

基于临床试验注册信息调查影响我国 临床试验质量的因素



吴泰相¹, 米娜瓦尔·阿不都¹, 卞兆祥², 商洪才³, 杨磊⁴, 郝园⁵,
孔翔瑜⁶, 陈硕⁷, 李幼平¹

1. 四川大学华西医院中国循证医学中心(成都 610041)
2. 香港浸会大学中医药学院(中国香港 999077)
3. 北京中医药大学东直门医院(北京 100029)
4. 四川大学华西医院麻醉科(成都 610041)
5. 陕西省西安市长安医院(西安 710016)
5. 四川省成都医学院(成都 610083)
7. 四川省绵阳市中心医院(四川绵阳 621099)

【摘要】 目的 调查影响我国临床试验质量的主要因素。方法 随机选择从2016年3月15日至12月31日在中国临床试验注册中心注册的临床试验,对其中随机对照试验的研究计划书按照“临床随机对照试验计划书制订指南(SPIRIT)”,包括对数据管理制度、原始数据共享声明进行评估。结果 从该时间段注册的2205个试验中按1:4的比例随机抽取了457个试验,其中393个为治疗性的随机对照试验。国家药理基地实施的上市前临床试验研究计划书质量较好,其中4个试验为最高质量(1.02%),21个较好(5.34%)。129个试验(28.23%)描述了正确的数据管理制度,包括使用纸质病例记录表和电子数据收集与管理系统(electronic data capture, EDC);392个试验(85.77%)声明愿共享原始数据。结论 临床研究计划书质量低、缺乏专业的数据管理制度是我国很多临床试验的共性问题。我们相信我国大多数临床研究者有很好的学习能力和愿望,这可从多数研究者愿意共享原始数据反映出来。我们建议从三方面为我国临床研究者提供知识教育和技术支撑:①推广普及SPIRIT;②提供标准化数据管理平台;③推广临床试验透明化包括共享原始数据是临床研究伦理要求的理念。

【关键词】 随机对照试验; 研究计划书; 质量; SPIRIT

An investigation based on registered clinical trials on Chinese Clinical Trial Registry for exploring the factors of impacting quality of clinical trials

WU Taixiang¹, Minawaer ABUDU¹, BIAN Zhaoxiang², SHANG Hongcai³, YANG Lei⁴, HAO Yuan⁵,
KONG Xiangyu⁶, CHEN Shuo⁷, LI Youping¹

1. Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China
2. Hong Kong Chinese Medicine Clinical Study Centre, School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hongkong, 999077, P.R.China
3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, P.R.China
4. Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China
5. Chang'an Hospital, Xi'an, 710016, P.R.China
5. Chengdu Medical School, Chengdu, 610083, P.R.China
7. Mianyang Central Hospital, Mianyang, 621099, P.R.China

Corresponding author: WU Taixiang, Email: chict@vip.qq.com; LI Youping, Email: yzmylab@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore potential important reasons of impacting the quality of Chinese trials. **Methods** We randomly selected clinical studies registered in the Chinese Clinical Trial Registry during March 15th, 2016 to December 31st, 2016. The randomized controlled trials protocols were retrieved to assess the quality based on the SPIRIT guideline, their data management plan and statement of sharing individual participant data were also investigated. **Results** 457 studies were randomly selected from 2205 studies by a rate of 1:4, of them, 393 were randomized controlled

DOI: 10.7507/1672-2531.201801036

通信作者: 吴泰相, Email: chict@vip.qq.com; 李幼平, Email: yzmylab@hotmail.com

trials. Pre-market trials of new medicines conducted by the State Clinical Study Bases had better quality of protocols. In total, 4 protocols were rated as high quality (1.02%) and 21 as higher quality (5.34%). 129 studies in 457 (28.23%) described a correct data management system included a paper case record form and an electronic data capture. 392 studies (85.77%) stated public sharing IPD will be available. **Conclusion** Poorly developed protocol and lack of professional data management system are common problems in some of Chinese clinical studies. We have confidence for that most Chinese investigators are good on learning due to they are willing to share the IPD of their studies. Providing education and technical support focus on three technical aspects are urgent necessary: introducing SPIRIT for developing protocol, standardized data management system, the concept of transparency include sharing IPD is one of essential requirements of clinical study ethics.

