

CNKI 数据库中肿瘤治疗的临床随机对照试验文献评价

袁欣¹, 胡丹², 廖联明²

(1.中国人民解放军 73331 部队医院, 福建 福州 350500;

2.福建中医药大学中西医结合研究院, 福建 福州 350102)

摘要: [目的] 评价 CNKI 数据库中肿瘤治疗的临床随机对照试验(RCT)文献的质量。[方法] 检索 2006~2011 年 CNKI 数据库中发表的有关肿瘤治疗的临床随机对照试验的期刊文献, 并参考 2010 年版报告随机临床试验的 CONSORT 声明, 对文献质量进行评价。[结果] 共纳入合格文献 696 篇。其中列举了具体纳入和排除标准的占 82.04%; 报告了随机分配方法的占 14.37%; 运用盲法的占 0.43%; 简单描述随机分配隐藏的占 1.15%; 具体描述基线资料的占 1.87%; 有受试者流程图的占 0.72%; 所有文献中, 提及样本量计算的占 0.29%; 有试验注册的占 0.14%; 所有文献中均没有记载试验方案和商业资助的内容。[结论] 目前肿瘤治疗的临床随机对照试验质量普遍较低, 还有待进一步提高, 尤其是盲法的使用和样本量的估算方面。

关键词: 肿瘤; 临床随机对照试验; CONSORT; CNKI

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)08-0639-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.08.B012

Evaluation of Randomized Controlled Trials Reports on the Treatment for Tumor in CNKI Database

YUAN Xin¹, HU Dan¹, LIAO Lian-ming²

(1.73331 Army Hospital, Fuzhou 350500, China; 2.Academy of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350102, China)

Abstract: [Purpose] To assess the quality of randomized controlled trials reports on the treatment for tumor in China. [Methods] All primary reports of randomized controlled trials for tumor treatment published in CNKI from 2006 to 2011 were enrolled. The quality of reporting was assessed according to consolidated standards of reporting trials statement in 2010. [Results] A total of 696 articles which met the inclusion criteria were analyzed. Reports with inclusion and exclusion criteria accounted for 82.04%. Reports describing randomization allocation method, blinding methods, random allocation concealment, baseline data, flow figure, sample size evaluation and trial registration accounted for 14.37%, 0.43%, 1.15%, 1.87%, 0.72%, 0.29% and 0.14% of all reports respectively. [Conclusion] The quality of randomized controlled trials of cancer treatment is generally low, which needs to be further improved, especially the use of blinding and sample size calculation.

Subject words: neoplasms; randomized controlled trials; CONSORT; CNKI

肿瘤是严重危害人类生命的疾病, 恶性肿瘤目前仍占人类各种死因的第 1 位。自 20 世纪 70 年代以来, 我国恶性肿瘤发病和死亡率一直呈上升趋势。20 世纪 70 年代到 90 年代的 20 年间, 死亡率上升了 29.4%。2007 年, 全球有 790 万人死于癌症, 占死亡人数的 13%^[1-4]。世界各国制药厂和研究机构在开

发抗癌新药方面投入了大量人力和物力。虽然新药研发不断有所突破, 肿瘤仍然是人类健康的最大威胁之一。

临床随机对照试验报告规范(consolidated standards of reporting trials, CONSORT)于 1996 年由临床试验专家、统计学专家、流行病学家和和生物医学杂志编辑共同起草和发表, 目的是提高临床研究的质量。CONSORT 声明作为平行随机试验的统一报告格式, 对我们规范临床试验的设计具有重要的参考价值。本研究旨在将 CNKI 数据库关于肿瘤治疗的

基金项目: 福建省自然科学基金(2013J01379)

通讯作者: 廖联明, 副教授, 博士; 福建中医药大学中西医结合研究院, 福建省福州市闽侯上街华佗路 1 号求真楼(350102);

