

国际临床试验注册概述

于河, 刘建平

北京中医药大学循证医学中心, 北京, 100029

摘要: 临床试验是进行医学研究的重要手段, 目前为止, 只有部分临床试验在不同性质的注册机构进行了注册。临床试验注册能够避免临床研究中的各种偏倚以及由于重复研究而造成的浪费, 有利于开展循证医学研究, 进而促进人类健康事业的进步。因此, 临床试验进行注册的重要性和必要性已日益显现。本文就临床试验注册的定义、原因、要求、内容、历史与现状进行了概述, 并详细介绍了重要的国际临床试验注册机构。通过分析临床试验注册的历史与现状, 提出未来的临床试验注册将趋向于透明化、强制性和综合性的方向发展。

关键词: 临床试验; 国际机构; 循证医学

中图分类号: R-20; **文献标识码:** A; **文章编号:** 1672-1997(2007)03-0234-09

A review of international clinical trial registration

He YU, Jian-ping LIU

Evidence-based Chinese Medicine Centre for Clinical Research and Evaluation, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Clinical trials play a critical role in medical research. However, only a few clinical trials conducted at present have been registered at various clinical trial registries. Clinical trial registration can prevent bias in these registered trials effectively and avoid unnecessary waste of resources due to meaningless repeats. Moreover, it will benefit the development of evidence-based medicine, and promote human welfare. Great attention has been paid to the importance and necessity of clinical trial registration. This review briefly introduced the definition, justification, contents, history, current status of clinical trial registration, and introduced the information regarding important international clinical trial registries in detail. Clinical trial registration should be developed toward a transparent, compulsory and comprehensive stage.

Key words: clinical trials; international agencies; evidence-based medicine

Yu H, Liu JP. *J Chin Integr Med / Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2007; 5(3): 234-242. Received December 14, 2006; published online May 15, 2007. Free full text (PDF) is available at www.jcimjournal.com

在医学研究领域, 临床试验是推动人类健康事业向前发展的重要手段, 临床试验注册的重要性和必要性已日益凸显, 也越来越引起人们的重视。现就临床试验注册的有关内容论述如下。

1 临床试验注册概述

1.1 临床试验注册的定义

一种新药或干预措施的临床试验注册, 指在试验的起始阶段将试验的重要信息在公开的临床试验注册机构进行登记, 以便向公众、卫生从业人员、研究者和赞助者提供可靠的信息, 使临床试验的设计

和实施透明化^[1], 并使所有人都可以通过网络免费查询和评价注册的临床试验。临床试验在注册时应逐一系列出计划中的、正在进行的和已经完成的各阶段的关键信息^[2]。

1.2 临床试验注册的原因

最初是因为未注册和未发表的临床试验不能对循证医学做出贡献, 系统综述和 meta 分析仅仅收录了少部分获得发表的、却可能有偏倚的临床试验。近年来, 医学界强烈呼吁临床试验应进行注册并公开其试验结果, 避免选择性偏倚和报告偏倚。患者、研究者、赞助者、政府以及出版商等社会各界均赞成临床试验应在国际上注

基金项目: 973 国家重点基础研究发展计划资助项目 (No. 2006CB504602)

Correspondence: Jian-ping LIU, MD, Professor; Tel: 010-64286757; E-mail: jianping_l@hotmail.com



册,以促进循证医学的发展和信息的自由获取^[3],临床试验注册还能使所有试验的结果得到保留^[2]。从伦理学角度看,病人参与临床试验,承担了一定的风险,因此,病人有权获悉试验结果,以及他们为人类健康事业的发展 and 卫生保健决策的制定所做出的贡献。所以,临床试验注册是必须的。

通过临床试验注册,人们可以在试验的起始阶段就获得试验的重要信息,而不是来自于滞后发表的文章。人们可以知道谁在做什么研究,方法为何,以避免不必要的重复研究,但不排除鼓励适当的重复验证试验;临床试验注册还有助于促进国际协作,使赞助者将资金用于最有意义的项目;避免发表偏倚,防止由于未报道阴性结果或结果不明确而产生的报告不全,误导研究人员做出有偏倚的系统综述,影响医生进行临床决策。通过注册将试验信息直接面向公众,有助于招募志愿者,容易被公众接受,提高公众对制药企业的信任度^[4],使公众对疗效的真实性有更多的了解,强调公众参与医药研究的义务^[1]。

1.3 临床试验注册的要求 国际医学杂志编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)以及国家政府组织都支持临床试验注册。要求临床试验在招募受试者之前应将试验具体措施向公众开放,并以此作为允许试验结果发表的条件。大多数重要医学杂志都要求临床试验进行注册,如《美国医学协会杂志》(JAMA)、《新英格兰医学杂志》(New England Journal of Medicine)、《内科学年鉴》(Annals of Internal Medicine)等 13 个重要世界医学杂志^[5]。2004 年 9 月,ICMJE 成员联合发表述评^[11],明确提出只有当某项试验在征集首位患者之前就进行了注册,才会考虑发表其研究结果。该政策适用于在 2005 年 7 月 1 日及以后开始招募患者的试验。由于许多正在进行的试验开始时都没有注册,已将这些试验注册的截止时间延长到 2005 年 9 月 13 日以前。当前和今后的目标是推动建立一个全面的、公众可及的临床试验数据库^[6]。因此,确保所有临床试验证据发挥其有效性的唯一途径就是将每一个临床试验在其初始阶段就进行注册^[7]。

