

基于 ICTRP 平台的甲状腺相关眼病临床试验注册的计量学分析

柳姝伊 闫佳成 李航 卢苇

大连医科大学附属第二医院眼科, 大连 116000

通信作者: 卢苇, Email: drluweicn@163.com

【摘要】 目的 总结甲状腺相关眼病(TAO)临床试验注册情况,分析 TAO 领域干预性研究的现状与热点。方法 检索 WHO 国际临床试验注册平台(ICTRP)自建库至 2024 年 10 月 25 日期间注册的 TAO 临床试验项目,采用文献计量方法对纳入临床试验的基本注册信息、研究类型、研究设计、研究阶段、干预措施及结局指标等进行分析。结果 共检索到 TAO 临床试验 288 项,TAO 干预性临床试验的注册数量呈上升趋势。排除样本量和研究设计等关键信息缺失(13 项),排除非干预性临床试验(93 项),排除研究对象非 TAO(2 项)、研究设计中缺乏对照组(28 项)和研究注册号重复或为延伸研究(4 项)的干预性临床试验;最终纳入 142 项干预性临床试验项目。TAO 干预性临床试验研究注册数量前 3 位的国家/地区依次为中国(44 项)、美国(40 项)和欧洲(31 项),以单中心研究为主(99 项,占 69.7%);研究设计方面,131 项为随机对照试验,122 项报告了盲法实施情况;研究阶段多为 III 期试验(31 项,占 21.8%);干预措施较为多样化,其中药物治疗的项目最多(121 项,占 85.2%),且主要围绕单克隆抗体类药物展开(55 项);临床活动度评分(81 项)和眼球突出度(80 项)是 TAO 干预性临床试验常用结局指标。结论 TAO 干预性临床试验的注册数量呈上升趋势,以单克隆抗体类药物为主要干预措施。但存在研究数量整体较少、注册国家/地区分布不均、注册资料不完善和研究设计质量欠佳等问题,需强化注册意识、优化顶层设计,深化国际和区域间合作,完善临床试验注册平台审核和追踪机制,推动 TAO 临床试验高质量发展。

【关键词】 甲状腺相关眼病; 临床试验; 试验注册; 单克隆抗体药物

基金项目: 辽宁省教育厅高等学校基本科研项目(LJ212510161061); 大连市生命健康领域指导计划项目(2024ZDJH01PT118)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240720-00200

Bibliometric analysis of registration of thyroid-associated ophthalmopathy clinical trials based on ICTRP

Liu Shuyi, Yan Jiacheng, Li Hang, Lu Wei

Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, China

Corresponding author: Lu Wei, Email: drluweicn@163.com

[Abstract] **Objective** To study the characteristics of thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) clinical trials based on WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). **Methods** The WHO ICTRP database was searched from their inception to October 25, 2024. Data including the basic registration information, study type, study design, study stage, intervention measures and outcomes were extracted, and a descriptive analysis of the included trials was performed using bibliometric method. **Results** A total of 288 trials were identified, the number of registrations for TAO interventional clinical trials was on the rise. Among them, 13 trials without key registration information, 93 without intervention, 2 with non-TAO subjects, 28 without control group, and 4 with duplicate study registration numbers or extension studies were excluded. Finally, 142 intervention trials were included in this study. The top three in registration numbers were China (44 trials), the United States (40 trials), and Europe (31 trials), and most of them were single-center studies (99 trials, accounting for 69.7%). For study design, 131 trials were randomized controlled trials, and 122 trials reported its masking method. Main stage of the trials was phase III (31 trials, accounting for 21.8%). Drug treatments (121 trials, accounting for 85.2%) were the main intervention measures, and most of them were monoclonal antibody drugs (55 trials). Clinical activity score (81 trials) and exophthalmia (80 trials) were the commonly used outcome measures. **Conclusions** The number of registrations for TAO interventional clinical trials is on the rise, with monoclonal antibody drugs as the main intervention measures.

However, issues such as the limited registration number, uneven distribution of countries/regions, incomplete

information, and low quality of study design remain to be addressed. Researchers should raise the awareness of registration and design of clinical trials, deepen international and interregional cooperation, improve the review and tracking mechanism of clinical trial registration platforms, and promote the high-quality development of TAO clinical trials.

