

· 临床试验方法学 ·

建立中医药临床试验注册技术规范的必要性与可行性探讨

卢鹏飞 廖 星 谢雁鸣 王志国

摘要 国际临床试验注册机制是实现临床试验透明化的全球性举措之一,也是提高临床试验质量的有力措施。根据我国中医药临床试验数量多但质量与当前现代医学研究水平相比存在较大差距,且中医药临床试验注册显示诸多问题的特点,我们必须基于世界卫生组织(WHO)和国际临床试验注册及发表机制的成功经验,建立适合中医药自身的临床试验注册技术规范,以提高中医药临床试验的整体水平。笔者针对中医药临床试验注册表现的问题,提出了具体可行的措施,为建立中医药自身的临床试验注册提供参考。

关键词 中医药;临床试验注册;必要性;可行性

The Necessity and Feasibility of Establishing Technical Specifications for Registry of Chinese Medicine Clinical Study LU Peng-fei, LIAO Xing, XIE Yan-ming, and WANG Zhi-guo *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700), China*

ABSTRACT International clinical trials register is one of the global measures to realize transparency in clinical trials and also one of a powerful measure to improve the quality of clinical trials. Many scholars studying the quality of TCM clinical trials find that they are poor in quality and lack transparency. Furthermore, they find that TCM clinical trial registry has many problems. We must base on the successful experiences of WHO and international clinical trial registry to establish technical specifications for registry of traditional Chinese medicine clinical study of their own. Then, it can effectively improve the overall level of TCM clinical studies. We have suggested some concrete and feasible measures to establish technical specifications for registry of traditional Chinese medicine clinical study of their own based on the problems of TCM clinical trial registry.

KEYWORDS Chinese medicine; clinical trials registry; necessity; feasibility

临床试验注册是指任何一种新药或干预措施的临床试验在开始实施前将试验基本信息在特定的临床试验注册机构进行登记,公开其设计信息,并跟踪已注册试验的结果^[1],并且向着透明化、强制性和综合性的方向发展。由世界卫生组织(WHO)领导建立的临床试验注册机制是实现临床试验信息透明化的全球性举

措之一^[2,3],也是提高临床试验质量的有力措施^[4]。目前中医药临床试验数量多但质量与当前现代医学研究水平相比存在较大差距,并且中医药临床试验的注册显示诸多问题。为了提高中医药临床试验研究过程的透明化、减少发表偏倚与选择性报告偏倚及提高方法学上的科学性,进而提高中医药临床试验结果的可信度与证据的强度,建立中医药临床试验注册技术规范已显得十分重要且迫在眉睫。

1 临床试验注册的里程碑事件

国际上,2004年国际医学期刊编辑委员会发表声明^[5]:从2005年7月1日起,成员期刊只发表经注册的临床试验;《美国医学会杂志》(JAMA)、《新英格兰医学杂志》(New England Journal of Medicine)、柳叶刀(Lancet)等11个世界重要医学杂志均宣布接受此声明。同年11月,各国卫生部长通过《墨西哥宣

基金项目:国家自然科学基金资助项目青年科学基金项目(No. 81202776);中国中医科学院基本科研业务费第六批自主选题(No. Z0215);中国中医科学院客座研究员联合创新研究项目(No. ZZ070817)

作者单位:中国中医科学院中医临床基础医学研究所(北京100700)

通讯作者:谢雁鸣, Tel: 010 - 64014411 转 3302, E-mail: kt-zu2014@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 01. 0014

言》^[6],在政府层面对临床试验注册给予支持与肯定。WHO 也于 2005 年 8 月 1 日成立国际临床试验注册平台(WHO ICTRP)^[7],目前已有 14 个一级注册机构^[8]。世界医学大会在 2008 年 10 月发表《赫尔辛基宣言》修订版^[9],也明确表示:在招募第一个受试者之前,每一项临床试验都必须在公开可及的数据库中注册。国内方面,2006 年,中国 48 家医药期刊代表与注册中心等机构代表联合宣布^[4]:从 2007 年 1 月 1 日起,中国临床试验注册中心成员期刊根据各自情况分步实施优先发表直到只发表具有全球唯一注册号的临床试验报告。中医药临床试验作为国际临床试验的组成之一,保持与时俱进,开拓创新,实现了中医药临床试验注册。

