

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.24

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.24>

浅谈眼科临床研究数据管理中临床研究协调员的职责

梁嘉恩, 陈玲玲, 梁梦音 综述 刘玉红 审校

(中山大学中山眼科中心临床研究中心, 眼科学国家重点实验室, 广州 510000)

[摘要] 目前我国眼科临床研究前景广阔, 在保持良好发展势头的基础上如何坚持高质量的临床研究成为各方关注的热点。数据是临床研究的核心, 加强数据管理是切实提高临床研究水平的关键所在。临床研究协调员作为数据管理工作的重要参与者, 其业务能力和职业素养直接影响了临床研究的质量。本文结合眼科临床研究的数据特点, 论述临床研究协调员在数据管理过程中的角色和职责, 旨在进一步推广数据管理的重要性, 保证临床研究的科学性、严谨性和规范性。

[关键词] 数据管理; 临床研究协调员; 临床研究

A brief discussion of the responsibilities of clinical research coordinator in ophthalmic clinical research

LIANG Jia'en, CHEN Lingling, LIANG Mengyin, LIU Yuhong

(Clinical Research Center, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, State Key Laboratory of Ophthalmology, Guangzhou 510000, China)

Abstract At present, clinical research in ophthalmology is full of broad development prospects, and how to persist high-quality clinical research based on maintaining a sound momentum of development has captivated attention. Data is the core of clinical research, and therefore strengthening data management is the key to improving clinical research. As critical participants in data management, professional ability, and accomplishment of clinical research coordinators directly impact the quality of clinical research. This paper discusses the role and responsibility of clinical research coordinators in the process of data management based on the characteristics of ophthalmic clinical research, aiming to further improve the importance of data management and ensure the scientificity, rigor, and normalization in clinical research.

Keywords data management; clinical research coordinator; clinical research

随着国家对科技创新提出了全方位的迫切需求, 我国眼科临床研究迎来了革命性突破的新机遇, 近5年在ClinicalTrials.gov注册的眼科临床研究增加了189项。但是眼科临床研究的快速发展也

引发了一系列新的问题, 良莠不齐的研究成果阻碍创新理念应用于临床实践是亟待解决的重大事项。因此, 为了实现眼科临床研究的可持续健康发展, 必须加强研究质量管理, 而数据始终贯穿

收稿日期 (Date of reception): 2020-05-30

通信作者 (Corresponding author): 刘玉红, Email: liuyuhong@gzoc.com

了临床研究的全过程, 确保数据的真实性、准确性和完整性是产出高质量研究成果的核心关键^[1]。临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC)的工作内容涉及了临床研究的各个阶段, 是参与数据管理的一线研究工作者, 其作用得到了越来越多的关注和肯定。本文从CRC角度出发, 通过分析眼科临床研究的数据特点, 分享工作经验和心得体会, 以期制订眼科临床研究的数据管理细则和提高CRC在眼科领域的从业水平提供参考。

1 眼科临床研究数据管理的挑战

眼科临床研究收集的信息主要分为3大类: 叙述性文本数据(如人口学信息、治疗史和疾病史等), 临床测量值数据(如生命体征、实验室检查结果及视力、眼压和眼轴等眼科常规检查结果)和视觉图像数据(如荧光素眼底血管造影、彩色眼底照相、视野检查和光学相干断层成像等)。

由于眼部结构精细脆弱且功能复杂繁多, 眼科临床诊治和研究中会使用各种影像检查设备来捕获局部解剖特征。眼科临床研究中涉及的常规检查通常有: 视力检查、眼压(非接触性眼压/压平眼压)、眼轴测量、间接检眼镜检查、裂隙灯检查、视野检查、眼底照相、眼底荧光血管造影和光学相干断层扫描成像、角膜内皮细胞显微镜检查和超声生物显微镜等。眼科检查还区分散瞳和小瞳2种模式, 有多种参数设定和不同方位要求。与其他专科相比, 眼科临床研究产生的数据体量巨大且类型繁多。

