

基于临床试验注册信息分析中医药真实世界研究现状

王 辉 胡海殷 季昭臣 庞稳泰 刘春香 郑文科 杨丰文 张俊华

(天津中医药大学循证医学中心, 天津, 301617)

摘要 基于中国临床试验注册中心平台(ChiCTR)的注册信息,对中医药真实世界研究现状进行分析。方法:检索中国临床试验注册中心网站(www.chictr.org.cn),以实用性临床试验、实效性临床试验、回顾性数据研究、队列研究、登记数据库、电子病历、集中监测、真实世界、注册研究、注册登记、登记研究为检索词,收集中医药相关真实世界研究信息。按照纳入排除标准筛选文献,并提取研究注册年份、研究目的、研究类型、申办单位、研究对象、样本量、干预措施、评价指标等数据,采用描述性分析方法。结果:检索获得 761 个研究信息,筛选后纳入中医药真实世界研究 92 个,总样本量 2 466 311 例,多为前瞻性研究;以评价有效性为目的的研究 74 个,评价安全性的集中监测研究 18 个;研究申请注册单位以北京为主;干预措施主要为中药注射剂和口服类中成药,目标疾病以心脑血管疾病为主。结论:中医药真实世界研究呈增长趋势,应用于中医和中药相关措施的临床有效性和安全性评价领域,研究类型多为前瞻性观察研究。

关键词 真实世界研究;中医药;临床试验注册;观察性研究;队列研究;集中监测;有效性;安全性

Analysis of Real World Study of Traditional Chinese Medicine Based on Chinese Clinical Trial Registry

Wang Hui, Hu Haiyin, Ji Zhaochen, Pang Wentai, Liu Chunxiang, Zheng Wenke, Yang Fengwen, Zhang Junhua

(Evidence-based Medicine Center, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract Objective: Based on the registration information of Chinese clinical trial registry center platform(ChiCTR), this paper analyzed the research status of traditional Chinese medicine in the real world. **Methods:** The website of Chinese Clinical Trials Registry Center(www.chictr.org.cn) was searched. Practical clinical trials, actual clinical trials, retrospective data studies, cohort studies, registration databases, electronic medical records, centralized monitoring, real world, registration studies were used as search terms to collect real world research information related to traditional Chinese medicine. Literature was screened according to inclusion and exclusion criteria, and data such as research registration year, research purpose, research type, bidding unit, research object, sample size, intervention measures, evaluation index, etc. were extracted and descriptive analysis method was adopted. **Results:** A total of 761 research information was retrieved and 92 real world studies of traditional Chinese medicine were included after screening, with a total sample size of 2466311 cases, mostly prospective studies; 74 studies aimed at evaluating effectiveness and 18 centralized monitoring studies to evaluate safety. Beijing is the main research application registration unit. Intervention measures are mainly traditional Chinese medicine injections and oral Chinese patent medicines, and the target diseases are mainly cardiovascular and cerebrovascular diseases. **Conclusion:** The real-world study on traditional Chinese medicine is on the increase. It is applied to the clinical effectiveness and safety evaluation of traditional Chinese medicine and related measures. The research types are mostly prospective observation studies.

Key Words Real world study; Traditional Chinese medicine; Registration of clinical trials; Observational research; Cohort study; Centralized monitoring; Effectiveness; Safety

中图分类号:R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.12.007

真实世界研究(Real-world Study, RWS),是当前医药领域的热点。综合国内外的权威信息,可以认为 RWS 是在真实的临床、社区或家庭环境下,获取多种数据,用以评价某种干预措施或暴露因素对健康影响的研究^[1-2]。RWS 研究类型以观察性研究为主,也可以是实效性临床试验^[2]。真实世界研究强调综合利用多种数据,如电子医疗记录、医疗保险理

赔数据、药品相关数据、疾控机构数据(大数据网络)等,具有研究规模大,证据资源丰富,外部真实性好等特点^[3-4]。2016 年美国国会通过的《21 世纪治愈法案》(21st Century Cure Act, 21CCA)中,提出要重视“利用真实世界证据”^[5];2017 年,美国 FDA 正式发布了《真实世界研究证据支持医疗器械管理决策》的指导文件^[6],随后 2018 年又发布了《真实世

基金项目:天津市高等学校“创新团队培养计划”(TD13-5047);天津市人才发展特殊支持计划——青年拔尖人才项目(201504)

作者简介:王辉(1983.02—),女,博士,副研究员,研究方向:循证医学与中医药临床评价,E-mail:wangh@tjcm.com.cn

通信作者:张俊华(1980.02—),男,博士,研究员,研究方向:循证中医药学,Tel:(022)59596567,E-mail:zjhtcm@foxmail.com

界证据计划框架》(Framework for FDA'sReal-World Evidence Program)^[7]。国内针对真实世界研究也出台了相关的政策文件,2019 年我国药品审评中心发布了《真实世界证据支持药物研发的基本考虑》^[2]。近年来利用真实世界证据评价药物的有效性和安全性,成为国内外药物研发领域备受关注的热点问题。

真实世界学术团体纷纷成立。2017 年,中国循证医学中心联合相关机构共同发起成立了中国真实世界数据与研究联盟^[8],并举办了 2 届真实世界数据与研究大会。2018 年 12 月,世界中医药学会联合会真实世界研究专业委员会成立^[9],已召开 2 届学术年会。2019 年 10 月,中国中药协会真实世界研究专业委员会成立,旨在构建中医药真实世界研究关键方法体系,推动研究规范开展和证据的合理应用^[10],举办了首届中医药真实世界研究学术大会。

中医药是我国最早引入并开展 RWS 实践的领域。为了分析 RWS 研究现状和问题,更好推动 RWS 在中医药研究中的应用,本研究基于中国临床试验注册中心平台注册的研究信息,进行全面的分析,以期对中医药真实世界研究的开展提供基线数据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 以中国临床试验注册中心网站(www.chictr.org.cn)为检索平台,检索时间从建库

