

· 思路与方法 ·

临床试验与临床试验中心

刘建平

临床试验是指以患病人群为研究对象,前瞻性、有比较地观察某干预措施效果和安全性研究⁽¹⁾。其特征为(1)对象是病人,而非指从病人身上取出的细胞、组织或离体器官的实验(2)它是有计划的前瞻性研究,而不是回顾性质的病例对照研究或病例资料的分析(3)一定有干预措施和与干预措施比较的对照(4)有其评判的结局,包括终点结局和替代结局(中间指标)。医学史中记载的最早临床试验是由英国的航海医生 Linde 在 19 世纪所进行的治疗坏血病的临床试验,第一随机临床试验是 1948 年英国医学委员会进行的链霉素治疗结核的试验。

最初的临床试验都是由学术团体中的临床研究人员联合相关的统计学者和流行病学工作者一起设计完成的。至 20 世纪 70 年代以前,没有专门的临床试验研究机构。此后,在学术机构和一些大的制药企业相继成立了专门从事临床试验及其服务的组织或公司。本文就国内外有关临床试验机构的情况作简要介绍。

1 临床试验中心(clinical trial units, CTU)的定义

CTU 是从事临床研究与提供技术支持并承担临床医学教育的学术研究机构。它通过提供技术服务,与产业化和决策密切联系。根据哥本哈根 CTU 对全世界 35 个临床试验中心所作的调查⁽²⁾,CTU 有两种形式,一种是公立性质的,通常建立在大学医院或医学中心之内,另一种属于私立性质的,位于大的药物公司或药物开发机构中。消费者和政府决策者通常对这种私营的赢利机构不太信任,而由大学或政府机构发起的 CTU 往往较容易得到承认,由他们完成的随机临床试验的真实性不容易被怀疑,因此上市销售就更容易。国际著名的 CTU 大多位于大学医院或医学中心,其临床试验的质量得到国际认证,如食品和药品管理局(FDA)和欧洲临床试验管理规范(GCP)相关机构的认证。通常学术研究机构的 CTU 为非赢利性质的,而合同研究或公司的 CTU 为赢利性质的。

CTU 的人员构成主要为项目经理、临床研究员、统计学者、信息专家、护士和组织协调人员。由于装备

了高新的信息技术和临床研究专用软件支撑,将信息技术与中心随机化,资料采集、管理和分析紧密结合,因此能够组织、实施大型的、多中心的随机临床试验,并提供从设计、项目申报、人员组织等一系列的服务。中国目前还没有严格意义上的 CTU,国家药品监督管理局在各大医院拥有的药品临床药理研究基地承担着类似的工作。但人员的构成和技术水平远远未达到 CTU 所应具有的要求。

2 CTU 提供的服务范围 (1)随机临床试验(RCT)研究计划的咨询与技术支持(2)研究课题与开发项目的系统评价(3)制作随机临床试验的研究方案(Protocol)(4)研究方案的翻译(如汉译英)(5)合同研究项目的制作(6)提供中心随机化服务(如语音应答随机化等)(7)进行随机临床试验(8)随机临床试验的监督与质量保证(9)资料收集及管理(10)统计分析(11)医学报告的撰写。

CTU 将提供临床试验各个阶段的技术支持,包括从项目咨询到承担特定的随机临床试验。CTU 提供对项目标书的评价,试验方案的起草、医学报告的撰写。协助随机临床试验各阶段的技术支持如设计随机方案,承担随机试验整个阶段的工作,包括随机化、资料管理、监督、资料处理、统计分析以及报告撰写。CTU 也将参与制作系统评价和医学教育,开设临床试验和系统评价的课程,讲授随机临床试验、系统评价和 Meta-分析。

3 中国成立 CTU 的必要性 中国的第一个随机对照试验为苏德隆教授于 20 世纪 60 年代初期完成并发表的。“文革”十年期间这类试验被迫停止。20 世纪 80 年代初期重新开始临床试验。中医药领域的第一个随机双盲对照试验发表于 1983 年,为中药注射剂治疗心绞痛⁽³⁾。80 年代中后期,随着临床流行病学引入,国内开始有人对中华系列医学杂志上发表的临床试验进行评价。至 90 年代末期,随着循证医学被引入中国,对中国的临床医学杂志进行广泛的手工检索,并利用循证医学标准对发表的大量临床试验文章进行质量评价,发现尽管近十余年来随机临床试验发表的数量在逐渐增多,但研究质量仍然很低,极少有多中心的大样本随机试验。

