

# 从系统综述看中国随机对照试验的质量

罗辉, 刘建平



北京中医药大学循证医学中心, 北京 100029

**摘要:** 随机对照试验是系统综述的证据来源, 系统综述结论的可靠性与原始文献的质量息息相关。目前, 中国的随机对照试验质量的现状尚不令人满意, 导致系统综述在评价干预措施的疗效时难以得到确定的结论, 仍需要进一步的高质量的随机对照试验研究加以证实。本文从中国随机对照研究文献质量的现状出发, 探讨低质量临床研究文献的纳入对系统综述结论的影响, 以及在此条件下如何进行系统综述, 并介绍了评价随机对照试验质量的方法, 最后提出提高中国临床随机对照试验质量的策略, 包括培养诚信的科研环境和社会氛围, 加强对临床医生的方法学培训, 实施临床试验注册制度, 重视临床研究的质量控制以及医学期刊对论文质量的把关。

**关键词:** 系统综述; 随机对照试验; 评价研究

过去十年来, 随着循证医学的兴起和普及, 系统综述的方法越来越受到临床医学界的重视, 其在临床研究干预措施的疗效评价中的应用日益广泛。在循证医学的证据体系中, 随机对照试验(randomized clinical trial, RCT)的系统综述属于最高级别的证据, 是指导临床决策的重要依据。从目前国内期刊上发表的系统综述结论来看, 无论是现代医学领域, 还是中医药领域, 最常见的 meta 分析结论大部分都

是被评价的治疗措施较对照措施安全有效, 但鉴于纳入文献的总体质量偏低, 仍需要通过多中心、大样本和双盲的 RCT 研究, 提供更高级别的证据。如 Jiang 等<sup>[1]</sup>检索了 1999~2009 年发表于 PubMed 和 Cochrane 图书馆的中医类系统综述, 共获得 31 篇, 几乎所有系统综述的局限性均为纳入的 RCT 质量低下, 系统综述未能得到确切的结论。在中国知网上检索发表于 2010 年第 9 期~2011 年第 2 期的

 Open Access 开放获取	 Related Articles 推荐阅读
<p>DOI: 10.3736/jcim20110701  <a href="http://www.jcimjournal.com">http://www.jcimjournal.com</a></p> <p>罗辉, 刘建平. 从系统综述看中国随机对照试验的质量. 中西医结合学报. 2011; 9(7): 697-701.</p> <p>Luo H, Liu JP. Quality and validity of randomized controlled trials in China from the perspective of systematic reviews. <i>J Chin Integr Med</i>. 2011; 9(7): 697-701.</p> <p>Received April 9, 2011; accepted May 4, 2011; published online July 15, 2011.</p> <p>Full-text LinkOut at PubMed. Journal title in PubMed: <i>Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao</i>.</p> <p><b>基金项目:</b> 国家科技部国际合作资助项目 (No. 2009DFA31460)</p> <p><b>Correspondence:</b> Jian-ping Liu, MD, Professor; Tel: 010-64286760; E-mail: jianping_l@hotmail.com</p>	<p>卞兆祥, 李幼平, Moher D, Dagenais S, 刘良, 吴泰相, 缪江霞, 关家伦, 宋丽. 提高中草药随机对照试验的质量 I: 临床试验设计和方法学. 中西医结合学报. 2006; 4(2): 120-129.</p> <p>Bian ZX, Li YP, Moher D, Dagenais S, Liu L, Wu TX, Miao JX, Kwan AKL, Song L. Improving the quality of randomized controlled trials in Chinese herbal medicine, Part I: clinical trial design and methodology. <i>J Chin Integr Med</i>. 2006; 4(2): 120-129.</p> <p><b>Full text available at</b> <a href="http://www.jcimjournal.com/en/fulltext2.aspx?articleID=502">http://www.jcimjournal.com/en/fulltext2.aspx?articleID=502</a></p> <p>卞兆祥, Moher D, Dagenais S, 李幼平, 吴泰相, 刘良, 缪江霞, 宋丽, 张慧敏. 提高中草药随机对照试验的质量 IV: 采用修改后的 CONSORT 条目评价临床随机对照试验报告的质量. 中西医结合学报. 2006; 4(3): 233-242.</p> <p>Bian ZX, Moher D, Dagenais S, Li YP, Wu TX, Liu L, Miao JX, Song L, Zhang HM. Improving the quality of randomized controlled trials in Chinese herbal medicine, Part IV: applying a revised CONSORT checklist to measure reporting quality. <i>J Chin Integr Med</i>. 2006; 4(3): 233-242.</p> <p><b>Full text available at</b> <a href="http://www.jcimjournal.com/en/fulltext2.aspx?articleID=525">http://www.jcimjournal.com/en/fulltext2.aspx?articleID=525</a></p> <p><b>More related articles at</b> <a href="http://www.jcimjournal.com/FullText2.aspx?articleID=jcim20110701">http://www.jcimjournal.com/FullText2.aspx?articleID=jcim20110701</a></p>

