

醫學信息

MEDICAL INFORMATION

2019 年第 5 期

(总第 565 期)

卷首语 本期对临床级干细胞库展开研究，探讨质量管理体系的建立与ISO9001认证在临床级干细胞库管理中的探索与实践；对《ESMO临床实践指南：系统性抗癌治疗输液反应的管理（2017版）》的主要内容进行解读；此外，以复旦大学附属中山医院为例，介绍国家自然科学基金项目的申请和资助情况，探讨如何在组织科研课题申报过程中提高项目标书的数量和质量。



上海市卫生健康发展研究中心
上海市医学科学技术情报研究所

醫學信息

MEDICAL INFORMATION

1976 年创刊

2019 年第 5 期 (总第 565 期)

2019 年 5 月 28 日

主 管

上海市卫生健康委员会

主 办

上海市卫生和健康发展
研究中心 (上海市医学
科学技术情报研究所)

编辑出版

《医学信息》编辑部

上海市建国西路 602 号

邮编 : 200031

电话 : 021-33262063

021-33262061

传真 : 021-33262049

E-mail:

medinfo@shdrc.org

网 址 :

www.shdrc.org

刊 名 题 字 : 王道民

主 编 : 邬惊雷

衣承东

常务副主编 : 张 勘

副 主 编 : 王剑萍

黄玉捷

编辑部主任 : 信虹云

编 辑 : 王 莹

校 对 : 王 瑾

目 次

专题研究

临床级干细胞库质量管理体系的建立与认证实践

..... 周红梅 白莉华 (1)

《ESMO 临床实践指南 : 系统性抗癌治疗输液反应的

管理 (2017 版) 》解读 张 帆 周文琴 (7)

实践与思考

通过加强科研管理助力医院提高国家自然科学基金项目

中标数量 王 嫣 王翔宇 邴梦南, 等 (16)

◀专题研究▶

临床级干细胞库质量管理体系的建立与认证实践

周红梅¹ 白莉华²

1. 同济大学附属东方医院, 200120

2. 同济大学上海国际知识产权学院, 200092

【摘 要】 近年来干细胞技术及开发一直是热点, 全球已有十多种干细胞产品上市, 国家级主管部门出台多项扶持政策。在政府的大力投入和科研人员的不断创新下, 中国干细胞产业已经形成从上游存储到下游临床应用的完整产业链, 从样本采集, 到干细胞培养、扩增, 再到干细胞的存储直至应用, 干细胞产业链各个环节均具有良好发展空间, 临床级干细胞库已成为整个产业的基础和核心。为干细胞临床研究提供质量可靠的资源是干细胞库成功的关键要素。其中, 建立质量管理体系并践行 ISO9001 认证, 为保障干细胞质量、提升风险控制能力等方面发挥积极作用。本文结合同济大学附属东方医院临床级干细胞库质量管理体系的建立经验, 阐述 ISO9001: 2015 认证在临床级干细胞库管理中的探索与实践, 为同行推进此项工作提供借鉴和启示。

【关键词】 质量管理体系; ISO9001: 2015; 过程控制; 内部审核; 管理评审

我国在 2015 年先后出台了《干细胞临床研究管理办法(试行)》(国卫科教发〔2015〕48 号)和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》(国卫办科教发〔2015〕46 号)两大政策。2016 年 3 月 22 日, 原食药监总局与原卫计委共同成立国家干细胞临床研究管理工作领导小组, 旨在贯彻落实两大规范, 同时联合发文, 明确了干细胞临床研究的备案制度。2017 年 12 月, 原国家食药监总局颁布《细胞制品研究与评价技术指导原则(试行)》(2017 年第 216 号), 首次将干细胞纳入药品管理, 并明确企业可以按照国家食药监总局要求, 开展临床前和临床试验, 我国干细胞开始走向按药品、技术管理的“双轨制”道路。迄今为止, 全国已有 116 家(包括军队医院)研究机构通过干细胞临床研究机构的备案, 共有 51 个干细胞临床研究项目通过备案。

干细胞临床研究的医疗机构是干细胞制剂和临床研究质量管理责任主体, 除了对干细胞临床研究项目进行立项审查、登记备案和过程监管外, 还应对于干细胞制剂制备和临床研究全过程进行质量管理和风险管控, 执行质量管理体系的全面要求。作为干细胞临床研究全链条中的临床级干细胞库, 是标准化收集、处理、储存、检测和分发不同来源的干细胞以及与干细胞相关的临床、病理、治疗、随访、知情同意等资料并进行质量控制、信息管理与应用的专门机构或部门。同济大学附属东方医院的临床级干细胞库建立质量管理体系并通过 ISO9001: 2015 认证, 建立完整的干细胞制剂制备和临床研究全过程质量管理及风险控制程序等质量体系文件, 实现干细胞制剂从来源样本、制备、质量检测、回输或植入受试者体内到剩余制剂处置等环节

的可追溯,建立干细胞临床研究审核体系,具备完整的干细胞质量控制条件,定期对库存系统进行审核,建立不合格品让步放行规定及纠正与预防措施,从而实现持续的质量改进。本文就东方医院临床级干细胞库建立质量管理体系与践行 ISO9001:2015 认证作一综述,为行业提供有益的借鉴。

1 临床级干细胞库建立质量管理体系的必要性与意义

1.1 临床级干细胞库建立质量管理体系的必要性

干细胞是人类医药史上最为复杂的医药产品,其来源于自体或异体的活性物质,“原材料”的特殊性决定了干细胞为非一般性产品;干细胞疗法作为新型的生物治疗技术,有着特殊的“制备过程”及“质控要求”,经过复杂的体外操作如分离、纯化、培养、扩增、诱导分化、冻存复苏;乃至储运管理,整个过程具复杂性,其治疗也有着特殊的“给药方式”;随着科学外延的不断拓展,干细胞技术具有科学前沿性,细胞治疗有着大量的未知空间有待进一步探索^[1]。

此外,干细胞“原材料”、中间品、成品、运输、贮存、保持在“冷链”系统中,具有较高的理化“稳定性”;对于制备机构或企业,以及研究机构,互为“委托方”与“服务方”,其紧密配合、衔接、了解、管理都需要深度对接,形成非普通医疗手段和药品的“医药”关系;干细胞“二元性”等特点极易造成“质量管理盲区”,形成系统性风险,造成严重后果。

综上,由于临床级干细胞来源的特殊性、主体的二无性、过程复杂性、技术的前沿性及其治疗属性的复杂多样性,以及干细胞的多样性、变异性及终末处理的受限性等,为确保质量,降低风险,建立质量管理体系有其必要性。

1.2 临床级干细胞库建立质量管理体系的意义

建立完善且适用的质量管理体系是在低成本(资本硬件)投入下的高产出(质量保障与风险控制),有利于达到精简运营,降低成本,提升风险控制能力。通过建立质量管理工作体系,在机制上得到保障,在理念上建立堤坝,在程序上保障合规,在记录上印证执行,在审计上评价成果,在运行中改善提高,从而规避法规伦理风险,防患于未然。质量管理体系的建立,在主体收益的同时,也通过支持供应商、使用方、监管者对主体的量化评估而加强对主体的管理,有利于合理制定准入条件、日常监管、遴选合作。

总之,建立质量管理体系是干细胞产业主体的必然需求,并最终实现群体受益(研究主体受益、监管受益、社会受益、科研受益),增强竞争优势,扩大更多的收获。建立质量管理体系,也是顺应国家政策要求,是《干细胞临床研究管理办法(试行)》(国卫科教发〔2015〕48号)的明确要求,即要“具备完整的干细胞质量控制条件、全面的干细胞临床研究质量管理体系和独立的干细胞临床研究质量保证部门”。

2 临床级干细胞库质量管理体系的实施与认证

2.1 策划设计

策划阶段需要领导提高认识,进行宣传培训,使全员参与其中,同时组织落实、拟定计划,

其次理解相关方的需求和期望,建立质量方针和质量目标,确定过程、分配职责、配备资源;规定评估方法,实施评估,确定改进措施,实施改进。最后确定质量管理体系的范围,确定过程,过程顺序及过程间的相互作用、标准和方法,确保资源与信息的可用性,监视、测量、分析并持续改进这些过程,如供者—样本与细胞—受试者的过程,细胞—受试者的过程等。

