

• 综 述 •

针灸临床研究中存在的方法学问题概述

汪德瑾 石广霞 刘存志

(首都医科大学附属北京中医医院针灸科,北京市东城区美术馆后街 23 号,100010)

[关键词] 针灸;临床研究;国内外;方法学

中医学走向世界是以针灸学为先导的,针灸作为我国传统医学的重要组成部分而受到重视。1997 年 11 月,美国国立卫生研究院召开有关针刺疗法听证会,对针刺疗法的效果和针刺后产生的生物学效应进行了评估,并给予了充分的肯定。然而专家们也提出了一些问题,认为针刺疗法目前不被人们普遍接受的主要原因就是缺乏高质量的临床疗效评价研究^[1-2]。

近年来,国外的一些大型针灸临床研究认为,针刺对于中风病、偏头痛、纤维肌痛等部分病症的疗效不明显,甚至得出无效的结论,对针刺的临床疗效提出了质疑^[3-5],同时也对针灸学的传统理论提出了严峻的挑战。这些在国际著名医学期刊中发表的针灸临床研究普遍被认为质量较高,多采用随机、对照、单盲的设计方案,在方法学上值得借鉴和肯定。但同时也存在着一些缺陷,多数研究未能重视针灸治疗过程中的诸多影响因素,如针刺手法的应用、机体的功能状态、针刺的时机与频次等。而与国外的这些临床研究相比,国内研究多数存在着方法学上的缺陷。据此,从以下 5 个方面进行分析。

1 随机方法

随机是使参与研究的每 1 个分配单位(小至单个的患者,大到社区或城市)都有同等的机会被分配到某个组别中去。组别的分配是不由研究者或临床医生所决定的,其目的是为了减少人为的选择性偏倚,使进入试验的两组或多组在基线特征上尽可能保持一致,即统计学上的组间可比性,这样才能保证试验结果的真实可靠。真正的随机包含两层意思:一是指通过某种方法获得随机分配的序列,即随机分配方案的产生;二是指对该随机分配序列在实施分配期间进行隐藏。只对患者用随机方法进行分组是不完整的随机化,只有实施了分配方案的隐藏才称得上是完整的随机^[6]。方法学研究表明,未进行恰当随机隐藏的试验将可能夸大疗效 30%~50%^[7]。

国外的大型针灸临床研究多数采用中央随机化的方法。目前国内研究对于随机方法的描述主要有两种情况:一是未具体描述采用何种随机方法以及如何操作。二是按照入院先后、入院日期、出生年月单双号等交替分配的方法进行随机,其实这并不是真正的随机,因为这种方法简单,很容易被识破和预测,国际上被列为非随机对照试验^[8]。吴滨等^[9-10]对 1990~1999 年《针灸临床杂志》进行检索发现,255 篇随机对照试验(RCT)文章中有 7 篇(2.75%)描述了随机方法,其他 248 篇(97.25%)只是书面标明“随机分组”。1991~1998 年《中国针灸》刊载的文章只有 2 篇(0.8%)描述了随机方法,其他只是书面标明“随机分组”。于金娜等^[11]对 1999~2004 年《中国针灸》发表的文章进行分析发现,1947 篇临床研究性文章中 RCT 文章占 17.7%,采用的随机方法说明得越来越清楚,单注明随机的文章数量由 1999 年的 58 篇降低到 2004 年的 17 篇,而注明以就诊顺序或入院号随机的文章数量由 1999 年的 8 篇增长到 2004 年的 44 篇。在所有的 345 篇 RCT 文章中只有 11 篇使用了随机信封,没有一篇提到专人负责随机,可见在针灸临床中随机的隐藏做得还不够充分,有待进一步提高。

2 对照设置

对照组的合理设置是制约针灸临床疗效能否获得国际认可的关键问题。因为对照是医学研究中十分重要的一个原则,任何防治方法必须与对照方法进行比较才能显示其价值。在临床试验中,治疗后所产生的病情变化,不仅仅是治疗的特异性作用结果,也可能包含疾病的自行缓解、霍桑效应^[3]、安慰剂效应^[12]等各种因素的综合作用。

