

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.026

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.026>

中国中药治疗抽动障碍的随机对照试验发表趋势与质量评价

王平平, 吴雪

(中国人民解放军联勤保障部队第924医院药剂科, 广西 桂林 541002)

[摘要] 目的: 评价中国中药治疗抽动障碍(tic disorders, TDs)的随机对照治疗试验(randomized controlled trials, RCTs)的现状与未来趋势。方法: 通过计算机检索国内外6个数据库, 纳入国内外发表的中国中药治疗TDs的RCTs, 根据Cochrane偏倚风险评价工具对所有纳入的RCTs进行质量评价。结果: 共纳入67篇文献, 5 760例患者, 其中男4 561例。1996至2021年发表的RCTs数量不多。纳入的所有研究未进行样本量计算, 7.5%(5/67)为多中心研究, 研究中心2~7个。41.8%(28/67)在教学医院完成。干预措施中, 71.6%(48/67)为中药治疗、28.4%(19/67)为中西药结合治疗。对照措施中, 所有研究采用阳性药物对照。14.9%(10/67)报道了正确的随机分配方法, 所有报道未采用完善的分配方案隐藏, 仅3.0%(2/67)采用正确盲法。结论: 近25年中国发表中药治疗抽动障碍的RCT数量较少, 缺乏安慰对照或分配隐藏的多中心随机对照试验, 且样本量过少, 大部分研究质量较差, 应高度重视提高抽动障碍治疗试验的设计与实施质量的水平。

[关键词] 抽动障碍; 中药治疗; 随机对照试验; 质量评价

Trend and quality evaluation of randomized controlled trials of tic disorder by traditional Chinese medicine treatment

WANG Pingping, WU Xue

(Pharmaceutical Preparation Section, the 924st Hospital of People's Liberation Army, Guilin Guangxi 541002, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the current status and publication tendency of randomized controlled trials (RCTs) of tic disorders (TDs) by traditional Chinese medicine treatment, and to provide references for the design and guideline formulation of domestic clinical research in the future. **Methods:** Through searching 6 databases, the RCTs of TDs by traditional Chinese medicine treatment published home and abroad were included, and the quality evaluation of all the RCTs was carried out according to the Cochrane bias risk assessment. **Results:** Sixty-seven articles were included, with a total of 5 760 patients. All studies included in this article did not carry out the sample size calculation, 7.5% (5/67) of which are multi-center (2–7 centers) studies. 41.8% (28/67) of studies were completed in the teaching hospital. 71.6% (48/67) of studies adopted Chinese medicine treatment, and 28.4% (19/67) of studies adopted Chinese and Western medicine. All the studies applied positive drug control. Only 14.9% (10/67) of studies reported the right random allocation methods.

收稿日期 (Date of reception): 2021-08-02

通信作者 (Corresponding author): 吴雪, Email: xue181924@163.com

All reports did not use complete allocation concealment methods. Only 3% (2/67) of studies used the correct method of blinding. **Conclusion:** There are few randomized controlled trials of traditional Chinese medicine in the treatment of TDs. The studies lacked placebo-controlled or group-hidden multicenter randomized trials. The study sample size is small, and the report quality is poor overall. Therefore, we should pay attention to the quality of the design or implementation of TDs treatment trials.

Keywords tic disorder; traditional Chinese medicine treatment; randomized controlled trial; quality evaluation

抽动障碍(tic disorders, TDs)的主要特征是具有慢性、波动性、多发性运动性抽动, 且伴有不自主发声^[1]。近年TD发病率有明显升高趋势, 且易复发, 病程较长, 必须及时治疗, 才能不对儿童心智发育产生影响。其发病机制尚未十分明确^[2]。目前, 西医主要以抗精神病药为热点治疗药物, 如氟哌啶醇^[3]、阿立哌唑^[4]、硫必利^[5]等, 但不良反应较明显, 并发症较多, 最常见的是椎体外系反应、急性肌张力障碍, 尤其在儿童和青少年中更易发生, 很多患儿不能耐受而中断治疗, 导致病情反复甚至加重。中医通过对患儿病型的分析, 根据症候应用中成药, 显示出良好的疗效, 且不良反应小, 患儿及家属易接受, 在治疗TDs方面有独特优势^[6-7]。自1996年循证医学在中国被引进与发展, 中医药治疗TDs的随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs)逐年发表。然而, 研究文章数量不多, 且缺乏高质量的证据及研究资料。本研究旨在研究中药治疗TDs患者的现状及发展趋势。

