

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.22.006

思路与方法

随机对照试验在外科领域应用的指南对中医药循证实践和科研的启示

夏如玉, 李迅, 王丽琼, 刘建平, 费宇彤*

(北京中医药大学循证医学中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029)

摘要 西医外科干预措施与中医药干预措施存在较多的共性特征, 如对技术和技能的体现与要求, 中医药与外科领域的随机对照试验在实施过程中有相似之处并存在共同的方法学难点, 包括对操作性、技术性要求高且过程复杂等。针对临床操作的标准化程度容易受到限制、盲法难以实施导致的信息偏倚等问题, 通过系统介绍 2016 年发表的外科领域随机对照试验应用指南, 讨论其对中医药循证临床实践和科研的启示。借鉴外科领域随机对照试验的经验, 探讨将该试验方法学指南用于中医药领域的可行性与方法, 并提出了相关的指导建议。

关键词 外科; 手术操作; 中医药临床研究; 随机对照试验; 方法学指南

与药物干预相比, 外科干预措施主要体现程序化的操作技能, 外科试验评价的很多挑战也来自于此。试验组与对照组外科医生的技能差异会影响试验结果真实性及推论^[1]。外科随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 中, 很多情况下无法避免地缺少盲法。而即使采用盲法, 相对于药物治疗法, 外科治疗中盲法的实施也存在更多的挑战^[2]。而上述特点以及其遇到的方法学障碍与中医药 RCT 的情况比较类似, 尤其是应用个体化辨证论治调方的中医药 RCT 或针灸等非药物类干预的 RCT。2016 年 3 月, 外科领域随机对照试验应用指南^[3]发表, 对外科领域需要特别关注的方法学问题及外科医生如何利用相关证据提出指导。该应用指南着眼于指引临床医生如何将最新 RCT 研究成果选择性地应用于临床, 促进循证临床实践 (evidence based clinical practice, EBCP)。因此, 我们将外科 RCT 应用指南的核心内容加以介绍, 并在文后附加讨论以探讨其对中医药循证临床实践和科研的启示。

1 外科 RCT 应用指南核心内容介绍

将外科 RCT 证据应用于临床实践前, 需要进行以下 3 步工作: 评价偏倚风险、结局效应评估、外推性评估。本文根据外科领域随机对照试验应用指南原文进行翻译, 并择其要点进行说明解释。详见表 1。

表 1 外科领域 RCT 的使用指南^[3]

1. 偏倚风险程度如何?
1) 在试验开始时, 预后因素在试验组与对照组的分布是否均衡? 是否使用随机分配隐藏?
试验组和对照组在已知的可能会影响预后的因素上是否存在差异?
2) 在试验过程中, 预后因素在试验组与对照组的分布是否均衡? 在可能的情况下, 是否对研究对象、临床实施人员、数据测量人员、数据统计人员及结果解读人员实施盲法?
3) 在试验结束时, 预后因素在试验组与对照组的分布是否均衡? 随访是否完成? 患者是否在随机分组的组别中进行结果分析? 是否因为利益原因而提前终止试验?
4) 干预执行者的临床技能水平是否相似?
2. 结果如何?
1) 治疗效果有多大?
2) 治疗效果的精确性如何?
3. 结果能否应用到实际的临床治疗中?
1) 研究对象与临床实际中的患者是否相似?
2) 研究的干预措施与临床实际应用中的干预措施是否相似?
3) 是否报告了所有重要临床结局?
4) 干预措施的疗效是否值得承担潜在危害及费用?

