

中医药防治糖尿病肾病的临床试验注册现状分析

王慧¹, 卢定义¹, 谢春光^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院内分泌科, 四川 成都

收稿日期: 2024年3月19日; 录用日期: 2024年4月13日; 发布日期: 2024年4月18日

摘要

目的: 检索中国临床试验注册中心(ChiCTR)数据库和国际临床试验注册平台(ICTRP), 统计分析中医药治疗糖尿病肾病的临床试验注册现状, 为把握相关发展形势提供借鉴。方法: 按照纳排标准检索建库至2023年12月31日收录的中医药治疗糖尿病肾病的注册临床试验, 经独立的2名研究者进行试验数据筛选和提取, 采用Microsoft Excel 2019录入数据, 并进行整理统计。结果: 最终纳入79项中医药治疗糖尿病肾病注册临床试验, 包括67项实验性研究(84.81%)和12项观察性研究(15.19%)。注册地区涉及17个省级行政区, 注册数量最多的是北京(28项, 35.44%)和上海(15项, 18.99%), 经费来源以地方财政为主(49项, 62.03%)。干预措施多为西医基础治疗联合中医药(34项, 40.04%), 结局指标以疗效性指标为主, 安全性指标和附加指标较少。结论: 目前中医药治疗糖尿病肾病临床试验注册数量呈上升趋势, 但整体数量仍偏少。研究者应重视注册细节和研究方案方面的优化, 进一步提升注册质量。

关键词

糖尿病肾病, 中医药临床试验, 临床试验注册, 中国临床试验注册中心, 国际临床试验注册平台

Analysis of Clinical Trial Registration Status of Traditional Chinese Medicine in the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease

Hui Wang¹, Dingyi Lu¹, Chunguang Xie^{2*}

¹Clinical Medical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

*通讯作者。

Abstract

Objective: Retrieve the Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) database and the International Clinical Trial Registration Platform (ICTRP), and statistically analyze the current status of clinical trial registration of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic nephropathy, so as to provide reference for grasping the relevant development situation. **Methods:** According to the inclusion and exclusion criteria, the registered clinical trials of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic nephropathy from the establishment of the database to December 31, 2023 were retrieved. The experimental data were screened and extracted by two independent researchers. Microsoft Excel 2019 was used to input data and organize statistics. **Results:** Finally, 79 registered clinical trials of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic nephropathy were included, including 67 experimental studies (84.81%) and 12 observational studies (15.19%). The registered areas involved 17 provincial-level administrative regions, with the largest number of registrations in Beijing (28 items, 35.44%) and Shanghai (15 items, 18.99%). The source of funds was mainly local finance (49 items, 62.03%). The intervention measures were mostly basic treatment of Western medicine combined with traditional Chinese medicine (34 items, 40.04%). The outcome indicators were mainly efficacy indicators, and there were fewer safety indicators and additional indicators. **Conclusion:** At present, the number of clinical trials registration in the treatment of diabetic kidney disease with traditional Chinese medicine is on the rise, but the overall number is still small. Researchers should pay attention to the optimization of registration details and research programs to further improve the quality of registration.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Clinical Trial of Traditional Chinese Medicine, Clinical Trial Registration, ChiCTR, ICTRP

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾脏疾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是我国常见病与多发病, 临床诊断依赖糖尿病病史、随机尿白蛋白/肌酐比值、估算肾小球滤过率、肾活检, 目前治疗方案以降糖、降压等综合管理为主, 由于其发病机制复杂, 故在合理用药、规范诊疗、精细化管理等方面仍有问题亟待解决[1]。中医药是干预糖尿病肾病的重要治疗方法, 以西医常规综合治疗方案联合中医药干预可明显改善患者临床症状、缓解疾病进展、提高生存质量等, 尤其在早、中期效果更为显著[2]。目前中医药治疗糖尿病肾病虽日益受到关注, 临床研究注册数量也不断增长, 但尚缺乏高质量中医药循证医学证据, 未纳入相关指南诊疗方案推荐, 从而限制中医药临床的广泛应用。

高质量临床试验是高质量循证证据产生的重要前提[3]。高质量的研究需要有严密的研究设计, 并高度重视研究结局的可信度[4]。自 2007 年世界卫生组织宣布中国临床试验注册中心成为国际临床试验注册协作网一级注册机构后, 我国临床试验注册事业迅猛发展。临床试验透明化包括临床试验注册、清楚准确报告结果、共享临床试验结果数据及共享原始数据[5], 是保证试验数据客观化、科学性的重要举措。

