

# 临床研究规范性对腰痛宁胶囊循证医学分析结果的影响<sup>△</sup>

倪力军\*,董笑笑,张立国(华东理工大学化学与分子工程学院,上海 200237)

中图分类号 R287;R452 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2520-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.21

**摘要** 目的:探讨临床研究规范性对腰痛宁胶囊疗效评价的影响,为合理、规范地开展临床研究提供方向。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,收集腰痛宁胶囊治疗风湿骨病的随机对照试验(RCT),提取资料并进行质量评价后,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析,比较辨证情况、疗程、服药方式对腰痛宁胶囊疗效评价的影响,在此基础上提出综合反映临床规范性的指标——循证值概念,并考察其对腰痛宁胶囊疗效评价结果的影响。结果:共纳入71项RCT,合计11 009例患者。Meta分析结果显示,辨证情况下腰痛宁胶囊的疗效优于其他药物( $P=0.02$ ),非辨证情况下腰痛宁胶囊的疗效劣于其他药物( $P<0.01$ );疗程 $\leq 30$  d时,腰痛宁胶囊的疗效劣于其他药物( $P<0.05$ ),疗程 $> 30$  d时,腰痛宁胶囊的疗效与其他药物无统计学差异( $P=0.99$ );不按说明书服药时,腰痛宁胶囊的疗效劣于其他药物( $P<0.05$ ),按说明书服药时,腰痛宁胶囊的疗效与其他药物无统计学差异( $P=0.94$ )。循证值 $\geq 5$ 时,腰痛宁胶囊的疗效好于其他药物( $P=0.03$ );循证值=4时,腰痛宁胶囊的疗效与其他药物无统计学差异( $P=0.56$ );循证值 $\leq 3$ 时,腰痛宁胶囊的疗效劣于其他药物( $P<0.05$ )。结论:严格按照辨证医治的原则和规律,按疗程及说明书服用药物,是腰痛宁胶囊发挥疗效的重要保证;临床应严格按照药品说明书规范试验,以保证临床研究结果客观、公正。

**关键词** 腰痛宁胶囊;循证医学;辨证;疗程;服药方式;循证值

## Effects of Standardization of Clinical Research on Results of Evidence-based Medicine Analysis for Yaotongning Capsules

NI Lijun, DONG Xiaoxiao, ZHANG Ligu (College of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate influential factors of standardization of clinical research on therapeutic efficacy of Yaotongning capsules, and to provide direction for reasonable and standard development of clinical research. METHODS: Retrieved from CJFD, VIP and Wanfang database, RCTs about Yaotongning capsules in the treatment of related disease were collected. After data extraction and quality evaluation, Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.3 statistical software. The effects of the dialectical situation, treatment course and route of administration on the evaluation of therapeutic efficacy of Yaotongning capsules were compared; based on this, the concepts of index evidence-based value which reflected clinical standardization were put forward, and its effects on Yaotongning capsules were investigated. RESULTS: A total of 71 RCTs were included, involving 11 009 patients. Results of Meta-analysis showed therapeutic efficacy of Yaotongning capsules was better than that of other drugs in dialectical case ( $P=0.02$ ), while therapeutic efficacy of Yaotongning capsules was inferior to that of other drugs in non-dialectical case ( $P<0.01$ ); therapeutic efficacy of Yaotongning capsules was inferior to that of other drugs when treatment course was shorter than 30 days ( $P<0.05$ ), while treatment course was longer than 30 days, there was no difference in therapeutic efficacy between Yaotongning capsules and other drugs ( $P=0.99$ ). When did not take medicine according to the instruction, therapeutic efficacy of Yaotongning capsule was inferior to that of other drugs ( $P<0.05$ ); when taking medicine according to the instruction, there was no difference in therapeutic efficacy between Yaotongning capsules and other drugs ( $P=0.94$ ). When evidence-based value was  $\geq 5$ , therapeutic efficacy of Yaotongning capsules was better than that of other drugs ( $P=0.03$ ); when evidence-based value was equal to 4, there was no difference in therapeutic efficacy between Yaotongning capsules and other drugs ( $P=0.56$ ); when evidence-based value was  $\leq 3$ , therapeutic efficacy of Yaotongning capsules was inferior to that of other drugs ( $P<0.05$ ), with statistical significance. CONCLUSIONS: It is an important guarantee of playing therapeutic efficacy of Yaotongning capsules to regularly use drugs strictly according to the principle of dialectical treatment, and take drugs according to treatment course and instructions. Clinical trials should be standardized strictly in accordance with the instructions, so as to provide objective and fair clinical findings.

