

中西医结合治疗非小细胞肺癌随机对照试验文章的规范表述要素研究

苏 婉 王立芳 徐振晔

(上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海, 200032)

摘要 目的:评价中西医结合治疗非小细胞肺癌的随机对照试验(RCT)的报告质量。方法:计算机检索中文科技期刊数据库(VIP)(1989—2014),并手检相关文献的参考文献。采用 CONSORT 修订版辅以及其他指标对所有纳入的 RCT 进行质量评价。结果:最初检索到 225 篇相关文献,最终纳入 69 篇文献进行评价。结果显示,仅有 1 篇文献文题含有“随机”字样,46 篇文献采用了结构式摘要;研究实施的科学背景与原理的阐述,纳入研究的样本量计算,盲法,受试者流程,意向性分析及辅助分析的使用情况均未报告;统计方法描述不清并存在错误,研究结果均为阳性,仅有 19 篇文献报告不良反应;讨论中仅有 9 篇文献根据当前证据对结果进行解释,对研究的局限性,对临床和科研的意义,以及外部真实性的描述均较少。结论:目前有关中西医结合治疗非小细胞肺癌的随机试验质量较低,在试验报告的许多环节都存在不同程度的缺陷。广大临床研究者要加强对 RCT 各环节的质量控制,加强随机化、对照、盲法等措施的科学严谨性,以提高中医药临床试验文献质量。

关键词 中西医结合;非小细胞肺癌;随机对照试验;文献评价;CONSORT

Literature Quality Evaluation of Randomized Controlled Clinical Trial of the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with Traditional Chinese Medicine Integrated with Western Medicine

Su Wan, Wang Lifang, Xu Zhenye

(Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract Objective: To evaluate the literature quality of randomized controlled clinical trial related with the treatment of non-small cell lung cancer with traditional Chinese medicine integrated with western medicine (TCM-WM). **Methods:** The related studies were searched by computer and the references of the included studies by manual method in the database of Chinese Sci Tech Periodicals (VIP Database) during the period of 1989-2014. The quality of the literature of RCTs was evaluated in reference to 22-item checklist of the CONSORT Statement and other self-established criteria. **Results:** A total of 69 pieces of articles were included among the initial 225. There was only one article with the word “randomization” presenting in its title; 46 of them used a structured abstract. None of them mentioned the scientific background, the rational for the trial, the calculation of the sample size, blinding methods, participant flow, ITT analysis or ancillary analyses. Some haven't described the statistical methods clearly or used incorrect methods. All 69 trials had positive outcomes, only 19 mentioned adverse effects. Only 9 had general interpretation of the trial's results in the context of current evidences in their discussion section, and a few of them mentioned the limitations of the study, the clinical and research significance or the external validity of the results. **Conclusion:** The quality of literature on RCTs of TCM-WM for non-small cell lung cancer is generally poor. It is suggested that the clinical researchers strengthen the quality control throughout the process of RCTs, enhance the scientific preciseness of randomization, controlling and blinding, so that the quality of RCTs of traditional Chinese medicine literature can be improved.

Key Words TCM-WM; Non-small cell lung cancer; RCT; Literature quality evaluation; CONSORT

中图分类号:R734.2;R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.11.041

根据世界卫生组织统计,肺癌已经成为全球男性和女性的第一癌症杀手。每年全球肺癌和支气管癌的新发病例超过 120 万,每年因此而死亡的人数高达约 110 万。其中非小细胞肺癌发病率较高,占肺癌发病率的 80~90%,给社会和家庭带来了沉重

的负担。

早期肺癌采用手术治疗预后较佳,但在临床上约 80% 的肺癌患者在确诊时已属晚期,一般以放疗及化疗为主,部分患者虽有近期疗效,但缓解期短,毒副反应较大,不能明显延长生存期。近年来,中医

药治疗非小细胞肺癌在改善生存期和提高生活质量方面以其独特的治疗特色引起医师、患者和研究者的广泛关注。

本文旨在收集当前中西医结合治疗非小细胞肺癌的随机对照试验(RCT)文献,采用 CONSORT^[1]对这些 RCT 的报告质量进行评价,以了解中西医结合治疗非小细胞肺癌临床试验的科研设计和论文撰写情况,同时发现存在的问题,以期能改进和提高临床研究水平。

1 资料和方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 在文题、摘要或正文中提及“随机”或类似描述的文献。

