

The Methodological Quality assessment of Current Traditional Chinese Medicine's Clinical Trials

Zhi Cui^{1,a}, Zhiting Liu^{1,b}, Xinzhao Cai^{1,c}, Ying Bian^{1,d,*}

¹State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, 999078, Macau, China

^ae-mail:mb75843@um.edu.mo, ^be-mail:mb75839@um.edu.mo, ^ce-mail:mb75828@um.edu.mo, ^de-mail:bianyingumac@126.com

Keywords: Traditional Chinese Medicine, clinical trials, randomization clinical trials

Abstract: Objective: To figure out the current development of the TCM clinical trials in 2016 and to analyze the main problems of the TCM clinical trials. Method: The keywords *traditional Chinese medicine, TCM, clinical trials and clinical study* were used in CNKI and PubMed to search the clinical trials on TCM, published from January 1st to December 31st in 2016. The meta-analyses and the systematic reviews got excluded. The quality assessment was conducted according to the CONSORT statement. IBM SPSS Statistics 22 was used for the statistical analyses. Result: Of 210 TCM clinical trials identified, 158 RCTs were included, 42 from CNKI and 116 from PubMed. On average, 77.85% of the items on the checklist were provided for all the trials included. Item participants, item interventions, item objectives, item outcomes were fully met while item randomization sequence generation, item implementation and item statistical methods remained partially met. In particular, item sample size, item allocation concealment and item blinding/masking showed in an unfavorable situation. Conclusion: The proportion and the quality of TCM RCTs still needs to be improved, especially item sample size, item allocation concealment and item blinding/masking. The quality of RCTs from PubMed was much higher than those from CNKI and the quality of RCTs on drug was higher than those on non-drugs.

中药临床试验的方法学质量评价

崔志^{1,a}, 刘芷婷^{1,b}, 蔡心曩^{1,c}, 卞鹰^{1,d,*}

¹澳门大学中华医药研究院中药质量研究国家重点实验室, 999078, 中国澳门

^ae-mail:mb75843@um.edu.mo, ^be-mail:mb75839@um.edu.mo, ^ce-mail:mb75828@um.edu.mo, ^de-mail:bianyingumac@126.com

关键词: 中药; 临床试验; 随机对照试验

摘要: 研究目的: 探究当下中药临床试验的总体质量并分析其主要问题。研究方法: 在中国知网 (CNKI) 和 PubMed 两个数据库中检索关键词“中药”、“临床试验”、“临床研究”查找 2016 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日关于中药临床试验的文献, META 分析和系统性研究的文章将被排除。使用 CONSORT2010 版本进行质量评价。使用 SPSS22 进行统计学分析。研究结果: 共纳入 210 篇中药临床试验, 158 篇使用随机对照试验 (RCT), 42 篇来自于 CNKI, 116 篇来自于 PubMed。CONSORT 指南规定十项指标中 77.85% 的内容有所体现。其中, 指标受试者、干预方法、目的、结局指标的要求完全满足, 指标随机序列产生方法、随机实施方法、统计方法的要求部分满足, 而指标样本量大小、遮蔽实施的细节、盲法的完成

情况并不乐观。研究结论：总体而言，中药临床实验中 RCT 的比例和质量有待提高，特别是指标样本量大小、遮蔽实施的细节、盲法。英文文献的质量优于中文文献，药物研究质量优于非药物研究。

1. 背景

2016年中国的中药方面的支出达到415亿人民币，占全国财政支出的22%。(1)而中药市场的发展吸引着国际医药产业的关注，对于中药临床试验的成果十分重视。(2-4)然而，中药是建立在数以百年的中医理论体系下发展而来的，所以在以西医理论为主导的国家中，中药的有效性一直以来因为缺少可靠的临床试验数据支持而受到质疑，这也成为中药推广海外最大的阻力。

经过多年的发展和完善，在20世纪RCT被视为判断药物治疗方法是否科学合理的黄金准则(5)。为了规范以及提高RCT研究的文献质量，制定统一的标准指南，各国的专家联合制定了 *Consolidated Standards of Reporting Trails (CONSORT)* 声明。(6)

