

• 临床科研管理 •

研究者发起的多中心临床研究风险管理要素的探讨

陈凌燕 何一宁 董文渊 谢贤 甄红 刘墨池 许锋

上海交通大学医学院附属第九人民医院, 上海交通大学中国医院发展研究院学科建设研究所, 上海 200011

通信作者: 许锋, Email: xufenghou@163.com, 电话: 021-23271699

【摘要】 目的 探讨研究者发起的多中心临床研究(Multi-center Investigator Initiated Trial, MIIT)风险管理要素, 为制定管理策略提供依据。方法 通过文献分析法与研究小组内部讨论法, 确定 MIIT 风险要素指标池初稿。采用德尔菲法对 35 名专家进行咨询, 最终确定 MIIT 风险要素指标。运用层次分析法计算各指标的权重。结果 2 轮专家咨询问卷回收率均为 100%, 专家权威系数为 0.856。本研究最终形成 3 个一级指标, 12 个二级指标以及 38 个三级指标的 MIIT 风险管理要素指标池。一级指标(启动期、实施期和总结期)的权重值分别为 0.209 8、0.710 6 和 0.079 6, 同时确立二级和三级指标的权重。结论 通过对 MIIT 风险管理要素的探讨有助于识别关键风险点, 对提高 MIIT 管理效率、研究进度及质量具有参考价值。

【关键词】 研究者发起的临床研究; 多中心临床研究; 风险评估; 风险管理; 质量管理

基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生健康政策研究课题(定向委托)项目(2024HP79); 上海申康医院发展中心“临床研究数据共享和模拟 RCT”项目(SHDC2024CRX009); 上海交通大学医学院附属第九人民医院医院管理研究项目(YGA202201)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20240424-00107

Preliminary study of risk factors for Multi-center Investigator-Initiated Clinical Trial

Chen Lingyan, He Yining, Dong Wenyuan, Xie Xian, Zhen Hong, Liu Mochi, Xu Feng

Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Center for Specialty Strategy Research of Shanghai Jiao Tong University China Hospital Development Institute, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Xu Feng, Email: xufenghou@163.com, Tel: 0086-21-23271699

【Abstract】 **Objective** This study aims to explore the risk factors of Multi-center Investigator-Initiated Clinical Trials (MIITs), and provide a basis for developing study management strategies. **Methods** The original draft of MIIT risk evaluation factors was determined through literature analysis and internal discussions of the research group. Thirty five experts were consulted using the Delphi method, and then the MIIT risk evaluation elements were finally determined. Analytic Hierarchy Process (AHP) was used to calculate the weights of each index. **Results** The recovery rates of both rounds of expert consultation were 100%, and the degree of expert authority was 0.856. The study ultimately formed an MIIT risk evaluation framework consisting of three first-class indexes, twelve second-class indexes, and thirty-eight third-class indexes. The weight values of the first-class indexes (start-up period, implementation period, and summary period) were 0.209 8, 0.710 6, and 0.079 6, respectively. Meanwhile, the weight values of the second-class indexes and third-class indexes were determined. **Conclusions** Exploring the risk evaluation factors of MIIT provides valuable insights into identifying critical risk points, which, in turn, contributes to enhancing MIIT management efficiency, research progress, and quality.

【Key words】 Investigator-Initiated Trial; Multi-center clinical trials; Risk assessment; Risk management; Quality management

Fund program: Shanghai Municipal Health Commission on Health Policy Research (Directed Commissioned Project) (2024HP79); Data Sharing and Emulation of Clinical Trials (SHDC2024CRX009); Hospital Management (No. YGA202201) from Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20240424-00107

临床研究是推动发展医学新知和改善患者诊疗的一种重要研究方法。近几年研究者发起的临床研究不仅在数量上突飞猛进, 研究规模也在逐步扩大, 加之我国拥有众多人口的病源优势, 研究者发起的多中心临床研究(Multi-center Investigator Initiated Trial, MIIT)数量逐年递增。多中心合作开展临床研究是一种资源共享, 可以突破数据孤岛和资

源限制的瓶颈, 可减少单个研究中心特有的偏倚对研究结果的影响, 使研究结果更加可靠^[1-3]。

国内 MIIT 研究的开展现状目前尚缺乏相关的研究数据。因此, 本研究团队前期对我国 2009 年 1 月至 2021 年 12 月在 ClinicalTrials.gov 网站上登记注册的 MIIT 进行调研, 共筛选出 1 434 项研究, 数据显示近 10 年 MIIT 研究数量呈显著上升(图

