

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.10.010

方法学与临床评价

中医药治疗乳腺增生症随机对照临床试验设计质量评价

艾艳珂, 王 鑫, 白文静, 吴东宁, 何丽云*

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700)

摘要 目的 评价中医药治疗乳腺增生症随机对照临床试验的设计质量。方法 收集 2009 年 1 月至 2013 年 12 月中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库中中医药治疗乳腺增生症随机对照临床试验文献, 从伦理设计、方法学设计、医学设计和管理设计 4 个方面对临床试验设计进行评价。结果 共纳入文献 248 篇。25 篇 (10.1%) 在研究设计时考虑受试者签署知情同意书, 全部文献均未说明研究方案是否经过伦理委员会批准后执行。16 篇 (6.5%) 文献介绍了具体的随机方法, 1 篇 (0.4%) 说明使用不透光信封法进行随机分配隐匿; 6 篇 (2.4%) 报告采用单盲法, 6 篇 (2.4%) 报告采用双盲法; 全部研究均无明确的研究假设, 亦未说明样本量计算的依据。130 篇 (52.4%) 有较明确的诊断标准, 40 篇 (16.1%) 有纳入标准和排除标准; 7 篇 (2.8%) 文献有合并用药规定, 全部研究均未考虑治疗依从性的计算方法及对依从性低的病例的统计分析处理方法; 246 篇 (99.2%) 采用复合疗效指标, 51 篇 (20.6%) 报告安全性评价结果, 1 篇 (0.4%) 说明结局指标测量时间; 29 篇 (11.7%) 文献报告了随访。所有研究均未考虑管理设计。结论 中医药治疗乳腺增生症的随机对照临床试验设计质量有待提高, 需加强多学科合作。

关键词 乳腺增生症; 中医药治疗; 随机对照试验; 临床试验设计; 质量评价

乳腺增生症是一种好发于育龄妇女的常见乳房疾病, 通常表现为乳房疼痛和肿块, 与焦虑或抑郁有关, 并且与激素水平相关, 呈现周期性发作。现代医学对单纯乳腺增生症通常不进行治疗, 而中医学对该病积累了丰富的治疗经验, 并有大量中医药治疗乳腺增生症的临床研究发表。临床试验结果的准确性、可靠性和推广性受临床试验设计的影响, 故本研究根据乳腺增生症的特点, 对国内主要中文期刊近 5 年来发表的中医药治疗乳腺增生症临床随机对照试验的设计进行评价, 以期以后相关临床试验的设计和应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库中中医药治疗乳腺增生症的随机对照临床试验, 检索时限为 2009 年 1 月至 2013 年 12

月, 以“乳腺增生”和“随机”为主题词进行检索。

1.2 文献纳入标准

1) 研究设计为随机对照临床试验; 2) 研究目的为评价乳腺增生症的疗效和安全性; 3) 干预措施为中医药治疗, 包括中药、中成药、中草药提取物、中西医结合、针灸、穴位刺激、按摩、推拿、拔罐及在中医理论指导下的乳腺治疗仪等。

1.3 文献排除标准

1) 以评价乳腺增生伴随疾病或症状 (如抑郁) 改善情况为目的的研究; 2) 单纯评价安全性的研究; 3) 半随机对照研究; 4) 传统综述、相关性研究、横断面调查、卫生经济学评价、系统综述和 meta 分析/研究方案; 5) 重复发表或抄袭发表的文献。

1.4 文献质量评价内容

自制资料提取表, 并选取 5% 的文献采用该资料提取表进行预提取, 再根据发现的问题完善资料提取表。参考国际公认的随机对照临床试验报告 CONCORD 声明^[1] 和 ICHGCP^[2] 的要求, 本研究从

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (201307001)

* 通讯作者: hely3699@163.com, (010) 64014411 转 2408

伦理设计、方法学设计、医学设计和管理设计 4 个方面,对纳入文献的研究设计进行评价。

提取资料内容包括:1) 研究的基本信息:题目、发表年代、作者。2) 伦理学设计:受试者签署知情同意和临床试验伦理委员会批准。3) 方法学设计:对照组选择、随机序列的产生、分配隐藏、盲法及实施、研究假设及样本量计算依据。4) 医学设计:研究对象,包括诊断标准、纳入/排除标准、研究场所;治疗措施,包括试验组干预措施、合并用药规定、治疗时间、治疗依从性;结局指标,包括疗效和安全性评价指标、评价标准、指标测量方法和时间;试验周期,包括随访时间。5) 管理设计:多中心管理、研究现场质量控制、数据管理。

1.5 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者按照纳入标准与排除标准独立筛选文献,之后借助 EpiData 3.1 软件对纳入的文献进行资料提取,并采用构成比作为统计描述的指标,如有分歧则与第 3 名研究者讨论达成一致意见。