1.4 临床试验注册的内容 2004 年,由 6 名具有国际知名度的临床试验专家共同起草、修订和发表了临床试验注册的宣言,即著名的《渥太华宣言》,80 多名国际临床学家、杂志编辑和研究人员共同签署了该项声明。宣言要求任何临床试验的研究方案及随后的试验结果都应当进行注册,并使公众能够获取。国内学者刘建平经授权将《渥太华宣言》译

成中文并发表^[8],《渥太华宣言》主要介绍人体健康相关干预临床试验方案的信息与结果的国际注册原则,旨在为临床试验注册建立国际认可的标准。《渥太华宣言》旨在规范有关人体医疗干预试验的研究方案信息和结果的国际注册操作原则。涉及要点如下:(1)介绍唯一注册号(Unique ID);(2)最低要求的研究方案条目;(3)注册确认标准;(4)查询平台;(5)试验结果。原文可以在渥太华小组网站上获取。2005 年 4 月 WHO 协约成员会议上提出了临床试验进行注册时应完成 WHO 最低要求的资料集,共有 20 项,分列如下:(1)全球唯一的试验注册号;(2)试验注册日期;(3)次级注册号;(4)资金来源;(5)主办者;(6)协办者;(7)责任联系人;(8)研究联系人;(9)研究的题目;(10)正式的科学题目;(11)伦理许可;(12)条件;(13)干预措施;(14)关键的纳入、排除标准;(15)研究类型;(16)预计试验启动日期;(17)目标样本量;(18)招募情况;(19)主要结局;(20)关键的次要结局。

WHO 规定以上 20 项条目对于临床试验注册是非常必要的,注册时必须详细说明以上信息(详情请查阅《渥太华宣言》),即使这样,仍不能满足《渥太华宣言》对试验透明度的要求。

《渥太华宣言》还要求临床试验的注册信息必须以英语提交,最好同时也采用主要试验地或地区的主流语言。高质量、无偏倚的试验注册包含以上国际间承认的最少资料集,能够对多次注册进行相互对比和控制以避免重复注册。只有在国际承认或符合标准的注册处进行注册的临床试验才被视为一项试验注册得以完成。

1.5 临床试验注册的历史与现状 1970 年正式提出临床试验注册,当时是为了发展美国尼克松总统的“抗癌运动”(the war on cancer)和减少临床试验结果的发表偏倚^[9]。现在看来,它不仅可以为医生和患者提供某种新疗法的信息,还可以为研究者提供系统综述的证据。因在试验结果尚未发表的情况下,研究者就可以获得相关信息,这就大大方便了系统综述的完成^[10]。

当前,世界范围内广泛存在发表偏倚。发表偏倚歪曲了整个试验的科学信息,甚至使系统综述失去参考价值。更严重的是受试者将面临试验所带来的潜在危险^[11]。医生、研究者、患者、公众以及赞助商都深受发表偏倚的影响,消除或减少发表偏倚可以促进科学进步和卫生事业的发展,也符合伦理学要求。加拿大卫生研究院(Canadian Institutes of Health Research, CIHR)主席 Alan Bernstein 说:“临床试验注册将会实现新兴知识的共享,促进更安

全有效疗法的发展。”

临床试验注册一直受到企业的阻挠。企业赞助者往往具有两面性,他们虽然声称反对发表偏倚,但考虑到企业利益,又每每促进了发表偏倚的产生。加之政府部门缺乏有效措施,公众知之甚少,所以,即使医学杂志一直呼吁临床试验注册,并提出辉煌的目标和响亮的口号,但谈到如何实现,他们也可能同样存在一部分抵触情绪,茫然无措。BMJ 曾考虑过要求强制实行临床试验注册,但临床试验注册库种类繁多、秩序紊乱,容易忽略注册,而且他们也不希望因为注册费用阻碍研究者在 BMJ 上发表论文。BMJ 主题专栏曾经报道了医生和药厂之间的纠葛,提出应建立透明的、相互信任的新型关系以保护广大患者的利益^[12]。

ICMJE 没有明确支持一个专门的注册库,只是建议研究者在 WHO 注册平台中进行注册。目前已有几百个注册库,如 Clinical Trials 注册库和 Current Controlled Trials 注册库,它们运行良好,一项临床试验在 2~3 h 内就可以完成注册^[11]。

尽管临床试验注册目前还存在许多问题,但是在国际各界人士的共同努力下,临床试验注册制度正在不断发展完善当中。例如,“国际临床试验日”的提出就是国际临床试验注册向前迈进的一个重要标志。1747 年 5 月 20 日,英国苏格兰航海医生詹姆斯林德进行了著名的坏血病(维生素 C 缺乏症)临床试验,开创了临床试验的先河,这项研究奠定了循证医学的基石。为了纪念这一历史性事件,欧洲临床研究基础网络(European Clinical Research Infrastructures Network, ECRIN)联合美国和加拿大,倡议将 2005 年 5 月 20 日定为第一个国际临床试验日,以后每年 5 月 20 日被定为国际临床试验日^[13]。WHO 在布鲁塞尔举行了第一个国际临床试验日,由 ECRIN、欧盟、WHO 组成,每年举办此次活动以引起公众重视临床研究的方法和挑战^[14]。

