

中医药治疗儿童腺样体肥大随机对照试验的质量现状及应对策略

柳 平, 蔡秋吟, 陈月月, 程珊珊, 许雅倩, 胡思源*

天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: **目的** 评价中医药治疗儿童腺样体肥大 (adenoid hypertrophy, AH) 的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCTs) 的方法学质量和报告质量, 分析临床试验设计现状, 以期今后开展儿童 AH 的 RCTs 提供参考。**方法** 系统检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science 数据库, 及 ClinicalTrials.gov、中国临床试验注册中心、国际传统医学临床试验注册平台, 检索时限为建库至 2024 年 5 月 15 日, 纳入符合标准的中医药治疗儿童 AH 的 RCTs。采用 ROB 2.0 和 CONSORT-结局指标 2022 扩展版分别评价文献方法学和报告质量, 总结临床试验设计的基本特征, 并重点分析结局指标。**结果** 共纳入 182 项 RCTs, 包括 178 篇文献和 4 项注册信息; 样本量 14 798 例, 集中在 60~100 例 (84.07%); 干预措施主要为中药 (86.29%), 对照措施主要为化学药 (74.73%); 疗程集中在 4~12 周 (86.26%)。ROB 2.0 评价结果显示, 文献整体偏倚风险为 166 篇“有一定风险” (93.3%)、12 篇“高风险” (6.74%)。CONSORT-结局指标 2022 扩展版评价结果显示, 41 个条目报告率 < 50% (75.93%)。共报告 90 种结局指标, 出现频次 996 次; 在 8 个指标域中, 中医病证 9 种 (264 次, 26.51%)、理化检查 50 种 (256 次, 25.70%)、症状/体征 13 种 (244 次, 24.50%)、安全性事件 8 种 (101 次, 10.14%)、生活质量 6 种 (97 次, 9.74%)、远期预后 2 种 (32 次, 3.21%)、其他指标 2 种 (2 次, 0.20%)、经济学评估 0 种。**结论** 中医药治疗儿童 AH 的 RCTs 整体质量较差, 临床试验设计存在诸多问题, 期望今后开展设计严谨、体现中医药临床优势的高质量 RCTs, 促进临床研究向临床应用转化。

关键词: 中医药; 儿童; 腺样体肥大; 随机对照试验; 质量评价; 结局指标

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)09-3234-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.09.020

Quality status and countermeasures of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine in treatment of children with adenoid hypertrophy

LIU Ping, CAI Qiuhan, CHEN Yueyue, CHENG Shanshan, XU Yaqian, HU Siyuan

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To evaluate the methodological and reporting quality of randomized controlled trials (RCTs) of traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of adenoid hypertrophy (AH) in children and analyze the current status of clinical trial design, in order to provide a reference for future RCTs of AH in children. **Methods** CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Chinese Clinical Trial Registry, and International Traditional Medicine Clinical Trial Registry were systematically searched for RCTs on TCM in the treatment of AH in children, with the time interval from database inception to May 15, 2024, RCTs were included according to the inclusion and exclusion criteria. The ROB 2.0 tool and the CONSORT-Outcomes 2022 extension were used to evaluate the methodological and reporting quality of the literature, respectively. The basic characteristics of clinical trial designs were summarized, with a focus on the analysis of outcome measures **Results** A total

收稿日期: 2025-02-11

基金项目: 中华中医药学会团体标准立项项目“儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南: 腺样体肥大”(20221201-BZ-CACM); 中国药学会儿童健康与药物研究专业委员会青年医师创新基金项目 (EKQNJ-2023-13)

作者简介: 柳 平 (1996—), 女 (土家族), 贵州省, 博士研究生, 研究方向为中医儿科学及中药临床评价方法学研究。

E-mail: 1902913640@qq.com

*通信作者: 胡思源 (1963—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医儿科学及中药临床评价方法学研究。

E-mail: husiyuan1963@sina.com

of 182 RCTs were included, including 178 articles and four registration information; the sample size was 14798 cases, concentrated in 60—100 cases (84.07%); the intervention measures were mainly Chinese herbal medicine (86.29%), and the control measures were mainly chemical drugs (74.73%); the treatment course was concentrated in 4—12 weeks (86.26%). The results of ROB 2.0 showed that the overall risk of bias of the literature was “some concerns” in 166 articles (93.3%) and “high risk of bias” in 12 articles (6.74%). The results of CONSORT-Outcomes 2022 Extension showed that the reporting rate of 41 items (75.93%) was less than 50%. A total of 90 outcome indicators were reported, with a frequency of 996 times, which were divided into eight indicator domains: nine TCM disease and syndrome indicators with a frequency of 264 times (26.51%), 50 physical and chemical examination indicators with a frequency of 256 times (25.70%), 13 symptom/sign indicators with a frequency of 244 times (24.50%), 8 safety event indicators with a frequency of 101 times (10.14%), six quality of life indicators with a frequency of 97 times (9.74%), two long-term prognosis indicators with a frequency of 32 times (3.21%), two other indicators with a frequency of 2 times (0.20%), and 0 economic evaluation indicators. **Conclusion** The overall quality of RCTs for TCM treatment of AH in children is poor, and there are many problems in the design of clinical trials. Future studies should prioritize rigorously designed trials that reflect TCM's clinical advantages to promote the transformation of clinical research into clinical application.

