

国内癌因性疲劳中医药相关临床试验注册现状分析*

张春光¹, 黄金昶^{1,2Δ}, 徐林¹, 万宇翔^{1,2}, 连岩岩¹

(1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学针灸肿瘤研究所, 北京 100029)

摘要: **目的** 通过分析中国临床试验注册中心(Chinese clinical trial registry, ChiCTR)注册的与中医药干预癌因性疲劳(cancer-related fatigue, CRF)相关的临床试验,探讨其试验注册现状。**方法** 检索 ChiCTR 数据库收录的从建库至 2022 年 6 月 2 日与中医药相关的 CRF 临床研究注册试验,对检索结果进行筛选并提取所需数据信息,运用 WPS Office 软件的表格功能对纳入研究数据进行统计分析,并归纳临床试验特征。**结果** 最终纳入 36 项 CRF 中医药相关临床试验,覆盖全国 6 个省、3 个直辖市,其中包括干预性研究 34 项,观察性研究 2 项,招募样本量 5 327 例,干预措施包括内服药物疗法、中药注射液、外治法和中医传统功法。**结论** 目前有关 CRF 中医药临床试验注册数量总体呈上升趋势,试验以随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究居多,干预性研究为主,其空间分布欠均衡,且注册信息的严谨性与结局指标的规范性待进一步提高。

关键词: 癌因性疲劳;中医药;临床试验;中国临床试验注册中心

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2023)02-0106-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.02.021

Analysis on Current Status of Clinical Trials Registration of TCM for Cancer Related Fatigue in China

ZHANG Chunguang¹, HUANG Jinchang^{1,2}, XU Lin¹, WAN Yuxiang^{1,2}, LIAN Yanyan¹

(1. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Department of Acupuncture and Minimally Invasive Oncology, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the status quo of clinical trials on TCM intervention with cancer-related fatigue (CRF) registered in Chinese clinical trial registry (ChiCTR). **Methods** The CRF clinical research registration trials related to TCM included in ChiCTR database were searched from the establishment of the database to June 2, 2022, and the search results were screened and the required data information was extracted. The selected data were statistically analyzed by using the form function of WPS Office software, and the characteristics of clinical trials were summarized. **Results** A total of 36 TCM related clinical trials of CRF were included, covering 6 provinces and 3 municipalities in China, including 34 intervention studies and 2 observational studies, with a sample size of 5327 patients. Intervention measures included Chinese medicine oral therapy, Chinese medicine injection, external treatment and traditional Chinese medicine Gongfa. **Conclusion** The number of CRF TCM clinical trials registered is generally on the rise, and the trials are mostly randomized controlled trials (RCTs), mainly intervention studies. Their spatial distribution is not balanced, and the rigor of registration information and the standardization of outcome indicators need to be further improved.

KEY WORDS: cancer-related fatigue; traditional Chinese medicine; clinical trial; research status analysis

癌因性疲劳(cancer-related fatigue, CRF)是一种与肿瘤或肿瘤治疗相关的痛苦的、持续的、主观的疲

劳感^[1]。近年来,因其发病率逐渐升高,且对患者生活质量产生严重影响,CRF 日益受到关注^[2]。有研究显

收稿日期: 2022-10-28

* 基金项目: 国家自然科学基金(82074545)

第一作者简介: 张春光(1994-),男,在读硕士研究生,研究方向:针刺及中药在恶性肿瘤治疗中的应用。

Δ通信作者: 黄金昶, E-mail: zryhhuang@163.com

示,在接受过放疗的肿瘤患者中 CRF 发病率高达 93%,而在接受过化疗的患者中该发病率达到 96%^[3]。目前,现代医学对 CRF 治疗往往只针对其中一个方面,无法有效缓解 CRF^[4]。中医古籍中虽没有关于 CRF 的记载,但根据 CRF 患者的临床症状,可归于中医“虚劳”范畴。中医药在 CRF 的治疗方面取得了较好的疗效,无明显不良反应,具有独特的优势^[5-6]。临床研究注册制度是临床研究透明化的重要环节,也是提高试验规范化的重要组成部分,有利于提高试验数据质量,避免医学论文的发表偏倚,提高学术论文质量。

