

# 骨关节炎模型兔膝关节腔注射丹皮酚联合针刺足三里血清白细胞介素1β、肿瘤坏死因子α的变化\*

周建中<sup>1</sup>, 王长峰<sup>1</sup>, 马勇<sup>2</sup>, 胡玉华<sup>1</sup>

## Effect of intra-articular injection with paeonol and acupuncture at Zusanli on serum interleukin 1-beta and tumor necrosis factor alpha contents in a rabbit model of knee osteoarthritis

Zhou Jian-zhong<sup>1</sup>, Wang Chang-feng<sup>1</sup>, Ma Yong<sup>2</sup>, Hu Yu-hua<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopedics, Jiangsu Corps Hospital of Armed Police Forces, Yangzhou 225003, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Research Institute of Orthopedics, First Clinical Medical College, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Zhou Jian-zhong★, Master, Attending physician, Department of Orthopedics, Jiangsu Corps Hospital of Armed Police Forces, Yangzhou 225003, Jiangsu Province, China  
jzzhou53@126.com

Corresponding author: Hu Yu-hua, Chief physician, Department of Orthopedics, Jiangsu Corps Hospital of Armed Police Forces, Yangzhou 225003, Jiangsu Province, China  
drzhoujz@163.com

Received: 2011-10-26  
Accepted: 2011-12-02

### Abstract

**BACKGROUND:** Acupuncture or intra-articular injection with western medicine both can effectively treat osteoarthritis, but the therapeutic effect of acupuncture and intra-articular injection with traditional Chinese drug treating osteoarthritis is rarely reported. **OBJECTIVE:** To explore the effect of intra-articular injection with paeonol and acupuncture at Zusanli (ST36) on interleukin 1β (IL-1β) and tumor necrosis factor α (TNF-α) in serum of rabbit's knee osteoarthritis model. **METHODS:** Rabbit models of knee osteoarthritis were randomly divided into five groups: normal group (without treatment), model group, paeonol group, acupuncture group and paeonol+acupuncture group. The last four groups were made by intra-articular injection with papain. The model group was without treatment. The paeonol group was treated with the intra-articular injection with paeonol, once a week, a total of 5 times. The acupuncture group was treated with acupuncture of rabbit bilateral Zusanli, once a day and a total of 29 times. The paeonol+acupuncture group was treated with the intra-articular injection with paeonol, once time a week, a total of 5 times, and the acupuncture Zusanli was performed at the same time, once a day and a total of 29 times. The content of IL-1β and TNF-α in serum were measured after treatment. **RESULTS AND CONCLUSION:** The contents of IL-1β and TNF-α in paeonol group, acupuncture group and paeonol+acupuncture group were lower than those in model group ( $P < 0.05$ ) but higher than those in normal group ( $P < 0.05$ ). However, the contents of IL-1β and TNF-α in paeonol+acupuncture group were lower than those in paeonol group and acupuncture group ( $P < 0.05$ ). It was considered that intra-articular injection with paeonol and acupuncture Zusanli could significantly degrade the content of IL-1β and TNF-α in serum and inhibit the damage effect of IL-1β and TNF-α on articular cartilage which could potentially delay the degeneration of joint cartilage.

Zhou JZ, Wang CF, Ma Y, Hu YH. Effect of intra-articular injection with paeonol and acupuncture at Zusanli on serum interleukin 1-beta and tumor necrosis factor alpha contents in a rabbit model of knee osteoarthritis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(22): 4096-4099. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 针灸和西药关节腔注射对骨关节炎均有临床疗效, 少见针灸联合中药关节腔注射治疗骨关节炎的报道。**目的:** 验证骨关节炎模型兔膝关节腔注射丹皮酚联合针刺足三里后血清白细胞介素1β、肿瘤坏死因子α水平的变化。**方法:** 实验分为正常组(不作处理)、模型组、中药组、针刺组、针药组5组。后4组采用膝关节腔注射木瓜蛋白酶的方法复制出家兔膝关节腔注射丹皮酚模型。模型组不作处理; 中药组向兔右膝关节腔注射丹皮酚, 1次/周, 共5次; 针刺组针刺兔双侧足三里穴, 1次/d, 共29次; 针药组向兔右膝关节腔注射丹皮酚, 1次/周, 共5次, 同时针刺兔双侧足三里穴, 1次/d, 共29次。于治疗后测定血清中白细胞介素1β、肿瘤坏死因子α的含量。**结果与结论:** 中药组、针刺组、针药组的白细胞介素1β及肿瘤坏死因子α水平均低于模型组( $P < 0.05$ ), 高于正常组( $P < 0.05$ ); 而针药组血清中白细胞介素1β、肿瘤坏死因子α的含量显著低于中药组、针刺组( $P < 0.05$ )。提示膝关节腔注射丹皮酚联合针刺足三里可显著降低白细胞介素1β及肿瘤坏死因子α水平, 抑制白细胞介素1β和肿瘤坏死因子α对关节软骨的破坏作用, 延缓关节软骨的退变。

