

SPIRIT 2013声明：定义临床研究方案的标准条目

SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials

An-Wen Chan Jennifer M. Tetzlaff Douglas G. Altman Andreas Laupacis
Peter C. Gøtzsche Karmela Krleža-Jerić Asbjørn Hróbjartsson Howard Mann
Kay Dickersin Jesse A. Berlin Caroline J. Doré Wendy R. Parulekar
William S.M. Summerskill Trish Groves Kenneth F. Schulz Harold C. Sox
Frank W. Rockhold Drummond Rennie David Moher

临床研究方案是临床研究设计、实行、报告和评价的基础。然而，临床研究方案及现存的临床研究方案指引在内容和质量上差异很大。本文描述了《规范临床研究方案内容》(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials 2013)，简称 SPIRIT 2013 声明，一个临床研究方案必须报告的条目指引的系统建立和范围。

包含 33 个条目的 SPIRIT 2013 条目清单可应用于所有的临床研究，并且着眼于内容而非形式。清单完整描述了临床方案应该准备什么，而非如何去设计或者实行一个试验。通过提供关键内容的指引，SPIRIT 推荐旨在促进高质量临床研究方案的制定。遵循该建议亦将有助于提高方案的透明度和完整性，这将使研究者、受试者、患者、赞助者、资助者、研究伦理委员会或机构评议委员会、同行评议者、杂志、试验注册机构、决策者、协调者及其他相关主体均受益。

1 引言

临床研究方案详细记载了临床研究从申请伦理委员会批准到结果传播的全过程，在临床研究的计划、实行、诠释、监测及外部评审中均起到关键的作用。一个好的临床研究方案可以在试验开始前允许关于该试验科学性、伦理要求及安全性等方面的合理评价；在试验进行中提高关于其与原方案一

致性及其严谨性的评价；在试验结束后提供对于试验实施和结果的全面评价。杂志编辑^[1-6]、同行评议者^[7-10]、研究者^[11-15]和公众利益维护者^[16]等亦非常强调试验方案的重要性。

除了试验研究方案的核心角色，系统评价也表明，现有的关于方案内容的指引在范围和推荐项目上差异很大，极少描述临床试验方案指引是如何构建的，也很少参考广泛利益各方的参与或经验证据以支持其推荐内容^[17]。这些不足可以部分解释改进临床研究设计方案的必要性。许多随机对照试验的研究方案未提供足够的资料来描述主要的结局指标(25% 报告不足)^[18,19]、治疗分配方法(54% ~ 79% 报告不足)^[20,21]、盲法(9% ~ 34% 报告不足)^[21,22]、不良反应的方法(41% 报告不足)^[23]、样本量的计算(4% ~ 40% 报告不足)^[21,24]、资料分析方案(20% ~ 77% 报告不足)^[21,24-26]、发表政策(7% 报告不足)^[27]，以及赞助者和研究者在试验设计或获取资料方面的角色(89% ~ 100% 不足)^[28,29]。这些研究方案的不足可以导致完全可以避免的研究方案修改、试验实行的缺陷，及试验发表报告的不足等^[15,30]。

鉴于在方案内容和指引方面的缺陷，我们在 2007 年启动了规范临床研究方案内容即 SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials)。这个国际合作项目通过循证医学为基础的推荐方法，提供在临床研究方案中包括的必要条目，从而提高临床研究方案的完整性。SPIRIT 2013 声明包括 33 项条目清单(表 1)和一张图表(图 1)。相关的 SPIRIT 2013 说明与详述^[31]则具体叙述了每一条目的合理性及支持证据，并附有指引和来自真实研究方案的实例。

DOI: 10.7507/1672-2531.20130256

原文 SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials 来源于 *Ann Intern Med*, 2013, 158 (3): 200-207. doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583.

