

· 临床试验方法学 ·

中医临床试验国际论文产出策略

王 青 马红丽 吴效科

摘要 基于我国中医科研成果产出不足的现状和国际论文的重要科研地位,在分析我国医学国际论文发表现状、临床试验产出国际论文可能性和迫切性的基础上,以科室相关临床试验开展情况为例,提出了在现有临床试验管理方法的基础上,采用 PDCA(plan-do-check-action)循环强化质量控制和管理,提升临床试验的研究质量,并进一步阐述了中医临床试验产出国际论文的策略,以期为同行研究者提供参考。

关键词 临床试验;国际论文;策略;质量控制;PDCA 循环

Output Strategies for Publication of International Papers on Clinical Trials of Chinese Medicine
WANG Qing, MA Hong-li, and WU Xiao-ke Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin (150040), China

ABSTRACT Scientific research output of clinical trials in Chinese medicine (CM) is insufficient, but international papers hold an important scientific position in China. Based on the current situation, we analyzed the present publication situation of international medical papers in our country, and the feasibility and urgency of publishing international papers on clinical trials of CM. Finally, we proposed to use the PDCA (plan-do-check-action) cycle method to improve the quality control and management of CM clinical trials. Moreover, by combining our experience in relevant scientific research launched at our department, we expounded strategies for improving the quantity and quality of international papers in CM.

KEYWORDS clinical trial; international paper; strategy; quality control; PDCA cycle

我国拥有世界上最多的人口,公共卫生事业是一项基础而且庞大的工作。随着国家对公共卫生事业投入的增加,对投入的产出要求也日益增高,尤其是在科研产出和科研绩效方面。在科学高速发展的今天,医学国际论文尤其是科学引文索引数据库(science citation index,SCI)收录的医学期刊论文,是对科研成果的认可与传播,其产出的数量和质量在我国卫生系统科研绩效考核体系中所占的地位愈加重要。因此,如何提高国际论文产出的数量和质量已引起科学工作者的广泛关注。

1 SCI 论文的科研地位

科学性、实用性、创新性、规范性及可读性是 SCI 期刊论文具有的基本特征^[1]。正因如此,SCI 不仅是

期刊文献检索的工具,更是科研评价的重要指标。目前,SCI 论文的数量和质量已成为我国高校、科研院所乃至整个科技界职称晋升、成果申报、研究生毕业的依据,甚至成为判断个人、单位学术水平的重要指标。SCI 论文影响因子的高低是 SCI 论文质量的重要衡量标准。SCI 期刊收录的论文一般均为质量较高的研究报告,不仅可为单例患者的治疗提供指导,为其他科学工作者提供研究领域热点的研究现状,也是国家制定公共卫生决策的重要依据,实用性较强。其科学性和创新性的特点要求撰稿人必须本着实事求是的态度,脚踏实地做研究,杜绝论文造假,保证研究的可重复性。2006 年韩国政府对科学家黄禹锡的“论文造假”事件的严肃处理为科学工作者敲响了警钟。2014 年刊登在英国科学杂志《自然》上的日本学者小保方晴子的“万能细胞”论文涉嫌造假,其他同行科学家采用文中介绍的方法重复实验无法再现结果^[2],这一事件震动了日本学术界,更是提醒广大科学家应端正学术态度,杜绝造假。

2 我国 SCI 期刊收录论文现状

近年来我国 SCI 论文的产出犹如雨后春笋。从

基金项目:国家重大科技专项-2011 年度中医慢病专项(No. 201107005)

作者单位:黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科(哈尔滨 150040)

通讯作者:吴效科, Tel: 0451-82130094, E-mail: xiaokewu2002@vip.sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.09.1144

