

· 临床研究方法学 ·

中医药治疗冠心病的临床随机对照试验文献的质量分析

段 鑫 周礼鲲 吴泰相 刘关键

摘要 目的:评价中医药治疗冠心病的临床随机对照试验(RCT)文献的质量。方法:手工检索 83 种中医类杂志(1977—2002 年 6 月)。纳入标准:中医药治疗冠心病的临床随机对照试验。结果:符合纳入标准的文献共 675 篇。(1)交待了随机分配方法的 58 篇(8.59%)(2)提到了诊断标准及研究纳入标准的 637 篇(94.37%)(3)无一篇提到分配隐匿(4)使用了盲法的 64 篇(9.48%)采用双盲的 29 篇(4.29%)单盲的 35 篇(5.19%)(5)提到基线可比性的 563 篇(83.41%)(6)无一篇提到样本含量的估算依据(7)12 个临床研究中病人有丢失,但无一在结果统计中进行 intention-to-treat 处理(8)统计方法错误的 24 篇,占 3.56%;有统计结果但没有说明方法的 394 篇,占 58.37%。结论:迄今为止临床随机对照试验在有关中医药治疗冠心病的研究中还没有被广泛运用。我们在这一领域的临床随机对照试验中还很难见到分配隐匿、样本的估算依据、盲法与 intention-to-treat 的运用。一些文章还混淆了随机分配与随机抽样的概念。正确的统计学方法的运用率还比较低。总的看来,中医药治疗冠心病的 RCT 试验文献的质量亟待提高。

关键词 冠心病 临床随机对照试验 文献质量分析

Quality Analysis of Literatures on Clinical Randomized Controlled Trial of Coronary Heart Diseases Treated with TCM DUAN Xin, ZHOU Li-kun, WU Tai-xiang, et al *West China Hospital of Sichuan University, Chengdu (610041)*

Objective: To assess the quality of literatures on clinical randomized controlled trial of coronary heart diseases (CHD) treated with TCM. **Methods:** Literatures of clinical randomized controlled trial of CHD treated with TCM, published in 83 Journals of TCM from 1977 to June 2002, were retrieved manually. **Results:** In the 675 articles that conformed to the including criteria, the method of randomized control was declared in 58 articles (8.59%), including and diagnostic criteria declared in 637 (94.37%), allocation concealment in none, baseline comparability in 563 (83.41%), account evidence of sample size in none; double-blinded method was adopted in 29 (4.29%) and single-blinded in 35 (5.19%); abscondence occurred in 12 but intention-to-treat in none in the results; wrong statistical method was used in 24 (3.56%) and 394 (58.37%) had statistical result but the method used was not mentioned. **Conclusion:** The clinical randomized controlled trial has not yet been used widely in studies of TCM treating CHD so far. Latent distribution, the reliance of estimation on the sample, blind method and the application of intention-to-treat are hardly seen extensively in clinical randomized controlled trial (RCT) in this field. The concept of randomized distribution and randomized sampling in some articles. The adopting rate of accurate statistical methods is quite low. Generally speaking, the quality of RCT literatures on TCM treating coronary heart diseases needs to be further improved.

Key words coronary heart disease, clinical randomized controlled trial, quality analysis of literature

我国中医类杂志中采用中医药治疗冠心病的临床研究数以千计,最近在复习这些研究文献时,发现其中相当多的研究存在实验设计方面的问题,严重地影响

了研究质量。尤其是随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的应用相当少。本文将其中一些典型问题加以归类分析,以供大家参考。

资料与方法

1 资料来源 手工检索《中国中西医结合杂志》、《中国中医药科技》、《中国中药杂志》等 83 种中医类杂

四川大学华西医院国际临床流行病学培训中心/临床流行病学教研室/中国循证医学中心(成都 610041)

通讯作者 段 鑫, Tel 028-85436903, E-mail: Dxbal@yahoo.com.cn

万方数据

志(1977—2002 年 6 月,其中最早者从 1977 年开始)。

纳入标准:凡文中有“随机对照”、“随机分组”及“随机”字样的中医药治疗冠心病的文献。文献的筛选由两人分别独立完成,计算一致率,用 Kappa 值表示。

2 评价方法 按照临床流行病学的随机对照试验评价原则^{〔1〕}和 Jadad 评价标准^{〔2〕}(1)是否交待了随机分配的方法(2)随机分组时是否隐匿(3)是否采用盲法(如采用是单盲、双盲还是三盲)(4)基线是否有可比(5)是否对诊断标准进行了说明(6)是否提及样本含量的估算依据(7)是否有失访,有失访的研究是否进行了 intention-to-treat 处理(8)统计学方法的选择和应用是否合理(9)表格的运用是否合理。