1.1.2 研究对象 不论年龄、性别、种族、社会经济地位,经影像学、细胞学及组织学临床诊断为非小细胞肺癌的患者。

1.1.3 干预措施 治疗组干预措施为中药联合化疗或中医药疗法,排除不符合中医药理论和实践的治疗方法。对照组干预措施为化疗。

1.2 检索策略 计算机检索中文科技期刊数据库(VIP)(1989—2014),并手检相关文献的参考文献。检索词为:中医药、中药、中西医、化疗、非小细胞肺癌。

1.3 评价方法 在 CONSORT 修订版清单 22 个条目的基础上,结合中医药临床试验的特色制定报告质量评价表。由两位研究者独立进行资料提取和质量评价,并交叉核对。如遇分歧,由两人共同讨论分析,以求得意见一致。通过对评定者之间的一致性检验,意见一致率为 100%,Kappa 值为 1.00。

2 结果

2.1 检索结果 最初获得 225 篇相关文献,通过阅读文题和摘要,排除 121 篇综述、实验研究、理论探讨类文章后,进一步阅读余下 104 篇治疗性研究全文,排除 26 篇文中未提及“随机”的文献,1 篇重复发表的文献,8 篇干预措施仅为中医药的文献,最终纳入 69 篇文献。

2.2 试验报告质量评价 结果见表 1。

3 讨论

随机对照试验是验证干预措施疗效的标准设计方案或金方案,而高质量随机对照试验是生产高质量系统评价和卫生技术评估报告及各种决策分析报告的基础,也是循证医学最高级别的证据^[2-4]。要正确理解和判断随机对照试验结果的真实性,读者必须了解其设计方案、实施过程、分析方法和结果解

释。为达此目的,要求作者必须完整清晰地表述这些内容,从而帮助读者判断研究结果的内部真实性和外部真实性^[5-6]。

表 1 采用 CONSORT 清单 22 项条目评价纳入 RCT 报告质量

条目	条目号	说明	充分报告(篇)
文献和摘要	1	文题中包含“随机”	1
		摘要包含“随机”	45
		结构式摘要	46
引言			
背景	2	科学背景和原理解释	23
方法			
受试者	3	诊断标准	45
		纳入标准	22
		排除标准	20
		资料收集环境与地点	0
干预措施	4	中药 + 西药 vs 西药	69
目的	5	见于摘要与背景内容中	47
测量指标	6	中间指标	66
		终点指标	21
	7	样本含量计算	0
样本量			
随机化			
序列产生	8	—	19
分配隐藏	9	—	6
实施	10	—	0
盲法	11	—	0
统计学方法	12	完整描述	14
		部分描述	24
		未描述	31
结果			
受试者流程	13	—	0
募集受试者	14	募集记录	54
		随访记录	19
基线资料	15	基线描述	41
分析的人数	16	是否采用意向性分析(ITT)	0
结果和估计值	17	阳性结果	69
		阴性结果	0
		效应估计值及其精确性	0
辅助分析	18	如亚组分析、校正分析	0
不良事件	19	—	19
讨论			
解释	20	概述结果	29
		机理	69
		研究的局限性	5
		研究的意义	18
可推广性	21	试验结果的外部真实性	0
全部证据	22	根据当前证据,全面解释结果	9

CONSORT 为提高临床试验报告质量提供了很好的建议,有助于临床试验结果完整、透明的报告^[7-8]。虽然 CONSORT 并非试验报告质量评分工具,但其清单中的 22 个条目包含了随机对照试验最重要的信息,并且一些条目有助于我们判断随机对照试验的质量。

3.1 文题和在知识和信息加速度增长的今天,文题

和摘要的重要性尤为突出。它可以方便读者在最短的时间内掌握信息,了解研究工作或文章的主要内容和结果,从而决定是否需要详读全文。然而本研究纳入的文献中,仅有 1 篇在文题中提及“随机”,有 45 篇在摘要中提及“随机”。结构式摘要见于 46 篇文献,有 20 篇研究没有撰写摘要。而有结构式摘要的文献,大多仅在摘要的方法学部分提及使用“随机”分组。

3.2 引言 引言是开篇之作,其目的是阐述论文题目的意义。好的引言应该交代研究工作的背景,概括性地论述所研究问题的现状。对研究现状的论述,不仅是考查作者对资料的占有程度和熟悉程度,更重要的是从资料的全面程度和新旧程度可以判断研究工作的意义和价值,以及研究结果的可信度。但此次纳入的文献中,仅有 23 篇文献在引言中描述了研究的科学背景和原理。其余的文献的引言,或文不着题,泛泛而谈;或引文罗列,缺乏分析和概括。

