

灸法临床研究的方法学问题及其对策

郑志坚¹, 翟蓓蓓², 生炜², 张越², 王洪杰², 孟凡强², 马增斌¹, 倪国栋¹

[1. 北京医院针灸按摩科 国家老年医学中心, 北京 100730; 2. 翰博瑞强(上海)医药科技有限公司医学部]

[摘要] 在中医药现代化和国际化进程中, 灸法的应用日益广泛。由于灸法临床研究起步较晚及灸法本身的特殊性, 已发表的灸法随机对照试验(RCT)文章数量极少且存在方法学不足。但是, 灸法临床试验设计标准不适合盲目照搬目前的临床研究方法。随着大数据时代到来, 对建立适应灸法临床研究的试验设计标准起到重要的推动作用, 对灸法的临床研究提供了新的思路。本文基于国际试验报告统一标准(CONSORT)和艾灸治疗临床试验的国际标准(STRICTOM), 总结了灸法RCT研究中存在的问题, 提出了解决措施, 并对大数据研究在灸法试验中的应用进行了展望。

[关键词] 灸法; 临床研究; 方法学研究; 随机对照试验

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.04.037

Methodological problems and improvement in clinical research of moxibustion Zheng Zhijian^{*}, Zhai Beibei, Sheng Wei, Zhang Yue, Wang Hongjie, Meng Fanqiang, Ma Zengbin, Ni Guodong(^{*} Department of Acupuncture and Massage, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

Corresponding author: Meng Fanqiang, Email: meng@hjcro.com

[Abstract] During the process of modernization and internationalization of traditional Chinese medicine, the application of moxibustion is increasingly widespread. The number of articles which published randomized controlled trial(RCT) of moxibustion are minimal and the method is insufficient due to the late start of clinical research on moxibustion and the particularity of moxibustion itself. However, moxibustion clinical trial design standards are not suitable for blindly copying current clinical research methods. With the arrival of the big data time, it plays an important role in establishing experimental design standards for clinical research in moxibustion and providing new ideas for clinical research of moxibustion. This article is based on the International Standards for Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) and Clinical Trials for Moxibustion Treatment(STRICTOM). The problems in the RCT research of moxibustion were summarized, the solutions were proposed. We have prospects for the application of big data research in moxibustion experiments.

[Keywords] Moxibustion; Clinical study; Methodology research; Randomized controlled trial

灸法是极具传统特色的中医药疗法。《灵枢·官能》云：“针所不为，灸之所宜”，《医学入门》则强调：“凡病药之不及，针之不到，必须灸之”。在中医药现代化和国际化进程中，灸法的应用日益得到重视，故亟需严谨设计的现代医学临床研究来呈现灸法的有效性和安全性。目前我国中医临床研究的试验设计以观察性研究和随机对照试验为主，由于循证医学的迅速发展，随机对照试验(RCT)是目前国际公认的生成高级别证据的方法。基于中医临床研究及灸法本身的特殊性，目前大部分灸法的RCT结果的

证据级别较低。如灸法治疗时医师必须接触患者，因此灸法RCT研究很难真正做到对医师和患者设盲，多数灸法临床研究仅对数据统计分析者设盲。故灸法临床研究的设计不适合盲目照搬西医临床研究方法。

随着大数据时代到来，对建立适应灸法临床研究的试验设计标准起到重要推动作用，大数据思维不仅与中医理论存在共性，而且它作为一种新的研究工具也给灸法临床研究设计带来更多选择和可能性。本文就灸法RCT现状以及灸法临床研究中结