【Key words】 Randomized controlled trial; Protocol; Quality; SPIRIT

最近3年我国临床医学研究发生了一些高度敏感事件：①2015年国家食品药品监督管理总局在对1622个新药临床试验进行审查时，发现其中约80%涉嫌数据造假^[1-4]；②2016年，107篇已发表的医学文献因涉嫌学术造假被国际医学期刊撤稿；③2017年4月7日，国家食品药品监督管理总局办公厅发布《再次公开征求关于药物临床试验数据核查有关问题处理意见的公告（修改稿）意见》^[5]；④4月10日，最高法审委会全体会议审议通过《最高人民法院、最高人民检察院关于办理药品、医疗器械注册申请数据造假刑事案件适用法律若干问题的解释》^[6]，将“为非法获取上市注册许可而编造数据”定性为严重犯罪行为，标志着我国政府和立法机构正在完善相关法律条例，制定对临床试验造假行为零容忍的坚决措施。

我们坚信，为了经济利益不顾道德底线的造假行为在我国的临床医学研究中毕竟不是主流，绝大多数医学研究者都是诚实可信的。我们设想，临床试验方法学方面的信息有限或缺乏相应的方法学培训，大多数研究者对随机对照试验计划书制订指南（SPIRIT）知晓度低、对数据管理缺乏了解是导致临床试验质量较低的主要原因。本研究旨在通过调查在中国临床试验注册中心注册的临床试验的研究计划书质量和各研究的数据管理制度，以获得我们假设因素的证据，制定有效方法帮助我国临床研究者提高研究能力和研究质量。

1 方法

1.1 纳入标准

2016年3月15日至12月31日在中国临床试验注册中心注册的所有试验，包括治疗研究中的干预性研究和观察性研究、诊断试验和其它类型的临床试验。只纳入在中国大陆实施完成的临床试验研究。

1.2 测量指标

1.2.1 研究计划书质量 我们将SPIRIT的32项条目划分为51个子条目并赋以51个分值。其中，给第一项即研究题目赋3分，包括研究设计、研究对象、干预措施和对照措施各1分；第六项即研究背景赋3分，包括研究问题、实施研究的必要性、对照措施的选择各1分。每满足一个条目或子条目（评为“是”）获1分；缺乏一个条目或描述不正确（评为“否”）获0分；累积得分除以55、乘以100%则为其与SPIRIT的符合率。

所有研究分为3组：①新药上市前临床试验；②基金支持或拟申请基金临床试验；③自拟课题。计算各组平均分和标准差，组间比较用卡方检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.2 数据管理制度评估 标准的数据管理制度定义为：①有数据管理委员会及相应的管理机制；②记录数据的介质或载体为纸质版病例记录表加电子数据收集和管理系统（electronic data capture, EDC）。其中EDC系统又可分为两类：一是基于网络的EDC系统，可对公众开放；二是基于个人计算机或单位局域网的EDC系统，不对公众开放^[9]。采用百分率表示有数据管理制度的试验比例。

1.2.3 原始数据共享意愿调查 原始数据共享意愿分为“愿意”和“不愿意”两种状况。对愿意共享者，再分为三种状况：①实时共享，即录入和共享同步；②获研究者同意后共享，如申明需通过电子邮件或电话或其它方式与研究者联系获同意后开放共享；③愿意共享但对共享方式做了错误描述。统计愿意共享的试验个数并以百分率表示其在总体中的比例。

