

• 论 著 •

## 中医药治疗膝骨关节炎的临床试验注册特征分析\*

丁 薇<sup>1</sup>, 刘林林<sup>1</sup>, 毕 莹<sup>1</sup>, 戴 卉<sup>2</sup>, 陈 琳<sup>1△</sup>

(南昌市洪都中医院: 1. 药物临床试验机构办公室; 2. 药剂科, 江西 南昌 330038)

**[摘要]** 目的 基于中国临床试验注册中心(ChiCTR)平台,分析近几年中医药治疗膝骨关节炎(KOA)的临床试验注册特征,为 KOA 的临床试验注册和实施提供借鉴。**方法** 在 ChiCTR 平台上检索 2014 年 1 月至 2023 年 12 月登记注册的关于中医药治疗 KOA 的临床试验,对数据进行处理,分析临床试验的注册特点。**结果** 2014—2023 年共检索到 163 项临床试验,其呈逐年增加趋势。163 项临床试验包括 153 项干预性研究和 10 项观察性研究,涉及 23 个省级行政区,注册数量排前 3 的地区分别为上海(28.22%)、北京(20.86%)、广东(9.82%)。163 项临床试验以随机平行对照试验为主(90.80%),发起的项目大部分是单中心(68.10%),经费来源以地方财政为主(47.24%),临床试验主要疗效指标以视觉模拟量表和西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分为主。**结论** 目前,中医药治疗 KOA 的临床试验注册数量呈上升趋势,但相比于整个临床研究发展趋势,研究数量还是偏少,且地域发展的差异导致地域注册项目的不均衡性。

**[关键词]** 膝骨关节炎; 中医药; 临床试验; 注册特征

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.21.007

中图法分类号: R242

文章编号: 1009-5519(2024)21-3643-04

文献标识码: A

## Characteristics Analysis of clinical trial registration of traditional chinese medicine treatment for knee osteoarthritis\*

DING Wei<sup>1</sup>, LIU Linlin<sup>1</sup>, BI Ying<sup>1</sup>, DAI Hui<sup>2</sup>, CHEN Lin<sup>1△</sup>

(1. Office of Drug Clinical Trial Institutions; 2. Department of Pharmacy, Nanchang Hongdu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330038, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the characteristics of clinical trial registration of traditional Chinese medicine(TCM) for knee osteoarthritis(KOA) in recent years based on the platform of China Clinical Trial Registry(ChiCTR), and to provide a reference for the registration and implementation of clinical trials for KOA. **Methods** Clinical trials on TCM for KOA registered from January 2014 to December 2023 were searched on the ChiCTR platform, and the data were processed to analyze the registration characteristics of the clinical trials. **Results** A total of 163 clinical trials were retrieved from 2014 to 2023, with a year-on-year increasing trend. And 163 clinical trials included 153 interventional studies and 10 observational studies, involving 23 provincial administrative regions, and the top three regions in terms of the number of registrations were Shanghai(28.22%), Beijing(20.86%), and Guangdong(9.82%). The 163 clinical trials were mainly randomized parallel controls(90.80%), most of the initiated projects were single-center(68.10%), the source of funding was mainly from local finance(47.24%), and the main efficacy indicators of the clinical trials were based on the visual analog scale and the osteoarthritis index score of the Western Ontario and McMaster Universities. **Conclusion** At present, the number of clinical trial registrations of TCM for KOA is on the rise, but the number of studies is still on the low side compared to the overall trend of clinical research, and the difference in geographic development have led to an imbalance of geographic registration programs.

**[Key words]** Knee osteoarthritis; Traditional chinese medicine; Clinical trials; Registration features

膝骨关节炎(KOA)是一种常见的慢性疾病,主要表现为膝关节软骨退变和炎症,引起关节疼痛、僵硬

\* 基金项目:江西省中医药管理局科技计划项目(2022B1015);江西省中医药中青年骨干人才培养项目(赣中医药科教字[2021]4号)。

作者简介:丁薇(1992—),硕士研究生,主管药师,主要从事药物临床试验管理工作。△ 通信作者, E-mail: cl78342571@163.com。

和功能障碍<sup>[1]</sup>。KOA 通常是由于多种因素共同作用引起的,如关节磨损、老年性改变、遗传因素、肥胖、运动损伤等。如果不及时有效地控制和治疗 KOA,会给患者带来一系列危害和影响,包括疼痛、功能障碍、残疾、心理影响等。临床研究已发现中医药在治疗 KOA 方面具有显著效果<sup>[2-3]</sup>。中医药防治 KOA 强调分析病因病机,辨证施治,综合运用中药、针灸、推拿等治疗手段,以期改善患者症状、延缓病情进展,对提高生活质量具有积极意义<sup>[4]</sup>。

