

中医药治疗功能性胃肠疾病临床试验研究 方案及病历设计思考

李 博^{1,2} 郭玉红^{1,2} 胡 晶^{1,2} 冯 硕^{1,2} 张会娜^{1,2} 商洪才³

(1 首都医科大学附属北京中医医院, 北京, 100010; 2 北京市中医研究所, 北京, 100010;

3 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室, 北京, 100700)

摘要 遵循叙事循证医学理念, 梳理中医药治疗功能性胃肠病的临床试验方案及研究病历, 提高和优化中成药治疗功能性胃肠病的临床试验方案和研究病历设计的水平。结合正在治疗功能性胃肠病的随机对照多中心临床试验方案和研究病历, 分析功能性胃肠病试验设计中方案及病历的条目取舍和选用目的, 确定当前最佳的功能性胃肠病的试验设计方案及研究病历模式。研究病历的设计需要紧扣研究目的; 研究目的明确是病历设计的首要条件。临床疗效评价方法的建立是中医药研究的关键科学问题, 本研究从理论和实践 2 个方面探讨消化不良临床试验方案和研究病历设计, 期望得到更好的临床疗效评价方法, 建议进行功能性胃肠病的核心指标群讨论, 利于今后的中医药治疗功能性胃肠病的研究。

关键词 循证医学; 功能性胃肠病; 研究病历; 疗效评价

Research Design of Clinical Trial and Medical Record of TCM in the Treatment of Functional Gastrointestinal Diseases

Li Bo^{1,2}, Guo Yuhong^{1,2}, Hu Jing^{1,2}, Feng Shuo^{1,2}, Zhang Huina^{1,2}, Shang Hongcai³

(1 Beijing Hospital of traditional Chinese medicine affiliated with Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2 Beijing Institute of traditional Chinese medicine, Beijing 100010, China; 3 Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Based on the concept of narrative evidence-based medicine, this paper elaborates the research design of clinical trial and medical record of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of functional gastrointestinal diseases (FGIDs) in order to improve and optimize the clinical trial and medical record of Chinese patent medicine treating FGIDs. Combined with the design of clinical trial and medical record of a randomized controlled multi-center trial for FGIDs, it analyzed the items selection and its purpose of the trial design and the medical record mode for FGIDs so as to establish the best design and mode of today. The design of research medical record should be in accordance with the research objective which is principal for the design. The clinical efficacy evaluation method is the key scientific problem in the study of TCM. Therefore, theoretically and practically, this study explores the clinical trial design and the research medical record for dysplasia in the expectation of a better clinical efficacy evaluation method. The core indicators of FGIDs should be discussed for the future study of TCM in the treatment of FGIDs.

Key Words Evidence-based medicine; Functional gastrointestinal disease; Clinical research medical record; Efficacy evaluation

中图分类号: R2-031 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.013

近年来, 治疗功能性胃肠病的中成药陆续上市, 对于临床疗效的评价也有了更多的发展和认识^[1-6]。临床疗效评价方法的建立是中药研究的关键问题, 本研究以某消化中成药为例从理论和实践 2 个方面探讨功能性胃肠病临床试验方案和研究病历设计思考。

也就是说, 有一些药物, 已经经过国家批准上市了, 大家都在用。为什么还要评价?

因为人类认识一个药物需要一个缓慢的过程,

很多作用只有在不断实践中才能得到充分的认识。国外也是这样进行的, 就是经过的时间和实践的检验, 才能全面了解药物, 才能验证真理。

之前有一个著名的药物“反应停”治疗妊娠呕吐, 大家都觉得很赞, 但是经过多年的临床, 证明了和海豹儿出生率升高有关, 于是, 这个药物的弊大于利, 这个药物就撤市了。还有一些药物, 大家都发现了功能好处, 但很多潜在的不良反应还没有发现, 所以, 需要我们不断的研究和临床实践, 及早主动发现

基金项目: 北京市科技新星计划(编号: Z1511000003150125); 北京市属医学科研院所科技发展项目(编号: PXM2017-026273-000003)

作者简介: 李博, 男, 副主任医师, 研究方向: 消化内科, 循证临床实践与评价, Tel: (010) 52176951, E-mail: lb1922@126.com; 郭玉红, 女, 副主任医师, 研究方向: 中医内科临床, Tel: (010) 52176522, E-mail: docgyh@163.com

