

· 作者 · 读者 · 编者 ·

临床治疗性试验研究的评价原则

王雪萍*, 吕青远, 王彩霞, 张美, 和雨璇, 陈巧云, 叶大训

(解放军总医院第一医学中心心血管内科《中华老年多器官疾病杂志》编辑部, 北京 100853)

【摘要】 临床科研质量与科研设计水平密切相关。医学期刊审稿专家与编辑作为医学研究共同体不可或缺的部分, 一定要担负起为医学提供最可靠临床研究证据的重任; 而不能允许发表那些研究方法错误、结论不可靠、不能提供最佳证据的研究方法和科研成果。临床科研设计类型繁多, 到底选用哪种研究设计, 主要取决于要解决问题的性质。不同的研究各具特色, 各有侧重, 进行评价时应有所区分。本文主要从研究对象、处理因素、观察指标、样本大小、统计学及临床意义兼顾等方面介绍了临床治疗性试验研究的评价原则, 以期引起医学期刊审稿专家、编辑和广大从事临床科研医务工作者的重视。

【关键词】 临床科研设计; 评价; 医学文献; 临床治疗性试验

【中图分类号】 R195.1; R237.5 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.05.082

Points on evaluation of medical papers about clinical trials

WANG Xue-Ping*, LYU Qing-Yuan, WANG Cai-Xia, ZHANG Mei, HE Yu-Xuan, CHEN Qiao-Yun, YE Da-Xun

(Editorial Office of Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Quality of clinical research is related closely to the study design. Referees and editors from medical journals, as an essential part of medical research community, must shoulder the responsibility to have the most reliable and scientific evidence for medical sciences published, rather than the inferior studies with incorrect study design and unreliable results. The studies should be evaluated based on its nature. In this paper, we introduced the points on evaluating the medical papers about clinical trials from several aspects, like subjects enrollment, treatment measures, observed parameters, sample size, balance between statistical and clinical significance etc. We aimed to call attention from medical paper referees, editors, as well as researchers themselves.

【Key words】 clinical study design; evaluation; medical paper; clinical trial, treatment

Corresponding author: WANG Xue-Ping, E-mail: wangxueping@mode301.cn

衡量临床科研质量的好坏, 一方面应从医学角度考量, 另一方面应从研究设计和统计分析角度考量。根据研究形式, 临床科研设计可分为两大类: 试验性研究和观察性研究。其中, 试验性研究按照试验目的又可分为治疗性试验、预防性试验、诊断性试验等^[1]。临床科研工作选用哪种类型的研究设计, 主要取决于要解决问题的性质。不同的研究各具特色, 各有侧重, 设计、实施、分析和评价时均需区分^[2]。临床治疗性试验是指对任何在人体(患者或健康志愿者)中进行的各种治疗方法的干预性研究, 目的在于证实或揭示干预措施的疗效和安全性, 从而综合评价干预措施的效果和价值^[3]。对于临

床治疗性试验的论文, 医学期刊审稿专家和编辑一般应从以下几个方面进行评价。

1 被研究的对象是否明确

首先, 要看是否有统一、可靠的诊断标准。论文中不但要说明所研究疾病的诊断标准, 而且要说明诊断标准的来源, 这些标准应该是目前公认的, 特别应当明确是什么级别的诊断, 如国际标准、国家标准、临床诊断、实验室诊断和病理诊断等。其次, 要看有无明确的纳入与排除标准^[4]。并不是所有符合诊断标准的病例都可以作为试验对象加以研究, 研究者需要通过规定适当进入试验的条件以排除不

宜进入研究的病例,从而从符合诊断标准的所有病例(即“总体”)中选择研究对象(即“样本”),把研究对象局限在某些特定的人群中。纳入标准和排除标准确定后,应当进行明确表达,以便他人引用时参考,并为后续的对比研究提供条件。这里还需要强调,临床试验以“人”为受试对象,必须符合医学伦理学准则。所有临床试验都必须得到医学伦理委员会批准后方可实施。而且,临床试验程序开始之前,研究者应将临床试验的目的、方法、预期结果、可能出现的副作用和风险等如实告诉每位受试者,获得其“知情同意”后方可实施。