合大数据应用的前景进行综述分析。

1 灸法的随机对照研究的现状

目前针对灸法临床研究报告的质量评价主要采用试验报告统一标准(CONSORT)声明和艾灸临床试验中干预措施报告的国际标准(STRICTOM)^[1]。CONSORT声明是国际公认的试验报告统一标准,使评价和解释RCT结果更为方便,大部分优秀期刊和重要国际性编辑组织已经采用。STRICTOM清单提出了对灸法研究的干预措施的细节考虑,包括7个项目和16个子项目,涵盖艾灸的原理(类型、原因、治疗程度)、细节(材料、学名、量、时间、过程和技术、反应、患者体位和治疗环境)、治疗方案及辅助干预措施(次数、频率、治疗持续时间、灸法治疗组的其他干预措施,如针刺、中药、拔罐、锻炼、生活方式干预等、治疗协议的制定和患者知情)、医生信息(资格或专业背景、艾灸时间和其他相关专业经验,提前对新手特殊训练)、治疗组、对照组的干预方法、防范措施。

已发表的针灸临床研究报道中高质量随机对照试验并不多,其中不少由于临床设计和实施方面的问题,也只能称为半随机对照试验。具体原因有:未说明随机方法或随机方法不恰当、对照组设立不合理、缺少客观的疗效评价方法、研究者未进行适当的隐蔽、随访时间太短以及统计方法不恰当等^[2]。基于文献对灸法临床研究问题进行小结。

1.1 根据CONSORT声明,目前灸法临床研究存在的主要问题

1.1.1 随机方法叙述不清,没有采用完善的方法隐藏随机分配方案

随机化原则如果未能在临床试验过程中坚决执行,致使研究结果可信度大幅度降低。熊俊等评价国内艾灸治疗膝骨关节炎临床随机对照试验的报告质量的系统性研究,检索日期截止到2013年12月31日,纳入合格文献52篇,28篇文献(53.85%)描述了产生随机化分配顺序的方法,其中9篇文献(17.31%)告知随机化的种类,6篇文献(11.54%)告知实施了分配隐蔽,6篇文献(11.54%)告知具体实施过程中每一步骤的具体实施人员^[3]。邓茹月等评价国内艾灸治疗带状疱疹后遗神经痛临床随机对照试验的报告质量的系统性研究,检索均截至2015年8月30日,纳入合格文献52篇,只有13篇文献(25.00%)给出了具体的随机化方法,其中仅3篇文献(5.77%)给出了随机化种类,2篇文献(3.85%)具体告知实施了分配隐蔽措

施及具体实施分配的人员。剩下的39篇文献(75.00%)仅仅只在文章中提到“随机”二字^[4]。韩国研究者So Yun Kim等用STRICTOM和Cochrane偏倚风险评估工具评价韩语数据库和英文数据库pubmed和Wiley Online Library的灸法随机对照研究,检索日期为2000年至2015年12月,纳入合格文献34篇,15篇报告了随机序列的产生,仅6项研究报告了隐藏随机分配方案^[5]。

1.1.2 盲法实施困难

由于灸法临床试验的特殊性,难以对受试者和实施医师设盲,但可对指标评价者和数据统计者实施盲法,即指标评价者和数据统计者并不知道受试者的分组情况。评价国内艾灸治疗膝骨关节炎临床随机对照试验的报告质量的系统性研究结果显示只有13.46%(7/52)的文献告知实施了盲法,并具体告知了对谁设盲。评价国内艾灸治疗带状疱疹后遗神经痛临床随机对照试验的报告质量的系统性研究结果显示仅5.77%(3/52)的文献描述了对谁实施了盲法。韩国研究者So Yun Kim的灸法随机对照研究的系统性研究结果显示,仅1项研究采用了假灸设备同时对研究者和受试者进行了设盲,有8项研究采用了假灸设盲,但只对受试者设盲,没有对研究者设盲^[3-5]。

在灸法临床研究中,一般采用绝缘体隔离热的假灸,一种在热量到达皮肤之前将灸法移除的温控方法,作为盲法对照^[6]。但在实际操作中会被受试者分辨出来。因此,未来需要更多的假灸方法研究以用于灸法临床研究。

