

穴位按压治疗慢性肾脏病患者呼吸道感染的随机对  
照临床研究  
课题实施方案

项目来源：广州市科技创新委员会产学研协同创新重大专项（项  
目 ID 号：2016201604030085）

研究单位：广东省中医院

研究负责人：张蕾

## Table of Contents

一、方案摘要.....	3
二、研究背景.....	4
三、研究目的.....	7
四、试验设计.....	7
五、研究人群.....	7
1.病例来源.....	7
2.诊断标准.....	8
3.纳入标准.....	8
4.排除标准.....	8
5.病例的退出和脱落.....	9
6.临床试验中止的规定.....	9
六、样本量的估算及分组方法.....	9
1.样本量的估算.....	9
2.随机方法.....	10
七、干预措施.....	10
八、研究步骤.....	12
九、结局评价指标.....	12
1.主要结局指标.....	12
2.次要结局指标.....	12
十、技术路线图.....	13
十一、安全性评价.....	14
十二、相关风险的预评估及处置预案.....	14
十三、数据管理与统计分析.....	14
十四、保密措施.....	15
十五、伦理标准.....	15

## 一、方案摘要

<b>研究题目</b>	穴位按压治疗慢性肾脏病患者呼吸道感染的随机对照临床研究
<b>研究目的</b>	立足“既病防变”，借助中医预防保健理论与方法，开发针对慢性肾脏病高危进展因素呼吸道感染的穴位按压宣教方案，通过对慢性肾脏病患者进行穴位按压宣教，推动患者自我按压的慢病管理模式，长期随访，评估穴位按压方案对慢性肾脏病患者呼吸道感染事件的发生、肾功能恶化等多项指标的干预作用，为延缓慢性肾脏病进展以及防治高危因素呼吸道感染提供高质量循证证据。
<b>研究设计</b>	前瞻性、开放性、单中心随机平行对照试验
<b>干预措施</b>	穴位按压
<b>受试人数</b>	114 人
<b>纳入标准</b>	1) 年龄>18 岁； 2) 符合慢性肾脏病诊断标准； 3) 入组前 1 年内呼吸道感染出现超过 2 次； 4) 所有纳入患者均需签署知情同意书。
<b>排除标准</b>	立即需要透析治疗；入组前 12 周内肾小球滤过率平均下降超过 30%的其他原发性肾脏疾病者；急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、卒中或任何其他心脑血管事故需要在入组后立即或入组 12 周内进行血管重建手术者；严重的心律失常、严重心力衰竭，NYHA 分级Ⅲ级及以上者；晚期肝脏疾病（如肝硬化失代偿期）者；合并有活动期恶性肿瘤；合并有感染性疾病患者；孕妇或哺乳期患者；无法合作者，如精神病患者；正在参加其他临床试验者。
<b>治疗周期</b>	共 24 月。在第 0、3、6、9、12、15、18、21、24 个月分别对尿常规、尿蛋白与尿肌酐的比值、血常规、肝功能、肾功能、电解质、血脂、免疫功能指标进行检测；在第 0 月和 24 月对双肾输尿管膀胱 B 超，心电图及大便常规+隐血进行检测。
<b>主要结局指标</b>	慢性肾脏病患者呼吸道感染的风险（从进入随访到第一次呼吸道感染出现的时间）：上呼吸道感染、急性气管支气管炎或肺炎。

<b>次要结局指标</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 呼吸道感染相关指标：呼吸道感染出现的频次</li> <li>2. 免疫性肾病或肾病综合征的复发或加重：尿常规，尿微量蛋白与尿肌酐的比值，</li> <li>3. 肾功能进展评估：肾功能 eGFR 下降速率</li> <li>4. 感染相关并发症评估：心血管事件的发生，全因死亡率</li> <li>5. 免疫功能生化指标检测：血清 IgG, IgA, IgM; 血清 C 反应蛋白, T 淋巴细胞亚群 CD3 +、CD4 +、CD8 +</li> </ol>
<b>安全性评价指标</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.理化检查项目：血常规、肝功能、肾功能、电解质、血脂、心电图、B 超双肾、大便常规+隐血。</li> <li>2. 不良事件与严重不良事件的观察记录。</li> </ol>

