

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.26.020

2000~2014 年中医药干预化疗所致消化道毒性反应 临床试验的方法学质量评价*

黄惠榕¹, 陈梅²

(福建中医药大学附属人民医院:1. 护理部;2. 肿瘤科,福州 350004)

[摘要] 目的 评价 2000~2014 年中国中医药干预化疗致消化道毒性反应临床试验的方法学质量。方法 计算机检索知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库及中国中医药数据库(2000 年 1 月至 2014 年 12 月),并辅以手工检索。采用 Cochrane 偏倚风险评估表对纳入的随机对照试验、半随机对照试验进行方法学质量评价。结果 最终筛选研究 291 篇,符合 Cochrane 偏倚风险评估表“低风险”标准至少一条的随机对照试验及半随机对照试验仅 76 个,总体方法学质量欠佳。结论 近 14 年来,中医药疗法干预化疗致消化道毒性反应的临床试验发表呈逐年上升趋势,但总体研究设计存在缺陷。

[关键词] 抗肿瘤联合化疗方案;胃肠道;毒性作用;临床试验;质量评价

[中图分类号] R28 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)26-3661-03

Methodological quality assessment of clinical trials on Chinese medicine interventional chemotherapy induced gastrointestinal toxic reactions during 2000—2014

Huang Huirong¹, Chen Mei²

(1. Department of Nursing; 2. Department of Oncology, Affiliated People's Hospital, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350004, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the methodological quality of clinical trials on Chinese medicine interventional chemotherapy induced gastrointestinal toxic reactions from 2000 to 2014. **Methods** The randomized controlled trials(RCT) and semi-RCT on Chinese medicine interventional chemotherapy induced gastrointestinal toxic reactions were retrieved from the China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang databases, VIP, China Biology Medicine Database (CBM) and Traditional Chinese Medicine (TCM) database by computer and supplemented by the manual retrieval (January 2000 to December 2014). The methodological quality assessment on the included RCT and semi-RCT was conducted by using the Cochrane risk assessment table of bias. **Results** 291 articles were finally screened out, only 76 of RCT and semi-RCT were conformed to the at least one of low risk standards of Cochrane risk assessment table of bias. Therefore the total methodological quality was not good enough. **Conclusion** The publishing of clinical trials on Chinese medicine interventional chemotherapy induced gastrointestinal toxic reactions shows the increasing trend year by year during the past 14 years. However, the different defects exist in the overall trial design.

[Key words] chemotherapy; gastrointestinal toxic reactions; clinical trials; quality evaluation

胃肠黏膜损伤是恶性肿瘤化疗后的常见并发症,主要表现为化疗后急性或延迟性恶心呕吐、腹泻等消化道毒性反应,并可继发严重的水电解质、酸碱平衡紊乱^[1-2]。循证医学(evidence-based medicine, EBM)理念促进了相关中医药临床试验数量不断增加^[3]。但目前,对国内相关中医药疗法干预化疗所致的消化道毒性反应临床试验的质量尚不清楚。鉴于此,本研究对过去 15 年间国内发表的所有关于中医药疗法干预化疗所致消化道毒性反应的临床试验进行方法学质量评价,以明确本领域临床试验存在的主要问题及未来研究设计中需要提高的方向。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除标准 纳入标准:2000 年 1 月至 2014 年 12 月发表的所有中医药干预化疗致消化道毒性反应的临床研究,包括随机对照试验(RCT)、半随机对照试验(Quasi-RCT)、非随机对照试验(Non-RCT)及病例报道等,发表类型为期刊论文、学位论文或会议论文,发表文种限中文。排除标准:综述、

Meta 分析、研究计划、临床经验体会及重复发表论文。学位论文与期刊论文为同一研究的文献,方法学表述最为详细者将被纳入分析。

1.2 检索策略 以(“中医 or 中药 or 中医药 or 中草药 or 中西医 or 灸 or 刺 or 膳 or 汤 or 粥 or 方 or 散 or 穴 or 压” and “化疗 or 化学疗法” and “胃 or 肠 or 消化 or 黏膜 or 粘膜 or 恶心 or 呕吐”)为关键词,并参考中国生物医学文献数据库(CBM)编制的中文主题词,在知网、万方、维普、CBM 及中国中医药数据库进行扩大检索,时间限定为 2000 年 1 月至 2014 年 12 月。同时,手工检索 2000 年 1 月至 2014 年 12 月国内主要的中医药核心期刊(《中医杂志》、《中国中西医结合杂志》、《新中医》、《中华中医药杂志》、《中国中西医结合急救杂志》、《中国中医基础医学杂志》、《中国实验方剂学杂志》)及各高等中医院校学报。