1.1.3 没有进行样本量计算

科学的样本含量计算是临床试验过程中的一个重要步骤,一般应用既有可靠的条件或数据,以科学、合理的原则估计科研试验中所需要的最小样本含量。样本含量过小,则其检验效能低,影响对真实结局的论证强度;样本含量过大,则会加大科研的难度和耗费不必要的人力、物力。评价国内艾灸治疗膝骨关节炎临床随机对照试验的报告质量的系统性研究结果显示,只有6篇文献(11.54%)描述了样本含量估计。评价国内艾灸治疗带状疱疹后遗神经痛临床随机对照试验的报告质量的系统性研究结果显示,没有文献给出了样本含量估算方法,文献中纳入的病例数亦是从几十到几百不等,样本量设定较随意,是国内灸法研究的一项重大缺陷^[3-4]。

1.1.4 安全性描述少

安全性评价是临床研究的重要部分,临床试验报告中应描述不良事件发生的

情况,并判断和干预的相关性,但超过一半以上的国内灸法的临床研究没有相关描述^[3-7]。一项灸法安全性的系统性研究表明相关的不良事件包括:过敏、烧伤、感染、咳嗽、恶心、呕吐、胎儿窘迫、早产、基底细胞癌、睑外翻、色素沉着甚至死亡^[8]。艾绒与皮肤的位置,持续时间,距离,从业者的熟练程度,患者的病情,烟雾的存在,甚至治疗的环境都会影响艾灸的安全性。提高从业人员的技能和调节作用可以减少不良反应的发生,提高艾灸的安全性。

1.2 根据 STRICTOM 清单,灸法临床研究存在的主要问题

1.2.1 灸法操作人员的资历没有说明

灸法的具体操作是影响灸法疗效和安全性的的重要因素,其实实施人员的临床实践时间长短、技能熟练程度、疾病诊疗水平等均会影响研究结果,进而可能影响研究的结论,故临床试验报告中就此有必要说明。评价国内艾灸治疗膝骨关节炎临床随机对照试验的报告质量的系统性研究结果显示,9.62% (5/52) 的文献描述了灸法操作人员的资格或专业背景、艾灸时间和其他相关专业经验以及是否提前对新手进行过特殊训练。邓茹月等评价国内艾灸治疗带状疱疹后遗神经痛临床随机对照试验的报告质量的系统性研究结果显示,仅1篇文献(1/52)提及灸法操作人员经统一培训,其余文献均未提及。评价国内艾灸治疗过敏性鼻炎 RCT 的报告质量的系统性研究结果显示,没有文献对灸法操作人员进行描述。韩国研究者 So Yun Kim 等评价韩语数据库和英文数据库 pubmed 和 Wiley Online Library 的灸法随机对照研究的系统性研究结果显示,32.35% (11/34) 的文献对灸法操作人员进行描述^[3-5]。

1.2.2 没有描述采取的防范措施

安全性一直是临床试验伦理和研究的重要内容。在艾灸操作过程中,极易容易掉灰,从而把患者烫伤,对患者造成直接的影响,甚至影响试验结果。在艾灸操作过程中,有必要设置严格的防范措施,在报告中也应该做相应描述。

1.2.3 缺乏艾灸的细节描述

受试者体位是否合适,环境舒适度如何以及对于艾灸的“得气”反应和感受将直接影响到疗效结果。根据发病的部位不同,应当让患者选择合适的体位进行治疗,但仅有不到 50% 的临床研究描述了患者体位和治疗环境^[3-7],个别研究描述了艾灸“得气”反应。“得气”在灸法临床研究中不如针刺临床研究充分^[9],但在

