区间,可供临床医师在处方时根据剂量区间进行调整。

3.3 模型的校正

对某一年龄段样本量较小,或真实世界数据离散程度较大的数据集,由课题组根据相关文献或临床经验假设一个估计参数 θ。估计参数 θ 引入后,应使各年龄段儿童用药剂量计算结果区间的最大剂量在最小剂量的基础上增加 30%~50%。重新设置的最小剂量(有效量)可以依据低年龄组的最大剂量(安全量)来定。

3.4 儿科药学古籍循证

众所周知,中医药对于儿科疾病的治疗具有独特的疗效,且历史悠久,为中华民族的繁衍昌盛作出了巨大贡献。中成药是中医药学体系的重要组成部分。如果我们要研究儿童患者使用中成药的合理性及合理性的判定,就必须从儿科中医药学的源头循证。中国宋代太医丞钱乙是中医儿科学的鼻祖,他的《小儿药证直诀》是我国现存最早的儿科专著;小儿"五脏六腑,成而未全,全而未壮"的生理描述,"脏腑柔弱,易虚易实,易寒易热"病理的记述,构建了学科理论基础[6]。基于这种认识又确立了治疗应"柔润"不能"痛击"的原则。元代著名儿科医家曾世荣编撰《活幼心书》;大人小儿,病同一体,用药施治,无逾古法,但小儿方剂则轻、少不等[7]。《幼幼集成》在小儿时疫证诊治中提到"凡五六岁以上者,药当减半,一二三四岁者,四分之一可也。以肠胃柔脆,少有差误,为祸更适,临证尤宜力慎"[8]。以上传统中医儿科用药重要简述,说明了中成药在儿童患者使用中也存在潜在危害。儿童用药不同于成人。现代医学儿童的生理解剖表述"婴幼儿期,各系统器官的生长发育虽然也在持续进行,但是不够成熟完善,尤其是消化系统常常难以适应对大量食物的吸收,容易发生营养和消化紊乱等[9]"与中医儿科奠基人钱乙的表述,虽然方式各异,但表达含义基本吻合。

从目前采集的样本数据中及查阅的中医古籍里受到启发,儿童患者中成药临床合理使用的研究,需要继承前人宝贵的诊疗理论和丰富的临床经验,利用专业理论知识对临床数据综合分析研究,利用真实世界数据建立模型并应用到临床中,可在无法大规模实施中成药儿童临床试验的情况下,为儿童使用中成药的剂量提供参考。

参考文献:

[1] 郭春彦, 王彦青, 张萌, 等. 中成药在儿科应用现状的思考与建议[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(4): 327-330.
[2] 林志健, 周伟龙, 张冰, 等. 中成药说明书中儿童用药信息的修订完善思考[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(4): 144-248.
[3] 王小川, 王晓玲, 谢晓慧, 等. 15 家医院儿科常用药品说明书儿童用药信息调查分析[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(16): 1446-1450.
[4] 马融. 中医儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 22-23.
[5] 王卫平, 桂永浩, 申昆玲. 儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 125.
[6] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 17-18.
[7] 曾世荣. 活幼心书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 12.
[8] 陈复正. 幼幼集成[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 8.
[9] 沈晓明. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 35.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-06-30 修回日期:2020-08-06)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.08.012

· 论著 ·

监护人参与儿童药物临床试验的经历与知情同意认知度调研

李莉霞,陆晓彤 (上海交通大学医学院附属新华医院,上海 200092)

[摘要]**目的:**了解监护人参与儿童药物临床试验的经历与知情同意认知度,为推进儿童药物临床试验开展提供参考。**方法:**选择 2017 年 1-8 月上海交通大学医学院附属新华医院、上海复旦大学附属儿科医院、上海交通大学附属儿童医院、哈尔滨儿童医院住院患儿的监护人,进行问卷调查。**结果:**回收有效问卷 468 份,仅有 4.9% 的监护人有参与儿童药物临床试验经历,6.4% 的监护人有参与儿童药物临床试验意愿,小学学历监护人无参加意愿,52.1% 的监护人需看情况,学历因素对监护人参与意愿的影响有统计学意义($P<0.01$)。监护人愿意参与儿童药物临床试验的主要原因是疾病需要。73.1% 的监护人认为,儿童需要了解并签署知情同意书。57.7% 的监护人认为,12 岁及以上儿童能够理解知情同意书内容,并可以签署知情同意书。**结论:**大部分监护人没有参加儿童药物临床试验的经历,不同学历的监护人对儿童药物临床试验的内容认识度及知情同意书的理解有差异。提高儿童药物临床试验的社会认知度,是保障儿童药物临床试验积极开展的重要条件。