## 二、研究背景

### 1. 呼吸道感染是慢性肾脏病进展的高危因素

慢性肾脏病（chronic kidney diseases, CKD）是指各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍（肾损伤病史> 3 个月），包括肾小球滤过率（GFR）正常和不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常、影像学异常，或不明原因的 GFR 下降（GFR< 60 ml/min）超过 3 个月。慢性肾衰竭（chronic renal failure, CRF）则是指慢性肾脏病引起的 GFR 下降（GFR< 90 ml/ min）及由此产生的代谢紊乱和临床症状组成的综合征，是慢性肾脏病进展至肾功能衰竭的阶段。CKD 的高患病率、高病死率和低认知率，已经使其成为不可忽视的公共卫生问题和医疗问题。认识 CKD 进展的危险因素与机制，明确防治对策，改进逆转与延缓 CKD 进展的措施，是提高 CKD 防治水平的客观需要。

慢性肾脏病患者患各种感染的风险显著升高，尤以呼吸道感染最为常见[1]。研究表明，CRF 患者容易合并呼吸道感染，包括普通感冒、流行性感，支气管炎，肺部感染等。秦曙光[2]等观察显示，慢性肾衰患者最常见的感染是肺感染，肺感染是致死性呼吸衰竭的主要诱因。CKD 患者发生感染的病理机制与患者免疫功能缺陷，使用激素或免疫抑制剂等有关。呼吸系统细胞免疫的效能发挥主要是依赖两类细胞：肺部的 T 细胞和肺泡巨噬细胞（AM），两者均是呼吸道重要的免

疫活性细胞，共同介导呼吸道局部的特异性与非特异性细胞免疫功能。温冠媚[3]研究结果显示，肾衰大鼠，其呼吸道细胞免疫功能相关的T细胞在数量上也呈下降趋势，AM在功能上减弱，提示肾衰时呼吸系统的特异性与非特异性细胞免疫效应均不同程度的受到抑制。继心血管疾病之后，感染性疾病已成为导致终末期肾脏病患者死亡的最常见原因。而呼吸道感染与后续的心血管事件发生关系密切[4, 5]。据报道，在合并肺炎的透析患者中，下呼吸道感染还会增加3.02的心血管事件发生的风险比[6]。呼吸感染的反复出现还可以诱发免疫性肾脏疾病的复发，增加难治性肾病综合征的发生率。呼吸道感染已公认为肾病综合征复发的主要危险因素[7, 8]。K/DOQI指南早已强调，呼吸道感染在慢性肾脏病进展中的促进作用，但尚未提出相应防治措施。

## 2. 慢性肾脏病患者呼吸道感染的防控研究进展

针对免疫功能低下，西医往往通过补充丙种免疫球蛋白、免疫调节剂等增强患者抵抗力，然而此类药物对预防感染的疗效尚不明确，而额外的药物将增加患者的经济负担以及体内代谢负担。

中医穴位按压具有2000多年的历史，可作为预防感染的一种治疗策略[9]。它使用与针灸相同的方法，但使用手动按压或按摩，通常是用手指或拇指作用与穴位上，而不是以针。穴位压力的非侵入性以及其在国内自我管理的能力使其相对受病人欢迎。根据中医理论，穴位按压能使调畅人体气机，疏通经络，从而促进宿主保护免受外源性病原体的影响。有研究报告称，穴位的表观遗传效应包括免疫基因的上调和炎症基因的下调节[10, 11]。在RTI治疗方面，有几项调查表明，压力会使一些潜在的好处，包括调节呼吸、增加氧饱和度，以及显著降低哮喘评估分数[12, 13]。

然而，到目前为止，在这种情况下，自我穴位指压(SAA)的研究非常有限。我们假设SAA在CKD患者中是预防RTI的有效策略，因此开展此随机对照研究，我们的目的是评估SAA治疗是否可以在24个月内降低非透析CKD患者RTI的发生风险。