得气状态下,艾灸治疗膝骨关节炎、腰椎间盘突出症等均能取得更佳疗效^[10-12]。因此有必要记录艾灸的“得气”反应包括热感、皮肤变红、灼痛、热敏现象。

1.3 RCT 在中医临床研究中的局限性

RCT 是目前国际上公认的、评价干预措施是否有效的金标准。但在中医临床的设计方案和结论推导中 RCT 也有具有诸多局限性。RCT 研究设计中具有严格的诊断标准、纳入标准、排除标准等限定,对不同年龄段、合并慢性病等因素的患者进行“筛选”,会导致 RCT 的研究对象无法代表所研究疾病的患者群,得出的研究结论不一定适用于其他群体。RCT 设计较为严格,通常为了获得确定的效应,对纳入患者依从性要求较高,现实中难以实施。例如,灸法治疗原发性痛经的临床研究中,无法避免患者在研究期间因疼痛难忍,自行口服止痛药缓解疼痛,这一方面影响后期临床疗效评价结果,另一方面导致研究方案的安全性和有效性难以在临床中得到重复验证。对于涉及不同物理干预过程的试验,难以保证盲法的实施。患者对中医药的认知,对中医治疗方案存在倾向,难以消除心理因素对疗效的影响。个体疗效具有差异时,群体统计学可能得出差异无统计学意义的结果,与真实的临床疗效冲突。诸多因素导致中医临床 RCT 的可信度降低。

1.4 提高灸法临床研究质量的建议

采用 CONSORT 声明和 STRICTOM 标准评价灸法临床研究报告的结果示,当前灸法临床研究质量普遍不高,作为循证医学证据的价值偏低^[13]。建议:(1)按临床试验质量管理要求并结合灸法研究的具体特点,行临床试验的科学设计;(2)试验前对参与临床试验的研究人员进行必要的培训和认证;(3)按照 CONSORT 声明和 STRICTOM 标准所要求的条目进行报告试验结果。(4)提高研究人员与患者对 RCT 的认知程度,降低研究结果偏倚。(5)对于无法实现盲法的治疗方案,如艾灸与假艾灸、艾灸与针刺、艾灸与药物等,建议对疗效评估者、数据分析者、结果报告者设盲。(6)规范使用国际通用的疾病诊断标准、纳入标准、排除标准、评价标准。(7)开展符合中医理论特色的技能型随机对照试验、单病例随机对照试验或非随机对照研究方法。

2 灸法大数据临床研究的前景

2016年6月国务院办公厅印发《关于促进和规范健康医疗大数据应用发展的指导意见》,将医疗

健康大数据应用发展纳入国家大数据战略布局。在指导思想方面,主要是推进“政、产、学、研、用”联合协同创新,通过“互联网+健康医疗”,建立国家医疗卫生信息分级开放应用平台和健康医疗大数据产业体系。意见的出台表明了政府对医疗大数据平台发展的大力支持和推动。中医药诊疗体系的特殊性决定了其相关的临床研究数据庞大、类型多元,且非结构化的数据占比较大。故采用大数据的方法开展的中医药临床研究是今后的方向^[14]。如前所述,灸法的临床疗效和安全性的高级别证据的取得是基于充分采集和系统分析大量的临床信息。因此大数据方法将为灸法临床研究带来巨大价值。

2.1 灸法大数据的内涵 大数据是庞大而复杂的数据集,是使用预测分析、用户行为分析或某些其他先进的数据分析方法,通过大数据技术,揭示关系和依赖关系,或执行预测结果和行为。大数据挖掘技术通过快速处理浩大、复杂、广泛的数据,全面得到可靠的数据,通过分析与挖掘大数据中隐藏的有价值的信息,为医疗保健工作提供疾病精确诊断、最佳治疗手段、良好转归预后的相关因素分析,能够更好的提高临床服务能力、促进学科发展。

灸法大数据研究的意义在于,通过运用现代信息技术将灸法相关的文献研究、基础实验研究、各类临床研究等庞大的数据进行科学、高效的处理,挖掘传统医疗手段的价值,提升现有医疗资源的利用,促进灸法的创新发展。通过对患者人体数据的分析整合,推算出适宜患者的灸穴、灸量等数据,避免了医疗过程中的误诊、漏诊和过度诊疗,为指导医生临床工作提升临床决策效率,具有重要意义。在家庭医疗保健领域,灸法的大数据研究能够为亚健康人群提供科学、有效的自我保健方案,促进“健康中国2030”规划纲要中提出的“中医药优势与健康管理结合,探索融健康文化、健康管理、健康保险为一体的中医健康保障模式。”的实现。在本学科发展领域,灸法的大数据研究能够深度挖掘灸法的适应证、优势病种、治疗方案、作用机制等重要数据信息,为进一步发展灸法在基础研究和临床研究领域提供科学的依据。

