

循证医学与中医·

对几种中医药期刊发表的中药临床试验中副反应报告的评价

李 迅¹ 朱 爽¹ 熊淋宵¹ 孙 媛¹ 余 珍¹ 魏 欢¹
陈经纬¹ 张嘉祺¹ 李 博¹ 指导:刘建平²

[1. 北京中医药大学文法系2003级英语专业(医学方向), 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029;

2. 北京中医药大学循证医学中心]

[摘要] **目的** 对中药临床试验中副反应报告的情况进行评价, 以期改进中药临床试验安全性的报告。**方法** 手工检索《中医杂志》、《福建中医药》、《成都中医药大学学报》1980~2004年期间3个五年刊登的有关中药的随机对照试验和对照临床试验文章。对每篇临床试验文章的方法、结果和讨论部分分别提取相关的数据。**结果** 15年间(跨度25年) 3种期刊中药临床试验的文章中, 分别只有40%(354/879篇)、38%(173/452篇)和33%(40/123篇)对副反应进行了报告, 其质量和数量虽呈上升趋势, 依然存在报告不充分、不规范的问题, 所下结论证据不足。**结论** 中药临床试验报告对安全性观察和报告重视不够, 对规范报告副反应提出了相应建议。

[关键词] 中药; 临床试验; 副反应; 报告; 评价

临床试验于20世纪60年代引入我国, 然而有关中医药临床试验的文章则是在20世纪80年代才开始见诸于一些中医药期刊。创刊于1955年的《中医杂志》是国内最早的面向国内外发行的中医药学术期刊, 在中医药领域有着相当大的影响。同时, 《中医杂志》由中华中医药学会和中国中医科学院主办, 历届编委会成员由中医学界知名人士组成, 能够代表和反映国内中医药学术水平。同时选取《福建中医药》和《成都中医药大学学报》, 前者代表地方性中医药学术期刊, 后者代表中医药高等院校学术期刊, 并且两者所在地具有地域代表性, 与《中医杂志》三者创刊时期、期刊性质、代表性等方面具有可比性。

根据2001年颁布的《CONSORT 声明: 提高平行随机试验报告质量的修订建议》关于临床试验的报告, “每一个干预组中的所有重要事件或者副反应”都必须体现在文章中^[1]。对临床试验来说, 副反应的报告是十分重要的, 它涉及药物的安全性, 攸关人类的生命和健康。现有对西医临床试验中副反应报告的评价表明, 西医临床试验中有关副反应的报告存在大量不完全的现象^[2~7]。对此, 评价中医药临床试验中副反应的报告情况有助于中医药临床的循证实践。

1 对象与方法

1.1 资料来源

从北京中医药大学图书馆和中国中医科学院图书

馆获取《中医杂志》、《福建中医药》以及《成都中医药大学学报》进行手工检索。由于临床试验的概念引入我国不久, 且考虑到有关中药临床试验文章的数量和代表性, 故检索从1980年开始。我们在1980~2004年的25年间, 选取了1980~1984、1990~1994、2000~2004 3个五年段该期刊发表的所有中药临床试验文章作为评价的资料来源。

1.2 纳入标准

根据临床试验的定义制定的纳入标准如下: (1) 病人: 试验的对象必须是病人, 排除研究对象为健康人或动物的试验。(2) 前瞻性: 所有纳入的临床试验都必须前瞻性。(3) 分组: 临床试验包括随机对照试验(randomized controlled trial, RCT) 或者非随机对照临床试验(controlled clinical trial, CCT)。比较不同中医证型(按证型分组)的中药临床试验也予以纳入。(4) 干预: 试验中任何一组涉及中药干预的临床试验均予以纳入; 针灸、气功、西药等其他疗法被排除。所有参与本项调查研究的人员在开始工作之前进行了方法学培训, 统一对纳入标准的理解, 确保资料鉴定中的一致性。在鉴定研究中出现不一致时通过集体讨论解决。

1.3 数据统计

数据的统计分为资料提取和数据分析两个阶段。资料提取阶段, 按照设计的资料提取表对每篇纳入的文章提取基本信息、方法、结果、讨论三部分关于副反应的关键词、具体描述语句等。为了避免错误和偏差, 资料提取表进行了预提取, 使表格进一步完善。提取工

表1 3种期刊发表的中药临床试验文章数与样本量(病例数)

