

中药治疗儿童抽动障碍随机对照试验结局指标的现状分析

陈宇静^{1,2}, 刘晖^{1,2}, 付乾芳^{1,2}, 闫海虹³, 戎萍^{1,2*}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381;

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381;

3. 山西省儿童医院, 太原 030013)

[摘要] 通过分析近10年中药治疗儿童抽动障碍(TD)随机对照试验(RCTs)的结局指标和相关试验设计要素,为中药治疗儿童TD的核心指标集构建提供依据。检索8个数据库,包括4个英文数据库(PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library)、4个中文数据库(中国知网、万方、维普及中国生物医学数据库)及ClinicalTrials.gov和中国临床试验注册中心,检索时间限制为2013年1月1日至2023年10月29日,收集中药治疗儿童TD的RCTs文献,两名研究者独立进行文献筛选、数据提取和文献质量评价,通过定性分析汇总临床结局指标和相关试验设计要素。共纳入67篇RCTs,包含63种结局指标,总频数为348次。相关结局指标可分为6类:症状/体征指标12种,频数为134次(38.5%);中医症状/证候指标7种,频数为31次(8.9%);理化检查指标33种,频数为97次(27.9%);安全性指标4种,频数为67次(19.3%);远期预后指标3种,频数为14次(4.0%);生活质量评价指标1种,频数为1次(0.3%)。目前,中药治疗儿童TD的RCTs研究设计尚未形成统一规范,方法学质量存在诸多问题,降低临床结论的真实性和可靠性。临床结局指标存在数量差异大、主次要结局指标不明确、“替代指标”不合理、中医证型及中医评价指标不规范、缺乏经济学评估指标,远期预后指标和安全性指标关注较少等问题。建议研究者设计更加严谨的试验方案,合理设计结局指标,符合中药临床试验疗效评价特点,以构建具有中医药特色的儿童TD核心指标集。

[关键词] 儿童抽动障碍; 中药; 随机对照试验; 结局指标; 核心指标集

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R287;R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)20-0103-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241023 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240315.1759.004>

[网络出版日期] 2024-03-18 19:38:08

Status of Outcome Index in Randomized Controlled Trials of Traditional Chinese Medicine for Treatment of Tic Disorder in Children

CHEN Yujing^{1,2}, LIU Hui^{1,2}, FU Qianfang^{1,2}, YAN Haihong³, RONG Ping^{1,2*}

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China;

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381,

China; 3. Shanxi Children's Hospital, Taiyuan 030013, China)

[Abstract] This study analyzed the outcome index and related design elements of randomized controlled trials (RCTs) of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of children with tic disorder (TD) in the past ten years, so as to provide a basis for the construction of the core index set of TCM in the treatment of children with TD. Eight databases were searched, including four English databases (PubMed, Web of Science, Embase, and Cochrane Library) and four Chinese databases, including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, VIP Database, and China Biology Medicine disc (CBMdisc), as

[收稿日期] 2024-01-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174439);中华中医药学会团体标准项目(20210701-BZ-CACM);青年岐黄学者(国中医药人教函[2022]256号);中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会青年医师创新发展项目(EKQNJJ-2023-10)

[第一作者] 陈宇静, 硕士, 从事中医药防治儿童抽动障碍研究, E-mail: 1214468712@qq.com

[通信作者] *戎萍, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治小儿脑病、常见疾病及儿童用药研究, E-mail: erke2007@163.com

well as ClinicalTrials.gov and China Clinical Trial Registry. The search time was limited to from January 1, 2013 to October 29, 2023. RCTs on the TD in children treated with TCM were collected. Two researchers independently conducted literature screening, data extraction, and literature quality evaluation and summarized clinical outcome indexes and related trial design elements through qualitative analysis. A total of 67 RCTs were included, including 63 outcome indexes, with a total frequency of 348 times. The related outcome indexes could be divided into six categories: 12 symptom/sign indexes with a frequency of 134 (38.5%), seven TCM symptom/syndrome indexes with a frequency of 31 (8.9%), 33 physical and chemical examination indexes with a frequency of 97 (27.9%), four safety indexes with a frequency of 67 (19.3%), three long-term prognostic indexes with a frequency of 14 (4.0%), and one kind of quality-of-life evaluation index (0.3%). Currently, the RCTs research design of TCM in the treatment of TD in children has not yet formed a unified standard, and there are many problems in the quality of methodology, which reduces the authenticity and reliability of clinical conclusions. There are problems with clinical outcome indexes, such as significant quantity differences, unclear primary and secondary outcome indexes, unreasonable alternative indexes, non-standard TCM syndrome types and TCM evaluation indexes, lack of economic evaluation indexes, and less attention to long-term prognostic indexes and safety indexes. It is suggested that the researchers should design a more rigorous trial scheme and reasonably design the outcome index which is in line with the clinical trial efficacy evaluation of TCM, so as to construct the core index set with the characteristics of TCM for the treatment TD in children.