1987—2007 年我国 SCI 论文数量以 15.6% 的年平均速度迅速增长^[3]。2000—2009 年,SCI 期刊所收录的中国论文的几何平均增长速度为 16.86%,发表在 SCI 期刊上的中国论文影响因子 ≤ 2 分的论文数平均为 72.21%, ≤ 3 分的平均为 85.42%^[4]。据 SCI 统计,仅 2011 年,我国科研人员共发表国际论文 14.36 万篇(不包括香港、澳门地区),排名世界第二,仅次于美国(41.94 万篇)。尽管中国论文数量上升很快,但在各个学科的论文均被引频次等方面均低于国际平均水平,论文质量有待进一步提高^[5]。

政府巨额的科研投资和庞大的研究者群体廉价的劳动,带来的产出却是数量快速增长但影响力较低的 SCI 论文,这使得中国科研在某种程度上呈现出“中国制造”的特征^[3],这种特征在中医临床试验上表现尤其明显。SCI 论文数量和质量的协同提升才是我们追求的理想目标。柳卸林等^[6]应用道格拉斯模型法,对影响我国 SCI 论文数量与质量的关键因素进行分析,认为“科研经费是决定论文数量和量的关键因素”。通过加大对科学家和工程师人数及经费的投入力度,能较快地提高国际论文的数量。另外,我国 SCI 论文的产出与科研投入在时间上呈现滞后现象,滞后期平均为 2 年^[6]。而造成滞后的原因可能就与论文原稿质量不高有关,包括论文语言上表达不准确、形式结构不清晰等造成的反复修稿,研究的课题不新颖或技术缺乏创新性,不足以吸引编辑的眼球等。

3 中医临床试验产出高质量论著的可能性

目前临床试验尤其是临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)越来越多地受到国内外专业人士的关注。临床试验要经历病例报告研究、病例系列研究、病例对照或队列研究等阶段,属于“高级”研究。RCT 的结果可为循证医学提供高级别的证据,有更良好的国际认可度与实用性。林仲等^[7]分析了《柳叶刀》近 15 年发表的眼科文章,发现在 34 篇论著中,其中 RCT 文献有 10 篇,占 29.4%。美国国立卫生研究院(NIH)妇科病首席专家理查德(Legro R)的大型临床 RCT(pregnancy in polycystic ovary syndrome, PPCOS)目前为止已发表了 17 篇 SCI 收录的文章,其中包括 1 篇发表在新英格兰医学杂志上,并且预计后续还将有文章陆续产出。可见一个高质量的 RCT 完全可以产出数量和质量都可观的 SCI 论文成果。

而在中国,回顾国家对中医行业的扶持,我们发现随着中医临床 RCT 的增多,伴随而来的并不是 SCI

论文数量和质量提高。大量的政府人力和物力的投入换来的往往是国内普通期刊上的 1 篇或几篇文章,科研成果的产出着实让人痛心。因此,如何提高中医临床试验 SCI 论文的数量和质量,推进中医成果的国际化,是一项迫切而艰巨的任务,尤其是对于高投入的多中心、大样本 RCT 项目的负责人来说,更是迫在眉睫急需解决的问题。高质量论著的产生必然以高质量的试验研究为背景。因此,加强 RCT 的规范化管理,提高 RCT 的研究质量,是提高 SCI 论文数量和质量的重要前提。

4 运用 PDCA 循环进行中医临床 RCT 规范化管理

PDCA 循环是美国统计学专家戴明(Edwards Deming)博士于 20 世纪 50 年代初大力倡导的质量管理工作循环,又称“戴明环”,最早被应用于企业管理,是管理界公认有效的管理方法之一。2000 年,PDCA 循环得到了国际标准化组织 ISO 的认可,将其管理模式写入了 2000 版 ISO9000 标准。PDCA 是 Plan(计划)、Do(执行)、Check(检查)、Action(处理)4 个词的缩写。作为一种科学的管理方法,PDCA 循环适合于各项管理工作和管理各个环节^[8]。将 PDCA 管理方法运用到临床 RCT 的质量控制中同样适用。将其应用到临床 RCT 质量控制上,PDCA 循环法大体可分为以下 4 个阶段。