作为全球性临床试验管理机制，临床试验注册兼有伦理、监管、学术的多重作用，使临床研究结果具备可追溯性，避免重复研究、资源浪费[6]。研究证明，中医药临床试验注册可以提高国际影响力。本文总结中医药治疗糖尿病肾病临床注册试验情况，分析基本特征和报告质量，为进一步规范和开展临床研究提供借鉴。

2. 资料和方法

2.1. 文献检索

以 ChiCTR 数据库(chictr.org.cn)和国际临床试验注册平台(trialsearch.who.int)为检索平台。检索时间为建库至 2023 年 12 月 31 日，收集中医药治疗糖尿病肾病相关的临床注册研究，中文以“糖尿病肾病”“糖尿病肾脏病”“糖尿病肾脏疾病”“DKD”分别为“研究疾病名称”和“注册题目”进行搜索，英文以“diabetic nephropathy”“diabetic kidney disease”为检索词进行搜索。

2.2. 纳入标准

1) 研究内容：受试者为糖尿病肾病确诊病例，与中医药理论指导下糖尿病肾病预防、治疗、观察等研究相关。2) 干预措施：干预措施或暴露因素包含中医药疗法，对照组不限。3) 研究类型：不限。4) 结局指标：不限。

2.3. 排除标准

注册信息有误、重复注册或注册中心提示已撤销注册的研究；未体现中医药理论指导下开展的注册试验研究。

2.4. 数据提取

2 名研究者独立进行数据库检索，根据纳排标准排除不符合标准的研究纳入注册临床试验，并进行交叉核对，对确定纳入的研究分别独立进行资料提取，并再次交叉核对，过程中如遇到分歧，请第三人谢春光老师决定。资料提取采用 Microsoft Excel 2019 表格对纳入研究进行提取，主要内容包括：注册号、注册年份、注册号状态、注册题目、研究课题的正式科学名称、研究负责人及所在单位、申请联系人、所在单位、单位级别、注册城市、伦理审查、项目来源、研究设计方法、研究类型、研究设计、研究对象、纳入标准、排除标准、干预措施、样本量、检测指标/结局指标等。

2.5. 数据分析

对注册研究内容进行整理，对提取信息进行描述性分析。

3. 检索结果

共检索中医药防治糖尿病肾病研究 87 项，经双人按照纳排标准筛选项目，总共纳入 79 项研究，在中国临床试验注册中心注册项目有 74 项(93.67%)，在国际临床试验注册平台注册的研究有 5 项(6.33%)。预注册为 70 项(88.61%)，补注册有 9 项(11.39%)。

3.1. 注册试验类型分布

总共纳入 87 项临床研究，包括 67 项实验性研究(84.81%)和 12 项观察性研究(15.19%)，分别是随机对照试验 63 项(79.75%)，非随机对照试验、病例对照研究、队列研究各 4 项(5.06%)，回顾性研究 3 项(3.80%)，横断面研究 1 项(1.27%)。目前临床研究仍以随机对照试验为主，其他少量研究有糖尿病肾病中医证候标

志物相关研究 4 项(5.06%)、真实世界研究 3 项(3.80%)、中医药干预糖尿病肾病的诊断及预后模型建立 2 项(2.53%)。如图 1 示,目前中医药治疗糖尿病肾病临床试验注册数量呈上升趋势,但整体数量仍偏少。

