

特发性肺纤维化随机对照试验结局指标应用现状分析

邱家琪¹, 李宣霖^{1#}, 曹嘉敏¹, 杨曙光¹, 余学庆^{1,2✉}

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, 河南省郑州市郑东新区金水东路 156 号, 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院

摘要 目的 分析特发性肺纤维化 (IPF) 随机对照试验 (RCT) 结局指标的应用现状, 为合理选择 IPF 临床研究结局指标提供参考。方法 检索中国知网、万方数字化期刊全文数据库、维普中文期刊数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science 数据库中明确诊断为 IPF 的 RCT, 检索时限为各数据库建库至 2020 年 5 月 8 日。筛选文献, 提取资料, 整理 IPF 临床试验的结局指标, 并对其应用频次、频率进行描述性分析。结果 纳入 84 篇 RCT, 共 71 种结局指标 672 频次, 分属于 7 个指标域: 理化检查指标 25 种, 频次 251 次 (37.35%); 症状体征指标 12 种, 频次 92 次 (13.69%); 远期预后指标 11 种, 频次 115 次 (17.11%); 生活质量指标 8 种, 频次 58 次 (8.63%); 安全性事件指标 3 种, 频次 105 次 (15.63%); 中医症状/证候评分指标 2 种, 频次 4 次 (0.60%); 其他指标 10 种, 频次 47 次 (6.99%)。结论 目前 IPF 临床试验研究的结局指标存在种类繁多、部分指标无统一评判标准、使用不规范等问题。建议加强 IPF 研究顶层设计, 构建 IPF 核心指标集, 进而提升临床试验的质量。

关键词 特发性肺纤维化; 随机对照试验; 结局指标; 核心指标集

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是重大疑难疾病, 发病原因不明, 中位生存期短, 病死率高, 治疗手段有限^[1-3]。近年来, IPF 的临床试验逐渐增多, 但不同试验结局指标繁多, 同一结局指标的判定标准不一, 给研究数据有效整合、干预措施疗效评价带来极大挑战。系统梳理 IPF 临床试验结局指标现状, 对明晰结局指标应用并规范指标判定标准具有重要意义。本研究通过对已发表的 IPF 随机对照试验 (RCT) 的结局指标进行综合分析, 以期合理选择 IPF 临床试验结局指标提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

试验疾病明确为 IPF (有高分辨率 CT 或病理诊断依据, 符合疾病指南/共识的诊断标准); 干

预和对照措施不限; 研究类型为 RCT; 语种不限。

1.2 文献排除标准

会议摘要, 无法获取全文文献, IPF 合并/并发其他疾病; 重复发表文献仅纳入结局指标最全面的 1 篇; 非中文核心期刊 (参照 2017 年《中文核心期刊要目总览》) 发表的中文文献及学位论文。

1.3 文献检索

计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数字化期刊全文数据库、维普中文期刊数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science 数据库。采用主题词和自由词相结合的检索方式, 检索词段结合数据库的特点进行适当调整。中文检索词: 特发性肺纤维化, 特发性肺间质纤维化, 肺纤维化, 随机对照试验, 临床试验; 英文检索词: Idiopathic Pulmonary Fibroses, Pulmonary Fibroses, IPF, RCT, Randomized Controlled Trials, Randomized Clinical。检索时间范围为各数据库建库至 2020 年 5 月 8 日, 同时手动检索参考文献中涉及的相关文献。

1.4 文献筛选

由 2 名研究者独立对检索到的文献进行筛选、

基金项目: 河南省特色学科中医学学科建设项目 (STS-ZYX-2019029); 河南省中医管理局国家中医临床研究基地科研专项 (2018JDZX006); 河南省科技攻关项目 (182102311165)

#与第一作者同等贡献

✉ 通讯作者: yxqshi@163.com

提取资料并交叉核对,如遇分歧,讨论或咨询第三方解决。将检索到的文献导入 Endnote X9 软件,根据标题、摘要排除明显不符合纳入标准的文献,下载并阅读全文后确定最终纳入文献。

1.5 资料提取

提取内容包括: 1) 文献基本信息: 第一作者、发表年份、发表期刊等; 2) 结局指标: 所有结局指标,并对表述相近的结局指标进行规范(如“无进展生存期”与“疾病进展发生时间”均统一规范为“无进展生存期”,“综合疗效”“总有效率”等统一规范为“总有效率”等)。