基金项目: 国家自然科学基金(30901929); 新世纪优秀人才支持计划(NCET-40-0271); 北京市科技新星计划(2011071)

* 通讯作者: yutong_fei@163.com

1.1 偏倚风险程度

针对外科领域 RCT, 分配隐藏和盲法需要进一步的讨论, 还需要特别考虑研究干预实施者的临床技能。

1.1.1 试验开始时预后因素在试验组与对照组的分布 在正确生成随机序列的前提下, 分配隐藏应该使负责纳入患者的研究人员无法事先知晓和影响患者的随机分组。不充分的随机隐藏可能会高估干预效果, 通常外科干预更难做到分配隐藏^[4-6]。分配隐藏的失败会破坏随机效果, 使预后因素组间分布不均衡。在外科干预性 RCT 中, 可以使用中心随机和密闭信封的方法, 中心随机法更能确保分配隐藏。随机是否成功可以通过基线均衡情况来评价, 一般研究会将入组患者的基线特征作为第一个表在结果中报告。如组间预后因素相似, 临床决策者可以再次确认随机成功; 如组间不相似, 临床决策者需要对研究结果持合理的怀疑态度。

1.1.2 试验过程中预后因素在试验组与对照组的分布 盲法是指避免患者干预分配信息被研究人员知晓所采用的方法, 如果研究人员知道患者随机分组结果会对研究结果产生偏倚。在 RCT 中, 理想状态下应该对研究对象、临床干预者、数据收集者、结局评价者、数据分析者、结果解读者这 6 种角色的相关人员施盲。在外科干预中, 有些情况下可以对患者和部分护理人员实施盲法; 在制定了完备方案的前提下, 也有可能对数据收集者和结局评价者实施盲法; 通常可以对数据分析者和结果解读者实施盲法^[7]。但是, 几乎不可能对外科干预人员进行盲法, 即安慰干预往往不可能做到。由于缺少盲法, 外科 RCT 研究常常产生偏倚, 尤其是当研究结局指标是主观性结局 (如疼痛、功能、生活质量以及满意度) 时更加严重^[2,8]。

以安慰干预为对照的 RCT 能控制外科干预的安慰剂效应, 但需确保试验组和对照组的患者均无法判断他们所接受的是否是真实干预。此外, 外科医生与患者、外科医生与对患者进行随访的研究人员之间的交流都应该提前限定, 所实施操作的种类需要保密以防止破盲。当盲法不可能或无法实施时, 对阳性结果进行解释时无法排除安慰剂效应。安慰剂效应是否破坏试验可信性需要根据不同情况进行考虑, 当死亡率作为结局时极少可能受到安慰剂效应的影响。

1.1.3 干预实施者技能水平 与传统 RCT 相比, 外科试验还可能会因为实施外科干预的临床人员技

能水平不同产生偏倚。当试验组临床人员的整体技能水平优于对照组或劣于对照组时, 偏倚就会产生^[2,9-10]。通过技能型 RCT 将患者分配到具有不同外科经验或投入状态医生的试验组和对照组中, 是避免不同技能偏倚的好方法。

1.2 研究结果的解读

当考虑二分类变量 (如是与否, 死亡与生存) 疗效大小时, 相对数可能会带来误导。例如, 相对危险度降低 50% 听起来效果显著。事实上, 如果死亡率或手术并发症发生率从 40% 降到 20% (绝对危险度减少 20%), 可能认为有显著效果。但是从文字上理解也可能是从 2% 降低到 1% (只有 1% 危险度差异), 差异微不足道。因此, 临床决策者也应该关注绝对危险差或者绝对危险差的倒数, 即需要治疗的人数 (当绝对危险差是 20% 时, 需要治疗的人数为 100/20 或者 5; 当绝对危险差为 1% 时, 需要治疗的人数为 100/1 或 100) 去理解疗效的大小^[5,11]。对于连续型变量, 特别当结果是临床医生不熟悉的结局 (如生活质量量表的分数), 知道最小重要差值 (即当差值至少这么多的时候, 患者会开始感觉到存在疗效差异) 对临床医生解释试验结果有很大帮助。