刊名	发表年份	文章数(篇)	总样本量(例)	平均样本量(例, $\bar{x} \pm s$)	最小~最大样本量(例)	CCT(篇)/RCT(篇)
中医杂志	1980~1984	92	10781	116.89±109.96	13~513	56/36
	1990~1994	268	49802	185.83±335.06	16~2750	135/133
	2000~2004	519	67582	130.22±123.42	20~1163	98/421
	合计	879	128255	145.58±212.16	13~2750	289/590
福建中医药	1980~1984	10	1612	161.2±158.30	34~402	7/3
	1990~1994	74	10512	142.05±215.73	25~1326	50/24
	2000~2004	368	38090	103.505±74.86	23~700	96/272
	合计	452	50214	111.09±92.16	23~402	153/299
成都中医药大学学报	1980~1984	8	753	94.13±91.38	30~310	7/1
	1990~1994	18	2601	144.50±86.73	40~312	3/15
	2000~2004	97	11441	116.74±81.66	36~449	3/94
	合计	123	14529	122.09±83.11	36~449	9/110

作正式开始以后出现的问题,通过讨论达成一致意见。数据整理分析阶段则主要集中在报告的副反应方面。基于提取的资料,对出现在方法、结果和讨论部分的副反应具体描述进行整理归类、统计分析。

1.4 统计学方法

用计算器和 Microsoft Office 中 Excel 进行资料的频数统计。

2 结果

2.1 基本信息

3种期刊1980~2004年间有关中药的临床试验文章数及其样本量呈明显增长的趋势(表1),然而试验的平均样本量并没有显著增长。从临床试验的分类来看,RCT 数量和占所发表临床试验的比例总体呈增长趋势。

2.2 疾病分类

所有鉴定的临床试验涉及疾病17大类,分别是心血管疾病、脑血管疾病、代谢内分泌疾病、消化系统疾病、神经精神系统疾病、肿瘤、呼吸系统疾病、泌尿生殖系统疾病、运动系统疾病、免疫性疾病、皮肤病、妇产科疾病、传染病、耳鼻喉口腔眼科疾病、中医气虚类疾病、亚健康以及其他。以《中医杂志》为例,消化系统疾病的文章数量最多,共有160篇;其次为心血管疾病和泌尿生殖系统疾病,分别为86和74篇;有关中医气虚类诊断的疾病有12篇,传染病9篇,涉及亚健康的1篇。

2.3 副反应报告

在临床试验报告中,文章使用的有关副反应的关键词主要有“不良反应”、“副作用”、“毒性反应”、“安全性”、“并发症”、“可靠性”等。3种期刊中药临床试验的文章中,分别只有40%(354/879篇)、38%(173/452篇)和33%(40/123篇)对副反应进行了报告。

副反应的报告率随年代呈逐渐上升的趋势(见表2),然而以《中医杂志》为例,报告率最高的2000~2004

年,依然没有过半。在报告了副反应的文章中,有相当一部分只是简单提到了试验中未见任何不良反应,而对试验过程中有关副反应观察和测量等信息没有详细描述。

表2 3种期刊副反应报告的百分率及报告质量分析

刊名	发表年份	临床试验文章总数(篇)	副反应的报告率(%)	未详细报道副反应率(%)	详细报道副反应率(%)
中医杂志	1980~1984	92	27.96	14.13	13.85
	1990~1994	269	37.55	4.46	33.09
	2000~2004	519	43.49	13.29	30.20
成都中医药大学学报	1980~1984	8	25.00	0	25.00
	1990~1994	18	38.87	5.55	33.32
	2000~2004	97	31.96	6.18	25.78
福建中医药	1980~1984	10	0	0	0
	1990~1994	74	24.32	12.16	12.16
	2000~2004	368	42.12	14.40	27.72

从文章的方法、结果、讨论三部分分析副反应报告的情况可知(表3),以《中医杂志》为例,讨论部分描述副反应的最多,而结果和方法部分报告的数量较少。在对副反应进行了报告的355篇文章中,69%(245篇)只在文章的一处报告(方法或结果或讨论部分),27%(90篇)在两处报告(方法和结果部分,方法与讨论部分,或结果与讨论部分),只有6%(20篇)临床试验文章在方法、结果以及讨论3部分对副反应都作了报告。

表3 3种期刊报告副反应的完整性[篇(%)]

刊名	发表年份	方法部分报告数	结果部分报告数	讨论部分报告数
中医杂志	1980~1984	5(16.67)	8(26.67)	17(56.67)
	1990~1994	10(8.47)	37(31.36)	71(60.17)
	2000~2004	55(16.67)	128(38.79)	147(44.55)
福建中医药	1980~1984	0(0)	0(0)	0(0)
	1990~1994	1(5.56)	7(38.89)	11(61.11)
	2000~2004	27(17.42)	76(49.03)	119(76.78)
成都中医药大学学报	1980~1984	0	2(66.67)	1(33.33)
	1990~1994	0	7(77.78)	2(22.22)
	2000~2004	4(8.89)	26(57.78)	15(33.33)

