新型冠状病毒肺炎疫情下慢性肝病药物临床试验中受试者访视管理的应对策略

许丽红[1]，李 涵[2]，张 媛[1]，李亚萍[1]，党双锁[1]*
（1. 西安交通大学第二附属医院感染科，陕西西安 710004；2. 西安交通大学第二附属医院药物临床试验机构办公室，陕西西安 710004）

摘要：目的 在新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）疫情下，优化慢性肝病药物临床试验中的受试者访视管理，满足疫情防控要求，降低感染风险。**方法** 选取 2019 年 12 月 5 日至 2020 年 12 月 6 日在西安交通大学第二附属医院感染科接受药物临床试验的 103 例慢性肝病受试者，分析性别、年龄、文化程度、临床药物研究经历、访视完成状况、不良反应等指标特征，根据可能的影响因素提出此阶段肝病受试者访视的应对策略。**结果** COVID-19 疫情期间，计划访视慢性肝病受试者 1 329 人次，实际完成 1 329 人次（100.00%），其中返院访视 1 318 人次（99.17%）[超窗访视 2 人次（0.15%）]，另有 11 人次获准在居住地附近医院访视（0.83%）。共有 47 人次发生不良反应（3.54%）。未见 COVID-19 患者。**结论** 疫情防控期间，依据药物临床试验访视方案实施分类访视管理，加强研究者与受试者的双方沟通与协调，保障受试者权益，降低 COVID-19 发生风险，确保研究项目顺利实施。

关键词：新型冠状病毒肺炎；肝病；受试者；访视；应对策略
中图分类号：R563.1；R975 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0799-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.026

Coping strategies for the management of subjects visits in clinical trials of drugs for chronic liver disease during the epidemic of corona virus disease 2019

XU Lihong[1], LI Han[2], ZHANG Yuan[1], LI Yaping[1], DANG Shuangsuo[1]*
(*1. Department of Infectious Disease, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China;*
2. Office of Drug Clinical Trial Institution, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China)

Abstract: ***Objective*** To optimize the management of subject visits in clinical trials of drugs for chronic liver disease, meet the requirements of epidemic prevention and control, and reduce the risk of infection during the epidemic of corona virus disease 2019（COVID-19）. ***Methods*** A total of 103 subjects with chronic liver disease who underwent drug clinical trials in department of infectious disease, the second affiliated hospital of Xi'an Jiaotong university were enrolled from 5 December 2019 to 6 December 2020. Clinical data including gender, age, education level, clinical drug research experience, completion of visit and adverse reactions were analyzed, and the coping strategies of liver disease subjects at this stage were put forward according to the possible influencing factors. ***Results*** During the epidemic of COVID-19, 1 329 subjects were planned to visit, 1 329 subjects were completed（100%）, and 1 318 subjects were returned to the hospital（99.17%）. Among them, 2 subjects were visited by out of time visits（0.15%）. Eleven subjects were allowed to visit hospitals near their place of residence（0.83%）. A total of 47 subjects had adverse reactions（3.54%）, and no one infected with COVID-19. ***Conclusion*** During the prevention and control of the COVID-19 epidemic, classified visit management should be implemented according to the visit plan of drug clinical trials to strengthen the communication and coordination between researchers and subjects, protect the rights and interests of subjects, reduce the risk of COVID-19 infection, and ensure the smooth implementation of the research projects.

Key words: corona virus disease 2019; liver disease; subject; visit; coping strategy

收稿日期：2021-09-25
作者简介：许丽红，硕士，主管护师，研究方向：慢性感染性疾病的管理。
通信作者：党双锁，医学博士，主任医师，教授，研究方向：肝病的基础研究与临床。
基金项目：2020年陕西省重点研发计划（2020-YF-YBSF-1279）；2020年度西安交通大学新型冠状病毒肺炎应急类项目（xyz032020035）

