

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.10.034

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250812.1514.012\(2025-08-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250812.1514.012(2025-08-12))

真实世界注册研究设计要素及伦理的研究进展^{*}

韩梅¹, 郭蓉娟², 夏芸^{2△}

(1. 北京中医药大学,北京 100029;2. 北京中医药大学东方医院,北京 100078)

[摘要] 注册研究是真实世界数据的重要来源,可为医疗卫生决策和临床实践提供更广泛人群的循证医学证据。作为观察性研究的一种,注册研究在规划阶段具有独特的设计要点。该文从设计类型与研究场所、研究对象选择以及研究规模等 3 个主要方面阐述注册研究的设计要素。涉及人类受试者的研究均需遵守伦理规范,文章探讨了注册研究的伦理审查、知情同意与隐私保护问题,并结合应用实例分析,以期为相关研究者提供参考。

[关键词] 真实世界;注册研究;伦理审查;隐私保护

[中图法分类号] R-05

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)10-2431-06

Research progress on the design elements and ethics of real-world registry studies^{*}

HAN Mei¹, GUO Rongjuan², XIA Yun^{2△}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

[Abstract] Registry study is an important source of real-world data, which providing evidence-based medical supports for healthcare decision-making and clinical practice. As a type of observational study, registry studies involve unique design elements during the planning phase. This article elaborated on the design elements of registry studies from three key aspects: study type and research venue, participant selection, and study scale. All research involving human subjects must adhere to ethical standards. The paper discussed issues related to ethical review, informed consent, and privacy protection in registry studies, supported by practical examples, with the aim of offering valuable references for researchers in the field.

[Key words] real-word data; registry study; ethical review; privacy protection

真实世界数据指来源于真实医疗实践环境的临床数据^[1]。随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是疗效评价的“金标准”,因其严格的试验设计和研究环境,也导致 RCT 结果的临床可应用性存在较大局限性^[2]。当可用的临床试验数据不足以产生强有力的循证医学证据,或无法涵盖整个疾病发展周期及更广泛的患者群体时,真实世界数据能有效补充相关信息来源^[3],体现了其重要价值^[4]。

注册研究是收集真实世界数据的重要工具^[5],既适用于病因和预后研究,也常用于防治措施疗效的评价。其数据可通过病例报告表主动收集,或利用现有数据库(如医院信息系统、医保数据库等)获取。注册研究属于在不干预常规临床实践条件下开展的观察性研究,常用于探索病因与危险因素、评估药物及器械的远期疗效、监测药物上市后在更广泛人群中的安

全性,以及拓展适应证的评价等^[6]。2014 年发布的《评估患者结局的登记研究指南》^[7]明确定义:注册研究是基于一个或多个预先制订的科学、临床或医疗政策管理目标,采用观察性方法收集统一临床或其他来源数据的组织系统。作为真实世界研究中最常见的类型,注册研究在医学研究、临床实践及医疗卫生决策管理领域的作用日益凸显^[8],其涉及的伦理学问题也日益受到重视。

1 真实世界研究伦理审查研究进展

目前尚未发现注册研究的伦理规范文件,但真实世界研究的伦理探索可为注册研究提供参考。近两年发表的相关研究显示,与 RCT 相比,真实世界研究数据多源于观察性研究,能更好保障受试者个人利益并减少道德困境^[9]。知情同意是真实世界研究伦理审查的核心要素^[10],需基于研究背景的多样性和复杂性,不断调整简化知情同意书执行方式,以适应真实

* 基金项目:国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目——循证中医(zyyzdxk-2023249);北京中医药大学基本科研业务费项目(2019-JYB-JS-139)。△ 通信作者,E-mail:xiayun_xy@126.com。

医疗场景^[11-13]。真实医疗实践中,知情同意豁免及泛知情同意的应用频率较高^[14];例如,回顾性研究常因样本量庞大且无法溯源而申请知情同意豁免^[15-16]。特殊人群的知情同意更具复杂性,以儿童注册研究为例,需充分评估监护人的理解能力与儿童的自主意愿^[16]。数据安全同样是真实世界研究的关键伦理议题^[17]。随着人工智能和大数据技术发展,数据滥用与泄露风险持续增加,受试者隐私保护面临严峻挑战,临床研究应实施数据脱敏、加密等技术治理措施^[18]。监管部门需强化数据安全管理,通过制度约束确保研究者在数据共享中严格遵守伦理规范^[19-20]。