**KEYWORDS** Yaotongning capsules; Evidence-based medicine; Dialectical; Treatment course; Route of administration; Evidence-based value

循证医学(Evidence-based medicine)意为“遵循证据

<sup>△</sup>基金项目:上海市科学技术委员会支撑项目(No.13401901100)

\*教授,博士。研究方向:天然产物质量分析与控制。电话:

021-64253694。E-mail:nljfyt@163.com

的医学”,又称实证医学。1996年,David Sackett定义循证医学是“慎重、准确、明智地应用所能获得的最好研究证据来确定个体患者的治疗措施”<sup>[1]</sup>。因此,证据的级别对循证医学分析至关重要。但是,现有的证据分类不能

体现研究本身的质量<sup>[2]</sup>,而且临床实践中研究人员通常只注重如何有效地评价研究结果、快速从海量信息中辨别真伪,却忽视了影响临床研究质量和提高临床研究质量的重要性<sup>[3]</sup>。腰痛宁胶囊从20世纪80年代研制至今,治愈了无数的腰腿痛患者,已广泛应用于风湿骨病的治疗<sup>[4]</sup>。本文收集并整理了腰痛宁胶囊治疗风湿骨病的临床研究,采用Meta分析的方法探讨临床研究规范性对腰痛宁胶囊疗效的影响,以期合理、规范地开展临床研究提供方向。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

采用交叉检验的方式进行文献检索。计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,检索关键词为“腰痛宁”“临床”“疗效”,检索时限为1995年1月—2016年10月<sup>[5]</sup>。同时,手工检索并下载完整文献以备后续分析使用。

### 1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 国内公开发表的随机对照试验(RCT),无论是否双盲。

1.2.2 研究对象 纳入患者年龄、性别、国籍不限,疾病类型亦不限。

1.2.3 干预措施 纳入研究中任意一组患者给予腰痛宁胶囊治疗,剩余患者给予其他药物治疗,药物类型不限,剂型包括煎剂、丸剂和片剂等。两组均口服给药,疗程不限。

1.2.4 结局指标 疗效指标为总有效率。以《中医病证诊断疗效标准》判定疗效,分为痊愈、显效、有效和无效。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%<sup>[6]</sup>。

1.2.5 排除标准 ①非对照的临床试验;②不完整和重复的文献;③无明确诊断标准,没有疗效指标或无法判断疗效;④有患者为非口服给药;⑤患者除给予试验用药外,还采取了中药外敷、牵引、按摩等方式治疗。

### 1.3 资料提取和质量评价

两位研究者独立进行文献检索与数据提取,如遇分歧则经双方讨论后决定纳入与否。按照预先制订的资料提取表提取信息,具体包括题名、作者、发表年份和来源、干预措施、样本量、药物用法用量、剂型、疗程、疗效指标等。采用改良后的Jadad量表对纳入研究的方法学质量进行评价,包括随机序列的产生、随机分配方案的隐藏、盲法、退出与失访等内容。总分为7分,得分4~7分为高质量研究,0~3分为低质量研究<sup>[7-9]</sup>。

