

我国临床试验机构合作情况研究^{*}

殷 环 张 婷 孙晓北 高东平

(中国医学科学院医学信息研究所 北京 100020)

〔摘要〕 基于在美国临床试验注册网站注册的国内多机构合作临床试验数据, 利用 SPSS 统计软件、Gephi 可视化社会网络分析软件对在我国开展的临床试验的主要特点和机构合作情况进行分析, 识别合作频繁的机构及其合作模式, 提出应加快促进我国临床研究发展、加强临床试验数据管理和利用。

〔关键词〕 临床医学研究; 临床试验; 机构合作; 社会网络分析; Gephi

〔中图分类号〕 R-056 〔文献标识码〕 A 〔DOI〕 10.3969/j.issn.1673-6036.2018.09.014

Study on the Institutional Cooperation of Domestic Clinical Trial YIN Huan, ZHANG Ting, SUN Xiaobei, GAO Dongping, *Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100020, China*

〔Abstract〕 Based on the clinical trial data of cooperation between/among domestic institutions that are registered at the US clinical trial registration web site, the paper analyzes the major characteristics and institutional cooperation of clinical trials performed in China by making use of SPSS statistical software and Gephi visualization social network analysis software, identifies institutions carrying out frequent cooperation and their cooperation patterns, as well as sets forward that development of domestic clinical researches shall be accelerated and management and application of clinical trial data shall be strengthened.

〔Keywords〕 clinical medical study; clinical trial; institutional collaboration; social network analysis; Gephi

1 引言

在“健康中国”、“创新驱动发展”的国家战略背景下, 国家临床医学研究体系的建设已经成为“十三五”时期基地建设的一项重点任务。2017 年 6 月科技部、原国家卫生计生委等机构联合印发《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》, 指出当前我国临床医学领域研究薄弱, 要大力推进国家

临床医学研究中心建设工作。有效整合我国临床医学研究的优势力量, 集成临床数据和样本资源, 打造覆盖主要疾病领域的国家临床医学研究中心和覆盖全国的协同创新网络。

临床医学研究的国际合作和多机构合作已经非常普遍^[1], 多机构合作是提高临床试验研究结果可信度的重要途径, 对我国临床医学研究机构合作情况进行分析将有利于识别我国临床医学研究的优势力量, 发现机构合作模式, 为构建临床医学研究体系提供参考^[2]。本研究运用 SPSS 统计分析软件和 Gephi 社会网络分析软件对在美国临床试验注册网站注册的国内多机构合作临床试验数据进行分析, 以揭示我国多机构合作临床研究基本情况、机构合作情况, 识别发现合作情况较好的机构及其合作模式, 为我国临床医学研究体系的构建提供参考。

〔收稿日期〕 2018-06-15

〔作者简介〕 殷环, 实习研究员, 发表论文 17 篇; 通讯作者: 高东平, 副研究员。

〔基金项目〕 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (项目编号: 2016-I2M-2-004)。

2 研究方法

2.1 数据来源

从美国临床试验注册网站 (ClinicalTrials.gov) 官网 (www.clinicaltrial.gov/ct) 检索中国内地和香港地区的所有临床试验并下载。对临床试验中 Sponsor/Collaborators 字段进行分析, 根据合作机构数量将所有研究分为单机构研究和多机构合作研究 (合作机构数 > 1), 本研究仅纳入检索日之前提交的多机构合作研究。

2.2 数据处理

使用 TDA 和 Excel 软件进行数据清洗和机构合并。合并原则为跨国公司及其分公司合并为 1 个机构, 大学内的学院合并为大学, 大学附属医院与大学视为两个独立机构。

2.3 统计分析

采用 SPSS13.0 统计临床试验的合作机构数目、阶段、招募人数等各特征变量进行统计描述。采用开源软件 Gephi^[3] (0.9.2 版本) 对临床试验参与机构的合作情况进行分析。按照以下规则将合作情况数据整理到 Excel 中, 如临床试验 A 由甲、乙、丙 3 个机构参与, 则合作关系有 3 对, 即甲和乙、乙和丙、甲和丙; 另一项临床试验 B 由乙、丙、丁 3 个机构参与, 则合作关系有 3 对, 即乙和丙、乙和丁、丙和丁。对于临床试验 A 和 B, 合作关系共有 5 对 6 条, 其中乙和丙出现两次记为 1 条 (权重 = 2)。其合作关系网络, 见图 1。