[Key words] Thyroid-associated ophthalmopathy; Clinical trials; Registration; Monoclonal antibody drugs

Fund program: Basic Scientific Research Project of Higher Education Institutions of Department of Education of Liaoning Province (LJ212510161061); Life and Health Guidance Program Project of Dalian (2024ZDJH01PT118)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20240720-00200

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种以 Graves 病患者受累为主的自身免疫性眼眶疾病,发病率约为 5/10 万人/年,人口患病率约 155/10 万人,居成年人眼眶疾病首位^[1-2]。TAO 的临床表现主要为眼睑退缩、眼球突出和眼外肌功能障碍等,2%~8%的 TAO 患者可出现威胁视力的视神经病变或暴露性角膜病变^[3],增加了 TAO 患者的自杀风险^[4],给家庭、社会经济和公共卫生资源造成了沉重负担。尽管 TAO 的炎症呈现自限性,但中度至重度患者的外貌异常和复视常常持续存在,对患者的生活质量产生不利影响^[5]。TAO 的治疗是甲状腺相关疾病的难点。自 20 世纪 50 年代以来,糖皮质激素一直是 TAO 的一线用药,但大剂量糖皮质激素冲击治疗存在安全性问题,且部分患者出现耐药^[6]。近年来,随着对 TAO 发病机制的深入了解,免疫靶向治疗因具有精准减轻眼部炎症反应和药物不良反应少等优点,有望成为 TAO 治疗的新策略^[7-8]。目前,尚缺乏研究系统性报告 TAO 的临床研究现状与热点。

临床试验注册制度使临床研究过程透明化,有助于研究者规范地开展试验并进行真实报告以减少偏倚,提高研究结果的可信度^[9]。世界卫生组织国际临床试验注册平台(International Clinical Trial Registration Platform, ICTRP)覆盖了各个国家/地区主要一级注册平台的数据,其数据的权威性和准确性受到了广大研究者的高度认可^[10]。因此,本研究对在 ICTRP 平台注册的 TAO 临床试验项目进行计量分析,总结目前该领域的研究热点及存在的问题,以期为今后的临床试验提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 数据检索

在 WHO ICTRP (<http://trialsearch.who.int>) 检索自建库至 2024 年 10 月 25 日注册的 TAO 相关临床试验,检索式为“Graves ophthalmopathy” OR “Graves’ ophthalmopathy” OR “Graves’ eye disease” OR “Graves eye disease” OR “Graves’ orbitopathy” OR “Graves

orbitopathy” OR “endocrine ophthalmopathy” OR “endocrine orbitopathy” OR “endocrine eye disease” OR “endocrine exophthalmos” OR “dysthyroid ophthalmopathy” OR “thyroid ophthalmopathy” OR “thyroid orbitopathy” OR “thyroid eye disease” OR “thyroid-associated ophthalmopathy” OR “thyroid associated ophthalmopathy” OR “thyroid-associated eye disease” OR “thyroid associated eye disease” OR “congestive ophthalmopathy” OR “infiltrative ophthalmopathy” OR “edematous ophthalmopathy” OR “myopathic ophthalmopathy”。

纳入 TAO 相关的干预性临床试验。排除标准:

(1) 样本量和研究设计等关键信息缺失;(2) 非干预性临床试验:包含观察性临床试验、诊断性临床试验、基础科学研究和病因学/相关因素研究;(3) 研究对象为非 TAO 患者;(4) 研究设计中缺乏对照组的干预性临床试验;(5) 研究注册号重复或为延伸研究的干预性临床试验。

1.2 数据筛选与提取

(1) 基本信息:题目、注册号、注册时间、国家/地区、科室、招募对象特征、样本量和研究中心情况;(2) 试验内容:研究类型、研究设计、随机化与盲法、研究阶段、干预措施和结局指标。2 位医师独立进行数据的筛选和提取,然后交叉核对,与第 3 位医师共同协商解决分歧。

