

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

The Strategies of Improving the Quality of Clinical Studies in China

吴泰相 李幼平* 刘关键 李 静 邓绍林 杜 亮, 代表临床试验透明化工作组

四川大学华西医院中国循证医学中心(成都 610041)

关键词 临床试验注册; 临床试验透明化

1 全球提高临床试验质量的努力

1.1 挑战: 全球多数医疗临床试验证据来自低质量研究

临床试验证据是包括临床医师在内的医疗卫生服务提供者、广大医疗卫生服务消费者及政府卫生政策制订者最重要的决策依据之一。近 30 年临床流行病学、循证医学和 Cochrane 协作网对临床试验证据全面系统的评价发现, 目前全球多数证据来自低质量临床试验, 我国临床试验质量低于世界平均水平。例如: 将非随机对照试验写成“随机对照试验”^[1-9] 是全球普遍性的问题; Iain Chalmers 等^[10] 指出, 全球“每年用于医学研究的 1 000 亿英镑中 85% 都被浪费掉了”。我们最近发表的一篇研究发现, 1995 ~ 2005 年十年间发表在中国部份医学期刊上的 3 137 个“随机对照试验”中, 仅约 6.7% 为可信的随机对照试验, 其余多为回顾性研究或非随机对照研究^[11]。这些采用错误方法的研究或将非随机对照试验称为“随机对照试验”的研究结果有可能误导医疗卫生决策, 浪费医疗卫生资源, 甚至威胁公众健康和生命安全, 造成不可估量的损失。

产生低质量临床试验的原因很多且复杂, 主要原因有:

- 多数研究者没有受过严格的临床试验训练, 甚至不知道临床试验相关法规和程序;
- 我国除 GCP 和国家基金资助的少数研究外, 许多研究方案未经严格的科学性和医学伦理评审, 如我国 1995 年至 2005 年十年间发表的临床试验中注明经过医学伦理审查者

不足 1%;

- 部分作者社会责任感不强, 明知所做研究不符合标准, 却仍标称为“随机对照试验”;
- 极少数作者编造数据, 甚至抄袭, 报道根本不存在的临床研究。

这些低质量研究或不端行为不仅严重污染了医疗卫生信息, 还极大地损害了医疗卫生行业的公信力。

1.2 国际医学界提高临床试验质量的对策: 临床试验透明化

临床试验透明化 (clinical trial transparency) 是指及时详实地公开临床试验的所有信息, 包括研究者信息、研究实施单位、研究经费来源、研究目的、研究设计方案、纳入研究的观察对象及纳入方法、结果评价指标及其评价方法、结果分析方法、试验结果的所有发现及试验实施过程中存在的偏倚和问题等。

目前, 国际临床医学界关于临床试验透明化的概念包括:

(1) 临床试验注册 (clinical trial registration)。即任何临床试验在纳入第一个自愿参与者之前都必须在公共注册机构注册, 使公众可通过公共信息传播渠道获取临床试验的基本信息。

(2) 临床试验报告规范化 (good reporting of clinical trial)。即研究者和出版者均需清楚准确地报告和发表临床试验的设计、实施过程和所有结果。

(3) 定时公布临床试验结果 (publish clinical trial results)。即将临床试验的统计学结果在公共注册机构登记, 经过一段时间后公众可查询。

1.3 全球临床试验透明化的里程碑事件

1976 年美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health) 癌症研究所首先对全球的癌症临床

作者简介: 吴泰相, 男, 副教授, 研究方向: 临床试验透明化、临床流行病学、循证医学、医学研究伦理学、编辑伦理学。

* 通讯作者, Email: yzmylab@hotmail.com

研究进行注册,标志着真正意义上的公共临床试验注册机构和机制开始运行^[12]。

1997年美国通过立法将临床试验注册纳入食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)管理^[13]。