解决真实世界注册研究的伦理问题,需要从研究设计和伦理审查两个角度入手。有研究认为,应将伦理问题尽早纳入研究设计考量^[8]。高质量的研究设计是平衡真实世界研究伦理性与科学性的基础^[21-22],研究者有责任在设计时充分考虑研究对象(客体)的权益及需求^[23],并据此预设稽查团体,实现研究设计的实时质量控制^[24]。伦理委员会的角色不可或缺,高质量的伦理审查是其履行职责的核心途径与策略^[25-26],不仅要在研究设计阶段审查真实世界研究的伦理性,更应在研究全过程中提供支持^[27]。国际伦理准则(如国际医学科学组织理事会准则)为注册研究伦理审查在中国的实施提供了重要参考。姚贺之等^[28]基于国际医学科学组织理事会准则探讨了伦理委员会在真实世界研究中的应对策略,提出加强培训、借鉴国际经验等多项改进措施,为提升伦理委员会功能提供了实现路径。此外,研究者指出,降低注册研究的伦理风险,伦理审查仅是其中一环;在全社会范围内构建伦理文化同样至关重要^[29-30]。

对真实世界研究伦理探索的总结表明,注册研究的伦理设计与伦理审查要求尚需进一步明晰。结合注册研究设计特点,明确其中的核心伦理要素,是当前亟待解决的问题。

2 注册研究的设计要素和应用实例

2.1 研究的设计与场所

注册研究多采用观察性研究方法,设计类型涵盖队列研究、病例对照研究及病例-队列研究。此类研究可单中心或多中心开展。罕见病的病因、诊断或治疗探索,以及临床新技术、新设备或新方法的研究,常因病例资源或经费限制而采用单中心注册设计。例如,ZHAO 等^[31]开展的一项纳入 159 例连续患者的前瞻性注册研究,通过评价心脏介入新技术的安全性,提升了手术成功率与安全性。对于广泛应用的干预措施或重大疾病研究,则需多中心设计以保证人群代表性,如中国中医科学院发起的全国性中药注射液安全性评价研究^[32],以及政府组织多所医疗机构共同参与的心脏病注册研究^[33-34]。

2.2 研究对象的选择

相较于 RCT,注册研究的研究对象范围更广,人群选择标准相对宽松,但仍需制订明确的纳入与排除标准。注册研究的纳入和排除标准通常较少,甚至可完全不设排除标准,以增强其在真实世界人群中的适用性,其研究结果比 RCT 更易推广应用。例如,一项探讨中草药能否降低慢性肾脏病患者进展至终末期肾脏病风险的研究中^[6],纳入标准为 2000—2005 年新诊断的 CKD 患者,排除标准仅限定于年龄、肿瘤病史、开始透析使用中草药及诊断前 1 年使用中草药等 4 个方面,且不限定患者是否合并其他系统或脏器疾病。

注册研究是否设置对照组取决于研究目的。以描述疾病或病症自然史为目的的描述性研究通常不设对照组。而以分析性研究为目的时,则可设置对照组以加强对结果真实性的判断,评估组间差异或关联强度,避免研究结果的偏倚^[7]。仍以前述慢性肾脏病患者的注册研究为例,该研究将服用中草药者设为暴露组,未服用者设为非暴露组,为评价两组终末期肾脏病发生率的差异,需同时收集两组患者的数据。因此,该研究选择覆盖治疗方法的医保数据库进行,其纳入对象范围比描述性研究更广。观察性研究混杂因素较多,需确保重要混杂因素在组间均衡分布。为此,注册研究中常采用倾向性评分匹配方法选择对照组,以进行敏感性分析^[35]。

2.3 研究的规模

注册研究中另一个至关重要的设计要素是确定研究规模和患者随访时间。注册研究不涉及患者干预,样本量通常越大越好。若研究规模受限于结局发生率、场所或经费等因素,可参考队列研究的样本量计算方法,依据暴露组与非暴露组的预期效应值进行计算。在描述性注册研究中,需考虑研究人群出现感兴趣结局所需的观察时间。例如,观察某种药物预防糖尿病前期患者进展为糖尿病的作用时,观察两年所需的样本量可能仅为观察一年所需样本量的一半。