2020年，新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）席卷全国乃至全球，被WHO列为“国际关注的突发公共卫生事件”[1]。其较强的传染性和致病性给民众带来了极大的心理恐慌和健康威胁[2]，同时也给人们的日常生活带来严重影响。药物临床试验是新药上市最重要的阶段，对研究者及受试者的管理均有严格的要求[3]。必须严格按照法规、制度和标准进行操作，及时处理不良反应事件，以保障受试者的安全、健康和合法权益。受试者访视贯穿整个试验过程，是药物临床试验的关键环节，为其临床应用提供真实、可靠及有效的数据。在疫情防控的严峻形势下，由于各地采取不同程度的隔离应急措施[4]和出行管制，药物临床试验受试者的来院随访面临巨大挑战。同时，医院场所在COVID-19疫情期间交叉感染的风险显著增大[5]，尤其是感染科承担了大量疫情防控任务，包括硬件设施和医务人员，慢性肝病受试者的访视管理也随之受到影响。因此，在COVID-19疫情防控期间加强慢性肝病受试者的不间断访视管理，保护受试者权益尤为重要。现以COVID-19疫情防控期间在西安交通大学第二附属医院（以下简称“本院”）感染科接受药物临床试验的慢性肝病受试者作为研究对象，探索疫情防控常态下慢性肝病受试者访视管理的应对策略，期望为相关人员提供一定借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择于2019年12月5日至2020年12月6日在本院感染科接受Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ或Ⅳ期药物临床试验的慢性肝病受试者作为研究对象。

纳入标准：①年龄18～65岁，性别不限。②符合《慢性乙型肝炎防治指南》（2019年版）[6]和《丙型肝炎防治指南》（2019年版）[7]的相关诊断标准。③乙型肝炎e抗原（hepatitis B e antigen，HBeAg）阳性，乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）DNA≥2×10^4 IU/ml；HBeAg阴性，HBV DNA≥2×10^3 IU/ml；抗丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）阳性和HCV RNA阳性。④肝脏病理为F1～F2期。⑤血清谷丙转氨酶水平异常。⑥近3个月内无用药史。⑦育龄期同意避孕。⑧自愿参加，签署知情同意书。

排除标准：①感染人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）、甲型肝炎病毒（hepatitis A virus，HAV）、丁型肝炎病毒（hepatitis D virus，HDV）、巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）或EB病毒（Epstein-Barr virus，EBV）。②有自身免疫性肝病、药物性肝炎、脂肪性肝炎和（或）化学毒物等引起的肝损伤。③近6个月内瞬时弹性成像检查提示肝脏病变为F3/F4期。④合并恶性肿瘤。⑤合并糖尿病、癫痫、严重肾病（如慢性肾炎、急慢性肾衰、肾病综合征）、高血压、肺炎、慢性阻塞性肺疾病、肺心病、甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、严重凝血障碍或其他未能控制的全身性疾病。⑥有精神疾病史。⑦近1年内有药物滥用史或酒精依赖史。⑧妊娠和哺乳期女性。⑨研究者认为不宜参加临床试验的其他情况。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷调查

本研究采用自行设计问卷，包括一般资料（性别、年龄、文化程度及既往参与药物研究经历等）和基本内容（访视完成情况、不良反应情况等）。

1.2.2 访视方案

COVID-19疫情下，根据慢性肝病受试者用药过程中需要检测的指标和试验用药给药途径和类型，由我院药物临床试验机构办公室与我院感染科药物临床试验负责人及试验药物申办方共同协商肝病受试者的访视方案（表1）。肝病受试者返院访视前，由感染科药物临床试验负责人指定专人通过电话、微信或邮件联系肝病受试者，了解和记录其近14 d内有无疫区接触史，宣教返院访视的防护措施和注意事项（如返院时的活动区域，于医院访视完毕不逗留等），并再次确认访视时间；访视区做好定时消毒。若受试者出现发热，上报医院相关部

门排除 COVID-19 后方可纳入正常访视人群。本次 COVID-19 疫情防控期间的 10 项药物临床试验中不良反应分级标准见文献[8]，并根据 103 例慢性肝病受试者的访视数据进行分析。

