

· 学术探讨 ·

中医药研究随机对照试验质量的现状及对策

刘建平

1 国内中医药随机对照试验质量的现状

国内外学者近 10 年来的调查表明,国内发表的临床试验质量普遍较低^[1-3]。这将直接影响到对中医药临床疗效的客观评价,同时也是中医药走出国门所难以逾越的最大障碍。近几年来,中医界开始意识到随机临床试验的重要性,因此有关期刊杂志上发表的随机对照试验的数量和所占临床研究的比例均在不断上升。但其设计的方法学质量和报告的质量并无显著提高,所报告的临床疗效经不起重复。另一方面,国内外有关循证医学及相关知识的问卷调查表明,绝大多数临床医生的医疗决策仍以临床经验和从过时的教科书上获取的知识为依据,少有真正做到循证的决策,即采用当前所能获得的最佳临床研究证据进行决策;三是中医药临床研究仍处于低水平的重复,少有设计严谨、质量可靠、结论可信的达到国际上发表的研究。

中医药的随机双盲对照临床试验在 20 世纪 80 年代前仅有零星报道,近 20 年来呈增长趋势。此前中医药的疗效主要以古代医书延续的记载和名老中医传授的经验为依据,极少有采用现代科学研究方法进行临床验证。随着西方医学中临床研究方法的引入,如采用临床流行病学的设计、测量与评价的方法,使中医的临床研究较过去有了长足的进步。大家开始注意到临床研究中对照、随机和双盲原则的重要性。但在临床科研的设计中,多数临床研究人员对如何设置合理的对照、怎样进行随机化分组、试验样本含量的计算、双盲法的实施等诸多设计上的方法学问题理解不够;很多作者是通过仿效杂志发表文章中别人的做法。此外,期刊杂志编辑一味追求所谓的“随机”,也使部分研究者在其回顾性的病例对照分析研究中冠以“随机”二字。结果看似国内中医药期刊文献中发表的中医药临床随机对照试验文章数量在不断增多,但仔细推敲,这些研究中仍存在相当多的方法学问题,导致结果的偏倚^[3]。这样一些文章发表的后果将会造成误导,也使同样的错误被其他研究者继续仿效。

随机对照试验是目前国际上公认的评价干预措施

效果的金标准方案。将其应用于中医药的临床疗效评价具有重要意义。我国的《新药审批办法》中也规定了Ⅱ、Ⅲ期临床试验采用随机的方法。多中心、双盲、随机临床试验是国际发展趋势。随机临床试验可用于评价两种干预措施的优劣、确定某一干预措施的利弊、证实某干预措施的有效性和安全性。开展随机临床试验的基本前提是不确定性(uncertainty)原则,即不能肯定干预措施的效果。如果已经确知干预措施的效果,则不需要进行随机对照临床试验。如青霉素抗感染、胰岛素降血糖的效果是肯定的,无需随机试验加以验证。因此,严格设计的随机试验将对干预措施的效果作出肯定或否定的结论,通过推广应用有效的治疗,摒弃无效的治疗,能够节省医疗卫生资源,避免低水平的重复研究造成人力、时间、物力的浪费,提高医疗的质量。按病种或疗法进行系统评价对指导医疗实践、正确的科研选题和设计提供可靠的依据,并有助于确定临床相关的结局评价指标,为新药开发提供线索。

中医药临床研究质量的提高是中医药现代化的关键。虽然中医药期刊杂志的数量及其发表文章的数量均在不断增长,国内现有的 130 余种中医药和其他传统医药期刊杂志中,尚没有一本被国际权威检索工具 SCI(science citation index)所收录。因此,提高中医药临床研究的水平,期刊杂志也将起到重要的作用。严格评审、发表高质量的中医药临床研究论文是杂志编辑的责任,杂志办刊水平的提高有助于中医药走出国门,造福于人类。

2 中医药临床试验存在的方法学问题

中医药临床试验存在的方法学问题主要包括设计的、实施过程中的以及报告的问题。如缺乏试验设计或设计的质量不高,没有足够的样本数量(小样本试验);观察指标的测量方法不明确,无论是证候或是疗效判断指标都难以达到规范化、量化;报告的疗效因偏倚而夸大,且制定的疗效评价指标的科学性不够,缺乏长期随访的终点指标,如病死率、致残率等。这些问题直接影响了研究结果真实性,使试验的科学价值降低。北京医科大学流行病学教研室对国内 28 种中医药学术期刊发表的随机试验进行检索,1976—1996 年共发表 2938 篇中医药随机对照试验文章,分析表明这些试验的设计、实施和报告中存在一些问题,如随机分