2 中医药临床试验的质量受到关注

随着中医药在世界上的影响力越来越大,中医药临床试验的数量逐渐增多,有关中医药临床试验的质

量问题受到许多人的关注。有学者对中医药随机对照试验(RCT)的研究者进行电话采访,发现 1995 年 1 月—2005 年 5 月发表的 1 452 篇 RCT,采用正确随机方法的仅有 103 篇(7.3%),仅 9 篇文献符合 CONSORT 报告标准条目内容的 50% 以上^[10]。另有学者对中国生物医学文献数据库与 Cochrane 图书馆进行检索,所得 3 159 篇中医药 RCT 文章中,仅有 100 篇(3%)采用适当的随机、隐匿和盲法,130 篇(4%)采用适当的随机和隐匿方法,381 篇(12%)采用适当的随机方法^[11]。循证医学引入中医学已 20 余年,有关中医药的系统评价/Meta 分析文献数量增加明显,如有学者检索中国期刊全文数据库,发现 1999 年—2011 年该库共收录 673 篇中药系统综述/Meta 分析,且 2007 年以后增长趋势十分明显^[12]。国外学者检索 Cochrane 协作网上有关中医药系统评价共 70 篇,但研究发现:大多数中医药系统评价的结论是不

表 1 WHO ICTRP 14 个一级注册中心信息

序号及中文名称	英文名称及缩写	首页网址、地点和联系方式
1. 澳大利亚—新西兰临床试验注册中心	Australian and New Zealand Clinical Trials Registry, ACTR	http://www.anzctr.org.au/default.aspx, 澳大利亚悉尼, 邮箱: info@actr.org.au
2. 巴西临床试验注册中心	Brazilian Clinical Trials Registry, ReBec	http://www.ensaiosclnicos.gov.br/, 巴西里约热内卢, 邮箱: rebec@icict.fiocruz.br
3. 中国临床试验注册中心	Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR	http://www.chictr.org/cn/, 中国成都, 邮箱: chictr@gmail.com
4. 韩国临床研究信息服务中心	Clinical Research Information Service, CRIS	http://cris.nih.go.kr/, 韩国忠清北道, 邮箱: cris.cdc@hanmail.net
5. 印度临床试验注册中心	Clinical Trials Registry India, CTRI	http://www.ctri.in, 印度新德里, 邮箱: ctr.nims@gmail.com
6. 古巴临床试验公共注册中心	Cuban Public Registry of Clinical Trials, RPCEC	http://registroclinico.sld.cu, 古巴哈瓦那, 邮箱: rpcec@cencec.sld.cu
7. 欧盟临床试验注册中心	EU Clinical Trials Register, EU-CTR	https://www.clinicaltrialsregister.eu/, 英国伦敦, 邮箱: euctr@ema.europa.eu
8. 德国临床试验注册中心	German Clinical Trials Register, DRKS	http://www.germanctr.de, 德国弗莱堡, 邮箱: Sekretariat@drks.de
9. 伊朗临床试验注册中心	Iranian Registry of Clinical Trials IRCT	http://www.irct.ir, 伊朗德黑兰, 邮箱: irct@hbi.ir
10. 英国国际标准随机对照试验号注册库	International Standard Randomized Controlled Trial Number Register, ISRCTN	http://isrctn.org/, 英国伦敦, 邮箱: info@controlled-trials.com
11. 日本一级注册网	Japan Primary Registries Network, JPRN	http://rctportal.niph.go.jp/link.html, 日本埼玉县, 邮箱: rctportal@niph.go.jp
12. 荷兰国家试验注册中心	The Netherlands National Trial Register, NTR	http://www.trialregister.nl, 荷兰阿姆斯特丹, 邮箱: nederlands@trialregister.nl
13. 非洲临床试验注册中心	Pan African Clinical Trial Registry PACTR	http://www.pactr.org, 南非泰格堡区, 邮箱: pactradmin@mrc.ac.za
14. 斯里兰卡临床试验注册中心	Sri Lanka Clinical Trials Registry, SLCTR	http://www.slctr.lk, 斯里兰卡科伦坡, 邮箱: slma@eureka.lk

确定的,主要是因为缺少足够的高质量的临床试验^[13]。国内学者对 1994 年—2006 年中文期刊发表的中医药系统综述/Meta 分析的质量评价表明,能够达到国际标准的高质量研究很少,其方法学描述不足,建议加强高质量的 RCT 研究^[14]。以上研究表明中医药临床试验的确存在一些问题,如临床试验实施过程不规范,方法学描述不足等,同时也表明中医药临床试验亟需规范化和程序化的迫切形势。

