

· 临床试验方法学 ·

基于美国 ClinicalTrials.gov 分析中医药
临床试验注册特点

卢鹏飞 廖 星 谢雁鸣 王志国

摘要 近 10 年,中医药临床试验在美国 ClinicalTrials.gov 注册的试验数量不断增多。为了解中医药临床试验注册特点,本研究全面检索美国 ClinicalTrials.gov 注册库,采用 EXCEL 表对纳入分析的临床试验逐条录入。最终纳入 348 个中医药临床试验,结果显示中国是中医药临床试验注册的主要国家,其次是美国;中医药临床试验以干预性研究、院校和医院主办、评价药品的安全性或(和)有效性为主;中医药干预性研究中,中国大陆主办、公司主办、招募中试验及多中心研究试验比例增加,中国香港、台湾主办、研究完成试验、研究状态不清楚试验、Ⅲ期临床试验及研究发表试验比例下降;中医药临床试验研究发表比例较低,试验注册信息缺失类型多、比例高。

关键词 中医药;美国 ClinicalTrials.gov;临床试验;注册

Features of Clinical Register of Chinese Medicine and Pharmacy Based on ClinicalTrials.gov. (USA) 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)*

ABSTRACT In recent 10 years, clinical trials of Chinese medicine and pharmacy (CMP) at ClinicalTrials.gov.(USA) are gradually increasing. In order to analyze features of CMP clinical register, ClinicalTrials.gov register database were comprehensively retrieved in this study. Included clinical trials were input one item after another using EXCEL. A final of 348 CMP clinical trials were included. Results showed that China occupied the first place in CMP clinical register, followed by USA. CMP clinical trials, sponsored mainly by colleges/universities and hospitals, mostly covered interventional studies on evaluating safety/effectiveness of CMP. The proportions of studies, sponsored by mainland China and companies, recruitment trials and multi-center clinical trials in interventional trials were increasing. The proportions of studies sponsored by Hong Kong and Taiwan, research completed trials, unclear research status, phase III clinical trials, and published research trials in interventional trials were decreasing. Published ratios of CMP clinical trials were quite low. There were more missing types and higher proportions in trial register information.

KEYWORDS Chinese medicine and pharmacy; ClinicalTrials.gov; clinical trial; registration

WHO 领导建立的全球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^[1],也是提高临床试验质量的有力措施^[2]。近 10 年,中医药研究者紧跟

时代要求,在既有注册机构进行临床试验注册,数量不断增多。美国 ClinicalTrials.gov 是目前国际上颇具影响力的临床试验注册机构之一,2005—2013 年,平均每年注册 16 263 个临床试验,目前临床试验注册数量已超过 16 万,涵盖美国所有 50 个州及世界上 185 个国家和地区^[3]。本研究基于 ClinicalTrials.gov 注册库,分析中医药临床试验注册特点。

1 资料来源与检索方法 本研究以美国 ClinicalTrials.gov 网上注册库为资料检索来源,检索范围为美国 ClinicalTrials.gov 网站上所有注册的临床试验,检索词:"chinese medicine" OR "traditional

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: ktzu2014@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 11. 1388

chinese medicine", 检索方式采用基本检索 (Basic Search), 检索时间: 1999 年 9 月 20 日—2013 年 12 月 20 日。

2 纳入与排除标准 纳入标准: 中医药临床试验。即: 以中医药干预措施 (包括中药复方、单味中药、中药提取物、中药注射剂、中成药、针灸、拔罐、气功等) 为目标研究对象的临床研究。排除标准: 干预措施为非中医药临床试验。

3 数据录入与处理 采用 EXCEL 表, 对纳入分析的临床试验逐条录入, 包括注册号、研究状态、主办方、首次注册时间、研究开始时间、研究目的、研究类型、研究疾病、干预措施、对照措施、医疗干预类型、试验分期、研究设计、随机、盲法、多中心研究、研究终点分类、总样本量、性别、研究发表等 20 项注册信息。全部数据按照美国 ClinicalTrials.gov 注册条目设置进行英文原文录入。运用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据处理和分析。本研究采用 EXCEL 表辅助制图。