《中国循证医学杂志》的 30 篇现代医学类 RCT 研究的系统综述,仅有 1 篇文献<sup>[2]</sup>因纳入了 11 篇质量较高的国外文献,得出较为肯定的结论,其余 29 篇文献均因纳入文献的质量不高或文献量过少而未得出肯定的结论。那么,为什么纳入文献的质量总是偏低?为什么基于低质量 RCT 的系统综述不能得出可靠的结论,还需要设计更加严谨的、大样本、多中心的试验来证实?到底需要什么样的系统综述?这些问题都有待于反思。本文从国内 RCT 文献质量的现状出发,探讨低质量临床研究文献的纳入对系统综述结论的影响,以及在此条件下如何进行系统综述的问题,介绍评价随机对照试验质量的方法,最后提出提高我国 RCT 质量的几点策略。

## 1 随机对照试验研究的质量现状

提高临床研究的质量,规范 RCT 的报告标准,一直是全世界医学界努力的目标。1995 年,由临床流行病学家、临床专业人员、统计学家和医学杂志编辑组成的报告试验的标准(Standards of Reporting Trials, SORT)小组和 Asilomar 工作组(Asilomar Working Group)提出了报告临床试验的强化标准(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT),并发布了 CONSORT 声明<sup>[3]</sup>。最先采用该规范的国际医学界著名期刊有 *The Lancet*(《柳叶刀》)、*Journal of the American Medical Association*(《美国医学会杂志》)和 *British Medical Journal*(《英国医学杂志》)等<sup>[4]</sup>。该规范在使用过程中不断更新和完善,CONSORT 小组分别于 2001 年<sup>[5]</sup>和 2010 年<sup>[6]</sup>对其进行了两次修改。目前国内外很多主流医学期刊均采用这一声明以规范 RCT 的报告。

尽管 CONSORT 声明的广泛采用使国际上 RCT 发表的质量得到了显著的提高<sup>[4, 7]</sup>,但在国内,无论是在现代医学还是中医的临床研究领域,RCT 报告现状都不令人满意,临床研究的方法学质量仍然还存在着很多的问题。例如,有学者对 2004 年被 PubMed 收录或发表于中华医学会系列杂志的 307 篇国内 RCT 报告进行质量评价。结果显示,64.8% 的研究未报告随机方法,100% 的研究未报告随机分配方案的隐藏,82.4% 的研究未报告盲法的应用,53.7% 的研究报告无一例病人脱落失访<sup>[8]</sup>。2009 年发表于 *Trials* 杂志的一项研究更显示<sup>[9]</sup>,仅有 6.8%(207/3 137)的 RCT 运用了适当的随机方法,绝大部分发表于中国期刊的 RCT 缺乏对随机方法的具体描述,这一问题在中医和西医的临床研究领域中都普遍存在,且没有差异。Jiang