SPIRIT 中文工作组: 钟丽丹, 郑颂华, 吴泰相, 李幼平, 商洪才, 张伯礼, 唐旭东, 吕爱平, 卞兆祥, 译

表 1 SPIRIT 2013 条目清单: 临床试验方案及相关文件发表条目建议*

条目	编号	描述
试验管理信息		
题目	1	题目应描述该研究的设计、人群、干预措施, 如果适用, 也要列出题目的缩写
试验注册	2a	试验的标识符和注册名称。如果尚未注册, 写明将注册机构的名称
	2b	WHO 临床试验注册数据所包括的所有数据集(附表, 可查阅 www.annals.org)
试验方案的版本	3	日期和版本的标识符
基金	4	基金的财政、物资和其他支持的来源和种类
角色和责任	5a	方案贡献者的名称、附属机构和角色
	5b	试验赞助者的名称和联系方式
	5c	如有试验资助者和赞助者, 其在研究设计、收集、管理、分析及诠释资料、报告撰写、出版等环节的角色, 以及谁拥有最终决策权。
	5d	试验协调中心、指导委员会、终点判定委员会、数据管理团队和其他监督试验的个人或团队的组成、作用及各自的职责, 如果适用(参见 21a 有关于资料监控委员会的内容)
引言		
背景和理念	6a	描述研究问题, 说明进行试验的理由, 包括对相关研究(已发表的与未发表的)中每个干预措施的有效性 及不良反应的总结
	6b	对照组选择的解释
目的	7	特定的目的或者假设
试验设计	8	试验设计的描述, 包括试验种类(如平行组、交叉、析因以及单一组), 分配比例及研究框架(如优劣性、等效性、非劣势性、探索性)
方法		
受试者、干预措施、结局指标		
研究设置	9	研究设置的描述(如小区诊所、学术性医院)、资料收集的国家名单、如何获得研究地点的信息数据
合格标准	10	受试者的纳入、排除标准。如适用, 行使干预措施的研究中心和个人的合格标准(如外科医生、心理治疗师)
干预措施	11a	每组的干预措施, 有足够的细节可以重复, 包括怎样及何时给予该干预措施
	11b	中止或者修改已分配给受试者干预措施的标准(如由于危害或受试者要求或病情的改善/恶化等而改变药物的剂量)
	11c	提高干预方案依从性的策略, 及其他监督依从性的措施(如药物片剂的归还, 实验室的检查等)
	11d	在试验期间允许或禁止使用的相关护理和干预措施
结局指标	12	主要、次要和其他结局指标, 包括特定的测量变量(如收缩压), 量化分析(如从基线开始的改变; 最终值; 至终点事件发生的时间等), 整合数据的方式(如中位数、比例)及每个结局指标的时间点。强烈推荐解释所选有效或危害结局指标与临床的相关性
受试者时间表	13	招募、干预措施(包括预备期和洗脱期)、评估和访问受试者的时间表。强烈建议使用示意图(参见图表)
样本量	14	预计达到研究目标而需要的受试者数量以及计算方法, 包括任何临床和统计假设
招募	15	为达到足够目标样本量而采取的招募受试者策略
干预措施的分配方法(针对对照试验)		
分配序列产生	16a	产生序列分配的方法(如计算机产生随机数字)及分层法中任何需考虑的因素。为了减少随机序列的可预测性, 任何预设的限定细则(如区组法)应以附件的形式提供, 而试验招募者或干预措施分配者均不应获得这些数据
分配隐藏机制	16b	用于执行分配序列的机制(如中央电话; 按顺序编码, 密封不透光的信封), 描述干预措施分配之前的任何为隐藏序号所采取的步骤
分配实施	16c	谁产生分配序号, 谁招募受试者, 谁给受试者分配干预措施
盲法	17a	分配干预措施后对谁设盲(如受试者、医护提供者、结局评估者、数据分析者)以及如何实施盲法
	17b	如果实施了盲法, 在怎样的情况下可以揭盲, 以及在试验过程中揭示受试者已分配的干预措施的程序
数据收集、管理和分析方法		
数据收集方法	18a	评估和收集结局指标、基线和其他试验数据的方案, 包括任何提高数据质量的相关措施(如重复测量法、数据评估者的培训), 以及研究工具(如问卷、化验室检测)可靠性和准确性的描述。如数据收集表没有在研究方案中列出, 应指明可以找到其内容的信息数据
	18b	提高受试者参与性和完成随访的方案, 包括退出或更改治疗方案的受试者需收集的结局数据
数据管理	19	录入、编码、保密及储存的方案, 包括任何用来提高数据质量的相关措施(如双重录入、资料值的范围检查)。如数据管理的具体程序没有在研究方案中列出, 应指明可以找到其内容的信息数据
统计方法	20a	分析主要和次要结局指标的统计方法。如统计分析方案具体程序没有在研究方案中列出, 应指明可以找到其内容的信息数据