4 结果 本研究按照上述检索方法, 共检索到 411 个临床试验。然后依据纳入、排除标准, 逐条阅读全文, 排除干预措施为西药的临床试验 42 个; 腹膜透析、血液透析和外科手术的临床试验 6 个; 健康教育、心理疗法的临床试验 13 个; 1 个急性肾损伤动脉压力波的谐波分析的临床试验; 1 个骨髓异常增生综合征问卷调查的临床试验, 最终纳入 348 个中医药临床试验。

4.1 中医药临床试验基本特点

4.1.1 研究类型 ClinicalTrials.gov 对研究类型注册条目设置为 3 种: 干预性研究、观察性研究和扩展性应用。本研究纳入分析的 348 个中医药临床试验中, 干预性研究最多, 共 308 个, 其次是观察性研究 39 个, 扩展性应用 1 个。

4.1.2 中医药临床试验每年注册数量分布 (图 1) 本研究依据每个试验首次注册时间, 逐年统计注册试验数量, 平均每年注册试验数量为 23 个。从 2006 年开始, 平均每年注册试验数量为 41 个。

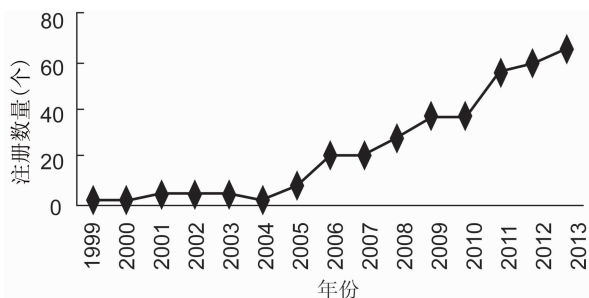


图 1 中医药临床试验每年注册数量分布图

4.2 中医药临床试验按年代分层基本特点 (表 1)

4.1.3 试验主办国家/地区 本研究依据主办方信息, 对纳入分析的 348 个注册试验进行主办国家/地区统计描述, 个别试验通过主办方信息无法分辨出主办国家/地区, 则依据研究联系人信息进行分类。结果表明中医药临床试验主办方分布在 20 个国家/地区, 其中研究数量排在前 5 位的分别是: 中国大陆 162 个、美国 51 个、中国台湾 41 个、中国香港 34 个和韩国 26 个, 累计达总数的 90.23%。

本研究完全按照 ClinicalTrials.gov 注册条目设置选项分类进行描述, 除主办国家/地区及主办机构外, 不对注册条目设置分类进行合并。主办机构分类按照主办方信息分学院或大学 (简称院校)、医院、科研机构或组织、公司和其他 (个人、政府机构)。首先对所有研究进行描述, 然后对干预性研究按年代分层进行分析, 采用 χ^2 检验。

4.2.1 所有研究描述 中医药临床试验注册数量最多的是中国大陆 (46.55%), 多为院校和医院 (72.99%) 主办; 以治疗 (75.29%) 为主要研究目的; 涉及到的研究状态有 9 种, 其中研究完成 (37.93%)、招募中 (25.29%) 和不清楚 (19.25%) 较多; 医疗干预类型以药品 (50.86%) 为主; 多为平行 (74.71%)、随机 (82.18%)、双盲 (50.00%)、II 期 (19.25%)、0~100 样本量 (45.69%) 试验设计; 研究终点以安全性或/和有效性 (81.89%) 为主; 但研究发表 (13.22%) 比例较低, 并且试验信息缺失种类较多、比例较高, 如试验分期 (45.40%)、研究终点分类 (17.53%)、随机 (14.66%)、试验设计 (13.22%)、盲法 (11.21%)、研究目的 (11.78%) 等。

