

双相障碍临床药物疗效研究的循证医学评价

刘晓东 李晓菊 史战明 袁媛 刘蜀东 唐光路 桂竞涛 张庆辉

400030 重庆市精神卫生中心精神科(刘晓东、袁媛、唐光路、桂竞涛、张庆辉), 门诊部(李晓菊), 综合病房(刘蜀东); 401346 重庆市江北区精神卫生中心心身障碍研究室(史战明)

通信作者: 李晓菊, Email: 3039328701@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.03.003

【摘要】目的 了解我国双相障碍临床药物治疗性研究文献的方法学现状以及国内精神科医师对CONSORT声明及Jadad评分量表的了解与熟悉程度。**方法** 采用计算机检索中国知网、万方数据库、Medline、Web of Science、PsycINFO以及Embase等中英文数据库中我国研究者已发表的双相障碍临床药物治疗的随机对照研究(RCT)。按照中国双相障碍防治指南的出版和更新时间将文献分为A组(2007年以前)、B组(2007—2015年度)和C组(2015—2017年度)运用CONSORT声明和Jadad评分量表评定文献的方法学质量。**结果** 共纳入154篇RCT文献, 中文149篇(96.8%), 英文5篇(3.2%)。CONSORT声明评价结果: 受试者来源、干预措施、结局指标的界定、统计学方法、纳入分析人数、不良反应以及试验结果普遍意义的报告率均高于90%, 但样本量的计算、随机序列的产生与分配方案的隐藏、盲法、受试者的失访和依从性描述等项目的报告率均低于50%; Jadad评分量表评定结果: 国内高质量文献数为5篇, 占3.4%, 国外发表的文献高质量者为3篇, 占60%。**结论** 我国目前发表的双相障碍临床药物治疗性研究文献, 采用CONSORT声明和Jadad评分量表评定方法学质量还有较大提升空间, 精神科临床科研工作者对CONSORT声明和Jadad评分量表了解甚少, 有待进一步专题培训。

【关键词】 双相障碍; 药物; 随机对照研究; 循证医学

Evaluation of clinical efficacy of bipolar disorder in the evaluation of evidence-based medicine Liu Xiaodong, Li Xiaoju, Shi Zhanming, Yuan Yuan, Liu Shudong, Tang Guanglu, Gui Jingtao, Zhang Qinghui
Department of Psychiatry, Chongqing Mental Health Center, Chongqing 400030, China(Liu XD, Yuan Y, Tang GL, Gui JT, Zhang QH); Department of Outpatient, Chongqing Mental Health Center, Chongqing 400030, China(Li XJ); Comprehensive Ward, Chongqing Mental Health Center, Chongqing 400030, China(Liu SD); Psychosomatic Disorders Research Center, Jiangbei Center for Mental Health of Chongqing, Chongqing 401346, China(Shi ZM)

Corresponding author: Li Xiaoju, Email: 3039328701@qq.com

【Abstract】Objective To explore the current status of the literature on the clinical drug treatment research on bipolar disorder in China and the familiarity of CONSORT statement and Jadad scale issued by psychiatrists in Chinese psychiatrists. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) on bipolar disorder clinical drug research in China were searched by Computer on CNKI, Wanfang database, Medline, Web of Science, PsycINFO, Embase and other Chinese and English databases. All the papers were divided into Group A (before 2007), B (2007–2015) and C (2015–2017) according to the publication and update time of the Chinese Bipolar Disorder Prevention Guidance. The methodology quality of the literatures was assessed using CONSORT statement and Jadad scale. **Results** A total of 154 RCT papers were searched, and the RCT researches included 149 Chinese (96.8%), 5 English (3.2%). The evaluation result of CONSORT statements indicated that the reporting rate of subject sources, interventions, outcome indicators, statistical methods, number of subjects included, the adverse reactions and the universal significance of the search results were all higher than 90%. However, the reporting rate of sample size, the creation of random sequence and the hiding of distribution scheme, blindness, loss and compliance of subjects are all below 50%. The result of Jadad scale showed that the number of high quality literature in China was 5, accounting for 3.4%. The number of high quality literature published abroad was 3, accounting for 60%. **Conclusions** There is still much room for improvement in the quality of methodological quality in the literature published in the current clinical treatment research literature of bipolar disorder in China, which is evaluated by CONSORT statement and Jadad scale. The psychiatric clinical researchers know little about the CONSORT statement and the Jadad scale, and need further special training.

