究中的偏倚	190
(一) 偏倚类型	191
(二) 控制措施	192
二、质量控制和质量保证措施	196
(一) 一级检查(质控检查)	196
(二) 二级检查(监查)	203
(三) 三级检查(稽查)	207
(四) 四级检查(视察)	210
(五) 联合监查	213
(六) 量化评价	216
第三节 中医临床研究质量控制与质量保证的	
实施	218
一、制订监查计划与培训监查人员	218
(一) 制订质量监查计划	218
(二) 培训监查人员	220
二、中医临床研究现场检查	222
(一) 必要性	222
(二) 检查前的准备	223
(三) 中医临床研究现场检查的实施	226
三、基于临床研究风险的集中化监查	253
(一) 集中化监查	254
(二) 基于风险分析的监查	255
四、质量检查报告	256
(一) 质量检查报告的撰写	256
(二) 课题组对检查意见的异议	259
(三) 对检查意见的解决	260

第一节 临床研究数据管理的法规与指南要求	263
一、法规对临床研究数据管理的要求	263
(一) 我国 GCP 对临床研究数据管理 (CDM) 的 规定摘要	264
(二) ICH-GCP 对 CDM 的论述摘要	266
(三) 各国与 CDM 有关的法规	269
二、临床研究数据管理的相关规范与指南	269
(一) WHO 发布的《良好数据和记录管理实践指南》	270
(二) 美国的临床研究数据管理协会 (SCDM)	271
(三) 欧洲的临床研究数据管理协会 (ACDM)	272
(四) 日本制药工业协会	272
(五) 我国 CFDA 发布的《临床试验数据管理工作 技术指南》	272
第二节 数据管理的一般流程	273
一、制订数据管理计划	273
(一) DMP 的作用	274
(二) DMP 的制订与发行	274
(三) DMP 的内容	274
二、设计数据采集工具 (研究病历 / 病例报告表)	275
(一) 病例报告表 (CRF, case report form)	275
(二) 研究病历	277
(三) 研究病历 / 病例报告表的设计	278
三、建立数据库	281
(一) 设计 "数据库定义书"	281
(二) 数据库构建	283
四、制订数据核查计划, 实现系统逻辑检查功能	284
(一) 逻辑检查的内容	285
(二) 逻辑检查的步骤	285