1.6 分析方法

参照结局指标的功能属性^[8]将纳入文献的结局指标分为 7 个指标域: 理化检查、远期预后、症状体征、中医症状/证候评分、生活质量、安全性事件、其他指标。应用 Excel 2016 建立文献数据库,使用频次、频率对结局指标进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共检索到 4306 篇文献。排除重复及标题摘要

不符合的文献后剩余 403 篇。下载阅读全文后,排除非中文核心期刊 270 篇(含 10 篇学位论文)、合并其他疾病 25 篇、无法获取全文 13 篇、会议摘要 11 篇,最终纳入 84 篇 RCT(英文 57 篇,中文 27 篇)。

纳入文献的干预措施: 西药干预 57 篇,中医或中西医结合干预 20 篇,肺康复 4 篇,姑息疗法 1 篇,低剂量一氧化碳吸入治疗 1 篇,家庭监测辅助治疗 1 篇。

2.2 结局指标分类

共提取 71 种结局指标,频次 672 次。7 个指标域的结局指标种类分别为: 理化检查结局指标 25 种,频次 251 次(37.35%); 症状体征结局指标 12 种,频次 92 次(13.69%); 远期预后结局指标 11 种,频次 115 次(17.11%); 生活质量结局指标 8 种,频次 58 次(8.63%); 安全性事件结局指标 3 种,频次 105 次(15.63%); 中医症状/证候评分结局指标 2 种,频次 4 次(0.60%); 其他指标 10 种,频次 47 次(6.99%),具体分布见表 1。

表 1 84 篇特发性肺纤维化随机对照试验文献中结局指标分布

指标域	指标	频次/%	指标域	指标	频次/%
理化检查 (251 次)	用力肺活量	52(20.72)	远期预后 (115 次)	全因死亡率	36(31.30)
	一氧化碳弥散量	44(17.53)		急性加重发生率	21(18.26)
	肺总量	23(9.16)		无进展生存期	17(14.78)
	第一秒用力呼气容积	18(7.17)		全因住院率	11(9.57)
	动脉血氧分压	17(6.77)		呼吸道疾病死亡率	7(6.09)
	肺活量	13(5.18)		疾病进展发生率	6(5.22)
	弥散量预计值	12(4.78)		恶化时间	6(5.22)
	运动前后动脉血氧饱和度变化	12(4.78)		呼吸疾病相关住院率	5(4.35)
	肺泡动脉氧分压	7(2.79)		死亡时间	3(2.61)
	脉搏血氧饱和度	7(2.79)		再吸氧率	2(1.74)
	第一秒用力呼气容积占肺活量比值	6(2.39)		肺部再感染率	1(0.87)
	动脉血氧饱和度	6(2.39)	症状体征 (92 次)	6 min 步行距离	42(45.65)
	动脉血二氧化碳分压	5(1.99)		总有效率	20(21.74)
	肺总量预计值	4(1.59)		加利福尼亚大学圣地亚哥分校呼吸急促问卷	10(10.87)
	第一秒用力呼气容积预计值	4(1.59)		Borg 评分	6(6.52)
	一氧化碳弥散系数	3(1.20)		变化呼吸困难指数	5(5.43)
	呼气流量峰值	3(1.20)		英国医学研究委员会呼吸困难量表	2(2.17)
	血氧分压	3(1.20)		基础呼吸困难指数	2(2.17)
	用力肺活量预计值	2(0.80)		干咳积分	1(1.09)
	肺活量预计值	2(0.80)		改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表	1(1.09)
	氢离子浓度指数	2(0.80)		视觉类比呼吸困难评分法	1(1.09)
	血二氧化碳分压	2(0.80)		30 s 坐立测试	1(1.09)
	最大摄氧量	2(0.80)		国际体育活动问卷	1(1.09)
	血浆碳酸氢根浓度	1(0.40)	中医症状/证候 评分(4 次)	中医证候评分	3(75.00)
	最大吸气压	1(0.40)		中医症状疗效评分	1(25.00)