考虑结果的精确性, 临床医生需注意 95% 可信区间, 了解最大和最小的可能疗效值, 合理地理解结果^[5,11]。外科相关试验通常因为样本量较小影响效果的精确性^[12-14]。所以临床医生在面对阴性结果的试验时, 也必须考虑可信区间是否排除了患者重要利益 (或损害)。

1.3 研究结果的临床应用

将 RCT 结果应用到临床时, 试验实施的场所、试验中选择患者的方法、患者特征、试验实施过程中与方案的出入、试验中测量的结局指标、随访时间、观察的不良反应类型都会影响试验结果的应用^[5,11,15-18]。外科 RCT 结果的应用还需要考虑研究干预措施是否与临床医生的干预相似, 外科医生个人技能的变异性会影响他们将试验结果应用到临床实践。

2 中医药 RCT 与外科 RCT 的相似性

2.1 技能性

外科干预的技能性不言而喻。而中医药疗法强调辨证论治与个体化治疗的特色, 特别是中药动态调方和针灸等非药物干预, 这对干预实施者的个人技能有较高要求。中医辨证论治强调观察疾病的发

展趋势,随着证或病机的变化而动态地调整处方。即使面对相同患者,不同临床医生的技能有差异,动态调方结果也会有所不同^[19]。尤其是针灸等非药物干预的 RCT 中,存在很多影响疗效的因素,如医生辨证结果、腧穴选择、针灸手法,又或者留针时间、刺激强度等,这些因素很大程度由实施者个人的技能经验水平决定。在 RCT 实施过程中,即使研究者给出辨证、选穴、手法的标准化方案,实际操作中不同实施者仍然会存在一些差异^[20]。

2.2 治疗方案的复杂性与时序性

中医药 RCT 经常出现许多联合治疗的情况,中医药疗法可联合西医疗法(如药物治疗、物理疗法、外科手术等)或是几种中医药疗法联合使用(如针刺、灸、推拿、拔罐等中医非药物疗法,中药疗法等)。联合治疗实施过程的规范化和质量控制难度增加,对受到多个干预的研究对象进行综合评价也比单个干预更复杂。且在临床推广时,成本、实施者技能要求、患者意愿等因素也均需考虑在内。

外科手术方案是复杂干预,包括手术前、中及后期的各种用药、手术环节,也是多学科共同协调时序性配合的结果。因此,外科手术方案在设计的时候,往往会将众多影响因素考虑在内。也会在手术的过程中根据患者的病情和身体状况适当调整治疗方案中的某些部分,比如输血量多少、手术钉的深度等,体现出个体化治疗的特点。因此,外科手术试验的治疗方案标准化程度相对于药物试验而言往往低一些,但会在个体化方面有更多的灵活性。这种适应性调整增加了疗效评价中的混杂因素,为试验结果的分析和解释带来一定的困难。与此相似的是中医药疗法治疗疾病往往是一个不断调方的时序性过程,大多数的治疗过程并非是一个诊断就用一个标准方治到底,具有显著的个体化治疗特点。临床试验设计的时候也可以允许参考外科手术的试验设计模式,在设计时允许时序性个体化治疗,在结果分析与整理时做好疗效混杂因素分析。

2.3 盲法实施难度

虽然随机、双盲、安慰剂对照 RCT 被视为评价干预措施特异性疗效的最优方案,但如前文所述,外科干预很难做到盲法,许多中医疗法同样难以做到盲法。中药复方安慰剂包括汤剂、颗粒剂、丸剂、散剂等剂型,其中中药汤剂安慰剂的制作尤为困难,因为中医主张“辨证论治”的个体化治疗原则,因此制作外观、味道相似的标准安慰剂难

度较大^[21]。而且目前中药安慰剂的制作尚无统一的标准,中药安慰剂合格性评价方法也尚不完善。中医非药物干预的安慰对照的实施难度较大,严格来讲,针刺、灸、推拿、拔罐等中医非药物干预,安慰对照都很难实现实施者盲法,同时在实施盲法时还需要评价是否存在破盲的可能性。

