

中药随机对照试验作为证据利用的影响因素及改进策略

杨小英 张雅静 冯 硕 刘建平

摘要 研究的质量取决于其设计、实施、分析和报告四方面。在系统综述或循证临床实践指南的制定中,低质量的研究可能会导致潜在的错误结论而给患者造成不利的影 响。本文针对研究的设计和报告,基于循证医学角度,考虑临床研究向证据转化的价值,从研究方法、研究对象、干预和对照措施、结局、疗程五个方面来探索影响中药随机对照试验作为证据利用的原因,以此提出改善中药随机对照试验设计和报告质量、提高临床证据利用价值的建议。

关键词 中药;随机对照试验;证据利用;系统综述;临床实践指南

Relevant Factors and Improvement Strategies of Randomized Controlled Trials of Chinese Traditional Medicine Are Used as Evidence YANG Xiao-ying, ZHANG Ya-jing, FENG Shuo, and LIU Jian-ping Centre for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029)

ABSTRACT The quality of research depends on its design, conduct, analysis and reporting. When we perform the systematic review or evidence-based clinical practice guidelines, the researches of low quality may lead to potentially erroneous conclusions with serious consequences to patients. We aimed to explore the factors of randomized controlled trials of Chinese herbal medicine are used as clinical evidence in research method, interventions, outcome, and duration, based on the view of evidence-based medicine and the value of transforming clinical research into clinical evidence. And we propose advices to improve the quality of reporting of randomized controlled trials of Chinese herbal medicine so to increase the utilization of clinical evidence.

KEYWORDS Chinese herbal medicine; randomized controlled trials; utilization of clinical evidence; systematic review; evidence-based clinical practice guidelines

目前中医药临床研究的文献质量普遍较低^[1],阻碍了它们在临床实践和未来研究中的应用。一项对 116 种健康研究期刊的调查结果表明,现在大多数临床试验无用、误导、浪费,甚至是有害的^[2]。随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)是公认的评价干预措施效果的“金标准”^[3],但是不完善的研究设计、实施和分析过程可能会导致 RCTs 结果产生偏倚,而试验发表可能是丢失或者歪曲证据最薄弱的环节^[4],如果系统综述或循证临床实践指南纳入这些研究,可能会导

致潜在的错误结论,给患者造成不利的影 响^[5]。为了提升中药 RCTs 的循证医学价值,本文根据系统综述的纳入与排除标准的制定准则,探索影响中药 RCTs 作为证据利用的原因,为形成可供临床实践指南参考的证据和提高 RCTs 的设计和报告质量提供依据。

1 证据和证据的利用 就临床医学而言,证据(evidence)是指从临床经验、观察性研究或临床试验得来的任何资料和信息^[6]。然而,未经评估的研究不会自然而然地成为正确、有用的证据,必须对研究进行评估、分级。

RCTs 是为了研究干预措施对患者是否有益^[7],以判断其是值得推广使用还是应该被放弃,或者需要更多的证据证明其有效性。故而 RCTs 作为证据的利用应体现在:第一,可重复性,指其他研究者能重现研究的所有步骤,研究可重复性低是医疗资源浪费的原

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81673828);北京中医药大学科研发展基金项目(No. 2016-ZXFZJJ-011)

作者单位:北京中医药大学循证医学中心(北京 100029)

通讯作者:刘建平, Tel: 010-64286760, E-mail: Liujp@bucm.

edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20180225.010

因之一^[5]。第二,有助于进一步研究,指研究者能进行更深入的临床研究或二次研究^[8]。第三,改变医生的医疗行为或制定卫生政策。只有方法学完善、报告全面的研究才能正确指导医生或政策制定者进行合理的临床决策^[8]。

