

引用:熊静,田子雷,王福民,曾芳,何昭璇. 基于文献计量的慢性阻塞性肺疾病临床试验注册特征分析[J]. 湖南中医杂志,2021,37(1):120-122,134.

基于文献计量的 慢性阻塞性肺疾病临床试验注册特征分析

熊 静,田子雷,王福民,曾 芳,何昭璇
(成都中医药大学,四川 成都,610075)

[摘要] 目的:通过对中国临床试验注册中心(ChiCTR)注册的关于慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床试验进行计量分析,了解目前我国注册 COPD 临床试验的现状。方法:在 ChiCTR 上检索从建库至 2019 年 1 月 5 日有关 COPD 的临床试验,从基本特征及试验设计等方面对纳入试验进行数据提取和分析。结果:共纳入 106 项研究。其中,涉及多中心的临床试验仅有 12 项(11.3%);研究类型以干预性研究、观察性研究为主,分别占 67.9%、11.3%。对 72 项随机对照试验(RCTs)进行分析,发现有 4 项研究未明确或使用随机方法,仅 11 项研究使用了盲法,11 项研究提及了分配隐藏。观察指标以肺功能(65 项,61.3%)、6 min 步行试验(25 项,23.6%)、COPD 评估测试(25 项,23.6%)、(改良)呼吸困难评分量表(22 项,20.8%)、圣乔治呼吸问卷(18 项,17.0%)为主。结论:我国在 ChiCTR 上注册的 COPD 临床试验数量增长较快,对 COPD 的研究投入不断增加,但相关的多中心、大样本临床试验较少,RCT 研究设计不规范。研究者应在今后的研究中继续自觉进行临床注册,并进一步提升研究质量,共同创造高效合理的科研环境。

[关键词] COPD;ChiCTR;特征分析;文献计量学

[中图分类号] R259.63 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.01.047

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种常见的、可防治的疾病,其由于气道和/或肺泡异常,导致持续的呼吸症状及气流受限。由于 COPD 消耗了大量医疗资源,影响了患者的生存质量、工作能力,甚至可导致患者劳动力过早丢失,严重阻碍了社会经济的发展,被评定为加重全球经济负担的第 5 位疾病^[1]。近年来,关于 COPD 的临床试验大量开展,目前国内关于 COPD 的临床试验仍然存在诸多问题,如研究质量参差不齐、试验重复度高、规范化及试验过程受监督程度较差等,这些因素严重影响了临床试验的进一步开展。在临床试验开始前进行登记注册,将研究信息及方案公开,有利于减少重复性研究的开展。2005 年中国临床试验注册中心(ChiCTR)建立,其作为世界卫生组织国际临床试验注册协作网一级注册机构,推动了我国临床试验注册事业发展,也促进了临床研究的透明性^[2]。本研究通过检索 ChiCTR 上注册的 COPD 临床试验,分析其特征及研究质量,以期为今后相关领域研究提供参考和借鉴。

1 资料与方法

1.1 检索方法 检索策略以“COPD”“慢性阻塞性肺疾病”“chronic obstructive pulmonary disease”为检索词,检索时间从建库起至 2019 年 1 月 5 日,在中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn>)检索所有与 COPD 有关的临

床试验。

1.2 纳入标准 以 COPD 患者为主要研究对象,与 COPD 预防、诊断、病情发展、治疗、康复、机制及药代动力学等相关的临床试验。

1.3 排除标准 COPD 合并其他并发症为主要观察对象的文献。

1.4 数据提取与分析 从基本特征和试验设计两方面提取数据。其中基本特征模块需提取信息包括:标题、注册号状态、是否通过伦理、注册时间、地区、机构、经费来源;试验设计需提取信息包括:研究类型、研究设计、诊断标准、随机对照试验(RCT)质量分析、样本量、观察指标。数据提取完成后进行核对和分析。

2 结果与分析

2.1 文献筛选流程及结果 共检索到与 COPD 相关临床试验 240 项,严格按照纳入、排除标准筛选后,最终纳入 106 项。(见图 1)