### 参考文献：

1. 陈健，史伟，宋丹，梁黎黎：肾病综合征并发感染防治研究概述. 实用中医

- 药杂志 2012, 28(1):76-77.
2. 秦曙光: 慢性肾衰竭死亡患者医院感染的临床和细菌学特征. 中华医院感染学杂志 2004, 14(5):524-526.
  3. 温冠媚: 大鼠肾功能衰竭细胞免疫功能变化的研究. 广西医科大学学报 2000, 17(5):751-753.
  4. Udell J, Zawi R, Bhatt D, Keshtkar-Jahromi M, Gaughran F, Phrommintikul A, Ciszewski A, Vakili H, Hoffman E, Farkouh M et al: Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. JAMA 2013, 310(16):1711-1720.
  5. Clayton TC, Thompson M, Meade TW: Recent respiratory infection and risk of cardiovascular disease: case-control study through a general practice database. European heart journal 2008, 29(1):96-103.
  6. Collier S, Davenport A: Reducing the risk of infection in end-stage kidney failure patients treated by dialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2014, 29(12):2158-2161.
  7. 张碧丽, 张瑄, 王文红, 李莉, 杜悦新: 原发性肾病综合征患儿复发的危险因素分析. 临床儿科杂志 2011, 29(8):746-748.
  8. 王晓红, 马宏, 李卫卫, 郭晋伟: 小儿肾病综合征复发相关因素分析. 山西医科大学学报 2009, 40(11):1046-1048.
  9. Liang Y, Lenon GB, Yang AWH. Acupressure for respiratory allergic diseases: a systematic review of randomized controlled trials. Acupunct Med. 2017;35(6): 413-420.
  10. Church D, Feinstein D. The Manual Stimulation of Acupuncture Points in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Review of Clinical Emotional Freedom Techniques. Med Acupunct. 2017;29(4): 194-205.
  11. Tejero-Fernandez V, Membrilla-Mesa M, Galiano-Castillo N, Arroyo-Morales M. Immunological effects of massage after exercise: A systematic review. Phys Ther Sport. 2015;16(2): 187-192.

12. Maa SH, Tsou TS, Wang KY, Wang CH, Lin HC, Huang YH. Self-administered acupressure reduces the symptoms that limit daily activities in bronchiectasis patients: pilot study findings. J Clin Nurs. 2007;16(4): 794-804.

13. Alsac SY, Polat SJIJoCS. Effects of Acupressure and Massage Therapy in Relieving Respiratory Problems in Children with Respiratory Distress. 2019;12(3): 1537.

### 三、研究目的

立足“既病防变”，借助中医预防保健理论与方法，开发针对慢性肾脏病高危进展因素呼吸道感染的穴位按压宣教方案，通过对慢性肾脏病患者进行穴位按压宣教，推动患者自我按压的慢病管理模式，长期随访，评估穴位按压方案对慢性肾脏病患者呼吸道感染事件的发生、肾功能恶化等多项指标的干预作用，为延缓慢性肾脏病进展以及防治高危因素呼吸道感染提供高质量循证证据。

### 四、试验设计

前瞻性、开放性、单中心随机对照平行试验。

### 五、研究人群

#### 1.病例来源

自研究正式启动之日起在广东省中医院肾病科门诊就诊的所有符合 CKD 非透析期患者。

## 2. 诊断标准

慢性肾脏病（CKD）西医诊断标准（美国肾脏病学会（2002）慢性肾脏病临床实践指南）肾损害 $\geq 3$ 个月，有或无 GFR 降低。肾损害系指肾脏的结构或功能异常，表现为下列之一：肾脏病理形态学异常；或具备肾损害的指标，包括血、尿成分异常或肾脏影像学检查异常。GFR $<60\text{ml}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2 \geq 3$ 个月，有或无肾损害表现。

慢性肾脏病（CKD）临床分期标准（美国肾脏病学会（2002）慢性肾脏病临床实践指南）

- 1 期：肾损伤指标（+）、GFR 正常或增加、GFR $\geq 90\text{ ml}/\text{min}$ ；
- 2 期：肾损伤指标（+）、GFR 轻度下降、GFR 60~89.9 ml/min；
- 3 期：GFR 中度下降、GFR 30~59.9 ml/min；
- 4 期：GFR 严重下降、GFR 15~29.9 ml/min；
- 5 期：肾衰竭、GFR $<15\text{ ml}/\text{min}$ 。