从 2007 年 6 月,我国响应世界卫生组织规范,上线 ChiCTR 开始^[7],截至 2022 年 6 月 2 日,在 ChiCTR 上累积完成注册的研究已达到 59 064 项。本研究基于 ChiCTR 数据库,通过对其收录的与 CRF 相关的中医药临床试验注册资料进行分析,探讨中医药治疗 CRF 现状,以期为今后研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 通过检索 ChiCTR 数据库(<http://www.chictr.org.cn/>)中与 CRF 相关的中医药临床试验注册信息,检索词为“肿瘤相关性疲劳”“肿瘤相关性疲乏”“癌性疲劳”“癌性疲乏”“癌因性疲劳”“癌因性疲乏”“癌症相关性疲劳”“癌症相关性疲乏”。检索时间为建库至 2022 年 6 月 2 日。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:与 CRF 相关的中医药临床试验,包括干预性研究、观察性研究、诊断试验性研究、病因学研究、相关因素研究等。

排除标准:注册信息不全、重复注册、注册信息有误或注册信息被注册中心撤销、与中医药无关的临床研究。

1.3 资料提取与统计学分析 共有 2 名研究者参与资料整理并依据上述纳排标准对 ChiCTR 上检索到的研究进行整理,整理结束后进行互相核对,对于存疑的研究经过讨论后确定,确认无误后,对资料进行提取,对符合要求的文章录入如下信息:(1)研究的基本信息,包括注册号、注册题目、注册时间、研究机构名称及所在地;(2)研究的设计相关信息,包括研究类型、样本量、干预措施、具体药物、观察指标、是否使用盲法等。一位研究者将提取到的信息录入到 WPS Office 的表格中,并交由另一位研究者核验。最终将

录好的数据整理、存档,并绘制图表,呈现最终结果。

2 结果

2.1 中医药临床试验注册的数量 共检索到 53 项临床研究,经剔除不符合纳入标准的 17 项研究后,共纳入 36 项与中医药相关的 CRF 临床研究。其中,有 34 项中医药临床试验注册为预注册,2 项为补注册。

2.2 中医药临床试验注册的时间分布 最早关于 CRF 的中医药临床试验注册出现在 2012 年,实施单位为上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,其后虽然每年的注册数稍有波动,但总体呈现上升趋势。见图 1。

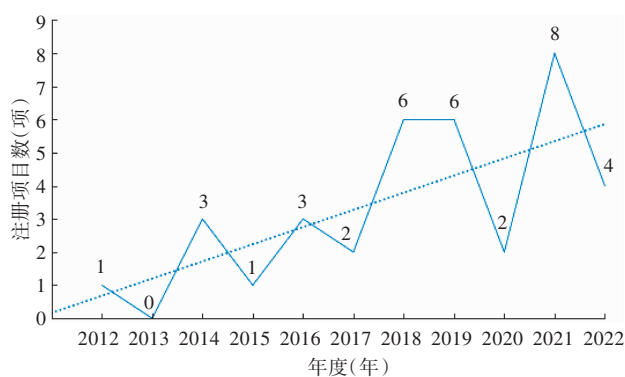


图 1 36 项 CRF 中医药临床试验注册时间分布

2.3 中医药临床试验注册的地域分布 纳入的临床研究共覆盖我国 6 个省、3 个直辖市,其中,广东 10 项,上海 6 项,北京 5 项,江苏 5 项,浙江 3 项,福建、四川、天津均 2 项,湖北 1 项,中医药临床试验注册来自我国东部地区的共有 33 项(91.67%)。广东省中医院、广州中医药大学第一附属医院以及中国中医科学院西苑医院研究数量最多,均为 3 项。单中心研究 28 项(77.78%),多中心研究 6 项(16.67%),未注明 2 项

