

# 基于 ClinicalTrials 数据库分析抗凝血药妊娠期相关 临床试验注册及方法学设计特点<sup>△</sup>

杜博冉<sup>1\*</sup>, 包蕊<sup>2</sup>, 郑直<sup>3</sup>, 史湘君<sup>4</sup>, 贡磊磊<sup>1</sup>, 李建涛<sup>5</sup>, 秦春雨<sup>1</sup>, 阴赓宏<sup>1#2</sup>, 冯欣<sup>1#1</sup> (1. 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院药事部, 北京 100026; 2. 青海省妇幼保健院药剂科, 西宁 810000; 3. 吉林大学白求恩第一医院药剂科, 长春 130000; 4. 清华大学医学院, 北京 100084; 5. 中国医学科学院北京协和医院药剂科, 北京 100730)

中图分类号 R969.4; R973<sup>+</sup>.2

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)07-0877-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.024



**摘要** 目的: 针对 ClinicalTrials 临床试验注册平台, 探讨抗凝血药妊娠期应用相关临床试验注册及方法学设计特点。方法: 依据抗凝血药及妊娠相关关键词, 通过对 ClinicalTrials 临床试验注册平台进行检索, 对题目及干预措施进行初选, 根据注册内容进行筛选并提取相关信息, 分析注册数量、研究阶段、国家/地区、研究类型等注册特点, 评估涉及药物种类、妊娠相关疾病、观察结局、盲法、样本量等方法学设计特点。结果: 通过双人检索及筛选, 最终纳入 109 项抗凝血药妊娠期相关研究, 我国共涉及 19 项相关研究。研究设计中以干预性研究为主, 同时平行对照研究的研究目的以应用抗凝血药预防及治疗血栓性疾病为主。有 50 项研究应用盲法, 以针对研究者及患者设盲较多。阿司匹林、肝素及低分子肝素涉及的研究分别有 70、50 项, 涉及疾病中妊娠期高血压疾病及子痫、复发性流产、血栓类疾病的研究数量居前 3 位。已完成的临床研究中, 平均样本量、时间跨度分别为 780 例、3.9 年, 终止、撤回及暂停的研究分析凸显了前期实验性研究及中期评估对于研究的重要性。结论: 通过对 ClinicalTrials 平台临床研究特点及方法学设计进行分析, 能够有效针对我国抗凝血药妊娠期临床试验设计及管理提供借鉴及参考。

**关键词** 抗凝血药; 妊娠期; ClinicalTrials; 临床试验注册; 方法学设计及管理

## Analysis of Clinical Trial Registration and Methodological Design Characteristics of Anticoagulantss During Pregnancy Based on ClinicalTrials Database<sup>△</sup>

DU Boran<sup>1</sup>, BAO Rui<sup>2</sup>, ZHENG Zhi<sup>3</sup>, SHI Xiangjun<sup>4</sup>, GONG Leilei<sup>1</sup>, LI Jiantao<sup>5</sup>, QIN Chunyu<sup>1</sup>, YIN Chenghong<sup>1</sup>, FENG Xin<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China; 2. Dept. of Pharmacy, Qinghai Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Xining 810000, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China; 4. School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 5. Dept. of Pharmacy, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the clinical trial registration and methodological design characteristics of anticoagulants during pregnancy based on ClinicalTrials database. **METHODS:** Based on keywords related to anticoagulants and pregnancy, the ClinicalTrials clinical trial registration platform was retrieved, the title and intervention measures were selected, and relevant information was extracted according to the registration content. Registration characteristics such as number of registrations, study phase, country/region, and study type were

<sup>△</sup> 基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (No. 72204170); 北京市属医院科研培育项目 (No. PZ2021028); 北京市医院管理中心临床医学专项经费资助 (No. ZYLX202119); 广东省药品不良反应监测中心委托业务 (委 31); 中国药学会医院药专业委员会医院药学科专项资助项目 (No. CPA-Z05-ZC-2022-002); 北京药学会临床药学研究项目 (No. LCYX-2022-06); 首都医科大学附属北京妇产医院 北京妇幼保健院“优青人才”计划专项经费资助项目 (No. YQRC201813); 北京药理学学会智慧药学专项项目 (No. 320.6750.2020-08-48)