[关键词]药物临床试验;监护人;儿童;认知度
[中图分类号]R95 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2021)08-0039-04

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目,编号 17DZ1930402。
作者简介:李莉霞(1975.11-),女,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: lilixia@xinhuamed.com.cn。
通讯作者:陆晓彤(1967.03-),女,大学本科,主任药师,主要从事医院药学及药事管理工作,E-mail: luxiaotong@xinhuamed.com.cn。

Investigation on Guardians' Cognition and Experience of Involvement in Pediatric Drug Clinical Trials

Li Lixia, Lu Xiaotong (*Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai* 200092, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To investigate the guardians' experiences and cognition of involvement in pediatric drug clinical trials, so as to provide reference for promoting the development of pediatric drug clinical trials. **Methods**: Guardians of children hospitalized in Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Children's Hospital of Fudan University, Children's Hospital of Shanghai Jiaotong University and Harbin Children's Hospital from Jan. to Aug. 2017 were extracted for the questionnaire survey. **Results**: Totally 468 valid questionnaires were returned, and only 4.9% of the guardians had experience of involvement in pediatric drug clinical trials. And 6.4% of guardians had the willingness to participate in pediatric drug clinical trials, primary school-educated guardians had no willingness to participate, and 52.1% of the guardians depended on the situation, the influence of educational factors on guardians' willingness was statistically significant ($P<0.01$). The primary reason for guardians' willingness to participate in pediatric drug clinical trials was disease necessity. And 73.1% of guardians considered that children need to understand and sign the informed consent. And 57.7% of guardians considered that children aged 12 years and above were able to understand the content of the informed consent and could sign it. **Conclusion**: Most guardians had no experience of involvement in pediatric drug clinical trials, and there are differences in the degree of cognition of content of pediatric drug clinical trials and the understanding of informed consent among guardians with different education background. The improvement of social cognition of pediatric drug clinical trials is the important factor to ensure the positive development of pediatric drug clinical trials.

[**Keywords**] drug clinical trials; guardians; children; cognition

目前,儿童药物临床试验发展遇到了"瓶颈",除儿童特殊的生理心理因素外,还因为儿童药物临床试验有一定的风险,招募患儿参与试验的难度较大[1]。患儿监护人是否愿意参与临床试验,是否有相关的参与经历,是否了解药物临床试验机构伦理委员会的职能,是否知道如何保护儿童权益及了解知情同意权等?客观了解这些情况,分析原因并采取科学有效的应对措施,对儿童药物临床试验的发展和儿童合理用药研究至关重要。知情同意书是保护儿童受试者的重要文书,在遵循药物临床试验伦理原则的同时,如何保护儿童合法权益,是儿童药物临床试验知情同意的重要内容。本研究对患儿监护人参与临床试验的经历、意愿、原因及知情同意认知度进行调查和分析,为积极开展儿童临床试验研究提出改进措施和建议。

1　资料与方法

2017 年 1-8 月,对上海交通大学医学院附属新华医院、上海复旦大学附属儿科医院、上海交通大学附属儿童医院、哈尔滨儿童医院住院患儿监护人进行问卷调查。通过调研及文献检索,设计调查问卷内容,重点调查患儿监护人参与临床试验的经历、意愿、原因及知情同意认知度情况。本着自愿的原则,由住院患儿监护人填写问卷,回收有效问卷 468 份,有效回收率为 100%。统计患儿监护人信息,其中男 198 例,女 270 例;学历分布:小学 22 例(4.7%),初中 45 例(9.6%),高中 93 例(19.9%),大学 252 例(53.8%),研究生 56 例(12.0%)。应用 SPSS 17.0 软件进行 χ^2 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　监护人参与儿童药物临床试验的经历及意愿情况

仅有 4.9%(23/468)的监护人有参与儿童药物临床试验的经历;6.4% 的监护人有参与儿童药物临床试验意愿,小学学历监护人无参与意愿,52.1% 的监护人需看情况,学历因素对监护人参与意愿的影响有统计学意义($\chi^2=16.619$, $P<0.01$)。见表 1。

