

草药干预措施随机对照试验报告： CONSORT 扩展声明



田然^{1,2}, 林伟青^{1,2}, 段玉婷^{1,2}, 卞兆祥^{1,2}, 张弛³, 商洪才³, 译

1. 香港浸会大学中医药学院 (中国香港 999077)
2. 中国 EQUATOR 中心 (中国香港 999077)
3. 北京中医药大学东直门医院 (北京 100700)

【摘要】 草药产品被广泛使用, 其成分及质量差异很大, 在随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs) 中也十分常见。笔者基于 22 项 CONSORT 条目清单, 对含草药干预措施 RCTs 的报告内容提出推荐条目。经过电话沟通, 笔者于加拿大多伦多与 16 位专家进行了专家共识会议。工作组通过了 9 项草药 RCTs 的 CONSORT 清单条目, 其中针对草药干预措施的条目 4 阐述最为详尽。这些推荐将会用于改善草药干预措施 RCTs 的报告。

Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement

Translated by TIAN Ran^{1,2}, LAM Wai Ching^{1,2}, DUAN Yuting^{1,2}, BIAN Zhaoxiang^{1,2}, ZHANG Chi³, SHANG Hongcai³

1. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, HongKong 999077, P.R.China
 2. Chinese EQUATOR Centre, HongKong 999077, P.R.China
 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, P.R.China
- Corresponding author: BIAN Zhaoxiang, Email: bianzxiang@gmail.com

使用草药干预措施的 RCTs, 通常对方法学的描述不够充分^[1-4]。尽管这些试验的报告质量可能会随着时间的推移而提高, 但许多试验仍缺乏重要的信息, 尤其是关于草药干预措施的成分信息^[4-5]。未经处理的草药是天然产物, 其化学成分可被多个因素所影响, 如药材品种、生长气候和采收时间。市面上由不同厂家生产的同类草药产品, 其不同批次之间的成分和化学成分的浓度依旧有差异^[6-14]。即使草药产品为了获得更一致的药品质量而对已知活性成分或标记化合物进行标准化, 产品中其他成分的浓度依然存在差异。而这些因素可致导致体

外药理活性^[15]及和人体生物利用度方面的差异^[16]。综上所述, 我们详细阐述了 CONSORT 声明^[17]的 22 个条目, 以便帮助作者和编辑改善使用草药干预措施 RCTs 的报告。

1 方法

我们分三个阶段制定了这些报告推荐条目, 包括会前项目启动、共识会议和会后反馈。附录中罗列了出席的成员名单 (见原文附录)。为启动项目, 由 1 名研究者对 16 名具有专业知识的专家进行了电话采访, 包括: RCTs 方法学和报告专家 (5 名)、生药学家 (4 名)、草药产品专家 (5 名)、医学统计学家 (1 名) 和草药产品制造业者 (1 名)。研究者要求参与者提出对现有 CONSORT 清单条目以及用于报告草药干预试验的修订建议, 并要求参与者根据经验证据提出修改或添加新条目, 即如果不报告该条目将使治疗效果的估算产生偏差。当没有经验证据可用时, 参与者可使用常识性推理。在完成所有通话后, 研究者将主题进行分组, 然后

DOI: 10.7507/1672-2531.202008178

基金项目: 国家重点研发计划项目 (编号: 2019YFC1710400; 2019YFC1710403)

通信作者: 卞兆祥, Email: bianzxiang@gmail.com

本文翻译自: Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, et al. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med*, 2006, 144(5): 364-367. 本文的翻译符合 CONSORT 的规定, 感谢 David Moher 对此提供的帮助。本译文对附录略作调整, 详细信息见原文。

