

北京大学科研伦理与科研诚信培训第十五期（模块 A）日程

2017 年 9 月 19 日（星期二），时间：下午 01:00 - 04:30

地点：北京大学医学部逸夫教学楼 514

12:40 - 01:00	签到	
01:00 - 02:00	研究方案撰写及注意事项	汪海波
02:00 - 03:00	生物样本库相关伦理法律问题及知情同意	刘瑞爽
03:00 - 03:10	休息	
03:10 - 04:10	知情同意及其过程	孙 艳
04:10 - 04:30	讨论与答疑	



北京大学
PEKING UNIVERSITY

研究方案撰写及 注意事项

北京大学临床研究所
项目开发与管理部
汪海波 特聘研究员
2017.09.19

内容

- 立项依据
- 研究目的
- 研究对象
 - 伦理学考虑
- 研究设计方法
- 统计分析（样本量估算）
- 研究终点
- 其它相关内容



研究方案的作用

- 正式开展研究之前制订的整个课题研究工作计划
- 初步规定课题研究的具体内容和步骤
- 避免无从下手
- 保障整体研究工作有条不紊地进行
- 研究方案的水平直接决定着研究的质量和水平

立项依据

- 问题是什么
 - 问题的来源、现状和发展趋势
- 问题有何意义？
 - 问题在多大范围被认可？
 - 问题解决预期可能产生什么样的影响？
- 关键部分
 - 是否提出了重要的研究问题
 - 近期相关证据是否支持其研究问题
 - 对人类健康/疾病治疗是否至关重要



立项依据基本结构

- Why did you carry out this research?
 - What's known?
 - What's unknown?
 - What are the gaps in knowledge this study will fill?
- What are you going to do and what do you expect to find?
 - State your hypothesis or question clearly (Objectives, Aims)

立项依据示例1

COPD Case Finding

- What is known?
 - COPD is a costly disease
 - Often not diagnosed until late stages of disease
 - Under diagnosis due to lack of lung function testing in primary care
- What is unknown?
 - How to efficiently screen for COPD
- Why should I care about this issue?
 - NIH Workshop concluded this is an important research priority

立项依据示例2

Weight Loss Maintenance Study

- What is known?
 - Overweight/obesity 2nd leading cause of preventable death
 - Short term weight loss is achievable and reduces CVD risk factors
- What is unknown?
 - How to maintain weight loss over time
- Why should I care about this issue?
 - Professional societies, NIH, and US Surgeon General all recommend long term weight loss as a core component of CVD risk management

研究目的

- 清晰
- 简明
- 精确具体
- 科学有效

明确研究目的

- 研究目的：与安慰剂相比，评价试验药物对于治疗绝经后女性骨质疏松的有效性和安全性
- 主要目的：
 - 本试验是一项在X个中心进行的随机、双盲、安慰剂对照试验，根据骨密度（BMD）检测来评价试验药物治疗绝经后女性骨质疏松的有效性
 - 根据BMD检测来评价试验药物治疗绝经后女性骨质疏松的安全性
- 次要目的
 - 根据脊柱骨折的发生率评价试验药物的有效性
 - 根据骨转化生化指标评价试验药物的有效性



确定研究人群

研究对象定义

- 纳入标准
- 排除标准

纳入/排除标准

- 纳入标准
 - 年龄 ≥ 18 岁
 - 无远处转移
 - 术后3~24月
 - 接受III型根治性子宫切除术的宫颈癌患者
 - 自愿参加研究并签署知情同意书
- 排除标准
 - 年龄 < 18 岁
 - 有远处转移
 - 术后 > 24 月
 - 未签署知情同意书

纳入标准

- 与研究问题相关目标人群的主要特征
 - 人口学特征
 - 临床特征
 - 空间/地域特征
 - 时间特征

排除标准

- 对研究有潜在不良影响
 - 失访风险高
 - 配合研究能力受限
 - 接受随机意愿不高
 - 发生不良反应风险较高
 - 临床试验（治疗禁忌）
 - 伦理问题：脆弱人群
- 一般性原则
 - 排除标准尽可能少
 - 额外的排除标准会降低研究的外推性