2.1.1 组织环境

首先要理解组织及其环境,确定与干细胞库质量目标和战略方向相关并影响实现管理体系预期结果的各种内部因素(价值观、文化、知识、绩效等相关因素)和外部因素(国际、国家、行业、地区和当地的各种法律法规、技术、竞争、文化和社会因素等)。这些因素可以包括需要考虑的正面和负面因素或条件。应对这些内部和外部因素的相关信息监视和评审,以确保其充分和适宜。如在依照相关法律、行政法规规定执行方面,临床级干细胞库建设应遵循国家法律法规及国际干细胞研究协会相关伦理原则^[2],成立干细胞临床研究专家委员会和伦理专家委员会,并明确专家委员会的职责要求;样本采集与干细胞存储须遵守《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》(中华人民共和国国务院令 第 717 号),存储干细胞战略资源、为科学研究提供基础平台的,除符合规定的相关条件外,应经国务院科学技术行政部门批准,并在批准的范围内开展工作。在告知人类遗传资源提供者前款规定的信息时,必须全面、完整、真实、准确,不得隐瞒、误导、欺骗。利用干细胞库资源开展临床研究必须遵循科学与伦理,保护受试者权益,符合《药物临床试验质量管理规范》(国食药监局令 第 3 号)、《干细胞临床研究管理办法(试行)》(国卫科教发〔2015〕48 号)和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》(国卫办科教发〔2015〕46 号)的规定。

2.1.2 质量方针与目标

最高管理者负责制定质量方针,质量方针是临床级干细胞库总的宗旨与方向,也是质量行为的准则,同时为质量目标的制定提供框架,体现满足顾客要求、法律法规要求及持续改进的承诺,并使其在各层次得到充分的理解及切实的执行。我院临床级干细胞库的质量方针为诚信(知情同意、保护隐私、获得信赖),优质(样本优质、服务规范、数据精准),创新(革新技术、更新理念、发展业态),卓越(持续改进、超越自我、顾客满意)。在此基础上,将细胞的准时交付率、质检合格率、操作差错率、客户投诉率、顾客满意度等量化指标作为质量目标。

2.1.3 资源

2.1.3.1 人员

临床级干细胞库需配备满足需求的人员,规定能力与资质,培训与考核,职责与监督,授权与记录。这些工作人员要有足够的教育背景、经验和培训,以确保分配的任务执行。应授权专人记录和监视他们的责任。工作人员的能力、资格和授权有书面文档证明,并不断更新员工档案。同时要根据职位需求进行相应的安全培训、最佳实践指南、SOPs 培训。

建立与业务相适应的组织架构,明确管理路径、职责、权限及相互关系,配备相应资质(职称、学历、培训和实践经验)的操作人员和管理人员,对人员培训、考核并评估效果。采集人员需经培训合格并持有医师或护士执业证书,采集信息双人复核,制备人员应进行无菌服穿戴的培训,制备、质量管理负责人与质量授权人不得相互兼任,如个别岗位职责需委托他人,受委托

人应同样满足该岗位职责的资质并要求委托人仍然承担最终责任。关键人员管理负责人、质量管理负责人和质量授权人应为全职人员。

2.1.3.2 基础设施设备

建筑物与设施, 设备, 应对全过程的设施设备设计充足合理的空间, 根据各区域面积及功能规划供暖、通风 (自然 / 压力)、空调、水电、照明、灭菌、监控、温湿度、氧浓度、消防、污水与医疗废弃物处理系统等, 并定期清洁、维保、校准和质检, 制定应急预案; 应监测生物安全柜、洁净室的颗粒及生物负载系统, 包括高效微粒空气过滤系统、A / B 洁净室内的空调净化系统; 应规定监测频率和监测项目, 如静态和动态下的悬浮粒子、沉降菌、浮游菌、表面微生物、压差、风速、温湿度等; 对于 B 级背景下的 A 级区应采用在线尘埃粒子监测系统悬浮粒子, 定期清洗和更换初、中效过滤器并定期在工作状态下对高效过滤器进行检漏以防止损伤和泄漏。此外还应配备运输与通讯资源^[3]。

2.1.3.3 信息管理系统

根据用途和功能来构建临床级干细胞库信息管理系统, 着眼于干细胞全生命周期的数据跟踪, 实现双向性追溯^[4]。从干细胞临床研究全过程进行布局, 实现从临床中来到临床中去的闭环管理, 若要满足多中心研究, 全局数据库需与各站点系统进行端口对接。系统涵盖: (1) 临床模块, 遵从药物临床试验质量管理规范 (Good Clinical Practice, GCP); (2) 制备与质检模块, 分别遵循药品生产质量管理规范 (Good Manufacturing Practice, GMP)^[5] 和良好的实验室实践 (Good Laboratory Practice, GLP); (3) 存储库模块, 遵从 ISBER 最佳实践, 实现对原始样本与干细胞制剂及其衍生物等的信息管理, 实现样本源 (供者 / 受试者) 信息、干细胞制剂信息与临床信息的关联, 通过组合查询可快速检索到目标样本与制剂。

2.1.3.4 过程运行与环境

临床级干细胞库需根据顾客、市场需要、法律法规要求和承诺, 全面识别、策划并实施满足质量规定要求所必需的过程、及其先后顺序和相互作用并对其实施控制。建立和保持《产品和服务过程控制程序》、《与顾客有关的过程控制程序》, 并根据该程序的要求确定产品与服务有关的要求。

为确保外部提供的过程和服务符合要求, 临床级干细胞库应建立和保持《采购控制程序》, 以规范采购作业过程及对供方的控制管理, 包括选择、评价、绩效监视和再评价外部供方的准则及由评价所引起的措施, 都应保留相关的文件化信息。外部提供方包括: 检测外包方, 有资质的设备、量具、实验设备检定或校准机构, 试剂耗材提供方, 部分物流外包方等。对计量器具检定 / 校准、部分检测、运输等进行分包管理, 按《监视和测量设备控制程序》执行。应选择通过国家实验室认可且具有计量器具检定 / 校准、检测范围的第三方检验机构检测, 以保分包实验室应具备符合计量器具检定 / 校准、检测依据标准要求的检测设备和检测条件, 确保检测人员具备相应的资格和能力。

2.1.3.5 监视和测量

监视和测量的目的是确保质量管理体系的符合性, 证实干细胞制剂符合期望的质量水平, 从而持续改进质量体系的有效性。通过不合格品的控制, 监视和测量的数据分析, 从而实现持续改进。

2.1.3.6 组织的知识

为确保临床级干细胞库知识的积累、保护,实现知识的内部共享、有序传递和有效应用,提高员工的学习、创新能力,应制定《知识管理控制程序》。各部门需确定必要的知识,包括质量意识、责任心、相关方关注的信息、职业道德,专业技术知识、适用法律法规要求等方面的内容,以支持技术服务各过程运行。这些知识包括:从失败或成功案例中学到的经验或教训;各类标准如 AABB^[6]、国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO)等;学术机构、研讨会和从顾客或外部供方处获取的知识;管理知识;专业技术知识等。各部门应经常总结在工作中的经验教训、工作/专业交流内容等知识,通过设立培训课程、内部共享磁盘等方式,使员工吸取经验获取更多的新知识和信息,并整理为书面资料。为应对内外部环境的不不断变化发展、经营活动不断变化的发展趋势及服务提供各方面的不断进步,应获取更多、更新必要知识的渠道。