【Key words】 Bipolar disorder; Drug; Randomized controlled trials; Evidence-based medicine

双相障碍(bipolar disorder)是指症状学的诊断标准既符合躁狂或轻躁狂发作,又符合抑郁发作的一类情感性精神障碍。世界卫生组织将其列为导致主要劳动力(15~45岁)致病的十大病种之一^[1],也是《中国精神卫生工作规划(2002-2010年)》精神卫生专科服务的重点病种之一^[2-3]。因其临床症状中具有对立统一的两种不同情感体验,而备受临床研究的关注。2007年沈其杰教授主编的《双相障碍防治指南》,参考和借鉴了国内外双相障碍的临床研究成果,形成专家共识,为临床的诊断与治疗,提供规范化防治方案。药物治疗仍是目前双相障碍控制临床症状的最有效的方法。从抗癫痫药物到心境稳定剂再到抗精神病药物,随着治疗双相障碍药物种类的增加,临床药物疗效、不良反应以及治疗方案的治疗性实证研究也越来越多。2015年由于欣教授等主编的《双相障碍防治指南》第二版,参考了最新的循证医学证据,为临床药物治疗的决策提供最新依据。本次研究采用CONSORT(Consolidated standards of reporting trials)声明2010年版、Jadad评分量表^[4]和王玉林等^[5]制定的评价标准与分析评价表,对我国研究者国内外发表的双相障碍临床药物疗效和不良反应的随机对照研究(randomized controlled trials, RCT)文献进行方法学的质量评价。以期发现我国双相障碍临床药物治疗两类研究文献存在的问题,以便更好地指导临床科研工作者在双相障碍药物治疗研究的设计和报告的撰写。

资料与方法

1. 资料来源:使用计算机检索中英文数据库,如中国知网、万方数据库、Medline、Web of Science、PsycINFO以及Embase等,我国研究者发表的双相障碍临床药物治疗的RCT。文献纳入标准:文题和摘要明确提示为双相障碍药物治疗的随机对照研究。文献排除标准:(1)双相障碍非药物治疗的随机对照和观察性研究;(2)双相障碍药物治疗与电休克、经颅磁刺激等物理治疗的随机对照和观察性研究;(3)药物治疗研究仅仅只是整个研究观察的一部分如药物疗效与认知功能评价;(4)双相障碍药物治疗的回顾性研究、综述、荟萃分析、系统评价、学位论文;(5)全文存在前后矛盾的文献。

2. 评价工具:(1)RCT文献评价工具:将CONSORT声明^[6]的25条基本要素,细分为49个评价指标,对临床试验文献的质量进行评价。Jadad量表评价研究的随机化、随机化的隐藏、盲法以及后续研究。

具体的计分方式为“未使用随机化、随机化错误如采用交替分配的方法或单双号”计0分、“文献提示随机试验但未描述随机分配的方法”计1分、“计算机产生的随机数或类似方法”计2分;“交替分配、门诊/住院号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组的可预测性的措施以及未使用随机化隐藏”计0分、“只提示使用随机数字表或其他随机分配方案”计1分、“研究中心或药房控制分配方案或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法”计2分;“未采用双盲或设盲的方法不恰当,如片剂和注射剂比较”计0分、“试验陈述为盲法,但未描述具体方法”计1分、“采用了完全一致的安慰剂片或类似方法”计2分;“未描述受试者撤出或退出的数目或原由”计0分、“描述了撤出或退出的数目和理由”计1分。Jadad量表评价满分为7分,一般认为3分及以下为低质量,4分及以上为高质量研究。

3. 评价方法:由两位研究者独立检索中文数据库(CNKI和万方数据库)检索词包括:双相情感障碍、心境稳定剂、抗精神病药物、随机对照研究、观察性研究,检索英文数据库Medline、Scindirect、Web of Science、Cochrane Library、PsycINFO、EBSCO、Taylor&Francis、Wiley Online Library、SAGE Journals以及Embase,检索词包括:Bipolar disorder; Mood stabilizers; Antipsychotic drugs; Randomized controlled trials; Observational study; China。检索方法为主题词和自由词相结合,不受检索摘要和关键词等限制。为寻找数据库中没有覆盖的研究文献,作者还浏览每篇文献的参考文献。另由4名评价员详细阅读CONSORT声明的详述说明。正式评价前,从纳入的文献中随机选取5篇RCT,进行预评价,对所评价的条目、意义和标准达成共识,再分别评价全部文献。对评价结果不一致的条目由评价员讨论或由通信作者决断最后结果。此方法也同样被用于Jadad量表评价。

