

# 应用外对照的单臂试验现状分析



刘佳宁<sup>1</sup>, 蔡明远<sup>1</sup>, 卢临博<sup>1</sup>, 思金华<sup>2</sup>, 李 戈<sup>3</sup>, 孙 凤<sup>4</sup>

1. 天津中医药大学中药学院 (天津 301617)
2. 天津中医药大学图书馆 (天津 301617)
3. 天津中医药大学健康科学与工程学院 (天津 301617)
4. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系 (北京 100191)

**【摘要】目的** 采用文献计量学方法研究应用外对照的单臂试验进展情况并进行中外对比,了解研究方向及趋势。**方法** 计算机检索 PubMed、SinoMed、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)及维普(VIP)数据库,获取自建库至2021年7月21日发表的所有应用外对照的单臂试验。独立文献筛选、数据提取并应用 CiteSpace 和 VOSviewer 进行文献计量学分析。**结果** 共纳入 67 篇文献,英文 56 篇,中文 11 篇。纳入文献首发于 1997 年,2017 年最多(14.93%)。文章类型多为药物治疗类(59.70%)及医疗器械类(23.88%)。少数文献(37.31%)提及混杂控制,方法包括匹配及统计分析。主要疾病领域为肿瘤学(35.82%)和循环系统疾病(25.33%),其中,中文文献以循环系统疾病为主,英文则为肿瘤学和循环系统疾病。对照方式多采用历史对照(82.09%)。临床试验分期主要为临床 II 期,大部分研究用于评价安全性(68.66%)和有效性(94.03%)。**结论** 应用外对照的单臂试验常使用历史对照,在肿瘤或循环系统疾病等罕见病、难治性疾病或其他难以设置平行对照组的情景中应用较多,中外应用外对照的单臂试验在疾病领域方面存在较大不同,外对照在单臂试验中的应用存在不足。

**【关键词】** 外对照; 单臂试验; 现状分析

## Investigation and analysis on the current status of single-arm clinical trial with external control

Jia-Ning LIU<sup>1</sup>, Ming-Yuan CAI<sup>1</sup>, Lin-Bo LU<sup>1</sup>, Jin-Hua SI<sup>2</sup>, Ge LI<sup>3</sup>, Feng SUN<sup>4</sup>

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine Library, Tianjin 301617, China

3. College of Public Health Science and Engineering, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

4. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Ge LI, Email: ligeself@tjutc.edu.cn; Feng SUN, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To study the progress of single-arm trials with external

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202202017

基金项目: 国家自然科学基金项目(72074011); 中国药品监管科学行动计划第二批重点项目

通信作者: 李戈, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: ligeself@tjutc.edu.cn

孙凤, 博士, 副教授, 博士研究生导师, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn

controls using bibliometric methods and compare Chinese and foreign literature to understand research directions and trends. **Methods** We performed computer searches of five databases (PubMed, SinoMed, CNKI, Wanfang and VIP) and obtained all single-arm trials with external controls published before July 21, 2021. Reviewers screened the literature and extracted data independently. The CiteSpace and VOSviewer were used for bibliometric analysis. **Results** A total of 67 articles were included, of which 56 were in English and 11 in Chinese. The first literature included was published in 1997, The highest number of published papers was in 2017(14.93%). These articles were mainly about drug therapy (59.70%) and medical devices (23.88%).Confounding factors were controlled in a few literatures (37.31%), including matching and statistical analysis. Target diseases mainly focus on oncology (35.82%) and circulatory diseases (25.33%). The main disease fields are circulatory system diseases in Chinese papers and oncology and circulatory system diseases in English ones. Most studies used historical controls (82.09%). The majority of the studies were in phase II and evaluated safety (68.66%) and efficacy (94.03%). **Conclusions** Single-arm trials with external controls often use historical controls, and play an important role in the fields of rare diseases, refractory diseases and other situations where it is difficult to set control groups. There are some differences between China and other countries; however, we both have a long way to go.

**【Keywords】** External control; Single-arm trial; State Quo Analysis

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 是评估干预措施疗效的“金标准”<sup>[1]</sup>, 常设置平行对照。将所有纳入对象均作为试验组的临床试验设计方法称为单臂试验 (single-arm trial, SAT)<sup>[1]</sup>, 可作为临床试验的备选方案。单臂试验以研究之外的一组患者作为对比, 称外部对照 (external control, EC), 可来自于 RCT 数据、真实世界数据 (real world data, RWD) 或文献中收集的数据, 按时间轴分为历史外对照、同期外对照、混合外对照<sup>[2-5]</sup>。单臂试验可减少临床试验所需样本量, 降低试验成本, 显著缩短试验时间<sup>[6]</sup>, 但其混杂因素多且难以控制, 试验结论不易解释, 仅效应量具有显著临床意义时才能用于证据与决策<sup>[3]</sup>。目前单臂试验主要用于罕见病、效果极其显著或高需求药物的临床试验初步探索<sup>[7]</sup>。外对照的应用可通过调整匹配的间接比较 (matching-adjusted indirect comparisons, MAICs) 等方法控制混杂因素、增加可比性<sup>[8]</sup>, 在中等强度临床效应时增加证据和决策的可靠性<sup>[3]</sup>。目前, 美国 FDA<sup>[9]</sup> (Food and Drug Administration)、日本 PMDA<sup>[10]</sup> (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)、欧盟 EMA<sup>[11]</sup> (European Medicines Agency) 及中国 NMPA<sup>[12]</sup> (National Medical Products Administration) 均有基于单纯的单臂试验数据审核通过药品注册

申请的案例, 鉴于外对照的应用有上述优点, 应用外对照的单臂试验或将受到更多重视。

本文对国内外应用外对照的单臂试验进行系统检索, 提取有关信息并进行可视化分析, 便于直观分析应用外对照的单臂试验发展趋势、地区分布及重点研究领域现状, 为我国单臂试验领域的进一步发展提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ①应用外对照的临床单臂试验, 且必须与外对照比较; ②对照要求为外对照, 对研究对象、干预措施、结局指标均不做要求。排除标准: ①重复发表的文献; ②无法获取全文。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、SinoMed、中国知网 (CNKI)、万方 (WanFang) 及维普 (VIP) 数据库, 检索时间为建库至 2021 年 7 月 21 日。PubMed 限定研究对象为人类, 研究类型为临床试验, 采取 Title/Abstract 检索。中国知网、万方、维普选用篇名/题名、关键词、摘要检索。SinoMed 进行智能检索, 未通过其他方式如参考文献、灰色文献等对相关文献进行检索。