通信作者: 商洪才, 男, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 重点实验室主任, 研究方向: 临床证据的评价与转化方法学及其机制研究, Tel: (010) 84012510, E-mail: shanghongcai@foxmail.com

不良反应,平衡利弊,让药物更安全有效。

1 背景介绍

1.1 临床试验的研究目的 确定主要研究目的是临床试验的关键,我们首先应该检索既往的研究,明确这个研究的背景,了解这个疾病的临床流行病学特征,当前的诊疗措施,了解这个药物,药物的作用机制,以及当前治疗的效果的内容。例如:评价某消化中成药颗粒治疗功能性胃肠病的临床有效性及安全性。次要研究目的:探索分析某消化中成药颗粒对不同中医辨证分型及不同年龄人群等亚组的临床作用特点及适应症。

1.2 临床试验研究设计 依据研究目的进行方法学的设计。由于上市后评价,验证有效性和安全性,根据既往的研究,已经有随机对照试验,而这个设计类型是验证的金标准,所以,为了更好的证明有效性和安全性,本研究设计为多中心、分层区组随机、双盲、安慰剂平行对照、优效性临床研究。1)多中心:在 10 家医院同时进行。2)随机:采用分层、区组随机方法,运用 DAS2.1.1 统计软件,按参加单位的病例分配数及随机比例生成随机数字分组表。所选择的区组(Block)长度和随机初值种子参数等作为保密数据一起密封在盲底中,随机表及应急信封均封藏在不透光的信封中,该表交主要研究单位妥善保管。试验严格按照随机化设计序列纳入患者。采用 SAS(北京 + + + 科技有限公司提供)分配随机号药物编号。3)对照:试验药物为某消化中成药颗粒,以安慰剂为对照。4)重复(例数估算):综合相关文献报道,取某消化中成药的功能性胃肠病症状有效率为 75%,安慰剂疗效 55%,按照试验组:对照组 1:1 的比例,估算样本量,得到试验组 88 例,对照组 88 例。试验过程严格控制研究质量,将失访率控制在 20%之内,确定研究总例数为 220 例,试验组 110 例,对照组 110 例。

1.3 纳入和排除标准 根据研究的目的,我们要选择国际公认的诊断标准,而从临床到科研,转化的关键是 PICOS。纳入标准,其实就是 PICOS 中的 P 的内容,一定要严格定义,而不是宽泛的说一下功能性胃肠病。同事要引用当前最新的国际国内诊断标准。例如本研究纳入标准:符合功能性胃肠病罗马 III 诊断标准;符合中医证候(脾胃湿热证、肝胃不和证、寒热错杂证、脾虚气滞证、脾胃虚寒证)诊断标准者;年龄在 18~70 岁之间;受试者知情,自愿签署知情同意书;具有一定的阅读能力。

排除标准一定不是纳入标准的对立面,不是说

纳入男性,排除女性,而是纳入的人群中,有可能对研究不利,有混杂因素的。所以,功能性胃肠病的患者,就要排除是功能性胃肠病,但是有其他原发消化疾病的患者。例如:活动性胃、十二指肠溃疡,内镜下见黏膜糜烂及活动性渗血,病理提示活动性炎症反应、重度异型增生者;Hp 感染阳性者(细菌培养、组织学检查、尿素呼气试验、快速尿素酶试验及粪便抗原检测任 1 项诊断方法阳性);胃食管反流病患者(典型的烧心和反流症状);有消化系统器质性病变(如慢性胰腺炎、胆囊炎、胆石症等),或有影响消化道动力的全身疾病(例如:糖尿病、慢性肾功能不全、结缔组织病、精神和神经系统病变等);有胃/腹部手术史者(阑尾切除术除外);在本次发病后近 2 周内使用过与本病相关的中西医治疗药物且病情不允许或个人不愿意进入为期 2 周的药物洗脱期的患者;具有严重的原发性心血管病变、肝脏病变、肾脏病变、血液学病变、肺脏疾病、或影响其生存的严重疾病,如肿瘤或艾滋病;精神病患者和智力、语言障碍者;妊娠(育龄期妇女妊娠试验阳性者)或哺乳期妇女;对本制剂药物组成成份过敏者;正在或 4 周内参加其他药物临床试验的患者;怀疑或确有酒精、药物滥用病史,或者根据研究者的判断、具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他情况,如工作环境经常变动等易造成失访的情况。

