

我院药物临床试验实施质量回顾性分析

郭晋敏*, 张莉#, 舒鹤, 赵稳华, 康长清(济南军区总医院药剂科, 济南 250031)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2320-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.06

摘要 目的:评价我院药物临床试验的实施质量,探讨临床试验实施中的不足,并提出有针对性的改进措施。方法:根据2007—2013年我院药物临床试验项目的质控记录,对照项目实施质量评分标准,分析临床试验质量得分以及各要素的得分情况。并分别对实行和未实行临床研究协调员(CRC)制的A科室和B科室,以及国际多中心和同期国内多中心项目的实施质量进行比较。结果:我院药物临床试验质量得分逐年提高,2013年达90.4分,比2007年增加了1倍;但2013年有3个要素的得分率低于90%,分别为试验实施、试验药物管理和试验记录。A科室项目完成质量得分均高于B科室;2011—2013年A科室的优势要素(得分率差异>15%)显著优于B科室,主要为试验实施(98.8% vs. 75.0%)、试验药物管理(100% vs. 83.0%)、试验记录(89.9% vs. 63.0%)和试验资料管理(100% vs. 81.2%),均 $P<0.01$ 。国际多中心项目实施质量得分高于国内(94.7分 vs. 83.0分), $P<0.01$ 。结论:我院临床试验的薄弱环节主要为试验实施、试验药物管理和试验记录。而CRC制的推广以及国际多中心临床试验的承接是解决以上薄弱环节、提高临床试验质量的有效措施。

关键词 药物临床试验;实施质量;临床研究协调员

Retrospective Analysis of the Quality of Clinical Drug Trial in Our Hospital

GUO Jin-min, ZHANG Li, SHU He, ZHAO Wen-hua, KANG Chang-qing (Dept. of Pharmacy, General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the quality of clinical drug trials in our hospital and explore their problems in order to put forward improvement measures. METHODS: According to quality control records in our hospital from 2007 to 2013, comparing with the standards for project quality scoring, the quality scoring of clinical trials and factor scoring were analyzed. In addition, the qualities of clinical drug trials were compared between department A with clinical research coordinator (CRC) and department B without CRC, as well as between international and domestic multicenter trails. RESULTS: Generally, the quality scoring of clinical drug trials in our hospital improved year by year, being 90.4 in 2013 which was 1 fold higher than that in 2007. The score rates of 3 quality items in 2013 were fewer than 90%, such as trail implementation, trial drug management and trail record. The quality scoring of department A was higher than that of department B. The advantage factors of department A during 2011—2013 (the difference rate of score>15%) was significantly better than those of department B, such as the implementation of trail (98.8% vs. 75.0%), management of trial drug (100% vs. 83.0%), trail record (89.9% vs. 63.0%), document management (100% vs. 81.2%), with $P<0.01$. The international multicenter trails had better quality than domestic ones (94.7 points vs. 83.0 points), with $P<0.01$. CONCLUSIONS: The weak points of clinical drug trial in our hospital are the implementation of trail, trial drug management and trail record. The implementation of CRC and the undertaking of international multicenter trail are effective countermeasures to solve the above weakness and promote the quality of clinical drug trial.

KEYWORDS Clinical drug trial; Implementation quality; Clinical research coordinator

药物临床试验是确证新药在人体有效性和安全性必不可少的步骤。为了规范临床试验过程,保护受试者的权益,原国家食品药品监督管理局于2003年发布了《药物临床试验质量管理规范》(GCP)^[1],对方案设计、组织实施、监查、记录等作出了明确的规定。各医疗机构均遵照GCP执行药物临床试验,但在实践中仍存在不少问题。随着近年来药物研发的全球化,对我国药物临床试验质量也提出了更高的标准和要求^[2]。为了实现我院药物临床试验机构发展的持续化,笔者在实践中探索并建立了药物临床试验项目质量评价标准。本文结合我院药物临床试验实施质量的现状,对照项目质量评价标准,