\* 主管药师。研究方向: 药剂学、临床药学。E-mail: dbr@ccmu.edu.cn

# 通信作者 1: 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: fengxin1115@ccmu.edu.cn

# 通信作者 2: 主任医师。研究方向: 妇产科。E-mail: yinchh@ccmu.edu.cn

analyzed, methodological design characteristics such as drug types involved, pregnancy-related diseases, observational outcomes, blind method, and sample size were evaluated. RESULTS: Through two-person search and screening, 109 studies related to anticoagulants in pregnancy were finally included, and a total of 19 relevant studies were involved in China. The main purposes of the study design were intervention study and parallel control study for prevention and treatment use of anticoagulants. Fifty studies were blinded, with more studies blinded to the investigator and the patient. Aspirin and low molecular weight heparin were evaluated in 70 and 50 studies respectively, pregnancy hypertension and eclampsia, recurrent pregnancy loss and thrombotic disease were the top three conditions. In the completed clinical studies, the average sample size and duration were 780 cases and 3.9 years, respectively. Pilot study and interim analysis were highlighted in the studies terminated, withdrawn and suspended. CONCLUSIONS: Through the analysis of clinical study characteristics and methodology design of ClinicalTrials platform, it can effectively provide reference for the design and management of clinical trials of anticoagulants during pregnancy in China.

**KEYWORDS** Anticoagulants; Pregnancy; ClinicalTrials; Clinical trial registration; Methodology design and management

妊娠期妇女由于其特殊的生理期改变,高凝状态的情况发生较多,凝血功能异常引起静脉血栓栓塞等疾病的发生,使得抗凝血药在妊娠期有较多的应用<sup>[1-2]</sup>。同时,抗凝血药针对复发性流产、辅助生殖等情况也有着较多的应用,对其治疗有效性及安全性的研究以动物实验居多<sup>[3]</sup>。由于人种差异,亟需开展针对我国抗凝血药妊娠期应用的相关临床试验,如何针对性开展临床试验方法学设计成为研究中的重点及难点<sup>[4]</sup>。ClinicalTrials 平台是目前国际上主要的临床注册平台之一,该平台对所注册的临床研究进行规范,有效提高了目前平台涉及的临床试验相关方法学设计水平<sup>[5]</sup>。同时研究者可对相关注册内容进行更新,根据研究开展情况能够为相关领域进一步开展相关研究提供方法学设计的借鉴及参考<sup>[6]</sup>。通过对 ClinicalTrials 平台进行检索及分析,针对临床试验注册及方法学设计特点进行评估,能够有效分析妊娠期抗凝血药相关临床试验注册特点,对我国进一步开展抗凝血药妊娠期临床设计及研究提供借鉴及参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:研究对象为妊娠期相关患者;药物暴露为抗凝血药相关暴露;研究类型为临床相关试验。

1.1.2 排除标准:非妊娠期相关临床试验;非抗凝血药暴露。

1.2 检索策略

课题组以“pregnancy”“drug”“anticoagulant”和“antiplatelet”等为检索词对 ClinicalTrials 平台进行检索,纳入截至 2021 年 11 月 1 日前的注册临床研究。

1.3 内容筛选及提取

课题组 2 名成员独立完成数据筛选及清洗,汇总结果后进行讨论分析,对纳入研究结果意见不统一时,由第 3 名上级研究者进行判断。课题组分别对纳入研究的相关信息提取,分析抗凝血药妊娠治疗相关临床试验的注册特点及方法学设计。

1.4 数据分析

针对纳入研究的临床注册,对相关研究特点及方法学设计进行分析,应用 Microsoft Excel 16.0 软件进行数据处

理及分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过对 ClinicalTrials 平台进行检索,共有 143 项临床研究涉及抗凝血药妊娠期暴露注册,通过对题目、干预措施、研究疾病等内容进行筛选,最终纳入 109 项注册研究。