后面这些描述就是排除了混杂因素,如果纳入了这些,试验结论不好说,混杂因素太多了,干扰太大。

1.4 试验药物及给药方案 给药方案要描述清楚,对药物的描述,无论是规格还是剂量,疗程,最好配有药物的包装和官方说明书,由于是上市后,所以一定是有当前的说明书的。

1.5 疗效评价指标及评价标准 主要疗效指标的确定至关重要,这是反应整个临床试验成败的关键,就是我们这个临床试验要干啥,也是一个科学假说,我们能解决什么问题,是能降低病死率,还是缓解症状,或者是降低复发率,根据假说,我们选择这个药物最大的特征,能够实现的功能的假说。例如,消化不良不是一个重大疾病,但是它的症状很困扰,所以,所以,我们的主要疗效指标就选择症状的缓解。

主要疗效指标:功能性胃肠病主要症状(上腹痛、上腹烧灼感、早饱感、餐后饱胀不适、上腹胀气、食量减少、嗝气、恶心、呕吐)积分,改善百分率 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。症状改善百分率 ≥ 50% 为有效,症状改善百

分率 < 50% 为无效。次要疗效指标:功能性胃肠病生命质量量表评价(汉化版功能性胃肠病生命质量量表, FDDQL) 和胃肠病患者报告结局(Patient-reported Outcome, PRO) 量表评价;安全性指标包括血尿便三大常规、肝肾功能、心电图、体温、呼吸、心率、血压变化及不良事件、不良反应发生率。

1.6 统计分析 统计分析,不是我们临床医生的强效,所以,这个需要和统计人员进行沟通,由于这个一个上市后再评价,所以,在开始就要制定统计分析计划,其实,对于随机对照试验的临床试验来说,统计分析报告,几乎囊括了所有的手段,从描述性统计到验证性,效力效果的统计,针对不同的数据类型和我们设计的内容,都可以实现多维度,多方法的统计。咱们的工作,就是制定统计分析计划。当然,这个总的方法是一样的,很多地方和直接复制,给大家一个例子供参考,但最重要的是知道最核心的统计分析在疗效评价的地方。

1.6.1 病例入组分析 列出总体和各中心入选及完成病例数,确定 3 个分析数据集(FAS, PPS, SS)。列出未纳入 PP 集的病例及其原因。

1.6.2 人口学资料及基线分析 描述性统计人口学资料及其他基线特征值;连续变量计算其例数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值;计数和等级资料计算频数及构成比;推断性统计结果(P 值)作为描述性结果列出。

1.6.3 疗效分析 主要疗效指标分析:主要症状积分有效率采用 χ^2 检验比较组间差异。次要疗效指标分析:主要症状积分变化值、实测值,采用 t 检验比较组间差别。主要症状单项指标消失率采用 χ^2 检验比较组间差异。生命质量量表总分及各维度评分变化值、实测值,采用 t 检验比较组间差别。PRO 量表总分及各维度评分变化值、实测值,采用 t 检验比较组间差别。

1.6.4 安全性分析 计算不良事件发生率。计算不良反应发生率。各种不良事件病例的详细列表。各种不良反应病例的详细列表。实验室指标、心电图试验后“正常转异常”或“异常加剧”的例数和转异率。列出实验室指标、心电图异常病例和临床解释。统计软件与一般要求采用 SAS 9.2 软件分析。非劣性分析用组间疗效差值的双侧 95% 可信区间表示。所有的统计检验均采用双侧检验, P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。

2 临床试验设计的检索与查新

检索 Pubmed, CBMdisc 等中英文重要医学数据

库,查找功能性胃肠病临床试验方案及研究病历发表的相关研究^[1-10],包括临床试验,系统评价等,制定当前最佳的功能性胃肠病的试验设计方案及研究病历模式。

从之前的研究我们可以看出。既往的研究做了不少,也似乎证明了有效性和安全性,那我们还干啥,为啥还要做呢? 仔细评价一下就会发现,这些研究或多或少存在着一些问题,设计不够合理,随机方案执行的不太好,还有的不是随机对照试验,……总之一句话,还不能够得到肯定的结论,所以,咱们再次设计临床试验。这次需要:严格设计方案,并且在临床观察注意的点,要特别的小心,让方案可以执行,质量控制的好,还能够说明问题。

3 临床试验设计的内容

首先是患者的一般信息,对于研究病历的设计,除了一般信息之外,其他方面主要几部分如下表所示。

3.1 考虑:幽门螺旋杆菌的检查条目是否设置?

