

# 我国淋巴瘤随机对照临床试验的现状分析

李旭清,张俊伟,吕晶丽,郎 华,陈 磊,冯 莉,贾力涛  
(《白血病·淋巴瘤》编辑部,山西 太原 030013)

**摘 要:** [目的] 分析我国淋巴瘤治疗领域随机对照临床试验研究现状。[方法] 选择“万方数据库”(1989~2012)、“中国知网”(1979~2013),以“淋巴瘤”、“随机”、“对照”、“病人”或“病例”或“患者”为检索词,对 2000 年 1 月至 2011 年 12 月间期刊发表的随机对照临床试验文献进行检索。分析文献的发表时间、研究者所在地区及机构、文献的疾病分布、文献来源期刊等。[结果] 有效文献 120 篇,2000~2005 年 37 篇(30.8%),2006~2011 年 83 篇(69.2%);文献产出地主要分布于东南沿海地区;研究内容集中于非霍奇金淋巴瘤的治疗,特别是利妥昔单抗及 CHOP 方案的应用。[结论] 我国淋巴瘤治疗性随机对照临床试验研究方向与数量随时间呈增多趋势,然而仍存在地区分布不均、研究质量不高等问题。

**关键词:** 淋巴瘤;随机对照试验;文献计量学

中图分类号:R733.1 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2013)11-0939-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.11.A022

## Present Status of Randomized Controlled Clinical Trials for Lymphoma in China

LI Xu-qing, ZHANG Jun-wei, LV Jing-li, et al.

(Editorial Department of Journal of Leukemia & Lymphoma, Taiyuan 030013, China)

**Abstract:** [Purpose] To evaluate the current situation of randomized controlled clinical trials for lymphoma in China. [Methods] The randomized controlled clinical trials published in the journals from January 2000 to December 2011 were searched by using “lymphoma”, “random”, “control” and “patient” or “case” as the search words from “WANFANG data” (1989~2012) and “CNKI. NET” (1979~2013) database. The publication years, researchers’ regions and institutions, diseases distribution and source journals of these literatures were analyzed. [Results] A total of 120 valid literatures were enrolled, including 37(30.8%) articles from 2000 to 2005, 83(69.2%) articles from 2006 to 2011. Literatures output mainly were distributed in the southeast coastal areas. Research content focused on the treatment of non-Hodgkin’s lymphoma, especially the applications of rituximab and CHOP regimen. [Conclusions] Lymphoma therapeutic randomized controlled trials in China have the same research direction with international, the literature numbers showed an increasing trend over time. However, there are still some problems such as uneven areas distribution, low research quality, etc.

**Key words:** lymphoma; randomized controlled trials; bibliometrics

淋巴瘤是一组起源于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤,约占所有肿瘤的 5%,且近年来发病率呈上升趋势。淋巴瘤分类众多,不同类型患者的细胞遗传学和分子生物学特征存在异质性,不同组织学分类甚至同一分类中的不同亚型对治疗的反应有很大差异,因而淋巴瘤治疗的规范性是目前血液肿瘤研

究领域的难点和热点<sup>[1]</sup>。随着临床医学从“经验型”模式向以证据为基础的循证医学模式的转换,我国淋巴瘤治疗领域的临床试验也越来越受到重视,作为指导临床实践最可靠研究依据的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)开展越来越深入。我们对 2000 年 1 月至 2011 年 12 月我国期刊公开发表的淋巴瘤治疗性 RCT 论文进行分析,以了解我国淋巴瘤治疗领域研究现状,从而为规范治疗、提高研究质量提供依据。

收稿日期:2013-06-26;修回日期:2013-09-18

基金项目:山西省软科学研究项目(2011-041073-01)