以机构办公室质控记录为依据,回顾性分析我院2007—2013年药物临床试验实施的质量,探讨临床试验中的不足,旨在进一步提高药物临床试验的实施质量。

1 药物临床试验质量评价标准及指标

1.1 临床试验实施质量评分标准

根据机构办公室质控要点以及实践运行中的探索,制订药物临床试验项目实施质量评分标准,实行百分制,分为8个要素:试验方案(3分)、知情同意(14分)、试验实施(20分)、试验药物管理(16分)、不良事件(13分)、质量控制体系(10分)、试验记录(16分)、试验资料管理(8分)。详细评分标准见表1。

1.2 临床试验实施质量评价指标

(1)项目得分。根据质量评分标准,对项目进行评分,满分为100分。根据项目得分,对各项目质量进行总体评价。(2)质量要素的得分及得分率。在质量评分标准中,8个要素根据

* 主管药师,博士。研究方向:药物临床试验、心血管药理学。电话:0531-51665172。E-mail:gjm20080407@126.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:药物临床试验、药事管理。电话:0531-51666963。E-mail:jjzyyzl1210@163.com

表1 临床试验项目实施质量评分标准(百分制)

Tab 1 Scoring criterion of clinical trial quality (centesimal system)

要素	内容	评分
试验方案	药物临床试验方案由研究者和申办者签字(1分);药物临床试验方案内容符合GCP(1分);药物临床试验方案获得伦理委员会(IEC)批准(修改后IEC批准)(1分)	3
知情同意	《国际功能、残疾和健康分类》(ICF)及其修改均获得IEC批准(3分);试验征得受试者同意,ICF修改后再次获得同意(3分);ICF填写规范完整,受试者和研究者各执一份,原件由研究者保存(4分);知情同意过程符合GCP,并有相应记录(2分);受试者入组之前已签署知情同意书(最新生效版本)(2分)	14
试验实施	入组病例的诊断、纳入与排除与试验方案要求一致(4分);观察随访点与试验方案要求一致(3分);所进行的辅助检查项目与试验方案要求一致(2分);所有合并用药均已记录,无违反试验方案要求的合并用药(4分);疗效评价符合试验方案要求(2分);临床试验过程执行各种标准操作规程(5分)	20
试验药物管理	试验用药物不得销售(1分);试验药物仅用于受试者,且一个编号对应一个受试者(3分);专人管理试验用药物(1分);试验用药物的各种记录完整合理(3分);试验用药物账物相符(2分);试验用药物的剂量和用法与试验方案一致(3分);剩余的试验用药物退回申办者(1分);试验用药物的储藏条件符合方案(2分)	16
不良事件	不良事件发生者及时得到适当的治疗(3分);所有不良事件记录在案(2分);所有不良事件均有随访(2分);严重不良事件按规定报告、随访及记录(6分)	13
质量控制体系	研究人员职责分工明确合理(1分);科室质控员按计划进行质控,并有质控记录(3分);质控发现问题进行改正及反馈,并有记录(3分);对监查员提出问题进行改正和反馈,并有记录(2分);接受检查、监查、稽查、视察并记录在案(1分)	10
试验记录	试验记录及时、准确、规范、完整、真实(5分);原始资料保存完整(2分);病例报告表保存完整(2分);病例报告表中的数据与原始资料一致(5分);病历报告表上的涂改规范合理(2分)	16
试验资料管理	专用带锁资料柜,专人管理研究文件(2分);研究者文件夹资料齐全、目录清晰(2分);试验资料按GCP规定保管,交接借阅手续齐全、记录完整(4分)	8

其得分点被赋予不同分值。项目质量评价中,各要素的实际得分占该要素赋予分值的百分比,即为该要素的得分率,总得分率为100%。某要素的得分率=该要素得分值/总分值×100%。对各要素的得分及其得分率进行计算,得分率较低的要素即反映出临床试验实施的薄弱环节。

2 资料与方法

2.1 资料来源

收集2007—2013年我院结题的药物临床试验归档资料以及机构办公室对各项目的质量控制记录。共获得结题临床试验75项,分别由6个专业科室完成,机构办公室均对其进行了质量控制。

2.2 方法

(1)根据机构办公室对我院每年的各项的质控记录,对照评分标准,统计2007—2013年6个科室临床试验项目的实施质量得分,计算年均得分,并分析2013年各要素的得分率,以探索目前临床试验中的薄弱环节。(2)比较2007—2013年A科室[2009年下半年实行临床研究协调员(CRC)制]和B科室(与A科室承担项目数相近但未引进CRC制)的项目实施质量得分,并比较两科室2011—2013年项目各要素的平均得分率,以分析其差异要素。(3)比较国际多中心临床试验与同期进行的国内临床试验质量,对质量得分以及各要素得分率进行统计。

