

· 论 著 ·

2009 – 2011 年国内主要期刊关于骨质疏松随机对照试验文献报告质量分析

王博^{1*} 刘璐² 周尊海¹ 李春波³

1. 上海市杨浦区中心医院内分泌科, 上海 200090

2. 上海市第十人民医院中医科, 上海 200072

3. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化药理研究室, 上海 200030

中图分类号: R680 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013) 11-1152-05

摘要: **目的** 运用临床试验报告的统一标准 (CONSORT 2010) 声明评价 2009 – 2011 年国内主要期刊发表的关于骨质疏松方面随机对照试验 (RCT) 文献的方法学质量。 **方法** 以“随机、骨质疏松”为检索词, 搜索万方数据库中可以获得全文的 RCT 期刊文献, 依据 CONSORT 2010 声明, 对文献质量进行综合评价。 **结果** 共纳入 RCT 文献 388 篇, 其中 2009 年 83 篇, 2010 年 129 篇, 2011 年 176 篇。3 年文献在文题和摘要、引言、方法、结果、结论、其他信息等 6 大方面各个小方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。388 篇文献中, 384 篇 (99.0%) 有结构式摘要, 363 篇 (93.6%) 阐述背景, 386 篇 (99.5%) 描述试验设计, 267 篇 (68.8%) 有受试者合格标准, 387 篇 (99.7%) 描述干预措施, 7 篇 (1.8%) 预先设定主要和次要结局指标, 67 篇 (17.3%) 阐述产生随机序列方法, 4 篇 (1.0%) 描述分配隐藏, 29 篇 (7.5%) 实施盲法, 42 篇 (10.8%) 用表格描述基线资料, 153 篇 (39.4%) 描述危害和意外效应, 50 篇 (12.9%) 描述局限性, 381 篇 (98.2%) 解释结果。 **结论** 2009 – 2011 年国内发表的关于骨质疏松方面 RCT 文献报告质量与 CONSORT 2010 声明标准差距较大, 还需在相关期刊推广并采用 CONSORT 声明。

关键词: 随机对照试验; 骨质疏松; CONSORT 声明

Quality assessment of the reports of randomized controlled trials of osteoporosis published in China from 2009 to 2011

WANG Bo¹, LIU Jun², ZHOU Zunhai¹, LI Chunbo³

1. Department of Endocrinology, the Central Hospital of Yangpu District, Shanghai 200090, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, the Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China

3. Laboratory of Biochemical Pharmacology, the Mental Health Center Affiliated to the Medical College of Shang Jiaotong University, Shanghai 200030, China

Corresponding author: WANG Bo, Email: bowang13241@163.com

Abstract: **Objective** To evaluate the quality of methodology about the reports of randomized controlled trials of osteoporosis published in China from 2009 to 2011 according to CONSORT statement. **Methods** Using the search terms “random, osteoporosis”, the literatures of randomized controlled trials related to osteoporosis in Chinese academic journals were searched in Wanfang full-text database. The quality of randomized controlled trials was evaluated according to the CONSORT 2010 statement. **Results** A total of 388 literatures about RCTs were included, including 83 in 2009, 129 in 2010, and 176 in 2011. No significant difference about aspects of title and abstract, introduction, methods, results, conclusions, and other information of all the literatures in 3 years was observed. In all 388 literatures, 384 (99.0%) RCTs had structured abstract, 363 (93.6%) RCTs described the background, 386 (99.5%) RCTs described the experimental design, 267 (68.8%) RCTs described subject eligibility criteria, 387 (99.7%) RCTs described interventions, 7 (1.8%) RCTs pre-set the primary and secondary outcome measures, 67 (17.3%) RCTs elaborated generated a random sequence, 4 (1.0%) RCTs described allocation concealment, 29 (7.5%) RCTs implemented blind method, 42 (10.8%) described the baseline information in a table, 153 (39.4%) RCTs described the hazards and accidental effects, 50

(12.9%) RCTs described limitations, and 381 (98.2%) interpreted the results. **Conclusion** The quality of the reports of RCTs in academic journals of osteoporosis from 2009 to 2011 in China is still far from the standard of CONSORT 2010 statement. The CONSORT statement should be widely popularized and adopted in related journals.