2.2 抗凝血药妊娠期相关临床试验的注册特点

抗凝血药妊娠期应用的临床研究注册数量自 2000 年开始呈升高趋势,2012 年、2020 年的注册数量分别达到了 10、11 项,整体趋势从 2000—2010 年平均每年 2.8 项增长至 2011—2021 年平均每年 7.6 项,见图 1。地域分布中,各洲域分布相对平均,但主要集中于所在地区的主要国家,如美国、埃及和我国分别注册了 21、19 和 14 项,分别占所在地区抗凝血药妊娠期应用临床试验注册总数量的 66%、83% 和 48%,见图 2。所开展的研究中,研究状态为已完成、招募中的研究数量最多,分别为 37、29 项,状态未知即 2 年内未进行状态更新的研究共 26 项,终止、撤回及暂停的注册研究共 11 项,见图 3(A)。研究分期中,Ⅳ期研究注册数量为 29 项,Ⅱ期至Ⅲ期的研究共 41 项,Ⅱ期前的研究共 7 项,分期不明确或不适用的研究共 32 项,见图 3(B)。

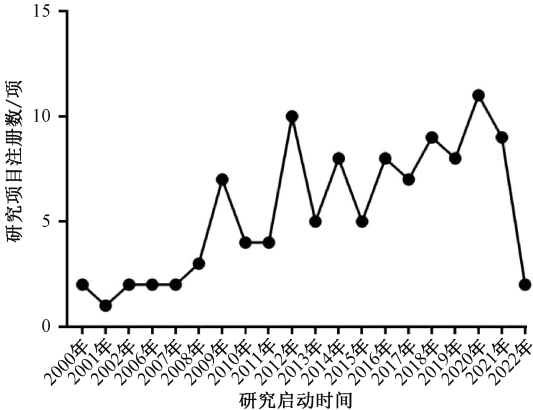
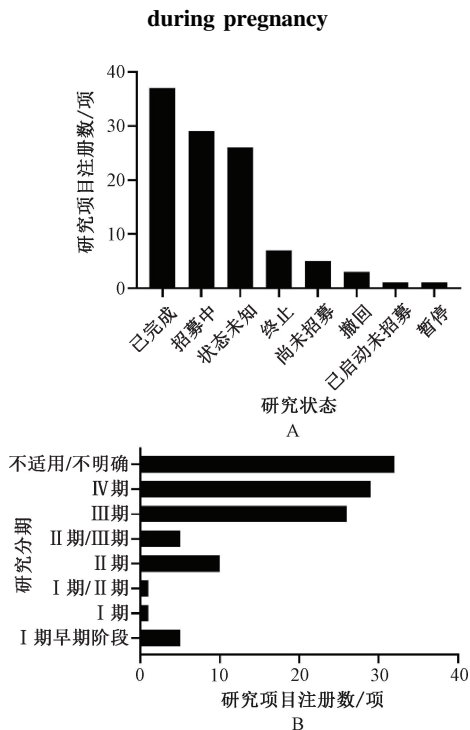


图1 抗凝血药妊娠期临床试验注册数量的变化趋势  
Fig 1 Trend of clinical registrations of anticoagulants during pregnancy



图2 抗凝血药妊娠期临床注册研究的全球地域分布

Fig 2 Global distribution of studies on anticoagulants during pregnancy



A. 研究状态; B. 研究分期。

A. research status; B. stages of researches.

图3 抗凝血药妊娠期临床注册研究的状态及研究分期  
Fig 3 Research status and stages of researches on anticoagulants during pregnancy

### 2.3 抗凝血药妊娠期相关临床试验的方法学设计特点

研究设计以干预性研究为主,109项研究中随机对照试验及观察性研究共99项,其中86项研究以随机试验形式开展;观察性研究中,队列研究共11项,病例对照研究1项,见图4。

干预性研究中,共83项研究采用平行对照设计,其余包括8项单组试验、2项析因试验及1项序贯试验。观察性研究中,共包含10项前瞻性队列研究、1项回顾性队列研究,见图5(A)。研究目的方面,共48项研究为抗凝血药对疾病的预防作用,41项研究为治疗目的,其他或缺失的研究共16项,见图5(B)。