4.1 计划阶段 即准备阶段。在临床试验启动之前制定整个研究流程的管理计划,包括研究方案的设计优化、数据库、研究人员的培训、试验相关药品及耗材、血样本、文件档案、分中心管理、数据的处理及论文的发表等计划。此外,制定招募进度计划、监查计划等。

在计划阶段应注重分中心研究资质的调研,充分了解分中心主要研究者(principal investigator, PI)的科研意识、人员配置、患者来源、检验科条件和试验样品的储备条件等,找出各家分中心的优势与不足,详细记录调研发现的问题,与分中心 PI 进行沟通,制定改进计划和具体措施。总结十一五支撑项目以来这一临床 RCT 在各家医院实施过程中出现的问题,主要包括:(1)患者的来源不足,造成项目进度的缓慢;(2)项目负责人缺乏科研意识,在执行过程中过多掺入个人的医疗经验,造成方案的偏离和违反;(3)项目参与患者缺乏专人管理,致使患者的脱落率增加,试验数据不能及时、完整收集等,直接影响 RCT 的质量;(4)试验样品储备条件差,必然干扰最终试验指标测量的准确性,前期工作

也将付诸东流。因此在计划阶段就应通过调研考虑可能发生的所有问题,务必针对调研存在的问题做出相应的措施。因此,做好分中心的调研工作,详细记录调研过程中发现的问题,与分中心 PI 进行沟通显得尤为重要。对于存在不能解决问题的分中心应及时舍弃,力争选择最优者。

其次是制定标准操作规程,进行研究者的培训和研究助手的选派。在方案设计优化后,制定相应的 SOP,对下属研究团队进行 SOP 和方案的培训,是减少主观偏倚的有效措施。

最后形成项目内部管理系统,即上述内容的专人专项管理,各司其职,形成上行下效的良好管理氛围,使研究团队可以进行有效的沟通,及时解决问题,提升管理效能。

4.2 执行阶段 临床 RCT 启动后,认真组织方案的实施。在课题实施过程中采取一些有效的方法:(1)增派研究助手;(2)明确研究最小有效单元;(3)统一管理分组协调。分派到分中心的研究助手应在执行过程中积极配合分中心 PI 与针灸师,严格遵循研究方案,做到上行下效,将计划阶段做出的各项计划和措施自上向下推行,克服各种阻力,逐步实施。

4.3 检查阶段 在 RCT 实施一阶段后,研究助手对分中心进行自查,RCT 项目主要负责人应对项目的实施情况进行电话督查和现场监查。现场监查应细致到位,制定现场监查表,逐项进行监查,尤其是病例观察表(case report form, CRF)的检查。重视与分中心 PI 及研究助手的沟通,反馈和交流是确保质量控制有效性的重要环节。通过此环节了解目前项目存在的问题,发现项目实施过程中的问题与不足,评估计划执行情况和结果,并与预期目标进行对比分析。通过监督、反馈,及时纠正项目执行过程中存在的偏差,从而督促各个分中心认真执行研究方案,从而确保 RCT 实施的规范性,保证项目的质量控制。对于 CRF 的检查主要包括确认患者的真实性,填写的完整性、准确性和规范性,这方面可参照国内外临床 RCT 中的数据检查经验^[9,10]。

4.4 处置阶段 即总结、处理阶段。重视现场监查、电话督查和分中心自查,总结检查阶段的结果。将监查中发现的先进做法进行记录,在其他分中心进行推广,以带动整个项目组的进步,巩固提高质量。对于实施过程中发现的方案不合理之处,及时向上级管理人员汇报,经商议后对方案进行调整。对于检查中发现的问题,及时与分中心 PI 进行沟通。最后将未解决的质量问题纳入新的质量问题,制定解决计划,进入

下一个 PDCA 循环。

如此,PDCA 循环法 4 个阶段环环紧扣,紧紧围绕着提高项目管理质量和推进项目进展速度这一目标开展。在不断加强项目管理的过程中,临床 RCT 的质量也随着循环监管得到提高,进而得到更全面、更准确的临床数据。每循环一次均有一定程度的提高,在不断的循环往复中每次一些新的问题都将被发现并及时得到解决,从而促进 RCT 质量水平一步一个台阶向前推进,最终达到提高其科研价值的目标。