2 结果

2.1 文献检索结果

初次检索论文 434 篇,通过查看题目和摘要排除动物实验、综述、meta 分析、相关性研究和横断面调查 106 篇,之后通过查看全文,排除干预措施均为西药、心理学研究、重复发表、抄袭、回顾性数据随机抽样研究和半随机对照研究 80 篇,最终纳入中医药治疗乳腺增生症随机对照临床试验研究 248 篇。

2.2 伦理学设计情况

纳入的 248 篇文献中,只有 25 篇 (10.1%) 文献在研究设计时考虑受试者签署知情同意书,全部研究均未说明研究方案是否经过伦理委员会批准后执行。

2.3 方法学设计情况

2.3.1 对照 对照组干预措施多样化,最常用的干预措施为乳癖消 (片剂、胶囊、糖衣片、丸剂) 65 篇 (26.2%),其次为三苯氧氨片 38 篇 (15.3%) 和逍遥散 11 篇 (4.4%),仅 4 篇 (1.6%) 使用安慰剂对照、1 篇 (0.4%) 使用空白对照。

2.3.2 随机 所有文献均描述使用随机分组,16 篇 (6.5%) 介绍了具体的随机方法,包括 1 篇 (0.4%) 使用投硬币法、2 篇 (0.8%) 使用计算机随机、12 篇 (4.8%) 使用随机数字表法。仅 1

篇 (0.4%) 文献说明使用不透光信封法进行随机分配隐匿。

2.3.3 盲法 有 6 篇 (2.4%) 研究报告采用单盲法,其中仅 3 篇 (1.2%) 说明盲法实施对象是结局评价者。有 6 篇 (2.4%) 研究报告采用双盲法,其中有 2 篇 (0.8%) 研究使用安慰剂对照,其余 4 篇 (1.6%) 未说明双盲的实施对象和情况,根据干预措施的类型,双盲法值得怀疑。

2.3.4 样本量 所有研究均无明确的研究假设,亦未说明样本量计算的依据。

2.4 医学设计情况

2.4.1 研究对象 1) 诊断标准:130 篇 (52.4%) 有较明确的诊断标准,分别为中华中医药学会外科分会发布的乳腺增生病诊断标准、《中医病证诊断疗效标准》《中药新药临床研究指导原则》和相关中医学教材,79 篇 (31.9%) 无诊断标准,39 篇 (15.7%) 采用自拟标准。2) 纳入和排除标准:仅 40 篇 (16.1%) 有纳入标准和排除标准,其余 178 篇 (71.8%) 无纳入标准和排除标准,30 篇 (12.1%) 只有纳入标准或只有排除标准。3) 研究中心:除 2 篇 (0.8%) 分别在 5 个中心和 3 个中心进行外,其余 246 篇 (99.2%) 均在 1 家中心进行研究。

2.4.2 干预措施 1) 治疗组干预措施:有 26 种,包括中药、按摩、针刺、中药理论指导下的乳腺治疗仪、理疗等单独干预措施和中药联合西药、针刺、灸法、仪器、心理治疗、耳穴等两种或以上综合干预措施。2) 合并用药规定:除 7 篇 (2.8%) 研究规定研究期间禁止合并治疗乳腺增生症的其他药物外,其他研究均无合并用药规定。3) 治疗依从性:所有的研究均未考虑治疗依从性的计算方法及对依从性低的病例的统计分析处理方法。

2.4.3 结局指标及测量 1) 结局指标:纳入文献所用疗效评价指标大部分为软指标,其中最常用的为复合疗效指标 246 篇 (99.2%)、其次为乳房疼痛 37 篇 (14.9%)。对乳房肿块的评价包括肿块个数 (4 篇,1.6%)、肿块大小 (23 篇,9.3%)、肿块硬度 (6 篇,2.4%) 和肿块范围 (6 篇,2.4%)。其他指标有雌激素水平、伴随症状、高频彩色多普勒乳腺检查、量表等。51 篇 (20.6%) 报告安全性评价结果,但仅 14 篇 (5.6%) 在研究设计时考虑到安全性评价。2) 结局指标评价标准:纳入文献所用疗效评价标准不统一,复合指标评价多参考中华中医药学会外科分会颁布的乳腺增生病疗效评价标准 (85 篇,34.3%)

和《中医病证诊断疗效标准》(36 篇, 14.5%), 81 篇 (32.7%) 使用自拟标准, 15 篇 (6%) 无详细评价标准描述。3) 结局指标测量方法和具体时间: 仅 1 篇 (0.4%) 文献说明肿块测量时间, 其他研究均未说明疼痛和肿块大小测量的时间及具体方法。