按照中国双相障碍防治指南的出版和更新时间将文献分为A组(2007年以前)、B组(2007—2015年度)和C组(2015—2017年度)运用CONSORT声明和Jadad量表评定文献的方法学质量。根据2017年中国科技核心期刊目录(自然科学卷)将检索到的文献所发表的杂志分为核心期刊精神医学类、核心期刊非精神医学类、非核心期刊精神医学类以及非核心期刊非精神医学类的杂志。再使用CONSORT声明

细分的49个评价指标和Jadad量表对各类杂志进行评分。

4. 统计学方法: 用百分比(%)表示文献的构成比, 并做描述性分析。

结 果

1. 文献基本情况: 从上述数据库中检索到512篇文章, 其中包括486篇中文文章和26篇英文文章。在阅读摘要或全文之后, 根据排除标准排除了358篇文章, 纳入RCT研究154篇, 中文149篇(96.8%), 英文5篇(3.2%)。

2. CONSORT声明对照检查清单评价结果: 见表1。

3. Jadad量表评价结果: 见表2。

4. 不同类型杂志CONSORT声明与Jadad量表评分: 见表3。

讨 论

药物疗效及安全性的临床试验对临床治疗方案的制定有着重大的指导意义, 其结果强调真实、可靠。对既往研究方法学的讨论, 对年轻的研究者有着积极而深远的影响。

本次研究采用2010版CONSORT声明对国内双相障碍药物临床疗效的RCT文献进行评价, 结果显示目前国内的RCT报告在某些方面仍存在问题, 有进一步完善的空间。

试验前。试验设计是安排研究步骤和分析研究数据的数理统计方法, 对整个研究及文献质量极为重要^[7]。关于试验设计方法的描述能让读者清楚的了解研究者在设计阶段的思路, 以及方案的处理方式。本次研究发现仅10.7%的文献描述了试验的性质, 而只有5%的文献报告了受试者分配入组的比率。此处书写比较规范的是张鸿燕等^[8]“本研究采用随机、双盲、平行分组、对照的多中心临床试验设计。筛查结束后将患者按1:1比例随机进入利培酮组或氟哌啶醇组, 疗程4周。”未发现一篇文献报告研究开始后试验方法的重大改变(如合格标准的改变)及原因。笔者认为药物临床研究, 必然经历严谨的试验设计过程, 以及临床预试验的验证, 方案的调整在预试验过程中已经完善, 因此后期的正式研究不会再进行方案的改变和调整。虽然CONSORT声明没有提及, 但是笔者认药物临床试验, 其本质是以人为研究对象, 因此试验设计涉及医学伦理, 被调查的文献中有9.4%报告了试验方案

经伦理委员会批准, 让读者进一步了解其研究设计做到了对受试者权益的保护^[9]。

试验中。(1) 样本含量是临床研究的重要问题之一。一项药物临床研究到底需要多少受试者, 既能够达到统计学和临床专业要求, 又能达到检验效能的要求, 这是需要在保证“研究结果”具有一定可信度或可信区间以及把握度的前提下, 估算出能够达到“主要研究目标”所需要的“研究对象最小例数”, 从而通过样本的研究结果推断总体特征^[10]。本次调查的154篇RCT文献无一篇阐述样本量的计算, 笔者认为样本量的计算需要具有一定统计学专业知识, 采用正确的计算公式才能完成。试验样本量过小可能会得出假阴性的结论, 而样本量过大势必会造成不必要的人力、物力的浪费。(2) 受试者是研究方案的承受者, 受试者的招募应遵循公平性与代表性的原则^[11]。本次调查发现19.5%的文献报告了各组随机化后退出的人数及原因, 2%的文献报告了测试结束或终止的原因。4%的文献采用表格描述了基线人口学和临床特征。除发表在国外杂志的文献, 均未使用流程图来展示受试者的流动情况。笔者认为这可能与中国学者更习惯使用文字和数字的表述方式有关。(3) 随机分配是确保组间基线具有可比性和避免选择性偏倚的最佳方法^[12]。随机序列的生成是保证随机分布的重要前提。此次纳入的149篇国内RCT报道中有22.8%描述产生随机分配的方法, 如“随机数表法”, 但没有提及分配计划的隐藏步骤例如如何实现, 谁生成的随机数、谁登记以及如何分配受试者。不隐藏随机分配方案势必会增加选择性偏倚的风险^[13], 最终影响到RCT的质量, 甚至夸大所报道的治疗方案效果30%~40%^[14]。(4) 随机分配方案隐藏与盲法容易混淆, 两者在目的、使用阶段以及可行性都不同。盲法是受试者在接受干预措施后, 为了避免实施干预过程中和测量结果时, 来自受试者和研究人员的偏倚^[15]。本次调查中有2.7%的文献提示设盲, 2.0%描述分配干预后对谁设盲, 1.3%叙述了盲法如何实施。此处书写比较规范的是钱正康等^[16]“入组病例随机分为两组由药房发药, 一组服用喹硫平, 另一组服用碳酸锂。两种药物的外形及包装均相同, 至研究结束统计分析完成后揭盲。”以及Niufan等^[17]“为了进一步保持这项研究的双盲性质, 患者还接受了类似于未接受随机治疗的安慰剂片剂, 所有患者都在研究过程中收集了用于检测血锂水平的血清标本, 不管他们被随机分为哪种治疗方法。一个独立的实验室只对

