

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.19.011

临床研究

补肾祛邪方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎多中心临床研究中受试者临床依从性及其影响因素

陶军秀^{1,2}, 李晓东^{1,*}, 梁海莉^{1,2}, 何堂清^{1,2}, 任朦^{1,2},
卢晨霞³, 余曼琪³, 鄢灯莹³, 皇甫炎林³

(1. 湖北省中医院, 武汉市武昌区粮道街花园山 4 号, 430061; 2. 湖北省中医药研究院; 3. 湖北中医药大学)

摘要 目的 探讨补肾祛邪方联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎多中心临床研究中患者临床依从性及影响因素。方法 选择 2012 年 6 月至 2016 年 8 月参加国家中医临床研究基地(湖北)重点病种的全国 13 个临床研究中心的慢性乙型肝炎患者, 给予恩替卡韦和补肾祛邪方治疗。回顾性分析受试者的临床依从性, 以“到诊率法”对受试者依从性进行评估, 应用 Logistic 回归分析临床依从性的影响因素。结果 本研究共纳入受试者 620 例, 随访 48 周, 脱落 59 例(9.5%), 完成所有访视者 561 例(90.5%), 其中按时到访并按要求完成相关检查及试验相关临床资料填写者 356 例(63.5%), 超窗到访或未按相关要求完成相关检查及试验相关临床资料填写者 205 例(36.5%)。不同区域受试者 4、8、12、24、36、48 周依从性均逐渐下降($P < 0.01$)。单因素分析显示, 家族史、研究中心配备临床研究协调员(CRC)、慢性肝病生存质量问卷(CLDQ)、健康状况问卷(SF-36)、健康变化、中医证候积分 6 项临床依从性差异有统计学意义($P < 0.05$); 回归分析显示, 研究中心配备 CRC、SF-36 得分对临床依从性的影响比较突出, 其中 CRC 与临床依从性呈正相关($P < 0.05$), SF-36 得分与临床依从性呈负相关($P < 0.05$)。结论 随着随访时间的延长按时到访率逐渐下降, 研究中心配备 CRC、SF-36 得分可能是影响受试者临床依从性的重要因素。

关键词 慢性乙型肝炎; 中医药临床研究; 临床依从性

目前西医治疗慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)以抑制病毒复制为主要治疗措施, 以抗病毒和免疫调节清除乙型肝炎病毒(HBV)为根本的治疗措施^[1]。中医药在调整人体功能包括免疫应答状态方面具有优势, 但中医药的治疗方法、方药规范化和药效机理研究仍是防治 CHB 亟待解决的“瓶颈”问题^[2], 需开展多中心随机对照试验以获得确切的临床疗效。在多中心随机双盲对照中医药临床研究中, 由于研究药物的服用方法繁琐、独特的气味及口感, 受试者往往不能坚持, 出现漏服或停服, 不依从或依从性差, 使得数据发生偏倚, 导致最终的研究结果不可靠或缺少价值。药物临床试验受试者的依从性包括服药依从性和临床依从性。临床依从性即遵循医嘱及试验方案完成相

关访视、检查及试验相关文件的依从性^[3]。本研究旨在通过分析国家中医临床研究基地(湖北)重点病种“补肾祛邪法治疗慢性乙型肝炎”随机双盲、平行对照、多中心临床研究 CHB 受试者的临床依从性(以下简称“依从性”), 并对影响依从性因素进行分析, 为中医药临床研究招募、筛选受试者提供依据。本研究通过了湖北省中医院伦理委员会审查(批件号: Z20020129), 所有受试者姓名均采用编号与姓名缩写代替。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》^[4]: 1) HBeAg 阴性者, 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV DNA) $\geq 10^4$ 拷贝/ml(相当于 2000 IU/ml); 2) 丙氨酸氨基转移酶(ALT) ≥ 2 倍正常值上限, 如用干扰素治疗, ALT 应 ≤ 10 倍

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012051)