续表 1 84 篇特发性肺纤维化随机对照试验文献中结局指标分布

指标域	指标	频次/%	指标域	指标	频次/%
安全性事件 (105 次)	不良事件发生率	57 (54.29)	其他指标 (47 次)	血清生物标志物	13 (27.66)
	安全性指标(血常规、肝功能、心电图等)	45 (42.86)		高分辨 CT 定量分析	12 (25.53)
	不良事件发生时间	3 (2.86)		血清炎症因子	7 (14.89)
生活质量 (58 次)	圣乔治生活质量评分	36 (62.07)		药代动力学	6 (12.77)
	欧洲五维健康量表	8 (13.79)		高分辨 CT 定性分析	4 (8.51)
	健康调查简表	8 (13.79)		尿液生物标志物	1 (2.13)
	焦虑抑郁调查表	2 (3.45)		痰液转化生长因子	1 (2.13)
	国王简短间质性肺疾病问卷	1 (1.72)		体脂量	1 (2.13)
	患者体验与用药满意度调查问卷	1 (1.72)		腰围	1 (2.13)
	全球变更量表评分	1 (1.72)		体重	1 (2.13)
	老人可行能力生命质量	1 (1.72)			

2.2.1 复合结局指标 无进展生存期及总有效率均为多个结局指标的组合,为复合结局指标。有 23 篇文献报告了 IPF 的无进展生存期或疾病进展发生率,其中 2 篇文献未明确无进展生存期的定义。21 篇文献中无进展生存期、疾病进展发生率的判定标准为 1~5 个结局指标的组合,其具体分布见表 2。

2.2.2 总有效率 总有效率中文文献报告频次为 17 次 (85.00%),英文文献报告 3 次 (15.00%)。20 篇文献可归纳出 5 种标准,其中自定义频次最

高 (9 次, 45.00%),其次为参考 Watter's 评分^[4]、中华医学会所拟定标准^[5] (均 4 次, 20.00%),再次为参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6] (2 次, 10.00%),最后为未说明 (1 次, 5.00%)。

2.2.3 安全性事件报告结局 安全性事件报告包括安全性指标和不良事件发生率、不良事件发生时间。不良事件发生率报告 57 次 (54.29%),其中英文文献报告 46 次,中文文献报告 11 次;安全性指标报告 45 次 (42.86%),其中英文文献报告 35

表 2 21 篇特发性肺纤维化随机对照试验文献中无进展生存期复合结局指标的分布

结局指标组合	频次/%
使用 1 个指标判定标准	
FVC 下降 $\geq 10\%$	1 (4.76)
根据 HRCT: 蜂窝影、网格影和毛玻璃影范围增大	1 (4.76)
使用 2 个指标判定标准	
FVC% 预计值下降 $\geq 10\%$, 死亡	2 (9.52)
FVC 下降 $> 10\%$, 死亡	2 (9.52)
VC 下降 $\geq 10\%$, 急性加重	1 (4.76)
FVC% 预计值下降 $\geq 10\%$ 和 DLCO 下降 $\geq 15\%$, 急性加重	1 (4.76)
FVC 下降 $> 10\%$ 和 DLCO 下降 $> 15\%$, 急性加重	1 (4.76)
使用 3 个指标判定标准	
FVC% 预计值下降 $\geq 10\%$, 6 min 步行距离减少 ≥ 50 m, 死亡	3 (14.29)
FVC 下降 $\geq 10\%$, DLCO 下降 $\geq 15\%$, $P(A-a)O_2$ 增加 ≥ 5 mmHg	1 (4.76)
FVC% 预计值下降 $\geq 10\%$, DLCO 下降 $\geq 15\%$, 死亡	1 (4.76)
FVC% 预计值下降 $\geq 10\%$, FVC 下降 $\geq 5\%$, 全因死亡	1 (4.76)
使用 4 个指标判定标准	
FVC% 预计值下降 $\geq 10\%$, DLCO 下降 $\geq 15\%$, 急性加重, 因 IPF 死亡	1 (4.76)
FVC 下降 $\geq 10\%$ 和 DLCO 下降 $\geq 5\%$, FVC 下降 $\geq 5\%$ 和 DLCO 下降 $\geq 15\%$, 全因死亡, 因呼吸疾病住院	1 (4.76)
FVC% 预计值下降 $\geq 10\%$, DLCO 下降 $\geq 15\%$, 肺移植, 或死亡	1 (4.76)
FVC 下降 $\geq 10\%$, 6min 步行距离 ≥ 50 m, 因呼吸疾病住院或 IPF 急性加重死亡	1 (4.76)
使用 5 个指标判定标准	
FVC 下降 $\geq 10\%$, DLCO 下降 $\geq 15\%$, 急性加重, 肺移植, 全因死亡	1 (4.76)
FVC% 预计值下降 $\geq 10\%$, DLCO 下降 $\geq 15\%$, SaO_2 下降 $> 4\%$, $P(A-a)O_2$ 升高 > 8 mmHg, 急性呼吸困难	1 (4.76)