1.2.3 访视路径

本研究在 COVID-19 疫情期间，根据慢性肝病受试者的访视方案，结合当地疫情防控要求，实施如下具体访视路径。

1.2.3.1 电话随访

研究者提前了解受试者当地疫情风险防控情况，做好受试者随访安排，并告知方式。疫情期间，由于缺乏防护口罩或对 COVID-19 疫情认知等因素不能回院访视的受试者，首先免费寄送口罩，研究者再通过电话、微信、邮件等方式与受试者联系，进行针对性的科普宣教，尽量消除其恐慌心理。受试者享有自主权，对无法回院访视者可采用电话随访。研究者掌握受试者现状，完成随访内容。主要包括健康状况、试验药物的依从性（服用时间、有无漏服、有无多服等）、合并用药、不良事件（adverse event，AE）/ 严重不良事件（serious adverse event，SAE）、服药情况的日志卡记录、体温及流行病学史等情况。同时，依据受试者依从性的不同，适当增加随访次数，帮助受试者在疫情期和防控期平稳过渡。研究者如实、详尽记录全过程，及时、准确上报不良事件，每次随访大约需 20 min，由研究组负责制订统一的流程和内容。

1.2.3.2 就近随访

针对研究方案近期确实需要回院随访，如访视方案中的 B 类和 C 类，但因交通封闭等因素无法完成的访视者，可采取就近随访。常规检查建议在当地社区卫生机构进行，特殊检查及部分项目中心试验室的检查，优先选择参加同一临床试验的且有药品临床试验管理规范（good clinical practice，GCP）资质的其他医院（避免医疗救治定点医院），如果受试者可以前往进行访视，需要安排当地本项目的临床研究协调员（clinical research coor dinator，CRC）全程衔接。以上都无法满足时，可前往能够满足检查需要的其他医院，研究者通过远程审阅，判断所有的检查结果。如果受试者由于各种原因无法就近选择医院进行检查，研究者应尊重受试者，如实记录并报告方案违背，在条件允许或疫情过后尽快补充检查。疫情期间所有资料需完成并归档保存。

1.2.3.3 来院随访

研究者充分考虑受试者的生命健康安全及临床研究获益，充分告知并获得同意，安排受试者返院进行访视，并遵循以下的访视流程。①访视前沟通：由研究组成员提前 2 周用微信或电话联系，了解受试者访视前 14 d 内是否有疫区接触史，做好记录。同时提供有力支持，确保每个环节防护工作的实施，保障受试者安全来院访视。②访视安排：研究者和研究护士反复确认受试者来院的随访时间，做好访视区域的消毒。提前告知受试者来院务必佩戴口罩，

表 1 肝病受试者访视方案

Table 1 Visit plan for subjects with liver disease

访视种类[1)]	访视内容	给药途径	访视方法
A类	用药依从性＋疗效观察＋血压＋心率＋呼吸＋脉搏＋血、尿、粪常规＋肝、肾功能＋心电图	口服	返院或远程
B类	A类＋凝血功能＋血清HBV-DNA/HCV RNA定量＋妊娠试验＋腹部B超	口服	返院或远程
C类	B类＋甲状腺功能＋瞬时弹性成像检查	皮下注射/静脉滴注	返院或远程
D类	C类＋用药15、30、45 min，以及1、1.5、2、3、4、6、8、10、12和24 h分别采集静脉血，监测血药浓度	住院＋口服/静脉滴注	返院或远程

注：[1)]A 类建议远程访视；B 类、C 类和 D 类建议返院访视，其次就近选择有药物临床试验资质的医院访视

Note: [1)]remote visit is recommended for class A; for class B, C and D, it is recommended to return to the hospital for visit, and then select the nearest hospital with drug clinical trial qualification for visit

必要时免费寄送口罩，避免多个受试者在同一时间段来院随访，减少人员流动。③访视当天：访视者由本院项目 CRC 协助完成访视流程，遵守医院就诊流程，到医院指定地点测量体温，体温正常的受试者方可按计划随访；发烧受试者，按照医院要求进行排查，非 COVID-19 才可继续随访，详见图 1。④疫情防护：受试者访视按照医院划定的活动区域进行活动，不得随意走动，应避开发热门诊及疑似病例筛查区域等，尽量缩小在医院的活动范围，访视完毕尽快离开。本研究中心通过对受试者访视实施细节管理，实际返院随访 1 318 人次，完成率达到 99.17%。