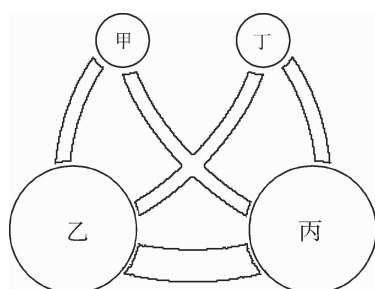


图1 两项临床试验的参与机构合作网络

3 结果

3.1 基本情况

3.1.1 时间分布及增长趋势 2017 年 9 月 22 日按照上述条件进行检索, 共检索到 11 577 条在中国开展的临床试验。排除单机构的临床试验 8 482 条 (73.3%) 后, 剩余 3 095 条 (26.7%)。对 3 095 项临床试验进行分析, 最早的为 1999 年开展, 按照年度分析, 发现自 2005 年起临床试验例数逐渐增加, 2016 年达到峰值 (488 例), 见图 2。2017 年数据检索时间不足一整年, 未达到峰值。按照目前的增长趋势, 预计还会继续增长。

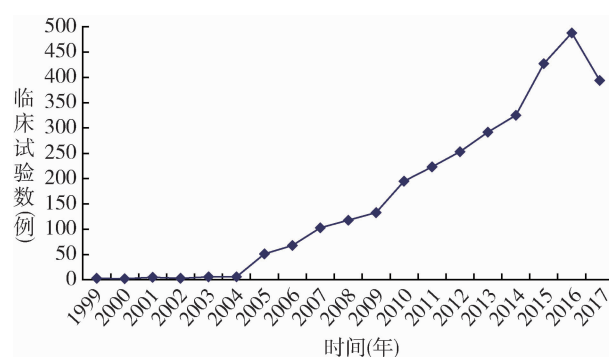


图2 临床试验时间分布及增长趋势

3.1.2 阶段分布及招募人数 3 095 条临床试验中 1 308 项缺失阶段信息, 其余处在 II 期的最多, 占 20.97%, 其次为 III 期。其中 222 项临床试验同时涉及 I 期和 II 期; 126 项临床试验同时涉及 II 期和 III 期, 故合计百分比大于 100%。同时对各期临床试验的招募人数进行分析, 总体临床试验招募人数的中位数为 200 人, 其中 III 期临床试验平均招募人数最多, 为 400 人, 其次是 IV 期, 见表 1。

3.1.3 试验数量前 10 位的疾病领域 对 3 095 项临床试验的试验条件 (Condition) 字段进行分析, 共有 4 781 项, 平均每项临床试验有 1.54 项试验条件。使用 TDA 软件进行数据清洗并对同一个系统的疾病进行合并, 结果显示临床试验数量前 10 的疾病领域分别为: 胃肠疾病 (345 例, 1.15%)、心血管疾病 (288 例, 9.31%)、呼吸系统疾病 (278 例, 8.98%)、

神经系统疾病（242 例，7.82%）、肝脏疾病（231 例，7.46%）、感染性疾病（187 例，6.04%）、代谢疾病（170 例，5.49%）、血液病（139 例，4.49%）、精神疾病（124 例，4.01%）、癌症（98 例，3.17%）。此处癌症指无法归类到各系统的癌症类型。

表 1 临床试验阶段分布及招募人数

阶段	临床试验			试验招募人数		
	例数	百分比（%）	<i>n</i>	25 百分位数	中位数	75 百分位数
I 期	447	14.44	447	20	30	60
II 期	665	21.49	662	36	75	174
III 期	618	19.97	616	194	400	921
IV 期	370	11.95	369	120	285	603
不详	1 308	42.26	1 303	100	280	1 000
整体情况	3 095	110.11	3 084	60	200	600

注：一项临床试验可能同时涉及两个阶段，因此按阶段计算的合计数量不等于纳入研究的总数。*n* 为各阶段有试验招募人数信息的临床试验数量，其中有 11 条临床试验缺乏试验招募人数信息。