针对旨在解决多个问题的注册研究,与干预性研究相似,可设定一个或几个主要目标或终点。计算样本量时,应选择能实现最主要研究目的的指标进行计算。无论何种情况,经费及研究人员、临床医生和患者投入的时间精力,都可能限制注册研究规模的上下限。在设计之初,注册研究应充分考虑研究目的、期望达到的精确度、研究预算、可招募的场所与患者数量等关键参数,统筹确定研究规模。

3 注册研究的伦理规范

3.1 伦理审查

《赫尔辛基宣言》是国际通行的伦理准则,要求涉及人类受者的研究在开始之前,须获得伦理委员会

的审查和批准。我国 2023 年新颁布的《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》(简称《办法》)明确定义了涉及人类受试者的研究范围^[36],注册研究也纳入监管范围。

由于注册研究目的和数据来源复杂多样,其是否需要伦理审查尚存争议。部分研究者认为,注册研究使用的数据并非为当前研究目的专门收集,而是整合自现有数据库,因此无须额外伦理审批。整合的数据来源多样,例如电子数据库可能涵盖病案首页、医保数据库,或患者自我报告、临床医生报告、健康档案及机构数据库等数据。这些数据是否符合《办法》规定的免除审查条件,需审慎评估。特定部门或机构发起的注册研究,其伦理审查必要性同样存在争议。发起方常以评估和改进公共卫生服务为目的,且以所纳入数据无伦理争议为由,未申请伦理审批^[37]。经过评估后发现,注册研究目的不仅限于评估医疗卫生服务管理政策,还会生成可能影响患者管理的临床数据,因此仍需通过伦理审批方可开展。判断注册研究是否需要伦理审查,可参考以下 3 点建议:(1)确认是否属于研究行为,常规医疗质量或疾病发病率监测与评估、医疗个案报告等均不属于研究行为;(2)确保纳入

研究的来源数据均已获得伦理保障,即数据、文件、记录、病理或诊断标本的采集均事先获得伦理委员会批准;(3)评估研究目的或结果是否与患者个体相关,即研究观测指标中是否至少包含一项与患者直接相关的临床指标。此外,研究者或注册研究发起方一般不宜自行决定免除审查,而应向相关医疗机构的伦理委员会征询意见。

即使符合上述 3 个条件,涉及敏感个人信息(如基因、生物特征),或可能对受试者造成心理、社会风险(如某些精神疾病研究),以及以脆弱人群(如儿童、囚犯)为研究对象的研究,仍需接受伦理审查。对于免除伦理审查的研究,研究者需向伦理委员会提交《免除审查申请表》并附数据来源合法性证明。研究须待伦理委员会出具书面批复后方可开展,相关免除决定及依据应存档至少 3 年。注册研究是否需要伦理审查的判断流程见图 1。

注册研究伦理审查的另一关键问题是多中心研究的审批原则。原则上,涉及多中心的注册研究应获得参与中心的伦理审批。但研究者需注意:若注册研究的实施主体单位仅有一个,则只需获得该实施主体单位的伦理审批即可^[37]。