截至 2019 年 11 月 7 日,检索词包括:实用性临床试验、实效性临床试验、队列研究、回顾性数据研究、登记数据库、电子病历、集中监测、真实世界、注册研究、注册登记、登记研究等。

1.2 纳入标准 1)研究类型为观察性研究、实效性临床试验;2)研究评价的关于措施为中成药、方剂、饮片、针灸等,也包括其他中医适宜技术;3)疾病类型及评价指标不做限制。

1.3 数据的规范与数据库的建立 由 2 名评价者独立阅读注册信息,排除不符合纳入标准的研究,交叉核对,确定纳入的研究后,提取资料,再次交叉核对,保证数据提取的准确性。如遇分歧,经讨论解决。

采用预先设计的 Excel 表格对纳入文献进行资料提取,主要内容包括:注册号、注册题目、试验设计、申办方、注册时间、经费来源、干预措施、研究对象、样本量、注册状态、研究实施时间、结局指标等。

1.4 数据分析 根据注册信息的内容,提取对应详细资料后,对相关参数进行描述性统计分析。

2 结果

本次检索共获取研究 761 个,查重后剩余 295 个,排除非中医药相关研究 374 个,最终纳入中医药真实世界研究 92 个。纳入研究基本信息按照有效性研究和安全性研究分别列表,具体见表 1 和表 2。

表 1 纳入研究信息表—有效性研究

注册号	注册题目	注册时间	干预措施	研究对象	样本量	研究实施时间	类型	主要疗效指标*
ChiCTR1800014277	耳电针治疗难治性抑郁症队列研究	2018/1/2	耳针	难治性抑郁症	88	2018-01-15 至 2020-01-15	前瞻	汉密尔顿抑郁量表(24 项)
ChiCTR1800015077	太极藿香正气口服液 100 万例真实世界注册登记研究	2018/3/13	太极藿香正气口服液	感冒	1 000 000	2018-03-09 至 2023-03-09	前瞻	疾病痊愈时间
ChiCTR1800015312	康莱特注射液联合康莱特软胶囊治疗恶性肿瘤真实世界研究	2018/3/22	康莱特注射液 + 康莱特软胶囊	恶性肿瘤	3 000	2018-04-09 至 2021-12-31	前瞻	治疗前后身体状况比较
ChiCTR1800016117	中医药治疗原发性肝癌:一项基于真实世界的回顾性队列研究	2018/5/13	中药	原发性肝癌	3 000	2017-10-27 至 2019-12-31	回顾	生存率
ChiCTR1800016270	槐耳颗粒用于 I-IIIa 期非小细胞肺癌术后患者的多中心、开放、前瞻性真实世界研究	2018/5/24	槐耳颗粒	非小细胞肺癌	2 148	2018-03-01 至 2025-12-01	前瞻	无病生存期
ChiCTR1800016660	泻肺利水法治疗慢性心力衰竭气虚水停证的队列研究	2018/6/14	泻肺利水法	慢性心力衰竭	150	2018-06-15 至 2019-12-31	前瞻	NT-proBNP
ChiCTR1800017891	冠心病中医证治规律及临床疗效评价的真实世界研究	2018/8/20	中药	稳定性冠心病	5 000	2018-01-01 至 2020-12-31	前瞻	主要心血管事件
ChiCTR1800018197	中医肺康复训练对轻中度 COPD 患者肺功能保护的真实世界研究	2018/9/4	中医肺康复训练	慢性阻塞性肺疾病	578	2018-10-30 至 2021-10-30	前瞻	肺功能
ChiCTR1800018630	中医综合调养方案对慢性肾脏病进展高危因素干预的前瞻性登记研究	2018/9/30	中医调养	慢性肾脏病	900	2014-03-01 至 2019-12-31	前瞻	肾功能进展情况 eGFR 下降斜率
ChiCTR1800020247	针刺对脓毒症介导的肌萎缩治疗作用的临床队列研究	2018/12/21	针刺	脓毒症所致肌病	60	2019-01-01 至 2021-01-31	前瞻	股直肌横截面积
ChiCTR1900021430	中西医结合治疗Ⅲb-Ⅳb 期非小细胞肺癌的前瞻性队列研究	2019/2/21	中西医结合	肺恶性肿瘤	3 000	2019-03-01 至 2025-12-31	前瞻	肿瘤大小

