

中药熏洗治疗跟痛症的临床试验质量评价

成舟¹ 陈丽芳² 谭登¹ 闵文^{1,2△}

[摘要] **目的:**采用国际公认的 CONSORT-中药复方和改良 Jadad 评分量表对近 10 年相关文献进行回顾分析,初步探讨中药熏洗治疗跟痛症随机对照试验(RCT)的质量状况,为今后进行中医药临床试验提供借鉴和思路。**方法:**计算机检索中国知网、万方、维普三方数据库,对纳入文献中的中药熏洗治疗跟痛症随机对照试验采用 CONSORT-中药复方和改良 Jadad 评分量表进行质量评价。**结果:**检索得 410 篇文献,经筛选后共纳入 43 篇文献。参照 CONSORT-中药复方中 25 条标准,仅有 1 篇在篇名及关键词中提及随机对照试验,3 篇提及盲法,无文献描述样本量的计算,11 篇提及随机分配的方法。此次纳入文献的研究结论均为阳性,但均未介绍效应大小及精度,亦无文献进行意向性分析(ITT)。据改良 Jadad 评分量表,纳入的 43 篇文献均在 0~3 分之间。**结论:**国内近 10 年中中药熏洗治疗跟痛症的随机对照试验质量普遍较低,研究者在参考及引用此类结果时需谨慎考量其真实性和准确性,并在今后中医药临床研究中高度重视和认真参照 CONSORT-中药复方和改良 Jadad 评分量表,提高中医药临床试验质量。

[关键词] 中药熏洗;跟痛症;临床试验;CONSORT-中药复方;改良 Jadad 评分量表;质量评价

[中图分类号] R681.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2018)02-0076-05

Quality Assessment of Clinical Trials of TCM Fumigation Treating Heel Pain

CHENG Zhou¹ CHEN Lili² TAN Deng¹ MIN Wen^{1,2△}

¹ The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine Nanjing 210029, China;

² College of International Education, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China.

Abstract Objective: To assess related literature retrospectively in recent 10 years by internationally recognized CONSORT-CHM formulas & improved jadad scale and to explore the quality of RCT of TCM fumigation treating heel pain, providing reference and ideas for the future clinical trials of traditional Chinese medicine. **Methods:** The literature retrieved from CNKI, WANFANG, WEIPU(VIP) Websites was presented using CONSORT-CHM formulas & improved jadad scale for quality evaluation. **Results:** A total of 43 articles screened from the preliminary 410 articles are included. With reference to the 25 standards in the CONSORT-CHM formulas, only one referred to randomized controlled trials in the title and abstract. 3 articles are referred to blindness; No literature is used to describe the sample size; 11 articles refer to the random allocation method. The results of this study are positive, but none of the effects of size and accuracy were introduced, and there was no intention-to-treat analysis(ITT). According to Improved Jadad Scale, 43 articles were included between 0 and 3 points. **Conclusion:** In recent 10 years, the quality of randomized controlled trial of TCM steam & wash treating Heel Pain is generally low in China. Researchers need to carefully consider its authenticity and accuracy when referring to and referencing such results, and in the future attach great importance to and seriously refer to CONSORT-CHM formulas and im-

proved jadad scale, and effectively improve the quality of clinical trials of Chinese medicine.

Keywords: TCM steam wash; heel pain; clinical trials; CONSORT-CHM formulas; improved Jadad scale; quality assessment

基金项目:江苏省基础研究计划(自然科学基金)-面上研究

项目(BK20151357)

南京大学计算机软件新技术国家重点实验室资助

项目(KFKT2014B20)

¹ 南京中医药大学第一临床医学院(南京, 210029)

² 南京中医药大学国际教育学院

△通信作者 E-mail: wenge1977@126.com

由跖腱膜炎、跟腱周围炎、脂肪垫炎、跟部滑囊炎等病引起的足跟部疼痛,临床上通常称为跟痛症^[1]。本病多见于中老年肥胖男性,与足跟部的劳损和退变关系密切。由于此类患者常于晨起或久坐后负重行走诱发足跟部疼痛,步行后可缓解或加重,自愈倾向不明显,严重影响生活质量及身心健康。据统计,美国跟痛症的人群发病率为 10%,每年有两百多万人因此就医^[2],我国暂无相关统计数据。目前西医的治疗大多集中在口服和外用消炎镇痛药、矫形支具、局部激素封闭以及体外震波等方面,极少患者采用手术治疗,但在治疗过程中常出现一些不良反应,如明显胃肠道反应、足跟脂肪垫萎缩、跟腱自发断裂、远期复发率高等^[3]。