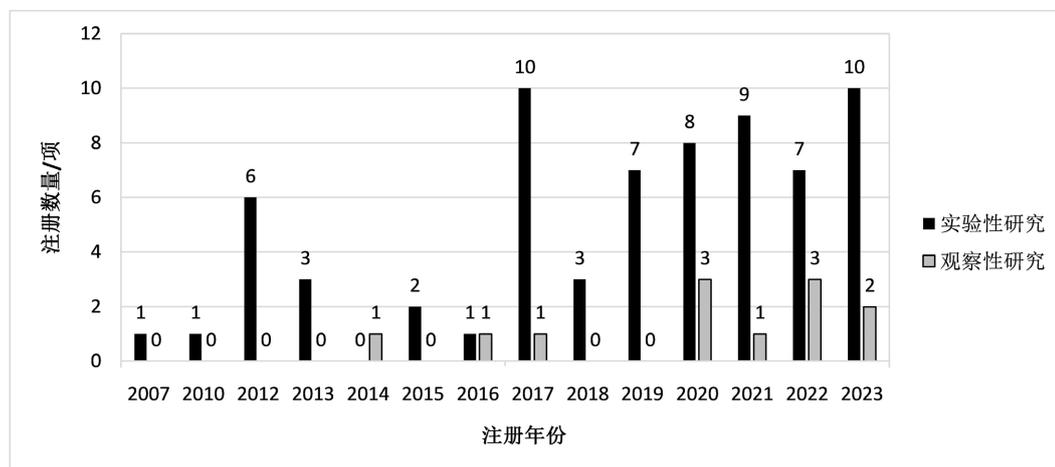


Figure 1. The number of registered clinical trials of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of diabetic kidney disease from 2007 to 2023

图 1. 2007~2023 年中医药防治糖尿病肾病临床试验注册数量分布情况

3.2. 医疗机构分布情况

注册地区涉及 17 个省级行政区,根据注册数量排名依次为北京(28 项,35.44%),上海(15 项,18.99%),江苏(8 项,10.13%),四川(4 项,5.06%),广东、山东、湖北、天津(3 项,3.80%),辽宁、甘肃、安徽(2 项,2.53%),河北、福建、浙江、陕西、河南、香港(1 项,1.27%)。主持开展注册临床研究数量居前的医疗机构依次为北京中医药大学东直门医院(8 项,10.13%),上海中医药大学附属龙华医院(6 项,7.60%),中国中医科学院广安门医院、上海市第六人民医院(5 项,6.33%),江苏省中医院(4 项,5.06%),中日友好医院、成都中医药大学附属医院(3 项,3.80%)。

注册临床试验经费来源主要包括财政项目 49 项(62.03%),医院资助 14 项(17.72%)、药企资助 8 项(10.13%,含与医院共同资助 1 项),自筹经费 8 项(10.13%,含与医院共同资助 1 项),未明确说明资助经费来源 2 个(2.53%)。

3.3. 中医干预情况

在 79 项临床注册研究中,干预措施多为西医基础治疗联合中医药(34 项,40.04%)、单纯中医药干预(30 项,37.98%),将纳入研究所采取的中医药干预措施汇总见表 1,包括采用中成药/院内制剂 25 项(31.65%),自拟经验方 35 项(44.30%),辨证论证 7 项(8.86%)。

对照组选择方面,34 项(43.04%)研究选择西医常规治疗方案作为对照组,19 项(24.05%)选择单纯中药安慰剂作为对照组,12 项(15.19%)选择西医常规治疗方案联合中药安慰剂作为对照组。

3.4. 样本量及多中心试验情况

79 项临床研究共计纳入研究总样本量为 26,788 例,样本量 ≤ 100 例的研究共有 28 项,100 $<$ 样本量 ≤ 200 的研究共 29 项,200 $<$ 样本量 ≤ 500 的研究共 14 项,样本量 > 500 例的研究共 8 项,如图 2 所示,其中样本量最大的研究为渴络欣真实世界临床应用及疗效安全性回顾性研究(注册号:ChiCTR2000040999)。共有 31 个临床研究为多中心试验,中心数 ≤ 5 个单位的研究共 18 项(22.78%),5 $<$

中心数 ≤ 10 个单位的研究共 9 项(11.40%), $10 < \text{中心数} \leq 20$ 个单位的研究共 3 项(3.80%), 中心数 > 20 个单位的研究仅 1 项(1.27%) (表 2)。

