

临床研究方案

项目名称：前瞻性、多中心、随机、平行对照研究自主研发的气道支架植入系统与传统气道支架植入系统在治疗恶性中央气道狭窄患者中释放方法的优效性比较

申请人：黄建安

科室：呼吸科

职称：主任医师

电话：13506218900

邮箱：huang_jian_an@163.com

版本号：1.0/20170331

苏州大学附属第一医院

2017 年 3 月 31 日

临床试验注册号：ChiCTR-OOC-

经费或物资来源：两种气道支架植入系统由南京微创医学发展公司提供，发明专利(专利号 EL201510010262.0)人及研究发起人之一蒋军红医生获得 2016 年江苏省重点研发计划（课题编号：BE2016672）经费 200 万的资助，主要用于支付支架和支架置入器的费用、会议（研究者启动会，中期总结会以及终期总结会议）费用，研究者培训和研究费用、方案的设计、统计、数据的管理等费用，本临床研究方案的设计、管理、文章的出版与生产厂商无直接关系。

主要研究者：黄建安、蒋军红

研究组长单位：苏州大学附属第一医院

多中心临床试验所有临床试验机构和研究者列表

临床试验机构代号	临床试验机构名称	研究者	主要联系方式	病例数
01	苏州大学附属第一医院	黄建安 蒋军红	13506218900 13812673528	24
02	温州医科大学附属第一医院	陈成水	13806889081	24
03	青岛大学附属医院	程兆忠	13791928866	24
04	江苏省人民医院	王继旺	15150505203	24
05	厦门市第二医院	柯明耀	13860166866	24
06	浙江大学医学院 附属第二医院	沈华浩	13857189288	24

目录

方案摘要.....	3
缩略语.....	5
1. 引言.....	10
2. 方法.....	12
3. 干预措施的分配方法(针对对照试验).....	19
4. 数据收集、管理和分析方法.....	19
5. 监控方法.....	22
6. 伦理与传播.....	24
7. 附录.....	26
8. 计划进度.....	27
参考文献.....	28

方案摘要

摘要	
研究目的和原理	通过临床试验明确在恶性中央气道狭窄患者 TTS 气道支架植入系统相对于 OTW 气道支架植入系统释放方法简便，能否降低手术操作时间。
主要目的	研究气道支架治疗恶性中央型气道狭窄，比较TTS气道支架植入系统与OTW气道支架植入系统的不同的支架释放方式所导致手术操作时间的差异。
次要目的	比较 TTS 气道支架植入系统与 OTW 气道支架植入系统在治疗恶性中央型气道狭窄的有效性和安全性相当。
研究设计	前瞻性、多中心、随机、平行、对照试验设计，试验设计比较类型为优效性研究。
研究人群和预计入组人数	恶性中央型气道狭窄，分为试验组和对照组（2:1）共144例。
入组标准	<ol style="list-style-type: none">1) 受试者年龄为 18-75 岁，男性或者未怀孕的女性；2) 受试者/法定授权代表了解试验目的和程序并自愿签署知情同意书；3) 受试者必须符合恶性中央型气道狭窄诊断，并经过胸部 CT 检查确认狭窄程度在 50%以上需要植入气道支架治疗；4) 女性受试者在筛选访视时未在哺乳期，起点手术后长达 1 年时间内无哺乳、怀孕计划；5) 无法或拒绝接受手术治疗。

排除标准		<ol style="list-style-type: none"> 1) 受试者病灶在隆突附近需要植入 Y 型气道支架治疗; 2) 受试者正常气道直径超过 20mm 以上; 3) 患者及家属无主观治疗意愿; 4) 狭窄远端状况无法预测, 可能支架治疗效果不理想; 5) 受试者无法配合手术或未签署术前知情同意书。 6) 严重心律失常、急性心肌缺血、不能控制的高血压危象; 7) 凝血功能障碍 (PT 时间 > 正常上限的 2 倍或 PLT < 50 × 10⁹/L) 8) 严重的脏器功能不全 (包括休克、严重肝肾功能不全、上消化道大出血、DIC、大咯血等) 9) 对麻醉药物过敏
计划内访视及时长		2天
试验持续时间		2年
干预手段	试验组	TTS气道支架植入系统
	对照组	OTW气道支架植入系统
统计假设		试验组操作时间 1 分钟, 对照组操作时间 3 分钟, α 为 0.05, 检验效能 80%
关键词		气道狭窄 气道支架植入 气道支架置入器
补充信息		

