

· 临床试验方法学 ·

中医药治疗新型冠状病毒肺炎回顾性病例系列研究的方法学要点及报告规范建议

田紫煜^{1,2} 高颖² 张颖¹ 曹卉娟¹ 费宇彤¹ 刘建平¹

摘要 就近期国内期刊陆续发表的中医药治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病例分析类文章(其中绝大部分为回顾性病例系列研究),鉴于此类研究本身的性质和存在的方法学局限,笔者从临床科研的角度,对无对照组的回顾性病例系列研究提出合理的设计要点和报告规范,以确保此类研究结果的可信度,避免结果或推论出现偏倚。

关键词 新型冠状病毒肺炎;回顾性研究;病例系列;观察性研究;报告规范

Methodological Key Points and Reporting Suggestions for Retrospective Case Series Study on Using Traditional Chinese Medicine for Treatment of COVID-19 TIAN Zi-Yu^{1,2}, GAO Ying², ZHANG Ying¹, CAO Hui-Juan¹, FEI Yu-tong¹, and LIU Jian-ping¹ 1 Centre for Evidence Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 2 Department of Neurology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700)

ABSTRACT Recently a series of case-analysis articles have been published in Chinese Journals for traditional Chinese medicine treatment of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Most of them were retrospective case series study. Considering the characteristics and methodological limitations of such kinds of research, authors aimed to introduce reasonable methodological key points and reporting suggestions for uncontrolled retrospective case series study from the perspective of clinical research, thus to ensure credibility and avoid bias of the results.

KEYWORDS coronavirus disease-2019; retrospective study; case series; observational study; reporting suggestions

2020 年 2 月 3 日世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布了《国际社会的战略防范和应对计划》^[1],将新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease-2019, COVID-19)疫情列为国际关注的突发公共卫生事件。从该文件早期阶段时间表^[1]中可以看出,COVID-19 的发现、病毒初步溯源及流行特点的总结等都是从单个病例报告开始,逐渐出现回顾性病例系列研究。且此类新发、突发公共事件的临床特征分析^[2]及有关治疗措施,如康复血浆^[3-5]的研究亦是基于临床实践中观察病例进行总结分析。由于在临床实践中设置对照组有实际困难,尤其是在应急性重大

公共卫生事件中,病例观察的价值在于提出假设、探索病因及有效的治疗,为进一步的验证性研究奠定基础^[6]。针对 COVID-19 治疗,国家卫健委推出的诊疗方案(第 3-7 版)中推荐了中医药治疗^[7-11],且相继发表中医药治疗 COVID-19 的回顾性病例系列文章^[12-14],鉴于这些已发表的回顾性病例系列研究对于初步评价中医药的疗效和反馈临床决策具有重要的参考作用,笔者从病例系列的设计和报告两方面,按照循证医学和临床流行病学的原理和方法,总结此类研究的方法学要点及报告规范的建议,以供临床参考。

1 已发表的中医药治疗 COVID-19 回顾性研究的价值及存在的问题分析

以“新型冠状病毒肺炎”“COVID-19”“新型冠状病毒肺炎”“新型冠状病毒”“新冠病毒”“新冠肺炎”联合“中医”“中药”“中成药”“中西医结合”“草药”“汤药”为检索词,检索中国知网、万方数据库、重庆维普以及中国生物医学文献数据库,筛选中医药

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81830115)

作者单位:1. 北京中医药大学循证医学中心(北京 100029); 2. 北京中医药大学东直门医院脑病科(北京 100700)

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

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200608. 314

治疗 COVID-19 的回顾性病例分析类研究,检索时间截至 2020 年 3 月 5 日。经筛选共得到回顾性病例分析类研究 8 项^[12-19],其中 4 项^[12-15]为无对照的回顾性病例系列研究。

无对照的回顾性病例系列研究其目的在于探讨观察效应与特定的暴露因素之间的相互关系^[6],此类研究在突发公共卫生事件中的优势在于其收集资料相对容易,尤其是 COVID-19 患者处在隔离状态下进行治疗,治疗环境稳定,患者集中,有利于短期内收集资料,在疾病发展初期即可进行回顾性研究,此阶段的回顾性研究可为后期的临床治疗及开展其他类型的临床研究提供参考,为进一步临床研究奠定基础,现将这 4 篇回顾性病例系列研究存在的局限性分析如下。