Table 1. Classification of TCM interventions

表 1. 中医干预分类

中成药/院内制剂		自拟经验方		辨证论治
名称	治法	名称		分组
六味地黄丸	滋阴补肾	滋膝饮	肾安通络汤	A: 脾肾气虚
复方丹参滴丸	活血化瘀	糖肾方	糖肾微宁方	B: 脾肾阳虚
桂附地黄丸	温补肾阳	保肾方	益肾祛风方	C: 脾肾气阴虚
三芪口服液	益气活血	黄芪汤	止消散癥方	D: 肝肾阴虚
芪地糖肾颗粒	填精通络	糖肾汤	益气通络方	E: 阴阳虚
冠心宁片	活血化瘀, 通脉养心	肾浊方	益气活血方	A: 填精通络方
黄葵胶囊	清利湿热, 解毒消肿	消渴汤	陈氏糖肾方	B: 消癥散结方
渴络欣胶囊	益气养阴、活血化瘀	芪箭颗粒	半夏泻心汤	A: 糖肾 1 号方
		葫芦巴丸	黄芪消白颗粒	B: 糖肾 2 号方
肾炎康复片	益气养阴、健脾补肾 清解余毒	补肾通络方	芪黄益肾颗粒	益肾通络法
糖肾康胶囊	补益肾气、益气养阴 利湿化浊、活血化瘀	糖肾祛湿方	双黄二仙颗粒	健脾补肾、祛瘀通络法
黄芪颗粒	补气固表, 利尿 脱毒排脓, 生肌	参芪地黄汤	芪丹糖肾颗粒	A: CKD1 期予益肾固精方
芪蛭降糖胶囊	益气养阴、活血化瘀	消癥散结方	益气养阴活血方	B: CKD2~3 期予益肾泻浊方
雷公藤多苷	祛风解毒、除湿消肿 舒筋通络	金胡固肾方	黄芪桂枝五物汤	A: 早期透热消癥组: 基础治疗合并透热消癥方加减
宝肾方	益气健脾、活血化瘀	益肾通络方	固本活血通络方	B: 中期清热消癥组: 西医治疗合并清热消癥方加减
		健脾益肾方	健脾补肾活血汤	C: 晚期泄浊消癥组: 西医治疗合并泄浊消癥方加减

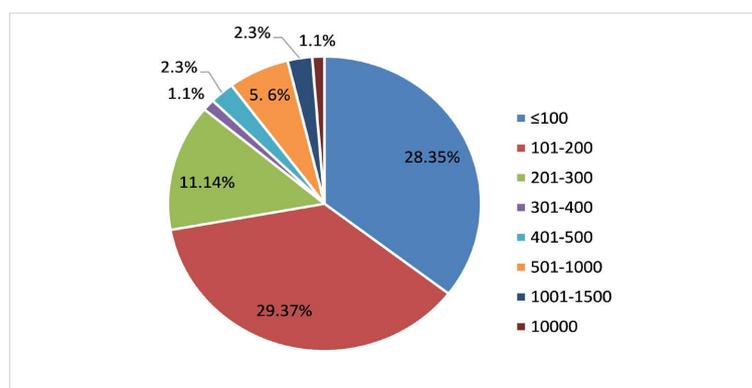


Figure 2. The distribution of sample size of registered clinical trials of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of diabetic kidney disease from 2007 to 2023

图 2. 2007~2023 年中医药防治糖尿病肾病临床试验注册样本量分布情况

Table 2. The distribution of multicentre clinical trial
表 2. 多中心临床试验分布情况

中心数	项目数
2	3
3	5
4	3
5	7
6	5
8	3
9	1
12	1
13	1
18	1
43	1

3.5. 结局指标

汇总整理 79 项研究的结局指标,结果显示出现次数 ≥ 5 次的指标共 23 个,分为 4 类:① 疾病诊断类指标:肾小球滤过率 51 次,尿白蛋白肌酐比值、24 h 尿蛋白定量 48 次,血清肌酐 33 次,尿微量白蛋白排泄率 11 次,24 h 尿微量蛋白定量 10 次,尿常规 6 次,② 血糖相关指标:血糖 39 次,糖化血红蛋白 29 次,③ 症状类指标:中医证候 29 次,生活质量相关评分 11 次,终点事件 6 次,血压 6 次,④ 生化类指标:总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白 24 次,生化 15 次,血尿素氮 12 次,胱抑素 C 9 次,血尿酸 7 次,肾功能 6 次。

3.6. 随机方法

纳入 67 项随机对照研究中有 5 项未说明随机方法,共有 62 项说明了随机方法,其中有 4 项未说明具体的说明方法。采用次数较多的随机方法依次是计算机随机法(19 项, 30.16%)、简单随机法(13 项, 20.64%)、分层区组随机法(10 项, 15.87%),采用较少的依次是区组随机法(6 项, 9.52%)、中央随机法(4 项, 6.35%)、分层随机法(2 项, 3.16%)(表 3)。