四川大学华西医院临床试验中心(成都 610041)

通讯作者:刘建平, Tel: 028-5422079, Fax: 028-5422253, E-mail:

Jianping-l@hotmail.com

组方法的描述、盲法的使用、依从性、疗效的定义等^[2]。笔者最近一篇有关中医药治疗乙型肝炎随机对照试验随机化质量的方法学系统评价研究表明^[3]，“随机化”的概念存在被误用或滥用的情况。其中 90% 的随机对照试验没有交代如何进行随机，部分作者(6%)对随机理解为交替分配研究对象；20% 的试验存在治疗组间显著的不均衡性，难以用随机化分配的原则加以解释。没有试验报告如何进行随机分配方案的隐藏以及意向性治疗分析(intention-to-treat, ITT)；双盲试验仅占 5%，样本含量的计算极少(0.5%)。缺乏组间基线资料的比较。然而，98% 的试验报告了阳性结果，推荐试验治疗。国外方法学系统评价的研究表明^[4-6]，没有采用恰当的随机隐藏、双盲法以及将退出或失访病例纳入分析将可能导致试验干预措施的疗效夸大 50%，因此出现假阳性结果。同样，小样本的试验也会因为随机误差(机遇的作用)使试验结果发生偏倚。加上阴性的试验结果(指主要结局事件组间无统计学上的显著性差异)未能充分地发表，还可能导致发表偏倚(publication bias)的问题。

3 提高临床试验质量的手段

任何一项临床试验研究都是在以往研究基础上的延伸，报告的结果将对未来的研究产生影响^[7]。评估临床试验尤其是随机对照临床试验的质量是循证医学中的重要构成要素。中医药临床研究质量低下的现状如何加以提高？笔者认为以下两个方面的因素极其重要，即研究人员本身和发表研究结果的期刊编辑。

3.1 临床研究人员 目前国内从事临床试验的科研人员主要还是临床医生。少有独立地专门从事临床研究的机构[合同研究机构(contract research organization, CRO)]，比如临床试验中心(clinical trial unit, CTU)^[8]。因此，研究人员是否获得过临床科研方法的训练是决定其研究质量的重要因素。加强临床流行病学、医学统计学、循证医学的教育和培训对于提高临床科研人员的素质和技能至关重要。临床试验是设计在先的、前瞻性的、有对照的临床研究。因此，在试验之前研究者必须完成试验的设计方案(或称计划书)，确定试验设计的类型、制定研究对象的纳入与排除标准，估算试验所需的样本含量，确定试验干预与对照措施的实施方案、效应测量的指标和方法，对象分组的方法，盲法的使用，资料收集与统计分析的方法，等等。要充分考虑试验全过程中可能存在的影响因素及控制这些影响因素的措施。课题组成员中邀请方法学专家如临床流行病学和统计学专业人员参与对保证试验质量及其最终的发表都是有所裨益的。

3.2 期刊编辑和审稿人员 期刊编辑对发表文章的质量控制具有重要作用^[9]。通过同行专家评审和编辑的审查能鉴定出一些严重的方法学问题。因此，除了同行专家的专业审稿以外，对研究的方法学质量进行评审可即时纠正文章中的方法学错误，包括统计学方面的错误。但由于目前方法学审稿人员的严重短缺，一般文章的审查并不能获得方法学上的“把关”。因此，编辑和审稿人员应当重视文章方法学的审查，同时自身首先应当掌握临床研究的方法学、掌握严格评价临床试验的标准，并且不能因为篇幅和字数的限制而省略必要的方法学细节。另一方面，不少读者(临床医生)认为杂志发表的文章应当是科学的、可信的。然而多数情况下却相反。因此，文章发表后，对于一些研究设计错误、统计学分析不当的、可能会产生误导的研究应及时予以纠正，多刊登一些对发表文章的评价性或争议性观点，以引导读者正确地评价一篇研究论文，而不是盲目地相信报道的研究结果。此外，杂志应当鼓励阴性结果的研究投稿和发表，这样有助于客观公正地评价干预措施的效果，同时可以避免重复性研究，造成资源浪费。杂志还应当发表临床试验的研究方案^[10]，可以使临床试验在设计阶段发现错误或不足，使其更加完善，使临床决策者对将来发表的结果更加信服。

4 随机对照临床试验报告的国际规范(CONSORT)

