

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.15.009

## 方法学与临床评价

中药治疗糖尿病视网膜病变临床试验  
结局指标现状及建议

张云皎, 严晓艺, 贾丽燕, 刘建平, 刘兆兰\*

(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** 目的 对中药治疗糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的临床试验结局指标的现状进行分析与总结, 并参考国际领域关于 DR 结局指标提出设定建议。方法 检索中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据库、PubMed 及 Cochrane Library 中的临床试验注册库, 纳入从建库至 2015 年 12 月的中药治疗 DR 的临床随机对照试验, 同时检索 Cochrane 协作网截至 2015 年 12 月发表的各种干预措施治疗 DR 的系统综述, 对检索结果的结局指标进行资料提取与对比分析。结果 共纳入 93 项中药治疗 DR 随机对照试验和 5 篇系统综述。93 项随机对照试验均未设定主要、次要结局指标。结局指标主要为复合结局指标 (68/93)、视力 (35/93)、眼底 (24/93)、血液流变 (18/93) 等。5 篇系统综述的结局指标均分为主要和次要结局指标, 主要结局指标包括 DR 疾病进展 (3/5)、终点致盲事件 (2/5)、视力 (2/5) 和疾病发生 (1/5), 次要结局指标包括疾病进展、终点事件、视力、疾病发生、不良事件、生存质量、费用和眼底。结论 中药治疗 DR 临床研究报告的结局指标与国际领域系统综述报告的结局指标有较大差距, 建议今后开展相关临床研究时应当关注疾病进展和终点事件, 参考国际上关注的指标进行调整, 按主要和次要结局指标分别报告。

**关键词** 糖尿病视网膜病变; 结局指标; 临床试验; 系统综述

国际糖尿病联盟 (IDF) 在“2015 年世界糖尿病大会”上发布的第七版糖尿病概览中报告, 全球共有 4.15 亿成人糖尿病患者, 中国糖尿病患者高达 1.1 亿, 居世界第一<sup>[1]</sup>。在糖尿病相关并发症中, 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 受到越来越多的重视<sup>[2]</sup>。中医药治疗 DR 方面已开展了大量临床研究, 尤其在 DR 治疗的疗效和安全性评价方面, 其临床试验结局指标的设定与结果分析密切相关。结局指标设立的合适与否, 不仅关系到能否得出正确的研究结论, 还关系到能否体现中医药治疗 DR 的真实疗效与安全性。

采用标准的结局指标集进行疗效评价, 可以减少科研浪费, 降低选择性结局报告偏倚, 有助于集中精力回答重要而有用的临床问题<sup>[3-5]</sup>。COMET-Initiative 组织就旨在发展和推广标准化的结局指标

集——核心结局指标集 (COS)<sup>[6]</sup>, 但是目前 COMET-initiative 数据库仅检索到一项由英国贝尔法斯特女王大学 (Queen's University Belfast) 主持的关于制定 DR 核心结局指标集的在研项目 (计划时间 2015 年 3 月至 2018 年 3 月)<sup>[7]</sup>。对于临床研究者而言, 在目前还没有国际公认的治疗 DR 核心结局指标集的情况下, 比较高效的方法是参考 Cochrane 协作网发表的系统综述中设定的结局指标<sup>[8]</sup>, 国外的多项研究也主张参考 Cochrane 协作网发表的系统综述结局指标的选择<sup>[8,9-10]</sup>。

本文通过分析中药治疗 DR 随机对照试验报告的结局指标现状, 参考国际 Cochrane 协作组织发表的系统综述中报告的结局指标, 结合美国眼科学会编写的临床指南中与临床试验结局指标相关的内容, 为中药治疗 DR 临床研究结局指标的设定提出建议。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

检索中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国

基金项目: 教育部 2013 年新世纪人才支持计划 (NCET-13-0694); 北京中医药大学 2015 年度基本科研业务费 (2015-JYB-XS139)

\* 通讯作者: lzl1019@163.com

知网 (CNKI)、维普数据库 (VIP)、万方数据库、PubMed 和 Cochrane Library 中的临床试验注册库,从建库至 2015 年 12 月发表的期刊文献、学术论文及会议论文,并手工检索参考文献中涉及到的文献资料数据。

根据各个数据库的具体情况采用题目与关键词检索、摘要检索、全文检索等方式,确保检索的全面性。检索词包括中药、中草药、中成药、糖尿病、消渴、视网膜、目病、随机、diabetic retinopathy、herbal medicine、Chinese herb、Chinese drug、tradition medicine、Chinese medicine、Chinese formula、CHM、herbal mixtures prescribed、herbal mixtures prescribed、herbal formula、randomized 等。