## 3. 纳入标准

- （1）年龄 $>18$ 岁
- （2）符合慢性肾脏病诊断标准的非透析期 CKD 患者；
- （3）入组前 1 年内呼吸道感染出现超过 2 次；
- （4）所有纳入患者均需签署知情同意书。

## 4. 排除标准

立即需要透析治疗；入组前 12 周内肾小球滤过率平均下降超过 30%的其他原发性肾脏疾病者；急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、卒中或任何其他心脑血管事故需要在入组后立即或入组 12 周内进行血管重建手术者；严重的心律失常、严重心力衰竭，NYHA 分级 III 级及以上者；晚期肝脏疾病（如肝硬化失代偿期）者；合并有活动期恶性肿瘤；合并有感染性疾病患者；孕妇或哺乳期患者；无法合作者，如精神病患者；正在参加其他临床试验者。



## 5. 病例的退出和脱落

病例的退出、脱落指患者入组后在研究过程中不愿继续参加临床试验或不能按规定完成全部疗程的病例。

退出、脱落病例的处理：研究者应采取家访、电话、信件等方式与受试者取得联系，记录最后一次随访时间，完成所能完成的评估项目。并了解其退出的原因，如实记录在病例报告表中。保留所有退出、脱落病例的观察资料。

## 6. 临床试验中止的规定

发生下列情况时受试者应中止试验：

- (1) 研究期内进入透析治疗或肾移植治疗；
- (2) 研究期内发现活动期恶性肿瘤；
- (3) 研究期内出现心肌梗死或脑血管意外；
- (4) 研究期内妊娠或因其他原因无法配合者。

中止研究的病例应记录中止的时间、原因，并进行报告和分析。

# 六、样本量的估算及分组方法

## 1. 样本量的估算

由于缺乏穴位按压用于防治 CKD 呼吸道感染的既往研究，样本量的估计是基于参与斯德哥尔摩肌酐测量项目(Stockholm CREAtinine Measurements Project)的 1,139,470 名医疗保健用户的呼吸道感染发生的观察性队列研究。在该研究中，与肾功能正常的人相比，CKD (eGFR 小于 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 患者呼吸道感染的发生率高 25%。假设对照组每年发生 2 例呼吸道感染，平均暴露时间为 2 年，统计效能  $1-\beta=0.8$ ，双侧显著性水平为 5%，脱落率为 15%，最终的样本量为 115 名参与者。

参考文献：

Xu H, Gasparini A, Ishigami J, et al. eGFR and the Risk of Community-Acquired Infections. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:1399-1408.

## 2.随机方法

### (1) 分组方法

采用分层随机的方法将合格病例按 1:1 比例分为穴位按压+基础治疗组和基础治疗对照组。

### (2) 随机方法

由广东省中医院中医药临床研究方法学重点研究室人员采用 SAS 9.2, 完成程序编写和随机化操作。将随机分配结果通过临床研究随机分配交互式网络应答操作系统发布。

## 七、干预措施

所有病例均依据病情分期, 参照现有 CKD 西医治疗指南给予基础治疗。对照组患者给予常规治疗。穴位按压组患者则由医护人员进行研究入组时的初次宣教和每次访视日的复习宣教, 患者自行在日常生活中根据宣教内容进行自我穴位按压。

### 1.穴位按压的宣教方案

患者在第一个月每两周进行一次面对面的穴位按压培训, 培训地点为广东省中医院肾病慢病管理诊室, 每一次培训时间预计 20 到 30 分钟, 培训将由注册中医师进行。在第一次宣教中, 着重讲解中医穴位的位置、按压手法、按压频率和持续时间进行宣教, 附有穴位定位和按压手法的说明宣传页将会发给患者作为参考。月度的中医日记也将作为辅助工具发放给患者, 记录他们是否按压穴位、按压的穴位名称、感受以及是否发生呼吸道感染, 是否用药等情况。在首次培训的两周后对受试者进行第二次宣教, 重复培训内容, 加深记忆与操作, 检查患者的中医日记是否正确记录, 并帮助受试者解答有关穴位按压的问题。