伦理学考虑

■ 风险 vs. 受益

➤ 风险

- 个人信息暴露
- 参加研究产生的额外风险
- 没有必要的评估或标本采集

➤ 受益

- 经济补助
- 临床治疗受益

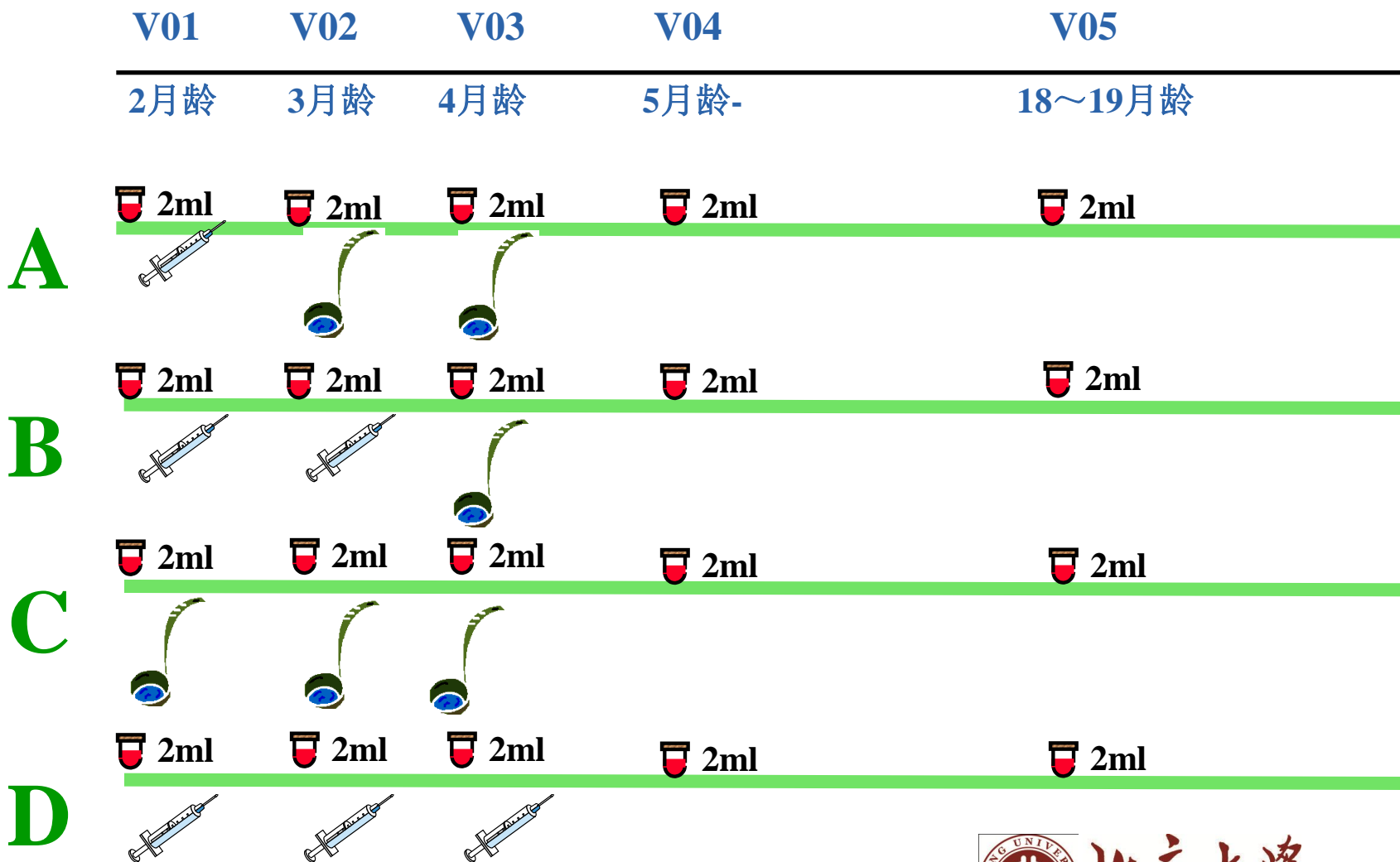
■ 伦理审批

■ 知情同意

■ GCP培训



受试者保护



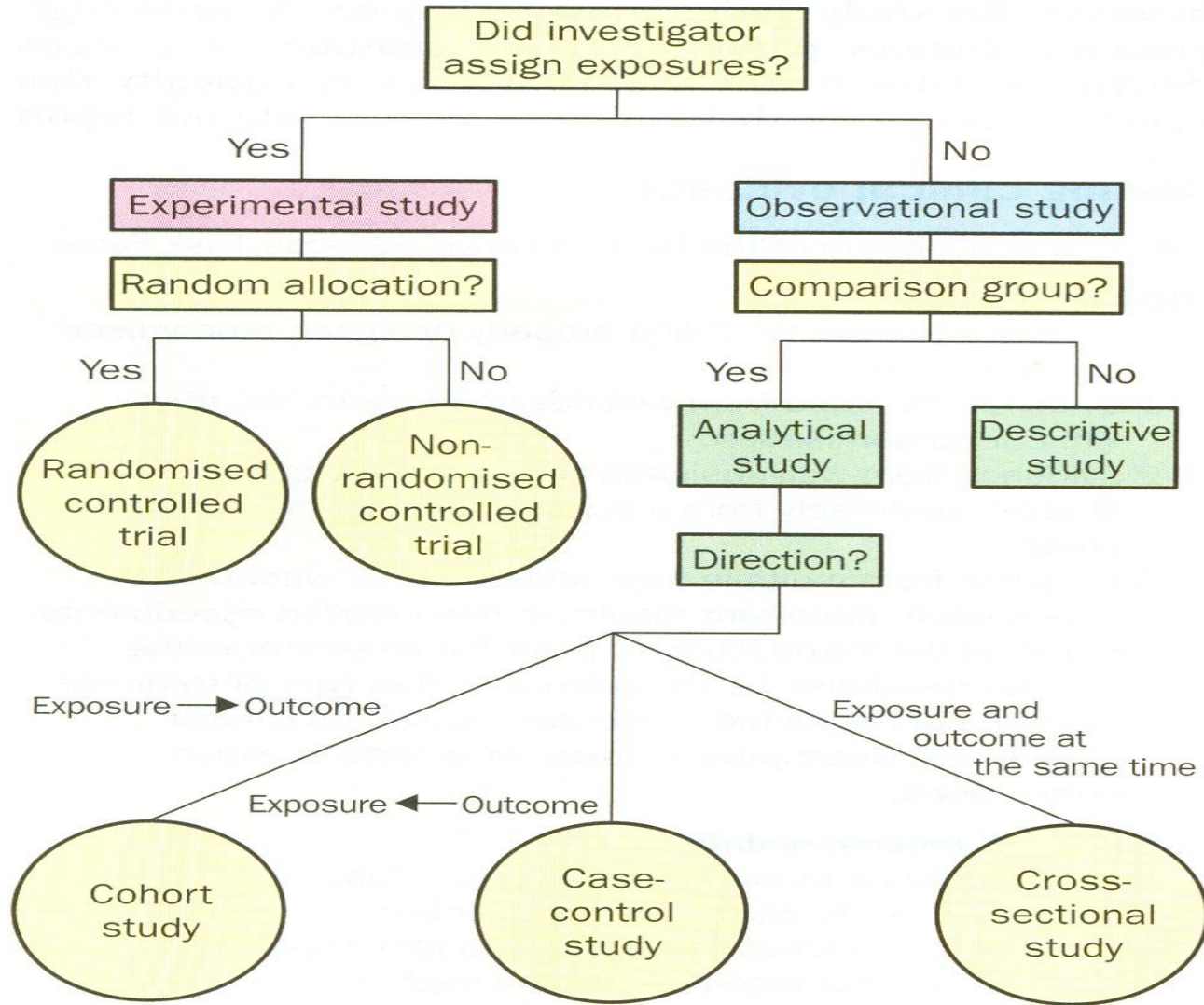
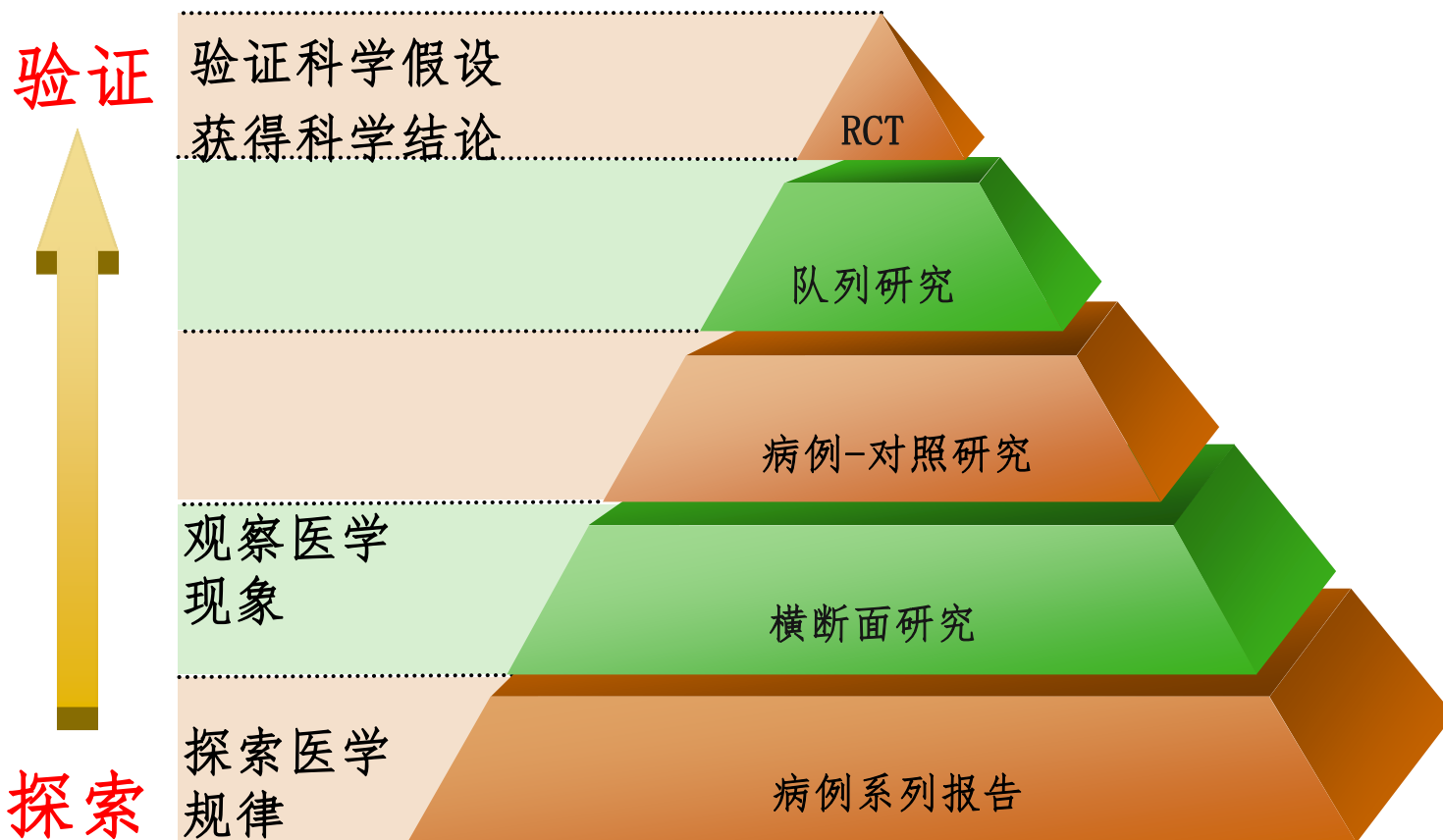