缩略语表:

缩略语和全拼	中文
APC (Argon plasma coagulation)	氩等离子
AE (Adverse Event)	不良事件 (Adverse Event)
AKP (Alkline Phosphatase)	碱性磷酸酶
ALT(Alanine amiotransferase)	丙氨酸氨基转移酶 (谷丙转氨酶)
ANC (Absolute Neutrophil Count)	中性粒细胞计数
APTT (Activated Partial Thromboplastin Time)	活化部分凝血活酶时间
AST(Aspartate Aminotransferase)	天冬氨酸氨基转移酶 (谷草转氨酶)
BIL (Bilirubin)	胆红素
BUN (Blood Urea Nitrogen)	尿素氮
BSC (Best Supportive Care)	最佳支持治疗
Cr (Creatinine)	肌酐
CCr (Creatinine Clearance)	肌酐清除率
CR (Complete Response)	完全缓解
CRF (Case Report Form)	病例报告表
CT (Computed Tomography)	计算机 X 射线断层扫描

缩略语和全拼	中文
CTC AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)	不良事件通用术语标准
CFDA (China Food and Drug Administration)	国家食品药品监督管理总局
DCR (Disease Control Rate)	疾病控制率
DLT (Dose Limiting Toxicity)	剂量限制性毒性
DRQ (Data Request Query)	疑问解答表
ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)	东部肿瘤协作组
EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)	表皮生长因子受体
EDC (Electronic Data Capturing)	电子数据采集
ECG (Electro Cardio Gram)	心电图
EORTC (The European Organization for Research and Treatment for Cancer)	欧洲癌症研究与治疗组织
Fbg (Fibrinogen)	纤维蛋白原
GCP (Good Clinical Practice)	药物临床试验质量管理规范
FAS(Full Analysis Set)	全分析集
Glu (Glucose)	葡萄糖
Hb (Hemoglobin)	血红蛋白

缩略语和全拼	中文
HFS (Hand-Foot Syndroms)	手足综合征
HR (Hazard Ratio)	风险比
IDMC (Independent Data Monitoring Committee)	独立数据监察委员会
INR (International Normalized Ratio)	国际标准化比率
mPFS (median Progression Free Survival)	中位无进展生存期
MDCT (multidetector CT)	多排螺旋 CT
MRI (Magnetic Resonance Imaging)	核磁共振
MTD (Maximum Tolerated Dose)	最大耐受剂量
NSCLC(Non-Small Cell Lung Cancer)	非小细胞肺癌
OB (Occult Blood)	隐血
ORR (Objective Response Rate)	客观缓解率
OS (Overall Survival)	总生存期
OTW (Over the wire) stent	过引导导丝的支架
PD (Progressive Disease)	进展
PDGFR (Platelet-derived Growth Factor Receptor)	血小板衍生的生长因子受体
PFS (Progression-Free Survival)	无进展生存期

缩略语和全拼	中文
PI (Principal Investigator)	主要研究者
PLT (Platelets)	血小板
PRO(Protein)	蛋白质
PK (Pharmacokinetics)	药代动力学
PD (Pharmacodynamics)	药效学
PPS (Per Protocol Set)	符合方案集
PR (Partial Response)	部分缓解
PS (Performance Status)	体能状态
PT (Prothrombin Time)	凝血酶原时间
QoL (Quality of Life)	生活质量
RBC (Red Blood Cell)	红细胞
RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)	实体瘤疗效评价标准
RR (Response Rate)	缓解率
RTKs (Receptor Tyrosine Kinase)	受体酪氨酸激酶
γ -GT(γ - Glutamyltransferase)	γ -谷氨酰转移酶
SAE (Serious Adverse Event)	严重不良事件
SAS(Safety Analysis Set)	安全性分析集

缩略语和全拼	中文
SEMS (self-expandable metallic stents)	自膨式金属气道支架
SCr (Serum Creatinine)	血清肌酐
SD (Stable Disease)	稳定
TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor)	酪氨酸激酶抑制剂
TT (Thrombin Time)	凝血酶时间
TTS (through the scope) stent	过软性支气管镜的支架
ULN (Upper Limit Of Normal)	正常值上限
UA (Uric Acid)	尿酸
WBC (White Blood Cell)	白细胞