续表 1 纳入研究信息表—有效性研究

注册号	注册题目	注册时间	干预措施	研究对象	样本量	研究实施时间	类型	主要疗效指标 *
ChiCTR1900021629	中医药干预方案治疗寻常型银屑病真实世界研究	2019/3/2	中医药干预方案	银屑病	1 000	2019-03-01 至 2021-12-31	前瞻	皮损面积与严重程度指数评分
ChiCTR1900022168	中医药治疗糖尿病合并冠心病:一项基于真实世界的历史性队列研究	2019/3/28	中药	糖尿病合并冠心病	2 000	2019-01-01 至 2019-12-31	回顾	全因死亡
ChiCTR1900022480	银丹心泰滴丸病例登记研究	2019/4/13	银丹心泰滴丸	冠心病心绞痛	10 000	2019-05-01 至 2024-05-01	前瞻	心绞痛疗效
ChiCTR1900022897	中西医结合治疗急性胰腺炎的前瞻性队列研究	2019/4/30	中西医结合	急性胰腺炎	60	2019-05-01 至 2020-05-31	前瞻	再入院率
ChiCTR1900023273	培元通脑胶囊治疗缺血性中风中经络恢复期优势人群和疗效特点的产品临床登记研究	2019/5/20	培元通脑胶囊	缺血性中风	3 300	2018-11-01 至 2020-12-31	前瞻	病残程度
ChiCTR1900023298	真实世界的颈复康颗粒治疗颈椎病(风湿痹阻证)多中心病例注册登记研究	2019/5/21	颈复康颗粒	颈椎病	2 400	2019-06-01 至 2022-06-01	前瞻	视觉模拟评分法
ChiCTR1900023308	复方黄黛片+维甲酸治疗早幼粒细胞白血病的真实世界研究	2019/5/21	复方黄黛片+维甲酸	急性早幼粒细胞白血病	200	2019-06-01 至 2022-06-01	前瞻	2 年无事件存活率
ChiCTR1900023357	槐杞黄颗粒治疗儿童无症状孤立性血尿有效性的真实世界研究	2019/5/24	槐杞黄颗粒	无症状孤立性血尿	200	2019-06-01 至 2020-12-31	前瞻	血尿转阴时间
ChiCTR1900023738	急性脑出血后脑积水中医药防治方案的多中心前瞻性队列研究	2019/6/9	中药	急性脑出血后脑积水	120	2019-01-30 至 2022-01-30	前瞻	2 个队列急性脑出血后脑积水的发生率
ChiCTR1900023802	小儿肺热清颗粒上市后有效性、安全性再评价真实世界研究	2019/6/12	小儿肺热清颗粒	急性支气管炎	10 000	2019-06-01 至 2022-06-30	前瞻	疾病疗效总有效率
ChiCTR1900024263	基于流行病学调查与队列研究开展干燥综合征的规范化研究	2019/7/3	中药	干燥综合征	200	2019-03-09 至 2023-12-31	前瞻	中医证候量表
ChiCTR1900024369	基于真实世界的中西医结合治疗重症肌无力的疗效评价及随访研究	2019/7/7	健脾益气法	重症肌无力	1 000	2019-08-01 至 2039-12-31	前瞻	MGC 评分
ChiCTR1900024532	中成药辅助治疗急性冠脉综合征的前瞻性真实世界研究	2019/7/14	中成药	冠心病心绞痛	12 400	2019-09-01 至 2022-09-01	前瞻	急性心肌梗死发生率
ChiCTR1900025053	脑栓通胶囊基于“毒损脑络”理论治疗缺血性脑卒中病例注册登记研究	2019/8/9	脑栓通胶囊	缺血性脑卒中	5 000	2019-04-01 至 2022-03-31	前瞻	残障程度
ChiCTR1900025328	复方阿胶浆真实世界应用的病例注册登记研究	2019/8/24	复方阿胶浆	气血两虚	1 000 000	2019-06-30 至 2021-06-29	前瞻	气血两虚证相关症状
ChiCTR1900025523	基于真实世界数据探讨血必净治疗脓毒症的临床价值	2019/8/31	血必净	脓毒症	297	2019-09-01 至 2021-12-31	回顾	生存率
ChiCTR1900025537	脓毒症患者免疫功能与中医证型相关性的前瞻性队列研究	2019/8/31	中医证型	脓毒症	280	2019-07-01 至 2022-06-30	前瞻	单核细胞 HLA-DR 活性
ChiCTR1900026262	藤黄健骨片治疗膝骨关节炎病例注册登记研究方案	2019/9/28	藤黄健骨片	膝骨关节炎	3 000	2019-04-01 至 2021-03-31	前瞻	骨性关节炎量表评分的变化率
ChiCTR1900026308	针刺调控巨噬细胞极化在减轻脓毒症介导的肌萎缩作用的临床队列研究	2019/9/29	针刺	脓毒症相关肌肉萎缩	98	2019-10-01 至 2023-12-31	前瞻	股直肌横截面积
ChiCTR1900026741	“醒脑开窍”康复方案治疗中风后运动性失语的队列研究	2019/10/20	醒脑开窍针刺法	中风后运动性失语	200	2018-12-01 至 2021-12-31	前瞻	西方失语症成套测验
ChiCTR1900027177	基于真实世界的健脾清热活血法治疗慢性萎缩性胃炎的临床观察研究	2019/11/3	健脾清热活血法	慢性萎缩性胃炎	5 000	2019-11-01 至 2024-11-01	前瞻	病理组织学
ChiCTR-IOR-14005606	解毒方治疗晚期肝癌的队列研究	2014/12/4	解毒颗粒	肝细胞癌	316	2015-01-01 至 2016-12-31	前瞻	1 年生存率
ChiCTR-OCH-10000780	甲型 H1N1 流感中医药治疗临床研究:队列研究	2010/2/10	中医药	甲型 H1N1 流感	6 800	2009-12-01 至 2011-03-31	前瞻	症状缓解时间
ChiCTR-OCH-10000815	中药注射液治疗甲型 H1N1 流感病毒感染危重症的回顾-前瞻性开放加载队列研究方案	2010/2/4	中药注射液	甲型 H1N1 流感危重症	868	2010-01-01 至 2012-01-01	前瞻	并发症发生率
ChiCTR-OCH-10001104	清肺消炎丸治疗痰热阻肺证的多中心、前瞻性、观察性、医院登记研究	2010/11/18	清肺消炎丸	痰热阻肺证	2 000	2011-01-01 至 2012-06-30	前瞻	临床症状体征变化
ChiCTR-OCH-12002317	中药干预偏颇体质预防亚健康的队列研究	2012/7/5	中医药	亚健康	420	2012-07-01 至 014-12-30	前瞻	中医体质量表评分
ChiCTR-OCH-12003138	艾灸治疗艾滋病相关性腹泻前瞻性队列研究	2012/5/23	艾灸	艾滋病	162	2013-01-01 至 2013-12-31	前瞻	止泻时间
ChiCTR-OCH-13004245	中医辨证综合方案对化、放疗治疗模式下非小细胞肺癌患者临床症状变化的影响:一个前瞻性连续性跟踪队列研究	2013/12/4	中医药	肺癌	208	2014-02-10 至 2018-12-31	前瞻	FACT-L 肺癌量表评价生命质量评分

