

中药复方治疗小儿反复呼吸道感染

——临床随机对照试验的方法学质量评价

李梅 唐彦* 景晓宇 王玉会

云南中医药大学第一临床医学院 云南昆明 650021

摘要:目的:对中药复方治疗小儿反复呼吸道感染临床随机对照试验文献进行方法学质量评价。方法:通过检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库,筛选出符合纳入标准的中药复方治疗小儿反复呼吸道感染的临床随机对照试验文献,并采用改良Jadad量表^[1]和Cochrane偏倚风险评估工具^[2]对文献进行方法学质量评价。结果:共纳入符合标准的RCT文献68篇。根据改良Jadad评分量表对文献进行评价,其中20篇(29.41%)文献具体描述了随机序列产生的方法,66篇(97.06%)文献未提及盲法。按照Cochrane偏倚风险评估工具对文献进行评估,所有纳入研究的文献均未发现实验偏倚和测量偏倚,但有4篇(5.88%)出现选择性偏倚,4篇(5.88%)出现随访偏倚,6篇(8.82%)出现报告偏倚。结论:多数中药复方治疗小儿反复呼吸道感染的RCT在随机化方法、盲法实施、退出与失访报告等方面存在较多问题,导致临床试验的质量参差不齐。今后临床工作者需加强方法学培训,科学合理设计试验。

关键词:小儿反复呼吸道感染;中药复方;随机对照试验;方法学质量评价

小儿反复呼吸道感染(recurrent respiratory tract infections)^[3]是指在一定时间内,儿童发生呼吸道感染的次数频繁,超出正常范围,其病因复杂,病程迁延,易反复发作,严重影响儿童的健康成长。本病在中医古籍中未见确切记载,但根据其临床表现,古代医家多将其归于“体虚感冒”、“久咳”、“自汗”等范畴,其病因病机多归结为先天禀赋虚弱,肺、脾、肾三脏功能不足,后天喂养不当、调护失宜或疾病所伤正气未复^[4]。中药复方作为传统中医药的重要组成部分,在治疗小儿反复呼吸道感染方面具有独特优势。然而,目前关于中药复方治疗小儿呼吸道感染的临床随机对照试验存在方法学质量参差不齐的问题,这直接影响了研究结果的可靠性和临床应用的推广。因此,对中药复方治疗小儿反复呼吸道感染的临床随机对照试验进行方法学质量评价显得尤为重要。临床随机对照试验(randomized controlled trials)^[5]是评价药物或治疗方法有效性的重要手段之一,其独特的设计和方法能够显著降低偏倚风险,提升因果推断的准确性,为医学干预措施的评估提供高质量的证据^[6]。基于这一理念,本研究从临床RCT文献出发,对各数据库收录至今的中药复方治疗RRTIs的文献进行方法学质量评价,着重于揭示这些临床试验的不足之处,并基于发现提

出针对性的改进建议。以期能为相关领域的科研人员提供方法论上的指导和参考,共同推动中医药研究的进步与发展。

1. 资料与方法

文献检索方法 本研究采用系统性文献检索策略,以“小儿反复呼吸道感染”或“儿童反复呼吸道感染”并且“中药”或“中医”作为关键词或主题词,对中国知网(CNKI)、万方数据(WF)、维普资讯(VIP)及中国生物医学文献数据库(CBM)等主要中文数据库进行跨平台检索,时间范围截至2023年9月31日。检索完成后,将所有文献导入EndNote 20进行统一管理,并运用Excel 2019对筛选后的文献数据进行整理与统计分析。

1.1 文献纳入及排除标准

纳入标准:①研究对象为小儿反复呼吸道感染患者;②研究类型为临床随机对照试验(RCT),且试验组干预措施为中药复方;③结局指标包括主要症状和(或)总体疗效评价;④同一研究团队发表的多篇文献,选择信息最全面的一篇纳入。**排除标准:**①合并有其他呼吸系统疾病;②非临床随机对照试验;③试验组干预措施非中药复方,或合并使用其他非中药疗法且无法明确区分疗效;④动物实验;⑤回顾性研究;⑥重复发表或无法获取全文。

1.2 文献筛选与资料提取

由两名研究人员独立完成。首先,基于预设的纳入与排除标准,对EndNote 20中的文献进行初步筛选;随后,分别使用Excel 2019提取相关数据。若双方意见存在分歧,则由第三位研究者介入,通过协商达成共识。