1)。与 2009 年相比,2021 年 MIIT 研究数量增长近 10 倍。然而,在这些注册的 MIIT 临床研究中,有研究结果发表的研究数量占比却不到 5%。大量 MIIT 由于缺乏对研究风险的全面评估而被迫提前终止或未得出科学结论,这不仅造成医疗资源的浪费,且可能影响患者的安全和研究结果的准确性。因此,在 MIIT 数量突增且缺乏全流程风险管理的背景下,本研究团队在前期构建单中心研究者发起的临床研究质量评价体系的基础上^[4],尝试探讨 MIIT 全流程的风险管理要素,以期提高 MIIT 管理效率、提升研究进度及数据质量,为临床研究管理部门制定风险管理策略提供参考。

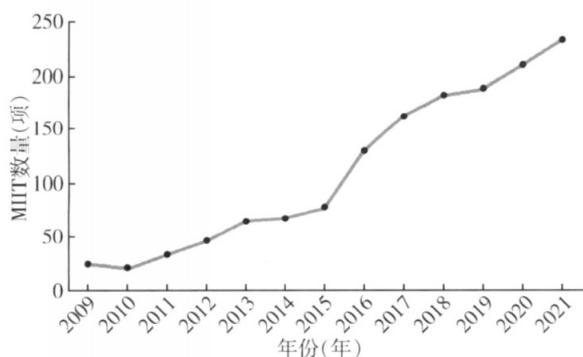


图 1 2009—2021 年间我国开展的 MIIT 数量趋势图

1 资料与方法

1.1 成立研究小组

本研究小组共 11 人,其中高级职称 2 人、中级职称 4 人和中级以下职称 5 人。2 位高级职称成员拥有从事临床研究工作经验 10 年以上,具有丰富的临床研究及科研管理经验,主要负责整体框架设计。4 位中级职称成员均熟悉医院科研管理工作,熟练应用德尔菲法和层次分析法。

1.2 拟定风险管理要素指标初稿

本研究构建的 MIIT 风险要素指标池中,一级和二级指标全部、三级指标 90.9% (30/33) 来自文献检索,其余来自专家和研究小组内部讨论。

1.2.1 文献分析 检索 2010 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日在万方数据库、中国知网(CNKI)等中文核心期刊数据库和 PubMed、Embase 和 Web of Science 等英文数据库中发表的文章。中文检索“研究者发起的临床研究”“多中心临床研究”“风险评估”“风险管理”和“质量管理”,英文检索“Investigator initiated trials”“Multisite clinical trials”“Risk assessment”“Risk management”和“Quality man-

agement”,经文献查看和质量评价后,汇总文献中涉及相关指标并纳入 MIIT 风险管理要素的指标池。

1.2.2 专家和研究小组内部讨论 研究小组结合既往管理经验内部讨论后,在指标池的基础上适当删减或添加指标,从而确定 MIIT 风险管理要素指标池,包括 3 个一级指标(启动期、实施期和总结期)、11 个二级指标和 33 个三级指标。

1.3 确定风险管理要素指标

1.3.1 德尔菲专家咨询 本研究选取 35 位拥有 MIIT 管理经验或实际参与 MIIT 项目开展的有关专家,以网络函评的方式开展背对背式德尔菲(Delphi)专家咨询。每位咨询专家从可能影响 MIIT 质量的角度出发,对 MIIT 全流程中每个风险因素指标的重要程度进行评分。问卷由 5 部分组成:(1)致专家信:介绍研究背景、目的和方法,说明问卷的填写要求。(2)专家基本情况调查表:如专家年龄、职称、工作经验及参与 MIIT 项目数等。(3)函询评分:专家对每一级的每 2 个指标的重要性进行两两比较。衡量尺度划分 9 个等级,其中 9、7、5、3、1 的数值分别对应绝对重要、十分重要、比较重要、稍微重要和同等重要,8、6、4、2 表示重要程度介于相邻的两个等级之间。(4)专家熟悉程度调查表。采用 Likert 5 级评分法,1~5 表示从“非常不熟悉”到“非常熟悉”,分别赋值 0、0.2、0.5、0.8、1。(5)专家判断依据调查表。按照大、中、小 3 个等级,分别从理论分析(0.3、0.2、0.1)、工作经验(0.5、0.4、0.3)、对国内外同行的了解(0.1、0.1、0.1)和直觉(0.1、0.1、0.1)4 个方面赋值^[5]。