表 1　监护人参与儿童药物临床试验的经历及意愿情况　例(%)

学历	例数	有经历	无经历	愿意参与	不愿意参与	看情况
小学	22	1(4.5)	21(95.5)	0(0)	13(59.1)	9(40.9)
初中	45	7(15.6)	38(84.4)	2(4.4)	17(37.8)	26(57.8)
高中	93	6(6.5)	87(93.5)	12(12.9)	44(47.3)	37(39.8)
大学	252	7(2.8)	245(97.2)	12(4.8)	98(38.9)	142(56.3)
研究生	56	2(3.6)	54(96.4)	4(7.1)	22(39.3)	30(53.6)
合计	468	23(4.9)	445(95.1)	30(6.4)	194(41.5)	244(52.1)

2.2　监护人参与儿童药物临床试验的原因

监护人愿意参与儿童药物临床试验的主要原因是疾病需要,见表 2。

表 2　监护人参与儿童药物临床试验的原因　例次

学历	例数	疾病需要	无替代药物	药物或检查免费	为医学发展作贡献
小学	22	10	9	9	6
初中	45	25	14	11	15
高中	93	52	42	18	18
大学	252	149	126	50	38
研究生	56	29	35	7	8
合计	468	265	226	95	85
χ^2		4.977	10.654	9.066	9.340
P		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

2.3　监护人对参与药物临床试验儿童签署知情同意书的认知度

73.1% 的监护人认为,儿童需要了解并签署知情同意书;57.7% 的监护人认为,12 岁及以上儿童能够理解知情同意书内容,并可以签署知情同意书。见表 3。

表 3 监护人对参与药物临床试验儿童签署知情同意书的认知度 例(%)

学历	例数	必要性判断			对儿童亲自签署起始年龄判断		
		需要	不需要	不知道	8 岁	10 岁	12 岁
小学	22	7(31.8)	6(27.3)	9(40.9)	7(31.8)	3(13.6)	12(54.5)
初中	45	30(66.7)	3(6.7)	12(26.7)	13(28.9)	9(20.0)	23(51.5)
高中	93	66(71.0)	8(8.6)	19(20.4)	23(24.7)	11(11.8)	59(63.4)
大学	252	197(78.2)	13(5.2)	42(16.7)	57(22.6)	49(19.4)	146(57.9)
研究生	56	42(75.0)	6(10.7)	8(14.3)	16(28.6)	10(17.9)	30(53.6)
合计	468	342(73.1)	36(7.7)	90(19.2)	116(24.8)	82(17.5)	270(57.7)
χ^2		61.097	29.671	25.519	2.562	3.409	3.426
P		<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

仅 4.9% 的监护人有参与儿童药物临床试验的经历,6.4% 的监护人有参与试验研究的意愿,52.1% 的监护人需看情况。由此可见,儿童药物试验研究的现状不乐观。我国儿童药物临床试验的开展项目较少、难度较大,主要原因是儿童受试者招募困难、儿童药物临床试验机构较少。截至 2016 年 6 月,我国通过资格认定或复核检查的儿科专业药物临床试验机构共 62 家,其中儿童专科医院 12 家[2]。非政府授权的研究存在仍然是问题[3]。这些现状在很大程度上制约着儿童药物临床试验的开展。儿童处于生长发育期的特殊性决定了他们参加药物临床试验面临着较高的风险,儿童受试者的招募比成人更困难,主要原因在于儿童药物临床试验的伦理争议与理念差异[4],其次是监护人多方面的因素,如难以获取儿童监护人的知情同意[5]。考虑到试验风险、采样及检查带来的不适与痛苦、药物不良反应等因素,监护人可能拒绝患儿参与药物临床试验。开展儿童药物临床试验困难的问题,在短期内难以解决,需要医疗机构和医务人员加大宣传力度,消除监护人顾虑,让符合临床试验条件的患儿监护人积极主动参与进来。