1.3 计量分析

采用 Excel 软件对数据进行分析,计数资料以频数与构成比(%)描述;分别从注册数量、国家/地区分布、试验设计特点、干预措施分布和单克隆抗体类药物分布等多个维度进行分析。

2 结果

2.1 筛选流程与注册数量变化趋势

截至 2024 年 10 月 25 日,在 WHO ICTRP 数据库初步检索到 288 项 TAO 相关试验注册。排除 13 项样本量和研究设计等关键信息缺失的临床试验、93 项非

干预性临床试验(观察性临床试验、诊断性临床试验、基础科学研究和病因学/相关因素研究)、2项研究对象非TAO的干预性临床试验、28项研究设计中缺乏对照组的干预性临床试验和4项研究注册号重复或为延伸研究的干预性临床试验。纳入142项干预性临床试验(图1)。从临床试验注册数量随年份的变化趋势(图2)可以看到,TAO的干预性临床试验最早注册于2000年,整体注册数量较少,但总体呈上升趋势,2023年达到峰值18项。

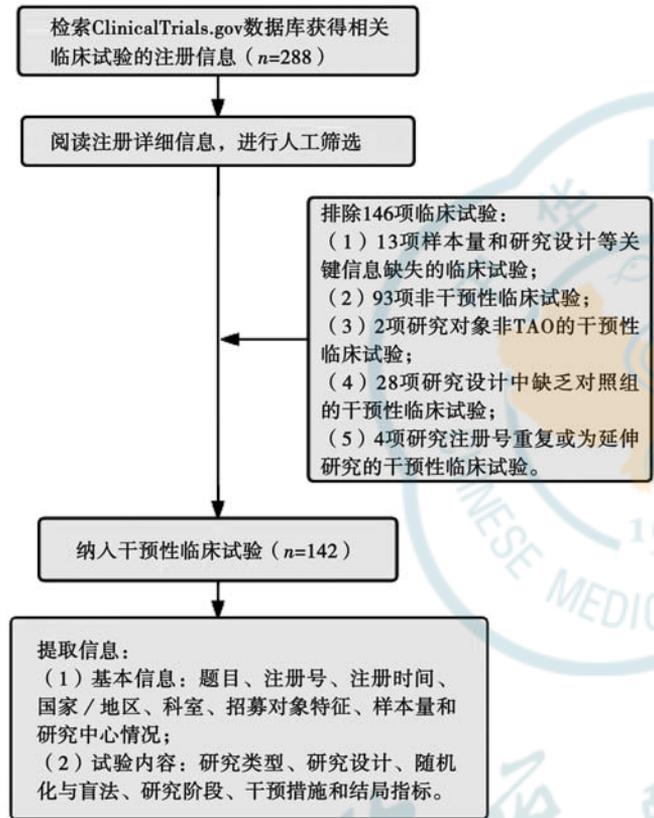


图1 临床试验注册信息筛选流程图 TAO:甲状腺相关眼病
Figure 1 Clinical trials screening flowchart TAO: thyroid-associated ophthalmopathy

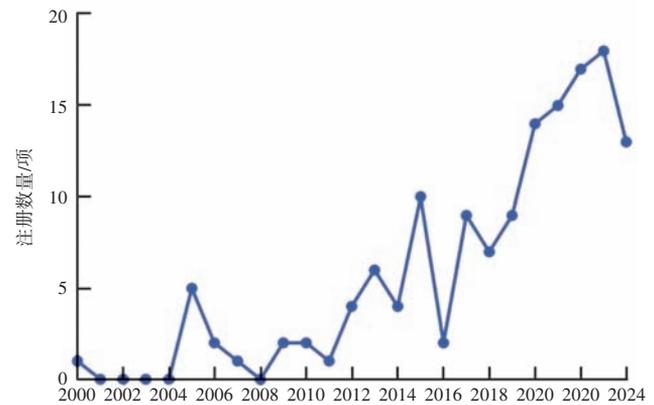


图2 2000—2024年TAO临床试验注册数量变化趋势
Figure 2 Trend in number of the TAO-related clinical trials from 2000 to 2024

2.2 国家/地区分布

142项TAO干预性临床试验分布在全球24个国家/地区(图3)。中国是开展TAO干预性临床试验最多的国家,共计44项占30.9%;其次是美国和欧洲,分别为40项占28.1%和31项占21.8%。干预性临床试验注册数量前十位的国家/地区,见表1。