注: FVC, 用力肺活量; HRCT, 高分辨率 CT; FVC% 预计值, 用力肺活量占预计值百分比; VC, 肺活量; DLCO, 一氧化碳弥散量; $P(A-a)O_2$, 肺泡动脉氧分压; IPF, 特发性肺纤维化; SaO_2 , 动脉血氧饱和度。

次, 中文文献报告 10 次。

2.2.4 中医症状/证候评分及高分辨率 CT 报告结局 中医症状/证候评分共报告 4 次 (0.60%), 其中 1 篇文献报告中医症状 (气短气急、干咳、疲倦乏力、胸闷) 疗效评分, 3 篇文献报告中医证候评分。

高分辨率 CT 评分指标报告 16 次 (34.04%), 可分为两类: 1) 定量分析报告 12 次 (75.00%), 其中使用定量合成软件分析 2 次, 参考 Fujimoto 等^[1] 推荐的评分方法 2 次, 参考 Ichikado^[2]、Wells^[3-10]、Lynch^[11]、Fleischner 学会^[12]、Kazerooni^[13] 等制定的评分方法各 1 次, 自定义 3 次。2) 定性分析 4 次 (25.00%), 对高分辨率 CT 评分中网格影、斑片影及毛玻璃影等的增多或减少进行评估。

3 讨论

结局指标是衡量干预措施是否有效的标尺, 准确应用结局指标是进行临床试验的关键环节^[14]。目前 IPF 临床试验的结局指标种类繁多, 主要涵盖理化检查、远期预后、症状体征、安全性事件、生活质量、中医症状/证候评分、其他指标 7 个指标域。本研究通过系统梳理 IPF 临床试验结局指标, 发现存在以下问题。

3.1 理化检查指标偏多, 适用性较差

本研究结果显示, IPF 临床试验理化检查指标达 25 种, 有 23 种结局指标出现的频率 $\leq 10\%$ 。肺功能下降是 IPF 的临床特点之一, 用力肺活量 (FVC)^[15-16]、一氧化碳弥散量 (DLCO)^[17] 下降可以用来检测疾病的进展, 动脉血氧分压 (PaO_2) 下降、肺泡动脉氧分压 [$\text{P}(\text{A-a}) \text{O}_2$] 升高与 IPF 急性加重有关^[18]。但肺功能检查与血气分析项目实施要求较高, 难以推广普及, 因此, 需进一步探索适用性强、经济可行的 IPF 理化检查指标^[18]。本研究中血浆碳酸氢根浓度、最大摄氧量等结局指标出现频次较高, 但反映 IPF 状况临床意义较小, 建议未来研究根据试验条件选择适用性强的理化指标, 尽量减少参考意义较小的结局指标, 以节省科研、医疗资源。

3.2 复合结局指标定义不统一, 标准待规范

无进展生存期指从治疗日开始至疾病进展或全因死亡的时间^[19], 常作为治疗癌症的重要观察指标, 也被认为是 IPF 最有价值的结局指标之一^[20]。本研究发现 IPF 无进展生存期的判定标准不统一,

定义存在一定程度的交叉, 给临床数据的有效整合带来极大困难, 多项系统评价或 Meta 分析^[21-22] 未能对无进展生存期或疾病进展发生率指标进行有效整合。

总有效率指标评定标准亦不统一。自定义和中华医学会制定的标准包括症状、肺功能或影像学改变等指标, 虽部分指标被量化, 但仍有部分指标主观性较强, 导致结果有一定的误差。Watter's 评分^[23] 是 Watter 团队在 1986 年建立的临床-影像-生理评分项目, 目的在于创建一个可重复的能用于临床评估 IPF 状况的计量分析, 主要包括呼吸困难评分、影像学检查、肺功能、DLCO、静息或运动时的气体交换能力。该评分认为病理组织得分和 C 反应蛋白 (CRP) 得分有相关性, 但纳入研究的样本量较少, 结果不稳定, 仍需进一步探讨。其他标准亦未统一, 且概念模糊, 亟需根据临床试验目的建立科学、可重复的疗效评价标准, 为以后的临床研究提供参考。