E-mail: liao772002@aliyun.com

袁欣和胡丹为共同第一作者

收稿日期: 2013-05-29; **修回日期:** 2013-07-23

临床研究类文献进行汇总分析,对其文献的质量进行评价,以求为规范我国肿瘤治疗的临床研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献获取方法

计算机检索清华同方知网数据库(CNKI)中国学术网络出版总库。时间为2006年1月至2011年12月,共6年。检索主题词为“肿瘤”或“癌”,合并“随机试验”、“对照试验”或“临床试验”。文献纳入标准:凡采用随机分配,在文中有提示性术语如“随机对照”、“随机”等关于肿瘤治疗的临床研究。文献排除标准:个案报道、回顾、预后、护理、综述、动物实验、基础研究、重复发表文献(Figure 1)。

1.2 评价内容和方法

根据临床流行病学原理^[5]及国际随机对照试验报告统一标准^[6],参考2010年版CONSORT项目清单内容,按照治疗文献评价原则,确立对RCT文献评价的具体内容:是否说明文献的一般资料,包括临床试验的科学背景、试验原理和目的;是否说明研究对象的选择原则,包括患者来源的描述及纳入与排除标准、结局指标及基线资料的可比性;是否说明随机分组方法及是否做到分配隐匿;是否应用盲法;样本量及估算方法;干预措施的具体内容是否明确可行;是否有受试者流程图、病例剔除原因及随访结果;是否采用意向治疗(intention to treat, ITT)分析;是否有辅助分析;是否有不良反应事件记录;是否有研究局限性及可推广性的分析;试验是否有注册;是否有试验方案并可以索取;是否注明商业资助情况等。

根据评价内容的要求制定《随机对照临床试验研究文献评价表》。内容包括CONSORT要求的25项内容。所有被评估的文献均由两位评

定者按评价表的要求独立进行评价。如遇分歧,则由最后负责人作最后决定。

2 结果

2.1 文献发表情况

初步检索出的肿瘤治疗临床随机对照试验的文献,根据纳入和排除标准,剔除重复文献,最终纳入文献696篇,所有文献发表时间均为2006~2011年(Figure 2)。

2.2 报告质量

按照2010年最新版的CONSORT声明的25项条目,评价696篇肿瘤治疗临床随机对照试验文献的报告质量(Table 1)^[7,8]。

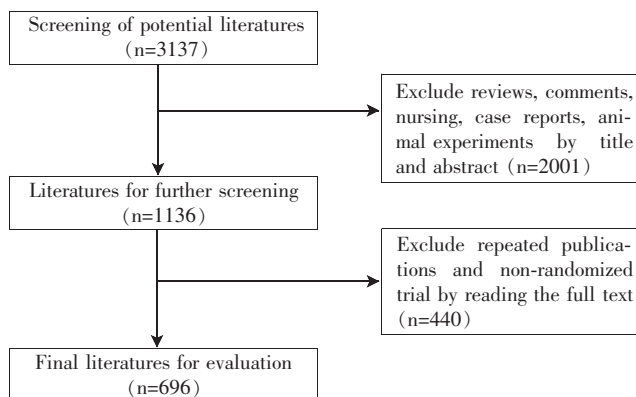


Figure 1 Literature retrieval process and results

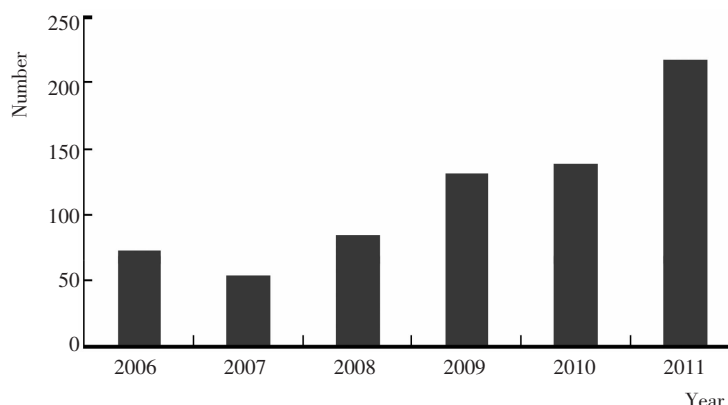


Figure 2 Number of clinical randomized controlled trials on cancer published between 2006 and 2011