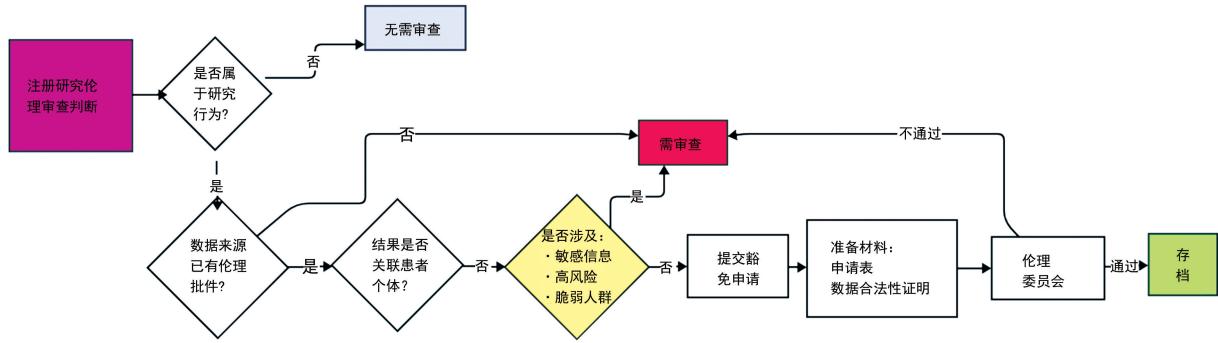


图 1 注册研究伦理审查判断流程

3.2 知情同意

与干预期临床研究相同,注册研究中受试者也应充分知情研究目的、内容、程序、预期风险及潜在获益等信息要素。但知情同意的具体内容在注册研究中存在差异,可能包含多个组成部分,如同意收集患者信息创建注册研究,同意在初始注册研究目的下使用数据,同意注册研究发起者或其他研究者后续将注册研究数据用于相同或不同目的之研究。注册研究如需收集信息数据,均应在知情同意过程中明确告知受试者并获得其同意。除非法律授权收集患者信息(例如传染病信息汇编的注册研究)。

签署的知情同意书是公认、具有法律效力的自愿知情同意证明文件,即书面知情同意。然而,注册研究覆盖医学领域广泛,某些情况下签署知情同意书可能泄露受试者隐私或影响研究进行。此时,放弃书面

同意或变更同意方式符合伦理原则。但此类注册研究需研究者审慎制订统一程序的替代方案,例如采用电子同意、口头同意(附记录)或在潜在受试者便于获取信息的场所或渠道发布研究信息,作为个体知情同意的替代方式。这也是当前讨论较多的泛知情同意方式^[38-39]。

研究者严格执行知情同意也可能引发另一个问题。加拿大一项分 3 个阶段开展的注册研究^[40],在 21 家医院纳入发病 14 d 内出现急性脑卒中症状或短暂性脑缺血发作的入院或急诊科就诊患者,以及急性住院脑卒中患者。数据收集和为期 6 个月的随访访谈均要求患者签署知情同意书^[41]。在第一、二阶段,仅分别获得 39% 和 50% 的患者签署知情同意书。研究者意识到,获得书面知情同意的患者无法代表注册研究预定的总体研究对象,且成本高昂;更重要的是,

这种受试者招募方式会直接影响研究的可行性和结果的临床可推广应用性。随后,研究者向当地信息与隐私委员会咨询。经过讨论,委员会根据当地《个人健康信息保护法》的规定,允许该注册研究的第三阶段在未经书面同意的情况下收集脑卒中患者数据。