Table 3. The distribution of random methods
表 3. 随机方法分布情况

随机方法	项目数	比例
计算机随机法	19	30.16%
简单随机法	13	20.64%
分层区组随机法	10	15.87%
区组随机法	6	9.52%
未说明方法	5	7.94%
中央随机法	4	6.35%
未说明清楚	4	6.35%
分层随机法	2	3.18%

4. 讨论

4.1. 中医药防治糖尿病肾病相关成果

中医药在改善糖尿病肾病患者尿蛋白、尿白蛋白/肌酐比方面中药具有独特且明确的疗效。由南京大学医学院附属金陵医院[7]开展的一项前瞻性、随机、对照临床试验，纳入 65 例糖尿病肾病患者，随机分配到缬沙坦组或雷公藤提取物组，连续服药观察 6 个月，结果显示雷公藤提取物组患者的平均尿蛋白水平显著降低，eGFR 降幅明显低于缬沙坦组(注册号：NCT00518362)。由北京中医药大学东直门医院柳红芳团队[8]负责的一项临床试验，共纳入 57 例糖尿病肾病患者，随机分配至芪地糖肾颗粒组或安慰剂组，结果显示芪地糖肾颗粒可有效改善 UACR、血肌酐、中医证候积分，均优于安慰剂对照组(注册号：ChiCTR2100046403)。

由北京中医药大学东直门医院赵进喜团队[9]组织的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验纳入 129 例 DKD 患者，随机分为渴络欣胶囊组和安慰剂对照组，两组均口服厄贝沙坦作为基础治疗，观察 24 周，结果显示渴络欣胶囊组自然 log-UACR 变化、UACR 持续增加至少 30% 和 40% 的发生率、症状和生活质量评分的变化均优于对照组，表明渴络欣胶囊联合厄贝沙坦可以有效减少微量白蛋白尿，缓解临床症状，并改善 2 型糖尿病早期 DKD 患者的生活质量(注册号：ChiCTR2100052764)。因渴络欣胶囊治疗糖尿病肾病疗效明确，被纳入山东省中西医结合 2 型糖尿病肾脏病微量白蛋白尿防治实施指南[10]。

辨证论治是中医药防治疾病的核心机要，中医药干预糖尿病肾病的临床试验继承辨证论治核心，各研究单位多以临床验效方剂作为干预方法申请临床试验，为开发确有疗效、机制明确的中药新药做好铺垫。由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院组织开展的一项双盲随机对照设计的临床研究结合中药分期治疗，糖尿病 CKD1 期予益肾固精方颗粒剂联合缬沙坦[11]、糖尿病 CKD2-3 期予益肾泻浊方颗粒剂[12]联合缬沙坦，两组均与单纯服用缬沙坦组进行对比，结果显示，益肾固精方联合缬沙坦组显著降低尿微量白蛋白、中医证候积分、血尿酸、尿 β_2 -微球蛋白、空腹血糖、血黏度、血脂，疗效优于单用缬沙坦组，益肾泻浊方联合缬沙坦组尿微量白蛋白、血肌酐明显降低，肾小球滤过率明显升高，D-二聚体、纤维蛋白原水平均明显下降，均提示中西医结合治疗优于单用西药组，缓解糖尿病 CKD 患者临床症状，提高生活质量，改善肾脏微循环及肾功能，降低尿蛋白排泄。

4.2. 提高临床研究设计与注册规范性

吴泰相团队[5]研究发现目前我国临床研究人员对临床试验注册仍存在知晓率低、注册率低的现状，最保守估计，我国每年应注册的临床试验注册率仅 15% 左右。即使在已注册临床研究中，也存在注册信息不正确、不完整现象，以笔者纳入统计 79 项研究为例，仍有 5 项研究(6.33%)未取得伦理批件，2 项研究(3.16%)未说明课题资助来源，5 项研究(6.33%)未说明随机方法。由于公开可查询的临床注册研究缺乏许多必须信息，导致中医药疗效的真实性难以得到客观评估。2005 年，中国循证医学中心对中医药临床“随机对照试验”的主要研究者进行电话采访，调查随机方法正确性。发现从 1995 年 1 月至 2005 年 5 月发表的 1452 个标称“随机对照试验”的文章中，采用正确随机方法的 RCT 仅 103 个，占总数的 7.3%，其中仅 3 篇文献符合 CONSORT 报告标准条目内容的 80%，6 篇符合 56%~65%，51 篇符合 31%~50%，43 篇仅符合 9%~30%。因此，研究者应积极与统计学家、流行病学家、大数据分析专家等相互合作，制定严谨、执行高效的临床试验方案，严谨、公开、透明的进行临床研究设计与临床研究注册。