1 对象与方法

1.1 对象

计算机检索Embase、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中国科技期刊全文数据库和万方数据库。检索时间为1996年1月至2021年1月。

纳入标准: 1) 研究中药治疗抽动障碍的中国患者且为RCTs的已发表国内外人体研究。2) 研究对象: 儿童抽动障碍患者。3) 干预组与对照组: ① 中药±西药 vs 安慰剂对照; ② 中药±西药 vs 空白对照; ③ 中药±西药与活性药物对照。4) 结局指标为临床疗效或不良反应。临床疗效包括耶鲁综合抽动严重程度量表(the Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS)、抽动症状评分量表(Tic Disorder Score Scale, TSSS)、中医症候评分量表(Traditional Chinese Medicine Syndrome Score Scale, TCMSSS)、抽动-秽语综合征(Tourette

syndrome, TS)评分。不良反应: 治疗不良反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)、整合视听连续执行测试(Integrated Visual and Auditory Continuous Performance Test, IVA-CPT)。

排除标准: 1) 综述; 2) 自身对照研究; 3) 西药干预; 4) 心理治疗。

1.2 文献筛查与资料提取

纳入文章均为随机对照研究; 研究者根据纳入/排除标准进行文献筛查, 意见不统一时, 与第三方讨论协调并达成一致意见。对符合纳入标准的文献通过资料提取以下相关信息: 1) 作者、杂志发表时间(年); 2) 研究基本特征(研究疾病类型, 研究机构性质, 是否多中心, 是否国家、省级、市级、高校、药厂项目资助)、样本量、干预措施、入组基线可比性、结局指标等; 3) 研究质量报告(随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、失访、意向性分析等)。

1.3 质量评价

根据Cochrane手册进行质量评价, 主要包括: 随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源。意见不统一时, 与第三方协调达成一致意见。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用方差分析; 计数资料以率表示, 使用 χ^2 检验。非正态分布数据采用中位数及其四分位间距进行描述。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本特征

初步检索相关文献436篇, 排除不符合纳排标准或重复的文献, 最终纳入67篇文献(图1)。研究样本量29~449例, 中位数114, 所有研究均未进行

样本量计算。7.5%(5/67)为多中心研究,研究中心2~7个。41.8%(28/67)研究在教学医院完成,其余58.2%(39/67)在非教学医院完成;19.4%(13/67)研究有经费资助,省级项目占14.9%(10/67),其他为市级项目,占4.5%(3/67)。

纳入研究中,共5 760例患者,年龄2~20岁,其中男5 439例。研究疾病的诊断标准,41.8%(28/67)采用《美国精神障碍诊断与统计手册》第4版整理版,7.5%(5/67)采用《国际疾病分类》第10版,20.9%(14/67)研究采用《中国精神障碍分类与诊断标准》第三版,6.0%(4/67)采用《中国精神疾病分类与诊断标准》第二版修订版,6.0%(4/67)采用《儿科学》,3.0%(3/67)采用中医病症诊断疗效标准,13.4%(9/67)只提诊断TDs患者,未说明采用哪种诊断标准。

干预措施中,71.6%(48/67)的研究为中药治疗(汤剂45项、祛风止动1项、宁动颗粒2项)、28.4%(19/67)为中西药结合治疗(中药+氟哌啶醇12项、中药+托吡酯1项、中药+阿立哌唑2项、中药+硫必利2项、中药+利他林1项、中药+齐拉西酮1项)。对照措施中,没有研究采用安慰剂对照,100%(67/67)采用活性药物对照。结局指标中,56.7%(38/67)采用YGTSS,35.8%(24/67)采用有效率,1.5%(1/67)采用TSSS,1.5%(1/67)采用TCMSSS,4.5%(3/84)采用TS评分。48.7%(46/67)报告呈现阳性结果;67.2%(45/67)发生不良反应,其中88.9%(40/45)详细描述不良反应(表1)。