续表 1

条目	编号	描述
	20b	任何附加分析的方法(如亚组分析和校正分析)
	20c	统计分析未依从研究方案的人群定义(如按照随机化分析)和其他统计方法用来处理丢失数据(如多重插补)
监控方法		
资料监控	21a	数据监控委员会的组成;简介其角色和汇报架构;表述其是否独立于赞助者和存在利益冲突;如具体的章程没有在研究方案中列出,应指明可以找到其内容的信息数据。反之,如不设数据监控委员会亦需解释其原因
	21b	描述中期分析(或者)和停止分析的指引,包括谁(可以)将取得这些中期分析的结果及中止试验的最终决定权
危害	22	有关干预措施或试验实施过程中出现任何不良事件和其他非预期反应的收集、评估、报告和处理方案
审核	23	审核试验实施的频率和措施,以及这种审核是否会独立于研究者和赞助者
伦理与传播		
研究伦理的批准	24	寻求研究伦理委员会/机构审查委员会(REC/IRBs)批准的计划
研究方案的修改	25	向相关人员(如研究者、REC/IRBs、试验受试者、试验注册机构、期刊、协调者)沟通重要研究方案修改(如纳入标准,结局指标,数据分析等)的计划
知情同意	26a	谁将从潜在的受试者或监护人获得知情同意以及如何取得(参见第 32 项)
	26b	如需收集和使用受试者的数据和生物标本作其他附属研究,应加入额外同意条文
保密	27	为了保密,在试验前、进行中及完成后如何收集、分享和保留潜在和已纳入的受试者的个人资料
利益申报	28	整个试验的主要负责人和各个研究点的主要负责人存在的财政和其他利益冲突
数据采集	29	谁可以取得试验最终数据库的说明;以及限制研究者取得试验最终资料的合同协议的披露
附属及试验后的护理	30	如果有的话,附属及试验后的护理,以及对于参与试验而引起危害而赔偿的相应条款
传播政策	31a	试验者及赞助者将试验结果向受试者、医疗专业人员、公众和其他相关团体传递的计划(如通过发表、在结果数据库中报导或者其他数据分享的安排),包括任何发表限制
	31b	合格的著作权指引及(使用任何专业作者的描述)会否使用专业撰写人员
	31c	如果适用,确保公众取得整个研究方案,及受试者层面的数据集和统计编码的计划
附录		
知情同意材料	32	提供给受试者和监护人的同意书模板和其他相关文件
生物学标本	33	如临床试验或未来的附属试验需采集生物学标本进行基因或分子测试,其收集、实验室分析和储存的方案

* 我们极力推荐此条目清单与“SPIRIT 2013 说明与详述”一同阅读,该文件对全部条目作了详细阐述。研究方案的修改应该追踪并标注日期。SPIRIT 检查清单的版权属于 SPIRIT Group,本杂志已经取得他们的许可而转载。