1. 引言

1.1. 研究背景和原理

镍钛记忆合金气道支架上世纪 90 年代开始广泛应用于临床，镍钛记忆合金的支架具有强度高、耐腐蚀、组织相容性好、无毒性、有形状记忆效应等特性^[1]。其对恶性中央气道狭窄的作用已非常明确，对气道阻塞症状的改善率达到 78%-98%^[2-3]。目前国内使用的镍钛记忆合金支架主要有：

Ultraflex 支架（美国 Boston science 公司生产）、OTW 支架（南京微创医学科技有限公司）^[4-5]。常规的镍钛记忆合金支架置入方法：需要先经支气管镜置入导引钢丝至狭窄远段，然后支架置入器沿导引钢丝至狭窄部位。支架释放的方法有两种，一种方法是在 X 线透视下支架释放出来；另外一种方法是支气管镜直视下释放支架。在 X 线透视下释放支架，增加了医患摄入射线的风险，而且一旦支架位置释放有误，很难及时调整。另外，如果采取在支气管镜直视下释放支架，支气管镜需反复进入气道，当置入器与支气管镜同时进入狭窄气道时对通气影响较大，加大了操作风险。有文献报道，国产镍钛记忆合金气道支架（OTW）及进口 Ultraflex 支架释放的一次性成功率仅为 76%左右，即便经过及时调整或取出后重新放置，仍有 5.9%至 15.4%的患者支架置入失败^[6]。因此，改进支架的释放方法，缩短支架释放的操作时间，对于提高支架释放的准确性和降低手术风险，具有重要意义。

Ultraflex 支架于 2005 年退出中国市场，2016 年重新进入中国市场；OTW 支架在中国市场已经使用 30 年，产品性能稳定，医生技术娴熟。故选用 OTW 支架植入系统作为对照组。

经支气管镜工作钳道（TTS）支架植入系统相比于目前临床广泛使用的经导引钢丝（OTW）气道支架植入系统做了些技术改进^[7]，支架置入器的外径缩小至 2.67mm 以便于能顺利通过 2.8mm 支气管镜工作钳道，另外，所采

用的气道支架仍是南京微创公司生产的圆筒型镍钛记忆合金支架，保持了原有的支架的径向支撑力和结构，这样在支气管镜直视下释放，避免了置入器和气管镜并行影响通气的问题。由于新型支架置入器的结构的改变，会导致支架在置入器内部的真实长度发生变化，同时，伴随有操作步骤的改变，这些是否会影响支架的正常释放，尚不明确。为了进一步评估新型气道支架植入系统的释放方法的优效性和安全性，特进行临床试验。

参考文献

- 1.曾伟杰, 支晓兴, 孟猛,等.气管支架材料置入后的生物力学特点及其生物相容性. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(13):2573-2576.
2. Chin CS, Little V, Yun J, et al. Airways stent .Ann Thorac Surg, 2008, 85(2):S792-S796.
- 3.Wilson G E, Walshaw M J ,Hind C R K, et al.Treatment of large airway obstruction in lung cancer using expandable metal stents inserted under direct vision via the fiberoptic bronchoscope. Thorax,1996,51:248-252.
- 4.Madden BP, Park JES, Sheth A. Medium term follow up post deployment of Ultraflex_ expandable metallic stents in the management of endobronchial pathology. Ann Thorac Surg ,2004,78: 1898–1902.
- 5.Xie BX,ZhYM,ChenC,etal. Outcome of TiNi stent treatments in symptomatic central airway stenoses caused by Aspergillus fumigatus infections after transplantation. Transplant Proc,2013 ,45(6):2366-2370.
6. 钟维农，赵子文，陈裕胜 等，国产推送释放式与进口拉线释放式镍钛合金支架治疗气道狭窄比较，中国内镜杂志,2004,10（2）:57-60.

7. Jiang JH, Mao JY, Huang JA. A pilot study of a new Chinese nitinol alloy airway stent deployed system through bronchoscope (Abstract), 19th WCBIP (意大利) 大会口头发言.