续表 1 纳入研究信息表—有效性研究

注册号	注册题目	注册时间	干预措施	研究对象	样本量	研究实施时间	类型	主要疗效指标*
ChiCTR-OCH-14004615	清肠温中方治疗轻中度溃疡性结肠炎的前瞻性队列研究	2014/5/7	清肠温中方	溃疡性结肠炎	120	2014-03-01 至 2014-12-31	前瞻	结肠黏膜病变情况
ChiCTR-OCH-14004683	复方斑蝥胶/华蟾素胶囊与鳖甲煎丸联合中药干预原发性肝癌的前瞻性队列研究	2014/5/22	复方斑蝥胶/华蟾素胶囊与鳖甲煎丸联合中药	肝癌	90	2014-09-21 至	前瞻	实体瘤变化
ChiCTR-ONC-11001612	松龄血脉康胶囊治疗原发性高血压疗效观察的真实世界观察性研究	2011/11/5	松龄血脉康胶囊	原发性高血压	5 000	2011-06-01 至	前瞻	舒张压变化
ChiCTR-ONC-13003230	丹红注射液医院注册登记研究	2013/5/19	丹红注射液	脑梗死、冠心病	5 000	2013-06-22 至 2016-06-22	前瞻	丹红注射液临床实际应用治疗脑梗死的 14 天结局 (NIHSS)
ChiCTR-ONC-15007547	中医药治疗系统性红斑狼疮临床疗效的多中心前瞻性队列研究	2015/12/4	解毒祛瘀滋肾方	系统性红斑狼疮	528	2015-06-05 至 2020-05-31	前瞻	狼疮疾病活动性指数
ChiCTR-ONC-17012326	针刺及 rTMS 治疗单侧大脑半球卒中后咽期吞咽障碍的多中心队列研究	2017/8/10	针刺	单侧大脑半球卒中后咽期吞咽障碍	100	2017-01-01 至 2018-12-31	前瞻	电视透视吞咽评分
ChiCTR-ONRC-14004407	芪参益气滴丸干预冠心病心力衰竭的推广应用研究——多中心前瞻性队列研究	2014/2/25	芪参益气滴丸	冠心病心力衰竭	1 200	2014-03-01 至 2014-12-31	前瞻	明尼苏达心力衰竭生活质量评分
ChiCTR-OOC-15006835	中医药干预治疗再生障碍性贫血增加疗效及降低复发率的队列研究	2015/7/29	补肾解毒活血方	再生障碍性贫血	450	2015-09-01 至 2019-12-31	前瞻	血常规
ChiCTR-OOC-16007710	基于科研信息一体化的重型再障证候演变及中医诊治要素的挖掘:一项多中心队列研究	2015/12/29	中医证候	重型再生障碍性贫血	200	2016-02-07 至 2018-06-30	前瞻	中医证候
ChiCTR-OOC-16008002	解毒颗粒治疗晚期肝癌的前瞻性队列研究	2016/1/16	解毒颗粒	肝细胞癌	360	2013-10-01 至 2016-10-01	前瞻	1 年生存率
ChiCTR-OOC-16008360	愈风宁心滴丸对高血压患者血压及微循环的影响——前瞻性队列研究	2016/4/28	愈风宁心滴丸	高血压病	120	2016-04-11	前瞻	血压
ChiCTR-OOC-16008573	肝肾阴虚型重症 IgA 肾病临床优化方案前瞻性队列研究	2016/5/31	中西医结合	IgA 肾病	180	2016-06-01 至 2018-12-31	前瞻	24 h 尿蛋白定量
ChiCTR-OOC-16008777	电针深刺“腰突五穴”治疗腰椎间盘突出症的前瞻性队列研究	2016/7/4	电针	腰椎间盘突出症	152	2016-06-01 至 2019-09-30	前瞻	视觉模拟评分法
ChiCTR-OOC-16010002	真实世界急性脑梗死中西医结合诊疗规律研究	2016/11/24	中西医结合诊疗规律研究	急性缺血性脑卒中	2 000	2016-07-14 至 2019-07-13	前瞻	NIHSS 评分
ChiCTR-OOC-16010113	糖肾汤治疗糖尿病肾病早期 (Ⅲ期) 前瞻性多中心大样本队列研究	2016/12/8	糖肾汤	糖尿病肾病Ⅲ期	240	2017-01-01 至 2018-12-31	前瞻	终点事件发生率
ChiCTR-OOC-17010751	针刺治疗慢性腰痛的病例注册登记研究	2016/12/3	针刺	慢性腰痛	225	2016-06-01 至 2018-06-30	前瞻	NRS
ChiCTR-OOC-17012571	兰州地区骨质疏松症发病率、中医体质分布特点及中西医结合防治骨质疏松的前瞻队列研究	2017/9/5	中西医结合	骨质疏松症	3 000	2016-01-01 至 2018-12-31	前瞻	骨密度
ChiCTR-OOC-17012710	针灸治疗卵巢低反应的注册登记研究	2017/3/29	针刺	卵巢低反应	550	2017-03-01 至 2021-03-01	前瞻	血清抗苗勒管激素水平
ChiCTR-OOC-17012711	针灸治疗早发性卵巢功能不全的注册登记研究	2017/3/28	针刺	早发性卵巢功能不全	550	2017-03-01 至 2021-03-01	前瞻	血清抗苗勒管激素水平
ChiCTR-OOC-17012712	针灸治疗卵巢储备功能下降的注册登记研究	2017/3/28	针刺	卵巢储备功能下降	550	2017-03-01 至 2021-03-31	前瞻	血清抗苗勒管激素水平
ChiCTR-OOC-17012995	中医药延缓冠心病进程的前瞻性队列研究	2017/10/16	中成药	冠心病	3 000	2017-01-01 至 2020-12-31	前瞻	中成药使用情况
ChiCTR-OOC-17013307	仙灵骨葆胶囊联合双磷酸盐治疗骨质疏松症前瞻性队列研究方案	2017/11/8	仙灵骨葆胶囊	骨质疏松症	100	2017-11-30 至 2019-11-30	前瞻	骨密度
ChiCTR-OOC-17014125	肝龙胶囊治疗肝纤维化患者的多中心、干预性、前瞻性临床队列研究	2017/12/24	肝龙胶囊	肝纤维化	300	2017-12-20 至 2019-12-31	前瞻	48 周无创性肝脏纤维化/肝硬度检测值的变化情况
ChiCTR-OON-17011909	基于真实世界注册登记的芪精升白加减方治疗化疗后白细胞减少的应用规律研究	2017/7/8	芪精升白方	化疗后白细胞减少	150	2017-07-21 至 2017-12-31	前瞻	白细胞计数
ChiCTR-OON-17014123	肝龙胶囊联合核苷 (酸) 类似物治疗慢性乙型肝炎患者的多中心、干预性、前瞻性临床队列研究	2017/12/24	肝龙胶囊	慢性乙型肝炎	600	2017-12-20 至 2020-12-31	前瞻	治疗 96 周的 HBV DNA 阴转率、HBeAg 阴转或血清学转换率、ALT 复常率
ChiCTR-OPC-16008451	中医药早期干预方案治疗急性缺血性脑卒中多中心、前瞻性队列研究	2016/5/9	醒脑静注射液	急性缺血性脑卒中	1 625	2015-10-31 至 2016-12-31	前瞻	依从性