### 1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.3统计软件进行数据处理,疗效分析统计量采用比值比(OR)和95%置信区间(CI)表示。根据异质性检验结果判断选择统计模型,如果各研究间存在异质性( $P < 0.05, I^2 > 50%$ ),采用随机效应模型进行分析;反之,采用固定效

应模型分析。若异质性过大,则仅进行描述性分析。此外,根据漏斗图进行发表偏倚分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 检索结果与质量评价

初检获得155篇完整文献,排除不符合标准的文献后共纳入71篇(项)研究,全部为中文文献,合计11 009例患者。纳入研究样本量为46~500例,患者年龄为17~87岁,疾病类型包括腰椎间盘突出、腰腿痛、风湿性关节炎、腰肌劳损和腰椎骨性关节炎。71项研究均为RCT,其中2项研究得分 $\geq 4$ 分属于高质量研究,其余研究得分 $\leq 3$ 分,属于低质量研究。

### 2.2 辨证情况、疗程和服药方式对腰痛宁胶囊疗效评价的影响

2.2.1 辨证情况对腰痛宁胶囊疗效的影响 根据纳入研究是否对疾病类型进行中医辨证,分为辨证组(受试药与对照药辨证相同)与非辨证组(受试药与对照药辨证不同),进行Meta分析,结果见表1。

表1 辨证情况对腰痛宁胶囊疗效Meta分析结果的影响

Tab 1 Effects of dialectical condition on Meta-analysis of therapeutic efficacy of Yaotongning capsules

组别	纳入研究数	异质性结果	统计效应模型	统计学结果
辨证组	23	$P < 0.05, I^2 = 84%$	随机效应模型	OR=0.50, 95%CI(0.28, 0.89), $P = 0.02$
非辨证组	48	$P = 0.02, I^2 = 41%$	随机效应模型	OR=3.97, 95%CI(3.13, 5.02), $P < 0.01$

由表1可知,进行正确的中医辨证后,腰痛宁胶囊组患者总有效率显著高于其他药物,差异有统计学意义;没有进行正确中医辨证的研究中,腰痛宁胶囊组患者总有效率显著低于其他药物,差异亦有统计学意义。

2.2.2 疗程对腰痛宁胶囊疗效的影响 由于腰痛宁胶囊药品说明书未对疗程进行说明,因此纳入研究中腰痛宁胶囊的疗程差异较大。《处方管理办法》规定,对于老年病、慢性病,处方用量可以适当延长,且以30 d为适当延长的最后期限<sup>[10-11]</sup>。据此,本研究按疗程分为0~<15 d组、15~30 d组、>30 d组进行Meta分析,结果见表2。

表2 疗程对腰痛宁胶囊疗效Meta分析结果的影响

Tab 2 Effects of treatment course on Meta-analysis of therapeutic efficacy of Yaotongning capsules

分组	纳入研究数	异质性结果	统计效应模型	统计学结果
0~<15 d	13	$P = 0.03, I^2 = 46%$	随机效应模型	OR=3.08, 95%CI(1.95, 4.85), $P < 0.05$
15~30 d	43	$P < 0.05, I^2 = 86%$	随机效应模型	OR=2.31, 95%CI(1.49, 3.58), $P = 0.001$
>30 d	15	$P < 0.05, I^2 = 91%$	随机效应模型	OR=1.01, 95%CI(0.39, 2.58), $P = 0.99$

由表2可知,疗程 $\leq 30$  d时,腰痛宁胶囊组患者总有效率显著高于其他药物,差异有统计学意义;疗程>30 d时,腰痛宁胶囊组患者总有效率与其他药物比较,差异无统计学意义。

2.2.3 服药方式对腰痛宁胶囊疗效的影响 根据纳入

研究是否按说明书服药分为按说明书服药组与不按说明书服药组,进行Meta分析,结果见表3。

表3 服药方式对腰痛宁胶囊疗效Meta分析结果的影响

Tab 3 Effects of route of administration on Meta-analysis of therapeutic efficacy of Yaotongning capsules