结 果

1 675 篇文献质量分析 共检出 2 591 篇相关文献,符合纳入标准的共 675 篇,分布于 1981—2002 年,见表 1 及图 1。Kappa 值为 0.907。经评价,各项指标结果如下(1)说明了随机方法者 58 篇(8.59%)(2)

无一篇提到了分配隐匿(3)64 篇(9.48%)文献提到了盲法试验(4)63 篇(83.41%)文献提到了基线的可比性(5)637 篇(94.37%)文献写明了诊断标准(6)无一篇提到了样本量估算依据(7)12 篇(1.78%)失访,但无一篇有失访后的 intention-to-treat(8)错误使用统计方法的 24 篇(3.56%)没有对统计学方法进行说明的 384 篇(56.89%)(9)不能正确使用表格的 168 篇(24.89%)。

由表 1 可以看出,关于我国中医药治疗冠心病的随机对照试验研究文献的数量每一年都有增多,特别是近 8 年来增长较快。

2 典型错误
2.1 随机分组方法错误

例 1 “随机选择 52 例,男 31 例,女 21 例……同时随机选择 23 例作对照组,男 16 例,女 7 例,对照观察^{〔3〕}”。本例的错误为:将随机分组与随机抽样的概念相混淆。正确的随机分配方法是指将符合纳入标准的所有纳入对象按照随机分配原则分配入治疗组和对照

表 1 1981—2002 年中医药治疗冠心病随机对照试验文献质量分析(篇)

年份	篇数	有明确 诊断标准者	基线 可比者	随机分组		分配 隐匿	盲法	有失 访并 进行 intention-to-treat	统计方法			正确 使用 表格
				说明 随机 方法	随机 方法 正确				对	错	不清	
1981—1983	7	7	5	1	1	0	2	0	1	1	5	6
1984—1986	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	3	2
1987—1989	8	6	6	3	3	0	3	0	4	1	3	7
1990—1992	25	23	15	5	5	0	3	0	6	1	18	16
1993	9	7	7	1	1	0	2	0	4	0	5	4
1994	15	15	13	2	2	0	1	0	4	1	10	9
1995	25	23	21	2	2	0	2	0	8	2	15	17
1996	35	34	28	2	2	0	2	0	7	1	27	21
1997	58	55	43	6	6	0	7	0	25	1	32	39
1998	88	83	76	3	3	0	9	0	41	4	43	60
1999	102	97	89	3	3	0	10	0	39	3	60	66
2000	119	112	101	11	11	0	13	0	58	2	59	89
2001	126	122	107	14	14	0	8	0	53	6	67	82
2002	55	50	49	5	5	0	2	0	17	1	37	32
合计	675	637	563	58	58	0	64	0	267	24	384	507
百分比(%)	—	94.37	83.41	8.59	8.59	0	9.48	0	39.56	3.56	56.89	75.11

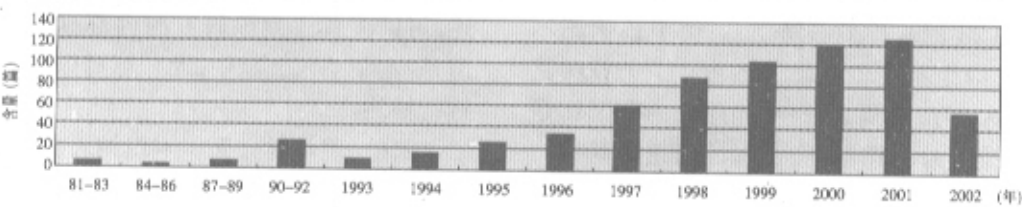


图 1 中医药治疗冠心病随机对照试验文献数量逐年分布

组,使所有患者都有同等机会接受干预措施或对照措施,以避免选择偏倚和测量偏倚,常用的简单随机分配方法有掷硬币法、掷子法、抽签随机法、随机数字表法、电子计算机随机分组法。有时需按照性别、年龄、病情

等用简单随机法进行分层随机。而随机抽样是指为了避免选择性偏倚,从一研究群体(总体)中按照一定的比例,根据随机原则抽取部分对象(样本)供研究;因此,随机分配和随机抽样的区别是十分明显的。

例 2 “选择冠心病患者 108 例,随机单盲法分为两组,其中正心泰颗粒剂治疗组 70 例,常规西药对照组 38 例^[4]。盲法是指在临床试验中,试验的执行人、结果的测量者和受试者在研究过程中都不知道试验对象接受的是试验措施还是对照措施,因而可以大大减少受试对象和试验执行者的主观性带来的偏倚及测量偏倚。这里要强调的是:虽然都是对研究执行者和受试者实验隐瞒,但盲法是用干干预过程和结果测量过程,不是分组的方法;在分组时不告诉执行者和受试者关于分组情况的方法或措施称为分配隐匿(allocation concealment),本文将在后面对之进行介绍。此外,本例‘选择冠心病患者 108 例’的说法也不当,应是‘符合纳入标准的冠心病患者 108 例’,请注意两种说法中的下划线文字的区别。