2.3 统计方法

采用SAS 9.2软件进行数据分析,数据统计用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 临床试验实施质量得分

药物临床试验质量年均得分统计见表2;2013年药物临床试验各要素得分率统计见表3。

表2 药物临床试验质量年均得分($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Annual average scoring of clinical drug trial quality ($\bar{x} \pm s$)

年份	年均得分	年项目个数
2007	43.29 ± 6.24	7
2008	43.60 ± 5.88	10
2009	55.56 ± 8.27	9
2010	72.75 ± 10.69	8
2011	83.40 ± 10.16	15
2012	88.90 ± 7.92	17
2013	90.43 ± 6.78	9

表3 2013年药物临床试验各要素得分率($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Scoring rates of the items of clinical drug trial in 2013 ($\bar{x} \pm s$)

要素	赋予分值	平均得分	得分率, %
试验方案	3	3.00 ± 0	100
知情同意	14	14.00 ± 0	100
试验实施	20	16.92 ± 2.12	84.6
试验药物管理	16	13.73 ± 1.94	85.8
不良事件	13	12.00 ± 1.25	92.3
质量控制体系	10	9.25 ± 0.11	92.5
试验记录	16	11.15 ± 2.59	69.7
试验资料管理	8	7.38 ± 0.47	92.2

由表2可见,2007—2008年我院6个科室的药物临床试验质量得分较低,从2008年开始逐年增加,到2013年已增加至约90分。由表3可见,2013年得分率不足90%的要素有3个,分别是试验实施(84.6%)、试验药物管理(85.8%)和试验记录(69.7%)。

3.2 A、B科室药物临床试验质量年均得分及得分率

A、B科室药物临床试验质量年均得分统计见表4。

表4 A、B科室药物临床试验质量年均得分($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Annual average scoring of clinical drug trial quality in department A and B ($\bar{x} \pm s$)

年份	A科室		B科室	
	年均得分	年项目个数	年均得分	年项目个数
2007	46.50 ± 1.50	2	36.00 ± 9.33	3
2008	44.50 ± 7.00	4	41.00 ± 6.00	4
2009	58.00 ± 6.00	3	48.25 ± 6.25	4
2010	87.33 ± 6.89	3	63.67 ± 5.11	3
2011	97.80 ± 1.52	5	75.33 ± 9.22	6
2012	98.34 ± 2.44	6	85.00 ± 5.00	7
2013	98.76 ± 3.14	4	88.43 ± 5.64	3

由表4可见,A、B科室2007—2009年得分均在60分以下,完成质量不及格。A科室自2009年下半年引入CRC后,2009—2013年项目完成质量均高于B科室。进一步对两科室2011—2013年项目质量要素的平均得分情况进行汇总(见表5),发现A科室质量要素的得分率普遍高于B科室,得分率差异>15%的要素包括:试验实施(98.8% vs. 75.0%)、试验药物管理(100% vs. 83.0%)、试验记录(89.9% vs. 63.0%)、试验资料管理(100% vs. 81.2%),均 $P < 0.01$,差异具有统计学意义。以上要素即为A科室的优势要素。

3.3 国际多中心临床试验完成质量高于同期国内项目

按照申办者的性质,将临床试验分为国际多中心及国内试验项目。分别对同期进行的国内外临床试验得分情况进行统计,发现国际项目的质量得分高于国内(94.7分 vs. 83.0分, $P < 0.01$)。进一步对各质量要素的得分率进行汇总(见表6),

表5 2011—2013年A、B科室药物临床试验各要素得分率($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Scoring rates of the items of clinical drug trial in department A and B during 2011—2013($\bar{x} \pm s$)

