

· 思路与方法学 ·

基于临床试验注册的尘肺病防治研究 有关问题思考

李建生^{1,2} 赵虎雷^{1,3} 谢 洋^{1,3}

摘要 尘肺病是我国目前危害最严重和最常见的职业病，尘肺病肺纤维化不可逆转，尚缺乏理想有效的治疗药物，临床治疗难度较大。基于国际临床试验注册的现状，笔者就尘肺病临床研究中涉及的方案注册、试验设计、诊断、治疗、疗效评价等方面关键问题进行探讨，以期为临床研究提供依据。

关键词 试验注册；尘肺病；防治

Reflections on Issues Related to Pneumoconiosis Prevention and Treatment Research Based on Clinical Trial Registration LI Jian-sheng^{1, 2}, ZHAO Hu-lei^{1, 3}, and XIE Yang^{1, 3} 1 Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Education Ministry of P.R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou (450046); 2 Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Zhengzhou (450046); 3 Respiratory Department of the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou (450000)

ABSTRACT Pneumoconiosis is currently the most serious and common occupational disease in China. Pulmonary fibrosis in patients with pneumoconiosis is irreversible, there is a lack of ideal and effective therapeutic drugs, and clinical treatment is difficult. Based on the current status of international clinical trial registration, this paper discusses the key issues of protocol registration, trial design, diagnosis, treatment, and efficacy evaluation involved in clinical studies of pneumoconiosis, in order to provide a basis for clinical research.

KEYWORDS trial registration; pneumoconiosis; prevention and treatment

尘肺病是在职业活动中长期吸入不同致病性的生产性粉尘并在肺内潴留而引起的以肺组织弥漫性纤维化为主的一组职业性肺部疾病的统称^[1]。我国尘肺病累积报告人数超过 75 万例^[2]，逐年增多的尘肺病患者群体已成为我国严重的公共卫生问题，给国家造成巨大的经济损失^[3,4]。尘肺病肺纤维化不可逆转，缺乏理想有效的药物，亟需加强相关临床研究。笔者基于尘肺病国际临床试验注册现状，梳理当前尘肺病临床防治研究中的有关问题并提出建议，以为临床研究

提供参考。

1 尘肺病临床试验注册现状

临床试验注册是规范临床试验、推进信息公开透明、保护受试者权益与安全的重要机制。试验开展前的注册可以降低发表偏倚和选择偏倚，提高试验透明度，使得试验得以在公众监督下进行^[5,6]。美国在 1970 年首次提出了临床试验注册的概念，2000 年北美临床试验注册中心（ClinicalTrials.gov）成立，随后世界各国相继建立相应的临床试验注册平台，2005 年我国成立了临床试验注册中心（Chinese clinical trial registry, ChiCTR）。

以“尘肺”“矽肺”“硅肺”“石棉肺”；“anthracofibrosis”“pneumoconiosis”“silicosis”为检索词，检索 ClinicalTrials.gov、ChiCTR 和澳大利亚与新西兰临床试验注册中心等世界卫生组织（WHO）临床试验注册平台认证的一级注册机构，检索所有尘肺病相关的临床试验，检索时限从建库至 2018 年 12 月 1 日。显示尘肺病临床试验研究注册最早见于 2000 年，其

基金项目：河南省中医药科学研究专项课题（No. 20-21ZYZD01, No. 2018ZY1003）；河南省科技攻关项目（No. 212102311135）；国家中医药领军人才支持计划一岐黄学者资助项目（No. 国中医药人教函〔2018〕284 号）；国家自然科学基金重点项目（No. 81830116）

作者单位：1. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心（郑州 450046）；2. 河南省中医药防治呼吸病重点实验室（郑州 450046）；3. 河南中医药大学第一附属医院呼吸科（郑州 450000）

通讯作者：李建生，Tel: 0371-65676568, E-mail: li_js8@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210319. 044