2.4.4 试验周期 1) 治疗时间: 治疗时间为 14 天~6 个月/月经周期, 其中 107 篇 (43.1%) 文献为 3 个月/月经周期, 6 个月/月经周期仅 3 篇 (1.2%); 此外, 6 篇 (2.4%) 文献未报告治疗时间, 33 篇 (13.3%) 文献治疗时间不固定。2) 随访时间: 219 篇 (88.3%) 研究无随访, 7 篇 (2.8%) 研究随访时间 ≥ 6 个月, 22 篇 (8.9%) 研究随访时间 < 6 个月。

2.5 管理设计情况

1) 多中心管理: 所有的研究均未报告参加研究人员的一致性培训情况。2) 研究现场质量控制: 所有研究均未报告在临床研究过程中采取的质量控制措施。3) 数据管理: 所有的研究均未报告临床研究的数据核查等数据质量管理情况。

3 讨论

近 5 年发表的大量中医药治疗乳腺增生症的随机对照临床试验说明中医药治疗乳腺增生症具有自身的优势和特色, 但本研究结果却表明, 由于相关临床试验设计存在一定问题, 使研究结果的可靠性、真实性、准确性和可重复性遭到质疑。

伦理学设计方面: 本研究文献中只有 10.1% 报告了受试者签署知情同意书, 全部研究均未获得伦理委员会的批准, 说明国内中医临床试验者在临床试验设计中对伦理规范认识不足或不够重视。与常规临床实践相区别的是, 伦理学考虑是临床试验的前提, 充分取得受试者知情同意是临床试验的基本前提。此外,《赫尔辛基宣言》明确规定, 在研究开始前, 研究方案必须提交给研究伦理委员会进行考虑、评论、指导和批准^[9]。因此, 在临床试验设计过程中伦理学的思考应贯穿临床试验设计的始终。

方法学设计方面: 1) 选择对照组。本研究纳入的 248 篇文献中, 仅 4 篇 (1.6%) 使用安慰剂对照, 而最常用的干预措施乳癖消并没有研究表明其是与安慰剂比较过的、临床试验结果已经证明的、公认有效的治疗乳腺增生症的标准疗法。而乳腺增生症是一种与情志密切相关的疾病, 有研究表明疼痛背景下期待引起安慰剂效应时, 疼痛传递通

路的活动减弱^[9], 因此, 现阶段研究选择安慰剂对照十分必要。2) 随机化和盲法。近年来, 随机化和盲法已经广泛应用于临床研究中, 但大多数研究对随机过程和盲法的实施未给予足够重视, 如大部分研究未报告随机隐匿的方法和盲法的实施情况或双盲法, 从而使临床试验结果遭到怀疑^[9]。为避免临床研究中选择性偏倚, 建议在随机化的过程中使用中央随机系统。此外, 并不是所有的研究都能真正实现盲法, 试验设计时应详细考虑盲法实施的对象和条件。3) 样本量计算。本研究纳入文献均无明确的研究假设和样本量计算依据, 一方面可能与中医具有多靶点综合疗效的特点有关, 研究者本身并不清楚干预措施对哪个指标效果最好; 另一方面根据目前发表的文献结果, 较少有安慰剂对照的临床研究以供计算样本量参考。针对这种情况, 建议在临床研究之前进行小样本的预试验, 根据预试验的数据计算样本量。

医学设计方面: 1) 研究对象。在我国诊断、疗效标准多样化特别是中医证候判定标准不统一, 已经成为制约中医药疗效评价的公共问题^[9]。此外, 本研究中 71.8% 的文献并无明确的纳入标准和排除标准, 说明研究者在试验设计时对干预措施之外可能影响研究结果的因素考虑不够。同时为保证研究人群的代表性, 建议采用多中心临床研究。2) 干预措施。临床研究中保证干预措施的实施十分重要, 研究设计时应考虑干预方案、时间、依从性及合并干预的处理。本研究结果显示, 13.3% 的研究治疗时间不固定, 这可能存在干预措施暴露情况组间不可比, 从而影响组间治疗结果评价。此外, 由于中医药具有整体调节的作用, 也需考虑治疗其他疾病的具有疏肝解郁、活血化痰作用的干预措施可能对治疗措施的疗效评价有影响。3) 疗效评价指标的选择和测量。大部分研究使用复合疗效指标, 并使用自拟标准或无判定标准, 这些复合指标不够科学准确且不能和国际接轨。乳腺增生症患者通常因乳房疼痛和肿块就诊, 由于受月经周期影响, 80% 的患者在月经前 7 天乳房疼痛和肿块最为明显, 为减少测量偏倚, 建议应以乳房疼痛强度作为主要疗效指标, 以月经周期为访视单位, 采用公认疼痛测量量表, 评价受试者 1 个月经周期内乳房疼痛最痛的疼痛强度评分, 并注意在各次访视月经周期相同时间点评价。4) 安全性评价。虽然 20.6% 的文献报告了安全性结果, 但仅有 5.6% 在研究设计时考虑到安全性评价, 表明研究者对安全性评价不够重视, 分析原因可能是不少医师认为中