1994 ~ 1997年,由临床试验专家、统计学家、流行病学家和生物医学期刊编辑组成的两个独立工作组致力于改进干预性随机对照试验报告质量,最终发表了统一的《随机对照试验报告规范(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT statement)》征求意见稿之后,包括国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)、科学编辑评论会(the Council of Science Editors, CSE)、越来越多的医学期刊和编辑组织,都推荐或使用CONSORT作为临床报告和编辑指南。迄今,CONSORT工作组已陆续发表了组群随机对照试验(Cluster trials)、非劣效和等效试验(Non-inferiority and equivalence trials)、草药干预试验(Herbal medicinal interventions)、非药物干预试验(Non-pharmacological treatment interventions)、损害研究(Harms)、会议摘要(Abstracts)、实况试验(Pragmatic trials)和针刺临床试验(CONSORT-STRICTA)等8个CONSORT扩展版。中医药临床试验(CONSORT for TCM)的报告标准正在制订中,由此形成了CONSORT系列指南,适用于各种类型干预性临床试验^[14]。

2004年9月,国际医学杂志编辑委员会召开关于临床试验注册的第1次正式会议并发表宣言,宣布从2005年7月1日起,ICMJE成员杂志只发表已在公共临床试验注册机构注册的临床试验结果报告^[15]。

2004年10月,8位国际知名的临床试验方法学家、统计学家、研究者发起成立关于临床试验注册的渥太华工作组(Ottawa Group),由加拿大临床试验院支持,邀请包括Cochrane协作网成员单位、用户、杂志编辑、政策制定者及企业代表在内的一些研究者,于第12届国际Cochrane协作网渥太华年会期间举行工作会议,讨论临床试验注册事宜。会后发表了《渥太华宣言》(Ottawa Statement on Trial Registration),旨在建立国际公认的临床注册原则,呼吁建立全球公共临床试验注册制度,通过注册和向公众公告临床试验信息,实现临床试验透明化,以提高临床试验的科学性和符合医学伦理。中国Cochrane中心代表参会并签署了《渥太华宣言》,会后,中国Cochrane中心和其他一些国家

Cochrane中心启动建立各国临床试验注册机构^[16]。

2004年11月16 ~ 20日,在墨西哥城举行了关于临床试验的各国卫生部长峰会,发表的《墨西哥宣言》(Mexico Statement on Health Research)明确建议,由WHO牵头建立国际临床试验注册平台(International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP),并于2005年1月提交给WHO第115届执行局会议(WHO Executive Board),同年5月提交给第58届世界卫生决策会议(World Health Assembly)讨论^[17]。

2005年8月1日WHO ICTRP秘书组成立,于2006年5月正式启动建立ICTRP,明确指出并发表WHO ICTRP的宗旨是保证将研究信息完整地纳入医疗卫生决策,改进研究透明度,最终提高科学证据基础的真实性和价值^[17]。

2007年5月,澳大利亚-新西兰临床试验注册机构(Australia-New Zealand Clinical Trial Registry, ANCTR)、美国ClinicalTrial.gov和设在英国的国际标准随机对照试验统一注册号(International Standard Randomisation Controlled Trial Number, ISRCTN)等3个临床试验注册机构被WHO国际临床试验注册平台认证为第一批ICTRP一级注册机构。7月25日,中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR)和印度临床试验注册机构(India Clinical Trial Registry, InCTR)成为第二批WHO ICTRP认证的一级注册机构。到2010年10月,又相继认证了荷兰、斯里兰卡、德国、伊朗、日本和韩国等国的临床试验注册机构为WHO ICTRP一级注册机构^[17]。

2008年6月,“提高临床试验质量和透明度协作网(Enhancing the quality and transparency of health research, EQUATOR)”启动会在英国伦敦召开,标志着全球有组织地推广使用临床试验报告规范^[18]。

2008年10月,《赫尔辛基宣言》2008年更新版新增第19条“每个临床试验必须在纳入第1例试验参与者前在供公众使用的公共注册机构注册”;增加第30条:“作者、编辑和出版者发表研究结果时具有伦理义务。作者有责任使公众能够获得他们所做的关于人体试验的研究结果,并应保证其报告的完整性和准确性。……对不符合本宣言原则的研究报告,不应接受发表”,将临床试验注册和清楚报告研究结果作为医学研究伦理国际公约^[19]。

2008年11月,在马里巴马科举行的全球临床试验部长论坛上发表的临床试验行动宣言呼吁“研发、建立和实施为确保研究过程公平、负责和透明

的标准、规章及规范,包括伦理审核和实施、产品研发和生产,病人护理质量和安全,临床试验注册和结果报告,公开公正地获取试验数据、方法和信息”,使临床试验透明化成为国家卫生政策^[20]。