1.3 试验药物的发放和回收管理

疫情期间，对于无法来院的口服试验用药的受试者，研究者应通过电话或网络途经确认相关检验结果后可继续给药，申办方同意后由研究者在临床试验系统开具处方，药物管理员根据临床试验方案的要求和受试者的实际需要向受试者寄送药物，药物管理员详细记录邮寄药品编号、批号、规格、数量、存放温度以及运输单号，并有书面文件确认承运单位的资质及运输条件的合格性，同时以书面形式告知受试者药物的服用方法、注意事项及存放条件，并通过电话、微信及邮件方式加以沟通确认。研究组成员需叮嘱受试者，接收药品后，应将签署的接收单据以及需要回收的药品或包装分别完好保存，待条件允许或疫情过后及时返还研究中心。

1.4 数据处理

定量、变量如符合正态分布，采用（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验，如不符合正态分布，采用中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数检验。定性变量采用 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 慢性肝病受试者的人群特征

研究入选的 103 例慢性肝病受试者平均年龄（35.50±10.51）岁，其他一般资料详见表 2。

表 2 肝病受试者的人群特征

Table 2 Population characteristics of subjects with liver disease

项目	频数/n	构成比/%
年龄/岁		
19～30	38	36.89
31～40	39	37.87
41～61	26	25.24
性别		
男	67	65.05
女	36	34.95
文化程度		
小学	6	5.83
中学/中专	34	33.01
大专/本科	58	56.31
研究生及以上	5	4.85
临床药物研究经历		
是	14	13.59
否	89	86.41

2.2 慢性肝病受试者完成访视情况

COVID-19 疫情下，本院感染科计划访视 1 329 人次，实际完成访视 1 329 人次（100.00%），其中返院访视 1 318 人次（99.17%）[超窗访视 2 人次（0.15%）]，另有 11 人次（0.83%）因故不能返院访视，由药物研究负责人、本院临床试验机构办公室、申办方、本院伦理委员会商议后，帮助联系其居住地附近医院进行访视，本院感染科再指定专人电话联合微信远程访视和记录其跨中心医院的访视资料。10 项临床药物试验中，涉及静脉注射用药 5 种、口服用药 5 种，其中已经上市药物 6 种，药物试验过程中发生 2 级及以下不良反应 47 人次。慢性肝病受试者不良反应发生情况见表 3。截至目前，未见肝病受试者患 COVID-19，也未出现相关不良反应，不同访视类别之间差异无统计学意义（$\chi^2 = 2.919$，$P = 0.404$）。