[Keywords] children with tic disorder; traditional Chinese medicine; randomized controlled trial; outcome index; core index set

抽动障碍(TD)是一种起病于儿童或青少年时期的神经发育性疾病,主要表现为难以自制的肌肉抽动,运动或发声性抽动^[1]。本病起病较早,男童多于女童,且随年龄增长可呈进行性加重^[2]。儿童TD患者可出现自卑、焦虑甚至抑郁等情绪,严重影响患儿社会功能,给家庭和社会带来沉重经济负担^[3]。目前,TD治疗仍以药物控制为主,包括阿立哌唑、氟哌啶醇、硫必利等药物,但易出现眩晕、乏力和嗜睡等不良反应,且停药后易复发^[4-5]。TD属中医“肝风”“慢惊风”范畴,《黄帝内经》言:“诸风掉眩,皆属于肝……诸暴强直,皆属于风。”古代医家多从“肝风”立论,现代中医指南也将菖麻熄风片、九味熄风颗粒等中药作为临床推荐用药^[6]。为证实中药治疗儿童TD的疗效与安全性,临床开展了一系列随机对照试验(RCTs)。RCTs作为临床干预措施疗效评价的金标准,是验证因果关系的最佳设计类型,而高质量的RCTs常成为指南推荐的基础证据^[7]。然而,相关RCTs文献质量普遍较低是本领域内长期存在的挑战,由于缺乏高质量的RCTs研究,其疗效说服力较低。其中,结局指标的选择是影响RCTs研究质量的重要因素,现有RCTs结局指标类别繁多,缺乏中医药特色相关指标,且判定标准缺乏一致性,为数据整合、临床疗效评价和设计高质量的系统评价造成极大挑战。目前,尚缺乏针对中药治

疗儿童TD的RCTs结局指标进行归纳总结的研究。因此,本文拟系统梳理中药治疗儿童TD结局指标应用情况,为本病核心指标集构建提供理论依据^[8],以为今后设计高质量的临床研究和系统评价提供参考和证据支持。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索8个数据库,包括4个英文数据库(PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library)、4个中文数据库(中国知网、万方、维普及中国生物医学数据库)及ClinicalTrials.gov和中国临床试验注册中心,系统检索中药治疗儿童TD的RCTs研究。

1.2 检索策略 检索时间限制为2013年1月1日至2023年10月29日,采取主题词结合自由词进行全面检索。中文检索词包括“抽动症”“抽动障碍”“抽动-秽语综合征”“中医”“中药”“胶囊”“颗粒”“口服液”“汤”“丸”“散”“儿童”“患儿”“青少年”“婴儿”“幼儿”等。英文检索词包括“Tourette'S Syndrome”“Tic Disorder”“Tourette's Disease”“Vocal Tic Disorder”“Traditional Chinese medicine”“Herbal Medicine”“Pill”“Granules”“Capsule”“Oral Liquid”“Child”“Adolescent”等。针对不同数据库的特点,采取相对应的检索式。例如,中国知网具体检索策略为#1(SU = “抽动” OR SU = “抽动

症” OR SU = “抽动障碍” OR SU = “抽动-秽语综合征” OR SU = “抽动秽语综合征” OR SU = “Tourette综合征” OR SU = “TS” OR SU = “TD”); #2 (SU = “小儿” OR SU = “儿童” OR SU = “青少年” OR SU = “婴儿” OR SU = “幼儿” OR SU = “患儿”); #3 (SU = “中医” OR SU = “中药” OR SU = “草药” OR SU = “汤” OR SU = “丸” OR SU = “散” OR SU = “胶囊” OR SU = “颗粒” OR SU = “口服液” OR SU = “注射” OR SU = “栓” OR SU = “片” OR SU = “膏” OR SU = “雾” OR SU = “糖浆” OR SU = “合剂”); #4 (#1 AND #2 AND #3)。

1.3 纳入标准

1.3.1 研究类型 国内外公开发表的中药治疗儿童TD的RCTs研究,无语言和地区限制。

1.3.2 研究对象 符合中华医学会儿科学分会神经学组的儿童TD诊断标准^[9],种族、国籍不限。

1.3.3 干预措施 对照组为不同于中药治疗的其他疗法(例如安慰剂、阿立哌唑和硫必利等常规西医治疗);试验组以中药单独治疗或在对照组基础上加用中药联合治疗,中药包括中药汤剂、复方和中成药等。