Table 1 Quality of reporting of RCT on cancer according to CONSORT criteria (n=696)

Paper section and topic	Item	Number of RCT meeting requirements	Percentage (%)
Title	1a	22	3.16
Abstract	1b	685	98.42
Background	2a	37	5.32
Objectives	2b	64	9.20
Allocation proportion	3a	9	1.29
Important change reason	3b	0	0.00
Participants	4a	571	82.04
Data collection place	4b	443	63.65
Interventions	5	689	98.99
Outcomes	6a	611	87.79
Sample size	7a	2	0.29
Sequence generation	8a	100	14.37
Sequence types and details	8b	4	0.57
Allocation concealment	9	8	1.15
Randomization implementation	10	0	0.00
Blinding	11a	3	0.43
Statistical methods	12	585	84.01
Participant flow	13a	5	0.72
Excluded cases and reasons	13b	57	8.19
Recruitment	14a	154	22.13
Baseline data	15	13	1.87
Numbers analyzed	16	16	2.30
Outcomes and estimation	17a	4	0.57
Relative values	17b	1	0.14
Ancillary analyses	18	0	0.00
Adverse events	19	435	62.5
Limitations	20	129	18.53
Generalizability	21	5	0.72
Interpretation	22	534	76.72
Registration	23	1	0.14
Program	24	0	0.00
Funding	25	0	0.00

从表中可以看出,完全符合标准的 RCT 数量很少。其中,文章标题、研究背景的符合率很低。纳入文献中都提及“随机”或“随机分配”,摘要中有 685 篇(98.42%)提及随机,但文题中仅 22 篇(3.16%)提及随机。571 篇(82.04%)文献提及了受试者的纳入和排除标准,其中有些是以门诊病例为研究对象,有些是以住院病例为研究对象,还有一些是以门诊和住院病例为研究对象。一直以来,多中心在临床科研中具有重要作用,多中心试验可以提高临床试验设计、执行和分析评估水平,所得的研究结论具有较广泛

的意义,696 篇文献中,只有 4 篇(0.57%)文献采用多中心试验研究。有 100 篇对随机方法进行了说明,应用最多的为随机数字表法,有 64 篇,6 篇为抽签法,2 篇为序贯法^[11,12],1 篇为投掷硬币法^[13]。还有一些按入院先后^[14]、就诊顺序^[15]及住院号的奇偶数^[10]随机分为治疗组和对照组。这种分配与随机事件的不确定性及随机分配的同等可能性原则相去甚远,属于假随机分组^[16]。所有文献中,只有 4 篇文献对随机化的种类进行了具体描述。没有文献提及随机分配的负责人、记录者及执行者。盲法的采用可使资料收集和结果分析都不受主观意愿所左右,保证研究结果真实性。在纳入的文献中,仅有 3 篇提及使用盲法,其中 2 篇为双盲^[18,19],1 篇为三盲^[17],其他没有提及盲法。受试者流程图可以显示受试者在试验期间的变动情况,在纳入的 696 篇文献中只有 5 篇(0.72%)采用受试者流程图。纳入的文献中只有 2 篇^[10,19]提及样本含量的计算。16 篇(2.30%)文献描述了纳入分析的各组受试者数量,57 篇(8.19%)描述了失访或退出情况,但没有解释原因或者只是很笼统的一带而过,只有 2 篇^[18,20](0.29%)提及采用意向性分析(ITT)。所有研究都没有试验方案和商业资助说明,只有 1 篇文献^[21]有试验注册。

