

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.22.009

方法学与临床评价

中医药治疗结直肠癌随机对照试验的报告质量评价及思考

张彤¹, 何文婷², 孙颖颖³, 杨宇飞^{pk}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091; 2. 新疆维吾尔自治区中医医院; 3. 应急总医院)

摘要 目的 评价中医药治疗结直肠癌随机对照试验(RCT)的论文报告质量,并对存在的问题进行探讨。方法 双人双机检索1996年1月1日至2018年8月31日中国知网(CNKI)收录的中医药治疗结直肠癌的RCT文献,采用《CONSORT 2010 声明:报告平行对照随机临床试验指南的更新》(简称《声明》)清单对所有条目逐一进行报告质量评价,给出“是”或“否”的判断,并将1996年1月1日至2012年12月31日与2013年1月1日至2018年8月31日发表的论文进行对比。结果 与1996年1月1日至2012年12月31日相比,2013年1月1日至2018年8月31日发表的中医药治疗结直肠癌的RCT论文报告质量在《声明》2a 科学背景、2b 目的、4a 合格标准、4b 场所、17a 结局指标的结果/效应估计值及精确性、17b 二分类结局的相对和绝对效应值、21 推广、25 资助这8个条目中显著提升,差异有统计学意义($P < 0.05$);从7a 到11b 涉及样本量估算、随机、盲法、分工协作等RCT核心的方法学条目,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 《声明》发表以后,RCT 论文报告质量有一定提升,但核心的方法学条目报告质量仍不高,可能与研究者对《声明》的知晓度偏低有关,也可能与汤药安慰剂制备难度太大使得盲法、随机隐藏等环节无法真正实施有关,建议采用改变剂型等方法来改善此问题,并推荐参考《声明》进行报告。

关键词 CONSORT 声明; 中医药疗法; 结直肠癌; 随机对照试验; 论文质量; 方法学

在循证医学证据评价等级体系中,随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)因能评估干预措施的“效力”,即在最理想状态下能否达到预期的疗效^[1],被视为“金标准”,然而RCT的论文报告质量却不高^[2]。为了提高RCT论文报告的质量,临床试验报告的统一标准(consolidated standards of reporting trials, CONSORT)于1996年首次发表于JAMA^[3],2010年BMJ发表了《CONSORT 2010 声明:报告平行对照随机临床试验指南的更新》^[4](以下简称《声明》)和《说明与详述》^[5]以便于研究者理解和应用,逐渐引起了广大研究者的重视。为了解《声明》和《说明与详述》的发表对国内RCT论文报告质量的影响,本研究以中医药治疗结直肠癌为例,检索1996年至2018年的RCT论文,评价报告质量,并从论文撰写及研究设计的角度对存在的问题进行探讨。

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC1700604)

* 通讯作者:yyf93@vip.sina.com

1 资料与方法

1.1 文献检索

计算机检索中国知网(CNKI)数据库收录的中医药治疗结直肠癌的RCT论文。检索策略:1)主题=“结肠癌、直肠癌、大肠癌”并含“中医药”并且全文=“随机”;2)主题=“结肠癌、直肠癌、大肠癌”并含“中药”并且全文=“随机”;3)检索年限为1996年1月1日至2018年8月31日,文章来源为“全部期刊”。采用双人双机独立检索,直至检索到的文献数量一致为止。

1.2 文献纳入标准

1) 中医药治疗结直肠癌的RCT,有关疗效验证、改善并发症及不良反应等研究;2) 中医药包括辨证论治指导下的中药汤剂、中成药及中药注射剂治疗;3) 结直肠癌分期不限,是否联合化疗不限。