2 处理因素是否明确且切实可行

临床治疗性试验中的处理因素,即干预措施,是根据研究目的施加给患者的特定性措施或手段,如药物、手术或物理性治疗等。首先,要看治疗措施是否标准化,其内容及具体方法是否描述详细。如干预途径、频率、疗程等。其次,要看非处理因素在治疗组和对照组之间是否均衡^[5]。非处理因素虽然不是本临床试验所研究因素,但会影响临床试验结果,产生混杂效应,研究者在确定处理因素的同时,还需根据专业知识和试验条件,确定重要的非处理因素,而且必须采取措施使这些非处理因素在所比较的各组中尽量相同,以便分离出处理因素的作用。如研究某两种药物治疗糖尿病的试验中,处理因素是试验药物,非处理因素主要有年龄、性别、营养状况、病情严重程度等。试验设计时应通过一定措施控制其干扰和影响,比如严格执行随机化分组等。随机分配研究对象可使两组之间除了要比较的主要因素(即治疗措施)不相同外,其他因素基本接近,维持试验组与对照组之间的可比性,保证研究结果的真实性和论证力^[6]。另外,还要考虑干预措施是否能被正确实施。受试对象个体之间在生理特点、心理特点、文化水平、所处环境、家庭情况及社会经济情况等都存在差异,其疾病的发展和转归也会因人而异,这些差异常常会造成患者在治疗过程中不一定能遵从医嘱使干预措施得以完全落实,即患者的“依从性”差;同时受试对象由于某种原因也可能自行停止干预治疗而造成“失访”。因此,要对受试者对治疗措施和对照措施的依从性进行深入观察和调查,制定有效的措施提高受试者的依从性、减少“失访”。

3 试验观察指标是否客观、真实、可信

研究者应结合医学专业知识和经验选择判断治

疗效果的正确指标。这些观察指标可分为定量指标和定性指标两大类。一般来说,经过仪器测量或实验室检查获得的易于量化的客观指标具有较好的真实性、可靠性,是研究中应着重选取的主要指标。而研究者或受试对象根据主观感受程度判断的主观指标往往具有随意性和偶然性,有时难以保证指标的真实和稳定,甚至可能出现误判,故在研究设计中仅可作为辅助指标。另外,选用的观察指标必须与研究课题具有本质性联系,能正确反映干预因素的效应。生命科学是不断发展的科学,科研工作者应当不断了解最新进展,以使自己在科研工作中所选用的观察指标与所研究的课题具有更好的关联性。

4 研究例数是否合适

纳入合适数量的研究对象(即“样本含量”)在临床治疗性试验中具有重要意义。一般情况下,样本越大,越接近总体的真实情况,抽样误差和随机误差越小,组间可比性越好,可靠性越大。但如果片面增大样本含量,将会导致人力、物力、财力和时间上的浪费;样本量太大,还可能会导致病例来源困难,选择病例不够严格,引入更多的混杂因素,对研究结果造成不良影响;此外,由于样本量大,试验组与对照组的疗效在统计学上可能出现差异,但实际差异并无临床意义,出现假阳性结果。反之,如果样本量太小,则会导致总体中本来存在的差异未能检验出来,出现假阴性结果。所以,在试验设计时,必须根据资料的性质,借助适当的公式或工具表,进行样本含量的科学估算,并根据需要与可行性确定一个合适的样本量。

5 统计分析方法是否得当和表述完整

统计学的假设检验方法有数十种,对于一个具体的试验而言,要根据研究目的、设计类型和资料性质选择适当统计分析方法。临床试验论文中要有所应用统计处理方法的完整表述。例如,论文“引言”部分,除了要简要说明研究背景和研究目的外,还要用一两句话说明研究设计和研究方法。临床试验若进行了随机化分组,应说明具体的随机化方法。“对象与方法”部分除了介绍研究对象的纳入排除标准及检测的观察指标外,还要说明具体的统计分析方法和质量控制措施,包括统计分析的软件名称和版本。

