

基于注册登记研究的随机对照试验研究现状分析

郑晨思¹, 刘保延², 房繁恭^{1*}

1. 中国中医科学院针灸研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院

摘要 注册登记研究作为真实世界研究的一种形式目前应用越来越广泛, 但存在将注册登记研究等同于没有人为干预的观察性研究的误区。事实上, 注册登记研究既包括观察性研究, 也包括随机对照试验。提出基于注册登记研究的随机对照试验的概念并整理国内外该类型试验, 详细阐述了其节约成本、结果具有外推性以及能获得更完整随访数据的特征, 并从数据质量、方法学、伦理角度分析其面临的挑战, 为根据中医临床特点寻找合适的疗效评价方法提供思路。

关键词 注册登记研究; 随机对照试验; 真实世界研究

传统随机对照试验 (random controlled trial, RCT) 也称为解释性随机对照试验 (explanatory randomized clinical trial, eRCT), 已被公认为临床防治性研究方法的金标准。其严格的随机化是确保试验治疗组和对照组之间未知混杂因素平衡的唯一方法。因此, RCT 是唯一能将因果关系归因于随机干预的研究设计。然而在长期实践中我们注意到, 多中心大样本的 eRCT 通常花费较多, 且严格的试验设计导致其缺乏外部有效性也经常受到质疑^[1]。此外, 虽然 eRCT 的广泛应用对药物研究起到了重要作用, 但其解决临床复杂干预的研究尚有缺陷^[2]。应运而生的实用性随机对照试验 (pragmatic randomized clinical trial, pRCT) 弥补缺乏解释性随机对照试验的不足。而基于注册登记研究的随机对照试验 (registry-based randomized controlled trials, rRCT) 为实现 pRCT 的一种形式。

1 注册登记研究

注册登记研究是为了达到一种或多种预定的科学、临床或政策目的, 利用观察性研究方法收集统一的数据来评估某一特定疾病、状况或暴露人群的结局, 其结论可为确定某一治疗措施的临床疗效、安全性以及成本效益提供科学依据^[3], 是实现真实世界研究的重要手段^[4]。传统的解释性随机对照试验 (eRCT) 通常具有严格的纳入标准和排除

标准, 并对随机、盲法等实施原则具有严格的要求, 在一些临床试验如罕见疾病的研究、手术的实施以及转归随访时间过长等试验中不易实现, 而注册登记研究具有较为宽泛的纳入标准和排除标准, 以更为全面的方式收集用于评估患者转归所需要的信息, 注册登记研究可为 eRCT 的开展提供研究基础。

然而, 一些学者在认识注册登记研究的研究类型时, 将其等同于没有人为干预的观察性研究, 认为干预措施均是非随机化的^[5-6]。实际上, 真实世界研究的基本设计既包括观察性研究, 还包括试验性研究设计方案^[7], 三种 RCT 的关系如图 1。试验性研究是指 pRCT。

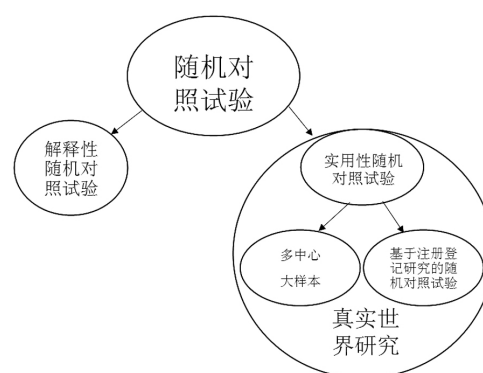


图 1 三种随机对照试验的关系

2 rRCT 概述

rRCT 是基于一个已经存在的注册登记数据库或平台开展的随机对照试验。rRCT 将随机化 (内部有效性) 的优势与注册登记的优点 (低成本、

基金项目: 科学技术部“十三五”国家重点研发计划中医现代化研究重点专项 (2017YFC1703603)