从临床症状和发病特点角度看,跟痛症与“痹症”最为吻合。中医理论认为:中年以后,肝肾渐虚,筋骨劳损,风寒湿等外邪乘虚侵袭足跟,导致气血阻滞经络,不通则痛。在中医治疗跟痛症的临床方法中,中药熏洗被广泛使用。中药熏洗相比西药治疗,具有简单方便、安全有效、可反复使用等诸多优势。熏洗一方面促进局部血运,加速局部新陈代谢,另一方面熏洗使中药有效成分更好实现透皮吸收,刺激调节末梢感受器和促进炎症因子代谢,从而达到缓解疼痛的治疗效果^[4]。

随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)是目前评判医学试验结果有效性的金标准,RCT 质量直接决定试验结果的可信性和安全性^[5]。上世纪九十年代,临床试验报告统一标准(Consolidate Standards of Reporting Trial, CONSORT)的制定加强了 RCT 质量管理,并得到了全球学者广泛认可,但针对中医药临床试验的质量管理在声明中并未提及。卞兆祥、张伯礼等领衔中医药及循证医学团队与 CONSORT Group 成立联合工作组,经过一系列中医药临床试验方法学研究以及广泛征求意见,于 2017 年 6 月在《美国内科学年鉴》上发表了《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》(CONSORT Extension for Chinese Herbal Medicine Formulas 2017: Recommendations, Explanation, and Elaboration, 下称 CONSORT-中药复方),并首次以英文、简体中文、繁体中文版正文配编者按的形式刊出。CONSORT-中药复方在原有声明基础上,增加了中医药核心元素“证”和中药复方质量控制的内容^[6],对于切实提高中医药临床试验质量、加强中医药临床试验国际化推广、提升中医药国际影响力均具有重大意义。

Jadad 评分量表是一种评价随机对照试验质量的简明有效方法,改良 Jadad 评分量表在原有内容基础上增加了“随机序列隐藏”,科学性更加明显。改良

Jadad 评分量表简单易行,能够独立评价临床试验内在真实性,目前同样受到国际循证医学界青睐。

近年来,有关中药熏洗治疗跟痛症的临床试验并不鲜见,但其 RCT 质量尚缺乏系统规范的评价。本文将检索近 10 年来中药熏洗治疗跟痛症的相关文献,并采用国际公认的 CONSORT-中药复方和改良 Jadad 评分量表对其临床试验质量状况进行评价。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机分别检索中国知网、万方数据知识服务平台及维普仓储式在线作品出版平台三方数据库。检索时间为 2007.01.01~2017.10.01;检索词:中药熏洗、熏洗、跟痛症、足跟痛、跖腱膜炎、脂肪垫炎、跟腱周围炎、跟部滑囊炎、跟骨骨刺。根据不同数据库特征,分别进行主题词结合自由词、关键词、篇名联合全文的综合搜索。检索结果用 NoteExpress2.2.0.674 进行管理。

1.2 文献纳入标准

1)临床上据公认标准明确诊断为跟痛症;2)将随机对照试验(RCT)设定为试验设计方案;3)研究组或治疗组设置中药熏洗组或联合其他疗法;4)具有总体疗效试验。

1.3 文献排除标准

1)试验方案未设置对照组或安慰剂组;2)硕博毕业论文、综述及会议整理论文;3)回顾性病例研究;4)历史前后对照研究;5)对照组或安慰剂组为中药熏洗的试验;6)由骨折直接引起的跟痛症;7)非中文文献。

1.4 文献质量评价内容

1)CONSORT-中药复方,评价内容包括文题摘要及关键词、背景和目的、方法、试验设计、受试者、样本量、受试者流程、招募、纳入分析数、基线资料、干预措施、随机序列的产生、实施、盲法、分配隐藏机制、统计学方法、结局指标、结局和估计值、辅助分析、局限性、危害、可推广性、对应试验结果的解释以及试验注册和资金资助情况等 25 项条目。根据评价结果统计 CONSORT-中药复方表中符合各条标准的文献数及所占纳入总文献数的比例(%)。2)改良 Jadad 评分量表 评价内容:随机化序列产生的方法、随机序列的隐藏、盲法设计以及撤出与退出。每部分评分范围为 0~2 分,总积分范围为 0~7 分,0~3 分视为低质量研究,4~7 分视为高质量研究。根据评分结果统计各积分文献数及所占比例。以上两个评价方式均由两名评价者独立进行评价,评价过程中若存在意见分歧,则共同协商讨论解决。