Key words: Randomized controlled trials; Osteoporosis; CONSORT statement

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以骨量低下,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病^[1-3]。全国 2006 年在 50 岁以上人群中约有 6944 万人患有骨质疏松症,约 2 亿 1 千万人存在低骨量。骨质疏松的严重后果是发生骨质疏松性骨折,骨折发生后需要投入巨大的人力和物力,费用高昂,造成沉重的家庭、社会和经济负担^[4]。因此,对骨质疏松症的临床研究尤为重要。规范设计的临床研究可为医务工作者提高可靠的证据,从而指导和规范医疗行为;质量低劣的临床研究所得出的有偏倚的结果会误导从单个患者的治疗到国家公共卫生政策的制定等各级医疗卫生决策。

随机对照试验(randomized clinical trial, RCT)具有较好的组间可比性和防止选择偏倚等特点,高质量 RCT 被公认为判断临床治疗性试验的“金标准”^[5]。目前旨在改进 RCT 报告质量的临床试验报告的统一标准(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)声明已经修订为 2010 版。其规范的报告体系已经得到了越来越多的医学期刊和专业人员的认同和支持。为了解近年我国骨质疏松学领域临床试验文献报告的方法学质量及与 CONSORT 2010 声明的要求所存在的差距,我们采用 CONSORT 2010 声明对国内 2009–2011 年万方数据库中关于骨质疏松治疗领域发表的 RCT 文献进行了评价。

1 资料和方法

1.1 资料来源

以万方数据库中关于骨质疏松治疗研究领域随机对照论文作为调查对象,检索 2009–2011 年文献。

1.2 研究方法

1.2.1 文献收集方法:通过上海同济大学图书馆进入万方数据库,于 2012 年 11–12 月对上述杂志逐期逐篇检索,通过阅读标题、摘要和全文,排除不符合纳入标准的文献后予下载,对下载的 RCT 文献进行分门别类管理。

1.2.2 文献纳入标准:万方数据库中任何关于骨质疏松标明为“随机”的临床试验;发表时间为 2009–2011 年。

1.2.3 文献排除标准:系统综述;临床病例讨论;病例报告;专家论坛;方法学研究;细胞和组织研究;动物实验;通讯、书讯。

1.2.4 文献质量评价:按照 CONSORT 2010 清单,分别从文题和摘要、引言、方法、结果、讨论和其他信息部分,共 25 个条目对纳入文献报告质量进行评价。每一条目根据作者是否报告,给出“是”或“否”判断。所有被评估的文献均由 2 位研究者按照评价表独立完成,再交叉核对结果。若 2 位研究者的结果出现差异,则互相讨论解决。

1.2.5 统计学处理:所有资料录入 Excel 2010 表格,再转入 SPSS 13.0 统计软件,主要采用描述性统计方法。计数资料描述采用百分率,统计分析采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献数量

2009–2011 年,万方数据库中“随机、骨质疏松”为自由词,共检索有全文期刊文献 1101 篇,2009 年 303 篇,2010 年 334 篇,2011 年 464 篇。按期刊分类,发表文献最多的期刊前五位分别为《中国骨质疏松杂志》、《中国组织工程研究与临床康复杂志》、《中国老年学杂志》、《山东医药》、《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》。按排除标准排除不合格文献后,共纳入 416 篇期刊文献,其中假随机 28 篇,所以最后纳入 RCT 文献 388 篇,其中 2009 年 83 篇,2010 年 129 篇,2011 年 176 篇。具体见图 1。

2.2 文献质量

由表 1 可见,比较 2009、2010、2011 三年 RCT 期刊文献,在文题和摘要、引言、方法、结果、结论、其他信息等 6 大方面各个小方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

纳入的 388 篇 RCT 期刊文献在结构式摘要、科学背景和对试验理由的解释、描述试验设计、资料收集场所和地点、详述干预措施、招募期和随访期、解释结果方面报告详细,报告比例 80% 以上;在问题能识别随机临床试验、预设主要和次要结局指标、如何确定样本量、解释中期和试验终止原则、随机方法类型、分配隐藏、盲法实施、结局和估计值、辅助分析

方面报道比例小于 10%。

61 篇文献提及产生随机序列的具体方法,如采用随机数字表法或计算机随机生成程序;有 28 篇文献采用患者住院或门诊就诊顺序作为分组方法,皆为假随机,均予以排除。有 4 篇文献提交分配隐藏,均采用不透明信封方式,有 29 篇文献提及盲法,其中 2 篇为双盲双模拟方法。