等<sup>[1]</sup>分析 1999~2009 年收录于 PubMed 的中医类 RCT 发现,尽管近 10 年来中医类 RCT 的质量有了改善,但仍然存在很多问题,如随机化的误用、小样本、未报告基线资料、结局报告不规范等。因此,尽管 PubMed 收录的这些文献尚是来自许多国家(绝大部分是中国)的相对较高质量的中医类 RCT 研究,但其方法学质量仍亟待提高。

## 2 系统综述的结论与随机对照试验的质量

### 2.1 低质量随机对照试验对系统综述结论的影响

系统综述作为一种科学的综合研究方法,是循证医学的强有力的工具,其得出的结论是临床决策的重要依据。RCT 可以被认为是 meta 分析的基本素材,系统综述结论的可靠性取决于其所纳入 RCT 的质量以及系统综述自身方法学的严谨程度(本文主要从 RCT 的质量进行论述)。如果“原材料”质量低下,甚至其本身的真实性都难以保证,那么对原始结果进行合并的 meta 分析结论的可信度自然大打折扣,难免会被质疑是“garbage in, garbage out”(垃圾进来,垃圾出去)<sup>[10, 11]</sup>。

低质量 RCT 不可避免地存在各种偏倚,使其自身的研究数据和结论的可靠性受到影响。常见的偏倚有研究对象的选择偏倚,临床研究过程中的实施偏倚和退出偏倚,对治疗组和对照组结局测量的不同而存在测量偏倚,研究成果的发表偏倚和选择性报告偏倚等。国外有研究表明,与报告了正确的随机分配方案隐藏的临床试验相比,未明确报告随机分配方案的隐藏或者随机分配方案隐藏失败的临床试验所得出的治疗效应值夸大了 30%~41%,未采用盲法的临床试验夸大了 17%<sup>[12]</sup>。因此在这种情况下,对已经夸大的研究数据再进行合并,使统计异质性增大,不但不能消除偏倚,反而加大了偏倚,导致合并结果离真实的情况更远<sup>[13]</sup>。如果纳入的文献存在真实性的问题,这种合并的危害性就更大了。目前国内 RCT 的质量总体偏低,所以基于这些低质量 RCT 的系统综述不能得出可靠的结论,总是还需要更多的设计严谨、大样本、多中心的试验来证实,这就是问题的症结所在。因此,如果对某一问题的研究均为低质量的证据,应当说对于干预措施疗效评价价值不大(原因在于不能得出疗效的肯定证据),但是对于今后设计高质量的临床研究,系统综述仍然是有一定价值的。

2.2 人们需要什么样的系统综述 系统综述通过对现有证据的综合评价,找出既往和当前临床研究中存在的方法学问题,回答干预措施疗效和安全性的问题,从而指导临床和卫生决策,并给今后的研究

以启示和借鉴。因此,无论现有的 RCT 质量如何,从事系统综述者在方法学上的认真和细致都是非常必要的。研究者应按照 Cochrane 协作网提供的系统评价员手册<sup>[14]</sup>进行规范的操作,避免在研究过程中产生新的偏倚。在此基础之上,对文献的质量进行严格评价,对潜在偏倚进行风险评估,客观报告与解释结果,特别是对敏感性分析要有充分的重视。当纳入文献异质性较大时,应根据研究的质量高低,是否包括未发表的研究等进行分层分析。如果敏感性分析改变了结果,下结论更应该谨慎。

单靠系统综述来规范和提高 RCT 的质量,实际上是夸大了系统综述的作用。系统综述毕竟不是原始的临床研究,它只能从现有文献存在的问题出发,提出对今后研究的启示和应注意的事项。如评价中医药治疗原发性干燥综合征的疗效<sup>[15]</sup>,针对国内现有文献关于本病的诊断标准不一、疗效判断标准更是五花八门的现象,除了建议今后的研究按照 CONSORT 声明报告之外,还应具体指出应采用国际公认的诊断标准和疗效判断标准。这样的系统综述报告将不会被称之为“产出垃圾”,而能够为今后的研究方向和报告规范提供指导,甚至还可以基于其研究结果提出制定具体疾病临床研究方案的建议。医学杂志编辑和读者也将从中受益。这就是做 RCT 的系统综述的本意所在。