中文检索词包括单臂、真实世界、非同期、

拓展、平行对照、历史对照、外部对照、外对照；英文检索词包括 external control、historical control、parallel control、contemporaneous control、single arm、real world\*、extensi\*、non-contemporary。以 PubMed 为例，检索策略见框 1。

```
#1 "external control"[Title/Abstract] OR "historical control"
  [Title/Abstract] OR "parallel control"[Title/Abstract] OR
  "contemporaneous control"[Title/Abstract]
#2 "clinical trial"[Publication Type] AND "humans"[MeSH
  Terms]
#3 "single arm"[Title/Abstract] OR "real world*"[Title/Abstract]
  OR "extensi*"[Title/Abstract] OR "non-contemporary"
  [Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略  
Box 1. Search strategy in PubMed

### 1.3 文献筛选与数据提取

文献筛选及数据提取由 2 名研究者按照纳排标准独立进行，交叉核对提取资料，如遇分歧则通过讨论或与第 3 名研究者协商解决。提取内容包括第一作者、发表年份、文章类型、对照方法、基线控制手段、全部作者机构、研究疾病名称、临床试验分期和研究目的（安全性/有效性）等。

### 1.4 统计学分析

以 Excel 2016 进行数据提取与整合，并以 VOSviewer 1.6.16 与 CiteSpace 5.7.R5W 进行可视化分析。VOSviewer 以距离解构相互关系<sup>[13]</sup>，能采用较为一致的姓名缩写<sup>[14]</sup>，故用 VOSviewer 进行作者合作共现分析。由于数据库导出限制，无法提取文献作者所属国家地区，故用 CiteSpace 对国家地区转化后进行分析。

疾病领域根据 2019 年国际疾病分类（ICD-10）标准<sup>[15]</sup>，方法为提取疾病名称并网页检索，记录其所属大类；未提及疾病或针对两种及以上疾病归于其他。利用 CiteSpace 提取第一作者国籍信息，未成功获得者手动检索，并手动提取全部作者的机构信息，机构信息统一规范至大学或医院，大学附属医院视为独立机构。临床试验分期由文章直接报告，否则在文章中查找其临床试验注册号，并检索其注册信息，均未找到则归为未提及。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检获得文献 373 篇，去除重复文献后剩余 341 篇，阅读文章题目及摘要初筛，阅读全文复筛，最终获得文献 67 篇，其中中文 11 篇、英文 56 篇，文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入文献的基本特征

#### 2.2.1 纳入文献基本情况

纳入文献基本情况如表 1 所示，文章类型包括药物治疗类（40/67）、医疗器械类（16/67）、手术治疗类（6/67）、临床路径类（临床路径等综合管理方式，6/67）、指导治疗类（治疗方式的选择依据，1/67）。在外对照选择上，除 1 篇文献未明确提及使用何种对照、1 篇文献同时选用两种对照外，纳入研究多选择历史对照（55/67），其次为同期对照（10/67）。27 篇进行基线比较，40 篇未进行；42 篇文章未提及混杂因素的控制，14 篇设置外对照时进行匹配，11 篇以统计分析处理混杂，包括协变量分析（2 篇）、回归分析（8 篇）、亚组分析（1 篇）。

纳入研究均为临床试验，33 篇文章未提及临床试验分期，包括 14 篇药物治疗类、7 篇医疗器械类、6 篇手术治疗类、6 篇临床路径类；提及临床试验分期的研究中，5 篇临床试验分期标明“不适用”，1 篇为 I 期临床试验，18 篇为 II 期，5 篇为 III 期，2 篇为 II/III 期，3 篇为 IV 期。研究目的主要为评价安全性（46/67）或有效性（63/67）。

纳入文献首发于 1997 年，2002—2010 年呈小高峰，但整体文章数量仍较少；2011—2017 年发文量波动上升，2017 年高达 10 篇；2018 年短暂下降，次年迅速升高，后呈降低趋势（图 2）。英文年发文量与总体基本一致；中文相关研究首次发表于 2012 年，发文量整体处于较低水平（图 3）。

#### 2.2.2 发表国家机构情况

应用外对照的单臂试验相关论文产出数量排名前三的国家分别为美国（24 篇）、中国（13 篇）、日本（7 篇），详见图 4。2 篇文献未能将作者机构对应，其余机构内部作者数量以美国、以色列、德国、意大利为多（表 2）。

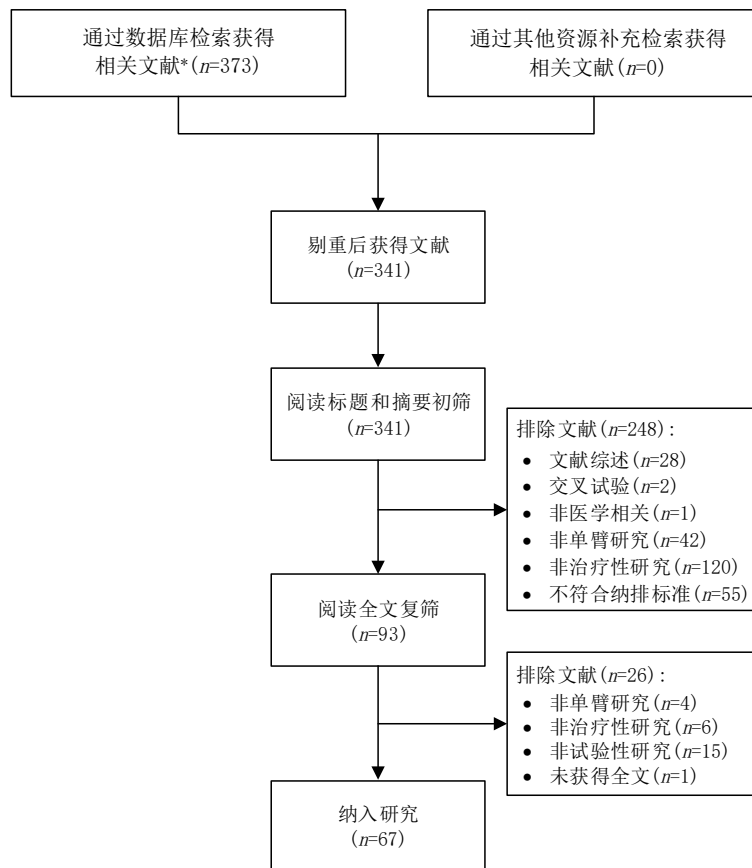


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flowchart of literature screening

注：\*检索的数据库及检出文献数具体为知网 (n=21)、万方 (n=0)、维普 (n=267)、SinoMed (n=10)、PubMed (n=75)

表1 纳入文献基本信息

Table 1. Basic information of the included literatures

纳入研究	对照方式	混杂因素控制	文章类型	疾病领域	临床试验分期	研究目的
Gianni 1997 <sup>[16]</sup>	历史对照	$P < 0.05$ ; Cox回归	药物治疗	肿瘤学	未提及	二者均有
Lemoli 1998 <sup>[17]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 匹配	手术治疗	肿瘤学	未提及	二者均有
Lott IT 2002 <sup>[18]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 匹配	药物治疗	其他	未提及	有效性
Grossberg 2004 <sup>[19]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 多项式回归	药物治疗	神经系统疾病	未提及	二者均有
Bonnet 2004 <sup>[20]</sup>	外部对照	未提及	医疗器械	循环系统疾病	未提及	有效性
Rasche 2006 <sup>[21]</sup>	同期对照	$P$ 未提及; 线性回归	药物治疗	泌尿生殖系统疾病	未提及	有效性
Lee 2007 <sup>[22]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	I期	二者均有
Giovannoni 2007 <sup>[23]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	神经系统疾病	III期	二者均有
Walsh 2007 <sup>[24]</sup>	同期对照	$P \leq 0.05$ ; Logistic回归	药物治疗	感染性疾病或寄生虫病	未提及	二者均有
Fischer 2008 <sup>[25]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 匹配	医疗器械	其他	未提及	二者均有
Kishnani 2009 <sup>[26]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 匹配	药物治疗	内分泌、营养或代谢疾病	未提及	二者均有
Prados 2009 <sup>[27]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	有效性
Saito 2011 <sup>[28]</sup>	历史对照	部分指标 $P > 0.05$ ; 未提及	医疗器械	循环系统疾病	未提及	二者均有
Hsia 2011 <sup>[29]</sup>	历史对照	$P < 0.05$ ; 线性回归	药物治疗	内分泌、营养或代谢疾病	未提及	有效性

续表1

纳入研究	对照方式	混杂因素控制	文章类型	疾病领域	临床试验分期	研究目的
Prunet 2012 <sup>[30]</sup>	历史对照	$P>0.05$ ; 匹配	医疗器械	损伤、中毒或外因	未提及	二者均有
张蕾 2012 <sup>[31]</sup>	历史对照	$P>0.05$ ; 未提及	临床路径	泌尿生殖系统疾病	未提及	有效性
雷开键 2012 <sup>[32]</sup>	同期对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	未提及	有效性
车建波 2013 <sup>[33]</sup>	同期对照	$P>0.05$ ; 未提及	手术治疗	循环系统疾病	未提及	二者均有
Melichar 2013 <sup>[34]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	二者均有
Spigel 2013 <sup>[35]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	二者均有
Li 2013 <sup>[36]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 匹配	药物治疗	肿瘤学	未提及	二者均有
邹旭 2013 <sup>[37]</sup>	历史/同期	未提及	临床路径	循环系统疾病	未提及	有效性
Gatza 2014 <sup>[38]</sup>	同期对照	$P>0.05$ ; 未提及	药物治疗	免疫系统疾病	III期	安全性
Camidge 2014 <sup>[39]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 协变量分析	药物治疗	肿瘤学	II期	二者均有
Gondi 2014 <sup>[40]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 线性混合效应模型	药物治疗	肿瘤学	II期	二者均有
Lai 2014 <sup>[41]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	中毒、损伤或外因	II期	有效性
武程 2014 <sup>[42]</sup>	历史对照	$P>0.05$ ; 未提及	临床路径	精神、行为或神经发育障碍	未提及	有效性
冯永健 2015 <sup>[43]</sup>	同期对照	$P>0.05$ ; 未提及	手术治疗	先天性畸形、变形和染色体异常	未提及	安全性
Matsuyama 2015 <sup>[44]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 部分指标分层分析	药物治疗	肿瘤学	II期	二者均有
Jacobson 2015 <sup>[45]</sup>	历史对照	$P>0.05$ ; Cox回归	药物治疗	神经系统疾病	III期	二者均有
Lee 2015 <sup>[46]</sup>	同期对照	部分指标 $P>0.05$ ; 未提及	药物治疗	损伤、中毒或外因	未提及	二者均有
Natsuaki 2016 <sup>[47]</sup>	历史对照	$P$ 未提及, 但存在差异; Cox回归	药物/器械	循环系统疾病	IV期	安全性
Rosenberg 2016 <sup>[48]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	二者均有
Rodriguez-Torres 2016 <sup>[49]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	III期	二者均有
Viglietti 2016 <sup>[50]</sup>	历史对照	$P>0.05$ ; 未提及	药物治疗	损伤、中毒或外因	未提及	二者均有
Lawitz 2016 <sup>[51]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	感染性疾病或寄生虫病	III期	二者均有
Tay 2016 <sup>[52]</sup>	历史对照	$P>0.05$ ; 未提及	手术治疗	损伤、中毒或外因	未提及	有效性
马琳丽 2017 <sup>[53]</sup>	同期对照	$P>0.05$ ; 未提及	手术治疗	眼及附器疾病	未提及	二者均有
Duray 2017 <sup>[54]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 倾向评分分析	医疗器械	循环系统疾病	不适用	二者均有
Scheinert 2017 <sup>[55]</sup>	历史对照	部分指标 $P<0.01$ ; 未提及	药物/器械	循环系统疾病	不适用	二者均有
Gold 2017 <sup>[56]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 协变量分析	医疗器械	循环系统疾病	不适用	二者均有
Samim 2017 <sup>[57]</sup>	历史对照	未提及	医疗器械	循环系统疾病	未提及	二者均有