1.3 资料提取和评估方法

四位研究者（吴泰相、卞兆祥、米娜瓦尔、杨磊）共同讨论制订研究方法，由米娜瓦尔、杨磊、郝园、陈硕、孔翔瑜分别下载各试验的研究计划书，

按照 SPIRIT 条目提取：① 研究类型；② 题目；③ 背景；④ 研究目的；⑤ 随机和分组方法；⑥ 治疗方案和对照方案及治疗标准操作规程；⑦ 参试者管理制度；⑧ 药物和器材管理制度；⑨ 生物样本管理制度；⑩ 不良事件管理制度；⑪ 有效数据病例定义及违反方案定义；⑫ 伦理审查的完整性；⑬ 知情同意过程和知情同意书；⑭ 统计分析方法；⑮ 研究计划书修改条件；⑯ 知识产权规定；⑰ 参试者试验后管理；⑱ 数据管理制度，包括数据管理委员会结构、数据库和数据管理、监察规程、原始数据共享意愿及数据开放时间和条件等。所有信息不涉及研究姓名及单位、通讯方式等任何研究者隐私信息。米娜瓦尔、杨磊、郝园、孔翔瑜、陈硕五位研究者分别按盲法对各试验进行评分，然后进行核对，意见不一致进行讨论，如仍不能决定则与吴泰相讨论解决。

2 结果

2.1 研究筛选流程及结果

2016年3月15日至12月31日共注册2 205个试验，按1:4的比例随机抽取457个试验，其中68个不是治疗研究或不是随机对照试验，14个试验由香港和台湾地区研究者实施，或由其他国家研究者注册，最终纳入393个随机对照试验做研究计划书质量评估，所有457个试验做IPD共享意愿分析和数据管理制度评估。研究筛选流程及结果见图1。

2.2 研究计划书的质量评估结果

在393个随机对照试验中，30个(7.63%)没有提交研究计划书，102个(25.95%)为基金立项申请书，261个(66.41%)为研究计划书。研究计划书中，19个为药物试验基地实施的上市前新药临床试验，

其他试验有或没有基金支持。总平均分为0.523 2±0.327 7，即与SPIRIT条目符合率总体为52%左右。

2.2.1 分类分析 ① 19个上市前新药临床试验的分值范围为72.17~95.12，即与SPIRIT符合率为72.17%~95.12%，平均分为0.833 1±0.051 7，明显高于总平均分，差异有统计学意义[MD=0.31, 95%CI(0.28, 0.34)]；② 立项申请书分值列第二位。分值范围0.170 7~0.853 6，平均分0.567 8±0.172 5, 95%CI(0.229 7, 0.905 9)，与总平均分相似，差异无统计学意义[MD=0.04, 95%CI(-0.00, 0.09)]。几乎所有立项申请书均集中于研究的必要性论证、科学假说、研究的可行性及需要支持的条件，缺乏实施研究的各项技术方法细节、各项管理制度，包括：参试者管理制度、偏倚风险控制措施、数据管理制度、不良事件管理制度、生物样本管理制度和药品器材管理制度等；③ 相似的缺陷也存在于临床医师自拟课题或无基金支持课题，这类试验的平均分为0.476 9, 95%CI(0.138 8, 0.815 0)，低于总平均分，差异有统计学意义[MD=-0.05, 95%CI(-0.08, -0.01)](表1)。

2.2.2 质量分值数量分布 4个试验的质量分值在0.902 4~0.951 2区间，21个试验在0.8~0.89区间，32个试验在0.707 3~0.780 5区间，132个试验在0.512 2~0.682 9区间，149个试验在0.317 1~0.487 8区间，25个在0.048 8~0.292 7区间(表2)。

质量分值数量分布高表示该条目符合SPIRIT的试验数量多。其中，题目、背景和研究必要性、干预措施(包括对照措施)、测量指标、样本量估算、统计分析方法、知情同意要求及材料等项有较高的分值(80%~99.72%)，表明大多数试验均重视这些方面的设计和规划。但在方法学方面如随机方法和随机数字序列产生方法、隐蔽分组方法、参