3.2 合作情况

3.2.1 平均参与机构数 对 3 095 条临床试验的合作机构数目进行统计分析，最小值为 2，最大值为 92，平均值为 3.9 ± 4.7。其中 2 个机构合作的临床试验有 1 828 项（59.1%）、3 个的有 450 项（14.5%）、4 个的有 210 项（6.8%）、5 个的有 141 项（4.6%）、6 个的有 99 项（3.2）、7 个及 8 个的各有 67 项（2.2%）、9 个的有 35 项（1.1%）、10 ~ 19 个的有 154 项（5.0%）、20 个及以上的有 44 项（1.4%）。按年度分析临床试验平均合作机构数，由于 2004 年及之前的临床试验项目数量较少，波动较大，故将 2004 年及之前的数据进行合并，之后逐年分析，见图 3。可以看出临床试验平均合作机构数呈现增长趋势，2017 年达到最高，为 4.65 个。

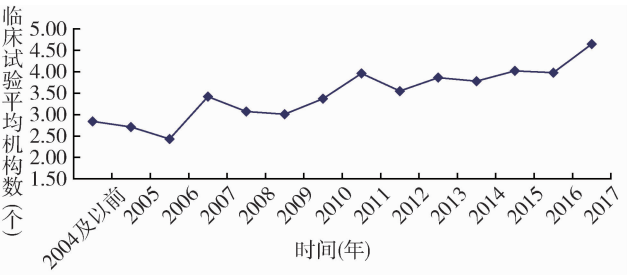


图 3 临床试验平均参与机构数

3.2.2 各机构参与临床试验项目数量及合作频次

在我国开展的 3 095 项多机构合作的临床试验共涉及 2 777 个机构，机构间合作次数共计 50 075 次，平均每个机构参与 4.24 项临床试验，与其他机构平均合作 36 次。其中参与临床试验最多的机构大部分为高等院校和医院，高等院校中中山大学（213 项）、复旦大学（152 项）、香港大学（152 项）、中国医学科学院（87 项）参与多机构合作的临床试验较多；医院中北京协和医院（116 项）、南方医科大学南方医院（101 项）、解放军总医院（93 项）、北京大学第一医院（84 项）参与较多，见图 4。

各机构参与临床试验项目数量和与其他机构的合作频次排名并不完全相同，从合作频次看，较多的机构仍为医院和高等院校，但医院明显高于高等院校。前 15 位机构分别为华西医院（966）、中山大学（889）、复旦大学（835）、北京协和医院（821）、南方医科大学南方医院（797）、北京大学第一医院（715）、同济医院（705）、中国人民解放军总医院（649）、上海中山医院（648）、瑞金医院（645）、郑州大学第一附属医院（621）、仁济医院（607）、吉林大学第一医院（599）、广东省人民医院（578）、中南大学湘雅医院（571）。对比以上结果发现参与临床试验数量和合作频次两个指标排序并不完全一致。华西医院虽然合作频次最高，但是参与的临床试验数仅排名 11，类似的还有北京大学第三医院（参与试验数排名 33）、郑州大学第一附属医院

(数排名 51)、中南大学湘雅医院（数排名 71）等。而香港大学虽然参与的临床试验数量排名第 2（与复旦大学并列第 2），其合作频次排名仅 47，类似的还有中国医学科学院（合作频次排名 42）、香港中文大学（排名 149）、北京大学（排名 29）等。

3.2.3 合作度前 40 位的机构 为使各机构之间合作关系更加可视化，将合作数据导入 Gephi 软件进行分析，将筛选度（degree）前 40 位的机构做图，图中颜色越深、连线越粗的机构之间合作次数越多，见图 5。图中显示的 40 家机构之间相互合作非常紧密，尤其瑞金医院与仁济医院、复旦大学与中山大学、中山大学与南方大学南方医院、南方大学南方医院与中山大学第三附属医院、南方大学南方医院与广东省人民医院、北京协和医院与北京大