这一点是根据疾病的特征设立的,疾病的病因是什么,如有有明确的病因,我们是否应该考虑进去,答案是肯定的,作为主要的观察指标,我们应该把疾病的特定病因设计进去。

2012 年的《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[7] 显示幽门螺旋杆菌感染也是消化不良的重要原因,在研究病历设计的条目上,需要考虑关于幽门螺旋杆菌感染检查的设计与数据提取。

由于不同的检测方法的敏感性和特异性不一样。所以,不同的检测方法进行不同检测手段也进行不同的数据提取。见表 1。

3.2 考虑:临床诊断的条目设置的必要性。

诊断不明,疾病不清,对于科学研究来说,我们必须设置一定的条目,来确定疾病的诊断。无论哪一个疾病。这是临床科研中,齐同纯化的重要原则。

依据当前最新的国际国内中西医诊断标准,进行临床诊断条目的设定。

举例:根据中华医学会消化病学分会胃肠动力学组制定的《中国消化不良的诊疗指南(2007,大连)》^[8] 以及《消化不良的辨证诊断共识意见》^[9],并根据诊断标准和实际的临床试验目的,确立了纳入和排除标准。诊断标准在方案及研究病历中的作用是非常重要的,可以确定研究的人群。同时明确研究的病症。如表 2 所示。

3.3 临床症状观察的条目 依据研究目的,本研究

表 1 某消化中成药颗粒治疗功能性胃肠病多中心、分层区组随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究的幽门螺旋杆菌检测条目

幽门螺旋杆菌(H. pylori) 检测

检测方法	☐ 1 快速尿素酶试验 ☐ 2 尿素呼气试验 ☐ 3 组织学检查 ☐ 4 细菌培养 ☐ 5 粪便抗原检测
检测结果	☐ 1 阴性 ☐ 2 阳性 ☐ 3 未查

表 2 某消化中成药颗粒治疗功能性胃肠病多中心、分层区组随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究病历的临床诊断条目

临床诊断

西医诊断	☐ 1 上腹痛综合征 ☐ 2 餐后不适综合征 ☐ 3 其他
中医诊断	☐ 1 胃脘痛 ☐ 2 痞满 ☐ 3 其他→请详述:
辨证分型	☐ 1 脾胃湿热证 ☐ 2 肝胃不和证 ☐ 3 寒热错杂证 ☐ 4 脾虚气滞证 ☐ 5 脾胃虚寒证 ☐ 6 其他→请详述:_____

表 3 某消化中成药颗粒治疗功能性胃肠病多中心、分层区组随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究病历的临床症状观察条目