表1 依据CONSORT声明2010版修改的项目对RCT文献评价结果(篇,%)

论文部分和主题	评价指标(项目描述)	A组 (n=8)	B组 (n=89)	C组 (n=52)	总计 (n=149)	中国作者发表到国外的文献(n=5)
文题和摘要	1a在文题提示为随机试验	2(25.0)	3(3.4)	1(1.9)	6(4.0)	5(100.0)
	摘要或其他地方提到“随机试验” ^a	6(75.0)	75(84.3)	40(76.9)	121(81.2)	0(0)
	1b以结构式摘要报告目的、对象和方法、治疗、主要结果和结论	7(87.5)	81(91.0)	51(98.1)	139(93.3)	5(100.0)
引言	2a科学背景和原理解释	7(87.5)	86(96.6)	49(94.2)	142(95.3)	5(100.0)
	2b具体的目的或假设	5(62.5)	55(61.8)	29(55.8)	89(59.7)	5(100.0)
试验设计	试验方案经伦理委员会批准 ^a	1(12.5)	8(9.0)	5(9.6)	14(9.4)	5(100.0)
	3a描述试验设计(如平行试验、析因分析)	1(12.5)	12(13.5)	3(5.8)	16(10.7)	3(60.0)
	3a-1受试者分配入各组比率	1(12.5)	4(4.5)	0(0)	5(3.4)	3(60.0)
	3b给出试验开始后试验方法的重大改变(如合格标准的改变)及原因	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0.0)
受试者	4a明确的诊断标准	7(87.5)	85(95.5)	45(86.5)	137(91.9)	5(100.0)
	4b明确的纳入/排除标准	7(87.5)	85(95.5)	47(90.4)	139(93.3)	5(100.0)
	4c资料收集的场所、来源	7(87.5)	88(98.9)	52(100.0)	147(98.7)	5(100.0)
干预	5a描述各组干预的准确详情,以便重复试验,如何及何时实施了这些干预	8(100.0)	89(100.0)	52(100.0)	149(100.0)	5(100.0)
	5b干预措施外治疗一致性	0(0)	0(0)	1(1.9)	1(0.7)	1(20.0)
结局	6a清楚的界定主要和次要结局指标,包括如何以及何时评估的这些指标	8(100.0)	88(98.9)	51(98.1)	147(98.7)	5(100.0)
	6b试验开始后试验结局指标的任何变化及原因	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
样本量	7a明确样本量是如何确定的	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	7b可能的话解释中期分析情况和终止试验的规则	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
随机序列的产生	8a描述产生随机分配的方法	0(0)	18(20.2)	16(30.8)	34(22.8)	2(40.0)
	8b描述随机化的种类及任何限制(如区分组及各组样本大小)	0(0)	18(20.2)	17(32.7)	35(23.5)	0(0.0)
配方案的隐藏	9a描述实施随机分配顺序的方法(如连续编号的容器)	0(0)	18(20.2)	17(32.7)	35(23.5)	1(20.0)
	9b在实施干预前隐藏分配顺序的步骤	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
实施	10a谁产生的分配顺序	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(20.0)
	10b谁登记的参加者	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	10c谁将参加者分配到各组中	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(20.0)
盲法(隐藏)	11a是否对其设盲	0(0)	3(3.4)	1(1.9)	4(2.7)	4(80.0)
	11b描述分配干预后对谁设盲(参加者、医务者、评估者)	0(0)	3(3.4)	0(0)	3(2.0)	3(60.0)
	11c盲法如何实施	0(0)	2(2.2)	0(0)	2(1.3)	2(40.0)
统计学方法	12a描述比较各组主要和次要结局的统计学方法	8(100.0)	88(98.9)	52(100.0)	148(99.3)	5(100.0)
	12b描述额外分析如亚组分析和调整分析的方法	1(12.5)	6(6.7)	0(0)	7(4.7)	5(100.0)
受试者流动(极力推荐使用流程图)	13a描述每组被随机分配、接受预期干预和分析主要结局的人数	8(100.0)	89(100.0)	51(98.1)	148(99.3)	5(100.0)
	13b描述各组随机化后退组和剔除的人数及原因	5(62.5)	21(23.6)	3(5.8)	29(19.5)	4(80.0)
招募受试者	14a描述招募和随访日期	8(100.0)	86(96.6)	52(100.0)	146(98.0)	5(100.0)
	14b描述结束或终止试验的原因	2(25)	1(1.1)	0(0)	3(2.0)	3(60.0)
基线资料	15a用表格描述各组的基线人口统计学资料	1(12.5)	3(3.4)	2(3.8)	6(4.0)	5(100.0)
	15b用表格描述各组的基线临床特征	1(12.5)	3(3.4)	2(3.8)	6(4.0)	5(100.0)
分析的人数	16a描述各组的纳入分析人数(分母)	8(100.0)	89(100.0)	52(100.0)	149(100.0)	5(100.0)
	16b以及分析是否是在原先设计的组之间进行	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0.0)
结局和评估	17a总结各组的主要和次要结局结果,评估的效应大小及其精度	8(100.0)	89(100.0)	51(98.1)	148(99.3)	5(100.0)
	17b对于二分类结局指标,建议陈述绝对和相对效应大小	0(0)	0(0.0)	0(0)	0(0.0)	1(20.0)
辅助分析	18a报告任何其他分析如亚组分析和调整分析结果	3(37.5)	14(15.7)	0(0)	17(11.4)	1(20.0)
	18b指出哪些是事先指导的,哪些是探索性的	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
危害	19每组的任何重要危害或非预期效应	8(100.0)	89(100.0)	52(100.0)	149(100.0)	5(100.0)