1.4 排除标准 非核心期刊;研究对象为合并症患者;干预措施为针灸、穴位贴敷、推拿等中医外治疗法;重复的文献;无法获取全文的文献;非RCTs;临床试验方案;综述、动物实验、经验类文献。

1.5 文献筛选与数据提取 两位研究者独立进行文献筛选,并从纳入的RCTs中提取重要信息并导入Microsoft Excel 2010软件。所提取的信息主要包括:篇名、作者、年份、样本量、疾病中医证型、干预措施、治疗周期和所有结局指标等。当文献筛选和数据提取存在分歧时,则通过第3位研究员进行协商解决。

1.6 文献质量评价 两名研究者依据Cochrane手册对纳入的RCTs进行偏倚风险评估。评估项目包括选择性偏倚(随机序列产生和分配隐藏);实施偏倚(对实施干预者和受试者的双盲法);测量偏倚(研究结果的盲法评价);随访偏倚(结局数据的完整性);报告偏倚(选择性报告);其他偏倚(基金资助、基线可比性、利益冲突等)^[10]。当出现分歧时,则通过第3位研究员进行协商解决。

1.7 统计分析 通过Microsoft Excel 2010构建文献数据库并对中医证型、结局指标等名称进行统一规范处理,定性分析中药治疗儿童TD的基本特征(发文时间、样本量、干预措施、中医证型和疗程)和

选用的结局指标,根据COMET工作组^[11]分类标准,将结局指标纳入6个不同的指标域:症状体征指标、中医症状/证候指标、理化检查、生活质量评价、远期预后及安全性指标。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到4 849篇文献,采用EndNote 20软件删除重复文献,浏览标题、摘要及全文,最后根据纳入和排除标准,共纳入67篇符合标准的文献,均为中文文献。其中,纳入的患者最小年龄2岁,最大17岁,平均年龄主要集中在5~10岁;男性与女性的数量分别为4 687例和2 121例,比例大致为68.8%和31.2%。文献筛选过程见图1。

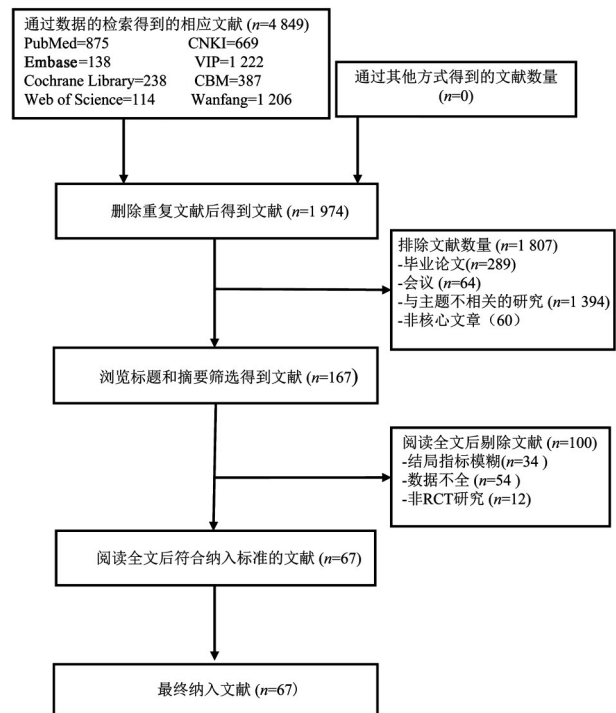


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening flow chart

2.2 文献质量评估 根据Cochrane偏倚风险评估工具^[10],对纳入的67篇RCTs进行评价。①随机序列产生:39篇文献(58%)评价为低偏倚风险,包括35篇采用随机数字表法,3篇采用计算机产生随机数字分组,1篇使用抽签法;8篇文献(12%)评价为高偏倚风险,其中4篇通过就诊顺序分组,3篇采用患者基线特征进行分组,1篇根据家长意愿分组;20篇文献(30%)仅提到“随机”字样,但未详细描述具体随机方法,被评价为偏倚风险不清楚。②分配隐藏:9篇文献(13%)采用了中心随机方法,被评价为低偏倚风险;58篇文献(87%)未提及分配隐藏方法,被评价为偏倚风险不清楚。③受试者/试验人员

