

糖尿病量化辨证研究文献的方法学评价

陈弼沧¹, 吴秋英², 向成斌², 周 艺³, 郭灵祥³, 赵能江³, 杨叔禹³

(1. 福建中医学院泉州市中医院内二科, 福建 泉州 362000; 2. 福建中医学院泉州市中医院内一科, 福建 泉州 362000; 3. 福建医科大学厦门市第一医院内分泌科, 福建 厦门 361001)

[摘要] 目的:对近 10 年国内发表的有关糖尿病量化辨证研究文献进行评价,以期发现存在的方法学问题,探讨相应的解决措施。方法:检索国内几个主要的医学文献数据库,对所纳入的 31 篇文献采用临床流行病学方法进行评价。结果:所纳入文献在设计方案、糖尿病诊断标准、中医辨证标准、病例纳入和排除标准、研究对象样本含量及其估算方法、各组资料基线的可比性检验以及统计学方法等各个方面均存在诸多错误与不足。结论:有必要采用临床流行病学研究方法以提高糖尿病量化辨证研究文献的质量。

[关键词] 糖尿病; 辨证; 量化; 评价研究

[中图分类号] R-03 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2006)01-0020-03

Evaluation on methodological problems in reports concerning quantitative analysis of syndrome differentiation of diabetes mellitus

Bi-Cang CHEN¹, Qiu-Ying WU², Cheng-Bin XIANG², Yi ZHOU³, Ling-Xiang GUO³, Neng-Jiang ZHAO³, Shu-Yu YANG³

(1. Second Department of Internal Medicine, Quanzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian College of Traditional Chinese Medicine, Quanzhou, Fujian Province 362000, China; 2. First Department of Internal Medicine, Quanzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian College of Traditional Chinese Medicine, Quanzhou, Fujian Province 362000, China; 3. Department of Endocrinology, Xiamen First Hospital, Fujian Medical University, Xiamen, Fujian Province 361001, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the quality of reports published in recent 10 years in China about quantitative analysis of syndrome differentiation for diabetes mellitus (DM) in order to explore the methodological problems in these reports and find possible solutions. Methods: The main medical literature databases in China were searched. Thirty-one articles were included and evaluated by the principles of clinical epidemiology. Results: There were many mistakes and deficiencies in these articles, such as clinical trial designs, diagnosis criteria for DM, standards of syndrome differentiation of DM, case inclusive and exclusive criteria, sample size and estimation, data comparability and statistical methods. Conclusion: It is necessary and important to improve the quality of reports concerning quantitative analysis of syndrome differentiation of DM in light of the principles of clinical epidemiology.

KEY WORDS diabetes mellitus; syndrome differentiation; quantitative; evaluation studies

Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao/ J Chin Integr Med, 2006, 4(1):20-22 www.jcimjournal.com

近年来,有关糖尿病量化辨证研究的文献日益增多,其主要的研究目的是为了探求糖尿病量化辨证的数理统计依据。然而,在对近 10 年来国内发表

的上述文献在定性分析基础上采用临床流行病学方法进行评价时,我们发现在这些文献中存在着诸多不足之处,兹论述如下。

[基金项目] 厦门市卫生局科研基金资助项目

Correspondence to: Prof. Shu-Yu YANG. E-mail: endocrinology1@126.com

1 资料和方法

1.1 检索文献数据库 中国医学科学院中国生物医学文献光盘数据库(CBMdisc);中国中医研究院情报研究所中医药科技文献数据库(TCMLRS);中国医院知识仓库;万方数据资源系统。检索年限:1994~2003年。

1.2 检索词 以“糖尿病”为主题词,“辨证”为关键词进行文献检索。

1.3 文献纳入和排除标准 纳入标准:糖尿病量化辨证的临床试验性研究文献。排除标准:排除动物实验和非试验性研究文献。

1.4 评价内容及方法 从设计方案、糖尿病诊断标准、中医辨证分型标准、病例纳入和排除标准、样本含量及估算、病例资料基线的可比性检验以及统计学方法等方面,对纳入文献进行评价。所有文献均由两名独立评阅人员按统一的调查表各自进行评价,如遇意见相左,则由双方共同讨论以求获得意见一致。两名独立评阅人员文献评价结果一致率为100%,一致性检验 Kappa 值为 1.00。