2 中国临床试验注册中心及中国循证医学中心关于促进提高我国临床试验质量的策略

临床试验透明化、发展生物医学研究伦理学是中国循证医学中心促进我国临床试验质量策略的核心内容。

临床试验透明化属于生物医学研究伦理学范畴。任何临床试验都是公众事件,需要志愿奉献的公众参与试验,从而获得相关的医学知识。这些知识将会被用于为公众服务,因此公众有权知道包括临床试验过程和结果在内的所有细节,这是由医学研究特点所决定的公众知情权。

中国循证医学中心促进临床试验透明化、提高我国临床试验质量的策略包括:①建立公共临床试验注册体系;②建立临床试验数据实时监测体系;③建立临床试验立项后科学审核机制;④建立临床试验技术支撑体系;⑤建立独立的机构伦理委员会;⑥开拓发展编辑伦理学,从临床试验的入口、过程和结果三个环节推动临床试验完全透明化,并形成公众监督临床试验质量的氛围,共同提高临床试验质量。

2.1 建立公共临床试验注册机构——中国临床试验注册中心

在四川大学华西医院的全力支持下,中国循证医学中心于2004年10月建立了中国临床试验注册中心,又在2007年由卫生部指定、并经WHO ICTRP认证,于2007年7月25日成为WHO ICTRP一级注册机构。中国临床试验注册中心的建立,成为中国实行与国际接轨的公共临床试验注册制度的标志。

中国临床试验注册中心注册范围采用WHO ICTRP和ICJME的定义,即所有以人为对象的研究,包括在人群中、人体上、在取自人体的任何标本上进行的干预性和观察性研究,包括治疗研究(上市前和上市后药物疗效和安全性研究)、诊断性研究、病因学研究、预后研究、流行病学调查及问卷调查都要进行注册。

中国临床试验注册中心执行WHO ICTRP制订的临床试验注册国际标准,要求注册申请者在注册时同时提交第三方证明文件,如医学伦理委员会的审查报告,提供关于研究者、主办和支持单位、研

究主要目的、主要测量指标及次要测量指标、及资金来源等二十类信息。

为避免标本采集的无序状态,中国临床试验注册中心增加了标本采集信息的注册和公告,使标本采集活动透明化。

为了解临床试验设计的科学性,中国临床试验注册中心要求研究者提供关于质量控制如避免各类偏倚的措施的信息,以便必要时为研究者提供设计和技术上的建议。

中国临床试验注册中心实行定时公告统计学结果的政策,要求研究于试验完成后,登记统计学结果,并于试验完成后一年公告。

中国临床试验注册中心对所有临床试验实行免费注册。

每一个临床试验研究者都应具有这样的理念:任何医学研究及其细节都可以和应该让公众知道,注册临床试验是每一个研究者的责任和义务,是医学研究伦理的基本要求,是实施医学研究国际伦理准则《赫尔辛基宣言》的规定,与任何功利无关。

临床试验注册是避免试验主办者或研究者不发表不符合其预期结果的试验(如阴性结果或相反阳性结果的试验)、及出版者不愿意发表等因素所致发表偏倚的有效途径。

临床试验按照其实施先后注册并向公众公告是保护研究者知识产权最可靠的途径。

临床试验注册为公众和医疗卫生决策者提供全面的临床试验信息和监督渠道,是促进临床试验质量、增加医学研究公信力、有利于全社会和全人类的公益事业。

2.2 建立临床试验数据库和实时监管制度 (real-time monitoring system)

从2001年开始,《英国医学杂志》(British Medical Journal)连续发表文章,主张临床试验报告在投稿时应递交原始记录与编辑、审稿人“共享”(share with editors and peer reviewers),揭开了要求将试验原始资料向公众有条件透明化的序幕^[21-24]。

临床试验实时监管制度指临床试验的实时结果数据必须使用电子病历记录表(electronic Case Record Form, eCRF)和电子影像资料记录,采集和录入的资料需实时上传到中央数据库,临床试验数据库通过管理eCRF表监管临床试验,取代由课题组记录保管数据的传统模式。由此实现科管部门全程监控研究进度和质量,避免修改和编造数据,从源头上杜绝造假;为各级管理部门提供查询服务,便于循证指导新课题的设标、查证;结题项目评估和