4.2.2 干预性研究描述 主办国家/地区: 中国大陆注册试验最多, 比例增加, 由 35.92% 增加到 53.48% ($P < 0.01$), 香港、台湾注册试验比例下降, 由 29.13% 下降到 17.11% ($P < 0.05$), 美国注册试验比例下降, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 主办机构: 院校 (50.97%) 与医院 (24.35%) 主办试验数量较多, 但随时间变化, 比例增减不明显 ($P = 0.164$ 和 $P = 0.586$), 而公司主办试验比例增加, 从 1.94% 增加到 8.02% ($P < 0.05$); 研究目的: 以治疗 (85.06%) 为主, 其他研究目的较少, 随时间变化, 各研究目的试验比例没有明显变化; 研究状态: 试验完成比例下降, 从 61.17% 下降到 24.60% ($P < 0.01$), 招募中比例增加, 从 0.97% 增加到 41.71% ($P < 0.01$), 不清楚比例下降, 从 31.07% 下降到 14.97% ($P < 0.01$); 医疗干预类型: 以药品 (52.60%) 为主, 研

表 1 中医药临床试验按年代分层基本特点 [个(%)]

类别	所有研究 (348 个)	干预性研究			P 值
		1999—2013 年 (308 个)	2006—2009 年 (103 个)	2010—2013 年 (187 个)	
主办国家/地区					
中国大陆	162(46.55)	138(44.81)	37(35.92)	100(53.48)	0.004
中国香港、台湾	75(21.55)	65(21.10)	30(29.13)	32(17.11)	0.017
美国	51(14.66)	50(16.23)	18(17.48)	18(9.63)	0.052
其他国家	60(17.24)	55(17.86)	18(17.48)	37(19.79)	0.631
主办机构					
院校	167(47.99)	157(50.97)	60(58.25)	93(49.73)	0.164
医院	87(25.00)	75(24.35)	24(23.30)	49(26.20)	0.586
科研机构或组织	67(19.25)	51(16.56)	15(14.56)	28(14.97)	0.925
公司	21(6.03)	21(6.82)	2(1.94)	15(8.02)	0.035
其他(个人、政府机构)	6(1.72)	4(1.30)	2(1.94)	2(1.07)	0.542
研究目的					
治疗	262(75.29)	262(85.06)	91(88.35)	157(83.96)	0.309
预防	20(5.75)	20(6.49)	6(5.83)	12(6.42)	0.842
支持性护理	14(4.02)	14(4.55)	5(4.85)	8(4.28)	0.820
基础科学	5(1.44)	5(1.62)	0(0)	5(2.67)	—
医疗卫生服务	3(0.86)	3(0.97)	0(0)	3(1.60)	—
筛检	2(0.57)	0(0)	0(0)	0(0)	—
诊断	1(0.29)	1(0.32)	0(0)	0(0)	—
缺失	41(11.78)	3(0.97)	1(0.97)	2(1.07)	0.937
研究状态					
研究完成	132(37.93)	123(39.94)	63(61.17)	46(24.60)	0.000
招募中	88(25.29)	79(25.65)	1(0.97)	78(41.71)	0.000
不清楚	67(19.25)	61(19.81)	32(31.07)	28(14.97)	0.001
尚未招募	22(6.32)	20(6.49)	0(0)	20(10.70)	—
研究进行但尚未招募	22(6.32)	9(2.92)	5(4.85)	4(2.14)	0.203
招募终止	8(2.30)	8(2.60)	0(0)	5(2.67)	—
指定招募	7(2.01)	7(2.27)	2(1.94)	5(2.67)	0.698
招募暂停	1(0.29)	0(0)	0(0)	0(0)	—
招募取消	1(0.29)	1(0.32)	0(0)	1(0.53)	—
医疗干预类型					
药品	177(50.86)	162(52.60)	52(50.49)	104(55.61)	0.402
其他	81(23.28)	56(18.18)	16(15.53)	38(20.32)	0.316
治疗过程改变	50(14.37)	50(16.23)	22(21.36)	21(11.23)	0.020
设备	25(7.18)	25(8.12)	10(9.71)	15(8.02)	0.624
食品增强剂	9(2.59)	9(2.92)	1(0.97)	6(3.21)	0.236
行为疗法	6(1.72)	6(1.95)	2(1.94)	3(1.60)	0.833
试验设计					
平行	260(74.71)	260(84.42)	91(88.35)	161(86.10)	0.586
单组	26(7.47)	26(8.44)	7(6.80)	16(8.56)	0.596
交叉	10(2.87)	10(3.25)	4(3.88)	4(2.14)	0.386
析因	6(1.72)	6(1.95)	1(0.97)	5(2.67)	0.330
缺失	46(13.22)	6(1.95)	0(0)	1(0.53)	—
随机					
随机	286(82.18)	283(91.88)	96(93.20)	174(93.05)	0.960
非随机	11(3.16)	11(3.57)	4(3.88)	5(2.67)	0.570
缺失	51(14.66)	14(4.55)	3(2.91)	8(4.28)	0.561
盲法					
双盲	174(50.00)	171(55.52)	64(62.14)	97(51.87)	0.092
开放	79(22.70)	79(25.65)	22(21.36)	52(27.81)	0.228
单盲	56(16.09)	56(18.18)	17(16.50)	38(20.32)	0.428
缺失	39(11.21)	2(0.65)	0(0)	0(0)	—