2 影响 RCTs 作为证据利用的因素

2.1 随机方法不正确或报告不充分

目前中药 RCTs 的方法学质量还有待提高^[9],如随机方法不正确。成功实施随机分配包括生成不可预测的随机分配序列和对分配方案的隐匿两方面。可预测的分配序列不能真正实现随机,如“根据入院单双号随机分为两组”。而随机的报告模糊,如“按就诊顺序随机”,不能判断是以此顺序给予随机序列进行分组,还是以该顺序的先后分组。缺少分配方案隐匿时,研究者可能为了获得有益于干预措施的结果而让具有某种特征的研究对象接受这种干预措施,而不按照事先产生的分配序列分配,导致选择性偏倚。国内发表的大部分中药 RCTs 对随机方案的报告不充分,一项综述^[10]报告在 2 546 项中药 RCTs 中只有 10% 报告了恰当的随机序列产生方法,4% 的 RCTs 报告了恰当的分配隐匿,仅以“随机分为两组”的报告普遍存在。

RCTs 不正确的随机方法会影响试验的方法学质量从而降低研究证据等级,由于报告不充分而对随机方法存疑或者根据文献判断为不正确随机,都会降低研究被利用的价值。

2.2 研究对象选择不明确

当前临床研究常忽视试验外部真实性(外推性),可能原因有:(1)研究者总是关注特殊、狭窄的问题而忽视临床实践应用;(2)低估外部真实性的复杂性,把试验结果外推到与纳入对象特征不同的人群中^[11]。诊断、纳入与排除标准共同确定研究对象和试验结果的外推人群,若未报告会严重影响试验作为证据的利用。

以中草药治疗 2 型糖尿病的 RCTs 为例,RCTs 未给出明确的诊断标准、标准选用不当或出处不明,糖尿病的诊断就可能不准确或者未分型,且不同的诊断标准研究对象的临床特征不同,据此得到的研究结果会产生异质性人群。另外,证型的诊断标准未详细报告,阻碍辨证治疗措施的利用。纳入与排除标准用以确定研究对象的临床和人口学特征,如年龄、性别、病情、病程、并发症、合并症、证型及社会背景等因素,进而确定试验的目标人群^[11]。Meta 分析是基于各研究内部真实性的权重进行综合^[12],忽略外部真实性,充分报告研究对象的诊断、纳入与排除标准进行亚组分析可以指导临床实践。

2.3 干预方案报告不充分和对照设置不合理

RCTs 的利用还体现为干预措施在临床上的可重复性,一项试验设计规范、结局良好,但干预措施不能重复,临床利用价值就不能体现。详细和规范的干预措施报告是试验可重复的重要因素,有研究报告表明由于干预措施描述不充分,40%~89% 的试验结果不能被重复^[13]。中药 RCTs 表现为中成药未报告给药时间、剂量、频次、药厂、批号等,处方药未详细报告中草药种类、每味药的剂量和临证加减^[14]。

对照设置不合理表现在不能显示干预措施的疗效:(1)设置对照时使组间在干预类型、剂量、疗程等方面不同;(2)阳性对照药物疗效不明确,如目前尚无公认疗效的汤药、院内制剂。上市中成药也可能不合理,如 2013 年发表的清热益气法对比黄连素片治疗 2 型糖尿病的研究^[15],目前在文献数据库中检索到的评价黄连素片治疗 2 型糖尿病的系统综述发表于 2015 年^[16],指南也无关于此药物的推荐,故此研究的对照药物不甚合理。此外,有研究综合评价了某药的疗效但未得到肯定结论,该药物也不适合作为对照药。

2.4 结局指标的选择和报告问题

2.4.1 临床相关结局未充分报告

干预措施的有效性用结局指标来衡量,选择恰当的结局指标才能反映其真正的效果^[17],且只有益处大于害处才有利用价值。部分中药长期使用导致的肝肾毒性日益受到重视,有研究查阅文献总结了 200 多种有肝肾毒性的中药,比如雷公藤,具有严重的肝肾毒性^[18],因此,应常规评价中药安全性。

由于较小的样本量就能达到替代结局指标所需把握度,且观察到效应的时间短、花费少,在临床试验中常被作为主要观察指标,但是替代结局指标并不能直接推论终点结局^[19]。主要结局指标应当是指患者最关心、与患者切身利益最相关的、能真正反映临床预后且与公共卫生利益相关的指标^[4],如对慢性疾病来说,干预的目的是延长寿命或改善生活质量,故临床试验主要评估有效性、安全性和卫生经济学。目前中药 RCTs 中临床相关结局报告很少,一项中药治疗 2 型糖尿病的系统综述报告纳入的 232 篇 RCTs 中,只有 0.4% 报告了并发症发生率和生活质量,无研究报告病死率^[20]。