4.3. 增强临床研究数据公开透明化

临床研究数据是宝贵的医学资源，提高临床研究数据转化可以为医疗决策提供证据，因此重视临床研究数据公开透明化、可获取性、完整性、正确性是提高中医药临床研究质量的关键，避免因阴性结果

或结果不明确而不进行报道,减少发表偏倚。研究发现选择了错误或不重要的研究问题、研究发表偏倚、研究不发表或不及时发表等会造成严重的临床研究资源浪费[13]。据估计,2010年全球生物医学研究经费投入达2400亿美元,但其中85%(约2000亿美元)存在浪费[14]。2014年,Lancet发表了系列研究,深入讨论了如何避免生物医学研究的浪费,主要原因包括[15]遴选临床问题欠当,研究设计、方法和分析未采取足够措施降低研究偏移,研究浪费监管不足,相关研究信息可及性差,未充分报告研究报告,以上问题贯穿研究过程,降低了研究质量。2017年Annals of Internal Medicine发表历经10年修订的CONSORT CHM Formula,以期规范中医药临床研究设计方法、提高中医药临床试验报告质量、产生更高质量的中医药临床研究循证证据,促进中医药临床研究证据更加国际化[16]。为加强临床研究报告规范性,由卞兆祥教授团队牵头制订完成《中药复方临床随机对照试验报告规范2017》已发表,可供研究者参考。

4.4. 优化中医特色疗效评价体系

临床研究常用的疗效评价结局指标包括终点指标、替代指标、症状与体征、生存质量、安全性指标等[17],中医学临床研究为区别于西医临床研究的疗效指标普遍会采用症状与体征的主观疗效评价,对240项中医药随机对照试验中医证候评分的评价分析研究发现尚缺乏统一、通用的评价标准,在国内中医临床研究中的应用尚不普遍,具有在国外学术界的认可程度不高的特点[18],因此目前中医药临床研究疗效评价指标仍然主要以现代医学检验检查等替代指标作为参考[19]。在笔者纳入79项研究中主要采用的指标是西医诊断疾病指标,51项采用肾小球滤过率,尿白蛋白肌酐比值、24h尿蛋白定量分别被48项研究采用,仅有29项采用中医证候量表法,11项采用生活质量相关评分。

中医诊疗方式强调临床辨证、动态调整,根据中医证候动态演变的规律辨证论治,故目前尚没有完全规范中医症状、证候诊断,缺少中医药标准化的诊断标准或客观化评价手段,然而循证医学要求严格纳排标准、统一的干预方式,若制定中医药临床研究纳排标准和固定的干预方式,事实上放弃了辨证论治的优势,从而牺牲部分临床疗效[20]。中医药临床研究常常采用量表评价疗效,常见有中医证候评价量表、中医体质量表、生存质量量表、患者报告结局量表、西医专科疾病相关量表,然而以上量表法存在症状积分统计欠严谨、照搬西医评价量表、缺乏统一评判标准、临床结合不紧密的缺陷[21]。

2023年《中药注册管理专门规定》中明确提出,中药新药研制应当注重中医药原创思维及整体观,建立中医药特色的疗效评价指标和体系是促进中医药临床研究国际化接轨的重要环节。国内研究者[22]探索性地提出符合中医药特色的综合疗效评价思路及方法,构建遵循“O-S-W-I-D”原则的“病-证-人”三维指标体系,基于主客观赋权、综合评价模型的多指标评价方法,以期形成多干预方案横向比较、多时点同一干预措施纵向比较、“方案-时间”横纵向动态可视化、事后分析等灵活应用,从而科学、客观、全面、动态地解读中医药整体观指导下的多靶点、系统调节、综合受益的临床疗效价值及特色。