2.2 文件编制

文件管理体系的建立应包括:管理承诺、质量手册、标准作业程序(Standard Operation Procedure, SOP)、相关记录、过程策划、运作和控制所需的文件、法律法规要求的引用文件、利益相关方对科研项目要求的记录,还需包括外包过程。建立和实施形成文件及文件控制程序(编写、审批、发布、发放、使用、更改、回收、保存归档、销毁),并保留有关控制记录。工作场所都能得到相应文件的授权版本,定期审查及修订,确保持续适用。应及时撤除无效或作废文件,应标明出于法律或知识保存目的而保留的作废文件。确保使用的文件为批准的现行版本,文件易读易用。应即时撤出无效和作废文件,标识以防误用,杜绝作废文件在现场出现和非预期使用。定期进行文审,必要时进行修订,修订后的文件需重新批准,记录审查情况和结果。文件实施前对全员进行培训。质量体系文件要覆盖干细胞库的所有过程:伦理审核、知情同意、样本采集、接收、处理、制备、质量检测、注释、贮存、分发、运输、放行检测、报废等。

干细胞制剂应当从其获得、体外操作、回输或植入受试者体内,到剩余制剂处置等环节进行追踪记录。所有关于干细胞提供者和受试者的所有资料的原始记录须做到准确、清晰并有电子备份,保存至临床研究结束后 30 年干细胞制剂的追踪资料,从最后处理之日起必须保存至少 30 年,同时要求控制记录的标识、保护、检索、保存和处置等。

2.3 体系运行与 PDCA 循环

体系的有效运行可以概括为全面贯彻、行为到位、适时管理、适中控制、有效识别、不断完善。包括运行培训与辅导、正式运行、审核员培训、运行监督、内部审核、管评会议及应对培训等。质量管理体系进入实施和运行阶段,须对各过程进行系统管理,以内部审核为主要形式,检查各过程的符合性和有效性,最后以管理评审的形式进行总结和策划质量管理体系需要的持续改进,完成质量管理体系的一次大循环—PDCA 循环^[7]:策划(Plan)、实施(Do)、检查(Check)、处置(Action),使质量管理规范运作,不断提高水平。

2.4 内部审核与管理评审

应制定《内部审核控制程序》,内部审核计划应考虑拟审核的过程及受审核区域的状况、重要性以及审核的结果,应覆盖管理体系相关的过程、活动及顾客的特殊要求。审核计划对审

核人员、准则、范围、频次和方法等做出规定, 内部审核由质量管理部门组织执行, 包括文件审核和现场审核。内审应做到全覆盖, 涉及管理工作体系的全部要素 (样本、干细胞及其相关信息的采集、接收、处理、贮存、运输和检测活动), 以及所有地点、场所、设施、部门。特别需注意的是审核人员应独立于被审核的活动。

临床级干细胞库还应当建立并实施《管理评审控制程序》, 每年至少一次对质量管理体系进行管理评审, 以确保质量管理体系持续完善与发展的适宜性、充分性、有效性, 并与组织的战略方向一致。管理评审是由最高管理者对质量管理体系进行评价, 包括方针目标的实现情况, 以及体系的符合性、有效性和适宜性。

内部与外部审核均应形成报告, 给出新建议, 后续确定纠正预防措施, 对于不合格项分析原因, 制定措施纠正不合格, 完善文件体系以确保质量管理体系有效运行和持续改进。

3 小结

综上, 临床级干细胞库通过了解实施步骤, 确定认证范围, 制定实施进度计划, 建立并运行质量管理体系, 运用策划—支持—运行—绩效评价—改进的循环运行模式, 通过持续质量改进, 使质量管理体系运行的水平不断上升。通过践行 ISO9001: 2015 质量管理体系认证, 可使客户满意度得到改进、员工积极性得到提升, 并通过持续改进来获得成功, 便于衡量绩效并更好地管理营运风险, 确保为干细胞临床研究提供质量可靠的资源, 提升临床级干细胞库的质量信誉与竞争力, 从而进一步获得政府的支持、社会和同行业的信任, 最终为全人群的健康服务。

参考文献

- [1] 裴雪涛. 干细胞产业化发展现状、瓶颈及展望 [EB/OL]. <https://www.360zhix.com/home-research-index-rid-64539.shtml>.
- [2] Kimmelman J, Heslop HE, Sugarman J, et al. The New ISSCR Guidelines: Clinical Translation of Stem Cell Research[J]. Lancet 2016, 387 (10032): 1979-81.
- [3] 周红梅. 临床级干细胞库的建设与管理 [J]. 协和医学杂志, 2019, 10 (2): 172-177.
- [4] 赵庆辉, 周红梅, 汤红明, 等. 干细胞资源库及信息管理系统的标准化建设 [J]. 转化医学杂志, 2018, 7 (1): 17-19.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 关于贯彻实施《药品生产质量管理规范 (2010 年修订)》的通知 [EB/OL]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/59017.html>.
- [6] AABB Standards for Cellular Therapy Services, 8th edition, 2017, AABB, softcover, 8-10, ISBN 978-1-56395-945-5. [EB/OL]<https://marketplace.aabb.org/ebusiness/Marketplace/BUNDLE-Standards-for-Cellular-Therapy-Services-8th-edition--Print-and-Portal/ProductDetail/13260858>.
- [7] 岳启建, 吴铁民. 质量体系运行与 PDCA 循环 [J]. 理化检验 (化学分册), 2005 (10): 76-79.

《ESMO 临床实践指南：系统性抗癌治疗输液反应的管理（2017 版）》解读

张 帆 周文琴

上海中医药大学附属龙华医院, 200032

【摘 要】 输液反应是指输注药物或生物学成分引起的不良反应。近期欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 聚焦若干种抗癌药物的输液反应, 通过循证医学的方法, 从抗癌治疗输液反应的风险评估、症状 / 体征、管理、记录、再激发、药物以及追踪观察等方面出发, 提出相对应的指导意见, 制定了《ESMO 临床实践指南：系统性抗癌治疗输液反应的管理 (2017 版)》。文章将对该指南主要内容进行解读。

【关键词】 抗癌治疗；输液反应；管理；指南

据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 数据显示, 2012 年全球范围内约有 1410 万癌症新发病例, 预计到 2030 年, 全球癌症新发病例达到 2170 万^[1]。在我国, 仅 2015 年癌症新发病例就高达 430 万^[2]。就目前而言, 抗癌药物仍是治疗癌症的主要手段, 其给药方式是静脉注射为主^[3, 4], 但是多数抗癌药物往往存在毒性作用, 患者在输注过程中存在输液反应的风险, 不同药物同时应用时其输液反应的发生率会增加^[5]。国内一项报道指出, 在 15183 份抗癌药物不良反应报表中, 静脉输液占到了 90.53%, 有 92.57% 的患者经治疗后痊愈或好转, 另有 5 例死亡病例中 4 例与过敏反应有关^[6]。因此, 在抗癌药物的使用过程中, 须严密监测、及时救治过敏反应, 以避免严重不良结局的发生。

美国静脉输液护理学会输液治疗实践标准中提到抗癌药物属于高危药物, 应按照政策和规范程序以减少药物暴露风险^[7]。2017 年 8 月欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 发布了系统性抗癌治疗输液反应的管理指南^[8] (以下简称“指南”)。该指南是目前抗癌治疗输液反应方面较为权威的指南, 主要针对抗癌治疗相关输液反应 (Infusion Reactions, IRs) 的管理提供指导意见, 对 IRs 的风险评估, 症状 / 体征, 管理、记录、再激发、药物以及追踪观察等进行整理并作出推荐, 对癌症患者接受抗癌治疗输液反应的管理具有重要临床指导价值。为使临床工作者更好地了解该指南, 现对指南主要内容进行解读。

1 概述

该指南的一大亮点在于明确了抗癌治疗输液反应的“4R”原则, 并引入美国国家癌症研究所 (National Cancer Institute, NCI) 制定的通用不良事件术语标准 (Common Terminology

Criteria for Adverse Events, CTCAE), 体现了以患者为中心的优质护理, 更注重患者的主观感知症状, 有助于对癌症治疗过程中的不良反应报道及监测进行标准化, 从而促进临床医护人员更好地采取干预措施以减少患者的输液反应发生。

1.1 “4R” 原则

指南在“输液反应—管理”一节中, 指出输液反应的处理应做到“4R”原则, 即意识到风险 (Realise the risk)、识别体征 / 症状 (Recognise signs/symptoms)、冷静并迅速做出回应 (Respond calmly and quickly) 以及回顾病情以预防复发 (Review the situation to prevent a recurrence)。“4R”原则使输液反应的管理更加具体化、个性化, 同时也充分体现了以患者为中心的护理宗旨。其目的在于提高抗癌药物输液反应的识别率、降低患者的不适感及复发率, 同时确保患者安全。