监护人愿意参与儿童药物临床试验的主要原因是疾病需要,其次是因为目前没有比试验药物更好的替代药物。消除监护人参与临床药物试验的顾虑,充分说明受试者的权益,在其充分理解、自主决定、自愿加入的基础上签署知情同意书,尤其对于低学历监护人,尽一切可能使其了解和理解上述相关内容,是保证儿童药物临床试验研究顺利完成的前提。《儿科人群药物临床试验技术指导原则》对规范儿童药物临床试验设计、提高临床试验质量具有重要意义[6]。如何保障儿童受试者在药物临床试验中安全且受益,是儿童药物临床试验机构不断学习和研究的课题。一方面,加强研究者的专业知识学习与培训,为儿童受试者设计安全试验方案;另一方面,加强伦理制度的完善和伦理素质的培养,研究机构建立和完善儿童标准化的伦理审查体系和伦理学评价体系,保证伦理评价的客观性、科学性,是儿童药物临床试验健康有序发展的重要保障。

儿童临床研究中儿童药物临床试验伦理审查的比例低于成人[7]。不同学历监护人对伦理审查内容的认识和理解有偏差[8]。建立严格的伦理审查制度,规范伦理审查方法和质量,保证临床试验方案符合伦理要求,从而保障受试者的基本权益。儿童签署知情同意的内容和流程,是伦理审查中重要的环节之一。2003 年我国《药物临床试验质量管理规范(局令第 3 号)》(GCP)第十五条规定:儿童作为受试者,必须征得其法定监护人的知情同意并签署知情同意书,当儿童能作出参加研究的决定时,还必须征得其本人知情同意。本次调查结果显示,有 57.7% 的监护人认为,12 岁及以上儿童能够理解知情同意书内容,并可以签署知情同意书。儿童知情同意的年龄范围如何界定,如何判定儿童具备作出参加研究决定的能力,也是我们一直关注和讨论的问题。研究[9-10]发现,10 岁以上的儿童具有知情同意的能力,能够理解研究试验的风险与益处。因此,国际上多采用 10 岁作为基准年龄来判定儿童的知情同意能力。大多数情况下,儿童药物临床试验通常是儿童监护人签署知情同意书,但从尊重儿童权益的角度考虑,应该同时准备一份儿童版的知情同意书,在遵循医学伦理学原则的基础上,结合儿童生理和心理特点,使用适合儿童认知水平的语言文字来进行描述。对于儿童这一特殊群体,在知情同意沟通的过程中,注意语言的表达和儿童情绪反应,鼓励儿童充分表达个人的疑问和想法,尊重儿童本人的意愿。

儿童药物临床试验越来越受医疗机构和医务人员的关注,因为儿童参与药物临床试验是促进儿童用药健康发展和用药安全的重要手段。针对不同年龄层次的儿童需要设计出不同版本的知情同意书,对儿童药物临床试验中的知情同意和医学伦理问题的研究和探讨,能够推动儿童药物研究的发展。提高监护人对儿童药物临床试验的正确认识,消除对儿童药物临床试验的偏见与顾虑,尊重儿童知情权,促进儿童受试者在药物临床试验中的获益,既是保障受试者权益的伦理要求,也是提高受试者依从性的重要措施,对药物临床试验的成功开展具有重要意义。

参考文献:

[1] 周萍, 奚益群, 徐艳, 等. 美国涉及儿童研究对最小风险的评估及其对我国的启示[J]. 中国医学伦理学, 2015, 28(2): 167-170.

[2] 吴娟, 张顺国, 黄诗颖, 等. 儿童药物临床试验的发展及现状[J]. 医药导报, 2018, 37(1): 74-77.

[3] CHOI S N, LEE J H, SONG I K, et al. Pediatric clinical trials conducted in South Korea from 2006 to 2015: an analysis of the South Korean clinical research information service, US Clinical Trials.gov and European clinical trials registries [J]. Pediatr Drugs, 2017, 19(6): 569-575.

[4] 陆晓彤, 刘海涛, 施敏, 等. 儿童药物临床试验的现状与伦理审查实践[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(2): 11-13.

[5] 张艳菊, 王晓玲. 我院儿童药物临床试验情况及存在问题[J]. 儿科药学杂志, 2016, 22(4): 9-12.