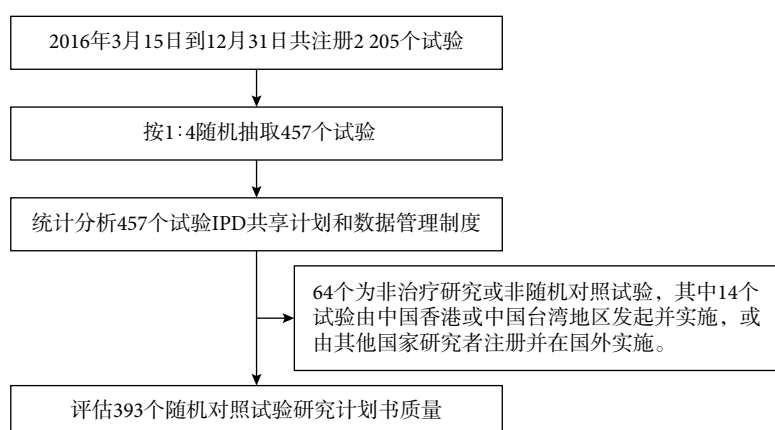


图1 研究筛选流程及结果

表 1 纳入的 393 个随机对照试验的研究计划书与 SPIRIT 条目符合情况

分类	数量 (%)	平均得分	得分范围	与新药临床试验比较 (MD, 95%CI)
有计划书				
国家药品临床研究基地发起的上市前新药临床试验	19 (4.83%)	0.833 1±0.051 7	0.721 7 ~ 0.951 2	0.31 (0.28, 0.34)
研究者发起而非基金资助的临床试验	242 (61.58%)	0.476 9±0.172 5	0.048 8 ~ 0.878 0	-0.05 (-0.08, -0.01)
基金申请标书	102 (25.95%)	0.567 8±0.172 5	0.170 7 ~ 0.853 6	0.04 (-0.00, 0.09)
无计划书	30 (7.63%)	-	-	-

-: 未描述。

表 2 SPIRIT 得分不同分数值研究数量分布表

范围	试验数量	占比 (%)
~ 0.90	4	1.02
0.80 ~ 0.90	21	5.34
0.70 ~ 0.79	32	8.14
0.50 ~ 0.69	132	33.59
0.30 ~ 0.49	149	37.92
0.00 ~ 0.29	25	6.36
未评分	30	7.63
合计	393	100.00

试者管理和数据管理等符合 SPIRIT 要求的较少 (表 3)。

2.3 数据收集与管理系统的使用情况

457 个试验中: ① 85 个 (26.04%) 提到同时使用纸质版病例记录表和 EDC 系统如基于互联网的 ResMan, 并愿意开放数据供公众共享; ② 26 个研究 (5.69%) 提到使用 DAS、Oracle、REDCap、Epidata 等 EDC 系统; ③ 18 个研究 (3.94%) 提到使用院内 EDC 系统但未提到 EDC 系统名字; ④ 18 个研究 (3.94%) 提到院内平台但未描述性能; ⑤ 202 个研究 (44.20%) 将使用办公软件包括 Excel、Access, 或统计软件 SPSS、SAS 或文献管理软件 EndNote 等; ⑥ 108 个研究 (23.63%) 错误地提到使用文献数据库如 PubMed、CNKI 管理或发表文章; ⑦ 18 个研究 (3.94%) 未提到数据库的使用 (表 2)。

因此, 数据收集管理情况可分为四种情况: ① 纸质版 CRF 表联合使用基于网络公众可共享的 EDC 系统如 ResMan、REDCap 等, 或不对公众开放的 EDC 系统, 如 Epidata、Oracle、DAS 等; ② 计算机办公软件或专业统计软件的电子表格, 如 Excel、Access、SPSS、SAS 等; ③ 不正确地描述或误解、或未描述使用何种数据收集管理系统; ④ 不清楚, 未提供任何信息。没有一个试验提到组织数据管理与监察委员会 (表 4)。