为了提高临床试验研究报告质量的整体水平,国际上相关科学家和编辑们共同制定了一系列规范临床试验研究报告的统一标准,包括多种研究类型。国内学者对其进行了概述,文章提到的报告标准就有 40 余种^[15],其中中医药临床研究报告标准只有 2 个。一方面说明国际方法学家对临床试验质量控制的重视,另一方面也表明中医药临床研究质量控制的严峻形势。

开展一项临床试验研究,并非仅仅关系到研究者获得特定研究结果,同时也可以为广大临床医务工作者、医疗卫生服务使用者和卫生决策者提供临床和卫生政策的证据。低质量、不规范或有伦理问题的临床试验将会提供无效甚至有害的证据,而高质量、严格规范的临床试验可以提供有效且有益的证据。实施临床试验报告规范,是从出口把关临床试验质量,但是,通过实施中医药临床试验注册就可以在试验开始阶段就监控中医药临床试验的质量,通过注册临床试验方案、注册伦理批准情况、填写试验结局指标等几个方面,遏制中医药临床试验在实施过程中及结果报告时的偏倚,发挥试验监督作用,进而获得高质量的中医药临床研究报告,这是中医药临床研究形成良性循环的一个关键起始步骤。鉴于临床试验注册和中医药临床试验质量之间存在直接影响的关系,下面就目前中医药临床试验注册的情况进行阐述。

3 目前中医药临床试验注册存在问题

随着临床试验注册机制的建立,各个注册机构临床试验注册数量不断增加,以美国 Clinical Trials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>, register@clinicaltrials.gov) 为例,注册数量增幅十分明显。中医药临床试验按照既有模式注册,数量也在不断增加。但是,已注册的中医药临床试验存在诸多问题。

3.1 完全按照西医模式注册

通过检索发现,截止到目前,中医药没有专门的临床试验注册规范及机构,虽然可以在国内外现有的注册机构进行注册,但是各个注册机构是以现代医学临床试验为基础而建立的。由于中医学对疾病的认识不同于西医,整体来说,中医药临床实践有其自身特色,

如四诊合参的诊断过程、丸散膏丹汤的复杂干预、医生进行辨证论治的复杂诊疗行为以及专业语言乃至中国的传统文化特色等等,这些都决定了在进行中医药临床试验时的特殊性与难度,其临床研究设计因而也会不同于或有别于西医。如果缺少这些内容的中医药临床试验报告,将会使国内外、行业内的读者不清楚或不能够正确理解其所表达之意。

3.2 缺少中医药自身特色和国情特色

已注册的中医药临床试验无论是注册条目要求还是注册的具体内容都缺少中医药自身特色和国情特色。例如:按照随机双盲对照试验注册条目要求:双盲安慰剂对照方法不适合评价“复杂性干预”,如中医个体化辨证论治;严格的纳人与排除标准使试验结果的外推受到限制;忽略患者对治疗的偏好使伦理原则受到挑战等^[16]。中医学所特有的人文因素、三因制宜(因时、因地、因人)、处方依据、处方所含主要药物的药理作用、治疗原则、辨证分型等内容不能够得以表达,而这些内容对于人们正确理解中医药临床研究又是十分重要的。另外,中药注射剂是中国国内目前现有一种中药创新剂型,在国内被普遍使用,在行业内也得到广泛认可,但是对于业外或者说国外,医患对其了解知之甚少。中药注射剂通过多靶点、多路径起作用,效果明显。但是中药注射剂所含药物、配方依据、制备方法、不良反应内容及附加剂等内容不能够得到体现,使人们不能够正确认识中药注射液的信息。

3.3 注册的临床试验不规范

对各个注册机构的注册目的、注册要求、条目设置、质量控制及是否对公众开放等内容进行对比研究发现:各个注册机构差异很大,导致已注册的中医药临床试验千姿百态,不能够规范、全面地表达中医药临床试验的内容。同时对美国 Clinical Trials.gov 注册的中医药临床试验进行研究发现:一些中医药名称翻译不规范,大多数专业术语直接采用汉语拼音,没有必要的解释;一些干预措施及测量指标表述过于笼统(如:Drug:TCM);注册内容更新不及时,142 个已完成临床试验只有 10 (7.04%) 个提交了研究结果(截止到 2013 年 8 月 1 日);中医证型分类描述过于简单或无描述,不能够讲清楚。另外,由于缺少中医药自己的临床试验注册机构,已注册的中医药临床试验散在于各个注册中心,要想对相同或类似的临床试验进行检索以及对比研究是十分困难的。