续表 1

论文部分和主题	评价指标(项目描述)	A组 (n=8)	B组 (n=89)	C组 (n=52)	总计 (n=149)	中国作者发表到国外的文献(n=5)
讨论	20 局限性指出试验的局限性、潜在偏倚、不精确和分析的多样性	4(50.0)	21(23.6)	6(11.5)	31(20.8)	5(100.0)
	21 普遍意义指出试验结果的普遍意义(外部有效性、应用性)	8(100.0)	88(98.9)	52(100.0)	148(99.3)	5(100.0)
	22 解释解释结果、权衡利害、考虑其他证据	4(50.0)	34(38.2)	12(23.1)	50(33.6)	4(80.0)
其他信息	23 注册登记试验的登记号和名称	1(12.5)	0(0)	0(0)	1(0.7)	0(0)
	24 试验方案可能的话,告知从何处找到完整的试验方案	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	25 资助情况资助或其他支持(如提供药物)的来源,资助者的作用	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

注:“非 CONSORT 声明的条目

表 2 依据 Jadad 量表评价项 RCT 文献评价结果(篇, %)

论文部分和主题	评价指标(项目描述)	A组 (n=8)	B组 (n=89)	C组 (n=52)	总计 (n=149)	中国作者发表到国外的文献(n=5)
随机序列的产生	计算机产生的随机数字或类似方法(2分)	0(0)	13(14.6)	16(30.8)	29(19.5)	2(40.0)
	随机试验但未描述随机分配的方法(1分)	6(75.0)	71(79.8)	27(51.9)	104(69.8)	3(60.0)
	未提及随机(0分)	2(25.0)	5(5.6)	8(15.4)	15(10.1)	0(0)
随机化隐藏	中心或药房控制分配方案或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法(2分)	0(0)	1(1.1)	0(0)	1(0.7)	2(40.0)
	只表明使用随机数字表或其他随机分配方案(1分)	0(0)	16(18.0)	12(23.1)	28(18.8)	2(40.0)
	交替分配、病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组的可预测性的措施(0分)	2(25.0)	9(10.1)	2(3.8)	13(8.7)	0(0)
	未使用(0分)	5(62.5)	52(58.4)	34(65.4)	91(61.1)	1(20.0)
盲法	采用了完全一致的安慰剂片或类似方法(2分)	0(0)	1(1.1)	0(0)	1(0.7)	4(80.0)
	试验陈述为盲法,但未描述方法(1分)	1(12.5)	4(4.5)	1(1.9)	6(4.0)	0(0)
	未采用双盲或盲的方法不恰当,如片剂和注射剂比较(0分)	6(75.0)	72(80.9)	46(88.5)	124(83.2)	1(20.0)
撤出与退出	描述了撤出或退出的数目和理由(1分)	4(50.0)	19(21.3)	3(5.7)	26(17.4)	5(100.0)
	未描述撤出或退出的数目或理由(0分)	3(37.5)	54(60.7)	44(84.6)	101(67.8)	0(0)
总分	4~7分	0(0)	4(4.5)	1(1.9)	5(3.4)	3(60.0)
	0~3分	8(100.0)	85(95.5)	51(98.1)	144(96.6)	2(40.0)