Key words: traditional Chinese medicine; children; adenoid hypertrophy; randomized controlled trial; quality evaluation; outcome indicators

腺样体肥大 (adenoid hypertrophy, AH) 作为一种儿科临床常见疾病, 是造成儿童上气道慢性阻塞的最常见原因, 与打鼾、口呼吸、鼻塞、中耳炎与慢性鼻-鼻窦炎、阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 等病症密切相关。口呼吸起始年龄与持续时间、OSA 严重程度等影响 AH 的治疗, 早发现、早干预尤为重要。当鼻咽镜评估腺样体分级为 I 级、II 级和 III 级时, 治疗 AH 常首先建议药物保守治疗, 当药物治疗无效, 尤其是 III 级及以上合并复发性急性中耳炎或分泌性中耳炎、重度 OSA、心肺并发症等手术适应证时, 则建议进行手术治疗。然而, 目前国内外西医指南尚无治疗 AH 的明确药物推荐^[1-3]。

AH 是中医药治疗儿科临床优势病种。中医临床实践发现, 中药在缩小肥大腺样体、改善症状和生活质量等方面具有优势, 且安全性较好。《儿童腺样体肥大中医诊疗指南》将银翘散、桃红四物汤、导痰汤等中药作为临床推荐用药, 中医外治法 (针刺、推拿、耳针、穴位贴敷疗法) 也有推荐, 但证据有限^[4-5]。中药临床治疗多为一方一药汤剂, 不如中成药易于接受和推广。然而, AH 目前尚无可用中成药, 不能满足不断增长的临床治疗需求, 为儿童中成药研发建议病种^[6]。近年来, 为评价中医药治疗儿童 AH 的有效性, 临床上开展了大量的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs)。RCT 是有效性研究的金标准, 其质量决定研究结果的真实性和可靠性^[7]。因此, 本研究旨在评价中医药治疗儿童 AH 的 RCTs 质量, 分析临床试验设计

中研究对象、临床定位、结局指标等关键要素, 发现问题并提出解决策略, 为今后开展中医药治疗儿童 AH 的 RCT 提供借鉴与参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science (WOS) 数据库, 以及 ClinicalTrials.gov、中国临床试验注册中心 (Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR)、国际传统医学临床试验注册平台 (International Traditional Medicine Clinical Trial Registry, ITMCTR)。中文检索词包括“腺样体肥大”“儿童”“随机”等; 英文检索词包括“adenoid* hypertrophy”“child*”“random*”等。为避免漏检, 不限定中医药干预措施检索词, 通过纳排标准筛选。检索时限为各数据库建库至 2024 年 5 月 15 日。

1.2 纳入标准

(1) 研究对象为明确诊断为 AH 的儿童 (<18 岁)^[8-9]; (2) 干预措施为中医药疗法 (中药、针灸、推拿等); (3) 对照措施不限; (4) 结局指标不限; (5) 研究类型为 RCT。

1.3 排除标准

(1) 文摘、数据缺失或无法获取全文的文献; (2) 重复发表的文献选择信息最全者。

1.4 文献筛选

应用 NoteExpress 3.8.0.9520 软件对不同数据库

检索到的题录进行汇总、查重，删除重复题录；根据纳入和排除标准，阅读标题和摘要，排除明显不符合的题录；阅读全文进行复筛。文献筛选过程由 2 名研究人员独立进行，如有分歧则通过讨论或与第 3 位研究人员协商解决。

1.5 数据提取与规范化

使用 Excel 2021 软件对纳入文献进行数据提取，包括一般资料（标题、作者、年份）、临床定位、试验设计（随机、对照、盲法、样本量等）、研究对象（西医诊断标准、中医证型与辨证标准）、干预措施、试验流程、结局指标与观测时点等。参照《中医临床诊疗术语第 2 部分：证候》^[10]对中医证型进行规范化处理，如将“痰瘀阻络证”“痰凝血瘀证”规范统一为“痰瘀互结证”。参照《中医药临床试验核心指标集研制技术规范》^[11]对结局指标进行规范化处理，并归为中医病证、症状/体征、理化检测、生活质量、远期预后、经济学评估、安全性事件、其他指标 8 个指标域。由 2 名研究人员独立进行，如有分歧则通过讨论或与第 3 位研究人员协商解决。

1.6 方法学质量评价

采用 Cochrane 随机对照试验偏倚风险评价工具 2.0 (Cochrane bias assessment tool for randomized

controlled trials, RoB 2.0)^[12]对纳入文献进行方法学质量评价。由 2 名评价者对每篇文献使用相同的“Unique ID”独立进行评价，并应用 RoB 2.0 工具的“Discrepancy Check”按钮功能检查评价结果的一致性，有差异的信号问题通过讨论达成一致或与第 3 位研究人员协商判断。

1.7 报告质量评价

应用临床试验报告统一标准 (consolidated standards of reporting trials, CONSORT) 声明-结局指标 2022 扩展版^[13-14]对纳入文献进行报告质量评价。由 2 名研究人员独立进行，如有分歧则通过讨论或与第 3 位研究人员协商解决。

1.8 统计分析

应用 Excel 2021 软件建立中医药治疗儿童 AH 的 RCTs 数据库。对纳入研究的基本特征、质量评价结果与结局指标等按频次、频率进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献检索与筛选结果

共检索到 3 253 项 RCTs，经查重和阅读标题、摘要及全文后，最终纳入 182 项 RCTs，包括 178 篇文献和 4 项注册信息。文献筛选流程见图 1。