2.3 Jadad 评分

对 696 篇 RCTs 的方法学质量采用 Jadad 评分法进行评价,RCTs 分为 1~5 分,其中 1~2 分为低质量研究,3~5 分为高质量研究^[22]。统计结果如下:1 分文献共 546 篇,2 分文献共 129 篇,3 分文献共 19 篇,4 分文献共 1 篇^[23],5 分文献共 1 篇(Table 2)^[18]。

Table 2 Jadad score of RCTs

Year	1 point	2 point	3 point	4 point	5 point
2006	50	18	4	0	0
2007	44	8	2	0	1
2008	64	18	2	0	0
2009	101	22	6	1	0
2010	109	26	3	0	0
2011	178	37	2	0	0
Total	546	129	19	1	1

从该表可以看出,CNKI 数据库中,国内关于肿瘤治疗的 RCT 文献的质量普遍偏差,虽然文献数量呈逐年增加的趋势,但 Jadad>2 分的高质量文献只有 21 篇,其余均为 Jadad≤2 分的低质量文献。

3 讨论

肿瘤治疗的临床随机对照试验虽呈逐年上升的趋势,但采用 CONSORT 声明和 Jadad 评分对其质量评价结果表明文献质量仍有许多需要进一步提高和改进的地方,如随机试验设计欠严谨,随机分配隐藏没有得到足够的重视,缺乏多中心试验,组间基线资料统计不完整,盲法使用过低,没有具体的样本量估算方法等。

样本含量估算是在保证科研结论具有一定可靠性的条件下,根据科学、合理的假设确定最小观察例数。若样本量过少,容易得到假阴性结果,检验效能低;若样本量过大会增加临床研究的困难,造成人力物力的浪费。因此,正确估算样本含量是临床科研设计中的一个重要问题^[9]。

不论随机化的方法有多科学,如果研究人员或受试者事先知道自己的分组,就有可能对研究结果产生偏倚,夸大治疗效果^[16]。因此,随机分配方案的隐藏比随机分配更重要。所有文献只有 8 篇提及了随机分配方案的隐藏,且均为信封法。绝大部分文献均未报告随机分配隐藏,影响了结论的真实性和可靠性。

对组间临床基线特征的可比性分析是评价组间均衡的重要方法。但在本次研究中,只有 6 篇文献提及所纳病例符合基线可比性,且列出具体内容。还有部分文献虽有说明基线可比,但没有列出组间基线表格,纳入的文献中大多基线资料不完整,研究的严谨性大大降低。表格表示的基线资料可以让读者一目了然,应尽力倡导使用。

盲法是为了有效地避免研究者或受试者的测量性偏倚和主观偏见,保证试验结果的客观性和科学性。目前临床研究中使用盲法的试验很少,在纳入的 696 篇文献中,只有少数几篇文献有提及盲法的使用,但是均没有评价实施盲法是否成功的描述。

综上所述,本研究结果和我们最近对细胞治疗临床试验的分析结果相似^[24],总体质量较差,我国临床研究者需要在今后的试验中加以重视。为了提高临床试验的质量和可靠性,应将 CONSORT 声明引入临床随机对照试验的设计并严格执行。

参考文献:

[1] Lv MD, Kuang M, Liang LJ, et al. Surgical resection versus

percutaneous thermal ablation for early stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial [J]. National Medical Journal of China, 2006, 86(12): 801-805. [吕明德, 匡铭, 梁力建, 等. 手术切除和经皮热消融治疗早期肝癌的随机对照临床研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(12): 801-805.]

[2] Liu X, Zhang XF, Lu HS, et al. Recombinant mutant human tumor necrosis factor treatment of advanced gastric cancer randomized controlled clinical trial [J]. Chinese Medicinal Biotechnology, 2006, 1(1): 46-50. [刘星, 张祥福, 卢辉山, 等. 重组改构人肿瘤坏死因子治疗晚期胃癌的随机对照临床研究[J]. 中国医药生物技术, 2006, 1(1): 46-50.]