2.4.2 选择性结局报告

研究者选择性地报告阳性结果会导致更多的支持干预措施的结论出现,从而可能误导临床决策^[13]。但是中药 RCTs 缺少方案注册,难以判断发表的试验是否有选择性结局报告。

2.4.3 复合结局指标

在临床实践中,临床医生可能会更关注使用干预措施后的治愈人数或者好转

人数。在把连续性资料转化为分类资料时,可能会存在以下问题:(1)未给出明确定义,比如有效率,未报告有效率是根据何种指标、标准来划分有效等级;(2)研究者为了增大统计学效能而使用复合结局。复合结局不具有临床意义,还会使结果解释变得复杂^[17]。例如“显效:中医临床症状及体征明显改善,空腹血糖及餐后 2 h 血糖降至正常范围或下降至治疗前的 40%;糖化血红蛋白下降至 6.5% 以下或下降大于治疗前的 30%”^[21]定义复杂,“症状及体征明显改善”也未定义,此标准在临床实践中难以应用。

2.4.4 报告的结局数据不可用于 Meta 分析 研究只报告连续性资料的均数,不报告标准差或 95% 置信区间,就无从得知均数的可信程度,临床决策时应谨慎使用。而在进行二次研究如 Meta 分析时,由于缺少标准差就不能进行数据合并,从而降低了研究的使用价值。

2.5 疗程过短和测量时点不同 疗程 (treatment period) 主要是指试验周期中接受治疗用药的时长^[22]。RCTs 的用药时间应根据疗效及安全性来确定。终点指标通常需要较长时间才能观察到有临床意义的显著变化。绝大部分药物的不良反应在治疗的前几个月出现,某些不良反应随时间的延长频率和强度会增加,一些严重不良反应可能仅在治疗 6 个月后才发生^[23]。对于中草药治疗 2 型糖尿病,主要结局治疗时间应大于 5 年,次要结局一般大于 3 个月^[24],以便更好地反映干预措施的效果。临床试验经常有几个结局测量时点,不同疗程的试验共有的结局若有共同的测量时点就可以通过 Meta 分析进行数据综合,但是试验的测量时点各有不同,难以有相同的测量时点。

3 提高证据利用的策略 大多数中药尚未得到国际同行的普遍认可,根本原因之一在于中药研究缺乏客观、规范、标准的临床研究证据。一项研究投入大量的经费、时间、人力资源,但是由于研究报告提供的信息难以进一步的综合和再利用,在随后的决策、投资和政策制定过程中仍然缺乏客观的依据,造成资源的浪费^[13]。

为提高 RCTs 作为证据的利用价值,建议研究者从以下几个方面来完善临床研究。第一,制定完善的临床试验设计方案。良好的试验设计是确保临床研究科学性和结果真实性的关键,也有助于指导研究者按照研究设计者的初衷来实施。第二,临床试验立项机构应当充分论证提出合理的临床问题,并基于既往系统评价或 Meta 分析的基础之上提出临床试验的依据。第三,鼓励临床试验注册。临床试验注册(国

际临床试验注册网 <https://clinicaltrials.gov/>) 能够帮助研究者规范研究设计方案、督促研究按照研究方案实施,减少选择性报告偏倚和发表偏倚。第四,提高研究报告质量。充分的报告可以避免试验浪费^[4],如研究者记录临床试验中的每一步,根据“草药随机对照临床试验报告 CONSORT 声明”^[25]进行报告。报告指南可以使研究透明化,可以通过在高影响因子期刊上发表或编辑、审稿专家推荐报告指南,提高报告指南的使用率^[12]。第五,期刊编辑严把关。对编辑和审稿专家进行方法学培训提高审稿质量^[3]。文章发表前对研究的实用性加以评估从而增加对读者的价值,如研究结果能够应用于临床实践或卫生政策的制定。