本研究从 2023 年 6 月至 2023 年 12 月期间完成 2 轮专家咨询,要求每轮在 2 周内完成,并由专人通过电话、微信或现场指导。问卷回收后将结果导入 yaanp 软件汇总分析,获取指标比较得分的最大差异、均值、标准差和变异系数(表示专家意见的协调和集中程度)。第一轮为初步咨询,选取专家的意见不一致的指标(变异系数 > 30%, 最大差异 > 10)进一步研究小组内部讨论后再次函询专家,专家意见在第 2 轮基本趋于一致。

1.3.2 层次分析法 根据要素指标的层次结构,采用层次分析法 (Analytic Hierarchy Process, AHP)^[6] 构建层次结构模型。构造判断矩阵,通过专家对各指标重要程度赋值均数,利用分值的两两比较确定 Saaty 标度^[7],得到该层次的相对重要性

判断矩阵。

1.4 统计分析

采用 yaanp(V2.4.8399) 软件进行模型构建及统计分析,对专家的数据进行判断矩阵数据检查及必要修正,通过计算群决策结果,得出各层次风险因素评价指标的权重。专家权威程度(Cr)用专家权威系数来表示,即专家对问题做出判断的依据(Ca)与专家对研究问题的熟悉程度系数(Cs)之和的算术平均值[Cr=(Ca+Cs)/2]。

2 结果

2.1 专家基本情况和权威程度

本调查问卷共计发放 35 份,回收 35 份,回收率 100%,说明专家参与积极性高。函评专家分别来自高校、卫生行政机构和三级甲等医院,均参与 MIIT 研究或管理等方面的工作。其中,中高级占比 91.43%,主持和/或参与多中心临床研究数量大于等于 5 项的专家占比 77.14%,说明所选择的是较资深、经验丰富的专家为主。本研究专家权威程度(Cr)均值为 85.6%,说明专家的判断是基于常年的实践经验和丰富的理论基础(表 1)。

表 1 函评专家的基本信息

项目	专家	人数	构成比(%)
性别	男	22	62.86
	女	13	37.14
年龄(岁)	30~39	3	8.57
	40~49	23	65.71
	50~59	7	20.00
	≥60	2	5.71
学历	研究生及以上	31	88.57
	本科	4	11.43
职称	高级	25	71.43
	中级	7	20.00
	初级	3	8.57
从事临床研究年限(年)	≥10	22	62.85
	5~9	8	22.86
	1~4	5	14.29
临床研究中的角色	项目负责人	8	22.86
	研究者	24	68.57
	临床研究管理人员	3	8.57
主持和/或参与多中心	≥10	1	2.86
	5~9	26	74.28
	1~4	8	22.86

2.2 专家咨询指标的变化情况

经过研究小组讨论,本研究 MIIT 风险管理要素初稿包含 3 个一级指标、11 个二级指标和 35 个三级指标。第一轮问卷咨询后,有 3 位专家提出“多中心

的沟通联络很重要”,以此根据专家意见新增 1 个二级指标“构建联络体”及其下设的 3 个三级指标“入组进度情况”“发现问题及解决情况”和“不定期培训”。调整 4 个三级指标,由原来的“与研究相关的不良事件(Adverse Event, AE)发生数量”“与研究相关的严重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)发生数量”“方案违背(Protocol Deviation, PD)的发生数量”和“重大 PD 的发生数量”改为“与研究相关的 AE 发生率”“与研究相关的 SAE 发生率”“PD 的发生率”和“重大 PD 的发生率”。因为考虑到在临床试验进行过程中,不同研究中心入组受试者例数及受试者整体治疗时间的不同,单用每家研究中心所有受试者发生 AE 的例次总数来描述试验的安全性会忽视那些入组例数少、治疗时间短但 AE 数量高的研究中心的风险,因此我们改用 AE 发生率,即每个研究中心所有受试者发生 AE 的例次总数除以同一研究中心所有受试者接受研究治疗时间的总和^[8],同理其他 3 个指标。最终形成 3 个一级指标、12 个二级指标和 38 个三级指标的风险管理要素指标池。

2.3 专家意见的集中程度和变异程度

一级指标的两两比较中最大差异范围 3~6,变异系数范围为 7.40%~19.69%,说明专家对一级指标的重要性判断较一致。二级和三级指标的两两比较中最大差异范围分别为 1~7、1~9,变异系数范围为 3.92%~28.64% 和 4.35%~27.5%,随着二级和三级指标数量的增多,指标差异稍大,每级指标的最大差异和变异系数范围见表 2。