1.3 文献排除标准

1) 以外治法为干预措施的文献;2) 重复收录的文献。

1.4 质量评价方法

根据《声明》清单,从文题、摘要、引言、方法、结果、讨论、其他相关信息 7 个方面,对所有条目逐一进行质量评价,根据作者是否报告给出“是”或“否”的判断。所有文献均由 2 位研究者按评价标准独立评价并交叉核对,评价前两人共同对《声明》和《说明与详述》进行仔细讨论,出现任何意见不一致则讨论达成共识。《声明》和《说明与详述》均发表于 2010 年,考虑到论文撰写及国内期刊 1 年左右的发表周期,故以 1996 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日(2012 年前)、2013 年 1 月 1 日至 2018 年 8 月 31 日(2012 年后)发表的论文进行对比。

1.5 统计学方法

运用 SAS JMP pro 10.0 软件进行统计分析,分别计算《声明》中符合每一条目报告要求的数目及构成比,采用 χ^2 检验对 2012 年前及 2012 年后的文献进行对比,不满足 χ^2 检验的采用 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果

根据检索策略初步检索出文献 1128 篇,通过阅读文题和摘要,排除重复收录、理论性研究、方法学研究、基础研究,初步纳入 290 篇文献。通过全文阅读,剔除临床观察、外治法研究、Meta 分析、综述 89 篇,最后纳入 201 篇文献进行论文报告质量的评价。2012 年前 91 篇,2012 年后 110 篇。

2.2 2012 年前与 2012 年后文献质量评价结果

表 1 示,与 2012 年前比较,2012 年后发表的中医治疗结直肠癌 RCT 论文在 2a、2b、4a、4b、17a、17b、21、25 这 8 个条目中报告质量提升,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。从 7a 到 11b 条目涉及样本量估算、随机、盲法及具体实施的相关内容,属于 RCT 论文报告中重要的方法学条目,符合要求的报告比例非常低,且《声明》发表以后,这部分的报告质量并无提升,2012 年前与 2012 年后报告情况差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 中医药治疗结直肠癌随机对照试验文献的《CONSORT 2010 声明》清单部分条目报告情况

条目	条目内容	2012 年前 (91 篇)		2012 年后 (110 篇)		χ^2 值	P 值
		是	否	是	否		
2a	科学背景和对试验理由的解释	65 (71.43)	26 (28.57)	94 (85.45)	16 (14.55)	5.93	0.01
2b	具体目的或假设	69 (75.82)	22 (24.18)	99 (90.00)	11 (10.00)	7.29	0.01
4a	受试者的合格标准	56 (61.54)	35 (38.46)	85 (77.27)	25 (22.73)	2.89	0.15
4b	资料收集的场所和地点	65 (71.43)	26 (28.57)	94 (85.45)	16 (14.55)	5.92	0.15
5	详细描述各组干预措施的细节以使他人能够重复,包括在何时、如何实施的	90 (98.90)	1 (1.10)	110 (100.00)	0	1.59	0.21
7a	如何确定样本量	0	91 (100.00)	0	110 (100.00)	—	—
7b	必要时,解释中期分析和试验中止原则	1 (1.10)	90 (98.90)	0	110 (100.00)	1.59	0.21
8a	产生随机分配序列的方法	15 (16.48)	76 (83.52)	26 (23.64)	84 (76.36)	1.59	0.21
8b	随机方法的类型,任何限定的细节(怎样分区组和各区组样本多少)	3 (3.30)	88 (96.70)	5 (4.55)	105 (95.45)	0.21	0.65
9	用于执行随机分配序列的机制(如编按序编码的封藏法),描述干预措施分配之前为隐藏序列号所采取的步骤	0	91 (100.00)	1 (0.91)	109 (99.09)	1.21	0.27
10	谁产生随机分配序列,谁招募受试者,谁给受试者分配干预措施	0	91 (100.00)	1 (0.91)	109 (99.09)	1.21	0.27
11a	如果实施了盲法,分配干预措施之后对谁设盲(例如受试者、医护提供者、结局评估者),以及盲法是如何实施的	0	91 (100.00)	0	110 (100.00)	—	—
11b	如有必要,描述干预措施的相似之处	1 (1.10)	90 (98.90)	0	110 (100.00)	1.59	0.21
17a	各组每一项主要和次要结局指标的结果,效应估计值及其精确性(如 95% 可信区间)	0	91 (100.00)	8 (7.27)	102 (92.73)	9.92	<0.01
17b	对于二分类结局,建议同时提供相对效应值和绝对效应值	0	91 (100.00)	8 (7.27)	102 (92.73)	9.92	<0.01
21	实验结果被推广的可能性	60 (65.93)	31 (34.07)	89 (80.91)	21 (19.09)	5.82	0.02
23	临床试验注册号和注册机构名称	0	91 (100.00)	0	110 (100.00)	—	—
25	资助和其他支持(如提供药品)的来源,提供资助者所起的作用	14 (15.38)	77 (84.62)	33 (30.00)	77 (70.00)	6.11	0.01

