

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.15.010

方法学与临床评价

中国大陆中文期刊发表的中医药单病例随机对照试验的报告质量评价与思考

李宣霖¹, 余学庆^{1,2}, 谢洋^{1,2}, 赵虎雷^{1,2}, 张海龙^{1,2}, 李建生^{1,2*}

1. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心/河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 河南省郑州市郑东新区金水东路 156 号, 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院

摘要 目的 评价中国大陆中文期刊发表的中医药单病例随机对照试验 (N-of-1 试验) 的报告质量。方法 系统检索中国生物医学文献数据库、万方数字化期刊全文数据库、中国知网、维普中文期刊数据库, 收集中国大陆中文期刊发表的中医药 N-of-1 试验。由 2 名研究者独立筛选文献和提取资料, 并应用中医药单病例随机对照试验的报告规范 (CENT for TCM) 声明评价纳入研究的报告质量。结果 共纳入 11 篇中医药 N-of-1 试验文献。CENT for TCM 声明的领域 1 (标题/摘要/关键词) 充分报告比例最高, 达 84.85%; 领域 6 (其他信息) 充分报告比例最低为 0, 未报告比例为 96.97%; 领域 2 (引言) 部分报告比例最高, 为 57.58%。多个领域的报告情况存在不足。结论 中医药 N-of-1 试验存在报告欠充分情况, 未来建议严格按照 CENT for TCM 声明进行报告, 并加强方法学设计、质量控制, 以产出更加规范、透明、高质量的临床证据。**关键词** 中医药疗法; 单病例随机对照试验; 报告质量

单病例随机对照试验 (N-of-1 randomized controlled trials, N-of-1 RCTs) 是以单个病例自身为对照, 对单个病例进行的随机、多周期二阶段交叉设计试验^[1]。N-of-1 试验在循证医学上属于高级别证据^[2], 凭借其样本量小、成本低、周期较短等特点在全球范围内迅速地得到重视和应用。目前已广泛应用于肿瘤晚期干预、慢性呼吸系统疾病、慢性肾病等多种慢性非自限性疾病的临床研究^[3]。为规范地报告 N-of-1 试验, Vohra S 等^[4]开发了针对 N-of-1 试验的报告声明 (CONSORT extension for reporting N-of-1 trials, CENT), 有力地推动了 N-of-1 试验的设计、实施、报告的规范化。N-of-1 试验对单个病例进行临床干预、观察的特点与中医学辨证论治的个体化诊疗模式相吻合, 能够科学合理地与中医自身规律有机结合^[5-6]。国内学者在 2015 版 CENT 声明基础上, 开发了中医药单病例随机对照试验的报告规范^[7] (CONSORT extension for repor-

ting N-of-1 trials for traditional Chinese medicine, CENT for TCM)。目前, 中医药 N-of-1 试验多发表在大陆中文期刊上, 为进一步促进中医药 N-of-1 试验报告的规范化、透明化, 本研究基于 CENT for TCM 声明对大陆中文期刊发表的中医药 N-of-1 试验进行报告质量的评价, 以期对未来开展高质量中医药 N-of-1 试验研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1) 以中医药为干预措施的 N-of-1 试验; 2) 发表范围为中國大陸地区中文期刊。

1.2 文献排除标准

1) 方法学指导; 2) 会议摘要; 3) 理论探究; 4) 重复发表的文献仅取 1 篇。

1.3 文献检索

系统检索中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数字化期刊全文数据库 (WANFANG DATA)、中国知网 (CNKI)、维普中文期刊数据库 (VIP) 收录国内期刊发表的 N-of-1 试验。检索词为“单病例随机对照试验”“N-of-1”, 检索策略根据不同

基金项目: 国家自然科学基金 (81674098, 81603556); 国家中医药领军人才支持计划—岐黄学者; 河南省首批中医拔尖人才项目 (2019ZYBJ02)