Waksman 2017 <sup>[58]</sup>	历史对照	未提及	医疗器械	其他	II/III期	二者均有
Masiá 2017 <sup>[59]</sup>	历史对照	部分指标 $P<0.001$ ; 疾病风险等级匹配	指导治疗	呼吸系统疾病	IV期	二者均有
Breithorde 2017 <sup>[60]</sup>	历史对照	$P>0.05$ ; 未提及	临床路径	精神、行为或神经发育障碍	未提及	有效性
Chorin 2017 <sup>[61]</sup>	历史对照	$P>0.05$ ; 匹配	药物治疗	泌尿生殖系统疾病	未提及	有效性
朱琦莲 2017 <sup>[62]</sup>	同期对照	$P>0.05$ ; 未提及	药物治疗	感染性疾病或寄生虫病	未提及	有效性
谢华宁 2018 <sup>[63]</sup>	历史对照	$P>0.05$ ; 未提及	临床路径	循环系统疾病	未提及	二者均有
Mauri 2018 <sup>[64]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 倾向性评分调整	医疗器械	循环系统疾病	IV期	二者均有

续表1

纳入研究	对照方式	混杂因素控制	文章类型	疾病领域	临床试验分期	研究目的
Nakamura 2018 <sup>[65]</sup>	历史对照	部分指标 $P < 0.001$ ; 倾向性评分调整	医疗器械	循环系统疾病	未提及	二者均有
Price 2018 <sup>[66]</sup>	历史对照	$P$ 值未提及, 但存在差异; 倾向性评分调整	医疗器械	循环系统疾病	不适用	二者均有
El-Chami 2018 <sup>[67]</sup>	历史对照	部分指标 $P < 0.001$ ; 未提及	医疗器械	循环系统疾病	不适用	二者均有
Hyung 2019 <sup>[68]</sup>	历史对照	未提及	医疗器械	肿瘤学	II期	安全性
Blakeley 2019 <sup>[69]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	二者均有
Lieberman 2019 <sup>[70]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	二者均有
Berger 2019 <sup>[71]</sup>	历史对照	$P > 0.05$ ; 未提及	药物治疗	肿瘤学	未提及	二者均有
Uyama 2019 <sup>[72]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	二者均有
Eltweri 2019 <sup>[73]</sup>	历史对照	部分指标 $P < 0.05$ ; 未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	有效性
Yoshio 2019 <sup>[74]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	有效性
李彩云 2019 <sup>[75]</sup>	历史对照	$P > 0.05$ ; 未提及	医疗器械	循环系统疾病	未提及	有效性
魏一鸣 2020 <sup>[76]</sup>	同期对照	$P > 0.05$ ; 未提及	手术治疗	循环系统疾病	未提及	二者均有
Takada 2020 <sup>[77]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 倾向性评分匹配	药物治疗	呼吸系统疾病	II/III期	二者均有
Fisher 2020 <sup>[78]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	有效性
Rambaldi 2020 <sup>[79]</sup>	历史对照	$P$ 未提及; 倾向性评分匹配	药物治疗	肿瘤学	II期	有效性
DeFilipp 2020 <sup>[80]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	感染性疾病或寄生虫病	II期	有效性
Hinata 2021 <sup>[81]</sup>	历史对照	未提及	药物治疗	肿瘤学	II期	二者均有
Shah 2021 <sup>[82]</sup>	历史对照	$P > 0.05$ ; 未提及	临床路径	肿瘤学	未提及	有效性

注:  $P$ 值为试验组与外对照组基线比较结果

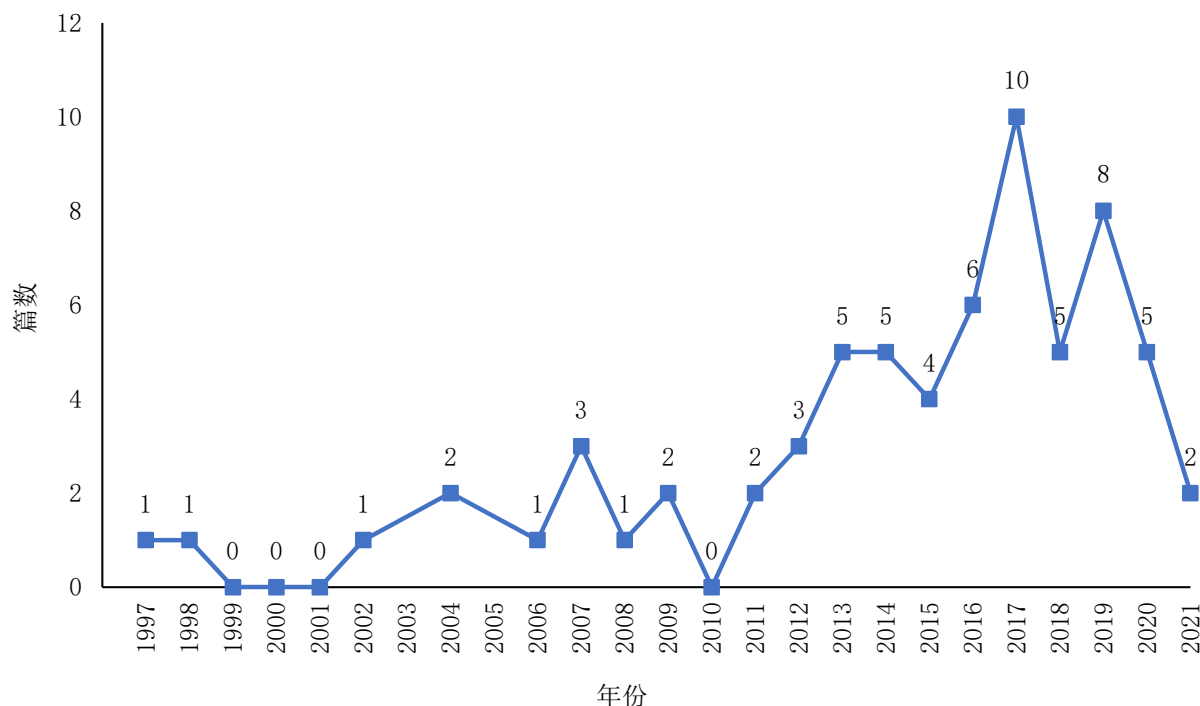


图2 应用外对照的单臂试验相关文献发文量时间分布

Figure 2. Time distribution line chart of the number of publications related to the single-arm trial with external control

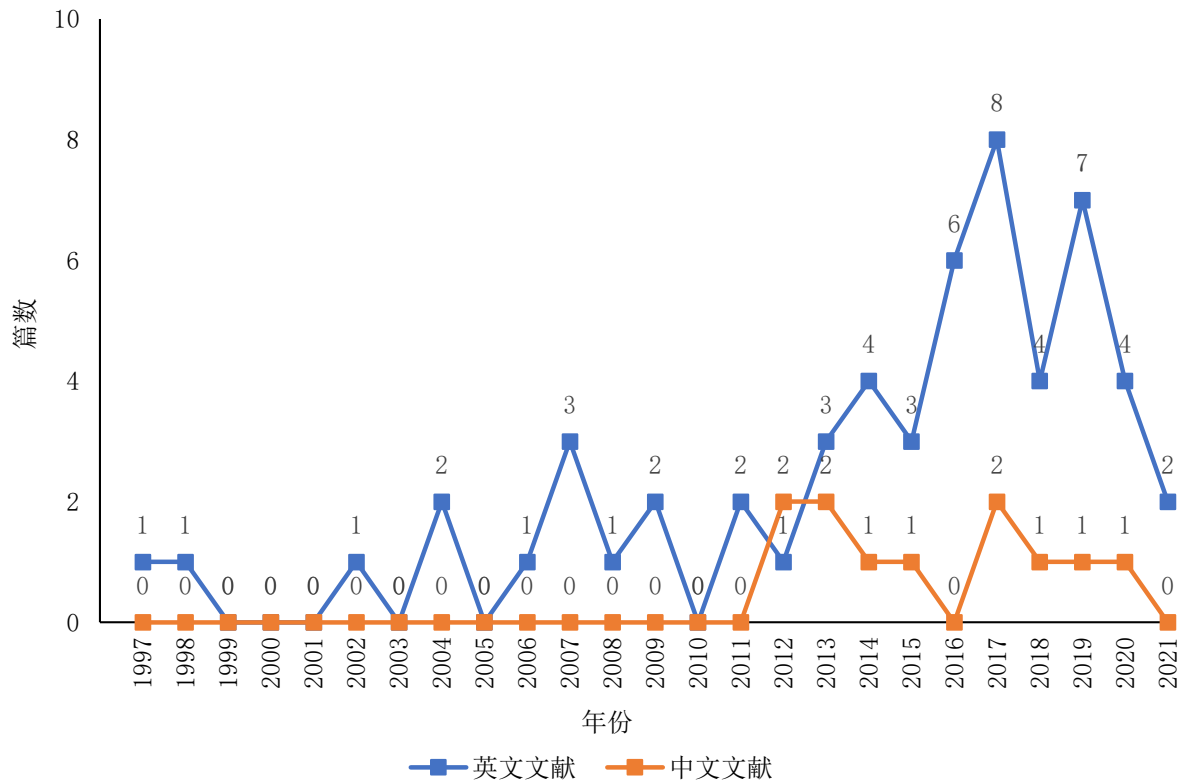


图3 应用外对照的单臂试验中英文文献发文量时间分布对比

Figure 3. Comparison chart of the time distribution of the number of publications in Chinese and English literature in the single-arm trial with external control

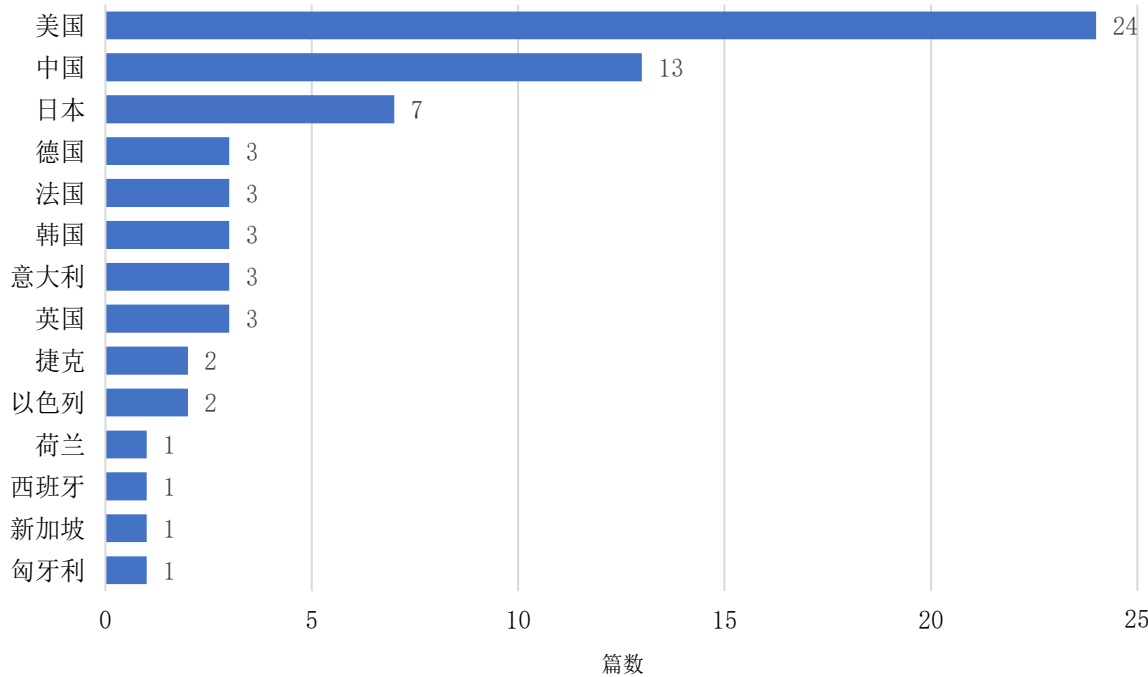


图4 应用外对照的单臂试验相关文献累计发文量国家地区分布柱形图（第一作者）

Figure 4. Country and region distribution histogram of the cumulative number of publications related to the single-arm trial using external control (first author)

表2 应用外对照的单臂试验相关机构内部作者累积数量

Table 2. Cumulative number of authors within relevant institutions of single-arm trials using external controls

机构名称	所属国家	作者数量
密歇根大学 (University of Michigan)	美国	33
特拉维夫苏拉斯基医疗中心 (Tel Aviv Sourasky Medical Center)	以色列	20
加利福尼亚大学 (the University of California)	美国	20
特拉维夫大学萨克勒医学院 (Sackler School of Medicine, Tel Aviv University)	以色列	16
AZ Sint Blasius	比利时	12
CardioVascular Center	德国	12
汉堡大学心血管中心 (Hamburg University Cardiovascular Center)	德国	12
Herzzentrum Leipzig GmbH and Park-Krankenhaus	德国	12
Humanitas Clinica and Research Center	意大利	12
多特蒙德诊所 (Klinikum Dortmund)	德国	12
纽佩拉赫诊所 (Klinikum Neuperlach)	德国	12
米兰诺医院 (Mirano Hospital)	意大利	12
赫森特鲁姆大学 (Universitäts Herzzentrum)	德国	12
Villa Maria Cecilia	意大利	12
圣安妮军事教学医院 (Sainte Anne Military Teaching Hospital)	法国	11
其他	其他	702

2.2.3 作者合作关系

纳入文献涉及作者 718 人，多数作者仅发表 1 篇文献，11 位作者发表 2 篇文献，无作者发表 3 篇及以上文献。图 5 为发表 2 篇及以上文献的作者合作网络共现图。

2.2.4 研究疾病领域

应用外对照的单臂试验涉及多种疾病领域，包括肿瘤学 (24/67, 35.82%)，循环系统疾病 (16/67, 23.88%)，损伤、中毒或外因 (4/67, 5.97%)，感染性疾病或寄生虫病 (4/67, 5.97%) 等，详见图 6。

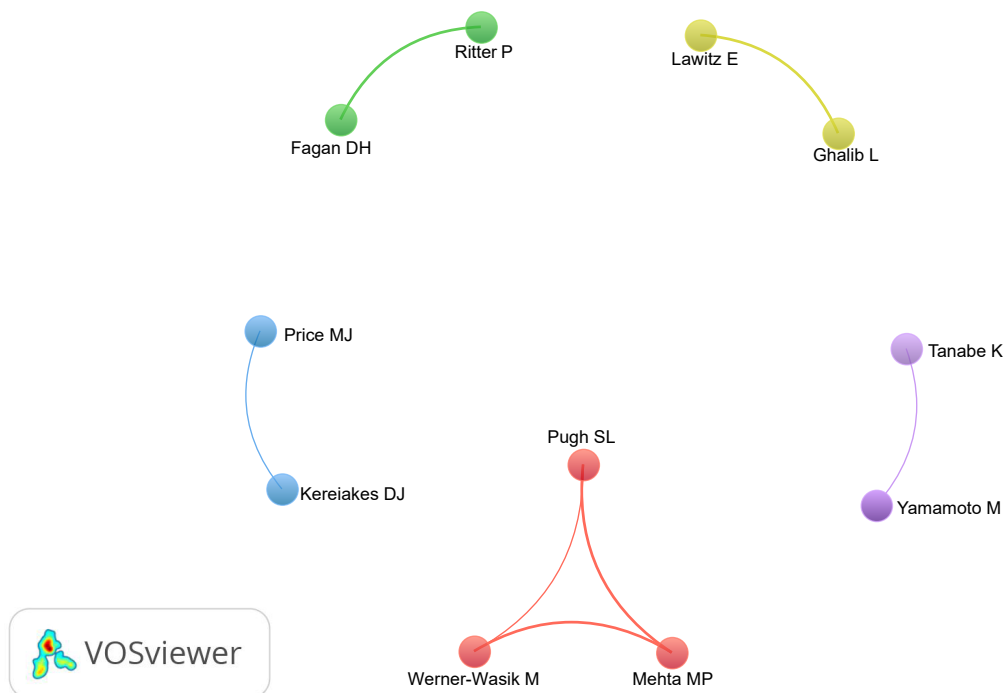


图5 作者合作网络共现图(阈值n≥2)

Figure 5. Author collaboration network co-occurrence graph (threshold n≥2)

注：颜色代表聚类，图形大小代表发变量，连线代表合作关系



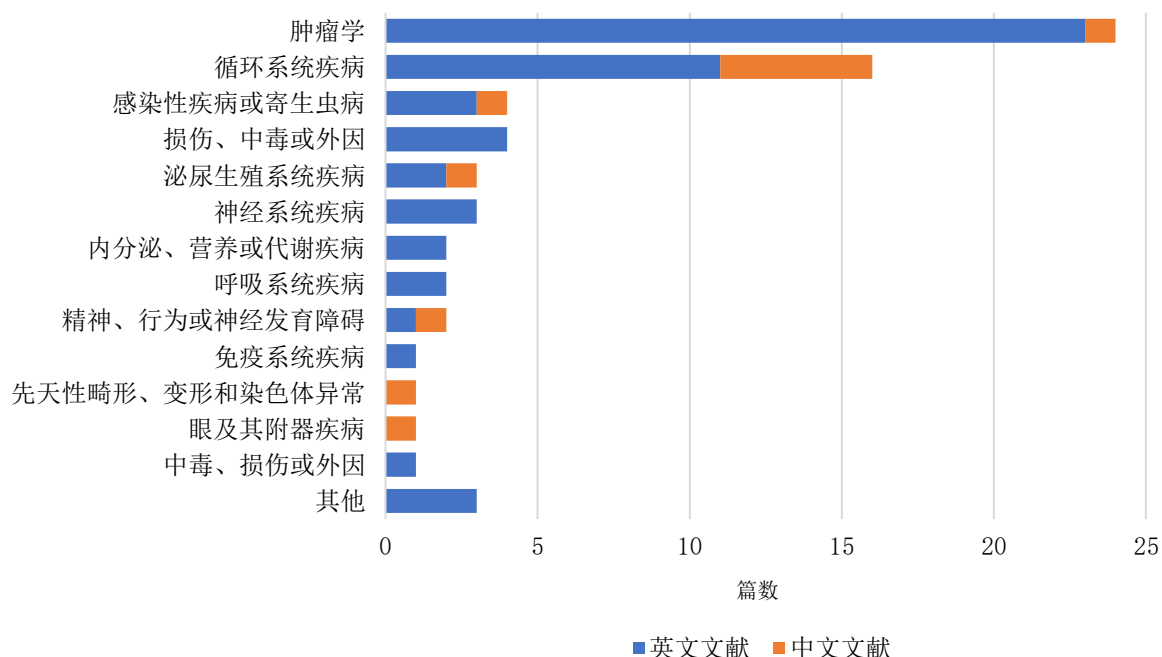


图6 应用外对照的单臂试验所属疾病领域中英文发文量对比图

Figure 6. Comparison of Chinese and English publications in disease areas of single-arm trials using external controls

### 3 讨论

本研究纳入文献以肿瘤学及循环系统疾病领域发文量最多，表明相关领域关注度较高。肿瘤学相关文献主要关注新型治疗方法或新型药物，循环系统疾病与医疗器械相关文献联系密切。英文文献以肿瘤学最多，其次为循环系统；中文文献中循环系统疾病占比较大，其原因可能在于：2015年以前，国内抗肿瘤活性成分相关研究全球占比相对较小，2016年后占比显著增加，但仍与国外存在一定差距<sup>[83-84]</sup>。由于肿瘤学相关疾病多见难治性疾病或罕见病，其RCT设置存在伦理问题；循环系统疾病仅能选择一种器械或手术方式，难以设置对照组<sup>[85]</sup>，故应用外对照的单臂试验在该领域有一定优越性。

应用外对照的单臂试验用于药品注册研究时，主要用于临床II期，且研究目的主要为探究有效性，与II期临床试验初步评价有效性试验目的相符合<sup>[86]</sup>。部分文章未提及临床试验分期，可能有如下原因：并非所有的医疗器械均需进行临床试验<sup>[87]</sup>；国内临床路径相关指导原则未提及需进行试验注册<sup>[88]</sup>；手术治疗未有相关要求；药物治疗类文章为已上市药物再研究，如联合用药或疗效

对比，而非药物注册研究。在外对照方式的选择上，中文文献未在历史/同期对照的选择上有明显偏向，英文文献更多的选择了历史对照而非同期对照，可能由于国外电子病历协作互通性强，历史对照数据较易获得<sup>[89]</sup>。但历史对照可导致众多偏倚<sup>[90]</sup>，有一定的局限性，故在选择历史对照时可在患者基线特征、诊断标准等方面谨慎选择<sup>[91]</sup>；采用倾向评分匹配<sup>[90]</sup>或分层分析方法<sup>[8]</sup>减少混杂因素。

研究表明，应用外对照的单臂试验相关文献以美国及日本发表较多，可能与二者较早发布了单臂试验数据支持药品注册的决议有关；自首篇文献发表以来，相关文献发文量整体呈波动上升趋势，近年来各国药品审评中心陆续出台相关政策，对单臂试验数据支持新药注册做出指导，在一定程度上显示出各国对应用外对照的单臂试验这一临床试验设计的认可。在混杂因素的控制上，多数文献在设置外对照时进行匹配以平衡基线，或采用一些统计分析方法，但并未形成统一趋势，仍待相关方法学指导。

与RCT相比，单臂试验中的混杂因素难以控制，结果可预见性差，存在多方面的局限性。故NMPA要求单臂试验数据用于支持抗肿瘤新药注

册时, 受试者必须满足“复发/难治”的定义, 并要求充分体现出其“充分治疗、缺乏标准治疗手段”的特点<sup>[6]</sup>, 以规范单臂试验的适用范围。在晚期非小细胞肺癌相关指导原则<sup>[92]</sup>中, NMPA 指出单臂试验可以采用更少的样本量, 并对目标值的选取提出建议, 且已有针对单臂试验样本量选择<sup>[7]</sup>及单臂试验连续型数据处理方法<sup>[93]</sup>的研究, 单臂试验在我国已有较好的发展环境。自 2012 年首见应用外对照的单臂试验相关文献发表后, 年发文量始终保持较低水平; 检索时发现, 若对中文数据库进行主题检索则无法检索到相关文献, 提示我国应用外对照的单臂试验尚处于起步阶段。

本研究存在一定局限性。首先, 在筛选文献时, 部分中文文献提供的信息不足以判断其是否为试验性研究, 为避免误筛, 故将相关文献纳入研究, 可能对中文文献发文量及疾病领域分布产生一定影响, 敏感性分析结果表明其影响较小。其次, 在提取数据时, 2 篇文献由于杂志限制, 作者机构未能对应, 可能有一定影响, 但敏感性分析表明此影响亦可接受。最后, 本文仅对中英文数据库进行检索, 未通过其他方法获得相关文献, 且非公开文献难以检索, 可能存在语言偏倚及发表偏倚。

本研究发现, 外对照在单臂试验的应用存在不足, 有待相关方法学进一步发展, 以便产出高质量的研究证据, 为临床应用和政府决策提供支持。

## 参考文献

- 1 张虹, 高晨燕, 陈晓媛, 等. 关于采用单臂临床试验数据用于支持进口药品注册的考虑[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(18): 2126–2129. [Zhang H, Gao CY, Chen XY, et al. Consideration on the use of single-arm clinical trial data to support the import registration of drugs[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2013, 22(18): 2126–2129.] DOI: [CNKI:SUN:ZXYZ.0.2013-18-009](https://doi.org/10.13287/j.issn.1002-1522.2013.18.009).