Figure 1: **Algorithm for classification of types of clinical research**

常用的研究设计方法

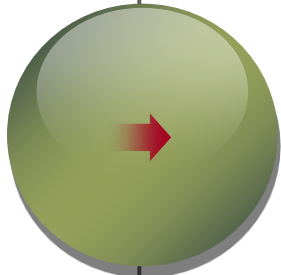


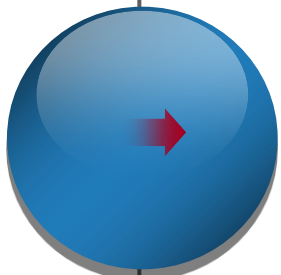
研究设计方法其它相关概念

- 随机
- 盲法
- 对照

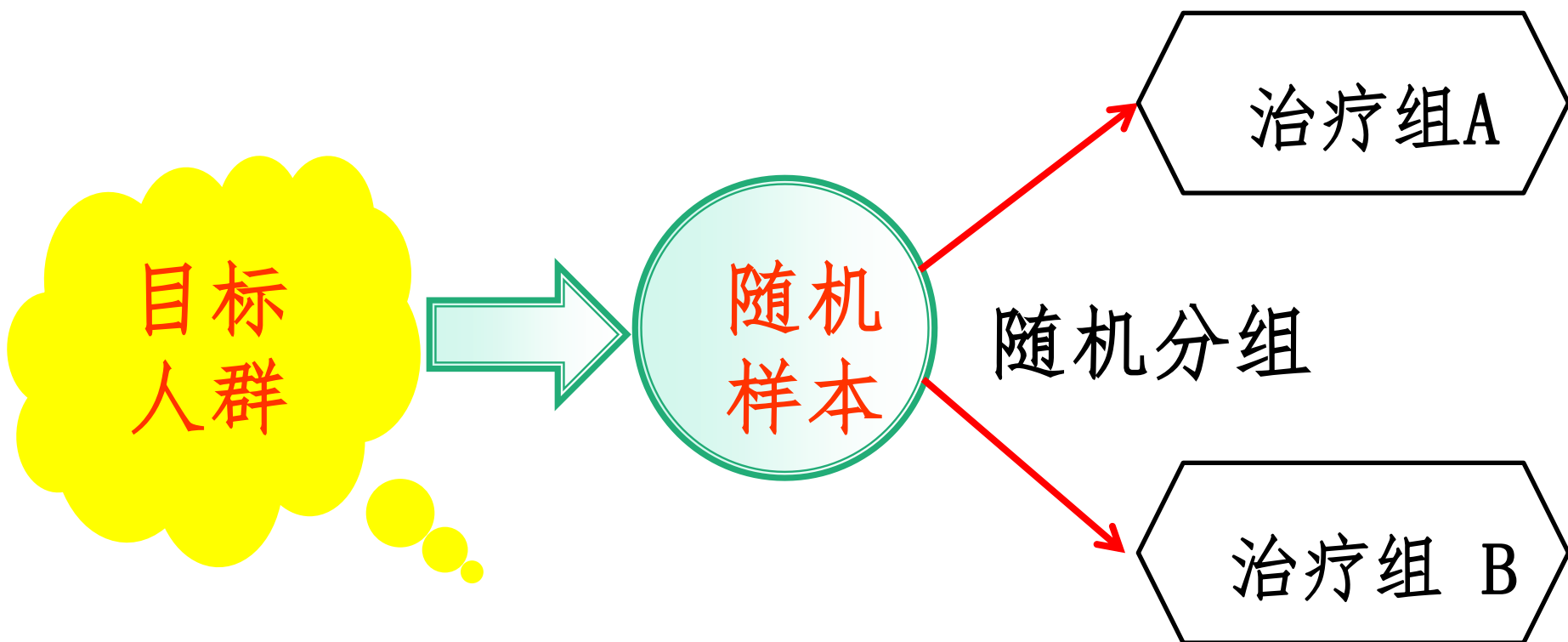
随机意义

- 
- 随机无处不在（彩票、两限房摇号、小客车摇号）
 - 随机 \neq 随意（单号进入A组，双号进入B组）

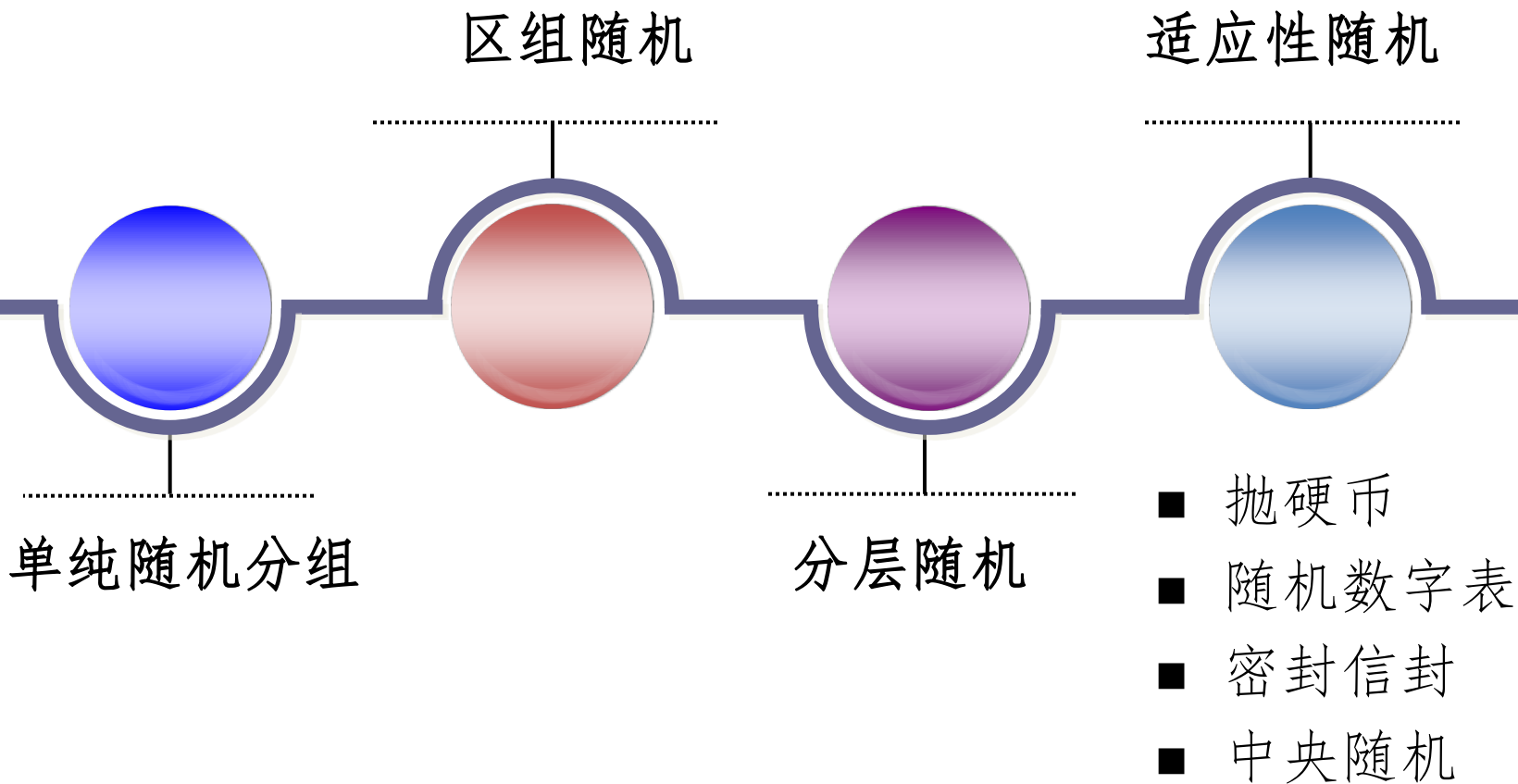
- 
- 随机选择的目标样本具有群体代表性
 - 临床试验随机，参加临床试验的每一个研究对象都有相同机会进入试验组或对照组

- 
- 避免试验组和对照组两组之间的系统差异
 - 组间基线特征均衡，具有可比性
 - 各种影响因素（包括已知和未知）在两组中趋于相似
 - 有助于消除选择偏倚和混杂偏倚

随机化 vs. 随机抽样



随机方法



盲法

■ Why?

- Co-intervention
- Biased assessment of outcome

■ Who?