续表 1 纳入研究信息表—有效性研究

注册号	注册题目	注册时间	干预措施	研究对象	样本量	研究实施时间	类型	主要疗效指标 *
ChiCTR-OPC-16010009	槐杞黄颗粒治疗儿童支气管哮喘有效性的真实世界研究	2016/11/24	槐杞黄颗粒	哮喘	2 000	2015-07-01 至 2017-06-01	前瞻	观察期内哮喘发作的频率
ChiCTR-OPC-17011644	速效救心丸治疗慢性稳定型冠心病绞痛前瞻性社区队列研究	2017/6/13	速效救心丸	慢性稳定型冠心病心绞痛	5 000	2017-04-26 至 2018-09-18	前瞻	心绞痛发作次数
ChiCTR-OPC-17012318	复方红豆杉胶囊对非小细胞肺癌(气虚痰瘀证)维持治疗的有效性、安全性和经济性队列研究	2017/8/9	复方红豆杉胶囊	非小细胞肺癌	424	2017-08-01 至 2019-12-31	前瞻	无进展生存期
ChiCTR-Oph-17011932	岩鹿乳康胶囊对肾虚证乳腺增生患者疗效评价的注册登记研究	2017/7/10	岩鹿乳康胶囊	乳腺增生病	240	2017-05-01 至 2018-05-01	前瞻	中医证候疗效
ChiCTR-OPN-15007013	鳖甲煎丸治疗肝纤维化的真实世界研究	2015/8/20	鳖甲煎丸	肝纤维化	1 200	2015-08-20 至 2017-12-31	前瞻	肝纤维化
ChiCTR-OPN-17013104	槐杞黄颗粒治疗重症肺炎患儿有效性的真实世界研究	2017/10/25	槐杞黄颗粒	儿童重症肺炎	1 200	2017-10-16 至 2018-03-31	前瞻	肺炎临床评估
ChiCTR-ORC-17010497	中医干预对晚期结直肠癌患者预后因素影响的队列研究	2017/1/22	中医	结直肠癌	335	2017-01-28 至 2017-04-30	回顾	总生存
ChiCTR-ORC-17012970	中医药延缓冠心病进程的作用:一项基于病历记录的回顾性队列研究	2017/10/13	中成药	冠心病	500	2017-01-01 至 2020-12-31	回顾	中成药使用情况
ChiCTR-TNRC-07000035	脑梗死恢复期中医综合干预前瞻性队列研究	2007/12/19	针刺治疗结合中药、推拿	脑梗死恢复期	302	2006-10-01 至 2009-10-31	前瞻	心脑血管事件发生率

注:主要疗效指标*:由于不同研究涉及指标数不同,有的研究仅有一个主要疗效指标,有的研究最多达到 21 个观察指标,不能一一列表,本表仅展示第一个主要疗效指标

表 2 纳入研究信息表—安全性研究

注册号	注册题目	注册时间	干预措施	样本量	研究实施时间	类型	指标 1	指标 2
ChiCTR-ONC-12002634	快胃片不良反应医院集中监测研究	2012/10/15	快胃片	3 000	2012-11-05 至 2014-11-30	前瞻	严重不良反应发生率	一般不良反应发生率
ChiCTR-ONC-12002633	养心氏片不良反应医院集中监测研究	2012/10/15	养心氏片	3 000	2014-09-21 至 2014-09-21	前瞻	严重不良反应发生率	一般不良反应发生率
ChiCTR-ONC-12002915	参麦注射液不良反应集中监测研究	2012/12/25	参麦注射液	20 000	2011-06-01 至 2013-09-01	前瞻	严重不良反应发生率	一般不良反应发生率
ChiCTR-ONC-13003245	乌灵胶囊不良反应集中监测研究	2013/5/20	乌灵胶囊	3 000	2013-06-15 至 2015-12-31	前瞻	严重不良反应发生率	/
ChiCTR-ONC-13004007	香雪抗病毒口服液药物不良反应医院集中监测研究	2013/12/17	香雪抗病毒口服液	10 000	2012-05-01 至 2013-07-31	前瞻	不良反应发生率	/
ChiCTR-OCS-14004593	欣瑞泰注射用血塞通(冻干)临床安全性集中监测研究	2014/4/30	欣瑞泰注射用血塞通	3 000	2014-05-12 至 2015-02-28	前瞻	安全性指标	/
ChiCTR-OPC-14005718	注射用血栓通(冻干)上市后临床安全性医院集中监测研究	2014/12/22	注射用血栓通(冻干)	30 000	2015-03-01 至	前瞻	不良反应/事件	/
ChiCTR-OPC-15006649	神威舒血宁注射液上市后临床安全性集中监测	2015/6/26	舒血宁注射液	30 000	2015-08-01 至 2016-08-01	前瞻	不良反应	/
ChiCTR-OPC-17012568	注射用益气复脉(冻干)上市后临床安全性评价医院集中监测	2017/9/4	注射液益气复脉(冻干)	10 767	2016-04-15 至 2017-09-01	前瞻	安全性	/
ChiCTR-OPC-17013912	脑心通胶囊上市后临床安全性医院集中监测	2017/12/14	脑心通胶囊	10 000	2018-01-01 至 2018-12-31	前瞻	药物不良反应/事件	/
ChiCTR-OPC-17013923	云南白药胶囊临床安全性集中监测	2017/12/14	云南白药胶囊	30 000	2015-06-01 至 2016-12-01	前瞻	不良反应	/
ChiCTR-OCS-12002485	热毒宁注射液临床安全性集中监测研究	2012/7/25	热毒宁注射液	10 000	2012-08-01 至 2013-08-01	前瞻	肝功能	/
ChiCTR-OCS-13003574	血必净注射液上市后再评价临床安全性集中监测研究	2013/9/12	血必净注射液	10 000	2013-09-29 至 2014-09-29	前瞻	不良反应	/
ChiCTR-OPN-15006712	益母草注射液不良反应集中监测与危险因素巢式病例对照研究	2015/6/30	益母草注射液	10 000	2015-07-09 至 2015-12-31	前瞻	不良反应	不良反应发生率
ChiCTR-OPC-15006782	复方苦参素注射液不良反应集中监测与危险因素巢式病例-对照研究综合方案	2015/7/21	苦参素注射液	30 000	2015-03-01 至 2019-07-31	前瞻	任何不良事件	/
ChiCTR1900022813	康莱特注射液安全性集中监测	2019/4/27	康莱特注射液	30 000	2019-04-01 至 2021-05-31	前瞻	不良事件	/
ChiCTR-OPC-16010277	10 万例艾迪注射液上市后安全性再评价真实世界研究	2016/12/28	艾迪注射液	100 000	2016-09-01 至 2019-09-01	前瞻	安全性	/
ChiCTR1900024340	中药注射液上市后安全性再评价的真实世界研究	2019/7/6	中药注射剂	500	2019-06-30 至 2020-06-30	前瞻	不良反应	/