通讯作者:贾力涛, E-mail: jlt515@163.com

# 1 资料与方法

## 1.1 文献来源

根据国际 Cochrane 系统评价手册标准<sup>[2]</sup>,选择“万方数据库”(1989~2012)、“中国知网”(1979~2013),以“淋巴瘤”、“随机”、“对照”、“病人”或“病例”或“患者”为检索词,对 2000 年 1 月至 2011 年 12 月间国内期刊发表的文献进行检索。对所得文献根据文题和摘要,按“纳入和排除标准”进行筛选,初筛出符合条件的文献后,从数据库下载全文或从山西省肿瘤研究所图书情报室馆藏文献检出全文以进行进一步分析。

文献纳入标准:参照文献<sup>[3]</sup>标准:①在多个患者中进行的一种研究;②同期比较两种或多种干预措施,干预方法包括各种治疗方法,对照组包括安慰剂、阳性药物或不予处理的空白对照等;③采用随机分配方法将受试对象分入不同处理组。

文献排除标准:参照文献<sup>[3]</sup>标准:①非治疗性临床试验,包括护理、诊断方法、并发症治疗等;②无对照的临床试验;③历史性对照的研究;④疾病组与非疾病组的对照试验;⑤按患者特征如性别、年龄、疾病严重程度、不同病因疾病等进行分配的试验;⑥细胞、组织及动物研究;⑦系统评价或综述类文献。

## 1.2 文献分析项目

分析研究开展的年代、研究者所在地区及机构、文献的疾病分布、文献来源期刊等。

# 2 结果

## 2.1 文献一般情况

按检索词从“中国知网”初筛出文献 397 篇,从“万方数据库”筛出文献 369 篇,按纳入和排除标准对文摘和文题核对后检索全文,最终从“中国知网”检出文献 101 篇,从万方数据库检出文献 106 篇,删去两数据库重复及未获得全文的 87 篇,共获得有效文献 120 篇。

## 2.2 文献时间分布

120 篇有效文献中,2000~2005 年间文献 37 篇,占有所有文献的 30.8%;2006~2011 年文献 83 篇,占有所有文献的 69.2%。研究文献数量随时间呈增多

趋势(Table 1)。

**Table 1 The publication years distribution of randomized controlled clinical trials of lymphoma in China from 2000 to 2011**

| Years | Literature number | Years | Literature number |
|-------|-------------------|-------|-------------------|
| 2000  | 6                 | 2006  | 15                |
| 2001  | 3                 | 2007  | 11                |
| 2002  | 6                 | 2008  | 13                |
| 2003  | 5                 | 2009  | 14                |
| 2004  | 8                 | 2010  | 14                |
| 2005  | 9                 | 2011  | 16                |

## 2.3 文献地区分布

120 篇文献产出地分布于全国 25 个省市自治区,居前 10 位的省份多位于东部地区,文献量共 87 篇,占文献总数的 72.5%(Table 2)。西北地区文献量较少,新疆、甘肃、青海、宁夏等省市自治区未见文献报道。120 篇文献中,产出单位为省、直辖市级医院及医科院校附属医院等机构者共 79 篇,省级以下医院共 41 篇,其中文献产出前 5 位的机构分别为郑州大学第一附属医院、四川大学华西医院、中山大学肿瘤医院、山东省肿瘤防治院和浙江省肿瘤医院。180 篇文献中,研究者为两个以上机构者共 18 篇,其余 102 篇研究者均为一个机构。

**Table 2 The top 10 areas distribution of randomized controlled clinical trials of lymphoma in China from 2000 to 2011**

| Area      | Literature number | Institution number | Area     | Literature number | Institution number |
|-----------|-------------------|--------------------|----------|-------------------|--------------------|
| Henan     | 13                | 16                 | Shandong | 9                 | 11                 |
| Sichuan   | 12                | 16                 | Hunan    | 7                 | 7                  |
| Shanghai  | 10                | 11                 | Zhejiang | 6                 | 6                  |
| Guangdong | 10                | 11                 | Guangxi  | 6                 | 7                  |
| Jiangsu   | 9                 | 15                 | Shanxi   | 5                 | 9                  |

