• 循证医学 •

中医药治疗复发性口腔溃疡 临床随机对照试验文献质量分析

廖明娟, 蒯纲, 王永灵, 戚清权

(上海交通大学医学院附属第九人民医院, 上海 200011)

摘要: 目的 系统评价中医药治疗复发性口腔溃疡的临床随机对照试验(RCT)的文献质量。方法 全面检索有关中医药治疗复发性口腔溃疡的RCT文献, 参照Cochrane手册对其进行评价。结果 共有分布于41种杂志上53篇符合要求的文献, 出现12种诊断标准和8种疗效标准, 39篇有基线比较, 3篇采用盲法, 2篇提及随访情况, 10篇提及不良反应, 0篇报告失访情况。结论 中医药治疗复发性口腔溃疡的RCT质量有待提高。

关键词: 复发性口腔溃疡; 随机对照试验; 中医药疗法; 循证医学

中图分类号: R2-05; R276.815.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-5304(2010)05-0021-03

Analysis of Randomized Controlled Trials of Traditional Chinese Medicine for Recurrent Oral Ulcer
LIAO Ming-juan, KUI Gang, WANG Yong-ling, et al (*The Ninth People's Hospital of Medical College Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China*)

Abstract : Objective To systemically evaluate the quality of randomized controlled trials (RCTs) of recurrent oral ulcer (ROU) treated by traditional Chinese medicine. Methods The randomized controlled trials of TCM treatment on ROU were retrieved, and the related information from database was retrieved and assessed with Cochrane Handbook. Results Fifty-three articles in 41 journals were found. There were 12 diagnostic criteria and 8 effect criteria. Base-line comparison in 39 articles, blind methods in 3 articles, follow-up survey in 2 articles, adverse reaction in 10 articles, no case loss in all articles were reported. Conclusions The quality of RCTs of TCM for ROU should be improved.

Key words : recurrent oral ulcer; randomized controlled trials; traditional Chinese medicine; evidence-based medicine

复发性口腔溃疡(recurrent oral ulcer, ROU)亦称复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU), 属中医“口疮”范畴。其特点是反复发作, 久治难愈, 轻者间歇发生, 数月一次, 重者连绵不断, 持续较长时期, 有些患者病程甚至可达数年乃

基金项目: 上海中康医院发展中心市级医院中医特色专科建设项目(SHDC12007507)

至数十年之久。ROU 发病因素的相关研究报道甚多, 但目前尚无明确定论, 普遍认为 ROU 的发病与遗传、免疫、感染、内分泌、微量元素、精神等多种因素有关^[1]。现代医学尚无特效疗法, 远期疗效不理想, 易复发且难于控制; 中医药对该病治疗有独特的优势。我们按照国际 Cochrane 协作网循证医学(EBM)标准对中医药治疗 ROU 的临床随机对照试验(RCT)文献进行统计分析并予以方法学质量评价, 以期了解中医药治疗 ROU 的临

无根苔提示胃阴枯竭、胃气衰败, 是无胃气的征象, 提示正气已衰, 病情重。病邪伤及脾胃, 致脾胃虚弱, 运化无权, 湿浊内生, 湿性粘滞, 易蕴而化热, 湿热互结, 反映在舌苔上表现为厚黄腻苔。故厚黄腻苔的患者病情较重, 多为中、晚期^[3]。临终患者舌质 G、B 值较非临终患者降低, R 值相近, B 值有统计学意义($P < 0.05$), R/G、R/B 增高, R/B 有统计学意义($P < 0.01$)。临终患者薄苔 G、B 值较非临终患者降低, R 值相近, R/G、R/B 增高, R/B 有统计学意义($P < 0.05$)。2 组厚苔 RGB 值相近($P > 0.05$)。

本研究初步结果提示, 大肠癌临终患者的舌质、舌苔及其 RGB 值有一定的特征性, 其变化可以作为大肠癌临终患者的参

考指标, 为肿瘤的舌诊量化研究服务于临床提供了方法和技術上的支持, 为后续研究奠定了基础, 对丰富中医舌诊的理论、提高舌诊的临床指导作用具有重要的意义。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范(第三分册)[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991. 1-2.
- [2] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995. 38-45.
- [3] 樊冬香, 胡家才, 宋恩峰. 胃癌手术前后舌苔变化的研究[J]. 中医杂志, 1999, 40(7): 43.