6 是否兼顾了统计学意义和临床意义

统计分析得出的 P 值大小只能说明统计学意

义的“显著”,并不能说明实际效果的“显著”。在临床治疗试验中,临床疗效“显著”的干预,可能因观察例数太少而得出很大的 P 值,统计学意义不“显著”;或反之,临床疗效“不显著”的干预措施因纳入例数足够多而得出很小的 P 值,统计学意义“显著”。因此,对于统计学意义的解释一定要结合专业知识进行解读。统计检验的真正意义是分析试验组和对照组的差异是否来自机遇的影响,如 $P < 0.05$ 表示临床发现的这种差异来自于机遇的可能性小于5%,而由治疗措施造成的可能性大于95%。因此,对两组的治疗效果进行统计学分析发现 $P < 0.05$ 时,并不能代表一定存在临床疗效上的差异。在讨论治疗措施的价值时,首先要在统计学上有意义(排除机遇的影响),然后还要在专业上有意义,两者必须兼顾。另外,对无统计学意义、但临床意义较大的试验,应增加样本量继续研究,而不能草率得出阴性结论。

7 是否报告了研究对象的全部结果

临床试验论文必须报告受试对象全部的临床结果,不能只有显效和有效方面的报导,而无不良反应和无效的资料。对研究中出现的研究者意料之外的结果,要持审慎态度,深入思考,辩证解读,而不应简单丢弃。必须将病死率、死亡原因、并发症、后遗症及失访病例情况在论文中给予实事求是的交代,否则易将少数、局部或存在较大混杂的结果,误以为是主要、全面、直接的结果,导致得出错误的结论。

8 小结

总之,临床科研论文是临床科研成果的高度概括,是从实践到理论的提炼,目的在于将有价值的研究成果进行推广,并接受实践的检验。研究论文的质量,不仅取决于研究课题本身的学术价值,还取决于研究设计和手段的科学性、研究质量的可靠性。必须指出,临床科研论文虽然都经过研究者精心撰写,但由于种种原因,一些论文中仍存有不妥、错误,甚至粗略、伪冒之处。所以,医学期刊审稿专家与期刊编辑作为把关者,必须具备基本的鉴别能力,确保高质量、科学、真实、优秀的科研论文被发表,而剔除

那些写作粗糙、科研设计错误、表达欠佳的劣质论文,这是医学期刊审稿专家与编辑义不容辞的责任。本文主要从研究对象、处理因素、观察指标、样本量大小、统计学及临床意义兼顾等方面介绍了临床治疗性试验研究的评价原则,以期引起医学期刊编辑和广大论文作者的重视。

【参考文献】

- [1] 孙振球,徐勇勇. 医学统计学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2014:509.
Sun ZQ, Xu YY. Medical Statistics [M]. 4th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 509.
- [2] 王雪萍,李富军,门可,等. 加强科研设计,提高论文质量[J]. 中国科技期刊研究,2005,16(2):234-236. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7143.2005.02.032.
Wang XP, Li FJ, Men K, et al. Attach importance to study and improve paper quality [J]. Chin J Sci Tech J, 2005, 16(2): 234-236. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7143.2005.02.032.
- [3] 李良寿. 临床医学研究原理与方法[M]. 西安:陕西科学技术出版社,2000:196-198.
Li LS. Principles and Methods for Clinical Medical Research [M]. Xi'an: Shaanxi Science and Technology Press, 2000: 196-198.
- [4] 王小寒,冷怀明. 编辑初审临床医学论文发现的科研设计常见问题及处理策略[J]. 编辑学报,2015,27(1):38-40.
Wang XH, Leng HM. Common problems in research design and processing strategy in editing journals of clinical medicine [J]. Acta Editologica, 2015, 27(1): 38-40.
- [5] 张伟,杨建军,万茹,等. 临床试验设计的基本规范[J]. 临床麻醉学杂志,2016,32(12):1236-1238. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2016.12.039.
Zhang W, Yang JJ, Wan R, et al. Basic principles for clinical trial design [J]. J Clin Anesthesiol, 2016, 32(12): 1236-1238. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5805.2016.12.039.
- [6] 钟丽丹,郑颂华,吴泰相,等. 提高临床研究方案设计水平是改善临床研究总体水平的基石[J]. 中国循证医学杂志,2013,13(1):1500. DOI: 10.7507/1672-2531.20130255.
Zhong LD, Zheng SH, Wu TX, et al. Improving protocol design is the cornerstone for overall improvement of clinical trials [J]. Chin J Evid-based Med, 2013, 13(1): 1500. DOI: 10.7507/1672-2531.20130255.

(编辑:门可)