盲法:6篇文献(9%)采用“双盲”,被评价为低偏倚风险;61篇文献(91%)均未提及盲法,被评价为偏倚风险不清楚。④数据完整性:12篇文献(18%)评价为低偏倚风险,对病例失访情况及随访情况进行了描述;1篇文献(1%)评价为高偏倚风险,存在组间缺失的人数和原因不一致的情况;其余54篇文献(81%)未具体报告病例失访脱落情况,评价为偏倚风险不清楚。⑤选择性报告:6篇文献(9%)有研究方案,且报告了预先指定的结局指标,评价为低偏倚风险。1篇文献(1%)因报告的结局指标未预先指定被评为高偏倚风险;其余60篇文献(90%)被评价为偏倚风险不清楚。⑥其他偏倚:纳入的67篇文献均评价为偏倚风险不清楚。中药治疗儿童抽动障碍研究质量评价见增强出版附加材料。

2.3 纳入文献基本特征

2.3.1 发文时间 中药治疗儿童TD的RCTs发表数量随时间增加呈增长趋势,但呈“锯齿状”波动,以2018年发表量最大,达13篇。见图2。

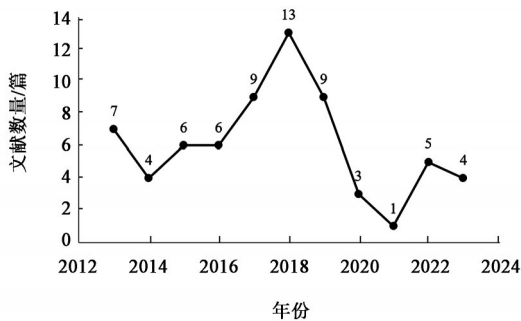


图2 中药治疗儿童抽动障碍的RCTs年份文献发表量

Fig. 2 RCTs literature publication of TCM in treatment of tic disorder in children

2.3.2 样本量 67篇文献中,样本量最多为588人,最少为30人,试验组最多为120人,最少为15人。其中,3篇文献(4.48%)样本量<60人;33篇文献(49.25%)样本量为60~100例;25篇文献(37.31%)样本量为100~200例;6篇文献(8.96%)样本量≥200例。大部分研究的样本量集中于60~200例。

2.3.3 干预措施 对纳入的67篇文献的试验组干预措施进行统计,共计44种中药类干预措施,其中42种明确提及所用中药汤剂、复方或中成药的名称,以菖麻熄风片研究次数最多,为7次,大部分中药类干预措施的发文章量仅1篇,见表1。对纳入的67篇文献的对照组干预措施进行统计,共计13种干预方式,其中包括3种安慰剂的使用,3篇文献采用抽动宁胶囊模拟剂;2篇文献采用九味熄风颗粒模拟剂;1篇文献采用熄风止动片模拟剂;上述模拟剂

外包装、气味等与原制剂基本相同。见表2。

表1 试验组不同干预措施的发文章量

Table 1 Number of publications of different interventions in experimental group

No.	干预措施	文献/篇	No.	干预措施	文献/篇
1	菖麻熄风片(原名熄风止动片)	7	21	安神定志汤	1
2	九味熄风颗粒(原名金童颗粒)	4	22	安神定志灵2号	1
3	芍麻止痉颗粒(原名五灵颗粒)	3	23	安神定志灵3号	1
4	抽动宁胶囊	3	24	归脾汤	1
5	羚羊角颗粒	3	25	健脾止动汤	1
6	银翘散	3	26	健脾养髓疏肝方	1
7	小儿安神补脑颗粒	2	27	健脑止抽颗粒	1
8	小儿智力糖浆	2	28	抽动宁颗粒	1
9	静灵口服液	2	29	宁动颗粒	1
10	安抽颗粒	2	30	菖蒲温胆汤	1
11	滋养肝肾方	2	31	温胆汤	1
12	黄连温胆汤	2	32	清心化痰颗粒	1
13	自拟柔肝止动汤	1	33	桑菊饮	1
14	自拟静风汤	1	34	银翘马勃散	1
15	自拟平肝熄风止痉方	1	35	泻黄散	1
16	自拟止抽散	1	36	玉真散	1
17	自拟平肝熄风汤	1	37	泻青丸	1
18	平肝健脾方	1	38	柴芍六君子汤	1
19	柔肝祛风汤	1	39	柴胡桂枝汤	1
20	柴胡疏肝散	1	40	养血熄风汤	1
			41	定风止痉散	1
			42	儿制动汤	1
			43	其他	2

2.3.4 中医证型 对纳入研究的中医证型名称进行统一规范处理,出现频数最多的证型分别为肝肾阴虚,阳亢风动证(14次,20.9%)、脾虚肝亢证(9次,13.4%)、痰火扰神证(5次,7.5%)等。见表3。