表1 TAO干预性临床试验注册国家/地区分布
Table 1 Distribution of countries/regions registered for TAO-related interventional clinical trials

注册国家/地区	注册数量(项)
中国	44
美国	40
意大利	10
印度	5
英国	4
瑞典	4
澳大利亚	3
德国	3
韩国	3
挪威	3
西班牙	3
泰国	3

注:TAO:甲状腺相关眼病
Note: TAO: thyroid-associated ophthalmopathy

2.3 试验设计特点

纳入的干预性临床试验在区域合作方面,99项(69.7%)为单中心研究,42项(29.5%)为多中心研究。在样本量方面,94项(占66.2%)样本量<100;性别方面,仅1项纳入男性受试者的研究,其余研究均不限制受试者性别;年龄方面,多招募年龄≥18岁的受试者(130项,占91.5%)。明确临床试验分期的研究共99项,包括I期6项(占4.2%)、I/II期4项(占2.8%)、II期27项(占19.0%)、II/III期7项(占4.9%)、III期31项(占21.8%)和IV期24项(占16.9%);其中,I/II期样本量均<100,I期、II期和II/III期分别仅有1项、2项和3项样本量≥100,III期和IV期中样本量≥100分别增加至17项和11项。在设计类型方面,131项(92.2%)试验采用随机化设计,11项(7.7%)采用非随机对照设计;在盲法和对照组设置方面,20项(14.0%)未明确提出盲法,31项(21.8%)不设盲、25项(17.6%)为单盲、57项(40.1%)为双盲、6项(4.2%)为三盲和3项(2.1%)为四盲。TAO干预性临床试验设计特点见表2。

表 2 TAO 相关干预性临床试验设计特点
Table 2 Characteristics of TAO-related interventional clinical trials

分类		注册数量(项)	占比(%)
研究中心数量	单中心	99	69.7
	多中心	42	29.5
	未报告	1	0.7
样本量	≥100	48	33.8
	<100	94	66.2
随机化	随机	131	92.2
	非随机	11	7.7
盲法	未报告	20	14.0
	不设盲	31	21.8
	单盲	25	17.6
	双盲	57	40.1
	三盲	6	4.2
	四盲	3	2.1
	未报告	28	19.7
临床试验分期	不适用	15	10.5
	I 期临床试验	6	4.2
	I / II 期临床试验	4	2.8
	II 期临床试验	27	19.0
	II / III 期临床试验	7	4.9
	III 期临床试验	31	21.8
	IV 期临床试验	24	16.9

注:TAO:甲状腺相关眼病
Note:TAO:thyroid-associated ophthalmopathy

2.4 干预措施

纳入的研究中药物干预 121 项占 85.2%,外科手术 13 项占 9.2%,放射干预 3 项占 2.1%、中医特色诊疗技术干预 4 项占 2.8% 和行为干预 1 项占 0.7% (表 3)。在药物干预中,单克隆抗体类免疫抑制药物的项目 55 项,占 38.7%, 首项单克隆抗体类药物干预性临床试验注册于 2005 年,其数量呈现逐年上升趋势,2023 年达到峰值 15 项,占 2023 年注册总量的 83.3%。单克隆抗体类药物的靶点以抗胰岛素样生长因子受体 (IGF-1R) (24 项,占 16.9%)、抗新生儿 Fc 受体 (FcRn) (10 项,占 7.0%) 和抗白细胞介素-6 (IL-6) (9 项,占 6.3%) 为主(表 4)。

2.5 结局指标

81 项和 80 项研究分别将 CAS 评分和眼球突出度作为结局指标。70 项和 64 项临床试验分别对复视或眼球运动、甲状腺相关性眼病生活质量评估表 (GO-QoL) 进行了检查(表 5)。其他结局指标包括安全性、生化检查、眼睑情况、视力、影像学检查和复发等。

表 3 TAO 干预性临床试验中干预措施分布
Table 3 Distribution of interventions in TAO-related interventional clinical trials