2.2 文献基本特征

2.2.1 注册年度分布 COPD 相关临床试验注册数目总体呈增长趋势,近五年注册数量占比 61.3%,并在 2018 年达到高峰。(见图 2)

2.2.2 注册状态及伦理 纳入的 106 项研究中,有 25 项研究为补注册,其中 2012、2018 年最多(各有 6 项),9 项研究

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC1704605);国家“万人计划科技创新领军人才”专项基金

第一作者:熊静,女,2019 级硕士研究生,研究方向:针灸治疗慢性病

通讯作者:何昭璇,女,助教,研究方向:针灸治疗慢性病

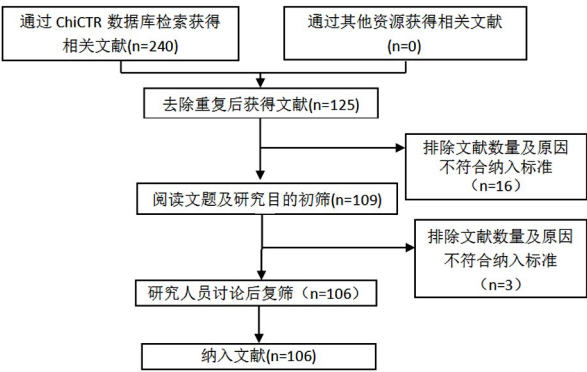


图 1 文献筛选流程图

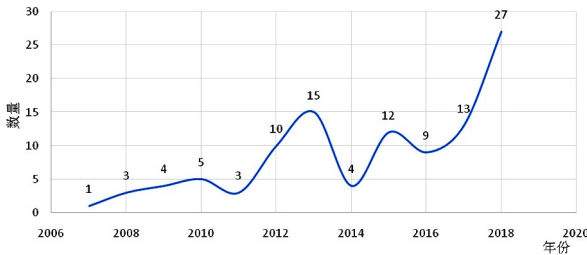


图 2 注册年度分布图

未通过伦理。

2.2.3 地区、机构及经费来源 1)注册数目排名前 3 位的省份或地区分别是广东省、上海市、北京市(见图 3)。2)注册数目最多的机构为广州医科大学附属第一医院(8 项, 7.5%),其次为四川大学华西医院(6 项,5.7%)和复旦大学附属中山医院(5 项,4.7%),均为高校附属医院。3)总体上,试验经费来源以国家(23 项,21.7%)及地方财政(23 项,21.7%)为主。(见图 4)

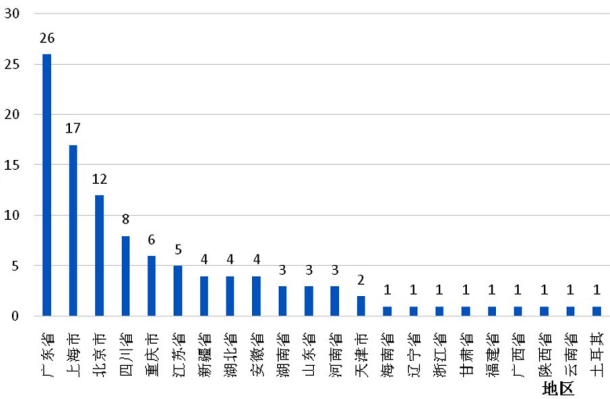


图 3 地区分布图

2.3 试验设计

2.3.1 多中心研究及样本量 纳入的 106 项研究中,仅 12 项(11.3%)为多中心临床试验。有 59 项(55.7%)研究样本量分布在 [100, 500] 区间,2 项(1.9%)研究样本量 ≥ 20000 例,6 项(5.7%)研究样本量 ≤ 30 例。