2 SPIRIT 2013声明的发展过程

SPIRIT 2013 声明是在广泛咨询了 115 位临床研究方案利益相关主体后发展起来的,他们包括试验研究者(30 人)、医疗专业人员(31 人)、方法学专家(34 人)、统计学家(16 人);试验协调者(14 人)、杂志编辑(15 人)、研究伦理委员会代表(17 人)、企业和非企业资助者(7 人)及监管机构人员(3 人)等,其角色不是相互排斥的。像稍后详述的, SPIRIT 声明的发展,经过了 2 个系统评价,1 个正式的 Delphi 程序,2 个面对面的共识会议和 1 个预试验^[32]才建立起来。

SPIRIT 条目清单经历了几次修改。一开始,我们从研究方案指引的系统评价中提取了 59 个条目作为原始条目^[17]。2007 年,来自 1 个低收入、6 个中等收入、10 个高收入国家(共 17 个国家)的 96 位专家组成员通过 3 轮电邮及采用反复的 Delphi 共识调研方法(Delphi consensus survey)重新审议了

条目。专家组成员对每个条目进行评分(1 分代表不重要,10 分代表非常重要),提议新的条目并提供意见,而这些内容均会在下一轮的讨论中传阅。在最后一轮,平均分在 8 分或以上的条目入选,而那些平均分在 5 分或以下的条目则会被排除,平均分在 5 分和 8 分之间的条目则留待共识会议中讨论。

在 Delphi 调研后,16 个 SPIRIT 委员会成员(该文的作者们)于 2007 年 12 月在加拿大安大略省的渥太华市及 2009 年 9 月 14 个委员在加拿大安大略省的多伦多市分别召开会议,检讨调研的结果,讨论有争议的条目,并加工条目的草稿。会议结束后,修改的条目在 SPIRIT 委员会中继续传阅以取得更多的回馈。

第二篇系统评价确认了一些经验性证据,着重讨论试验实施或偏倚风险的相关具体条目。这篇评价的结果有助于 SPIRIT 组纳入和排除条目的决定,并且为 SPIRIT 2013 说明与详述提供了证据^[31]。有些条目缺乏或没有可确认的经验证据(例如题目),

但基于强烈的务实或伦理学原则而被纳入。

最后,我们在 2010 和 2011 年预测试了草拟的检查条目,在多伦多大学研究生中应用该条目来设计临床研究方案,作为硕士水平的临床方法学课程的一部分。通过匿名问卷调查他们对于内容、格式和条目用途方面的回馈,补充于最后版本的 SPIRIT 条目清单中。

3 临床研究方案的定义

虽然每个研究都需要有研究方案,但研究者、赞助者和其他相关者对于确切定义研究方案差异较大。在 SPIRIT 项目中,研究方案被定义为一份提供足够细节的文件,旨在让人们理解研究项目的研究背景、理念、目的、研究人群、干预措施、方法、统计分析、伦理学考虑、传播计划、研究的行政管理等;同时了解研究方法和实施中关键方面的可重复性;以及为伦理学批准到试验结果传播过程中对试验科学性和伦理学严谨性的评价提供依据。

临床研究方案不仅仅是一些条目的罗列,它应是整合有序的文件,可以提供合适的上下文及叙述以便于全面了解研究的要素。例如,关于一项复杂治疗措施的描述需要包括训练材料和图表以便于相应专业的人员可以重复。

完整的研究方案必须递交给研究伦理委员会或机构评议委员会(institutional review board, IRB)来批准^[34]。我们建议试验者或者赞助者在递交研究方案时应包括 SPIRIT 条目清单。如果其中某些项目的细节还未完成,这些项目应该在方案中标出并在未来更新。

研究方案是一个“动态”文件,经常会在研究过程中修改。透明地监督试验设计的修改及实施是临床研究科学记录的必要部分。试验的研究者和赞助者对于已经批准的方案应该严格遵循,对于最新版本中研究方案的修改也要记录在案。重要的方案修改应该向机构评议委员会(IRB)和试验注册机构汇报,也要在试验的报告中描述。