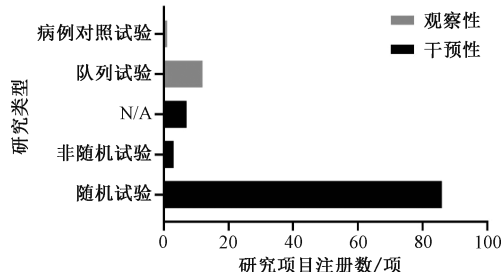
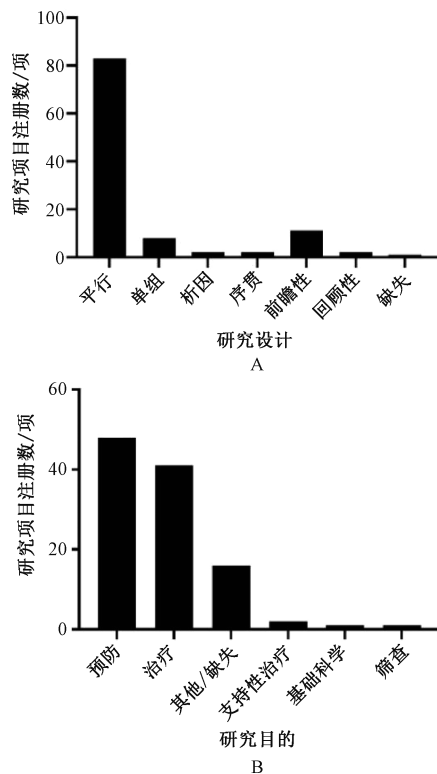


图4 抗凝血药妊娠期临床注册研究的类型

Fig 4 Research types of registration on anticoagulants during pregnancy



A. 研究设计; B. 研究目的。

A. research designs; B. research purposes.

图5 抗凝血药妊娠临床注册研究的设计及目的  
Fig 5 Research designs and purposes of studies on anticoagulants during pregnancy

图5(B)。

研究的盲法设计中,不设盲的研究共45项,单盲、双盲、三盲及四盲研究分别为10、12、10及18项;以研究者设盲居多,共设计39项,针对患者设盲共33项,医师及结果评估者在三盲及四盲研究中各有分布;缺少盲法表述的研究共14项,见表1。

注册研究涉及药物品种中,阿司匹林相关研究共70项;肝素及低分子肝素(LMWH)相关研究50项;应用氯吡格雷、华法林、磺达肝癸钠的研究注册分布为2、4及2项;还有2项重组人抗凝血酶 $\gamma$ 相关研究和1项抗凝血药Atenativ的临床IV期试验,见图6(A)。抗凝血药妊娠期临床试验涉及的疾病中,44项研究为妊娠期高血压疾病或子痫的相关预防研究;复

表 1 不同盲法设计的注册研究分布

Tab 1 Research designs of different blind methods on included studies

盲法	设盲对象				注册研究数量/项
	患者	医师	研究者	结果评估者	
四盲	√	√	√	√	18
三盲	√	√	√		5
三盲	√		√	√	3
三盲		√	√	√	2
双盲	√	√			2
双盲	√		√		8
双盲		√	√		1
双盲			√	√	1
单盲	√				7
单盲			√		1
单盲				√	2
不设盲					45
缺失					14