3 注册研究年度分布

中医药真实世界研究历年注册数量如图 1 所示,2007 年起有研究者进行注册,2019 年注册数量最多,达 24 个研究;过去 10 余年间,注册数量呈总体上升趋势。

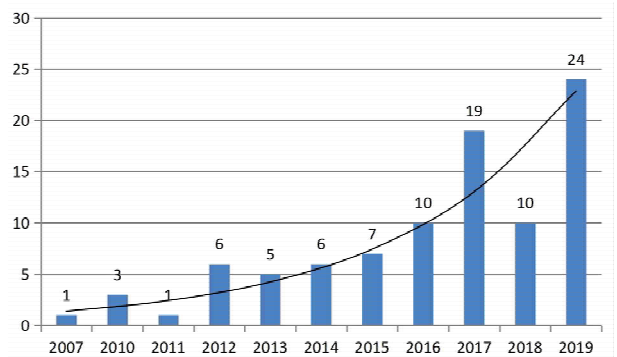


图 1 中医药真实世界研究历年注册数量

4 研究信息及研究设计情况

中医药真实世界研究的研究设计类型及注册数量。见表 3。研究类型方面,以观察性研究为主,有 68 个研究,其中 18 个是以安全性为目的集中监测研究;临床干预性试验有 24 个。

表 3 中医药真实世界研究的研究设计类型及注册数量

研究设计类型		研究个数
观察性研究	集中监测	18
	注册登记研究	14
	队列研究	36
试验性研究	实效性随机对照试验	2
	非随机对照试验	13
	单臂临床试验	9

5 研究申请方及资助情况

92 个研究共涉及 46 个单位。研究申请注册单位的属地以北京、天津、广州为主,研究单位多是在中医药研究方法学有一定积累并积极实践的单位,也体现了中医药真实世界研究的聚集性;具体研究申请单位情况见表 4。从经费来源看,相关研究课题或基金支持开展的研究有 48 个,企业资助的研究 29 个,自筹经费或无经费支持研究 15 个。

6 干预措施情况

92 个注册研究中,干预类型主要包括:口服类中成药 38 个,中药注射剂 17 个,经方、治法类干预 24 个,针灸 11 个,中医康复类 2 个。干预措施情况分类统计见表 5。

7 疾病分布

92 个注册研究中,除 18 个安全评价研究外,74 个研究共涉及 11 个疾病类型,中医证候 2 个。将研究对象按疾病类型划分,心脑血管疾病($n = 9$)、呼

吸系统疾病($n = 5$)、妇科疾病($n = 4$)研究相对较多。研究对象情况分类统计见表 6。

8 样本量情况

92 个注册研究的样本总量达 2 466 311 例。样本量区间及研究数量见表 7。样本量在 1 000 例以下的研究数量最多,达 46 个(50%);其次是 $1\,000 < n \leq 5\,000$ 例的研究,达 27 个;有 2 个研究研究样本量均为 100 万例,分别是中国中医科学院西苑医院开展的复方阿胶浆病例注册登记研究和成都中医药大学附属医院开展的太极藿香正气口服液注册登记研究。可见,中医药真实世界研究样本量研究间差异巨大,除了与研究类型带来的差异外,更主要原因是缺乏相应的标准可以参照,对样本量的估算缺乏相应的认识,这也会导致研究浪费问题和样本不足问题。

9 小结

随着 RWS 总体呈上升趋势,中医药相关的标准和规范也陆续制定,中华中医药学会中医药标准化网站显示,2017 年 5 月,基于中医真实世界研究的特点和我国的实际情况,刘保延教授等牵头撰写了《中医药真实世界临床研究技术规范》团体标准^[11-12],内容涵盖研究方案设计、临床病历信息采集、数据分析、质量控制、数据安全以及数据共享等各个环节;2018 年 11 月,谢琪、刘春、刘保延教授等牵头起草的中华中医药学会团体标准《中医真实世界数据采集操作规范》完成^[13];2017 年 9 月,谢雁鸣教授等专家起草了《中成药临床安全性监测总结报告规范》^[14]。2019 年 10 月,中国中药协会真实世界研究专业委员会发布了《中国中成药真实世界研究技术指导原则》征求意见稿。此外,2019 年中国真实世界数据与研究联盟(ChinaREAL)在《中国循证医学杂志》上刊登了系列真实世界数据与研究技术规范,以解决如何基于真实世界数据建立研究型数据库和基于这些研究数据如何开展治疗结局的评价问题,为构建真实世界数据体系提供了参考依据^[15-19]。