3 讨论

本文对《中医杂志》、《福建中医药》和《成都中医药大学学报》15年(跨度25年)发表的中药临床试验文章的评价表明,中药临床试验着重于对疗效的评价,而忽略了安全性的评价。以《中医杂志》为例,即使是在2000~2004年中,中药临床试验对副反应的报告率依然不到一半。而在报告副反应的临床试验中,相当部分的报告不符合国际标准的要求,即应当在临床试验的方法部分交代如何测量干预措施的安全性,在结果部分报告各试验组发生副反应的情况,在讨论部分分析副反应发生与干预之间的相关关系。疗效与安全性评价在临床试验中应当受到同等的重视,中药也不例外。高质量规范化的中医药临床试验有利于中医药的发展及得到国际学术界的认可。

首先,应当重视中药的安全性问题,无论是在中医临床实践中还是在临床科研中,都应当注意了解和收集有关中药安全性的信息。认为中药是天然药物,没有副作用的观点是不正确的。

其次,循证医学强调中医药干预措施疗效和安全性的证据,以便为临床实践提供科学证据的支持。现有的临床试验比较重视疗效的评价,而对安全性的评价重视不够。安全性的评价,除了临床试验之外,还有队列研究、病例观察和个案报道。在小样本的临床试验中,对安全性下结论需要格外慎重。因为,如果不良事件的发生率较低的话,小样本由于机遇的作用可能观察不到。因此,不能够单凭临床试验没有观察到副反应就对药物的安全性下肯定的结论。此时需要大样本的流行病学观察性研究才能作出。

第三,要重视中药安全性的报告。国际临床试验报告规范(CONSORT声明)要求对干预措施的不良事件进行客观报道。规范化的报告应当在方法部分提出监测和判断副反应的方法和指标,在结果部分报告所有各组的发生情况,在讨论部分对副反应的资料进行解释,得出是否安全的结论。

在西方医学领域,相关研究人员已经作了许多关于药物副反应的研究,每一种药物都必须明确告知其可能导致的副反应的相关信息,以便医生和患者做出正确的选择。在我们对中药临床试验副反应报告的回顾中,确实看到了副反应报告呈现增长的趋势,然而报告数只有总临床试验数的一半,这个数字显然不足。我们认为,导致中医临床试验副反应报告不足的原因主要是许多医学工作者认为中草药等自然疗法不存在副

作用,于是对临床试验中可能出现的副反应不重视,提高副反应报告的数量并改进其质量是当务之急。

综上所述,中药临床试验文章中的副反应报告亟待改善。《CONSORT声明:提高平行随机试验报告质量的修订建议》作为一个国际通行的标准,对副反应的报告有明确的要求,同时,《药物临床试验质量管理规范》(GCP)也要求,不管与试验药物本身有无关系,研究者都应该对临床试验中出现的所有副反应进行如实的报告。报告应该包括对副反应的详细描述、出现和消失的时间、副反应发生的频率和严重程度等^[8]。在我们的评价中发现,中药临床试验中有相当一部分副反应报告只提及有或没有副反应,而对具体的测量方法和相关数据的获取没有细述。为此,对临床试验副反应的报告建议如下:第一,每个临床试验必须对副反应进行报告;第二,副反应的报告须详细完整,包括指标及测量方法,记录等;第三,在方法、结果和讨论部分都必须涉及副反应的报告,每处报告应存在逻辑关系。第四,治疗组和对照组出现的副反应都必须进行报告并明确说明组别。

我们对上述3种期刊临床试验中副反应报告的回顾并非针对某期刊,而是为了提高中药临床试验报告的整体质量,产出可靠的证据,希望引起国内其他中医药期刊的重视。

参考文献

- [1] The CONSORT Statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. [2007-07-31]. <http://www.consort-statement.org/Statement/jama.pdf>.
- [2] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Definitions and terminology associated with clinical safety experience. ICH Steering Committee, 1994-10-27 [2006-12-10]. <http://www.ccchina.net/article.asp?articleid=286>.
- [3] Brief Introduction to Journal of Traditional Chinese Medicine [2006-12-10]. <http://www.jtcm.net.cn/include.asp>.
- [4] Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. JAMA, 2001, 285(4): 437~443.
- [5] Papanikolaou PN, Churchill R, Wahlbeck K, et al. Safety reporting in randomized trials of mental health interventions. Am J Psychiatry, 2004, 161(9): 1692~1697.
- [6] Derry S, Loke YK, Aronson JK. Incomplete evidence: the inadequacy of databases in tracing published adverse drug reactions in clinical trials. BMC Med Res Methodol, 2001, 1: 7.
- [7] Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials—a systematic survey. BMC Clin Pharmacol, 2001, 1: 3.
- [8] Good Clinical Practice. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/homepage/?isbn=0470842520>.
(收稿日期:2007-08-03;修回日期:2007-08-10)