临床试验注册旨在实现临床试验信息的公开化、透明化,使试验在公众的监督之下开展,保障每个临床试验结果的可追溯性,减少不必要的重复研究<sup>[5]</sup>。中国临床试验注册中心(ChiCTR)是世界卫生组织国际临床试验注册平台的一级注册机构。本文基于 ChiCTR 平台,对中医药治疗 KOA 的临床试验注册信息进行分析,探讨相关临床试验设计特征、研究发展现状及存在的问题。

### 1 资料与方法

**1.1 数据来源** 在 ChiCTR 平台上检索 2014 年 1 月至 2023 年 12 月登记注册的关于中医药治疗 KOA 的临床试验。

**1.2 方法** 以 ChiCTR 为检索平台,KOA 为检索词进行检索,并结合是否有中医药疗法或相关中医理论干预措施进行筛选,将筛选结果逐一录入至 EXCEL 2021 中,获取完整的注册信息,录入完成后,采用双人复核方法,保证所获数据准确性。

由研究组成员独立完成数据筛选工作,并进行复核。从 ChiCTR 平台提取的注册资料主要包括:注册日期、注册号、注册题目、研究疾病、研究类型、研究设计、样本量、研究负责单位、干预措施、经费来源。

**1.3 统计学处理** 将所筛选的注册信息录入到 EXCEL 2021 中进行整理分析。

### 2 结果

**2.1 注册情况** 共检索到 163 项关于中医药治疗 KOA 的临床试验。2014—2023 年,KOA 的临床研究注册数量呈逐年增加趋势,并在 2023 年达到了峰值(33 项)。见图 1。

**2.2 注册地域与机构分布情况** 163 项临床试验涉及 23 个省级行政区,注册数量排前 3 的地区分别为上海[28.22%(46/163)]、北京[20.86%(34/163)]、广东[9.82%(16/163)]。见图 2。163 项临床试验涉及 163 家机构,其中医院 139 家,占比最高(85.28%),其中注册数量大于或等于 5 项的有 4 家机构:上海中医药大学附属曙光医院(16 项)、中国中医科学院(6 项)、广东省中医院(7 项)、江苏省中医院(5 项)。

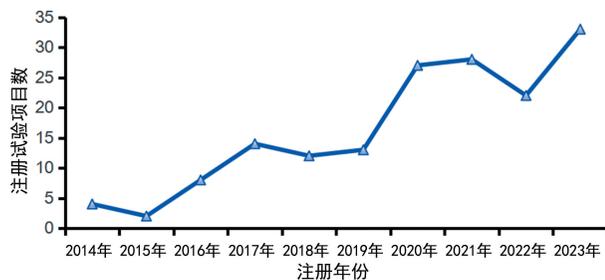


图 1 中医药治疗 KOA 临床试验注册趋势

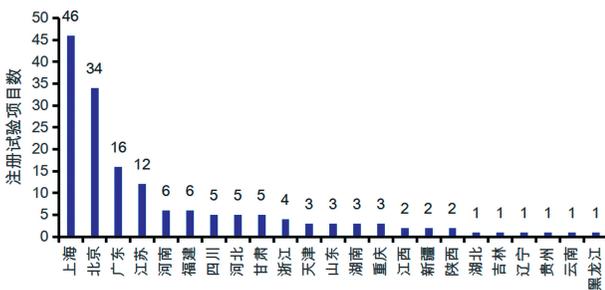


图 2 中医药治疗 KOA 临床试验注册地域分布情况

**2.3 经费资助情况** 163 项临床试验中,有明确经费来源的共 154 项,占 94.48%。经费来源排名前 3 的依次为:地方财政[47.24%(77/163)]、国家财政[17.18%(28/163)]、医院[11.66%(19/163)]。见图 3。