1.2. 研究目的: 通过临床试验能明确 TTS 相对于 OTW 气道支架植入系统释放方法简便, 减少手术操作时间。

1.3. 研究设计:

前瞻性、多中心、随机、平行对照, 优效性设计。

2. 方法

2.1. 研究现场: 学术性医院, 数据收集的地址来源于中国国内六家综合性医疗机构

2.2. 纳入标准:

由于设计本试验产品的预期目的为用于治疗恶性中央型气道狭窄患者, 所以规定需符合入选/排除标准, 并自愿签署知情同意书。

入选标准:

- 1) 受试者年龄为 18-75 岁, 男性或者未怀孕的女性;
- 2) 受试者/法定授权代表了解试验目的和程序并自愿签署知情同意书;
- 3) 受试者必须符合恶性中央型气道狭窄诊断, 并经过胸部 CT 检查确认狭窄程度在 50% 以上需要植入气道支架治疗;
- 4) 女性受试者在筛选访视时未在哺乳期, 起点手术后长达 1 年时间内无哺乳、怀孕计划;
- 5) 无法或拒绝接受手术治疗。

2.3. 排除标准

- 1) 受试者病灶在隆突附近需要植入 Y 型气道支架治疗；
- 2) 受试者正常气道直径超过 20mm 以上；
- 3) 患者及家属无主观治疗意愿；
- 4) 狭窄远端状况无法预测，可能支架治疗效果不理想；
- 5) 受试者无法配合手术或未签署术前知情同意书；
- 6) 严重心律失常、急性心肌缺血、不能控制的高血压危象；
- 7) 凝血功能障碍（PT 时间>正常上限的 2 倍或 PLT<50×10⁹/L）；
- 8) 严重的脏器功能不全（包括休克、严重肝肾功能不全、上消化道大出血、DIC、大咯血等）；
- 9) 对麻醉药物过敏。

2.4. 干预措施：

项目 \ 访视	入组前 (-5 至 0 天)	手术后即刻	术后 2 天±1 天
签署知情同意书	●		
采集基本病史	●		
填写一般资料（年龄、性别、诊断）	●		
合并疾病及治疗	●		
入选、排除标准	●		
生命体征	●	●	●
症状体征	●	●	●

血常规	●		
血气分析	●		●
血凝常规	●		
输血全套	●		
心电图	●		
疗效评价		●	●
器械的性能		●	
胸部 CT 平扫 + 增强 ± 三维重建	●		●（可仅做平扫）
手术操作录像		●	●
记录合并用药		●	●
不良事件		●	●
试验结束总结			●

支架植入前检查

- 1) 一般身体检查（体温、血压、呼吸、脉搏）和病史记录。
- 2) 血常规、血凝常规、血气分析、输血全套和心电图等检查。
- 3) 受试者接受胸部 CT 检查和支气管镜检查
- 4) 选择气道支架，支架直径：正常气道横径=1:1，支架长度超过狭窄长度上、下端各 0.5cm

支架植入

采取镇静清醒局麻或全麻下释放气道支架，释放方式均采取支气管镜直视下远端释放方法，OTW 支架植入系统在导丝引导下进行支架的植入，TTS 支架植入系统通过 2.8mm 以上的支气管镜工作钳道进行支架的植入。两种支架植入系统在不同的研究中心均采用统一的操作方法（具体见研究者手册），全程录像手术过程，在不同的研究中心由同一的操作者和操作护士完成。

支架植入后随访及护理

- 1) 观察患者咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、呼吸困难等临床症状，术后 2 天记录。
- 2) 观察患者在术中及术后 2 天内有无出血、穿孔、支架移位断裂、再狭窄等不良反应。

补救支架植入

- 1) 当靶病变需要植入补救支架 (例如原支架位置偏移且调整失败、原支架受损) 时，必须用与植入支架同规格的补救支架；
- 2) 补救支架植入前，应将原支架小心取出，尽量避免受试者不适或大量出血。

2.4 结局指标

主要观察指标：气道支架植入手术时间

次要观察指标：气道狭窄临床治疗有效率和一次支架释放成功率。

安全性评价

支架释放成功判定：释放的气道支架完全覆盖病变的狭窄段。

支架疗效判定标准:

有效: $\geq 50\%$ 的狭窄管腔重新开放,呼吸功能检查大致正常,主观症状改善;

无效: 管腔狭窄无改善;或管腔狭窄较前改善,但狭窄程度仍超过50%。

呼吸困难分级:

根据美国医疗研究委员会修订的呼吸困难指数分级。

分级标准: 0级: 剧烈活动时呼吸困难;