临床经验表明,侵入性治疗方法,如注射和手术等这一类的安慰效应一般都比非侵入性质的治疗方法(如口服药物等)要大得多。因此,如何排除针刺的安慰效应,客观评价其中的生物学效应,是证实针刺科学性的关键所在。在国际上采用比较多的针刺对照方法有 4 种:经穴假刺法(Placebo needle)^[13]、病症非相关穴(Non-specific acupoint)^[14]、非穴真刺法(Sham

acupuncture)^[15]、非穴浅刺法(Minimal acupuncture)^[16-17]。这几种对照针刺法各有其优缺点,进行针灸临床试验时,应根据不同的情况予以选择。目前,在国外的一些大型针灸临床研究中,尤其在痛症的研究中,非穴对照组的设置存在一定缺陷,其选择的对照点可能是阿是穴或对应点,如此设计的对照组可能具有临床治疗效应。

国内针灸临床报道中较为常见的对照方法是:①采用不同针法、不同穴组作对照。由于目前大部分针灸治疗方法的疗效尚缺乏随机对照试验的证据,如果采用某种疗效不十分确定的对照组会给研究结果的诠释带来困难,也无法使国际上认可干预措施的临床疗效。因此,这种对照组的选择不恰当的。②采用西药或中药作为对照。以国际公认有效的药物作为对照,在一定程度上是可取的,其缺陷在于无法对患者施行盲法。劳力行^[18]对 2006~2007 年中国重要学术期刊进行了检索,发现 112 篇针灸临床随机对照试验,其中 44.64%以西药对照,36.61%采用常规针灸方法对照,12.50%以中药对照;只有 0.89%的文章采用假针灸对照,0.89%的文章为不治疗对照。

3 盲法原则

盲法原则的实施可以有效控制试验中可能存在的偏倚。盲法分为单盲和双盲,单盲是研究对象(患者)被盲,其优点是避免来自研究对象的偏倚,有利于试验的安全性;但在对患者进行治疗或考核疗效时不可避免地存在着主观因素的影响,从而导致实施偏倚或测量偏倚。双盲是对受试的患者和研究者、临床医师、疗效评价者均施行盲法。由于针刺疗法的特殊性,临床试验双盲法难以实行。国外多采用的是单盲法,即对针灸操作者不施行盲法,对患者和其他研究人员实行盲法。而目前国内针灸临床研究中采用盲法的很少,特别是在研究中实施单纯针灸和单纯西药的对照中,原则上是无法施行严格意义上的单盲,但在临床报道中却仍然出现“单盲”字样,也未提及盲法的具体实施对象。耿玲玲等^[19]查阅了 2000~2006 年发表在《中国针灸》杂志中 RCT 文章发现,盲法的报告率仅为 5.98%。在国际临床试验报告标准(CONSORT)中提到,对盲法实施程度的了解有助于人们对研究结果科学性的判断,因此,除了要明确描述对何人实施盲法以及如何实施盲法之外,还要求报告对盲法实施程度的评估,但是目前国内多数研究均未提到盲法的实施。

4 疗效评价指标的选择

评价体系是否能够全面科学地反映出干预措施的效果,对于治疗方案的制定和应用极为重要。疗效评价需要有公认的标准,但当前许多疾病的针灸临床疗效

评价方法不统一,自拟标准较多。目前国内针灸临床研究多采用痊愈、显效、有效、好转、无效等分级疗效评定标准,这种疗效评价方法多依靠患者的主诉,而没有相应的量化指标的支持,而且各临床研究之间所设立的标准多不一致,导致临床试验结果可靠性程度低,可重复性差。国外多从评价患者症状和功能的疾病特异性量表、生存质量评价、投入—产出比等几个方面来综合评价。