1.2 通用不良事件术语标准 (4.0 版)

CTCAE 主要针对化疗药物所致的急性不良反应进行评价, 目前广泛应用于临床评估^[9]。指南采纳了 NCI 于 2010 年发布的 4.0 版 (仅摘录输液反应) (表 1), 该版本对不良反应 (输液相关反应、细胞因子释放综合征、超敏反应及过敏反应) 进行更加详细的分类, 且对每一种不良反应进行了定义, 加强了其可操作性和区分度, 有利于对抗癌药物治疗中的不良反应监测, 从而促进临床医护人员更好地采取相应的干预措施以保护患者^[10]。

表1 通用不良事件术语标准分级 (4.0版)^[11]

通用不良事件 术语	等级 (Grade)				
	1	2	3	4	5
输液相关 反应	短暂轻度反应; 无需中断输液; 无需治疗	需要治疗或中断 输液但对对症治 疗敏感; 预防给 药 ≤ 24h	症状缓解拖延 (对症治疗和 / 或中断输液效果欠佳); 症状 改善后复发; 需要针对后遗 症住院治疗	危及生命; 需要紧急治疗	死亡
定义: 输注药物或生物学成分引起的不良反应					
细胞因子 释放综合征	轻度反应; 无需中断输液; 无需治疗	需要治疗或中断 输液但对对症治 疗敏感; 预防给 药 ≤ 24h	症状缓解拖延 (对症治疗和 / 或中断输液效果欠佳); 症状 改善后复发; 需要针对后遗 症住院治疗	危及生命; 加 压或辅助呼吸 支持治疗	死亡
定义: 出现恶心、头痛、心动过速、低血压、皮疹和呼吸急促为特征的疾患, 由细胞释放的细胞因子引起					
超敏反应	一过性潮红或皮 疹; < 38 度的 药物热; 无需治 疗	需要干预治疗或 输液治疗; 快速 对症治疗; 预防 给药 ≤ 24h	延长治疗 (对症治疗和 / 或 输液治疗后不能迅速患者); 起效后复发; 后遗症需要住 院治疗	危及生命; 需 要紧急治疗	死亡
定义: 接触抗原后应起机体局部或者全身性的不良反应					
过敏反应	—	—	支气管痉挛或不伴荨麻疹; 需要肠外治疗; 过敏相关性 水肿 / 血管性水肿; 低血压	危及生命; 需 要紧急治疗	死亡
定义: 肥大细胞释放的组胺和组胺样物质导致的急性炎症反应, 引起机体超敏反应。临床上表现为呼吸困难, 头晕, 血压下降和意识丧失, 有时会导致死亡					

注: 表格仅摘录输液反应

2 实施细则

在临床实践过程中, 抗癌药物的使用尤其是输液治疗, 护士一定要提高警惕, 给药途径、速率、剂量以及是否联合用药等对输液反应风险均有影响。指南围绕“4R”原则, 对抗癌治疗输液反应的管理展开叙述, 特别强调了以最大限度降低 IRs 发生率为首要目标。

2.1 风险评估

大多数抗癌药物的治疗过程可能伴有某种类型的输液反应, 其临床症状可能在输液的第一天或未来几天内出现, 表现程度也是各有不同。因此, 医务人员在使用任何抗癌药物之前, 应了解药物输液反应的潜在危险以及最可能引起的反应 [V, C], 清楚引起输液反应的危险因素 [V, C]: ①年龄; ②是否有伴发病 (如慢性呼吸道疾病、心血管疾病、肥大细胞增多症或克隆性肥大细胞病); ③是否有严重的过敏性疾病; ④是否有使用增加风险的药物 (如 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂等)。

若恶性肿瘤患者肿瘤负荷高, 在进行化疗和 / 或靶向治疗初期存在迅速肿瘤溶解高风险时, 可考虑: ①使用尿酸氧化酶 (拉布立酶), 同时增加水化 [I, A]; ②分次给与单克隆抗体治疗 (III, B)。

2.2 体征 / 症状

抗癌药物输液反应主要发生在第 1 次滴注, 大部分是轻微的“流感样”反应, 其症状因人而异^[13], 但多数不良反应发生于用药后 2 ~ 7 d 内, 这可能与各系统 / 器官对抗癌药物敏感性和代偿性不同有关^[6]。比较典型的包括: 90% 皮肤反应 (潮红、荨麻疹、瘙痒); 40% 呼吸系统症状 (哮喘); 30% ~ 35% 循环系统症状 (低血压) 以及部分胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹泻) 等, 一般在输液开始后几分钟至数小时发生^[14-16]。因此, 指南推荐应根据 CTCAE 4.0 版的标准, 对输液反应进行分级, 并评估其严重性 [V, C]。

2.3 管理

过敏反应一般是从较轻微的症状迅速发展至威胁生命的情况, 发病初期, 患者及护士很难预测, 而 CRS 通常发生在输液开始后 30 ~ 120 min 左右, 二者存在比较大的区别^[17]。在输液过程中, 护士需经常巡视患者, 监测其生命体征并观察其输液反应, 以防范不良事件发生。指南对 IRs 的管理着重强调 4 个方面: 输液前准备工作、输液中的观察、输液反应的处理、症状稳定后。

2.3.1 准备工作

护士在给患者注射任何药物之前应该询问其病史、是否有过敏性疾病、特异性反应及相关治疗等 [V, C], 若患者需口服药物, 应检查患者是否服用 [V, C]; 此外, 护士需备有一份最新的 IRs 管理方案, 以及抢救所需的医疗设备 [V, C]。

2.3.2 观察

IRs 有一些本质上是由血清免疫球蛋白 E (IgE) 介导的过敏反应, 另一些则是与 IgE 不相关的类过敏反应, 不论是哪一种, 其临床症状是相似的, 常表现为皮肤潮红、发痒、心悸、皮疹、

呼吸困难, 严重者可出现休克甚至死亡。一般在发生 IRs 之前, 患者会觉得不舒服, 或者有便意^[15]。当患者发生 IRs, 护士应迅速识别并立即采取医疗处理。指南推荐在滴注抗癌药物的过程中, 医护人员应重视患者出现的任何症状 (表 2), 并评估其生命体征 [V, C]。

表2 过敏反应的临床诊断标准^[18]

序号	过敏反应诊断标准	主要症状
1	急性起病 (几分钟至数小时), 主要表现为皮肤 / 黏膜组织症状 (如荨麻疹、全身瘙痒 / 发红、口唇水肿), 同时伴有以下至少一种症状	a. 气道阻塞: 呼吸困难、喘息 / 支气管痉挛、喘鸣、最大呼气流速下降、低氧血症症状; b. 血压降低或晚期器官功能障碍相关症状 (如肌张力减退、昏厥、失禁)。
2	暴露于过敏原后 (几分钟至数小时) 迅速出现 2 种及 2 种以上的症状	a. 皮肤 / 黏膜组织症状 (如荨麻疹、全身瘙痒 / 发红、口唇水肿); b. 气道阻塞: 呼吸困难、喘息 / 支气管痉挛、喘鸣、最大呼气流速下降、低氧血症症状; c. 血压降低或晚期器官功能障碍相关症状 (如肌张力减退、昏厥、失禁); d. 持续的胃肠道反应 (如痉挛性腹痛、呕吐)。
3	暴露于过敏原后 (几分钟至数小时) 出现血压下降	成人: 收缩压 <90mmHg 或较基础血压下降 >30%

注: 当出现以上三组标准中的任何一个时, 极有可能发生过敏反应

2.3.3 处理

一旦发生 IRs, 应采取以下护理措施, 以防止症状的进一步进展:

- (1) 立即停止输液 [V, C];
- (2) 使用生理盐水保持静脉通路 [V, C]; 评估患者的气道、呼吸、循环以及意识水平 [V, C];
- (3) 取合适体位 [V, C]: ①出现低血压则采取头低足高位; ②出现呼吸窘迫则采取端坐卧位; ③出现无意识则采取复苏体位;
- (4) 如果需要, 给予氧气吸入 [V, C];
- (5) 请求紧急医疗协助 [V, C];
- (6) 当患者出现过敏反应的任何一项临床表现时 (见表 2): 选取大腿外侧肌肉注射肾上腺素 0.01 mg/kg (0.5 mL 的 1 mg/mL 溶液) [IV, B], 每 5 ~ 15 min 重复一次 [V, C]; 若患者出现严重低血压或心脏骤停, 可给予肾上腺素静脉注射 [IV, B];
- (7) 实施液体复苏: 前 5 min 以 5 ~ 10 mL/kg 快速滴注 1 ~ 2 L 生理盐水 [IV, B]; 然后缓慢输注 20 mL/kg 的大剂量晶体或胶体溶液 [IV, B];
- (8) 使用抗组胺药: 联用 H1 (苯海拉明) 和 H2 受体拮抗剂 (雷尼替丁、西咪替丁) 的效果优于单用 H1 受体拮抗剂或 H2 受体拮抗剂 [I, B]; 缓慢静脉滴注苯海拉明 (1 ~ 2 mg/kg 或 25 ~ 50 mg), 同时联用雷尼替丁 (5% 葡萄糖溶液稀释 50 mg 至总容量 20 mL) 静脉推注 5 min 以上 [V, C];
- (9) 若患者出现心动过缓, 立即静脉注射阿托品 600 μg [V, C];
- (10) 接受 β 受体阻滞剂治疗的患者静脉注射胰高血糖素 1 ~ 5 mg, 注射时间至少

5 min，然后以 5 ~ 15 µg/min 的速度静脉滴注，可能有助于治疗难治性心血管反应 [V，C]；

（11）使用升压药：如果肾上腺素和液体复苏均未能缓解低血压症状，可静脉滴注多巴胺（400 mg 溶于 500 mL 5% 葡萄糖溶液）2 ~ 20 mg/kg/min，以升高其收缩压 [V，D]；当肾上腺素无效时，抗利尿激素和去甲肾上腺素也可用于治疗过敏反应 [V，D]，抗利尿激素的浓度通常是 25U/250 mL 5% 葡萄糖水或 0.1 U/mL 生理盐水，滴速为 0.01 ~ 0.04 U/min；

（12）使用糖皮质激素：该类物质能够有效预防药物的双相反应，但对于过敏发作急性期不起作用 [V，D]；大量糖皮质激素静脉滴注（相当于泼尼松 1 ~ 2mg/kg）[V，C]。

2.3.4 稳定后的观察

监测患者生命体征，观察患者有无复发的症状 [V，C]；对于严重过敏的患者，由于可能发生双相反应，应密切观察至少 24 h [V，C]；此外，指南特别提到 CRS 的处理，与其他输液相关反应不同：当发生 CRS 时，应停止输液，使用组胺受体阻滞剂、糖皮质激素以及退烧药进行对症治疗；在症状完全消失后，以 50% 的速度输液并逐渐增加至患者可耐受值 [IV，B]。

2.4 记录

迅速并准确记录 IRs 事件是很重要的^[19]。指南指出 IRs 记录内容包括输液前评估、IRs 的适当描述（包括注射前评估、症状开始时间等）、IRs 分级（根据 CTCAE 分级）以及如何管理 [V，B]。正确全面做好 IRs 记录有助于医护人员判断是否需要采取进一步的治疗措施^[20]。指南推荐的记录模版见表 3，该模版由斯隆 - 凯特琳癌症中心制定^[21]。

表3 输液反应（IRs）记录模版	
流程	IRs 记录模版
注射前评估	药物
	心率
	重新治疗（是 / 否）
IRs 事件的相关信息	相关病史 / 过敏史 / 特应症
	合并用药
	正确口服用药
	滴速
	口服药
	症状开始时间
	生命体征
	症状 / 体征
	分级（参照 CTCAE 标准）
	处理
管理	症状缓解时间
	患者反应
	再次输液（是 / 否）
	重新调整滴速

2.5 再激发

再激发 (Rechallenge), 又叫再暴露, 是指为了验证药物及其不良反应之间的因果关系, 可根据情况选用激发试验, 就是再给患者用一次药, 以观察不良反应是否出现^[22]。指南指出医务人员应根据患者反应的严重程度和性质, 综合考虑患者复发的风险、进一步治疗的潜在临床效益等临床因素, 决定是否对患者重新治疗 [V, C]; 通常, 在所有症状得到缓解后, 降低输液速度和使用额外的药物 (如糖皮质激素和抗组胺药) 进行再激发试验的成功率相对较高 [V, C]。同时, 指南不推荐对 3 级及 3 级以上过敏反应患者进行再激发试验 [V, B]。

2.6 易引起 IRs 的药物

事实上几乎所有应用于癌症治疗的药物在静脉滴注时都可能引起不良反应, 医护人员都应该对可能发生的不良反应有所准备^[23]。指南针对化疗、单克隆抗体、免疫疗法三类抗癌药物, 从药名、IRs 发生率、体征 / 症状、预防以及管理几个方面进行描述。输液反应在化疗药物中是比较少见且症状通常是轻微的, 但部分药物如铂类、紫杉醇类仍存在较高的 IRs 发病率, 其病理生理、临床表现及处理是各有差异的^[24]。结合不同药物的化疗方案在临床是较为常见的, 识别药物的 IRs 特征并确定引起反应的药物以采取相应措施是至关重要的。单克隆抗体是一种非内源性蛋白, 能够引起上述四种 IRs, 首次给药的发生率从利妥昔单抗 (77%)、曲妥珠单抗 (40%) 到西妥昔单抗 (15%) 高低不等, IRs 的发生率可能随着疗程下降^[25]。单克隆抗体的不良反应主要与输液后 1 h 内释放细胞因子引发非过敏性 IRs 有关^[26]。而免疫疗法是一种新的抗癌治疗方案, 这些药物的 IRs 发生率较低, 大多数是轻至中度。

2.7 追踪观察

指南认为, 在任何一种 IR 事件后, 医务人员应根据促发药物 (precipitating drug) 及 IRs 的特点采取相应措施预防复发 [V, C]; 另外, 过敏反应缓解后应注意观察一段时间 [V, B]。研究表明, 1% ~ 20% 的过敏患者存在双相反应, 在第一次症状缓解后的 8 ~ 72h 有可能再次发作^[27]。观察时间应根据患者过敏反应的严重程度、病人的依赖度以及急救设备的接近度, 适当延长观察时间或对患有严重、难治性症状的患者进行住院治疗 [V, C]; 若怀疑是严重过敏反应, 需考虑过敏症专科医师会诊 [V, B]。同时, 指南还建议对患者进行心理干预, 以缓解抗癌药物潜在的不确定 IRs 症状 [V, B], 并且与患者就继续治疗的好处与 IRs 再发生的风险进行全面的、详实的沟通 [V, B]。

3 指南对我国静脉输液管理的启示

尽管近年来国内的输液治疗飞速发展, 还存在如下问题: ①静脉输液评估不到位; ②静脉输液正逐步走向专业化, 但国内专职输液护士的发展刚起步^[28, 29]; ③我国医疗输血量持续增加, 2014 年已高达 136.92 亿瓶 (袋)^[30], 数量之大可见一斑。在这种情况下, 国家卫生和计划生育委员会发布了《静脉治疗护理技术操作规范》并于 2014 年开始实施^[31], 它规定了静脉治疗护理技术操作的具体要求, 但专科性较弱, 关于静脉治疗发生输液反应, 仅提到应停止输液,