[3] Wu J, Xu ZY, Wang ZQ, et al. Clinical study on treatment of advanced non-small cell lung cancer with Kangliu Zengxiao Decoction [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2010, 30(2): 137-140. [吴继, 徐振晔, 王中奇, 等. 抗癌增效方治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 137-140.]

[4] Wu XY, Xie F, Zhang ZH, et al. Hyperthermia combined with CapeOx (capecitabine plus oxaliplatin) in the treatment of advanced colorectal cancer [J]. China Oncology, 2009, 19(3): 201-205. [吴学勇, 谢芳, 张正华, 等. 热疗同 CapeOx 化疗治疗晚期结直肠癌临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(3): 201-205.]

[5] Wang JL. Clinical epidemiology [M]. Version 2. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2001. 47-130. [王家良. 临床流行病学[M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2001. 47-130.]

[6] Moher D, Schulz KF, Altman DG, et al. The CONSORT statement: revised recommendation for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials [J]. Chinese Journal of Evidence-based Medicine, 2005, 5(9): 702-707. [Moher D, Schulz KF, Altman DG, 等. CONSORT 声明: 提高平行报告质量的修订建议[J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(9): 702-707.]

[7] Wang MY. 2010 version of the CONSORT statement introduction [J]. Chinese Journal of Scientific and Technical Periodical, 2011, 22(2): 309-310. [汪谋岳. 2010 年新版 CONSORT 声明简介[J]. 中国科技期刊研究, 2011, 22(2): 309-310.]

[8] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. Journal of Chinese Integrative Medicine, 2010, 8(8): 701-741. [Moher D, Hopewell S, Schulz KF, 等. CONSORT 2010 说明与详述: 报告平行对照随机临床试验指南的更新[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(8): 701-741.]

[9] Zhang MM, Liu M. The concept and origins of evidence-based medicine [J]. Chinese Journal of Information on Tra-