* 通讯作者: li_js8@163.com

数据库进行适当调整,检索时间为各数据库建库至 2019 年 10 月 31 日。

1.4 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者严格依照文献纳入标准、排除标准独立筛选文献,并交叉核对,意见不一致时与第三位研究者进行讨论,并最终确定纳入的文献。制定文献信息提取表,提取内容包括:第一作者、发表时间、发表期刊、干预措施、对照措施、样本量、干预轮次、观察期、洗脱期及结局指标等。

1.5 评价方法

使用 CENT for TCM 声明^[8]对纳入 N-of-1 试验进行报告质量评价。CENT for TCM 声明包括 6 个领域:领域 1 为标题/摘要/关键词,包含 3 个条目;领域 2 为引言,3 个条目;领域 3 为方法,21 个条目;领域 4 为结果,12 个条目;领域 5 为讨论,3 个条目;领域 6 为其他信息,3 个条目;共计 45 个条目。依据条目要求,对纳入研究进行评价,分为“充分报告”(充分报告了相关信息);“部分报告”(只报告了部分内容);“未报告”(缺乏相关信息)。各领域报告比例为以上 3 种报告标准条目数除以该领域总条目数。采用 Excel 2016 进行数据整理,并计算纳入文献各条目和领域的报告率和百分比。

1.6 质量控制

2 名研究者系统学习 CENT for TCM 声明,逐条梳理条目并达成共识。2 名研究者在正式评价之前随机抽取 1 篇文献进行预试验,采用 SPSS 22.0 软件计算内部一致性系数 Kappa 值,当 Kappa 值 $\geq$ 0.75 时,开始正式评价。2 名研究者评价完成后,交叉核对,有不一致的内容与第三名研究者讨论后决定。

2 结果

2.1 文献筛选流程

检索到期刊文献 170 篇,排除重复文献 89 篇,阅读标题、摘要排除文献 53 篇,余下 28 篇依照纳入与排除标准阅读全文后排除 17 篇(会议摘要 1 篇、学位论文 2 篇、理论探讨 7 篇、方法指导 7 篇),最终纳入中医药 N-of-1 试验文献 11 篇^[8-18]。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 11 篇中医药 N-of-1 试验,发表于 2010—2019 年,近 5 年发表 7 篇(占 63.6%);发表于中文核心期刊 7 篇^[8,10,13-15,17-18](占 63.6%);涉及 9 种疾病,主要为呼吸及心脑血管

系统疾病;1 篇文献^[14]未报告具体疾病,其研究对象为肝肾阴虚证;纳入病例 1~22 例不等;药物以中药汤剂及中药胶囊为主,1 篇文献干预措施为针刺治疗;9 篇(占 81.8%)研究进行了 3 轮的治疗,周期多为 4 周,洗脱期多集中在 1 周。详见表 1。

2.3 预评分结果

2 位评价者预评价一致性检验结果,Kappa 值=0.829, $P<0.001$,提示 2 位评价者对“CENT for TCM”声明条目理解的一致性较好,可对纳入研究进行报告质量评价。

2.4 评价结果

“CENT for TCM”声明的 6 个领域中,领域 1(标题/摘要/关键词)充分报告比例最高,达 84.85%;领域 6(其他信息)充分报告比例最低为 0,未报告比例为 96.97%;领域 2(引言)部分报告比例最高,为 57.58%;多个领域的报告情况存在不足。详见表 2。

2.4.1 标题/摘要/关键词领域 此领域条目充分报告比例均较高,条目 1b(结构式摘要)达 100%,条目 1c(合适的关键词,包含中医药、单病例对照研究)充分报告达 81.82%,条目 1a(由题目可知是中医药的单病例随机对照试验)达 72.73%。

2.4.2 引言领域 引言领域主要考察研究的背景、目的,包含 3 个条目(2a①,2a②,2b)。3 个条目充分报告比例均低于 50%,其中条目 2b(试验的目的和/或提出假设)仅 9.09%文献充分报告了研究假设。