## 2.4 文献病种分布

120 篇文献中,仅 1 篇为霍奇金淋巴瘤治疗研究,7 篇研究对象包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤,其余 112 篇均为针对非霍奇金淋巴瘤的研究,其中,以弥漫大 B 细胞淋巴瘤为研究对象 9 篇,滤泡性淋巴瘤 2 篇,惰性淋巴瘤 2 篇,NK/T 细胞淋巴瘤 2 篇,淋巴细胞淋巴瘤 1 篇。

从治疗方法上来看,两种不同化疗方案疗效比较文献 53 篇,化疗加或不加中药治疗 27 篇,化疗联合生物治疗文献 31 篇,其他治疗方法 9 篇。其中关于利妥昔单抗应用文献 20 篇,其中 2007~2011 年共

15篇;利妥昔单抗应用文献最早报道于2004年。在全部文献中以CHOP方案为基础治疗者67篇,占所有研究的55.8%。

## 2.5 文献来源期刊分布

120篇文献分布于79种期刊,刊登1篇文献的期刊共53种,刊登过2篇文献以上期刊26种,刊登文献数前5名期刊分别为《中华肿瘤防治杂志》(9篇)、《白血病·淋巴瘤》(7篇)、《中国肿瘤临床》、《癌症》、《临床血液学杂志》(各3篇)。

## 3 讨论

随机对照研究(RCT)是采用随机分配的方法,将合格的研究对象分配到试验组和对照组,接受相应的干预措施,在一致的条件或环境中同步进行研究和观察试验效应,并用客观效应标准对试验结果进行科学的衡量和评价。在循证医学研究中,RCT居于一级论证方案<sup>[4]</sup>。因此,研究我国淋巴瘤治疗领域RCT文献情况,有助于了解我国淋巴瘤治疗研究状况。

### 3.1 我国淋巴瘤治疗RCT文献呈逐年上升趋势

学科的发展与其研究成果文献量密切相关。本组结果提示,我国淋巴瘤治疗RCT文献量呈逐年上升趋势,说明随着国际学术大环境的改变及临床流行病学的发展,我国从事淋巴瘤研究的人员和机构数量不断增加,科研成果的产出增加,且RCT的科研设计愈来愈被接受。我们在研究中发现,大多数淋巴瘤治疗性研究均为叙述性非对照研究,RCT仅占极少部分,提示我国淋巴瘤临床治疗性研究水平仍有待提高。

### 3.2 我国淋巴瘤治疗性RCT研究在地区分布上呈明显的不均衡状态

应用文献计量学方法对某地区或机构及个人的学术论文进行统计学分析评价,是科学衡量其科研实力和学术水平的重要途径之一<sup>[5]</sup>。高昕等<sup>[6]</sup>对我国省级医院2001~2003年发表论文进行统计分析,结果显示发文总数居前的医院主要分布于东南沿海地区。本研究中,淋巴瘤治疗性RCT文献产出地分布与文献相似,提示东南沿海经济较发达地区在淋巴瘤研究领域科研投入多,科研水平高。而在我国西部地区发文量则较少,可能与这些地区经济欠发达,科研投入少及循证医学理论尚未得到充分学习,循证

医学理念尚未得到普及,循证实践开展时间较短等因素有关。在发文量前5位的机构中,华西医科大学、中山大学均设有循证医学中心,因此带动了各学科循证医学的开展<sup>[7]</sup>。

### 3.3 我国淋巴瘤治疗性RCT研究范围相对集中

在淋巴瘤中,霍奇金淋巴瘤仅占1%左右,非霍奇金淋巴瘤占绝大多数。由于非霍奇金淋巴瘤分类复杂,治疗方法各有不同,故淋巴瘤治疗性研究中绝大多数为非霍奇金淋巴瘤的研究,本组中120篇文献中非霍奇金淋巴瘤共119篇,可见在我国淋巴瘤治疗中,非霍奇金淋巴瘤的治疗是难点和重点。