2.3.5 疗程 纳入的67篇文献中,疗程最多24周,最少10 d,选择最多的疗程为12周,共计23篇文献(34.3%)。见表4。

2.4 结局指标评价 纳入的67篇RCTs,包含63种结局指标,总频数为348次,单个研究使用的指标最少为1个,最多为9个,平均每篇RCTs报告5个结局指标。其中,应用最多的结局指标为总有效率,频数为63次(94.0%);其次为耶鲁抽动严重程度量表(YGTSS),频数为49次(73.1%);不良反应率,频数为27次(40.3%)。

2.4.1 结局分类 为了便于分析,依据COMET手册^[11]并参照指标的功能属性,将所有指标分为6类:

表2 对照组不同干预措施的发文章量

Table 2 Number of publications of different interventions in control group

No.	干预措施	文献量/篇
1	氟哌啶醇片	24
2	盐酸硫必利	19
3	泰必利片	9
4	氟哌啶醇片联合盐酸苯海索片	2
5	可乐定透皮贴	2
6	静灵口服液	1
7	利培酮片	1
8	肌苷合并维生素B6	1
9	托吡酯片	1
10	阿立哌唑片	1
11	抽动宁胶囊模拟剂	3
12	九味熄风颗粒模拟剂	2
13	熄风止动片模拟剂	1

表3 纳入研究的中医证型分布情况

Table 3 Distribution of TCM syndromes included in study

中医证型	频数/次	频率/%
肝肾阴虚、阳亢风动证	14	20.9
脾虚肝亢证	9	13.4
痰火扰神证	5	7.5
风痰上扰证	4	6.0
肝亢风动证	4	6.0
肝脾不和、痰盛风动证	4	6.0
脾虚肝郁证	3	4.5
脾虚痰聚证	3	4.5
肝亢风动、痰火内扰证	3	4.5
肝火亢动证	3	4.5
痰热动风证	2	3.0
肝风内动挟痰证	2	3.0
心脾两虚证	1	1.5
痰瘀阻窍、扰动心神证	1	1.5
肝肾气虚证	1	1.5
心肝亏虚、虚风内动证	1	1.5
外风引动证	1	1.5
肝虚血燥证	1	1.5
肺痹喉阻证	1	1.5
脾胃积热证	1	1.5
气郁化火证	1	1.5
风热证	1	1.5
其他	1	1.5

表4 纳入研究的治疗疗程分布情况

Table 4 Distribution of treatment courses included in the study

疗程	频数/次	频率/%
10 d	1	1.5
2周	1	1.5
4周	16	23.9
6周	8	11.9
8周	14	20.9
12周	23	34.3
90 d	1	1.5
16周	1	1.5
24周	2	3.0

症状体征指标、中医症状/证候指标、理化检查、生活质量评价、远期预后、安全性指标。其中症状/体征指标12种,频数为134次(38.5%);中医症状/证候指标7种,频数为31次(8.9%);理化检查指标33种,频数为97次(27.9%);安全性指标4种,频数为67次(19.3%);远期预后指标3种,频数为14次(4.0%);生活质量评价指标1种,频数为1次(0.3%)。中药治疗儿童抽动障碍的RCTs结局指标分类具体情况见增强出版附加材料。

2.4.2 中药治疗儿童TD的指标域 采用树状图对纳入的结局指标进行分类汇总,为构建结局指标条目池提供参考,见图3。

3 讨论

近年来,针对中医药治疗的临床循证研究已成为本领域研究热点^[12]。临床设计规范、严谨的RCTs试验方案是保证研究结论真实性和可靠性的重要前提。其中,选取合适的结局指标是证明干预措施有效性的关键步骤,也符合中药临床试验疗效评价特点,有利于后期开展高质量的系统评价研究,推动循证中医药发展^[13]。本研究选取4个英文数据库、4个中文数据库及国内外两大临床试验注册平台,对中药治疗儿童TD的RCTs结局指标应用现状进行分析。

3.1 中药治疗儿童TD的RCTs方法学质量 设计严谨的RCTs是保障临床疗效真实、可靠的重要前提,若临床试验方法学质量较差,容易增加偏倚风险,尤其会夸大临床疗效。针对纳入的67篇RCTs开展文献质量评价发现,中药治疗儿童TD的RCTs研究文献质量普遍较低,存在随机序列的产生方法和过程不详细、分配隐藏和盲法设计不充分,病例失访脱落情况未充分报告等问题,同时存在选择性