2.4.3 方法领域 方法学部分包含 21 个条目,主要从试验设计、研究对象、干预措施、结局指标、样本量、随机、盲法、统计方法方面考察 N-of-1 试验的实施规范。条目 5(说明每个阶段的干预措施,并详细描述)、6a①(全面准确地介绍预先设定的主要和次要结局指标,包括中医证候)、11b(详细描述干预措施的相似之处,包括安慰剂)充分报告比例为 100%;条目 3a、4a、8c 充分报告比例 $>90\%$ 。条目 7a(确定样本量的方式)、4c(该报告是否代表了一个完整的研究,是否通过了伦理委员会审查)、6b(试验开始后,是否对设定的结局指标有任何更改,如果有,说明原因)、12c(用于假设检验的方法)未报告比例 $>80\%$ 。

表 1 中医药单病例随机对照试验文献的基本特征

文献 ID	期刊名称	疾病(证)名称	样本量 (例)	干预措施		轮次	观察期	洗脱期	结局指标
				试验	对照				
皇玲玲 2019 ^[8]	中医杂志	原发性血小板增多症	1	凉血化瘀方 + 维生素 C	羟基脲片 + 中药对照方	3	2 周	1 周	血小板计数、MPN-10
明瑶 2019 ^[9]	中国中医药现代远程教育	红细胞再生障碍性贫血	1	右归丸合补中益气汤 + 西医基础治疗	西医基础治疗	3	1 个月	1 周	血红蛋白计数、中医证候积分、生活质量
刘玉 2018 ^[10]	中医杂志	肝肾阴虚证	22	六味地黄胶囊	六味地黄胶囊模拟剂	2	2 周	1 周	症状积分、安全性指标
王洁 2016 ^[11]	上海中医药杂志	支气管扩张症稳定期	1	个体化方	支扩稳定方	3	4 周	3 周	临床症状视觉模拟评分 (VAS)、24 h 痰量及 CAT 量表评分变化
薛晶晶 2016 ^[12]	循证医学	支气管扩张症稳定期	3	辨证方	支扩稳定方	3	2~3 周	5~9 天	VAS、24 h 痰量、安全性指标
王贤良 2015 ^[13]	中医杂志	慢性心力衰竭	20	优化新生脉散方 + 西药规范治疗	单纯西药规范治疗	3	4 周	2 周	心功能分级、中医症状积分、生存质量评分、六分钟步行距离、超声心动图指标
刘志刚 2015 ^[14]	中华中医药杂志	原发性痛经	6	葛根汤	安慰剂	1	3 周	3 周	痛经症状评分
于大君 2012 ^[15]	中医杂志	慢性肾脏病 III 期	3	参芪地黄汤 + 常规基础治疗	常规基础治疗	3	4 周	1 周	症状积分、血肌酐清除率、肌酐清除率
张昕 2012 ^[16]	浙江中医药大学学报	高血压脑出血术后	4	中医辨证治疗 + 常规基础治疗	常规基础治疗 + 安慰剂	1	4 周	1 周	症状积分、血清 IL-6、血肿周围脑水肿或脑梗塞的程度、神经功能缺损程度分级
王辉 2010 ^[17]	中华中医药杂志	原发性高血压病轻、中度	11	牛黄降压胶囊	牛黄降压胶囊模拟剂	3	4 周	—	中医症状积分、血压测量、血脂、血糖、血流变、患者自我报告表、Mos-SF36 量表
陈炜炜 2010 ^[18]	中国针灸	脊髓损伤后下肢痉挛	9	重手法针刺痉挛下肢组/轻手法针刺痉挛下肢组/痉挛下肢牵张等物理治疗组	重手法针刺上肢穴位组/轻手法针刺上肢穴位/上身平衡性训练	3	4 周	1 周	临床痉挛指数、痉挛频率评分

注: MPN-10, 骨髓增殖性肿瘤症状评估量表; CAT, 慢性阻塞性肺疾病评估测试; IL-6, 白细胞介素 6; Mos-SF36, 36 项健康调查简表

2.4.4 结果领域 结果领域包含 12 个条目, 主要从纳入流程、招募、基线数据、结果和评估、辅助分析、危害等方面评价研究结果的科学性。条目 13a① (完整的设计期数)、13a② (纳入受试者的例数, 实际参与的例数, 以及完成各期干预措施和纳入主要结局分析的例数) 充分报告比例 > 90%; 而条目 17b (对于二分类变量的结局, 建议同时提供相对效应值和绝对效应值)、18 (其他分析结果, 包括交叉效果, 各期后的影响和内部相关性等) 未报告比例 > 80%。