* 通讯作者: lixiaodong555@126.com

正常值上限,血清总胆红素 < 2 倍正常值上限; 3) ALT < 2 倍正常值上限,但肝组织学显示组织活动指数 ≥ 4 ,或炎症坏死 2 级以上,或纤维化 2 级以上。中医辨证标准参照《病毒性肝炎中医辨证标准》^[9]慢性肝炎肝肾阴虚证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; 2) 年龄 18 ~ 65 岁; 3) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并其他类型病毒性肝炎; 2) 药物、乙醇等因素所致的肝炎及自身免疫性肝炎; 3) 重度肝炎、重型肝炎/肝衰竭、肝硬化、肝癌,以及严重的心脑血管、肺、肾、内分泌和造血系统原发性疾病、精神病患者; 4) 妊娠、哺乳期妇女。

1.4 一般资料

选取 2012 年 6 月至 2016 年 8 月参加上述临床研究的全国 13 个研究中心: 华东地区 (山东中医药大学附属医院、厦门中医院), 华南地区 (广西中医药大学第一附属医院、广东省中医院、深圳市中医院), 华中地区 (湖北省中医院、武汉市医疗救治中心、河南中医药大学第一附属医院), 华北地区 (北京佑安医院、中国人民解放军第三〇二医院、北京地坛医院、北京中医药大学东直门医院), 西北地区 (陕西省中医医院) 的受试者。共纳入患者 620 例,男 479 例,女 141 例,年龄 19 ~ 65 岁,平均年龄 (42.88 ± 15.92) 岁。其中违背方案入组 1 例,58 例分别于不同访视点脱落,共脱落/中止 59 例 (9.5%),故不纳入依从性统计。其中华东 5 例,华南 8 例,华中 41 例,华北 1 例,西北 4 例,各区域脱落率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。最终纳入统计分析 561 例,其中华东 39 例,男 30 例,女 9 例,平均年龄 (42.64 ± 9.89) 岁; 华南 144 例,男 107 例,女 37 例,平均年龄 (43.32 ± 26.16) 岁; 华中 312 例,男 245 例,女 67 例,平均年龄 (43.34 ± 10.40) 岁; 华北 42 例,男 33 例,女 9 例,平均年龄 (40.64 ± 10.18) 岁; 西北 24 例,男 19 例,女 5 例,平均年龄 (38.17 ± 9.79) 岁。各区域受试者性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

入组受试者均给予恩替卡韦 (苏州东瑞制药有限公司,国药准字 H20100129,规格 0.5 mg/片,

空腹口服,每次 1 片,每天 1 次) + 补肾祛邪方颗粒剂 (熟地黄 15 g (批号: 1205315)、茵陈 12 g (批号: 1205316)、姜黄 6 g (批号: 1205317)、五味子 9 g (批号: 1205318)、甘草 5 g (批号: 1205319),补肾祛邪方颗粒安慰剂 (由食用色素、苦味剂、乳糖、麦芽糊精混合,干法制粒) 由江阴天江药业有限公司制作。以入组时间 (0 周) 为基线,于第 0 周、4 周和 8 周各发放研究药物 4 周量,第 12 周、24 周和 36 周各发放研究药物 12 周量,每日 1 剂,加热水 200 ml 搅拌,待研究药物充分溶解后,分 2 次服用,上、下午各 1 次。共给药 48 周。

2.2 观察指标及方法

资料收集前,各中心均成立课题组,课题组成员经过统一培训,使用统一指导语采用面对面访谈方式收集资料,调查问卷在入组时由受试者自评完成,有疑问的当场解答,问卷当场收回并检查,如有遗漏,当场补齐,问卷内容如下。

1) 一般资料: 性别、年龄、婚姻状态、合并症、家族史、病程、个人嗜好 (吸烟、饮酒)、种族、地区。2) 中医证候问卷参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[10]设计: 主要评判受试者疾病严重程度,如恶心、食欲、胁肋疼痛、倦怠乏力、腰酸、失眠、多梦等,共 50 个条目,每个条目最低得分 0 分,最高得分为 3 分,得分越高,症状越重。3) 慢性肝病生存质量问卷 (CLDQ)^[11]: 用于评估肝病患者的生存质量的特异性量表,共 29 个条目,6 个领域: 腹部症状、乏力、全身症状、活动、情感功能、焦虑,由 7 个选项组成,从“总是如此”到“从来没有”,依次记为 1 ~ 7 分,再经标准化处理,得分越高,生存质量越高。4) 健康状况问卷 (SF-36)^[12]: 测量评价不同人群、不同状况和临床个体病人的生存质量,共 36 个条目,8 个维度: 生理机能、生理职能、躯体疼痛、一般健康状况、精力、社会功能、情感职能、精神健康。SF-36 还包含另一项健康指标: 健康变化,用于评价过去一年健康状态的总体变化情况。将所得分经标准化处理,得分越高表明生存质量越高,反之越差。得分换算公式:

$$\text{换算得分} = \frac{(\text{实际得分} - \text{该方面可能的最低得分})}{\text{该方面的可能的最高得分与最低得分之差}} \times 100$$