临床症状观察

上腹痛	性质	☐ 1 胀痛 ☐ 2 隐痛 ☐ 3 灼痛 ☐ 4 刺痛 ☐ 5 其他_____
	时间	☐ 1 餐前 ☐ 2 餐后 ☐ 3 餐前餐后均有 ☐ 4 其他_____
	程度	☐ 0 无 ☐ 2 轻微 ☐ 4 中等 ☐ 6 严重
	频率	☐ 0 无 ☐ 2 偶尔 ☐ 4 有时 ☐ 6 大部分时间
上腹烧灼感		☐ 0 从未有过 ☐ 1 周 < 1 天 ☐ 2 周 1 天 ☐ 3 1 周 2 ~ 3 天 ☐ 4 周 4 ~ 5 天 ☐ 5 几乎每天
	时间	☐ 1 餐前 ☐ 2 餐后 ☐ 3 餐前餐后均有 ☐ 4 其他_____
	程度	☐ 0 无 ☐ 2 轻微 ☐ 4 中等 ☐ 6 严重
	频率	☐ 0 无 ☐ 2 偶尔 ☐ 4 有时 ☐ 6 大部分时间 ☐ 8 整日不断
		☐ 0 从未有过 ☐ 1 周 < 1 天 ☐ 2 周 1 天 ☐ 3 周 2 ~ 3 天 ☐ 4 周 4 ~ 5 天 ☐ 5 几乎每天
	早饱感	☐ 0 无 ☐ 2 轻微 ☐ 4 中等 ☐ 6 严重
	程度	☐ 0 无 ☐ 2 1 天 1 次 ☐ 4 1 天 2 次 ☐ 6 1 天 3 次
	频率	☐ 0 从未有过 ☐ 1 周 < 1 天 ☐ 2 周 1 天 ☐ 3 周 2 ~ 3 天 ☐ 4 周 4 ~ 5 天 ☐ 5 几乎每天
	餐后饱胀不适	☐ 0 无 ☐ 2 轻微 ☐ 4 中等 ☐ 6 严重
	程度	☐ 0 无 ☐ 2 1 天 1 次 ☐ 4 1 天 2 次 ☐ 6 1 天 3 次
	频率	☐ 0 从未有过 ☐ 1 周 < 1 天 ☐ 2 周 1 天 ☐ 3 1 周 2 ~ 3 天 ☐ 4 周 4 ~ 5 天 ☐ 5 几乎每天
	上腹胀气	☐ 0 无 ☐ 2 偶尔 ☐ 4 有时 ☐ 6 大部分时间 ☐ 8 整日不断
	食量减少	☐ 0 无 ☐ 1 减少 1/3 以下 ☐ 2 减少 1/3-1/2 ☐ 3 减少 1/2 以上
	嗝气	☐ 0 无 ☐ 2 偶尔 ☐ 4 有时 ☐ 6 大部分时间 ☐ 8 整日不断
	恶心	☐ 0 无 ☐ 2 偶尔 ☐ 4 有时 ☐ 6 大部分时间 ☐ 8 整日不断
	呕吐	☐ 0 无 ☐ 2 仅发生在餐后,且 1 日 < 3 次 ☐ 4 三餐后均吐 ☐ 6 稍一进食或饮水即吐

注:症状程度判断参考:轻微:症状不明显,不提醒时感觉不到;中等:症状较明显,但不影响生活及工作;严重:症状较重,需用药控制。

最主要的疗效评价手段是症状的积分,那么临床症状观察条目是最重要的,条目的设计要评估疾病的现状。目前对于疗效评价,核心指标群是最重要的,确定核心指标群,是制作研究病历的核心。需要根据研究目的和临床病症的特点来制定。对于症状观察指标目前还没有专科疾病的规范,评价的指标五花八门,主题一致,主体也相近,但是没有一个这样的研究来规范。所以,当前临床症状的条目观察,应该是依据之前的经验以及临床实际的情况来制定。设置的表格一定要简明关键点有即可,大夫太忙了,想要调查真实性的问题,就不要弄得太复杂,没空填的话,真实性就打了折扣。

表 3 是本研究制定的临床症状观察实际操作大表格。采取打钩的形式,方便简单,利于医生和患者的评价。在症状的制定过程中,消化不良的主要症状以及消化内科的症状均要考虑。而且从疼痛的性

质,程度发生的频率进行考量利于用药后的评价。

1) 主要症状

主要症状性质、时间仅作为辨证参考,不作为疗效评价指标;主症积分 = 程度积分 + 频率积分;频率包括每日发作频率及每周发作频率 2 项,临床医师在访视时对两者均应记录。

2) 主要症状诱发及加重因素

表 4 某消化中成药颗粒治疗功能性胃肠病多中心、分层区组随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究病历的临床症状观察条目

主要症状诱发及加重因素

☐ 0 无明显诱因	☐ 1 有→请填写下表
进餐	☐ 0 无 ☐ 1 有空腹 ☐ 0 无 ☐ 1 有
劳累	☐ 0 无 ☐ 1 有受凉 ☐ 0 无 ☐ 1 有
药物因素	☐ 0 无 ☐ 1 有气候变化 ☐ 0 无 ☐ 1 有
情绪因素	☐ 0 无 ☐ 1 有工作紧张、压力大 ☐ 0 无 ☐ 1 有
其他	

注:仅作为辨证参考,不作为疗效评价指标。

中医辨证论治的辨证要素在本例中是为了下一步的研究设的伏笔,在临床试验设计中,由于运行不易,最好能多观察一些指标,当也不是越多越好,对今后的研究的启示,以及未来的路怎么走,应该有一个整体的规划。

3) 辨证参考症状

表 5 某消化中成药颗粒治疗功能性胃肠病多中心、分层
 区组随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究病历的
 临床症状观察条目 辨证参考症状