如今，从设计完整的RCT试验得到的结果在国际上是被认为是可靠且有效的，而内容不完善的RCT试验的结果则会对实验结论产生重大影响。(7-14)因此RCT质量的高低对于判断临床试验的质量有着重要影响。随着国家对于中药产业投入的不断重视，对中药产品海外推广力度的不断加大，提高中药RCT质量是完成这一战略的重要关键。尽管近年来对于中药RCT的研究越来越多，但是将RCT的方法学质量纳入研究内容的却很少。深入了解中药临床试验的质量与现况，对未来中药RCT研究的发展格外重要。

2. 研究目的

探究目前中药RCT的质量及发展情况，分析其存在的问题。

3. 研究方法

在选取的两个数据库中国知网(CNKI)和PubMed中，在主题、关键词、摘要范围内检索“中药”、“临床试验”、“临床研究”，以“OR”和“AND”连接，时间限定在2016年1月1日至2016年12月31日。

纳入条件：必须是关于中药临床试验的报告或研究文献。非药物的中药研究，包括针灸、推拿等也满足纳入条件。

排出条件：任何非中药临床试验的文献、缺少全文的文献、关于中药临床试验的META分析或系统综述将会被排出。

使用CONSORT2010版本作为质量评价的指南，选取了具有代表性的10条指标，分别是1.受试者、2.干预方法、3.目的、4.结局指标、5.样本量大小、6.随机序列产生方法、7.遮蔽实施的细节、8.随机实施方法、9.盲法、10.统计方法。

在这篇研究中，指标的占比按照高低分为四个水平，占比100%的为完全满足指标要求，占比大于等于60%小于100%的为部分满足指标要求，占比大于等于10%小于60%的为轻微满足，占比小于10%的为完全不满足。

4. 结果

一共检索得到1546篇文章，502篇来自PubMed，1044篇来自CNKI。经过筛选，1336篇文章由于是非中药物临床试验或是META分析和系统综述排出，剩下的210篇文章中30篇来自PubMed的文章优于缺少全文排出。最终纳入180篇文献，48篇来自CNKI，132篇来自PubMed。其中42篇CNKI研究是RCT研究，全部满足指标1到4的要求，指标5至10

的满足情况分别是 7、19、3、42、8、3，116 篇 PubMed 研究是 RCT 研究，全部满足指标 1 到 4 的要求，指标 5 至 10 的满足情况分别是 44、93、53、112、63、115。对二者的占比做卡方分析（显著性水平 P 值小于 0.05），指标 5、6、7、9、10 的 P 值分别为 0.012、0.000、0.000、0.574、0.000、0.000，结果差异有显著性。

对于来自 PubMed 的 RCT，平均 81.38% 的指标内容得到满足，而来自 CNKI 的 RCT 只有 68.10% 的指标内容得到满足。对于所有的 RCT 研究，平均 77.85% 的内容得到满足。与 2005 年之前的 36.00% 和 2006 年的 62.90% 相比是一个显著的提升，具体到每一项指标上，完全满足的指标从 2006 年的受试者、目的、结局指标增加到 2016 年的受试者、干预方法、目的、结局指标，而随机序列产生的方法、随机实施方法、统计方法依然维持部分满足，而样本量大小、遮蔽实施的细节、盲法依旧是满足程度最低的三项。药物研究的 RCT 共 122 篇，全部满足指标 1 到 4 的要求，指标 5 至 10 的满足情况分别是 34、81、31、119、51、118。非药物研究的 RCT 共 53 篇，全部满足指标 1 到 4 的要求，指标 5 至 10 的满足情况分别是 17、40、26、52、23、52。对二者的占比做卡方分析（显著性水平 P 值小于 0.05），指标 7 的 P 值为 0.002，结果差异有显著性。

5. 讨论

根据研究结果，中药 RCT 的总体情况在过去的十年间发展迅速，但还是有问题没有得到解决，总体质量仍低于预期。第一个明显的问题就是即使是按照 RCT 试验设计的中药临床试验，也并没有完全遵守 CONSORT 中对 RCT 内容的要求，这种情况在中文文献中更为明显。一些调查研究表明，在中文期刊接收的文献中只有 6.8% 的文章是真正的严格遵守 CONSORT 要求设计的 RCT。(15) 另外一个明显的问题就是，即使经过十年的快速发展，在样本量大小、遮蔽实施的细节和盲法部分的问题始终没有得到足够的重视，这三个指标的完成情况依旧是所有指标中最差的，并没有得到改善。最后一个显著的特点就是，在中药的临床试验研究中，中文文献的质量与英文文献存在着巨大的差距。