翻译: 田然、林伟青、段玉婷、卞兆祥; 回译: 张弛; 审校: 商洪才。



表 1 草药干预措施随机对照临床试验报告的 CONSORT 清单条目 4 的阐述*

正文及主题	条目	描述	范例 ⁺
方法			
干预措施			
	4	草药干预措施的描述应包括(如适用):	
	4A: 草药产品名称	1. 每种草药的拉丁学名连同命名者和每个草药的科名, 常用名也应包括在内。 2. 专利产品名(如品牌名)或提取物名(如 Egb-761) 和该产品的制造商名称。 3. 所用的产品是否在研究进行的国家或地区得到授权(有牌照或已注册)。	本试验所用的草药干预措施是银杏叶的提取物(Ginkgo biloba L.、Ginkgoaceae、maidenhair tree)。 所用的产品是 LI 1 370, 是银杏叶提取物, 由 Lichtwer 药业(德国柏林)生产 ^[18] 。 该产品是在加拿大注册使用的天然健康产品。
	4B: 草药产品的特征	1. 用于生产产品或提取物的植物部分。 2. 所用产品的类型(如原料[鲜或干]提取物)。 3. 所用提取溶剂的类型和浓度(如 80% 的乙醇, 100% 的水, 90% 的甘油等)及草药与溶剂的比例(如 2 : 1)。 4. 生药材鉴定的方法(即如何鉴定及由谁进行鉴定)和生药材的批号。说明是否保留了凭证样本(即保留样本), 如果保留了, 说明其保留或贮存地点及参考编号。	该提取物来自银杏叶。 干预措施使用的草药是一种银杏叶的提取物。 提取物中所用的溶剂为酒精(80% 乙醇), 草药与提取物的比例为 5 : 1。 一位植物学家目测鉴定了植物。本研究中使用的银杏叶提取物的批号为#557-05。凭证样本被保留(#23-673), 并存放在加拿大多伦多的制造商总部。
	4C: 剂量方案和定量说明	1. 草药产品的剂量、用药时间及确定的依据。 2. 草药产品中所有定量成分的含量(如重量、浓度; 如适用, 可提供范围), 包括原来的和添加的。产品中添加的材料, 如粘合剂, 填充剂和其他赋形剂(如每粒胶囊含 17% 的麦芽糊精, 3% 的二氧化硅)也应列出。 3. 对于标准化产品, 每单位剂量中活性成分或标志性成分的含量。	每粒胶囊包含 60 mg 提取物。每天服用 3 粒胶囊, 每天 3 餐之前服用 1 粒, 疗程 3 个月。此剂量方案是参考先前测试相似银杏叶提取物对相同适应症效应的临床试验来确定的。 每粒胶囊内所含定量化学成份的百分率为黄酮类化合物: 15 mg (25%); 银杏内酯类: 3 mg (5%); 白果内酯类: 1.8 mg (3%)。 每粒胶囊的标志物成分的百分比如下: 25% 的黄酮类, 5% 的银杏内酯类, 3% 的白果内酯类。
	4D: 定性测试	1. 产品的化学指纹图谱和检测方法(设备和化学参考标准)及进行化学分析的人员(如所用实验室的名称); 是否保留了产品样品(即保留样品), 如果保留了样品, 则说明将其贮存在何处。 2. 报告进行过的任何特殊测试、纯度测试(如重金属或其他污染物测试), 排除了哪些不需要的成分及其去除的过程(即方法)。 3. 标准化: 需要标准化的内容(如产品的哪些化学成分)及标准化的方法(如化学反应过程或生物学、功能性活性测试)。	图 1 中可以看到银杏叶提取物的高效液相色谱化学指纹图谱 ^[19] 。高效液相色谱分析方法如下: 使用直径为 250 毫米乘以 2.00 毫米的微型孔 Phenomenex Luna 5-um C18 ^[2] 色谱柱在 45℃ 下使用乙腈: 甲酸(0.3%)进行一步线性梯度洗脱, 流速为每分钟 0.4 毫升 ^[20] 。由具有 12 年以上使用经验的人员在独立实验室 CanHerba Labs Inc. (加拿大安大略省温莎)进行分析。产品样品也保存在 CanHerba Labs Inc。 对实验室人员设盲, 使其不能分辨提取物和对照品。铅、汞和砷的浓度(μg/g)通过配备了钨 X 射线管, Si(Li) 半导体检测器和软件版本 2.2R03 I 的 X 射线荧光光谱仪 23 进行测量(光谱仪由德国克莱费 Spectro 生产)。以美国国家标准技术研究所固体标准参考材料 2709、2710、2711、24 和包含指定重金属浓度的液体认证标准(SCP Science, 纽约尚普兰)用作阳性和阴性对照 ^[21] 。 该试验中使用的银杏叶提取物的标准为含有 25% 的黄酮类, 5% 的银杏内酯类和 3% 的白果内酯类。方法为在 45℃ 下使用直径为 250 毫米乘以 2.00 毫米的微型孔 Phenomenex Luna 5-um C18 ^[2] 色谱柱进行高效液相色谱分析, 并使用乙腈: 甲酸(0.3%)进行一步线性梯度洗脱, 流速为每分钟 0.4 毫升 ^[3] 。我们使用了以下参考标准: 购自 HerbalChems(加利福尼亚州旧金山)*的白果内酯(95%), 银杏内酯 A(90%), B(95%), C(95%), J(99%)和购自 Sigma(密苏里州圣路易斯)的槲皮素(95%), 购自 Indofine Chemical Company(新泽西州希尔斯伯勒)的山柰酚(90%)和异鼠李素(99%)。这些参考标准品的纯度数据由供应商提供 ^[3] 。
	4E: 安慰剂/对照组	所用对照/安慰剂类型的基本理由。	在该试验中使用的安慰剂胶囊是大小相同的填充有乳糖粉的胶囊, 并进行了着色(具有食用色素)以匹配银杏叶胶囊。
	4F: 临床研究人员	作为干预措施的一部分, 对临床研究人员的描述(如培训和临床经验)。	选择适当治疗方法和剂量的临床医生接受过初级保健医生的培训; 在加拿大安大略省获得牌照; 有平均 12 年医学工作经验; 并接受了有关循证草药干预措施的持续医学教育课程的培训。