食欲减退	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 轻微减退 ☐ 3 明显减退 ☐ 4 完全无食欲		
咽部异物感	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	胃部喜温喜按	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
胁肋胀痛	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	腹胀	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
腹痛	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	口干	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
口淡无味	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	心烦易怒	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
口苦	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	气短懒言	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
口粘	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	疲乏	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
口臭	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	胸闷	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
饥不欲食	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	手足心热	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
畏生冷	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	四肢不温	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
四肢倦怠	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	睡眠差	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
尿黄	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有	消瘦	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 有
排便次数	次/日 (注:如数日解大便一次,则填写 1/n)		
大便秘结	☐ 1 成型软便 ☐ 2 干燥 ☐ 3 稀溏 ☐ 4 时干时稀		
舌质	☐ 1 红 ☐ 2 淡红 ☐ 3 淡 ☐ 4 其他		
舌苔	☐ 1 黄腻 ☐ 2 白腻 ☐ 3 薄白 ☐ 4 其他		
脉象	☐ 1 滑 ☐ 2 弦 ☐ 3 其他		

注:以上 2 项仅作为辨证参考,不作为疗效评价指标。

方案和临床观察病历,表格的设计是方案和将来执行的核心。在制定过程中,可以采用德尔菲调查法和会议共识法,也就是请更多的人对每一个条目进行斟酌,重要性打分,然后确定最重要的内容,请临床专家,统计学专家,方法学专家,多轮协商后,才能得到一个较好的大家都认可,实操性很强的方案及执行表格。

举例:本研究这项条目是最重要的评价指标,经过了 15 名消化专家的德尔菲调查,以及 3 次大规模会议的共识确认。症状可以数字化,也得到了统计学,数据管理的确认。其中,症状来源于临床观察和临床试验的经验。上面的 9 个主要症状全面覆盖了消化不良的所有症状,并进行了分度估计,可以将症状积分数字化,这些评价的结果,会把主观的症状,变成客观的数字进行表达,利于疗效评价主观指标的客观性,这些条目的设计是为了评价疗效,是方案设计第 1 个主要的目的。8 个方面的诱发因素,和其他兼证的症状,就是为了第 2 个目标,进行中医证候的进一步评估,以及中医证候的研究。

从这个表格来看,我们首要目标就是评价中药

某消化中成药治疗消化不良症状缓解的情况,不论中医证候如何,不辨证治疗功能性胃肠病,随后的症状设计,是为了进一步研究某消化中成药治疗功能性胃肠病的而这些条目是为了进一步研究优势证候而设计的内容。所以,紧扣研究目的,并设置一定的条目,为今后的研究开辟道路,也是我们设计的思路^[10-12]。

4 强调需要注意的内容

4.1 研究目的明确是方案和研究病历核心要素
从方案设计和某消化中成药的实施来看,研究目的明确与合理是病历设计的首要条件。所有的条目设计都是为了在本研究中,明确某消化中成药治疗功能性胃肠病的有效性而设置的。

4.2 症状观察要覆盖该疾病所有可能症状
研究的假说是某消化中成药可以缓解功能性胃肠病的症状,观察某消化中成药治疗功能性胃肠病的有效性和安全性。所以,在条目的设置中,症状的观察和设置是尤其重要的。怎样的症状能够反应消化不良的病情变化,是方案设计及研究病历条目的重点。

根据前面的表格展示,本研究病例的各个症状的条目已经涵盖了所有消化不良的症状,可以有利的评估消化不良的好转与否,但从实用性来说,稍显复杂。因为在实际操作中,有的问题多次出现,条目较多,部分患者觉得时间过长,也影响了可操作性,需要临床研究者更多的耐心。

4.3 增加资金和时间投入是方案和研究病历执行的最重要保障
临床研究者往往工作也非常忙碌,在临床试验中的报酬并不多,所以积极性也有待于今后的资金投入。

所以平衡评价的要点和复杂性,需要综合考虑,本研究的条目分为主要和次要的格式,有利于医生和患者的把控。重点关注的内容放到前面,也可以让医生有所取舍。

同时,必要的资金保障,让医生的工作有价值,也有精力投入到严谨的临床科研来。其实,很多时候,方案设计的很到位,但是执行的时候往往大打折扣,也会给临床数据的真实性蒙上阴影。而这两点是保证实施的关键,从实际的临床试验管理和参加来看,保证实施和方案设计同样是非常重要的。