2.2 质量评价(表2)

2.2.1 随机分配方法

在纳入的67个RCTs中,14.9%(10/67)报告了正确的随机分配方法;70.2%(47/84)仅提及“随机”,未对具体随机方法进行描述,14.9%(10/67)将半随机误认为正确随机,较多的错误分配方案是按住院/就诊日期、住院/门诊号和生日等分组。

2.2.2 分配隐藏

纳入的所有研究中,均未描述详细的分配方案隐藏。

2.2.3 盲法

仅3.0%(2/67)的研究采用了正确的盲法(双盲1项、单盲1项);1.5%(1/67)的研究提及单盲但未具体描述,95.5%(64/67)的研究未提及盲法。

2.2.4 结局数据的完整性

26.9%(18/67)的研究报道了随访,随访期1个月至3年,中位随访时间为6个月。有2项研究报告了失访,其中有1项进行了失访数据的意向性分析。

2.2.5 选择性报告

所有的研究均未进行临床试验注册,所以是否存在选择性报告未知。

2.2.6 其他偏倚来源

纳入的67项研究中,7.5%(5/67)的研究报告基线数据组间平衡,92.5%(62/67)报告基线是否平衡数据不详(图2)。

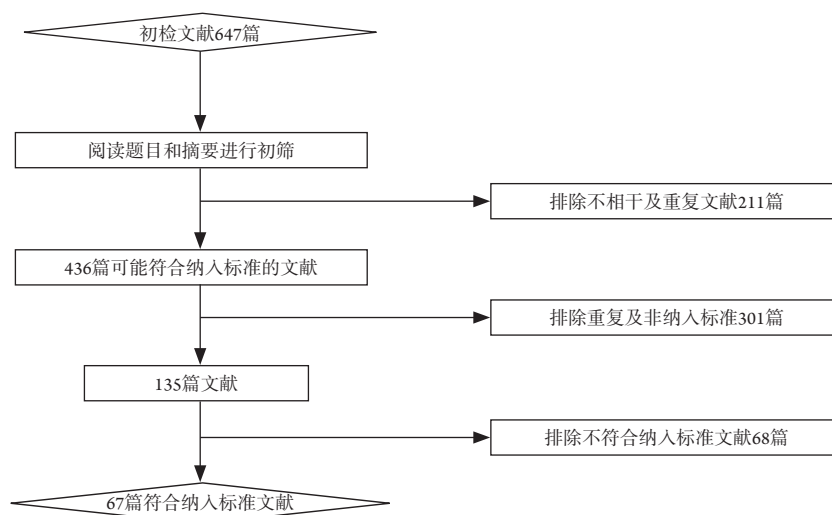


图1 文献纳入流程图

Figure 1 Flow chart of literature inclusion

表1 基线资料

Table 1 Baseline characteristic data

基本项目	数据/[例(%)]
研究机构	
教学医院	28 (41.8)
非教学医院	39 (58.2)
科研院所	0 (0.0)
多中心	
是	5 (7.5)
否	62 (92.5)
项目资助	
无资助	54 (80.6)
有资助	13 (19.4)
国家级项目	0 (0.0)
省级项目	10 (14.9)
市级项目	3 (4.5)
校级项目	0 (0.0)
干预措施	
中药	48 (71.6)
宁动颗粒	2 (3.0)
祛风止动	1 (1.5)
汤剂	45 (67.2)
中西药	19 (28.4)
中药+氟哌啶醇	12 (17.9)
中药+托吡酯	1 (1.5)
中药+阿立哌唑	2 (3.0)
中药+硫必利	2 (3.0)
中药+齐拉西酮	1 (1.5)
中药+利他林	1 (1.5)
对照措施	
安慰剂对照	0 (0.0)
活性药物对照	67 (100.0)
样本量计算	
是	0 (0.0)
否	67 (100.0)
结局类型	
阳性	46 (68.7)
阴性	21 (31.3)
不良反应报告	
有不良反应	40 (59.7)
无不良反应	5 (7.5)
未报道不良反应	22 (32.8)

