

新药 I 期临床研究中健康志愿者心理状态的调查分析

Investigation and analysis of psychological status survey for healthy participants in phase I clinical research

余姝彦^{1a,1b,1c}, 王晶晶^{1a,1b,1c},
刘薇^{1a,1b,1c}, 朱旭^{1a,1b,1c},
毛肖萌^{1a,1b,1c}, 郁继诚^{1a,1b,1c},
吴菊芳^{1a,1b,1c}, 陈渊成^{1a,1b,1c},
杨海静^{1a,1b,1c}, 李南洋^{1a,1b,1c},
武晓捷^{1a,1b,1c}, 曹国英^{1a,1b,1c},
张菁^{1a,1b,1c}, 曹艳佩^{1b}

(1. 复旦大学附属华山医院, a. 临床药理研究中心; b. 国家老年疾病临床医学研究中心; c. 研究型病房, 上海 200040)

YU Shu-yan^{1a,1b,1c}, WANG Jing-jing^{1a,1b,1c},
LIU Wei^{1a,1b,1c}, ZHU Xu^{1a,1b,1c},
MAO Xiao-meng^{1a,1b,1c}, YU Ji-cheng^{1a,1b,1c},
WU Ju-fang^{1a,1b,1c}, CHEN Yuan-cheng^{1a,1b,1c},
YANG Hai-jing^{1a,1b,1c}, LI Nan-yang^{1a,1b,1c},
WU Xiao-jie^{1a,1b,1c}, CAO Guo-ying^{1a,1b,1c},
ZHANG Jing^{1a,1b,1c}, CAO Yan-pei^{1b}

(1. a. Clinical Pharmacology Research Center; b. National Clinical Medical Research Center for Geriatric Diseases; c. Research Ward, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”基金资助项目(22S11904702); 复旦大学-护理科研基金资助项目(FNF202162)

作者简介: 余姝彦(1993-), 女, 主管护师, 主要从事药物临床研究

通信作者: 曹艳佩, 主任护师, 硕士生导师

Tel: (021)52888067

E-mail: yanpeicao@fudan.edu.cn

摘要:目的 在新药 I 期临床试验中评价基于心理问卷进行阶段评估护理模式对健康志愿者心理状态的影响。**方法** 本研究按随机、单盲、对照的临床研究方法设计。将健康志愿者随机分为试验组和对照组。根据健康志愿者焦虑和抑郁状态的影响程度, 试验组给予阶段评估护理模式, 对照组给予常规护理措施。于给药前、给药日、给药后(试验中期)、出院日以及出组日, 2 组健康志愿者均进行抑郁自评量表(SDS)及焦虑自评量表(SAS)问卷评估, 并观察其成效。**结果** 共 159 例健康志愿者纳入研究, 试验组和对照组分别为 83 例和 76 例。试验组和对照组 SDS 评分在给药前分别为(54.93 ± 4.62)和(54.87 ± 4.89)分, 在给药日分别为(52.17 ± 6.55)和(53.95 ± 7.03)分, 在试验中期分别为(49.94 ± 7.35)和(51.69 ± 9.16)分, 在出院日分别为(52.13 ± 6.70)和(53.85 ± 6.76)分, 在出组日分别为(51.33 ± 7.99)和(52.60 ± 7.39)分, 试验组在给药日至出组日的 SDS 评分与给药前比较, 对照组在试验中期的 SDS 评分与给药前比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。试验组和对照组 SAS 评分在给药前分别为(36.08 ± 6.45)和(37.04 ± 6.87)分, 在给药日分别为(36.18 ± 7.79)和(37.43 ± 8.53)分, 在试验中期分别为(35.04 ± 7.09)和(36.86 ± 9.55)分, 在出院日分别为(35.82 ± 7.75)和(37.68 ± 8.78)分, 在出组日分别为(39.29 ± 9.17)和(36.47 ± 7.91)分, 在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 用心理问卷及阶段护理评估表对健康志愿者进行评估、开展护理干预在一定程度上能够减轻志愿者抑郁和焦虑程度。