2.3.2 研究类型及研究设计 1)研究类型以干预性研究、观察性研究为主,分别占 67.9%、11.3%,而诊断性试验

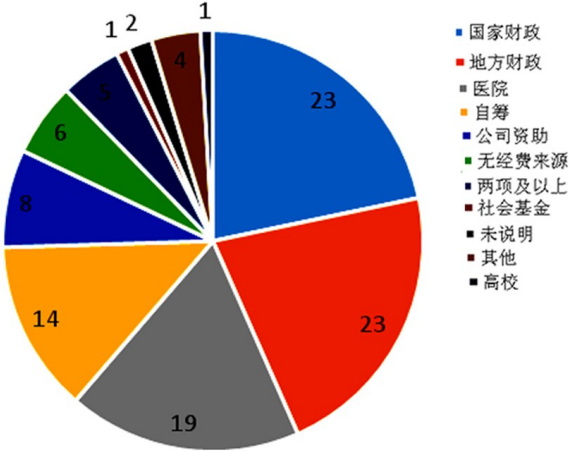


图 4 经费来源图

(2 项,1.9%)及预防性试验(1 项,0.9%)较少。其中干预性研究的干预方法有 28 项为西医药治疗,18 项为康复疗法,15 项为中医药干预,4 项为针灸治疗,4 项通过健康教育预防疾病发生,其余占 3 项。2)72 项研究注册登记信息为随机平行对照研究,非随机对照仅有 1 项。(见表 1)

表 1 研究类型及研究设计表

研究类型	数量(项)	占比(%)	研究设计	数量(项)	占比(%)
干预性研究	72	67.9	随机平行对照研究	72	67.9
观察性研究	16	15.1	队列研究	12	11.3
病因学研究	5	4.7	横断面	6	5.7
相关因素研究	5	4.7	连续病例	6	5.7
流行病学研究	3	2.9	病例对照研究	5	4.7
诊断试验	2	1.9	自身前后对照	2	1.9
预后研究	2	1.9	诊断试验诊断准确性	2	1.9
预防性研究	1	0.9	非随机对照	1	0.9
总计	106	100	总计	106	100

2.3.3 诊断标准 纳入文献中,有 29 项提到以《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》(GOLD)为诊断标准,9 项选择《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》为诊断标准,1 项研究结合 GOLD 和 COPD 中国专家共识,1 项研究结合 GOLD 及《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》。

2.3.4 RCT 质量分析 1)随机方法:本研究共纳入随机平行对照研究 72 项,其中有 59 项采用简单随机分组法,1 项采用整群随机法,2 项采用区组随机,1 项采用分层区组,3 项采用中央随机,2 项采用分层随机,2 项不适用,2 项未明确说明。2)分配隐藏:6 项使用了信封法,5 项使用了中心分配法。3)盲法:仅有 5 项研究使用单盲,3 项使用双盲,3 项使用三盲。53 项试验未说明,8 项未使用盲法。

2.3.5 观察指标 106 项研究中,有 65 项(61.3%)试验选用肺功能作为观察指标,分别有 25 项(23.6%)选用 6 min 步行试验(6MWT)和 COPD 评估测试(CAT)为观察指标;有 22 项(20.8%)选用(改良)呼吸困难评分量表(MRC/mMRC)为观察指标;有 18 项(17.0%)选用圣乔治呼吸问卷(SGRQ)为观察指标。

3 讨 论

自2005年ChiCTR正式接受临床试验注册以来,关于COPD的临床研究注册数量不断增多。这是由于随着COPD的发病率和病死率不断增高,其对患者及社会经济产生的不良影响日益严重,医学界对该疾病愈加重视所致。此外,在试验前进行研究方案的注册,可减少重复性研究的开展,促使研究遵循伦理学原则,且利于征募参试者共同完成研究。因此,越来越多的科研工作者开始了解国内注册平台,主动进行临床注册。本研究对ChiCTR注册的关于COPD的临床试验进行计量分析,现将结果进行分析讨论。