1.1 研究设计表达不规范 文章标题以“临床研究”“临床观察”“回顾性临床分析”“病例分析”“病例总结”等不同名称命名,体现不出规范的设计类型。分析这类研究的特点是无对照组,均为回顾性病例总结分析,建议文章题目统一规范命名为“病例系列研究”,且需明确报告是前瞻性还是回顾性,多中心还是单中心研究。

1.2 病例选择标准不明,病例信息不完整 虽然病例系列研究的样本量无统一的标准,但病例的纳入无论前瞻性还是回顾性均应当有明确的选择标准,而且应当明确病例的选择是否体现连续性病例的纳入,如果有排除的病例,需要说明排除的原因^[6]。然而,在突发公共卫生事件的初期,由于受传染病隔离传染源的管理要求,可能存在选择的病例不具有普遍的代表性,此时,通过资料共享可能收集来自不同医疗机构的回顾性病例,其总结分析的结果对后期开展前瞻性病例系列研究或者在疫情结束后进行多中心、不同级别机构的数据分析提供可靠的资源。其次为避免出现选择性偏倚,不能只纳入疗效好、较典型的病例,也应纳入疗效不理想、不典型、依从性不好的病例。病例的收集应为连续纳入,即某时间段内确诊的全部病例^[6]。现有的文章病例纳入过程的信息不清晰,包括病例资料收集的完整性、有无病例的缺失、有无排除病例等没有详细报告。

1.3 结果分析仅为治疗前后的比较 回顾性研究的局限性是无法推断因果,但可以建立关联。原因在于影响疾病预后的因素很多,包括患者自身的特点、疾病自限性、发病到治疗的时间、统计学方面的均数回归现象等。

1.4 结论表述不恰当 这些文章均做出了较为肯定的因果推断来“验证”治疗措施与疗效之间的关

系。由于回顾性研究论证强度较低,本身存在的方法学局限性,治疗与结局关系的推断应当谨慎,除非疗效特别显著,治疗明显地改变了疾病的终点事件^[20],否则结论应当是初步的、探索性的,而不是肯定的。

1.5 伦理审查信息不清楚 现有的文章未报告该研究是否获得伦理委员会的审批,是否在资料提取时屏蔽了患者的隐私信息。

鉴于以上原因,已发表的回顾性病例系列研究在方法学和报告方面存在的不足,尤其是在研究设计、病例来源及选择、治疗方案的细节、结局测量及报告的完整性方面存在不足,因此亟需对此类研究的设计要点及报告加以规范。

2 回顾性病例系列研究的方法学要点 病例系列(case series)研究属于观察性研究中的描述性研究^[6],是对曾经暴露于某种相同治疗措施的一批患者的临床结局进行描述和评价的研究方法,其目的是通过探讨一组研究群体的详细临床资料或病史记录,进行观察、分析病例特征及治疗措施与结局之间的相关关系。病例系列研究需对入组患者的整体特征进行统计描述,可以不要求对每一位患者进行详细的描述^[20]。

2.1 研究分类与设计 病例系列可分为前瞻性和回顾性研究两种^[6]。前瞻性病例系列研究是指有目的地、有计划地对观察对象使用某种或某些治疗措施,观察一定数量的病例,采用自身前后对照进行比较,总结疾病发展变化规律或初步的疗效^[20]。而回顾性病例系列是把现有的病例资料进行收集、整理和描述,分析病例特征、治疗措施与疾病结局之间的关系。确定评价的结局十分重要,由于缺乏对照,有时可以选择过去同类疾病治疗的结果或同期其他治疗方案的结果作为参考^[6]。对于突发公共卫生事件早期,及时总结的回顾性病例系列研究可反馈给临床一线,帮助优化治疗方案。

在突发公共卫生事件中,如 COVID-19 轻型或普通型患者,开展疗效探索时,应当尽量选择硬终点进行评价,比如疾病进展(普通型转为重型、重型转为危重型)、用于社区防控减少医院资源的挤兑、病死率等。也可以选择与干预措施相关的结局指标,如中医药退热、缓解症状的疗效,此时,确定对象(patient, P)、治疗措施(intervention, I)、结局(outcome, O)和研究场所(setting, S),即 PIOS 十分重要^[21]。此外,资料收集时可参照 WHO 发布的 COVID-19 病例登记表^[22]以便更好地描述疾病的临床特征和治疗干预措施。