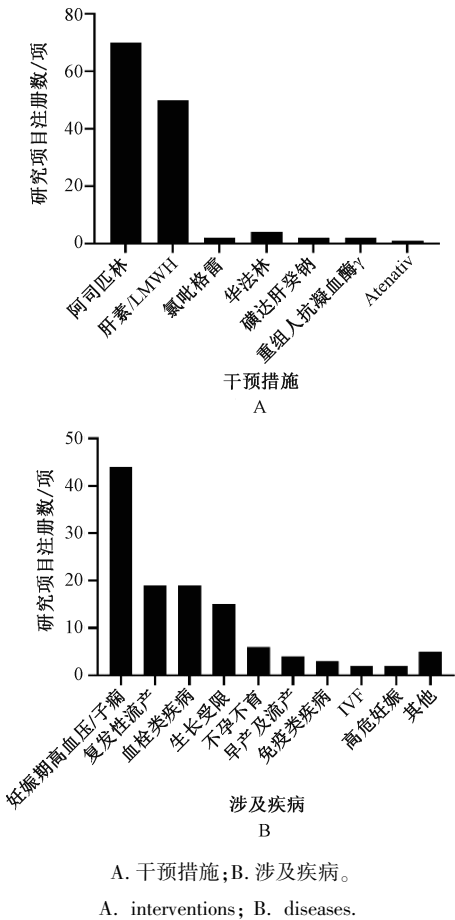


图 6 抗凝血药妊娠期临床注册研究的干预措施及涉及疾病  
Fig 6 Interventions and diseases involved in clinical studies on antithrombotics during pregnancy

发性流产、血栓类疾病及胎儿生长受限的临床研究注册数量分别为 19、19 和 15 项;同时共有 17 项研究中的抗凝血药用于治疗或预防不孕不育、早产及流产、免疫性疾病、辅助生殖(IVF)及高危妊娠患者,见图 6(B)。

2.4 已完成的抗凝血药妊娠期相关临床试验的方法学设计分析

37 项已完成的抗凝血药妊娠期临床注册研究中,回顾性研究 2 项,干预性研究 35 项;其中研究时间跨度最短的为 9 个月纳入 60 例患者,研究样本量最大的为 3.1 年纳入了 11 976 例患者,单项研究平均样本量为 780 例;单项研究的平均研究时间跨度为 3.9 年,平均每年纳入患者数约为 223 例。

35 项干预性研究中,共 25 项研究以 18 岁作为纳入标准的起始年龄;截止年龄中,7 项研究为 35~39 岁,4 项研究为 40 岁,4 项研究为 45 岁,2 项研究为 55 岁,18 项研究未设截止年龄。

已完成研究中,研究结局指标的设定多以疾病发生率如先兆子痫、早产和妊娠成功率等,或以出生体重、活产数等绝对值作为主要结局指标。同时,研究存在以卵巢过度刺激综合征、死产、胎盘早剥和新生儿颅内出血等不良事件作为次要观察指标。

2.5 终止、撤回及暂停的抗凝血药妊娠期临床试验的原因分析

11 项终止、撤回及暂停的抗凝血药妊娠期临床注册研究中,1 项研究因新型冠状病毒感染疫情而暂停;3 项撤回的研究,分别由于负责人外调、方案调整及因机构改变而无法完成预计入组人数而撤回;终止的 7 项研究中,3 项研究因入组率过低而终止,其中 1 项是通过前期实验性研究而确定,1 项研究因中期评估预判无法达到试验目的而终止,1 项因指南已发表相关研究结果终止,2 项终止项目未说明具体原因。

3 讨论

孕产妇在妊娠期间存在特殊的凝血功能改变,目前对于妊娠期血栓性疾病的重视程度越来越高,LMWH 通过抗凝、抗炎及免疫调节作用进一步改善胎盘相关疾病,如先兆子痫、胎儿生长受限等疾病<sup>[7]</sup>。同时,应用抗凝血药治疗如复发性流产等多种疾病的探索,抗凝血类药物的发展,从传统的抗血小板药阿司匹林及抗凝血药肝素发展到目前的磺达肝癸钠、利伐沙班等新型抗凝血药,抗凝血药对于妊娠期相关疾病治疗的有效性 & 安全性评价越来越受到关注。BERRESHEIM 等<sup>[8]</sup>通过抗 Xa 水平与妊娠期 LMWH 治疗剂量的回顾性分析,针对 LMWH 的妊娠期安全性进行监测。如何结合我国国情,针对孕产妇开展及规范相关的抗凝血药临床试验,成为目前临床研究者及管理研究的难点之一<sup>[9]</sup>。

我国目前已建立临床试验注册平台(<http://www.chictr.org.cn>),针对我国所开展的临床研究进行方法学登记及研究随访,目前该平台关于抗凝血药妊娠期应用的注册案例相对较少。通过对 ClinicalTrials 平台相关妊娠期抗凝血药临床试验的注册特点进行分析,能够帮助相关领域研究者针对性地开展方法学设计,也能够有效提高我国进一步对于相关研

(下转第 884 页)