1.3 质量评价方法

参照改良Jadad量表、Cochrane偏倚风险评估工具,两位研究人员独自进行评估,由三名研究人员负责确认信息的一致性并进行整理分析。

2. 结果

(1) 检索结果:初步检索出文献563篇,最终根据纳入排除标准得到随机对照实验文献68篇,见图1文献检索流程图。

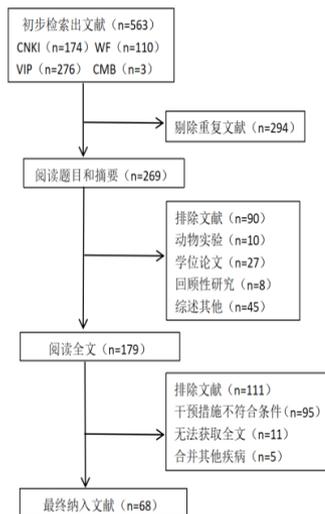


图1 文献检索流程图

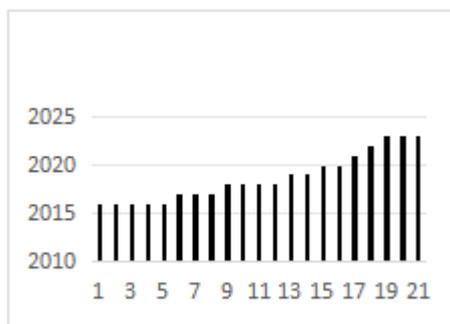


图2 文献年度分布图

(2) 发表时间分布:1998年至2008年,共计22篇,2009年至2019年共纳入39篇。由此可见,中药复方治疗小儿反复呼吸道感染的RCT一向受研究工作者所重视,并

逐年增多。见图2

(3) 中医证型研究:本研究纳入的68篇RCT文献中,有21篇提及中医证型,其中以肺脾气虚者为主。见表1

表1 中医证型研究

证型	频次
未提及	47
肺脾气虚	12
痰浊内伏	2
肺肾阳虚	1
痰热内蕴	3
痰温不化	1
脾虚湿停	1
营卫不和	1
积食内热	1
肾虚骨弱	1
气阴两虚	2
肺脾阴虚	1
脾虚肝旺	1
痰热内结证	1
肺胃积热实证	1
风寒	1
风热	1
痰湿	1
脾气虚	1

(4) 改良Jadad量表评价纳入的68篇RCT评价结果见表2

表2 改良Jadad量表评价结果

评价条目	评分标准	篇数 n (%)
随机序列的产生	明确描述了随机化方法(如计算机生成随机数、随机数字表等),且方法恰当(2分)	20 (29.41)
	仅提及“随机化”,但未描述具体方法(1分)	44 (64.71)
	未使用随机化方法,或方法不恰当(如按日期、病例号等分配)(0分)	4 (5.88)
随机化隐藏	详细描述了随机化隐藏方法(如中心随机化、密封信封等),且方法恰当(2分)	1 (1.47)
	仅提及随机化隐藏,但未描述具体方法(1分)	39 (57.35)
	未使用随机化隐藏,或方法不恰当(如开放式随机)(0分)	28 (41.18)
盲法	明确描述了双盲或单盲方法,且方法恰当(如使用安慰剂、外观一致的药物等)(2分)	0
	仅提及“盲法”,但未描述具体方法(1分)	2 (2.94)
	未使用盲法,或方法不恰当(0分)	66 (97.06)
退出与失访	详细描述了退出与失访的数目及原因(1分)	7 (10.29)
	未描述退出与失访的数目或原因(0分)	61 (89.71)
总评分	>3分	2 (2.94)
	≤3分	66 (97.06)

(5) Cochrane^[2] 偏倚风险评估纳入的 68 篇 RCT 评价结果见表 3

表 3 Cochrane 偏倚风险评估工具评价结果

偏倚类型	评价指标		篇数 n (%)
选择偏倚	随机序列的产生	是 (Low bias)	20 (29.41)
		否 (Hight bias)	4 (5.88)
		不清楚 (Uncertain)	44 (64.71)
	分配隐藏	是 (Low bias)	1 (1.47)
		否 (Hight bias)	0
		不清楚 (Uncertain)	67 (98.53)
实施偏倚	研究者和参与者盲法	是 (Low bias)	2 (2.94)
		否 (Hight bias)	0
		不清楚 (Uncertain)	66 (97.01)
测量偏倚	研究结局盲法	是 (Low bias)	0
		否 (Hight bias)	0
		不清楚 (Uncertain)	68 (100)
随访偏倚	结局数据的完整性	是 (Low bias)	60 (88.24)
		否 (Hight bias)	4 (5.88)
		不清楚 (Uncertain)	4 (5.88)
报告偏倚	选择性报告	是 (Hight bias)	6 (8.82)
		否 (Low bias)	61 (89.71)
		不清楚 (Uncertain)	1 (1.47)
其他偏倚	其他偏倚来源	是 (Hight bias)	0
		否 (Low bias)	68 (100)
		不清楚 (Uncertain)	0