因此,科学规范的方法、谨慎客观的结论以及对今后研究有针对性的建议,是一篇有价值的系统综述必不可少的内容。

### 3 随机对照试验质量的评价方法

胡良平教授曾指出<sup>[16]</sup>,目前临床科研中最大的通病是回顾性临床病例总结论文太多,前瞻性的临床研究太少,有些临床医师还将回顾性病例分析按前瞻性的方式来写,更有一些医师,为了达到发表论文的目的,伪造甚至删改原始科研数据,玩“数字游戏”,以达到自己预定的科研结果。因此,在做系统综述时需要 RCT 文献的方法学质量和真实性进行评价,但有时甄别文献的真实性非常困难。

评价 RCT 设计的方法学质量可以采用 Cochrane 协作网提供的系统评价员手册<sup>[14]</sup>,内容包括随机分配方法、分配方案隐藏、盲法应用、结果数据的完整性、有无选择性报告研究结果和其他偏倚来源等。对 RCT 的严格评价则采用 2010 版 CONSORT 声明提出的报告规范<sup>[6]</sup>,按照清单的 25 条基本要素进行逐一核对。这两项评价均根据文献报告的内容进行,实施相对较易,但对文献的真实性评价则存在很大的难度。在无法获得作者原始

数据的情况下,通过电话或邮件等方式去询问作者是否随机、如何随机分配及隐藏、如何实施盲法、如何进行统计分析等,这样的做法看似严谨,但实际上难度很大。一是不一定能联系到作者,特别是有些文献发表的年代久远,或是国外文献,难以获得作者的有效联系方式;二是即使与作者取得了联系,但作者已经遗忘临床研究的细节,或者出于某些方面的考虑,并不愿意配合,拒绝接受询问;三是即使作者愿意回答研究者的问题,假如研究没有真正开展,或者研究并没有进行随机或实施盲法等,只要作者对临床研究的方法有一定的了解,就按照临床研究的规范方式给予回答,由于缺乏原始资料进行核对,系统综述的研究者无法判断其回答的真实性,反而会因为作者的回答而判定其论文是高质量的研究。因此,这种调查方式得出的结果不可避免地会存在失访偏倚、回忆偏倚、无应答偏倚以及报告偏倚等,应谨慎看待。

尽管如此,在做系统综述时,如果纳入的文献中存在数据缺失的问题,应该想办法联系到主要研究者进行询问,这也是系统综述的必要步骤。如果对纳入文献的方法学质量存在疑问,那么对其作者的询问或将有助于澄清疑问,对于客观评价文献质量也有一定的参考价值。当然,最根本的做法,还是从规范和提高 RCT 质量这一源头做起。

## 4 提高随机对照试验质量的策略

4.1 培养诚信的科研环境和社会氛围 提高 RCT 的质量,首先应该培养诚信的科研环境。科研诚信的建设需要良好的社会氛围。教育、宣传、科技及卫生部门应加强法律和制度建设,强化科研管理,开展与科研诚信相关的各种宣传和教育活动,净化学术环境。医学院校应重视和加强对大学生的科研诚信和医学伦理学教育,树立大学生端正的科研意识,这是十分必要的。

4.2 加强对临床医生的临床研究方法学培训 目前国内从事临床研究的主体是临床医生。临床医生是否经过临床研究方法的培训是决定其临床研究质量的重要因素。应加强临床流行病学、医学统计学和循证医学的教育和培训,提高其科研能力和素质,使其能够科学规范地进行临床研究,控制试验过程中可能存在的各种因素对结果的影响,保证临床研究的质量,并发表高质量的研究文献<sup>[17]</sup>。

4.3 实施和推广临床试验注册制度 鼓励临床研究者对临床试验在国际临床试验注册机构进行注册。目前最权威的注册机构为美国临床试验注册资料库(www.clinicaltrials.gov),该资料库自 2004 年