组别	纳入研究数	异质性结果	统计效应模型	统计学结果
按说明书服药组	19	$P < 0.05, I^2 = 91\%$	随机效应模型	OR=1.03, 95% CI(0.44, 2.40), $P = 0.94$
不按说明书服药组	52	$P < 0.02, I^2 = 81\%$	随机效应模型	OR=2.71, 95% CI(1.92, 3.81), $P < 0.05$

由表3可知,按说明书服药时,腰痛宁胶囊组患者总有效率与其他药物比较,差异无统计学意义;而不按说明书服药时,腰痛宁胶囊组患者总有效率显著低于其他药物,差异有统计学意义。

### 2.3 临床研究规范程度对腰痛宁胶囊疗效Meta分析结果的影响

为了综合讨论临床研究规范程度对腰痛宁胶囊疗效评价的影响,本文提出“循证值”的概念来描述临床研究的规范程度。该指标包含以下6个项目的内容:(1)受试药与对照药的辨证相同;(2)受试药与对照药的剂型相同;(3)受试药与对照药的剂量符合药品说明书;(4)受试药与对照药的疗程在可接受范围内(按通常药物的疗程取10~60 d为可接受范围);(5)受试药与对照药均按药品说明书服药;(6)受试药与对照药的适应证相同。各个项目均赋值1,总计为6。循证值越大,表明临床研究的规范程度和研究结果的可靠度越高<sup>[12-17]</sup>。

对纳入研究的循证值进行统计,即对受试药和对照药的辨证、剂型、适应证是否相同,腰痛宁胶囊的服用剂量、疗程、服用方式是否符合说明书进行统计分析,结果见表4。由表4可知,循证值为4时,腰痛宁胶囊疗效与其他药物比较,差异无统计学意义;循证值 $\geq 5$ 时,腰痛宁胶囊疗效显著优于其他药物;循证值 $\leq 3$ 时,腰痛宁胶囊的疗效劣于其他药物,差异均有统计学意义。

表4 不同循证值对腰痛宁胶囊疗效Meta分析结果的影响

Tab 4 Effects of different evidence-based values on Meta-analysis of therapeutic efficacy of Yaotongning capsules

循证值	纳入研究数	异质性结果	统计效应模型	统计学结果
$\geq 5$	5	$P = 0.04, I^2 = 60\%$	随机效应模型	OR=0.33, 95% CI(0.12, 0.92), $P = 0.03$
=4	13	$P < 0.05, I^2 = 85\%$	随机效应模型	OR=0.76, 95% CI(0.30, 1.93), $P = 0.56$
=3	29	$P < 0.05, I^2 = 57\%$	随机效应模型	OR=3.58, 95% CI(2.57, 4.99), $P < 0.05$
$\leq 2$	24	$P < 0.05, I^2 = 87\%$	随机效应模型	OR=2.60, 95% CI(1.44, 4.67), $P = 0.001$

### 2.4 发表偏倚分析

选择总有效率为指标,以OR值为横坐标,SE(log<sup>OR</sup>)为纵坐标,绘制倒漏斗图,进行发表偏倚分析,详见图1。由图1可知,各研究散点分布对称性欠佳,这可能与总体研究质量偏低等因素有关。