2 结果

2.1 筛选过程及结果

由上述检索策略初始检索共得到 410 篇相关文献。第一次筛选,排除三方数据库中重复文献后得到 169 篇文献;第 2 次筛选,按纳入及排除标准,对 169 篇文献的文题、摘要以及全文作进一步筛选,最后共得到 43 篇文献(见图 1)。

2.2 CONSORT-中药复方

CONSORT-中药复方评价 RCT 文献质量,见表 1。

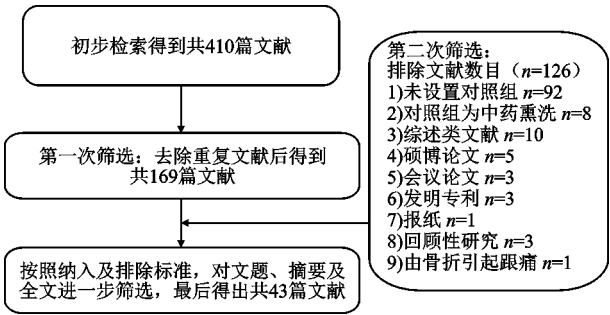


图 1 文献筛选过程及结果

表 1 CONSORT-中药复方评价 RCT 文献质量

论文章节/主题	条目号	对照检查的条目	中药复方扩展版	文献篇数 n(%)
文题、摘要和关键词	1a	通过篇目明确为临床随机试验	说明中药临床试验是针对某个中医证型、某个西医定义的疾病或某个具有特定中医证型的西医定义疾病(如适用)	1(2.3)
	1b	结构式摘要,包括试验设计、方法、结果、结论	说明复方的名称、剂型及所针对的中医证型(如适用)	35(81.4)
	1c		确定适当的关键词,包括“中药复方”和“随机对照试验”	1(2.3)
引言				
背景和目的	2a	试验的科学背景和试验理由的解释	从生物医学理论和/或传统中医学理论解释	17(39.5)
	2b	具体目的和假设	说明中药临床试验是针对某个中医证型、某个西医定义的疾病或某个具有特定中医证型的西医定义疾病(如适用)	7(16.3)
方法				
试验设计	3	描述试验设计(包括分配比例)		0
受试者	4a	合格标准	如需招募特定证型受试者,须使用公认的诊断标准及排除标准/或提供参考出处	37(86.0)
	4b	资料收集的场所和地点		36(83.7)
干预措施	5	详细描述各组干预细节,方便重复	5a 固定组成的复方 须说明复方出处、剂型、组方原则、制作及每种组成药物的具体认证方法,说明是否留样及如何获取	42(97.7)
			5b 个体化中药复方 同 5a,附加复方如何、何时和由何人加减	0
			5c 中成药 中成药的详细说明资料	0
			5d 对照组-安慰剂对照组 成份、相似程度、给药方法、质量控制及生产数据-阳性对照组,同 5a 至 5c	0
结局指标	6	完整而确切地说明主要和次要结局指标(包括时间和方法)	详细报告与中医症候相关的结局指标	1(2.3)
样本量	7	如何确定样本量		0
随机序列产生	8a	说明采用何种随机化方法		11(25.6)
	8b	随机方法类型(如区组化设计和各区组样本量多少)		41(95.3)
分配隐藏机制	9	如何执行随机分配,描述隐藏序列号所采取的方法与步骤		3(7.0)
实施	10	描述分配顺序的产生		1(2.3)
盲法	11	如果实施了盲法,说明盲态分布		3(7.0)
统计学方法	12	各组分析所用的统计学方法		27(62.8)
结果				