- 2 Schmidli H, Häring DA, Thomas M, et al. Beyond randomized clinical trials: use of external controls[J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 107(4): 806–816. DOI: [10.1002/cpt.1723](https://doi.org/10.1002/cpt.1723).
- 3 李戈, 杨智荣, 赵厚宇, 等. 基于真实世界数据的研究中设置外对照的现状 & 案例解读[J]. 中国食品药品监管, 2021, (11): 56–61. [Li G, Yang ZR, Zhao HY, et al. External control in studies using real-world data: current situation and exemplar[J]. China Food Drug Administration, 2021, (11): 56–61.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5390.2021.11.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5390.2021.11.007).
- 4 李戈, 杨智荣, 赵厚宇, 等. 真实世界研究外对照设置的方法学进展[J]. 医药导报, 2022, 41(1): 38–43. [Li G, Yang ZR, Zhao HY et al. Methodological progress of external control in real-world study[J]. Herald of Medicine, 2022, 41(1): 38–43.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2022.01.008](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2022.01.008).
- 5 Hashmi M, Rassen J, Schneeweiss S. Single-arm oncology trials and the nature of external controls arms[J]. J Comp Eff Res, 2021, 10(12): 1052–1066. DOI: [10.2217/ceer-2021-0003](https://doi.org/10.2217/ceer-2021-0003).
- 6 国家药品监督管理局. 国家药监局药审中心关于发布《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》的通告(2020年第47号)[EB/OL]. (2020-12-02) [2022-02-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201204162615199.html>.
- 7 张秀萍, 赵耐青. 单臂临床试验生存分析的样本量估计[J]. 复旦学报(医学版), 2017, 44(4): 517–520. [Zhang XP, Zhao NQ. Sample size estimation for survival analysis in single-arm trials[J]. Fudan University Journal of Medical Sciences, 2017, 44(4): 517–520.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8467.2017.04.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8467.2017.04.022).
- 8 Cucherat M, Laporte S, Delaire O, et al. From single-arm studies to externally controlled studies. Methodological considerations and guidelines[J]. Therapie, 2020, 75(1): 21–27. DOI: [10.1016/j.therap.2019.11.007](https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.11.007).
- 9 Beaver JA, Howie LJ, Pelosof L, et al. A 25-year experience of US Food and Drug Administration accelerated approval of malignant hematology and oncology drugs and biologics: a review[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(6): 849–856. DOI: [10.1001/jamaoncol.2017.5618](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5618).
- 10 Hatogai K, Kato Y, Hirase C. Efficacy evaluation of anticancer agents in single-arm clinical trials: analysis of review reports from Pharmaceuticals and Medical Devices Agency[J]. Acta Oncol, 2021, 60(2): 143–148. DOI: [10.1080/0284186X.2021.1871946](https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1871946).
- 11 Tenhunen O, Lasch F, Schiel A, et al. Single-arm clinical trials as pivotal evidence for cancer drug approval: a retrospective cohort study of centralized European

- marketing authorizations between 2010 and 2019[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(3): 653–660. DOI: [10.1002/cpt.1965](https://doi.org/10.1002/cpt.1965).
- 12 周明, 陈晓媛, 张虹, 等. 单臂试验支持抗肿瘤新药注册的考虑[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(1): 58–62. [Zhou M, Chen XY, Zhang H, et al. Considerations for anti-cancer drug application by single arm trials[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2018, 40(1): 58–62.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.025373766.2018.01.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.025373766.2018.01.011).
- 13 张力, 赵星, 叶鹰. 信息可视化软件 CiteSpace 与 VOSviewer 的应用比较[J]. *信息资源管理学报*, 2011, (1): 95–98. [Zhang L, Zhao X, Ye Y. A comparison between CiteSpace and VOSviewer in information visualization[J]. *Journal of Information Resources Management*, 2011, (1): 95–98.] DOI: [10.13365/j.jirm.2011.01.017](https://doi.org/10.13365/j.jirm.2011.01.017).
- 14 宋秀芳, 迟培娟. Vosviewer 与 Citespace 应用比较研究[J]. *情报科学*, 2016, 34(7): 108–112, 146. [Song XF, Chi PJ. Comparative study of the data analysis results by Vosviewer and Citespace[J]. *Information Science*, 2016, 34(7): 108–112, 146.] DOI: [10.13833/j.cnki.is.2016.07.021](https://doi.org/10.13833/j.cnki.is.2016.07.021).
- 15 WHO. ICD–10 Version: 2019[EB/OL]. (2019) [2022–02–20]. <https://icd.who.int/browse10/2019/en>.
- 16 Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al. Efficacy, toxicity, and applicability of high-dose sequential chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes: five-year results[J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(6): 2312–2321. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.6.2312](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2312).
- 17 Lemoli RM, Bandini G, Leopardi G, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with early-phase hematologic malignancy: a retrospective comparison of short-term outcome with bone marrow transplantation[J]. *Haematologica*, 1998, 83(1): 48–55. DOI: [10.1016/S0268-9499\(98\)80009-X](https://doi.org/10.1016/S0268-9499(98)80009-X).
- 18 Lott IT, Osann K, Doran E, et al. Down syndrome and Alzheimer disease: response to donepezil[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(7): 1133–1136. DOI: [10.1001/archneur.59.7.1133](https://doi.org/10.1001/archneur.59.7.1133).
- 19 Grossberg G, Irwin P, Satlin A, et al. Rivastigmine in Alzheimer disease: efficacy over two years[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004, 12(4): 420–431. DOI: [10.1176/appi.ajgp.12.4.420](https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.12.4.420).
- 20 Bonnet D, Corno AF, Sidi D, et al. Early clinical results of the telemetric adjustable pulmonary artery banding FloWatch–PAB[J]. *Circulation*, 2004, 110(11 Suppl 1): II158–II163. DOI: [10.1161/01.CIR.0000138222.43197.1e](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138222.43197.1e).