(收稿日期: 2009-09-18, 编辑: 陈静)

床研究现状,为中医药治疗 ROU 的临床试验提供慎重、准确的参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献来源

机检和手检相结合。检索范围:中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisk)1999—2009 年文献。各库交叉检索,以免遗漏。检索策略:分别以“复发性口腔溃疡”、“复发性口疮”、“阿弗他”、“RAU”或“ROU”为关键词,二次检索“中医药疗法”,再筛选出提及“随机对照”、“随机分组”的文献。

1.2 纳入文献标准

①研究类型:中医药治疗 ROU 的 RCT,包括半随机对照试验;②干预措施:文献中治疗组干预措施为中药汤剂、片剂、胶囊等口服药或局部外敷中药制剂,对照组干预措施为对症治疗的口服西药、中药、外用药;③有明确的疗效评价标准:用有效(临床治愈、显效、好转)和无效等级资料的人数作为疗效判定指标;④在国内专业杂志上公开发表的文献。

1.3 排除文献标准

①中医药治疗 ROU 的动物实验、综述、经验介绍、个案、重复发表文献;②合并用药对疗效有明显影响者。

1.4 评价方法

参照 Cochrane 手册评价文献质量的方法。

2 结果

2.1 一般统计资料

共收集到 62 篇中医药治疗 ROU 的 RCT 文献,排除中西药结合治疗与单纯西药对照的文献 4 篇,排除未对临床疗效进行统计的 1 篇文献,排除重复发表的 3 篇文献,排除自身对照的文献 1 篇,共收集 53 篇符合标准的文献,分布于 41 种杂志上。其中发表 2 篇以上的杂志为《湖北中医杂志》(5 篇)、《临床口腔医学杂志》(3 篇)、《中国中西医结合杂志》(2 篇)、《上海中医药杂志》2 篇。

2.2 中医证候分类

53 篇文献中,ROU 中医辨证分型大致可分为脾胃伏火型、心火上炎型、肝郁蕴热型、阴虚火旺型、脾虚湿困型、气血两虚型等证型。治疗药物如“愈疡汤”、“口疮宁颗粒”、“六味地黄丸”、“补中益气汤”等。局部辨证用药有辛及涂剂、养阴生肌散等。

2.3 诊断、纳入和排除标准情况

2.3.1 诊断标准 共出现 12 种诊断标准,超过 3 篇的有《口腔内科学》(6 篇)、《口腔黏膜病学》(6 篇)、《中医病证诊断疗效标准》(3 篇)等。自拟标准的 8 篇,18 篇无明确的诊断标准。

2.3.2 纳入和排除标准 21 篇文献有纳入标准,20 篇文献列出排除标准。32 篇文献无纳入和排除标准的描述。

2.4 疗效判定标准

共出现 8 种疗效判定标准。其中超过 3 篇的有《中医病证诊断疗效标准》(9 篇)、《2000 年中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会通过的复发性阿弗他溃疡疗效评价试行标准》(8

篇)、《中药新药临床研究指导原则》(3 篇)。12 篇文献采用自拟疗效判定标准,9 篇文献无明确的疗效判定标准。

2.5 临床试验方案的设计

2.5.1 随机化应用 纳入的 53 篇文献中 38 篇文献仅描述为将“病例随机分为治疗组和对照组”,未对随机序列的产生及具体随机步骤进行说明,因而无法判断其随机化方法正确与否。有 5 篇用“随机数字表”随机分组;2 篇“按完全随机化试验分组原则”;1 篇“按 3/2 比例以信封法随机分组”;7 篇未提及随机字样。53 篇文献皆未提及随机隐藏。

2.5.2 对照运用 27 篇采用口服药,16 篇采用局部治疗与口服药相结合,10 篇采用局部外敷药,没有文献使用安慰剂对照。口服药对照中,19 篇采用西药对照,7 篇采用中药对照,1 篇采用西药与中药结合使用。对照组所采用的治疗一般为常规治疗,如局部用“洗必泰药膜”、“口泰”、“冰硼散”、“西瓜霜”、“华素片”等,全身用“维康福”、“左旋咪唑”、“强的松”、“维生素 B₂”及抗生素等。

2.5.3 样本含量情况 试验组样本含量为 20~30、31~50、51~100、101~500 及 501 以上的研究分别有 3、19、19、11、1 篇。所有文献均没有样本含量估算的说明。