例 3 “1988 年以来(至 1994 年)用舒心活络液治疗冠心病心绞痛^[5],将 328 例患者按随机数字表法分为 246:82(治疗组:对照组)”。虽然该研究采用的随机分配方法正确,但由于该研究延续时间长,两组样本含量悬殊(3:1),较难控制研究的质量,且取如此大的分配比是否合理,应予明确说明;同时,应交待如何保证其为同期对照实验。两组样本含量相差过大,应考虑研究的可比性、偏倚和论证强度。

例 4 “笔者自 1992 年 10 月—1996 年 7 月,将住院的 125 例急性心肌梗塞患者随机分为中西医结合治疗组 65 例和西医治疗对照组 60 例,进行观察治疗^[6]。不对随机方法进行描述,此类文章占了大多数,如不描述随机分组的方法,则不能肯定其随机分组的正确性,是影响研究质量的因子之一。再如:‘近年来,我们应用鼻吸嗅剂治疗冠心病 80 例,并与复方丹参片随机对照(28 例),疗效显著^[7]。由于该例既不描述随机方法,两组差异又如此之大,我们只能推测其两组的分配比为 3:1,与例 3 一样,如此大的分配比是否合理?且对照组为小样本,能否保证两组的基线一致性和可比性?’

2.2 分配隐匿,有作者称为“随机隐藏”。所谓分配隐匿是指不告之执行者试验对象的归组,并且受试者也无法推测自己的归组,从而有效地防止选择性偏倚和对随机分组后的对象进行观测的测量性偏倚。有报道表明,随机分组隐匿不严或不清者,其观察效果比严格随机分组隐蔽的疗效显著地夸大^[8],分析隐

匿可采用多种方法,如(1)信封法:即试验设计者(分组者)为了对分组方法和分组资料进行保密和妥当保管,将患者的干预方案顺序编号,把编号装入信封内,患者和执行人只知药物编号,而不知所服药是试验组还是对照组。只有对药品外表进行处理的药剂师知道药品与编号之间的关系,而药剂师并不参与试验,因此,患者和执行人对分组情况一无所知。(2)电话法:通过电话或其他系统在远离随机对照试验的地方通知患者的编码情况,而不告之其干预措施。隐匿的方法并不是千篇一律,需由研究设计者根据具体情况设计最可行的方案。经分析评价,本组所纳入研究中,无一使用分配隐匿。

2.3 盲法 在纳入的文献中,仅 64 篇提到了盲法,采用双盲的有 29 篇,占评价文献的 4.29%,单盲的有 35 篇,占评价文献的 5.19%。不使用盲法,就可能由于研究执行人、结果测量者(包括观测结果的医师、实验室检测人员)在研究过程中不自觉地带入主观倾向性,并对患者或多或少地施加影响、暗示,而患者也往往由于主观的心理意识,甚至讨好医师,夸大治疗效果,从而产生偏倚,使试验结果的客观性和科学性受到干扰。盲法分为单盲、双盲与三盲,一个好的研究,至少应保证患者和结果测量者双盲。

2.4 Intention-to-treat Intention-to-treat 即将失访的病例当成无效处理,以防止将干预效果夸大。一般应将失访率控制在 10% 以内,特殊情况下不应超过 20%。本组纳入研究中,有 12 个提到研究有失访,但无一对失访病例作 intention-to-treat 处理。

2.5 样本含量 正确地估算样本含量是临床医学科学设计中一个重要的内容,若样本含量过小,则结论缺乏充分的论据,若样本含量过大,将给研究的管理、经费的使用造成困难。因此在研究文献中,对样本量估算依据进行说明,对研究的论证强度显得十分重要。在研究论文中对样本含量的估算依据所进行的描述,可供读者评判该研究的内部真实性和论证强度。但是,本组纳入文献中,无一篇对样本含量的估算依据进行描述。

2.6 统计学方面 本组纳入文献中,大多数都不能肯定其统计方法的运用是否正确,因文中仅以“两组疗效经统计处理,有显著性差异^[9]”表述。直接写出 P 值的有 384 篇(占 56.89%)。统计学方法运用正确者 267 篇(占 39.56%)。

例 1 统计方法选择错误:选择 90 例患者,随机分为 3 组……观察数据进行卡方检验、方差检验及 t 检验^[10], t 检验的应用条件具有正态分布和方差齐性