2006 年 12 月 1 日,在日本神户,世界卫生组织国际临床试验注册平台(WHO International Clinical Trial Registration Platform, WHO ICTRP)邀请了来自 8 个国家的 9 个国家级临床试验注册中心参加 WHO ICTRP 秘书组和 WHO ICTRP 科学指导委员会(SAG)举行的工作会议,参会组织包括澳大利亚临床试验注册中心(Australian Clinical Trial Registry, ACTR)、中国临床试验注册中心、美国临床试验注册中心、国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)、医师数据咨询(Physician Data Query, PDQ)和癌症临床试验注册中心(Cancer Clinical Trials Registry)、德国体细胞基因转录临床

试验数据库(Somatic Gene Transfer Clinical Trial Database)、印度临床试验注册中心、日本临床试验注册中心(UMIN-CTR)、英国国际标准随机对照临床试验编号(International Standard Randomized Controlled Trial Number Register, ISRCTN)以及荷兰国家毒理学研究中心(National Center for Toxicological Research, NCTR)^[15]。

2 临床试验注册的国际机构

临床试验注册要求在临床试验开始前就将其有关信息在公共数据库上公布,该公共数据库称临床试验注册库,也叫临床试验注册中心,世界上已有几百个临床试验注册中心。1987 年,美国布朗大学建立了一个包括 500 多个临床试验注册中心的注册系统。在 Trials CentralTM上也列出了 400 多个注册中心,这些中心在注册目的、内容、质量以及是否对公众开放等方面各不相同。

目前,国际上比较重要的临床试验注册机构主要有美国的 Clinical Trials 注册资料库、英国的国立研究注册库(Britain's National Research Register, BNRR)、澳大利亚临床试验注册中心等;企业性的有英国当前对照试验注册库(Current Controlled Trials, CCT)及其建立的《国际标准随机对照临床试验编号》注册系统(ISCTRN)、葛兰素史克(Glaxo Smith Kline)资助的临床试验注册库(Glaxo Smith Kline Register)等。完全独立的注册机构有 Trials Central 注册库等。

WHO 为使国际上临床试验的注册符合伦理学要求并具备科学性,制定了相应的规范和标准,建立了 WHO 临床试验注册平台(<http://www.who.int/ictpr/en/>),与以上注册机构不同,它是 WHO 于 2005 年 8 月成立的全球性临床试验注册网,总的目标是通过提高透明度来加强临床试验的可信度。WHO ICTRP 不同于“临床试验注册库”,目前尚未提供临床试验注册服务,但可以为临床试验在相应国家和地区注册提供指导。该注册平台功能如下:(1)提供临床试验注册的规范、标准、注册的信息及试验的主要责任人等;(2)链接到符合 WHO 特定质量标准的注册网站;(3)为辨认和解决重复注册设立协作程序,为国际上每一项临床试验指定全球唯一的临床试验编号;(4)建立世界范围内的注册检索查询平台。WHO ICTRP 可以检索所有主要的注册库,可通过临床试验编号或 WHO 临床试验数据集中的项目进行检索,如:条件和干预措施等。WHO ICTRP 能够显示所有与之匹配的条目^[2,16]。

所有国家或地区的注册中心都应将其试验记录

提交 WHO ICTRP。WHO ICTRP 向公众公开全球所有临床试验。2006 年后半年,WHO 注册平台创办了网络查询平台,使科学家、患者、临床医生和任何对此感兴趣的人都可以在世界各地实现检索注册库中正在进行的或已经完成的临床试验。这是数据库最大限度发挥其效能的重要标准。

2.1 主要的国际临床试验注册库

2.1.1 Clinical Trials 注册资料库 Clinical Trials 注册资料库 (<http://www.clinicaltrials.gov>) 可提供临床试验的注册服务,因收录了大量临床试验信息和数据,同时也是重要的临床试验资料库。

2.1.2 英国国立研究注册库 英国国立研究注册库(BNRR, <http://www.nrr.nhs.uk>) 可检索正在进行的或新近完成的临床试验,由英国国家卫生服务部出资建立,共有来自英国、苏格兰和威尔士等 350 个组织对其进行赞助。BNRR 会不断增加数据并收录新注册的试验记录,且每 3 个月对现有试验记录进行一次更新^[17]。BNRR 可以在线注册当前和新近完成的由英国国立卫生服务部(National Health Service, NHS)支持的项目,列出近 50 000 项临床试验。该注册库提供免费注册,并提供主要研究者的联系方式以及与研究相关的问题、方法学和关键词。该库可直接检索,而且可以同时得到其他英国数据库中的试验资料,如医学研究委员会临床试验目录(Medical Research Council's Clinical Trials Directory)、卫生经济学中心(Centre for Health Economics)和 NHS 评价与传播中心(Centre for Reviews and Dissemination)数据库。缺点是尚不完善,且仅限于英国^[1]。

2.1.3 澳大利亚临床试验注册库 2005 年 5 月,澳大利亚政府出资 150 万美元在悉尼大学的全国卫生与医学研究委员会临床试验研究中心建立澳大利亚临床试验注册库(ACTR, <http://www.actr.org.au/>)。该中心符合 ICMJE 和 WHO 的标准,而且已于 2005 年 6 月底开始接收注册^[18]。

2.1.4 英国当前对照试验注册库 英国当前对照试验注册库(CCT, <http://www.controlled-trials.com>) 创办于 2000 年,由当代科学协会出版公司 Current Science Group 成立,2003 年 5 月正式运行。CCT 允许用户免费检索和使用临床随机对照试验的资料,还可以向 CCT 申请注册的全部费用而享受免费注册服务。会员公司生物医学中心杂志出版社还可提供出版服务。CCT 在网上链接了 50 多家注册库和对照试验的 meta 分析资料注册库。它能简化试验识别并提供唯一编号以记录所有临床试验所报告的结果,即《国际标准随机对照临床试验编