3. 讨论

3.1 改良 Jadad 量表评价

(1) 随机分配方法和随机化隐藏: 在 68 篇纳入的 RCT 文献中, 有 20 篇 (29.41%) 明确描述了使用计算机生成的随机数字或类似方法产生随机序列, 满足高质量临床试验标准^[7]。但 44 篇 (64.71%) 仅提及随机化原则, 未详细说明随机分配方法, 可能导致随机性的不充分。4 篇 (5.88%) 使用交替分配方法, 如单双号, 这种方法并不能保证真正的随机性, 因此其研究结果可能存在较大的偏倚。随机化隐藏方面^[8], 仅 1 篇 (1.47%) 详细描述了隐藏方法, 大部分文献 (57.35%) 仅提到使用随机数字表或其他方案, 未说明是否隐藏。28 篇 (41.18%) 未采取随机化隐藏措施, 这可能导致研究者和参与者在研究过程中产生主观偏见, 从而影响研究结果的可靠性。

(2) 盲法; 实施盲法^[9] 是确保临床试验结果可靠性和科学性的重要措施, 能够有效减少偏倚和安慰剂效应的影响。本研究纳入的文献中仅有 2 篇 (2.94%) 采用盲法, 有 66 篇 (97.01%) 未提及盲法。由此可见大多数临床研究没有充分执行盲法操作。

(3) 退出与失访: 退出与失访的详细记录对于研究结果的完整性和可靠性至关重要, 这两者都可能导致研究产结果产生偏差, 影响对中药复方疗效的准确评估。本研究纳入的 68 篇 RCT 文献中, 仅有 7 篇 (10.29%) 详细描述了退出与失访的数目和理由, 而其余 61 篇 (89.71%) 则未对此进行说明。这一结果表明, 大部分研究在退出与失访方面的信息报告不足, 这可能使得研究结果存在潜在的偏倚风险。

3.2 Cochrane 偏倚风险评估工具

(1) 选择偏倚 在选择偏倚方面, 本研究发现, 虽然部分文献提及了随机序列的产生方法, 但详细程度不一, 且存在不恰当的随机化方法。此外, 随机化隐藏的细节在绝大多数文献中均未得到说明。这些因素共同导致了选择偏倚的风险^[10]。具体而言, 4 篇 (5.88%) 文献在选择受试者时出现了明显的选择性偏倚, 这可能是由于研究者在受试者入组时知晓了分配结果, 从而有意识地选择了某些特定类型的受试者, 进而影响了研究结果的客观性和可靠性。另外, 44 篇 (64.71%) 文献对于随机序列的产生和分配隐藏的描述不清楚, 这也增加了选择偏倚的可能性。

(2) 实施偏倚 通过对研究者和参与者实施盲法, 可以最大程度地消除主观因素和偏差对实验结果的影响, 确保研究结果的客观性, 使实验结果更加真实可靠, 符合严格的科学标准, 增强研究的说服力和可信度。本研究纳入的文献中仅有 2 篇 (2.94%) 采用盲法, 余下 66 篇 (占 97.01%) 未提及盲法, 导致研究缺乏科学性与严谨性。

(3) 测量偏倚 测量偏倚^[11] 通常指的是在研究或决策过程中, 由于某种原因导致的对真实情况的系统性偏离。通过识别和控制测量偏倚, 可以提高研究的准确性和可靠性, 确保研究结论能够真实地反映实际情况。本研究所纳入的文献均未提及研究结局盲法, 因此不能确定是否存在测量偏倚。

(4) 随访偏倚 在研究过程中, 退出与失访的情况往往容易被忽视或未充分报告, 研究对象的失访或脱落会影响研究结果的精确度^[12]。在本研究中, 有 4 篇 (5.88%) 文献存在随访偏倚, 这些文献在随访时间、随访方法和失访率等方面的报告不够完整或准确, 导致无法全面评估中药复方的长期疗效和安全性, 存在高风险。