表 2 专家意见的最大差异和变异系数范围

指标层级	最大差异	变异系数(%)
一级指标	3~6	7.40~19.69
二级指标	1~7	3.92~28.64
三级指标	1~9	4.35~27.50

2.4 风险管理要素的权重

结合专家判断矩阵和专家权威系数计算得到各级评价指标的权重(表 3)。在一级指标中,实施期的权重占比最高(0.710 6),启动期其次(0.209 8),总结期占比最低(0.079 6)。12 个二级指标中,权重排序前 3 位的依次是:试验的安全性(0.263 1)、试验的依从性(0.170 4)和数据质量(0.145 1);38 个三级指标中,与研究相关的 SAE 发生率(0.205 6)占比最高,其次是重大方案违背的发生率(0.139 7),再次是数据溯源的一致性(0.083 4)。

表 3 MIIT 风险因素管理指标权重

一级指标	权重	二级指标	权重	三级指标	权重
1 启动期	0.209 8	1-1 分中心筛选	0.058 1	1-1-1 是否拥有完成本研究所需的专业技术水平	0.017 5
				1-1-2 是否拥有完成本研究所需的风险处置能力	0.015 5
				1-1-3 符合方案的病源是否充足	0.006 0
				1-1-4 是否存在竞争人组的其他研究	0.004 6
				1-1-5 院内流程是否通畅,符合方案要求	0.004 4
				1-1-6 是否可以完成伦理性及科学性审查	0.010 1
		1-2 研究团队	0.112 8	1-2-1 PI 的研究经验	0.035 0
				1-2-2 PI 对本研究的兴趣程度或对研究方案的认可程度	0.029 6
				1-2-3 研究者数与正在开展的所有研究数之比	0.010 0
				1-2-4 研究团队是否接受 GCP 培训	0.009 9
				1-2-5 研究团队是否配合度良好	0.014 4
				1-2-6 研究团队是否有专门的 CRC	0.014 0
		1-3 合作协议	0.027 1	1-3-1 签约人组期限和完成时间	0.002 7
				1-3-2 经费的支持形式及方式	0.005 3
				1-3-3 成果等知识产权的归属	0.008 0
				1-3-4 数据共享的约定	0.011 0
		1-4 启动期培训	0.011 8	1-4-1 方案内容及实施 SOP 的培训	0.003 6
				1-4-2 数据采集的培训	0.001 6
				1-4-3 发生紧急情况,实施预案流程的培训	0.005 5
				1-4-4 研究团队分工合理且明确	0.001 1
2 实施期	0.710 6	2-1 受试者保护	0.067 1	2-1-1 充分的知情同意告知	0.043 0
				2-1-2 规范地签署知情同意书	0.024 0
		2-2 试验的安全性	0.263 1	2-2-1 与研究相关的 AE 发生率	0.057 4
				2-2-2 与研究相关的 SAE 发生率	0.205 6
		2-3 试验的依从性	0.170 4	2-3-1 PD 的发生率	0.030 7
				2-3-2 重大 PD 的发生率	0.139 7
		2-4 数据质量	0.145 1	2-4-1 数据采集和录入的及时性	0.061 7
				2-4-2 数据溯源的一致性	0.083 4
		2-5 定期监查	0.036 9	2-5-1 设立数据与安全监查委员会	0.020 0
				2-5-2 按照监查计划定期实施监查	0.016 9
		2-6 构建联络体	0.028 0	2-6-1 入组进度情况	0.007 0
				2-6-2 发现问题及解决情况	0.017 5
				2-6-3 不定期培训	0.003 5
3 总结期	0.079 6	3-1 数据的完整性	0.0559	3-1-1 各中心数据完成录入	0.041 4
				3-1-2 各中心完成数据质疑的解答	0.014 6
		3-2 试验资料的完整性	0.0237	3-2-1 各分中心文件归档完整	0.013 2
				3-2-2 分中心数据锁库	0.005 0
				3-2-3 分中心伦理结题	0.005 5

注:Principal Investigator(PI):项目负责人;Good Clinical Practice(GCP):药物临床试验质量管理规范;Clinical Research Coordinator(CRC):临床试验协调员;Standard Operating Procedure(SOP):标准化操作规范