更换药液及输液器,通知医师,给予对症处理,保留原有药液及输液器并密切观察病情变化和记录。该指南主要针对抗癌药物输液反应的管理提供指导建议,其宗旨是希望癌症患者接受输液治疗时能够得到优质护理,对我国医疗机构抗癌治疗输液管理的启示体现在:应建立静脉输液管理的长效机制尤其是癌症患者的输液安全管理、信息化建设以及系统化的标准方案等,如①结合国际通用的CTCAE的5级评价标准制定不同输液反应的对应干预措施,从而改善相关症状的预后;②建立健全的输液反应应急预案,包括预警、分级评估、紧急处理、记录以及持续观察等。可喜的是,国内大多数中心已开展较多抗癌治疗输液反应的相关研究,指南中的管理流程、IRs输液记录等均是得到权威认可的,对临床工作具有借鉴意义。护理人员可以运用指南中所推荐的内容,熟悉应用风险评估、观察、处理等程序对癌症患者输液治疗进行准确管理,建立动态的IRs监测流程,从而提高癌症患者的输液护理质量。

纵观该指南,多数内容推荐等级较低(C级推荐),指南的应用不仅考虑到各国国情,加上不同指南间存在差异之处,对我国临床医护人员造成一定的困扰,所以更加有必要制定一个符合我国国情并适用于各级医院医务人员使用的抗癌治疗输液管理规范。鉴于目前尚缺乏高质量的原始研究证据,临床护士可成立多学科团队开展设计严谨、质量控制严格的课题研究,为抗癌治疗输液反应管理规范的制定提供科学证据。

4 小结

近年来,关于“加强医疗机构静脉输液管理”的理念在国内不断倡导,各省市卫生和计划生育委员会要求要高度重视静脉输液管理的重要意义,通过规范静脉输液管理,提高患者对医疗服务的满意度。目前,静脉输液仍然是抗癌治疗给药方法的首选,但是几乎所有的抗癌药物都可能出现不可预知的输液反应。然而国内尚缺乏抗癌药物输液反应管理的专科性指南,因此国家卫生与计划生育委员会层面,应制定癌症患者输液临床应用指南,并且定期组织督导、检查医疗机构输液合理使用情况。另外,护士应该保持高度的警惕性,加强抗癌药物引起输液反应的监测工作,做好患者的全方面评估,对不良反应要及时发现,及时处理,避免重复发生,加强患者的用药依从性及安全性,从而提高临床护理质量、提高患者的满意度。

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in globocan 2012[EB/OL].
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132. (2014-10-09) [2018-03-24]. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- [3] Benjamin L, Cotté F E, Philippe C, et al. Physicians' preferences for prescribing oral and intravenous anticancer drugs : a discrete choice experiment[J]. Eur J Cancer, 2012, 48 (6): 912-920.
- [4] 胡丽娟, 李丹, 胡莲. 抗肿瘤药物使用输液器的临床选择 [J]. 护理学杂志, 2010, 25 (3): 46-48.
- [5] 钱锦, 闫鹏, 张凯. 回顾性研究 422 例抗肿瘤类药物不良反应报告 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33 (18): 1557-1561.

- [6] 寇炜, 郭代红, 田小燕, 等. 抗肿瘤药致不良反应 15183 例分析 [J]. 中国药房, 2018, 29 (4): 508-511
- [7] Infusion Nurses Society. Infusion therapy standards of practice (2016) [EB/OL]. (2016-11-04) [2018-03-24]. <http://source.yiboshi.com/20170417/1492425631944540325.pdf>
- [8] Roselló S, Blasco I, García F L, et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol, 2017, 28 (suppl 4): v100-v118.
- [9] Trotti A, Colevas A D, Setser A, et al. CTCAE v3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13 (3): 176-181.
- [10] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4. 0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32 (2): 142-144.
- [11] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [EB/OL]. (2009-05-28) [2018-03-24]. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- [12] Dykewicz C A. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2001. 7 Suppl: p. 19S-22S.
- [13] Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2011, 7 (1): 55-63.
- [14] Vultaggio A, Castells M C. Hypersensitivity reactions to biologic agents. [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2014, 34 (3): 615-632.
- [15] Gleich G J, Leiferman K M. Anaphylaxis: implications of monoclonal antibody use in oncology[J]. Oncology, 2009, 23 (1): 7-13.
- [16] Peavy R D, Metcalfe D D. Understanding the mechanisms of anaphylaxis[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008, 8 (4): 310-315.
- [17] Kang S P, Saif M W. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer--identification, prevention, and management[J]. J Support Oncol, 2007, 5 (9): 451-457.
- [18] Sampson H A, Muñoz-Furlong A, Campbell R L, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117 (2): 391-397.
- [19] Mayer L, Young Y. Infusion reactions and their management[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2006, 35 (4): 857-866.
- [20] 刘海英, 曹国芬. 抗癌药物输液反应的诊断与处置 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2010, 24 (5): 466-469.
- [21] Timoney J P, Eagan M M, Sklarin N T. Establishing clinical guidelines for the management of acute hypersensitivity reactions secondary to the administration of chemotherapy/biologic therapy. [J]. J Nurs Care Qual, 2003, 18 (1): 80-86.
- [22] Ozaslan E, Duran A O, Bozkurt O, et al. Analyses of multiple factors for determination of "selected patients" who should receive rechallenge treatment in metastatic colorectal cancer: a retrospective study from Turkey. [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16 (7): 2833-2838.
- [23] Castells M C, Tennant N M, Sloane D E, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122 (3): 574-580.
- [24] Demoor P A, Matusov Y, Kelly C, et al. A Retrospective Review of the Frequency and Nature of Acute Hypersensitivity Reactions at a Medium-Sized Infusion Center: Comparison to Reported Values and Inconsistencies Found in Literature[J]. J Cancer, 2011, 2 (1): 153-164.
- [25] Guan M, Zhou Y P, Sun J L, et al. Adverse events of monoclonal antibodies used for cancer therapy[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 428169.
- [26] Vogel W H. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. [J]. Clin J Oncol Nurs, 2010, 14 (2): E10-E21.
- [27] Kemp S F, Lockey R F, Simons F E R. Epinephrine: The Drug of Choice for Anaphylaxis--A Statement of the World Allergy Organization[J]. Allergy, 2008, 1 (Suppl 2): S18-S26.

-
- [28] 王维荣, 王冬梅, 张吉霞, 等. 我国静脉输液护理专业发展现状及展望 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10 (5): 1026-1027.
- [29] 张子嫣, 傅荣, 王清. 2006 年—2015 年 10 种护理期刊输液治疗护理研究论文的文献计量学分析 [J]. 护理研究, 2017, 31 (27): 3374-3378.
- [30] 朱斌, 赵志刚. 守护针尖上的安全——中国输液安全与防护专家共识 [J]. 药品评价, 2016, 13 (10): 8-17.
- [31] 佚名. 静脉治疗护理技术操作规范 [J]. 中国护理管理, 2014 (1): 1-4.

《实践与思考》

通过加强科研管理助力医院提高国家自然科学基金项目 中标数量

——复旦大学附属中山医院的探索与实践

王 嫣 王翔宇 郦梦南 张 敏

复旦大学附属中山医院, 200032

【摘 要】 **目的** 分析复旦大学附属中山医院 2011—2018 年获国家自然科学基金项目的申请和资助情况, 探讨如何在组织科研课题申报过程中提高项目标书的数量和质量。**方法** 对 2011—2018 年国家自然科学基金项目申请、立项情况进行回顾与统计分析, 结合科研管理工作实践, 探讨所实施的基金管理策略对科研工作开展的成效作用。**结果** 经多年实践, 从 2011—2018 年, 医院国家自然科学基金项目申报数增长 41.6%, 中标数增长 131.8%, 中标率提升 63.6%。**结论** 医院需进一步加强科研管理工作, 充分发挥科研管理职能, 提高国家自然科学基金项目申报数量和质量, 提升医院中标数及中标率, 促进医院科研实力不断提升。

【关键词】 国家自然科学基金; 科研管理; 医院

国家自然科学基金致力于促进基础性研究、培养基础科研人才、增强自主创新能力, 坚持自由探索、发挥导向作用的战略定位, 坚持依靠专家、发扬民主、择优支持、公正合理的评审原则。科学基金资助学科体系齐全, 资助项目多, 覆盖面广, 反映了各学科基础研究水平和趋势^[1, 2]。