论文章节/主题	条目号	对照检查的条目	中药复方扩展版	文献篇数 <i>n</i> (%)
受试者流程	13	受试者被随机分配到各组以及被纳入主要结局分析的例数		42(97.7)
招募	14	招募期和随访时间的长短,采用日期表示		32(74.4)
基线资料	15	表格列出受试者的基线数据		6(14.0)
纳入分析的例数	16	受试者纳入到各组分析的例数		42(97.7)
结局和估计值	17	主要结局、次要结局指标的精度及效应量		0
辅助分析	18	所做的其他分析的结果		0
危害	19	出现的任何不良事件	(此条目无扩展)	12(27.9)
讨论				
局限性	20	试验的局限性		2(4.7)
可推广性	21	试验结果被推广的可能性	讨论中药复方于不同中医症候和疾病的作用	31(72.1)
解释	22	作出对应试验结果的解释	从传统中医学理论角度的解释	42(97.7)
其他信息				
试验注册	23	试验注册号及机构		0
试验方案	24	重复实验时在哪儿可获得完整试验方案		0
资助	25	资助和其他支持(如提供药品)的来源		0

2.3 改良 Jadad 评分量表

改良 Jadad 评分量表评价 RCT 报告质量见表 2.

表 2 改良 Jadad 评分量表评价 RCT 报告质量

改良 Jadad 评分	文献数 <i>n</i> (%)
0 分	21(48.8)
1 分	17(39.5)
2 分	2(4.7)
3 分	3(7.0)
4 分	0
5 分	0
6 分	0
7 分	0

3 讨论

CONSORT 声明及 Jadad 评分量表自 1996 正式公布至今已有 20 余年,但对于知名医学期刊中 RCT 质量调查发现,医学临床试验不规范现象依然普遍存在^[7]。CONSORT 声明中缺乏关于中医证型、方药等相关标准,存在中医药临床试验质量的评价盲区。CONSORT-中药复方在原有声明基础上增加了中医内容,尤其对中医证型和复方质量控制作了详细说明。本文采用 CONSORT-中药复方和改良 Jadad 评分量表,对近 10 年来中药熏洗治疗跟痛症 RCT 报告质量进行评价,结果发现此类临床试验质量普遍较低,存在多方面缺陷和不足,需要引起广大研究者重视。

3.1 CONSORT-中药复方

3.1.1 文题、摘要和关键词 纳入的 43 篇文献中仅有 1 篇(2.3%)在文题中判断出是否为 RCT,同时也只有此篇中关键词包含“随机对照试验”。由此可能导致部分 RCT 报道被检索者忽视,今后作者应在文题中直接标明为 RCT,亦须使用“中药复方”和“随机对

照试验”等适当关键词,以方便检索者查阅。

3.1.2 合格标准 43 篇文献中有 37 篇(86.0%)提及病例诊断及纳入标准,但其中有 12 篇(27.9%)并未说明排除标准。仅有纳入标准不能很好的控制临床上各种非研究因素,可能导致样本量增多,出现“假阳性”病例。研究者应结合试验研究目的以及试验干预特点来制定相对应的排除标准,统一研究对象基线,从而反映研究因素的真实效应。

3.1.3 干预措施 纳入文献中中药复方均为固定组成方,42 篇(97.7%)文献中均说明了干预措施细节,但在复方组成药物认证(包括产地、炮制方法、药理研究)及质量控制上还未见说明。虽然在现阶段,研究者们未必能轻易获取上述相关资料,但这仍会对其他研究者是否能完美重复研究造成不稳定因素。笔者仍期望研究者们尽可能完善药物资料及质量控制,提升试验透明度及可重复性。此外纳入文献中也无文献能设计出高相似程度的安慰剂,具体在 3.1.8 中探讨。

3.1.4 结局 纳入文献中仅有 1 篇(2.3%)论及报告了与中医症候相关的结局指标。中医药治疗疾病的 RCT 最好具有与中医症候相关的指标评价,才能更好地体现中医药治疗特色。

3.1.5 样本量 纳入总文献中无一篇文章在试验前进行样本量的设计。合理的样本量是在保证试验结果真实可靠的前提下设计的样本最少纳入量。样本量的确定与试验结果的真实性和可靠性密切相关,过大的样本量导致试验资源的浪费,而过小的样本量则会产生“假阴性”病例。

3.1.6 随机方法 总纳入文献中有 11 篇(25.6%)提及随机分配的方法,其中有 5 篇(11.6%)使用随机数

字表法,1篇(2.3%)使用单双号法,1篇(2.3%)用分层法。有3篇(7.0%)是按患者就诊时间顺序依次分配入治疗组或对照组,1篇(2.3%)按患者意愿分配入组,随机方法并不严谨。随机分配方法是设计及实施RCT的基础,更需各研究者的谨慎对待。