3 讨论

相较于产品注册的临床试验,研究者发起的临床研究往往在经费资助和团队人员等方面存在不足^[9-10]。特别是 MIIT 相对复杂,在项目的管理和实施方面存在缺乏专业监管及经费支持、团队人手和培训不足等问题。因此,对 MIIT 实施风险管理既是保障患者权益、提高数据质量的有效手段^[11-12],

又可优化有限的资源利用、提高管理效率。

3.1 MIIT 风险管理要素的科学性

本研究在前期文献检索、专家咨询和研究小组内部讨论的基础上形成了 MIIT 风险管理要素指标池初稿。第 1 轮专家咨询后,研究小组增加了 1 个二级指标和 3 个三级指标,修改了 4 个三级指标,使风险要素更加全面。采用德尔菲咨询具有丰富的

MIIT 实践经验的 35 位专家,2 轮专家咨询的有效回收率均为 100%, 权威系数>70%, 表明专家的积极性和权威性较高^[13]。与既往研究相比, 本研究首次关注研究者发起的多中心临床研究的全流程风险管理: 从 MIIT 的准备阶段(启动期)、实施阶段(实施期)和总结阶段(总结期)筛选出可能影响其质量的风险因素。

3.2 建立 MIIT 风险管理要素的结果解析和意义

本研究首次探讨了 MIIT 全流程的风险管理要素。一级指标中实施期所占的权重最高, 这与研究团队前期开展的关于研究者发起的干预性临床研究质量评价体系的构建结果相一致^[4]。二级指标中, 试验的安全性监测一方面通过中心化监测各分中心发生的与研究相关的 AE 及 SAE 发生率, 另一方面通过对分中心的安全性事件报告和处置的规范性定期现场质控。试验的依从性是检验研究团队能否呈现方案当初设计的标尺, 检验研究者和受试者对方案的执行符合度。试验的安全性和依从性得到了控制, 数据链的完整性得到了保证, 数据的质量就有了保障, 3 个主要风险要素之间相辅相成。研究启动期的二级指标中, 研究团队和分中心的筛选权重占比也较高, 提示该两个因素亦是大样本多中心临床研究实施过程质量控制的关键环节^[3]。研究团队的人员充足性、资质的专业性及分工的合理性是高质量临床研究得以顺利开展的重要保障^[14]。MIIT 负责人应对分中心协作单位进行充分的调研和筛选, 良好的协作单位直接关系到试验的进展和质量^[15]。

3.3 MIIT 风险管理要素的应用

根据本研究探讨的 MIIT 风险管理要素, 医院临床研究中心(Clinical Research Unit, CRU)首先采取一系列措施将风险管理“哨点”前置。(1)成立了专门的风险管理小组, 组长为 CRU 负责人, 组员包括项目管理人员、质量管理人员、统计师及数据管理人员等。对拟开展的 MIIT 项目, 在方案设计之初, 由 PI 牵头组建临床研究多学科团队(Multidisciplinary Team, MDT), 风险管理小组作为 MDT 成员直接参与方案的设计与讨论, 协助项目组从多角度、多方位识别研究可能存在的风险, 设计出一个科学的、完善的及可行的试验方案。(2)在 MIIT 项目正式提交伦理审查之前, 增设预审环节。由 CRU 项目质量管理人员、统计师和伦理秘书共同对提交的 MIIT 材料进行预审, 再次对方案等重要文件要素的齐全性、规范性、合理性及可行性等方面予以把

关。通过上述措施, 规避了 MIIT 启动期准备不充分、筹备不足等一系列风险, 为项目实施期做好充足准备。其次, 实施期风险要素为 MIIT 项目监查计划调整提供依据。上海交通大学医学院附属第九人民医院 CRU 对实施期 MIIT 项目制定风险管理计划。由专业的监查队伍依据实施期 MIIT 风险要素对各研究中心开展定期评估, 特别是本研究中权重占比较高的“与研究相关的 SAE 发生率、重大 PD 发生率及数据溯源的一致性”等关键风险点, 针对不同研究中心风险变化趋势调整监查方式和方法, 有助于将有限的管理资源充分发挥作用, 提高 MIIT 管理效率。回顾本中心 2020—2021 年间牵头发起的 15 项前瞻干预性 MIIT 研究, 其中有 2 项停滞、5 项进度缓慢及 2 项提前终止。分析停滞或提前终止的主要原因是对符合方案的病源缺乏充分评估、对研究方案安全性评估不足或分中心风险处置能力不足导致。在采用 MIIT 研究风险要素管理后的 2022—2023 年间, 本中心发起前瞻干预性 MIIT 共计 13 项, 目前所有研究均正常入组中。因此, 通过应用风险管理要素, 使医院开展的多中心研究项目在入组进度、数据质量及分中心的配合度等方面得到了明显改善。