表2 研究报告的质量

Table 2 Quality of research report

评价内容	数据/[例(%)]
随机分配方法	
正确	10 (14.9)
随机数字表	9 (13.4)
抽签	0 (0.0)
计算机随机	1 (1.5)
不正确	
住院/门诊号、日期、生日等	10 (14.9)
不清楚	47 (70.2)
分配方案隐藏	
完善	0 (0.0)
第三方随机分配	0 (0.0)
密封不透光的信封	0 (0.0)
不清楚	67 (100.0)
盲法	
正确	2 (3.0)
单盲	1 (1.5)
双盲	1 (1.5)
不充分(提及盲法但未描述)	1 (1.5)
不清楚	64 (95.5)
失访	
是	2 (3.0)
否	65 (97.0)
意向性分析	
是	1 (1.5)
否	68 (98.5)
结局指标	
中间指标	0 (0.0)
终点指标	67 (100.0)
中间指标和终点指标	0 (0.0)
选择性报告	
有	0 (0.0)
不清楚	67 (100.0)

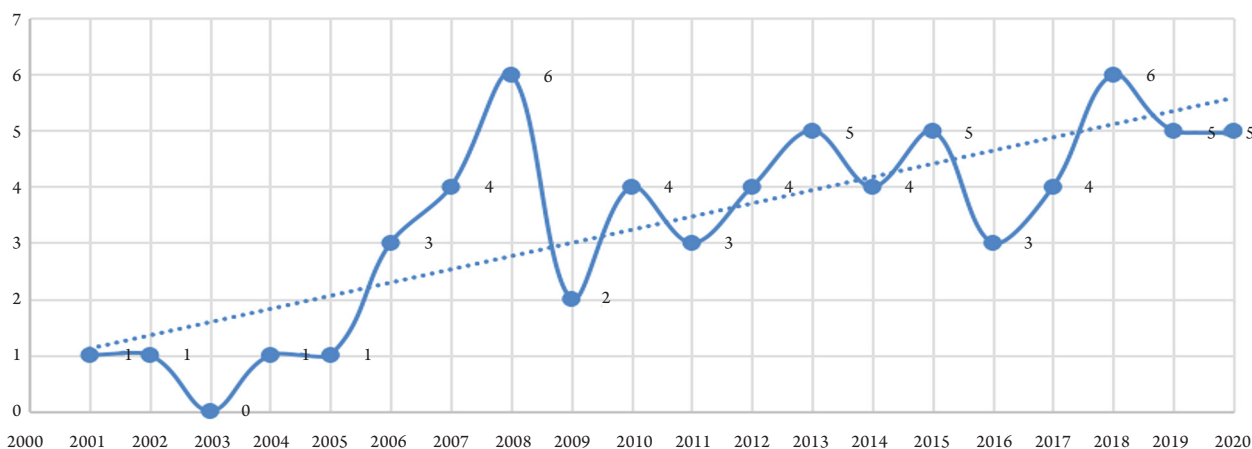


图2 1996年1月至2021年1月中国中药治疗抽动障碍的RCTs发表数量趋势图

Figure 2 Trends in the number of published RCTs of Chinese medicine for the treatment of TDs in China from January 1996 to January 2021

3 讨论

中药治疗TDs的RCT至2001年才有发表,但发表数量偏少,每年不超过6篇,且均为中文文献。在纳入的67项RCTs中,仅有5项为多中心临床试验,中心数偏少,研究样本量小,且均采用阳性药物为对照措施,没有安慰剂对照的试验,所有多中心临床试验的随机分配方法、分配隐藏及盲法均不清楚。由此看出我国中药治疗TDs的临床研究质量整体偏低,提高试验质量是当前迫切需要改进的问题。

另外,增加样本量可以减小实验组与对照组之间的差异。但我国临床试验研究的样本量偏小,影响结果的准确性。如果增加样本量非常困难,则应在其他方面进行严格的设计与实施,以实现高质量的系统评价^[8]。疗效指标的选择和测量的持续时间与患者的需求、医生的经验以及社会文化等因素密切相关。尽管这一点非常重要,但只有在真正随机分组和盲法判断的前提下,才能保证疗效评估的真实性。