2.5.4 组间均衡性的比较 14 篇文献没有组间均衡性的比较。39 篇文献有组间均衡性比较,但多数只对性别、年龄、病程、病情指标等项目中的一部分内容进行了简单描述,结论为“2 组具有可比性”,较少有详细的统计比较说明,仅 1 篇文献给出具体的 *P* 值。因此,难以判定均衡性的好坏。

2.5.5 盲法的运用 1 篇文献采用单盲法;有 2 篇文献采用了双盲法,其中 1 篇未交代揭盲。

2.5.6 疗效评价指标 所有文献均评价了临床疗效(痊愈、显效、好转、无效),大多试验采用了描述性指标如溃疡面愈合或缩小、疼痛及伴随症状消失或减轻等,仅有 4 篇文献采用了实验室指标,检测用药前后免疫学指标的变化,白细胞介素-1(IL-1)水平、全血粘度变化等。

2.5.7 统计学方法的运用 所有文献均对所给数据进行了统计处理。所采用的统计方法有 *t* 检验、*Ridit* 分析、秩和检验等。所采用的统计软件主要是 SPSS、SAS、Stata 等。20 篇文献未明确说明应用何种统计方法,只简单描述为“经统计学处理,2 组有显著性差异($P < 0.01$)”,或“与对照组比较, $P < 0.05$ ”等,因此,无法判断其统计方法正确与否及统计结果是否确凿。在给出统计方法的 33 篇文献中,有 4 篇文献的统计方法明显有误,即对临床疗效(痊愈、显效、好转等)等级分类资料采用了 *t* 检验,对平均愈合天数等计量资料采用卡方检验。在统计过程中,所有文献(53 篇)均给出了计算检验统计量所需的原始数据。给出了全部或部分具体检验统计量值(*u* 值、 χ^2 值、*W* 值)的文献只有 8 篇,其余未给出检验统计量值。仅 1 篇给出具体的 *P* 值。治疗组和对照组的疗效统计分析,仅 3 篇文献 $P > 0.05$ 。

2.5.8 随访情况 有 2 篇文献提及了随访观察情况。

2.5.9 不良反应的报告情况 有 10 篇文献提及了不良反应的观察和记录问题。但多描述为“治疗组未发现明显副作用”,

“对照组可见食欲减退、皮疹、白细胞减少”等。

2.5.10 退出与失访病例的记录与分析情况 没有文献报道有关失访情况。

2.5.11 临床多中心协作研究 有2篇文献提及临床多中心协作研究,其中1篇未交代多中心单位。

3 讨论

EBM是以证据为基础的医学,针对临床各科疾病的病因、诊断、治疗、预后和卫生经济学研究以及医学教育和卫生决策等方面内容,通过系统收集各领域开展的临床研究结果,进行全面定量的综合分析评价[如RCT和荟萃分析(Meta-analysis)等],并以最为便捷的大众媒体(如Medline等)来发表结果,为医疗实践提供可靠的科学依据^[2]。中医药虽然已经建立起一套比较系统的理论体系和独特的诊疗方法,但在临床疗效评价上尚缺乏规范,主要是朴素地根据病患的主观症状和体征来判定疾病的向愈与否^[3]。要使中医药优势和特色得以发扬光大,就必须在临床研究方法论上有所突破和创新,采取当代科学的、有效的、高效率的研究方法,发掘和提高中医药内涵是当前临床研究工作所面临的紧迫任务,而EBM为此提供了一套行之有效的方学^[4]。目前,RCT是医学界公认的对干预措施有效性评价提供最有力支持强度的研究方法^[5-6],但国内发表的中医药临床研究文献的规范性较差,结论的真实性难以得到公认,难以提供EBM所需的最佳证据。为此,我们评价了中医药治疗ROU的RCT的方法学质量,以期找出问题,为进一步提高中医药临床研究质量提供借鉴。