因此,是否需要知情同意及知情同意的方式,需根据研究的具体内容,在法规允许的范围内,与伦理委员会协同商定。知情同意豁免及泛知情同意的判断流程见图 2 和图 3。

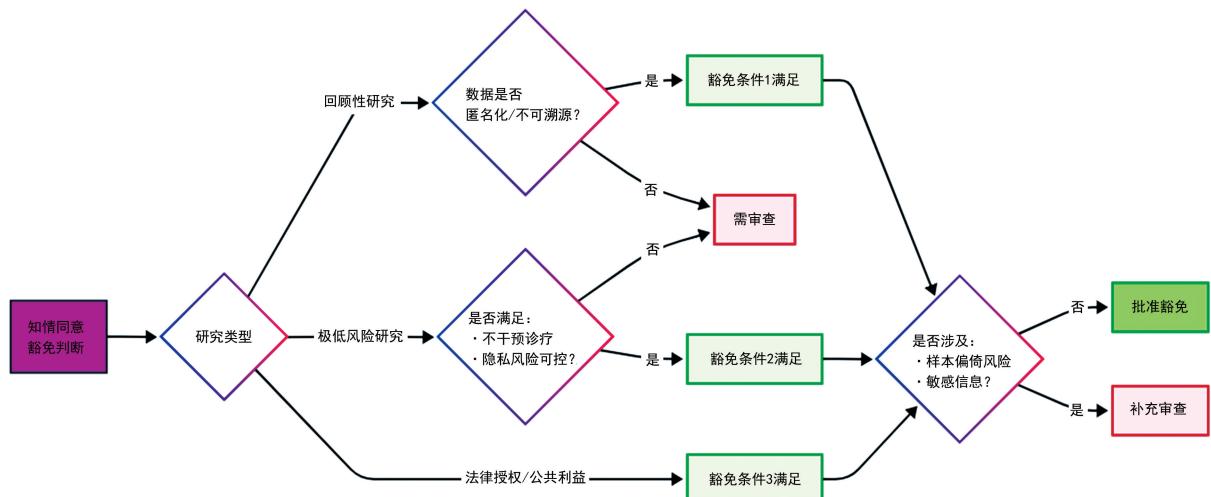


图 2 注册研究知情同意豁免判断

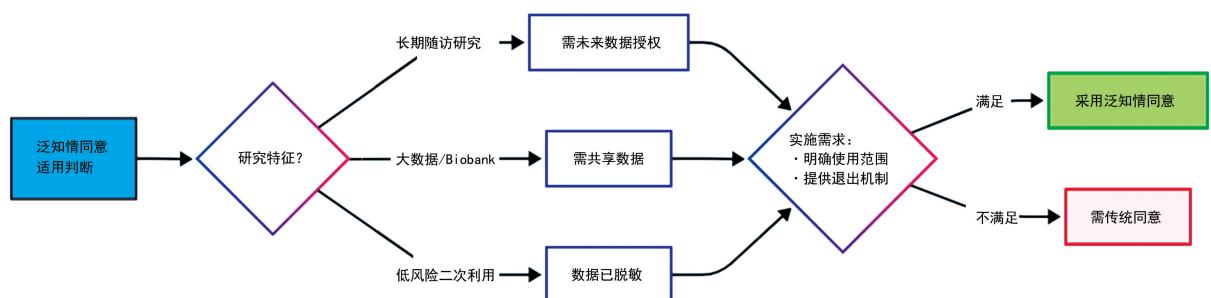


图 3 注册研究泛知情同意判断

3.3 隐私保护

数据是注册研究的核心要素,而个人信息(尤其是健康信息)构成注册研究数据最重要的组成部分。为研究目的创建、维护和使用患者健康信息的注册研究,其首要伦理问题在于不当收集与二次利用数据可能对患者造成的风险和损伤。我国《民法典》明确规定公民享有隐私权,个人信息受法律保护。研究中遵循个人健康信息保密原则并保护患者隐私,是不可违背的核心伦理准则。近年来,生物医学领域新技术的创新应用与发展进一步加剧了隐私保护的伦理挑战^[42]。

基因技术在生物医学研究中的应用为医学发展带来革命性突破,尤其在癌症、心脑血管疾病及遗传性疾病等重大疾病领域展现出巨大潜力。这些进展虽为医学发展带来希望及社会效益,但也引发对侵犯个人尊严及造成经济、社会或心理伤害的深度伦理担忧。此外,卫生信息系统与通信技术的进步推动了健康信息电子化管理的快速发展,导致患者健康信息隐

私保护成为普遍性社会问题。此类社会问题可能会进一步转化为法律争议。需明确的是,法律条款与伦理规范旨在护航而非限制科学的研究。研究者在设计注册研究时应审慎规划,其中伦理审查与知情同意是保护个人信息和隐私的最有效措施^[43]。

4 小结与展望

科学和合理设计的注册研究为真实世界的疗效评价提供重要的证据支持。科学性也是伦理合理性的前提,谨慎地考虑注册研究规划与实施中的伦理问题,以及适用的法律要求,也将有助于注册研究的顺利完成,并确保注册研究发挥有价值的科学和社会效益。

参考文献

- [1] 张俊华,孙鑫,李幼平,等.循证中医药学的现在和未来[J].中国循证医学杂志,2019,19(5):515-520.