起向全世界免费开放,提供临床试验的注册,注册后将获得一个全球唯一的注册号,使得研究结果可以在国际有影响力的期刊上发表。在国内,越来越多的医学期刊从 2007 年 1 月 1 日起优先发表已注册的临床试验报告<sup>[18]</sup>,并根据各期刊情况,逐步过渡到只发表已注册的临床试验报告。已注册的临床试验将受到注册机构的方法学指导,使其设计、实施和结果报告都将得到优化,并能避免重复研究和选择性报告结局。因此,实行并推广临床试验注册制度,将成为提高我国 RCT 质量的有力举措之一。

4.4 重视临床研究过程管理与质量控制 临床研究从方案设计到试验完成的每一环节,都要重视过程的管理和质量控制,确保原始数据的真实和可靠,降低研究偏倚,这是高质量临床研究的保障。在设计严谨的研究方案,完成伦理审核,注册临床试验后,准备相关文件,如研究方案、标准操作规程、病例报告表、药品发放回收表等,对参与研究的人员进行培训,方可开展研究。对病例报告表和化验单等原始资料进行管理,保证资料的完整性和正确性<sup>[19]</sup>。多中心大规模的 RCT 应组织独立的数据监查机构,定期监测各分中心的研究资料情况。研究的立项或资助单位也应加强对研究过程的监管。

4.5 医学期刊对随机对照试验稿件质量的把关 发表论文是临床试验完成后的下一环节。医学期刊对于投稿的临床研究论文的质量控制具有重要作用,应加强对论文评审的把关。编辑和审稿人员应当重视文章方法学的审查,同时自身首先应当掌握临床研究的方法学和临床研究文献的报告规范,并且不能因为篇幅和字数的限制而省略必要的方法学细节<sup>[17]</sup>。期刊应鼓励发表临床试验的研究方案,同时还可以利用其网站发布与论文相关的资料,鼓励作者提供原始数据等<sup>[20]</sup>。作者和医学期刊要共同努力,提高发表论文的质量。

REFERENCES

- 1 Jiang M, Yang J, Zhang C, Liu B, Chan K, Cao H, Lu A. Clinical studies with traditional Chinese medicine in the past decade and future research and development. *Planta Med.* 2010; 76(17): 2048-2064.
- 2 Yao XJ, Liu CX. Bisphosphonates for multiple myeloma: a systematic review. *Zhongguo Xun Zheng Yi Xue Za Zhi.* 2010; 10(10): 1188-1193. Chinese with abstract in English.  
姚小健, 刘春霞. 双膦酸盐类药物治疗多发性骨髓瘤的系统评价. *中国循证医学杂志.* 2010; 10(10): 1188-1193.

- 3 Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA.* 1996; 276(8): 637-639.
- 4 Moher D, Jones A, Lepage L; CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA.* 2001; 285(15): 1992-1995.
- 5 Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA.* 2001; 285(15): 1987-1991.
- 6 Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials (Chinese version). *J Chin Integr Med.* 2010; 8(8): 701-741. Chinese with abstract in English.  
Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 说明与详述:报告平行对照随机临床试验指南的更新. *中西医结合学报.* 2010; 8(8): 701-741.
- 7 Plint AC, Moher D, Morrison A, Schulz K, Altman DG, Hill C, Gaboury I. Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review. *Med J Aust.* 2006; 185(5): 263-267.
- 8 Zhang D, Yin P, Freemantle N, Jordan R, Zhong N, Cheng KK. An assessment of the quality of randomised controlled trials conducted in China. *Trials.* 2008; 9: 22-29.
- 9 Wu T, Li Y, Bian Z, Liu G, Moher D. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? *Trials.* 2009; 10: 46.
- 10 van Dalen EC, Kremer LCM, Moyer VA. Tips and tricks for understanding and using SR results — no. 8: quality of studies included in a systematic review and associated risk of bias — ‘garbage in, garbage out’. *Evid Based Child Health.* 2007; 2(4): 1321-1324.
- 11 Egger M, Smith GD, Sterne JA. Uses and abuses of meta-analysis. *Clin Med.* 2001; 1(6): 478-484.
- 12 Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995; 273(5): 408-412.
- 13 Zhan SY. Proper use and reasonable interpretation of meta-analysis. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009; 27(12):