20世纪70年代中期,CHOP方案被提出用于非霍奇金淋巴瘤的治疗,获得了较高的完全缓解率(45%~55%)和较高的长期无瘤生存率(30%~35%)。随后的20年中,人们试图采用多种方案提高CHOP方案的治疗疗效,由此形成了二代、三代化疗方案,但没有任何一种方案明显优于CHOP方案。1997年利妥昔单抗被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于临床,为淋巴瘤治疗提供了新的机遇,化疗联合利妥昔单抗已成为近年来提高淋巴瘤疗效的最佳模式<sup>[8]</sup>。在2000~2011年中,CHOP方案始终占主导地位,占有研究的55.8%,与文献<sup>[1]</sup>报道一致。提示我国淋巴瘤RCT研究与国际趋势一致。2002年1月国外首次报道了R-CHOP方案在提高淋巴瘤疗效方面的突破性进展<sup>[9]</sup>,而本研究中利妥昔单抗应用文献最早报道于2004年<sup>[10]</sup>,较国外晚2年。本研究的20篇利妥昔单抗联合化疗文献中,2007~2011年共15篇,占有文献的75.0%,可见我国淋巴瘤治疗研究近年来越来越深入,但在研究质量方面,却不尽如人意。吴音等<sup>[11]</sup>于2006年对利妥昔单抗联合化疗疗效进行meta分析,选中的6个试验包括德国3个,美国2个,中国1个。6个试验中,5个为高质量研究,为大样本、多中心临床试验,仅我国的1篇文献为低质量研究。同样,冯建军<sup>[12]</sup>及李旻等<sup>[13]</sup>分别于2009年及2011年在对我国利妥昔单抗联合化疗治疗淋巴瘤疗效评定的meta分析中,选中的4个研究仅1个为高质量研究,其余均为低质量研究,提示我国淋巴瘤研究仍处于低质量状态。原因可能与我国患者经济条件较差,利妥昔单抗治疗费用昂贵,因而研究规模小有关。同时可能与我国淋巴瘤研究者循证医学研究设计的理念及研究水平较低有关。

### 3.4 文献在期刊中分布较分散

本研究的 120 篇文献分散发表于 79 种期刊,且仅刊过 1 篇相应文献的期刊占 67.1%,提示淋巴瘤作为肿瘤的一个多发病种,在多数医学期刊都可能刊载,但在肿瘤专业期刊特别是血液肿瘤专业性期刊《白血病·淋巴瘤》上刊出相对集中,医学工作者在查阅此类文献时应广泛检索避免遗漏,同时应着重关注淋巴瘤专业性期刊文献。

本研究数据来源于我国主要的两个中文数据库,我们同时采用“Chinese/China,randomized controlled trials,lymphoma”为检索词,在 Pubmed 上检索,共得到 36 篇文献,经对文献摘要阅读排查,有 10 篇文献符合要求,但均为我国被该数据库收录的期刊,已包含于本研究收录的范围内。因此,本研究结果基本能反映我国淋巴瘤治疗领域研究的实际情况。我国淋巴瘤治疗性 RCT 研究随时间呈增多趋势,然而仍存在地区分布不均、研究质量不高等问题,希望我国的各循证医学中心继续发挥培训指导作用,使更多的临床医学工作者能熟练掌握并运用循证医学进行临床实践;各级医药卫生科研主管部门或医疗单位应根据临床医学发展的需要,统一协调,组织一些多中心大样本的临床医学科科研项目。