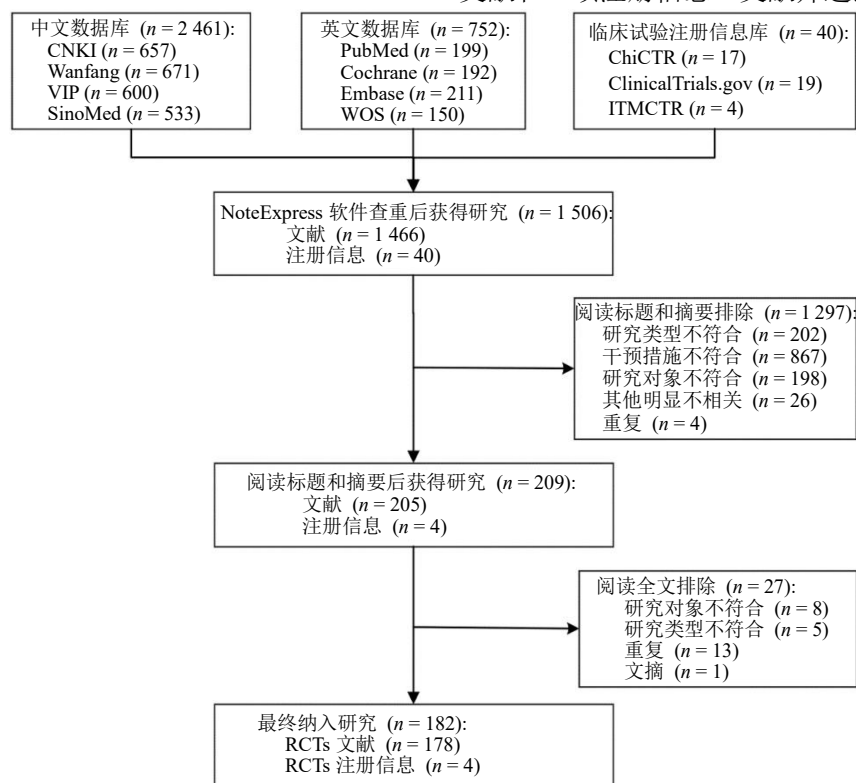


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究最早发表于 2005 年, 整体年发文量呈增长趋势, 尤以近 5 年增长最快, 见图 2。182 项 RCTs 涉及 AH 患儿 14 798 例, 单项研究样本量最多 480 例, 最少 42 例, 多集中在 60~100 例 (84.07%)。178 篇文献参考 AH 的西医诊断标准有 42 种 191 次; 其中, 121 篇 (67.98%) 采用病证结合模式研究, 涉及中医证型 30 种, 频次前 5 的证型依次为痰瘀互结证 (34 篇)、肺脾气虚证 (22 篇)、气血瘀阻证 (11 篇)、脾虚痰阻证 (8 篇)、痰热互结证 (5 篇); 参考的中医辨证标准有 26 种 139 次。干预措施主要是中药 (86.29%), 其次有中医外治法和联合疗法, 中药包括自拟中药方 (83.44%)、经典名方 (12.74%) 及中成药 (3.82%); 中药给药途径主要为口服 (97.45%), 其次有雾化吸入、滴鼻及鼻咽熏蒸。对照措施主要是化学药 (74.73%), 其次有中药、中医外治法、中药联合化学药、物理疗法、手术及安慰剂。纳入文献均报告了疗程与访视, 疗程 1~16 周, 频率前 3 的依次为 4 周 (53.37%)、8 周 (13.48%)、12 周 (11.80%); 访视时点 2~5 个, 大多数研究仅设计治疗前后 2 个 (85.16%); 45 篇文献报告了治疗结束后随访, 随访期 4~48 周, 频率前 3 的依次为 4 周 (48.89%)、12 周 (28.89%)、24 周 (11.11%)。4 周的治疗期、访视间隔与随访期选用率最高。

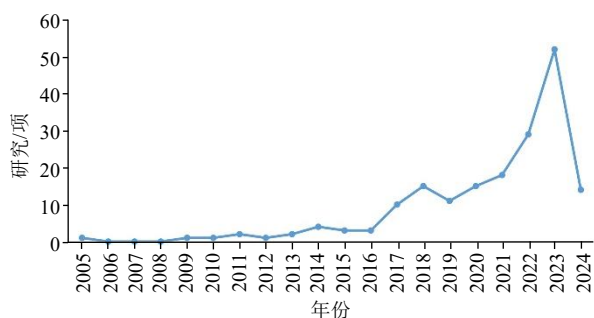


图 2 中医药治疗儿童腺样体肥大的 RCTs 年度发文趋势

Fig. 2 Annual publication trend of RCTs on TCM in treatment of children with AH

2.3 方法学质量评价结果

纳入的 178 项 RCTs 的整体偏倚风险结果为 166 篇“有一定风险”(93.3%)、12 篇“高风险”(6.74%)、0 篇“低风险”。(1) 随机化过程中的偏倚, 170 篇仅提及“随机”或“随机数字表、计算机或统计软件产生随机序列”, 未报告随机化实施过程及分配隐藏均被评为“有一定风险”(95.51%); 7 篇报告了随机化和分配隐藏实施情况, 被评为“低风险”(3.93%); 1 篇采用“就诊奇偶顺序随机”的错误随机方法, 被评为“高风险”(0.56%)。(2) 偏离既定干预措施的偏倚, 144 篇被评为“低风险”(80.90%), 24 篇被评为“有一定风险”(13.48%), 10 篇被评为“高风险”(5.62%), 风险来自未对研究对象和干预措施提供方实施盲法, 及试验中出现偏离既定干预措施的情况却未采用恰当的统计分析方法控制偏倚。(3) 结局数据缺失的偏倚, 167 篇被评为“低风险”(93.82%), 3 篇被评为“有一定风险”(1.69%), 8 篇被评为“高风险”(4.49%), 风险来自结局数据缺失比例较大, 组间缺失原因及比例不同, 且未采用分析方法校正偏倚, 亦未进行敏感性分析。(4) 结局测量的偏倚, 167 篇被评为“有一定风险”(93.8%), 10 篇被评为“低风险”(5.62%), 1 篇被评为“高风险”(0.56%), 风险主要来自未对结局测量者实施盲法, 知晓干预措施有可能影响主观指标的测量。(5) 选择性报告结果的偏倚, 178 篇均未在研究开始之前注册, 亦未发表试验方案或统计分析计划书, 缺乏信息评估结果的数据分析与预设统计分析计划的一致性, 均被评为“有一定风险”。纳入研究的偏倚风险见图 3。