5) 研究中心是否配备临床研究协调员 (CRC)。

2.3 依从性评估方法

由于本研究对象为多中心临床研究受试者,各

中心研究者对受试者服药依从性评估方法采用了自我报告法、询问法、到诊率法等,无法统一,且目前还没有一种足够可靠、有效、敏感的测量依从性的“金标准”^[9]。受试者所取研究药物是否实际被正确、按时服用,目前没有较好的监管措施,无法科学、客观、正确地评价受试者服药依从性,故本研究仅采用“到诊率法”^[10]评估受试者临床依从性。研究药物发放时进行统一的服药依从性教育,并嘱咐受试者分别于(4周、8周、12周、24周、36周、48周)前后7天到访,以受试者在各访视点窗口期内到访,并遵循医嘱及试验方案完成相关检查及试验相关文件填写的为依从性好,反之则为差。此评估方法客观、真实,但不确定受试者所取研究药物是否按医嘱实际被服用。

2.4 质量控制

1) 试验方案培训: 试验开始前,对各中心研究者进行项目培训,内容包括: 临床研究的目的、意义与设计方案,临床研究计划,可行的标准操作规程,质量控制标准及相关的标准操作规程; 2) 入选受试者充分知情: 让受试者对该试验方案、试验药物和治疗过程做到完全了解并认可试验方案,增加受试者完成该试验的信心; 3) 加强质量监查: 包括对研究者的行为进行定期检查与抽查相结合,加强对研究人员监督联系及监查。4) 对受试者监查及教育: 采用多方式定期随访督促服药; 受试者到访时,药品管理员仔细核对服药日志记录卡记录的服药量、回收药物数量是否与发放药物数量一致,并对受试者进行一致的依从性教育。

2.5 统计学方法

采用中国中医科学院临床评价中心的电子信息采集系统 (electronic data capture, EDC) V4.0 双

录入数据,检验校对后采用 SPSS 19.0 进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差分析或 t 检验; 计数资料以例数、百分比描述,采用卡方检验; 采用 Logistic 回归分析探索依从性的影响因素; CLDQ、SF-36 缺失条目的得分用其所属方面的平均分代替,然后经标准化处理,再代入 Logistic 回归模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 多中心 CHB 受试者参与中医药临床研究到诊率情况

不同区域受试者均以 4 周依从性最好 (按时到访率均 $> 97\%$), 随访时间越长,依从性越低。随访 48 周仅 63.5% (356/561) CHB 受试者能按时到访并按要求完成相关检查及试验相关临床资料填写, 36.5% (205/561) 未按时到访或未按要求完成相关检查和 (或) 试验相关临床资料填写。各访视点区域内依从性相互比较, 华东地区 ($\chi^2 = 25.251, P < 0.01$)、华北地区 ($\chi^2 = 24.058, P < 0.01$)、西北 ($\chi^2 = 29.889, P < 0.01$)、华南地区 ($\chi^2 = 72.213, P < 0.01$)、华中地区 ($\chi^2 = 259.246, P < 0.01$), 差异均有统计学意义。详见表 1。

3.3 中医药临床研究 CHB 受试者依从性的影响因素

单因素方差分析结果显示: 家族史、研究中心配备 CRC、CLDQ 得分、SF-36 得分、健康变化、中医证候积分 6 项对依从性的影响有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 2。将有统计学意义的变量作为自变量,依从性作为因变量,根据多元回归分析对自变量的要求,对有序分类变量赋值: 家族史

表 1 不同区域慢性乙型肝炎受试者各访视点到诊率情况 [例 (%)]

