

基于区块链的临床试验研究

鹿 达 陈福兴 苏文山

(第二军医大学 上海 200433)

〔摘要〕 分析临床试验存在的主要问题, 介绍区块链技术特征与功能, 阐述以私有链为基础的区块链技术在临床试验数据公开、知情同意签署、隐私保护、试验过程监管等方面的应用模式, 总结时间戳和智能合约技术对提高临床试验效能的具体方式。

〔关键词〕 区块链; 临床试验; 时间戳; 智能合约

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2020.03.002

Study on Clinical Trials Based on Blockchain LU Da, CHEN Fuxing, SU Wenshan, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

〔Abstract〕 The paper analyzes the main problems existing in clinical trials, introduces the characteristics and functions of blockchain technology, expounds on the application modes of blockchain technology based on private blockchain in the aspects of clinical trial data disclosure, informed consent signing, privacy protection, trial process supervision, etc., and summarizes the specific ways of time stamp and smart contract technology to improve the effectiveness of clinical trials.

〔Keywords〕 blockchain; clinical trials; time stamp; smart contract

1 引言

临床试验是药物研发的重要环节, 是保障药物疗效和安全性的的重要手段。临床试验数据再现、数据共享、隐私保护以及受试者管理是当前临床研究过程中面临的重要问题^[1-2]。近年来国内外发生多起临床试验造假事件, 其中包括人为数据操控、选择性发表、设计和操作缺陷等, 不仅误导相关学术研究工作, 还会造成公众对医学科研有效性的质疑。区块链是一种新兴技术, 2014 年卡莱尔首次提出在临床试验方案中使用区块链来提高透明度

和可信度的方法, 为区块链技术在临床试验领域的应用提供重要思路^[3]。区块链技术能够改进临床试验研究的基础技术, 研究人员之间、研究人员和受试者之间更加透明, 从而提高临床试验的可信度。在临床试验中通过区块链技术形成一个点对点 (Peer-to-Peer, P2P) 的网络, 安全记录临床试验中发生的数据交互, 实现数据共享, 试验数据透明且不可更改。本文将阐述以私有链为基础的区块链技术在临床试验数据公开、知情同意签署、隐私保护、试验过程监管等方面的应用模式, 旨在提高临床试验的规范性和可信性^[4-7]。

2 目前临床试验存在的主要问题

2.1 数据缺乏可信性

近年来国内外多起以数据造假和选择性发表为

〔收稿日期〕 2020-01-08

〔作者简介〕 鹿达, 硕士研究生, 发表论文 3 篇; 通讯作者: 苏文山, 副教授, 博士。

主的临床试验造假事件引发公众对临床试验的偏见^[8-11]。2014 年 7 月《科学》(Science) 杂志报道日本学者在抗高血压药物 Diovan 临床试验中的数据造假^[12]。数据的完整性、规范性、真实性是临床试验的基本要求,完整性和规范性方面的问题主要是部分临床数据缺失,不足以做出有效性和安全性的判断,而真实性问题则涉及造假,包括编造、篡改、瞒报数据及原始数据无法溯源等。2018 年 7 月我国市场监督管理总局颁布《药物临床试验质量管理规范》,进一步规范临床试验过程,细化申办者、试验机构、药监部门在临床试验质量监管中的任务和责任,但是人为管理手段并未消除数据造假隐患。

2.2 知情同意过程不规范

临床试验和医学科学进步离不开患者参与,然而在以往的临床试验中知情同意过程并不严谨,部分参与临床试验患者对试验过程、内容并不清楚^[13-15]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在研究报告中指出有近 10% 的试验在执行知情同意过程中存在随意扩大信息获取范围、私自修改知情同意书等缺陷^[16]。2016 年 1 月法国一项新药物(BIA 10-247)临床试验在部分受试者出现神经并发症后并没有征求再次同意就进行接下来的试验,造成 1 名受试者死亡、5 名受试者出现神经并发症^[17]。赫尔辛基宣言第 25 条至 32 条规定参与临床试验必须获得受试者同意,研究人员要将临床试验目的、方法、风险等内容告知。在实际操作中受试患者群体庞大,IV 期临床试验对象要大于 2 000 例,获取知情同意工作量较大,并且知情同意工作不是一次性而是反复的循环过程。因此亟需通过一种新的方法来提高临床试验知情同意工作效率。

2.3 试验方案执行不严格

临床试验应当严格遵照前期制定的方案和计划,然而在实际中许多临床试验开展未能满足方案要求。有学者回顾分析北京大学人民医院药物临床试验数据核查情况,在 17 个现场核验项目中违背

临床试验方案的有 8 项。对北京市 2008-2012 年 36 家临床试验机构的 243 次临床试验的核查中发现 31.7% 违背试验方案,占问题总数的 35.5%,包括受试者不符合准入标准、试验操作遗漏或不符合要求^[18-19]。