表 3 不同类型杂志 CONSORT 声明 2010 版评分与 Jadad 量表评分(分)

期刊类型	A组			B组			C组		
	篇数	C分	J分	篇数	C分	J分	篇数	C分	J分
核心期刊精神医学类	3	18.3	1.0	8	18.3	1.5	0	0	0
核心期刊非精神医学类	1	26.0	1.0	17	18.9	2.1	13	17.8	1.4
非核心期刊精神医学类	1	11.0	0.7	27	16.7	1.8	1	0	0
非核心期刊非精神医学类	3	17.7	1.0	37	15.7	1.2	38	16.3	1.5

注: C分为 CONSORT 声明 2010 版评分, J分为 Jadad 量表评分

那些随机接受锂的患者进行锂离子水平监测, 尽管所有患者都接受了实验室报告。” (5) 干预是药物临床试验中对受试者使用的药物的名称、时间、剂量, 甚至药品生产厂家及批号等信息的描述, 以便其他人可以重复试验, 验证结果。本次研究发现学者们都详尽报告了药物干预的实施, 然而对于干预措施

外治疗一致性的报告率却不到 1%, 此处书写比较规范的是徐浩和罗新^[18]“2 组进行研究前均停用一切药物, 布置在安静温馨的环境中, 减少外界刺激, 以最大限度排除干扰。”

试验后。(1) 研究者将试验所收集到的临床数据, 运用统计学方法进行分析得出有价值的研究结

论,因此,统计学已经是临床研究的重要方法学^[19]。本次调查发现99.3%的文献描述了具体采用的统计分析方法(是否准确未做调查),有4.7%的文献描述额外分析如亚组分析和调整分析的方法,所调查的文献中均未描述分析是否是在原先设计的组之间进行以及辅助分析的内容如指出哪些是事先指导的,哪些是探索性的。(2)讨论是研究者对研究结果进行分析,解释结果的内在联系和现实意义^[20]。本次调查99.3%的文献指出试验结果的普遍意义,33.6%的文献权衡并考虑了其他文献的证据,20.8%的研究文献指出了测试的局限性、潜在偏倚、不精确性和分析的多样性。

其他。过去25年里国际上积极推行临床试验注册制度,其目的就是为了避免选择性报道试验结局及不完整的试验结果报道。本研究中无一篇文章标识试验注册号和试验方案的获取方式。考虑到国内研究人员还没有深入理解和遵循这一体系,因此他们没有被描述。采用CONSORT声明对我国学者发表在国外文献的双相障碍药物临床随机对照研究进行评价,发现在样本量的计算、随机序列的产生与分配方案的隐藏的报告率也都低于50%。按照我国双相障碍指南的出版和更新时间将所有文献分为A、B、C组,CONSORT声明在组间个别条目存在差异,如1a、3a、3a-1、8a、8b、9a、12b、13b、15a、18a、20、23。本次调查发现随着时间的增长和双相障碍指南的更新,临床双相障碍药物疗效研究文献的质与量并没有呈现相应的增长趋势。根据2017年中国科技核心期刊目录(自然科学卷)将本次检索到的国内149篇文献发表的期刊分为核心期刊精神医学类、核心期刊非精神医学类、非核心期刊精神医学类以及非核心期刊非精神医学类的杂志,并采用CONSORT声明基本要素,细分的49个评价指标,按照一个指标1分对发表的杂志进行评分后比较。发现A、B、C三组的最高分都出现在核心期刊非精神医学类分别是26.0、18.9和17.8,A、B组其次为核心期刊精神医学类均为18.3,而C组为非核心期刊非精神医学类16.3。笔者认为核心期刊较非核心期刊对论文的要求更高,而非精神科领域的期刊可能更早按照CONSORT声明进行论文的评审。

Jadad评价。本次研究采用改良版Jadad评价国内149篇RCT文献,其中0~3分的有144篇(96.6%),4~7分的有5篇(3.4%)。高质量的文献更多的是出现在B组(4.5%),即《双相障碍防治指南》第一版与第二版之间。中国作者发表到国外的文献高质量