- 患者
- 医生
- 评估人员
- 分析人员

研究设计者



研究者



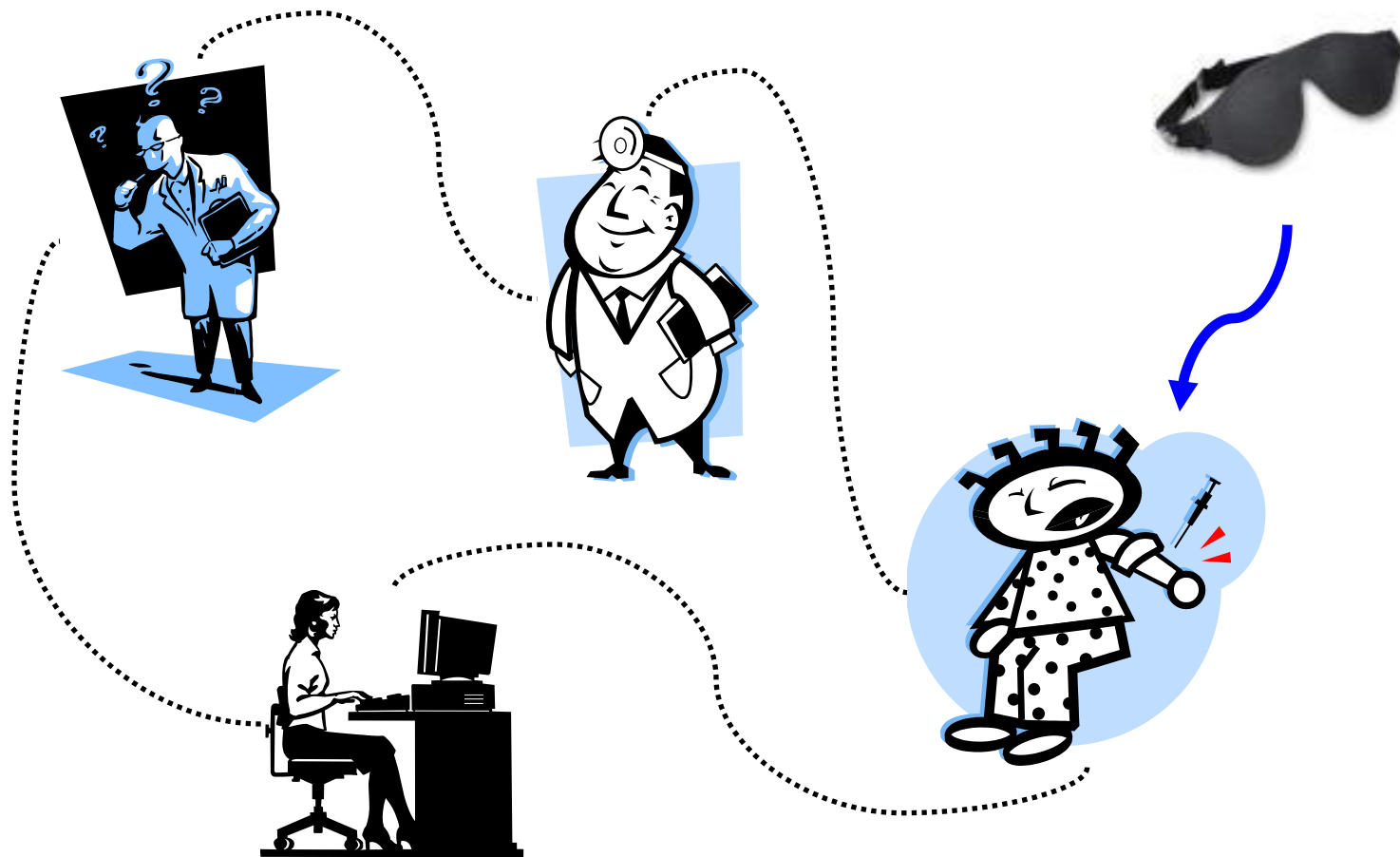
研究对象



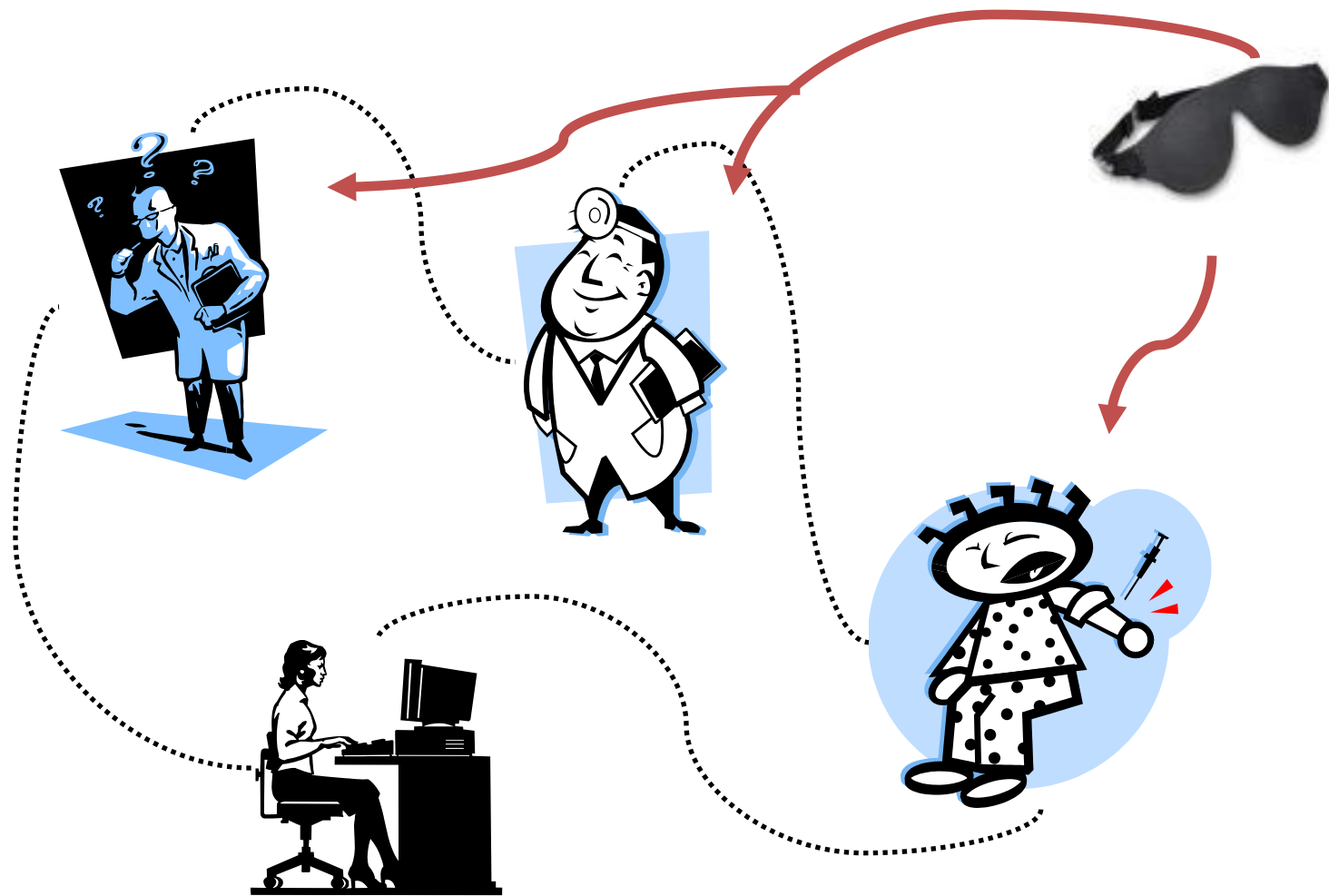
治疗收集分析人员



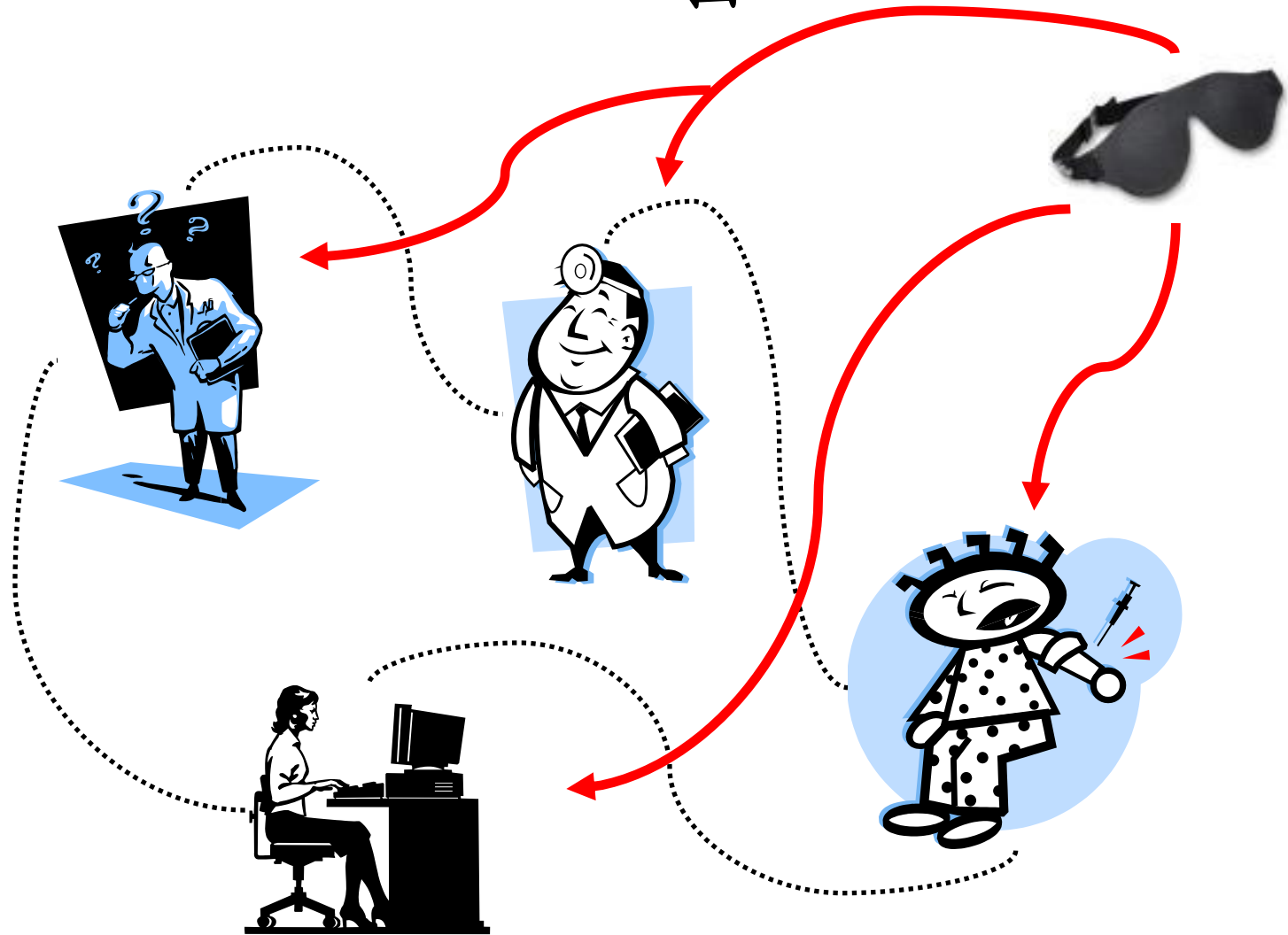
单盲



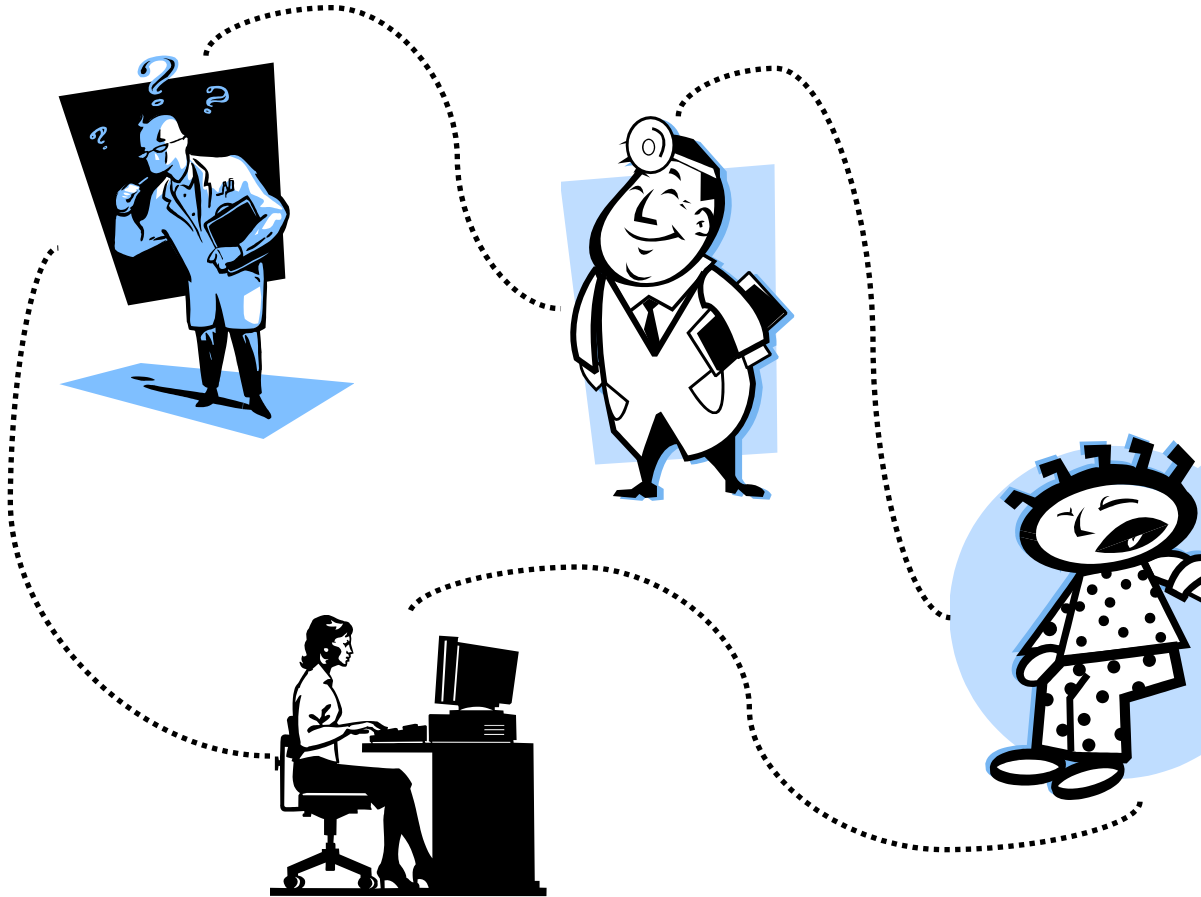
双盲



三盲



开放试验



较难实现盲法

😊 外科手术

😊 锻炼

😊 饮食

😊 教育

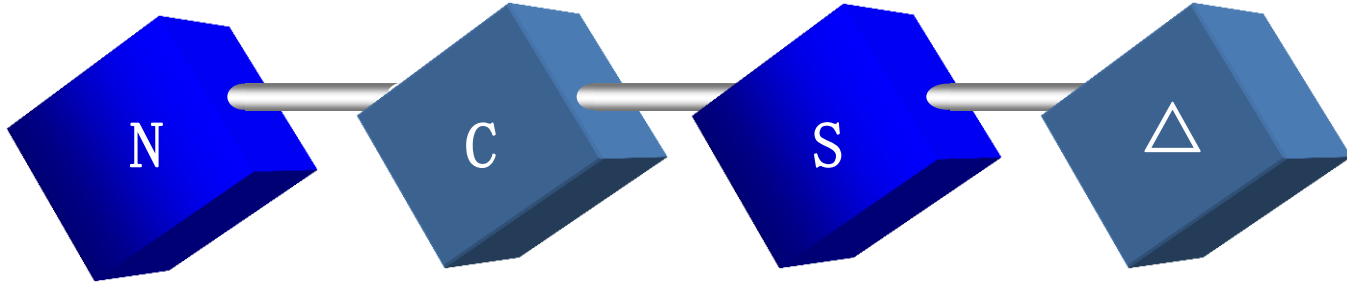
😊

对照的选择

- 安慰剂对照
- 标准治疗
- 阳性对照
 - 等效性试验
 - 非劣效性试验
 - 优效性试验

样本量估算

$$N = c \left(\frac{S}{\Delta} \right)^2$$



每组样
本大小

常数，由
α 和 1 -
β 水平决
定

合并标
准差

有临床
意义的
差异

样本量估算

决定因素

- 研究经费
- 通过研究观察到所研究干预方法的临床效应差别

研究相关因素

- 研究设计方法
- 研究终点
- 疗效大小

统计学

- 数据变异性
- I 型错误
- II 型错误
- 单侧 vs. 双侧检验
- 治疗分组比例
- 期中分析
- ----

样本量的确定就是经费与研究目的之间的平衡取舍

样本量计算软件



caigou.com.cn

nQuery
Advisor



PASS 11

PASS 11



East 5.2.Ink

East

研究终点重要性

- 检验效能
- 样本量
 - 基于主要终点指标