- 883-886. Chinese.  
詹思延. 正确使用和合理解读 Meta 分析. 中华儿科杂志. 2009; 47(12): 883-886.
- 14 Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011.
- 15 Luo H, Han M, Liu JP. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Chinese herbal medicine in the treatment of Sjögren's syndrome. J Chin Integr Med. 2011; 9(3): 257-274. Chinese with abstract in English.  
罗辉, 韩梅, 刘建平. 中药治疗干燥综合征随机对照试验的系统评价和 meta 分析. 中西医结合学报. 2011; 9(3): 257-274.
- 16 Liao J, Bi S. Clinical studies should be prospective: an interview to biomedical statistical expert Professor Hu Liangping. Zhongguo Yi Xue Lun Tan Bao. 2005-12-15. Chinese.  
廖杰, 碧石. 临床研究要有前瞻性——访生物医学统计学专家胡良平教授. 中国医学论坛报. 2005-12-15.
- 17 Liu JP. Current state and countermeasures on quality of randomized controlled studies of traditional Chinese medicine. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2003; 23(1): 62-64. Chinese.  
刘建平. 中医药研究随机对照试验质量的现状及对策. 中国中西医结合杂志. 2003; 23(1): 62-64.
- 18 Li YP, Wu TX, Li J, Zhong ZH, Jia WN; Joint Statement Working Group, Chinese Clinical Trial Registration and Publishing Collaboration. Joint statement of establishing Chinese clinical trial registration and publishing system. J Chin Integr Med. 2006; 4(4): 331-332. Chinese.  
李幼平, 吴泰相, 李静, 钟紫红, 贾万年; 联合宣言工作组, 中国临床试验注册和发表协作网. 创建中国临床试验注册和发表机制的联合宣言. 中西医结合学报. 2006; 4(4): 331-332.
- 19 Shang HC, Zhang JH, Dai GH, Cao HB, Ren M, Xiang YZ, Wang Y, Zhang BL, Li YP. Administration and quality control of large scale clinical trials of traditional Chinese medicine. J Chin Integr Med. 2007; 5(1): 1-4. Chinese with abstract in English.  
商洪才, 张俊华, 戴国华, 曹红波, 任明, 项耀祖, 汪洋, 张伯礼, 李幼平. 中药大规模临床试验及其管理与质量控制. 中西医结合学报. 2007; 5(1): 1-4.
- 20 Altman DG. Poor-quality medical research: what can journals do? JAMA. 2002; 287(21): 2765-2767.

## Quality and validity of randomized controlled trials in China from the perspective of systematic reviews

Hui Luo, Jian-ping Liu

Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract:** A systematic review is based on randomized controlled trials (RCTs), and the reliability of its conclusion is closely related to the quality of original literature. The low quality of existing RCTs in China leads to the failure of conclusive findings in systematic reviews when evaluating the effectiveness of interventions. It is almost universal for systematic reviews to draw the conclusion that “further well-designed multicenter and large-scale RCTs are still required to confirm the beneficial effects of interventions”. This paper analyzed the current status of RCTs in China, discussed the influence of including trials of low quality in a systematic review and assessed how a systematic review should be carried out under such circumstances. Furthermore, the methods to evaluate the quality of RCTs were introduced and evaluated. Finally, several strategies were proposed to improve the quality of RCTs in China; foster an honest academic and social environment, enhance the training of doctors on clinical research methodology, promote the implementation of clinical registration systems and strengthen the quality control of clinical research and the medical journals regulations on the quality of submitted papers.

**Keywords:** systematic review; randomized controlled trials; evaluation studies