*: CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials (报告临床试验的统一标准); +: 除了直接引用的示范以外, 其他示范并非来自实际出版物。其目的是为了每个条目能够提供非常具体和简洁的良好报告示范。所有示范均针对同一草药干预措施, 而干预措施中只有一种草药产品, 即银杏叶。部分引用参考文献的标注位置与原始报告略有不同, 以保持这些示范的一致性; ‡: 为保证报告范例的完整性, 此处为虚构的药物公司。

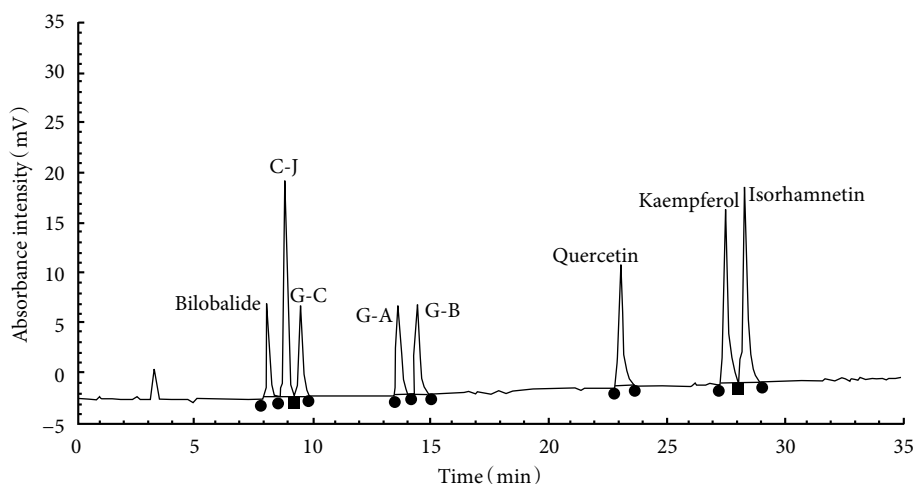


图1 银杏叶提取物的高效液相色谱法指纹图谱^[19]

通过电子邮件将其分发给每个参与者以供审核。

共有 14 名研究者参加了共识会议。会议从审查会前清单条目建议开始。我们强调对最小化条目扩展，并尽可能根据证据进行详细说明，以提出每个条目的修改建议，然后就其纳入、删除或修改进行讨论，不断重复此过程，直到所有条目都经过审查并达成共识为止。

共识会议之后，我们向所有参会人员分发了报告草案，以确保该报告草案准确地代表了共识会议期间做出的决定。然后将该报告分发给 CONSORT 小组，以征求他们的意见，并根据他们的建议进行了修订。在 2004 年 1 月 23 日，项目获得了多伦多大学健康科学道德伦理审查委员会的批准。

加拿大卫生研究院为该共识会议提供了财务支持。资助机构没有参与本研究的设计、实施或分析，也没有干预提交论文发表的决定。所有研究人员均独立于资助单位。

2 结果

本小组未在 CONSORT 流程图中推荐任何新的 CONSORT 清单条目或修改。但我们详细阐述了 22 个 CONSORT 清单条目的 9 个条目，以增强其与草药干预措施试验的相关性(表、图、附录表，可从 www.annals.org 网址下载)，包括对 8 个条目(条目 1 “标题和摘要”；条目 2 “背景”；条目 3 “参与者”；条目 6 “结果”；条目 15 “基线数据”；条目 20 “解释”；条目 21 “可推广性”；条目 22 “总体证据”)和针对 1 项条目的详细推荐(条目 4 “干预措施”)。

表 1 显示了对条目 4 的详细阐述及与每条内容

相关的报告范例。这些推荐以“如适用”开头，以表明该条目推荐的所有信息可能并不适用于每种类型的草药干预措施。例如，仅将未经处理的草药材料(如叶和茎)制成茶或水煎汤制，就不需要“所用提取溶剂的类型和浓度及草药与溶剂的比例”的描述(条目 4B.3)。同理，并非每个草药干预措施都会有成品或提取物的名称或制造商名称(条目 4A.2)，而可能由研究人员专门为该研究而制成。在这种情况下，必须报告有关制备和配制草药产品的所有方法。同样，如果草药干预措施没有临床研究人员的参与，则不需要报告条目 4F。除以上例外情况外，我们推荐按照表 1 报告所有草药干预措施的所有信息。

3 讨论

我们提出的推荐条目可在报告草药干预措施 RCTs 时与现有 CONSORT 清单条目联用。特别是我们认为 RCTs 的报告必须提供有关草药干预措施的清晰与完整的描述。我们认为该推荐也可能与报告其他研究设计中的草药干预措施有关，无论是临床前(如体内或体外)或临床(单人交叉临床试验)试验，并向感兴趣的读者介绍详细的解释条目 4 的推荐，并提供了良好报告的示范^[22]。我们希望相关论文作者发现该推荐具有指导意义，并希望期刊认可使用该推荐，并相应地修改投稿须知。

参考文献

见原文。

收稿日期：2020-08-31 修回日期：2020-10-12
本文编辑：张洋/蔡羽嘉