访视点	依从性	华东 (39 例)	华南 (144 例)	华中 (312 例)	华北 (42 例)	西北 (24 例)	合计 (561 例)
4 周	好	38 (97.4)	140 (97.2)	309 (99.0)	41 (97.6)	24 (100.0)	552 (98.4)
	差	1 (2.6)	4 (2.8)	3 (1.0)	1 (2.4)	0	9 (1.6)
8 周	好	36 (92.3)	132 (91.7)	303 (97.1)	41 (97.6)	24 (100.0)	536 (95.5)
	差	3 (7.7)	12 (8.3)	9 (2.9)	1 (2.4)	0	25 (4.5)
12 周	好	34 (87.2)	126 (87.5)	297 (95.2)	39 (92.9)	24 (100.0)	520 (92.7)
	差	5 (12.8)	18 (12.5)	15 (4.8)	3 (7.1)	0	41 (7.3)
24 周	好	32 (82.1)	109 (75.7)	281 (90.1)	34 (81.0)	20 (83.3)	476 (84.8)
	差	7 (17.9)	35 (24.3)	31 (9.9)	8 (19.0)	4 (16.7)	85 (15.2)
36 周	好	28 (71.8)	109 (75.7)	264 (84.6)	37 (88.1)	23 (95.8)	461 (82.2)
	差	11 (28.2)	35 (24.3)	48 (15.4)	5 (11.9)	1 (4.2)	100 (17.8)
48 周	好	23 (59.0)	93 (64.6)	199 (63.8)	28 (66.7)	13 (54.2)	356 (63.5)
	差	16 (41.0)	51 (35.4)	113 (36.2)	14 (33.3)	11 (45.8)	205 (36.5)

注: 华东、华北、西北地区采用 Fisher 精确检验

“无”和“有”、研究中心配备 CRC “否”和“是”、依从性“差”和“好”分别赋值为 0 和 1，CLDQ、中医证候积分数据呈偏态分布，以对数转换后，代入 Logistic 回归分析模型，采用逐步回归，变量进入方程的水准为 $\alpha = 0.05$ ，剔除水准为 $\alpha = 0.10$ ，模型系数检验 $\chi^2 = 35.261$ ， $P < 0.001$ ，模型合理。多元回归分析结果显示：研究中心配备 CRC、SF-36 得分是依从性的独立影响因素，研究中心配备 CRC 与依从性呈正相关，SF-36 得分与依从性呈负相关，详见表 3。

4 讨论

4.1 中医药临床研究中受试者依从性有待提高

各区域受试者在 12 周内的按时到访率均在 90% 以上，随着随访时间的延长，按时到访率逐渐下降，随访 48 周，仅 63.5% 受试者能按时到访。研究者于 48 周时对华中地区受试者进行调查，发现有如下几点原因：1) 忙碌；2) 研究药物未服完（有漏服行为）；3) 研究药物难喝，服药量较少；4) 病情稳定，拒绝继续服用研究药物；5) 研