同时检索 Cochrane 协作网发表的干预措施治疗 DR 的系统综述,检索日期截止 2015 年 12 月,对干预对照措施不做限制。

## 1.2 文献纳入标准

1) 研究设计类型:随机对照试验,交叉试验。2) 研究对象:纳入随机对照试验的受试者为 DR 患者,疾病有明确的诊断标准。3) 干预措施:种类、剂型、剂量明确的中药制剂。4) 对照措施:安慰剂、空白、西药、西医非药物治疗。5) 共同干预措施:在两组应用相同(剂量、剂型和疗程相同)的非中药治疗措施。6) 结局指标:纳入随机对照试验至少报告 1 个结局指标。

## 1.3 资料提取与分析

使用 Excel 2010 设计资料提取表,对纳入的随机对照试验及 Cochrane 系统综述提取结局指标资料。将结局指标以疾病进展情况、视力、眼底检查(眼底渗出、出血、微血管瘤、新生血管、视网膜无灌注区、毛细血管渗漏面积等)、视野(视野平均敏感度、视野灰度值等)、实验室检查、不良事件等进行分类,文献筛选以及数据提取工作由两名研究者独立同时进行,对不一致的内容进行讨论协商或由第三方进行判定。应用 SPSS 17.0 软件对数据进行描述性统计。

## 2 结果

### 2.1 随机对照试验检索筛选结果

共检索出 948 篇文献,通过阅读题目和摘要进行初筛,291 篇经下载全文进行进一步筛选,最终纳入 93 项试验(97 篇文献,4 篇重复发表)。

### 2.2 纳入随机对照试验结局指标分析

93 项试验报告 11 个结局指标,均未设定主要

和次要结局指标。结局指标报告频次由高到低依次为复合结局指标(68 项,4772 例)、视力(35 项,2136 例)、眼底情况(24 项,1828 例)、血液流变学指标(18 项,1588 例)、血糖(13, 972 例)、不良反应(7 项,594 例)、血脂(7 项,363 例)、视野(6 项,310 例)、视觉电生理检查(4 项,288 例)、DR 疾病进展(2 项,166 例)、生存质量(1 项,119 例)方面。

视力指标的报告使用了计量资料(17 项)、计数资料(13 项)和等级资料(8 项)的不同资料形式呈现结果(3 项研究报告了 2 种资料类型,其余每项试验各报告 1 种资料类型)。眼底相关情况的报告各试验差别较大,8 项试验报告眼底变化,其余 16 项试验报告眼底荧光血管造影有效率、血管渗漏范围、毛细血管瘤、硬性渗出、视网膜出血、白色硬性渗出、微血管异常、视网膜静脉瘤、新生血管等情况各不相同。其余指标除复合结局指标外各试验报告相对一致。

### 2.3 纳入随机对照试验复合结局指标分析

报告复合结局指标的试验占纳入试验的 73.1%。93 项试验中,有 68 项试验报告复合结局指标,其中有 37 个试验(39.8%)仅报告一个结局指标,且该指标为复合结局指标,另有 31 项试验报告了包含复合结局指标在内的多个结局指标。22 项试验报告了复合结局指标评价参考标准,标准有 5 种<sup>[11-13]</sup>,其余 46 项试验的复合结局指标评价标准为研究者自拟。这些结局指标是指将视力、眼底改变、眼底荧光造影结果或其他指标至少两项复合,使用显效、有效、无效、恶化三个或四个等级计数进行评价的指标。

### 2.4 Cochrane 发表的 DR 治疗性系统综述

共纳入 5 篇 Cochrane 协作网发表的干预措施治疗 DR 的系统综述<sup>[16-20]</sup>。5 篇系统综述共纳入试验 38 项,纳入患者 18078 例。干预措施为互不相同的西医治疗方案。5 篇综述结局指标选择各不相同,均将结局指标分为主要和次要结局指标。主要结局指标包括 DR 进展(3/5)、终点事件致盲(2/5)、视力变化(2/5)、DR 事件发生(指使用立体彩色眼底照相相对视网膜基线信息的受试者进行评估,其早期治疗 DR 的研究分数 $\geq 35$ 分,视网膜病变为轻度非增生性或更严重的 DR 事件)(1/5)。次要结局指标除与主要结局指标相似的 DR 相关疾病发生(3/5)、视力及视力变化(2/5)、DR 进展或消退(2/5)、终点事件全因死亡率(2/5)

