

· 文献研究 ·

中药临床治疗试验质量的调查 ——314 篇文献评阅结果

上海医科大学流行病学教研室(上海 200032)

俞国培 高思维 李 怡 龚 微

内容提要 本文抽查三种不同级别中医杂志上已发表的中药临床试验文献。采用规范方法对各文献进行评阅和分析。从对照、随机等与中药试验质量关系较大的因素看, 中西医结合杂志所报道的试验质量最好、某全国性中医杂志其次、某省级中医杂志较差。另外, 与 80 年代初比较, 各杂志文献上反映的中药临床试验质量似有一定改善, 但与试验标准比较, 仍具有差距。

关键词 中药临床试验 文献评阅

中药在我国已有数千年应用历史, 对我国人民防病治病起了巨大的作用。近年来, 它对某些慢性病的独特疗效, 已受到世界各国广泛的关注和重视^(1,2)。然而, 也有人注意到中药临床试验依然存在着需要被改进的方面⁽³⁾。这次, 我们抽查国内部分有代表性的中医杂志, 以期通过评阅已发表的临床文献, 了解中药临床试验状况, 促进试验水平提高, 使中药临床研究结果得以更好地交流和推广。

资料与方法

一、调查杂志 选择由中国中医研究院、中国中西医结合学会主办的中西医结合杂志(A)和中国中医药学会主办的全国性中医杂志(B), 以及由某省卫生厅主办的省级中医杂志(C)为调查杂志, 它们被用以代表中西医结合、全国性和地方性的中医杂志, 以便反映不同级别杂志上已发表的中药临床试验情况。在调查时, 我们将 1991 年、1987 年和 1980 年(或 1981 年)作为三个不同调查时期。1991 年, 我们对上述三种杂志全部期刊(月刊), 共 36 期进行了调查; 而 1987 年, 则用随机方法抽查期刊(月刊), 最后确定其中第 5、7、8、9、10 和 11 期为调查期刊; 又以同样方法抽查 1981 年第 1 卷 1 期中西医结合杂志(创刊号), 并且分别调查 1980 年全国性中医杂志和省级中医杂志(双月刊)所有期刊。

二、文献评阅和方法 本次文献评阅标准是应用中药或中药为主其他方法为辅治疗某种疾病, 并已报道 20 例以上病例治疗结果的临床论著, 医案介绍、经验总结和短篇临床报道不属于评阅范围。

用 Chalmers 等对药物临床试验的评阅方法⁽⁴⁾, 并结合中药特点, 制定规范评阅表。在完成评阅后,

又以定量方法对全部文献进行评分。全部项目总评分为 200 分, 依据各项目对临床试验质量的重要性大小给予分数, 其中对照、随机和双盲应用 100 分(5 个问题); 副反应说明 20 分(2 个问题); 受试对象选择 30 分(6 个问题); 以及其他项目 50 分(10 个问题)。每篇文献被评阅 2 次。所获结果用 χ^2 检验和正态误差分布多元回归模型进行评估。

结 果

一、概况 这次共评阅了 314 篇文献。在时间上, 1991 年 179 篇, 1987 年 82 篇, 1980 年和 1981 年 53 篇; 在杂志类型上, 中西医结合杂志 86 篇, 全国性中医杂志 136 篇, 省级中医杂志 92 篇。各杂志文献主要作者均以省市地区医院医生为主。除中西医结合杂志外, 其余两种杂志的文献, 在有合作研究单位及是否用动物实验结果作为研究依据的比例都很低(表 1)。

表 1 中药临床试验文献评阅概况(1980~1991 年)

评阅项目	C		B		A	
	篇数	%	篇数	%	篇数	%
主要作者类型						
区县医院	29	31.5	10	7.4	5	5.8
省市地区医院	56	60.9	103	75.7	66	76.7
大学研究机构	7	7.6	23	16.9	15	17.5
合作研究单位						
无	77	83.7	98	72.1	47	54.6
1 个	10	10.9	26	19.1	27	31.4
>1 个	5	5.4	12	8.8	12	14.0
研究依据						
未说明	20	21.7	14	10.3	24	27.9
临床经验医案	63	68.5	107	78.7	22	25.6
动物试验结果	9	9.8	15	11.0	40	46.5