中我国的试验注册首见于 2013 年。

目前已注册的尘肺病相关临床试验共 23 项, 其中美国临床试验中心 10 项, 中国临床试验注册中心 5 项, 澳大利亚与新西兰临床试验注册中心、印度临床试验注册中心和伊朗临床试验注册中心均为 2 项, 德国临床试验注册中心和日本临床试验注册中心各 1 项^[7]。巴西临床试验注册中心、韩国临床注册中心、古巴临床试验注册中心、欧盟临床试验注册中心、国际标准随机对照试验注册库、泰国临床试验注册中心、荷兰临床试验注册中心、非洲临床试验注册中心、秘鲁临床试验注册中心和斯里兰卡临床试验注册中心尚未尘肺病临床试验注册。

2 尘肺病临床试验研究存在的问题

尘肺病临床试验注册对于临床试验的开展是至关重要的, 一方面是开展高质量临床研究的必要条件, 另一方面能为尘肺病患者及其家属提供新药研究的信息, 有助于招募受试者, 使更多的尘肺病患者受益。目前, 尘肺病临床试验注册逐渐受到关注和重视, 注册的尘肺病临床试验个数和质量也在逐渐提高, 但仍存在诸多问题。

2.1 临床试验注册数量少, 注册意识有待加强 随着临床试验注册成为临床研究的例行要求和发表高质量学术论文的基本条件, 研究者对试验开展前方案的注册日益重视。我国临床试验注册的数量从 2005 年的 7 项增长到 2017 年 12 月 31 日的 3 939 项, 总量已达 14 241 项^[8]。国际上注册的首个尘肺病临床试验见于 2000 年, 而中国首个注册见于 2013 年, 截至目前我国已注册的仅有 6 项, 与整个临床试验注册数量的快速增长相比, 尘肺病临床试验注册数量并无明显增加。从注册时间和数量反映了临床试验注册在尘肺病研究领域知晓度低, 从事尘肺病临床诊疗和科研人员的临床试验注册意识薄弱。

2.2 临床试验注册欠规范, 关键环节设计质量有待提高 规范而完整的临床试验注册是完成高质量临床研究, 确保产生高质量、透明、可重复的证据的必要条件^[9]。有研究者检索了 2016 年 3 月 15 日—12 月 31 日在中国临床试验注册中心注册的所有试验, 结果发现高质量的临床试验注册方案仅有 4 项, 占纳入研究个数的 1.02%^[10]。近 20 年来注册的尘肺病临床试验主要有干预性研究和观察性研究两种, 注册数量分别为 16 项和 6 项, 其中的 13 项随机对照试验中有 9 项使用了盲法; 在样本量方面, 有 10 项研究的样本量低于 50。如此现状反映了研究者注册不规范, 存在条目缺失, 也反映了试验设计的关键环节

质量较低, 有待进一步提高。

2.3 试验过程透明化不足, 研究数据的共享有待加强、再利用度有待提高 随着临床试验注册成为例行要求, 快速推进临床试验透明化的进程也受到越来越多研究者的关注和重视。2013 版《赫尔辛基宣言》要求临床试验注册应该在首个受试者入组之前完成, 并强调研究者有公布研究结果的伦理义务。试验结果的公开发表也是研究者对受试者应尽的道德责任。完善的临床试验公开制度应包括试验方案、试验结果和试验数据等重要的信息内容的公开和透明化, 临床试验的结果公开和数据共享能真正让临床试验的研究价值得以实现, 避免剽窃、伪造数据和重复发表等学术不端行为^[11, 12]。目前, 国内临床试验的公开制度尚停留在临床试验基本信息的注册阶段, 离临床试验深度透明化相距甚远。

临床试验是医药行业中公众最为关心的领域, 而临床试验结果有限的公开, 并未使临床研究的价值得以充分实现, 选择性的公开临床试验结果可能为医学知识的累积造成障碍, 并伤害了受试者参与临床试验的初衷^[13]。