### 2.穴位按压操作过程

(1) 揉迎香

定位：鼻翼外缘中点旁鼻唇沟中。

操作方法：用两手食指指腹以适中力度按揉鼻翼外缘中点旁鼻唇沟中的迎香穴区域（直径 0.5-1 cm）。每秒按揉 2-3 圈，同侧同时按压共 3 分钟。

(2) 运太阳

定位：太阳位于眉梢与眼外角中间，向后约 1 寸凹陷处。

操作方法：用双侧大拇指以中等力度按揉两侧此穴位周围区域（直径 0.5-1 厘米）。每秒按揉 2-3 圈，同侧同时按压共 3 分钟。

(3) 揉风池

定位：风池穴位于后发际大筋外侧凹陷处。

操作方法：用双侧大拇指按此穴位周围区域（直径 0.5-1 cm），其余四指自然放在后脑勺上。每秒按揉 2-3 圈，同侧同时按压共 3 分钟。

(4) 揉风府

定位：风府穴位于后发际正中直上 1 寸处，项后正中凹陷处。

操作方法：用右手大拇指按此穴位周围区域（直径 0.5-1 cm），其余四指自然放在后脑勺上。每秒按揉 2-3 圈，按压共 3 分钟。

(5) 揉大椎穴

定位：该穴在颈后正中，一个较大的骨头突起的下缘，即第七颈椎棘突的下缘。

操作方法：用一手食、中两指，用力按住大椎穴，揉动 100-200 次。每秒按揉 2-3 圈，按压共 3 分钟。

(6) 点揉足三里穴

定位：小腿外侧上端有一个突起的骨头名叫腓骨小头，在这个骨头突起的前下方约三个手指宽处即是足三里穴。

操作方法：用一手拇指用力点住同侧足三里穴，慢慢揉动数十次，每秒按揉 2-3 圈，按压共 3 分钟。再用另一只手点揉另一侧的足三里穴，每秒按揉 2-3 圈，按压共 3 分钟。

## 八、研究步骤

纳入符合标准的患者，在患者了解了研究内容并签署知情同意后，每 4 周对所有患者进行一次随访评估。每次随访给与患者一份 30 日中医日志，用于记录呼吸道感染的发生时间、持续时间及症状，和相关治疗药物的使用。呼吸道感染症状包括但不限于咳嗽、打喷嚏、鼻塞或流鼻涕、喉咙痛、头痛、肌肉疼痛、呼吸困难或气喘、胸部充血、发烧和寒战。同时，穴位按压组的患者需要记录按摩穴位的情况及其感受。在第 0、3、6、9、12、15、18、21、24 个月对患者尿常规、尿蛋白与尿肌酐的比值，血常规、肝功能、肾功能、电解质、血脂、免疫功能指标进行检测；在患者每次随访时询问不良事件；在试验前后需要对双肾输尿管膀胱 B 超，心电图及大便常规+隐血进行检测。患者需要被随访至 24 个月或开始肾替代治疗（透析或肾移植）。