日间手术的定义为: 手术患者在入院前做完术前检查、麻醉评估, 然后预约手术时间, 当日住院, 当日手术, 24 h内出院的一种手术模式, 眼科手术短、频、快的特点有利于日间手术的开展。随着眼科日间手术的推广, 眼科临床研究数据的特点也发生相应转变。日间住院病房周转速度快, 数据产生速度和更新频率也随之提高, 采集受试者的疗效数据和实验室检查数据需要调整和分配时间和精力。因此, 如何完整、及时、高效地收集、储存和分析大量的数据已经成为眼科临床研究中无法回避的重要议题。

得益于科学技术的快速发展, 我国医疗卫生事业取得了巨大进步, 眼科影像检查设备和分析技术不断推陈出新, 采集到的大量图像是数据储

存的重要载体。丰富的眼科影像资料使医生的诊疗手段更加多样化, 图像数据库在眼科领域的临床意义和科研价值尤为突出^[2], 成为人工智能辅助诊疗系统研发和应用的主要推动力^[3-4]。眼科临床研究的蓬勃发展也对眼科数据的质量提出了更高要求, 提高研究人员对数据管理的重视程度是首要任务。

2 CRC在数据管理过程中的职责和重要性

CRC作为研究者中的一员, 在主要研究者(principal investigator, PI)的授权下从事非医学判断相关工作, 是试验的参与者、协调者和管理者。从事眼科临床研究的CRC要遵守《中华人民共和国药品管理法》及其实施条例等法律法规, 在《药物临床试验质量管理规范》和《医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法》等条例的指导下, 参与研究方案和标准化操作流程(standardized operation procedure, SOP)的制定, 协助受试者招募和安排随访, 进行眼科仪器检查, 填写病例报告表(case report form, CRF), 管理药物和标本和协助监察稽查等^[5-7]。这些工作内容涉及数据产生、填写、录入、清理、编码、核查、锁定与转化的全过程, 因此, 一位严谨规范的CRC在高质量的临床研究进行过程中扮演重要的角色, 有利于保证临床研究的科学性和提高数据质量。目前, 眼科临床研究正处于起步上升阶段, 具有该学科特点的数据管理制度和工作指引还需要不断完善。联系眼科临床研究的特点和现状, 本文将从研究设计、实施及结束后3个阶段展开梳理和剖析各个可能影响数据质量的因素和环节, 为从事眼科临床研究的CRC提供有针对性的参考建议。

2.1 临床研究启动阶段

2.1.1 协助修订完善研究方案

作为研究过程的重要参与者, CRC对方案的理解会直接影响数据的可靠性。在方案的设计阶段, CRC可积极协助方案的制订, 借鉴以往的经验优化方案实施的细节。因为与受试者沟通交流的机会较多, CRC还可以从受试者的角度出发, 考虑在筛选、入组和随访过程中可能面临的问题, 评估方案临床运行的合理性和可行性。这将有利于提高受试者的依从性, 降低脱落率和失

访率, 从而降低数据的收集难度并保证数据的完整性。研究启动前, CRC必须充分熟悉方案, 针对方案中的不解之处, 也要考虑方案在本中心的实际执行情况, 及时提出疑问, 在项目组内充分讨论, 统一意见, 避免日后在执行过程中因理解片面或不准确造成方案偏移, 影响数据质量。

2.1.2 协助制定 SOP

SOP用于临床研究的各个环节、每个步骤和各项操作, 通过保证试验的一致性和流畅性来规范数据的采集过程^[8]。在充分理解研究方案的基础上, CRC应结合医院各部门的运行模式、患者的就诊流程和医生的工作安排等协助PI制定简明易懂、可操作性强的SOP, 包括但不限于试验药品管理的标准操作规程、各项眼科检查技术的操作规范和数据填写指南等。在研究正式启动前, 应按照SOP草案模拟实际操作, 检查流程是否繁琐或不合理并及时进行相应的调整, 保证启动后更顺利和高效地进行数据收集。