- 21 Rasche FM, Keller F, Lepper PM, et al. High-dose intravenous immunoglobulin pulse therapy in patients with progressive immunoglobulin a nephropathy: a long-term follow-up[J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 146(1): 47–53. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2006.03189.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03189.x).
- 22 Lee DH, Kim SW, Bae KS, et al. A phase I and pharmacologic study of belotecan in combination with cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(20): 6182–6186. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-07-0534](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0534).
- 23 Giovannoni G, Barbarash O, Casset–Semanaz F, et al. Immunogenicity and tolerability of an investigational formulation of interferon-beta1a: 24- and 48-week interim analyses of a 2-year, single-arm, historically controlled, phase IIIb study in adults with multiple sclerosis[J]. *Clin Ther*, 2007, 29(6): 1128–1145. DOI: [10.1016/j.clinthera.2007.06.002](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.06.002).
- 24 Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(1): 2–12. DOI: [10.1086/508774](https://doi.org/10.1086/508774).
- 25 Fischer L, Baumann P, Hüsing J, et al. A historically controlled, single-arm, multi-centre, prospective trial to evaluate the safety and efficacy of monomax suture material for abdominal wall closure after primary midline laparotomy. ISSAAC–Trial NCT005725079[J]. *BMC Surg*, 2008, 8: 12. DOI: [10.1186/1471-2482-8-12](https://doi.org/10.1186/1471-2482-8-12).
- 26 Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with pompe disease[J]. *Pediatr Res*, 2009, 66(3): 329–335. DOI: [10.1203/PDR.0b013e3181b24e94](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b24e94).
- 27 Prados MD, Chang SM, Butowski N, et al. Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4): 579–584. DOI: [10.1200/JCO.2008.18.9639](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9639).
- 28 Saito S, Prpic R, Popma JJ, et al. The clinical evaluation of the Endeavor zotarolimus-eluting coronary stent in

- Japanese patients with de novo native coronary artery lesions: primary results and 3-year follow-up of the Endeavor Japan study[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2011, 12(5): 273–279. DOI: [10.1016/j.carrev.2010.12.007](https://doi.org/10.1016/j.carrev.2010.12.007).
- 29 Hsia SH, Navar MD, Duran P, et al. Sitagliptin compared with thiazolidinediones as a third-line oral antihyperglycemic agent in type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr Pract*, 2011, 17(5): 691–698. DOI: [10.4158/EP10405.OR](https://doi.org/10.4158/EP10405.OR).
- 30 Prunet B, Asencio Y, Lacroix G, et al. Maintenance of normothermia during burn surgery with an intravascular temperature control system: a non-randomised controlled trial[J]. *Injury*, 2012, 43(5): 648–652. DOI: [10.1016/j.injury.2010.08.032](https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.08.032).
- 31 张蕾, 刘旭生. 慢性肾脏病 3~5 期中西医结合临床路径效果分析[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(6): 905–907. [Zhang L, Liu XS. The effect of integrated Chinese and western medicine clinical pathway for chronic kidney disease 3–5 stage[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2012, 28(6): 905–907.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5725.2012.06.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-5725.2012.06.016).
- 32 雷开键, 林绍云, 贾钰铭, 等. 肿瘤药敏指导下的化疗对非小细胞肺癌并恶性胸水治疗的有效性[J]. *四川医学*, 2012, 33(7): 1177–1179. [Lei KJ, Lin SY, Jia YM et al. Application value of ATP based bioluminescence tumor chemo-sensitivity assay in the chemotherapy for hydrothorax caused by non-small cell lung cancer[J]. *Sichuan Medical Journal*, 2012, 33(7): 1177–1179.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-0501.2012.07.025](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-0501.2012.07.025).
- 33 车建波. 非体外循环和常规冠状动脉搭桥术治疗冠心病的比较研究[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(13): 136–137. [Che JB. Comparison of off-pump and conventional coronary artery bypass grafting in the treatment of coronary heart disease[J]. *China Practical Medicine*, 2013, 8(13): 136–137.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7555.2013.13.088](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7555.2013.13.088).
- 34 Melichar B, Bracarda S, Matveev V, et al. A multinational phase II trial of bevacizumab with low-dose interferon- $\alpha$  2a as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: BEVLIN[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2396–2402. DOI: [10.1093/annonc/mdt228](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt228).
- 35 Spigel DR, Waterhouse DM, Lane S, et al. Efficacy and safety of oral topotecan and bevacizumab combination as second-line treatment for relapsed small-cell lung cancer: an open-label multicenter single-arm phase II study[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(4): 356–363. DOI: [10.1016/j.clcc.2012.12.003](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2012.12.003).
- 36 Li YF, Zhang SF, Zhang TT, et al. Intermittent tri-weekly docetaxel plus bicalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: a single-arm prospective study using a historical control for comparison[J]. *Asian J Androl*, 2013, 15(6): 773–779. DOI: [10.1038/aja.2013.89](https://doi.org/10.1038/aja.2013.89).
- 37 邹旭, 潘光明, 盛小刚, 等. 慢性心力衰竭中西医结合临床路径多中心实施效果研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(6): 741–746. [Zou X, Pan GM, Sheng XG, et al. Effect of clinical pathways based on integrative medicine for patients with chronic heart failure: a multi-center research[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2013, 33(6): 741–746.] DOI: [10.7661/CJIM.2013.06.0741](https://doi.org/10.7661/CJIM.2013.06.0741).
- 38 Gatzka E, Braun T, Levine JE, et al. Etanercept plus topical corticosteroids as initial therapy for grade one acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(9): 1426–1434. DOI: [10.1016/j.bbmt.2014.05.023](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.023).