表 2 慢性乙型肝炎受试者依从性（48 周）影响因素的单因素分析 例（%）

相关因素	例数 (561)	依从性好	依从性差	统计量值	P 值	
性别	男	434 (77. 4)	272 (62. 7)	162 (37. 7)	0. 510 [*]	0. 475
	女	127 (22. 6)	84 (66. 1)	43 (33. 9)		
年龄	19 ~ 30 岁	85 (15. 2)	47 (55. 3)	38 (44. 7)	3. 109 [*]	0. 540
	31 ~ 40 岁	168 (29. 9)	107 (63. 7)	61 (36. 3)		
	41 ~ 50 岁	187 (33. 3)	123 (65. 8)	64 (34. 2)		
	51 ~ 60 岁	88 (15. 7)	58 (65. 9)	30 (34. 1)		
	61 ~ 65 岁	33 (5. 9)	21 (63. 6)	12 (36. 4)		
	婚姻状态	已婚	518 (92. 3)	328 (63. 3)		
未婚	43 (7. 7)	28 (65. 1)	15 (34. 9)			
合并症	有	39 (7. 0)	27 (69. 2)	12 (30. 8)	0. 602 [*]	0. 494
	无	522 (93. 0)	329 (63. 0)	193 (37. 0)		
家族史	有	87 (15. 5)	64 (73. 6)	23 (26. 4)	4. 534 [*]	0. 033
	无	474 (84. 5)	292 (61. 6)	182 (38. 4)		
地区	华东	39 (7. 0)	23 (59. 0)	16 (41. 0)	1. 511 [*]	0. 825
	华南	144 (25. 7)	93 (64. 6)	51 (35. 4)		
	华中	312 (55. 6)	199 (63. 8)	113 (36. 2)		
	华北	42 (7. 5)	28 (66. 7)	14 (33. 3)		
	西北	24 (4. 3)	13 (54. 2)	11 (45. 8)		
	病程	<5 年	191 (34. 0)	118 (61. 8)		
5 ~ 10 年	119 (21. 2)	77 (64. 7)	42 (35. 3)			
10 ⁺ ~ 20 年	144 (25. 7)	93 (64. 6)	51 (35. 4)			
>20 年	107 (19. 1)	68 (63. 6)	39 (36. 4)			
个人嗜好	有	34 (6. 0)	20 (58. 8)	14 (41. 2)	0. 335 [*]	0. 563
	无	527 (94. 0)	336 (63. 8)	191 (36. 2)		
种族	汉	547 (97. 5)	348 (63. 6)	199 (36. 4)	0. 247 [*]	0. 619
	其他	14 (2. 5)	8 (57. 1)	6 (42. 9)		
研究中心配备 CRC	是	464 (82. 7)	315 (67. 9)	149 (32. 1)	22. 709 [*]	<0. 001
	否	97 (17. 3)	41 (42. 3)	56 (57. 8)		
中医证候积分 (分, $\bar{x} \pm s$)		561	16. 33 ± 11. 26	13. 80 ± 10. 54	2. 618 [△]	0. 009
CLDQ 得分 (分, $\bar{x} \pm s$)		561	67. 83 ± 13. 73	71. 96 ± 13. 32	- 3. 498 [△]	<0. 001
SF-36 得分 (分, $\bar{x} \pm s$)		561	70. 93 ± 19. 68	77. 45 ± 16. 96	- 3. 964 [△]	0. 000
健康变化 (分, $\bar{x} \pm s$)		561	3. 48 ± 0. 90	3. 29 ± 0. 84	2. 437 [△]	0. 015

注：CRC，临床研究协调员；CLDQ，慢性肝病生存质量问卷；SF-36，健康状况问卷；*， χ^2 值， Δ ，t 值

表 3 561 例慢性乙型肝炎受试者依从性影响因素的 Logistic 回归分析结果

影响因素	回归系数	系数标准差	统计量	P 值	OR 值	95% 可信区间
分中心配备 CRC	1.010	0.230	19.240	<0.001	2.745	(1.748, 4.311)
SF-36 得分	-0.018	0.005	12.761	<0.001	0.982	(0.973, 0.992)
常量	1.064	0.437	5.939	0.015	2.899	

注：CRC，临床研究协调员；SF-36，健康状况问卷

研究者未按时提醒受试者到访时间; 6) 其他。为保证临床研究质量, 建议招募有足够时间配合研究流程、对中医药比较信任且愿意服用中医药的患者; 研究中心配备专职护士, 负责受试者随访、标本采集、安排各种检查预约、药物发放回收、提醒服药等; 研究者、研究护士需反复宣讲按时服用研究药物的重要性及对研究的意义, 取得受试者配合。

4.2 中医药临床研究受试者依从性影响因素

临床试验中依从程度与很多因素有关, 通常受试者是引起不依从的最主要因素^[1]。本研究影响受试者依从性的因素为: 研究中心配备 CRC、SF-36 得分。

研究中心是否配备 CRC 的 OR 值为 2.745, 表明 CRC 是受试者依从性的重要影响因素, 配备 CRC 比不配备 CRC, 受试者依从性增加 2.745 倍。中医药临床研究需要填写大量表格, 而研究者兼顾医疗、教学、科研任务, 工作繁忙, 临床研究往往交由研究生负责整个研究过程且频繁更换研究生, 导致负责的研究生对整个研究方案理解不充分, 相关检查及试验相关文件缺项, 以及对受试者提出的问题解答不透彻、不清楚, 与受试者进行交流时的技巧不够, 导致受试者不信任, 使受试者怀疑所参加试验的价值, 甚至退出试验^[2]。因而 CRC 在研究中起着重要作用, 研究中心是否配备 CRC 与研究者的科研态度、对试验的重视程度有关。建议选择能够保证时间进行临床研究的研究者, 同时配备 CRC, 协助研究者进行受试者访视, 并记录不良反应; 收集所有试验数据并记录在恰当的原始文件和病例报告表上; 全程负责受试者及其家属的教育、联络与咨询, 增加受试者对研究者的信赖; 与机构伦理委员会联络, 管理相关文书; 配合临床监查员的监查工作, 并协助研究者接受稽查和视察^[3], 减轻研究者的工作量; 加强质量监控避免研究者的依从性影响受试者的依从性。