本文对中国临床试验注册库中相关的真实世界研究进行了检索和统计,可见真实世界研究以前瞻性研究为主,数据多来自于临床实践,而缺乏基于数据库开展的相关研究。企业支持的研究达到三分之一,可以反映出药企对真实世界研究的重视。然而,由于提取数据信息的有限性,不能够深入了解研究具体的样本量估算、统计方案和疗程等问题,数据检索的来源也会对数据的统计产生一定的偏倚。

表 4 研究申请方情况

地区(研究个数)	单位(研究个数)
北京(35)	中国中医科学院中医临床基础医学研究所(6)、北京中医药大学东直门医院(6)、中国中医科学院针灸研究所(3)、中国中医科学院西苑医院(4)、北京协和医院(1)、北京中医药大学第三附属医院(2)、北京中医药大学附属东方医院(3)、首都儿科研究所(1)、首都医科大学附属北京中医医院(2)、中国医学科学院肿瘤医院(国家癌症中心)(1)、中国中医科学院广安门医院(3)、同仁医院(1)、首都医科大学附属北京世纪坛医院(1)、中国人民解放军总医院(1)
天津(13)	天津中医药临床评价研究所(4)、天津中医药大学(2)、天津市儿童医院(1)、天津中医药大学第二附属医院(3)、天津中医药大学第二附属医院(3)
广州(12)	广东省中医院(3)、广州中医药大学第一附属医院(8)、南方医科大学(1)
上海(5)	上海市中医医院(1)、上海中医药大学附属龙华医院(1)、上海中医药大学附属曙光医院(1)、上海长海医院中医肿瘤科(1)、第二军医大学长海医院中医系(1)
河南(4)	河南中医药大学第一附属医院(4)
四川(4)	四川大学华西第二医院(1)、成都中医药大学附属医院(3)
浙江(4)	浙江中医药大学(1)、浙江省中医院(1)、浙江大学医学院附属第一医院(1)、浙江大学医学院附属儿童医院(1)
安徽(3)	蚌埠医学院第一附属医院(2)、安徽医科大学第一附属医院(1)
湖北(2)	武汉大学中南医院(2)
甘肃(2)	甘肃省中医院(1)、甘肃中医药大学附属医院(1)
云南(2)	云南省第二人民医院(2)
江苏(2)	江苏省中医院(1)、南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)(1)
山东(1)	潍坊中医院(1)
福建(1)	福建省中医药研究院(1)
重庆(1)	重庆市中医院(1)
新疆(1)	新疆维吾尔自治区中医医院(1)

表 5 干预措施情况分类统计

干预措施类型	具体干预措施
口服中成药($n=38$)	槐杞黄颗粒(3)、中成药(3)、肝龙胶囊(2)、解毒颗粒(2)、颈复康颗粒(1)、太极藿香正气口服液(1)、养心氏片(1)、鳖甲煎丸(1)、复方阿胶浆(1)、复方黄黛片(1)、槐耳颗粒(1)、快胃片(1)、脑心通胶囊(1)、培元通脑胶囊(1)、清肺消炎丸(1)、松龄血脉康胶囊(1)、藤黄健骨片(1)、乌灵胶囊(1)、香雪抗病毒口服液(1)、小儿肺热清颗粒(1)、岩鹿乳康胶囊(1)、银丹心泰滴丸(1)、云南白药胶囊(1)、脑栓通胶囊(1)、康莱特软胶囊(1)、复方红豆杉胶囊(1)、补肾解毒活血方(1)、芪参益气滴丸(1)、速效救心丸(1)、愈风宁心滴丸(1)、仙灵骨葆胶囊(1)、复方斑蝥胶/华蟾素胶囊与鳖甲煎丸联合(1)
经方、治法($n=24$)	中药(9)、中西医结合(4)、中医医诊治规律(3)、芪精升白方(1)、健脾清热活血法(1)、健脾益气法(1)、中医药干预方案(1)、解毒祛瘀滋肾方(1)、清肠温中方(1)、糖肾汤(1)、泻肺利水法(1)
中药注射剂($n=17$)	康莱特注射液(2)、血必净注射液(2)、中药注射剂(2)、注射用血栓通(冻干)(1)、益母草注射液(1)、艾迪注射液(1)、参麦注射液(1)、丹红注射液(1)、苦参素注射液(1)、热毒宁注射液(1)、舒血宁注射液(1)、血塞通注射液(1)、注射液益气复脉(冻干)(1)、醒脑静注射液(1)
针灸($n=11$)	针刺(8)、电针(1)、耳针(1)、艾灸(1)
中医药康养技术($n=2$)	中医肺康复训练(1)、中医调养(1)

表 6 研究对象情况分类统计

研究对象类型	具体研究对象
心脑血管疾病($n=20$)	缺血性脑卒中(3)、冠心病心绞痛(2)、冠心病(2)、心脑血管疾病(1)、稳定性冠心病(1)、原发性高血压(2)、糖尿病合并冠心病(1)、冠心病心力衰竭(1)、急性脑出血后脑积水(1)、急性缺血性脑卒中(1)、慢性稳定型冠心病心绞痛(1)、单侧大脑半球卒中后咽期吞咽障碍(1)、慢性心力衰竭(1)、中风后运动性失语(1)、脑梗死恢复期(1)
呼吸系统疾病($n=7$)	甲型 H1N1 流感(2)、感冒(1)、儿童重症肺炎(1)、急性支气管炎(1)、慢性阻塞性肺疾病(1)、哮喘(1)
妇科疾病($n=4$)	乳腺增生病(1)、卵巢低反应(1)、卵巢储备功能下降(1)、早发性卵巢功能不全(1)
肿瘤($n=10$)	肺癌(4)、肝癌(4)、胰腺癌肝癌、肺癌、胰腺癌(1)、结直肠癌(1)
骨科疾病($n=6$)	骨质疏松症(2)、颈椎病(1)、膝骨关节炎(1)、慢性腰痛(1)、腰椎间盘突出症(1)
感染性疾病($n=4$)	脓毒症(2)、脓毒症所致肌病(1)、脓毒症相关肌肉萎缩(1)
血液疾病($n=4$)	化疗后白细胞减少(1)、急性早幼粒细胞白血病(1)、再生障碍性贫血(2)
肾脏疾病($n=4$)	无症状孤立性尿尿(1)、慢性肾脏病(1)、糖尿病肾病Ⅲ期(1)、IgA 肾病(1)
皮肤疾病($n=1$)	银屑病(1)
神经系统疾病($n=1$)	重症肌无力(1)