(5) 报告偏倚 报告偏倚是指在研究结果报告过程中, 由于选择性报告研究结果、数据不完整或结果解释不当等原

因导致的偏倚^[13]。在本研究中,我们发现6篇(占8.82%)文献存在选择性报告的情况,这可能意味着这些研究在报告结果时有所保留或偏向性地选择了对自己有利的数据进行报告。然而,大部分文献(61篇,占89.71%)在报告结果时较为完整,未出现明显的选择性报告现象。但值得注意的是,仍有1篇(占1.47%)文献对于报告偏倚的情况不清楚,这提示我们在阅读和理解这些研究结果时需要更加谨慎,避免受到潜在偏倚的影响。

综上所述,通过应用改良Jadad量表和Cochrane偏倚风险评估工具对纳入的68篇RCT进行方法学质量评价,我们发现,虽然部分文献在随机序列产生、盲法实施等方面有一定的描述,但整体而言,许多试验在方法学上存在不足,如随机化方法细节描述不充分、盲法实施不到位等,这些不足不仅影响了对中药复方疗效的准确评估,也阻碍了中医药在小儿反复呼吸道感染治疗领域的进一步发展和推广。为了提高中药复方治疗小儿反复呼吸道感染的临床研究质量,我们建议未来的研究者在设计临床试验时,应更加严格地遵循随机化原则,详细描述随机序列的产生和分配隐藏方法;同时,积极实施盲法,减少主观偏见对研究结果的影响;此外,还应加强对退出与失访情况的记录和报告,确保研究结果的完整性和可靠性。通过这些措施的实施,我们相信中药复方在治疗小儿反复呼吸道感染方面将发挥更大的作用,为患儿的健康贡献更多的力量。

参考文献:

- [1] 马捷,刘莹,钟来平,张陈平,张志愿. Jadad量表与Cochrane偏倚风险评估工具在随机对照试验质量评价中的应用与比较[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2012,10(05):417-422.
- [2] 彭清华,邓禹桥,袁婷,邓玲玲. 针灸治疗突发性耳聋临床随机对照试验的质量评价[J]. 江西医药, 2023,58(3):308-312.
- [3] 程芳,胡坤敏,朱珊."以平为期"理念在小儿反复呼吸道感染中的应用[J]. 现代中西医结合杂志, 2023,32(12):1717-1720.
- [4] 韩文宁,张雯,李锦亮. 小儿反复呼吸道感染的中医治法[J]. 吉林中医药, 2003,23(6):49-50.
- [5] 吴宇侠,康德英,洪旗,王家良. 临床随机对照试验的外部真实性及其评价的探讨[J]. 中华流行病学杂志, 2011,32(5):514-518.
- [6] 许笑梅,李慧,唐旭东,安振涛,王永双,杨族. 中药复方治疗腹泻型肠易激综合征临床随机对照试验文献的方法学质量和报告质量评价[J]. 中国医药科学, 2021,11(20):41-45.
- [7] 李安文,耿强,孙远,郭孝伟,赵丰,赵玉,陈少峰,李重. 针灸治疗良性前列腺增生随机对照试验报告文献质量评价[J]. 中国性科学, 2024,33(5):118-121.
- [8] 刘雅琦,刘曼,刘玉秀,陈文松,袁阳丹. 《新英格兰医学杂志》临床试验随机化方法应用状况评价[J]. 中国循证医学杂志, 2021,21(3):303-307.
- [9] 张宏伟,刘建平. 临床试验中的盲法[J]. 中医杂志, 2007,48(5):408-410.
- [10] 柏柳安宁,夏结来,王陵,袁培琨,李晨. 真实世界研究中的常见偏倚及其控制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020,25(12):1422-1428.
- [11] 李意杰,曹焱敏,范伟,张森,刘丽丽,郑英杰. 测量偏倚的方向性:基于有向无环图的结构解析[J]. 中华流行病学杂志, 2023,44(4):643-649.
- [12] 陈梦锴. 随访研究中两个问题的探讨[D]. 南京医科大学, 2017.
- [13] 报告偏倚简介[J]. 中国循证医学, 2001,1(4):257.

作者简介:

李梅(1997-),女,汉族,云南省腾冲市人,硕士研究生在读,云南中医药大学,儿科疾病的防治

通讯作者:唐彦