成果审批查证。

临床试验实施过程及实时上传制度有利于临床试验的投资人、项目管理机构管理试验原始资料,了解和掌握试验进度,合理调配资源,增加临床试验的公众信任度。目前一些跨国多中心临床试验已实施试验资料实时上传制度。

新药研发临床试验的实施过程及实时上传涉及商业秘密和受试者个人隐私,在试验进行期间一些关键信息还需要保密,因此其实时资料一般不对公众公开,仅限用于对所公布的结果资料进行核查和监督。

临床试验数据库基于中国临床试验注册中心进行建设,在中国临床试验注册中心注册的试验一律实行研究数据集中管理。eCRF 系统的使用拟分步实施:首先根据自愿原则,在部份自愿申请的注册试验中试行,成功后逐步推广或形成制度。

中国临床试验注册中心的 eCRF 系统目前也实行免费服务,鉴于其免费服务的公益性和事实上日益增加的大量人、财、物力投入的巨大成本,我们期望获得全社会的关注和支持,以实现永久免费的目标。

2.3 建立临床试验立项后的科学审核机制

我国临床试验质量总体落后于国际水平,尽管已有不少研究包括基金资助课题立项获得资助,但一些试验在设计上仍存在不同程度的缺陷和问题,严重影响后续实施和转化。

立项后研究方案审核机制指临床研究项目立项后,由第三方方法学家和相关专业专家审核完善研究设计方案的制度和运行程序。

立项后研究方案审核机制将基于中国临床试验注册中心的注册临床试验项目,由中国临床试验注册中心方法学委员会和中国注册临床试验伦理审查委员会实施基金资助项目的科学性和伦理审核。

中国临床试验注册中心方法学专家委员会由国际指导委员会(Steering Group)和规范化实施工作组(Best Practice Group)组成,国际指导委员会包括 WHO 专家、Cochrane 协作网专家、CONSORT 工作组专家和国内的优秀方法学家,包括长期工作在教学、科研第一线的临床流行病学家和统计学家。

中国注册临床试验伦理审查委员会由中国临床试验注册中心组建,伦理审查专家来自全国多所大学、医院,其中包括医学卫生各专业专家、律师、管理专家、医疗卫生服务消费者代表,均经培训合格后持证上岗。

凡在中国临床试验注册中心注册申请立项后审

查的国家政府基金支持的项目,均要求向中国临床试验注册中心提供研究计划书,中国临床试验注册中心将按方法学专家委员会各专家的专业特点分派方法学家与中国注册临床试验伦理审查委员会会审包括设计方案在内的科学性和伦理,必要时对研究的必要性提出建议。

研究项目立项后第三方审查机制的目的是有效避免国家研究经费的浪费。

2.4 建立临床试验技术支撑体系

我国临床试验质量普遍低下的一个重要原因是试验人员素质参差不齐,某些关键技术和质量控制环节被无意或有意误解,如纳入观察对象的诊断准确性和同质性、随机方法和分组过程。临床试验技术管理机制指由临床试验数据管理中心集中管理纳入观察对象和随机化过程,包括中央随机化、上传受试者影像和体检资料,此机制将大大提高临床试验的可靠性,有效控制影响临床试验质量的主要因素。

凡在中国临床试验注册中心注册的临床试验项目,均可申请由中国临床试验注册中心实行中央随机化、监管纳入受试者的同质性。

中央随机化是由临床试验人员从中央数据库的随机化系统根据研究需要产生随机分配序列,并实施隐蔽分组,达到避免选择性偏倚的目的。

监管受试者同质性和资料可靠性由中央数据库要求上传每个研究的每位受试者影像、体检资料或基因图谱来完成。

2.5 建立独立机构伦理审查委员会,创建医学研究伦理培训基地

我国已有完整的新药和新技术临床试验伦理审查制度,但大量上市后药物临床试验包括干预性研究、尤其是观察性研究的伦理审查普遍缺位,主要原因是目前只在约 400 家三级医院建有伦理审查委员会,仅占 750 多家三级医院的 55%。其余 15 000 多家各级医疗单位均无伦理审查委员会,造成大量临床研究未经伦理审查就实施,没有合理的机制对这些临床研究的科学性和伦理进行评估和监督,是我国大量临床试验质量差的主要原因之一。