2.1.3 协助设计 CRF

CRF是临床研究过程中收集、记录和保存数据资料的重要载体, 是研究方案的准确体现^[9]。CRF的设计优劣和填写质量很大程度上决定了研究资料收集的完整性和准确性^[10]。CRF的设计在遵循研究方案的前提下, 要满足易于研究者理解与填写、便于存储与读取和适用统计分析等要求。在原始资料转录阶段, CRC的主要工作内容就是填写CRF。为了更高效、更准确地录入数据, CRC应积极参与前期CRF的设计, 从录入习惯、版面设计、字体大小和逻辑顺序等方面提出建设性意见。在正式使用前, 可进行多次模拟操作, 既能提高熟练程度, 又能发现细节问题并及时更正, 从而减少实施过程中数据录入的错误发生率。

2.1.4 学习眼科疾病知识和检查技术

在眼科临床研究中, 影像学检查项目种类较多, 眼附属器、眼前节、眼后节和功能学的各种检查在筛选期核对入排标准, 随访期跟踪受试者的病情进展等方面发挥着不可或缺的作用。根据方案实施要求和专业背景资质, 部分CRC在经过培训和考核后, 可在PI的授权下进行眼科的检查操作。除了进行熟练的操作以获取准确的检查结果外, CRC还可以在设备的原理、功能设置, 眼科疾病特点和检查结果判读等方面进行学习, 由此全面提高业务能力, 减少人为知识水平限制产生的数据偏倚等情况发生。

2.2 临床研究进行阶段

2.2.1 协助知情同意

知情同意是研究者向受试者告知一项研究的各方面情况后, 受试者自愿确认其同意参加该项临床研究的过程, 须以签名和注明日期的知情同意书作为文件证明。一个完整详细的知情同意有利于受试者和研究者建立平等信任的关系, 有利于研究方案的实施和受试者的管理, 从而减少检查过程中因受试者配合度不高或随访过程中因失访导致的数据丢失^[11]。CRC可以辅助研究者进行非医学判断的事务性工作, 如检查知情同意书是否完整, 核对知情同意书的版本号是否与伦理批准的一致, 安排知情同意书签署地点, 审核已签署的知情同意书等。许多眼病患者担心视力下降会影响生活自理能力, 往往背负着较大的心理压力, 因此理解沟通能力受到影响, 对临床研究持怀疑态度, 甚至抵触抗拒。作为受试者管理的执行者, 为了使后续工作更顺利和高效, CRC可以安抚受试者紧张焦虑的情绪, 并且分享以往与受试者交流的经验, 提醒研究者知情同意过程中受试者关注哪些方面, 增加受试者的信任度, 继而实现有效的沟通。

2.2.2 协助管理源文件和源数据

源文件是临床试验中产生的原始医学记录、医疗文件和数据, 如医院病历、医学图像、实验室记录、临床试验的相关备忘录、受试者临床试验日记或评估表单、发药记录、仪器自动记录的数据、缩微胶片、照相底片、磁介质、X线片及药房保存的处方、实验室和医技科室的相关文件和记录, 包括复制或抄录的核证副本^[12]。源数据是临床试验中的原始记录或其复印件(核证副本)上记载的所有信息, 包括临床发现、观测结果以及用于重建和评价临床试验所必须的其他相关活动记录。源文件及源数据的管理是CRC最重要的工作之一, 直接影响临床研究的质量。CRC可以通过以下几个方面来加强管理, 从而提高研究质量: 1)CRC要按照方案要求, 充分比对CRF表上数据的收集要求, 制订源文件和源数据管理计划, 包括收集的种类、收集方法、质量要求和保存方法, 经项目组讨论后, PI审定, 并在实施过程中严格执行。2)培养及时归纳整理的习惯。以“受试者”为单位, CRC应及时整理、归纳和核查当天产生的源文件和源数据, 有利于最大程度地还原真实的试验过程。除了按照访视顺序条理

清晰地将检查报告单等纸质材料存放于受试者文件夹, 还要注意纸张材质是否适合长期保存。如自动验光仪所打印的报告单为热敏纸, 字迹会随时间推移而变浅或消失, 需要及时复印, 将核证副本和原件共同保存于受试者文件夹。CRC根据工作进度合理安排时间, 将保存于设备的数据备份至硬盘或上传至服务端。无论是纸质文件还是电子资料, 都应该存储在安全的地方, 如防火带锁且不透明的文档柜, 避免数据可能受到破坏或损毁。