- 39 Camidge DR, Berge EM, Doebele RC, et al. A phase II, open-label study of ramucirumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(10): 1532–1539. DOI: [10.1097/JTO.0000000000000273](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000273).
- 40 Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3810–3816. DOI: [10.1200/JCO.2014.57.2909](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2909).
- 41 Lai YR, Chen YH, Hu DM, et al. Multicenter phase II study of a combination of cyclosporine a, methotrexate and mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis: results of the Chinese Bone Marrow Transplant Cooperative Group (CBMTCC)[J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 59. DOI: [10.1186/s13045-014-0059-3](https://doi.org/10.1186/s13045-014-0059-3).
- 42 武程, 吴敏, 马碧涛, 等. 中医药治疗儿童抽动障碍规范化临床路径多中心实施的效果研究[J]. *陕西中医*, 2014, 35(11): 1458–1460. [Wu Z, Wu M, Ma BT, Effect of multi center implementation of standardized clinical

- pathway of traditional Chinese medicine in the treatment of tic disorder in children[J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 35(11): 1458–1460.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-7369.2014.11.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-7369.2014.11.010).
- 43 冯永健, 杨宁, 董斌, 等. 体外循环术对先天性心脏病儿童围术期凝血功能的影响及临床意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(24): 2074–2077. [Feng YJ, Yang N, Dong B, et al. Study on the clinical significance and effect of cardiopulmonary bypass on intraoperative blood clotting function in pediatric patients with congenital heart disease[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 14(24): 2074–2077.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-4695.2015.24.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4695.2015.24.022).
- 44 Matsuyama M, Ishii H, Furuse J, et al. Phase II trial of combination therapy of gemcitabine plus anti-angiogenic vaccination of elpamotide in patients with advanced or recurrent biliary tract cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(2): 490–495. DOI: [10.1007/s10637-014-0197-z](https://doi.org/10.1007/s10637-014-0197-z).
- 45 Jacobson MP, Pazdera L, Bhatia P, et al. Efficacy and safety of conversion to monotherapy with eslicarbazepine acetate in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a historical-control phase III study[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 46. DOI: [10.1186/s12883-015-0305-5](https://doi.org/10.1186/s12883-015-0305-5).
- 46 Lee J, Lee JJ, Kim BS, et al. A 12-month single arm pilot study to evaluate the efficacy and safety of sirolimus in combination with tacrolimus in kidney transplant recipients at high immunologic risk[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(6): 682–687. DOI: [10.3346/jkms.2015.30.6.682](https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.6.682).
- 47 Natsuaki M, Morimoto T, Yamamoto E, et al. One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and OPTimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2016, 31(3): 196–209. DOI: [10.1007/s12928-015-0366-9](https://doi.org/10.1007/s12928-015-0366-9).
- 48 Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909–1920. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4).
- 49 Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Yango B, et al. Daclatasvir and Peginterferon/Ribavirin for Black/African-American and Latino Patients with HCV infection[J]. *Ann Hepatol*, 2016, 15(6): 834–845. DOI: [10.5604/16652681.1222098](https://doi.org/10.5604/16652681.1222098).
- 50 Viglietti D, Gosset C, Loupy A, et al. C1 inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: a pilot study[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(5): 1596–1603. DOI: [10.1111/ajt.13663](https://doi.org/10.1111/ajt.13663).
- 51 Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: a phase 3 study (OPTIMIST-2)[J]. *Hepatology*, 2016, 64(2): 360–369. DOI: [10.1002/hep.28422](https://doi.org/10.1002/hep.28422).
- 52 Tay KS, Chong SJ, Tan BK. Impact of a newly implemented burn protocol on surgically managed partial thickness burns at a specialized burns center in Singapore[J]. *Ann Plast Surg*, 2016, 76(3): 276–279. DOI: [10.1097/SAP.0000000000000682](https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000682).
- 53 马琳丽, 姜士军. 硬性核白内障小切口非超声乳化术 50 例临床观察 [J]. *中医眼耳鼻喉杂志*, 2017, 7(1): 26–27, 36. [Ma LL, Jiang SJ. Clinical observation of small incision non phacoemulsification of cataract in 50 cases[J]. *Journal of Chinese Ophthalmology and Otorhinolaryngology*, 2017, 7(1): 26–27, 36.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-7593.2017.05.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7593.2017.05.011).
- 54 Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, et al. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-month results from the micra transcatheter pacing study[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(5): 702–709. DOI: [10.1016/j.hrthm.2017.01.035](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.01.035).
- 55 Scheinert D, Reimers B, Cremonesi A, et al. Independent modular filter for embolic protection in carotid stenting[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(3): e004244. DOI: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004244](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004244).
- 56 Gold MR, Knops R, Burke MC, et al. The design of the understanding outcomes with the S-ICD in primary prevention patients with low EF study (UNTOUCHED)[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2017, 40(1): 1–8. DOI: [10.1111/pace.12994](https://doi.org/10.1111/pace.12994).
- 57 Samim M, van der Worp B, Agostoni P, et al. TriGuard™ HDH embolic deflection device for cerebral protection during transcatheter aortic valve replacement[J]. *Catheter*