关键词: 新药临床试验; 心理状态; 护理评估流程; 全程护理干预; 抑郁自评量表; 焦虑自评量表

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.09.019

中图分类号: R97 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)09-1310-05

Abstract: Objective To evaluate the impact of stage assessment nursing mode on the psychological state of healthy participants in Phase I clinical trials of new drugs based on psychological questionnaire. **Methods** This was a randomized, single blind, controlled clinical research. Healthy participants were randomly divided into treatment and control group. According to the impact of anxiety and depression on healthy participants, the treatment group was given a stage evaluation nursing model, while the control group received routine nursing measures. Both groups were evaluated using the self rating depression scale (SDS) and self rating anxiety scale (SAS) questionnaires before administration, on the day of administration, after administration (mid -

term of the trial), on the day of discharge, and on the day of withdrawal, and their effectiveness was observed. **Results**

A total of 159 healthy participants were included in the study, with 83 cases in the treatment group and 76 cases in the control group. SDS scores of treatment group and control group were (54.93 ± 4.62) and (54.87 ± 4.89) points before administration, (52.17 ± 6.55) and (53.95 ± 7.03) points on the administration day, (49.94 ± 7.35) and (51.69 ± 9.16) points at the mid-term of the trial, (52.13 ± 6.70) and (53.85 ± 6.76) points on the discharge day, (51.33 ± 7.99) and (52.60 ± 7.39) points on the day of withdrawal, respectively. Compared with before administration, there was statistically significant difference in treatment group during administration day and the day of withdrawal, as well as in the mid-term of trial in the control group (all $P < 0.01$). SAS scores for treatment group and control group were (36.08 ± 6.45) and (37.04 ± 6.87) points before administration, (36.18 ± 7.79) and (37.43 ± 8.53) points on administration day, (35.04 ± 7.09) and (36.86 ± 9.55) points at the mid-term of the trial, (35.82 ± 7.75) and (37.68 ± 8.78) points on discharge day, (39.29 ± 9.17) and (36.47 ± 7.91) points on the day of withdrawal, respectively. No statistical significance of SAS scores was observed (all $P > 0.05$). **Conclusion**

Use of psychological questionnaires and stage nursing assessment forms for evaluation and nursing intervention can alleviate the levels of depression and anxiety in healthy participants.

Key words: clinical trials of new drugs; mental state; nursing evaluation process; whole nursing intervention; self-rating depression scale; self-rating anxiety scale

药物临床试验是出于新药研发需要,为了解新药治疗效果和安全性而开展的一种试验^[1]。I期临床试验志愿者群体主要是健康人^[2],在新药临床试验中极可能存在药物不良反应,且试验周期长、随访次数多、参加临床试验前所能获取的试验相关信息和经验极为匮乏^[3],因此关注、保护志愿者的心理变化,避免产生不良情绪也显得尤为重要^[4]。经文献回顾和既往临床试验数据反馈,大部分志愿者存在轻度的焦虑抑郁;这种应激情绪也是机体对作用于自身要求的一种非特异性应答^[5-7];适当的应激可提高机体的适应能力,但过强的应激会导致机体的功能障碍,容易产生不同程度的负面情绪反应及变化^[1,7]。本研究通过对参与新药临床试验志愿者的心理状态进行评估和分析,及时、有效、积极地给予针对性措施,以减轻志愿者心理负担,增加志愿者对临床试验的了解和依从性,改善志愿者对新药临床试验的认知行为,为后续新药I期临床试验志愿者的管理及护理评估标准化流程中融入心理辅导提供指导意义^[8]。

资料与方法

1 研究设计

本研究按随机、单盲、对照的临床研究方法设计。

2 研究对象

选择2021年7月至2023年1月复旦大学附属华山医院临床药理研究中心参与临床试验的健康志愿

者。本研究经复旦大学附属华山医学伦理委员会批准(批准号:KY2021-590)。所有志愿者均签署知情同意书。

入选标准 ①中国健康的成年志愿者;②年龄18~45周岁,性别不限;③符合临床试验相关方案的入组标准健康志愿者(包括Day-1待入组的备选志愿者),入组是指志愿者筛选成功,进入Day-1,尚未进入Day1,包括备选的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分为轻中度的志愿者;④SAS评分符合轻度、中度焦虑者,或者SDS评分符合轻度、中度抑郁者。