号》注册系统(ISRCTN)。Meta 分析注册库的 6 个赞助商包括加拿大 HIV 临床试验网(Canadian HIV Trials Network)、先灵健康护理(Schering Health Care)、英国医学研究委员会(Medical Research Council)、英国癌症研究协作委员会(Coordinating Committee for Cancer Research)、英国国家研究注册库(National Research Register)、医学编辑试验补遗(Medical Editor's Trials Amnesty)^[11]。2005 年 9 月,其所有权移交为非盈利性组织,目前它已符合所有 ICMJE 的注册要求^[19]。

统一所有注册库并通过网络建立链接,实现资源共享,以实现同步检索所有注册库是最为理想的手段,英国的 CCT 的 meta 分析注册库就是一个范例^[19]。许多注册库为了满足各种需要正在不断进行改进,ISRCTN 注册库和 Clinical Trials 注册库在 WHO、渥太华组织、ICMJE 进行决策时有着重要地位^[20]。

2.1.5 葛兰素史克注册库 葛兰素史克注册库(Glaxo Smith Kline Register, <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>) 由葛兰素史克公司建立。葛兰素史克公司是由在研发新药方面享有盛誉的葛兰素威康(Glaxo Wellcome)和史克美占(Smith Kline Beecham)公司合并而成。葛兰素威康 1998 年开办了一项药物试验注册库(<http://ctr.glaxowellcome.co.uk/>),所有葛兰素史克公司资助的临床试验均在该注册库注册。它提供该公司赞助的临床试验(~ 期)研究的详细资料^[21]、参考文献和摘要等。该注册库设有密码,只有科学家和卫生保健行业人员才能获取,且每年更新注册资料,重要的资料变动可能处于两次更新之间而不能及时获得^[11]。试验结果除发表于期刊的常规报道外,还包括试验方案设计中主要、次要疗效终点指标和不良事件。该注册库注册的试验结果和注册招募均为开放性^[22]。该注册库开创了制药公司公开注册正在进行中试验资料的先河。

2.1.6 Trials Central 注册库 Trials Central 注册库(<http://www.trialscentral.org/>) 提供免费、保密服务。检索系统使用方便,可进行病名检索,也可以地区进行限制。提供常见问题的解决方法,还与许多卫生保健信息网站建立了链接,如医学字典、已发表或最近发表的文章以及循证医学网站等^[23]。

2.1.7 中国临床试验注册中心 中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR, www.chictr.org) 由卫生部中国循证医学中心、中国 Cochrane 中心、四川大学华西医院组建,是渥太华工作组的成员单位,是一个非赢利的学术和服务

机构。卫生部中国循证医学中心、中国 Cochrane 中心、循证医学教育部网上合作研究中心、英国 Cochrane 中心为中国临床试验注册中心提供技术支持。中国临床试验注册中心网站上公布的服务项目包括临床试验注册、临床研究设计咨询、产生和隐藏中心随机分配序列、临床科研论文评审、培训临床科研和论文评审专家。该中心已于 2005 年 10 月正式开始运行。

此外,世界上许多国家都拥有临床试验注册库,虽然有些起步较晚,但目前正在不断完善中。除了欧洲临床试验资料库(European Clinical Trial Database, EudraCT)和国际标准随机对照临床试验编号(ISRCTN)以外,对公众开放的国家级临床试验注册库在中国、日本、澳大利亚以及欧洲等国相继建立。目前,特殊疾病临床试验注册库也呈增长趋势。除了公开的注册库,法国、意大利、西班牙、荷兰还建立了不公开的临床试验注册库。如果这些数据库向大众公开,将极大地丰富现有临床试验的信息含量。但是有些国家目前还没有设立针对国内临床试验的注册库。比如印度目前还缺少国家级别的临床试验注册库,因此公众和研究者们可能无法掌握印度境内进行过哪些临床试验及其具体信息。这可能会导致重复试验和资源的浪费,更严重的是由于这些试验所取得的不良事件和阴性结果没有公开发表,可能导致受试者受到不必要的危害。国立财政机构由于不清楚是否有相同的试验正在进行或曾经进行过而可能会为相似的研究给予资金投入^[24]。

2.2 临床试验注册库标准 研究者所面临的问题是在何处注册以及这些注册库的标准。显然,为避免利益冲突和提高公众信任度,临床试验注册库的创建和管理应该达到一定的要求。

ICMJE 为临床试验注册库制定了一系列标准^[25]。这些标准有:免费向公众开放,向所有注册者开放,由非盈利性机构负责管理,可以实现电子检索,包含有效资料和最少资料(唯一识别编号、干预措施和试验假说、主要和次要结局测量、合格性评价标准、关键时间点、目标样本量、资金来源及主要负责人的联系方式)。

ICMJE 制定的标准和要求一方面有效地促进了临床试验的注册,如 Zarin 等^[26]发现 ICMJE 标准对临床试验注册产生了巨大影响。2005 年夏,临床试验注册数目大幅增长,到 10 月份注册库中的资料较 5 月份时更为完善,2005 年 5 月 20 日到 10 月 11 日期间,Clinical Trials 注册库中的试验数从 13 153 增长到 22 714。使用者还可以在 ICMJE 网站 <http://www.icmje.org/faq.pdf> 上了解有关临床