由于评价指标的选择直接影响着评价的结果,所以评价指标必须客观、规范和可操作。所以在选择评价指标时应尽可能对主观指标进行定性和定量,并侧重对患者功能的评价,建立符合针灸自身发展规律,包括中医证候、生存质量评价在内的综合的临床疗效指标评价体系,以充分体现针灸治疗的特色和优势。有研究提示,安慰作用对主观指标影响较大,而对客观性指标的影响不明显^[20]。因此,选用客观的观察指标,如血液生化指标、影像学评价或死亡等作为治疗结局的评定指标,会有助于减少安慰作用和观察者偏倚对试验结果的影响。

5 针刺效应的影响因素

针刺治疗属于一种复杂干预模式,临床上影响疗效的因素很多,如穴位的选取,针刺角度及深度的选择,得气的强弱及针感的性质,补泻手法的运用以及操作者的培训背景等。国外针灸临床研究对于针刺效应的影响因素考虑较少,其原因有以下几个方面。①操作者培训背景过于简单:由于文化背景的影响,中医理论知识的缺乏可能会增加操作和评价的难度^[21]。在偏头痛研究中,操作者仅有 140 小时的培训,而国内的针灸医师,一般受到 5 年全日制的本科教育,全面系统地学习针灸理论知识,并有较强的实践操作能力。此外,在偏头痛研究中,操作者来自 28 个诊所的 45 名医生,其理论知识的不同,操作方法的不同,可能对试验结果有一定影响。②针刺手法的缺乏:在国外的研究中,鲜有明确指出所采用针刺手法的操作频率、幅度等参数以及传统针刺补泻手法的应用情况。根据中医针灸理论,针刺手法的不同,其临床效果也不一样,运用不同的手法可能会对试验结果造成不同的偏倚。③针刺频次较低:如在偏头痛研究中,采用的频次是前 4 周每周 2 次,后 4 周每周 1 次。而在国内,一般都是 1 周 5~6 次,频次明显高于国外。与药物的积累作用相似,针灸治疗效果也是有一个逐日积累的效应。此外,针刺穴位的选择及其配伍是否符合传统针灸理论,也是决定其研究结果的重要因素。由此可见,国外临床研究的设计是否符合中医传统针灸理论,能否说明针刺的确切效果,值得商榷。

综上所述,国内和国外的针灸临床研究中都存在着一些问题和缺陷。针灸能否被国内外所广泛接受的关键在于对其临床疗效的公认程度。目前,国际上对针灸临床研究很重视,其研究结果将直接影响到针灸能否被广泛应用及其相关的卫生政策问题。由于针灸本身是一种复杂干预,今后应在充分发挥针灸特色并遵循其自身发展规律的基础上,参照世界卫生组织编写的《针灸临床研究方法学指南》以及针刺临床试验报告的国际标准(STRICTA)^[22],通过报道更多设计严谨的大型随机对照临床研究,客观评价针刺针对某一优势病种的有效性和安全性,以进一步促进针灸疗法在世界范围内的应用。