4 SPIRIT 2013 声明的范围

SPIRIT 2013 声明包括试验方案的全部内容,也包括其附录。临床试验是指前瞻性的有一个或以上的干预措施应用于参试者来评价与健康相关的结局疗效的研究。SPIRIT 2013 声明主要应用于随机研究,但其他类型的临床研究,就其不同的研究设计、干预措施或者选题等均可以考虑应用。

SPIRIT 2013 声明为临床研究方案所应包含的最

基本内容提供指引。有些特定环境下的试验需要包括其他的条目。例如,析因设计需要特定的理据;交叉试验有独特的统计学考虑,如传递效应(carry-over effects);业界赞助的试验可能需要有额外的监管。

研究方案和附录很多时候都是设定每一个具体检查条目的唯一数据库。利用现有的研究方案,我们能够为每一个条目提供实例^[31],从而形成一个方案文件,体现所有纳入条目于一个研究方案的可行性。对一些试验而言,相关的细节会体现于相关的文件中,如统计分析的计划,病例纪录表,研究实施手册,或者研究者合约等^[35,36]。在这些情况下,研究方案必须概述关键的原理以及提到相关的文件,使读者知道它们的存在。

SPIRIT 2013 声明主要对方案的内容提供指引而非方案的格式,因为后者往往受到当地的法规、传统和标准化的操作流程影响。但是,遵循一些特定的格式,如图表内容、章节的题目、词汇表、缩略词表、参考文献、程序等的招募患者流程图、干预措施、评估等将会促进研究方案的检讨(图 1)。

最后,SPIRIT 2013 声明的目标是促进研究的透明度、描述整个研究计划而非指导如何设计一个试验或者实施一个临床试验。条目清单亦不应该用于判断该临床试验的优劣,因为一个设计差的研究亦可能包含所有条目的内容与陈述其设计不足的方面。然而,SPIRIT 2013 的使用将会提醒研究者所有在临床试验前应该注意的重要事项,从而提高临床

	研究阶段							
	纳入	分配	分配后					完成
时间点**	-t ₁	0	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	etc.	t _x
纳入								
合格性筛选	×							
知情同意	×							
列出其他项目	×							
分配		×						
干预措施								
干预措施 A			◆	◆				
干预措施 B			×		×			
列出其他研究组			◆	◆				
评估								
列出基线变量	×	×						
列出结局变量				×		×	etc.	×
列出其他数据变量			×	×	×	×	etc.	×

* 推荐内容可以用不同的帧格式来表达,参见“SPIRIT 2013 说明与详述”的例子。此模板的版权属于 SPIRIT Group,本杂志已经取得他们的许可而转载。

** 本列中列出具体的时间点

图 1 推荐内容中关于纳入、干预措施和评估时序的样本格式*

研究的可靠性与成功率。

5 与现存临床研究指引之间的关系

有系统的开发过程、咨询国际利益相关者、以及解释性文件援引相关的实证, SPIRIT 2013 都是建立在其他适用于临床试验方案的国际指引之上的。它遵循了 2008 年《赫尔辛基宣言》规定的伦理原则, 尤其是研究方案中需要指出特定的伦理学要求, 如竞争利益等^[34]。

另外, SPIRIT 2013 声明包含 1996 年协调良好临床实践国际会议(International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice, GCP)E6 指南的推荐, 该指南旨在协调良好临床试验规范, 并规范临床试验的法规^[37]。SPIRIT 2013 声明在此基础上提供研究方案中关键的条目(如分配隐藏、试验注册、知情同意过程等)。与 SPIRIT 2013 相反, 良好临床试验规范指引在达成共识方法, 以及各人员之间的贡献等的描述不清晰, 也缺乏应用实证来支持^[38]。