要素	赋予分值	A科室		B科室		P
		平均得分	得分率, %	平均得分	得分率, %	
试验方案	3	3.00±0	100	3.00±0	100	
知情同意	14	14.00±0	100	13.64±0.46	97.5	0.085
试验实施	20	19.77±0.39	98.8	15.00±2.14	75.0	0
试验药物管理	16	16.00±0	100	13.28±3.06	83.0	0.001
不良事件	13	13.00±0	100	12.00±1.28	92.3	0.026
质量控制体系	10	10.00±0	100	9.14±1.22	91.4	0.038
试验记录	16	14.38±2.08	89.9	10.07±2.51	63.0	0
试验资料管理	8	8.00±0	100	6.50±1.00	81.2	0

发现得分率差异>10%的质量要素有:试验实施(92.7% vs. 80.0%)、试验药物管理(93.8% vs. 78.5%)、不良事件(98.6% vs. 88.6%)、试验记录(85.2% vs. 64.0%)、试验资料管理(96.6% vs. 84.5%),均 $P<0.05$,差异具有统计学意义。

表6 国内外临床试验各要素得分率($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 Scoring rates of the items of international and domestic clinical trials($\bar{x} \pm s$)

要素	赋予分值	国内多中心		国际多中心		P
		平均得分	得分率, %	平均得分	得分率, %	
试验方案	3	3.00±0	100	3.00±0	100	
知情同意	14	13.76±0.36	98.3	14.00±0	100	0.079
试验实施	20	16.00±2.64	80.0	18.55±1.49	92.7	0.014
试验药物管理	16	12.56±2.86	78.5	15.00±1.27	93.8	0.029
不良事件	13	11.52±1.54	88.6	12.82±0.30	98.6	0.019
质量控制体系	10	9.20±0.90	92.0	10.00±0	100	0.024
试验记录	16	10.24±2.71	64.0	13.64±2.15	85.2	0.006
试验资料管理	8	6.76±0.91	84.5	7.73±0.50	96.6	0.012

4 讨论

4.1 药物临床试验质量考评结果分析

2007—2008年我院药物临床试验项目质量得分较低,从2009年开始,我院经过学习借鉴及摸索,逐步建立了对临床试验全过程的监管制度,并以临床试验制度和标准操作规程为准则,形成了三级质量控制体系。经过质量管理工作,我院的药物临床试验的质量及水准逐年提高,至2013年药物临床试验年均得分已达到90分。但试验实施、试验药物管理及试验记录仍为我院的薄弱环节,同时,这些项也是全国药物临床试验普遍存在问题的要素^[3-5]。

从A科室成功实行CRC制后体现的优势要素来看,CRC的配备正好可改善我院临床试验中的薄弱环节。高素质的CRC是试验质量的保证,体现在:(1)CRC可提高试验实施质量,提高研究者对方案的依从性;CRC对试验方案熟悉,可协助研究者严格筛选入选和排除标准;协调研究者和受试者的时间,确保在访视时间窗内安排受试者进行就诊及检查;对试验进程有较好的把握,对研究者进行建议、提醒等;对不良事件可及时发现、报告及随访;及时与受试者沟通,提高受试者的依从性。(2)CRC可提高试验记录的质量:CRC能及时收集试验数据,并记录在原始文件和病例报告表上,提高试验数据的质量与试验记录的完整性。(3)CRC可提高试验药物管理的质量:CRC熟悉试验药物管理规定及标准操作规程(SOP),能对受试者进行服药指导、对剩余药物进行回收、定期清点试验药物库存等,规范试验药物的管理。

在本次考评中发现,国际多中心项目质量高于国内项

目。高素质的监查员及完善的标准操作规程是国际多中心项目质量的重要保证,而国内监查员良莠不齐,大多未受过严格的GCP培训,影响了临床试验的质量。因此,针对监查员工作不到位现象,机构专门建立《监查员告知书》并在项目启动前对监查员进行告知。在《监查员告知书》中简述我院试验药物管理、试验资料管理、试验质控管理及试验运行管理的流程及基本要求,要求监查员熟悉并严格配合。同时,监查员也需要在告知书中注明本项目试验药物等管理中的特殊要求。这样,试验前机构与申办方做到双向告知并配合,客观上保证了临床试验的质量。同时,基于国际多中心项目试验方案设计的科学性、试验实施的规范性、试验数据处理的真实性和合理性,我院鼓励科室多参加国际多中心项目,在实践中学习并提高科室临床试验的水平。