**关键词:** 丹皮酚; 骨关节炎; 足三里; 针药结合; 肿瘤坏死因子α

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.22.025

**缩略语:** TNF: tumor necrosis factor, 肿瘤坏死因子

周建中, 王长峰, 马勇, 胡玉华. 骨关节炎模型兔膝关节腔注射丹皮酚联合针刺足三里血清白细胞介素1β、肿瘤坏死因子α的变化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(22):4096-4099. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

骨关节炎是以软骨退行性变和继发骨质增生为主的慢性退行性骨关节炎, 发病机制十分复杂。软骨基质的正常结构和功能依赖于合成代谢和分解代谢的平衡, 此平衡是通过细胞因子来调控的, 而白细胞介素1β和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)α是两个在骨关节炎

炎病理过程中造成软骨退行性变重要的分解性细胞因子<sup>[1]</sup>。中医药在治疗骨关节炎方面取得了一定的成效。实验拟通过对骨关节炎模型兔进行膝关节腔注射丹皮酚并联合针刺足三里来观察针药结合对骨关节炎的治疗作用。

## 1 材料和方法

**设计:** 随机对照动物实验。

**时间及地点:** 实验于2008-05/2009-02在南京市第一医院动物实验中心完成。

#### 材料:

**实验动物:** 普通级健康5~7月龄新西兰大白兔47只, 雌雄不限, 体质量2.1~2.7 kg(平均2.5 kg), 由南京市江宁区青龙山动物繁殖场提供, 许可证号: SCXK(苏)2002-0027。

#### 药品与试剂:

药品与试剂	来源
木瓜蛋白酶(5 g/瓶, 批号: BM0656-2)	美国 Sigma 公司
白细胞介素1 $\beta$ (批号: 5R034)、TNF- $\alpha$ (批号: 5R022)	美国 RapidBio Lab
丹皮酚(10 g/袋, 批号: TCM063-080120)	南京替斯艾么中药研究所

#### 实验方法:

**实验造模:** 47只新西兰大白兔买回后, 在南京市第一医院动物实验中心室温(22 $\pm$ 2)  $^{\circ}$ C、相对湿度50%~60%环境中, 喂饲兔颗粒饲料(江苏协同医药生物工程公司提供), 适应性饲养1周, 单笼饲养, 自由饮水, 摄食, 饮用水为自来水。其中随机选择5只作为正常组不给任何处理, 其余42只作如下处理:

先剪去动物右后肢膝关节部位的兔毛, 两人配合将兔子固定在固定架上, 按照杨峰等<sup>[2]</sup>的方法向兔右膝关节腔内注入2%木瓜蛋白酶生理盐水溶液0.5 mL造成骨关节炎病变模型方法。正常饲养1周后, 注射第2次, 共注射2次。正常饲养1周后, 随机选择2只造模兔, 耳缘静脉空气栓塞法处死。打开兔右膝关节囊切取股骨髌软骨, 送做病理检查以确认造模成功。

**分组:** 确认造模成功后, 剩余的40只兔随机分为模型组、中药组、针刺组、针药组4组, 每组10只。

**丹皮酚用法用量:** 200 mg丹皮酚用40 mL注射用水配成0.5%的丹皮酚注射液(含丹皮酚5 g/L)。成人(70 kg)用量为2~4 mL/d, 按4 mL/d采用“按动物体表面积比率换算等计量法”<sup>[3]</sup>计算得兔(2.5 kg)用量为0.31 mL/d。丹皮酚关节腔注射从造模成功后第2天开始, 1次/周, 共5次。