3.3 方法 为了评估 RCT 的优点和局限性读者需要也应该知道其方法学质量,然而我们的结果却不尽如人意。

3.3.1 受试者 受试者的纳入/排除标准及来源有助于我们判断研究的外部真实性,在某种程度上决定了一个研究有多大的可推广性。但本研究结果显示,仅 22 个 RCT 报告了纳入标准,20 个研究报告了排除标准,同时报告了纳入标准和排除标准的则更少。

3.3.2 干预措施和目的 对干预措施的描述较为理想,所有的研究都描述了它们的治疗措施和对照措施。在纳入的 69 个 RCT 中,有 47 篇在摘要与背景中能够看出研究的目的,其余文献均未明确规范的提出研究假设。

3.3.3 测量指标 测量指标较为准确,这可能是因为研究者比较关注研究能够得到的结局。然而,在纳入的 69 篇 RCT 文献中,更多的文献使用的是肿瘤缓解率等中间指标作为疗效的评价标准,仅有 21 篇文献采用了结局指标。从循证医学观点出发,以终点指标为评价指标的设计和实施良好的 RCT 的结果才是最为可信和可靠的^[9]。

3.3.4 样本量 样本量不足会造成检验效能不足,并可以隐藏临床上的重要差异;而样本过大,既浪费资源,又会增加试验实施的困难。因此,临床试验报告中预先的样本量估计是评价试验质量的重要依据之一。然而我们的评价结果显示,所有纳入的 69 篇 RCT 文献中,均未报告如何确定样本量的依

据。

3.3.5 随机化 随机对照临床试验对参与研究的对象进行随机化分组,其目的是为了人为的选择性偏倚,使进入试验的组间存在统计学可比性,保证试验结果的真实可靠^[10]。有 25 篇 RCT 研究中简单描述了随机产生的方法,例如“随机数字表”和采取“就诊顺序”随机分组,其他研究均未对产生随机分配顺序的方法,包括限制条件做详细报告。而这 25 篇文献研究中,仅有 6 篇描述了随机的隐匿,如“随机信封”。有研究表明,分配序列隐藏不充分或不清楚的试验与报告分配隐藏充分的试验相比,前者会夸大疗效 30%~40%^[11]。

随机化的实施是指由谁产生分配序列,谁登记患者,谁分配患者。不管随机的质量如何,不将分配顺序的产生和执行完全分开都可能导致偏倚,而纳入的文献中均没有描述随机方法的实施。

3.3.6 盲法 盲法的运用可有效的避免研究人员或受试者所致的各种偏倚,从而使研究结论的可信性增高。但此次纳入的临床文献中然而竟没有一个 RCT 报告采用盲法。不论是研究者、受试者、或资料分析者若事先知道了治疗分配方案,就会不同程度地带来实施和测量偏倚^[12]。

3.3.7 统计学方法 仅有 14 篇纳入的 RCT 完整地描述了所使用的统计方法,其余 55 篇有 24 篇部分描述了所使用的统计方法,而有 31 篇文献甚至没有描述。此外,很多研究没有报告确切的 P 值,而使用含糊的阈值(如 $P < 0.05$)。不恰当的统计方法,无论是得出假阳性的结果还是假阴性的结果,都会对读者起误导作用。

3.4 结果

3.4.1 受试者流程 所有文献都未报告研究各阶段受试者详细流程,对最终完成原研究方案的病例情况未做明确交代。

3.4.2 募集受试者 有 54 篇 RCT 报告了募集受试者的时间段,仅有 19 篇 RCT 报告了对受试者的随访时间。不了解募集受试者的时间段,就不了解试验所处的研究背景;而不报告随访时间,则难以判断试验随访期是否足以观察到所预期的结局指标。

3.4.3 基线资料 有 41 篇 RCT 报告了试验基线特征,详细的基线特征描述有助于判断各组间基线的均衡性,及实际纳入受试者与理论人群(纳入和排除标准)间是否一致。