3.1 试验设计 在纳入的试验中,多中心的临床研究较少,可能延缓临床试验进度,且降低研究外推性。大量试验样本量不足且未提及样本量计算依据,以致降低了检验效能^[3]。因此,研究者应结合研究目的合理计算样本量,在今后更多地开展高质量的多中心、大样本临床试验,减小疾病地区差异,提高研究质量及效率。目前关于COPD的临床试验研究,大多数未详细描述随机方法,未采取或描述具体的分配隐藏方法、盲法、退出和随访情况,以上均易造成选择性偏倚及退出性偏倚^[4-5],降低研究的可信度。而ChiCTR将对注册的临床试验信息进行严格的审查及评估,并向注册试验提供指导及服务,使研究类型的分类更加科学,试验设计更加完善;可减少甚至避免出现采用错误方法进行研究或将非RCT称为RCT的情况^[6-7];可防止由于误导而产生资源浪费,甚至影响医疗决策,危害公众生命健康等情况的出现。盲法的正确使用可以有效控制和降低由于试验参与人员主观因素造成的偏倚。在临床试验中,研究者应根据研究的具体情况尽量保证盲法,并针对可能影响盲法的关键因素进行质量评价^[8],以提高研究质量。特别对于中医药RCT研究而言,采用适当的随机、盲法比率较西医药研究低^[9]。因此,在今后的研究中更应针对学科特色进行规范的临床研究设计。

在诊断标准的选择上,绝大多数研究采用国际公认的金标准GOLD作为COPD的诊断标准。由于ChiCTR为国内临床试验注册平台,部分研究也选用了国内的诊断指南或专家共识。在今后的研究中,应充分考虑我国COPD的发病及诊断特点,将国际、国内诊断标准相结合,从而减少误诊率。

目前,肺功能仍是诊断及衡量COPD严重程度的金标准。因此,选用肺功能作为观察指标的研究数量最多,但其对患者的状态评价较片面,仍需结合其他指标对患者状态进行综合评定。6MWT运用较广泛,但其受患者不配合或合并心脑血管疾病等的影响可能导致试验不能有效完成,对预后判断的应用受到一定的限制^[10]。CAT评分、mMRC评分、SGRQ评分与肺功能呈负相关,且三者与生活质量有着良好的相关性^[11-13],可真实有效地反映COPD患者的生活质量,并具有较强的临床实用性及可行性。因此,在观察指标的选择上,要考虑将症状改善指标与生活质量改善指标相结合,综合评定患者状态。

从整体来看,纳入试验中以中医针灸为干预方法的研

究比重较少,而中医药及针刺治疗可以改善患者的肺功能,增加运动耐力^[3],且作用时效较长。因此,在今后的可通过更多高质量的临床试验来进一步验证其疗效,为COPD的治疗提供多种有效选择。由于COPD的确诊率低及误诊率高^[14-15],不同时期干预的研究差异大。现目前对患者的病情评估、制定个体化康复治疗方案、长期随访等研究相对较少^[16-18],严重影响了其早期预防和治疗。因此,建议加大对COPD的预防、诊断方法及长期疗效的研究,提高诊断的精确性及准确性,并加强对预防性干预研究的结果追踪,为COPD的预防提供试验依据。

3.2 基本特征 广州、北京、上海3个省市为我国经济科技发达地区,科研基础雄厚,与西部地区相比经济支持力度较大,经费支持类型多样、来源较广。同时有研究发现,北京、上海、广州地区COPD患病率或高危人群发病率较高^[19-20],这些因素均促使上述省市成为注册COPD临床试验最多的地区。高校附属医院临床经验丰富,招募临床志愿者来源较广,且高校学科的基础研究为医院提供了理论支持,促使附属医院在科研工作中承担了越来越重要的角色,逐渐成为科研的重要力量^[21]。

综上所述,我国COPD临床试验的注册数量总体呈上升趋势,但地区差异较大,研究质量有待进一步提高。今后,可开展更多的多中心、大样本临床试验,通过在多家中心同时招募受试者不仅可以大幅提高研究完成的效率,也可降低中心异质性,避免中心效应。同时设计更为规范、严谨的随机对照研究,严格落实随机及盲法的实施,提高临床研究质量。进一步加大发达地区与欠发达地区的学术交流,以带动科研的协调发展,吸引经费分配趋于平衡,使各地区经费来源更加多元。此外,由于COPD为误诊率较高的可预防、可治疗疾病,在今后应考虑多手段、多方面、多时期对疾病进行干预研究。对于科研工作者而言,在试验前应先多方面了解领域研究发展情况,避免重复试验造成资源浪费。同时也应自觉进行临床注册,如实登记信息,接受公众监督,共同创建合理高效的科研环境。