2.4 共享原始数据申明

457 个研究中: ① 29 个 (6.36%) 提到“不共享

原始数据”; ② 36 个 (7.88%) 未提原始数据共享, 均归到不愿意共享原始数据, 合计 65 个试验 (14.23%); ③ 其余 392 个研究 (85.77%) 均提到了共享原始数据的途径或方法, 其中 238 个 (52.08%) 通过基于网络的 EDC 系统 ResMan 实时共享 (real time sharing)。20 个 (4.37%) 声明需在获得研究者同意后可共享原始数据; 51 个研究 (11.16%) 声明共享但未说明共享方式; 35 个 (7.66%) 说明通过其所在医院或通过云储存或其它途径共享; 48 个研究 (10.50%) 提到共享但提供了不正确的途径, 如通过发表文章或通过 EXCEL 等共享 (表 5)。

3 讨论

3.1 关于研究计划书质量

在临床试验开始前制订高质量研究计划书是实施临床试验最重要的工作。我们的调查结果发现: ① 7.63% 的研究在注册时未准备好研究计划书; ② 约四分之一的研究将申请立项的标书作为研究计划书, 提示有些研究者可能不太清楚标书与研究计划书二者的区别, 这可能给临床试验带来不利影响。

本研究发现: ① 国家新药临床试验基地的研究计划书整体上质量较高, 与 SPIRIT 的平均符合率达 83.31, 95%CI (73.18, 93.44); ② 申请立项的标书与 SPIRIT 平均符合率仅达 56.78%, 95%CI (22.97, 90.59)。多数标书主要集中在阐述研究必要性、科学假说、可行性、研究已有条件和需要支持的条件等; 缺乏各种操作规程和实施研究的保障制度, 如: 偏倚控制方法、参试者管理、数据管理、不良事件管理、伦理要求等等; ③ 类似问题也存于研究者有或没有经费支持的自拟课题中, 其与 SPIRIT 条目的平均符合率仅为 47.69%, 95%CI (13.88, 81.50)。这种现象提示: ① 国家新药临床试验基地所编制的研究计划书质量较高的原因应归于《药物临床试验质量管理规范 (good clinical practice, GCP)》的训练和贯彻; ② 其他非国家新

表3 符合SPIRIT条目的试验数据分值

条目编号	符合率(%)	条目编号	符合率(%)	条目编号	符合率(%)	条目编号	符合率(%)
1	89.46	10	96.69	19	21.49	28	9.92
2	16.80	11	100.00	20	29.75	29	4.68
3	45.45	12	98.35	21	23.69	30	7.99
4	44.63	13	76.31	22	84.85	31	12.12
5	57.02	14	94.21	23	10.47	32	3.58
6	88.80	15	59.78	24	44.90	33	25.62
7	99.72	16	38.15	25	10.10	34	97.80
8	98.35	17	15.01	26	70.25	35	6.06
9	91.74	18	7.71	27	4.13	36	6.06

表4 数据收集管理系统、数据库和数据管理委员会规划情况

数据收集管理系统类型	数据收集管理系统名称	试验数	占比(%)	数据管理委员会
同时采用纸质病历记录表和专业的电子病历记录系统(基于网络的公共平台)	ResMan, REDCap	85	18.60	未提及
同时采用纸质病历记录表和不公开的专业电子病历记录系统	DAS, LIS, Oracle, EpiData, etc.	26	5.69	未提及
同时采用纸质病历记录表和不公开的专业平台	未提及	18	3.94	未提及
电子表格, 不公开管理	Excel, Access, SPSS, SAS, EndNote, 等	202	44.20	未提及
错误描述或未提及	PubMed, 发表论文, 或未提及使用任何数据收集平台	108	23.63	未提及
未提及	无任何信息	18	3.94	未提及
合计		457		

表5 原始数据共享申明情况

	数量	占比(%)
不共享原始数据	29	6.35
未提及共享有原始数据	36	7.88
通过 ResMan 实时共享原始数据	238	52.08
联系研究者共享原始数据	20	4.37
愿意共享原始数据但未提及共享途径	51	11.16
通过本单位网站、云公共数据库或其它媒体	35	7.66
不正确描述共享原始数据方式, 如通过发表论文、通过 EXCEL 等	48	10.50