267 篇文献有受试者合格标准(包括纳入标准和排除标准),309 篇文献有资料收集的场所和地点,收集对象多为研究者所在单位住院或门诊患者。42 篇文献以表格的形式对受试者基线资料进行了描述。

所有文献均对测量结果进行了的定义和描述,但只有 7 篇文献预先设定主要和次要结局指标。所有文献均未采用受试者流程图描述受试者进入各个阶段的流程。

纳入文献的研究样本量集中在 60 ~ 120 例,有 1 篇文献详细描述样本量的计算方法,其余文献均未提及样本量计算依据。

153 篇文献提及严重危害和意外效应,50 篇文献对文章局限性进行了描述。绝大多数文献(381 篇)对结果进行了解释。

其他信息方面,有 3 篇文献提及资助和支持,所

有文献均未提及试验注册和完整试验方案的获得。

3 讨论

随着生活水平的提高和年龄的增长,骨质疏松症的患病率越来越高。骨质疏松的严重后果是发生骨质疏松性骨折,其危害大,致残率和死亡率高^[6]。如发生髌部骨折后 1 年内,死于各种合并症者达 20%,而存活者中约 50% 致残^[4],生活不能自理,生命质量明显降低,护理费和治疗费用高,造成巨大的家庭和社会经济负担。合理和规范的治疗可以降低骨折的发生风险。目前国内政府部门和医务工作者已开始高度关注骨质疏松症,多种新药和新方法进入临床试验阶段,与此相关的 RCT 文献逐年增多。

但大量证据显示 RCT 的报告质量不理想,报告不透明,还常常缺乏完整性^[7],读者从报告中既不能评判结果是否真实可靠,也不能从中提取可用于系统综述的信息。为提高 RCT 报告质量,专家已经制定了 CONSORT 声明,目前已更新到 CONSORT 2010^[8]。

CONSORT 声明由报告 RCT 必备的基本项目清单和描述整个试验过程中受试者流程的流程图组成,主要针对的是两组平行设计的 RCT 报告。其目的是指导作者提高临床试验报告的质量。

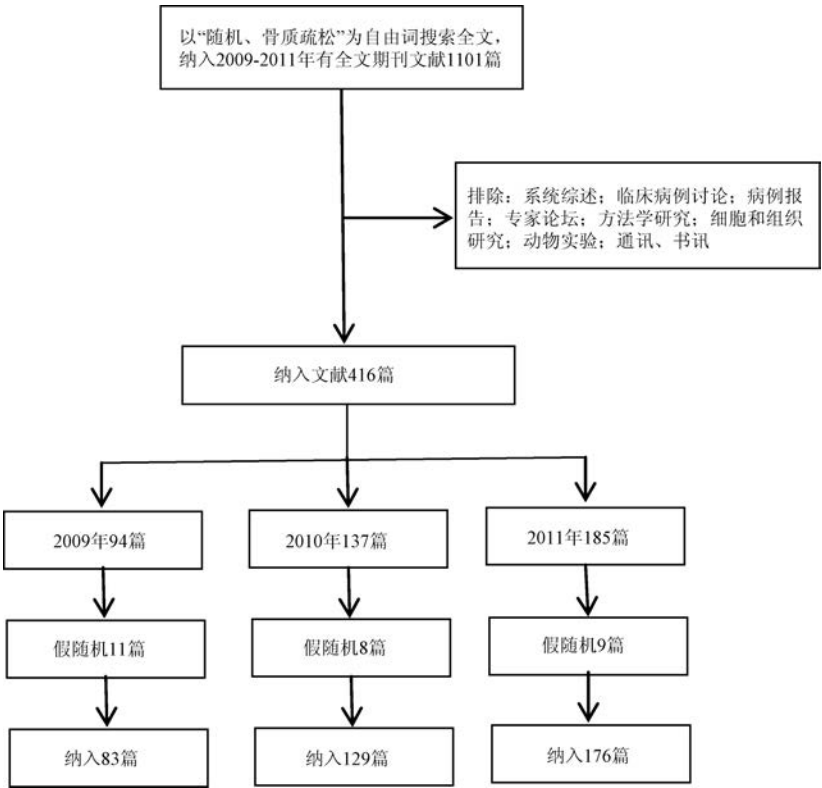


图 1 文献纳入排除流程图

Fig. 1 Flow chart of inclusion and exclusion of the literatures

表 1 CONSORT 2010 声明对 2009 – 2011 年国内发表的 RCT 文献评价结果

Table 1 Results of the evaluation of CONSORT 2010 statement of RCT literatures published in 2009 – 2011