判断一个RCT是否可靠有多个标准,如临床试验报告Consort标准(<https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>)。不正确或不清楚的随机分配方法、分配方案隐藏、盲法或者低质量的RCT可能会导致研究结果不准确^[9-10]。保证真实的研究结果最为关键的因素是合理的随机分组和盲法。多个研究中心的参与可增加试验的可信度,正确的分组隐藏可以保障真正随机分组^[11]。药物试验采用中心控制的安慰剂对照可实现分组

隐藏和盲法判断疗效。

综上所述,近25年中国发表抽动障碍药物治疗相关研究文献偏少,质量偏低(分配方案隐藏及盲法不清楚、所有研究均采用阳性对照,没有使用安慰剂作为对照),随访时间短。抽动障碍至今一直受到许多学者的关注与研究^[12],西医依赖的神经药物治疗不良反应大,中药不良反应小,患儿及家属容易接受,中医药治疗该病显示出独特的优势,在治疗TDs方面有非常重要的意义,值得临床广泛使用与研究。未来尚需更多严格试验设计的多中心、大样本的高质量研究进一步明确中药治疗TDs的疗效。

参考文献

- Warren RP, Odell JD, Warren WL, et al. Is decreased blood plasma concentration of the complement C4B protein associated with attention-deficit hyperactivity disorder?[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995, 34(8): 1009-1014.
- 李小龙, 张斌, 李新建, 等. 桡动脉痉挛209例相关因素的分析[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(7): 1983-1987.
LI Xiaolong, ZHANG Bin, LI Xinjian, et al. Analysis of 209 cases of radial artery spasm related factors[J]. *Chinese Journal of Clinical Physicians*, 2011, 5(7): 1983-1987.
- 黄文军. 奥氮平与氟哌啶醇治疗儿童抽动障碍的对照研究[J]. *中国民康医学*, 2012, 24(23): 2863.
HUANG Wenjun. A control study of Olanzapine and Haloperidol in the treatment for tic disorders in children[J]. *Medical Journal of*

- Chinese People's Health, 2012, 24(23): 2863.
4. 成瑞博, 邱亚峰, 王娟. 奥氮平与阿立哌唑对首发精神分裂症患者神经认知功能损害的治疗效果比较[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(2): 116-119.
CHENG Ruibo, QIU Yafeng, WANG Juan. Clinical efficacy of aripiprazole and olanzapine on the neurocognitive function in patients with first-episode schizophrenia[J]. Journal of Xinxiang Medical College, 2016, 33(2): 116-119.
 5. 郑亚兵. 硫必利治疗慢性抽动障碍37例效果观察[J]. 中国乡村医药2002; 009: 17-8.
ZHENG Yabing. Observation on the effect of tiapride in treating 37 cases of chronic tic disorder[J]. Chinese Journal of Rural Medicine and Pharmacy, 2002, 9(9): 17-18.
 6. Warren RP, Singh VK, Averett RE, et al. Immunogenetic studies in autism and related disorders[J]. Mol Chem Neuropathol, 1996, 28(1-3): 77-81.
 7. 王玫, 李建来, 王颖, 等. 中西医结合治疗小儿多发性抽动症进展[J]. 中医儿科杂志, 2010, 6(6): 51-53.
WANG Mei, LI Jianlai, WANG Ying, et al. Progress of integrated Chinese and Western medicine in treating Tourette syndrome in children[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2010, 6(6): 51-53.
 8. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials[J]. JAMA, 1995, 273(5): 408-412.
 9. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials[J]. BMJ, 2001, 323(7303): 42-46.
 10. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study[J]. BMJ, 2008, 336(7644): 601-605.
 11. Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? [J]. Lancet, 1998, 352(9128): 609-613.
 12. Singer HS, Wendlandt J, Krieger M, et al. Baclofen treatment in Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial[J]. Neurology, 2001, 56(5): 599-604.

本文引用: 王平平, 吴雪. 中国中药治疗抽动障碍的随机对照试验发表趋势与质量评价[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 427-432. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.026

Cite this article as: WANG Pingping, WU Xue. Trend and quality evaluation of randomized controlled trials of tic disorder by traditional Chinese medicine treatment[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(2): 427-432. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.026