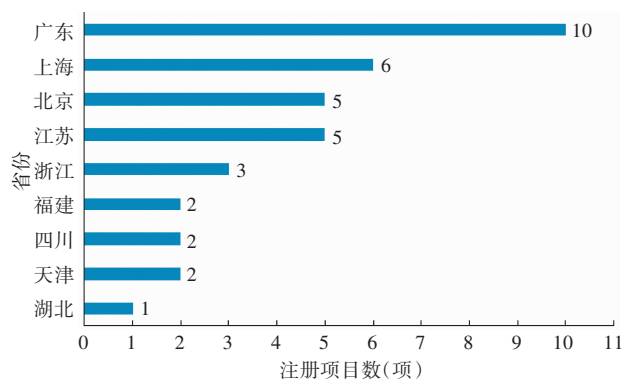


图 2 36 项 CRF 中医药临床试验注册地域分布

(5.56%)。其中,多中心研究均是中药相关研究。在所有的中药相关研究中,广东省中医院、广州中医药大学第一附属医院以及中国中医科学院西苑医院均为干预性研究,体现干预性研究为中药研究主要类型。

2.4 中医药临床试验注册的研究类型 纳入的 36 项中医药临床试验包括干预性研究与观察性研究,其中,观察性研究 2 项,占 5.56%,干预性研究 34 项,占 94.44%。研究设计以随机平行对照试验为主,36 项中医药临床试验中共有 32 项随机平行对照试验,随机平行对照试验占总中医药临床试验数量的 88.89%;仅有 6 项详细交代了盲法的使用,其余中医药临床试验未说明或缺失盲法的使用。

2.5 中医药临床试验注册的样本量 所有预注册的 34 项中医药临床试验预计招募的样本总量为 5 327 例,例数 ≤ 50 的共计 3 项,50<例数 ≤ 100 共 24 项,100<例数 ≤ 200 共 2 项,例数>200 的共 5 项。其中,“康艾注射液治疗肿瘤癌因性疲乏有效性、安全性的随机、对照、开放、多中心临床研究”样本量最大,为 2 000 例。

2.6 中医药临床试验注册中干预性研究的干预措施

中医药临床试验的干预措施主要包括内服药物疗法、中药注射液、外治法、内服药物联合外治法治疗以及中医传统功法。如图 3。其中:内服药物疗法包括口服中药时方、中药膏方、中药颗粒、中成药等,研究所涉及的主要有补中益气颗粒、十味益元颗粒、当归补血汤、抗疲乏方、八珍汤、柴式消疲汤、益肺散结方、健脾生髓膏、扶正解毒祛瘀方、参苓白术散、贞芪扶正胶囊等,其中涉及最多的药物为十味益元颗粒和正元胶囊。外治法包括针刺、艾灸、麦粒灸、火龙罐治疗、红外激光灸穴位、经皮穴位电刺激等。中医注射液包括