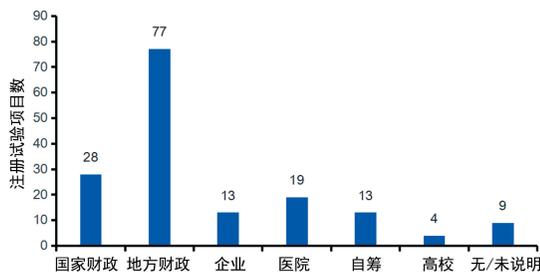


图 3 中医药治疗 KOA 临床试验经费资助情况

**2.4 研究类型与设计情况** 163 项临床试验以干预性研究为主[93.87%(153/163)],另有 10 项是观察性研究。163 项临床试验设计包含 7 种,其中随机平行对照试验占比最高(90.80%),其次是队列研究。见表 1。

表 1 临床试验设计分类

研究类型	项目数(项)	百分比(%)
随机平行对照	148	90.80
随机交叉对照	1	0.61
非随机对照试验	3	1.84
队列研究	5	3.07
连续入组	3	1.84
析因分组	2	1.23
单臂	1	0.61

**2.5 单/多中心研究及样本量** 163 项临床试验中,

单中心研究 111 项(68.10%), 大部分为医院; 多中心研究 52 项(31.90%)。见图 4。其中, 上海市光华中西医结合医院作为组长单位承办的“真实临床背景下 KOA 中西医现状调查”研究包含 23 家参与中心, 属于参与中心最多的项目。163 项临床试验中, 总样本量 30~5 000 例, 其中 10 项样本量大于或等于 500; 5 项样本量大于 1 000 例, 均为观察性研究; 样本量大于 50~100 例的研究项目数量最多, 占 49.08%。见表 2。

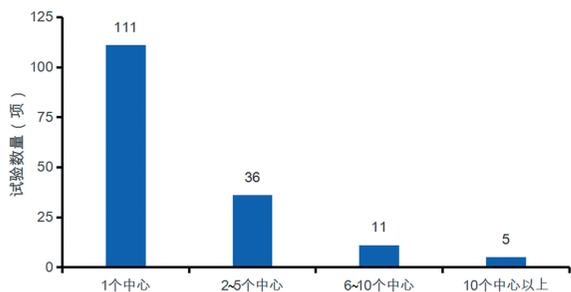


图 4 单/多中心研究统计情况

表 2 临床试验样本量分布情况

样本量(n)	项目数(项)	百分比(%)
≤50	6	3.68
>50~100	80	49.08
>100~<500	67	41.10
≥500	10	6.13

**2.6 干预措施** 163 项临床试验的干预措施涉及中医运动(八段锦、推拿、太极拳等)、针刀、艾灸、针刺、电针、中药复方制剂外敷、中成药(祛风止痛胶囊、芍药舒筋片、养血软坚胶囊、元胡止痛滴丸、追风透骨胶囊、恒古骨伤愈合剂、肿痛宁贴膏、疔痹胶囊、藤黄健骨片、痹祺胶囊、骨痛灵酊、金天格胶囊、疔痹片、补肾强筋胶囊)及其组合或联合西药, 对照措施主要有西药、中成药、安慰剂、手法、针刺、假针刺等。

**2.7 主要疗效指标** 163 项临床试验的结局指标可分为 6 类。(1)疼痛评价指标: 视觉模拟量表(VAS), 疼痛数字评估量表、膝关节损伤和骨关节炎结局评分、简化麦吉尔疼痛问卷、马萨诸塞州总医院针灸感觉量表、M-Tone 压痛值。(2)膝关节功能评价指标: 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOM-AC)评分、Lysholm 膝关节评分、膝关节功能演算指数、美国膝关节协会评分、美国特种外科医院膝关节评分、步态分析的运动功能评估、关节活动度评定、Prokin 动静态平衡仪。(3)影像相关指标: Kellgren-Lawrence 影像分级、全关节核磁影像。(4)中医相关指标: 中医证候评分。(5)健康状态评价指标: 健康状况调查表、匹兹堡睡眠质量指数、斯坦福嗜睡量表。