2.2 资料分析 回顾性病例系列研究最大的局限性在于存在偏倚和混杂,如由于回顾性资料的准确

性或记录的完整性差异而带来回忆偏倚;因非随机抽样选择患者而引起的选择性偏倚;治疗过程中各种不可控因素带来的混杂等。需要根据专业知识来识别和判断可能存在的偏倚和混杂^[6]。通过加大样本量,筛选基线变量和混杂因素,引入复杂统计学方法进行校正、分层分析或多因素分析,如一项基于 18 472 名受试者的回顾性队列研究^[23]对所有结局的混杂因素进行倾向评分加权,由于样本量大和使用倾向评分加权其结果获得了良好的精度^[24],可作为回顾性病例系列研究对混杂因素进行校正的参考。

2.3 对结果的解释 除了“全或无”(All or None)证据(疗效极其显著)之外,病例系列研究的推论在没有随机对照试验证据的情况下证据级别可以升级。当分析的疗效无法排除偏倚和混杂时,回顾性病例系列研究属于Ⅳ级证据^[25],其论证强度不足以做出治疗与疗效之间的因果推断,在下结论时应当谨慎。

3 中医病例系列研究的报告规范建议 病例系列研究的报告可参照观察性研究的报告标准(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE)共 22 个条目^[26],按照前言、方法、结果、讨论的结构来进行报告(在文章标题或摘要中需明确研究为病例系列研究)。2008 年本团队参照国际草药 CONSORT 声明,结合中药临床试验特点,提出关于中医药临床试验报告规范^[27],随后对中药报告条目进行细化^[28],因此,在 STROBE 基础上,中医病例系列研究在前言部分除报告研究背景和目的外,还需要在背景中报告中药应用的理论或依据,若干预措施有随证加减,也要在背景部分报告进行加减的理论依据^[28];方法部分需要根据 PIOS 详细描述诊断标准、纳入及排除标准(中医药病例系列研究在诊断标准中应描述中医病名诊断依据,辨证分型依据和用药加减原则)、干预措施,中医药干预措施需描述药物/复方的组方、剂型、剂量、疗程及给药途径(中成药需报告其商品名、生产商和药品批号,甚至复方中的全部药材名称和含量;汤药每种药材的产地及来源、煎煮方法、组方药物及剂量,随证加减则同时需报告加减的药物和剂量),如果干预措施为针刺,则应描述针刺理论依据、针刺操作细节、辅助干预措施、是否为一入操作以及操作者的资历^[29]、结局指标以及统计学方法;结果部分需描述纳入受试者的样本量以及其特征,主要结果及分层分析结果;讨论部分则需对整体结果进行解释和分析,充分论述研究本身存在的局限性及对下一步临床的指导。

4 病例系列研究的伦理要求及知情同意 世界

医学协会(World Medical Association)制定的赫尔辛基宣言,是涉及人类受试者医学研究的基本伦理准则,强调要保护受试对象免于风险和负担,同时能够获益并拥有个人隐私权以及知情同意。国际生物医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)对投稿稿件明确要求在遵循赫尔基金宣言的基础上,临床研究无论是前瞻性还是回顾性研究都应取得相关伦理批件,对于回顾性研究(也建议回顾性的治疗性研究进行方案注册)在进行伦理审查时可申请免除知情同意,但需在伦理批件中标注,此研究为回顾性研究,仅采集患者基本临床资料,不对患者的治疗进行干预,不会对患者身心健康带来风险,且研究者不会泄露患者个人隐私,特申请免除知情同意^[30]。目前,国内尚没有针对突发公共卫生事件临床研究伦理问题的指导文件,英国纳菲尔德生命伦理委员会于 2020 年 1 月 28 日发布《全球卫生突发事件相关研究的伦理问题》^[31]的报告,该报告强调针对突发公共卫生事件临床研究伦理应遵循尊重、帮助减轻痛苦和公正三大原则,在此紧急情况下可加快伦理审查速度,但仍要保证其独立性且不能降低伦理审查标准。因此,鉴于本次疫情的地域特殊性,很多驰援武汉的医疗单位开展的临床研究都是跨地域进行伦理审查,可建设伦理审查电子系统、远程会议平台等资源建设,以便于更好地服务临床研究进行伦理审查^[32]。

前瞻性与回顾性病例系列研究的报告规范没有差异,在设计阶段的不同点在于:临床医生事先对感兴趣的临床问题进行文献研究,继而确定治疗方案和结局评价指标,等待符合要求的患者前来就诊,在纳入病例时,应连续纳入某时间段内接受该治疗方案的全部病例。因此,除回顾性病例系列研究,COVID-19 中医药治疗的临床研究亦完全可以进行前瞻性研究。

鉴于我国每例 COVID-19 病例确诊患者的诊疗经过、密切接触人群以及其活动轨迹范围都会被详细记录并可获取,出院后亦会要求患者在家自我隔离 14 天,便于密切观察患者恢复情况及追踪随访,在一定程度上减少了一般观察性研究带来的失访偏倚,因此,当前开展的病例系列研究结果应公开并及时反馈临床,以便不断探索优化有效的治疗措施,为前瞻性研究提供依据和线索。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): Strategic Preparedness and response plan [EB/OL]. (2020-02-03)[2020-03-21].