医药是天然药物,没有不良反应^[1]。我们认为,中医药治疗乳腺增生症大部分采用疏肝解郁化痰法,有可能对受试者的月经产生影响,因此,在乳腺增生症治疗的安全性评价中不仅应关注一般不良反应,还应当关注月经情况等特殊意义的不良事件或不良反应。5) 试验周期。乳腺增生症是一种慢性疾病,发病从半年到 20 年不等,本研究纳入的临床试验最短观察时间为 15 天,大部分研究观察时间为 3 个月经周期,且没有足够的随访时间,虽然有的研究表明,中医药治疗有一定的效果,但是没有足够的随访时间显示停药后乳腺增生症状是否会再次发生。我们认为,纳入研究中报告的乳腺增生症疗效只能是一种复常率,而不是痊愈率,因此,需进一步进行追踪观察。

管理设计方面:在我国,除新药研究外大部分研究对临床试验的管理设计不够重视。实际上,仅有好的方法学设计和医学设计,没有好的试验管理同样会影响到研究结果的真实性和可靠性,因此,在试验设计时应充分考虑管理设计,如加强临床试验多中心研究者培训等一致性管理,参照新药药品临床试验管理规范(GCP)的要求加强临床研究现

场的质量控制,研究数据产生之后及时进行数据管理等。

参考文献

- [1] 吴泰相,李幼平,卞兆祥,等. 中医药临床随机对照试验报告规范(征求意见稿) [J]. 中国循证医学杂志, 2007,7(8):601-605.
- [2] Dixon JR. The international conference on harmonization good clinical practice guideline [J]. Qual Assur, 1998,6(2):65-74.
- [3] 世界医学协会. 赫尔辛基宣言: 涉及人体受试者的医学研究伦理原则 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014,34(1):124-126.
- [4] 张莹,黄希庭. 关于安慰剂效应的研究 [J]. 心理科学, 2008,31(1):214-217.
- [5] Savovic J, Jones H, Altman D, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies [J]. Health Technol Assess, 2012,16(35):1-82.
- [6] 田元祥,翁维良,李睿. 中医临床研究诊断标准的优化 [J]. 中华中医药杂志, 2010,25(2):253-256.
- [7] 李静,郑新元,杨林娜. 临床医师在中药安全性评价中的作用 [J]. 中国药事, 2009,23(5):421-424.

Design Quality Evaluation in Randomized Controlled Clinical Trials of Chinese Medicine Treatment of Cyclomastopathy

AI Yanke, WANG Xin, BAI Wenjing, WU Dongning, HE Liyun

(Institute of Basic Research in Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medicine Science, Beijing, 100700)

ABSTRACT Objective To evaluate the design quality of randomized controlled clinical trial of Chinese Medicine treatment of cyclomastopathy. **Methods** All published research articles about randomized controlled clinical trial of Chinese Medicine treatment of cyclomastopathy from Chinese Journal Full-Text Database, Wan Fang Data, and Vip Database from January of 2009 to December of 2013 were reviewed. The clinical trial design was evaluated from the aspects of ethics design, methodology design, medicine design and management design. **Results** There were 248 published research articles in total. In 25 papers (10.1%), informed consent was considered to be signed by subjects when a study was designed. All 248 papers did not show whether the research scheme was approved by an ethics committee before it was carried out. Sixteen papers (6.5%) described the random methods, among them only 1 paper (0.4%) mentioned that random allocation concealment by opaque envelopes was used. Six papers (2.4%) reported to adopt single blind method, while 6 papers described to use double blind method. Neither specific research hypothesis nor basis of calculating sample size was found in the 248 papers. 130 papers (52.4%) presented definite diagnostic criteria, and 40 papers (16.1%) provided inclusive and exclusive criteria. Only 7 papers (2.8%) contained contents of combined medication. All papers did not show calculating method of treatment compliance and statistical method of poor compliance cases. 246 papers (99.2%) adopted composite effect index. 51 papers (20.6%) reported safety evaluation results. One paper (0.4%) illustrated the time for outcome measurements. 29 papers (11.7%) reported follow-ups. Management design was not considered in all the papers. **Conclusion** The design quality of randomized controlled clinical trials of Chinese Medicine of treatment of cyclomastopathy should be improved. Multidisciplinary cooperation should be strengthened.

Keywords cyclomastopathy; Chinese medicine; randomized controlled trial; clinical trial design; quality evaluation
(收稿日期: 2014-09-11; 修回日期: 2014-11-20)

编辑: 崔京艳