四项外,还包括不良事件和任何眼部或系统性不良反应(5/5)、生存质量(5/5)、费用和经济数据(3/5)、眼底微动脉瘤、玻璃体或视网膜前出血、糖尿病性黄斑水肿(1/5)。

### 3 讨论

#### 3.1 中药治疗 DR 临床试验结局指标的问题

从研究结果来看,中药治疗 DR 的随机对照试验结局指标中复合结局指标的报告比例较大。不管是研究者自拟的复合结局指标标准,还是有参考标准的复合结局指标,其内容、评价等级都不尽相同<sup>[1-13]</sup>,标准本身的评价也存在问题。以 2002 年《中药新药治疗糖尿病视网膜病变的临床研究指导原则》<sup>[13]</sup>为例,眼底改变中的(+) (++) (+++) 分别表示较少、较多及很多,眼底荧光血管造影使用缩小、减轻等描述病情,这类指标描述过于笼统,主观性较大,缺少客观评价标准。国内复合结局指标参考标准自 2002 年之后再无更新,目前临床试验使用复合结局指标仍参考之前的标准。使用此类复合结局指标,结果以变化情况评价疗效,但在文献中缺乏相应视力、眼底情况的基线报告,无法明确说明患者各指标如何发生变化,哪些有变化哪些无变化。Cochrane 协作网作为系统综述国际公认的权威机构,发表的治疗 DR 系统综述中并未见到使用复合结局指标。

复合结局指标在心血管疾病领域应用较多,主要是继发于常见病的不良事件(如心肌梗死)发生率降低,研究者将主要终点设置为心肌梗死、中风和死亡等复合终点,可以提高终点事件的发生率,降低所需样本量,减少开展临床试验的花费与时间<sup>[21]</sup>。关于复合结局指标的利弊国内外也有很多讨论<sup>[22-23]</sup>。但在治疗 DR 领域,综上所述,不建议中药治疗 DR 的临床试验或其他类型临床研究使用复合结局指标。

除使用较多复合结局指标外,中药治疗 DR 的临床随机对照试验中未报告疾病发生、终点结局及花费,而是更偏向于实验室指标,多关注血糖、血脂、血液流变学指标。DR 疾病进展、生存质量及不良反应的关注程度低。此外,所有结局指标未区分主要、次要结局指标,主要指标作为核心结局,且为参与试验样本量估算的指标,若无明确报告会降低结果准确性和可信度。

#### 3.2 参考 Cochrane 发表的 DR 治疗性系统综述结局指标的意义

与中药治疗 DR 的随机对照试验相比,

Cochrane 系统综述均有明确的主要、次要结局指标,这使得读者能很快获知研究主要结果,快速准确的关注研究核心问题。Cochrane 系统综述中选择的主要结局指标不完全相同,但这些主要结局指标或者为医生治疗关注的疾病重要指标如致盲率、DR 进展,或者为患者关注的影响生活的结局指标如视力变化,或者二者都包含。这些主要结局指标关注医生治疗与患者感受,集中精力解决重要而有用的临床问题。次要结局指标也不尽相同,但多关注患者生存质量评价、疾病花费和不良事件。相比于中药治疗 DR 的随机对照试验研究多注重实验室检查,Cochrane 系统综述次要结局指标体现了更多对患者的关注。此外,Cochrane 发表的 DR 治疗性系统综述结局指标均有明确测量方法,保证了测量的客观性。

对医生、研究者或患者而言,面对大量发表的研究结果不完全一致的临床试验,系统综述定期更新,提供了结果系统的表达与合成。Cochrane 系统综述较一般系统综述来说,从研究设计、实施到发表,其全过程更系统、透明,质量控制更严格,因此是公认最高级别的证据,是卫生干预最有价值的信息来源<sup>[24]</sup>。Cochrane 系统综述正成为确定不同干预措施相关效果的金标准<sup>[25]</sup>。因此,参考 Cochrane 发表的 DR 治疗性系统综述,是在国际水平上了解 DR 治疗领域内研究进展的快捷高效的方法。中药治疗 DR 的临床研究,参考 Cochrane 系统综述结局指标的选择,可以与国际水平在结局指标的选择上接轨,注重结局指标的客观性与公认性,使中药治疗 DR 临床试验的发表结果更易得到国际认可,使研究结果更易进行合并分析,利于中药治疗 DR 临床研究系统综述的发表。