3) 坚持严谨细致的工作态度。CRC应预先根据试验流程制作待办事项清单, 更好地做到心中有数。例如访视前提醒受试者带齐病历、日记卡和药品, 提前准备好样本标签和抽血管等。进行访视时密切关注各个检查的进度, 注意仪器设备的型号、参数设置和检查模式要前后统一以确保基线的一致, 统一图像的命名规则、类型、分辨率、保存格式和加工处理信息等。眼药水和眼药膏是眼科临床常用的2种药物剂型, 但是许多眼病患者都不了解两者的正确使用方法。一些慢性眼病的病程长而早期多无自觉症状, 患者容易掉以轻心, 不遵医嘱用药或擅自停药。如果研究涉及用药, CRC应耐心细致地向受试者讲解使用方法和用药规律的重要性和必要性, 叮嘱不能随意更改用药方案, 并提醒受试者及时如实地填写服药日记卡。CRC还要严格按照方案的要求接收、储存、发放和回收临床试验用药, 并做好相关记录。在受试者离开前再次核对检查是否全部完成, 数据是否按要求收集完毕, 记录是否完整填写。总之, 事无巨细, 必须保证研究过程符合方案的要求, 记录完整准确。CRC在海量繁杂的事务性工作中要培养和坚持严谨细致的工作态度, 才能保证数据质量。

4) 提高共情能力。CRC应给予受试者适当的人文关怀, 缓解对方紧张的情绪, 让对方感受到被理解和被尊重, 从而建立互相信任的积极健康的人际关系。CRC还可以对受试者进行科普宣教, 如眼科检查经常需要散瞳, 但是不少受试者对此有所顾虑, CRC可以耐心地向受试者解释散瞳的原因以及告知散瞳后的注意事项。CRC与受试者保持良好的信任关系, 才能维护其良好的研究依从性。

2.2.3 转录原始资料数据

书面或电子CRF是连接原始数据和统计分析的“桥梁”, 发挥着“承上启下”的重要作用, 高质量的CRF能保证收集的原始数据正确地映射到用

于统计分析的数据库中。CRC作为填写CRF的主力军, 必须根据原始资料信息真实、准确、完整、及时、规范地填写CRF, 整个数据转录过程必须遵守SOP并保留修改痕迹, 杜绝造假和无根据的修改。针对工作堆积的常态问题, CRC经常一次性录入长期积压的大量数据, 工作超负荷和精神紧张等种种原因容易造成错误, 因此CRC需要做好时间管理, 合理规划每次访视结束后完成数据录入工作的时间节点。

2.2.4 协助数据核查

数据自查是发现问题、分析问题、解决问题和预防隐患的过程, 是保证数据可靠可信的有效手段, CRC应充分理解并积极配合该项工作的开展。数据自查要从源头抓起, 并全过程推进。在知情同意前, CRC应检查知情同意书的版本号是否有误、张数是否有缺失。签署知情同意书时留意研究者和受试者是否按要求完整规范地填写。在筛选潜在受试者时, CRC应协助研究者再次核对入排标准。在访视过程中, 应重点关注受试者是否按访视计划完成相应评估, 检查报告单或图像资料是否完整收集, 留意研究者是否及时规范地填写研究病历。在填写CRF前, 初步检查原始资料的完整性(如内容是否有漏填或忘记签名)和规范性(如所有改正是否经研究者签名并注明日期)以及时间逻辑性。填写CRF后, 在提交前要再次核对与原始资料的一致性, 保证录入的数据可溯源。除了数据自查, 临床监察员和机构质控员的监督和制衡可进一步遏制临床数据质量低劣现象。CRC要与临床监察员和机构质控员保持密切沟通, 积极配合数据核查工作的开展, 若发现任何纰漏或错误问题, 及时反馈给研究者、临床监察员和机构质控员并积极提出整改措施。