实施临床试验注册,从入口把关临床试验质量,可以更好的实现临床试验透明化,提高临床试验质量。中医药临床试验注册显示以上问题,对于遏制中医药

临床试验在实施过程中及结果报告时的各种偏倚,进而获得高质量的中医药临床研究报告是十分不利的。鉴于此,可以通过以下方式建立中医药临床试验注册技术规范,对中医药临床试验注册进行规范,进而在试验起始阶段监控中医药临床试验的质量,实现从被动检测临床试验质量到主动检测临床试验质量的模式转变。

4 建立中医药临床试验注册技术规范的措施

4.1 参考已有注册机构的条目设置

2005 年,国际医学期刊编辑委员会为临床试验注册制定一系列标准,宣布其认可的注册中心所注册的临床试验必须满足 13 个注册条目^[17]。WHO 国际临床试验注册平台成立后,提出了著名的临床试验注册最低要求 20 条^[18],被许多国际临床试验注册中心所采用。美国 ClinicalTrials.gov 是目前国际上最具影响力的临床试验注册机构之一,被列为公开化、国际化临床试验注册的典范^[19,20]。我们可以把以上既有的注册条目设置引入到中医药临床试验注册技术规范中,并对其进行取舍,以符合中医药自身特色及国情特点,如加入唯一识别号、研究方案精简名、研究类型、评审委员会信息、监督当局信息、主办方、研究方案的摘要、试验核查日期、招募状况、研究方案设计、分组与干预、研究对象、受试者选择、研究分中心信息、研究者信息等。

4.2 参考 CONSORT 与 CONSORT for TCM 标准

为了提高 RCT 报告质量,杂志编辑、临床试验者与方法学家共同编写了系列 RCT 报告规范(CONSORT)与中医药临床 RCT 报告规范(CONSORT for TCM),这些规范现已被许多杂志所引用,具有一定的影响力。因此可以参考这些规范来完善中医药临床试验注册技术规范。如 CONSORT for TCM 中加入了引言和背景部分,描述符合中医学理论的组方依据和尽量提供方剂中各中药成分的现代药理学依据;受试者纳入/排除标准中,要求同时使用西医病名、中医辨证分型等;干预措施部分,应包括试验组和对照组的全部干预措施的具体内容(药物、剂型、剂量、用法、疗程等);测量指标部分,增加有关中医证候的疗效指标,包括症状评分、健康相关生存质量等指标。为了在试验开始阶段就监测临床试验的质量,这些内容可以选择性引入到中医药临床试验注册技术规范中。

4.3 专家访谈

在以上工作的基础上,由方法学家确定中医药临床试验实施过程中的质量控制要素和可能出现的偏倚,拟定好规范草案,然后对国内与国外知名的循证医

学/临床流行病学专家、中医药临床专家及长期从事临床试验注册的工作人员进行访谈。访谈重点是为了提高中医药临床试验研究过程的透明化及减少各种偏倚,哪些注册条目是中医药临床试验注册必须填写的信息以及如何体现中医药自身特色和国情特色。通过对从事临床试验注册的人员进行访谈,可以从操作者的角度进一步完善中医药临床试验注册技术规范。

由于中医药临床试验缺少质量控制,很多试验没有报告必要信息,导致很难客观评价中医药疗效的真实性^[3],进而限制了中医药在世界范围内的传播。如果在试验设计的初始阶段就进行注册,使研究结果能够在国际上具有影响力的期刊上发表,对中医药自身发展是一种推动作用^[21]。另一方面,就目前中医药临床试验的现状而言,还不具备独立研究发展中医药临床试验体系的能力,可以通过建立中医药临床试验注册机制,集众人之所长,研究适合中医药临床试验的体系或模式。