5 利用高质量的 RCT 研究提高 SCI 论文产出数量和质量的策略

优秀的临床试验是一座资源丰富的宝库。它不仅可以帮助回答科研中的主要假说和次要假说,而且在研究过程中还可以产生新的假说,又可为临床护理和研究提供新的视角,还可为其他研究提供标本和数据库。在研究结束后,回顾性分析了本研究的不足,又可为今后的临床研究方向做出规划。这些都将成为产出 SCI 论文的“基石”。理查德的大型临床 RCT PPCOS 即是典型例子。在其 PPCOS 项目完成后,课题组进行深入思考,如加入受试者生活质量量表调查,让配偶(男士)加入研究中来(包括签署知情同意、填写生活习惯等调查问卷、采集生物学样本等),更加细致地追踪妊娠和新生儿的情况,创造一个更加广泛的标本库(包括数据、血清、精液和 DNA)等,这些都是优秀 RCT 结出的丰硕果实。将其加入目前我们的课题研究项目—2011 年国家慢病科技专项(PCOSAct)中,使得整个研究方案更加完善,为我们后期 SCI 论文的产出做了充分的准备。理查德总结其临床试验产出 SCI 论文的过程,认为大型临床试验论文产出过程,就是“剥洋葱”的过程,从外层到中层,再到核心层,是一个从一般科学假说到次要科学假说,再发现“核心”的原始的一级假说(真理)的过程。

高质量实施完成的 RCT 将为科研成果的产出,尤其是 SCI 论文的产出提供必备的素材。这给了我们带来很大的启示,为什么他的 RCT 就能这么高产,而我们的还普遍停留在几篇国内杂志文章上?分析理查德团队的成功经验,并结合我科“十一五”科技支撑项目和 2011 年国家慢病科技专项,总结利用大型临床 RCT 产出可观的 SCI 论文的策略如下。

5.1 集思广益,积极寻找论文思路 论文思路的来源主要包括以下几个方面:(1)学习模仿。一个大型的 RCT 除一个主要假说之外,还可以形成很多次要假说,如笔者上面所提到,理查德的 PPCOS 目前已形成了多个次要假说,产出 17 篇 SCI 论文。因此,首

表 1 PCOSact 论文发表委员会及工作小组任务分解

论文发表委员会成员		小组成员		研究方向
主席	Legro R(美国耶鲁大学)	张跃辉*(Ph. D, 委员会秘书)	梁慧玲(MD)	临床基础
秘书长	吴效科(黑龙江中医药大学)	李威*(Ph. D)	丛晶(Ph. D)	临床基础
成员	侯丽辉(黑龙江中医药大学)	孙森*(Ph. D)	张春兰(Ph. D)	证候体质
成员	张和平(美国耶鲁大学)	匡洪影*(Ph. D)	马红丽(Ph. D)	数据管理中心
成员	Elisabet Stener-Victorin(瑞典哥德堡大学)	胡敏*(Ph. D)	韩亚光(MD)	临床基础
成员	吴鸿裕(香港大学)	高敬书(MD)	李娟*(Ph. D)	项目管理
成员	刘建平(北京中医药大学)	沈文娟*(Ph. D)	周颖(Ph. D)	标准操作手册
成员	吴泰相(四川大学)	李妍*(Ph. D)	谢梁震(MD)	新数据库
			杨雪(MD)	