2.4 报告质量评价结果

纳入的 178 项 RCTs 的报告质量结果显示, “文题”“背景和目的”“试验设计”“结局指标”“样本量”“分配隐藏”“随机实施”等 41 个条目报告率 < 50% (75.93%), 其中 18 个条目报告率为 0, 包括“辅助分析”“试验注册”“试验方案”等。具体见表 1。

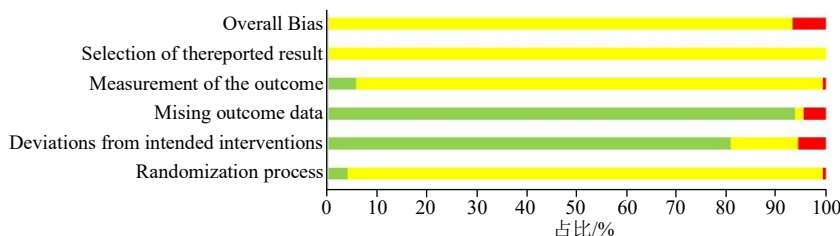


图 3 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例

Fig. 3 Percentages of items of included articles that produced risks of bias

表 1 基于 CONSORT-结局指标 2022 扩展版的纳入文献的报告质量
Table 1 Reporting quality of included RCTs based on CONSORT-outcomes 2022 extension

内容	条目号	CONSORT-结局指标 2022 扩展版条目	文献篇数（占比/%）
文题和摘要	1a	文题能识别是随机临床试验	1（0.56）
	1b	结构式摘要，包括试验设计、方法、结果和结论	176（98.88）
引言			
背景和目的	2a	科学背景和对试验理由的说明	35（19.66）
	2b	具体的目的或假设	12（6.74）
方法			
试验设计	3a	描述试验设计（如平行设计、析因设计），包括受试者分配入各组的比例	12（6.74）
	3b	试验开始后对试验方法所做的重要改变（如合格受试者的挑选标准），并说明原因	0（0）
受试者	4a	受试者纳入标准	171（96.06）
	4b	资料收集的场所和地点	175（98.31）
干预措施	5	详细描述各组干预措施的细节，以使他人能够重复，包括何时、如何实施	148（83.15）
结局指标	6a	完整而确切地说明预先设定的主要和次要结局指标，包括何时、如何评估	8（4.49）
	6a.1	提供选择试验主要结局指标域的理由	0（0）
	6a.2	描述：具体的测量变量（如收缩压），分析指标（如基线变化、最终值、事件发生时间），汇总方法（如平均值、比例），每个结局指标采集的时间点	141（79.21）
	6a.3	如果主要结局指标的分析能代表受试者内部变化，则定义并解释个体间的最小重要变化	0（0）
	6a.4	如果结局指标是连续变量，但作为分类变量分析时（汇总方法），应具体说明所使用的截断值	136（76.40）
	6a.5	如果在随机分配后的多个时间点评估了结局指标，请说明所有的评估时间点	26（14.61）
	6a.6	如果使用了复合结局指标，请分别定义复合结局指标中的所有独立指标	118（66.29）
	6a.7	说明试验注册或试验方案中未预先设定的结局指标	0（0）
	6a.8	描述：用于评估结局指标的研究工具（如问卷、实验室检测），与研究样本相似的人群运用该工具的可靠性、有效性和反应度	10（5.62）
	6a.9	描述评估结局指标的人员（如护士、家长）以及应用研究工具所需的任何资质或具体培训	2（1.12）
	6a.10	描述在数据收集期间和数据收集之后质量控制的任何过程，或说明哪里可以找到质量控制过程的信息	1（0.56）
	6b	试验开始后对结局指标是否有任何更改，如有请说明原因	0（0）
样本量	7a	如何确定样本量	17（9.55）
	7a.1	定义并解释组间目标差异（如最小重要差异）	0（0）
	7b	必要时，解释中期分析和试验中止原则	0（0）
随机方法			
序列的产生	8a	产生随机分配序列的方法	119（66.85）
	8b	随机方法的类型，任何限定的细节（如怎样分区组和各区组样本量）	0（0）
分配隐藏	9	执行随机分配序列中的隐藏机制及其干预措施分配前隐藏序列的步骤	4（2.25）
实施	10	谁产生随机分配序列，谁招募受试者，谁给受试者分配干预措施	10（5.56）
盲法	11a	如果实施了盲法，分配干预后对谁设盲（如受试者、实施干预者、结局评估者）以及盲法是如何实施的	1（0.56）
	11b	如有必要，描述干预措施的相似之处	1（0.56）
统计学方法	12a	用于比较各组主要和次要结局指标的统计学方法	169（94.94）