4.4 不断的培训和完善方案和具体实施的方法
为了更好的观察疗效,就要有更多的条目和时间投入,在问诊的过程中,能尽量做到详尽占有资料。一方面需要增加投入,另一方面也要增加培训,培训也需要在之前,之中,进行多次反复,才能更准确的

填好表格,才有利于反应真实结果。

4.5 充分的质量控制是保证实施的制度法宝 制定一个质量控制的方案,并且请第三方来严格执行,非常非常的重要,这样从制度上可以把控临床研究的质量,让临床试验物有所值。

4.6 增加叙事医学的人文情怀让科学研究跟接近真实世界 研究充分尊重了患者的价值取向,符合循证医学思维原则,也是今后临床疗效评价的趋势。对于指标的选择,比较的固化,因为症状就那么多,医生对于症状的把握,总是从医生的角度出发。在方案设计的时候,可以多多考虑人文因素,让临床试验更接近真实。

随着叙事医学的发展,医学科学也更多的注重人文情怀,因为我们面对的人,面对的是生命,对于科学研究的目的来说,就是更好的为真实世界的人来服务的,所以,增加患者的价值取向,是我们努力的方向,增加患者感受的变化,也是更多的

另外,关于消化不良的核心指标群可以进行进一步的研究,制定功能性胃肠病的核心指标群,可以供临床试验选择和参考使用。在建立核心指标群的同时,应该考虑患者的感受,将患者填写的 PRO 以及相关的表格作为核心指标群的内容^[13]。

进行疗效评价核心指标群的探讨,需要和专业科室合作,建议建立核心指标讨论委员会,根据研究目的而制定核心指标群,加入循证医学及叙事医学的理念,尊重患者的价值取向^[14-16]。整个制定过程中,需要有一个人核心执笔,和临床专家,统计学,数据管理,方法学反复多轮沟通后确定。步骤就是撰写——讨论——修改——讨论——修改知道满意为止。

参考文献

[1]廖作霞. 三九胃泰治疗慢性胃炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2015,29(2):71-72.

- [2]褚建东. 三九胃泰颗粒治疗慢性浅表性胃炎 90 例疗效观察[J]. 中国社区医师,2014,15(28):100-101.
- [3]张利. 三九胃泰颗粒、奥美拉唑治疗慢性浅表性胃炎临床疗效[J]. 首都医药,2014,12(16):55.
- [4]朱珍妮. 三九胃泰颗粒治疗非萎缩性胃炎的临床疗效观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2014.
- [5]张震. 三九胃泰颗粒治疗功能性胃肠病的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2014.
- [6]陈福凯,卢立娜,孙照民. 三九胃泰颗粒治疗慢性胃炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(3):69-70.
- [7]中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 胃肠病学,2012,17(10):618-625.
- [8]中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国消化不良的诊疗指南(2007,大连)[J]. 胃肠病学,2008,13(2):114-117.
- [9]消化不良的辨证诊断共识意见[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(5):533-537.
- [10]Cordingley P: Research and evidence-informed practice: focusing on practice and practitioners [J]. Cambridge J Educ [serial online], 2008,38(1):37-52.
- [11]Evans D: Hierarchy of evidence: a framework for ranking evidence-evaluating healthcare interventions [J]. J ClinNurs, 2003, 12(1):77-84.
- [12]Mantzoukas S: A review of evidence-based practice, nursing research and reflection: levelling the hierarchy [J]. J ClinNurs, 2008, 17(2):214-223.
- [13]魏来临,张岩,邢冰. 疾病诊疗决策中如何具体融合患者的价值观[J]. 医学与哲学:临床决策论坛版,2008,29(16):1-2.
- [14]李萍萍. 临床决策:医患交流与合作的过程[J]. 医学与哲学:临床决策论坛版,2007,28(16):4-5.
- [15]Darlenski RB, Neykov NV, et al. Evidence-based medicine: Facts and controversies [J]. ClinDermatol, 2010, 28(5):553-557.
- [16]Broom A, Adams J, et al. Evidence-based healthcare in practice: A study of clinician resistance, professional de-skilling, and inter-specialty differentiation in oncology [J]. SocSci Med, 2009, 68(1):192-200.

(2017-05-10 收稿 责任编辑:徐颖)