

中国临床试验注册和发表机制及实施说明

吴泰相¹, 李幼平¹, 李 静¹, 钟紫红², 贾万年³, 代表中国临床试验注册和发表协作网

(1. 卫生部中国循证医学中心、Chinese Cochrane Centre、循证医学教育部网上合作研究中心、中国临床试验注册中心, 四川大学华西医院; 2. 中国医学科学院 中国协和医科大学; 3. 《解放军医学杂志》编辑部)

2006 年 4 月 16 日~ 17 日在成都召开第四届亚太地区循证医学研讨会期间, 中国 48 家医(药)学期刊和中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR)、卫生部中国循证医学中心、循证医学教育部网上合作研究中心和 Chinese Cochrane Centre 的代表经过充分讨论达成共识, 决定共同发起创建中国临床试验注册和发表机制, 并成立“中国临床试验注册和发表协作网(Chinese Clinical Trial Registration and Publishing Collaboration, ChiCTRPC)”。这种临床医学研究管理新模式的创建和应用, 将对提高中国临床试验信息透明度和质量、提高医学研究公信力发挥极其重要的作用。本文介绍其结构特点和运作方式。

1 中国临床试验注册和发表机制的结构特点

中国临床试验注册和发表机制是医(药)学期刊、ChiCTR、技术支撑和教育体系三部分联合协调运行的机制。

1.1 医(药)学期刊是医(药)学科技事业的重要组成部分, 是传播和交流医(药)学科技信息的主要载体, 反映一个国家医(药)学研究和卫生事业发展水平, 承载着为各类医疗卫生决策提供证据的重任, 有着其他途径不可替代的重要导向作用^[1]。

医(药)学期刊是医(药)学研究结果的主要出口, 发表的文献数量占医(药)学文献总量的 70%^[1]。要实行临床试验注册制度, 必须有医(药)学期刊严把出口关, 只有完全做到不发表未注册的临床试验, 才能保证临床试验注册制度的完全实施。

针对中国医(药)学期刊数量多, 医(药)学从业人员数量大, 对临床研究知识的掌握和理解程度不一, 文章数量巨大质量偏低的特点, ChiCTRPC 的成员期刊经讨论决定, 从 2007 年 1 月 1 日起优先发表已注册的临床试验, 根据各期刊情况, 逐步过渡到只发表已注册试验报告。

全国各医(药)学期刊是中国临床试验注册和发

表机制中极为重要的环节, 是整个机制成功运转的保障。我们希望全国医(药)学期刊积极参与到这件关系到医(药)学研究社会公信度的大事中来, 团结一致, 共同推动中国临床研究水平的提高。

1.2 ChiCTR 是按照世界卫生组织国际临床试验注册平台(World Health Organization International Clinical Trial Registration Platform, WHO ICTRP)^[2]和渥太华工作组(Ottawa Group)^[3]的标准建立的目前中国唯一的临床试验注册中心^[4]。

根据 WHO ICTRP 的定义, 临床试验是指所有以人体为研究对象的上市、未上市药物、装置和设备、外科干预、咨询等的随机/非随机对照试验、对照/非对照临床研究。临床试验注册是指任何临床试验在开始实施前在公共数据库上公开其所有设计信息, 并跟踪已注册试验的结果。

根据中国临床研究文献特点, ChiCTR 将注册范围扩大为除上述 WHO 指定的疗效研究项目外, 还包括诊断试验和病因学研究, 并将临床试验注册分为“预注册”和“后注册”: 预注册: 指 WHO ICTRP 所定义的在临床试验实施前进行注册; ④后注册: 指任何未预先注册的已实施或正在实施的临床试验, 在发表研究报告以前进行注册。

无论是预注册还是后注册, ChiCTR 均按照 WHO ICTRP 的标准, 要求申请者提供包括研究资助者和实施者、主要测量指标和主要的次要测量指标在内的 20 个条目信息, 还按照 Ottawa Group 标准提供 27 类 38 个条款的信息。通过预注册可以保证研究的设计质量和所有研究信息的透明化, 还可鉴定未发表出来的结果, 以避免发表偏倚导致对干预措施效果的误判。ChiCTR 的注册条目还适用于诊断试验和病因学研究。