1级: 爬坡时有呼吸困难;

2级: 平地行走时需停下来呼吸;

3级: 每走100码或每走几分钟需停下来呼吸;

4级: 仅能在室内活动,或穿衣时有气短;

5级: 休息时有呼吸困难。

TTS 支架植入手术时间: 支气管镜进入气道 → 支架置入器沿支气管镜工作钳道到达狭窄病灶的远端 → 释放支架 → 到支架完全释放到位。

OTW 支架植入手术时间: 支气管镜进入气道 → 导引丝沿支气管镜工作钳道到达狭窄病灶的远端 → 退出支气管镜,导引丝留置在气道 → 置入器沿导引丝进入气道内 → 再次进入支气管镜 → 释放支架 → 到支架完全释放到位。

一次支架释放成功率:

(气道支架一次释放成功的病例数/气道支架释放的总病例数) $\times 100\%$

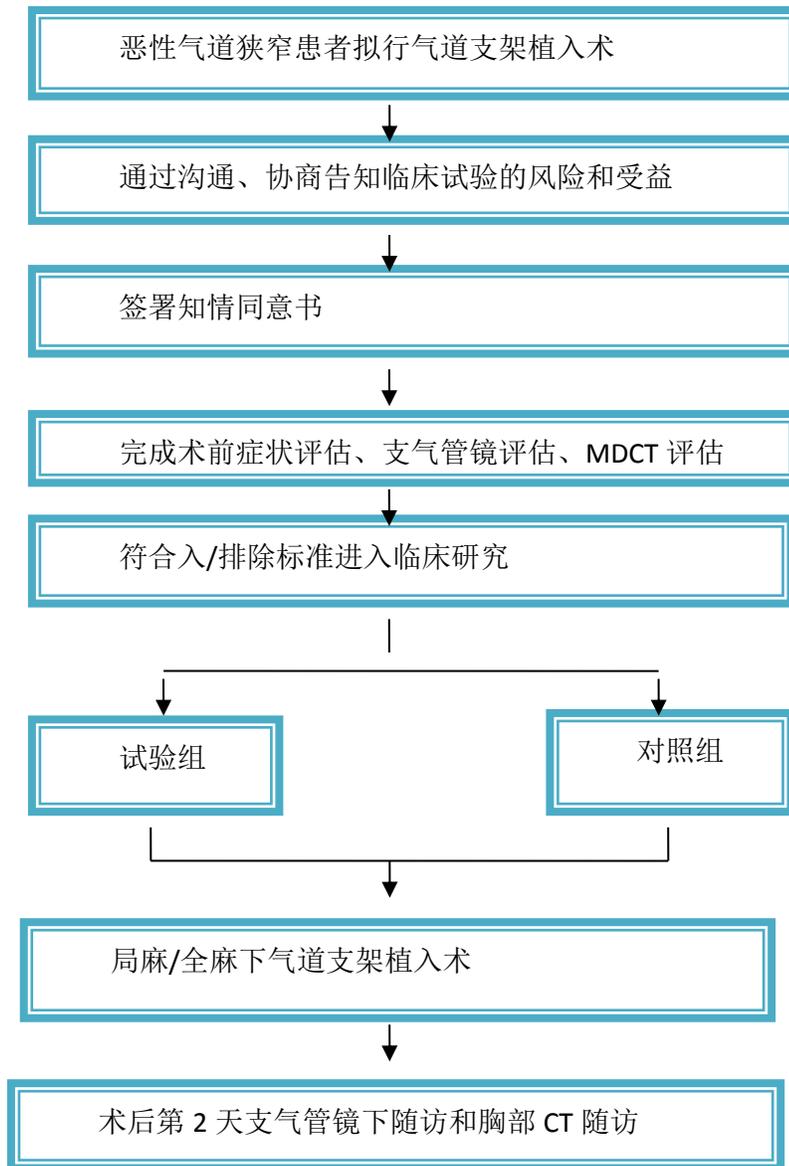
临床有效率: 有效病例数/总病例数 $\times 100\%$

气道狭窄程度判断标准：气管狭窄率= $(1-N / D) \times 100\%$ ，N为横断面上最狭窄部位的直径，D为远端正常气管的直径。将狭窄分为：无狭窄(狭窄率为0)，轻度狭窄(狭窄率 $\leq 29\%$)，中度狭窄(狭窄率 $30\% \sim 50\%$)，重度狭窄(狭窄率为 $51\% \sim 70\%$)，严重狭窄(狭窄率为 $71\% \sim 99\%$)，完全闭塞。