注:表格仅罗列了差异有统计学意义的条目及有关方法学的重点条目

其他条目如文题和摘要 (1a、1b)、试验设计 (3a、3b)、干预措施 (5)、结局指标 (6a、6b)、统计学方法 (12a、12b)、受试者流程 (13a、13b)、招募受试者 (14a、14b)、基线资料 (15)、纳入分析的例数 (16)、辅助分析 (18)、危害 (19)、局限性 (20)、可推广性 (22)、试验注册 (23)、试验方案 (24), 2012 年前与 2012 年后报告情况比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 部分条目报告质量有所提升

本研究结果提示, 与 2012 年 (含) 前相比, 2012 年后论文报告质量有一定的提升, 体现在以下几个方面。

3.1.1 论文的背景及目的 2012 年后的中医药治疗结直肠癌 RCT 论文对背景 (2a)、目的或假设 (2b) 的报告率均达到了 85% 以上。2a 重点在于开展此项研究的必要性, 若是已经被 Meta 分析或现有研究验证过的科学问题, 则无需重复研究^[8]; 2b 的重点在于明确表述此项研究拟回答的主要问题, “目的”如验证某种干预措施的疗效, 本次文献研究中研究者均以“目的”的形式报告。“假设”是为了达到“目的”而事先设定好的待检验问题, 比“目的”则更加具体, 如“我们假设某种干预措施较传统干预措施相比, 可改善患者生存期, 提高疾病控制率”。并且“假设”更容易与统计学方法对应, 故推荐以“假设”形式报告。

3.1.2 对受试者的定义 2012 年后的文献对受试者标准 (4a) 及资料收集场所 (4b) 的描述均在 75% 以上。这两条有助于读者判断该研究结果适用于什么样的人群, 是外部真实性的中心环节。不同级别的医疗机构医疗水平、组织实施能力、资源配置方面差距悬殊, 有时地域、气候、经济水平等都会影响研究的外部真实性, 需要详细报告。

此外, 值得思考的是, 受试者的合格标准 4a 报告时将纳入标准和排除标准分开的做法实际上并无必要, 排除标准是在纳入标准的范围内排除掉可能会被干预措施伤害的人群, 及影响评价干预措施疗效的混杂因素以免造成偏倚^[9], 论文报告时可直接报告“合格标准”。从研究设计的角度来说, 合格标准则是平衡研究的内部真实性和外部真实性的关键所在。

3.1.3 对结局指标的估计 与 2012 年前没有文献对结局指标效应估计值及其精确性进行报告相比, 2012 年后有所改进, 但仅有 8 篇文献 (7.27%)

进行了报告, 报告率仍然非常低。《声明》强调需要报告预先设定好的所有结局指标, 而非选择性地报告阳性结果。可信区间即有较大概率 (通常取 95%) 包含了“真实值”, 越窄表明精确度越高。可信区间的报告率低, 原因可能是研究者对其重要性缺乏认识。无论 P 值如何, 可信区间为判断研究结果是否与临床有意义的效果一致提供了有价值的信息^[10]。尤其是在差异无统计学意义时, 从可信区间能看出统计结果是否具有排除重要临床差异的可能^[11]。