## 3 讨论

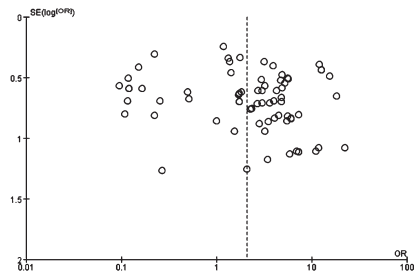


图1 总有效率的倒漏斗图

Fig 1 Inverted funnel plot of total response rate

由于临床研究涉及面复杂,需要尽最大可能减少或避免偏倚,呈现临床真实信息<sup>[12]</sup>,因此只有规范的临床研究才能提供客观、公正和有效的评价结果。与化学药不同,中医用药讲究辨证分型,中药临床研究选取的对照药应该与受试药的辨证相同<sup>[13]</sup>。目前,很多中药的临床研究并未注意这点,一些临床研究中的受试药与对照药辨证分型不同,临床受试对象是按照受试药的辨证分型选择的,当对照药与受试药辨证不同时,对照药的疗效必然不及受试药,这样的临床研究结果是经不起推敲的<sup>[14]</sup>。此外,疗程<sup>[15]</sup>和服药方式<sup>[16]</sup>对药物疗效也有很大的影响,临床研究中要确保用药规范。常规的循证医学分析通常是对某一评价药物治疗不同病症的临床文献进行Meta分析,本课题组前期亦进行过腰痛宁胶囊治疗不同病症的循证医学分析<sup>[9]</sup>。因此,本文不考虑腰痛宁胶囊治疗的具体病症,而重点考察影响临床规范性的主要因素对循证医学分析结果的影响。

中医药的辨证用药相当于根据病因、病型确定适宜的中药,可与西药的作用机制进行类比<sup>[17]</sup>。临床研究应选择作用机制相同的药物进行对比,才能公正、客观地体现受试药的疗效。中药的辨证和西药的治疗原则是一致的,中药临床研究不应该以两种辨证不同的药作对照。对于服药方式,根据腰痛宁胶囊的药品说明书可知,该药每日服用1次,每次4~6粒,晚上临睡前用温黄酒送服。黄酒有活血通络的作用,可促使药物直达病灶、祛除药物不良气味,用温黄酒送服有利于腰痛宁胶囊发挥疗效。但本文纳入的多项研究均未严格按照腰痛宁胶囊的说明书服药,这会影响腰痛宁胶囊疗效的发挥。本研究表明,在正确中医辨证的情况下,严格按照腰痛宁胶囊说明书服药,并且确保疗程 $> 15$  d,腰痛宁胶囊的疗效显著优于其他药物,差异均有统计学意义。

基于上述不同因素对腰痛宁胶囊疗效的影响,本文尝试采用一个综合描述临床研究规范性的指标——循证值来考察临床研究规范程度对腰痛宁胶囊疗效循证医学研究结果的影响。结果发现,循证值 $\geq 5$ 的临床研究中,腰痛宁胶囊的疗效普遍优于其他药物;循证值=4时,腰痛宁胶囊的疗效与其他药物相当;循证值 $\leq 3$ 时,腰痛宁胶囊的疗效普遍劣于其他药物。由此说明,循证值最低应满足4才能提供比较客观、公正的临床研究结

# 伊立替康致3~4级中性粒细胞减少与UGT1A1基因多态性相关性的Meta分析

印亚双\*,王培香,段京莉\*(北京大学国际医院,北京 102206)

中图分类号 R735.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)18-2523-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.18.22

**摘要** 目的:系统评价UGT1A1基因多态性与伊立替康致3~4级中性粒细胞减少不良反应的相关性,为临床提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库、PubMed、EMBase、Science direct与Cochrane图书馆,收集UGT1A1\*28和UGT1A1\*6基因多态性与伊立替康致3~4级中性粒细胞减少的相关研究,对符合纳入标准的研究进行提取资料和质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入29项研究,合计2 408例患者。UGT1A1\*28基因型分为野生型TA 6/6(UGT1A1\*1/\*1)和突变型TA 6/7(UGT1A1\*1/\*28)、TA 7/7(UGT1A1\*28/\*28),UGT1A1\*6基因型分为野生型GG和突变型GA、AA。Meta分析结果显示,UGT1A1\*28和UGT1A1\*6突变型患者3~4级中性粒细胞减少发生率显著高于野生型,差异有统计学意义[UGT1A1\*28:OR=1.92,95%CI(1.52,2.44), $P<0.001$ ;UGT1A1\*6:OR=2.49,95%CI(1.46,4.26), $P<0.001$ ];伊立替康中、高剂量时UGT1A1\*28和UGT1A1\*6突变型患者3~4级中性粒细胞减少发生率显著高于野生型,差异有统