3 讨论

3.1 强化个体化告知

《赫尔辛基宣言》指出临床研究项目是以保护受试者权益为出发点，这也是筛选研究项目和提高治

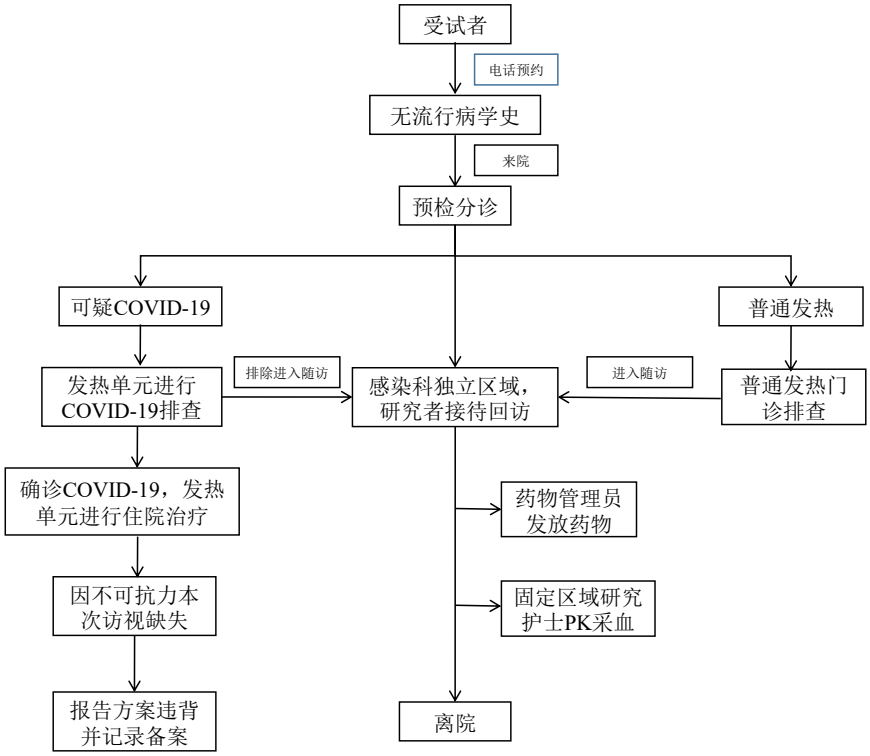


图 1 疫情期间受试者来院随访流程

Figure 1 Follow up procedure of subjects in hospital during the epidemic period

表 3 不同访视种类肝病受试者不良反应发生情况 /n(%)

Table 3 Incidence of adverse reactions in subjects with liver diseases and different types of visits/n(%)

访视种类	访视频次	不良反应
A类	238	11(4.62)
B类	210	7(3.33)
C类	839	26(3.10)
D类	42	3(7.15)
合计	1 329	47(3.54)

疗依从性的重要内容[8]。临床试验中，受试者权益认知现状并非尽如人意[9-11]，受到个人年龄、文化背景、理解能力、临床药物研究经历等诸多因素影响。肝病是我国常见慢性传染病之一，传统观念及社会偏见等因素[12]使受试者客观评估自身行为和正确认知权益能力受限。参加临床研究前，研究者及其团队要对不同人群充分告知，让受试者准确理解并知情试验目的、方法、可能出现的不良反应等。疫情防控期间，研究者团队在按照方案解释沟通的基础上，针对不同时期的 COVID-19 疫情防控应激、区域交通管制和防护风险，对受试者采取个体化的反复强调和沟通提醒，甚至心理疏导，一定程度上提供防护物资和经济补偿，以规避可以克服的超窗访视，提高药物临床试验的过程质量。

3.2 加强双方沟通协调

新冠肺炎疫情下，医院临床药物试验中受试者的返院随访、依从性及试验进度受到极大影响[13]。我院感染科临床研究负责人及时召集参与研究项目的小组成员，调整工作模式，有效利用信息化平台，采取远程协同办公方式，完善访视管理，减少相关人员流动，降低疾病传播风险[14]，同时对后续肝病受试者的访视路径进行部署。采用研究者和受试者双向管理的访视过程。作为研究者一方，在满足 COVID-19 疫情防控要求，符合《药物临床试验质量管理规范》和伦理各项法规的前提下，需反复多次向受试者告知和确认信息，可采用多途径预约和提

醒，如电话、微信、邮箱等，以提高其依从性。受试者一方，在遵守疫情防控措施和不违背项目方案的情况下，可采取形式多样的随访方式，加强与研究者的密切互动和信息沟通，主动检测，避免临床试验风险。

3.3 落实访视管理路径

有学者认为，在COVID-19疫情防控期间，对受试者访视管理路径进行科学安排是保障受试者人身安全和健康权益的重要内容，也是保证药物临床试验数据完整性和可追溯性的重要措施[15]。受试者普遍存在焦虑及抑郁情绪，将其按照一定标准划分为不同类别后有针对性的制定访视管理路径，收效良好[16]。本课题组在COVID-19疫情期间，从受试者自身疾病特点和COVID-19疫情影响方面考虑，认真落实慢性肝病受试者的访视路径，取得了较好的临床效果。截至目前，感染科药物临床试验访视管理中尚未见COVID-19慢性肝病受试者。不良反应是药物临床试验过程中需要重点关注的内容之一，与受试者权益与身体健康紧密相关[17]。本研究结果显示，不良反应发生率仅为3.54%，未出现COVID-19相关的不良反应，仅有轻度头痛、皮下注射用药局部皮肤红肿、上呼吸道感染等，予以对症治疗，上述不良反应均已消失，不影响药物临床试验进度。