续表 1

类别	所有研究 (348 个)	干预性研究			P 值
		1999—2013 年 (308 个)	2006—2009 年 (103 个)	2010—2013 年 (187 个)	
试验分期					
0 期	3(0.86)	3(0.97)	0(0)	3(1.60)	—
I 期	10(2.87)	10(3.25)	1(0.97)	8(4.28)	0.121
II 期	67(19.25)	66(21.43)	26(25.24)	35(18.72)	0.192
III 期	39(11.21)	39(12.66)	19(18.45)	17(9.09)	0.021
IV 期	35(10.06)	34(11.04)	7(6.80)	27(14.44)	0.053
I 期/II 期	15(4.31)	15(4.87)	5(4.85)	5(2.67)	0.331
II 期/III 期	21(6.03)	21(6.82)	7(6.80)	14(7.49)	0.828
缺失	158(45.40)	120(45.40)	38(36.89)	78(41.71)	0.423
总样本量					
0 ~ 100	159(45.69)	149(48.38)	51(49.51)	86(45.99)	0.565
101 ~ 500	136(39.08)	123(39.94)	43(41.75)	76(40.64)	0.855
> 500	48(13.79)	32(10.39)	8(7.77)	24(12.83)	0.187
缺失	5(1.44)	4(1.30)	1(0.97)	1(0.53)	0.668
性别					
男	3(0.86)	1(0.32)	0(0)	1(0.53)	—
女	48(13.79)	45(14.61)	12(11.65)	27(14.44)	0.505
两者	296(85.06)	261(84.74)	90(87.38)	159(85.03)	0.592
缺失	1(0.29)	1(0.32)	1(0.97)	0(0)	—
多中心研究					
是	97(27.87)	81(26.30)	19(18.45)	60(32.09)	0.013
否	251(72.13)	227(73.70)	84(81.55)	127(67.91)	0.013
研究发表					
是	46(13.22)	45(14.61)	25(24.27)	20(10.70)	0.002
否	302(86.78)	263(85.39)	78(75.73)	167(89.30)	0.002
研究终点分类					
安全性/有效性	178(51.15)	178(57.79)	68(66.02)	104(55.61)	0.084
有效性	101(29.02)	101(32.79)	30(29.13)	65(34.76)	0.328
安全性	6(1.72)	6(1.95)	0(0)	5(2.67)	—
生物利用度	1(0.29)	1(0.32)	0(0)	1(0.53)	—
药物动力学	1(0.29)	1(0.32)	0(0)	1(0.53)	—
缺失	61(17.53)	21(6.82)	5(4.85)	11(5.88)	0.714

究比例从 50.49% 增加到 55.61%, 但差异无统计学意义 ($P = 0.402$), 治疗过程改变比例下降, 从 21.36% 下降到 11.23% ($P < 0.05$); 试验设计: 以平行(84.42%)、随机(91.88%)、双盲(55.52%)研究为主; 临床试验分期: 以 II 期(21.43%)、III 期(12.66%)、IV 期(11.04%) 临床试验为主, III 期比例下降, 从 18.45% 下降到 9.09% ($P < 0.05$), IV 期比例增加, 从 6.8% 增加到 14.44%, 但差异无统计学意义 ($P = 0.053$); 总样本量: 以 0 ~ 100 样本量为主(48.38%), 样本量大于 500 比例增加, 从 7.77% 增加到 12.83%, 但差异无统计学意义 ($P = 0.187$); 性别: 两者(84.74%) 都纳入的研究最多; 多中心: 研究比例增加, 从 18.45% 到 32.09% ($P < 0.05$); 论文发表: 发表比例下降, 从 24.27% 下降到 10.70% ($P < 0.01$), 没有发表比例增加, 从 75.73% 增加到