#### 3.3 中药治疗 DR 临床研究结局指标选择的建议

除了参考 Cochrane 系统综述的结局指标,临床指南也是一项重要参考。美国眼科学会编写的临床指南(PPP)被国际眼科理事会(ICO)认为是目前最恰当的和最好的眼科临床指南<sup>[26]</sup>。指南中关于疾病程度的测量方法可以作为临床试验结局指标的测量方法,临床指南中 DR 严重程度分级标准是根据散瞳后在检眼镜下所见情况划分的等级,包括眼底微血管瘤、出血点、新生血管等眼底情况指标。治疗效果评价使用的指标与疾病检查项目在临床试验结局指标的选择中也应被考虑,患者治疗效果的评价标准包括视功能、视力相关生存质量及血糖 3 项指标。DR 的检查项目中除视力和各种检眼

镜检查外,还包括进行眼压检测。

综合考虑国际发表的治疗 DR 系统综述结局指标、国际临床指南及目前中药治疗 DR 现状,对中药治疗 DR 临床研究结局指标的选择提出以下四点建议,供临床研究者参考:1) 区分主要、次要结局指标。2) 主要结局指标包括终点事件致盲率发生情况、疾病进展及视力。疾病进展代替现有比较混乱的复合结局指标,严格参考目前国际或国内对 DR 的分级或分期诊断标准,以眼底检查结果判断 DR 分级或分期进展情况,结果报告时详细报告 DR 治疗后分级或分期变化情况。视力不再与眼底检查结果复合在一个指标中,而是成为一个单独的主要结局指标,使用标准视力表的测量结果报告均数与标准差。3) 次要结局指标使用眼底检查和(或)眼底荧光血管造影检查,单独报告眼底出血、微血管瘤、渗出等情况,避免出现笼统的眼底整体情况和(或)眼底荧光血管造影检查有效无效的计数资料;各项实验室检查如血糖、血脂、血液流变、视觉电生理检查,从纳入的研究来看,很多研究报告详细规范,后续试验可继续参考;加入生存质量评价量表;可根据实际情况考虑加入视野及眼压。4) 关注不良事件。每项研究均应严格报告不良事件情况,未发生任何不良事件也需明确说明。其中血、尿、便常规尤其是肝、肾功能检查各项指标均应关注并报告。

#### 4 总结

中药治疗 DR 临床研究报告的结局指标目前仍与国际领域有较大差距,选择合适的结局指标才能恰当评价治疗效果。在结局指标的选择上,需要选择与疾病相关的终点结局和疾病进展,其次应当选择包括视力在内的重要结局指标,同时结局指标的评价要注重客观性,以此使中药治疗 DR 临床试验的发表结果更易得到国际认可及更广泛地临床应用。

#### 参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas-7th edition [Z/OL]. (2015-01-01) [2015-12-26]. <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>.
- [2] International Diabetes Federation and The Fred Hollows Foundation. Diabetes eye health: A guide for health care professionals [Z/OL]. (2015-01-01) [2015-12-26]. <http://www.idf.org/eyecare>.
- [3] CLARKE M, WILLIAMSON P. Core outcome sets and trial registries [J]. Trials, 2015, 16: 216. doi: 10.1186/s13063-015-0738-6.

- [4] WUYTACK F, SMITH V, CLARKE M, et al. Towards core outcome set (COS) development: a follow-up descriptive survey of outcomes in Cochrane reviews [J]. Syst Rev, 2015, 4(1): 73.
- [5] CHIAROTTO A, TERWEE CB, DEYO RA, et al. A core outcome set for clinical trials on non-specific low back pain: study protocol for the development of a core domain set [J]. Trials, 2014, 15: 511. doi: 10.1186/1745-6215-15-511.
- [6] The COMET Initiative website. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials [Z/OL]. (2015-01-01) [2015-12-26]. <http://www.comet-initiative.org>.
- [7] Queen's University Belfast. Core Outcome Measures for Effectiveness Trials [Z/OL]. (2015-03-01) [2015-12-26]. <http://www.comet-initiative.org/studies/details/649?result=true>.
- [8] 刘建平. 临床试验效应的表达: 指标及其意义 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004(8): 677-679.
- [9] 曹卉娟, 刘建平. 中医药治疗失眠临床试验中结局指标的选择与报告 [J]. 中医杂志, 2010, 51(5): 405-408.
- [10] BENSTOEM C, MOZA A, AUTSCHBACH R, et al. Evaluating outcomes used in cardiothoracic surgery interventional research: a systematic review of reviews to develop a core outcome set [J]. PLoS One, 2015, 10(4): 1-14.
- [11] 陈贵廷. 最新国内外疾病诊疗标准 [M]. 北京: 学苑出版社, 1991: 1163-1164.
- [12] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(中药)治疗消渴病(糖尿病)临床研究的技术指导原则 [J]. 中国医药学报, 1990, 5(4): 76-78.
- [13] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 87-89.
- [14] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床指导原则(第一辑) [M]. 1993: 215-217, 311-312.
- [15] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 389-393.
- [16] LOPES DE JESUS CC, ATALLAH AN, VALENTE O, et al. Pentoxifylline for diabetic retinopathy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): CD006693. doi: 10.1002/14651858.CD006693.pub2.
- [17] LOPES DE JESUS CC, ATALLAH AN, VALENTE O, et al. Vitamin C and superoxide dismutase (SOD) for diabetic retinopathy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): CD006695. doi: 10.1002/14651858.CD006695.pub2.
- [18] EVANS JR, MICHELESSI M, VIRGILI G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(11): CD011234. doi:

10. 1002/14651858. CD011234. pub2.
- [19] MARTINEZ-ZAPATA MJ, MARTÍ-CARVAJAL AJ, SOLÀ I, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014 (11): CD008721. doi: 10. 1002/14651858. CD008721. pub2.
- [20] DO DV, WANG X, VEDULA SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015 (1): CD006127. doi: 10. 1002/14651858. CD006127. pub2.
- [21] YUSUF S, SLEIGHT P, POGUE J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [J]. N Engl J Med, 2000, 342(3): 145-153.
- [22] 彭菊聪, 孙甜甜, 李伦, 等. 复合终点 [J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(4): 305-307.
- [23] FREEMANTLE N, CALVERT M, WOOD J, et al. Composite outcomes in randomized trials greater precision but with greater uncertainty? [J]. JAMA, 2003, 289(19): 2554-2559.
- [24] 李静, 李幼平. 不断完善与发展的 Cochrane 系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(9): 742-743.
- [25] 张鸣明, 李幼平, 吴泰相, 等. Cochrane 协作网的现状、前沿与展望 [J]. 中国循证医学杂志, 2008, 6(11): 775-776.
- [26] 美国眼科学会. 眼科临床指南第二版 [J]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 369-373.

### Advice on Current Situation and Setting of Clinical Trial Outcome Indicators in Chinese Herb Treating Diabetic Retinopathy

ZHANG Yunjiao, YAN Xiaoyi, JIA Liyan, LIU Jianping, LIU Zhaolan

(Evidence-based Medicine Centre, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029)

**ABSTRACT Objective** To analyze and summarize the status of clinical trial outcome indexes of Chinese medicine treating diabetic retinopathy (DR) and to put forward setting advice referring to DR outcome index in international field. **Methods** Clinical trials registry library was reviewed in Chinese Biological Medical Literature Database on disc, China National Knowledge Infrastructure, VIP Data, Wan Fang Data, PubMed and Cochrane Library. Clinical randomized controlled trials of Chinese medicine treating DR were included from the databases were built to December of 2015. Meanwhile, published systematic reviews of various intervention measures treating DR were reviewed in Cochrane collaboration until December of 2015. Outcome indexes of reviewed results were extracted and made comparative analysis. **Results** Totally, 93 randomized controlled trials of Chinese medicine treating DR and 5 systematic reviews were included. Ninety-three randomized controlled trials did not design main and secondary outcome indexes. Outcome indexes were mainly composite outcome indexes (68/93), vision (35/93), fundus (24/93), blood rheology (18/93), etc. Outcome indexes in 5 systematic reviews all were divided into main and secondary outcome indexes. Main outcome indexes included DR progression of disease (3/5), terminal event of causing blindness (2/5) and disease onset (1/5). Secondary outcome indexes included progression of disease, terminal event, vision, disease onset, adverse event, life quality, expense and fundus. **Conclusion** There was a big gap between outcome indexes of clinical research reports of Chinese medicine treating DR and outcome indexes reported in systematic reviews in international field. The authors advised that, progression of disease and terminal event should be concerned when carrying out relating clinical researches hereafter. Rectifications should be made referring to indexes concerned internationally. Main and secondary outcome indexes should be reported respectively.

**Keywords** diabetic retinopathy; outcome index; clinical trials; systematic review

(收稿日期: 2016-01-18; 修回日期: 2016-03-32)

[编辑: 柴倩云]