已经注册的临床研究结果公布的比例较低, 部分临床研究状态不详, 反映了临床研究者对临床试验研究结果公开的重要性和必要性认识不足^[7]。选择性的公布试验研究结果, 是造成发表偏倚的重要原因, 也会使临床试验注册的作用大打折扣, 在很大程度上是对医疗资源和经费浪费。

3 尘肺病临床防治研究问题的思考及建议

3.1 强化注册意识, 提高注册数量及质量 开展高质量的临床研究首先需要有一个严谨规范的临床试验方案, 基于改进临床试验方案内容的目的, 国际相关组织于 2007 年首次提出了临床试验方案规范指南 (standard protocol items: recommendations for interventional trials, SPIRIT), SPIRIT 及其附录主要用于临床试验方案的内容设计, 其主要适用对象为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 其科研设计的思想也适用于所有的临床试验, 该指南的发布为临床试验方案的制定提供了基本的指导方针^[13, 14]。我国研究者对原始 SPIRIT 2013 声明进行了中医药扩展, 开发了 SPIRIT-TCM 扩展声明, 为研究者设计高质量的临床试验提供了依据^[15]。2005 年, 国际医学期刊编辑委员会为临床试验注册制定一系列标准, 宣布其认可的注册中心所注册的临床试验必须满足 13 个注册条目^[16]。WHO 国际临床试验注册平台成立后, 提出了著名的临床试验注册最低要求

20 条^[17], 被许多国际临床试验注册中心所采用。因此, 严格遵照 SPIRIT 2013 版撰写临床研究计划书, 根据 WHO 国际临床试验注册平台提出的临床试验注册最低要求进行临床试验注册是完成高质量临床研究的前提与基础。

3.2 规范试验流程, 关注研究重点与难点, 提高临床研究质量

3.2.1 重视早期诊断和干预, 使尘肺病临床研究关口前移 尘肺病作为一种职业病, 其诊断包括临床诊断和法定诊断两部分^[18]。我国的职业病患者往往因为法定诊断无法进行而导致无法进行临床诊断, 从而失去早诊早治的机会。在当前各种诊断手段和技术快速发展的情况下, 国家职业性尘肺病诊断主要依靠 DR 胸片, 且存在 DR 胸片摄影和软读片筛选不满足国家标准要求, 致使漏诊误诊可能性增加的现象^[19]。

我国众多的粉尘接触者, 他们均是尘肺病的高危人群, 但是尘肺病往往在其接触粉尘的 10 年甚至 20 年后才会发病^[1]。李德鸿^[20]认为, 尘肺病与呼吸内科常说的间质性肺病在病理、病程、预后等方面有许多不同, 而最根本的不同在于病因是否明确。赵金垣等^[21]认为尘肺病病因明确, 发病机制轮廓基本清楚, 病程清晰, 尘肺病的发生发展主要包括肺泡炎期、肉芽肿期和纤维化期 3 个阶段, 最终形成的矽肺结节主要成分是自身的纤维组织, 并非粉尘。尘肺病临床诊断前阶段主要是肺泡炎期, 在该阶段主要以炎症反应为主, 尚无不可逆的纤维组织形成, 应为临床诊疗的关键阶段, 但为当前职业病防治容易被忽视的阶段。因此, 应该借助先进的诊疗设备和手段(如胸部 CT、核磁共振成像及肺功能检查、组织学检查和支气管肺泡灌洗液分析、分子生物学检验技术等), 使呼吸科医师、职业病医师、影像学技师积极协同参与尘肺病防治研究中, 促使尘肺病诊断和鉴别诊断的进展, 减少或避免进入不可逆阶段, 使尘肺病临床研究关口前移^[18, 22]。此外, 将人工智能应用于尘肺病筛检和诊断, 可有效提高职业病诊断读片效率, 降低人工阅片误差, 有效进行质量控制^[23]。对尘肺病临床诊断前阶段实施干预, 延迟发病时间, 预防并发症的发生应该是未来研究工作的重点。