干预类型	注册数量(项)	构成比(%)
药物干预	121	85.2
单克隆抗体类药物	55	38.7
糖皮质激素和/或免疫抑制剂	27	19.0
硒酵母	7	4.9
多技术路线干预(免疫抑制剂/糖皮质激素+放疗)	9	6.3
其他药物	23	16.2
外科手术	13	9.2
眼眶	9	6.3
甲状腺	1	0.7
眼肌	2	1.4
眼睑	1	0.7
放射干预	3	2.1
中医特色诊疗技术干预	4	2.8
行为干预	1	0.7

注:TAO:甲状腺相关眼病
Note:TAO:thyroid-associated ophthalmopathy

表 4 TAO 干预性临床试验中单克隆抗体类药物分布
Table 4 Distribution of monoclonal antibodies in TAO-related interventional clinical trials

单克隆抗体	注册数量(项)	构成比(%)
抗 IGF-1R	24	16.9
抗 FcRn	10	7.0
抗 IL-6	9	6.3
抗 CD20	4	2.8
抗 IL-17A	3	2.1
抗 IL-11R	3	2.1
抗 CD3	1	0.7
抗 B 淋巴细胞	1	0.7

注:TAO:甲状腺相关眼病;IGF-1R:胰岛素样生长因子受体;FcRn:新生儿 Fc 受体;IL-6:白细胞介素-6;CD20:人类分化 20 抗原簇;IL-17A:白细胞介素-17A;IL-11R:白细胞介素-11 受体;CD3:人类分化 3 抗原簇
Note:TAO:thyroid-associated ophthalmopathy;IGF-1R:insulin-like growth factor 1 receptor;FcRn:neonatal Fc receptor;IL-6:interleukin-6;CD20:cluster of differentiation 20;IL-17A:interleukin-17A;IL-11R:interleukin-11 receptor;CD3:cluster of differentiation 3

3 讨论

ICTRP 建库至今,TAO 临床试验注册数量虽呈持续增长状态,但总体注册数量仍然较少。分析原因可能与 TAO 人群发病率较低有关,且早期并未对临床试验注册进行强制性要求。建议 TAO 的研究者重视临床试验注册制度以减少发表偏倚。由于观察性临床试验存在缺失信息较多难以进行描述性分析;同时,考虑

表 5 TAO 干预性临床试验中前十位结局指标
Table 5 Distribution of outcomes in TAO-related interventional clinical trials

结局指标	注册数量(项)
临床活动性评分	81
眼球突出度	80
复视或眼球运动	70
甲状腺相关性眼病生活质量评估表	64
安全性	43
生化检查	26
眼睑情况	26
视力	22
影像学检查	18
复发	9

注:生化检查包含甲状腺功能检查 15 项、血药浓度 4 项、炎症指标 3 项、血清硒水平 2 项和肝肾功 2 项 TAO:甲状腺相关眼病

Note: Laboratory tests included thyroid function test (15 items), drug concentration (4 items), inflammatory indicator (3 items), serum selenium level (2 items), and liver/kidney function (2 items) TAO: thyroid-associated ophthalmopathy

到在观察性临床试验中,研究者并不为受试者指定特定的干预措施,会对疾病状态的评估产生偏倚。因此,本研究只纳入干预性临床试验进行分析。目前,临床试验注册平台对于数据公开暂无相应的配套措施和机制,严重影响了研究成果的共享。为此,WHO 和中国临床试验注册中心分别于 2015 年和 2016 年发布了关于推进临床试验数据共享的通知,鼓励广大研究者在 WHO ICTRP 进行临床试验注册,明确试验数据共享有利于避免重复的临床试验并防止临床试验结果的选择性发表偏倚,有助于相关研究者了解正在进行的或想参加的临床试验,同时帮助伦理审查委员会快速获取与其审查项目类似的临床试验注册信息^[11-12]。