综上所述,目前中医药治疗糖尿病肾病临床试验注册数量呈上升趋势,但整体数量仍偏少。目前在临床研究注册信息填写不全、结局指标缺少中医疗效数据、长期随访数据偏少、数据共享欠透明化、随机盲法执行不到位、研究成果发表不足等方面需进一步提升。中医药防治糖尿病肾病具有广阔的开发前景,亟待临床医生和基础研究专家共同促进相关中药成果转化,应继承传统中医药丰富的理论、经验,坚持自身科学内涵和学术特点,形成创新性现代中医药干预糖尿病肾病研究方案,同时进一步加强临床试验的规范性,得到高质量循证证据,从而制定精当的诊疗方案,提高患者生存质量,延缓疾病进程,发挥中医药防治糖尿病肾病的独特优势。

致 谢

感谢谢春光老师对研究指导与监督,感谢卢定义师妹协助数据筛查与整理。

参考文献

- [1] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.
- [2] 王淑斌. 中西医结合治疗 2 型糖尿病的知识图谱分析[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [3] Kumar, A. and Taggarsi, M. (2021) GRADEing Quality of Evidence and Its Importance in Evidence-Based Practice. *BMJ Evidence-Based Medicine*, **26**, 228-230. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111525>
- [4] Kumar, A., Taggarsi, M., 王瑞, 等. GRADE 证据质量评级及其在循证实践中的重要性[J]. 中国医院院长, 2021, 17(14): 21-22.
- [5] 吴泰相, 米娜瓦尔·阿不都, 郝园, 孔翔瑜, 陈硕, 李幼平. 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.
- [6] 广东省药学会药物临床试验专业委员会. 药物临床试验实践与共识[M]. 北京: 中国医药科学技术出版社, 2020: 82.
- [7] Ge, Y., Xie, H., Li, S., Jin, B., Hou, J., Zhang, H., Shi, M. and Liu, Z. (2013) Treatment of Diabetic Nephropathy with *Tripterygium wilfordii* Hook F Extract: A Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Journal of Translational Medicine*, **11**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-134>
- [8] 吴曦. 芪地糖肾颗粒对 DKD 患者蛋白尿及尿 NGAL、尿 NAG 的影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [9] Zhao, J., Wang, S., Li, X., Zhang, G., Xu, Y., Zheng, X., Guo, J. and Zhang, Z. (2024) A Prospective, Multicentered, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Keluoxin Capsules in the Treatment of Microalbuminuria in Patients with Type 2 Early Diabetic Kidney Disease. *Journal of Integrative and Complementary Medicine*, **30**, 185-195. <https://doi.org/10.1089/jicm.2022.0809>
- [10] 赵家军, 韩文霞. 山东省中西医结合 2 型糖尿病肾脏病微量白蛋白尿防治实施方案[J]. 山东医药, 2022, 62(31): 1-4.
- [11] 黄芳, 韩世盛, 徐艳秋, 王怡. 益肾固精方干预 66 例糖尿病肾病的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(1): 18-22.
- [12] 王宪赞, 黄芳, 王怡. 益肾泄浊方联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(12): 42-45.
- [13] Chalmers, I. and Glasziou, P. (2009) Avoidable Waste in the Production and Reporting of Research Evidence. *The Lancet*, **374**, 1341-1345. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c3020d>
- [14] Bhopal, R.S. (2016) Increasing Value and Reducing Waste in Biomedical Research. *The Lancet*, **388**, 562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31216-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31216-8)
- [15] 杜亮, 蔡羽嘉, 张永刚, 等. 循证期刊学: 过去、现在与未来[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(6): 729-736.
- [16] 田然, 赵晨, 郑颂华, 等. 中医药临床疗效研究报告体系构建过程[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(7): 651-653.
- [17] 张宏伟, 刘建平. 临床试验中的结局指标及效应测量[J]. 中医杂志, 2007(8): 696-698.
- [18] 罗辉, 廖星, 王茜. 中医证候积分在疗效评价中的应用: 基于 240 项随机对照试验的比较研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(10): 1261-1266.
- [19] 管慧. 中医药临床疗效评价的替代指标构建及应用[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [20] 杨忠奇, 唐雅琴, 汤慧敏, 等. 构建基于最佳临床经验的临床疗效评价体系[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(18): 4829-4833.
- [21] 陈澈, 周晟, 孟庆刚. 量表在中医临床疗效评价中的设计与应用探讨[J]. 中医杂志, 2018, 59(15): 1279-1283+1287.
- [22] 代欣玥, 瞿明杰, 孙明月, 张颢龄, 高蕊. 符合中医药特色的综合疗效评价体系构建思路及方法[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(2): 105-109.