1.3 文献筛查方法 由两名研究者独立进行检索,将各数据库检索文献的题录导入文献管理软件。剔除重复发表文献后

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81403446)。 作者简介:黄惠榕(1965—),本科,副主任护师,主要从事中医外科康复护理方面的研究。

继续阅读题目及摘要,剔除不符合纳入标准的文献后进一步通过数据库下载或者图书馆原文传递获取全文进行分析。文献筛查流程按照“系统评价及 Meta 分析最佳报道标准”(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) 推荐的流程图进行报道^[4]。

1.4 资料提取方法 获取初筛文献后,根据 2011 年最新版 Cochrane 偏倚风险评估工具,设计相应的文献资料提取表,采用 Epidata3.1 数据库进行资料录入,并应用 Epidata 双录入数据模式进行核对。录入资料主要包括:(1) 基本信息(作者,题目,发表期刊,发表年份及研究地点);(2) 文献类型(RCT,半 RCT,非 RCT 或病例报道);(3) 干预措施(实施者,干预频次,总疗程及随访);(4) RCT 及半 RCT 的方法学质量评价(随机序列产生方法,随机方案隐藏,盲法运用,不完全结局数据报道,选择性报道研究结果,其他偏倚来源如样本量计算、基线评估、病例纳入标准、病例排除标准、西医诊断标准、中医辨证分型标准、疗效判断标准、安全性描述及统计学处理等)。

1.5 文献质量评价方法 采用 2011 年版 Cochrane 偏倚风险评估表对纳入研究进行方法学质量评估。该表包括 6 大项,分别是随机序列产生方法、随机方案隐藏、盲法(此项又细分为针对研究对象及研究者的盲法以及针对结局评价者的盲法)、不完全结局数据、选择性报告结果和其他偏倚来源(样本量计算,基线评估,诊断/纳入/排除标准,疗效判定标准,安全性描述及统计方法运用等)。每项使用“低偏倚风险”、“高偏倚风险”及“不清楚的偏倚风险”三级进行评价。

评判标准为(1) 随机序列产生方法:采用随机数字表、计算机随机、抛硬币或抽签随机为低偏倚风险,采用入院或就诊先后顺序、床号、住院号或患者生日随机等为高偏倚风险,未说明为偏倚不清楚;(2) 随机序列隐藏:采用中心随机、按顺序编码或使用不透光的信封等为低偏倚风险,未采用分配隐藏为高偏倚风险,信息不足难以判断为偏倚不清楚;(3) 盲法:对研究者及病例采用盲法且盲法不被破坏、仅对结果测量者采用盲法但不导致偏倚评为低偏倚风险,未采用盲法为高偏倚风险,信息不足难以判断为偏倚不清楚;(4) 不完全结局数据:有失访、退出或丢失报告,对有失访的研究采用意向性分析(intention-to-treat analysis, ITT) 为低偏倚风险,无报告或信息不足难以判断为偏倚不清楚;(5) 选择性报告结局:研究方案可利用及所有结局指标均报道或无研究方案但所有预期结果均报道评定为低偏倚风险,结局指标并未都测量或报道的主要结局指标采用预先未设计的分析方法为高偏倚风险,研究方案不可用或信息不足难以判断为偏倚不清楚。

2 结果

2.1 文献筛查结果 见图 1。

2.2 纳入文献的一般情况 291 篇文献中,期刊论文 271 篇,会议论文 18 篇,学位论文 2 篇。所有纳入文献中,RCT 216 个,半 RCT 31 个,非 RCT 21 个,病例报道 23 个。干预措施为中药方剂 160 个,穴位注射、针刺或敷贴 79 个,耳穴埋籽 25 个,灸法 11 个,药膳调护 5 个,中西医结合干预 8 个,及中药保留灌肠 3 个。

2.3 纳入研究的各年份分布情况 2000~2005 年,中医药疗法干预化疗致消化道毒性反应的研究较少,从 2006 年开始逐渐呈增长趋势,相关研究发表量于 2009~2010 年达到高峰。RCT 及半 RCT 文献的发表情况与纳入文献总的发表趋势类