从注册国家/地区的分布来看,TAO 临床试验覆盖了 24 个国家/地区,但存在注册数量分布不均衡的现象,中国临床试验注册中心、美国临床试验注册中心和欧洲临床试验注册中心是 3 个主要的注册受理平台。这一现象可能说明中国、美国和欧洲的研究者对临床试验注册制度知晓率更高,更了解 ICTRP 数据库;同时这 3 个国家/地区拥有更丰富的医疗和科研资源,容易得到技术和资源上的支持。然而,中美两国在 TAO 临床试验的研究方向上存在一定差异,美国以研究单克隆抗体类药物的疗效为主,而中国以研究糖皮质激素和/或免疫抑制剂和外科手术的疗效为主。

随机对照试验是评价临床疗效的金标准,获得的高质量证据受到国际认可^[13]。随机化能有效减少选择和混杂偏倚,本研究纳入的大部分随机对照试验均未报告具体的随机化方法。错误的随机化,即伪随机

化,将影响试验结果的产生,因此研究者应加强对随机化的科学实施和规范报告^[14]。盲法有利于规避主观因素对结果的干扰,是减少偏倚的重要途径。本研究纳入的研究中,盲法对象多为受试者;但仍有部分研究未报告是否应用了盲法;提示部分研究者临床试验注册时对施行盲法未予充分披露。严谨的研究设计是获得高质量临床研究证据的基石,建议研究者重视研究设计的规范性以根本性提高研究质量。

此外,TAO 干预性临床试验的样本量大多低于 100 例,且多以单中心研究为主。分析原因如下:首先可能与 TAO 人群发病率较低,样本量收集较为困难有关;其次可能与试验经费不足或试验审批过程复杂相关;再次可能与人群对于 TAO 疾病认知不足有关,未来应进一步加强疾病科普宣传。因此,为避免假阴性结果及不必要的资源浪费,同时结合 TAO 的疾病复杂性,建议根据研究假设的目的及结局指标参数的性质,在保证结果的条件下确定最合适的样本量^[15]。同时,应注意加强多中心合作,从而提高大样本临床试验的可行性,同时对整体设计质量的提高、结果可信性与普适性的增加也具有重要价值。

目前针对 TAO 的干预措施复杂多样,包括糖皮质激素冲击治疗、放射治疗、免疫治疗、中医针灸及多技术路线联合治疗。随着分子生物学和免疫学的发展,与 TAO 相关靶点分子逐渐被发现,并应用于临床治疗^[16]。在药物治疗方面,单克隆抗体类药物是近年来注册数量最多的干预措施,提示免疫靶向治疗是目前 TAO 治疗的研究热点。替妥木单抗是完全人源化的 IGF-1R 单克隆抗体,通过降低眼眶成纤维细胞表面 IGF-1R 和促甲状腺激素受体的表达水平以及相关炎症因子的产生缓解 TAO 患者的临床症状^[17]。《新英格兰医学杂志》发表了对于中重度活动期 TAO 患者,多中心随机、双盲、安慰剂对照的 II 期和 III 期临床试验显示,替妥木单抗(Teprotomumab)能有效缓解眼球突出、减少 CAS 评分并改善患者的生活质量,并且该药物显示出良好的耐受性,仅 5% 患者在治疗过程中出现了不良反应^[18-19]。因此,抗 IGF-1R 药物的临床研究仍可能是未来研究的热点。

本研究也存在局限性。首先,研究对象为 TAO 的注册项目并非单纯聚焦 TAO 的治疗研究,可能会对分析结果产生一定的偏倚。但通过对 ICTRP 平台注册 TAO 临床试验的特征进行分析,在一定程度上可以反映目前 TAO 临床研究的动态方向,为今后规范开展 TAO 的临床试验提供参考。

综上所述,近年来,TAO 干预性临床试验的注册

数量呈上升趋势,单克隆抗体类药物是 TAO 临床试验的主要干预措施,是当前研究的热点。同时,当前 TAO 干预性临床试验的注册存在着研究数量整体较少、注册国家/地区分布不均、注册资料不完整和研究设计质量欠佳等问题亟待进一步解决。在精准医疗时代,临床研究人员应提高注册意识并做好临床试验的顶层设计,各注册中心网站应完善临床试验注册审核和追踪机制,加强国际和区域间的合作,有助于公众及医疗从业人员掌握最新的临床试验动态,促进 TAO 临床试验高质量发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 柳妹伊:研究设计、文章撰写;闫佳成:数据统计分析、作图;李航:数据整理;芦苇:研究指导、论文审阅、经费支持