3.3 测评工具种类繁多, 使用欠合理

本研究中生活质量、症状体征、中医症状/证候评分分别对应多种测评工具, 报告频次 1 或 2 次的测评工具达 13 种。同一种疾病由于测评工具选择的不同, 不但会影响结果的稳定性, 还会导致很多研究结果不能纳入系统评价, 无法给临床实践提供更高级别的证据, 造成资源浪费^[24]。既往研究表明, 圣乔治生活质量评分 (SGRQ) 和健康调查简表 (SF-36) 能相对准确反映 IPF 患者的生活质量^[24]。呼吸困难诊断的“金标准”是患者的自我感觉, 呼吸频率、血氧饱和度、动脉血气分析不能整体评价呼吸困难的程度^[25]。目前研究认为加利福尼亚大学圣地亚哥分校呼吸急促问卷 (UCSD SOBQ) 的条目符合 IPF 患者的主要症状, 能有效评估患者随时间变化的呼吸困难程度, 可用于 IPF 的临床试验^[26-27]。此外, 变化呼吸困难指数 (TDI) 的效度和反应度较好, Borg 评分配合 6 min 步行距离可以很好地描述患者静止和疲劳状态下的呼吸困难程度。以上测评方法各有优势, 临床试验应根据研究目的, 合理选择合适测评工具, 尽量避免出现使用率较小、被接受度较低的测评工具。

3.4 高分辨率 CT 评定标准不统一, 替代指标选择不合理

本研究中, 高分辨率 CT 评定标准分为定量和

定性分析两种。定量评分有多个评价指标,包括高分辨率 CT 定量成像软件判别、主要血管病变程度、年龄等,涉及范围较广,难以推广使用。定性分析主要根据技师或临床医师的主观判断,存在以下不足: 1) 高分辨率 CT 诊断需要多学科协助,对临床医生和技师的要求相对较高,不同经验的技师会做出不一样的判断,对结果的可靠性造成一定影响; 2) 部分纳入文献未提及是否对诊断技师实施盲法,如果未对技师施盲,技师对结果的诊断会有一定的导向性。高分辨率 CT 评定标准是判断病情变化的主要依据,也是评价疗效的重要指标,目前针对高分辨率 CT 判定标准的研究尚不完善,如何统一、规范其评价标准尚需探索。

生物标志物作为中间替代指标有简单易得、操作方便的优点。目前 IPF 可靠的生物标志物较少,可重复测量性低,临床未得到广泛认可^[29]。本研究中部分血清标志物,如肺表面活性物质脱辅基蛋白 A、D 及基质金属蛋白酶 7 或有助于 IPF 的诊断和预后^[29],但有些炎症指标特异性不强,不能作为合格的替代指标。因此,筛选具有特异性的中间替代指标是今后 IPF 重要的研究方向之一。

3.5 中文文献不良事件报道不充分,中医特色结局指标有待发掘

IPF 相关的中文 RCT 较少报告不良事件,缺少较为客观、公认的终点指标。客观报告不良事件是衡量临床试验质量的重要标志,任何临床试验都应该遵循这一原则,故建议以后的临床试验重视对不良事件的报道。本研究纳入的中医药治疗文献中,较少使用具有中医特色的结局指标,或对结局指标中参与评分的项目描述不清,让临床工作者很难从多项证候评分中找到适合 IPF 的证候评分标准。近年来中医药在防治 IPF 中取得了较好的进展,但具有中医特色的结局指标并未完善,建议参考国际制定核心结局指标集的标准,建立具有中医特色的结局指标体系。

结局指标是衡量治疗价值和疗效价值的基础,是体现一项干预措施实际价值的重要参考依据^[6]。本研究结果发现,目前 IPF 临床试验研究的结局指标体系尚不完善,存在结局指标种类繁多、部分指标疗效判定标准不统一、结局指标使用不规范等问题。由于本研究制定了较为严格的纳入、排除标准,只对 RCT 的结局指标的应用进行分析,未能

涵盖其他临床研究设计的结局指标,评价结果可能存在一定偏倚。近年来,建立疾病临床试验核心指标集的技术与方法逐渐成熟并成为研究热点。核心指标集不仅适用于 RCT,还可用于观察性研究、病例系列报告等其他临床试验研究及日常临床实践^[6],建议 IPF 研究者借鉴核心指标集的创建方法,在本研究所发现问题的基础上扩大检索范围,进行 IPF 临床结局指标的系统评价,并结合定性与定量研究方法,建立科学规范的 IPF 核心指标体系,以提高临床试验的质量。