的特点。对于这种多组分组的比较不能使用 t 检验。 t 检验只能用于设计为两组比较的试验分析。

例 2 统计学的结果使用“有显著性差异”等^[11]错误用语表述:在获得事后概率 P 后, P 与检验水平 α 进行比较,从而得出结论。推断的结论包含统计结论和临床结论两部分。统计结论只说明有统计学意义或无统计学意义,而不能说明临床意义上的差异大小。统计学结论与临床结论有机的结合,才能得出最终结论。若 $P < \alpha$,则结论为按所取的 α 检验水准,拒绝 H_0 ,接受 H_1 ,有统计意义(统计结论),可认为……不同或不等(临床结论)。若 $P > \alpha$,则结论为按所取的 α 检验水准,不拒绝 H_0 ,无统计意义(统计结论)还不能认为……不同或不等(临床结论)。

例 3 仅用有效率进行简单计算:如参麦注射液治疗冠心病心力衰竭 40 例^[12]中最后的有效数据仅使用简单的百分率表示,没有采用合适的统计学方法处理,使人不能清楚地了解到两种干预方法有没有差异。其结果的可信度大大降低。

例 4 当概率在 0.05 附近,下结论尤其需要仔细,或增大样本量,重新研究,不应轻易得出肯定或否定的结论。

如联用心通口服液与硝酸异山梨酯治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛疗效观察^[13],该研究将患者随机分为 2 组。结果治疗组与对照组症状项 $\chi^2 = 3.88$ ($P < 0.05$)。该文最后结论是“合用心通口服液与硝酸异山梨醇酯治疗冠心病心绞痛疗效显著,两药合用可优势互补,效果优于单用硝酸异山梨醇”。在自由度 = 1, $\chi^2 = 3.88$ 时, P 值十分接近 0.05 ($\chi^2 = 3.88$ 时, $P = 0.05$)。此结果尚不足以说明两药合用肯定优于单用硝酸异山梨醇。

2.7 未使用表格描述结果 治疗结果与统计结果没有用表显示。一些文献中,治疗结果没有用图表表示出来,如用图表表示,则结果将会更清晰。如在中西医结合治疗急性心肌梗塞 88 例^[14]中,其最后的治疗结果没有用表格显示,如仅用文字表示往往不能使人一目了然。

高质量的随机对照试验是临床防治性研究中论证

难度最高的设计方案,在循证医学中被认为是二级证据^[15]。通过评价,发现我国中医药治疗冠心病的随机对照试验普遍质量不高。这一状况应引起广大中医药同仁的高度重视。

参 考 文 献

- 1 王家良主编.临床流行病学——临床科研设计、衡量与评价.第 2 版.北京:人民卫生出版社,2002:47—59.
- 2 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clinical Trials 1996;17:1—12.
- 3 方朝晖,卓秀珍,崔宜武.茶色素治疗冠心病 52 例临床观察.实用中西医结合杂志 1998;11(9):791—792.
- 4 刘力,闫咏梅,张朝印.正心泰颗粒剂治疗冠心病 70 例临床分析.中国中医药信息杂志 2000;7(6):30—31.
- 5 刘应柯,朱翠玲.舒心活络液治疗冠心病心绞痛临床观察.中国研究 1996;2(2):33—36.
- 6 李振萍,梁爽霖.中西医结合治疗急性心肌梗塞 36 例疗效观察.中西医结合实用临床急救 1995;2(4):155—156.
- 7 杜廷海.鼻吸嗅剂治疗冠心病 80 例.河南中医 1996;16(6):370.
- 8 Jadad AR. Randomized Controlled Trials, A user's guide <http://www.bmjpg.com/rct/FIN8>.
- 9 肖彬,汤蓓,郭静芸.川芎嗪与低分子肝素治疗不稳定心绞痛评价.现代中西医结合杂志 2001;22(10):2156—2157.
- 10 罗新民,郭鲜贞.补宗益心汤治疗冠心病不稳定型心绞痛 100 例.湖北中医杂志 2002;24(5):15—16.
- 11 何保伦,饶守新.复方丹参滴丸与斯泰隆防治冠心病的临床对比研究.中草药 2000;31(2):121—122.
- 12 黄耀明,黄惠泉,陈大鸣.参麦注射治疗冠心病心力衰竭 40 例.陕西中医 1999;20(12):546.
- 13 阎旭龙,朱国安.联用心通口服液与硝酸异山梨醇酯治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛疗效观察.中国中西医结合急救杂志 1999;8(8):365—366.
- 14 韩桂珍.中西医结合治疗急性心肌梗塞 88 例.陕西中医 1992;13(4):152—153.
- 15 Philippa Middleton Applicability and Strength of Evidence. Teaching Material of Finishing School for Systematic Reviews. 2001; Australasian Cochrane Centre.

(收稿 2002-09-25 修回 2002-12-08)