安全性评价的方法：

- 1) 患者生命体征情况：评价患者术前、术后 2 天的生命体征。
- 2) 实验室检查：血常规、血气分析（记录术前、手术当天检查记录）、血凝常规、输血全套
- 3) 临床症状观察：观察患者咳嗽、咳痰、咯血胸痛、呼吸困难等临床症状，术前、手术日、术后 2 天记录
- 4) 并发症：观察患者在术中及术后有无出血、穿孔、支架移位断裂、再狭窄等不良反应。

2.5 受试者时间表:



2.6.样本量计算: OTW 支架植入手术时间需 3 分钟, TTS 支架植入手术时间 1 分钟, 假设两组共同标准差为 1 分钟, 临床认为两种手术时间之差高于 1.5 分钟, 即可认为具有临床意义。当 I 型错误 $\alpha = 0.05$ (双侧), II 类错误 $\beta = 0.2$ 时, 每组至少需要 63 例。公式如下:

$$n = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \delta^2}{(D - \Delta)^2} = \frac{2 \times 1^2 \times 7.9}{(3 - 1 - 1.5)^2} = 63$$

考虑到 TTS 支架植入手术时间 1 分钟有较大的优势，预计能使更多的人受益，试验组与对照组入组比例为 2:1，试验组入组 96 人，对照组入组 48 人。随访时间为术后 2 天，本试验暂不考虑失访。

2.7. 招募:

- 1) 到不同研究中心就诊的患者，由科室主治医师告知。
- 2) 医院宣传广告
- 3) 微信平台

3. 干预措施的分配方法

3.1. 分配序列产生: 采用分层区组随机的方法产生随机数，分层因素为研究中心，每个区组内试验组与对照组比例 2:1;

3.2. 分配隐藏机制: 随机数分装在信封里，保存在研究中心。各分中心入组患者时，由研究中心按照顺序拆阅随机信封，入组受试者;

3.3. 分配实施: 由不参与临床试验过程的统计师设计随机数，并制作随机信封。

3.4. 盲法

- 不设盲

4. 数据收集、管理和分析方法

4.1. 数据收集方法

4.1.1 原始数据的记录和收集

病例报告表（CRF）由研究者填写，每位入选病例必须完成病例报告表。完成的病例报告表由监查员审查后，第一联移交数据管理员（由主要研究者指派人员），进行数据录入与管理工。第一联移交后，原病例报告表的内容不再做修改。

需要收集的数据：患者的一般资料、疾病的诊断、术前和术后气道狭窄率、术前和术后呼吸困难评分、气道支架的选择、手术操作时间、支架释放位置、术前和术后血气变化、术中脉氧变化、咯血量、咳嗽。

4.1.2数据保存 研究者应安排研究文件的保管，直至研究结束。此外，关于患者记录保管，研究者应遵守特定的当地法规/指导原则。

除非研究者协议另有其他说明，否则根据其它标准和/或当地法律，建议研究者将研究文件至少保存至研究完成或中断后五年

4.1.3 缺失、失访以及违背方案的处理

在正式进行数据分析前，应当检查数据中的缺失值及离群值。对于缺失数据、未用或错误数据和不合理数据首先进行修正，如不能修正则不再采用。

所有数据的统计方法将由统计方根据本方案在“统计分析计划书”中给出详细说明

4.2. 数据管理

数据库管理 每个分中心的患者资料、手术录像、随访资料由数据管理员校对录入，如有疑问，填写疑问表返回监查员，由研究者对疑问表中的问题进行书面解答并签名，交回数据管理员，每个中心的数据管理员负责数据网上传到“临床试验公共管理平台”，保证数据公开化和透明化。

4.3. 统计分析

4.3.1 一般规则

所有的统计检验均采用双侧检验，P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计学意义。（特别说明的除外）