排除标准 ①符合参与的临床试验相关方案的排除标准;②研究者认为依从性差者;③妊娠或哺乳期妇女。

3 研究方法与内容

将健康志愿者随机分为试验组和对照组。于给药前、给药日、给药后(试验中期)、出院日以及出组日,2组健康志愿者均进行SDS及SAS问卷评估。根据健康志愿者焦虑和抑郁状态的影响程度,试验组给予阶段评估护理模式,对照组给予常规护理措施。阶段评估护理模式组:在常规护理模式基础上由研究者按照试验要求的时间节点[给药前、给药日、给药后(试验中期)及出院日、出组日]由经过培训的研究者按照阶段流程评估模式表单逐一评价及进行个体化心理干预并通过评分变化进行分析。常规护理措施:给予志愿者常规护理措施(休息、饮食、活动等),在各

个时间节点进行量表测评并由研究者进行评价。若量表测评得分是重度者,则不纳入研究,并为后续研究人员让其退出临床试验、安排其后续心理治疗提供合理依据。比较2组在特定临床试验周期中的依从性、主诉及通过SDS及SAS评分的变化来判定行为及认知干预效果。

4 判断标准

SDS评分 选用中文版SDS,共有20个条目。每个项目按症状出现的频度分为4级评分,其中10个为正向评分,10个为反向评分。20个项目的各个得分相加,得到粗分。标准分等于粗分乘以1.25后的整数部分。总粗分的正常上限为41分,标准总分为53分。其中,53~<63分为轻度抑郁、63~<73分为中度抑郁、73分及以上为重度抑郁^[9];

SAS评分 选用中文版SAS,共有20个条目,其中15项用负性词陈述,其余5项用正性词陈述;主要统计指标为总分^[10]。将20个项目的各个得分相加,即得粗分;用粗分乘以1.25以后取整数部分,就得到标准分;SAS标准分的分界值为50分,其中,50~59.9分为轻度焦虑、60~69.9分为中度焦虑、70分以上为重度焦虑^[11]。

5 统计学处理

用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料用表示,组内比较用配对样本 t 检验,组间比较用成组 t 检验;计数资料用例数(百分比)表示,比较用卡方检验。用多元线性回归分析抑郁变化程度受哪些基线变量影响。抑郁变化程度计算公式为当前SDS评分-给药前SDS评分。所分析的基线变量包括性别、年龄、体质量、学历、婚姻状态和3个月内重大事件。是否接受心理干预也作为变量进行筛查。首先所有变量进入方程,然后用反向剔除策略筛查显著变量。如果某变量剔除后 P 值<0.1,此变量留在方程中,否则予以剔除。

结 果

1 一般资料

本研究共入组159例,其中,对照组76例、试验组83例。2组健康志愿者的年龄、体质量和性别等一般资料,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组健康志愿者焦虑和抑郁量表评分的比较

健康志愿者在各阶段的焦虑SAS评分和抑郁SDS评分结果,见表2。从给药前至出院日,试验组的SAS评分为先降后升,而对照组的SAS评分总体轻微上升。从给药前至出院日,2组的SDS评分均为先降后升。从出院日和出组日,试验组的SDS评分仍较给药前显著降低($P<0.01$)。

3 2组健康志愿者焦虑和抑郁程度的比较

2组健康志愿者焦虑和抑郁程度的例数及所占百分比见表3。给药前,2组均有较少量的轻度焦虑志愿者,均无中、重度焦虑者。给药前,试验组焦虑的志愿者在试验中期阶段,人数降为零,相比之下,对照组焦虑的志愿者比例明显增加,这提示心理干预可有效降低轻度和中度焦虑程度。给药前,试验组无抑郁者占51%,轻度抑郁者达到47%,给药后(试验中期),

表1 2组健康志愿者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups of healthy participants ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=76$)	试验组($n=83$)
年龄(岁)	34.24 $\pm$ 6.68	32.69 $\pm$ 7.51
体质量(kg)	63.17 $\pm$ 9.40	63.59 $\pm$ 8.15
性别(男/女)	46/30	56/27
婚姻状态(未婚/已婚/离异)	60/11/5	66/15/2
学历(高中及以下/大专/本科)	40/25/11	48/24/11
3个月内重大事件(有/无)	9/67	9/74

表2 2组健康志愿者焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评分的比较($\bar{x} \pm s$,分)