将建立健全伦理审查制度与建立临床试验注册制度结合起来,是提高我国临床试验质量最有效的策略和措施之一。

中国临床试验注册中心针对现有部分注册临床研究、以后将有大量临床研究需要伦理审查的现状和发展趋势,建立起中国注册临床试验伦理审查委员会(Chinese Ethics Committee of Registering Clini-

cal Trials, ChiECRCT), 对在中国临床试验注册中心注册但尚未进行亦无条件进行伦理审查的注册临床试验进行伦理审查, 促进完善我国临床试验注册制度和提高临床试验质量。

建立全国性的机构伦理审查委员会和建设完善我国医学伦理审查制度均需要有一大批受过正规伦理学培训的专门人才队伍。我国此前从事伦理学研究的人才和伦理审查专家多通过交流和自学成才, 远远满足不了临床试验和医学研究伦理学发展的需要。中国注册临床试验伦理审查委员会、四川大学、华西医院与 WHO 医学研究伦理委员会和澳大利亚蒙那悉 (Monash University) 大学合作, 建设医学研究伦理审查培训基地, 在全国范围内招收学员, 每年一期培训, 由 WHO 医学研究伦理委员会和澳大利亚蒙那悉大学伦理学专家授课, 并选派师资到蒙那悉大学学习伦理学并攻读伦理学硕士学位。

建立全国伦理学专家数据库, 凡经培训合格并愿意在中国注册临床试验伦理审查委员会工作的专家均进入全国伦理学专家数据库。

ChiECRCT 接到伦理审查申请后, 根据临床试验所在地区选择相关地区和其他地区相关专业和其他专业的 5 ~ 7 名伦理审查专家组成伦理审查小组, 并由相关地区专家核实研究和人员的真实性。

伦理审查的目的是保障医学研究自愿参加者的利益和安全, 保障研究的科学性和结果的可靠性, 也是一项有利于全社会的重要公益事业, 我们期望得到全社会和有社会责任感的有识之士的关注和支持, 逐渐过渡到免费进行医学研究伦理审查, 以保障伦理审查的公正性。

2.6 开拓和发展编辑伦理学

记载、交流和传播知识为人类的公共利益服务是科学传媒的基本职能, 科学传媒的编辑伦理学是为了保证记载的准确性和公正性。编辑伦理学自 1990 年代介绍进我国以来发展十分缓慢, 相关研究和实践均远远滞后于国际医学期刊领域, 基本上局限于编辑规范的制定。临床试验透明化理念的兴起和制度的建立, 给编辑伦理学的发展注入了新的动力, 开拓了新的研究领域。以 CONSORT 系列为代表的报告规范在临床试验的出口把关, 要求清楚报告临床试验的所有细节, 使从临床试验获得的证据透明化, 便于准确评估已实施临床试验的偏倚风险, 从而准确评估临床试验证据的质量, 最终使卫生政策制订者、临床医师及公众能够准确了解和正确、合理使用临床试验证据, 提高医疗卫生服务的效能和安全性。

医学研究伦理学《赫尔辛基宣言》2008 年版第 32 条和世界卫生研究高峰论坛《巴马科宣言》是对医学研究伦理学的重要发展, 也是编辑伦理学的重要发展, 是编辑伦理学的新原则和新纲领。

我们要加强与 CONSORT 工作组和 EQUATOR 协作网的合作, 全面推动在我国医学期刊采用国际上已获普遍认可和推荐的医学临床试验报告规范, 包括 CONSORT 系列、PRISMA (Meta 分析和系统评价报告规范)、诊断准确性试验报告规范 (The Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy, STARD), 以及其它正在制订并将获得国际公认的报告规范, 如随机对照试验研究计划制订规范 (The Standard Protocol Items of Randomized Trials, SPIRIT)、动物实验报告规范 (The Standards for Reporting of Animal Experiments)、医学临床试验报告同行评审规范 (The Standards for Peer Review of Medical Reports) 等。