SPIRIT 2013 声明同样支持世界卫生组织(WHO)关于临床试验注册的要求^[39]、国际医学杂志编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)的要求^[40]、以及关于临床研究登记网站(ClinicalTrials.gov)^[41]及欧盟(European Commission)^[42]、还包括其他组织的注册要求。例如, 条目 2b 建议列出 WHO 的注册数据所包括的所有项目(附录, 可见于 www.annals.org), 这也是国际医学期刊杂志编辑委员会的最基本要求。设立这些注册推荐不但是试验概述格式的需要, 也有助于提高有临床研究注册制度的国家其注册内容的质量。注册所需要的特定资料可以容易地从试验方案内的章节中确认出来, 并复制入相应的项目中。除此以外,

注册内容的修改也可以提醒研究者更新他们的注册内容。

SPIRIT 2013 声明反映了 CONSORT 2010(Consolidated Standards of Reporting Trials)声明的相关内容^[43]。遣词造句和文章结构上的一致性, 方便研究者将 SPIRIT 2013 声明为基础的研究方案转化为 CONSORT 的最后报告。SPIRIT 团队同样希望其他致力于研究方案标准化的领导者, 如临床研究注册机构、临床资料内部共享标准联盟当中的研究方案表述小组, 以及健康照顾中的务实性随机临床试验小组等, 一起努力来推动研究方案内容的透明化和高质量。

6 潜在的益处

众多临床研究相关主体可从 SPIRIT 2013 声明及其说明与详述的文件中受益(表 2)。预测试和非正式的回馈显示, SPIRIT 2013 声明及其说明与详述对于研究者在准备研究方案时更为有利。同样, SPIRIT 2013 声明对于临床研究的新手、同行评议者和伦理委员会成员也提供了重要的信息来源。

SPIRIT 2013 声明对于临床研究的实施也有很多益处。临床研究中的一个主要问题在于临床研究方案设计迟迟不能落实、方案不能及时得到伦理委员会批准, 以及患者招募过程的延迟^[44]。完整的临床研究方案可以有助于改善因数据不全或者信息不清晰而导致对于方案审核所造成的拖延。在临床试验开始前, 对临床试验方案的关键信息完整描述及其重要内容的充分考虑, 有利于减少以后方案修改的次数和负担, 实际上很多针对方案的修改是在方案的细心草拟和发展过程中避免的^[15]。如果伦理委员会、基金提供者以及法规制定者均能广泛接受 SPIRIT 2013 声明作为一个标准, 那么研究者及基金

表 2 支持 SPIRIT 2013 的潜在益处和相关主体拟采取的行动

相关主体	拟采取的行动	潜在的益处
临床研究团队、研究者、赞助者	接受 SPIRIT 作为标准指引撰写研究方案时作为一个工具	提高研究方案的质量、完整性、一致性 改善对于研究方案的关键条目合理性和相关内容的理解 提高研究方案审核的效率
研究伦理委员会 / 机构评议委员会、基金机构、法规制定机构	在递交研究方案时要求或鼓励遵守 SPIRIT 作为一个培训的工具	提高研究方案递交的质量、完整性、一致性 提高审核的效率, 减少关于研究方案存在问题的询问
教育者	使用 SPIRIT 条目清单和说明的文章作为一个培训的工具	改善对于研究方案的关键条目合理性和相关内容的理解
患者、参试者、政策制定者	提倡研究者和赞助者使用 SPIRIT	改善试验相关内容的透明度、问责制、批判性的评价和疏忽
试验注册机构	鼓励 SPIRIT 为基础的研究方案注册完整的研究方案伴随结果的公布	改善注册记录的质量 当 SPIRIT 检查清单 2b 条目(注册数据集)更新时, 提示研究者更新注册内容 提高研究方案注册的质量、完整性、一致性, 从而保持研究方案和结果的完整

支持者只需要按照标准的 SPIRIT 来撰写一个研究方案,从而简化他们的工作。良好的研究方案也有助于研究执行者按照研究设计者的初衷来实施。

此外,遵守 SPIRIT 2013 声明还能保证临床试验方案包括了对临床研究进行批判性评价和研究结果诠释所必要的信息。高质量的研究方案会提供从杂志和试验注册资料中难以获取的研究方法和研究方案实施的重要信息^[45-47]。作为研究者原始的、公开的记录之一,研究方案与最终试验报告的比较,也会有助于辨识结果的选择性报告和未公开的修改^[48],例如对于主要结局指标的修改^[19,49]。但是,一般而言,公众是难以取得研究试验方案的^[45]。若研究方案能够公开让公众评价其合法性和普及性,则 SPIRIT 2013 声明将会更有效^[11,12,14,50]。