2.4.5 讨论领域 该领域包含 3 个条目, 主要从研究局限性、可推广性、解释性方面考察讨论部分的报告规范, 此领域报告充分比例较低, 其中条目

21、22 充分报告比例为 0。

2.4.6 其他信息领域 其他信息包含 3 个条目, 主要考察研究是否进行方案注册、有无相应计划书及资助信息的报告是否充分。此领域未报告比例均 > 90%。

3 讨论

本研究应用 CENT-for-TCM 声明^[9]对国内期刊发表中医药 N-of-1 试验进行报告质量评价, 结果显示, 目前发表的中医药 N-of-1 试验报告在很多方面上存在不足, 报告质量和报告规范有待提高。

中医药 N-of-1 试验报告存在的不足表现在:

1) 标题/摘要/关键词领域, 一些文献难以从题目、关键词中发现该研究是中医药的 N-of-1 试验。

表 2 中医药单病例随机对照试验文献中条目报告比例

领域	主题	条目	充分报告		部分报告		未报告	
			数量 (n)	比例 (%)	数量 (n)	比例 (%)	数量 (n)	比例 (%)
引言	标题	1a	8	72.73	3	27.27	0	0
	摘要	1b	11	100	0	0	0	0
	关键词	1c	9	81.82	2	18.18	0	0
	背景	2a①	5	45.45	6	54.55	0	0
	目的	2a②	3	27.27	5	45.45	3	27.27
方法	试验设计	2b	1	9.09	8	72.73	2	18.18
		3a	10	90.91	1	9.09	0	0
		3b	4	36.36	2	18.18	5	45.45
	对象	4a	10	90.91	1	9.09	0	0
		4b	3	27.27	7	63.64	1	9.09
		4c	1	9.09	0	0	10	90.91
	干预	5	11	100	0	0	0	0
		6a①	11	100	0	0	0	0
		6a②	1	9.09	9	72.73	1	9.09
	结局	6b	2	18.18	0	0	9	81.82
		7a	0	0	0	0	11	100
		7b	3	27.27	4	36.36	4	36.36
	样本量	8a	5	45.45	4	36.36	2	18.18
		8b	4	36.36	6	54.55	1	9.09
		8c	10	90.91	1	9.09	0	0
	随机序列产生	9	3	27.27	5	45.45	3	27.27
		10	0	0	6	54.55	5	45.45
		11a	3	27.27	3	27.27	5	45.45
	分配隐藏	11b	11	100	0	0	0	0
		12a	9	81.82	2	18.18	0	0.00
		12b	3	27.27	8	72.73	0	0.00
	实施盲法	12c	0	0	2	18.18	9	81.82
		13a①	11	100	0	0	0	0
		13a②	10	90.91	1	9.09	0	0
结果	纳入流程	13b	6	54.55	0	0	5	45.45
		14a	0	0	5	45.45	6	54.55
		14b	3	27.27	3	27.27	5	45.45
	招募	15	5	45.45	5	45.45	1	9.09
		16	5	45.45	5	45.45	1	9.09
		17a①	9	81.82	2	18.18	0	0
	基线数据	17a②	7	63.64	4	36.36	0	0
		17b	0	0	0	0	11	100
		18	1	9.09	1	9.09	9	81.82
	辅助分析	19	4	36.36	4	36.36	3	27.27
讨论	危害	20	3	27.27	7	63.64	1	9.09
	局限性	21	0	0	5	45.45	6	54.55
	推广性	22	0	0	4	36.36	7	63.64
	解释性	23	0	0	0	0	11	100
其他信息	注册信息	24	0	0	0	0	11	100
	计划书	25	0	0	1	9.09	10	90.91