4.2 提高我院药物临床试验质量的措施

针对试验质量的薄弱环节,我院在实践中探索并完善临床试验的规范化管理,主要采取以下对策,以提高药物临床试验质量。(1)加强培训:试验质量在很大程度上依赖于研究者的工作能力及态度。强化GCP培训,增强研究者的临床试验知识及提高其临床试验水平,这是保证试验质量的根本。(2)修订完善管理制度及SOP:根据项目实施中发现问题及质控检查的反馈内容,对SOP进行相应的修订及增补,保证其规范性及可操作性,以真正指导临床试验,提高试验质量^[6-7]。(3)加强我院机构内部质控:实施机构办公室质控员、科室质控员、研究者的三级质量控制,并将质量管理的重点从试验结束后质控转移到试验前设计和实施过程中来,尤其对试验入组的前2例受试者的试验情况及时跟踪,早期发现问题及时反馈,提出改进措施,限期整改^[8-9]。(4)我院专门建立了《监查员告知书》,在试验前机构与申办方监查员做到双向告知,并在试验期间积极配合,保证了临床试验的质量。(5)院内推广由专职CRC管理试验项目,模式有两种:科室配备专职的CRC或针对项目配备专职CRC,以前者为主。实行CRC制可以分担研究者的工作,协调各方关系,确保试验的实施和质量^[10]。(6)鼓励多承接国际多中心临床试验,在学习中提高机构及专业科室整体的临床试验水平。

5 结语

药物临床试验是新药研发的重要环节,其质量直接关系到新药研发的成败。提高临床试验的质量,是提高我院机构竞争的首要手段^[11]。为了实现机构发展的持续化,我院探索、建立并运作了项目质量考评体系,此次对临床试验质量的评价就是一次成功的实践。在质量考评中,对工作进行总结,针对发现的不足提出改进措施,并在实践中不断改进、不断学习、不断完善,健全管理体制,实现对临床试验全过程的规范管理,以确保试验数据和试验结果的科学性和可靠性。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[S]. 2003-09-01.
- [2] 李见明,孙振球,高荣,等. 我国药物临床试验的现状与发展方向[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(6): 473.
- [3] 沈玉红,高卫,黄建英,等. 药物临床试验中存在的主要问题[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(24): 2 011.
- [4] 沈玉红,张正付,李正奇. 我国药物临床试验实施问题及对策[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(2): 173.
- [5] 汶柯,白楠,梁蓓蓓,等. 药物临床试验记录文件中常见问题及规范实施办法探讨[J]. 中国药物应用与监测, 2013, 10(1): 51.

HPLC-ECD 法测定大鼠脑组织中单胺类神经递质的含量^Δ

韦姗姗^{1,2*}, 陆雪萍³, 彭玲芳³, 屈会化^{1,2}, 孙 晔^{1,2}, 王庆国^{1,2#}(1.北京中医药大学基础医学院,北京 100029;2.北京中医药大学“经典方剂的应用基础研究”创新团队,北京 100029;3.云南省药物研究所,昆明 650111)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)25-2323-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.25.07

摘要 目的:建立测定大鼠脑组织中的单胺类神经递质含量的方法。方法:采用高效液相色谱-电化学法,以2,5-二羟基苯甲酸为内标,测定大鼠大脑皮层、小脑、海马组织、下丘脑、嗅球中以去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT)为代表的单胺类神经递质的含量。色谱柱为DIKMA C₁₈,流动相为缓冲盐溶液(醋酸钠、庚烷磺酸钠、乙二胺四乙酸二钠和柠檬酸)-甲醇(梯度洗脱),流速为1.0 ml/min,工作电压为+0.7 V。结果:NE、5-HT的检测质量浓度线性范围分别为0.084~4.2 μg/ml($r=0.999\ 9$)和0.005~0.25 μg/ml($r=0.999\ 1$),平均加样回收率分别为98.85%(RSD=2.89%, $n=3$)和101.5%(RSD=2.41%, $n=3$),日内($n=5$)和日间($n=3$)RSD均不大于3%;NE在小脑中的含量最低[(0.343±0.14) mg/g],在下丘脑中含量最高[(3.062±1.51)mg/g];5-HT在小脑中的含量最低[(0.059±0.04) mg/g],在大脑皮层中含量最高[(0.383±0.21) mg/g]。结论:本方法灵敏、简便、快速,可用于大鼠脑组织中NE、5-HT含量的测定。