定量指标的描述将计算均数、标准差、中位数、最小值、最大值。

分类指标的描述用各类的例数及百分数。

4.3.2 统计计划

（1）入组及完成情况

总结各中心入组及完成病例数，列出脱落病例的清单。

（2）一般信息与治疗前特征

对患者的人口学信息（年龄、民族、身高、体重）、生命体征（心率、呼吸、血压、体温）、既往病史、既往用药史、手术方式、麻醉方式等进行统计描述。

根据变量的数字特征，采用成组 t 检验 / Wilcoxon 秩和检验对两组患者的年龄、血压、心率、呼吸、实验室检查等定量数据进行治疗前比较；应用卡方检验 / 确切概率法对患者的民族、既往病史、既往用药史等定性变量进行治疗前比较。

（2）有效性评价指标分析

对于主要疗效指标手术时间，采用成组 t 检验或 t' 检验进行组间比较，计算手术时间之差及 95% 的 CI，并以 1.5 分钟为优效界值，进行优效检验。

对于次要疗效指标气道狭窄临床治疗有效率和一次支架释放成功率，采用卡方检验进行组间比较。

（3）安全性指标分析

安全性分析基于安全性数据集（SS）进行。描述性统计和推断性统计方法同上。

列出试验前后各时点实验室指标（血常规、尿常规、肝肾功能、十二导联心电图检查），包括正常转异常、异常转正常、异常加重、异常减轻等变化情况，并进行组间比较。列出每一例出现正常转异常、异常加重病例的详细情况和研究者的分析。

对于不良事件和严重不良事件进行组间总发生率和分类发生率的比较。不良事件的种类、严重程度、发生频率与研究器械的关系将列表描述，计算不良事件发生率。对因不良事件而中止研究以及出现严重不良事件的病例会加以特别的注明。

（4）本试验对缺失数据不做填补处理，如主要疗效指标缺失视作无效。

5. 监控方法

5.1. 数据监控

- 数据监控委员会的组成；本研究的主要研究参数操作时间来源于录像后的回访，数据的准确性来源于两方面，第一手术操作录像的完整性，第二读取录像数据的准确性，成立数据监控委员会便于保证数据来源的可靠性。主要研究中心聘请第三方研究机构负责所有数据的读取，这些数据交给他们时免去研究中心编号、操作者、试验对象等信息。
- 描述中期分析(或者)和停止分析的指引，临床试验发起人取得这些中期分析的结果及中止试验的最终决定权。

5.2. 危害(不良反应):

5.2.1 不良事件:

医疗器械不良事件是在使用试验用医疗器械的过程中，出现的不利的医学事件，无论是否与器械相关。

医疗器械不良事件监测是指对医疗器械不良事件的发现、报告、评价和控制试验过程可能会产生某些副作用，发生的原因可能与器械、操作过程或在本方案中所需使用的治疗药物有关。在本方案中应鼓励受试者自觉汇报不良事件。任何时间受试者可自愿询问相似的不良反应信息。如果确定不良事件发生，临床验证者应收集所有信息，并要求填写完整病例报告表中的不良事件表格。

预期的不良事件可能包括但不限于以下方面：

(1) 死亡：支气管镜检查和治疗过程中出现呼吸、心搏骤停，经抢救无效死亡。

(2) 大咯血：检查前无咯血、痰中带血或少量咯血，检查、治疗操作过程中，或检查后 24h 后出现咯血 (>200ml)

(3) 气胸、纵膈气肿：操作时或操作后出现气胸或纵膈气肿

(4) 食管-气管瘘：操作或治疗后患者出现进食、饮水呛咳症状，可见瘘口

(5) 气管穿孔：操作后出现气管壁坏死、穿孔

(6) 气道梗阻：操作前气道尚通畅并可通气，操作后气道较前明显狭窄或完全梗阻，甚至窒息死亡

(7) 低氧血症：操作过程中脉氧低于 90%持续 5 分钟以上

(8) 咳嗽加重

(9) 下呼吸道感染

(10) 支架内肉芽组织形成或肿瘤组织生长

(11) 支架移位

(12) 支架断裂

(13) 分泌物潴留

(14) 支架植入后再狭窄

与支气管镜操作相关的并发症和植入支架相关的并发症的处理根据各临床中心的抢救预案和抢救措施流程，具体见研究者手册。

5.2.2. 严重不良事件的报告

严重不良事件指临床试验过程中发生的需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天性畸形等事件。

研究过程中如发生严重不良事件，无论与试验产品有无关系，必须立即采取适当的治疗措施，同时在获悉后 24 小时内以电话或者传真的方式报告给主要研究者、临床研究单位的伦理委员会、国家食品药品监督管理局安全监管司、各地药品监督管理局、申办者、临床监查员；在获悉后 48 小时内完成严重不良事件记录表。