近年来, 各单位的国家自然科学基金受资助情况越来越被重视, 是否承担过国家自然科学基金的课题资助, 是各级各类人才计划的参考条件之一; 同时, 各种医院排行榜也将国家自然科学基金的资助情况纳入重要评选指标。国家自然科学基金课题是医院乃至医学创新的重要力量, 也是体现医院科研影响力的重要指标之一。

复旦大学附属中山医院 (以下简称“中山医院”) 长期重视医学研究, 获国家自然科学基金资助项目数量逐年增加, 为进一步分析中山医院多年来国家自然科学基金获资助情况, 现对该院 2011—2018 年获资助项目进行总结分析, 以了解近年来医院基金申报的发展趋势和水平, 为提高医院的科研项目管理成效提供重要依据。

1 研究方法和内容

根据中山医院保存资料及科学基金网络信息系统 (<https://isisn.nsfc.gov.cn>) 可查询到的数

据,统计该院 2011—2018 年间获得国家自然科学基金的项目清单,包括项目名称、项目类型、项目编号、学科代码、起止年月、项目负责人及所在科室等基本信息,按时间段和代码统计获资助项目数及类型。

2 研究结果

2.1 获国家自然科学基金申请与资助概况

中山医院 2011—2018 年共申报国家自然科学基金项目 2774 项,累计获得资助项目 589 项,资助总金额超 3 亿元。其中 2011 年获得 44 项,2012 年获得 56 项,2013 年获得 70 项,2014 年获得 68 项,2015 年获得 86 项,2016 年获得 71 项,2017 年获得 92 项,2018 年获得 102 项(表 1)。

国家自然科学基金申请数 2018 年是 2011 年的 1.4 倍(2011 年 310 项,2018 年 439 项),资助数也由 2011 年的 44 项上升到 2018 年的 102 项,增长了 1.3 倍,资助数稳步上升。与此同时,在国家自然科学基金委医学科学部平均资助率逐年下降的情况下,医院中标率基本保持不变,稳定在较高的水准^[3]。

表1 2011—2018年中山医院国家自然科学基金项目资助情况

年度	资助项目数	资助金额(万元)	中标率(%)	医学科学部平均资助率(%)
2011	44	1935	14.20	18.43
2012	56	3467	13.90	17.63
2013	70	3613.15	27.67	20.94
2014	68	3953	20.12	21.38
2015	86	5890.76	23.56	20.49
2016	71	2584.72(直接经费)	24.23	19.09
2017	92	4217(直接经费)	24.66	18.17
2018	102	4816.5(直接经费)	23.23	16.08
合计	589	30477.13		

2.2 获国家自然科学基金青年、面上项目资助概况

一般来说,国家自然科学基金类型包括常规项目和特殊项目,常规项目则包含青年科学基金项目 and 面上项目两种类型。青年科学基金项目支持青年科学技术人员在科学基金资助范围内自主选题,开展基础研究工作,培养青年科学技术人员独立主持科研项目、进行创新研究的能力,激励青年科学技术人员的创新思维,培育基础研究后继人才。面上项目则是支持从事基础研究的科学技术人员在科学基金资助范围内自主选题,开展创新性的科学研究、促进各学科均衡、协调和可持续发展^[4]。特殊项目则包括有重大项目、杰出青年、创新团队等等,特殊项目虽然资助力度大资助数额也更高,但不具备普遍性,因此,本文仅分析常规项目部分。

2011—2018 年,中山医院青年科学基金项目和面上项目申报共计 2 765 项,获资助 548 项。青年科学基金项目获资助数从 2011 年 21 项上升至 2018 年 44 项,增长了 1.1 倍(图 1)。

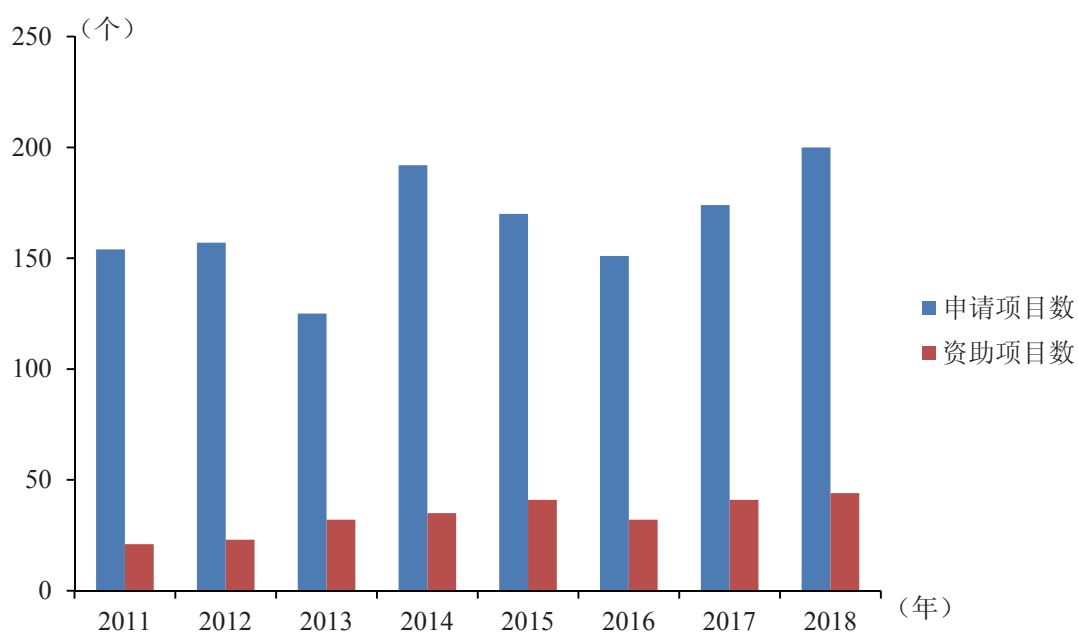


图1 2011—2018年中山医院青年科学基金项目资助情况

面上项目获资助数由 2011 年 19 项上升至 2018 年 49 项，增长了 1.5 倍（图 2）。

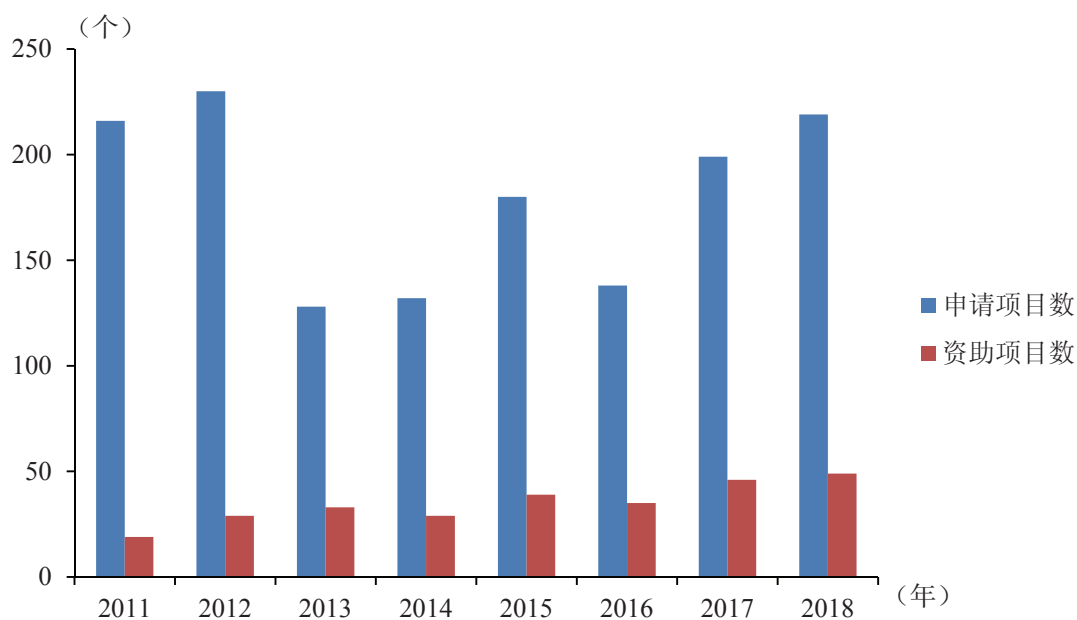


图2 2011—2018年中山医院面上项目资助情况

作为常规项目，青年科学基金和面上项目都保持着较快的同步增长，增长幅度与总数量也基本保持一致。可见医院的科研学术团队依旧保持着旺盛的生命力，在年轻研究人员不断发展成熟的同时，新鲜的科研血液也不断补充进来，申报的积极性、课题水平也持续保持着较高的水准。