参考文献

- [1]National Institutes of Health. NIH Consensus Conference. Acupuncture[J]. JAMA. 1998,280(17):1518-1824.
- [2]韩燕. 针灸研究的反思[J]. 中国针灸, 2004,4(24):287-288.
- [3]Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2005, 293(17):2118-2125.
- [4]Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, et al. A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia[J]. Ann Intern Med. 2005, 143(1):10-19.
- [5]Mayhew E, Ernst E. Acupuncture for fibromyalgia: a systematic review of randomized clinical trials[J]. Rheumatology(Oxford) 2007, 46(5):801-4.
- [6]万震,刘建平. 临床试验中的随机分组方法[J]. 中医杂志, 2007,48(3), 216-219.
- [7]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.
- [8]郭佳. 对比分析针灸临床研究与国际接轨差距[J]. 中国针灸, 2004, 24(1):3-6.
- [9]吴滨,刘屹,何竟,等. 循证医学与《针灸临床杂志》临床研究质量评价[J]. 针灸临床杂志,2001,17(1):3-5.
- [10]吴滨,何竟,李宁,等. 循证医学与《中国针灸》临床研究报道的质量评价[J]. 中国针灸,2000,20(8):504-506.
- [11]于金娜,刘保延,刘志顺. 从《中国针灸》看针灸临床研究存在的问题[J]. 上海针灸杂志,2005,24(3):35-36.
- [12]董卫. 临床科研基本方法第七讲:临床疾病治疗研究方法及其评价原则[J]. 辽宁医学杂志,2001, 15(2):91-92.
- [13]Takakura N, Yajima H. A double-blind placebo needle for acupuncture research[J]. BMC Complement Altern Med. 2007,(7):31.
- [14]Napadow V, Kettner N, Liu J, et al. Hypothalamus and amygdala response to acupuncture stimuli in Carpal Tunnel Syndrome[J]. Pain. 2007, 130(3):254-266.
- [15]Goldman RH, Stason WB, Park SK, et al. Acupuncture for treatment of persistent arm pain due to repetitive use: a randomized controlled clinical trial[J]. Clin J Pain. 2008, 24(3):211-218.
- [16]Cherkin DC, Sherman KJ, Hogeboom CJ, et al. Efficacy of acupuncture for chronic low back pain: protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials. 2008(9):10.
- [17]Alecim-Andrade J, Maciel-Júnior JA, Carnè X, et al. Acupuncture in migraine prevention: a randomized sham controlled study with 6-months posttreatment follow-up[J]. Clin J Pain. 2008, 24(2):98-105.
- [18]劳力行. 针灸临床研究的现状及探讨[J]. 针刺研究,2008, 33(1):53-59.
- [19]耿玲玲,林仁生,孙夏云,等. 2000-2006 年《中国针灸》杂志中 RCT 报告质量的评价[J]. 中国针灸,2008,28(6): 439-443.
- [20]Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment [J]. N Engl J Med. 2001, 344(21):1594-1602.
- [21]Kaptchuk TJ. Acupuncture: theory, efficacy, and practice [J]. Ann Intern Med. 2002, 136(5):374-383.
- [22]费宇彤,刘建平. 针刺临床试验中有关治疗措施的报告[J]. 中医杂志, 2007,48(11):983-985.

(收稿日期:2008-12-22;修回日期:2009-07-25)

[编辑:李 巍]

全国有毒中药在风湿病治疗中的应用与研究进展学习班通知

有毒中药是治疗风湿免疫性疾病的一枝奇葩,具有用途广、效果好的特点,但其有效剂量与中毒量十分接近,临床要用好有毒中药并非易事。近年来,国内外对其进行不少实验研究和临床应用研究,取得明显进展。为进一步发掘这一宝贵资源,2010 年度医学继续教育项目“有毒中药在风湿病治疗中的应用与研究进展”学习班拟于 2010 年 7 月 1 日~4 日在武汉举办。届时将邀请中国中医科学院、南方医科大学、北京中日友好医院、天津药物研究院、武汉同济医科大学、四川省中医药科学院、云南省中医院、河南风湿病医院的专家教授及该领域的知名专家授课。本学习班授予国家 I 类医学继续教育学分 9 分。

参加人员:中医、中西医结合风湿免疫科、骨伤科、康复科、疼痛科等科室医师。培训费:780 元/人。主办单位:中国中西医结合学会风湿病专业委员会。报名方式:请务必于 6 月 30 日前以电话或信件或电子邮件报名均可。报名电话:13195092700(杨含良)、13560908876(吴启富)。传真:020-61647683。报名邮箱:btdy168@163.com(邮件标题请写:“有毒中药学习班报名”)。通讯地址:广东省广州市广州大道北 1838 号南方医科大学中医药学院内中国中西医结合学会风湿病专业委员会杨少锋收。邮编:510515。