6. 伦理与传播

6.1. 伦理批准：初步的研究方案和知情同意书的书写是参照 2013 年 Spirit 研究方案的模板完成的，已经得到同行的研究者认可，在以后的研究方案、受试者知情同意书、受试者的宣教、受试者入组情况、包括其他任何一种文书的修改都会及时上报伦理委员会和研究者发起的机构审查委员会；研究开始后每 3 个月向机构审查委员会上报研究进度、入组患者数以及其他分中心启动和入组情况。

6.2. 方案修改：研究试验一旦启动，尽量不要更改研究方案和受试者知情同意书，万一为了研究的需要和受试者利益的需要，更改研究方案的设计、研究人数、研究计划、研究目的、研究数据或重大行政方面的修改等都需要以正式文书的形式报送伦理委员会和机构审查委员会，获得批准后，方可实施，同时需告知各个中心研究者、参与人员、试验受试者以及试验注册机构，并和相关研究人员（如研究者、数据管理员、协调者、统计分析师）沟通重要研究方案修改（如纳入标准，结局指标，数据分析等）的计划。

6.3. 知情同意

- 研究护士主要负责和受试者及其家属介绍研究方案、研究目的以及知情同意等过程，受试者以及家属可以就知情同意方面和研究护士以及研究者讨论，同意后在知情同意书文本上签署名字和时间，一式两份，一份留档，一份受试者保存。
- 研究者如需收集和使用受试者的数据和生物标本作其他附属研究，仍可由研究护士一并告知，获得受试者签署额外同意条文。

6.4. 保密：

研究护士负责所有就研究有关的信息的保管，研究护士签好保密协议，所有文件、受试者的知情同意、受试者的信息都保存在隐蔽的地方并且需要上锁。有关受试者的标本、检验报告、数据都是以识别码的形式上传到“临床试验管理平台”为了保密，而电子数据的输入到网络平台的输入者指定专一的数据管理员并且需要指令和密码才能进入网页。研究者在公布试验结果时需要隐去患者的信息部分。

6.5. 利益申报：

本试验的主要发起人之一蒋军红医生负责整个试验的财政支出，其他中心的主要负责人作为本研究的参与方，不需要承担财政的支出，同时可以获得研究者费用补贴。

6.6. 数据采集:

所有的数据均保留在数据管理中心，主要研究者蒋军红获得最终数据库的数据。

6.7. 传播政策

试验结束后主要研究结果由主要研究者以论文形式发表本临床试验总结报告，第一作者和通讯作者为主要研究单位人员；各研究单位的主要研究者和申办方代表享有论文署名权。

成立论文出版协助组，各个中心的研究者个人需要把准备发表的文章的数据和摘要报给论文出版协助组，需经其同意，这样，一方面可以更好的利用数据发表文章，另一方面避免数据的重叠使用。

7. 附录

7.1 知情同意书

7.2.生物学标本: 如临床试验或未来的附属试验需采集生物学标本进行基因或分子测试，其收集、实验室分析和储存的方案

8. 计划进度

阶段目标	时间进度
撰写方案和启动前准备	2017年1月-4月
受试者入组	2017年5月-2018年5月
数据收集	2018年6月-2018年8月

注意: 如果您的项目成功入选, 在入组第一个病人前:

1. 本项目必须获得伦理委员会的批准.
2. 本项目的质量监控及数据保护方案必须获得临床研究中心的批准.

方案设计参考文献

1. Spirit 2013. *Evidence-based dentistry*. Dec 2013;14(4):120.
2. Agha RA, Altman DG, Rosin D. The SPIRIT 2013 statement--defining standard protocol items for trials. *International journal of surgery*. Jan 2015;13:288-291.
3. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Dickersin K, Moher D. SPIRIT 2013: new guidance for content of clinical trial protocols. *Lancet*. Jan 12 2013;381(9861):91-92.
4. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of internal medicine*. Feb 5 2013;158(3):200-207.
5. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *Bmj*. 2013;346:e7586.
6. Schulz KF, Grimes DA. Get in the spirit with SPIRIT 2013: protocol content guideline for clinical trials. *Contraception*. Dec 2013;88(6):676-677.

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/tlcr-22-565>