* 通讯作者: fangyigong@163.com, (010) 86089736

外部有效性) 结合起来^[8], 以更大发挥二者的优势。以瑞士的一项试验^[9] 为例, 其首次将 rRCT 定义为一种借助高质量的注册数据库作为平台来进行病历记录、数据收集、随机化和随访的实用性 RCT。该项目研究 ST 段抬高心肌梗死患者中应用冠状动脉血栓抽吸 (TASTE) 联合经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 与单独 PCI 的效果比较, 见图 2。这个 RCT 是基于一个已经存在并运行良好的注册登记平台: Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform, 即一个与干预措施有关的注册登记平台。TASTE 试验的受试者筛选、入组, 受试者的随访, 结局的确认, 干预措施的给予者均来自 SCAAR 注册登记平台。TASTE 试验甚至没有设计研究专用的病例报告表, 而是利用 SCAAR 注册登记平台收集的资料来获取所需信息。有学者评价该试验将可能成为临床研究领域下一个颠覆性的技术^[10]。其特点为实验结果的外推性强、更易获得完整和准确的数据、减少偏倚、研究效率高且费用低^[11]。本文拟概述现有的 rRCT 研究的特点, 以便深入了解它们的发展动态、优势、前景及不足。

3 现有的 rRCT 研究概况

现有的大部分 rRCT 是在欧洲 20 世纪进行的, 第一个研究始于 1976 年的瑞典, 随后是 80 年代及 90 年代的加拿大、丹麦和美国, 最近一个为 2012 年的丹麦。大部分研究为个体随机, 其次为整群随机, 少部分为单中心研究。大部分研究没有应用盲法, 且纳入排除标准宽泛, 几乎所有研究干预措施

均为临床常用方案和传统 eRCT 相比无特殊的方法学设计特点。现有的 rRCT 研究纳入的病种除感染外, 均为高危人群的疾病预防及慢性病, 如心脏病、阿尔茨海默病、癌症。在疾病预防的项目中, 疾病筛查占大多数, 其中癌症筛查的相关研究约占一半。大部分 rRCT 报道了纳入患者数量和分析患者数量, 且其数量相同 (包含入组与脱落病例), 其余的纳入病例与分析病例数量相差均低于 10%, 仅有 1 个研究高于 20%。rRCT 研究的随访时间均较长, 最长 27 年, 最短 6 周, 中位数为 5.3 年, 平均为 7.8 年。大部分研究记录了患者诊疗费用。没有文献提到注册登记数据质量控制。

4 对 rRCT 优势及挑战的分析与思考

4.1 rRCT 的优势

4.1.1 节约成本 rRCT 的实现通常是基于一个运行稳定良好的注册登记平台。由病种可以看出, 由于数据收集工作均来源于临床常规诊疗或健康普查, 工作量并不大且成本低。例如 TASTE 试验涉及 7200 多名患者, 仅花费 30 万美元, 每位居民的费用仅为 16 美元。这显然比大多数心血管疾病的传统 RCT 试验花费少得多, 后者每个患者至少花费 4280 美元^[12-13]。同样, 美国的一项评估三种疗法治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌试验 (REDUCE MRSA) 的全部花费不到 300 万美元, 平均每位患者 40 美元^[14-15]。而另一项女性患者两种不同介入部位 PCI 术的安全性评估试验^[16] SAFE-PCI for Women 采用注册登记数据库选择研究中心和受试

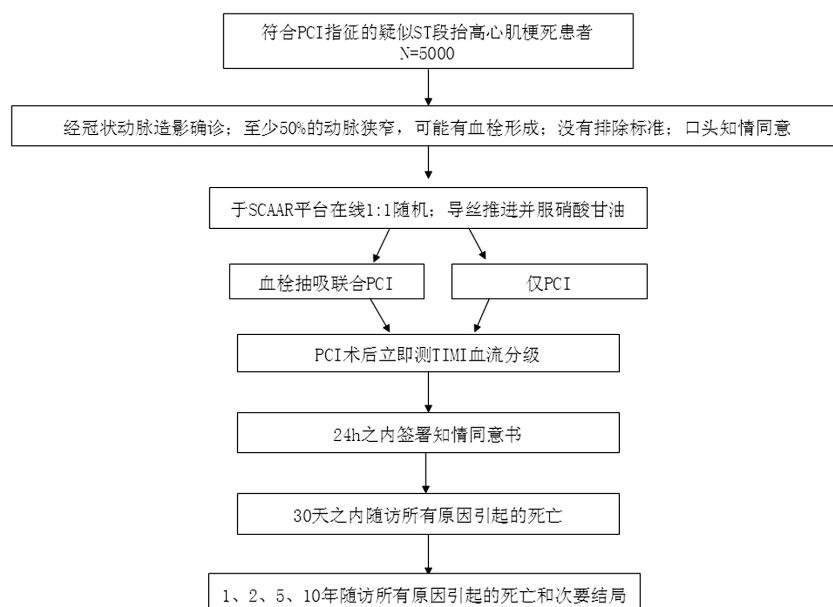


图2 ST 段抬高心肌梗死患者中应用冠脉血栓抽吸 (TASTE) 联合经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 与单独 PCI 的效果比较研究设计流程