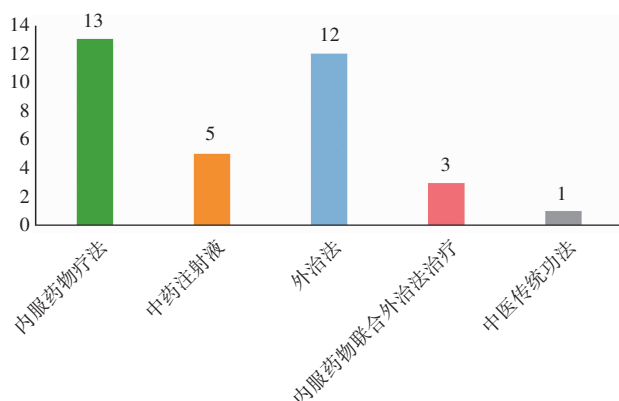


图 3 中医药临床试验注册干预性研究干预方式

参附注射液、参麦注射液、参芪扶正注射液、康艾注射液。传统中医功法是通过八段锦治疗 CRF。绝大多数中医药临床试验未具体说明干预方式。

2.7 中医药临床试验注册的观察指标 主要结局指标为 Piper 疲乏修订量表 (Piper fatigue scale, PFS)、简易疲乏量表 (brief fatigue inventory, BFI)、生存质量量表、中医症候量表、14 项汉密尔顿焦虑量表 (HAMA-14)、肿瘤治疗功能评估量表、匹兹堡睡眠状况指数、EORTC 生命质量测定量表 QLQ-C30 (V3.0)、术后治疗时发生中重度疲乏的时间点、卡氏评分、癌症治疗疲乏功能评估量表、福州版本的蒙特利尔认知评估、困倦 (MeS) 评分和脑疲劳 (MeF) 评分、慢性病治疗功能评估疲乏量表 (FACIT-F)、KPS 评分、血常规、肝肾功能、心电图等。

3 讨论

3.1 总体有增长趋势,空间分布欠均衡 临床试验注册是临床试验规范化的重要环节之一,是临床试验透明化的关键。本研究发现在 ChiCTR 上登记注册的 CRF 相关中医药临床试验数量虽有波动,但总体呈逐年递增趋势;截止到 2022 年 6 月 2 日,共有 36 项与 CRF 相关中医药临床试验,总体数量较少且增长幅度较慢。从区域分布来看,中医药治疗 CRF 临床研究注册主要集中在东部地区,且均在经济发达地区,如北京、上海、广州、深圳、南京、杭州等,提示我国 CRF 临床研究注册在区域上有待均衡化,这可能与其它区域临床研究者对于该病的关注度不高以及对临床研究注册的了解及应用程度较低有关。因此,中医药肿瘤研究者应关注 CRF 在肿瘤放化疗与转移中的高发率以及对肿瘤患者生活质量产生的影响,提高对 CRF 的重视程度。同时,应加强临床研究的规范化,认识到临床研究注册在临床研究中的重要性,为中医药临床研究质量的提高做出贡献。在 36 项研究中,单中心研究共 28 项,占 77.78%,提示研究区域较为局限。因此,针对我国区域之间科研水平不均衡且多中心研究较少的特点,建议鼓励不同区域之间进行合作,开展多中心研究,以提高我国中医药领域 CRF 治疗的疗效与科研水平^[8]。

3.2 试验以 RCT 研究居多,干预性研究为主 既往中医药研究主要集中于中医临床个案报道和经验总结,循证级别相对较低,RCT 是较高证据等级的检验

某项临床干预措施有效性与安全性的临床研究,其研究结论对临床实践具有很好的指导意义。本研究发现,试验以 RCT 研究居多,其中仅有 6 项说明了盲法的具体操作,未说明或缺失有 23 项。可见,研究者对盲法的重视程度有待提高,这可能与临床注册时具体设计尚未完善有关^[9]。因此,ChiCTR 受理人应加强注册把关,以提高试验的注册质量。

目前 ChiCTR 上关于中医药干预癌因性疲劳的临床研究注册包括 34 项干预性研究和 2 项观察性研究。可见,中医药治疗 CRF 的临床试验注册以干预性研究为主(占 94.44%),这可能与目前 CRF 高发病率的现状以及中医药在改善症状方面具有较大优势有关^[10-11]。建议开展更多类型的研究。

3.3 临床试验干预措施以补虚为主,在注册信息严谨性方面有待加强 CRF 归属于中医的“虚劳”,虽有正虚与邪实两方面的因素,但以正虚为要,故目前中医药治疗 CRF 的临床研究干预措施无论是内服外治还是中医调护^[12-13]均以补虚为主。体现了《素问·三部九候论篇》中“虚者补之”的思想。