## 九、结局评价指标

### 1.主要结局指标

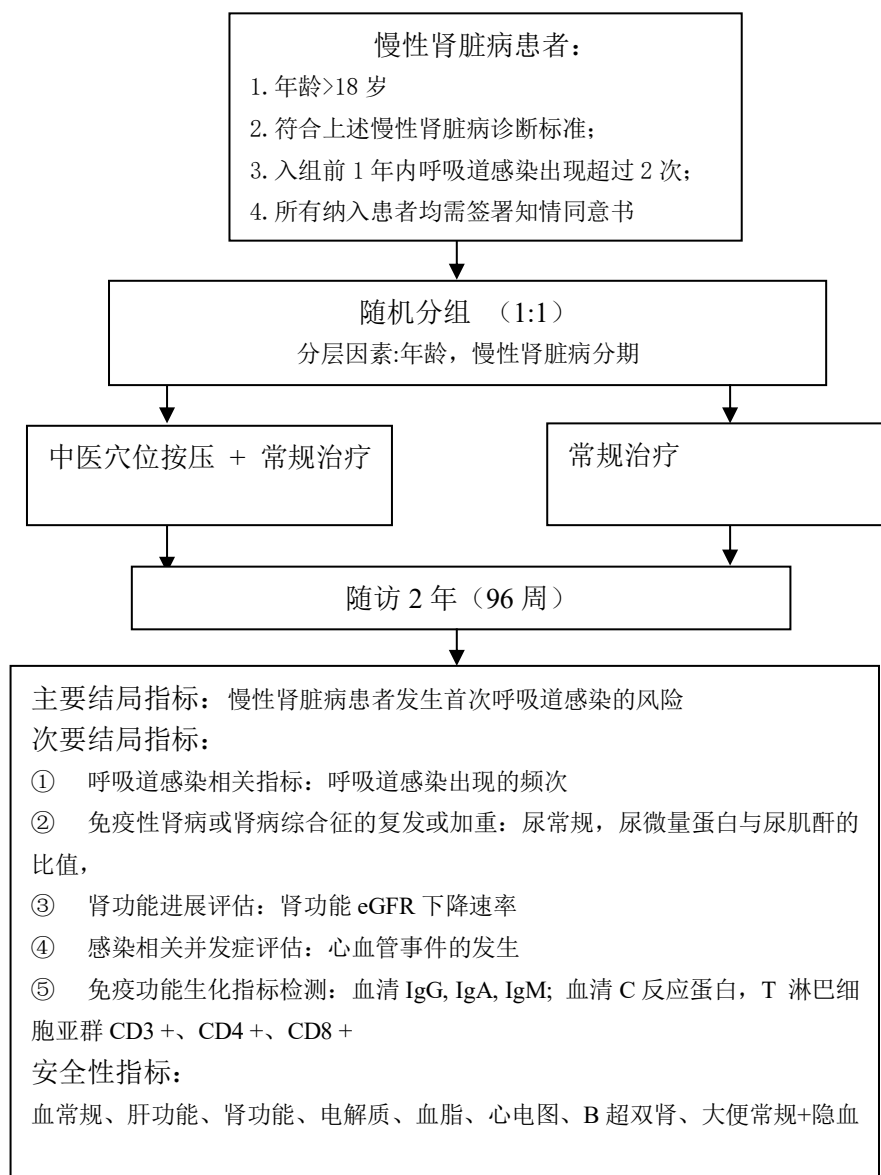
慢性肾脏病患者呼吸道感染的风险（从进入随访到第一次呼吸道感染出现的时间）：上呼吸道感染、急性气管支气管炎或肺炎。

### 2.次要结局指标

- (1) 呼吸道感染相关指标：呼吸道感染出现的频次；
- (2) 免疫性肾病或肾病综合征的复发或加重：尿常规，尿微量蛋白与尿肌酐的比值；
- (3) 肾功能进展评估：肾功能 eGFR 下降速率；
- (4) 感染相关并发症评估：心血管事件的发生，全因死亡率；
- (5) 免疫功能生化指标检测：血清 IgG、IgA、IgM；血清 C 反应蛋白，T 淋巴细胞亚群 CD3 +、CD4 +、CD8 +。

## 十、技术路线图

### 1. 中医穴位按压防治 CKD 患者 RTI 的随机对照试验技术路线图：



## 十一、安全性评价

(1) 生命体征观察和实验室检查：血常规、肝功能、肾功能、电解质、血脂、心电图、B超双肾、大便常规+隐血。

(2) 不良事件的观察记录：

不良事件(adverse event, AE)：是指病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的任何不良医学事件，但并不一定与所用药品有因果关系。

严重不良事件(serious adverse event, SAE)：指在试验药物任何剂量下或在观察期间任何时候出现的以下不良事件，包括：需住院治疗、延长住院时间、引起伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)：是指在按规定剂量正常应用药品的过程中产生的有害而非所期望的、但又与药品应用有因果关系的反应。