者,减少了研究中心合作者近 65% 的工作量^[17]。另外,还可减少对患者的频繁访问次数、研究中心合作者的培训费用和工作量,且利用现有合作网络进行研究中心的选择、对关键变量的风险监测都将大大降低试验的成本^[5,18]。实际上 TASTE 试验中唯一的额外工作是建立随机化过程。该试验没有为数据收集创建任何额外的病例报告表,没有要求任何额外的患者就诊,也没有为试验者和工作人员组织培训^[12,19]。

4.1.2 试验结果具有外推性 和传统 eRCT 不同的是, rRCT 首先是建立在注册登记平台的基础之上,增加了患者不同干预方式的随机化。这些试验的纳入、排除标准不是很严格,样本量大,干预方式、对患者的监测和随访一般来源于正常的诊疗及普查过程中,更接近真实世界。这些试验一般不需要盲法,其结局指标也可以来自其他登记的数据库,因此其结果的普适性更高。

4.1.3 获得更完整的随访数据 大部分 rRCT 纳入的病例都可用来分析结局。SAFE-PCI for Women 研究^[14]虽然提前终止,但其受试者随访率在两个队列组中分别达到了 99.9% 和 99.3%。而 TASTE 研究没有一例研究对象失访^[20]。在北欧国家以及加拿大的注册平台都有唯一的患者识别号^[21],这些识别号在印度也能够使用^[22],允许跨注册平台对患者进行完整的随访。由于注册中心或平台之间的联系,有可能在系统中通过参与者的唯一识别号检索出他们的大量临床信息。即使对于合格但非随机的参与者,以及那些不合格的参与者, rRCT 都有可能描述和随访到完整的数据^[5]。

4.2 rRCT 存在的问题及面临的挑战

4.2.1 数据质量 尚未发现有文献提到 rRCT 数据的质量控制。影响 rRCT 广泛应用的一个关键因素是缺乏高质量的注册平台^[14]。通过总结发现既往的单个数据库不能提供足够的数据,因此往往联合使用多个数据库,但汇总的基线数据的定义、收集和准确性可能因注册登记平台创建目的的不同而存在差异^[5]。故在开展一项 rRCT 之前是否需要整合平台及统一研究方案值得思考。此外,由于通常不会对 rRCT 的试验结果进行评判,极有可能导致结局指标不统一。因此,建议 rRCT 采用硬性临床(观察)终点(如妊娠、死亡)来减少偏倚^[5],或对结局进行集中评价^[23-24]。Mathes 等^[25]将 rRCT 系统评价的结果与传统 RCT 进行比较,发现二者没有差别。他认为可能由于注册登记的数据质量低于主动收集数据的质量,那么 rRCT 中由于差值缺

失和分类错误而导致的偏倚可能比传统 RCT 更严重。此外,注册登记的数据很少标准化(如测量时间点和仪器)和/或没有评价结局也可能是导致偏倚的原因之一。

4.2.2 方法学 由于 rRCT 是用来回答真实世界中到底哪种干预方式疗效较好的问题。因此可能缺乏盲法、标准化的实施程序、固定的随访和/或对结果判定的统一性。另一个方法学上的挑战是招募患者。拥有各自注册登记平台的不同参与中心的健康者在诊断一些特定疾病时可能会根据其兴趣而存在差异^[24]。如果他们的中心相互之间缺乏联系,即使是在同一个转诊中心,也未能将合格的患者纳入基于这几个中心的 rRCT 中,这将降低样本的代表性,并削弱研究结果的外推性。故今后在构建新的注册登记平台时应考虑到未来会嵌入 rRCT 的可能性,而不仅仅关注平台本身的队列研究。应当在规划平台的初始阶段将可能研究到的 rRCT 的研究目标、收集哪些数据及采取何种措施保障数据质量纳入考量。

4.2.3 伦理问题 由于注册登记的患者为真实世界中平时的临床诊疗过程或健康普查的登记,可能出现很多病例没有签署知情同意书的情况。对于已经进行常规治疗的患者是否需要正式的知情同意?如何处理参与者退出 rRCT 或注册登记试验?在利用多个注册登记研究数据共享时如何保护患者隐私和数据安全?这些都是 rRCT 急需解决的伦理问题。