3篇(60%),和国内高质量文献比例有明显性差异。A组除非核心期刊精神医学类得分较低0.67以外,其他3类均为1.0,B组核心期刊非精神医学类得分2.1高于其他3类,而C组非核心期刊非精神医学类得分1.5与核心期刊非精神医学类得分1.4接近。另外,本次研究发现,2015年以后,即《双相障碍防治指南(第二版)》之后,精神医学类的核心期刊和非核心期刊,均未检索到双相障碍药物临床疗效的研究报告。笔者认为第二版防治指南吸纳了此前优秀的研究结果,目前临床正在践行该指导方案,时间尚短,尚未有新的急待解决的药物疗效及不良反应问题;另一方面,目前临床所用的药物已在此前的研究中反复多次试验观察,临床疗效及不良反应已被熟知,而治疗双相障碍的新型药物尚未出现;第三,药物疗效受个体、环境以及治疗方案等综合因素的影响,有学者已开始探索药物疗效与患者认知、经颅磁刺激治疗以及基因等因素的相关研究,而非单一临床疗效观察。

双相情感障碍的临床表现、病理生理以及神经生化的复杂性,导致临床研究的多样性。本次研究发现我国双相情感障碍的药物临床研究在RCT重要方法学如样本量计算、随机方法和隐藏以及盲法等CONSORT声明条目上还有待进一步完善,Jadad量表评分也有待进一步提高。与苏旻等^[21]2012年对国内5种精神科专业期刊2004—2008年发表的随机对照试验文献的方法学质量报告,以及杨勇等^[22]2013年评价2009—2010年我国5种精神科期刊随机对照文献质量报告所发现的问题相同。本次调查所采用的评价工具也有其自身的局限性,如Jadad量表其原版与改良版就有学者存在不同的观点,本次调查之所以采用7分Jadad量表是考虑其涉及内容较5分版更为全面。Li等^[23]2012年对中国200本医学期刊进行CONSORT声明评估,发现有6种期刊在“投稿须知”提到CONSORT声明;Song等^[24]2015年对1221种中文医学期刊进行CONSORT声明评估,发现有7本期刊在“作者须知”中明确指出,作者应在临床试验论文中采用CONSORT声明。目前我国精神医学类杂志的“投稿须知”并未提及CONSORT声明。曾有学者呼吁中国医学杂志按照CONSORT声明为指导,以此来提高研究及文献的质量^[21-22,24]。笔者认为加强精神科临床科研人员对CONSORT声明和Jadad量表的专项培训,是提高双相障碍药物临床治疗研究等精神科临床研究和文献质量的有效途径之一。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为刘晓东、李晓菊、史战明、袁媛, 数据收集为袁媛、刘蜀东、唐光路、桂竞涛、张庆辉, 数据整理为史战明、袁媛、唐光路, 绘制图表为史战明、袁媛, 论文撰写为袁媛, 论文修订为刘晓东