3.2.2 全程治疗, 预防并发症, 建立分阶段、分时期多种治疗措施相结合的综合治疗方案 关于尘肺病的治疗, 目前仍未发现可以阻遏或逆转疾病进展的药物, 患者即使脱离矽尘接触, 尘肺病情仍可持续进展。医学界普遍认为的尘肺病可防而不可治的观念使

尘肺病的临床诊疗陷入一种无可奈何的“绝境”。随着研究的深入, 在尘肺病的治疗方面的认识也有了很大的改观, 认为临床治疗的难点和重点是并发症的治疗^[20]。2018 版尘肺病治疗中国专家共识明确指出该病病因明确, 是一种完全可以预防和控制的疾病^[1]。赵金垣等^[21]认为, 当前应彻底解除“尘肺不可治”错误观念, 将尘肺病的治疗方向从减轻呼吸道症状为主, 转变为以改善肺间质功能为重点, 并将其作为尘肺治疗的突破口, 建立一套科学规范的综合治疗方案: 把抗炎作为基础治疗, 抗氧化作为早期干预措施, 改善间质状况作为治疗的重点, 抗纤维化作为治疗的最后防线。

尘肺病预后较差, 主要是由于尘肺病本身病情复杂, 且对尘肺病的治疗、病情进展和预后康复均产生重要影响的并发症/合并症较多, 尘肺病并发症也是患者超前死亡的直接原因。当前注册临床试验的干预措施大多比较单一, 也缺乏关于尘肺病合并症防治的相关研究。研究发现, 结合临床症状、肺功能、尘肺分期、急性加重等多维指标制定的尘肺病患者病情综合评估方案应用于尘肺治疗分级治疗中临床效果较好, 并可有效节约不必要的医疗费用, 特别是针对尘肺病不易获得完全康复的现状, 具有一定的应用价值^[24, 25]。因此, 在尘肺病防治方面应该分阶段、分期治疗, 全程预防尘肺病并发症的发生, 注重中医药与西医药的结合、植物药物与化学药物相结合、药物治疗与康复治疗相结合等, 以期为尘肺病的治疗建立一个全程干预的综合治疗方案。

3.2.3 优化疗效评价指标体系, 关注患者生活质量 高质量的临床研究有赖于严谨的试验方案设计, 而疗效评价方法是否科学有效, 疗效评价工具的应用是否科学合理, 对于治疗方案、方法的制定和推广应用具有重要意义。

当前尘肺病临床试验采用的疗效评价指标主要包括生活质量、肺功能、六分钟步行距离和相关生化指标评价等。尘肺病往往因为致残率高、经济负担重和社会支持度低, 而严重影响患者生活质量^[26, 27], 患者生活质量的评价常作为临床研究的主要结局指标。当前常用的生活质量评价工具主要为慢性阻塞性肺疾病评测试(Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test, CAT)、圣·乔治呼吸问卷(St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ)、慢性呼吸系统疾病问卷(Chronic Respiratory Disease Questionnaire, CRDQ)、医院焦虑和抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)等,