除此之外，中药 RCT 的药物研究与非药物研究的发展并不平衡。除了前四项指标双方都完全满足的指标，其他每一项指标，非药物研究完成的程度都要高于药物研究。这个趋势在所有来自于 PubMed 的 RCT 中也是一样的，但是在来自 CNKI 的中药 RCT 中，情况则刚好相反，中文的药物研究的指标完成情况是要优于中文的非药物研究。

另外一个中药 RCT 研究中普遍存在的问题是 RCT 文章的内容结构混乱。在所有纳入的文章中，很大比例的文章经常会将 CONSORT 要求的指标打乱顺序或者混在一起描述。这就对判断每一项特定指标的内容是否完整造成了极大的困难。而且由于将不同的指标混合在一起描述，针对每个指标的细节内容的描述就受到了压缩，导致内容模糊，对其最后的质量判断造成影响。

6. 结论

尽管这几年来中药的临床试验的研究发展迅速，尤其是遵循 RCT 试验设计的临床试验研究逐渐增多。但是仍存在许多影响 RCT 质量的关键问题有待解决，尤其是其方法学质量仍需要重点检验。目前中药 RCT 发展过程最需要解决的问题分别是遵守 RCT 试验设计的临床试验比例仍然需要提高，其次是中文文献与英文文献的质量差距过大，药物研究与非药物研究的失衡以及 RCT 文献文章结构混乱。至于针对 CONSORT 的具体指标，样本量大小、遮蔽实施的细节以及盲法这三个指标极其需要重视，是当前需要强调改善的重点。对于中文文献来说，研究人员需要更加重视关于非药物研究的文章在指标 5、6、7、9 方面 CONSORT 要求的内容；而对于英文文献来说，研究人员需要更加重视关于药物研究的文章在指标 5、

7、9 方面 CONSORT 要求的内容。除此之外，对于医药期刊而言，杂志社需要更加严格地审核接收的文章，特别是中文文章。

References

- [1] National Bureau of Statistics of China CSPD: Zhongguo tongji nianjian. 16, 2017.
- [2] Lai S, Hu J and Guo XJJJoGUoTCM: Evidence-based medicine and clinical studies of traditional Chinese medicine. 17: 1-8, 2000.
- [3] Liu J, Xia YJZZxyjhzzZZjzCjoit and medicine W: Quality appraisal of systematic reviews or meta-analysis on traditional Chinese medicine published in Chinese journals. 27: 306-311, 2007.
- [4] He J, Du L, Liu G, et al.: Quality assessment of reporting of randomization, allocation concealment, and blinding in traditional Chinese medicine RCTs: a review of 3159 RCTs identified from 260 systematic reviews. 12: 122, 2011.
- [5] Meldrum MLJHocoNA: A brief history of the randomized controlled trial: From oranges and lemons to the gold standard. 14: 745-760, 2000.
- [6] Schulz KF, Altman DG and Moher DJIjos: CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. 9: 672-677, 2011.
- [7] Gluud LLJAjoe: Bias in clinical intervention research. 163: 493-501, 2006.
- [8] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ and Altman DGJJ: Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. 273: 408-412, 1995.
- [9] Moher D, Jones A, Cook DJ, et al.: Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? 352: 609-613, 1998.
- [10] Wood L, Egger M, Gluud LL, et al.: Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. 336: 601-605, 2008.
- [11] Kunz R, Vist G and Oxman AJCDSR: Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. 2, 2007.
- [12] Kunz R and Oxman ADJB: The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. 317: 1185-1190, 1998.
- [13] Li JJCJoE-bM: Allocation concealment: why and how. 4: 714-715, 2004.
- [14] Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA and Altman DGJJ: Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. 272: 125-128, 1994.
- [15] Wu T, Li Y, Bian Z, Liu G and Moher DJT: Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? 10: 46, 2009.