**针灸取穴治疗方法:** 将动物俯卧固定于兔架上, 暴露躯干及后肢进行治疗。取双侧足三里(小腿背外侧上1/5折点处, 约当腓骨头下1.2 cm, 胫骨嵴后1 cm), 取穴法参照《实验针灸学》<sup>[3]</sup>。针刺治疗从造模成功后第2天开始, 选用一次性无菌针灸针(0.30 $\times$ 15 mm)留针15 min, 期间不

行针, 1次/d, 共29次。

#### 具体分组治疗方法:

组别	数量	干预方法
正常组	5只	不作任何处理;
模型组	10只	造模后不作任何处理;
中药组	10只	造模后向兔右膝关节腔注射丹皮酚0.3 mL, 1次/周, 共5次;
针刺组	10只	造模后针刺兔双侧足三里穴, 1次/d, 共29次;
针药组	10只	造模后向兔右膝关节腔注射丹皮酚0.3 mL, 1次/周, 共5次; 同时针刺兔双侧足三里穴, 1次/d, 共29次。

治疗结束后, 正常饲养1周后处死所有动物, 处死后心腔内取血2 mL静置后取上层血清, -20  $^{\circ}$ C冰箱保存, 留待检测其中白细胞介素1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 水平。

**主要观察指标:** 采用酶标ELISA双抗夹心法标记所收集各组兔血清中的白细胞介素1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 水平。

**统计学分析:** 实验数据收集整理后应用SPSS 13.0统计软件进行统计分析, 数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示, 组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果

各组兔血清中白细胞介素1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 水平的结果: 见表1。

表1 各组兔血清中白细胞介素1 $\beta$ 及肿瘤坏死因子 $\alpha$ 水平的结果  
Table 1 Content of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in serum of different groups ( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

Group	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$
Normal	214.0 $\pm$ 32.8	38.1 $\pm$ 7.4
Model	615.8 $\pm$ 178.8 <sup>a</sup>	205.8 $\pm$ 50.3 <sup>a</sup>
Paeonol	435.4 $\pm$ 35.0 <sup>ab</sup>	87.8 $\pm$ 7.9 <sup>ab</sup>
Acupuncture	481.1 $\pm$ 77.1 <sup>ab</sup>	146.2 $\pm$ 11.3 <sup>ab</sup>
Paeonol+acupuncture	302.0 $\pm$ 17.1 <sup>ab</sup>	62.1 $\pm$ 6.4 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs. normal group; <sup>b</sup> $P < 0.05$ , vs. model group

结果显示中药组、针刺组与针药组的白细胞介素1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 水平均低于模型组, 高于正常组; 数据经独立样本单因素方差分析显示: 模型组、中药组、针刺组、针药组与正常组比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 中药组、针刺组、针药组与模型组比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 而中药组、针刺组与针药组比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。

<sup>1</sup> 武警江苏省总队医院骨科, 江苏省扬州市 225003;  
<sup>2</sup> 南京中医药大学第一临床医学院骨伤科研究所, 江苏省南京市 210029

周建中 $\star$ , 男, 1981年生, 江苏省阜宁县人, 汉族, 2009年南京中医药大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事骨科疾病的基础与临床研究。  
jzzhou53@126.com

通讯作者: 胡玉华, 主任医师, 武警江苏省总队医院骨科, 江苏省扬州市 225003  
drzhoujz@163.com

中图分类号: R318  
文献标识码: B  
文章编号: 1673-8225 (2012)22-04096-04

收稿日期: 2011-09-26  
修回日期: 2011-12-02  
(20110926003AW · C)

### 3 讨论

**3.1 关于动物模型** 骨关节炎发病率逐年增加, 目前对其研究很多, 大多建立在动物模型的基础之上, 建立简单、可重复性好、对实验数据没有干扰的动物模型是实验成功的第1步。骨关节炎动物模型从制作方法上分为两大类: 一类为诱发模型, 即通过各种操作方法如关节制动、手术、关节内注射物质等诱导骨关节炎产生; 另一类为自发模型, 即不用任何外界干预, 动物自发产生骨关节炎, 如C57黑鼠、STR/ort小鼠等<sup>[4]</sup>。狗、兔膝关节组织结构与人类接近, 其骨关节炎模型的软骨生化指标与人类骨关节炎一致, 如研究骨关节炎的病理进程、组织病理特征或软骨生化代谢的变化, 选用狗、兔模型较适宜<sup>[5-6]</sup>。