果。循证值=4意味着本文所考察的6个临床规范性指标中有4条得到满足,临床规范度约为66.7%。循证值为1~3的研究,临床规范度不足60%,此类研究多为未严格按照腰痛宁胶囊说明书服药,并且对照药的辩证和腰痛宁胶囊明显不同、针对的患者也不同。严格地讲,规范的临床研究循证值应该达到6,而本文收录的71项研究中仅有2项满足这一要求,且纳入研究Jadad量表评分>4分的研究只有2项。由此说明,这类“低质量”临床研究不能充分展现腰痛宁胶囊的疗效,得出腰痛宁胶囊疗效劣于其他药物的结论亦不奇怪。

本文通过考察临床研究辩证分型、服药方式和用药疗程等因素对腰痛宁胶囊疗效评价结果的影响,设计了一种综合描述临床规范性的指标——循证值来考察临床研究的规范性。作为初步的尝试,本文将考察的6个临床规范要素在循证值计算中的权重均视为相等。不同因素在循证值中的作用和权重尚待在更多高质量临床研究的基础上开展深入探究。

## 参考文献

- [1] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't[J]. *BMJ*, 1996, 312(7023):71-72.
- [2] 李幼平,李静,孙鑫,等.循证医学在中国的起源与发展:献给中国循证医学20周年[J].*中国循证医学杂志*,2016,16(1):2-6.
- [3] 曾宪涛.再谈循证医学[J].*武警医学*,2016,27(7):649-654.
- [4] 马昊楠.抗风湿良药:腰痛宁胶囊30年历久弥新[J].首都

\*主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:yinyashuang163@163.com

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学与临床药理学。电话:010-69006062。E-mail:duanjingli@pkuhi.edu.cn

食品与医药,2016(3):36-37.

- [5] 梅全喜,葛洪.腰痛宁治疗腰痛患者83例疗效观察[J].*中医外治杂志*,1995(4):20-21.
- [6] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:201-202.
- [7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [8] 梁万年.医学科研方法学[M].北京:人民卫生出版社,2002:451-486.
- [9] 倪力军,张强祖,朱立中,等.腰痛宁胶囊治疗腰腿痛、腰肌劳损和风湿性关节炎临床研究的Meta分析[J].*中成药*,2012,34(9):1653-1660.
- [10] 马堃,李连达.对中药新药临床疗效评价的几点思考[J].*中国中药杂志*,2004,29(5):489-491.
- [11] 李连达.“辨证施治”与中药研究[J].*中药药理与临床杂志*,1987(3):45-49.
- [12] 赖世隆,肖培根,刘璐,等.关于新药开发及临床试验的若干问题[J].*中国中西医结合杂志*,2001,21(10):723-728.
- [13] 李炳灿.不同疗程孟鲁司特钠对肺炎支原体肺炎小气道功能的影响分析[J].*中国现代药物应用*,2017,11(2):131-132.
- [14] 翟正琼.两种服药方式对高血压患者血压控制的效果评价[J].*中国医药指南*,2013,11(1):514-515.
- [15] 乐岭,夏邦顺,赵林双,等.改变服药方式对糖尿病代谢控制的影响[J].*临床内科杂志*,2003,20(4):222.
- [16] 王倪,石峰,陈明亭,等.不同服药方式抗结核固定剂量复合剂的疗效与不良反应分析[J].*现代预防医学*,2012,39(23):6275-6277.
- [17] 杜晓琴.慢性支气管炎呼吸内科规范治疗的效果观察[J].*世界临床医学*,2017,11(5):60-62.

(收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-04-24)

(编辑:申琳琳)