表 1（续）

内容	条目号	CONSORT-结局指标 2022 扩展版条目	文献篇数（占比/%）
统计学方法	12a.1	描述在分析或解释与主要和次要结局指标有关的多重性问题的统计学方法（如多个主要结局指标、在多个时间点评估的相同结局指标或某一结局指标的亚组分析）	0（0）
	12a.2	说明并解释从分析和报告中剔除任何结局指标数据的标准，或报告未排除任何结局指标数据	1（0.56）
	12a.3	描述评估缺失模式（如非随机缺失）的方法，并描述处理缺失结果项或整个评估的方法	1（0.56）
	12a.4	定义不遵循试验方案的受试者结局指标分析方法（如作为随机分析）	0（0）
	12b	附加分析的方法，如亚组分析和校正分析	0（0）
结果			
受试者流程（极力推荐使用流程图）	13a	随机分配到各组的受试者例数，接受已分配干预的例数，纳入主要结局指标分析的例数	53（29.78）
	13b	随机分组后，各组脱落和被剔除的例数，并说明原因	48（26.97）
招募受试者	14a	确定招募期和随访的具体日期	170（95.51）
	14b	为什么试验中断或停止	0（0）
基线资料	15	用 1 张表格列出每组受试者的基线数据，包括人口学资料和临床特征	75（42.13）
纳入分析的例数	16	各组纳入每 1 项分析的受试者例数（分母），以及是否按最初的分组分析	134（75.28）
结局和估计值	17a	各组每 1 项主要和次要结局指标的结果、效应估计值及其精确性（如 95%CI）	4（2.25）
	17a.1	包括所有预先设定的结局指标分析结果，或说明在哪里可以找到本报告之外的结局指标分析结果	0（0）
	17b	对于二分类结局，建议同时提供相对效应值和绝对效应值	0（0）
辅助分析	18	所做的其他分析的结果，包括亚组分析和校正分析，指出哪些是预先设定的分析，哪些是预先未设定的分析	0（0）
	18.1	如果有预先未设定的分析，请解释进行这些分析的原因	0（0）
危害讨论	19	各组出现的所有严重危害或非预期效果	73（41.01）
局限性	20	试验的局限性，报告潜在偏倚和不精确的原因，并分析多重性的来源	47（26.40）
可推广性	21	试验结果被推广的可能性（外部可靠性，适用性）	119（66.85）
解释	22	与结果相对应的解释，权衡试验结果的利弊，并且考虑其他相关证据	120（67.42）
其他信息			
试验注册	23	临床试验注册号和注册机构名称	0（0）
试验方案	24	如果有，在哪里可以获取完整的试验方案	0（0）
资助	25	资助和其他支持（如提供药品）的来源，提供资助者所起的作用	5（2.81）

2.5 结局指标

纳入研究共报告结局指标 90 种，出现频次 996 次，根据指标的功能属性分为 8 个指标域，包括中医病证 9 种（264 次，26.51%）、理化检测 50 种（256 次，25.70%）、症状/体征 13 种（244 次，24.50%）、安全性事件 8 种（101 次，10.14%）、生活质量 6 种（97 次，9.74%）、远期预后 2 种（32 次，3.21%）、其他指标 2 种（2 次，0.20%）、经济学评估 0 种。

结局指标分类与使用频次见表 2。

3 讨论

3.1 基于 ROB 2.0 的方法学质量问题

纳入文献整体方法学质量较差，主要源自随机化过程、结局测量与选择性报告结果领域。临床研究正确实施随机分组是降低选择性偏倚及提高组间均衡性的重要措施。同时，实施盲法可在一定程度上避免研究参与者主观因素对试验的影响，特别

表 2 结局指标分类与使用频次

Table 2 Classification and use frequency of outcome indicators

指标域	指标分类	指标名称	频次	频率/%	
中医病证	中医证候积分	中医主症单项评分	76	7.63	
		中医证候总积分	40	4.02	
		中医主症总积分	36	3.61	
		中医次症总积分	34	3.41	
		中医次症单项评分	32	3.21	
	中医证候疗效	总有效率	31	3.11	
		有效率	6	0.60	
		显效率	5	0.50	
		痊愈率	4	0.40	
		症状/体征	临床症状评分	主要临床症状单项评分	40
临床症状总分	18			1.81	
次要临床症状单项评分	14			1.41	
主要临床症状总分	8			0.80	
次要临床症状总分	6			0.60	
鼻症状评分表	1			0.10	
鼻腔鼻窦结局测试-20 量表	1			0.10	
临床疗效	总有效率			128	12.85
	有效率		4	0.40	
	显效率		2	0.20	
	症状消失时间		—	13	1.31
症状改善时间	—		5	0.50	
病情分级	—		4	0.40	
理化检测	鼻咽侧位片指标		A/N 值	50	5.02
			A/N 值积分	41	4.12
		A/N 值分级	4	0.40	
	鼻咽镜指标	腺样体阻塞后鼻孔分度积分	19	1.91	
		腺样体阻塞后鼻孔分度	8	0.80	
		腺样体阻塞后鼻孔百分比	4	0.40	
	睡眠监测指标	呼吸暂停低通气指数	5	0.50	
		深睡眠时间	2	0.20	
		浅睡眠时间	2	0.20	
		快速眼动睡眠时间	2	0.20	
		最长低通气持续时间	1	0.10	
		最长呼吸暂停持续时间	1	0.10	
		阻塞性呼吸暂停低通气指数	1	0.10	
		血氧监测指标	最低血氧饱和度	4	0.40
	平均血氧饱和度		1	0.10	
	氧减指数		1	0.10	
	炎性指标		肿瘤坏死因子-α	9	0.90
		嗜酸性粒细胞	8	0.80	
		嗜酸性粒细胞阳离子蛋白	7	0.70	
		血清 C 反应蛋白	4	0.40	
白三烯 C4		4	0.40		
白三烯 D4		3	0.30		