2 结果

共检索到糖尿病量化辨证的临床试验性研究文献 31 篇:(1)所有文献均采用横断面调查(cross-sectional survey)设计方案;(2)文献中提出明确糖尿病诊断标准的 26 篇(83.87%),其中采用世界卫生组织糖尿病诊断标准的 22 篇(70.97%),采用美国糖尿病协会糖尿病诊断标准的 2 篇(6.45%),采用中华医学会糖尿病学会糖尿病诊断标准的 2 篇(6.45%);(3)文献中提出明确中医辨证分型标准的 29 篇(93.55%),其中采用《中药新药治疗糖尿病(消渴病)临床研究指导原则》标准的 23 篇(74.19%),采用《中医病证诊断疗效标准》的 1 篇(3.23%),采用专家论著及自拟标准的 5 篇(16.13%);(4)文献中有明确的病例纳入和排除标准的 13 篇(41.93%);(5)所有文献均未提及样本量的估算依据,所有文献分组后每组的样本量均 50 例;(6)分组后进行了各组基线可比性检验的 6 篇(19.35%);(7)所有文献均采用单因素分析,其中统计学方法应用正确的 17 篇(54.84%),错误的 6 篇(19.35%),没有说明统计方法的 8 篇(25.81%)。

3 讨论

3.1 未制定统一的诊断和辨证标准 在选择研究对象时应制定统一的诊断和辨证标准,这是保证研究质量及其真实性的先决条件和物质基础,如果不

把研究对象限定在统一的诊断和辨证标准的基线内,得到的研究结论势必缺乏可信度。纳入文献中有 16.13% 未制定明确的诊断标准,有 6.45% 未制定明确的中医辨证标准,这将直接影响到研究结论的可信度和重复性。在制定糖尿病诊断标准时,应注重参考国际上通用的诊断标准(如世界卫生组织建议的糖尿病诊断标准)。在制定糖尿病中医辨证标准时,我们认为应参考《消渴病(糖尿病)辨证诊断参考标准》^[1]中的单证分型标准制定。目前常用的《中药新药治疗糖尿病(消渴病)临床研究指导原则》将糖尿病分为阴虚火旺、气阴两虚和阴阳两虚等 3 型,这种依据自然病程、以阴虚为基础的复合证候辨证分型标准并不适合临床分型的准确界定。证候的现代研究应该以现代疾病为切入点,从基本证候(单证)入手,逐步向复证研究过渡^[2]。

3.2 未制定明确的病例纳入和排除标准 在实际的研究工作中,由于患者在病情、疾病类型、并发症和药物干预等方面存在差异,致使在探讨某种临床因素的效应时,诸多非研究因素或非处理因素会直接影响研究的结论,因此在选择研究对象时应制定明确的纳入和排除标准,以排除某些非研究因素的干扰,使研究因素具有相对的单一性,从而确保研究的质量,并为重复性研究提供良好的基础。本研究中,纳入文献中有 58.07% 未制定明确的病例纳入和排除标准。临床上,糖尿病患者往往伴发多种并发症,如果制定过于严格的排除标准可能会影响到研究结论的“外推性”即实用性。因此我们认为,在制定糖尿病排除标准时,剔除近 1 个月来使用过药物干预的患者,就可在一定程度上避免药物干预对证型和观察指标的影响。

3.3 未交待样本量的估算依据 纳入文献中无 1 篇交待样本含量的估算依据,分组后每组的样本量均 50 例(样本含量偏少),无 1 篇是大样本多中心的研究,这些均可导致研究所获得的指标数据不恒定,检验效能偏低,2 类错误增加,所得结论可信度低。加之小样本的阴性结论不能被充分发表,从而产生发表性偏倚。众所周知,在做多因素分析时,所需样本的含量至少应是所要研究因素个数的 5 倍,或分组后每组的样本量不应少于 50 例。

3.4 未作基线可比性检验 分组后各组患者在年龄、性别和病程等方面可能存在不均衡性,因此必须对各组资料作基线可比性检验,尽量避免非研究性因素对研究结论的影响。本研究中,有 80.65% 的纳入文献未作基线可比性检验。