似。所有纳入文献及 RCT/半 RCT 各年份发表量统计,见图 2。

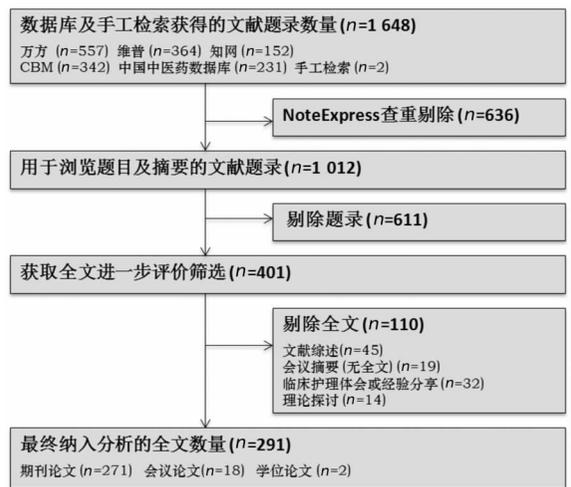


图 1 文献筛选结果

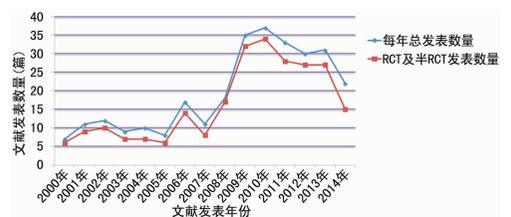


图 2 纳入选文献及 RCT/半 RCT 各年份发表量统计

2.4 纳入 RCT 及半 RCT 的方法学质量评价结果 247 个 RCT 及半 RCT 中,符合 Cochrane 偏倚风险评估工具“低风险”标准至少一条的研究仅 76(30.77%)个,具体评价如下。

2.4.1 随机方法的报告 216 个 RCT 中仅 45 个(20.83%)报道了随机序列产生方法,其中,27 个为随机数字表,13 个为抽签法,5 个抛硬币法。所有 RCT 及半 RCT 均未报道是否对随机序列的产生进行了隐藏。

2.4.2 盲法的应用 247 个研究中仅 14 个(5.67%)采用了盲法,其中 10 个为针对研究对象进行的单盲,4 个为针对结局指标评价者进行的单盲。

2.4.3 不完全结局数据 247 个研究中仅 1 个(0.40%)提及随访,9 个报道了退出、脱落及失访病例。其余均未报道不完全数据结局情况,没有任何一个研究进行 ITT 分析。

2.4.4 选择性报道结局 247 个研究均未报道原始的设计方案,大多数难以判断其是否存在选择性报道结局情况。15 个研究(6.07%)试验指标数据报道数量少于研究设计中观察指标数,可视为存在选择性报道结局。

2.4.5 其他偏倚来源 247 个研究均未报道样本估算方法;167 个(67.61%)描述了基线评估状况且表明组间具备可比性;89 个(36.03%)报道了病例纳入标准,82 个(33.20%)说明了病例排除标准,135 个(54.66%)报道了西医诊断标准,仅 36 个研究(14.57%)有中医证型诊断标准;209 个(84.62%)描述了疗效判定标准;大多数研究未对安全性进行描述,仅 45 个(18.22%)提及了干预后不良反应的发生情况,但仅 9 个(3.64%)报道了不良反应的结局。245 个研究(99.19%)对研究结果进行了统计检验,127 个(51.42%)研究的统计学方法运用适当,66 个(26.72%)统计学方法运用不恰当(等级资料未采用秩和检验而仅简单运用卡方检验),其余 52 个研究

(21.05%)因未报道具体统计学方法而无法判断其运用是否恰当。

3 讨论

国际肿瘤支持学会等组织,基于循证医学方法,将目前广泛应用于控制化疗致消化道毒性反应的干预措施进行了证据分级^[5-6]。推荐措施多为现代医学药物介入及物理治疗手段,仅“针刺内关缓解恶心呕吐”一项被列入第二级“考虑采用”措施,其余中医药干预手段均未获推荐^[5-6]。纵观本研究纳入文献,绝大多数干预仍集中在中药方剂及针刺、敷贴领域,药膳、中药灌肠及耳穴埋籽等领域研究偏少,且整体方法学质量欠佳。2000~2014年间,中医药干预化疗致消化道毒性反应临床报道总体呈逐年上升趋势,但各研究均存在不同程度的设计缺陷,总体质量偏低。纳入的 RCT 及半 RCT 中,满足 Cochrane 偏倚风险评估工具“低风险”标准至少一条以上的研究仅 30.77%。

3.1 随机方法报道及执行质量亟待提高 本研究纳入的大多数文献缺乏必要的随机方案描述。随机、盲法及分配隐藏对于减少选择性偏倚及增强组间可比性至关重要^[7],然而,上述方法在本次纳入研究中普遍应用不足,使研究结果不自觉地带有主观倾向,并导致研究出现选择性偏倚的可能,降低了研究的论证强度,研究者在参考和引用相关试验证据时应持谨慎态度。