- [2] 庞博,郑文科,张俊华,等.中医药真实世界研究的应用场景[J].世界中医药,2019,14(12):3115-3118.
- [3] 何丽云,赵天易,刘佳,等.中医药真实世界的病例注册登记研究进展[J].世界中医药,2022,17(5):595-601.
- [4] 金鑫瑶,郑文科,张俊华,等.推进真实世界研究的透明化[J].世界中医药,2019,14(12):3106-3110.
- [5] 陈薇,刘建平.注册研究的定义,设计及国内外进展[J].现代中医临床,2014,21(6):23-26.
- [6] RICHARD E G, NANCY A D, MICHELLE B L. Registries for evaluating patient outcomes:a user's guide [M]. 3rd edition. Agency for Healthcare Research and Quality (US):Rockville (MD), 2014.
- [7] 柏柳安宁,夏结来,王陵,等.真实世界研究中的常见偏倚及其控制[J].中国临床药理学与治疗学,2020,25(12):1422-1428.
- [8] 张海洪,姚晨,李海燕.真实世界研究的伦理挑战与伦理审查[J].中国食品药品监管,2020,23(11):56-63.
- [9] 董晓丽,宫建.真实世界药物评价的伦理价值与伦理问题[J].医药导报,2022,41(1):44-47.
- [10] 关健.真实世界证据的医学伦理学价值和问题[J].医学与哲学,2017,38(19):27-30.
- [11] 李若琪,段文慧,王东,等.真实世界研究的伦理考虑及在中医临床中的思考[J].科技导报,2024,42(21):163-169.
- [12] 李宏建.简化知情同意流程支持急性卒中试验快速入组[J].国际脑血管病杂志,2022,30(5):374.
- [13] 于茜,王卯,赵晓倩,等.真实世界研究的知情同意方式探讨[J].中药新药与临床药理,2021,32(7):1055-1058.
- [14] 黎欣盈,杨忠奇,唐洪梅,等.中药人用经验数据应用的伦理学考量[J].中国临床药理学杂志,2021,37(14):1883-1886.
- [15] 陈晓云,杨铭,陈潮,等.真实世界研究知情同意方式的选择与执行考量[J].医学与哲学,2021,42(21):6-10.
- [16] 漆林艳,沈歆,扶琦博,等.儿科人群真实世界研究伦理审查要点探析[J].中国医学伦理学,2023(1):27-32.
- [17] 刘凡,刘森,曹江,等.真实世界研究的知情同意方式选择及数据保护问题探讨[J].解放军医学学院学报,2022,43(11):1189-1193.
- [18] 汪旻晖,赵杨,王陵,等.真实世界研究中个人信息和隐私保护的考虑要点[J].中国新药杂志,2022,31(16):1565-1570.
- [19] 陈潮,杨铭,李雪,等.真实世界研究受试者隐私保护现状及最新进展[J].医学与哲学,2021,42(21):1-5.
- [20] 李丰杉,余勤.新形势下伦理委员会在受试者/患者权益保护中的作用[J].中国临床药理学杂志,2020,36(19):3165-3168.
- [21] 张雷,郝纯毅,李洁.北京大学肿瘤医院真实世界研究现状及伦理审查要点分析[J].中国研究型医院,2023,10(3):1-4.
- [22] 王靖雯,邵明义,符宇,等.国内真实世界临床研究方案设计的分析与思考[J].中华中医药杂志,2022,37(4):2125-2128.
- [23] 陈乐怡,曹汝平.真实世界中设计责任的基本问题[J].设计,2020,33(23):120-122.
- [24] 王超,刘佳,李洪皎,等.真实世界针灸病例注册登记研究质量控制中稽查工作实践与总结[J].世界中医药,2022,17(5):625-629.
- [25] 张海洪,熊保权,丛亚丽.伦理审查质量:以真实世界研究的伦理审查质量改进为例[J].医学与哲学,2021,42(21):11-14.
- [26] 李洪,魏来,郭晓蕙,等.真实世界研究伦理审查初探[J].中国循证医学杂志,2018,18(11):1198-1202.
- [27] 刘丹,周吉银.真实世界研究的伦理审查问题与对策研究[J].中国医学伦理学,2021,34(12):1561-1566.
- [28] 姚贺之,孙明月,高蕊,等.基于 CIOMS 准则的真实世界研究伦理问题探讨[J].中国医学伦理学,2019,32(5):559-563.
- [29] 王思成,刘保延,熊宁宁,等.真实世界临床研究伦理问题及策略探讨[J].中国中西医结合杂志,2013,33(4):437-442.
- [30] 刘玉强,乔瑞,卓琳,等.真实世界数据在上市后药品安全性研究中的伦理风险[J].中国药物警戒,2021,18(7):628-631.
- [31] ZHOU Y, XIAO H, WANG Y Q, et al. In-stent anchoring facilitates balloon delivery for final kissing: a prospective, single-centre registry study[J]. Chin Med J, 2016, 129 (22): 2666-2669.
- [32] 黎元元,方邦江,刘健,等.30 013 例悦安欣苦碟子注射液安全性医院集中监测[J].世界中医药,2020,15(1):30-34.
- [33] 董力,石应康,许建屏,等.中国心脏瓣膜术后多