尚缺乏尘肺病患者生活质量评价的专用工具。在工具使用方面,也存在引进国外工具但尚未进行信度效度考核等问题。肺功能作为呼吸系统疾病常用的评价指标,在尘肺病的疗效评价方面也有较好的参考价值,尘肺期别越高,肺功能异常率也相应升高,但是壹期尘肺患者的肺功能异常率和健康人比较,差异无统计学意义,可见肺功能可以作为贰、叁期尘肺病患者的疗效评价指标,但不能用于壹期尘肺病患者的临床疗效评价^[28]。尘肺病作为一种全身改变的慢性进行性疾病,存在各种生理、生化和形态学改变,相关生化指标也可作为一种疗效评价指标。常用的主要包括免疫学指标、炎症因子和纤维化指标 3 类,如 CD4⁺、Th1/Th2/Th17、IgA、IgG、IgM、TNF- α 、IL1- β 、IL-4、IL-8、TGF- β_1 、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP2)、MMP9,但由于部分研究为小样本的探索性研究,相关指标的评价作用仍有待进一步的研究和验证^[29,30]。可见,目前的疗效评价指标体系已经基本能够从各个方面对尘肺病临床疗效进行评价,但是仍存在一定的不足。因此,应该在现有可行临床疗效评价指标体系基础上,进一步探索、完善并构建更加全面的尘肺临床研究疗效评价指标体系,为高质量尘肺病临床研究的开展提供基础和保障。

3.2.4 加强中医药防治尘肺病临床研究 基于当前注册的干预性尘肺病临床试验而言,中医药研究所占比例仅为 11.9%^[7],可见中医药在尘肺病防治方面力度不足,其原因可能为:一是协同合力不足,职业病医师与中医药人员合作交流不足,从事职业病防治研究的大多缺乏中医背景,中医药领域从事防治职业病研究的人员相对较少;二是中医诊疗基础理论研究力度不足,尘肺病的中医病机理论及证候变化规律的研究薄弱,缺乏证候分类及辨证标准;三是有效的治疗方案或技术缺乏,缺乏高质量的研究证据;四是缺乏能够反映中医疗效优势的临床疗效评价指标体系及结局评价。因此,应注重多学科合作开展研究,以早期防治等;加强尘肺的中医病机规律与证候学研究,以阐释病机规律、建立辨证标准等;加强建立突出中医优势的治疗方案、康复技术,提高证据质量;加强反映中医疗效优势的结局评价,建立有关评价工具及方法等。

3.3 强化研究者责任意识,提高临床试验透明度 提高临床研究的透明度,可降低选择性结局报告的偏倚和发表偏倚,提高临床试验的真实性和公信力。此外,也是医学研究伦理的需要,是临床试验研

究者的责任和义务。因此,在完成高质量尘肺临床试验注册的前提下,研究者应该及时更新试验进度,并将实验结果和数据以可控的方式公开,以促进临床研究数据的共享和再利用,做到临床试验过程透明化。总之,尘肺病防治研究需要多学科协作,重视早期干预,积极预防控制并发症,开展分阶段、分期多种干预措施相结合的全程综合治疗方案临床研究建立临床研究方案,以提高临床疗效,突破当前治疗困境。

参 考 文 献

- [1] 中华预防医学会劳动卫生与职业病分会职业性肺部疾病学组. 尘肺病治疗中国专家共识(2018年版)[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(8): 677-689.
- [2] 李明. 尘肺发病率分析及预防策略[D]. 哈尔滨: 哈尔滨理工大学, 2018.
- [3] Liu L. China's dusty lung crisis: rural-urban health inequity as social and spatial injustice[J]. Soc Sci Med, 2019, 233: 218-228.
- [4] Zhao JQ, Li G, Zhao CX. Prevalence of pneumoconiosis among young adults aged 24-44 years in a heavily industrialized province of China[J]. J Occup Health, 2019, 61(1): 73-81.
- [5] Harriman SL, Patel J. When are clinical trials registered? An analysis of prospective versus retrospective registration[J]. Trials, 2016, 17: 187.
- [6] 冯鑫媛, 孙烜, 安娴, 等. 我国儿童临床试验注册现状分析[J]. 中国药物评价, 2015, 32(4): 233-236.
- [7] 赵虎雷, 谢洋, 李建生. 尘肺病临床试验的注册数据分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 38(1): 20-23.
- [8] 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.
- [9] Rokhsefat S, Morra DE, Offringa M, et al. Trial registration in pediatric surgery trials[J]. J Pediatr Surg, 2018, 53(7): 1273-1279.
- [10] 吴泰相, 米娜瓦尔·阿不都, 卡兆祥, 等. 基于临床试验注册信息调查影响我国临床试验质量的因素[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(6): 526-531.
- [11] Aguilar A. Registration and timely dissemination of clinical trials and results[J]. Arch Argent Pediatr, 2017, 115(1): 2-3.
- [12] 陈君超. 从试验注册到结果公开进一步提高临床试验的透明化[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(20):