3.1.7 随机分配方案的隐藏 仅有2篇(4.7%)文献论及随机分配隐藏,但亦未能描述隐藏的具体操作。随机分配隐藏的缺失易导致研究者的选择性偏倚。据国外报道,无或不完善的分配隐藏机制能使试验结果的有效治疗率扩大30%~40%^[8]。

3.1.8 盲法 有3篇(7.0%)文献提及盲法,其中2篇为单盲,1篇为双盲。对照组多设置为口服西药或局部封闭治疗。中药熏洗治疗方案不易设置与其性状相似的安慰组,但研究者事先知晓分组情况,必然会产生选择性偏倚,从而影响试验结果。合适的中药熏洗方安慰组值得各研究者们的积极探寻。

3.1.9 受试者流程 纳入的43篇文献均未采用流程图,说明国内此类研究者对此项未予以足够重视。

3.1.10 分析的人数 纳入43篇文献均提供了纳入分析的各组受试者例数,可惜的是无一例进行意向性分析(Intention-To-Treat Analysis, ITT)。

3.1.11 结局和估计 无文献进行效应大小及精度计算,但研究者需要清楚的是,若效应量太小,即使试验干预结果差异达到显著水平,也意味着缺乏实用价值。因此,国内相关研究者在此方面需要引起足够重视。

3.1.12 不良反应及结果 有12篇(27.9%)报道了不良事件,其中大部分为胃肠道反应。不良事件并非RCT目的,但也必不可少,反映的是临床试验安全性,有时对于不良事件的总结,也有可能有意收获^[9]。虽然中医药取材于天然,被广泛认为较西药危害小,但研究者们仍须重视对于不良反应事件的报道。此外,纳入总43篇文献RCT阳性率为100%,亦有可能存在发表偏倚。

3.2 改良Jadad评分量表

纳入的43篇文献均分布在0~3分,其中仅有2篇(4.9%)文献提及随机分配隐藏,但未说明隐藏方法。虽然改良Jadad评分量表评价标准较为简易,但其仍能较好地评价RCT的信度、效度以及反应度。纳入文献评分总体偏低,使得中药熏洗治疗跟痛症相

关RCT的真实性遭受质疑,不利于此类研究深入。

综上所述,从CONSORT-中药复方和改良Jadad评分量表的评价结果来看,近10年发表的中药熏洗治疗跟痛症RCT质量普遍较低,问题主要集中在文题及关键词、合格标准、结局、样本量、随机方法、随机分配方案隐藏、盲法、受试者流程、分析的人数、结局和估计、不良反应及结果等几个方面。国内研究者对于上述标准认识重视不足,会对临床上推广中药熏洗治疗跟痛症造成困难。目前CONSORT-中药复方并不十分完美,仍须众多研究者的不断建议和继续完善^[6],但现阶段中医药研究者仍需严格按照CONSORT-中药复方及改良Jadad评分量表进行中医药RCT的设计与实施,为中医药临床提供可靠依据,促进中医药事业长足发展。

参考文献

- [1] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].4版.北京:人民军医出版社,2014:2285.
- [2] Rosenbaum AJ, Dipreta JA, Misener D. Plantar heel pain [J]. Med Clin North Am, 2014, 98(2): 339-352.
- [3] 李永文. 跖腱膜炎跟痛症的治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(7): 792-795.
- [4] 徐逸生, 张秋平, 杨仁轩, 等. 金桂外洗方对完全弗氏佐剂性炎症痛小鼠血清及局部组织 PGE2 浓度的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(10): 5-7.
- [5] 马少华, 李同林, 马勇. 基于 Consort 声明和改良 Jadad 量表评价中药治疗原发性骨质疏松症[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2015, 23(1): 22-25.
- [6] Cheng CW, Wu TX, Shang HC, et al. CONSORT Extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(2): W21-W34.
- [7] Ghimire S, Kyung E, Kang W, et al. Assessment of adherence to the CONSORT statement for quality of reports on randomize controlled trial abstracts from four high-impact general medical journals [J]. Trials, 2012, 13(1): 1-7.
- [8] Altman DG, Schulz K, Moher D, et al. The revised CONSORT statement reporting randomized trials explanation and elaboration [J]. Ann Intern Med, 2001, 134(8): 663.
- [9] 李瑞丽, 傅金英, 于胜男, 等. 不良事件与随机对照试验 [J]. 中国临床研究, 2016, 29(11): 1561-1564.

(收稿日期:2017-09-08)