(6)安全性指标: 包括血常规、尿常规、生化功能等。163 项临床试验均记录了主要疗效指标, 主要以 WOMAC 和 VAS 评分为主, 分别是 113 和 62 次。

**2.8 方法学质量** 163 项临床试验中, 148 项采用随机平行对照方法, 随机方法主要涉及 3 种方式, 分别是简单随机[71.62%(106/148)]、分层区组随机[13.51%(20/148)]、区组随机[8.78%(13/148)], 9 项未说明随机方法。关于盲法方面, 14 项研究采用双盲, 24 项研究采用单盲, 52 项研究未使用盲法, 73 项研究未说明盲法使用情况。

### 3 讨 论

临床研究对推动临床技术进步具有重要意义, 临床指南的更新也完全依赖于临床研究的新结论、新方法<sup>[6]</sup>。临床试验注册是医学研究伦理的需要, 是临床试验研究者的责任和义务。ChiCTR 属于世界卫生组织国际临床试验注册平台的一级注册机构, 在引领医学临床研究规范发展方面发挥了重要作用<sup>[7]</sup>。本研究表明, ChiCTR 注册的 KOA 临床试验自 2015 年开始呈递增趋势, 近 4 年注册的临床试验占 2/3 以上(67.48%), 说明研究者对临床试验注册的认知提高了。纳入的 163 项临床试验的注册地区分布于 23 个区域, 主要集中在经济较发达地区, 区域分布不平衡。临床研究发展迅速的区域应带动欠发展的地区, 全国区域协调发展可促进国内的临床试验健康、有序地向上发展, 也可以让其他区域内更多的受试者有机会接触或了解到创新药物或新诊疗技术<sup>[8-9]</sup>。从研究中心分析, 单中心研究数量达 111 项, 占 2/3 以上, 而 5 个以上中心参与的临床研究只有 16 项。总体上, 多中心研究数量偏少, 这或许是由于研究经费的问题导致的。但是, 多中心研究可以帮助临床研究收集足够的临床数据, 提高研究结果的可靠性和泛适性, 并更好地应用于医疗实践中, 从而更好地服务于患者<sup>[10-11]</sup>。从研究设计及方法学质量看, 163 项临床试验以干预性研究为主, 其中随机平行对照试验 148 项, 说明研究者对随机对照试验是临床研究重要类型之一的认识越来越清晰。随机对照试验被认为是评价某种药物或治疗方式疗效和安全的“金标准”, 随机对照试验属于循证医学 I 级证据, 也是临床指南中主要推荐的证据<sup>[12]</sup>。163 项临床试验中, 仅 38 项采用了盲法, 占 23.17%, 未使用和未说明的分别占 31.90%和 44.93%, 说明研究者对盲法未予充分重视, 这也反映了研究者在填写注册信息时存在较大疏漏, 但也可能与研究方案设计未完善有关。临床试验设计与项目的质量息息相关。可见, 研究方案设计和注册的质量还有待进一步提高, 同时也提示 ChiCTR 平台应加强注册登记信息的审核, 以提高临床试验的

注册质量。

ChiCTR 平台的临床试验注册信息可以提供完善的临床试验资料,通过该平台可深入了解现有研究现状及结果,这样有助于减少不必要的重复研究,而且其他相关研究者可识别感兴趣试验,从而促进多方有效协作等<sup>[13]</sup>。近年来,在 ChiCTR 平台注册的中医药治疗 KOA 的临床试验数量不断增加,一方面是临床试验发起者对临床试验注册越来越重视,另一方面是中医药在 KOA 防治方面有更多潜在优势,值得大量临床研究探索。本研究发现,中医药在 KOA 防治方面取得重要进展,形成了一批中医药特色治疗方案<sup>[14-15]</sup>。同时,本研究可让相关从业者了解中医药防治 KOA 临床试验设计及研究现状和趋势。但本研究纳入的注册研究也突显出目前临床研究的部分问题,主要包括研究项目地域分布不平衡和研究者发起的临床研究大部分是单中心参与的项目。过去几年,国内研究者发起的临床试验的发展日益蓬勃,但也存在一些问题<sup>[16]</sup>,如临床资源不平衡问题是目前医药产业发展亟待解决的瓶颈之一,搭建临床资源服务平台或将成为破解地域临床资源分布不均衡、供求矛盾的重要抓手<sup>[17]</sup>。当然,中医药人员应抓住目前国家对中医药的大量扶持,发起更多高质量的中医药防治 KOA 的相关临床研究,发掘中医药的更多优势<sup>[18]</sup>。通过中医药人员的不断努力,未来将构建出具有中医特色、符合国际诊疗规范的中医药诊疗体系,从而更好地服务于 KOA 的中医临床和科研。