			2009	2010	2011	总计	卡方	P 值
实际随机例数			83	129	176	388		
文题和摘要	1a	文题能识别随机临床试验	0	3	4	7	1. 941	0. 379
	1b	结构式摘要, 设计, 方法, 结果, 结论	81	128	175	384	1. 998	0. 368
引言								
背景和目的	2a	科学背景和对试验理由的解释	77	117	169	363	3. 610	0. 164
	2b	具体目的或假设	40	60	87	187	0. 254	0. 881
方法								
试验设计	3a	描述试验设计	83	127	176	386	4. 036	0. 133
	3b	试验开始后对试验方法所作的重要改变	0	0	0	0	—	—
受试者	4a	受试者合格标准	57	88	122	267	0. 043	0. 979
	4b	资料收集场所和地点	65	98	146	309	2. 355	0. 308
干预措施	5	详述干预措施	83	128	176	387	2. 013	0. 366
结局指标	6a	预先设定主要和次要结局指标	1	1	5	7	2. 007	0. 367
	6b	试验开始后对结局指标是否有更改	0	0	0	0	—	—
样本量	7a	如何确定样本量	0	1	0	1	2. 013	0. 366
	7b	解释中期分析和试验终止原则	3	2	1	6	3. 438	0. 179
随机方法								
序列的产生	8a	产生随机分配序列的方法	7	24	30	61	4. 369	0. 113
	8b	随机方法的类型	0	2	5	7	2. 640	0. 267
分配隐藏	9	执行随机分配序列机制, 描述隐藏序列号机制	0	2	2	4	1. 225	0. 542
实施	10	谁产生随机序列, 招募受试者, 谁给分配干预	0	1	1	2	0. 609	0. 737
盲法	11a	盲法实施描述	6	8	15	29	0. 589	0. 745
	11b	如必要, 描述干预措施相似之处	0	1	1	2	0. 609	0. 737
统计学方法	12a	比较主要和次要指标的统计学方法	0	1	0	1	2. 013	0. 366
	12b	附加分析的方法	0	1	0	1	2. 013	0. 366
结果								
受试者流程	13a	随机分配、接受治疗、纳入主要结局分析例数	50	67	100	217	1. 516	0. 469
	13b	脱落、剔除例数	14	21	36	71	1. 013	0. 603
招募受试者	14a	招募期, 随访时间	69	110	150	329	0. 226	0. 893
	14b	试验中断或停止	0	0	0	0	—	—
基线资料	15	人口资料、临床特征	9	15	18	42	0. 151	0. 927
纳入分析例数	16	各组纳入每一种分析的受试者数目	59	94	126	279	0. 096	0. 953
结局和估计值	17a	主、次要指标, 效应估计值	0	1	1	2	0. 609	0. 737
	17b	二分类结局, 提供相对、绝对效应值	0	1	0	1	2. 013	0. 366
辅助分析	18	亚组分析和校正分析	0	1	0	1	2. 013	0. 366
危害	19	严重危害和意外效应	26	47	80	153	5. 442	0. 066
讨论								
局限性	20	偏倚和不精确原因	14	20	16	50	4. 218	0. 121
可推广性	21	试验结果被推广的可能性	19	31	43	93	0. 074	0. 964
解释	22	解释结果	81	126	174	381	0. 813	0. 666
其他信息								
试验注册	23	注册号 and 注册机构	0	0	0	0	—	—
试验方案	24	完整试验方案	0	0	0	0	—	—
资助	25	资助和支持	1	1	1	3	0. 298	0. 862

分配干预措施给受试者的方法是临床试验设计的关键, 随机分配是首选的方法, 随机方法有三大优点^[9]: 1. 消除选择性偏倚; 2. 允许使用概率理论来表达仅由于机遇造成接受不同干预因素的两组之间结局差异的可能性大小; 3. 有助于将治疗方法对研究人员、受试者和评估者设盲。其中, 减少试验入组时的选择性偏倚是最重要的^[10]。本研究报告表明,