我们正在建立临床试验报告规范培训基地, 申办国家级继续培训项目, 与 EQUATOR 协作网建立合作关系, 联合培训全国医学卫生期刊编辑、同行评审专家和研究人员。

为了推动实施临床试验注册制度, 2006 年中国循证医学中心与 46 家核心医学期刊发起成立“中国临床试验注册与发表协作网” (Chinese clinical trial registration and publication collaboration, ChiCTRPC), 目前, 此协作网成员期刊已达 63 家。我们要大力发展 ChiCTRPC 各成员期刊间的合作和交流, 共同开拓和发展编辑伦理学, 促进临床试验透明化。

中国临床试验注册中心和中国循证医学中心关于促进临床试验透明化, 促进提高我国临床试验质量的策略中, 临床试验注册、注册临床试验伦理审查、促进我国医学研究伦理审查制度和临床试验技术支撑系统已经实施并正在运行; eCRF 系统和编辑伦理学正在开拓和发展; 对在中心注册的临床试验进一步完善其立项后科学审查机制。我们殷切期望和欢迎有志于循证医学和促进我国医学卫生事业发展的女士与我们一起共同奋斗。

参 考 文 献

- 1 Altman D. Statistics in the medical literature. *Stat Med*, 1999, 18(4): 487-490.
- 2 Berger VW, Bears JD. When can a clinical trial be called 'randomized'? *Vaccine*, 2003, 21(5-6): 468-472.
- 3 Chalmers I. Comparing like with like: some historical milestones in the evolution of methods to create unbiased comparison groups in therapeutic experiments. *Int J Epidemiol*, 2001, 30(5): 1156-1164.
- 4 Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, et al. Assessing the quality of

- randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA*, 1994, 272(2): 125-128.
- 5 Grimes DA, Schulz KF. A "randomized" controlled trial without randomization. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175(1): 240-241.
 - 6 Mosteller F, Gilbert JP, McPeck B. Reporting standards and research strategies for controlled trials. *Agenda for the editor. Controlled Clinical Trials*, 1980, 1(1): 37-58.
 - 7 Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*, 2001, 285(15): 1987-1991.
 - 8 Xu L, Chen J, Wang J, et al. Discussion for problems of randomisation methods in treatment and preventing trials published in some of Chinese national level journals. *Nat J China*, 1999, 79(2): 97-98.
 - 9 Tang JL, Zhan SY, Ernst E. Review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine. *BMJ*, 1999, 319: 160-161.
 - 10 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in producing and reporting research relevant to patients and clinicians. Presented in 1 Nov. 2010, the Evidence2010, a congress organized by BMJ, London, UK.
 - 11 Wu T, Li Y, Bian Z, et al. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? *Trials*, 2009, 10: 46-53.
 - 12 Available from: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search>. 2010-11-18.
 - 13 Available from: <http://www.fda.gov>. 2010-11-18.
 - 14 Available from: <http://www.consort-statement.org/>. 2010-11-18.
 - 15 <http://ottawagroup.ohri.ca/>. 2010-11-18.
 - 16 http://www.who.int/rpc/summit/agenda/en/mexico_statement_on_health_research.pdf. 2010-11-18.
 - 17 <http://www.who.int/ictrp/zh/>. 2010-11-18.
 - 18 <http://www.equator-network.org/>. 2010-11-18.
 - 19 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008: the Declaration of Helsinki, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. 2010-11-18.
 - 20 <http://www.who.int/rpc/news/Bamako%20call%20to%20action%20-%20thelancet%20281108.pdf>. 2010-11-18.
 - 21 Groves T. Managing UK research data for future use. *BMJ*, 2009, 338: b1252.
 - 22 Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009, 338: b1665.
 - 23 Harden A, Brunton G, Fletcher A, et al. Teenage pregnancy and social disadvantage: systematic review integrating controlled trials and qualitative studies. *BMJ*, 2009; 339: b4254.
 - 24 Hrynaszkiewicz I, Norton ML, Vickers AJ, et al. Preparing raw clinical data for publication: guidance for journal editors, authors, and peer reviewers. *BMJ*, 2010, 340: c181.

收稿日期: 2010-11-09 修回日期: 2010-11-18

本文编辑: 杜亮