试验注册的一些常见问题。另一方面,由于临床试验注册还处于刚刚起步的发展阶段,也有人提出不应该对其进行更多的限制。目前,只有 Clinical Trials 注册库、ISRCTN 注册库、ACTR、欧洲儿童药物评价注册库(European Register of Clinical Trials in Children)满足 ICMJE 的标准^[25]。Cochrane 肾脏病组临床试验注册库、英国国立研究注册库(BNRR)、欧洲临床试验数据库(EudraCT, <http://eudract.emea.eu.int/>)^[27]只达到其中一部分要求。即使 Clinical Trials 作为应用最广泛的注册库,它的一些纳入标准仍会令许多临床试验因为不能达到其要求而无法注册。在发展中国家进行的许多非药物试验和非政府支持的试验就有可能达不到注册的要求^[12]。

3 国际临床试验资料库

临床试验资料库收集了国家或地区间临床试验的详细资料,可通过检索获得某项试验的具体资料。有的临床试验资料库还同时具备注册功能,如 Clinical Trials 注册资料库,大大方便了临床试验的注册和资料保存及公开。

3.1 Cochrane 对照试验注册中心 Cochrane 协作网是在英国合法注册的一个非盈利性国际学术组织,以已故英国著名流行病学家和内科医生 Archie Cochrane 的姓氏命名。Cochrane 对照试验注册中心(Central Register of Controlled Clinical Trials, CENTRAL)是目前最丰富的临床对照试验数据库,包括 MEDLINE、EMBASE 或是其他数据库没有收录的一些对照试验。CENTRAL 对试验的质量控制非常严格,只收录符合标准的随机对照试验(Randomized Control Trial, RCT)或对照临床试验(Controlled Clinical Trial, CCT)。Cochrane 协作组成员手工和计算机检索医学杂志、会议论文或通过其他渠道来收集 RCT 或 CCT 的资料,按规定的格式标准提交至 CENTRAL。目前 CENTRAL 已收录了 1948 年以来全世界已发表的所有 RCT 和 CCT,总数超过 50 万条,其中也包括在中国发表的 RCT^[28]。

3.2 Clinical Trials 注册资料库 Clinical Trials.gov 于 1997 年由美国国家医学图书馆(National Medical Library, NML)与美国食品与药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)共同创建,范围涵盖各种疾病及其症状^[20]。Clinical Trials.gov 是美国政府创建的第一个临床试验资料库,而且同时提供试验注册服务,由 NML 负责运行^[29]。初期仅限于美国由国立卫生研究院(National Insti-

tutes of Health, NIH) 资助的正在进行的临床研究项目与成果,是 NIH 独具特色的信息资源,2004 年后开始对国际上的临床试验开放^[20]。Clinical Trials.gov 可以提供关于政府或私人资助的临床研究最新信息,包括该研究的参与者、位置以及电话等一系列详细信息,且均免费。Clinical Trials.gov 被列为公开化、国际化临床试验注册的典范,而且达到了 ICMJE 的要求^[5,9]。1997 年 FDA 现代化法案要求所有危重疾病的临床试验均应在公众可免费获取的数据库中说明,这也是最初创办 Clinical Trials.gov 的宗旨^[10]。

注册时需登录 <http://prsinfo.clinicaltrials.gov/gettingOrgAccount.html> 网站。个人 PRS 账号通常由研究者持有并用于临床试验的注册,两个工作日之内,Clinical Trials.gov 就可生成账号并通过电子邮件说明如何在 PRS 上注册临床试验^[30]。但是,Clinical Trials.gov 也存在一些有待完善的地方。如,尽管早期的试验信息可通过各种信息渠道获得,但患者却难以利用这些渠道,因为试验注册信息不容易被患者理解,或者存在语言障碍,如仅提供英语版本。Clinical Trials.gov 收录的 I 期临床试验资料大部分在美国进行,其他国家的患者很难检索到在本国进行的早期临床试验资料,这种现象难以较好地体现公平的原则^[31]。Clinical Trials.gov 开始仅限于美国国内获准的临床试验注册,直至 2004 年才向全世界开放。ICMJE 认为欧洲临床试验资料库(EudraCT)尚未达到国际注册的标准,因为该注册库不向公众开放。2004 年 5 月以后,在欧盟成员国国内进行的临床试验要求必须在 EudraCT 进行注册,因此,欧洲的研究者将不得不面临多重注册的问题^[32],从而导致一些欧洲研究者们放弃在 Clinical Trials.gov 上注册^[19]。

总之,自 2004 年以来,为适应近年来越来越频繁的国际间的交流与合作,每一个资料库都在根据不同需要进行改进。其中包括扩大研究领域,实现资源共享,为所有试验的注册提供便捷的服务^[20]。

4 国际临床试验注册的未来

国际临床试验的注册任重而道远,需要各方面的努力与支持,以及国家或地区间的团结与协作。未来的发展趋势将主要表现在以下几方面。

4.1 透明化 目前,国际临床试验已经越来越趋向透明化,逐渐取得了公众信任。自 2004 年葛兰素史克公司发生诉讼案后,制药企业、杂志编辑、学术界、消费者协会、政府和 WHO 都表示应提高临床试验的透明度。制药企业已经尝试进一步加大透明度和