志谢 感谢本次科研及论文协作过程中科室同事的指导和大力支持

参考文献

- [1] Boulakh L, Nygaard B, Bek T, et al. Nationwide incidence of thyroid eye disease and cumulative incidence of strabismus and surgical interventions in Denmark [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2022, 140 (7) : 667-673. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1002.
- [2] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(4) : G43-G67. DOI: 10.1530/EJE-21-0479.
- [3] Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(2) : 134-142. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30046-8.
- [4] Ferlov-Schwensen C, Brix TH, Hegedüs L. Death by suicide in Graves' disease and Graves' orbitopathy: a nationwide danish register study [J]. *Thyroid*, 2017, 27(12) : 1475-1480. DOI: 10.1089/thy.2017.0365.
- [5] Cockerham KP, Padnick-Silver L, Stuert N, et al. Quality of life in patients with chronic thyroid eye disease in the United States [J]. *Ophthalmol Ther*, 2021, 10(4) : 975-987. DOI: 10.1007/s40123-021-00385-8.
- [6] Längericht J, Krämer I, Kahaly GJ. Glucocorticoids in Graves' orbitopathy: mechanisms of action and clinical application [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 11 : 2042018820958335. DOI: 10.1177/2042018820958335.
- [7] Kim S, Patzek S. Teprotumumab for active thyroid eye disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20) : 1958-1959. DOI: 10.1056/NEJMc2002754.
- [8] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant graves orbitopathy: a randomized clinical trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 195 : 181-190. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.07.038.
- [9] Mayo-Wilson E, Heyward J, Keyes A, et al. Clinical trial registration and reporting: a survey of academic organizations in the United States [J]. *BMC Med*, 2018, 16(1) : 60. DOI: 10.1186/s12916-018-1042-6.
- [10] Fernández-González L. Registering transparency: the making of the international clinical trial registry platform by the world health organization (2004-2006) [J]. *Global Health*, 2023, 19(1) : 71. DOI: 10.1186/s12992-023-00970-5.
- [11] Brænd AM, Straand J, Klovning A. Clinical drug trials in general practice: how well are external validity issues reported? [J]. *BMC Fam Pract*, 2017, 18(1) : 113. DOI: 10.1186/s12875-017-0680-7.
- [12] 中国临床试验注册中心. 关于共享临床试验原始数据 (IPD) 的公告 [EB/OL]. [2022-10-31]. <http://www.chictr.org.cn/file.html>.
- [13] Brüggmann D, Ouassou K, Klingelhöfer D, et al. Endometrial cancer: mapping the global landscape of research [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1) : 386. DOI: 10.1186/s12967-020-02554-y.
- [14] Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2018, 97(4) : 380-387. DOI: 10.1111/aogs.13309.
- [15] Sato Y, Goshō M, Nagashima K, et al. Statistical methods in the journal - an update [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(11) : 1086-1087. DOI: 10.1056/NEJMc1616211.
- [16] Taylor PN, Zhang L, Lee R, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2) : 104-116. DOI: 10.1038/s41574-019-0305-4.
- [17] Roos J, Hyry HI, Murthy R. Teprotumumab for active thyroid eye disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20) : 1959. DOI: 10.1056/NEJMc2002754.
- [18] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18) : 1748-1761. DOI: 10.1056/NEJMoa1614949.
- [19] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(4) : 341-352. DOI: 10.1056/NEJMoa1910434.

(收稿日期:2025-01-23 修回日期:2025-05-03)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

本刊投稿方式

投稿请登录 <http://zhshykzz.yiigle.com>, 然后点击“期刊在线投/审稿”依据提示进行投稿;或登录中华医学会杂志社学术期出版服务平台 (<http://medpress.yiigle.com>), 点击“立即注册”, 根据页面上的指示进行注册, 已经注册的作者请点击“新建投稿”进行投稿。投稿时请使用 Word 格式 (.doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备日后稿件修改补充所用。投稿后请点击“申请成为作者”, 下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签名, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中著录的相一致。投稿请注意: (1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)