- ditional Chinese Medicine,2000,7(1):71.[张鸣明,刘鸣.循证医学的概念和起源[J].中国中医药信息杂志,2000,7(1):71.]
- [10] Yan GY,Xu ZY,Deng HB,et al. Effects of chemotherapy combined with Chinese herbal medicine Kangliu Zengxiao Decoction on tumor markers of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized,controlled trial [J].Journal of Chinese Integrative Medicine,2011,9 (5): 525-530.[严桂英,徐振晔,邓海滨,等.抗癌增效方联合化疗对中晚期非小细胞肺癌患者肿瘤标志物影响的随机对照研究[J].中西医结合学报,2011,9(5):525-530.]
- [11] Wang YZ. Endostar infusion combined with interventional chemotherapy and embolization interventional therapy in treatment of advanced liver cancer [J].Modern Preventive Medicine,2011,38(2):399-401.[王永中.恩度静脉滴注联合介入化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床研究[J].现代预防医学,2011,38(2):399-401.]
- [12] Zhou RJ.Blood Mixture adjuvant chemotherapy treatment of colorectal cancer clinical observation of 78 cases [J].Xinjiang Medical Journal,2010,40(6):21-23.[周荣军.生血合剂辅助化疗治疗大肠癌 78 例临床观察[J].新疆医学,2010,40(6):21-23.]
- [13] Wang XD,Tan JX,Yang WX. Neo-adjuvant chemotherapy combined with operation for rectal cancer under multi-disciplinary team: a randomized controlled study[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery,2008,15 (12):937-940.[汪晓东,谭嘉熙,杨文旭.多学科协作诊治模式下新辅助化疗联合手术治疗直肠癌的随机对照研究[J].中国普外基础与临床杂志,2008,15(12):937-940.]
- [14] Wang X,Sun TZ. A clinical observation of treating advanced gastric cancer in the TCM herbal compound plus chemotherapy[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2011,3(13):8-10.[王鑫,孙太振.中药复方联合化疗治疗中晚期胃癌临床疗效观察[J].中医临床研究,2011,3 (13):8-10.]
- [15] You JL,Gong SX,Zhou LY.Traditional Chinese medicine fine-tuning 3rd party with chemotherapy in middle-late colorectal cancer 30 cases[J]. Journal of Nanjing TCM University,2010,26(4):259-261.[尤建良,龚时夏,周留勇.中药微调三号方配合化疗治疗中晚期大肠癌 30 例 [J].南京中医药大学学报,2010,26(4):259-261.]
- [16] Zheng GH. Integrative medicine clinical research methods [M].Beijing:Beijing Science and Technology Press, 2011.185-186.[郑国华.中西医结合临床研究思路与方法[M].北京:北京科学技术出版社,2011.185-186.]
- [17] Tang QH,Zhou JP,Fu SY,et al. Effect of preoperative transcatheter arterial chemoembolization for treatment of resectable large hepatocellular carcinoma:a clinical randomized controlled trial[J].Academic Journal of Second Military Medical University,2009,30(12):1379-1384.[唐庆贺,周建平,傅思源,等.可切除大肝癌术前行与不行肝动脉插管化疗疗效的临床随机对照研究[J].第二军医大学学报,2009,30(12):1379-1384.]
- [18] Lin HS,Li DR. Phase II clinical trial for evaluating the adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer with Shen-Dan capsule and related Traditional Chinese Medicines[J].Chinese Journal of New Drugs,2007,16(21): 1791-1795.[林洪生,李道睿.参丹胶囊辅助治疗非小细胞肺癌的Ⅱ期临床研究及对中药化疗辅助用药疗效评价的探讨[J].中国新药杂志,2007,16(21):1791-1795.]
- [19] Yu XP. Different doses of gemcitabine chemotherapy after radical resection of pancreatic cancer:a randomized controlled clinical study[J]. Journal of Chongqing Medical University,2010,35(2):436-439.[禹旭平.不同剂量吉西他滨辅助化疗根治术后胰腺癌的随机对照临床研究[J].重庆医科大学学报,2010,35(2):436-439.]
- [20] Yang L,Wang JW,Sun Y,et al. Randomized phase II trial on escalated doses of Rh2endostatin(YH216) for advanced non-small-cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Oncology, 2006,28(2):138-141.[杨林,王金万,孙燕,等.重组人血管内皮抑制素 YH-16 治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中华肿瘤杂志,2006,28(2):138-141.]
- [21] Wu LL,Lou WH,Zeng ZC,et al. Phase II trial of low dosage S-1 concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced or recurrent pancreatic cancer[J]. Shanghai Medicine Journal,2011,34 (5): 367-370.[吴莉莉,楼文晖,曾昭冲,等.替吉奥同步放疗治疗局部晚期和复发性胰腺癌的Ⅱ期临床试验 [J].上海医学,2011,34(5): 367-370.]
- [22] Jadad AR,Moore RA,Carroll D,et al.Assessing the quality of reports of randomized trials:is blinding necessary[J]. Controlled Clin Trials,1996,17(1): 1-12.
- [23] Wang TC,Zhang RH. Clinical effect of non-small cell lung cancer treated by combined chemotherapy with Zhongliuan Capsule[J]. Chinese Traditional Patent Medicine,2009,31 (5):669-673.[王庭春,张荣华.肿瘤安胶囊辅助治疗气虚痰结夹瘀证非小细胞肺癌的临床研究[J].中成药,2009, 31(5):669-673.]
- [24] Li JN,Chen XZ,Li MD,et al. Analysis of the clinical trial reports on stem cell transplantation in China [J].Chinese Journal of Cell and Stem Cell,2012,4(2):284-288.[黎金浓,陈旭征,李美德,等.国内干细胞移植相关临床研究文献评析[J].中华细胞与干细胞杂志,2012,4(2):284-288.]