SPIRIT 2013 声明需要临床试验主要相关的主体者的支持以取得更大的效果(表 2),就像 CONSORT 声明被广泛接受一样^[51]。我们将支持 SPIRIT 2013 声明的组织在 SPIRIT 网页上公布(www.spirit-statement.org),并提供足够的资源来实施。广泛接受 SPIRIT 可以有助于提高研究方案的草拟,提高内容和实施质量;促进临床研究的注册、提高临床研究的效率和研究方案的评估;最终造福于患者,提高试验透明度。

参 考 文 献

- Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. *JAMA*, 2004, 292(11): 1359-1362.
- DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Strengthening the credibility of clinical research. *Lancet*, 2010, 375(9722): 1225.
- Summerskill W, Collingridge D, Frankish H. Protocols, probity, and publication. *Lancet*, 2009, 373(9668): 992.
- Jones G, Abbasi K. Trial protocols at the BMJ. *BMJ*, 2004, 329(9668): 1360.
- Groves T. Let SPIRIT take you towards much clearer trial protocols. BMJ Group Blogs. 25 September 2009. Accessed at <http://blogs.bmj.com/bmj/2009/09/25/trish-groves-let-spirit-take-you-towards-much-clearer-trial-protocols/> on 1 October 2012.
- 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(23): 6.
- Turner EH. A taxpayer-funded clinical trials registry and results database. *PLoS Med*, 2004, 1(3): e60.
- Coultas D. Ethical considerations in the interpretation and communication of clinical trial results. *Proc Am Thorac Soc*, 2007, 4(2): 194-198.
- Siegel JP. Editorial review of protocols for clinical trials. *N Engl J Med*, 1990, 323(19): 1355.
- Murray GD. Research governance must focus on research training. *BMJ*, 2001, 322(7300): 1461-1462.
- Chan AW. Access to clinical trial data. *BMJ*, 2011, 12(342): d80.
- Miller JD. Registering clinical trial results: the next step. *JAMA*, 2010, 303(8): 773-774.
- Krleža-Jerić K, Chan AW, Dickersin K, et al. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ*, 2005, 330(7497): 956-958.
- Lassere M, Johnson K. The power of the protocol. *Lancet*, 2002, 360(9346): 1620-1622.
- Getz KA, Zuckerman R, Cropp AB, et al. Measuring the incidence, causes, and repercussions of protocol amendments. *Drug Inf J*, 2011, 45: 265-275.
- Public Citizen Health Research Group v. Food and Drug Administration, 964 F Supp. 413 (DDC 1997).
- Tetzlaff JM, Chan AW, Kitchen J, et al. Guidelines for randomized clinical trial protocol content: a systematic review. *Syst Rev*, 2012, 1: 43.
- Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*, 2004, 291(20): 2457-2465.
- Smyth RM, Kirkham JJ, Jacoby A, et al. Frequency and reasons for outcome reporting bias in clinical trials: interviews with trialists. *BMJ*, 2011, 342: e7153.
- Pildal J, Chan AW, Hróbjartsson A, et al. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ*, 2005, 330 (7499): 1049.
- Mhaskar R, Djulbegovic B, Magazín A, et al. Published methodological quality of randomized controlled trials does not reflect the actual quality assessed in protocols. *J Clin Epidemiol*, 2012, 65(6): 602-609.
- Hróbjartsson A, Pildal J, Chan AW, et al. Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62(9): 967-973.
- Scharf O, Colevas AD. Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3933-3938.
- Chan AW, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, et al. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomized trials: comparison of publications with protocols. *BMJ*, 2008, 337: a2299.
- Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, et al. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by *The Lancet*, 2008, 372(9634): 201.
- Hernández AV, Steyerberg EW, Taylor GS, et al. Subgroup analysis and covariate adjustment in randomized clinical trials of traumatic brain injury: a systematic review. *Neurosurgery*, 2005, 57(6): 1244-1253.
- Göttsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, et al. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA*, 2006, 295(14): 1645-1646.
- Göttsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, et al. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med*, 2007, 4(1): e19.
- Lundh A, Krogsbøll LT, Göttsche PC. Access to data in industry-sponsored trials. *Lancet*, 2011, 378(9808): 1995-1996.
- Hopewell S, Dutton S, Yu LM, et al. The quality of reports of randomised trials in 2000 and 2006: comparative study of articles indexed in PubMed. *BMJ*, 2010, 340: e723.
- Chan AW, Tetzlaff JM, Göttsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*, 2013, 346: e7586.
- Moher D, Schulz KF, Simera I, et al. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med*, 2010, 7: e1000217.