表 2 (续)

指标域	指标分类	指标名称	频次	频率/%
理化检测	免疫功能指标	γ 干扰素	2	0.20
		超敏 C-反应蛋白	2	0.20
		降钙素原	2	0.20
		淀粉样蛋白 A	2	0.20
		嗜酸性粒细胞趋化因子	1	0.10
		特异性变应原 IgE	9	0.90
		白细胞介素-4	8	0.80
		白细胞介素-6	5	0.50
		CD4 ⁺	5	0.50
		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	5	0.50
		CD8 ⁺	4	0.40
		CD3 ⁺	3	0.30
		免疫球蛋白 G	3	0.30
		免疫球蛋白 E	3	0.30
		免疫球蛋白 A	3	0.30
		免疫球蛋白 M	2	0.20
		白细胞介素-2	2	0.20
		可溶性白细胞介素-2 受体	2	0.20
		白细胞介素-10	2	0.20
		白细胞介素-1	1	0.10
		白细胞介素-5	1	0.10
		白细胞介素-8	1	0.10
		白细胞介素-17	1	0.10
		CD19 ⁺	1	0.10
		CD56 ⁺	1	0.10
	声导抗测试指标	鼓室导纳图	2	0.20
	鼓室积液指标	鼓室积液分度积分	1	0.10
	呼出气一氧化氮含量	—	1	0.10
生活质量	OSA-18 量表	—	72	7.23
	自制评分量表	—	16	1.61
	匹兹堡睡眠质量指数	—	5	0.50
	视觉模拟评分	—	2	0.20
	健康调查简表	—	1	0.10
	儿童睡眠习惯问卷	—	1	0.10
	远期预后	复发率	26	2.61
安全性事件	并发症发生率	—	6	0.60
		—	—	—
	不良反应发生率	—	68	6.83
		—	—	—
	不良事件发生率	—	8	0.80
		—	—	—
	肾功能	—	6	0.60
		—	—	—
	肝功能	—	6	0.60
		—	—	—
其他指标	血常规	—	5	0.50
		—	—	—
	生命体征	—	5	0.50
		—	—	—
	过敏反应	—	2	0.20
		—	—	—
	尿常规	—	1	0.10
		—	—	—
	依从性	—	1	0.10
		—	—	—
	鼻喷激素使用时间	—	1	0.10

是在以主观指标为主时避免测量偏倚的发生。在研究开始之前注册、发表试验方案和统计分析计划书,可在一定程度上防止选择性报告研究结果。虽然,“偏离既定干预措施的偏倚”与“结局数据缺失的偏倚”2 个领域评价结果显示风险较低,但由于大多数研究均未报告是否有偏离既定干预措施的情况,也未报告获取结局数据的情况,评估者仅能进行推测,导致评估结果具有较强的主观性。

3.2 基于 CONSORT-结局指标 2022 扩展版的报告质量问题

纳入文献整体报告质量较差,呈现出报告不规范、不完整等现象。具体包括:①文题报告不准确,仅 1 篇文题能识别是 RCT,其余文题大多为“临床观察”“疗效观察”等,不能通过文题明确识别临床研究类型。②背景与理由说明不充分、试验目的不明确,约 80%的研究未说明试验理由,93%的研究未明确报告试验目的,仅概括性表述为评价有效性。③试验设计报告不明确,约 93%的研究缺乏关于试验总体设计的报告,如随机化实施、样本量估算、检验类型等,影响试验的质量。④结局指标报告不规范,约 95%的研究未报告主要结局指标及指标测量工具的可靠性、评估人员和质量控制措施,所有研究均未报告选择试验主要结局指标的理由。⑤统计分析方法不恰当,纳入文献存在目前国内临床试验报告中存在的共性问题,缺乏剔除数据的描述,或虽报告了剔除人数但未说明剔除标准和不遵循试验方案的分析方法,一律采用符合方案分析,不符合意向性分析原则;且大多未报告结局指标组间差异的效应值及其可信区间难以判断研究结果的临床意义^[15]。

3.3 研究对象与临床定位分析

3.3.1 研究对象一致性差 AH 目前尚缺乏国内外公认、统一的诊断标准,临床研究参照的诊断标准及腺样体分级标准多样。病证结合模式可以弥补单纯辨病或辨证的局限,有助于限定研究对象范围。然而,统计结果显示,本病临床研究选择的证候多达 30 种,不同研究间辨证参考依据不统一且自拟标准多样;参考的教材、指南及专家共识涉及的证候有限,不能涵盖所有证候类型,且判定形式为叙述法,通过列举症状对证候进行判定的这种定性化辨证方法欠客观且不够量化与精确,难以实现不同研究间的辨证统一,是导致研究对象一致性较差的原因。

3.3.2 临床定位不明确 临床定位是临床研究和临床应用的核心,临床定位准确有利于临床研究设计和临床价值体现,是药物研发成功和合理用药的关键^[16]。纳入研究大多概括性定位于评价中药治疗儿童 AH 的有效性,未对疾病严重程度、伴随疾病等进行限定,也未根据研究药物在前期人用经验发现的临床价值明确试验目的及区分主次。AH 的发生发展与临床表现具有复杂性,一种干预措施难以在各个阶段都有治疗优势,过于模糊和宽泛的临床定位影响受试者的选择、评价指标的确定及试验流程的设置等临床研究设计的关键环节,难以真正体现中医药的临床优势。