- <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/srp-04022020.pdf>.
- [2] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. JAMA, 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. Epub ahead of print. PMID: 32091533.
- [3] Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 [J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(4): 398–400.
- [4] Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, et al. Nebraska Biocontainment Unit and the Emory Serious Communicable Diseases Unit. The use of TKM-100802 and convalescent plasma in 2 patients with Ebola virus disease in the United States [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(4): 496–502.
- [5] Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma [J]. JAMA, 2020, 323(16): 1582–1589.
- [6] 刘建平主编. 循证中医药临床研究方法 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 46–51.
- [7] 国家卫生健康委办公厅 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版) [EB/OL]. 2020-01-23. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.
- [8] 国家卫生健康委办公厅 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版) [EB/OL]. 2020-01-27. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.
- [9] 国家卫生健康委办公厅 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版) [EB/OL]. 2020-02-05. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [10] 国家卫生健康委办公厅 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版) [EB/OL]. 2020-02-19. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [11] 国家卫生健康委办公厅 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版) [EB/OL]. 2020-03-03. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [12] 王檀, 仕丽, 陈亦洋, 等. 新型冠状病毒肺炎 50 例中医临床疗效分析 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(3): 281–285.
- [13] 程德忠, 李毅. 连花清瘟颗粒治疗 54 例新型冠状病毒肺炎患者临床分析及典型病例报道 [J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 150–154.
- [14] 王饶琼, 杨思进, 谢春光, 等. 清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效观察 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 13–18.
- [15] 李素云, 李高阳, 张华茹, 等. 祛肺毒一号方治疗新型冠状病毒肺炎重型/危重型患者临床疗效分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 13–20.
- [16] 夏文广, 安长青, 郑婵娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 375–382.
- [17] 瞿香坤, 郝树立, 马景贺, 等. 疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1167–1170.
- [18] 姚开涛, 刘明瑜, 李欣, 等. 中药连花清瘟治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性临床分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 8–12.
- [19] 吕睿冰, 王文菊, 李欣. 连花清瘟颗粒联合西药常规疗法治疗新型冠状病毒肺炎疑似病例 63 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 655–659.
- [20] 于河, 杨红, 刘建平. 专家临证验案与经验的报告方法——病例系列研究的设计和评价 [J]. 中医杂志, 2008, 49(5): 407–410.
- [21] 韩梅, 杨国彦, 王禹毅, 等. 中医药临床试验方案设计思路及报告规范 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 907–910.
- [22] World Health Organization. Global COVID-19: clinical platform: novel coronavirus (COVID-19): rapid version [M]. WHO/2019-nCoV/Clinical_CRF/2020.3. April 16, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-ncov-crf.pdf>.
- [23] Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. JAMA Cardiol, 2020: e201855. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1855. [published online ahead of print, 2020 May 5].
- [24] Thomas L, Li F, Pencina M. Using propensity score methods to create target populations in observational clinical research [J]. JAMA, 2020 Jan 10, doi: 10.1001/jama.2019.21558. Epub ahead of print. PMID: 31922529.
- [25] OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre

- for Evidence-Based Medicine. [EB/OL] <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- [26] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. Lancet, 2007, 370(9596): 1453-1457.
- [27] 费宇彤, 刘建平. 国际草药 CONSORT 声明及中药临床试验报告规范化问题思考[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1): 89-94.
- [28] 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.
- [29] 费宇彤, 刘建平. 针刺临床试验中有关治疗措施的报告——STRICTA 标准介绍及评价[J]. 中医杂志, 2007, 48(11): 983-985.
- [30] International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (December 16, 2014). Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals[OL]. <http://www.icmje.org>.
- [31] Nuffield Council on Bioethics. Research in global health emergencies[EB/OL]. (2020-01-28) [2020-02-10]. <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/research-in-global-health-emergencies>.
- [32] 张海洪. 突发公共卫生事件相关研究的伦理思考——基于新冠病毒肺炎疫情防控的思考[J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(4): 415-418.
- (收稿: 2020-03-11 在线: 2020-07-30)
- 责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶

欢迎订阅 2020 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 Medica (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 1.445。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>。