纳入文献文中均提及随机分配, 但描述随机分配方法的只有 61 篇, 占纳入文献的 15. 7%, 有 28 篇文献采用患者住院或门诊就诊顺序作为分组方法, 为假随机, 均予以排除。由此可见, 尽管分配受试者干预措施的方法如此重要, 但国内发表关于骨质疏松方面报告却不充分。还存在 28 篇明显假随机报告, 这仅仅是保守估计, 因为大多数报告只提示随机分

配,没有提供足够有关分配方法的信息。

盲法和分配隐藏是减少偏倚的重要方法,尤其是在评价主观性结局指标时^[11](如疼痛程度等)。盲法可防止实施偏倚和测量偏倚^[12],分配隐藏可防止选择性偏倚^[13]。如盲法和分配隐藏不充分,即使进行了随机,还是可能使分配顺序遭到破坏。本研究显示,29 篇(7.47%)文献提及盲法,仅 4 篇(1.03%)文献提及分配隐藏,盲法和分配隐藏报告很不充分。

详细描述受试者合格标准能帮助读者正确理解研究结果,尤其是理解标准适用于哪些人群。267 篇(68.8%)文献提及受试者合格标准,有 121 篇文献或者没有入选标准或没有排除标准,或根本没有受试者标准。纳入文献中,资料收集场所多数为本院或本科门诊和病房。只有 1 篇文献提及样本量的计算。值得一提的是,所有文献均有结局指标,多数文章有数个结局指标,但只有 7 篇文献分主要和次要指标,今后可在 RCT 研究中对多个结局进行分类,确定主要指标和次要指标。

RCT 旨在对仅在干预措施方面不同的各组受试者进行比较,随机分配虽可防止选择性偏倚,但却不能保证各组基线一致,而基线特征的任何差异都是机遇而非偏倚所致,所以对基线资料进行比较可使读者对组间的相似性进行评估。本文纳入文献中有 42 篇(10.8%)有基线资料描述。

受试者流程可使读者对整个试验流程一目了然,失访是难以避免的,各组之间排除受试者的不平衡更意味着可能存在偏倚^[14]。因此,能否将最初随机分配到各组的受试者都纳入意向性分析极为重要。本研究有 71 篇(18.3%)提及剔除和脱落。

多数干预措施均会产生一定意外效应,不良反应的存在及其性质对判断某一项干预措施是否可以接受和是否有用会产生很大影响,读者可以根据这些信息,以便权衡利弊后作出明智的决定。本研究纳入文献中报告意外效应 153 篇(39.4%),报告不充分。

综上所述,关于骨质疏松方面 RCT 研究逐年增多,但研究质量与 CONSORT 标准有很大差距。多数文献对科学背景及试验理由的阐述较多,对试验干预措施及结果及解释方面进行了详细描述,按照结构式摘要对目的、方法、结果、结论进行概括,对意外效应也有一定的描述。但对随机方法、分配隐藏、盲法等重要方法学报告较少或没有报告。对主、次要指标的确定意向性分析方面报告欠缺,对样本含

量的估计、流程图的使用基本是空白。CONSORT 声明只是临床研究方法学方面的评价,而不是临床研究质量的评价,所以,应在以上提到的方法学欠缺的方面多加描述,使国内关于骨质疏松的临床研究与国际研究接轨。

【 参 考 文 献 】

[1] YANG Ruhui, SHEN Xiangchun, REN Guangyou, ZHANG Guilin. Advance and development of drugs in treating primary osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2007, 13 (6) : 436-439, 405.

[2] Zhang XZ, Wang B, Yang J, et al. A randomized, multicenter, active-controlled trial to compare the efficacy of human parathyroid hormone (1-34) with elcitonin in postmenopausal women with osteoporosis in China[J]. Chinese Medical Journal, 2009, 122 (24) : 2933-2938.

[3] ZHANG Haiwei, LIU Fang. New progress in drug therapy for osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2012, 18 (6) : 583-588.

[4] The Chinese Medical Association of osteoporosis and bone mineral disease branch. interpretation of the clinical practice guideines for primary osteoporosis 2011 [J]. CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS AND BONE MINERAL RESEARCH, 2012, 4 (1) : 2-17.