研究过程中研究者需记录所有观察到的或患者主诉的不良事件/反应，同时记录研究期间新发生的疾病或原有症状加重情况。

## 十二、相关风险的预评估及处置预案

受试者可能在干预过程中因疾病本身原因出现高钾血症、酮症酸中毒、低血糖乃至急性心脑血管事件如心肌梗死、脑梗死等，须立即报告研究者，研究者予以医学建议，并及时按规定上报不良事件、严重不良事件，记录在研究病历的相关表格中。

## 十三、数据管理与统计分析

结果表示为频率和百分比的分类变量，平均±SD的连续正态分布的变量，和中位数(四分位数范围)的连续变量，非正态分布。根据意向治疗原则对主要和次要结果进行分析。使用Kaplan-Meier法和多变量Cox比例风险回归分析首次RTI的主要结局时间。采用log-rank检验对生存曲线进行统计学比较。Cox模

型的协变量包括年龄、糖尿病、高血压、使用冬虫夏草制剂和使用钙补充剂。采用竞争风险方法进行多变量 Cox 比例风险生存分析:终点（透析或死亡）和随访失败是竞争风险。

使用泊松回归模型分析次要结局指标的 RTI 发生率。报告了该模型的发病率比（IRRs）和 95% 置信区间。在每组中，RTI 发生率计算为 RTI 发作次数除以总风险时间，并表示为每个患者每年的风险发生次数。采用治疗、时间、治疗与时间的交互作用以及基线 eGFR 的线性混合模型，分析从基线到 24 个月的 eGFR 变化。在模型中使用肾脏疾病的主要原因和协变量（年龄、糖尿病、高血压、使用冬虫夏草制剂）进行敏感性分析。采用线性混合模型分析 UPCR、血压、血清免疫检测指标和其他血清实验室指标随时间的测量，治疗、时间以及治疗与时间的交互作用为固定效应。对安全人群进行安全性分析。组间比较采用卡方检验。所有分析使用预测分析软件（PASW）统计 18.0 软件包（SPSS Inc.）STATA 15.0（STATA Corp. College Station）执行。采用双侧  $p$  值， $\alpha$  小于 0.05 被认为差异具有统计学意义。

## 十四、保密措施

通过本项目的研究结果可能在医学杂志上发表，但是我们会按照法律的要求为患者的信息保密，除非应相关法律要求，患者的个人信息不会被泄露。必要时，政府管理部门和医院伦理委员会及其有关人员可以按规定查阅患者的资料。

## 十五、伦理标准

### 1. 伦理审查体系

由广东省中医院伦理委员会进行伦理审查。本研究方案将在赫尔辛基宣言指导下进行。该研究方案、病例报告表、知情同意书须经伦理委员会审议同意并签署批准意见后，方能实施。伦理委员会的意见可以是同意、做必要的修正后同意、不同意、终止或暂停已批准的试验研究。

## 2. 受益与风险

### (1) 可能的受益:

受试者发生呼吸道感染的风险可能会降低,即进入研究后发生第一次呼吸道感染的时间延长,也可能不会降低。但是,通过研究得到的信息可能会有助于进一步改进针对 CKD 呼吸道感染的防治方法。

### (2) 可能的风险:

若按压不当,部分患者可能在按摩穴位后出现按摩处的持续不适,如淤青、酸痛(区别于按摩过程中产生的正常酸胀或酸痛感)。

## 3. 知情同意

参加临床研究的医师必须向受试者提供有关临床研究的详细情况,包括研究目的、研究性质、可能的受益和危险、可供选用的其他治疗方法以及符合赫尔辛基宣言规定的受试者的权利和义务等,使受试者了解后表示同意。并自愿签署知情同意书后,方可进行临床研究。

(1) 患者必须在签署知情同意书之后再入组,即知情同意书签署日期必须在随机入组之前或同一天;

(2) 患者必须在签署知情同意书之后干预,即首次干预时间必须在知情同意书签署日期之后或同一天。

(3) 所有由受试者或其合法代表以及主持知情同意过程的人员共同签名并签署日期的知情同意书原件应由研究者保存。

顺序: 签署知情同意书→筛选→入组→随访

## 4. 受试者的医疗保护

制定相应预案,参研单位有责任与义务防范受试者在研究中受到损害。

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-2376>