3.4 结局指标分析

3.4.1 指标选择异质性大 临床研究结局指标的选择需满足合理性、科学性与可行性等。中药的疗效评价应当以患者为中心结合临床治疗特点,确定与中药临床定位相适应、体现其作用特点和临床优势的疗效指标^[17]。纳入研究报告的结局指标存在种类繁多、选择差异较大、客观指标种类多应用少等问题。报告的 90 种结局指标中,出现频次 ≥ 10 次的指标有 18 种(754 次,75.70%),而报告频次 ≤ 3 次的指标多达 41 种(66 次,6.63%),多为理化检测指标。单项研究指标数量选择最少为 1 个,最多有 17 个。疗效指标中客观指标多达 58 种,应用率仅占 28.41%。

3.4.2 主要与次要指标区分少 临床试验应明确界定主要和次要结局指标,并说明选择主要结局指标的理由^[17]。主要指标是反映临床试验主要目的的指标,应与拟定的临床定位相一致,数量不宜太多,通常只有 1 个,应具有较好的信效度、易于观测且为研究领域公认,并应在临床试验方案中预先明确设定^[18]。纳入研究中,仅 12 项区分了主要和次要结局指标,均未说明主要指标的选择理由;主要指标数量在 1~4 个,因临床定位不明确,难以判断主要指标与临床定位的一致性。

3.4.3 指标观测与评价方法不统一 临床研究不仅要合理选择指标,还需要准确测量与评价。指标测量工具需满足公认、准确及可重复测量的要求。症状评分作为本研究领域最常用的疗效观测指标,目前缺乏具有 AH 病种特点的国际公认、标准的评分工具,现有量表多为研究者自制,存在制定过程欠规范、症状严重程度分级和赋分标准不统一及量表信效度检验欠缺等问题。鼻咽侧位 X 线片和鼻咽

镜作为临床常用的观测腺样体大小的客观工具,测量与评价方法均较多,纳入研究选择的标准多不统一。随着摄片技术与评价体系的不断完善,近年来,越来越多的研究者与临床医生推荐鼻咽侧位 X 线片腺样体厚度与鼻咽腔宽度 (adenoid/nasopharyngeal, A/N) 比值法作为判断腺样体大小的客观标准^[19]。观测时点设定不恰当亦是造成指标评估不准确的原因,约 75% 的研究治疗观察期设置 6~16 周,在同时观测主观指标与客观指标的情况下,仅设计治疗前后 2 个观测时点,难以准确观察主观症状的变化情况。

3.4.4 中医指标不规范 纳入研究应用最多的指标域为中医病证类,包括中医症状积分与中医证候疗效。其中,中医症状积分最常用,由于缺乏统一参考标准,不同研究间中医主次症的选择及赋分标准多不一致。以中医症状积分定义的中医证候疗效作为复合指标应用率亦较高,评价方式多为四级分法(痊愈、显效、有效、无效),划分截断点较为随意,多缺乏依据。建议参照《中药新药临床研究一般原则》,对于缺乏信效度评价的中医证候量表,中医证候疗效可以采用减分率(或消失率/复常率)按二分类资料进行统计比较分析,如当以治疗前后的减分值为主要疗效指标时,可以治疗后减分率 $\geq 50\%$ 定义为“有效”计算有效率作为次要疗效指标^[18]。

3.4.5 远期预后指标关注不足及缺乏经济学指标 纳入研究仅 29 篇(16.29%)报告远期预后指标,包括复发率(26 次,2.61%)和并发症发生率(6 次,0.60%) 2 种。腺样体引起的气道阻塞可导致一系列病症,且无论是手术切除还是药物治疗后均有可能复发,关注远期预后指标可以真实反映药物的远期疗效^[1,20-21]。此外,经济学指标亦是体现中医药价值的重要指标,而纳入研究缺乏经济学指标的报告。

3.4.6 安全性事件报告不规范 纳入研究仅 73 篇(41.01%)报告了安全性事件,包括不良反应发生率(68 次,6.83%)、实验室理化检查(25 次,2.51%)和不良事件发生率(8 次,0.80%)。中药不良反应主要发生在胃肠系统,其他还有皮肤系统和过敏反应;当化学药作为基础治疗或对照措施时,除以上不良反应外,主要出现鼻腔局部不良反应,同时还有肝胆系统及全身的不良反应。根据临床试验相关伦理要求,受试者的权益和安全是考虑的首要因素^[22]。然而,纳入研究关于安全性事件报告较少,且大多报告不规范,缺乏对于不良事件严重程