二、对照、随机和双盲的应用 评阅结果表明,中西医结合杂志文献对照应用比例最高,并且随时间而增高,在1991年时达86%。但与其比较,近年来B和C杂志在这方面变化不大,它们在1991年的应用比例仅为40.8%和26.8%。虽然已显示各杂志提及的随机化应用比例都有时间增长趋势,但这一严重影响试验质量的项目应用比例仍很低,尤其是C杂志。在1991年,中西医结合杂志的随机化应用比例为52.9%,B为23.9%,C为10.7%。

这次评阅也发现,314篇文献中仅15篇提及应用了盲法技术,而其中又只有5篇曾采用受试者和医生双盲方法。

三、副反应说明 各杂志总的描述副反应的比例较低,即A为29.4%,B为30.1%,C为19.6%;在1991年,分别为43.1%、35.2%和23.2%。评阅结果也表明,尽管部分文献提及有副反应,但并没有进一步对副反应类型和是否采取措施进行叙述。

四、文献综合评分结果 表2、3及4分别显示了不同级别、不同时期和不同研究者中药临床试验文献评分结果。在1991年时,A所获文献分数最高,B其次,C最低;另外,随着时间增长文献分数逐渐提高;从研究者类型来看,大学教师专业人员及省市地区医院医生所作临床试验的文献分数较高,而区县医院医生较低。我们发现这次能获得评阅高分(95~200分)的文献不足50%。

表2 1991年不同级别杂志中药临床试验文献评分结果

分数	C		B		A	
	篇数	%	篇数	%	篇数	%
0~29	9	16.1	2	2.8	0	0.0
30~49	22	39.3	25	35.2	2	3.8
50~94	15	26.8	22	31.0	20	38.5
95~200	10	17.8	22	31.0	30	57.7
合计	56	100.0	71	100.0	52	100.0

注:分数0~29和30~39两组合并后与50~94以及95~200组比较: $\chi^2(4)=36.04$, $P<0.0001$

表3 不同时期中药临床试验文献评分结果

分数	80年代		1987年		1991年	
	篇数	%	篇数	%	篇数	%
0~29	9	17.0	15	18.3	11	6.2
30~49	29	54.7	24	29.3	49	27.4
50~94	11	20.8	22	26.8	57	31.8
95~200	4	7.5	21	25.6	62	34.6
合计	53	100.0	82	100.0	179	100.0

注: $\chi^2(6)=32.05$, $P<0.001$

进一步用正态误差回归模型分析文献分数高低与杂志类型、发表年份、有无合作单位、有无研究依据以及是否西医参与等因素之间的相互关系。结果见表5。在单因素分析时,上述因素对文献分数的作用都是显著的,但经多因素模型相互调整各因素关系后,除作者类型和研究依据外,其余因素对文献分数的回归作用仍具有极显著的统计学意义。

表4 1991年不同研究者中药临床试验文献评分结果

分数	大学教师、 专业人员		省市地区及 附属医院医生		区县医院 医生	
	篇数	%	篇数	%	篇数	%
0~29	1	3.7	3	2.5	7	23.3
30~49	8	29.6	36	29.5	5	16.7
50~94	5	18.5	43	35.2	9	30.0
95~200	13	48.2	40	32.8	9	30.0
合计	27	100.0	122	100.0	30	100.0

注:大学教师和省市地区医院合并后与区县医院比较: $\chi^2(3)=19.10$, $P<0.001$

表5 影响中药临床试验质量因素的正态多元回归分析(1980~1991年)

评阅项目	单因素分析		多因素分析	
	回归系数	标准误	回归系数	标准误
杂志类型				
C	1.000	—	1.000	—
B	0.315	0.070***	0.267	0.069***
A	0.807	0.078***	0.650	0.082***
主要作者类型				
区县医院	1.000	—	1.000	—
省市地区医院	0.223	0.097*	0.011	0.083
大学研究机构	0.461	0.125***	0.146	0.106
杂志发表年份				
1980年初	1.000	—	1.000	—
1987年	0.274	0.102**	0.225	0.085**
1991年	0.469	0.090***	0.445	0.086***
合作单位				
无	1.000	—	1.000	—
有	0.343	0.072***	0.159	0.061**
研究依据				
未说明	1.000	—	1.000	—
临床经验医案	0.063	0.085	0.062	0.087
动物试验结果	0.508	0.104***	0.125	0.112
是否西医参与				
否	1.000	—	1.000	—
是	0.408	0.091***	0.349	0.078***

注:* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

讨 论

本研究采用具有客观标准的规范方法,对我国三种不同级别中医杂志上发表的314篇中药临床试验文献进行了评阅。结果表明,中西医结合杂志报道的中药临床试验质量最高、全国性中医杂志其次、省级中医杂志较差;此外,近年来各杂志文献报道的试验在质量上虽有一定改善,但与临床试验标准比较,仍存在较大差距。这次评阅也发现有合作单位或西医参与对改善中药临床试验质量具有作用。

我们的评阅结果表明,除中西医结合杂志外,全国性中医杂志和省级中医杂志的对照组应用比例在1991年时仍较低(仅40.8%和26.8%)。另外,在随机化分组和双盲技术方面,各杂志文献上的应用比例都较低,尤其是双盲方法的应用,在全部被评阅的文献中仅5篇提及应用。由于对照、随机和双盲等方法不仅关系到药物治疗试验的科学性,而且也会直接影响试验结果的推广,所以应引起有关专家的重视。

目前,许多临床医生对药物不良反应甚为关注。在药物治疗试验时,一种药物虽然具有很高的疗效,但如果它同时也伴有一定的不良反应,这势必将限制它的临床应用。然而,关于中药不良反应问题,历来文献报道都较少。本次评阅结果表明,在1991年179篇文献中,仅60篇(33.5%)对中药副反应进行了说明。

本次评阅的中西医结合杂志和全国性中医杂志属于中医学术领域级别最高的杂志,故所获结果在一定程度上反应了我国中药临床试验的情况。尽管文献内容或多或少会受到作者的写作经验和杂志编审修改文章等因素的影响,但我们认为都不足以影响本次评阅结果。首先,任何作者都会在文献中描述自己研究过程各个重要环节,并且编审也不会增删与试验质量有关的重要细节;其次,在评阅过程中,我们也已规定评阅文献的定义,采用标准临床药物试验评阅方法,并且逐篇复核已评阅的文献。由于这次被评阅的文献并没有包括各杂志上研究病例数少于20例的短篇临床报道。故本文结果对实际情况的反映是高估的。

参 考 文 献

1. Akerele O. Role of traditional medicine in primary health care in China. International Traditional Medicine, University of Illinois at Chicago, 1986: 2(1):1.
2. Tsutani K. Roles of the government and drug industry on traditional drugs in developed countries. In: Pharmaceutical Development Regulation and Ethics Proceedings. Japan, 1987: 32.
3. 王明辉. 中医药科研设计中易被忽视的几个问题. 中西医结合杂志 1989; 9(4): 236.
4. Chalmers TC, et al. A method for assessing the quality at a randomized control trial. Control Clin Trials 1981; 2: 31.

中国中西医结合杂志优秀论文 505 奖 1992 年度评选结果揭晓

中国中西医结合杂志优秀论文 505 奖 1992 年度评选工作,经专家评审组反复审评,共选出优秀论文 6 篇,其中一等奖 1 篇,二等奖 2 篇,三等奖 3 篇。现将获奖名单公布如下。

一等奖 1 篇

益肾宁治疗肾病激素撤退肾阳虚证的临床研究 [杭州红十字会医院等,洪用森等,12(6):330]

二等奖 2 篇

1. 八味地黄口服液抗肿瘤化疗药物毒副作用的研究 [浙江省中医药研究院,许继平等,12(6):734]

2. 活血通经中药对卵巢和子宫功能的影响及其作用机理 [江西中医学院,李玮等,12(3):165]

三等奖 3 篇

1. 中西医结合治疗慢性乙型重型肝炎 122 例观察 [解放军重肝协作组,汪承柏等,12(4):203]

2. 御制平安丹治疗晕动病的临床研究 [中国中医研究院西苑医院等,李春生等,12(8):469]