从上述文献分析情况来看,按照国际Cochrane协作网EBM标准,中医药治疗ROU的RCT还存在诸多问题:(1)疾病诊断标准以及中医辨证标准不统一,大部分文献没有纳入和排除标准。因此,试验结论较难在临床中推广应用。(2)疗效评定标准不统一,较少选择客观的疗效评价指标。纳入文献所采用的疗效指标多为临床症状指标,疗效判定标准主观性较强,难以达到规范化和量化,缺少客观性判断指标,结果难以重复验证。(3)随机化程度低,随机分组的方法没有具体的交代。随机化原则是保证试验中非处理因素均衡一致的重要手段。大部分文献仅提及随机的字眼,但并未叙述具体的随机过程和随机方法,或方法与分组结果相矛盾,2组间例数相差甚远,不符合随机化的一般规律,因而使这种字面“随机”的可信程度大大降低。(4)对照物的选择需仔细斟酌。中医药临床疗效对照物的选择主要取决于试验目的和专业要求^[7]。部分文献对照组中合并用药,药物干预方法与治疗组不一致,影响疗效判定结果。(5)组间基线资料统计不全。几乎所有文献都没有均衡性资料的详细比较分析,难以体现均衡的原则,无法客观地反映处理因素的效应,这可能导致选择性偏倚,使试验的差异不能排除是由于基线资料的不均衡引起的。(6)缺乏样本量计算依据。样本量的正确确定既可以避免检验效能过低而出现假阴性结果,又可防止人力、物力的浪费。此次研究结果表明,大部分文献在样本含量的大小和组间的样本分配比例的确定上显得比较随意,这将直接影响试验的严密性与可行性。(7)盲法和安慰剂对照使用率过低。盲法可以避免或减

少测量性偏倚、沾染以及干扰等影响,本次研究中,仅3篇文献使用盲法,使得结论可靠性较差。使用安慰剂对照的设计太少或选择对照组不合理,也影响研究的质量^[8]。(8)许多文献未明确指出所应用的统计方法,也未给出具体的检验统计量值,因此,无法判断其统计方法是否正确。(9)随访、失访、病例丢失等情况描述不足,未做正确的统计学分析,难以获得真实可靠的结果,影响结果的可信度。(10)不良反应的记录缺乏,影响结果的真实性。(11)缺省临床多中心协作研究。(12)对远期疗效重视不够。ROU的全身治疗疗效评价时段不仅可评价短期疗效,还可评价远期疗效,即治疗后半年或1年或更长时间的疗效。ROU终止复发1年以上方为痊愈。有许多治疗的评价仅限于治疗期疗效,而对远期疗效仅一带而过或根本不作观察和评价。

4 回顾与展望

中医药的临床评价是指在中医理论指导下对中医的诊断和治疗在临床的应用加以验证,确定其有效性和安全性。传统的临床评价多以中医专家和医师在临证实践的过程中对个案病例或系列病例的经验总结,而缺乏严格设计的前瞻性试验研究。其明显的不足之处在于偏倚难以控制,结果经不起重复^[9]。EBM的实践既重视个人临床经验又强调采用现有的、最好的研究证据,同时,考虑患者的价值观念和选择权利。因此,用EBM的方法对中医的临床疗效作出客观、科学、系统的评价是十分必要的。上述文献分析结果表明,中医药治疗ROU的临床试验研究质量较差,再加上ROU的主观性特征,增加了临床观察和论文撰写的难度,因而研究得到的结论可信度不高,尚无法为临床提供可信性强的证据,严重阻碍了中医药临床疗效的验证和发展。建议有条件的研究机构进行中医药治疗ROU的前瞻性、多中心、大样本的RCT。在临床科研设计中,做到真正随机分组、安慰剂对照、盲法判断疗效和盲法评价,不断提高临床科研设计和论文撰写水平,筛选出真正确切有效可临床推广的中药。

参考文献:

- [1] 李秉琦. 口腔黏膜病学[M]. 北京: 人民卫生出版, 2000. 47.
- [2] 陈家旭, 王利敏, 唐已婷. 循证医学对中医临床的启示[J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(1): 7-10.
- [3] 宋军, 陈可冀. 中医药临床疗效评价若干问题思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(8): 564-565.
- [4] 张庆荣, 赵世芬. 循证医学与中医学[J]. 中医药学刊, 2002, 20(1): 13.
- [5] 赖世隆. 中医药循证研究的自身特点[A]. 中医循证中西医结合国际研讨会论文集[C]. 广州, 2004. 26.
- [6] 刘保延. 循证医学与中医药现代化[J]. 中国循证医学杂志, 2001, 1(1): 3.
- [7] 贺石林, 王键, 王净净. 中医药科研设计与统计学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2003. 28-703.
- [8] 王家良. 临床流行病学——临床科研设计、衡量与评价[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001. 60-69.
- [9] 刘建平. 循证医学与中医疗效评价[J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 26-28.

(收稿日期: 2009-12-11, 编辑: 华强)