5 结语

rRCT 通过使用注册登记数据库作为病例记录、数据收集、随机化和随访的平台,在回答效果比较的临床研究问题中由于它的节能高效、外推性强而备受关注。中国近年来已开展多项病例注册登记研究,其中中医药领域的研究逐渐增多^[27],这是由于中医“整体观念”和“辨证论治”的特点更适合真实世界研究。但或因病例注册登记研究尚处于探索阶段,数据库或平台尚不完善,国内尚未开展 rRCT 研究,但我们认为中医药领域由于其治疗手段多样化、治疗及随访时间长更符合 rRCT 研究的特点,能更好地发挥其优势,故更适合开展此类研究。目前尚没有 rRCT 的指南或专家共识,有学者建议将临床试验报告标准(CONSORT)扩展到注册登记的试验上,为 rRCT 提供有依据的完整的评价报告^[17]。目前全世界对 rRCT 的研究尚处于早期阶段,系统化和标准化的工具将有助于我们对此类试验的可行性和适用性进行评判^[17]。此外,没有

有效的工具或指南对 rRCT 的质量进行严格评价。尽管《干预措施系统评价的科克伦手册》^[23]和证据质量和推荐强度分级系统 (GRADE)^[24]是为了评估说明性试验和说明性试验系统评价的证据质量和推荐等级强度而制定的,但仍然缺乏 rRCT 的评价标准。故在进行此类试验之前,研究者应充分考虑所面临的问题和挑战。

参考文献

- [1] ROTHWELL PM. Commentary: external validity of results of randomized trials: disentangling a complex concept [J]. Intern J Epidemiol, 2010, 39(1): 94-96.
- [2] 青雪梅,房繁恭,刘保延. 实用性随机对照试验及其方法学特征思考 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(1): 14-18.
- [3] Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide [S]. 2nd. America: Agency for healthcare research and quality (AHRQ), 2010.
- [4] 曹越,尹庆峰,曾宪涛. 真实世界研究概述 [J]. 武警医学, 2017, 28(4): 400-403.
- [5] JAMES S, RAO SV, GRANGER CB. Registry-based randomized clinical trials: a new clinical trial paradigm [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(5): 312-316.
- [6] 孙鑫,谭婧,唐立,等. 重新认识真实世界研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(2): 126-130.
- [7] ROCHE N, REDDEL H, MARTIN R, et al. Quality standards for real-world research. Focus on observational database studies of comparative effectiveness [J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(suppl 2): s99-s104. doi: 10.1513/AnnalsATS.201309-300RM.
- [8] PARKIN DM. The evolution of the population-based cancer registry [J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(8): 603-612.
- [9] FROBERT O, LAGERQVIST B, GUDNASON T, et al. Thrombus aspiration in ST-elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale [J]. Am Heart J, 2010, 160(6): 1042-1048.
- [10] LAUER MS, D'AGOSTINO RS. The randomized registry trial: the next disruptive technology in clinical research? [J]. N Engl J Med, 2013, 369(17): 1579-1581.
- [11] 何俏,时景璞. 临床真实世界研究中的实验性研究设计 [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(4): 519-523.
- [12] THABANE L, KACZOROWSKI J, DOLOVICH L, et al. Reducing the confusion and controversies around pragmatic trials: using the Cardiovascular Health Awareness Program (CHAP) trial as an illustrative example [J]. Trials, 2015, 16(1): 387.
- [13] EISENSTEIN EL, LEMONS PW, TARDIFF BE, et al. Reducing the costs of phase III cardiovascular clinical trials [J]. Am Heart J, 2005, 149(3): 482-488.
- [14] RAMSBERG J, NEOVIUS M. Register or electronic health records enriched randomized pragmatic trials: the future of clinical effectiveness and cost-effectiveness trials? [J]. Nordic J Health Econ, 2017, 5(1): 62-76.
- [15] HUANG SS, SEPTIMUS E, KLEINMAN K, et al. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection [J]. N Engl J Med, 2013, 368(24): 2255-2265.
- [16] RAO SV, HESS CN, BARHAM B, et al. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for women (study of access site for enhancement of PCI for women) trial [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(8): 857-867.
- [17] LI GW, SAJOBI TT, MENON BK, et al. Registry-based randomized controlled trials-what are the advantages, challenges, and areas for future research? [J]. J Clin Epidemiol, 2016, 80: 16-24. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.08.003.
- [18] VAN STAA TP, DYSON L, MCCANN G, et al. The opportunities and challenges of pragmatic point-of-care randomised trials using routinely collected electronic records: evaluations of two exemplar trials [J]. Health Technol Assess, 2014, 18(43): 141-146.
- [19] FROBERT O, LAGERQVIST B, OLIVECRONA GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2013, 369(17): 1587-1597.
- [20] LAGERQVIST B, FRÖBERT O, OLIVECRONA GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2014, 371(12): 1111-1120.
- [21] FURU K, WETTERMARK B, ANDERSEN M, et al. The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010, 106(2): 86-94.
- [22] MAKKAD RK. Unique identification authority of India, 2012 [M/OI]. India: Unique identification authority of India planning commission. (2016-06-15) [2019-09-09]. Available at <https://uidai.gov.in/>. Accessed June 15, 2016.
- [23] ERLINGE D, KOUL S, ERIKSSON P, et al. Bivalirudin versus heparin in non-ST and ST-segment elevation myocardial infarction: a registry-based randomized clinical trial in the SWEDEHEART registry (the VALIDATE-SWEDEHEART trial) [J]. Am Heart J, 2016, 175: 36-46. doi: 10.1016/j.ahj.2016.02.007.
- [24] GOTBERG M, CHRISTIANSEN EH, GUDMUNDSDOTTIR I, et al. Instantaneous Wave-Free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Coronary Intervention [J]. N Engl J Med, 2019, 381(1): 1-11.