### 参考文献:

- [1] Shen ZX,Zhou L. Treatment of relapsed and refractory lymphomas[J].J Clin Int Med,2005,22(19):580-582.[沈志祥,周励.复发难治性淋巴瘤的治疗进展[J].临床内科杂志,2005,22(19):580-582.]
- [2] Julian PT,Higgins PT,Green S.Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [EB/OL].http://www.cochrane-handbook.org.[2011-05-16]
- [3] Moher D,Schulz KF,Altman DG.The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials [J]. Lancet,2001,357(9263):1191-1194.
- [4] Gao XT,Mao B,Xu GH,et al.The quality assessment of the radiology publications in Chinese Journal of Radiology using the randomized controlled trials[J].Chin J Radiol,2007,41(8):871-873.[高向涛,毛兵,许国辉,等.采用随机对照临床试验标准评价《中华放射学杂志》发表的介入放射学文章质量[J].中华放射学杂志,2007,41(8):871-873.]
- [5] Feng GB,Zhang CF,Zhang YF. Quantitative analysis of the medical and health science and technology papers from 1997-2001 of Guangdong College of Pharmacy[J]. Academic Journal of Guangdong College of Pharmacy,2002,18(4):321-323.[冯光宝,张翠芳,张映芳.广东药学院学报 1997-2001 年医药卫生科技论文计量分析[J].广东药学院学报,2002,18(4):321-323.]
- [6] Gao X,Liu YM. Quantitative analysis of articles from provincial cancer hospital [J]. Bulletin of Chinese Cancer,2006,15(7):495-496.[高昕,刘亚民.省级肿瘤医院论文计量分析[J].中国肿瘤,2006,15(7):495-496.]
- [7] Li F,Zhao YH. Bibliometric analysis of Chinese evidence-based case reports[J]. Journal of Chinese Informatics,2009,30(6):50-53.[李范,赵玉虹.我国循证病例报告的文献计量学分析[J].医学信息学杂志,2009,30(6):50-53.]
- [8] Huang HQ,Cai QQ.Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma—a study by the group d’Etude des lymphoma de l’adult[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine,2007,7(1):23-25.[黄慧强,蔡青青. R-CHOP 方案治疗老年弥漫大 B 细胞性淋巴瘤的长期研究结果分析-GELA 的一项临床试验[J].循证医学,2007,7(1):23-25.]
- [9] Coiffier B,Lepage E,Briere J,et al.CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma [J].N Engl Med,2002,346(4):235-242.
- [10] Xu CG,Wu Y,Chen XC,et al.The therapeutic effects of Rituximab on 32 diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma cases[J]. W C J·P S,2004,19(2):147-149.[徐才刚,吴侯,陈心传,等.美罗华治疗 32 例弥漫型大 B 细胞性非何杰金氏淋巴瘤[J].华西药理学杂志,2004,19(2):147-149.]
- [11] Wu Y,Fan H,Shu N. A meta-analysis on rituximab combined chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma[J].Chinese General Practice,2009,9(12):988-990.[吴音,樊华,苏楠.美罗华联合化疗对非霍奇金淋巴瘤疗效的 Meta 分析[J].中国全科医学,2006,9(12):988-990.]
- [12] Feng JJ,Yang LH,Chen JF,et al. Meta-analysis on the efficacy and safety of R-CHOP chemotherapy for treatment of low and moderate malignant B-cell Hodgkin lymphoma [J].Journal of Leukemia & Lymphoma,2009,18(4):216-219.[冯建军,杨林花,陈剑芳,等.R-CHOP 方案对低中度恶性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤疗效及不良反应的 Meta 分析[J].白血病·淋巴瘤,2009,18(4):216-219.]
- [13] Li Y,Liu ZG,Hao LC,et al.Effectiveness and safety of rituximab plus CHOP chemotherapy for treating non-Hodgkin lymphoma among Chinese people:a meta-analysis[J].The Journal of Evidence-Based Medicine,2011,11(2):112-116.[李旻,刘卓刚,郝良纯,等.中国非霍奇金淋巴瘤患者行利妥昔单抗联合 CHOP 方案化疗疗效与安全性的 Meta 分析[J].循证医学,2011,11(2):112-116.]