- 中心低强度抗凝治疗注册登记及随访研究[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(19): 1489-1494.
- [34] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组. 全国第三次冠心病介入治疗病例注册登记资料分析[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(12): 719-723.
- [35] 高培, 王杨, 罗剑锋, 等. 基于真实世界数据评价治疗结局研究的统计分析技术规范[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 787-793.
- [36] 国家卫生健康委员会. 涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法[EB/OL]. (2023-02-18) [2024-12-18]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s7946/202302/c3374c180dc5489d85f95df5b46afaf5.shtml>.
- [37] RICHARD E G, NANCY A D, MICHELLE B L. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide [M]. 3rd edition. Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD), 2014.
- [38] 陈晓云, 沈一峰, 熊宁宁, 等. 医疗卫生机构泛知情同意实施指南[J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(10): 1203-1209.
- [39] 袁劲杰, 张华, 石建, 等. 泛知情同意的发展现状与思考[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(10): 594-599.
- [40] SCHMIDT K, GENSICHEN J, FLEISCH-MANN-STRUZEK C, et al. Long-term survival following sepsis[J]. Dtsch Arztbl Int, 2020, 117(46): 775-782.
- [41] TU J V, WILLISON D J, SILVER F L, et al. Impracticability of informed consent in the Registry of the Canadian Stroke Network[J]. N Engl J Med, 2004, 350(14): 1414-1421.
- [42] GOODERHAM M, PAPP K. Clinical trial and registry data[J]. Curr Probl Dermatol, 2018, 53: 15-27.
- [43] 国家药监局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-23) [2024-12-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfwj/20200426162401243.html>.

(收稿日期:2024-10-13 修回日期:2025-03-17)

(编辑:张苋捷)

(上接第 2430 页)

- [41] ODAI T, TERAUCHI M, KATO K, et al. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on vascular endothelial function in participants with prehypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Nutrients, 2019, 11(12): 2844.
- [42] BEN LAGHA A, PELLERIN G, VAILLANCO-URT K, et al. Effects of a tart cherry (*Prunus cerasus* L.) phenolic extract on *Porphyromonas gingivalis* and its ability to impair the oral epithelial barrier[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e246194.
- [43] DEVJI T. Mechanical and antibiotic periodontal therapies may be no different in terms of tooth loss in patients with chronic periodontitis[J]. J Am Dent Assoc, 2017, 148(9): e124.
- [44] KAMIŃSKA M, ALIKO A, HELLVARD A, et al. Effects of statins on multispecies oral biofilm identify simvastatin as a drug candidate targeting *Porphyromonas gingivalis*[J]. J Periodontol, 2019, 90(6): 637-646.
- [45] 李炜. 清热解毒中药合剂治疗牙周炎的临床疗效及对患牙龈沟液和血清中 TNF- α 及 IL-1 β 的影响[J]. 四川中医, 2016, 34(9): 142-145.
- [46] 韩勇, 张晓军. 清热消炎固齿缓释剂联合中药自拟方治疗慢性牙周炎临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(12): 1087-1090.
- [47] 马飞. 云南白药与丁香油牙周塞治剂辅助手术治疗牙周病的对照研究[J]. 口腔医学研究, 2014, 30(12): 1174-1176.
- [48] MERONI G, PANELLI S, ZUCCOTTI G, et al. Probiotics as therapeutic tools against pathogenic biofilms: have we found the perfect weapon? [J]. Microbiol Res, 2021, 12(4): 916-937.
- [49] AKBARI E, ASEMI Z, DANESHVAR KAK-HAKI R, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 256.
- [50] NASCIMENTO M M. Oral microbiota transplant: a potential new therapy for oral diseases [J]. J Calif Dent Assoc, 2017, 45(10): 565-568.

(收稿日期:2025-02-25 修回日期:2025-07-11)

(编辑:袁皓伟)