此外,当下的中医药临床试验的干预方法延续了古籍中治疗“虚劳”的思路,在《神农本草经》中有用补虚药石斛治疗“虚劳羸瘦”的记载,在张仲景的《金匮要略》中也提到“虚劳诸不足,风气百疾,薯蕷丸主之”“虚劳里急,诸不足,黄芪建中汤主之”,均以补虚作为“虚劳”的治疗原则。

现代研究也证实,补中益气汤能缓解晚期胃癌患者化疗期间 CRF,提高患者生存质量^[14];八珍汤加减联合西医基础治疗可改善气血亏虚型乳腺癌术后 CRF 患者的疲乏症状,提高患者的体能状态^[15];健脾生髓膏可缓解化疗后 CRF,改善贫血,提高患者生存质量^[16]。正元胶囊可有效改善肺腺癌 A549 移植瘤裸鼠化疗相关疲劳症状^[17];参麦注射液可改善心脏功能,保护心肌细胞,提高机体免疫功能^[18]。

对于 CRF 的外治法方面,针刺与艾灸是目前针对 CRF 中医药临床试验中研究最多的外治法。针灸可有效改善 CRF 临床症状^[9]。《灵枢·九针十二原》载“虚实之要,九针最妙,补泻之时,以针为之”。建议在临床试验注册时可以详细描述针刺的选穴与针刺手法,便于学术交流。

通过结合中医药临床试验中治疗 CRF 使用的内

服药物、中成药和中药注射液,我们发现,其在补益的基础上,均有调理气血的作用。气和血是人体一切脏腑、经络进行生理活动的物质基础。《素问·调经论篇》云:“血气不和,百病乃变化而生。”气血运行一旦发生异常,势必会导致各脏腑、经络功能异常。CRF 是全身性疾病,与诸多脏腑、经络关系密切,故而使用药物调理气血,对 CRF 的治疗十分重要。

CRF 与气血关系密切,而气血的化生依赖于人体的五脏六腑的功能正常。而五脏功能的正常运行需要依赖于身体的元气,正如《金匮要略·脏腑经络先后病脉证》所说“若五脏元真通畅,人即安和”,五脏六腑的功能受人体元气支配,团队在运用针刺治疗 CRF 时重视调元气,常用关元与中脘细针慢捻治疗,关元为元气汇聚之处,细针慢捻以调补元气同时调动元气,中脘为脏会,将元气调入五脏之中,最终使得“五脏元真通畅”。

3.4 样本量相对集中,结局指标待完善 样本量是影响临床试验结果可靠性的一个重要指标。合理的样本量的计算,既可以得到较为客观准确的结论,又可以避免造成人力、物力、财力等不必要的浪费。注册研究的样本总量为 5 327 例,其中,大部分研究样本量集中在 50~100 例,样本量相对集中,但因数据来源的限制,无法对各研究进行样本量估算,因而无法评估样本量的准确性,对研究的质量评价可能会产生影响。

依据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)对于 CRF 的定义,将 CRF 定义为一种综合主观感受和客观表现的肿瘤并发症,这提示我们对于 CRF 的结局指标的评价不应仅仅局限于客观表现,还应充分重视患者的主观感受。正如《灵枢·九针十二原》中说“上守神”,中医学不单单关注于患者的客观表现,还重视患者的主观感受。对于 CRF 的结局指标也应针对这两方面来评定。特别是要关注患者的主观感受,《素问·移精变气论篇》中所说“得神者昌”,“神”在人体正常生命活动中扮演重要的角色,这也体现出中医学重视调神的特点。

在目前诸多针对 CRF 的量表中,BFI 是目前运用最为普遍的量表,其将疲乏分为无疲乏、轻度疲乏、中度疲乏以及重度疲乏^[20],在反映客观表现的同时兼顾

患者主观感受,且操作简单、运用方便,是目前运用最为普遍的量表。除此之外,PFS也是很好的反映患者主观感受的量表,该量表可从躯体、情感、认知三个维度反应患者的主观感受,是第一个专门用于测量CRF的多维疲乏量表。BFI与PFS也是2022年国内专家共识中使用的量表^[21]。