- 2357-2360.
- [13] 赵晶晶, 龙泳, 刘学东. 2013 临床试验方案规范指南 (SPIRIT) 及其解读 [J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9 (5): 381-388.
- [14] 钟丽丹, 郑颂华, 吴泰相, 等. SPIRIT2013 声明: 定义临床研究方案的标准条目 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34 (1): 115-122.
- [15] 戴亮, 郑颂华, 田然, 等. 规范中医药临床研究方案内容 2018 声明: 建议、说明与详述 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39 (6): 739-749.
- [16] Kimball AB, Weinstock MA. Mandatory registration of clinical trials: a major step forward for evidence-based medicine [J]. J Am Acad Dermatol, 2005, 52 (5): 890-892.
- [17] Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, 等. 这项临床试验完成注册了吗?——国际医学杂志编辑委员会声明 [J]. 中国循证医学杂志, 2006, 6 (4): 310-312.
- [18] 叶绿素, 王永义. 对尘肺病临床诊断的几点看法 [J]. 中国工业医学杂志, 2019, 32 (1): 78-79.
- [19] 蔡志春, 李鹏, 赵玉军, 等. 尘肺 DR 胸部摄影及软读片的质量控制 [J]. 中国工业医学杂志, 2019, 32 (2): 156-157.
- [20] 李德鸿. 不要把尘肺病防治引入歧途 [J]. 环境与职业医学, 2018, 35 (4): 283-285.
- [21] 赵金垣, 王世俊. 尘肺应为可治之症 [J]. 环境与职业医学, 2016, 33 (1): 90-95.
- [22] 戴伟荣, 李莉, 占扬清, 等. 经皮穿刺肺活检术在尘肺病诊断与鉴别诊断中的应用: 4 例报道 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (3): 282-286.
- [23] 李涛, 张建芳, 孟祥峰, 等. 尘肺病数据标注规范与质量控制专家共识 (2020 年版) [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (6): 523-529.
- [24] 曹殿凤, 侯翠翠, 邱菊, 等. 综合评估在尘肺分级治疗中的应用 [J]. 中国工业医学杂志, 2020, 33 (2): 128-131.
- [25] 侯翠翠, 曹殿凤, 高萍, 等. 尘肺病患者病情评估的探讨 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2018, 36 (10): 749-752.
- [26] 浦娟, 范琳波, 木云珍, 等. 云南省昭通市农民工尘肺病患者生存质量分析 [J]. 中国职业医学, 2019, 46 (2): 184-187.
- [27] 梁文靖, 苏宁. 尘肺病患者生存质量及影响因素分析 [J]. 职业与健康, 2016, 32 (6): 745-747.
- [28] 陈斌斌, 王丽, 范槐芳, 等. 煤工尘肺与矽肺患者肺功能损伤情况及其相关影响因素 [J]. 工业卫生与职业病, 2019, 45 (2): 81-84, 88.
- [29] 邓小峰, 郑倩玲, 梁伟辉, 等. 特异性肺纤维化和体液免疫指标对尘肺病普期诊断价值分析 [J]. 中国职业医学, 2014, 41 (4): 395-398.
- [30] 王思思, 孟涛, 尉杰忠. 煤工尘肺早期诊断生物标志物的研究进展 [J]. 职业与健康, 2020, 36 (12): 1719-1724.

(收稿: 2019-07-15 在线: 2021-06-17)

责任编辑: 白 霞

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》及 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热门文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。



中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志