3.4 本研究的不足之处

本研究探讨了 MIIT 风险要素, 为 MIIT 开展的风险管理提供了依据。但还存在以下不足: 首先, 本研究探讨的风险管理要素, 征询专家专业领域覆盖全面, 但由于专家数量有限, 可能影响其代表性, 尚需在应用过程中不断改进和完善。其次, 未涉及干细胞临床研究等项目, 此类项目具有特殊性, 如在启动期需要关注干细胞的制备、质检等。

综上所述, 对医疗机构内开展的 MIIT 项目实施基于风险的管理是大势所趋。将关键的资源投入到关键的环节上, 提高数据质量和研究的可信度, 提升 MIIT 的管理效率和安全性, 有利于获得更多的高级别循证证据, 更好地维护患者的利益, 进而推动医学的发展与进步。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陈凌燕: 实施研究、数据采集与整理、统计学分析、论文撰写; 何一宁、董文渊、谢贤、甄红、刘墨池: 实施研究、数据采集与整理; 许锋: 研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 丁洁. 关于多中心临床研究的思考[J]. 中华儿科杂志, 2011(11):

- 801-803. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.11.001.
- [2] 孙梅,张超逸,陈玉文.我国开展国际多中心药物临床试验现状分析[J].中国新药杂志,2016(15):1737-1740.
- [3] 王思君,陈慧俊,匡培丹,等.基于一项研究者发起的肾移植多中心前瞻性临床研究的组织设计和实施流程管理探讨[J].中华器官移植杂志,2024(7):476-480. DOI:10.3760/cma.j.cn421203-20240214-00032.
- [4] 史文涛,吴思成,崔东琦,等.研究者发起的干预性临床研究质量评价体系的构建[J].上海交通大学学报:医学版,2020(10):1430-1436. DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2020.10.023.
- [5] 张宇斐,柴建军,胡冰水,等.基于德尔菲法和层次分析法的现代医院门诊医疗质控指标体系构建与应用[J].中国医院,2021(3):36-39. DOI:10.19660/j.issn.1671-0592.2021.3.11.
- [6] Saaty TL, Wong MM. Projecting average family size in rural India by the analytic hierarchy process[J]. J MATH Sociol, 1983, 9(3): 181-209. DOI:10.1080/0022250X.1983.9989942.
- [7] Saaty TL. Decision making, scaling, and number crunching [J]. Decis SCI, 1989, 20(2): 404-409. DOI:10.1111/j.1540-5915.1989.tb01887.x.
- [8] 胡劲,徐炎,周高超,等.通过基于风险评估统计模型的中心化监查优化抗肿瘤药物临床试验质量管理[J].中国食品药品监管,2021(1):79-89. DOI:10.3969/j.issn.1673-5390.2021.01.010.
- [9] 杨涛涛,周华,陈军.基于药品供应保障探讨研究者发起的临床研究项目立项风险及建议[J].中华医学科研管理杂志,2023(1):77-80. DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20220403-00052.
- [10] 吕文文,胡婷婷,姜嘉媛,等.基于风险的研究者发起的临床研究过程质量管理探讨[J].中华医院管理杂志,2022,38(7):525-529. DOI:10.3760/cma.j.cn111325-20220225-00158.
- [11] 吕文文,胡婷婷,张维拓,等.研究者发起的临床研究项目立项阶段风险评估探讨[J].中华医院管理杂志,2021(11):927-931. DOI:10.3760/cma.j.cn111325-20210531-00487.
- [12] 陈福军,孟令慧,李非.美国 FDA《临床研究监督—基于风险的监管方法》指导原则研究及其对我国的启示[J].中国医疗器械信息,2018(17):1-2,148. DOI:10.3969/j.issn.1006-6586.2018.17.001.
- [13] 朱爽,郝春艳.基于层次分析法构建 ICU 患者非计划性拔管风险评估体系[J].中国卫生统计,2020(1):86-89.
- [14] 康玫,李宪辰,曹佩,等.研究者发起的临床研究立项质量评估探讨[J].中华医学科研管理杂志,2019(5):392-396.
- [15] 戴国华,张伯礼,郭治昕,等.大样本多中心临床试验协作单位的选择[J].中国临床药理学与治疗学,2006,11(6):717-720.

(收稿日期:2024-04-24)