注：* 为有发表 SCI 论文学生

先我们可以站在巨人的肩膀上,学习经典大型临床试验 PPCOS,学习“剥洋葱”理论,通过阅读理查德和伊丽莎白的临床研究论文,模仿其临床研究论文的发表思路;另外深入阅读高质量的临床 RCT 相关文献,从中寻找次要假说思路。如此,我们便可以形成 10 篇左右的论文思路。(2)创新做法与特色体现。一个临床试验的创新点可以提供一 个论文思路,总结临床试验的创新做法可以找到更多的论文思路,讨论并确定我科“十一五”科技支撑项目和 2011 年国家慢病科技专项实施过程中的创新做法和经验,如对科室低年级的研究生进行标准操作规程和研究方案的培训,然后作为研究助手派遣到各分中心,协助当地 PI 完成项目任务;在课题设计上将中药复方或针刺与临床一线药物联合使用,体现中药的附加疗效;联合国内外一流知名专家共同进行课题设计、现场监查、数据库的管理等。以此为据,我们可以产出 3~4 篇相关论文。其次我们可以分析中医临床试验中体现中国特色、中医特色、妇科不孕、不育特色的方面,以此为切入点产出论文 2~3 篇。(3)大科学家思维。我们可与当前本领域权威科学家合作,由他们的学术制高点与本项目结合,由此又可以产出高质量的国际论文。就 PCOS-Act 项目的论文选题上,目前我们考虑有以下切入点:研究方案发表;招募策略;方案设计优化思路;分中心的调整考虑和做法、风险等;中期分析;提升过程质量;基线情况分析;药品编盲和安慰剂问题;项目管理策略(最小管理单位、研究协调员、未来职业研究护士);生物样本库(储存、运输、收集、不同测试方法);中医证候、体质等;伦理问题(中医、中国等);如何提高患者的依从性,降低脱落率,减少不良反应等。如此,我们可以利用此 RCT 研究,预计产出 15~20 篇的国际论文。

5.2 成立论文发表委员会 论文发表委员会的

成立可使论文发表的任务具体化。我们在慢病项目上选出 8 位优秀的涉及各个领域的专家组成论文发表委员会,由他们为整个项目论文的发表提供思路和建议,并对论文的发表和修改负责,具体见表 1。

5.3 形成工作小组,进行任务分解 论文发表委员会的成员各自带领一名博士研究生或优秀的硕士研究生,成立论文发表工作小组。论文发表委员会主席给小组分配 SCI 论文发表任务。在我科室进行的中医慢病项目中,我们将由 8 位委员会成员分别领导一名有 SCI 论文发表经历的博士和另一名博士或硕士,组成 8 个工作小组。各个小组、各个的成员有明确工作职责。如我们将由 8 位委员会成员负责提出研究假说和指导论文修改,小组内学生负责文献复习和论文写作。而在这个过程中需要各个分中心 PI 负责相关研究内容的实施,具体见表 1。成立论文发表委员会,形成工作小组,每个工作小组预计产生 2~3 篇 SCI 论文,如此,任务具体化,目标更明确,责任到人,效率更高。这种论文发表策略,不仅可以满足我们提出的产出 15~20 篇 SCI 论文的目标,保证产出国际论文的数量,又可以保证单位时间内 RCT 研究产出国际论文的质量,提高科研绩效。

总之,在国家对中医事业的扶持的前提下,想要中医临床试验结出丰硕的果实,基础是课题设计及实施的规范化和全面性。这就需要项目负责人在立项时就有高瞻远瞩的眼光,做好课题的前期设计、中期管理及后期完善。尤其需要加强临床 RCT 的质量控制和管理,做到各个环节的协调一致,不断发现问题,解决问题,在发现问题与解决问题中提高 RCT 的质量。加强临床试验的质量控制,提高国际论文产出的数量和质量任重道远,绝不可以一蹴而就,要想让 RCT 研究如同 PPCOS 项目一样高产,需要项目所有参与者的共同努力。