学第一医院之间合作更加紧密。进入前 40 位的机构中有且仅有 1 家中医院，为浙江省中医院。

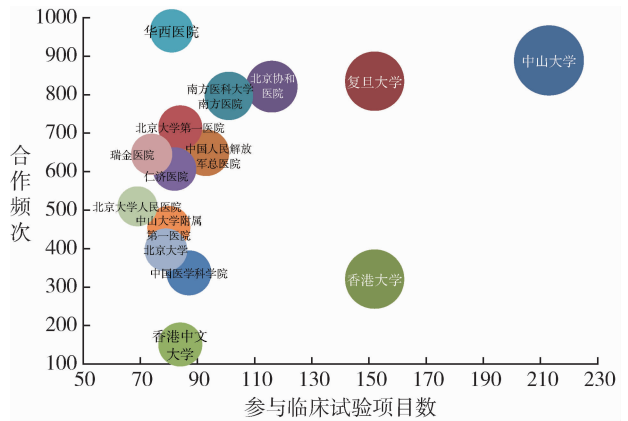


图 4 参与临床试验项目数量前 15 位机构

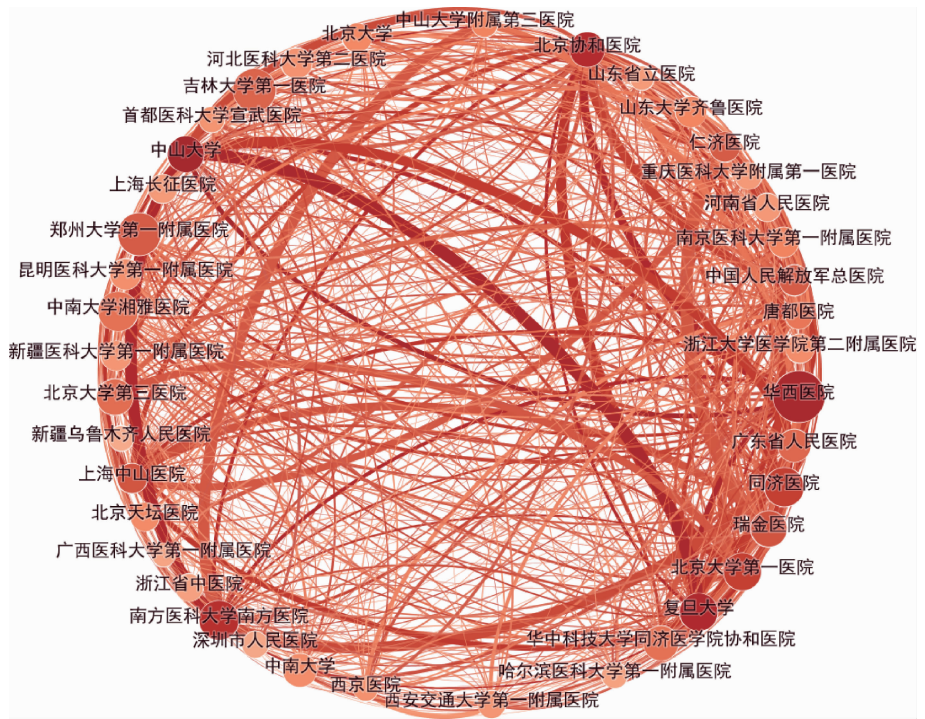


图 5 合作网络中合作度前 40 位临床试验机构合作

4 讨论

4.1 加快我国临床研究的发展

临床研究是医学研究的重要环节，是将基础研究发现向临床实践转化的主要途径。在“健康中国”和“创新驱动发展”战略的时代背景下，医学

科技创新的重要性被提升到一个新的高度，国家加强对临床医学研究的部署和规划，应抓住时机，深化对我国临床研究相关问题的探讨研究，以促进我国临床研究更快更好发展。研究发现与发达国家不同，我国临床研究的主体主要为高等院校和医院，企业参与较少，且大部分都是国外的跨国药企，国内企业参与较少^[4]。实际上企业处于转化研究的中

下游, 有更大的动力促进基础医学研究的转化, 我国应加强对企业的资助和引导, 增加企业在临床研究中的活力。我国的临床试验机构合作逐年增加, 但是与发达国家相比还远远不够^[4-5]。既往研究发现常见的合作模式包括基于研究机构地缘关系、基于研究机构属性亲近、基于研究方向关联性和基于理论创新便利性的合作模式等多种合作类型^[6], 可以尝试从这些角度进行深入分析。多机构合作的多中心临床试验是目前临床研究的发展趋势, 也是我国构建临床医学研究网络的重要途径, 应加强对临床研究合作模式的探讨, 为我国临床研究的发展贡献力量。