目前,由于与各CRF相关中医药临床试验注册的结局指标研究之间针对CRF结局指标较为混乱,无法在不同研究之间进行对比,也不便于学术交流。因此,我们建议采用以BFI与PFS为结局指标的基础,制定结局指标。

4 结语

综上所述,目前对CRF的中医药相关研究总体呈上升趋势,主要为干预性研究,以补虚为主,但现有临床试验注册存在地域空间分布不均衡的问题,且在注册信息的严谨性以及结局指标的客观性方面还存在不足。建议研究者在今后的有关中医药防治CRF的研究中加强注册资料填写的完整性,同时在结局指标方面,建议采用以BFI与PFS为基础的结局指标,便于学术交流。

参考文献:

- [1] BERGER A M, ABERNETHY A P, ATKINSON A, et al. NCCN clinical practice guidelines cancer-related fatigue [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(8):904-931.
- [2] 卢超, 杜纯. 四花穴治疗癌因性疲乏的理论基础[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2):986-988.
- [3] STASI R, ABRIANI L, BECCAGLIA P, et al. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment[J]. Cancer, 2003, 98(9):1786-1801.
- [4] 周婷, 吴泳蓉, 熊家青, 等. 癌因性疲乏的中医病因探析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2):982-985.
- [5] 李智威, 银子涵, 赵波, 等. 针灸治疗癌因性疲乏随机对照试验结局指标的现状分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(11):4315-4326.
- [6] 李杰, 王亚军. 癌因性疲乏的中医药临床研究现状述评[J]. 中医药信息, 2021, 38(7):74-77.
- [7] 吴泰相, 李幼平, 李静, 等. 临床试验的里程碑事件:全球临床试验注册制度建成运行[J]. 中国循证医学杂志, 2007(7):479-480.
- [8] 杨继, 张垚, 高晟玮, 等. 我国中医药防治冠心病临床试验注册现状分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3):47-52.
- [9] 独思静, 国嵩, 方霜霜, 等. 慢性萎缩性胃炎中医药相关临床试验注册现状分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(7):43-46.
- [10] 林琮琅. 疲三针结合益气散结丸治疗癌因性疲乏的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2018.
- [11] 熊家青, 李逵, 吴泳蓉, 等. 癌因性疲乏中医辨证治疗概述[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2):986-989.
- [12] 高宠, 杨国旺, 张佳慧, 等. 中医药治疗乳腺癌癌因性疲乏临床研究进展[J]. 北京中医药, 2022, 41(5):585-588.
- [13] 许双洁, 杜肖琳, 王云启. 中医药治疗癌因性疲乏研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(5):142-146.
- [14] 谢燕华, 李琳婵, 苗文红, 等. 补中益气汤对晚期胃癌患者癌因性疲乏及生存质量的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(23):3455-3458.
- [15] 秦晨. 八珍汤加减治疗气血亏虚型乳腺癌术后癌因性疲乏的临床观察[D]. 济南:山东中医药大学, 2020.
- [16] 詹萍萍, 余玲, 林洁涛, 等. 健脾生髓膏方治疗化疗后癌因性疲乏的临床疗效观察[J]. 中国全科医学, 2019, 22(15):1855-1859.
- [17] 关洁珊, 罗智杰, 肖志伟, 等. 正元胶囊防治肺癌A549移植瘤裸鼠化疗相关性疲劳的疗效及机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(5):929-937.
- [18] 鞠爱春, 崔子悦, 王蕴华, 等. 生脉方类注射剂抗肿瘤药理及临床研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(11):2289-2299.
- [19] 袁超, 肖江, 秦玮珣, 等. 针灸治疗癌因性疲乏 Meta 分析[J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(4):61-70.
- [20] 米登海. 癌因性疲乏[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:29.
- [21] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会, 中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专业委员会. 癌因性疲乏诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(3):180-189.