参 考 文 献

- [1] 张学军. SCI 论文的撰写与投稿[A]. 中华医学会第十八次全国皮肤性病学术年会论文汇编[C]. 北京, 2012.
- [2] 田泓. 曾被认为是颠覆生命科学的划时代成果“万能细胞”论文造假震动日本学界[N]. 人民日报, 2014-4-2 (22).
- [3] 刘子瑜, 沈文钦. 中国国际论文产出及其影响机制分析: 1987-2007[J]. 中国人民大学教育, 2011, 1(2): 73-94.
- [4] 付晓霞, 游苏宁, 李贵存. 从 2000-2009 年我国在 SCI 收录期刊发表的论文数据看 SCI 对我国科技期刊的影响[J]. 编辑学报, 2011, 23(3): 209-214.
- [5] 高璐, 全芳妍, 邓心安. 科技基本投入对论文产出的影响研究—以中国国际论文为例[J]. 科技进步与对策, 2007, 24(9): 25-28.
- [6] 柳卸林, 赵捷. 影响中国 SCI 论文数量与质量的因素分析[J]. 中国软科学, 2003, 28(10): 87-94.
- [7] 林仲, 乔利亚, 王宁利, 等. 《The Lancet》近 15 年发表眼科文章分析[J]. 眼科, 2010, 19(1): 61-65.
- [8] 王平, 卢岩, 徐朝艳, 等. PDCA 循环在我国护理领域应用的进展[J]. 解放军护理杂志, 2003, 20(4): 47-49.
- [9] 张俊华, 戴国华, 商洪才, 等. 中医药大规模临床研究的数据核查[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(3): 230-232.
- [10] Tijssen JG. Monitoring the safety of participants in randomised clinical trials: basis and methods [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2008, 152(12): 674-678.

(收稿: 2013-10-28 修回: 2014-05-12)

第十届国际络病学大会圆满召开

由中华中医药学会、中国工程院医药卫生学部、中国中西医结合学会、世界中医药学会联合会、中国医师协会、中国农村卫生协会联合主办, 中华中医药学会络病分会、北京中医药学会承办的第十届国际络病学大会于 2014 年 2 月 22 日在北京国家会议中心隆重开幕。

大会开幕式由中华中医药学会曹正逵秘书长主持, 开幕式首先宣布了络病分会 2013 年优秀省级络病学会、优秀教学单位名单, 并由此次大会各主办单位代表上台按下手印, 共同见证络病学会发展 10 年的辉煌。国家卫计委王国强副主任致辞中对络病学 10 年来的工作进行总结, 并对未来的发展作出展望, 提出当前中医药发展的内外环境, 都在发生着深刻的变化, 中医药作为独特的卫生资源, 是潜力巨大的经济资源, 原创优势的科技资源, 优秀的文化资源和重要的生态资源, 在提高人民群众健康水平, 全面建成小康社会的进程中发挥着重要的作用。中国共产党第十八次全国代表大会明确了完善中医药事业发展的政策和机制, 我们需要紧紧抓住中央给中医药事业发展提出的新要求, 加快建设创新型国家带来的新机遇, 必须朝向目标, 整合资源, 加快推进, 协同创新, 实现整合共赢。当前需要继续坚持中医理论的指导, 保持中医药的特色优势, 弘扬中医药的文化的文化的前提下, 进一步加强思考, 谋划政策引导机制的设置和组织的推动。

本次国际络病学大会围绕会议主题展开学术交流, 充分展示了络病理论研究取得的重大成果和重要进展, 对加强国内外医学界的学术交流起到了巨大的作用, 提升了络病理论及中医药学的国际影响力, 极大地推动了络病学学科的建立。为体现多学科多领域的深入交流本次大会还设立了冠心病与介入、脑血管病、心律失常、心力衰竭、呼吸疾病、糖尿病、肿瘤和现代中医药创新发展等 9 个分论坛, 极大地丰富了当前难治性疾病探讨的广度和深度, 拓展了疾病治疗的宽度, 提升了疾病认识的高度。本次国际络病学大会的圆满召开, 不仅成为中医药界最具影响力的学术盛会, 也已成为沟通不同学科专家的学术桥梁和交流平台。此次大会必将进一步推动络病学在国内外学术界的影响力, 带来络病学术研究的又一次新高潮。