3.1.4 对普适性的说明 2012 年后有 80% 以上的论文报告了实验结果被推广的可能性 (条目 21), 即所谓的外部真实性。内部真实性是外部真实性的前提, 然而并非有了内部真实性, 外部真实性就好。相反, 二者的关系往往如“阴阳理论”一样, 呈现为“此消彼长”, 需要研究者在设计之初进行权衡。此外, 对于外部真实性的判断, 还可依据 4a、4b、5、6a、14a 的报告内容。

3.1.5 基金支持 2012 年后 30% 的论文报告了资助来源。1 篇对 30 项关于资助研究的 Meta 分析发现, 由制药企业资助的研究得到有利于资助者的结局的可能性是其他经费来源资助的研究的 4 倍^[12]。研究设计、方案实施、数据分析及论文报告的环节及资助者从哪个环节参与、参与程度的大小均会对结局指标产生不同的影响, 因而研究者详细描述资助者十分重要。

3.2 方法学条目报告质量的不足及建议

从 7a 到 11b 涉及样本量估算、随机、盲法、分工协作等内容, 属于 RCT 核心的方法学条目, 即使是 2012 年后发表的论文, 部分条目报告合格的比例仍然为 0。我们认为可能是在研究设计阶段就已经出现了缺陷或偏差, 这些缺陷或偏差可能与中医药研究自身的特殊性有关。

3.2.1 随机方法及随机隐藏 随机分配是 RCT 被公认为评价干预措施的金标准的重要原因之一; 而分配隐藏不充分会使干预措施的疗效平均夸大 30% ~ 40%^[13]。本次文献研究中报告了随机分配方法的 41 篇 (20.39%), 报告了分配隐藏的论文仅 1 篇 (0.50%)。随机分配的重点在于受试者被分配至每种干预措施的概率是已知的, 但实际分配到的干预措施却是由机遇决定的, 不可预测。产生随机序列的常用方法有随机数字表法及计算机产生。通常研究者会按照一定的比例分配受试者, 但若类似两组间明显不成比例的研究则有“伪随机”的可能。

本次文献检索中, 大部分文献仅提及了“随

机”，没有报告产生随机序列的方法及随机隐藏方法，读者难以判断其随机化是否正确及充分。《说明与详述》^[5] 推荐研究者在正文中提供充足的与随机分配过程相关的信息，让读者可以评价生成随机序列的方法以及分组过程中产生偏倚的可能性。我们推荐，无论采用何种随机分配，可将产生随机序列的过程和细节以可回溯的方式保存于网盘中，例如：采用 SAS 软件生成随机序列，随机数种子：xxxxxx，得出的随机序列可以表格形式呈现。随机信封上需包含随机信封编号、受试者编号、受试者姓名、入组时间等重要信息，连同盲底以照片的形式做出部分呈现；在文章结尾处备注网盘账号、密码，供读者能以最快捷的方式获取随机化的原始资料来判断随机的真实性，如此可以更加可靠地保证随机的科学性和准确性。

另外，如果该临床试验通过了伦理委员会审查，或者设立了数据安全监察委员会，或者进行了临床试验注册，其方法学上的科学性和可信度将会得到大幅提升。尽管《声明》并无伦理及数据安全监察委员会相关信息的条目，也推荐研究者如实报告。

3.2.2 盲法的设置和对照的选择 盲法可确保受试者、和/或干预措施实施者、和/或资料收集者，统计分析者不知道受试者接受的是何种干预措施。本次文献检索中发现，多数文献中对照组为单纯化疗的结直肠癌患者，治疗组在此基础上联合自拟汤药口服，观察两组患者的疗效、生存获益等。这样的设计实际上是开放性试验，即未实施盲法的随机试验。未实施盲法，也就不存在真正的随机分配隐藏，虽然受试者进入试验组和对照组的几率是均等的，不存在选择性偏倚的风险，但受试者、干预措施实施者、资料收集者都无法确保处于盲态，这究竟会不会影响结局的判断尚不得知，尤其是中医药研究常常涉及“生活质量”“中医症状评分”等主观的评价指标。