本研究还发现, 依从性与 SF-36 得分呈负相关, SF-36 得分越高, 依从性越差。表明受试者与健康相关的生存质量越高, 自觉健康状况越好, 对疾病越不重视, 这类受试者往往间断服药或擅自停药, 拒绝按时回访, 在研究者或 CRC 的宣教及督促下被动或延迟到访。而未纳入模型的评估 CLDQ 及中医证候积分与依从性均无相关性, 可能与抗病毒和 (或) 补肾祛邪方治疗后, 受试者 ALT 复常、HBV DNA 阴转^[4], 疾病症状逐渐消失或自己感到无不适症状时, 自认为病情稳定, 不需要长期治疗

的观点有关, 与表 1 提示的随访时间越长依从性越差一致。无论是 SF-36 得分对依从性的影响, 还是 CLDQ 和中医证候积分与依从性无相关性, 均表明受试者对疾病认识不足, 对治疗不够重视。多项研究表明, 患者对疾病的认知水平与治疗依从性存在密切关系^[5-14]。建议研究者在研究过程中, 针对性实施规范化自我管理教育, 提高受试者对疾病认识及重视程度, 最大限度地调动受试者主观能动性, 提高其自我管理能力和依从性, 保障试验的顺利完成^[15]。

4.3 脱落受试者管理

失访、不良事件、严重不良事件、疗效欠佳、要求退出是脱落的常见原因, 失访是脱落的主要原因^[7-18]。建议在招募受试者时详细询问疾病史、工作性质、住所与研究中心距离、是否能按方案要求到访等; 定期健康教育和督促管理; 建立多种方式联系, 以降低失访率。本研究中为避免因不良事件、严重不良事件、疗效欠佳等研究者认为不宜继续参与研究而脱落的受试者纳入统计, 致临床依从性差的比例虚高, 故脱落的 59 例受试者未纳入统计分析, 可能会对结果有一定影响。

4.4 研究不足与关注问题

本研究为中医药临床研究受试者依从性提供了临床依据, 为今后 CHB 中医药临床研究提供了参考。不足之处在于本研究在原始研究方案中未设计调查受试者的文化程度、经济状况、职业、家庭住址与研究中心的距离等, 因此不在本次分析中。范大超^[9]认为影响招募的因素为: 试验方案, 医院、研究者、研究护士, 受试者。建议在中医药临床研究中, 设置研究护士, CRC, 招募生存质量稍低、工作稳定且不太忙碌患者。另外目前服药依从性均以受试者服药记录卡记录的服药量或通过研究药物发放、回收量, 计算受试者的服药量进行评估, 依从性容易被高估, 能否设计提醒受试者服药及服药后有电子记录的设备, 监督服药, 保证服药依从性的真实性, 值得关注。

参考文献

- [1] 高月求. 慢性乙型肝炎的中医药防治策略 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 35-37.
- [2] 程良斌, 王伯祥. 中医药治疗慢性乙型肝炎的回顾与展望 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(2): 65-68.
- [3] 寇莹莹, 汤依群, 吴剑秋, 等. 抗肿瘤药临床试验受试者依从性的影响因素及药学干预 [J]. 中国药房, 2012, 23(18): 1711-1713.