关键词 高效液相色谱-电化学法;单胺类神经递质;去甲肾上腺素;5-羟色胺;大鼠;脑组织

Content Determination of Monoamines Neurotransmitter in Cerebral Tissues of Rats by HPLC-ECD

WEI Shan-shan^{1,2}, LU Xue-ping³, PENG Ling-fang³, QU Hui-hua^{1,2}, SUN Ye^{1,2}, WANG Qing-guo^{1,2}(1.College of Basic Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2.“Classical Prescription Application Foundation Research” Innovation Team, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3.Yunnan Institute of Materia Medica, Kunming 650111, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of monoamines neurotransmitter in cerebral tissues of rats. METHODS: Using 2,5-dihydroxybenzoic acid as internal standard, HPLC-ECD was adopted to determine the contents of monoamines neurotransmitter as norepinephrine (NE) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in pallium, cerebellum, hippocampus, hypothalamus and apophysis mamillaris of rats. The determination was performed on DIKMA C₁₈ column with mobile phase consisted of buffer salt (sodium acetate, sodium heptanesulfonate, ETAs, citric acid)-methanol (gradient elution) at the flow rate of 1.0 ml/min. The voltage of electrode was +0.7 V. RESULTS: The linear range of NE and 5-HT were 0.084-4.2 μg/ml ($r=0.999\ 9$) and 0.005-0.25 μg/ml ($r=0.999\ 1$), respectively. The average recoveries were 98.85% (RSD=2.89%, $n=3$) and 101.5% (RSD=2.41%, $n=3$), respectively. RSD of intra-day ($n=5$) and inter-day ($n=3$) were no more than 3%. Content of NE in cerebellum was the lowest [(0.343±0.14) mg/g], and content of it in hypothalamus was the highest [(3.062±1.51) mg/g]. Content of 5-HT in cerebellum was the lowest [(0.059±0.04) mg/g], and content of it in pallium was the highest [(0.383±0.21) mg/g]. CONCLUSIONS: The method is sensitive, simple and rapid, and can be used for the content determination of NE and 5-HT in cerebral tissue of rats.

KEYWORDS HPLC-ECD; Monoamines neurotransmitter; Norepinephrine; 5-Hydroxytryptamine; Rats; Cerebral tissue

单胺类神经递质是重要的神经信息传递物质,广泛存在于中枢神经以及外周组织内,主要包括去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、肾上腺素(Epinephrine, E)、5-羟色胺(5-Hy-

droxytryptamine, 5-HT)等,目前认为精神类疾病与其关系密切^[1]。市场上现有的抗抑郁药物主要是基于脑内单胺类神经递质水平过低的机制开发的^[2]。因而准确测定脑组织中单胺

[6] 蒋发焱,吴龙,余细勇,等.药物临床试验机构对临床试验的组织管理和质量控制[J].医药导报,2011,30(3):400.

[7] 郭韶洁,赵秀丽.我国药物临床试验质量控制存在若干问题的探讨[J].中国临床药理学杂志,2013,29(2):155.

[8] 王少华,张媛媛,赵艳.药物临床试验质量控制浅析[J].中国药房,2010,21(46):4 403.

[9] 王晓霞,李育民.我院加强药物临床试验质量控制的措施与体会[J].中国药物与临床,2013,13(4):529.

[10] 李睿,高蕊,唐旭东,等.医院临床研究协调员的管理及运行模式探讨[J].中国新药杂志,2012,21(21):2 480.

[11] 高荣,李见明.我国药物临床试验机构的发展、定位和职责探讨[J].中国临床药理学杂志,2012,28(9):714.

(收稿日期:2013-11-14 修回日期:2014-02-09)

Δ 基金项目:“973”计划资助项目(No.2011CB505100)

* 博士研究生。研究方向:中医临床基础。电话:010-64286869。

E-mail:weiss814@163.com

通信作者:教授,博士研究生导师。研究方向:中医临床基础。

电话:010-64286869。E-mail:wangqg8558@sina.com