未设盲法的原因多由于研究者缺乏对安慰剂的重视，且设置安慰剂存在较大困难。安慰剂同时具有安慰剂效应和反安慰剂效应。前者可能来自患者对结果乐观的期望或疾病有好转趋势的自身规律，后者则可能为患者对结果的错误期望进而导致机体产生一些自发性的变化^[8-9]。研究^[10-11]表明，大约 35% 的患者可以从安慰剂治疗中获益，反安慰剂效应的发生率与安慰剂效应接近。故而应该科学、合理地设置安慰剂用以抵消安慰剂效应和反安慰剂效应。汤药的安慰剂常采用辅料^[12]、色素^[13]和香精制备。为了模拟试验药物的气味、口感，也

有研究者在此基础上加 5% ~ 10% 的试验药物进行制备，两种方法各有利弊。

中医药需在辨证论治思想指导下进行处方，因而可重复性差，制备工艺均在探索阶段，尚无公认的参考标准。日本研究者佐佐木、原泽等采用将试验药物稀释至药物浓度的 1/20、1/10 来替代安慰剂^[14]，此法相对认可度较高，值得研究者借鉴。另外，改变剂型也不失为一个可行的方案，相比中药汤剂，胶囊剂、片剂和丸剂等可以通过胶囊壳和合适的包衣材料将药物的气味、口味乃至颜色模糊甚至掩盖^[15]。如本次检索的文献中，祛邪胶囊联合化疗对比安慰剂联合化疗对患者的疗效、生存获益及不良反应的影响的研究^[16-17]即采用了此方法。对于安慰剂的质量评价，国外研究者 Benno 等^[18]提出“安慰剂质量检查清单 (PQC)”，侧重于从盲法实施成功与否的角度对安慰剂的质量作出评价。

4 小结

本研究以中医药治疗结直肠癌的 RCT 为例分析 RCT 论文报告现状，但本研究仅检索了 CNKI 数据库，未检索国内其他数据库及英文文献，尚不能完全代表中医药治疗结直肠癌 RCT 的平均水平，存在局限性。《声明》是一个自查清单，供研究者参照并逐条报告研究的关键信息；其发表已有 8 年之久，论文质量在某些方面确有提升，但仍有大部分条目没有改善，可能是因为研究者对《声明》的知晓度仍偏低。除了推荐广大研究者参照《声明》撰写论文以提高论文报告质量以外，还需强调，论文发表是科学研究的最后环节，设计上的缺陷和偏差是无法通过任何论文撰写技巧来弥补的。所以，推荐广大研究者在设计之初多参考方法学专家的意见以避免重大的方法学问题，合理使用安慰剂，随机、分配隐藏、盲法交由第三方或医学统计部门协助。

参考文献

- [1] BURTON SP. Clinical research in complementary and integrative medicine: a practical training book [J]. Acup Med, 2011, 29(4): 319-320.
- [2] MOHER D, HOPEWELL S, SCHULZ KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. BMJ, 2010, 340: 869. doi: 10.1136/bmj.c869.
- [3] BEGG C, CHO M, EASTWOOD S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement [J]. JAMA, 1996, 276(8): 637-639.
- [4] SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D. CONSORT