对预注册, ChiCTR 还提供设计指导、中心随机和设盲服务, 以保证研究设计和实施质量。预注册的重要性参见我们先前文章中的阐述^[4]。

对后注册, ChiCTR 将对申请项目从研究设计到实施进行严格审核, 按照其实施情况进行设计分类,

并根据需要指导论文写作,使其名符其实、科学规范地发表。中国每年医(药)学文献产量数以万计,其中临床研究过半。大多数研究是临床医师对其实践经验的总结,而非预设计的临床试验,或是设计有缺陷的临床试验。这些经验总结或有缺陷的临床试验是某种干预措施在临床应用的记录,可给研究者提供有参考价值的信息,对临床试验选题和安全监测有一定积极意义。无论是否发表,都需要记录其结果。但这些研究的作者可能大多没有受过系统严格的临床研究科研方法培训,不能准确地将其研究归类和析其局限性,从而可能提供错误信息,误导读者。后注册临床研究,就是要鉴别其研究类型和设计及实施方面存在的问题,帮助作者分析潜在偏倚对结果的可能影响,并实事求是地在其文章或报告中反映,让读者获得真实的信息。

ChiCTR 另一个重要功能是核查一稿多投,避免重复发表。目前国内医(药)学文献的发表机制很难做到这点,而 ChiCTR 作为整个联合机制唯一的注册数据库,一旦全国 1100 多家医(学)期刊都加入协作网,则很容易核查稿件的投送和发表状况,避免一稿多投。

1.3 中国临床试验的数量和医(药)学文献的年产量巨大,注册、鉴别、设计和论文指导需要大量具有相关专业知识的人员参与工作。卫生部中国循证医学中心、循证医学教育部网上合作研究中心、Chinese Cochrane Centre 是中国主要的循证医学和临床科研方法学教育和培训基地,可为中国临床试验注册和发表机制提供全程全方位的临床科研方法教育和技术支撑平台。包括根据培训对象需要和要求编写培训教材、培训杂志编辑、建设评审专家队伍等。

我们还将创新医(药)学教育内容,将临床试验注册和发表的评审开辟为培养医(药)学生批判思维的学习和实践的课堂,为中国造就高素质医(药)学科研后备人才。

2 中国临床试验注册和发表机制的运行模式

2.1 临床试验预注册

临床试验的预注册直接由课题负责人包括设计者或资助者向 ChiCTR 申请注册,通过 ChiCTR 网站 (www.chictr.org) 进行。采用中、英文两种语言注册。注册申请采取在线填写申请表直接提交和下载 WORD 格式申请表后电子邮件提交两种方式,申请者可选其一。提交表格后,ChiCTR 评审专家将分析表中信息,必要时询问申请者。最快 20 个工作日在网上公布评审结果并授予 ChiCTR 注册号。全球统一注册号则需等 WHO ICTRP 和 OTTAWA GROUP 启动并验收后颁发。

2.2 临床试验后注册

2.2.1 研究者将稿件投交医(药)学期刊后,医(药)学期刊编辑部对其进行初审和筛选。

2.2.2 编辑部将临床研究的稿件送交 ChiCTR。ChiCTR 的工作包括 ①审核投稿状况,鉴别是否一稿多投;②进行方法学鉴定和分类,必要时用电话或电子邮件询问作者以获得必要信息;③按类别注册,记录其结果;④对文章写作提出建议;⑤将所有意见返回送稿编辑部。

2.2.3 编辑部将稿件连同 ChiCTR 审核结果送相关专家做专业评审。

2.2.4 编辑部根据专业评审意见决定是否发表并通知作者。

根据与 Chinese Cochrane Centre 达成的长期合作计划,英国 Cochrane 中心将参与中国临床试验注册与发表机制和 ChiCTR 的建设,协助方法学探讨、人才培训和注册库技术管理。WHO ICTRP 代表陈安文博士对中国临床试验注册与发表机制十分赞赏,认为这个机制将会有效运行,可供其他国家借鉴。

[参考文献]

- [1] 卫生部新闻办公室. 中国医药卫生期刊质量管理规范试行说明. 2004-03. http://www.moh.gov.cn/public/open.aspx?n_id=3618&seq=%B0%B4%C8%BA%CB%F7%D2%FD
- [2] WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). <http://www.who.int/ictip/about/en/>
- [3] Draft - The Ottawa Statement, Part Two: Principles of operationalisation for international trial registration: <http://ottawagroup.ohri.ca/statement2.html>
- [4] 吴泰相,李幼平,姚巡,李静. 实行临床试验注册制度,提高中国临床研究质量. 中国循证医学杂志, 2006, 6 (3): 153-156 (此文编辑 胡必利)