2.4 缺乏远期终点结局

因为课题结题时间要求、研究经费有限、患者依从性差、研究设计缺陷等原因,大多数中医药 RCT 研究干预时间和随访时间较短。中医药研究观察指标的测量多不明确,证候判断指标很难达到规范化、量化,且疗效指标多为临床症状,缺乏长期随访的终点结局指标(例如病死率、致残率等)等,这些缺陷使得研究结果的可靠性和价值受到限制,难以被国际认可和推广使用^[22]。既往相关研究发现,在外科 RCT 研究中同样存在缺乏远期终点结局的问题^[23-24]。

3 对中医药循证临床实践及临床试验设计的启示

临床试验的目的最终是为了促进更为科学合理的临床实践。解读 RCT 结果的能力,可以帮助临床医生更好地取舍现有疗法,促进实践水平的提升。近年备受重视的循证临床实践,正是指临床医生在处理具体患者的诊断、治疗及预后等方面有意识地、明确地、慎重地利用现有最好的研究证据,结合医生自己的临床经验,并充分考虑患者的偏爱做出的临床决策。循证临床实践不仅强调应用证据,更强调临床医生所面临的实际情况与证据的相似性,即证据的外推性。这里所说的相似性,既包括病情的相似性,也包括医疗环境、医疗方法及医疗实施者的技能水平。因此,在循证实践中,是医生利用自己的经验,结合医疗条件与患者意愿,选择最佳的临床证据为患者的诊疗需要进行服务。

外科 RCT 临床应用指南的目的是服务于外科医生的循证临床实践。中医药循证临床实践可以根据本文上面所述的各项特点,借鉴其内容中有用的部分,即当阅读一篇中医药 RCT 时,要注意从偏倚风险程度如何、结果如何以及结果能否应用到实际的临床治疗中三方面及其具体内容,与中医药个体化辨证论治、动态诊疗、技能性操作特点,结合医疗条件、自身经验和患者选择性偏好进行解读。

随着我国医疗体制改革的深入,将来的医生更多的是在基层医疗机构执业,大规模三级甲等医院的数量和规模都会缩减,医生能够从团队和科室获

得的知识、技术的更新和纠偏的机会将相应减少,因此更加需要自我提升和跟进新进展的能力。中医也不例外。因此,采用正确的方法解释和利用 RCT 的结果,对于促进中医医生个体的临床实践而言,将会越来越显出其重要性。

外科干预要求临床医生培养和保持规范化的技能。外科 RCT 中还存在独有的方法学问题,因为试验干预实施者之间可能存在技能的差异,试验干预实施者与临床干预实施者的技能也可能存在差异性。另外,没有通过严格的方法去完成分配隐藏,没有创新的方法完成盲法可能会导致严重偏倚。而中医药 RCT 与外科 RCT 具有诸多相似的方法学问题,对试验的内部与外部真实性带来挑战。因此,临床决策者在评价外科 RCT 结果以及开展中医药循证临床实践中应当考虑到这些问题,从而有助于更好地应用相关试验的结果。