研究信息的使用权限。一些较大的企业还把他们的试验结果在企业网站上公布,这些都是重要的进步。然而,公众因仍然无法判断是否存在报告偏倚,而未给予充分信任^[33]。目前,临床试验的公开情况各异,有的公司将信息全部公开,有的则相反。一些较敏感的信息经常可以通过一些技术轻易地在一些收费网站上获取,试验参与者也可能透露试验信息。尚无证据支持资料的公开会有碍于竞争,事实上,信息公开有可能促进创新。有专家指出,在 I、II 期临床试验中,我们可以理解药厂希望为其所生产的药物作用机制保密,但是到了 III 期临床试验,所有业内人士都应对其试验有所了解。

WHO ICTRP 致力于取得公众信任的全球卫生保健研究,此举具有划时代意义。它为实现所有临床试验能公平统一地公开资料而努力探索一套运行机制,为达到一定的透明度起到了积极的作用。期待在不久的将来,该平台能促进患者人群、现有注册库、企业、学术团体以及其他重要成员之间的合作,有效地完善全球临床试验的注册^[34],最终实现所有临床试验及结果的公开化^[19]。

近两年来,WHO ICTRP 所有利益相关方的代表,包括制药业、生物技术产业、医疗器材产业、患者和消费者群体、政府、医学杂志编辑、伦理委员会以及学术界进行了协商。WHO 助理总干事 Timothy Evans 博士说:“注册所有临床试验,并在注册时充分公开重要信息,对于确保医学研究的透明度和履行对患者及研究参与者的道德义务至关重要。”

WHO 认为对临床试验进行注册并公开注册信息是唯一能够确保试验透明化和符合伦理学要求的方法。WHO ICTRP 代表陈安文博士说:“这是向前迈进的重要一步,我们希望可使临床试验注册更加透明化并增强公众的信任度。”WHO 表示,截止至 2006 年 5 月 19 日,所有进行临床试验的公司或其他研究组织都应将 20 个注册条目公开^[35]。加利福尼亚大学旧金山分校医学信息学系副主任兼注册平台行动协调人 Ida Sim 博士说:“我们的目的是使临床研究透明化并加强公众对科学的信任,而我们正与所有利益相关方一起从事一项公正和公开的工作。我们希望在推行注册平台时就注册试验和报告结果问题持续对话^[2]。”我们相信所有成员都能真诚地达成共识,这将增加临床试验的透明度和增强试验推行者的责任感。WHO 提供了国际支持和法规,为继续乐观地推进试验的国际注册和报告奠定了坚实的基础^[33]。

4.2 强制性 强制性在一定程度上是实现综合性临床试验注册库的条件^[36]。已有学者提出将来对

临床试验注册实行强制性措施,而不再是采取自愿的原则,甚至会采取一定的处罚措施^[37]。由于大量的阴性结果和试验中出现的不良事件未得到报道,甚至有意对公众隐瞒,产生了严重的后果^[38],因此,应当强制实行临床试验注册。临床试验的注册应当尽可能保证资料的完整性、可靠性,并做好合理的解释和说明工作^[19]。尽管 ISRCTN 的唯一试验编号系统已经使临床试验注册向前迈进了一大步,但是仍未能解决使所有临床试验均进行注册的问题。

尽管现在的临床试验注册仍属自愿,但强制性临床试验注册已初露端倪。临床试验注册的支持者们认为应该很好地衡量注册的益处,并提出只有全部的试验均进行注册,那才有意义,而且他们对自愿原则持怀疑态度。美国医学会(American Medical Association, AMA)、ICMJE 和民主立法者都认同对临床试验实行强制性措施。AMA 建议政府创建一个综合注册库以便所有在美国进行的临床试验都可以进行注册。ICMJE 声明将是否注册作为今后发表论文的条件,要求试验必需在招募参与者之前完成注册^[5]。

印度临床试验的趋势将跟随 ICMJE 的步伐,印度的专家提出,临床试验注册应当是强制性的,这样能最大程度地避免低质量的临床研究^[24],但强制性注册制度障碍重重,私人研究能够自主决定是否注册,如果没有国家指令性要求,他们将不愿进行注册^[5,39]。所以,要想实现国际临床试验注册强制性原则,还需要国际社会共同协调努力以及立法机关的介入。

2004 年英国学者提出在英国创建类似 ClinicalTrials.gov 的公共注册库,由非盈利性机构运行,并呼吁英国的立法机构强制性要求所有临床试验在该注册库注册,只有这样才有望建立一个综合性数据库^[36]。目前,可以对临床试验注册实行强制性措施的组织有伦理委员会、国家政府和各种提供资金的组织机构。伦理委员会有权要求临床试验在适当的注册库进行注册,国家政府可以提出同样的要求以使临床试验注册成为例行程序,此外,立法机构也可对临床试验注册进行约束,前提是注册库应向公众免费开放。自 1982 年起,西班牙药物试验法规开始支持临床试验注册,但是西班牙政府却一直迟迟未将注册库对公众和研究者开放^[4]。我们始终乐观地认为,强制性临床试验注册一定会实现,只是时间问题^[38]。