Table 2 Comparison of self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS) scores in two groups of healthy participants ($\bar{x} \pm s$, point)

时间点	对照组($n=76$)		试验组($n=83$)	
	SAS	SDS	SAS	SDS
给药前	37.04 $\pm$ 6.87	54.87 $\pm$ 4.89	36.08 $\pm$ 6.45	54.93 $\pm$ 4.62
给药日	37.43 $\pm$ 8.53	53.95 $\pm$ 7.03	36.18 $\pm$ 7.79	52.17 $\pm$ 6.55**
给药后(试验中期)	36.86 $\pm$ 9.55	51.69 $\pm$ 9.16**	35.04 $\pm$ 7.09	49.94 $\pm$ 7.35**
出院日	37.65 $\pm$ 8.78	53.85 $\pm$ 6.76	35.82 $\pm$ 7.75	52.13 $\pm$ 6.70**
出组日	36.47 $\pm$ 7.91	52.60 $\pm$ 7.39	39.29 $\pm$ 9.17	51.33 $\pm$ 7.99**

与给药前相比,** $P<0.01$ 。

表 3 2 组健康志愿者焦虑和抑郁程度的比较(*n*, %)

Table 3 Comparison of degree of anxiety and depression in two groups of healthy participants(*n*, %)

时间点	对照组(<i>n</i> = 76)						试验组(<i>n</i> = 83)					
	焦虑(SAS)			抑郁(SDS)			焦虑(SAS)			抑郁(SDS)		
	无	轻度	中度	无	轻度	中度	无	轻度	无	轻度	中度	
给药前 [△]	70(95. 89)	3(4. 11)	0(0)	36(47. 37)	34(44. 74)	6(7. 89)	78(98. 73)	1(1. 27)	42(50. 60)	39(46. 99)	2(2. 41)	
给药日	42(93. 33)	2(4. 44)	1(2. 22)	24(42. 86)	30(53. 57)	2(3. 57)	53(94. 64)	3(5. 36)	46(67. 65)	21(30. 88)	1(1. 47) ^{#△△}	
给药后 (试验中期)	28(84. 85)	5(15. 15)	0(0)	30(57. 69)	17(32. 69)	5(9. 62)	45(100. 00)	0(0) ^{###}	42(71. 19)	14(23. 73)	3(5. 08) [△]	
出院日	36(92. 31)	3(7. 69)	0(0)	23(44. 23)	28(53. 85)	1(1. 92)	49(96. 08)	2(3. 92)	42(67. 74)	17(27. 42)	3(4. 84) [#]	
出组日	7(100. 00)	0(0)	0(0)	15(57. 69)	10(38. 46)	1(3. 85)	9(81. 82)	2(18. 18)	20(64. 52)	9(29. 03)	2(6. 45)	

[△]: 对照组和试验组分别有 3 例和 4 例未收集到焦虑问卷; 与对照组(抑郁程度) 相比, [#] *P* < 0. 05, ^{##} *P* < 0. 01; 与试验组(给药前) 相比, [△] *P* < 0. 05, ^{△△} *P* < 0. 01.

表 4 抑郁自评量表(SDS) 评分变化程度的多元线性回归分析结果

Table 4 Multiple linear regression for the change of self - rating depression scale (SDS)

阶段	显著因素	回归方程
给药日	年龄、学历	$y = -11.8 + 0.2 \cdot \text{年龄} + \text{学历}$
给药后 (试验中期)	年龄、性别	$y = -16.6 + 0.2 \cdot \text{年龄} + 3.4 \cdot \text{性别}$
出院日	体质量	$y = -10.6 + 0.1 \cdot \text{体质量}$
出组日	年龄、体质量	$y = -36.9 + 0.4 \cdot \text{年龄} + 0.3 \cdot \text{体质量}$

y: SDS 评分变化值; 性别: 1 = 男性, 2 = 女性; 学历: 1 = 初中、2 = 中专、3 = 高中、4 = 大专、5 = 本科; 体质量单位为 kg; 年龄单位为岁.

比例降至 24%, 无抑郁者比例升至 71%. 此提示, 对志愿者进行干预, 可有效降低轻度抑郁者比例.