参 考 文 献

- [1] 刘建平,曹卉娟.从循证医学看国内发表的中医药临床研究现状及改进策略[J].中国中西医结合杂志,2010,30(1):5-8.
- [2] Hirst A, Altman D G. Are peer reviewers encouraged to use reporting guidelines? a survey of 116 health research journals [J]. PloS One, 2012, 7(4): e35621.
- [3] 刘建平. 临床试验随机化的概念与方法[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(4): 244-246
- [4] Ioannidis JP. Clinical trials: what a waste [J]. BMJ, 2014, 349: g7089.
- [5] Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis [J]. Lancet, 2014, 383(9912): 166-175.
- [6] 刘建平. 循证中药临床研究方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 211.
- [7] Lee KTH. Redefining quality-implications of recent clinical trials [J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2537-2539.
- [8] Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research [J]. Lancet, 2014, 383(9913): 257-266.
- [9] Song PP, Gao JJ, Kokudo N, et al. Standardization of traditional Chinese medicine and evaluation of evidence from its clinical practice [J]. Drug Discov Ther, 2011, 5(6): 261-265.
- [10] He J, Du L, Liu G, et al. Quality assessment of reporting of randomization, allocation concealment, and blinding in traditional Chinese medicine RCTs: a review of 3 159 RCTs identified from 260 systematic reviews [J]. Trials, 2011, 12: 122.
- [11] Dekkers OM, von Elm E, Algra A, et al. How to assess the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach [J]. Int J Epidemiol, 2010,

- 39(1): 89-94.
- [12] Khorsan R, Crawford C. How to assess the external validity and model validity of therapeutic trials: A conceptual approach to systematic review methodology [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014: 694804. doi: 10.1155/2014/694804.
- [13] Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, et al. Reducing waste from incomplete or unusable reports of biomedical research [J]. *Lancet*, 2014, 383(9913): 267-276.
- [14] 费宇彤, 刘建平. 改进中药临床试验报告的参考条目 [J]. *中西医结合学报*, 2008, 6(3): 233-238.
- [15] 袁卉屏. 清热益气法治疗 2 型糖尿病临床观察 [J]. *现代诊断与治疗*, 2013, 24(15): 3419-3420.
- [16] Lan J, Zhao Y, Dong F, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161(Suppl 9): 69-81.
- [17] Naci H, Ioannidis JP. How good is "evidence" from clinical studies of drug effects and why might such evidence fail in the prediction of the clinical utility of drugs? [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2015, 55(1): 169-189.
- [18] 焦云涛, 高菁, 任彬, 等. 中草药肝毒性、肾毒性及对策 [J]. *世界中医药*, 2014, 9(1): 124-127.
- [19] Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. Surrogate outcomes in clinical trials: a cautionary tale [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(8): 611-612.
- [20] 马立新. 中药治疗 2 型糖尿病随机对照试验的系统综述及方法学评价研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [21] 黄婷, 卢巧英. 藿朴夏苓汤加减治疗肥胖 2 型糖尿病 30 例 [J]. *浙江中医杂志*, 2013, 48(8): 564.
- [22] 高蕊, 赵迎盼, 陆芳, 等. 药物临床试验中“观察周期”、“疗程”、“访视”、“随访”等核心词汇的应用探讨 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(5): 141-143.
- [23] O'Neill R T. Statistical concepts in the planning and evaluation of drug safety from clinical trials in drug development: issues of international harmonization [J]. *Stat Med*, 2010, 14(9): 117-127.
- [24] Liu JP, Zhang M, Wang WY, et al. Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 115(3): CD003642.
- [25] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials [J]. *BMC Med*, 2010, 8: 18.

(收稿: 2017-07-05 在线: 2018-03-16)

责任编辑: 赵芳芳

欢迎订阅 2018 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。2018 年 6 月底科睿唯安公布 2017 年本刊 SCI 影响因子为 1.346。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 60.00 元/期,全年定价:720.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim_en@cjim.cn;网址:http://www.cjim.cn。