[6] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布儿科人群药物临床试验技术指导原则的通告(2016 年第 48 号)[EB/OL]. (2016-

03-01）［2016-08-16］. http://www. sda. gov. cn/WS01/CL0087/146408. html.
[7] 杨红荣, 奚益群, 唐燕. 从伦理审查角度分析儿童药物临床试验面临的问题[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(6): 481-484.
[8] 李莉霞, 王晓芸, 李方, 等. 家长对儿童药物临床试验认知与态度调查[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(3): 43-47.
[9] ROTH-CLINE M, NELSON R M. Parental permission and child assent in research on children [J]. Yale J Biol Med, 2013, 86(3): 291-301.
[10] TAIT A R, VOEPEL-LEWIS T, LEVINE R. Using digital multime-dia to improve parents' and children's understanding of clinicaltrials [J]. Arch Dis Child, 2015, 100(6): 589-593.

（编辑：刘雄志）
（收稿日期：2020-07-06　修回日期：2020-07-24）

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2021. 08. 013

· 论著 ·

某儿童医院静脉用药调配中心差错原因分析及改进措施

黄伟，段彦彦（郑州大学附属儿童医院，河南省儿童医院，郑州儿童医院，河南郑州　450053）

[摘要]**目的**：总结静脉用药调配中心差错原因，优化管理措施，以提高静脉用药调配中心的工作效率和成品输液质量。**方法**：调取2016 年 11 月至2018 年 11 月郑州儿童医院东区静脉调配中心调配医嘱，每6 个月为一个阶段，共4 个阶段对发生差错的原因进行分析总结，采取相应的整改措施，并比较各阶段的差错率。**结果**：2016 年 11 月至 2018 年 11 月共配置成品输液 1 985 574 袋，发生差错 349 袋，差错率 0. 176‰，其中摆药和加药环节差错出现次数较多。四个阶段的差错率分别为 0. 314‰、0. 253‰、0. 152‰和 0. 063‰，采取改进措施并实施后，差错率呈下降趋势。**结论**：对静脉用药调配差错原因进行分类总结，提出针对性的改进措施，可显著降低差错率，提高成品输液质量及工作效率。

[关键词]静脉用药调配中心；差错；防范措施
[中图分类号]R95　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2021)08-0042-03

Error Analysis and Improvement Measures of Pharmacy Intravenous Admixture Services in a Children's Hospital

Huang Wei, Duan Yanyan (*Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Zhengzhou* 450053, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To summarize the causes of errors in the pharmacy intravenous admixture services and optimize the management measures, so as to improve the efficiency and quality of finished infusions in pharmacy intravenous admixture services. **Methods**: From Nov. 2016 to Nov. 2018, medical orders were extracted from the pharmacy intravenous admixture services of the east district of Zhengzhou Children's Hospital. Every six months was a phase, and there were four phases in total. The causes of errors were analyzed and summarized, corresponding measures were formulated, and the error rates of each phase were compared. **Results**: From Nov. 2016 to Nov. 2018, a total of 1,985,574 cases of finished infusions were configured, with errors occurring in 349 cases and an error rate of 0. 176‰, and there were more errors in the placement and dosing sessions. The error rates for the four phases were respectively 0. 314‰, 0. 253‰, 0. 152‰ and 0. 063‰. After the improvement measures were taken and implemented, the error rate showed a downward trend. **Conclusion**: By classifying and summarizing the causes of errors and putting forward targeted improvement measures, the error rates of pharmacy intravenous admixture can be significantly decreased and the quality and working efficiency of the finished infusion can be improved.

[**Keywords**] pharmacy intravenous admixture services; errors; preventive measures

静脉用药集中调配是指医疗机构药学部门根据医师处方或用药医嘱，经药师审核后，由药学人员按照无菌操作要求，在洁净环境下对静脉用药进行加药调配，使其成为可供临床直接静脉输注的成品输液的操作过程[1]。目前，静脉输液是临床常见的给药方式，我国住院患者采用静脉输液给药方式的比例高达 75%[2-3]。本研究对 2016 年 11 月至 2018 年 11 月郑州儿童医院东区静脉用药调配中心发生差错的原因进行分析总结，并采取相应的改进措施，以提高静脉用药调配中心的工作效率和成品输液质量。

1　资料和方法

1. 1　资料来源

本研究资料来源于 2016 年 11 月至 2018 年 11 月我院东区静脉用药调配中心差错登记本，包括出错工作环节、经手工作人员、差错原因、差错处理措施、登记人等。

作者简介：黄伟(1986. 10-)，女，硕士，主管药师，主要从事临床药学工作，E-mail：493294900@qq. com。