参 考 文 献

- [1] Tonks A. Registering clinical trials [J]. BMJ, 1999, 319(7224): 1565-1568.
- [2] 于河,刘建平.国际临床试验注册概述[J].中西医结合学报, 2007, 5(3): 234-242.
- [3] 吴泰相,李幼平,卞兆祥,等.中医药临床随机对照试验报告规范[J].中国循证医学杂志, 2007, 7(8): 601-605.
- [4] 联合宣言工作组.创建中国临床试验注册和发表机制的联合宣言[J].中国中西医结合杂志, 2006, 36(7): 585-586.
- [5] Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors[J]. N Engl J Med, 2004, 351(12): 1250-1251.
- [6] The Mexico Statement on Health Research (OL). Available from <http://legacy.earlham.edu/~peters/fos/2004/11/mexico-statement-on-health-research.html>.
- [7] Kroleza-Jeri K. Clinical trial registration: the differing views of industry, the WHO, and the Ottawa group [J]. PLoS Med, 2005, 2(11): 1093-1097.
- [8] WHO International Clinical Trials Registry Platform. Registry network. Primary registries [OL]. Available from: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>.
- [9] 关于《赫尔辛基宣言》2008 年修正版[J].药物评价研究, 2009, 32(1): 70-74.
- [10] Wu TX, Li YP, Bian ZX, et al. Randomized trials published in some Chinese journals: How many are randomized? [J]. Trials, 2009, 10: 46.

- [11] He J, Du L, Liu GJ, et al. Quality assessment of reporting of randomization, allocation concealment, and blinding in traditional chinese medicine RCTs: A review of 3 159 RCTs identified from 260 systematic reviews[J]. *Trials*, 2011, 12(1):122.
- [12] 詹思延, 胡晶. 提高中药系统综述/Meta 分析质量的建议[J]. *中国中药志*, 2012, 37(18): 2702-2704.
- [13] Manheimer E, Wieland S, Kimbrough E, et al. Evidence from the Cochrane Collaboration for Traditional Chinese Medicine Therapies [J]. *J Altern Complement Med*, 2009, 15(9): 1001-1014.
- [14] 刘建平, 夏芸. 中文期刊发表的中医药系统综述或 Meta 分析文章的质量评价[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(4): 306-311.
- [15] 廖星, 谢雁鸣, 申浩. 国际临床研究相关报告标准概述[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(4): 549-553.
- [16] 刘建平. 传统医学证据体的构成及证据分级的建议[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(12): 1061-1065.
- [17] Kimball AB, Weinstock MA. Mandatory registration of clinical trials: A major step forward for evidence based medicine[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 52(5): 890-892.
- [18] 刁襄译. 这项临床试验完成注册了吗? 国际医学杂志编辑委员会声明[J]. *中国循证医学杂志*, 2006, 6(4): 310-312.
- [19] Steinbrook R. Registration of clinical trial voluntary or mandatory[J]. *New Engl J Med*, 2004, 361(4): 1820-1822.
- [20] Steinbrook R. Public registration of clinical trials[J]. *New Engl J Med*, 2004, 351(4): 315-317.
- [21] 刘建平, 曹卉娟. 从循证医学看国内发表的中医药临床研究现状及改进策略[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(1): 5-8.

(收稿: 2013-08-19 修回: 2014-04-18)

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总编辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷燕

顾问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 侯灿

唐由之 曹洪欣

编辑委员

于德泉 马必生 王一涛 王卫霞 王宁生 王伟 王阶 王拥军(上海) 王拥军(北京)
 王昌恩 王学美 王硕仁 王舒 车镇涛 卞兆祥 方邦江 尹光耀 邓跃毅 叶文才 史载祥
 白彦萍 吕志平 吕维柏 朱元杰 朱兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘平 刘良
 刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙燕 苏励 杨任民 杨宇飞
 杨秀伟 李乃卿 李大金 李玉光 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李顺成 李恩
 李涛 李焕荣 连方 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴烈 时毓民 邱峰 张大钊
 张永贤 张永祥 张荣华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳 陈士奎 陈小野 陈冬燕
 范吉平 范维琥 林志彬 林求诚 林瑞超 郁仁存 果德安 季光 周俊 周霭祥 郑国庆
 赵一鸣 赵伟康 赵健雄 胡义扬 胡镜清 侯凡凡 饶向荣 洪传岳 顾振纶 栗原博(日本)
 徐凤芹 徐治鸿 徐浩 殷惠军 郭军 郭赛珊 唐旭东 凌昌全 黄光英 黄晓愚 黄熙
 黄璐琦 梅之南 曹小定 崔红 麻柔 梁晓春 梁繁荣 葛秦生 董竞成 董福慧 韩济生
 谢竹藩 谢明村 谢恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培 戴瑞鸿

Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)