20 世纪 90 年代中期，一个由国际知名的临床试验专家、统计学家、流行病学家和生物医学杂志编辑组成的小组开始起草并发表了一项方法学的研究报告，即如何提高随机对照试验报告的质量(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)^[11,12]。此举立即引起了临床医学界的广泛关注，该报告在国际最著名的医学杂志上相继登载，包括《美国医学会杂志(JAMA)》、英国的《柳叶刀(Lancet)》、美国的《新英格兰医学杂志(New England Journal of Medicine)》和《内科学年卷(Ann Intern Med)》等。随后几年的调查表明，国际上随机对照试验发表的质量得到了明显提高，该报告也以多种语言版本在全世界发表。根据几年的使用和反馈意见，该小组对报告又进行了修订，由上述杂志于 2001 年再次发表。最新的 CONSORT 报告可见下列网址：<http://www.consort-statement.org>。

报告由 22 个条目的清单和一张报告的流程图组成。要求随机对照试验必须具有题目和摘要(条目 1)，能体现出是一项随机临床试验。序言部分(条目 2)要求叙述研究的背景和依据。方法部分中，研究对

象(条目 3)需有纳入标准,研究进行的场所和资料来源;干预措施(条目 4)详细描述各组的干预措施以及治疗方案如应用途径及时间;研究目的(条目 5)说明特定目的和假设;结局(条目 6)需要准确描述主要和次要的结局指标及其测定的方法和时间;样本大小(条目 7)需说明如何计算样本含量;随机化包括如何产生随机分配的序列(条目 8)如随机数字表;随机分配方案如何隐藏(条目 9),如中心随机化、药房控制的随机、密封的不透光的序列编码的信封;随机的实施(条目 10)需注明由谁来产生随机方案、谁来登记病人、谁对病人进行分组;盲法(条目 11):是否对病人、干预措施的实施者、结局评估者设盲,盲法如何实施? 统计分析方法(条目 12):用于比较主要结局、其他如亚组分析和校正分析的统计学方法。结果部分中,研究对象进入试验的流向图(条目 13),即用图的形式表示病人在试验各阶段的走向及流失情况;病人入组的时间及随访(条目 14);基线资料(条目 15):各组的人口和临床特征的基线资料(通常以表格形式列出);纳入分析的病例数(条目 16):表明是否采用意向性治疗(ITT)分析,即无论退出与失访多少,均将其纳入结果分析当中,并需要列出原始数据,如 10/20,而非 50%;结局及其效应(条目 17):对主要和次要结局需给出各组汇总的结果、计算的效应值及其精确度如 95% 可信区间;附加分析(条目 18):通过亚组和校正分析探讨对结果解释的多种假设;不良事件(条目 19):需报告每一组的所有重要的不良事件或副反应。讨论部分中,对结果的解释(条目 20)需结合试验的假设、潜在的偏倚或试验的局限性和与结果分析相关的危险性进行讨论;推广应用性(条目 21):对试验结果的外部真实性即推广应用性加以解释;证据的综合(条目 22):根据当前证据对试验结果进行综合性解释。

杂志编辑和审稿专家可根据上述条目清单对一篇随机对照试验进行审查,并督促作者按照该报告的要求拟定随机对照临床试验。以此促进随机试验报告的质量。临床研究者还可根据该报告的各项条目严格设计一项随机对照临床试验。相信通过研究人员和杂志编辑和审稿专家的共同努力,中医药临床试验的质量将会得到提高,有助于促进与国际接轨和交流。

参 考 文 献

- 1 李廷谦,毛 兵,常 静,等.《中国中西医结合杂志》发表论文中有关临床试验的评价.中国中西医结合杂志 1999;19(7):435—436.
- 2 Tang JL, Zhan SY, Ernst E. Review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine. *BMJ* 1999;319:160—161.
- 3 Liu J, Kjaergard LL, Gluud C. Misuse of randomization: a review of Chinese randomized trials of herbal medicines for chronic hepatitis B. *Am J Chin Med* 2002;30(1):173—176.
- 4 Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408—412.
- 5 Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352:609—613.
- 6 Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* 2001;135:982—989.
- 7 Huwiler-Muntener K, Juni P, Junker C, et al. Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodological quality. *JAMA* 2002;287(21):2801—2804.
- 8 刘建平. 临床试验与临床试验中心. 中国中西医结合杂志 2002;22(4):307—308.
- 9 Chalmers I, Altman DG. How can medical journals help prevent poor medical research? Some opportunities presented by electronic publishing. *Lancet* 1999;353:490—493.
- 10 Godlee F. Publishing study protocols: making them visible will encourage registration, reporting and recruitment [editorial]. *BMC News Views* 2001;2:4.
- 11 Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 2001;357:1191—1194.
- 12 Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-after evaluation. *JAMA* 2001;285:1992—1995.

(收稿:2002-07-24 修回:2002-10-15)