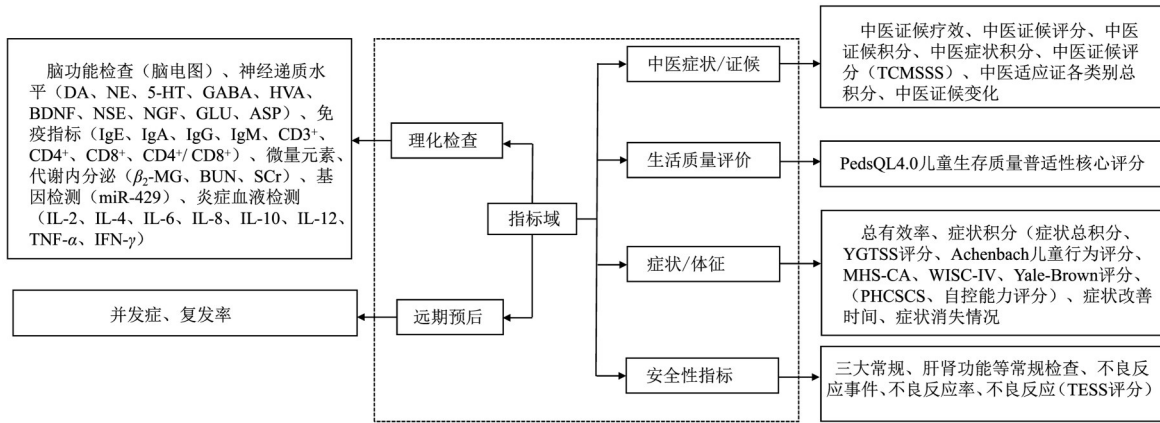


图3 指标域树

Fig. 3 Tree diagram of outcome indicator domain

报告偏倚和其他偏倚风险等。除此以外,样本量估算对于研究结论的可靠性至关重要,直接关系到研究的可重复性及研究效率的高低。本研究样本量跨度较大,主要集中于60~200例,大部分研究未具体描述样本量估算过程。样本量不足会降低检验效能,无法客观地反映研究的总体效应,低检验效能的RCTs证据等级将会降低;过多则容易造成科研成本的增加。

3.2 中药治疗儿童TD的结局指标遴选潜在问题

3.2.1 指标数量差异性大 指标数量的选择对于临床结论至关重要,合适的指标数量在反映临床疗效的基础上,还可以有效节省科研及医疗成本^[14]。纳入的67篇RCTs共采用了63种结局指标,单个研究使用的指标最少为1个,最多为9个,平均每篇RCT报告5个结局指标。表明中药治疗儿童TD的RCTs在指标数量的选择上存在较大的差异性,未形成规范的指标选取标准,降低临床结论的严谨性。

3.2.2 主、次要结局指标不明确 主要结局指标是指最能体现临床研究价值且能充分反映干预疗效的指标,原则上不超过2个。次要结局指标多为辅助支持性指标,起到对主要结局指标的补充作用^[15],数量可有多个。本研究中,纳入的RCTs均未区别主要和次要结局指标,仅说明选取的所有指标名称,且多采用量表形式的主观指标,指标的选取未形成统一标准,仍存在仅选取主观指标,不采用客观指标评价的情况,缺乏科学依据,降低了研究结论的可信度^[16]。除此以外,选取合适的主要结局指标也是样本量估算的重要参考依据,可反映出具体的临床研究目的^[17]。

3.2.3 “替代指标”不合理 替代指标是一种间接反映临床疗效的指标,所纳入的RCTs选用的指标

大多为“替代指标”,主要以症状/体征、理化检查等替代指标为主。12种症状/体征指标,频数为134次(38.5%),33种理化检查指标,频数为97次(27.9%)。其中,主要以患者的主观感受为依据选取相应评价量表,包括YGTSS、注意力缺陷多动障碍量表(ADHD)评分和儿少心理健康量表(MHS-CA)等,缺乏一定的客观标准,并不能敏感地反映出针对儿童TD的客观临床疗效,不利于得出科学、可靠的研究结论。替代指标的选取需充分考虑研究目的,不同研究目的所采用的主要结局指标不尽相同,两者的相关性可能会对最终结果产生重要影响。因此,在选取替代指标时应充分了解研究目的,全面考虑干预措施的各种混杂因素,避免其对临床结果的影响。

3.2.4 中医证型及中医评价指标不规范 纳入的67篇RCTs中,共报告22种中医证型,以“肝肾阴虚,阳亢风动证”最常见,多数研究存在证型名称不规范,含义、表述不一致等问题。《中医儿科临床诊疗指南·抽动障碍(修订)》^[6]将儿童TD的证型分为肝亢风动证、外风引动证、痰火扰神证、气郁化火证、脾虚痰聚证和阴虚风动证。一项针对10106例儿童TD患者的证候分布研究发现,临床常见证型为脾虚肝亢证、肝阳化风证、脾虚痰湿证等^[18]。除此以外,基于文献研究发现,以不同年份、地区或城市发展水平为参考,肝亢风动证均为最常见证型,病位以肝、脾为主^[19]。本研究所出现的证型如“脾虚肝亢证”“肝风内动挟痰证”和“脾虚肝郁证”等均涉及肝、脾两脏,但相关证型表述不规范。