- 成功的关键
 - 实现研究目标的概率
 - 可行性
 - 研究价值
 - ✓ 准确度
 - ✓ 精确度

研究终点类型

■ 数据类型

- 连续性变量
- 二分类变量
- 顺序变量
- 生存时间

■ 评价内容

- 疗效终点
- 安全性终点
- 探索性终点

研究终点类型

■ 临床终点

- 疾病、症状/体征、实验室异常值
- 硬终点 vs. 软终点
- 复合终点、协同主要终点

■ 替代终点

- 时间、经费或测量方面受限
- 颈动脉中膜厚度

■ 生物标记物终点

- 预示临床预后、治疗效果

■ 衍生终点

- 绝对变化值、相对变化、应答率



研究终点选择策略

- 最少的样本量实现研究目标
- 成功实现研究目标
- 业内广泛认可，具有可比性
- 能够得到监管部门审批同意

其它内容

- 研究程序或研究过程
- 研究内容/收集数据内容
- 研究流程图、随访程序
- 数据、统计分析
- 质量控制/项目管理

BMJ Reporting guidelines

Reporting guidelines

The guidelines listed below should be followed where appropriate. Please use these guidelines to structure your article. Completed applicable checklists, structured abstracts and flow diagrams should be uploaded with your submission; these will be published alongside the final version of your paper.