本实验采用兔膝关节腔注射木瓜蛋白酶的造模方法: 研究表明, 关节腔注射木瓜蛋白酶可迅速诱导狗、兔、豚鼠等动物膝骨关节炎, 且膝骨关节炎的发病速度快、重现性好<sup>[2]</sup>, 与人膝骨关节炎模型病理变化极为相似。该法简单易行, 适于骨关节炎发病机制的研究。Pomonis等<sup>[7]</sup>关节腔注射不同浓度的木瓜蛋白酶, 注射后1 d均产生明显的关节负重降低现象, 且有浓度依赖性作用。实验证明该方法具有造模时间短, 操作简单, 可重复性强, 动物死亡率低等特点, 基本排除了其他可能对实验有影响的因素, 而且接近人类的发病过程, 是一个比较好的值得推广的骨关节炎的造模方法。

**3.2 白细胞介素 $1\beta$ 、TNF- $\alpha$ 在骨关节炎发病机制中的作用** 骨关节炎是老年人最常见的一种骨关节疾病, 软骨细胞外基质的分解代谢增强是最终导致骨关节炎关节软骨退变的主要病理过程。目前研究已证实, 这种合成代谢与分解代谢之间的不平衡与受累关节中细胞因子网络的激活有关。特别是分解代谢因子, 如白细胞介素 $1\beta$ 和TNF- $\alpha$ , 在软骨退变过程中起主要作用<sup>[8]</sup>。它们激活产生参与细胞外基质降解的多种酶, 包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和聚集蛋白聚糖酶。它们也抑制软骨细胞中II型胶原和蛋白多糖的合成<sup>[9]</sup>。大量的实验证实白细胞介素1在骨关节炎的发病机制中起关键作用, 而且关节滑液中白细胞介素 $1\beta$ 水平与病情程度呈正相关。因此对其测定能反映骨关节炎病理过程中炎症的存在程度。

TNF- $\alpha$ 与白细胞介素 $1\beta$ 只有3%的同源性, 但TNF- $\alpha$ 对靶组织的效应与白细胞介素 $1\beta$ 在很大程度上类似。TNF- $\alpha$ 可激活多型核细胞, 刺激滑膜细胞前列腺素E2的产生, 并且可诱导软骨细胞产生过氧化反应, 与白细胞介素1共同促进软骨吸收, 从而介导了骨关节炎软骨的破坏<sup>[10]</sup>。此外, TNF- $\alpha$ 能诱导其他细胞活素的产生, 如白细胞介素 $1\beta$ , 而白细胞介素 $1\beta$ 能增强TNF- $\alpha$ 的活性。

体外实验证实, TNF- $\alpha$ 与白细胞介素 $1\beta$ 有协同作用, 能介导对关节组织的破坏<sup>[11]</sup>。

**3.3 针药结合对骨关节炎的影响** 骨关节炎属中医的骨痹范畴。《内经》指出该病“病在骨, 骨重不可举, 骨髓酸痛, 寒气至, 名曰骨痹”。《诸病源候论》说: “痹者, 风寒湿三气杂至, 合而成痹”。临床上常使用徐长卿等祛风湿中药治疗骨关节炎。丹皮酚(paeonol)是萝科植物徐长卿干燥根或全草的主要活性成分, 具有镇痛、降压、抗凝、抗菌消炎、调节机体免疫功能, 抗动脉粥样硬化及抑制中枢神经系统等作用<sup>[12]</sup>。杜灵枝应用丹皮酚磷酸钠注射液可有效治疗类风湿性关节炎, 降低炎症指标, 并具有提高机体免疫力的作用<sup>[13]</sup>。临床上针灸治疗膝骨性关节炎已经取得了较为肯定的疗效<sup>[14]</sup>, 且多以取穴膝关节周围局部腧穴为主, 同时结合脏腑、经络、经筋辨证。针灸治疗膝骨性关节炎的主要作用是温经散寒, 疏通经络, 补益肝肾, 行气活血, 通痹止痛。足三里是足阳明经之合穴, 阳明为多气多血之经, 主润宗筋。宗筋主束骨而利关节, 取足三里补后天之脾土, 益气血生化之源, 针刺足三里穴可使血行风灭, 筋脉得养, 宗筋复健, 关节流利<sup>[15]</sup>。