4 多元线性回归分析的结果

由表 4 可知, 年龄是最显著的影响因素, 其次是体质量、学历和性别. 随着年龄增加, SDS 评分增加, 差值减少, 越年轻, SDS 评分变化越显著. 随着学历上升, 评分升高, 差值减少, 提示学历越低, 其 SDS 评分变化越明显. 女性与男性相比, SDS 评分增加, 差值减少. 这提示在给药后(试验中期), 男性志愿者 SDS 评分变化更明显.

讨 论

药物临床试验阶段是药品上市前的验证环节, 对于保证上市药品的安全性和有效性起着至关重要的作用; 但在临床试验中, 试验周期长、随访次数多, 多数志愿者在参与临床试验前也存在一定的焦虑和担忧的情绪, 导致在临床试验中用药的耐受性和依从性降低, 进而影响临床试验质量^[12-18], 且志愿者是临床试验中最主要的志愿者和感受者, 其真实的体验与感受也是临床试验中需要关注和充分

考量^[19-20], 但目前尚无可靠的手段评估 I 期临床志愿者的心理状态并及时干预, 也很难找到针对性的心理干预措施.

本研究通过 SAS 及 SDS 量表对参与并成功入组的新药临床试验志愿者的心理状态进行评估, 发现在药物临床试验中在不同阶段志愿者存在不同程度的焦虑和抑郁; 研究者对评估结果进行分析, 期间在相应的时间节点采取阶段评估护理模式针对志愿者个性化的、有效的干预护理对策及手段缓解参与临床试验志愿者的负面情绪, 减轻心理负担, 增加对临床试验的了解及依从性, 为后续 I 期临床试验志愿者的管理及护理评估标准化流程提供指导意义.

在多元线性回归分析过程中, 还尝试了用逐步法和向前纳入法筛选 SDS 评分变化值的显著影响因素. 结果显示, 在给药后(试验中期), 是否接受心理干预为显著影响因素; 出院日的筛查结果与反向剔除法筛查结果相同; 给药日和出组日未筛出任何显著因素; 此提示, 心理干预措施对抑郁 SDS 评分改变的影响程度有限, 仅在给药后(试验中期) 体现, 有一定的延迟性.

本研究发现, 参加临床试验的健康志愿者给药前有一部分比例为轻度抑郁(2 组合计约 46%) 和中度抑郁(2 组合计约 5%). 文献报道引起抑郁的分子机制存在 6 个假说, 包括单胺假说、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴假说、神经营养因子假说、细胞因子假说、线粒体假说、氧化应激假说和微生物 - 肠 - 脑轴假说; 研究发现, 在抑郁患者中会出现包括 5 - 羟色胺和去甲肾上腺素水平异常、HPA 轴过度活动或负反馈、神经营养因子水平降低、线粒体功能紊乱等^[21]. 本研究中的健康志愿者是否会因体内某种生物标志物水平与未参加临床试验的健康志愿者存在一定区别; 或是其他因素(家庭支持、工作/生活压力、婚姻、志愿者的

受教育程度、文化背景及医护人员的沟通等)导致志愿者出现抑郁和焦虑^[22-25],表现为体内某些生物标记水平出现异常波动。因此,引起健康志愿者轻度或中度抑郁的分子机制值得探索及研究。在本研究中,满足入排标准的志愿者,给药后试验组的 SDS 评分始终低于对照组,在给药后(试验中期),干预效果最明显。进行心理干预后,试验组轻度抑郁志愿者比例从给药前的 47% 降到 24% (试验中期),效果明显高于对照组。在 SAS 量表评分数值观察到给药前志愿者少部分存在轻度焦虑,并且在干预下普遍评分低于对照组,且试验中期及出院日干预效果最好;说明用阶段评估主要对轻度抑郁、焦虑志愿者有效,值得在临床试验中推广使用。今后应扩大样本量,深入Ⅱ、Ⅲ期临床研究,增加多维研究因素,更全面地探讨患者心理因素变化。

参考文献:

- [1] 夏海英,张惠萍,丁静怡,等. 临床护理路径对药物临床试验受试者焦虑和抑郁状态的影响[J]. 齐鲁护理杂志,2017,23(15):30—32.
- [2] 周文颖,赵立. 浅谈 GCP 在药物临床试验中的作用[J]. 实用药物与临床,2006,9(2):126—127.
- [3] 周佳,冯媛,丰雷,等. 心境障碍患者药物临床试验参与意愿及相关因素分析[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(11):1592—1594.
- [4] 蔡卓夫,庄江能,查正科. 焦虑、抑郁对西沙必利片药代动力学的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2005,21(2):148—150.
- [5] 柯江维,王建红,段荣. 心理应激雌性大鼠海马-下丘脑-垂体雌激素受体的变化[J]. 中国病理生理杂志,2006,22(1):98—101.
- [6] 陆国明,李玉梅,章明,等. 应激状态下大鼠结肠血红素氧合酶-2 的表达[J]. 中国病理生理杂志,2006,22(11):2265—2267.
- [7] 张寅,汪新. 创面外用药物一期临床受试者心理状态分析//中华医学会烧伤外科学分会. 第八届全国烧伤外科学年会论文汇编. 上海:上海交通大学医学院附属瑞金医院烧伤整形外科,2007:2.
- [8] 韩颖,赵秀丽. 护理质控管理在眼科 I 期药物临床试验健康受试者管理中的应用[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(23):3115—3117.
- [9] 段泉泉,胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J]. 中国心理卫生杂志,2012,26(9):676—679.
- [10] 陶明,高静芳. 修订焦虑自评量表(SAS-CR)的信度及效度[J]. 中国神经精神疾病杂志,1994,20(5):301—303.
- [11] 刘贤臣,唐茂芹,彭秀桂等. 焦虑自评量表 SAS 的因子分析[J]. 中国神经精神疾病杂志,1995,33(4):303—306.
- [12] LAJOIE A C, BONNET S, PROVENCHER S. Clinical trial research in focus: improving drug development and trial design in pulmonary arterial hypertension [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 51(7):544—546.
- [13] 欧阳玉霞,骆谏英,潘燕彬,等. 护理临床路径表单在检验危急值管理中的应用与效果评价[J]. 全科护理,2020,18(23):3088—3091.
- [14] SONG Y, SHAN Z, LIU X, et al. An updated meta-analysis showed smoking modify the association of GSTM1 null genotype on the risk of coronary heart disease [J]. *Biose Rep*, 2021, 41(2):BRS20200490.
- [15] 王妍,李晗辉,罗敏,等. 腰椎间盘突出症患者椎间盘镜技术术前心理状态与术后临床疗效的相关性分析[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(19):1931—1933.
- [16] 魏立璇,孙涛,于慧会. 126 项抗肿瘤药物临床试验方案偏离的分析[J]. 中国肿瘤,2020,29(7):526—531.
- [17] 魏立璇,孙涛,赵茜,等. 抗肿瘤药物临床试验中观察/评价记录不全方案偏离的影响因素分析[J]. 中国肿瘤,2020,29(10):792—798.
- [18] 谢丽娟,朱艳,魏江霞. 全程护理干预对改善药物临床试验受试者依从性的作用[J]. 实用临床医学,2022,23(6):95—97.
- [19] 陈琨仪,伍俊妍,陈洁,等. I 期药物临床试验健康受试者参与体验的质性研究[J]. 中国新药杂志,2022,31(7):669—674.
- [20] UNGER J M, GRALOW J R, ALBAIN K S, et al. Patient income level and cancer clinical trial participation: A prospective survey study [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(1):137—139.
- [21] FRIES G R, SALDANA V A, FINNSTEIN J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1):284—297.
- [22] 田利静,王书新,高秀江. 受试者参加临床试验前的心理调查与干预措施[J]. 河北医药,2009,31(13):1674—1675.
- [23] NATHE J M, KRAKOW E F. The challenges of informed consent in high stakes, randomized oncology trials: A systematic review [J]. *MDM Policy Pract*, 2019, 4(1):2381468319840322.
- [24] REGMI P R, ARYAL N, KURMI O, et al. Informed consent in health research: Challenges and barriers in low- and middle-income countries with specific reference to Nepal [J]. *Dev World Bioeth*, 2017, 17(2):84—89.
- [25] SCHUMACHER A, SIKOV W M, QUESENBERRY M I, et al. Informed consent in oncology clinical trials: A Brown University Oncology Research Group prospective cross-sectional pilot study [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0172957. 2017-02-24 [2024-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235011/>.

(收稿日期 2024-12-11)