- **CONSORT Statement** (for reporting of randomised controlled trials: please use the appropriate extension to the CONSORT statement, including the extension for writing abstracts)
- **COREQ**(for reporting qualitative research)
- **STARD** (for reporting of diagnostic accuracy studies)
- **STROBE**(for reporting of observational studies in epidemiology)
 - Checklist for cohort, case-control, and cross-sectional studies (combined)
 - Checklist for cohort studies
 - Checklist for case-control studies
 - Checklist for cross-sectional studies
- **PRISMA** (for reporting of systematic reviews)
- **PRISMA-P** (for reporting of systematic review and meta-analysis protocols)
- **MOOSE** (for reporting of meta-analyses of observational studies)
- **SPIRIT** (for reporting protocols for RCTs)
- **STREGA** (for reporting of gene-disease association studies)
- **CHEERS** (for reporting of health economic evaluations)



表1 STROBE 声明:必需项目清单 第3版 (2005年9月)

条目	队列研究	病例对照研究	横断面研究
题目和摘要	1 ①在题目或摘要中有“队列研究” ②摘要应当是全文的一个内容丰富、结构化的摘要,包括了清单里的重要项目	①在题目或摘要中有“病例对照研究”	①在题目或摘要中有“横断面研究”
前言			
背景/原理	2 对所报告的研究背景和原理进行解释		
目标	3 阐明研究目标,包括任何预先确定的假设		
方法			
研究设计	4 陈述研究设计中的重要内容,如果文章是来自正在进行研究的系列文章之一,应陈述原始研究的目的		
研究现场	5 描述研究现场、数据收集的具体场所和时间范围		
研究对象	6 ①描述纳入和排除标准,研究对象的来源和选择方法 ②描述随访的时间范围和方法	①分别给出病例和对照的纳入和排除标准,来源和选择方法 ②给出精确的病例诊断标准和对照选择的原理 ③对匹配研究,应描述匹配标准和每个病例匹配的对照数	描述纳入和排除标准,研究对象的来源和选择方法
研究变量	7 对所有感兴趣的研究变量列出明确定义,并区分结局、暴露、潜在预测因子、潜在的混杂因子或效应修正因子		
测量	8* 对每个研究变量,描述详细的测量方法,还应描述各组之间测量方法的可比性		
偏倚	9 对可能的潜在偏倚进行描述		
样本大小	10 描述决定样本大小的原理,包括统计学计算和实际考虑		
统计学方法	11 ①描述统计方法,包括控制混杂的方法 ②描述对失访和缺失值的处理 ③如果可能,应描述亚组分析和敏感性分析的方法	②描述匹配和缺失值的处理	②描述设计效应和缺失值的处理
计量变量	12 ①解释计量变量如何分析,如怎样选择分组 ②如果可能,给出连续分析和分组分析的结果		
资助	13 给出当前研究的资助来源和资助者(如果可能,给出原始研究的资助情况)		
结果			
研究对象	14* ①报告研究的各个阶段研究对象的数量,如可能合格的数量、被检验是否合格的数量、证实合格的数量、纳入研究的数量、完成随访的数量和分析的数量 ②描述各个阶段未能参与者的原因 ③推荐使用流程图 ④报告研究对象征集的时间范围	⑤匹配研究应给出每个病例对应对照数量的分布	
描述性资料	15* ①描述研究对象的特征(如人口学、临床和社会特征)以及关于暴露和潜在混杂因子的信息 ②指出每个研究变量数据的完整程度 ③总结平均的和总的随访数量以及随访天数		

研究论文报告管理规范

- 随机平行对照试验报告规范（CONSORT）
- 观察性流行病学研究报告规范（STROBE）
- 诊断试验报告规范（STARD）
- 非随机对照试验报告规范（ARRIVE）
- 肿瘤报告规范（REMARKS）
- 遗传风险评估报告规范（RECORD）
- 随机对照试验Meta分析的报告规范（QUOROM）
- 医院感染暴发报告和干预研究的透明报告规范（ORION）

中华流行病学杂志

Thank You!

hbwang2005@163.com





知情同意：原则和实际考虑因素

孙艳
北京大学肿瘤医院

医生的原则

在对患者的医护过程中有什么约束医生？

- 《希伯克拉底誓言》

“我竭尽全力采取**有利于病人**的医疗措施，不能给病人带来痛苦与危害”

- 《日内瓦宣言》

“患者的**健康和生命**是我最首先要考虑的”

- 《国际医学伦理标准》

“医生在提供医护时应从**患者最佳利益**出发”



医学伦理学是运用伦理学的理论、方法研究医学领域中人与人、人与社会、人与自然关系的道德问题，评价人类的医疗行为和医学研究是否符合道德

- 不伤害原则；有利原则；尊重原则；公正原则

- 《纽伦堡法典》 Nuremberg Code 1947

第一部关于人体研究的国际伦理指南

自愿同意，人道主义，受试者安全

- 《贝尔蒙报告》 Belmont Report 1979

尊重，有益，公平

临床研究的管的发展史

- 第一阶段：临床试验和管理体系从无到有逐步形成（20世纪初 - 60年代，如1964年赫尔辛基宣言）
- 第二阶段：规范化和法制化管理形成阶段（20世纪70年代 - 80年代，如1979年贝尔蒙报告, 各国建立法规）
- 第三阶段：国际统一标准逐步形成（20世纪90年代至今，如1995年WHO药物临床试验规范指导原则，1996年国际协调会议-ICH）

Declaration of Helsinki

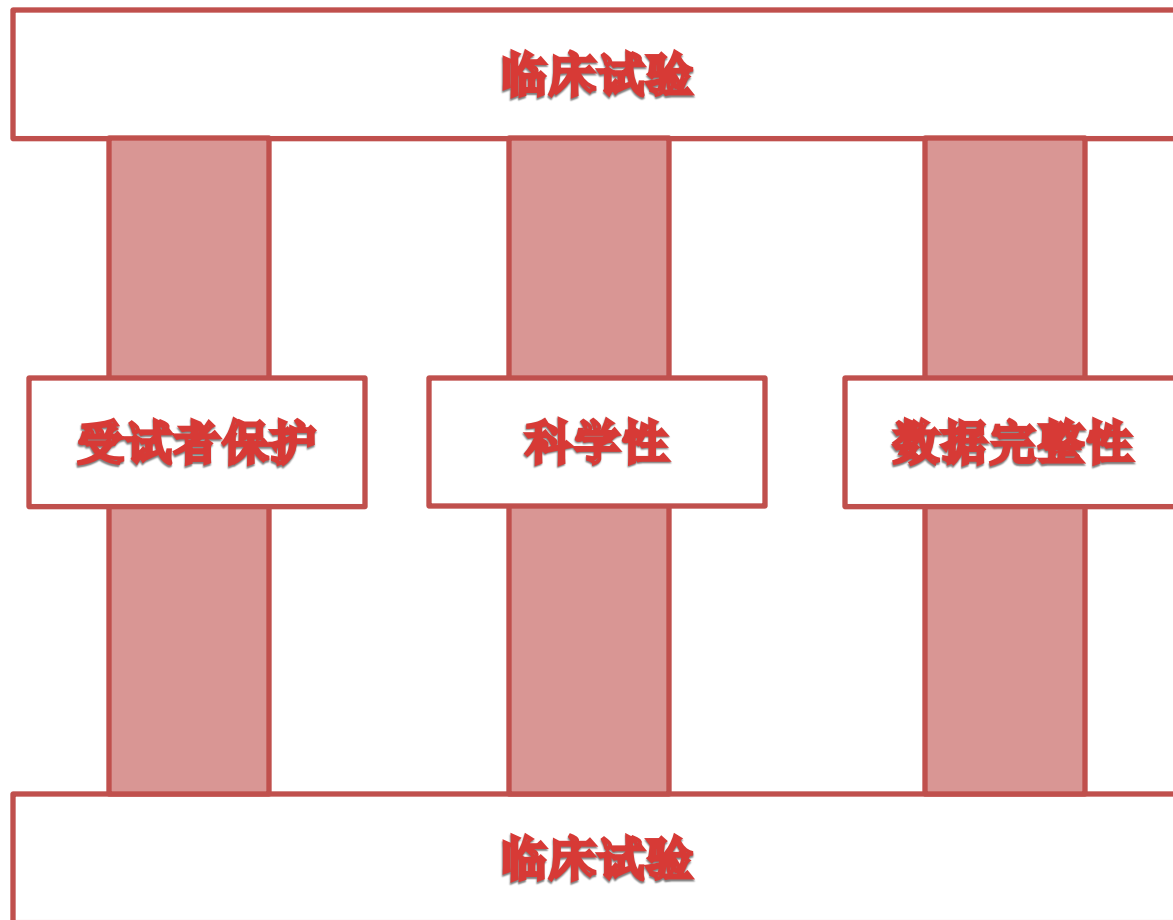
- 赫尔辛基宣言的历程?
- 赫尔辛基宣言在第18届世界医学协会联合大会（[赫尔辛基](#)，[芬兰](#)，1964年6月）采用，并在下列联合大会中进行了修订：
- 第29届世界医学协会联合大会，[东京](#)，[日本](#)，1975年10月
- 第35届世界医学协会联合大会，[威尼斯](#)，[意大利](#)，1983年10月
- 第41届世界医学协会联合大会，[香港](#)，1989年9月
- 第48届世界医学协会联合大会，西索莫塞特（Somerset West），[南非](#)，1996年10月
- 第52届世界医学协会联合大会，[爱丁堡](#)，[苏格兰](#)，2000年10月
- 第53届世界医学协会联合大会，[华盛顿](#)，[美国](#)，2002年
- 第55届世界医学协会联合大会，东京，日本，2004年
- 第59届世界医学协会联合大会，[首尔](#)，[韩国](#)，2008年10月
- 第64届世界医学协会联合大会，巴西福塔雷萨，2013年10月