## 参考文献

- [1] 许学猛,高良稳,周红海,等. 膝痹病(膝骨关节炎)多民族医诊疗专家共识[J]. 中国中医骨伤科杂志,2024,32(4):81-88.
- [2] 韩杰,柴源,章晓云,等. 中药复方治疗不同分期膝骨关节炎的研究进展[J]. 中医正骨,2022,34(11):57-61.
- [3] JIALE W, YINGLIN Z, YURONG Y, et al. Research progress in the treatment of knee osteoarthritis with Chinese medicine[J]. Front Med Sci Res, 2023, 5(9):564.
- [4] GU P, RUI C, WANG K, et al. Research progress of treating knee osteoarthritis with traditional Chinese medicine[J]. JCMP, 2023, 5(8): 2343.
- [5] 吴泰相,卞兆祥,李幼平,等. 临床试验原始数据透明化与共享:关于医学研究伦理的哲学命题及

其对临床试验的意义[J]. 中国循证医学杂志, 2018,18(6):538-542.

- [6] 高一城,王建新,孙媛媛,等. 专家证据在中医药临床实践指南中的应用思考及建议[J]. 中国循证医学杂志,2023,23(11):1360-1364.
- [7] 樊垚,顾刘宝,沈冲. 中国临床试验研究注册介绍[J]. 实用老年医学,2021,35(7):665-667.
- [8] 郭薇,谢林利,曹丽亚,等. 重庆市药物临床试验机构现状分析及地区性机构体系构建的思考[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,25(10): 1125-1130.
- [9] 唐仕炜,刘泽玉,谷娟,等. 我国药物临床试验机构地域和专业分布现状与思考[J]. 中国药业, 2018,27(24):1-4.
- [10] 郑增亮,蔡晓琼,苏前敏,等. 复杂网络视角下国际多中心临床试验机构合作趋势探究[J]. 中国新药杂志,2022,31(16):1574-1579.
- [11] 冀希炜,吕媛. 中国药物国际多中心临床试验的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2019, 35(4):399-401.
- [12] 彭德慧,张雅姿,胡海殷,等. 中成药临床随机对照试验文献分析报告(2021)[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2024,26(1):109-118.
- [13] 刘举,黄晓强,詹会霞,等. 基于临床试验注册平台的中医药注册登记研究现状分析[J]. 中国食品药品监管,2022(7):50-57.
- [14] 庞坚,陈元川,陈博,等. 养血软坚胶囊治疗膝骨关节炎的随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. 上海中医药杂志,2019,53(11):48-52.
- [15] 何晓红,史玉媛,周晓莉,等. 通络开痹片治疗关节炎(类风湿关节炎、膝骨关节炎)疗效及安全性的真实世界研究[J]. 中草药,2023,54(17): 5657-5664.
- [16] 陈洁凯,黎春骥. 研究者发起的临床研究实施过程常见问题与质控管理策略[J]. 中医药管理杂志,2024,32(2):190-192.
- [17] 房虹,樊琦,王欣,等. 中国药物临床试验机构备案情况分析[J]. 中国临床药理学杂志,2021, 37(4):458-460.
- [18] 吴绍峰,王素珍,朱瑶,等. 政策工具视角下我国中医药政策文本量化研究[J]. 卫生软科学, 2023,37(2):27-31.

(收稿日期:2024-02-27 修回日期:2024-06-30)