具体如何在灸法临床研究中发挥大数据的价值?以下尝试从数据价值链组成的三要素(持有数据者、分析数据者及挖掘数据者)的角度进行说明。

2.2 持有数据者采集数据需尽快实现数据标准化

目前大部分医院都已配置了医院信息系统

(HIS)、医学影像存档和传输系统(PACS)、检验信息管理系统(LIS)及临床信息系统(CIS),由于各系统为不同目的建立,系统间存在集成性低、异构性突出等问题,使得系统采集的数据不能互联互通。

国际医疗大数据研究领域主要通过数据标准化来解决数据整合困难的问题,健康观测数据科学和信息协作组织(OHDSI)是行业的主要引领者和成功代表。OHDSI组织由美国FDA、国立卫生研究院基金会、医药研究与制造商协会发起;FDA、学术界、数据公司、制药行业等参与的公共和私营部门合作项目,以企业的投入为主,接受美国国立卫生研究院基金会管理。其通用数据模型(OOMOP CDM)标准是医疗数据库研究领域最权威的标准之一,该标准的实施能够促进和完善现有观察性医疗数据的使用,通过研究证据辅助医疗决策,最大限度提升医疗效果,减少风险,促进健康。在以OMOP为基础的数据标准化完成以后,就可以通过标准化程序在数据仓库中将所需有用信息提取出来,形成用于统计分析的CDISC格式数据库^[15]。

要实现医疗机构信息的交互,需要共享标准规范的可控术语词表,合理的术语编码方案可以更好实现自然语言与机器语言的统一和转化。术语编码是计算机识别和定位术语的唯一凭借,通过对临床数据进行标准化编码可以对庞大的数据资源进行有效管理和利用,有利于数据的交换、共享和再分析。中医领域的编码研究涉及病症分类、脉象信息分类,但在目前国内灸法研究的数据挖掘中暂未按照国际化的疾病分类,故需尽快建立灸法术语标准,以利于灸法大数据研究的开展和质量提升^[16-18]。

2.3 分析及挖掘数据者由各领域专业人员构成 数据统计在灸法临床研究中没有足够重视,多为临床研究者自行对持有的数据进行基本统计学分析,得出的结果也多是单层面的结论,甚至某些统计方法和结果都是错误的。大数据时代下临床研究中获得的数据是庞大且繁杂的,这就需要专业的数据技术公司或人员进行数据统计分析,这样既可以避免研究者本身的主观性造成的偏倚,还可以充分挖掘数据中的信息。在分析数据时不仅有医学研究者,更应该邀请如计算机、通信、统计学等其他领域的专家参与进来,多角度、多层次地对临床研究数据共同分析,挖掘出更有价值的规律性成果^[19-20]。目前已有研究者使用数据挖掘技术,研究灸法应用的病种特点及规律,这些数据量虽不能称之为大数据,但可

以作为研究者对数据挖掘的尝试^[21-22]。

国内对于灸法优势病种数据挖掘分析一般采用内、外、妇、儿、五官科分类,具体病种频次最高且具有一定文献研究价值的病种依次为面瘫、泄泻、腰腿痛、鹤膝风。根据一项韩国研究者纳入韩语数据库和英文数据库 pubmed 和 Wiley Online Library 的灸法随机对照研究的系统研究结果显示,灸法临床研究疾病最常见为肌肉骨骼系统及结缔组织疾病,然后依次为消化系统、症状、体征和临床与实验室异常所见、循环系统、泌尿生殖系统、肿瘤、眼和附属器官疾病、呼吸系统、皮肤及皮下组织类疾病。最常见疾病为膝关节骨性关节炎,然后为疲劳状态、中风相关病症如尿失禁、偏瘫^[5]。虽然数据库不同,国内外研究结果相似。但是国内研究的分类体系没有采用国际通用的 ICD 分类系统,影响灸法研究的国际化影响力。