4.2 加强我国临床试验数据管理和利用

传统的机构合作分析多基于文献数据^[7-11], 本研究采用临床试验注册数据, 结合计算机编程方法及可视化分析工具, 根据专业知识进行数据分析, 能够为类似研究提供参考, 具有一定的创新性。在实际情况参与临床试验的机构并不一定会参与文章的发表^[12], 因此采用临床试验注册数据比用文献数据更能够直接准确反应各机构间的合作情况。国外有很多研究采用临床试验注册数据进行计量分析^[13], 而国内对这部分数据的利用和挖掘尚不充分。笔者在研究过程中深刻体会到科研数据公开共享以及数据标准化的重要性^[14], 我国虽然有中国临床试验注册中心、药物临床试验登记与信息公示平台以及医学研究登记备案信息系统^[15]等注册登记平台, 但目前国内临床试验注册工作并不具有强制性, 数据可获得性较差, 故采用美国临床试验注册网站数据进行分析, 在数据代表性上可能会有一定的不足, 但纳入研究的临床试验数量较大, 在一定程度上能够弥补数据来源单一带来的偏倚。

5 结语

我国开展的多机构合作临床试验逐年增加, 机构间合作越来越频繁, 但相比发达国家还有很大的上升空间。高等院校和医院作为目前我国临床研究的主要主体发挥了巨大的作用, 但今后应加强医药企业在临床研究中的作用。

参考文献

- 1 Pansieri C, Pandolfini C, Bonati M. Clinical Trial Registries: more international, converging efforts are needed [J]. *Trials*, 2017, 18 (1): 86.
- 2 殷环, 陈娟, 严舒, 等. 我国国家临床研究网络组织结构研究 [J]. *科技管理研究*, 2018, 38 (8): 110-114.
- 3 Bastian M, Heymann S, Jacomy M. Gephi: an open source software for exploring and manipulating networks [EB/OL]. [2018-06-15]. https://www.researchgate.net/publication/221297890_Gephi_AnOpen_Source_Software_for_Exploring_and_manipulating_Networks.
- 4 Krleza - Jerić K1. Clinical Trial Registration: the differing views of industry, the WHO, and the Ottawa Group [J]. *PLoS Med*, 2005, 2 (11): e378.
- 5 Richter TA. Clinical Research: a globalized network [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e115063.
- 6 孙秀霞, 朱方伟, 侯剑华. 国际组织理论研究的合作模式探究——基于研究机构和研究者合作网络的分析 [J]. *情报杂志*, 2013, 32 (1): 105-110.
- 7 彭琰, 严莉. 基于 Gephi 的云南民族医药研究可视化分析 [J]. *医学信息学杂志*, 2015, 36 (2): 65-68, 89.
- 8 张宏梁, 田玲, 马凌飞. 从论文合著看医学研究的合作 [J]. *生命科学*, 2010, 22 (12): 1281-1287.
- 9 曹雪涛, 李立明. 中国医学科技发展报告 [M]. 北京: 科学出版社, 2016: 389.
- 10 李宁, 王名扬, 贺惠新, 等. 基于文献计量的中国药理学学术主体分析 [J]. *中国药事*, 2015, 29 (11): 1197-1203.
- 11 傅葵, 潘晓洁, 郝聪颖, 等. 基于文献计量学的山西医学科学院科研合作网络研究 [J]. *中国药物与临床*, 2016, 16 (5): 625-627.
- 12 Jarno Hoekman1, Koen Frenken, Dick de Zeeuw, et al. The Geographical Distribution of Leadership in Globalized Clinical Trials [J]. *Plos one*, 2012, 7 (10): e45984.
- 13 Sandhiya Selvarajan, Melvin George1, Suresh Kumar S, et al. Clinical trials in India: where do we stand globally? [J]. *Perspectives in Clinical Research*, 2013, 4 (3): 160-164.
- 14 Barbara Farrell, Sara Kenyon, Haleema Shakur. Managing Clinical Trials [J]. *Trials*, 2010, 11 (1): 78.
- 15 高东平, 杨渊, 孙晓北, 等. 医学研究登记备案信息系统设计与应用 [J]. *医学信息学杂志*, 2016, 37 (1): 40-42.