4.3 综合性 目前,距离我们实现创建公共注册库的目标还很远,注册库中的资料和公开程度都不统一,参与注册的临床试验仍为少数。ICMJE 提出了

建立综合临床试验注册库解决多重注册的问题^[40]。

20 世纪 80 年代临床试验有了长足的发展。然而,目前由政府、医院、企业协会等筹建的注册库种类繁多,它们的功能互不兼容,各个注册库之间缺乏互相协作,导致许多临床试验并未在公开性的注册库上登记。在英国,研究管理准则要求所有临床试验必须在国家卫生部公开注册。英国国立卫生服务部(NHS)中所有非企业资助的试验注册已经取得了很大进步,但是那些企业资助的试验注册却止步不前。2003 年 4 月,英国制药工业协会创办了自愿参加的试验注册库,并提出“如果不能实现全球性,至少应该覆盖英国境内的临床试验,以避免重复^[10]”。同时,制度制定者和注册库创办者应保证注册库具有较高的实用性,并为所有大大小小的研究团体所了解,这样才能保证注册库的综合性。临床试验注册库的广泛使用将促进阴性结果和不良结果的发表,从而避免发表偏倚^[19]。

谁来创建综合性临床试验注册数据库将是未来面临的另一个挑战。从企业的利益角度看,一些企业认为实行注册是明智之举。虽然目前已经取得了一定的进步,但是以往的经验表明,由于利益冲突根深蒂固,依靠企业创建一个大规模、共有、完备、实用、可靠、最新、并且使用方便和长期维护的注册库似乎不太可能^[41],而且并不易于取得公众信任。渥太华宣言中呼吁全球成立国际性、中立性和非赢利性机构为所有临床试验进行国际编号,以赋予每项试验唯一编号,WHO 显然是最理想的机构。未来期待着国际社会创建一个公开、公正、完备、可靠、实用而且兼容性良好的综合性国际试验注册库。WHO 支持国家、地区和国际间建立符合 WHO 国际标准的注册库协作网络。为减少重复注册所造成的浪费和保护资源,WHO 鼓励应用最小条目数据的国际标准进行注册。渥太华宣言中关于公开临床试验方案的详细资料的论述已远较 WHO 最小数据资料前进了一步,并已获得了 100 多个学者和组织的赞同,但由于多方原因,还没有一家制药公司参与^[19]。

当今国际需要建立具有良好透明度、高效、综合的临床试验注册库,以避免发表偏倚和重复。目前 WHO 已经建立的 ICTRP 为国际注册创造了一个良好的注册途径。欧洲临床研究基础网络负责人 Christian Glud 博士建议,目前中国的临床试验注册可以在 WHO 的注册平台以及美国的 ClinicalTrials.gov 上进行注册,获取全球唯一的试验注册号,便于将来在国际医学期刊上发表高质量的临床试验研究结果。相信通过所有关心临床试验注册的

人们的齐心协力,营造一个良好的国际协作环境,将有助于为人类健康事业做出贡献。

REFERENCES

- 1 Tonks A. Registering clinical trials. *BMJ*. 1999; 319 (7224) : 1565-1568.
- 2 WHO. The world health organization announces new standards for registration of all human medical research. [2006-12-04]. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr25/en/index.html>.
- 3 Horton R, Smith R. Time to register randomised trials. The case is now unanswerable. *BMJ*. 1999; 319 (7214) : 865-866.
- 4 Pawar S. The new clinical trials registry: An overview. [2006-12-04]. <http://www.pharmabiz.com/article/details.asp?SecArch=&articleid=32698§ionid=46>.
- 5 Steinbrook R. Registration of clinical trials—voluntary or mandatory? *N Engl J Med*. 2004; 351 (18) : 1820-1822.
- 6 De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, *et al*. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Haematologica*. 2006; 91 (3) : 293-295.
- 7 Moher D. Clinical-trial registration: a call for its implementation in Canada. *CMAJ*. 1993; 149 (11) : 1657-1658.
- 8 Liu J P, Zhang J, Chen J C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health-related interventions: Ottawa statement (Part 1). *Xun Zheng Yi Xue*. 2006; 6 (2) : 109-112. Chinese.
- 刘建平, 张晶, 陈均超. 人体医疗类干预临床试验研究方案信息与结果的国际注册原则——渥太华声明(第部分). *循证医学*. 2006; 6 (2) : 109-112.
- 9 Steinbrook R. Public registration of clinical trials. *N Engl J Med*. 2004; 351 (4) : 315-317.
- 10 Reynolds T. Researchers push for publication, registration of all clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (11) : 772-774.
- 11 Wille-Jorgensen P, Gluud C. Prospective registration of clinical trials. *Colorectal Dis*. 2006; 8 (1) : 1.
- 12 Abbasi K. Compulsory registration of clinical trials. *BMJ*. 2004; 329 (7467) : 637-638.
- 13 May 20th: pay close attention to the international clinical trials day. *Zhongguo Yi Xue Lun Tan Bao*. [2006-12-04]. <http://www.100md.com/html/DirDu/2006/05/18/97/59/08.htm>. Chinese.
- 5月20日: 关注国际临床试验日. *中国医学论坛报*. [2006-12-04]. <http://www.100md.com/html/DirDu/2006/05/18/97/59/08.htm>.
- 14 Watson R. WHO calls for registration of all clinical trials. *BMJ*. 2006; 332 (7552) : 1232.
- 15 The homepage of Chinese clinical trial register. [2007-03-02]. <http://www.chictr.org/Site/Chinese/Index.htm>. Chinese.
- 中国临床试验注册中心首页. [2007-03-02]. <http://www.chictr.org/Site/Chinese/Index.htm>.
- 16 WHO. International clinical trials registry platform. [2006-12-04]. <http://www.who.int/ictrp/en/>.
- 17 Department of Health Research and Development. The national research register: what is the national research register. [2006-12-04]. <http://www.nrr.nhs.uk/>.
- 18 Van Der Weyden MB, Ghersi D. The Australian clinical trial registry. *Med J Aust*. 2005; 183 (1) : 7.
- 19 Haug C, Gotzsche PC, Schroeder TV. Registries and registration of clinical trials. *N Engl J Med*. 2005; 353 (26) : 2811-2812.
- 20 Krleza-Jeric K. Clinical trial registration: the differing views of industry, the WHO, and the Ottawa group. *Plos Med*. 2005; 2 (11) : e378.
- 21 GlaxoSmithKline clinical trial register. Welcome to the GlaxoSmithKline clinical trial register. [2006-12-04]. <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>.
- 22 Krall R, Rockhold F. More on compulsory registration of clinical trials: GSK has created useful register. *BMJ*. 2005; 330 (7489) : 479-480.
- 23 Trials Central. Trials Central: Your source for online clinical trials information. [2006-12-04]. <http://www.trialscentral.org>.
- 24 Batmanabane G. ICMJE statement on compulsory clinical trial registration: should Indian journals follow suit? *Indian J Med Ethics*. 2005; 2 (3) : 74-75.
- 25 Bonati M, Pandolfini C. Trial registration, the International Committee of Medical Journal Editors statement and pediatric journals. *Paediatr Anaesth*. 2006; 16 (1) : 92.
- 26 Zarin DA, Tse T, Ide NC. Trial registration at clinicaltrials.gov between May and October 2005. *N Engl J Med*. 2005; 353 (26) : 2779-2787.
- 27 Couser WG, Druke T, Halloran P, *et al*. Uniform clinical trial registration policy for journals of kidney diseases, dialysis, and transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (4) : 837.
- 28 The Cochrane Library. Product descriptions: Cochrane Central Register of Controlled Trials. [2006-12-04]. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/ProductDescriptions.html#central>.
- 29 Zielinski SL. Clinical trials registration efforts gain some ground. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (6) : 410-411.
- 30 Sataloff RT. Clinical trials: The case for registration.