3.5 统计学中存在的错误 (1)统计学方法应用错误:如将研究对象分为阴虚热盛、气阴两虚、阴阳两

虚和血瘀气滞 4 组,分别测定血浆内皮素及降钙素基因相关肽,采用两样本均数的 t 检验^[3]。 t 检验只能用于设计为两组比较的统计分析,多组比较则应采用在 F 检验基础上的 q 检验。(2) 统计学用语表述错误:如气阴两虚型及阴阳两虚型红细胞胰岛素特异结合率和受体数目较非糖尿病患者及阴虚热盛型均显著降低($P < 0.01$)^[4]。在统计学中, P 值只说明有无统计学意义,并不代表临床意义的大小,所以正确的表述应为“气阴两虚型及阴阳两虚型红细胞胰岛素特异结合率和受体数目较非糖尿病患者及阴虚热盛型降低均有统计学意义”。此外,还应说明具体的 P 值,而不只是笼统地用 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 来表示。

4 研究思路探讨

兹以课题“糖尿病痰湿证量化辨证的临床研究”为例,就其具体的研究思路和设计方案说明如下。

4.1 制定统一的调查表 按相关的中医证候诊断标准设计包括 132 个症状和体征在内的调查表。在研究对象入院第 1 天,先由住院医师根据临床四诊信息填写调查表,由主治医师进行复查,若调查者在调查过程中产生分歧,则进行集体讨论,力求减少调查误差。

4.2 筛选症状和体征 研究对象分为痰湿证组和非痰湿证组。首先对两组资料的年龄、性别进行基线可比性检验,然后对两组研究对象的症状、体征频数进行卡方检验,找出组间频数差异有统计学意义的症状、体征。研究结论提示,这些症状、体征对于痰湿证和非痰湿证的鉴别诊断可能存在意义。但痰湿证包括典型痰湿证和痰湿兼挟证,因此上述症状、体征的组间差异可能部分是由于兼挟证作为混杂因素所导致的结果,所以还应统计上述症状、体征在典型痰湿证组和痰湿兼挟证组的频数,再次进行卡方检验。如上述症状、体征中有若干在典型痰湿证组和痰湿兼挟证组间的差异有统计学意义,就说明该若干症状、体征在痰湿证组和非痰湿证组间的差异

可能是由兼挟证所引起的,在作统计学分析时应予以剔除。

4.3 建立症状、体征的 Logistic 回归方程模型 以证型为因变量,以症状、体征为自变量,根据所确定的界值,建立 Logistic 回归模型,分析各个症状、体征在证型诊断中的贡献程度大小,建立该证型的回归方程,并将研究对象相对应的症状、体征代入方程,得出痰湿证和非痰湿证的辨证结论,再和原始辨证的辨证结论(即根据《消渴病(糖尿病)辨证诊断参考标准》进行辨证)进行比较,分别计算该回归方程的特异度、灵敏度、准确度和可用度。

4.4 运用主成分分析法揭示症状、体征间的内在联系 将研究对象的症状、体征进行主成分分析,分别计算各症状、体征的特征根、贡献率和主成分因子负荷量,以揭示症状、体征间的内在联系,从而为痰湿证中常见的兼挟证提供数理统计上的依据。

4.5 建立两状态 Cox 比例风险回归模型 将 25 个可能影响糖尿病痰湿证向其他证型(如痰热证)转化的因素分别纳入两状态 Cox 比例风险回归模型中,回归模型有统计学意义的若干因素就是影响痰湿证向痰热证转化的因素。同时采用聚类分析探索各证型间的转化特点,即在什么时限证型间开始转化和出现新证型人群的特点。

[参考文献]

- 1 中国中医药学会内科学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.
- 2 凌昌全. 关于中医证候研究的几点看法. 中西医结合学报, 2004, 2(2): 86-89.
- 3 李植延, 张荔群. 2 型糖尿病中医辨证分型与血浆内皮素及降钙素基因相关肽研究. 福建中医学院学报, 2001, 11(3): 1-4.
- 4 朱章志, 熊曼琪. 2 型糖尿病患者不同证型红细胞胰岛素受体缺陷的观察. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(5): 226-228.

[收稿日期] 2005-09-09