3 区块链技术在临床试验中的应用探讨

3.1 概述

区块链依据去中心化的程度不同分为公有链、私有链和联盟链,私有链相比公共链更易于管理用户和数据。对于临床试验数据,仅对授权用户可见是最理想的,每个临床试验可以根据其协议制定不同规定,每家医院也可以根据政策制定不同规定。因此在临床试验中更适合使用私有链系统来提高安全性和提供更便捷的监管。

3.2 提高试验数据可信度

区块链技术确保临床试验过程按照正确时间顺序进行,每个区块链交易都被盖上时间戳。每次信息产生和交互都进行加密,确保数据完整性,限制数据伪造、美化等行为发生。在临床试验开始前,研究组织方需要将临床试验方案,包括研究类型、期望得到的主要和次要结果以及纳入和排除标准等记录在区块链上,临床试验的时间计划和数据集也应当公开。整个临床试验过程的每次信息产生与接收都记录在区块链上并加盖时间戳,有助于避免与数据不可监控相关的临床试验典型问题,如选择性报告结果、漏报(隐瞒)不显著结果等,见表 1。

表 1 区块链技术用于提高数据可信性	
区块链技术特性	核心功能
时间戳	每组数据经过验证后储存在区块中,加盖时间戳。加盖时间戳的数据是有序的,不可更改或伪造
智能合约	根据算法实现的合约,系统只自动验证识别来自受试患者的医疗数据,拒绝其他来源数据
防篡改性	任何人要更改区块链上的信息必须要攻击网络中 51% 的节点,难度非常大

3.3 规范知情同意流程

3.3.1 基于区块链技术的知情同意过程 知情同意收集是一项动态、多次的持续性工作。为保护患者权益，每次试验方案修改或发生特殊情况，如发现新的风险等，都应再次征求受试者同意。知情同意书需要患者亲自签署并注明日期，重复征求患者同意较为繁琐，应以一种安全、不可伪造、可验证的方式储存知情同意书并实时共享知情同意信息，同时要跟踪患者以便于及时联系，利用区块链技术能够较好地解决该问题。在基于区块链技术的知情同意过程中，每名受试者具有一个私钥以实现类似纸质同意书签名的功能，签署日期会自动记录在区块中。研究人员向受试者发送电子邮件，其中包含一个 Web 超链接，将受试者链接到知情同意书的界面。受试者只需点击同意按钮就可在区块链上完成签名并盖上时间戳。每次协议更新时，调查人员都会发送电子邮件，解释发生的变化并征求患者意见，签署修改后的同意书。该过程每一步都会同步到研究人员，只有显示同意状态的患者才能继续进行下一阶段的临床试验，见图 1。

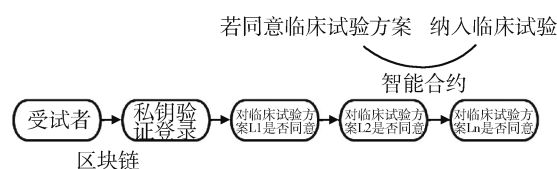


图 1 知情同意过程区块链工作流程

3.3.2 患者端强身份认证功能 在实际应用中邮件验证虽然便捷但安全性和可靠性不足，确认身份在这一过程中尤为关键。可以借鉴金融行业引入类似于“了解客户”（Know Your Customer, KYC）规则，充分了解受试患者信息以提高验证的安全性和可靠性，或使用如 USB 密钥之类的实体对象实现安全认证接入。面部和指纹识别也是可选择的安全认证方式^[16]。

3.4 开展差异化隐私管理

临床试验应做好患者隐私保护工作，然而中心化的数据库一直存在患者隐私安全隐患。区块链技

术从技术层面提高患者隐私保护力度，区块链数据库中临床试验数据的调用需要验证，验证过程使用密钥，每个用户都有一个由公钥和私钥组成的唯一密钥对。公钥类似于区块链系统中的用户 ID，因此没有区块链节点（临床站点）能够识别患者身份。私钥类似于用户签名。每个操作被发送到受试患者的公钥并由发送方的私钥进行数字签名。接收方需要通过检查公钥是否与发送方的数字签名匹配来验证发送方身份。当临床试验发起者希望获取受试者数据进行持续监测时，临床试验管理部门需要验证试验发起者身份，区块链可以帮助试验管理部门验证其公钥和私钥是否匹配，从而避免受试者信息外泄。

3.5 加强试验过程管控

3.5.1 提高试验数据来源和过程可信性 在区块链系统上有一个编码自动执行的计算机协议，即为智能合约。智能合约允许在没有第 3 方的情况下进行可信交易，可利用智能合约来提高临床试验的规范性和可信性。由于每次临床试验数据的产生都记录在区块内部，智能合约只接受直接从临床试验站点发送的数据，其他数据来源将被拒绝，确保数据的准确性。如果数据是伪造的，区块链中每个后续用户都可以检测到数据不是直接从临床试验站点发送的，该信息将不被接受。除在区块链上归档临床试验阶段产生的数据外，还可将不同的临床试验步骤链接在一起，使每一步都依赖于前一步。区块链技术具有实现这些片段和链接过程的工具，进一步减少人为误差的发生。