尊重，健康，权利

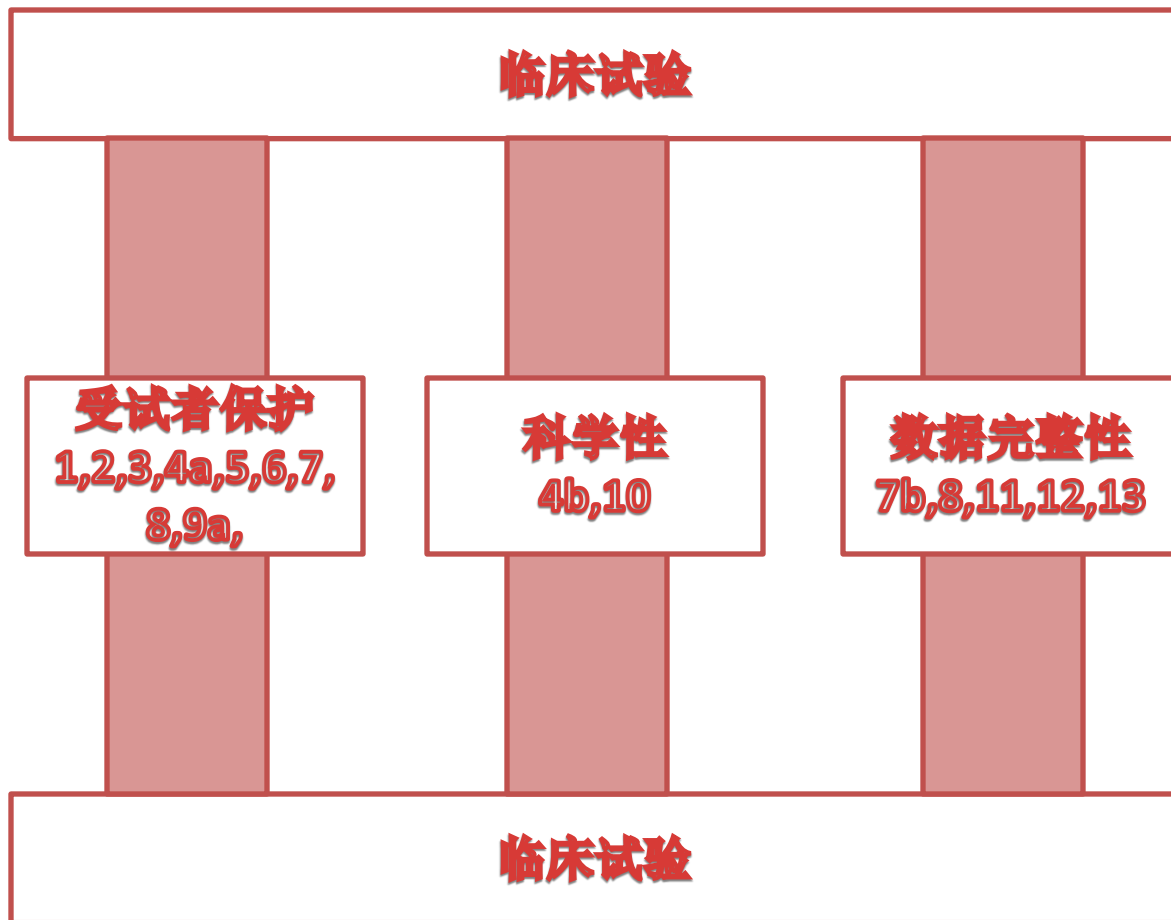
ICH GCP 13项原则

1. 伦理原则和法规
2. 受试者权益, 安全和健康
3. 知情同意
4. 受试者隐私
5. 获益风险评估
6. a. 试验用药品信息; b. 研究者手册
7. a. 试验用药品质量; b. 实验用药品的使用
8. 研究人员的能力
9. 研究者提供的医学治疗
10. 研究方案
11. 方案依从性
12. 质量保证体系
13. 数据收集, 处理, 确认

临床研究三大支柱



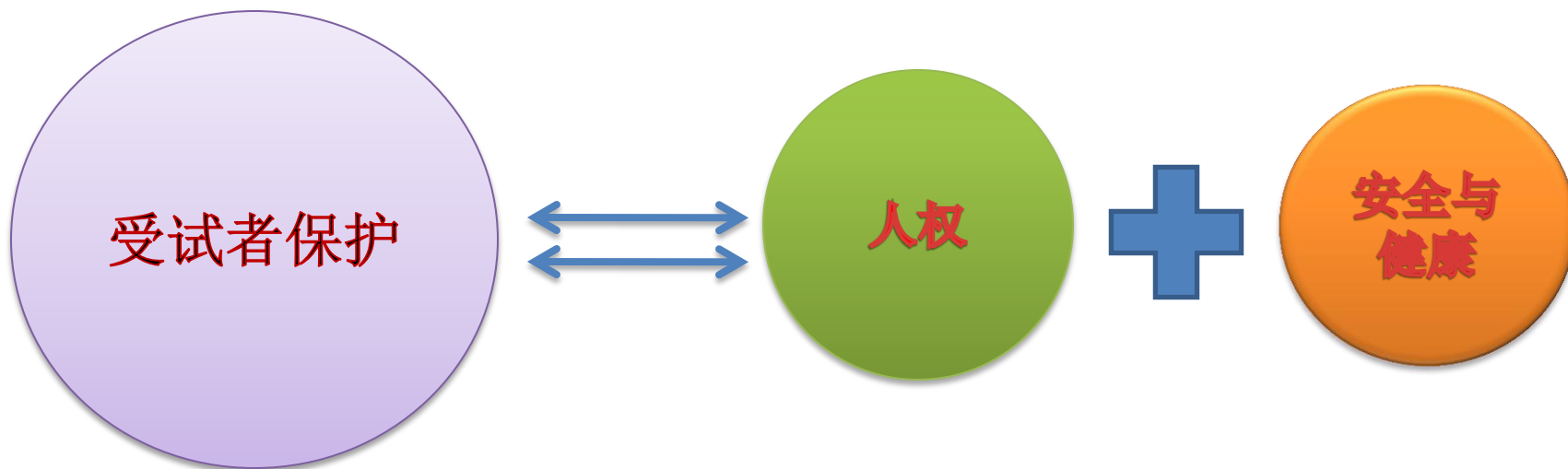
临床研究三大支柱



受试者保护

受试者保护 (Trial subjects protected) 是人类临床研究伦理学的核心, 重要性高于其科学性和社会利益

- 受试者权益 (Rights)
- 受试者安全 (Safety)
- 受试者健康 (Well-being)