度及与试验药物的因果关系判断标准等的报告。今后的研究应关注以上安全性事件的观察,并规范报告安全性事件的发生情况,无论是否发生安全性事件均应进行报告。

4 结论与应对策略

本研究总结分析了中医药治疗儿童 AH 的 RCTs 质量现状,纳入研究结局指标的选择对今后的研究具有一定的借鉴意义。对于纳入研究整体质量不高和研究对象一致性较差、临床定位不明确、结局指标不统一等问题,提出以下应对策略:(1)将研究分为设计、实施、统计和报告 4 个阶段,制定每阶段详细的操作手册,包括临床研究方案、标准化操作程序、统计分析计划书和报告规范;(2)参照国际公认的临床试验质量管理标准,如《ICH E6 (R2) 临床试验质量管理规范》^[23]、《药物临床试验质量管理规范》^[22],规范临床试验设计、实施、监督、记录和报告方法,如在研究设计阶段引入方法学和统计学人员参与,研究开始之前对参与研究人员进行方案及附属文件的培训,规定质量控制人员定期评估纳入研究对象和数据收集的规范性,研究结束后进行数据审核,以提高临床试验质量;(3)参照国际公认的 RCT 报告标准 CONSORT 声明,特别是其扩展版(如 CONSORT-结局指标 2022 扩展版)对结局指标的报告提出了明确要求,规范报告研究结果以提高研究透明度和完整性^[13,24];(4)研制 AH 统一的西医诊断标准和量化的中医辨证标准,以准确限定研究人群范围,提高研究对象的一致性;(5)坚持以临床价值为导向,根据疾病特点、中医药理论、人用经验等综合判断,以明确临床定位^[17];建议同时以改善临床症状和缩小腺样体作为中药治疗儿童 AH 的临床定位,同时以主要临床症状(打鼾、口呼吸、鼻塞)总分和鼻咽侧位 X 线片 A/N 值为主要评价指标^[25];(6)构建儿童 AH 的中医药临床试验核心指标集,以解决中医药临床研究疗效评价指标不一致、不规范和不公认的问题^[11]。期望未来开展设计严谨、实施高质、报告规范的临床试验,促进研究向实践转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ahmad Z, Krüger K, Lautermann J, *et al.* Adenoids-diagnosis and treatment: The new German S2k guideline [J]. *HNO*, 2023, 71(5): 285-293.
- [2] Cassano M, De Corso E, Fiore V, *et al.* Update of

- endoscopic classification system of adenoid hypertrophy based on clinical experience on 7621 children [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2022, 42(3): 257-264.
- [3] Pereira L, Monyror J, Almeida F T, *et al*. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 38: 101-112.
- [4] 中华中医药学会. 儿童腺样体肥大中医诊疗指南 [EB/OL]. (2023-08-17) [2024-10-16]. <https://www.cacm.org.cn/2023/08/17/24911/>.
- [5] 姜之炎, 虞坚尔, 薛征, 等. 海派中医特色优势病种儿童腺样体肥大中医临床诊疗专家共识 [J]. *上海中医药杂志*, 2024, 58(S1): 30-35.
- [6] 张喜莲, 马融, 戎萍, 等. 基于循证医学的《儿童中成药研发目录建议清单》研究 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(10): 2222-2230.
- [7] Hariton E, Locascio J J. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: Randomised controlled trials [J]. *BJOG*, 2018, 125(13): 1716.
- [8] 王天有, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 3-4.
- [9] United Nations. Convention on the Rights of the Child [EB/OL]. (1990-09-02) [2025-03-11]. <https://www.ohchr.org/en/instruments-echanisms/instruments/convention-rights-child>.
- [10] 国家中医药管理局, 国家卫生健康委员会. 《中医临床诊疗术语第2部分: 证候》[EB/OL]. (2020-11-16) [2024-01-26]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-11/24/content_5563703.htm.
- [11] 张明妍, 张俊华, 张伯礼, 等. 中医药临床试验核心指标集研制技术规范 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2): 924-928.
- [12] Sterne J A C, Savović J, Page M J, *et al*. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2019, 366: 14898.
- [13] Butcher N J, Monsour A, Mew E J, *et al*. Guidelines for reporting outcomes in trial reports: The CONSORT-outcomes 2022 extension [J]. *JAMA*, 2022, 328(22): 2252-2264.
- [14] 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.
- [15] 韩梅, 余泽宇, 张佳坤, 等. 临床试验报告规范及国内临床试验报告存在的问题及对策 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(10): 865 - 869.
- [16] 雷翔, 商洪才, 高春升, 等. 中药新药研发临床定位的相关思考 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(17): 1703-1706.
- [17] 国家药品监督管理局. 《中药注册管理专门规定》[EB/OL]. (2023-02-10) [2024-09-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20230210173401120.html>.
- [18] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原则[EB/OL]. (2015-11-03) [2024-09-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20151103120001444.html>.
- [19] 张明君, 徐宏鸣, 浦诗磊, 等. 儿童腺样体肥大的评估与分级研究进展 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023(2): 188 - 192.
- [20] Roushdy M M, Jalil A A A, Saeed A M. Mometasone furoate use for recurrent adenoid hypertrophy: Randomized controlled clinical trial [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023, 75(3): 1639-1646.
- [21] Niedzielski A, Chmielik L P, Mielnik-Niedzielska G, *et al*. Adenoid hypertrophy in children: A narrative review of pathogenesis and clinical relevance [J]. *BMJ Paediatr Open*, 2023, 7(1): e001710.
- [22] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 《药物临床试验质量管理规范》[EB/OL]. (2020-04-23) [2024-05-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [23] ICH. Integrated addendum to ich e6(r1): guideline for good clinical practice E6(R2) [EB/OL]. (2016-11-09) [2025-03-15]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [24] 邱瑞瑾, 张心怡, 刘姝伶, 等. 临床研究结局指标报告指南解读及其对中医药领域研究的意义及启示 [J]. *中国循证医学杂志*, 2024, 24(1): 119-124.
- [25] 柳平, 胡思源, 蔡秋晗, 等. 中药治疗儿童腺样体肥大临床试验设计与评价概要 [J]. *中国新药杂志*, 2025, 34(3): 292-296.

[责任编辑 潘明佳]