本研究共包括7种中医症状/证候指标,频数为31次(8.9%),临床应用相对较少,包括“中医证候疗效”“中医证候评分”和“中医证候积分”等方法,具

有指标名称不规范,评价标准不统一等问题。证候积分是中医临床疗效评价的特色,可分析中药治疗对于不同证型患者的改善程度^[20]。然而,不同中医证候积分、量表内的相关条目存在重要系数、分值和判定依据的差异,难以进一步针对中医疗效指标开展高质量荟萃分析,不利于循证中医药的发展^[21]。除此以外,随着现代医学对于患者主观感受的关注日益增加,以患者为中心的中医药防治愈发重视患者主观感受的变化情况,需进一步发挥中药治疗的临床优势,制定出符合中医药特色的中医评价指标^[22]。

3.2.5 缺乏经济学评估指标 中药治疗的临床评价除了药物疗效,经济学因素也是重要参考指标。儿童TD患者多需长期服药,给患者和社会带来沉重经济负担,在保障临床疗效的同时减少日常用药开销同样至关重要^[23]。本研究纳入的67篇RCTs均未进行卫生经济学评价,忽视了中药治疗的经济学效益,其临床费用是治疗时必须考虑的问题,而缺乏经济学评价往往缩小其适用人群和范围。

3.2.6 远期预后指标和安全性指标关注较少 本研究共报告3种远期预后指标,频数为14次(4.0%),包括“并发症”“复发率”和“症状体征复常率”。治疗周期的范围界定未形成统一标准,指标评价时间点跨度较大,最少为10d,最多24周,缺乏相应的文献参考依据^[24]。针对儿童TD而言,具有治疗周期长、易复发的特点,长期病情监测与随访至关重要,合适的指标评价时间点是探究药物长期疗效的重要前提^[25]。

安全性指标是中药临床评价的重要组成部分,选取合适的安全性指标是指导正确用药的前提^[26]。本研究共报告4种安全性指标,频数为67次(19.3%),关注较少,主要评价治疗后不良反应的发生情况,但未具体讨论其频率、严重程度及与干预措施的相关性,其报告流程和处理方式等未进行详细描述,尚未符合目前报告标准,降低了临床结论的可靠性^[27-28]。

4 局限性与展望

本研究局限性包括①仅纳入近10年中药治疗儿童TD的RCTs,中文文献期刊类型限定为核心期刊,缺少对早期RCTs及其他研究类型(队列研究、系统评价和指南共识等)进行汇总分析。由于未纳入非核心期刊发表的RCTs,研究数量相对较少,故可能存在一定的发表偏倚。②文献检索数据库仅包括4个中文数据库和4个英文数据库,未对

Scopus、BIOSIS及相关灰色文献数据库进行检索。一般而言,期刊更容易发表阳性结果,而阴性结果的研究往往较难发表^[29]。

目前,应用较多的结局指标包括总有效率、YGTSS和不良反应率等,在评估药物疗效的同时也重点评价其安全性。未来设计高质量RCTs时应考虑主观指标与客观指标相结合,配合神经递质水平、免疫指标和脑功能等理化检查。随着中医药核心指标集构建愈发完善,有利于设计更加规范、严谨、高质量的RCTs研究。同时,建议在试验开始前完成临床方案注册,依据CONSORT声明完成RCTs研究报告^[30]。

5 结论

本研究汇总分析了近10年中药治疗儿童TD的RCTs结局指标现状及研究方法设计中存在的问题,为构建中药治疗儿童TD的核心指标集提供前期理论依据。然而,现有RCTs方法学质量较低,需要在未来设计更加严谨的临床研究方案,进行多中心、大样本的RCTs研究。同时,进一步规范中医证型、中医疗效评价指标名称和样本量估算过程,以期为临床决策提供高质量证据。除此以外,现有RCTs研究存在结局指标数量差异大、主次结局指标不明确、“替代指标”不合理、中医证型及中医评价指标不规范、缺乏经济学评估指标,远期预后指标和安全性指标关注较少等问题,直接造成中药治疗儿童TD临床结论的可靠性、科学性降低,仍需不断提高中药治疗儿童TD的证据等级,推动循证中医药的发展进程。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] ROESSNER V, EICHELE H, STERN J S, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part III: Pharmacological treatment [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2022, 31(3):425-441.
- [2] LIU Z S, CUI Y H, SUN D, et al. Current status, diagnosis, and treatment recommendation for tic disorders in China [J]. *Front Psychiatry*, 2020, doi: 10.3389/fpsy.2020.00774.
- [3] GROTH C, SKOV L, LANGE T, et al. Predictors of the clinical course of tourette syndrome: A longitudinal study [J]. *J Child Neurol*, 2019, 34(14): 913-921.
- [4] PRINGSHEIM T, OKUN M S, MÜLLER-VAHL K,