参考文献

- [1] MAMMEN MJ, SETHI S. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2012, 122(1-2): 54-59.
- [2] 吴泰相, 米娜瓦尔·阿不都, 郝园, 等. 中国临床试验注册10年: 现状与问题[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(6): 522-525.
- [3] 曹爱玲, 何海浪, 周贤梅. 针刺治疗慢性阻塞性肺疾病疗效的Meta分析[J]. *环球中医药*, 2017, 10(7): 899-904.
- [4] 于健健, 王珺, 蔡成森. 穴位贴敷对稳定期COPD患者肺康复影响的Meta分析[J]. *中医临床研究*, 2018, 10(25): 1-5.
- [5] 曾林森, 俞晓莲, 张清华, 等. 布地奈德/福莫特罗联合噻托溴铵治疗中国慢性阻塞性肺疾病患者有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(3): 325-333.
- [6] 吴泰相, 李幼平, 李静, 等. 中国临床试验注册和发表机制及实施说明[J]. *中国循证医学杂志*, 2006, 20(6): 395-396.

(下转第134页)

- [24] 孙霞,薛宁,夏兆新,等. 辨证分型论治联合穴位埋线治疗糖尿病前期的疗效观察[J]. 中国保健营养,2016,26(5):26.
- [25] 张妍,刘志丹,李晓燕,等. 穴位埋线对糖调节受损伴腹型肥胖患者脂质代谢及转归影响的临床研究[J]. 上海中医药杂志,2019,53(1):62-66.
- [26] 瞿慧. 辨证用药联合穴位埋线法治疗糖尿病前期的效果观察[J]. 当代医药论丛,2018,16(17):184-185.
- [27] 舒莉莉,李琳. 中药联合穴位埋线治疗糖尿病前期痰湿内阻证36例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2017,33(12):49-51.
- [28] 盛燕儿,黄海燕,章晓红,等. 中药代茶饮联合穴位埋线治疗糖尿病前期50例[J]. 浙江中医杂志,2014,49(3):186.
- [29] 陈琳,张伯宇. 耳穴及生活方式预防2型糖尿病的随机对照试验研究[J]. 世界中医药,2019,14(3):750-753.
- [30] 吴春红,兰琴,熊鸣峰,等. 健康教育联合耳穴对糖尿病前期状态的干预观察[J]. 实用中西医结合临床,2017,17(9):148-149.
- [31] 陈美霞,陈杏梅. 耳穴贴压联合个体化健康教育干预糖尿病前期患者的疗效观察[J]. 医药前沿,2015,5(28):318-319.
- [32] 王延玲,裴建. 耳穴贴压干预糖尿病前期糖代谢水平的临床观察[J]. 西部中医药,2014,27(11):4-7.
- [33] 吴殷夏. 养阴益气法加耳穴治疗糖尿病前期临床研究[J]. 中医药临床杂志,2009,21(6):530-531.
- [34] 崔圣玮,吴传云,蒋廷,等. 耳穴结合中药防治糖尿病前期的疗效观察[J]. 云南中医学院学报,2017,40(2):67-70.
- [35] 王莹,朱蕴华,张晓天,等. 中医非药物综合方案干预社区糖尿病前期人群的临床观察[J]. 上海中医药杂志,2017,51(11):45-48.
- [36] 韦皎,吴坤,林静,等. 艾灸联合抗阻运动治疗对糖尿病前期人群脂质代谢的影响[J]. 内科,2017,12(4):447-450.
- [37] 王丽君. 艾灸疗法结合脾胃调理治疗前期糖尿病20例[J]. 中国医药导报,2010,7(3):108-109.
- [38] 耿樱,段安,杨艳,等. 糖尿病前期生活干预与穴位注射干预的效果比较[J]. 糖尿病新世界,2014,34(7):5-7.
- [39] 方朝晖,全小林,段俊国,等. 糖尿病前期中医循证临床实践指南[J]. 中医杂志,2017,58(3):268-272.
- [40] 阮加飞. 周兴武从脾胃论治糖尿病前期的辨治举要[J]. 中医临床研究,2017,9(7):60-61.
- [41] 刘景全,金广辉. 金广辉主任医师从肝脾论治糖尿病前期一得[J]. 光明中医,2017,32(12):1798-1799.
- [42] 梅阳生. 从肝脾论治糖尿病前期疗效分析[J]. 中医药临床杂志,2007,19(5):429-430.
- [43] 张月,陈丹奇,赵方晓,等. 低频电针足三里对2型糖尿病大鼠糖代谢的影响[J]. 现代中医临床,2015,22(1):49-52.
- [44] 吴佳璟,朱文妍,孙亦农,等. 逆针“丰隆”穴对大鼠肥胖的预防作用及对转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的影响[J]. 中国全科医学,2019,22(6):707-711.
- [45] 曹昂焱,李瑞,田环环,等. 电针大鼠背俞穴降糖作用的实验研究[J]. 中国针灸,2016,36(12):1283-1287.
- [46] 童晨光,谷世喆,衣华强. 胸腹气街的形态学基础[J]. 针刺研究,2004,29(4):270-273.
- [47] 杨柳. 低频电针“中脘”穴对糖尿病大鼠即时降糖效应及其机制研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2014.
- [48] HE W, WANG X, SHI H, et al. Auricular acupuncture and vagal regulation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012(6):786839.