参 考 文 献

- [1] 李凌江, 马辛. 中国抑郁障碍防治指南 [M]. 2版. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015.
- [2] 卫生部, 民政部, 公安部, 等. 中国精神卫生工作规划(2002-2010年) [J]. 上海精神医学, 2003, 15(2): 125-128.
- [3] 沈其杰. 双相障碍防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007.
- [4] McCormick F, Cvetanovich GL, Kim JM, et al. An assessment of the quality of rotator cuff randomized controlled trials: utilizing the Jadad score and CONSORT criteria [J]. J Shoulder Elbow Surg, 2013, 22(9): 1180-1185. DOI: 10.1016/j.jse.2013.01.017.
- [5] 王玉林, 陈元, 汪翼, 等. 《中华儿科杂志》发表的治疗性研究文献质量评价 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(1): 29-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.01.006.
Wang YL, Chen Y, Wang Y, et al. Assessment of the quality of clinical therapeutic research published in Chinese Journal of Pediatrics [J]. Chin J Pediatr, 2013, 51(1): 29-33.
- [6] 汪谋岳. 2010年新版CONSORT声明简介 [J]. 中国科技期刊研究, 2011, 22(2): 309-310.
- [7] 苏均和. 试验设计 [M]. 上海: 上海财经大学出版社, 2005.
- [8] 张鸿燕, 舒良, 李华芳, 等. 利培酮与氟哌啶醇治疗双相 I 型障碍急性躁狂发作的多中心双盲对照研究 [J]. 中华精神科杂志, 2006, 39(1): 33-37. DOI: 10.3760/j.issn: 1006-7884.2006.01.009.
Zhang HY, Shu L, Li HF, et al. Risperidone versus haloperidol in treatment of acute manic episodes of bipolar I disorder: a randomized double-blind controlled multicenter study [J]. Chin J Psychiatry, 2006, 39(1): 33-37.
- [9] 丁淑芹, 贾敏, 王美霞, 等. 2265份药物临床试验知情同意书设计及签署情况的伦理分析 [J]. 中国医学伦理学, 2015, 28(5): 762-764.
Ding SQ, Jia M, Wang MX, et al. Ethical Analysis on Design and Signature of 2265 Clinical Trial Informed Consent Forms [J]. Chinese Medical Ethics, 2015, 28(5): 762-764.
- [10] 李河, 李卫, 杨学宁, 等. 临床试验设计中样本含量的理解 [J]. 循证医学, 2012, 12(6): 374-376, 384. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2012.06.012.
Li H, Li W, Yang XN, et al. How to Read the Sample-Size in A Clinical Trial Design [J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2012, 12(6): 374-376, 384.
- [11] 谷旭放, 仲伟琴, 王保和. I 期临床试验受试者招募过程中的伦理问题 [J]. 中国医学伦理学, 2016, 29(5): 801-803. DOI: 10.12026/j.issn.1001-8565.2016.05.20.
Gu XF, Zhong WQ, Wang BH. Ethical Issues in the Recruitment of Subjects during Phase I Clinical Trial [J]. Chinese Medical Ethics, 2016, 29(5): 801-803.
- [12] 李静. 随机分配方案的隐藏 [J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(10): 714-715. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2004.10.011.
Li J. Allocation Concealment: Why and How? [J]. Chin J Evid-based Med, 2004, 4(10): 714-715.
- [13] 杨智荣, 孙凤, 詹思延. 偏倚风险评估系列: (一) 概述 [J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(7): 983-987. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.07.027.
Yang ZR, Sun F, Zhan SY. Risk of bias assessment: (1) overview [J]. Chin J Epidemiol, 2017, 38(7): 983-987.
- [14] 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.
- [15] 闫世艳, 何丽云, 刘保延. 随机对照临床试验中盲法质量评价现状 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(5): 631-635. DOI: 10.7507/1672-2531.20140104.
Yan SY, He LY, Liu BY. Blinding Assessment in Randomized Controlled Clinical Trials [J]. Chin J Evid-based Med, 2014, 14(5): 631-635.
- [16] 钱正康, 杜向东, 梅其一. 喹硫平与碳酸锂单药治疗双相抑郁的随机双盲对照研究 [J]. 四川精神卫生, 2009, 22(4): 199-202. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3256.2009.04.003.
Qian ZK, Du XD, Mei QY. Quetiapine and lithium carbonate monotherapy in the treatment of bipolar depression a flexible-dose randomised, double-blind study [J]. Sichuan Mental Health, 2009, 22(4): 199-202.
- [17] Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial [J]. J Affect Disord, 2008, 105(1/3): 101-108. DOI: 10.1016/j.jad.2007.04.020.
- [18] 徐浩, 罗新. 奥氮平与碳酸锂治疗双相情感障碍躁狂发作或混合状态的临床效果观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(36): 4029-4030, 4033. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.36.012.
- [19] 姚晨, 阎小妍. 临床研究设计中的统计学考虑要点 [J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(6): 632-636. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2010.06.005.
- [20] 李松, 冯琪. 如何撰写一篇合格的临床医学论文 [J]. 中国新生儿科杂志, 2013, 28(6): 361-365. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6710.2013.06.001.
- [21] 苏旻, 张兰兰, 李春波. 临床试验报告的统一标准声明评价 2004-2008年国内五种精神科期刊随机对照试验文献报告质量 [J]. 中华精神科杂志, 2012, 45(5): 263-267. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2012.05.004.
Su M, Zhang LL, Li CB. Quality assessment of the reports of randomized controlled trials published in 5 journals of psychiatry in China from 2004 to 2008 by Consolidated Standards of Reporting Trials Statement [J]. Chin J Psychia, 2012, 45(5): 263-267.
- [22] 杨勇, 袁颖, 金斌, 等. 临床试验报告的统一标准声明评价 2009—2010年国内五种精神科期刊随机对照试验文献质量 [J]. 中华精神科杂志, 2013, 46(1): 52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2013.01.017.
- [23] Li XQ, Tao KM, Zhou QH, et al. Endorsement of the CONSORT statement by high-impact medical journals in China: a survey of instructions for authors and published papers [J]. PLoS One, 2012, 7(2): e30683. DOI: 10.1371/journal.pone.0030683.
- [24] Song TJ, Leng HF, Zhong LL, et al. CONSORT in China: past development and future direction [J]. Trials, 2015, 16: 243. DOI: 10.1186/s13063-015-0769-z.

(收稿日期: 2018-02-01)

(本文编辑: 赵静姝)