临床上应用针灸联合关节腔注射药物可以明显提高治疗骨性关节炎的疗效<sup>[16]</sup>, 本实验也证实, 膝关节腔注射丹皮酚并联合针刺足三里的针药结合的治疗方法对骨关节炎兔血清中的白细胞介素 $1\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平有降低作用, 并且优于单一使用膝关节腔注射丹皮酚或者针刺足三里的方法, 抑制了白细胞介素 $1\beta$ 和TNF- $\alpha$ 对关节软骨的破坏作用, 从而起到保护软骨及其基质免受白细胞介素 $1\beta$ 和TNF- $\alpha$ 侵害的作用, 进而延缓关节软骨的退变。

### 4 参考文献

- [1] Zhang YG, Xue JS, Liu J, et al. Zhongguo Linchuang Kangfu. 2002; 6(8):1204-1205. 张银刚, 薛金山, 刘鑑, 等. 外源性玻璃酸钠对骨关节炎患者的血清及滑液中白细胞介素- $1\beta$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的影响[J]. 中国临床康复, 2002, 6(8):1204-1205.
- [2] Yang F, Shi ZD. Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi. 2002; 20(5):330-332. 杨峰, 史宗道. 用木瓜蛋白酶建立兔颞颌关节骨关节炎模型的研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2002, 20(5):330-332.
- [3] Li ZR. Beijing: Zhongguo Zhongyiyao Chubanshe. 2003:334, 314. 李忠仁. 实验针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003:334, 314.
- [4] Zhai JL, Weng XS, Qiu GX. Zhongguo Jiaoxing Waikexue Zazhi. 2007; 15(11):843-845. 翟吉良, 翁宇生, 邱贵兴. 骨关节炎动物模型的建立及选择[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(11):843-845.
- [5] Shang P, He X, Chen XY, et al. Shengwu Guke Cailiao Yu Linchuang Yanjiu. 2006, 3(1):11-14. 尚平, 贺宪, 陈孝银, 等. 过伸位和过屈位固定复制骨性关节炎动物模型比较[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2006, 3(1):11-14.
- [6] Jiang HP, Wang DP. Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi. 2004; 14(6):153-156. 江捍平, 王大平. 骨关节炎动物模型[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(6):153-156.
- [7] Pomonis JD, Boulet JM, Gottshall SL, et al. Development and phar-macological characterization of a rat model of osteoarthritis pain. Pain. 2005; 114(3): 339-346.
- [8] Hedbom E, Hauselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. Cell Mol Life Sci. 2002; 59: 45-53.

- [9] Tetlow LC, Adlam DJ, Wooley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human OA cartilage: associations with degenerative changes. *Arthritis Rheum.* 2000; 44: 585-594.
- [10] Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, et al. Glucosamine inhibits IL-1 beta-induced NF-kappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11(4): 290-298.
- [11] Homandberg GA, Umadi V, Kang H, et al. High molecular weight hyaluronan promotes repair of IL-1 beta-damaged cartilage explants from both young and old bovines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11(3): 177-186.
- [12] Zhang Z, Li MC. *Zhongyiyao Xinxi.* 2006; 23(2): 21-23. 张旆, 李明昌. 丹皮酚的药理作用及机制[J]. *中医药信息*, 2006, 23(2): 21-23.
- [13] Du LZ, Shiyong Yaowu Yu Linchuang. 2009; 12(4): 292-293. 杜灵枝. 丹皮酚磺酸钠注射液联合来氟米特治疗类风湿性关节炎的疗效[J]. *实用药物与临床*, 2009, 12(4): 292-293.
- [14] Zeng XY. *Zhongguo Zhongyiyao Zixun.* 2011; 3(3): 132. 曾贤英. 针灸治疗老年性退行性骨关节炎[J]. *中国中医药咨讯*, 2011, 3(3): 132.
- [15] Peng ZL, Huang J. *Henan Zhongyi.* 2008; 28(7): 104-105. 彭支莲, 黄剑. 针灸治疗膝关节骨性关节炎经穴研究[J]. *河南中医*, 2008, 28(7): 104-105.
- [16] Zhang YS, Wang ZX. *Zhongguo Linchuang Yisheng.* 2011; 39(9): 49-51. 张玉森, 王子轩. 电针结合玻璃酸钠关节内注射治疗膝骨性关节炎[J]. *中国临床医生*, 2011, 39(9): 49-51.