续表 6 研究对象情况分类统计

研究对象类型	具体研究对象
消化系统疾病(<i>n</i> = 6)	肝纤维化(2)、慢性萎缩性胃炎(1)、溃疡性结肠炎(1)、急性胰腺炎(1)、慢性乙型肝炎(1)
免疫系统疾病(<i>n</i> = 3)	艾滋病(1)、干燥综合征(1)、系统性红斑狼疮(1)
其他(<i>n</i> = 2)	难治性抑郁症(1)、亚健康(1)
其他-中医证候(<i>n</i> = 2)	气血两虚证(1)、痰热阻肺证(1)

表 7 样本量区间及区间内研究数量

样本量(例)	研究数量
0 < <i>n</i> ≤ 1 000	46
1 000 < <i>n</i> ≤ 5 000	27
5 000 < <i>n</i> ≤ 10 000	8
10 000 < <i>n</i> ≤ 50 000	8
1 000 000 > <i>n</i> ≥ 100 000	1
<i>n</i> ≥ 1 000 000	2

本文基于中国临床试验注册平台进行检索和数据分析,可能漏掉在国外或其他平台注册了研究信息。国内有学者对中医领域真实世界研究文献进行了分析,最终纳入分析 373 篇文章^[20],对比本次检索的研究数量存在较大的差别,分析可能存在的原因如下:1)有大量的 RWS 没有进行方案注册;2)有一些研究注册在其他平台,或者其他渠道进行方案公开。RWS 属于临床研究范畴,应该按照伦理学相关要求,研究开始前在公共平台进行方案注册,保障研究透明化,提高研究质量。

参考文献

[1] Sherman R E, Anderson S A, Dal Pan G J, et al. Real-world evidence-what is it and what can it tell us? [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (23) :2293-2297.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《真实世界证据支持药物研发的基本考虑》意见的通知 [EB/OL]. [2019-05-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=314865>.

[3] 中国临床医学真实世界研究施行规范专家委员会. 中国临床医学真实世界研究施行规范 [J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2017, 11(6) :521.

[4] Robson C. Real world research (3rd Edn) [M]. John Wiley & Sons Ltd, United Kingdom. 2011.

[5] H. R. 34, 114th Cong. : 21st Century Cures Act (2015-2016). [2016-12-13]. <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/34>.

[6] U. S. Food and Drug Administration. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decisions-Making for Medical Devices: Guidance for Industry and Food and Drug Administration staff [EB/OL]. [2017-08-31]. <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf>.

[7] FDA. Framework for FDA's Real-World Evidence Program [EB/OL]. [2018-11]. <https://www.fda.gov/media/120060/download>.

[8] 孙鑫, 谭婧, 王雯, 等. 建立真实世界数据与研究技术规范, 促进中国真实世界证据的生产与使用 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7) :755-762.

[9] 首届世界中医药科技大会暨中医药国际贡献奖(科技进步奖)颁奖大会在杭州召开——聚焦新时代中医药科技创新与国际合作 [J]. 世界中医药, 2019, 14(1) :4-7.

[10] 王雪. 中国中药协会真实世界研究专业委员会成立 [EB/OL]. [2019-10-17]. http://www.xinhuanet.com/video/2019-10/17/c_1210316160.htm.

[11] 《中医药真实世界临床研究技术规范》等 3 项团体标准立项公告 [EB/OL]. [2017-05-02]. <http://www.cacm.org.cn/zhzyyx/tzgg/201705/872a650f4a664d2fabbf83314450876.shtml>.

[12] 关于《中医真实世界研究技术规范》团体标准公开征求意见的通知 [EB/OL]. [2017-10-16]. <http://www.cacm.org.cn/zhzyyx/bzhjsj/201710/9e252d66422c481993f02080cc45410f.shtml>.

[13] 关于中华中医药学会团体标准《中医真实世界数据采集操作规范》公开征求意见的通知 [EB/OL]. [2018-11-20]. <http://www.cacm.org.cn/zhzyyx/bzhjsj/201811/54f094a6fc764087b633e258ea42ea2e.shtml>.

[14] 关于《中成药临床安全性监测总结报告规范》团体标准公开征求意见的通知 [EB/OL]. [2017-09-27]. <http://www.cacm.org.cn/zhzyyx/bzhjsj/201709/cdc81e558c3641fc871b4b7ca48ff24f.shtml>.

[15] 王雯, 高培, 吴晶, 等. 构建基于既有健康医疗数据的研究型数据库技术规范 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7) :763-770.

[16] 谭婧, 彭晓霞, 舒啸尘, 等. 患者登记数据库构建技术规范 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7) :771-778.

[17] 彭晓霞, 舒啸尘, 谭婧, 等. 基于真实世界数据评价治疗结局的观察性研究设计技术规范 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7) :779-786.

[18] 高培, 王杨, 罗剑锋, 等. 基于真实世界数据评价治疗结局研究的统计分析技术规范 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7) :787-793.

[19] 温泽淮, 李玲, 刘艳梅, 等. 实效性随机对照试验的技术规范 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7) :794-802.

[20] 陈吉, 孙月, 布优祥, 等. 中医领域真实世界研究现状分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11) :1216-1223.