3.5.2 提高大批量受试者数据收集准确性 区块链技术 用于临床试验的最大优势在于试验发起者和监管部门可实时接收来自不同受试者的原始数据。鉴于区块链技术不能与区块链系统以外的数据库通信，可依托远程过程调用（Remote Procedure Call, RPC）服务器连接到不同临床站点和受试者。RPC 服务器上的程序能够使用智能合约，收到来自智能合约的请求后，收集受试者医疗信息并将所需数据推送回智能合约。这一功能对于 IV 期临床试验尤为重要。IV 期临床试验受试者数量大，该阶段不需

要招募新的受试者,但需要从已经服用新药或治疗的患者了解不良事件的最新情况。试验发起者和监管部门能够通过该技术持续监测受试者并及时通知需要召回的受试者^[20]。

4 结语

区块链技术是临床试验的一个重要突破,可以帮助构建更透明、可验证的方法验证临床试验的完整性、透明性和准确性。未来通过将数据分析软件与智能合约集成起来分析分布式数据,能够提高临床试验和决策支持的效率。此外整合患者生成的物联网数据,如智能穿戴设备、家庭护理设备数据,添加人工智能组件,实时监测受试患者身体指标,有利于准确完成临床试验。

参考文献

- Benchoufi M, Ravaud P. Blockchain Technology for Improving Clinical Research Quality [J]. *Trials*, 2017, 18 (1): 335.
- 康德英,王家良,洪旗,等. 临床试验 Meta 分析中的异质性评价研究 [J]. *华西医学*, 2000, 15 (2): 143-145.
- Greg Irving, John Holden. How Blockchain - timestamped Protocols Could Improve the Trustworthiness of Medical Science [J]. *F1000 Research*, 2017 (5): 222.
- 龚鸣. 区块链社会 [M]. 北京: 中信出版社, 2016.
- Nakamoto S. Bitcoin: a peer-to-peer electronic cash system [EB/OL]. [2019-05-04]. <https://bitcoin.org/bitcoin.pdf>.
- Ron D, Shamir A. Quantitative Analysis of the Full Bitcoin Transaction Graph [J]. *Financial Cryptography and Data Security*, 2013 (7859): 6-24.
- Peters G W, Panayi E. Understanding Modern Banking Ledgers through Blockchain Technologies: future of transaction processing and smart contracts on the Internet of money [EB/OL]. [2018-05-10]. <https://www.doc88.com/p-0146413549991.html>.
- Ioannidis, John P A. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: an extension of the CONSORT statement [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 141 (10): 781.
- Listed N. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials. International Conference on Harmonisation E9 Expert Working Group [J]. *Statistics in Medicine*, 1999, 18 (15): 1905-1942.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood SL. Improving the Quality of Reports of Meta-analyses of Randomised Controlled Trials: the QUOROM statement [J]. *Onkologie*, 2000, 23 (6): 597-602.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. A Proposal for Reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology Group [J]. *JAMA*, 2000 (283): 2008-2012.
- Normile D. Faulty Drug Trials Tarnish Japan's Clinical Research [J]. *Science*, 2014, 345 (6192): 17.
- Ioannidis, John PA. Why Most Published Research Findings Are False [J]. *CHANCE*, 2005, 18 (4): 40-47.
- Gupta, Umesh Chandra. Informed Consent in Clinical Research: revisiting few concepts and areas [J]. *Perspectives in Clinical Research*, 2013, 4 (1): 26.
- 王薇, 吴丽花, 申屠建中. 肿瘤患者药物临床试验知情同意书伦理审查问题及对策 [C]. 大连: 中华医学会医学伦理学分会第十九届学术年会暨医学伦理学国际论坛, 2017.
- Benchoufi M, Porcher R, Ravaud P. Blockchain Protocols in Clinical Trials: transparency and traceability of consent [J]. *F1000research*, 2017 (6): 66.
- 李江帆, 薛薇, 胡欣, 等. 法国 BIA 10-2474 I 期临床试验事件对我国研究者的启示 [J]. *中国药物警戒*, 2018, 15 (2): 94-98.
- 谢振伟, 范华莹, 王璵珏, 等. 药物临床试验数据核查常见问题与对策建议 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33 (22): 2299-2302.
- 于磊, 梁雁, 崔一民, 等. 药物临床试验现场核查中的常见问题分析与对策 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29 (5): 398-400.
- Kai F, Shangyang W, Yanhui R, et al. MedBlock: efficient and secure medical data sharing via blockchain [J]. *Journal of Medical Systems*, 2018, 42 (8): 136.