- 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [1]. *Ann Intern Med*, 2010, 152 (11): 726-732.
- [5] DOUGLAS GA, KENNETH F. The Revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration [8] [1]. *Chin J Evid-based Med*, 2006, 6 (4): 292-296.
- [6] LEX CHIN J, BERO LA, DJULBEGOVIC B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review [1]. *BMJ*, 2003, 326 (7400): 1167-1170.
- [7] ALTMAN DG, SCHULZ KF, MOTHER D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration [1]. *Ann Intern Med*, 2001, 134 (8): 663-694.
- [8] BLACKWELL B, BLOOMFIELD S, BUNCHE CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors [1]. *Lancet*, 1972, 299 (7763): 1279-1282.
- [9] WOLF S, PINSKY PH. Effects of placebo administration and occurrence of toxic reaction [1]. *JAMA*, 1954, 155 (4): 339-339.
- [10] WALACH H. The efficacy paradox in randomized controlled trials of CAM and elsewhere: beware of the placebo trap [1]. *J Altern Complement Med*, 2001, 7 (3): 213-218.
- [1] BEECHER HK. Powerful placebo [1]. *JAMA*, 1995, 159 (17): 1602-1606.
- [2] 吴飞,王俊杰,洪燕龙,等. 中药安慰剂制备和临床使用的研究进展 [1]. *中国新药杂志*, 2012, 21 (18): 2161-2164.
- [3] 王云飞,软新民,吴煥林,等. 大型双盲临床试验中中药安慰剂制备方法及效果评价研究 [1]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22 (3): 255-258.
- [4] 酒井伸也,刘嘉嘉,郭永梅. 关于中药的临床试验问题 [1]. *日本医学介绍*, 2003, 24 (2): 91-93.
- [5] 吴泰相,卞兆祥,商洪才,等. 从中药复方临床随机对照试验报告规范 2017: CONSORT 声明的扩展、说明与详述的正式发表谈我国临床试验的改革 [1]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17 (9): 993-997.
- [6] 杨宇飞,许云,吴煜,等. 祛邪胶囊减少大肠癌术后复发转移的临床随机双盲对照研究 [1]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 27 (10): 879-882.
- [7] 杨宇飞,陈崭新,许云,等. 祛邪胶囊对晚期结直肠癌患者生存期和生活质量的随机对照研究 [1]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (2): 111-114.
- [8] BRINKHAUS B, PACH D, LÜDTKE R, et al. Who controls the placebo? Introducing a placebo quality checklist for pharmacological trials [1]. *Contemp Clin Trials*, 2008, 29 (2): 149-156.

Evaluation and Thinking on Quality of the Report of Randomize-Controlled Trials of Traditional Chinese Medicine for Colorectal Cancer

ZHANG Tong¹, HE Wenting², SUN Yingying³, YANG Yufei¹

(1. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091; 2. Xinjiang Uygur Autonomous Region Chinese Medicine Hospital; 3. Emergency General Hospital)

ABSTRACT Objective To evaluate the quality of the papers on the randomized controlled trial (RCT) of colorectal cancer treated by traditional Chinese medicine (TCM), and to discuss the existing problems. **Methods** The RCT literature on colorectal cancer treated by TCM in Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) from January 1, 1996 to August 31, 2018 were searched by two researchers. The *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials* (referred to as *Statement*) was used to evaluate the quality of each item one by one, giving a “yes” or “no” judgment. The papers published from January 1, 1996 to December 31, 2012, and from January 1, 2013 to August 31, 2018 were compared. **Results** Compared with the period from January 1, 1996 to December 31, 2012, the quality of RCT papers on TCM treatment of colorectal cancer published from January 1, 2013 to August 31, 2018 was significantly improved in the 8 items of scientific background (2a), objective (2b), eligibility criteria (4a), site (4b), outcomes results/effect estimates and accuracy (17a), dichotomous outcomes relative and absolute effect values (17b), promotion (21), funding (25) in the *Statement* ($P < 0.05$); there was no statistical significance from item 7a to 11b involved sample size estimation, randomized, blinding, division of labor and other RCT core methodological entries ($P > 0.05$). **Conclusion** After the publication of the *Statement*, the reporting quality of the RCT papers has improved, but the reporting quality of the core methodological items is still not high, which may be related to the low awareness of the *Statement* by the researcher, and may also be that the blinding and random hiding cannot be implemented due to great difficulty in preparing decoction placebo. It is recommended to change the dosage form and other methods to improve the problem, and recommend to refer to the *Statement* for reporting.

Keywords CONSORT Statement; traditional Chinese medicine therapy; colorectal cancer; randomized controlled trial; paper quality; methodology

(收稿日期: 2018 - 12 - 28; 修回日期: 2019 - 03 - 18)

编辑: 柴倩云