#### 来自本文课题的更多信息——

**作者贡献:** 实验设计为第一作者, 第三作者, 实验实施为第一、二、三作者, 评估为所有作者, 采用盲法评估。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 实验过程中对动物处置符合 2006 年科学技术部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》标准。

**本文创新性:** 较多文献报道临床上使用玻璃酸钠等西药关节腔内治疗骨关节炎有疗效, 中药汤剂口服及针灸治疗骨关节炎也有疗效, 但玻璃酸钠等西药大多价格昂贵, 且激素类药物又有不良反应。本实验研究寻找价廉中药来治疗骨性关节炎, 特别是中药有效单体关节腔注射, 直接针对病变部位, 同时联合针灸治疗骨关节炎, 降低血清炎症因子水平, 为临床推广应用中医中药治疗骨关节炎这一常见病、多发病提供思路及实验依据, 国内外尚未见同类研究供参考。



ISSN 1673-8225 CN 21-1581/R 2012 年版权归《中国组织工程研究》杂志社所有

## 向 SCI 收录优秀杂志投稿临床试验研究的必备条件: 北美临床试验中心项目注册<sup>①</sup>

您有前瞻性的临床试验项目吗?

您希望这些试验的结果在 SCI 收录的优秀期刊发表文章吗?

北美临床试验中心的项目注册将有助于您完成这一心愿。

如果您时间较忙, 我们可以协助您完成连续跟踪的注册流程。

### 1 什么是临床试验注册?

一种新药或干预措施的临床试验注册, 指在试验的起始阶段将试验的重要信息在公开的临床试验注册机构进行登记, 以便向公众、卫生从业人员、研究者和赞助者提供可靠的信息, 使临床试验的设计和实施透明化, 并使所有人都可以通过网络免费查询和评价注册的临床试验。

### 2 什么是北美临床试验数据中心?

北美临床试验数据中心(ClinicalTrials.gov)由美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)组织其所属单位国立医学图书馆(National Library of Medicine, NLM)与美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)合作开发, 并于 2000 年 2 月正式运行。该站点的宗旨是及时报道 NIH、其他联邦政府机构及美国医药工业协会主办的临

床试验研究信息, 为病人及其家属、医疗卫生人员和社会大众提供相关信息服务。该站点是由于 1997 年通过的《FDA 现代化法案》而产生的, 此法案要求卫生与人类服务部通过 NIH, 对“针对严重或危及生命的疾病和状况的实验性治疗”的临床试验进行注册, 而这些临床试验涵盖所有联邦和私人资助的临床试验。其目的就是通过互联网共享世界上所有涉及临床试验的进度报告。

### 3 北美临床试验数据中心包括哪些内容?

北美临床试验数据中心现在包含了由 NIH、其他联邦机构和私人企业所资助的 125 227 个临床试验。这些研究在美国境内所有 50 个州和 179 个国家进行。北美临床试验数据中心每月有超过 5 000 万的页面浏览量和每天超过 65 000 的浏览者。在这 102 817 个临床试验中, 美国最多, 有 52 381 个, 占 50.95%; 而中国境内有 7 420 个临床试验。

### 4 北美临床试验数据中心的数据来源?

北美临床试验数据中心中的信息都是由临床试验的资助者或负责人注册登记的, 数据库不对试验信息的准确与否进行审核, 因此要求注册人自身就要保证其登记的数据真实有效。并且只有

在经过伦理委员会的批准以及符合当地国家级卫生部门的要求后, 申请人才可向数据库提出注册申请。向临床试验数据库提交研究信息必须有一个草案注册系统(Protocol Registration System, PRS)的账号。账号主要分为两种: 一种是单位账号, 针对多个使用者, 并且用于在一个机构内进行的多个临床试验注册; 另一种是个人账户, 主要是用于单独研究者的临床试验注册。

### 5 北美临床试验数据中心的特点有哪些?

(1) 美国临床试验数据库注册较为方便, 也易于管理和检索。该数据库注册不需要费用, 并且注册程序较为简便; 该数据库是由美国政府部门 NLM 主持运行, 不存在因财务问题而停止数据库的可能性; 对公众免费开放、具有保证试验注册数据有效性的措施。

(2) 临床试验注册不需要对数据进行准确性审核, 将此项工作交由各临床试验所属的卫生机构负责, 只有 NLM 收到国内/国际卫生机构的试验真实性证明时, 才将此项临床试验对公众进行公布。项规定使得 NLM 的工作量大为减少, 并且可以提高该临床试验的真实性。

(3) 检索结果采用条目化的结构进行编写, 层次结构严密, 逻辑性强, 使得内容清晰明确, 便于阅读查找。