90 年代中后期,国内外学者对中国进行的临床试

验进行了深入的方法学质量评价⁽⁴⁻⁹⁾,结果发现中国的临床试验除了质量低下以外,还存在发表偏倚,发表的临床试验几乎均报告了阳性结果,与西方国家临床医学杂志发表的临床试验形成很大反差(发达国家临床试验阳性结果的报道率为 50%~60%)。使中国的临床试验结果得不到国际承认,尤其是中医药领域的试验质量问题尤其突出。最近国外发表的几篇有关中医药治疗慢性肝炎的系统评价仍然表明,即使是在 90 年代末期发表的随机试验,质量仍没有显著提高。而这期间,由于临床流行病学、循证医学和医学信息学的进展,很多新的方法和技术在国外已经应用到临床试验中,使临床试验的技术方法与质量又有了大的跃进⁽¹⁰⁾,国内与之差距更大。

目前,中国的临床试验主要存在以下几方面的问题:随机概念的误解和滥用(据掌握的资料,目前国内尚无中心随机化机构);极少使用盲法与安慰剂;随机误差与系统误差使试验报告的结果夸大了干预措施的效果;临床试验的组织管理与资料收集管理欠缺或不足;缺乏国际水准的试验设计方案;临床试验报告的质量低下,在国际上发表的临床试验数量极少。这使得中国的药物尤其是中药制剂进入国际市场受到严重制约。对比之下,日本在汉方(中药)制剂、德国在植物药的开发与研究上却走在我们前面。因此,中国临床试验的质量亟待改进。究其根本原因在于没有高质量、高水准的临床试验机构,缺乏懂得临床试验设计及掌握相关技能的专门人才,以及在临床试验的管理和实施上不规范。为此,成立与国际接轨的高水准 CTU 并开展与国际接轨的临床试验,将会起到示范和带动作用,将为临床试验水平的提高起到促进作用。

CTU 的主要学术带头人应接受国外临床试验管理和方法的培训,系统地掌握临床流行病学、循证医学的原理和技术,具有扎实的临床实践与研究的经历。此外,要有强大的统计学和信息技术的支撑。

中国已经于 2001 年 11 月正式加入世界贸易组织(WTO)。现政府制定的医疗卫生十五规划中,将发展中医药作为重点策略和方向;国家中医药管理局拟在全国范围内建立 5~10 个临床试验中心,以促进中医

药走向国际、实现现代化。香港特区政府计划在十年内投资 30 亿港元,建立亚洲最大的“中药港”。因此,挑战与机遇并存。随着国家医疗体制改革步伐的加快,从提高费用效益的原则出发,对现行的临床上广泛使用而疗效不确切的干预措施进行严格的再评价,对新的具有潜力的药物进行开发上市,临床试验将发挥极其重要的作用。

参 考 文 献

1. Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. Great Britain: John Wiley & Sons, 1990:75—89.
2. Glud C, Sorensen TIA. New developments in the conduct and management of multicenter trials: an international review of clinical trial units. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9(3): 284—289.
3. 单平,毛如宝,徐济民,等.黄杨宁治疗冠心病——用双盲法观察 110 例临床疗效分析. *中医杂志* 1983;24(5):357—360.
4. 俞国培,高思雄,李怡,等.中药临床治疗试验质量调查——314 篇文献评阅结果. *中国中西医结合杂志* 1994;14(1):50—53.
5. 刘建平,林辉,刘理礼,等.病毒性肝炎治疗随机对照试验文献方法学评价. *华西医学* 1999;14(2):126—128.
6. 李廷谦,毛兵,常静,等.《中国中西医结合杂志》发表论文中有关临床试验的评价. *中国中西医结合杂志* 1999;19(7):435—436.
7. Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses. *Lancet* 1998;352(9128):609—613.
8. Vickers A, Goyal N, Harland R, et al. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. *Controlled Clinical Trials* 1998;19(2):159—166.
9. Tang JL, Zhan SY, Ernst E. Review of randomised controlled trials of traditional Chinese medicine. *BMJ* 1999;319(7203):160—161.
10. Colditz GA, Miller JN, Mosteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy 1: Medical. *Statistics in Medicine* 1989;8(4):441—454.

(收稿 2001-11-20 修回 2001-12-21)