- Ear Nose Throat J. 2006; 85(6) : 352-353.
- 31 European Cancer Patient Coalition. Open comments of cancer patients to who on delayed public disclosure of clinical trials information. [2006-12-04]. http://www.who.int/ictrp/004-ECPC_31March06.pdf.
- 32 Braillon A, Dubois G, Slama M. Registration of clinical Trials. *Ann Intern Med*. 2005; 142(3) : 228.
- 33 Gulmezoglu AM, Sim I. International clinical trial registration: any progress? *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118(1-2) : 1-2.
- 34 Sim I, Chan AW, Gulmezoglu AM, *et al*. Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet*. 2006; 367(9523) : 1631-1633.
- 35 Fleck F. No delayed disclosure for registration of clinical trials. *Bull World Health Organ*. 2006; 84(6) : 430.
- 36 Stewart L, Vale C, Darbyshire J. Compulsory registration of clinical trials: publicly funded national register of trials would be best in the United Kingdom. *BMJ*. 2004; 329(7473) : 1043-1044.
- 37 Humphreys G. Giving patients better access to trial information. *Bull World Health Organ*. 2006; 84(6) : 429-431.
- 38 Jay P, Wallace M. Compulsory registration of clinical trials under-reporting is not an option. *BMJ*. 2004; 329(7473) : 1044.
- 39 Abbasi K, Godlee F. Next steps in trial registration minimum criteria have been agreed, and intentions restated. *BMJ*. 2005; 330(7502) : 1222-1223.
- 40 De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, *et al*. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131(6) : 479-480.
- 41 Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA*. 2004; 292(11) : 1359-1362.

Society for Acupuncture Research Announcement and Call for Papers

The Status and Future of Acupuncture Research: 10 Years Post-NIH Consensus Conference

University of Maryland at Baltimore
November 8-11, 2007
Baltimore, MD, USA

Co-sponsors include the University of Maryland, Harvard Medical School's Osher Institute, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Journal of Chinese Integrative Medicine, Chinese University of Hong Kong, Kyung He University, Guanxi Medical University, Korea Institute of Oriental Medicine, Meiji University of Oriental Medicine, The World Federation of Acupuncture-Moxibustion Societies, and co-sponsors in Australia, Europe, and the USA.

Abstract submission deadline April 1, 2007

Purpose

This special event will mark the 10th anniversary of the landmark 1997 NIH Consensus Development Conference on Acupuncture.

- Leading researchers in the field from the U. S. and abroad will be invited to give keynote and overview presentations assessing progress in the past decade, and challenges and opportunities for future research.
- Members of the national and international acupuncture research communities will present original presentations in three major areas: clinical, basic science and methodology.
- Key issues will be addressed in panel discussions, break-out sessions, and poster sessions.
- Pre-conference workshops will focus on fundamentals of Oriental medicine (OM) research for OM practitioners, students, and educators new to this field.

Abstracts are solicited for presentations in the areas of clinical research, basic science and research methodology

Abstract submission

Please email your abstracts to helene.langevin@uvm.edu by April 1, 2007. Only email submissions will be accepted. Abstracts submitted after this date may not be considered. Abstracts will be reviewed by the Program Committee and prospective speakers will be informed by August 1, 2007 as to whether their papers have been accepted for oral or poster presentation.

Abstract format information and submission forms can be found on the SAR website
www.acupunctureresearch.org.