参考文献

- [1] DEVEREAUX PJ, BHANDARI M, CLARKE M, et al. Need for expertise based randomised controlled trials [J]. BMJ, 2005, 330(7482): 88.
- [2] KARANICOLAS PJ, BHANDARI M, TAROMI B, et al. Blinding of outcomes in trials of orthopaedic trauma: an opportunity to enhance the validity of clinical trials [J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(5): 1026-1033.
- [3] EVANIEW N, CARRASCO-LABRA A, DEVEREAUX PJ, et al. How to use a randomized clinical trial addressing a surgical procedure users' guide to the medical literature [J]. JAMA Surg, 2016, 151(7): 657-662.
- [4] GUYATT G, RENNIE D, MEADE MO, et al. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice [M]. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2014: 62-63.
- [5] SCHULZ KF, CHALMERS I, HAYES RJ, et al. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials [J]. JAMA, 1995, 273(5): 408-412.
- [6] ADIE S, HARRIS IA, NAYLOR JM, et al. CONSORT compliance in surgical randomized trials: are we there yet? a systematic review [J]. Ann Surg, 2013, 258(6): 872-878.
- [7] JÄRVINEN TLN, SIHVONEN R, BHANDARI M, et al. Blinded interpretation of study results can feasibly and effectively diminish interpretation bias [J]. J Clin Epidemiol, 2014, 67(7): 769-772.
- [8] FARROKHAR F, KARANICOLAS PJ, THOMA A, et al. Randomized controlled trials of surgical interventions [J]. Ann Surg, 2010, 251(3): 409-416.
- [9] SCHOLTES VA, NIJMAN TH, VAN BEERS L, et al. Emerging designs in orthopaedics: expertise-based randomized controlled trials [J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(suppl 1): 24-28.
- [10] MARUTHAPPU M, GILBERT BJ, EL-HARASIS MA, et al. The influence of volume and experience on individual surgical performance: a systematic review [J]. Ann Surg, 2015, 261(4): 642-647.
- [11] GUYATT GH, SACKETT DL, COOK DJ, et al. Users' guides to the medical literature, II: how to use an article about therapy or prevention, B: what were the results and will they help me in caring for my patients? [J]. JAMA, 1994, 271(1): 59-63.
- [12] BRODY BA, ASHTON CM, LIU D, et al. Are surgical trials with negative results being interpreted correctly? [J]. J Am Coll Surg, 2013, 216(1): 158-166.
- [13] CHAPMAN SJ, SHELTON B, MAHMOOD H, et al. Discontinuation and non-publication of surgical randomized controlled trials: observational study [J]. BMJ, 2014, 349: g6870. doi: 10.1136/bmj.g6870.
- [14] DIMICK JB, DIENER-WEST M, LIPSETT PA. Negative results of randomized clinical trials published in the surgical literature: equivalency or error? [J]. Arch Surg, 2001, 136(7): 796-800.
- [15] ROTHWELL PM. External validity of randomized controlled trials "to whom do the results of this trial apply?" [J]. Lancet, 2005, 365(9453): 82-93.
- [16] ROTHWELL PM. Factors that can affect the external validity of randomised controlled trials [J]. PLoS Clin Trials, 2006, 1(1): e9.
- [17] FURUKAWA TA, GUYATT GH, GRIFFITH LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? an empirical study of summary effect measures in meta-analyses [J]. Int J Epidemiol, 2002, 31(1): 72-76.
- [18] SUN X, IOANNIDIS JP, AGORITSAS T, et al. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature [J]. JAMA, 2014, 311(4): 405-411.
- [19] 蒋永光, 金桂花, 李认书, 等. 合方对中药方剂应用的启示 [J]. 中医杂志, 2002, 43(3): 229-230.
- [20] 刘智君, 费宇彤, 邢建民, 等. 技能型随机对照试验方法及其在针灸临床研究中的设计与应用 [J]. 中国针灸, 2012, 32(5): 455-458.
- [21] 黄庆花, 肖静, 孙艳梅, 等. 中药复方安慰剂的制作方法 & 质量评价 [J]. 中医杂志, 2015, 56(15): 1294-1297.
- [22] 刘建平. 循证中医药临床研究 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 206-208.
- [23] COLQUITT JL, PICKETT K, LOVEMAN E, et al. Sur-

ger for weight loss in adults [1]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 8(8): CD003641.

[24] ZHANG ML, HIRUNYACHOTE P, JAMPEL H. Com-

bined surgery versus cataract surgery alone for eyes with cataract and glaucoma [1]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 14(7): CD008671.