3.2 中医药干预措施长期效应观察亟待重视 对病例进行随访有助于观察干预措施的长期效应,为确保研究的真实可靠,研究者亦应明确报道失访、脱落病例,对存在失访的研究应使用 ITT 分析,降低减员性偏倚^[8-9]。本研究纳入文献中,仅 1 篇论文提及了随访,9 个研究报道了脱落/失访病例,但并未就此进行 ITT 分析,这些均可导致夸大或低估试验干预效果。纳入的 RCT 及半 RCT 均未见等效结果报道,少数研究的部分指标报道了阴性结果,提示存在发表偏倚的可能。

3.3 强化样本量估算以增强研究的检验效能 样本量估算是临床科研质量控制的重要环节,样本过大将会增加研究负担,过小则增加了假阳性及假阴性结果的可能^[10-11]。然而,本研究中,所有 RCT 及半 RCT 均未报道样本量估算方法。在统计分析方面,基线评估应对重要项目的统计学异质性进行比较,明确各研究组间的可比性,本研究中,大多数文献报道了组间基线评估的统计分析结果,有效地减小和控制了组间的混杂因素^[12]。

3.4 依照标准诊断指南及制定严格的纳入排除标准 本研究纳入的 RCT 及半 RCT 中,半数以上均描述了明确的西医诊断标准。中医药临床试验的特殊性在于辨证论治,但仅 36 个研究表明了纳入病例的中医辨证分型标准,且各研究间的证型标准不统一,这虽然在一定程度上体现了中医个体化治疗的特色,但治疗的量化性和各标准统一性的不足,在相当范围内限制了此类干预手段的推广应用。纳入分析文献中,不超过半数的研究制订了详细的纳入排除标准,难以避免其余治疗因素对干预结果的影响。鲜有文献对干预后的远期效应及患者主观资料如整体生存质量进行报道,这可能与纳入研究未进行远期随访有关。仅少数研究对干预措施产生的不良反应进行评价,难以明确中医药干预措施的临床应用安全性。

4 小结

今后的研究需注意在研究设计上的进一步完善,有条件的

科研机构可进行大规模、多中心的临床试验,对中医药干预措施的临床疗效及安全性进行全方位的探讨,推动传统中医中药的国际化。同时,在中医药缓解化疗致消化道毒性反应领域,研究者可更多关注药膳调护、耳穴埋籽及中药灌肠等领域,明确其临床疗效并着眼发展简便易行、经济有效的中医药干预措施^[13-14]。

参考文献

- [1] Sonis ST. Regimen-related Gastrointestinal toxicities in cancer patients [J]. *Cur Opin Suppor Pallia Care*, 2010, 4(1): 26-30.
- [2] Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, et al. Management of oral and gastrointestinal mucositis; ESMO Clinical Recommendations [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 (Suppl 4): 174-177.
- [3] 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.
- [4] Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) statement and publication bias [J]. *J Cranio Maxillofacial Surg*, 2011, 39(2): 91-92.
- [5] Grenon NN, Chan J. Managing toxicities associated with colorectal cancer chemotherapy and targeted therapy: a new guide for nurses [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2009, 13(3): 285-296.
- [6] Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis [J]. *Cancer*, 2007, 109(5): 820-831.
- [7] 谭景予, 陈锦秀, 刘贤亮, 等. 化疗致消化道毒性反应的临床护理实践方案[J]. *护士进修杂志*, 2012, 27(11): 972-975.
- [8] 姚魁武, 张良登, 王阶, 等. 近 5 年部分核心期刊中医药治疗冠心病心绞痛随机对照试验的质量评价[J]. *北京中医药*, 2011, 30(3): 171-175.
- [9] 梅丽娟, 郑国华, 陈庆月, 等. 2006~2011 年我国中医药护理临床试验的方法学质量评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(6): 735-739.
- [10] 刘德平. 何为意向性治疗分析[J]. *中国心血管杂志*, 2012, 17(2): 99.
- [11] 李雪晶, 杨薇, 唐由之, 等. 中医药治疗年龄相关性黄斑变性文献的方法学质量评价[J]. *中国中医眼科杂志*, 2009, 19(2): 83-86.
- [12] 李婵娟, 蒋志伟, 王锐, 等. 随机对照药物临床试验样本量估计[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(10): 1132-1136.
- [13] 王波, 詹思延. 国外循证临床实践指南制定的方法与经验 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 5(4): 334-336.
- [14] 汪玉洁, 谭景予, 陈锦秀. 中医药膳干预对肿瘤化疗后不良反应的文献研究[J]. *护士进修杂志*, 2013, 28(23): 2133-2136.