3. 流式细胞术分析大蒜油对癌细胞 DNA 合成及细胞周期的影响 [中国中医研究院基础理论研究所谢锦玉等,12(2):92]

中国中西医结合杂志优秀论文 505 奖励基金会将对获奖论文分别颁发优秀论文证书及奖金。一等奖 5000 元,二等奖 3000 元,三等奖 1000 元,以资鼓励。

(本刊讯)

(EQ-9E) and the nitroblue tetrazolium test (NBT) for polymorphonuclear neutrophil (PMN) bacteriocidal activity and the α -naphthyl acetate esterase (ANAE) histochemical staining for detection of the focal pattern lymphocyte subpopulation and the toluidine blue histochemical staining for detection of degranulation rate peritoneal mast cells were performed. The results showed that in TSPN, EA and EA plus TSPN group the pain threshold was elevated significantly, the enumeration of NBTpositive PMN and the ANAE-F lymphocyte subpopulation was enhanced. All the above effects could be partially inhibited by naloxone. Between TSPN group and Nx group the degranulation rate of peritoneal mast cells had no significant difference. Since the TSPN and EA have similar effects e.g. anti-inflammatory, analgesic and immunomodulatory action, it suggested that the TSPN might be somewhat agonist of the opioid like peptide receptor without addiction side reactions.

Key words total saponins of *Panax notoginseng*, electroacupuncture, naloxone, pain threshold, cellular immunity

(Original article on page 35)

A Study of Paeonol Injection on Immune Functions in Rats

Li Feng-chun (李逢春), Zhou Xiao-ling (周晓玲), Mo Hong-ling (磨红玲), et al

Guangxi University of Medical Science, Nanning (530027)

Paeonol is the main effective component of the traditional Chinese medicine, *Paeonia suffruticosa*. Paeonol has some therapeutic effects in resisting many species of bacteria and fungi. But the mechanism of such effects is still unclear. We used low dosage of paeonol injection (10–15 mg/kg) to observe its effect on the functions of the immune system of the Wistar's rats. The methods include peripheral blood ANAE+ lymphocytes (PBAL), leucocyte migrating inhibition factors (LMIF), specific rosette forming cells (SRFC) of spleen, and bacteria phagocytoses of polymorphonuclear neutrophil (BPP). The results showed that paeonol could enhance specific cellular immunity by raising the percentage of the PBAL ($P < 0.01$) and the release of LMIF ($P < 0.01$). Paeonol could also increase the BPP ($P < 0.01$). On the other hand, although it could increase the percentage of SRFC of the spleen, such an effect showed no significant difference ($P > 0.1$). These enhancing effects of the specific cellular immunity and the nonspecific phagocytosis functions of the immune system might be one of the mechanisms of the antibacterial effects of paeonol. The possible modulating activity of paeonol may develop a new applied field in clinical practice.

Key words paeonol, immune function, migrating of leucocyte, spleen rosette, phagocytosis

(Original article on page 37)

Quality of Clinical Trials of Chinese Herbal Drugs

a Review of 314 Published Papers

Yu Guo-pei (俞国培), Gao Si-wei (高思维), et al

Shanghai Medical University, Shanghai (200032)

The study was based on a review of clinical trials for herbal drugs published in various journals. Three journals selected were Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine (JITWM), Journal of Traditional Chinese Medicine (JTCM), and a provincial Journal of Traditional Medicine (JTM). In order to reflect different levels of the journal, each paper of the clinical trials of herbal drugs in the above-mentioned journals during the survey years, 1991, 1987 and 1980 (or 1981) was reviewed using a standard checklist and quantified through a score system. A total of 314 paper were reviewed, in which 179 in 1991, 82 in 1987, and 53 in 1980 and 1981. Controlled trials were found in 86% of JITWM, 40.8% of JTCM, and 26.8% of JTM in 1991. Although there was an increased trend in the use of randomized trials, it still showed a lower proportion, respectively 52.9% in JITWM, 36.0% in JTCM, and 11.1% in JTM. We found that the quality of clinical trials in JITWM was the first, JTCM the second, JTM the third and showed a gradually improved trend with time.

Key words clinical trials, Chinese herbal drug

(Original article on page 50)