- 33 Tetzlaff JM, Moher D, Chan AW. Developing a guideline for clinical trial protocol content: Delphi consensus survey. *Trials*, 2012, 13: 176.
- 34 World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Accessed at www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html on 1 October 2012.
- 35 International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: General Considerations for Clinical Trials: E8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 17 July 1997. Accessed at www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf on 1 October 2012.
- 36 International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials: E9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 5 February 1998. Accessed at www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf on 1 October 2012.
- 37 International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice: E6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 10 June 1996. Accessed at www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf on 1 October 2012.
- 38 Grimes DA, Hubacher D, Nanda K, *et al.* The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet*, 2005, 366(9480): 172-174.
- 39 Sim I, Chan AW, Gülmezoglu AM, *et al.* Clinical trial registration: transparency is the watchword. *Lancet*, 2006, 367(9523): 1631-1633.
- 40 Laine C, De Angelis C, Delamothe T, *et al.* Clinical trial registration: looking back and moving ahead. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 275-277.
- 41 Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, HR 2580, 110th Congress, 1st Sess, Title VIII, §801 (2007). Expanded Clinical Trial Registry Data Bank. Accessed at www.govtrack.us/congress/billtext.xpd?bill_h110-3580 on 1 October 2012.
- 42 European Commission. Communication from the Commission regarding the guideline on the data fields contained in the clinical trials database provided for in Article 11 of Directive 2001/20/EC to be included in the database on medicinal products provided for in Article 57 of Regulation (EC) No 726/2004(2008/C 168/02). Official Journal of the European Union. 2008, 51: 3-4.
- 43 Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med*, 2010, 152(11): 726-732.
- 44 National Research Council. A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century: Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program. Washington, DC: National Academies Pr; 2010.
- 45 Chan AW. Out of sight but not out of mind: how to search for unpublished clinical trial evidence. *BMJ*, 2012, 344: d8013.
- 46 Wieseler B, Kerekes MF, Vervoeleghy V, *et al.* Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ*, 2012, 344: d8141.
- 47 Reveiz L, Chan AW, Krleža-Jerić K, *et al.* Reporting of methodologic information on trial registries for quality assessment: a study of trial records retrieved from the WHO search portal. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12484.
- 48 Dwan K, Altman DG, Cresswell L, *et al.* Comparison of protocols and registry entries to published reports for randomized controlled trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011: MR000031.
- 49 Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, *et al.* Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One*, 2008, 3(8): e3081.
- 50 GlaxoSmithKline. Public disclosure of clinical research. Global Public Policy Issues. October 2011. Accessed at www.gsk.com/policies/GSK-on-disclosure-of-clinical-trial-information.pdf on 1 October 2012.
- 51 Turner L, Shamseer L, Altman DG, *et al.* Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomised controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Syst Rev*, 2012, 1: 60.

收稿日期：2013-10-17 修回日期：2013-10-29
本文编辑：蒋茜、杜亮