参考文献

- [1] HARARI S, DAVI M, BIFFI A, et al. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study in primary care [J]. Intern Emerg Med, 2020, 15(3): 437-445.
- [2] STRONGMAN H, KAUSAR I, MAHER TM. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK [J]. Adv Ther, 2018, 35(5): 724-736.
- [3] 邢冬梅, 牟玮, 张俊华, 等. 有效性试验核心结局测量指标简介及启示 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(4): 252-256.
- [4] WATTERS LC, KING TE, SCHWARZ MI, et al. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am Rev Respir Dis, 1986, 133(1): 97-103.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 特发性肺(间质)纤维化诊断和治疗指南(草案) [J]. 中华内科杂志, 2002, 41(7): 6-8.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 55.
- [7] FUJIMOTO K, TANIGUCHI H, JOHKOH T, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality [J]. Eur Radiol, 2012, 22(1): 83-92.
- [8] ICHIKADO K, JOHKOH T, IKEZOE J, et al. Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology [J]. AJR Am J Roentgenol, 1997, 168(2): 333-338.
- [9] WELLS AU, KING AD, RUBENS MB, et al. Lone cryptogenic fibrosing alveolitis: a functional-morphologic correlation based on extent of disease on thin-section computed tomography [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(4): 1367-1375.

- [10] WELLS AU, HANSELL DM, RUBENS MB, et al. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis [J]. Am Rev Respir Dis, 1993, 148(4 Pt 1): 1076 - 1082.
- [11] LYNCH DA, GODWIN JD, SAFRIN S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(4): 488 - 493.
- [12] AUSTIN JH, MULLER NL, FRIEDMAN PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society [J]. Radiology, 1996, 200(2): 327 - 331.
- [13] KAZEROONI EA, MARTINEZ FJ, FLINT A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring [J]. AJR Am J Roentgenol, 1997, 169(4): 977 - 983.
- [14] WILLIAMSON PR, ALTMAN DG, BLAZEY JM, et al. Driving up the quality and relevance of research through the use of agreed core outcomes [J]. J Health Serv Res Policy, 2012, 17(1): 1 - 2.
- [15] QIU M, CHEN Y, YE Q. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Respir J, 2018, 12(3): 1084 - 1092.
- [16] RAGHU G, COLLARD HR, EGAN JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788 - 824.
- [17] WELLS AU, DENTON CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease-mechanisms and management [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(12): 728 - 739.
- [18] SAKETKOO LA, MITTOO S, HUSCHER D, et al. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials [J]. Thorax, 2014, 69(5): 436 - 444.
- [19] 闫相涛, 王慧娟, 李鹏, 等. 老年晚期非小细胞肺癌患者二线铂类联合方案和单药方案疗效的对比研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2019, 39(3): 242 - 245.
- [20] WELLS AU, BEHR J, COSTABEL U, et al. Hot of the breath: mortality as a primary end-point in IPF treatment trials: the best is the enemy of the good [J]. Thorax, 2012, 67(11): 938 - 940.
- [21] FLEETWOOD K, MCCOOL R, GLANVILLE J, et al. Systematic review and network meta-analysis of idiopathic pulmonary fibrosis treatments [J]. J Manag Care Spec Pharm, 2017, 23: S5 - S16. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.3 - b.s5.
- [22] YU X, LI X, WANG L, et al. Pulmonary rehabilitation for exercise tolerance and quality of life in IPF patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 8498603. doi: 10.1155/2019/8498603.
- [23] CLARKE M, WILLIAMSON PR. Core outcome sets and systematic reviews [J]. Syst Rev, 2016, 5(1): 11. doi: 10.1186/S13643-016-0188-6.
- [24] SWIGRIS JJ, BROWN KK, BEGR J, et al. The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF [J]. Respir Med, 2010, 104(2): 296 - 304.
- [25] 刘欣欣, 王浩彦. 慢性阻塞性肺疾病呼吸困难评价 [J]. 心脑血管病杂志, 2007, 26(1): 59 - 61.
- [26] GRIES K, ESSER D, WIKLUND I. Content validity of CASA-Q cough domains and UCSD-SOBQ for use in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Glob J Health Sci, 2013, 5(6): 131 - 141.
- [27] SWIGRI JJ, HAN M, VIJ R, et al. The UCSD shortness of breath questionnaire has longitudinal construct validity in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respir Med, 2012, 106(10): 1447 - 1455.
- [28] 袁殷茹, 张敏. 特发性肺纤维化预后相关生物标志物的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(5): 31 - 34.
- [29] 卢灵灵, 谢洋, 余学庆, 等. 生物标志物在特发性肺纤维化的研究现状及中医药研究思考 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 105 - 109.
- [30] 李慧敏, 熊兴江, 胡瑞学, 等. 中医药治疗不稳定性心绞痛随机对照试验结局指标的现状分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(7): 817 - 828.
- [31] 于长禾, 孙亚男, 何丽云, 等. 建立中医药临床研究核心结局指标集 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2526 - 2529.