tional Flow Reserve guided intervention (iFR-SWEDE-HEART) : rationale and design of a multicenter, prospective, registry-based randomized clinical trial [J]. Am Heart J, 2015, 170(5) : 945-950.

[25] MATHES T, KLABEN P, PIEPER D. No differences were found between effect estimates from conventional and registry-based randomized controlled trials [J]. J Clin Epidemiol, 2018, 105: 80-91. doi: 10. 1016/j. jclinepi. 2018. 09. 011.

[26] TILSON H, PRIMATESTA P, KIM D, et al. Methodological challenges in monitoring new treatments for rare diseases: lessons from the cryopyrin-associated periodic

syndrome registry [J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8: 139. doi: 10. 1186/1750-4172-8-139.

[27] 周莉, 欧阳文伟, 李庚, 等. 中国登记研究的现状分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(6) : 702-707.

[28] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5. 1. 0 [EB/OL]. (2011 - 01 - 01) [2019 - 09 - 27]. <http://handbook.cochrane.org>.

[29] GUYATT G, OXMAN AD, AKL EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4) : 383-394.

Analysis of the Research Status of Registry-based Randomized Controlled Trials

ZHENG Chensi¹, LIU Baoyan², FANG Yigong¹

1. Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT As a form of real world study (RWS), registry study has been applied more and more widely. But people mistakenly equate registry study with no-intervention observational study. In fact, registry study include both observational study and randomized controlled trials. In this paper, the concept of registry-based randomized controlled trials (rRCT) was discussed, and trials of this type worldwide were collected. The paper elaborated on its characteristics of cost-saving, extrapolated results and more complete follow-up data, and analyzed its challenges from the perspective of data quality, methodology, and ethics, in order to provide a evaluation method suitable for curative effects of traditional Chinese medicine.

Keywords registry-based researches; randomized controlled trials; real world study

(收稿日期: 2019 - 09 - 09; 修回日期: 2019 - 11 - 28)

编辑: 柴倩云

中药饮片智能调剂系统

从药方输入到中药饮片调剂均不需要人工参与, 实现自动化



官方微信



官方微博

- **效率优势**: 自动化设计, 最快处理 120-150 方 / 时, 达到现有大型中药集中调剂中心水平
- **成本控制**: 配送中心人力资源可大幅减少, 同时降低人工操作可能存在的失误及误差
- **质量控制**: 采用多个国家标准, 行业标准, 杜绝了人员作假的可能性; 对药品进行管理, 杜绝假药隐患
- **管理信息化**: 与药库自动通讯, 与 HIS 系统对接自动生成清单, 预告失效药品和积压药品, 方便用户对剩药盘存日常管理
- **工作环境改善**: 自动作业全密封运行, 避免药物粉尘飞扬, 区别振动出药方式, 可减少噪声污染, 保障人员身心健康



北京东华原医疗设备有限公司

电话: 400-888-0258

地址: 北京市昌平区科技园区振超路 1 号

网址: www.donghuayuan.com