(收稿日期:2020-01-25)

(上接第122页)

- [7] 吴泰相,李幼平,刘关键,等. 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[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(11):1243-1248.
- [8] 闫世艳,何丽云,刘保廷. 随机对照临床试验中盲法质量评价现状[J]. 中国循证医学杂志,2014,14(5):631-635.
- [9] 王丽琼,李青,苏春香,等. 中医药随机对照试验中盲法的应用与评价[J]. 中医杂志,2014,55(1):28-33.
- [10] 李永兰. CAT评分和COPD患者预后因素的关系研究[J]. 安徽医药,2014,18(11):2125-2127.
- [11] 杜晓秋,周军,张秋娣. 不同评价指标在慢性阻塞性肺疾病患者综合评估中的应用[J]. 中国全科医学,2016,19(5):511-516.
- [12] 杜佳,雷撼,胡芸,等. SGRQ、CAT和CCQ问卷在COPD患者生活质量中的评估价值比较[J]. 现代生物医学进展,2015,15(12):2313-2315,2344.
- [13] SMID DE, FRANSSEN FM, HOUBEN-WILKE S, et al. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation: a prospective analysis[J]. J Am Med Dir Assoc, 2016, 18(1):53-58.
- [14] 易方莲,易松涛. 慢性阻塞性肺疾病流行病学调查和防控措施研究[J]. 解放军预防医学杂志,2018,36(2):171-173,180.
- [15] POLVERINO FRANCESCA, CELLI BARTOLOME. The challenge of controlling the COPD epidemic chronic obstructive pulmonary disease; unmet needs[J]. The American journal of medicine, 2018, 131(95):1-6.
- [16] 凤婧,汤小菊,陈一帆,等. 长期小剂量红霉素对慢性阻塞性肺疾病稳定期作用的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志,2014,14(2):191-196.
- [17] 王明航,李建生,余学庆,等. 慢性阻塞性肺疾病肺康复临床随机对照试验的系统评价[J]. 中国老年学杂志,2011,31(24):4745-4748.
- [18] KAUSHAL FOWDAR, HUAN CHEN, ZHIYI HE, et al. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review[J]. Heart & Lung - The Journal of Acute and Critical Care, 2017, 46(2):120-128.
- [19] 史碧君,张涛. 慢性阻塞性肺疾病流行病学研究进展[J]. 浙江预防医学,2015,27(4):366-369.
- [20] ZHONG N, WANG C, YAO W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China[J]. American Journal of Respiratory & Critical Care, 2007, 176(8):753.
- [21] 王辉,高俊,章津,等. 高校附属医院科研管理现状与发展对策分析[J]. 浙江中医药大学学报,2014,38(3):347-349.

(收稿日期:2020-01-06)