药临床试验基地的研究者应该重视 GCP 规范的学习和落实应用。

3.2 关于数据收集管理

数据管理是影响临床研究质量的另一个关键因素。完整的数据管理系统应包括: ① 同时采用纸质版 CRF 表和 EDC 系统; ② EXCEL、CSV、XML、XPT 及 PDF 是用于将数据在存储器或与统计软件之间转移所采用的载体或文档格式^[7]; ③ 我们推荐采用基于互联网的公共 EDC 系统保存和管理数据, 因其易于实现流程质量控制和在线质量控制, 且易于实现公众共享^[8,11]。

我们的调查发现: ① 仅约四分之一的试验(28.23%)提到了同时采用纸质版和包括 ResMan、

DAS、LIS、Oracle、REDCap、EpiData 等基于互联网或不对公众开放的 EDC 系统; ② 44.2% 提到使用办公软件或统计软件的电子表格如 EXCEL、Access、SPSS、SAS、EndNote 等; ③ 23.63% 提到使用文献数据库如 PubMed、CNKI, 及“通过发表文章”作为数据收集管理系统; ④ 没有提到使用纸质 CRF。提示: 约 67% 的研究者可能不知道临床试验应采用专业和标准的数据管理系统来管理他们的数据。

3.3 关于原始数据共享

虽然 Vickers 等清楚地阐释了共享临床试验原始数据的 8 个好处, Zarin 等阐述了 3 个用途及其它优势^[12-15], 但我们在工作中仍然经常不断地被问到: “如果我不共享原始数据会如何?” 我们认为: ① 这种问题实际反映了如果只强调“好处”不足以解释共享原始数据的必要性, 而是需要回答一个基本问题: “临床试验数据归谁所有?” ② 传统观点认为, 临床试验数据是私有财产, 属于研究发起者或研究者所有^[16]。

我们的观点是: ① 共享临床试验原始数据属于医学研究伦理理念。参试者参加临床试验和研究者发起临床试验的原动机中无论是否有或有多少个人获益的考量, 客观上都是为全社会贡献促进

公众健康的公共知识；② 参试者不是为报答研究者或研究发起人而参加试验，而是与研究一起共同解决医学问题，使更多的人因为他们的奉献而受益；③ 参试者应与研究者一样受到全社会的尊重，甚至应该给他们以特别的敬意，因为他们的奉献往往承担着对自身安全和健康的风险；④ 我们关于人类医学的知识来源于包括研究者和参试者的奉献，所以临床试验原始数据决不应该属于个人的私产，而应为全社会的公共财产。

一个关键点是分清原始数据和知识产权的关系：① 研究者和/或研究发起人毫无疑问拥有关于解决科学问题的方法和研究结果的知识产权；原始数据是参试者出于对解决医学问题的期待而对社会的奉献；② 研究者因其专业特点担负起解决医学问题的责任，是对全人类社会的责任。对从参试者的参与获得的原始数据让全社会共享，是研究者的责任和义务；③ 但在共享原始数据的过程中必须遵从隐私保护原则，所有关于参试者个人信息在内的隐私信息均需严格保护不得外泄。

我们建议：临床试验的投资人和研究者共同讨论，如何按照 SPIRIT 要求在研究计划中制订原始数据共享的方法和途径^[17, 18]，我们推荐各医院的医学伦理审查委员会和/或机构伦理审查委员会 (IRB) 将原始数据共享申明作为伦理审查的基本内容。

我们的调查发现：85.77% 的中国研究者愿意按照国际医学期刊编辑委员会的要求共享他们研究的原始数据^[18]，这是促进临床试验透明化的一个很好的趋势，将大大推动我国临床试验质量的提高。中国临床试验注册中心也将为广大研究者和临床试验发起人提供临床试验方法学支持和共享平台^[19]。

3.4 本调查的局限性

① 我们的调查方法为随机选择部分试验进行评估，可能影响证据的完整性。但我们自信此结果基本符合我们在对申请注册的试验进行审核的工作中所获得的经验；② 有些条目也提到了 SPIRIT 中要求的内容，但过于简略，给我们评分造成了相当的困难，也影响评分的准确性。但这种情况不是经常出现，所以影响不很严重。