- 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) □. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- 中华中医药学会内科分会. 病毒性肝炎中医辨证标准 □ // 中华中医药学会内科分会. 中华中医药学会第 11 届肝胆病学术会议论文集, 2004: 198-200.
- 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: 150-151.
- 吴创鸿, 邓启文, 纪晓抒, 等. 慢性肝病问卷在慢性乙型肝炎患者中的试用 □. 中国临床心理学杂志, 2003, 11(1): 60-62.
- 张作记. 中国行为医学科学(行为医学量表手册) [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 54-59.
- 曾婧, 陈冠民, 李汝霖. 新药临床试验中受试者的依从性问题 □. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(9): 568-570.
- 卢根娣, 张鹭鹭. 药物临床试验中受试者的依从性管理 □. 解放军医院管理杂志, 2008, 15(3): 293-299.
- 张君, 李国信, 张锡玮. 谈新药临床试验中受试者和研究者依从性问题 □. 辽宁中医杂志, 2005, 32(8): 854-855.
- 王帅, 毛静远, 王贤良, 等. 多中心临床研究中受试者依从性的影响因素及应对措施 □. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(2): 104-106.
- 张盖. 中药临床试验中研究者依从性保障 □. 实用药物与临床, 2012, 15(3): 189-190.
- 杨元素, 李丽, 黄夏寒. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎的临床研究 □. 传染病信息, 2017, 30(1): 34-37.
- 王永梅, 曲熙波, 郝淑卿. 延续性护理对慢性乙型肝炎患者治疗依从性和治疗效果的影响 □. 中国健康教育, 2016, 32(2): 169-170, 180.
- 张静, 陈佳蕾. 社区干预对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗依从性的影响研究 □. 中国全科医学, 2011, 14(13): 1471-1474.
- 张莉, 郭晋敏, 康长清, 等. 我院药物临床试验受试者管理分析及对策 □. 中国医药导报, 2015, 12(6): 140-144.
- 李永国, 杨泉, 曾姣娥, 等. 药物临床试验中受试者脱落原因及对策 □. 医药导报, 2014, 33(7): 975-976.
- 范大超. 受试者有效招募及影响因素 □. 中国处方药, 2010(1): 70-72, 76.

Clinical Compliance and Influencing Factors in Patients with Chronic Hepatitis B Treated by Traditional Chinese Medicine in Multi-center Clinical Trial

TAO Junxiu^{1,2}, LI Xiaodong^{1,2}, LIANG Haili^{1,2}, HE Tangqiang^{1,2}, REN Meng^{1,2}, LU Chenxia³, YU Manqi³, YAN Dengying³, HUANGFU Yanlin³

(1. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061; 2. Hubei Academy of Traditional Chinese Medicine; 3. Hubei University of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objectives** To analyze the clinical compliance and the influencing factors of patients with chronic hepatitis B in the clinical research of traditional Chinese medicine (TCM). **Methods** The participants from 13 clinical research centers nationwide who participated in the National TCM Clinical Research Base (Hubei) from June 2012 to August 2016 were selected to retrospectively analyze the clinical compliance of the subjects. By using the "arrival rate" method, the assessment of subject compliance was conducted. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of clinical compliance. **Results** A total of 620 cases were included in the study. After follow-up for 48 weeks, 59 cases (9.5%) were lost. 561 participants (90.5%) completed all visits, including 356 participants (63.5%) that visited on time and completed relevant examinations and tests, and 205 participants (36.5%) that visited over the deadline or did not complete the related clinical data as required. The compliance of subjects in different regions decreased gradually in 4, 8, 12, 24, 36, and 48 weeks ($P < 0.01$). Univariate analysis showed statistical difference ($P < 0.05$) in 6 clinical compliance differences including family history, clinical research coordinator (CRC), chronic liver disease quality of life questionnaire (CLDQ), Short Form 36 Health Survey Questionnaire (SF-36), health changes, and TCM syndrome scores. Regression analysis showed that the impact of CRC and SF-36 scores on clinical compliance was prominent. CRC was positively correlated with clinical compliance ($P < 0.05$), and SF-36 scores was negatively correlated with clinical compliance ($P < 0.05$). At the same time, the results showed that the patient's family history, CLDQ, health changes, TCM syndrome scores, etc. did not show a correlation with compliance. **Conclusion** The on-time visit rate gradually decreases with the extension of follow-up time. CRC and SF-36 scores are important influencing factors of clinical compliance.

Keywords chronic hepatitis B; traditional Chinese medicine clinical research; clinical compliance

(收稿日期: 2018-05-10; 修回日期: 2018-07-03)

编辑: 柴倩云