3 展望

灸法现代化、国际化基于高质量的灸法临床研究。提升临床研究质量的建议为:按临床试验质量管理要求并结合灸法研究具体特点进行试验设计,对研究者进行规范培训,按照 CONSORT 声明和 STRICTOM 标准所要求的条目进行报告质量。同时,大数据在中医领域的发展也为灸法研究提供了新的研究方向和思路。通过建立国际化标准的数据库,采用统一的编码标准,由多学科的专业人员组成数据分析及挖掘团队,实现灸法大数据研究的价值。

虽然目前临床研究仍多采用传统方法,但结合大数据研究思维和方法能够帮助改善目前灸法临床研究中遇到的问题。逐步建立符合灸法研究特色的临床试验设计体系,构建灸法临床诊疗信息的大数据系统,将更方便、更高效地为研究者生成各种高级别的证据,不仅有利于灸法的国际推广,更有利于揭示疾病发生发展规律,指导临床实践,优化资源配置,从而提升医生和患者的获得感。

参考文献

[1] CHENG C W, FU S F, ZHOU Q H, et al. Extending the CONSORT Statement to moxibustion [J]. *J Integr Med*, 2013, 11(1):54-63.

[2] WANG L, LI Y L, LI J, et al. Quality of reporting of trial abstracts needs to be improved: using the CONSORT for abstracts to assess the four leading Chinese medical journals of traditional Chinese medicine [J]. *Trials*, 2010, 11: 75.

[3] 熊俊, 朱道成, 陈日新, 等. 基于 CONSORT 和 STRIC-

TOM 评价灸法治疗膝骨性关节炎随机对照试验报告质量 [J]. *中国针灸*, 2015, 35(8):835-839.

- [4] 邓茹月, 陈日新, 熊俊. 基于 CONSORT 声明和 STRICTOM 评价灸法治疗带状疱疹后遗神经痛随机对照试验报告质量 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4):1715-1718.
- [5] KIM S Y, LEE E J, JEON J H, et al. Quality assessment of randomized controlled trials of moxibustion using STandards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Moxibustion (STRICTOM) and Risk of Bias (ROB) [J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2017, 10(4):261-275.
- [6] ZHAO L, CHENG K, WANG L, et al. Effectiveness of moxibustion treatment as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(3):R133.
- [7] 龚红斌, 付勇, 肖霞芳, 等. CONSORT 结合 STRICTOM 对灸法治疗过敏性鼻炎 RCT 试验质量的评价 [J]. *江西中医药*, 2016, 47(4):56-60.
- [8] XU J, DENG H Y, SHEN X Y. Safety of moxibustion: a systematic review of case reports [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014;783704. DOI: 10.1155/2014/783704.
- [9] PARK J E, RYU Y H, LIU Y, et al. A literature review of de qi in clinical studies [J]. *Acupunct Med*, 2013, 31(2):132-142.
- [10] CHEN R, CHEN M, XIONG J, et al. Influence of the deqi sensation by suspended moxibustion stimulation in lumbar disc herniation: study for a multicenter prospective two arms cohort study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013;718593. DOI:10.1155/2013/718593.
- [11] LV Z, LIU Z, HUANG D, et al. The characterization of Deqi during moxibustion in stroke rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013; 140581. DOI: 10.1155/2013/140581.
- [12] CHEN R, CHEN M, XIONG J, et al. Comparative effectiveness of the deqi sensation and non-deqi by moxibustion stimulation: a multicenter prospective cohort study in the treatment of knee osteoarthritis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013; 906947. DOI: 10.1155/2013/906947.
- [13] MA B, CHEN Z M, XU J K, et al. Do the CONSORT and STRICTA checklists improve the reporting quality of acupuncture and moxibustion randomized controlled trials published in Chinese Journals? A Systematic Review and Analysis of Trends [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147244. DOI:10.1371/journal.pone.0147244.