3.5 结论

① 研究计划书不完整、数据管理制度不规范是我国很多临床试验的共同问题；② 我们认为临床试验透明化是解决这些问题的有效途径；③ 我们充分相信我国的绝大多数研究者善于学习，他们所

需要的是充分的信息和完善的技术支撑；④ 中国临床试验注册中心将从以下方面为我国研究者提供教育培训和技术支撑：按照 SPIRIT 标准培训计划制订方法；免费提供标准化的临床试验数据收集管理平台 ResMan；提供包括临床试验透明化理念、临床试验方法学的医学研究伦理培训。

伦理审查和试验注册：

本调查通过中国注册临床试验伦理审查委员会批准，并于中国临床试验注册中心注册 (ChiCTR-EOC-16010282)。

参考文献

- 1 Available at: <http://news.163.com/15/0821/07/B1HCKC000014JHT.html>.
- 2 Available at: <http://view.news.qq.com/original/intouchtoday/n3273.html>.
- 3 Available at: http://www.jjckb.cn/2016-09/09/c_135673951.htm.
- 4 Available at: <http://www.sciencealert.com/80-of-the-data-in-chinese-clinical-trial-is-fabricated>.
- 5 CFDA. Seek for opinions on the revised announcement on the opinions concerning the handling of the verification of data produced from the drug clinical trials. Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/171506.html>.
- 6 The Supreme People's Court of the People's Republic of China. Explanations for proper law of against the illegal cases of data fabrication aimed to obtain marketing approval of new drugs and medical devices. Available at: <http://www.court.gov.cn/fabu-xiangqing-39752.html>.
- 7 Zarin DA, Tse T. Sharing Individual Participant Data (IPD) within the Context of the Trial Reporting System (TRS). *PLoS Med*, 2016, 13(1): e1001946.
- 8 Clinical Trial Data Management Guidance, CFDA. Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/160961.html>.
- 9 Chinese Clinical Trial Registry: Registration Guidance. Available at: <http://www.chictr.org.cn/registryen.aspx>.
- 10 Chinese Clinical Trial Registry: A statement of promoting sharing the clinical trial data. Available at: <http://www.chictr.org.cn/uploads/documents/2e943b2f0a754cf982b141875f7bc4be.pdf>.
- 11 Chinese Clinical Trial Registry: Notification for opening the web-based medical research public management platform ResMan, an Electronic Data Capture (EDC). Available at: <http://www.chictr.org.cn/uploads/documents/201706/a7e75fbd4624df58ca522e27b466090.pdf>.
- 12 Joseph SR, Richard L, Cary PG. The importance of clinical trial data sharing to ward more open science. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(2): 238-240.
- 13 Altman DG, Furberg CD, Grimshaw JM, *et al*. Lead editorial: Trials-using the opportunities of electronic publishing to improve the reporting of randomised trials. *Trials*, 2006, 7(1): 6.
- 14 Hopkins C, Sydes M, Murray G, *et al*. UK publicly funded Clinical Trials Units supported a controlled access approach to share individual participant data but highlighted concerns. *J Clin Epidemiol*, 2016, 70: 17-25.
- 15 Darren BT, Joyce B, Christopher B, *et al*. Sharing clinical trial data, a proposal from the International Committee of Medical Journal

- Editors. *BMJ*, 2016, 144(1): 11-13.
- 16 Vickers AJ. Whose data set is it anyway? Sharing raw data from randomized trials. *Trials*, 2006, 7: 15.
- 17 Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, *et al.* SPIRIT 2013 Statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Rev Panam Salud Publica*, 2015, 38(6): 506-514.
- 18 Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, *et al.* SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*, 2013, 346: e7586.
- 19 吴泰相, 李幼平, 刘关键, 等. 中国临床试验注册中心及中国循证医学中心提高我国临床试验质量的策略和措施. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(11): 1243-1248.

收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-05-01

本文编辑: 熊鹰