89.30% ($P < 0.01$); 研究终点分类: 以安全性和有效性为主。干预性研究试验信息缺失比例较低, 如研究终点分类(6.82%)、随机(4.55%)、试验设计(1.95%)、总样本量(1.30%)、盲法(0.65%), 但试验分期信息缺失比例高达 45.40%。

5 讨论

5.1 中医药临床试验注册国家与数量 近些年, 一方面中国政府对中医药越来越重视, 投入了大量的资金; 另一方面中医药在世界上的影响力也越来越大, 各国对中医药的有效性与安全性关注越来越多, 这些都促使中医药临床试验增多。随着国际临床试验注册机制的建立, 各国临床试验注册机构试验注册数量不断增加, 中医药临床试验注册数量也在不断增多。完成试验比例减少, 发表研究的试验比例减少, 而正在研究试验比例增加, 一方面是因为有些研究周期长, 另

一方面可能是试验注册者没有及时更改注册信息,但总体说来,中医药开展试验数量呈增多趋势。

5.2 注册信息完整性和规范性 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,也是提高临床试验质量的有力措施。完整和规范地注册试验信息对于减少发表偏倚与选择性报告偏倚、提高试验透明度及相互交流了解有极大的促进作用。但是本研究发现中医药临床试验在 ClinicalTrials.gov 注册信息并不完整和规范,例如试验分期、研究终点分类、研究目的、性别纳入、样本量、盲法、试验设计等。笔者对中医药剂型研究显示,剂型名称表达形式多样,如汤剂: Tang、decoction、soup,丸剂: Wan、pill,干预措施: 方剂首字母简写、汉语拼音、代码等。这些不完整或/和不规范的注册信息一方面不利于提高中医药临床试验质量及试验透明度,另一方面会使国内外读者交流了解形成障碍,所以本研究建议尽快制定相应的注册规范,以保障注册试验的质量。

5.3 结合中医药自身特点及国情,设置注册条目 美国 ClinicalTrials.gov 是以现代医学临床试验为基础而设置的注册条目内容,并没结合其他医学如中医药学自身特点设置注册条目内容。由于中医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,其临床试验设计因而也会不同于或有别于西医。另一方面中医学所特有的人文因素、处方依据、处方所含主要药物的药理作用、治疗原则、辨证

分型等内容不能够在 ClinicalTrials.gov 上得以表达,而这些内容对于人们正确理解中医药临床试验又是十分重要的。如果缺少这些内容的中医药临床试验,将会使国内外、行业内外读者不清楚或不能够正确理解其所表达之意。所以应结合中医药自身特点和国情,完善、细化 ClinicalTrials.gov 注册条目设置,形成具有中医药自身特点和国情的临床试验注册条目设置并最终形成中医药临床试验注册规范,使中医药临床试验注册更加完善与规范^[4]。

5.4 加强研究结果注册,促进知识共享 美国 ClinicalTrials.gov 不仅要求对试验方案进行注册,还设置研究结果发表的链接。但本研究显示已发表研究的试验数量很少,未来需要加强研究结果的注册,使每个临床试验从注册到结果发表的所有信息均完整、透明,切实做到中医药临床试验信息真实、科学,完整、透明,促进知识共享。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Clinicaltrials.gov. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
- [4] 卢鹏飞,廖星,谢雁鸣,等. 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[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 14-18.

(收稿:2014-07-18 修回:2015-07-30)

《中国中西医结合杂志》荣获中国科协精品科技期刊项目

按照《中国科协精品科技期刊工程项目实施方案(2015—2017)》,通过项目申报,资格审查及专家评审,分别评选出精品科技期刊 TOP50 项目 50 项,学术质量提升项目 120 项,数字出版建设项目 11 项,集群(联盟)建设项目 11 项,出版人才培养项目 2 项,精品科普期刊项目 5 项,共 199 项。《中国中西医结合杂志》进入 TOP50 项目。