Inspiration of Guidelines for Randomized Controlled Trials Applied in Surgery on Chinese Medicine Evidence Based Practice and Scientific Research

XIA Ruyun, LI Xun, WANG Liqiong, LIU Jianping, FEI Yutong

(Evidence Based Medicine Centre, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029)

ABSTRACT Western medicine surgical interventions and Chinese medicine interventions have many common features, such as embodiment and requirement of technology and skill. Randomized controlled trials (RCT) in Chinese medicine and in surgery field have similarities in the practice process and have common methodological difficulties, including high operability, technical requirements and complex process. Aiming at the problems that standardization of clinical operation easily limited and information bias due to blind method difficult to implement, by systematically introducing RCT application guidelines in surgery filed published in 2016, the authors discuss the inspiration on Chinese medicine evidence based clinical practice and scientific research. By learning the experience of RCT in surgery filed, the authors explore the feasibility and method of applying the test methodology guideline in Chinese medicine field and put forward related guiding suggestion.

Keywords surgery; operative procedure; Chinese medicine clinical study; randomized controlled trial; methodology guideline

(收稿日期: 2017 - 03 - 05; 修回日期: 2017 - 07 - 10)

编辑: 焦 爽

• 信 息 窗 •

《中医杂志》再获“百种中国杰出学术期刊” “中国精品科技期刊”荣誉称号

2017 年 10 月 31 日, 国家科学技术部中国科学技术信息研究所“2017 年中国科技论文统计结果发布会”在北京国际会议中心举行。《中医杂志》再获“百种中国杰出学术期刊”称号, 再次入选“中国精品科技期刊”, 即“中国精品科技期刊顶尖学术论文 (F5000)”项目来源期刊, 本年度入选“F5000”13 篇。会上还发布了各期刊 2016 年引证数据, 《中医杂志》核心影响因子 0.976, 综合评价总分 71.9, 均列中医学类期刊第一位。

中国科学技术信息研究所是国内科技期刊的权威评价机构, 每年推出的“百种中国杰出学术期刊”是根据该所研制的中国科技学术期刊综合评价指标体系评定的, 代表了中国科技期刊的最高学术水平, 是业界公认的比较客观、全面和科学的期刊评价体系。从近 5000 种科技期刊中, 遴选出 100 种左右中国杰出学术期刊。中国精品科技期刊是从中国科技论文与引文数据库 (CSTPCD) 收录的国内出版的科技期刊中遴选出来的, 自 2008 年起每 3 年评选一次。《中医杂志》是中医学类唯一连续 4 次入选的期刊。“F5000”是以展示我国精品科技期刊上发表的最高端的学术研究成果、推动中国科技期刊整体学术水平的提升、向世界推介我国的优秀科研成果、增强我国的学术影响力和国际竞争力为目的, 形成的具有一定社会显示度和国际国内影响的新型论文成果数据库。从 2013 年起《中医杂志》入选“F5000”论文总计 81 篇。

2007 年开始, 中国科学技术信息研究所首次发布了“中国百篇最具影响国内学术论文”, 受到了学术界的广泛关注。本年度论文的选取范围是 2012 - 2016 年 CSTPCD 收录的科技论文。通过统计全部论文的累计被引用次数, 筛选候选论文; 再根据各个学科领域的论文数量规模以及候选论文数量, 结合我国科技发展的重点领域和优先主题, 从中择优选出的。2013 年 54 卷第 6 期刊登的《真实世界的中医临床科研范式》一文 (作者: 中国中医科学院刘保延) 被评为 2016 年中国百篇最具影响国内学术论文。

《中医杂志》取得的成绩离不开广大读者、作者及编委与审稿专家的大力支持和鼓励。我们定当不忘初心, 砥砺前行, 通过提升办刊理念、以过硬的学术水准、优秀的编辑出版质量, 强化学术交流、学术建设和学术积累功能, 增强期刊核心竞争力, 从品质坚守到创新服务升级, 进一步发挥在中医药期刊界的领军作用, 努力再创佳绩。