3.4.4 分析人数 在研究中有样本失访,无应答、干扰、沾染及退出的情况出现,就应用意向性分析把

上述病例作无效处理,以避免夸大干预效果。而纳入文献均未采用意向性分析。

3.4.5 结果和估计值 所有 RCT 均报告了阳性的试验结果,提示可能存在试验文献发表的偏倚。

3.4.6 不良反应 目前许多 RCT 报告提供的不良反应信息不充分,或对不良反应的检测和报告不规范。在我们纳入评价的 69 篇 RCT 文献中,仅 19 篇提及观察不良事件,而对长期随访的不良反应的观察没有描述。这些在今后的研究中有待于加以改进。

3.5 分析

3.5.1 解释 虽然所有 69 篇 RCT 均探讨了干预措施的中医机理,但仅 29 篇概述了试验结果,有 18 篇 RCT 提及其对临床和科研的意义,5 篇提及研究的局限性。讨论研究的局限性有助于读者正确评价研究结果,并发现那些因为被局限性所掩盖的真实情况。

3.5.2 可推广性 纳入文献大多对各自研究中中医药治疗非小细胞肺癌的疗效加以评价,而对研究结果的可推广性的讨论不足。

3.5.3 全部证据 仅有 9 篇 RCT 将自己的研究结果与前人的研究结果进行比较,并与之结合来全面解释本 RCT 的结果。值得注意的是,虽然与前人的研究结果进行比较都引用的是支持作者的研究结果的那些证据,这些证据不利于对研究结果进行客观的评价。因此,在可能情况下,应尽可能引用系统评价的结果^[13]。

4 小结

目前有关中西医结合治疗非小细胞肺癌的随机对照试验质量较低,在试验报告的各个环节都存在不同程度的缺陷。而且如今大量针对中医药的随机对照试验的系统评价中,其对纳入研究的质量评价大多也得到的是类似结果。希望广大临床研究者要加强对 RCT 各环节的质量控制,加强随机化、对照、盲法等措施的科学严谨性,以提高中医药临床试验文献质量^[14-15]。

参考文献

- [1] Moher D, Schulz KF, Altman DG, et al. The CONSORT statement: revised recommendation for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials[J]. Lancet, 2001(357): 1191 - 1194.
- [2] 谢雁鸣, 宇文亚, 张雯. 中医循证临床实践指南中证据产生的思路与方法[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(1): 27 - 30.
- [3] 黄毓娟, 杨志宏, 沈舒文. 基于循证医学的中医药临床疗效评价[J]. 吉林中医药, 2010, 30(9): 744 - 746.
- [4] 杨志新, 石学敏. 循证医学与中医药发展述评[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 7 - 9.
- [5] Blümle A, von Elm E, Antes G, et al. Measurement and assessment of study quality and reporting quality[J]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 2014, 108(8-9): 495 - 503.
- [6] 徐晓卫, 袁拯忠, 胡文豪, 等. 榄香烯注射液联合铂类化疗药物治疗非小细胞肺癌的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1430.
- [7] Bylicki O, Gan HK, Joly F, et al. Poor patient-reported outcomes reporting according to CONSORT guidelines in randomized clinical trials evaluating systemic cancer therapy[J]. Ann Oncol, 2015, 26(1): 231 - 237.
- [8] 顾勤花, 沈琦斌, 李冬, 等. 非小细胞肺癌化疗的研究进展[J]. 中国医药, 2013, 8(12): 1811 - 1812.
- [9] 姚进文, 张仲男. 循证医学对肿瘤临床实践的指导意义[J]. 甘肃科技, 2003, 19(2): 56 - 57.
- [10] 刘建平. 中医药临床试验的方法学问题与挑战: 循证医学的观点[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(1): 1 - 6.
- [11] Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration[J]. Ann Intern Med, 2001, 134: 663 - 694.
- [12] 王延风, 杨敏, 彭黎黎, 等. 70 岁以上老年非小细胞肺癌患者的综合预后分析[J]. 中国医刊, 2012, 47(6): 49.
- [13] 旺晓荣, 朱凌云. 浅谈提高中医药研究水平的现代方法[J]. 山东中医杂志, 2013(11): 781 - 783.
- [14] 刘建平, 夏芸. 中文期刊发表的中医药系统综述或 Meta 分析文章的质量评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 21(4): 306 - 311.
- [15] Mothrd, Hopewells, Schulz kf, et al. Consort 2010 说明与详述: 报告平行对照随机临床试验指南的更新[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(8): 701 - 704.

(2015-01-12 收稿 责任编辑: 张文婷)