2) 引言领域,大部分文献仅部分报告了使用 N-of-1 试验的理由,但解释不充分,且很少提出科学假设。3) 方法领域,在样本量的确定方式、方案的伦理审查、结局指标的变动及假设检验的方法等方面报告严重不足。4) 结果领域,所纳入文献均未选择二分类变量结局指标,且在交叉效果、各期干

预后的影响和内部相关性等方面缺乏相应的报告。

5) 讨论领域,对研究结论的局限性缺乏充分的解释,对研究结果的可推广性缺乏描述。6) 其他信息领域,所有纳入的研究均未进行注册、研究方案发表,仅有少数文献报告了资金资助来源及在研究中产生的作用。导致上述报告不足的原因可能与以下有关:研究者当时未获得一个适宜的可供参考的报告规范或标准;有关 N-of-1 试验样本量计算、实施方案方法学尚处于探讨阶段未形成规范^[19-21];研究者对于 N-of-1 试验研究缺乏足够的认识,实施中存在一定不足,导致撰写文章时难以充分报告。

N-of-1 试验是对当前医疗措施有效性评价的一种试验设计方法,能更大程度地考虑受试者意见,做到真正意义上的“以患者为中心”,进一步缩短医学研究和临床实践的距离,提升了患者对自我病情的认知度,顺应了现代医学模式的转变^[21]。同时, N-of-1 试验的特色与中医学的“以人为本,辨证论治”的思想相符,使客观评价中医药的临床疗效成为可能^[22]。尽管目前该方法仍有许多难点需要解决,但随着 N-of-1 试验方法学的不断发展完善,中医药 N-of-1 试验将为中医药个体化诊疗、中医临床疗效评价提供更科学的方法。

本研究存在一定局限性。1) 统计结果以中医药 N-of-1 试验报告的内容为准,并没有联系原始研究的作者进一步获取与分析相关资料,可能存在一定程度的偏倚。2) CENT-for-TCM 声明尚未有中文版本,使用英文版的条目进行中文文献的评价,可能会存在一定的语言偏倚。

综上所述,中医药 N-of-1 试验的整体报告质量偏低,建议今后的中医药 N-of-1 试验应严格按照 CENT for TCM 声明进行报告;加强 N-of-1 试验的方法学传播和推广实施力度,培养高质量的中医药研究队伍;加强方法学设计、质量控制,以产出更加规范、透明、高质量的临床证据。

参考文献

- [1] GUYATT G. N of 1 randomized trial: a commentary [J]. J Clin Epidemiol, 2016, 76: 4-5. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.09.020.
- [2] 李江,翟静波,商洪才,等. 单病例随机对照试验的证据级别和报告规范 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(5): 612-615.
- [3] PUNJA S, BUKUTU C, SHAMSEER L, et al. N-of-1 trials are a tapestry of heterogeneity [J]. J Clin Epidemiol, 2016, 76: 47-56. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.03.023.