(下转第 1058 页)

est proportion (46.1%, 239/965). There were 389 cases of MACCE. Logistic regression analysis showed that transient ischemic attack and re-admission due to angina pectoris were positively correlated to internal accumulation of damp-heat and blood stasis obstructing collaterals (OR = 5.39, $P = 0.04$); re-admission due to myocardial infarction, coronary revascularization, and recurrence of stroke were positively correlated to age (OR = 1.56, $P = 0.04$), wind-phlegm obstructing collaterals (OR = 2.07, $P = 0.02$), and ascendant hyperactivity of liver yang (OR = 5.07, $P = 0.02$); all-cause mortality was positively correlated to age (OR = 1.09, $P < 0.01$), heart and kidney yang deficiency (OR = 8.71, $P = 0.03$), deficiency of both yin and yang (OR = 38.81, $P < 0.01$). **Conclusion** Qi deficiency and blood stasis as well as deficiency of both qi and yin with blood stasis are the main syndromes of T2DM-SAP, and blood stasis is the major disease nature-related syndrome element. Internal accumulation of damp-heat with blood stasis obstructing the collaterals, wind phlegm obstructing the collaterals, ascendant hyperactivity of liver yang, heart and kidney yang deficiency, and deficiency of both yin and yang may be the high risk factors of occurrence of MACCE.

Keywords type 2 diabetes mellitus; stable angina pectoris; major adverse cardiovascular and cerebrovascular events; traditional Chinese medicine syndromes; real world study

(收稿日期: 2020-08-03; 修回日期: 2020-12-20)

编辑: 柴倩云

(上接第 1045 页)

Analysis of the Outcome Indicators in Randomized Controlled Trials of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

DI Jiaqi¹, LI Xuanlin¹, CAO Jiamin¹, YANG Shuguang¹, YU Xueqing^{1,2}

1. Co-construction Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine Prevention and Treatment of Respiratory Diseases by Henan Province and Education Ministry of P. R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450046; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT **Objective** To analyze the outcome indicators used in current randomized controlled trials (RCTs) of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), and to provide references for the rational use of outcome indicators in IPF clinical researches. **Methods** Databases including CNKI, Wanfang, VIP, Sinomed, PubMed and Web of Science were searched from the inception date to May 8th, 2020 for RCTs of IPF. Literature was screened and data was extracted. The frequency of outcome indicators in RCTs of IPF were descriptively analyzed. **Results** Totally 84 RCTs were included involving 71 outcome indicators with the frequency of 672 times. The outcome indicators were grouped into seven types, which include 25 physicochemical outcomes with frequency of 251 times (37.35%), 12 symptom and syndrome outcomes with frequency of 92 times (13.69%), 11 long-term prognostic outcomes with frequency of 115 times (17.11%), 8 quality of life outcomes with frequency of 58 times (8.63%), 3 safety outcomes with frequency of 105 times (15.63%), 2 traditional Chinese medicine symptom/syndrome outcomes with frequency of four times (0.60%), and 10 other outcomes with frequency of 47 times (6.99%). **Conclusion** The outcome indicators are varied in current RCTs of IPF; some outcomes have no unified evaluation criteria; and there are problems of irregular use of the outcomes. Therefore, top-level researches on IPF should be designed, and core outcome set is constructed, so as to promote the quality of IPF RCTs.

Keywords idiopathic pulmonary fibrosis; randomized controlled trials; outcome indicators; core outcome set

(收稿日期: 2020-08-10; 修回日期: 2020-12-01)

编辑: 柴倩云