3 多举措提高国家自然科学基金申报中标数

为进一步提高国家自然科学基金申报中标数,院科研管理部门采取了多项举措,致力于从管理角度助力医院科研水平的发展。

3.1 动员全院,提升各级重视程度

自身的重视程度是高质量完成一项工作的第一要务,在各类奖励制度的基础之上,中山医院科研管理部门通过多种渠道提升全院对于国家自然科学基金申报的重视度,其中最主要就是借助医院每月的干部大会,通过制作宣传 PPT 向参会的各科室负责人、职能部门负责人等中层及以上干部反复强调申报国家自然科学基金的重要性,提醒申报时间,强调奖励的举措等。此外,每年 8 月资助结果公布后,院科研管理部门均制作分析图表,对比分析医院历年的资助结果及中标率,也包括各科室的数据分析和比较,鼓励中标数高的科室来年再接再厉,也激励中标数低的科室不断努力。

3.2 设立院级基金,扎实前期研究基础

申报课题的前期研究基础是申报国家自然科学基金的奠基石,也是专家评审时对申报书的必审条件,是评判项目是否有充足的实验数据和可持续研究的重要指标,前期扎实的研究基础也直接影响了标书的质量^[5]。从落选标书的同行评议来看,前期研究基础不足等相关问题占据了很大一部分的原因。针对这一点,中山医院自 2009 年起设立了院级基金,针对不同年龄段、不同级别的申请者,设立了包括青年科学基金、科研发展基金等项目;还有注重人才培养的优秀青年计划、优秀骨干计划;针对住院医师的住培、专培专项基金等。项目设立的主旨是给年轻医生“第一桶金”,让年轻医生通过院级基金提升自身的科研能力,获得一定的预实验结果和前期研究基础,并以此培养研究人员对于科研工作的总结、归纳和思考能力,开拓了通过科研课题探寻新诊疗思路的方法。为申报国家自然科学基金等课题奠定基础。

3.3 开展启动会,专题讲座分享经验

每年 10 月、11 月左右,中山医院即召开次年国家自然科学基金的申报启动会,总结过去国家自然科学基金工作的同时,会将最新的申报时间安排表告知参会的科室负责人、科研秘书,并委托传达给全院研究者。通过申报动员,能让申报人提前规划,更合理地安排自己的申报准备进度;也会要求科室负责人提交申报计划,起到协助和督促的作用。同时,会上还邀请有丰富评审经验的专家就国家自然科学基金申报相关问题做详细的讲解和介绍。就 2018 年的讲座来看,受邀专家总结了近几年国家自然科学基金医学研究热点及优先发展的领域,分享了自己对国家自然科学基金的相关政策、审阅选题、课题设计、标书每个板块的填写要点等方面的看法和经验,让参会的申报人获益匪浅,成效显著。

3.4 “一对一”辅导,提高指导效率

除邀请专家进行专题讲座分享申报经验外,中山医院还会邀请院内、院外有经验的专家至少进行两轮“一对一”的单独指导。如果说启动会邀请专家讲课是协助申报人进行大方向的把握和基本框架的勾勒,那面对面“一对一”的指导就是共同对色彩和线条的精雕细琢。与专家

面对面的直接交流,提高了指导效率,专家针对个性化的问题也有具体的建议,对研究观点的创新和研究路线的设计都给了申报者很好的启发,同时医院也会建议申报人旁听其他申报书的点评,以此触类旁通,让自己的申报内容更为完善。

3.5 强调形式审查,着重院内预审

形式审查是国家自然科学基金申报工作的重要内容之一,而国家自然科学基金独有的“初筛”环节,更是可以靠规范和完善标书格式、基本情况等内容顺利通过,因此,中山医院在全院范围多次强调形式审查的重要性。申报前科研处会召开形式审查专题培训会,通过多渠道通知每一位当年有意向的申报者参加,会上专人总结往年基金委各项不予受理的原因,现场演示新版申请书的填报,对每一项可能填错的要点都做好标注,让申报者填写时可以一目了然对照模板核对。制定申报时间规划表时,院科研管理部门会适当提前医院收集标书的时间,由工作人员对每一本上交的纸质版申请书做形式审查,包括检查申请代码、中英文关键词、中文摘要,确认预算表是否合理,检查报告正文格式、个人及参与者简历等都逐一审阅并做批注,随即联系申报者进行修改。经过两、三轮的形式审查后,科研管理部门对最终的申请书做排序、核对版本号,力求做到每一本申请书均顺利通过第一轮如初筛。近3年来,中山医院的形式审查初审结果均全数通过。

3.6 政策引导,以奖激励

为促进国家自然科学基金申报工作的可持续发展,良好的政策引导也是不可或缺的,其中通过奖励来激励更是重要的一环。为进一步调动临床医师申报科研项目的积极性,更好地推进医院的科研发展,中山医院制定并多次修改医院的奖励方式,奖励的途径包括匹配一定的科研经费,给予尚在住院医师规范化培训阶段的研究者有优先留院资格,一定数额的现金奖励等,虽然科研课题的获得本身就是对他们工作的肯定以及未来工作开展的支持,但医院明确的奖励更是实实在在的激励,让研究者更有动力^[6, 7]。

每年年底,医院会根据当年国家自然科学基金中标数给予科室、个人一定金额的奖励;晋职称、博导和硕导的招生等工作也会用其作部分参考,这些也同样激励着研究者积极申报国家自然科学基金。

4 总结

国家自然科学基金资助情况,是检验医院科研成效的重要指标之一,对医院的临床研究、学科建设、人才培养均具有引领作用。医院科研管理部门要善于整合资源,采取包括设立院级基金、专家指导、专题培训会、政策奖励等工作,协助提升医院国家自然科学基金的中标数,事实证明这些工作效果显著。当然该院也还是存在着较多的不足,今后将会在挖掘薄弱学科的潜力,加速中游学科的进步,保持优势学科昂扬势头及分享成功经验等方面着手,继续提升国家自然科学基金的中标数量,也全面提高医院的总体科研实力,为创建研究型医院打下坚实基础。

参考文献

- [1] 田古, 钟梅, 高文红. 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所“十一五”期间国家自然科学基金申请及获资助情况分析 [J]. 中华医学科研管理杂志, 2012, 25 (6): 391-394.
- [2] 朱元贵, 徐岩英, 董尔丹. 自然科学基金推动我国泌尿系统疾病基础研究的发展—国家自然科学基金 26 年资助分析 [J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29 (10): 791-793.
- [3] 韩海波, 张艳, 刘萍, 等. 上海交通大学 2009-2015 年国家自然科学基金资助情况和管理经验 [J]. 中国科学基金, 2016, (3): 229-233.
- [4] 国家自然科学基金委员会. 2018 年度国家自然科学基金项目指南 [M]. 科学出版社, 2018: 1-131.
- [5] 宋芳, 张淋坤, 沈军. 某医院国家自然科学基金申报情况及对策分析 [J]. 现代医院管理, 2018, (1): 60-62.
- [6] 简钢, 杜士明, 王海和, 等. 某院提高国家自然科学基金申报成功率的做法 [J]. 解放军医院管理杂志, 2017, 24 (4): 351-355.
- [7] 潘晓辉, 李蓉. 某三级甲等综合型医院国家自然科学基金管理策略探讨 [J]. 医学信息, 2018, (11): 31-42.

印刷单位：上海市欧阳印刷厂有限公司

印刷数量：1000本

发送对象：市卫生健康委、区卫生健康委、卫生健康委直属单位、医疗机构、高校医学院及相关研究所、相关科研院所、其他相关联系单位