- et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders[J]. *Neurology*, 2019, 92(19): 896-906.
- [5] 王帅,戎萍. 儿童抽动障碍复发相关因素及治疗的研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(8): 3747-3751.
- [6] 戎萍,马融,韩新民,等. 中医儿科临床诊疗指南·抽动障碍(修订)[J]. *中医儿科杂志*, 2019, 15(6): 1-6.
- [7] ZABOR E C, KAIZER A M, HOBBS B P. Randomized controlled trials [J]. *Chest*, 2020, 158(1S):S79-S87.
- [8] 邱瑞瑾,万思琦,关之玥,等. 核心指标集在循证中医药学研究中的应用价值及前景分析[J]. *北京中医药*, 2023, 42(5): 470-474.
- [9] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童抽动障碍诊断与治疗专家共识(2017实用版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(15): 1137-1140.
- [10] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, doi: 10.1136/bmj.d5928.
- [11] WILLIAMSON P R, ALTMAN D G, BAGLEY H, et al. The COMET Handbook: Version 1.0 [J]. *Trials*, 2017, 18(Suppl 3): 280.
- [12] 李楠,庞稳泰,金鑫瑶,等. 中医药临床实践指南库(G-TCM)的设计与构建[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(5): 601-605.
- [13] 张心怡,赵梦竹,林宏远,等. 循证中医药发展助推新发突发传染病临床研究能力提升[J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(5): 610-615.
- [14] 王一帆,王希茜,申世雨,等. 中药治疗糖尿病肾脏疾病随机对照试验结局指标的现状分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(15): 119-130.
- [15] 王家良. 临床流行病学:临床科研设计、测量与评价[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2014.
- [16] 刘建平.《针对单一结局和所有结局效应估计总体证据可信度评价》文献解读[J]. *中国循证儿科杂志*, 2021, 16(6): 438-441.
- [17] 王瑞平. 随机对照临床试验设计中的样本量估算方法[J]. *上海医药*, 2023, 44(1): 48-52.
- [18] 李亮,韩斐. 抽动障碍中医证候及证素分布规律的文献研究[J]. *四川中医*, 2020, 38(12): 217-220.
- [19] 戚亚平,李敏,王仲易,等. 儿童抽动障碍的中医文献计量学研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(11): 1829-1833, 1874.
- [20] 张源,王艳. 藤桑祛风止动汤结合调肝熄风针刺疗法治疗儿童抽动障碍临床效果及安全性研究[J]. *四川中医*, 2023, 41(3): 116-119.
- [21] 高一城,刘芷含,曹蕊,等. 中药循证临床实践指南多源证据体的构建[J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(6): 731-737.
- [22] 翟静波. 以患者为中心的中医药防治慢性病临床诊疗方案遴选与评价方法学框架[J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(4): 439-443.
- [23] 樊智鑫,刘君阳,张立炜,等. 2018—2022年中国药物经济学评价文献质量评估[J]. *中国药房*, 2023, 34(21): 2613-2619.
- [24] 姜燕华,荆志伟,钱真真,等. 中药治疗眩晕随机对照试验的结局指标分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 136-145.
- [25] 白富裕,王孟琦,薛锋,等. 针灸治疗女性压力性尿失禁:随机对照研究特点分析[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(32): 5197-5203.
- [26] 王晓秋,江佳佳. 建立和验证药物安全性评价中实验病理学定量检测指标参考值范围的影响因素和方法[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(9): 716-720.
- [27] 黄丽云,王晔. 基于CNKI的中成药用药不良反应报告现状与管理对策[J]. *中医药管理杂志*, 2023, 31(13): 100-102.
- [28] 程毅,李丽华,布格拉·米吉提,等. 突发公共卫生事件中临床试验受试者权益保护探讨[J]. *中国药业*, 2023, 32(13): 6-9.
- [29] DWAN K, GAMBLE C, WILLIAMSON P R, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias An updated review[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e66844.
- [30] 张萍,张崇凡. 随机临床试验报告统一标准声明2022扩展版建议的清单条目翻译和解读[J]. *中国循证儿科杂志*, 2023, 18(2): 142-147.

[责任编辑 张丰丰]