- Cardiovasc Interv, 2017, 89(3): 470–477. DOI: [10.1002/ccd.26566](https://doi.org/10.1002/ccd.26566).
- 58 Waksman R, Piegari GN, Kabour A, et al. Polymer-free Biolimus A9-coated stents in the treatment of de novo coronary lesions with short DAPT: 9-month angiographic and clinical follow-up of the prospective, multicenter BioFreedom USA clinical trial[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18(7): 475–481. DOI: [10.1016/j.carrev.2017.07.017](https://doi.org/10.1016/j.carrev.2017.07.017).
- 59 Masiá M, Padilla S, Ortiz de la Tabla V, et al. Procalcitonin for selecting the antibiotic regimen in outpatients with low-risk community-acquired pneumonia using a rapid point-of-care testing: a single-arm clinical trial[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175634. DOI: [10.1371/journal.pone.0175634](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175634).
- 60 Breitborde NJK, Woolverton C, Dawson SC, et al. Meta-cognitive skills training enhances computerized cognitive remediation outcomes among individuals with first-episode psychosis[J]. *Early Interv Psychiatry*, 2017, 11(3): 244–249. DOI: [10.1111/eip.12289](https://doi.org/10.1111/eip.12289).
- 61 Chorin E, Ben-Assa E, Konigstein M, et al. Prevention of post procedural acute kidney injury in the catheterization laboratory in a real-world population[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 226: 42–47. DOI: [10.1016/j.ijcard.2016.10.028](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.028).
- 62 朱琦莲. 胸腺肽联合血必净治疗老年肺部感染合并脓毒症的免疫调理作用 [J]. *常州实用医学*, 2017, 33(5): 281–284. [Zhu QL. Immunomodulatory effect of Thymosin Combined with Xuebijing in the treatment of senile pulmonary infection complicated with sepsis[J]. *changzhou practical medicine*, 2017, 33(5): 281–284.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hjTmV3UzlwMjIwMzIyEhdRS1YyMDE3MjAxNzEyMjIwMDEyMjA1NholZnp0NHRTbTI%3D>.
- 63 谢华宁, 任得志. 慢性心力衰竭中西医结合临床路径实施效果评价 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(4): 455–457. [Xie HN, Ren DZ. Effect evaluation of clinical pathway of integrated traditional Chinese and Western medicine in chronic heart failure[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease*, 2018, 16(4): 455–457.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-1349.2018.04.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-1349.2018.04.020).
- 64 Mauri L, Kirtane AJ, Windecker S, et al. Rationale and design of the EVOLVE Short DAPT Study to assess 3-month dual antiplatelet therapy in subjects at high risk for bleeding undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am Heart J*, 2018, 205: 110–117. DOI: [10.1016/j.ahj.2018.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.08.004).
- 65 Nakamura M, Otsuji S, Nakagawa Y, et al. Non-Inferiority of resolute integrity drug-eluting stent to benchmark xience drug-eluting stent[J]. *Circ J*, 2018, 82(9): 2284–2291. DOI: [10.1253/circj.CJ-18-0011](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0011).
- 66 Price MJ, Shlofmitz RA, Spriggs DJ, et al. Safety and efficacy of the next generation resolute Onyx zotarolimus-eluting stent: primary outcome of the RESOLUTE ONYX core trial[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 92(2): 253–259. DOI: [10.1002/ccd.27322](https://doi.org/10.1002/ccd.27322).
- 67 El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, et al. Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: a comparison to the investigational study and a transvenous historical control[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(12): 1800–1807. DOI: [10.1016/j.hrthm.2018.08.005](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.08.005).
- 68 Hyung WJ, Yang HK, Han SU, et al. A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multi-center phase II clinical trial, KLASS 03[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(1): 214–222. DOI: [10.1007/s10120-018-0864-4](https://doi.org/10.1007/s10120-018-0864-4).
- 69 Blakeley JO, Grossman SA, Chi AS, et al. Phase II study of iniparib with concurrent chemoradiation in patients with newly diagnosed glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 73–79. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0110](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0110).
- 70 Lieberman FS, Wang M, Robins HI, et al. Phase 2 study of radiation therapy plus low-dose temozolomide followed by temozolomide and irinotecan for glioblastoma: NRG oncology RTOG trial 0420[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(4): 878–886. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.008).
- 71 Berger T, Rozovski U, Moshe Y, et al. Midostaurin in combination with intensive chemotherapy is safe and associated with improved remission rates and higher transplantation rates in first remission—a multi-center historical control study[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(12): 2711–2717. DOI: [10.1007/s00277-019-03795-8](https://doi.org/10.1007/s00277-019-03795-8).
- 72 Uyama I, Suda K, Nakauchi M, et al. Clinical advantages of robotic gastrectomy for clinical stage I/II gastric cancer: a multi-institutional prospective single-arm study[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(2): 377–385. DOI: [10.1007/s10120-018-00906-8](https://doi.org/10.1007/s10120-018-00906-8).

- 73 Eltweri AM, Thomas AL, Chung WY, et al. The effect of supplementary omegaven® on the clinical outcome of patients with advanced esophagogastric adenocarcinoma receiving palliative epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine chemotherapy: a phase II clinical trial[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(2): 853–861. DOI: [10.21873/anticancer.13185](https://doi.org/10.21873/anticancer.13185).
- 74 Yoshio T, Ishiyama A, Tsuchida T, et al. Efficacy of novel sedation using the combination of dexmedetomidine and midazolam during endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Esophagus*, 2019, 16(3): 285–291. DOI: [10.1007/s10388-019-00666-z](https://doi.org/10.1007/s10388-019-00666-z).