受试者保护

人权

- 知情同意 ICF

知情权, 同意权, 退出权;

知情同意书/广告批件;

有权知道所有重要的新资讯(如安全资讯, 提前终止/暂停的原因)

- 个人数据保护

保护受试者的隐私/个人数据

不可发表可识别受试者身份的文章/公开发行的刊物

监察员稽查员视察员需要查找受试者的医学报告作核实之用

- 补偿和无限责任

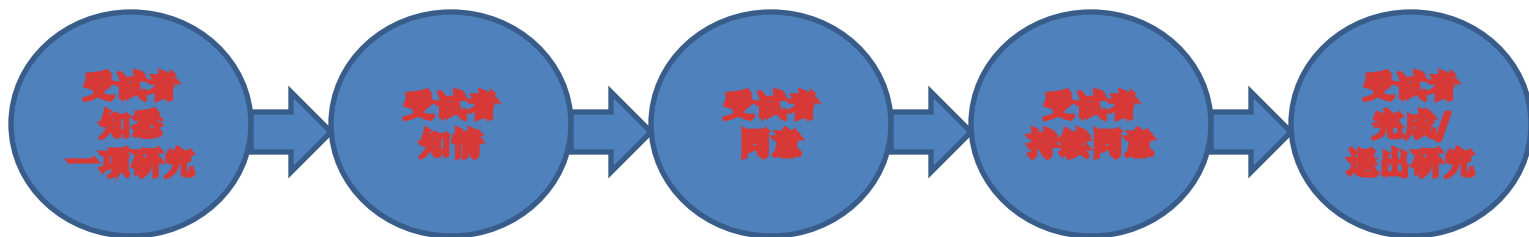
不得免除受试者的法律权利

不得免除研究者/申办者的责任

发生试验相关的损害应对受试者予以治疗/补偿

什么是知情同意 (ICF)

- 告知? 倾听? 阅读? → 知情同意书 X
- 同意? → 签署知情同意书 X
- 知情同意 \neq 知情同意书 X
- 知情同意是一个过程 = 知情 + 同意 \checkmark



知情同意是一项持续进行的过程 = 知情 + 同意

确定内容和沟通的模式



寻求IRB/监管机构的批准



告知可能合适的受试者/与之沟通



寻求受试者同意



新信息

- ◆ 知情同意是一项本地化的过程, 应反映当地伦理, 文化和法规

知情同意的5个方面

- 研究目的和安排
- 潜在获益和风险
- 受试者权利和职责
- 个人数据保护
- 赔偿和费用

- ✓ 治疗/检查的性质：安全性, 疗效, 观察性, ...
- ✓ 目的：主要目标, 次要目标, ...
- ✓ 治疗程序的细节（例如, 如何随机/安慰剂的安排）
- ✓ 研究的实验性层面信息（非标准治疗要与临床标准治疗比较）
- ✓ 研究程序的细节（PK采血, 检查内容及频次, 问卷等）
- ✓ 参与研究的受试者的大约人数
- ✓ 受试者参与研究的预期时间
- ✓ 可能导致中止受试者参与研究的情况



潜在获益和风险

- 潜在获益(可能得到的疗效, 不能夸大!)
- 可预见的风险(预期不良反应)和可能发生的不可知的风险



潜在获益和风险

- ◆ 免费得到新药 ?
- ◆ 免费接受检查 ?
- ◆ 免费得到咨询 ?
- ◆ 良好的医疗照顾 ?
- ◆ 交通及其他形式费用补偿 ?
- ◆ 没有任何风险 ?
- ◆ 不增加任何风险 ?



SBER 特殊挑战：

- 风险较生物医学研究更难识别；
- 风险的可能性和严重性在SBER中经验甚少；
- 风险与受试者人群不同相关；
- 风险与讨论主题不同相关；
- 风险与保密内容的不同相关。

风险监管；通过知情同意风险最小化

一些风险只能通过参加者知情才能风使险最小化

- ✓ 在小组集中讲：“我们不能阻止其他组的参加者谈论我们讨论的内容，如果您不想让别人知道您可以不说话”
- ✓ 在行为吸烟终止干预中：“如果您觉得困，不要想驾车回家”
- ✓ 问卷回答中：如果有让您感到不适或敏感问题，您可以不回答

对潜在受试者知情同意过程中如何告知风险？

知情同意过程中风险相关考虑：

- 同意过程应让受试者自己对风险做出判断
- 风险解释应使用受试者能够体会的语句
- 知情同意过程不应比研究自身的伤害更多
- 如果全部暴露会使研究无效，隐瞒是可以接受的，询问可能的地方
- 隐瞒不应包括隐瞒风险信息

受试者权利和职责

- 自愿参与研究以及自由退出研究的权利
- 交代所有现有的替代治疗及其细节
- 获知新信息的权利(及时告知)
- 针对研究相关事宜的联系人和联系方式
- 研究过程中的职责(应遵守的注意事项)

个人数据保护

- 保护患者隐私及采取的措施
- 病历资料及个人信息哪些人可以获得?
- 受试者同意指定单位和监管机构获取其个人资料



赔偿和费用

- 支付给受试者的费用
- 发生研究相关损伤时所提供赔偿和治疗?
- 受试者可能需要承担的费用

其他相关因素

- 知情同意书告知信息是否与研究方案一致?
- 知情同意书内容是否能让受试者理解?
- 研究所在机构伦理委员会的联系人和联系方式

- ✓ 生物标本采集使用目的, 存放细节
- ✓ 遗传信息采集使用限制范围
- ✓ 生物标本, 健康信息二次利用问题

知情同意是一项持续进行的过程 = 知情 + 同意

- 确定内容和沟通的模式
- 是否标准的治疗/检查方法?
- 新方法应得到IRB/监管机构的批准
- 是否为超适应证/标准的治疗?
- 告知患者可能合适/可替代的方法
- 寻求同意
- 知情同意是一项当地化的过程, 应反映当地的伦理, 文化和法规

发生损伤是否提供治疗和赔偿？

- 《合同法》规定合同中有关造成对方人身伤害的免责条款无效
- 医院知情同意书中“医院概不负责”或“医院不承担任何责任”部分因违反了法律禁止性规定而归于无效
- 如果医务人员在为受试者治疗过程中存在[医疗过错](#)并造成了受试者人身损害的后果，医疗机构仍应承担民事责任
- [知情同意书](#)不具有“免除因医务人员医疗过错而给患者造成损害后果应承担的民事责任”的法律效力

详细的知情同意是一个持续进行的过程

- 提供信息/作出解释
- 给受试者或家属发问的机会
- 给受试者或家属足够的时间考虑
- 给予同意
- 随时终止



知情同意签署实际考虑因素

- 知情同意过程要有足够的时间
- 要使用受试者能够听懂的语言告知/解释知情同意(可能的情况需要翻译)
- 知情同意签署之前试验目的的诊疗不得开始
- 建议受试者与主治医生在现场一起签署知情同意书
- 受试者本人知情后亲自签署

ICF 入组弱势群体怎么办?

弱势群体定义：是指那些相对地(绝对地)没有能力维护自身利益的人,更确切地说,他们没有足够的权利、智力、教育、财力、力量或其他必需的属性来保护他们的自身利益

- 儿童
- 智障者
- 自由受到限制者
- 在等级群体中处于下级或从属地位成员
- 某些群体和阶层：疗养院居民、接受生活福利费或社会援助者、贫民或失业者、急救室的病人、少数民族、无家可归或流浪汉、难民或被迫流离者、无政治权利者、患不治之症者
- 老年人(定义:处于公共机构治疗,不同程度痴呆)
- 孕妇

无能力签署知情同意书怎么办？

文盲人士, 身体残疾人士, 属下关系, 精神障碍人士, 儿童, 紧急/
无意识人士…

- 指纹
- 独立公证人
- 为知情同意过程录音
- 受试者法定代理人+ 受试者同意
- 紧急/无意识者：IRB批准的治疗 + 患者法定代理人同意 + 必须依从当地的法律要求

要点:

- 知情同意是直接告知受试者研究目的及细节的过程, 并获得他/她的自愿同意接受治疗 (研究), 没有隐瞒
- 知情同意书应包括5个主要方面
- 弱势患者的知情同意需要公证人或法定代理人的参与



谢谢!