药物临床研究的每一个环节均与其最终的试验质量紧密相关[18]。COVID-19疫情下，需要结合受试者安全与访视管理，遵循方案对受试者随访过程进行科学的细节管理，保证临床研究的延续性[19]。本研究中加强研究者和受试者的双方沟通和协调，对访视过程实施科学管理，与COVID-19防控的相关要求相适应，既保证了受试者利益，又可有效预防COVID-19患者的出现。

4 结论

随着人们对COVID-19疫情认知的深入，疫情常态化防控已是医疗机构目前的常态任务，药物临床试验中心通过优化访视者管理模式，更好地保证了研究项目进展的安全性。值得欣喜的是，随着新型冠状病毒疫苗在我国的成功研发和全面普及，慢性肝病受试者的访视管理将会变得更为便捷[20]。

参考文献：

[1] 世界卫生组织. 关于2019新型冠状病毒疫情的《国际卫生条例(2015)》突发事件委员会第二次会议声明[EB/OL]. (2020-01-31) [2020-02-10]. http://ci.cqvip.com/Qikan/Academic/Site-NewDetail？ID=57&from=index.

[2] 罗芊懿, 颜婵, 邓劭敏, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间广东省857名不同级别人群心理健康状况的网络调查[J]. 中华精神科杂志, 2020, 53(3): 190-197.

[3] 刘小保, 高素彬, 衡建福, 等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验现状与紧急应对策略[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(S1): 2-10.

[4] 湖北省人民政府. 武汉市新型冠状病毒感染的肺炎疫情防控指挥部通告(第1号) [EB/OL]. (2020-01-23) [2020-03-20]. http: // www.gov.Cn/xinwen/2020-0l/23/content_5471751.htm.

[5] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委办公厅关于加强疫情期间医疗服务管理 满足群众基本就医需求的通知(国卫办医函〔2020〕141号). [2020-02-17]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202002/ 6d5a8556c5ce463682637116 98d8237a.shtml.

[6] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(1): 1-25.

[7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2019年版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 13(6): 429-450.

[8] 汪曼晖, 贾元威, 沈杰, 等. 药物Ⅰ期临床试验中受试者筛选失败及脱落原因分析探讨[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(19): 2200-2204.

[9] 郑君, 杨志云, 李鑫, 等. 临床研究中艾滋病受试者权益保护的主要问题和对策[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(17): 2064-2069.

[10] 李丰杉, 余勤. 新形势下伦理委员会在受试者/患者权益保护中的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 3165-3168.

[11] 廖晨歌. 药品人体试验中受试者权益保障研究[J]. 中国卫生事业管理, 2019, 36(9): 679-681.

[12] 王桂菊, 鲁荣华. 基于佩普洛人际关系理论的护理干预对慢性乙型肝炎患者肝功能、心理状态及生活质量的影响[J]. 国际护理学杂志, 2020, 39(15): 2743-2746.

[13] 朱晓芳, 戴建, 刘灵烨, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间临床试验工作现状的调查与研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(1): 50-54.
[14] CCHRP工作委员会. [CCHRP共识]重大突发公共卫生事件一级响应下临床试验管理共识2.0版[EB/OL]. (2020-02-01)[2020-02-16]. https://zhuanlan.zhihu.com/p/113883872.
[15] 蒋云, 刘小保, 汤清涛, 等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验中受试者访视管理的紧急应对[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(1): 11-15.
[16] 漆文烨, 夏江明, 钱成, 等. 新冠疫情下嘉兴地区不同人群心理健康状况调查研究[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(9): 817-819.
[17] 郭春彦, 赵琼姝, 刘锦钰, 等. 儿童药物临床试验不良事件的伦理审查[J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(10): 1257-1260.
[18] 刘昌孝, 伊秀林, 崔涛, 等. 新型冠状病毒疫苗研发与评价[J]. 药物评价研究, 2020, 43(7): 1421-1432.
[19] 王兴河, 漆璐, 李天佐. 早期临床试验中风险评估与受试者权益保护的探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23): 2474-2478.
[20] 王琦, 梁新华. 全程质控视角下口腔医疗器械临床试验高质量管理对策[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(5): 279-284.

(编辑：刘玲玲)