- 75 李彩云, 柴长梅, 葛军, 等. 弹力绷带加压止血在预防 PICC 置管后穿刺点出血中的应用效果研究 [J]. *全科护理*, 2019, 17(24): 3040–3042. [Li CY, Chai CM, Ge J, et al. Application of pressure hemostasis with elastic bandage in preventing bleeding at puncture point after PICC catheterization[J]. *Chinese General Practice Nursing*, 2019, 17(24): 3040–3042.] DOI: [10.12104/j.issn.1674-4748.2019.24.037](https://doi.org/10.12104/j.issn.1674-4748.2019.24.037).
- 76 魏一鸣. 非体外循环下冠状动脉搭桥术 39 例临床探讨 [J]. *数理医药学杂志*, 2020, 33(8): 1115–1117. [Wei YM. Clinical study on 39 cases of off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2020, 33(8): 1115–1117.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-4337.2020.08.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-4337.2020.08.004).
- 77 Takada K, Katada Y, Ito S, et al. Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(5): 1084–1093. DOI: [10.1093/rheumatology/kez394](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez394).
- 78 Fisher BJ, Pugh SL, Macdonald DR, et al. Phase 2 study of a temozolomide-based chemoradiation therapy regimen for high-risk, low-grade gliomas: long-term results of radiation therapy oncology group 0424[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 107(4): 720–725. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2020.03.027](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.03.027).
- 79 Rambaldi A, Ribera JM, Kantarjian HM, et al. Blinatumomab compared with standard of care for the treatment of adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2020, 126(2): 304–310. DOI: [10.1002/encr.32558](https://doi.org/10.1002/encr.32558).
- 80 DeFilipp Z, Li S, Avigan D, et al. A phase II study of reduced intensity double umbilical cord blood transplantation using fludarabine, melphalan, and low dose total body irradiation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(4): 804–810. DOI: [10.1038/s41409-019-0715-x](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0715-x).
- 81 Hinata N, Shiroki R, Tanabe K, et al. Robot-assisted partial nephrectomy versus standard laparoscopic partial nephrectomy for renal hilar tumor: a prospective multi-institutional study[J]. *Int J Urol*, 2021, 28(4): 382–389. DOI: [10.1111/iju.14469](https://doi.org/10.1111/iju.14469).
- 82 Shah M, Douglas J, Carey R, et al. Reducing ER visits and readmissions after head and neck surgery through a phone-based quality improvement program[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2021, 130(1): 24–31. DOI: [10.1177/0003489420937044](https://doi.org/10.1177/0003489420937044).
- 83 吴慧, 高柳滨. 全球抗肿瘤药物研发报告 (2015)[J]. *药学进展*, 2015, 39(3): 227–234. [Wu H, Gao LB. Report on global development of antitumor drugs(2015)[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2015, 39(3): 227–234.] DOI: [CNKI:SUN:YXJZ.0.2015-03-011](https://doi.org/CNKI:SUN:YXJZ.0.2015-03-011).
- 84 IQVIA. Institute Report: Global Oncology Trends 2021, Outlook to 2025[EB/OL]. (2021-06-03) [2022-03-31]. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2021>.
- 85 于明坤, 明扬, 夏如玉, 等. 国际目标值法临床研究的文献和方法学特征分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(11): 1308–1316. [Yu MK, Ming Y, Xia RY, et al. Characteristics of the international clinical studies using objective performance criteria[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2019, 19(11): 1308–1316.] DOI: [10.7507/1672-2531.201905115](https://doi.org/10.7507/1672-2531.201905115).
- 86 国家食品药品监督管理总局. 《药品注册管理办法》(局令第 28 号) [EB/OL]. (2017-06-05) [2022-02-20]. <https://www.zs-hospital.sh.cn/lc/jg/070801d.htm>.
- 87 吴郦媛. 在《免于进行临床试验的第二、三类医疗器械》目录内的医疗器械注册临床评价文件编制要求 [J]. *中国医疗器械信息*, 2017, 23(21): 15–16. [Wu LY. Preparation of clinical appraisal documents for medical device registration in the catalog of "second and third class of medical devices exempted from clinical trials"[J]. *China Medical Device Information*, 2017, 23(21): 15–16.] DOI: [10.15971/j.cnki.cmdi.2017.21.005](https://doi.org/10.15971/j.cnki.cmdi.2017.21.005).
- 88 国家卫生计生委, 国家中医药管理局. 《医疗机构临

- 床路径管理指导原则》[EB/OL]. (2017-09-06) [2022-05-19]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201709/fd506f531bd14756acffa441ea8a06b9.shtml>.
- 89 穆芳洁. 国内外电子病历的发展概况及思考 [J]. 中国病案, 2014, 15(9): 40-42. [Mu FJ. Domestic and overseas development overview of electronic medical records (EMR) and relevant consideration[J]. Chinese Medical Record, 2014, 15(9): 40-42.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2566.2014.09.020.
- 90 Seeger JD, Davis KJ, Iannacone MR, et al. Methods for external control groups for single arm trials or long-term uncontrolled extensions to randomized clinical trials[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020, 29(11): 1382-1392. DOI: 10.1002/pds.5141.
- 91 奚悦文, 范维琥. 临床试验设计中对照组的选择 [J]. 中国新药杂志, 2000, 9(8): 532-537. [Xi YW, Fan WH. Selection of control group in clinical trial design[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2000, 9(8): 532-537.] DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2000.08.008.
- 92 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布晚期非小细胞肺癌临床试验终点技术指导原则的通告 (2019 年第 64 号) [EB/OL]. (2019-09-10) [2022-02-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxqtgg/20190918104601536.html>.
- 93 张天嵩. 单臂试验连续型数据的贝叶斯 Meta 分析方法及实现 [J]. 中国循证儿科杂志, 2019, 14(3): 212-216. [Zhang TS. Bayesian methods for meta-analysis of continuous data in single-arm trials and its application[J]. Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics, 2019, 14(3): 212-216.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2019.03.010.

收稿日期: 2022 年 02 月 20 日 修回日期: 2022 年 04 月 04 日

本文编辑: 李 阳 曹 越

引用本文: 刘佳宁, 蔡明远, 卢临博, 等. 应用外对照的单臂试验现状分析 [J]. 医学新知, 2022, 32(3): 176-191. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202202017  
Liu JN, Cai MY, Lu LB, et al. Investigation and analysis on the current status of single-arm clinical trial with external control[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2022, 32(3): 176-191. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202202017