[5] SU Min, ZHANG Lanlan, LI Chunbo. Quality assessment of the reports of randomized controlled trials published in 5 journals of psychiatry in China from 2004 to 2008 by Consollidated Standards of Reporting Trials Statement[J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2012, 45 (5) : 263-267.

[6] ZHANG Yajun, LIU Zhonghou, ZHANG Peng. Epidemiological study on postmenopausal osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2010, 16 (3) : 229-234.

[7] Adetugbo K, Williams H. How well are randomized controlled trials reported in the dermatology literature [J]? Arch Dermatol, 2000, 136 (3) : 381-385.

[8] David M, Sally H, Kenneth FS, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials[J]. J Chin Integr Med, 2010, 8 (8) : 701-741.

[9] Schulz KF. Randomized controlled trials. Clin Obstet Gynecol, 1998, 41 (2) : 245-256.

[10] Kleijnen J, Gotzsche PC, Kunz R, et al. So what's so special about randomisation. In: Maynard A. Non-random reflections on health services research [J]. BMJ Books, 1997 : 93-106.

[11] Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment interventions and outcomes: meta-epidemiological study[J]. BMJ, 2008, 336 (7644) : 601-605.

[12] Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, et al. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals[J]. JAMA, 1994, 272 (2) : 125-128.

[13] 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.

[14] Altman DG, Cuzick J, Peto J. More on zidovudine in asymptomatic HIV infection [J]. N Engl J Med, 1994, 330 (24) : 1758-1759.

告质量分析

作者：[王博](#), [刘珺](#), [周尊海](#), [李春波](#), [WANG Bo](#), [LIU Jun](#), [ZHOU Zunhai](#), [LI Chunbo](#)
作者单位：[王博,周尊海,WANG Bo,ZHOU Zunhai\(上海市杨浦区中心医院内分泌科,上海,200090\)](#), [刘珺,LIU Jun\(上海市第十人民医院中医科,上海,200072\)](#), [李春波,LI Chunbo\(上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化药理研究室,上海,200030\)](#)
刊名：[中国骨质疏松杂志](#)

ISTIC

英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): [2013\(11\)](#)

参考文献(14条)

1.[YANG Ruhui;SHEN Xiangchun;REN Guangyou;ZHANG Guilin](#) Advance and development of drugs in treating primary osteoporosis[期刊论文]-[Chinese Journal of Osteoporosis](#) 2007(06)
2.[Zhang XZ;Wang B;Yang J](#) A randomized,multicenter,active-controlled trial to compare the efficacy of human parathyroid hormone (1-34) with elcitonin in postmenopausal women with osteoporosis in China 2009(24)
3.[ZHANG Haiwei;LIU Fang](#) New progress in drug therapy for osteoporosis[期刊论文]-[Chinese Journal of Osteoporosis](#) 2012(06)
4.[The Chinese Medical Association of osteoporosis and bone mineral disease branch](#) interpretation of the clinical practice guideines for primary osteoporosis 2011 2012(01)
5.[SU Min;ZHANG Lanlan;LI Chunbo](#) Quality assessment of the reports of randomized controlled trials published in 5 journals of psychiatry in China from 2004 to 2008 by Consolldated Standards of Reporting Trials Statement 2012(05)
6.[ZHANG Yajun;LIU Zhonghou;ZHANG Peng](#) Epidemiological study on postmenopausal osteoporosis 2010(03)
7.[Adetugbo K;Williams H](#) How well are randomized controlled trials reported in the dermatology literature 2000(03)
8.[David M;Sally H;Kenneth FS](#) CONSORT 2010 Explanation and Elaboration:updated guidelines for reporting parallel group randomized trials 2010(08)
9.[Schulz KF](#) Randomized controlled trials 1998(02)
10.[Kleijnen J;Gotzsche PC;Kunz R](#) So what' s so special about randomisation 1997
11.[Wood L;Egger M;Gluud LL](#) Empirical evidence of bias in treatment interventions and outcomes:meta-epidemiological study 2008(7644)
12.[Schulz KF;Chalmers I;Grimes DA](#) Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals 1994(02)
13.[Schulz KF;Chalmers I;Hayes RJ](#) Empirical evidence of bias.Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials 1995(05)
14.[Altman DG;Cuzick J;Peto J](#) More on zidovudine in asymptomatic HIV infection 1994(24)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201311009.aspx