- [4] VOHRA S, SHAMSEER L, SAMPSON M, et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement [J]. BMJ, 2015, 350: h1738. doi: 10.1136/bmj.h1738.
- [5] 朱文慧, 孟庆刚. 单病例随机对照试验的周期设计在中医药临床疗效评价中的应用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10): 2509-2512.
- [6] 井含光, 孟庆刚. 单病例随机对照试验在中医药临床疗效评价中的应用与思考 [J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(10): 842-847.
- [7] LI J, HU JY, ZHAI JB, et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials for traditional Chinese medicine (CENT for TCM): Recommendations, explanation and elaboration [J]. Complement Ther Med, 2019, 46: 180-188. doi: 10.1016/j.ctim.2019.08.014.
- [8] 皇玲玲, 赵晓峰, 郭立中. 凉血化瘀方加减治疗原发性血小板增多症单病例随机对照研究 [J]. 中医杂志, 2019, 60(8): 680-683.
- [9] 明瑶, 徐川岚, 陶杰, 等. 从肝脾肾论治纯红细胞再生障碍性贫血肾虚证的单病例随机对照试验 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(5): 46-49.
- [10] 刘玉, 黄彬, 陈生, 等. 六味地黄胶囊治疗肝肾阴虚证疗效评价的单病例随机对照双盲试验 [J]. 中医杂志, 2018, 59(11): 947-951.
- [11] 王洁, 黄海茵, 杨佩兰, 等. 个体化方治疗稳定期支气管扩张症的单病例随机对照临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(3): 39-43.
- [12] 薛晶晶, 杨佩兰, 王洁, 等. 评价中医个体化治疗: 单病例随机对照试验的初步研究 [J]. 循证医学, 2016, 16(2): 103-108.
- [13] 王贤良, 袁杨, 毛静远, 等. 优化新生脉散方联合西药治疗慢性心力衰竭单病例交叉随机对照研究 [J]. 中医杂志, 2015, 56(21): 1849-1853.
- [14] 刘志刚, 柴程芝, 朱欣佚, 等. 葛根汤治疗原发性痛经的多基线单病例随机对照试验 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7): 2473-2476.
- [15] 于大君, 翁维良, 陆芳, 等. 慢性肾脏病Ⅲ期单病例随机对照临床试验 [J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 222-224.
- [16] 张昕, 黄李法, 李徐. 高血压脑出血术后患者单病例随机对照临床试验 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(8): 871-873, 886.
- [17] 王辉, 陈静, 商洪才. 单病例随机对照试验设计在中医药临床研究的探索与实践 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11): 1823-1828.
- [18] 陈炜炜, 李宁. 针刺治疗脊髓损伤后下肢痉挛: 单病例随机对照试验 [J]. 中国针灸, 2010, 30(6): 473-477.
- [19] 陈新林. 单病例随机对照(N-of-1)试验的样本量估计方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 871-874.
- [20] 翟静波, 商洪才, 李江, 等. 单病例随机对照试验的统计分析方法 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(4): 494-496.
- [21] 李江, 田金徽, 石菊芳, 等. 单病例随机对照试验的研究现状与进展 [J]. 兰州大学学报(医学版), 2016, 42(3): 52-56.
- [22] 井含光, 孟庆刚. 单病例随机对照试验在中医药临床疗效评价中的应用与要点分析 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 890-893.

Evaluation and Thinking on the Report Quality of N-of-1 Randomized Controlled Trials of Traditional Chinese Medicine Published in Journals in Mainland China

LI Xuanlin¹, YU Xueqing^{1,2}, XIE Yang^{1,2}, ZHAO Hulei^{1,2}, ZHANG Hailong^{1,2}, LI Jiansheng^{1,2}

1. Province-Ministry co-construction Innovation Center for Chinese Medicine Prevention and Treatment of Respiratory Disease, Henan University of Chinese Medicine/Henan Key Laboratory of Respiratory Diseases Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, 450046; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the report quality of traditional Chinese medicine (TCM) N-of-1 randomized controlled trials published in Chinese Journals in mainland China. **Methods** China Biomedical Literature Database (CBM), Wanfang Digital Journal Full Text Data, China Knowledge Network (CNKI), VIP Chinese Journal Database were searched systematically. Two researchers independently screened the literature and extracted the data, and the quality of the included reports were evaluated with the CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) for TCM statement. **Results** A total of 11 papers of TCM N-of-1 were included. Field 1 (title/abstract/keyword) had the highest percentage of full reports (84.85%). Field 6 (other information) with a minimum of 0 full reporting rate and 96.97% unreported rate; The highest reporting rate of partial reports in field 2 (introduction) was 57.58%; there were inadequate reporting in multiple areas. **Conclusion** The N-of-1 trials of TCM is not fully reported in some items and fields. In future, reports should be conducted in strict accordance with the "CENT for TCM" statement and methodology design and quality control should be strengthened to produce more standardized, transparent and high-quality clinical evidence.

Keywords traditional Chinese medicine therapy; N-of-1 randomized controlled trials; reporting quality

(收稿日期: 2019-11-08; 修回日期: 2020-01-03)

编辑: 柴倩云