2.3 临床研究结束阶段

完成方案规定的所有受试者的入组和随访后, 主要进行数据清理和答疑、统计分析和总结报告撰写等工作。在这个阶段, CRC按要求对试验药品、试验器械和其他物资进行整理、清点及回收, 协助研究者整理全部临床试验资料(包括研究病历、CRF、日记卡和研究者文件夹等), 送至机构办公室归档。当研究者收到数据疑问表后, CRC要协助核实和解决非医学判断类质疑。平时培养良好的记录和整理习惯, 在数据清理和答疑

阶段的工作会更加顺畅。

3 结语

我国眼病病例资源丰富, 为开展高质量的大样本眼病临床研究提供了坚实基础。我国临床研究相关法律法规不断完善, 科学技术飞速发展, 为获得眼科临床研究新突破保驾护航。国际合作与交流的机会增多, 为推动科研成果转化落地营造共同发展的良性竞争环境。这些既是机遇又是挑战, 各方对眼科临床研究的质量要求也日益严格。作为研究团队的重要成员, CRC应该充分利用空余时间, 积极参加业务交流和学习培训, 紧随法律法规变更定期巩固补充临床研究的基本知识。CRC还要主动学习工作领域的学科知识(如常见的眼科疾病), 提升科研参与度、工作认可度和事业成就感, 使其成为内在驱动力以充分调动CRC的主观能动性。通过继续教育不断提高CRC的专业素养和敬业精神, 继而约束CRC在试验过程中始终保持严谨作风。最重要的是, CRC要深刻认识到高质量的数据是保障科研质量的根本, 切实做好数据管理工作有助于中国眼科临床研究在国际临床医学研究的舞台上闪耀更夺目的光彩。

参考文献

1. Krishnankutty B, Bellary S, Kumar NB, et al. Data management in clinical research: An overview[J]. Indian J Pharmacol, 2012, 44(2): 168-172.
2. Jiang J, Liu X, Liu L, et al. Predicting the progression of ophthalmic disease based on slit-lamp images using a deep temporal sequence network[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0201142.
3. Zhang K, Liu X, Liu F, et al. An interpretable and expandable deep learning diagnostic system for multiple ocular diseases: Qualitative study[J]. J Med Internet Res, 2018, 20(11): e11144.
4. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology[J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(2): 167-175.
5. National Medical Products Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Good clinical practice[S]. 2020. Available online: <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376852.html>
6. Kang HS, Son HM, Lim NY, et al. Job analysis of clinical research coordinators using the DACUM process[J]. J Korean Acad Nurs, 2012, 42(7): 1027-1038.
7. Merry L, Gagnon AJ, Thomas J. The research program coordinator: an example of effective management[J]. J Prof Nurs, 2010, 26(4): 223-231.
8. Sajdak R, Trembath L, Thomas KS. The importance of standard operating procedures in clinical trials[J]. J Nucl Med Technol, 2013, 41(3): 231-233.
9. Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research[J]. Perspect Clin Res, 2014, 5(4): 159-166.
10. Chu H, Zeng L, Fetters MD, et al. How novice, skilled and advanced clinical researchers include variables in a case report form for clinical research: A qualitative study[J]. BMJ Open, 2017, 7(9): e016760.
11. Gillies K, Duthie A, Cotton S, et al. Patient reported measures of informed consent for clinical trials: A systematic review[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e199775.
12. Food and Drug Administration. Guidance for industry on electronic source data in clinical investigations[S]. 2013. Available online: <https://www.fda.gov/media/85183/download>

本文引用: 梁嘉恩, 陈玲玲, 梁梦音, 刘玉红. 浅谈眼科临床研究数据管理中临床研究协调员的职责[J]. 眼科学报, 2020, 35(5): 355-359. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.24

Cite this article as: LIANG Jia'en, CHEN Lingling, LIANG Mengyin, LIU Yuhong. A brief discussion of the responsibilities of clinical research coordinator in ophthalmic clinical research[J]. Yan Ke Xue Bao, 2020, 35(5): 355-359. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.11.24