

对国外针刺临床试验存在的问题的思考 ——以 JAMA 为例

岗卫娟, 景向红*

中国中医科学院针灸研究所, 北京 100700

摘要 本文以美国医学会会刊(JAMA)为例,分析其刊载的针刺随机对照临床试验结果报告,发现其中存在的问题主要有:1)真针不真;2)假针不假;3)针灸师资质偏低;4)研究结论的泛化;5)研究目标不明确;6)结局测量指标与治疗方案不匹配。结合针刺疗法特点,针对上述问题提出以下建议:1)明确研究目标;2)选择合理的对照组;3)设置参加试验的针灸师准入标准;4)优化针刺治疗方案;5)明确干预措施方案能解决研究疾病的临床结局,保证结局测量指标的合理设置;6)限定研究结论。逐步探索建立符合针灸临床特点的临床研究方法,使针灸临床研究更符合临床特点,以促进针灸学科的健康发展。

关键词 针刺;临床试验;真针不真;假针不假;美国医学会会刊

针灸是中医药学的重要组成部分,作为世界非物质文化遗产,已率先走向世界。目前全球已有186个国家和地区使用针灸,29个国家和地区已建立有关针灸的法律法规,18个国家和地区将其纳入国家健康保险^[1]。全球中医医疗(针灸)机构已达10万多家,各类中医药针灸从业人员约30多万,其中立法国家注册针灸师数量达3万之多,接受过针灸治疗的人数已达到世界总人口的1/3以上,针灸已经成为世界上应用最为广泛的替代医学疗法^[1]。

随着针灸国际化及其在海外的本土化,挑战和危机也逐步显现。一方面,多学科的交叉和相互渗

透,针灸的临床实践和科学研究规模越来越大,针灸学科面临前所未有的共享发展机遇;另一方面,由于针灸科研、临床、教学尚未形成完整的、无空白、无交叉、无冲突的标准规范,导致针灸国际合作缺乏互联互通的通用学术语言,在针灸国际化过程中突显出明显的“去中国化”现象。使针灸临床疗效和基本理论受到质疑和挑战。

本文以美国医学会会刊(The Journal of the American Medical Association, JAMA, 影响因子47.7)为例,分析其刊载的针刺随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)结果报告,指出

收稿日期:2019-01-14;修回日期:2019-02-28

基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项项目(ZZ201711010)

作者简介:岗卫娟,副研究员,研究方向为针灸临床疗效评价,电子信箱:gangweijuan@126.com;景向红(通信作者),研究员,研究方向为针灸作用机理研究,电子信箱:jxhtjb@263.net

引用格式:岗卫娟,景向红.对国外针刺临床试验存在的问题的思考——以 JAMA 为例[J].科技导报,2019,37(15):67-76;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2019.15.010

其存在的问题,结合针刺疗法特点提出建议,以促进针灸学科的健康发展。

1 JAMA 中针刺 RCT 文献概述

1.1 概述

近年来,国外对针灸临床疗效做了系统综述,为针灸进入该国医疗体系及纳入医疗保险做了前期的调研。在批判地接受针灸治疗的同时,也开展了大规模的临床试验和评价分析。以 JAMA 为例,

自创刊至 2018 年, JAMA 共刊登了 9 篇针刺 RCT 报告。其中,结果阳性者 3 篇,阴性者 6 篇,国外学者发表的 7 篇,国内学者发表的 2 篇。临床试验概况(表 1)。

1.2 提出的问题和面临的挑战

JAMA 在国际上具有很大影响力,其刊载的研究往往引起广泛关注,并可能成为决策者的主要依据之一。该 9 篇临床试验,6 篇阴性 3 篇阳性,其影响不仅仅是研究结果本身,更重要则体现在对传统针灸理论的否定以及针刺是否超级安慰剂的论断。

表 1 JAMA 刊载针刺 RCTs 概况

Table 1 A Survey of acupuncture RCTs Published by JAMA

临床试验 (作者,发表 表时间)	疾病(样 本量, 国家)	治疗组干预措施	对照组干预 措施	研究结果	研究结论(阴性/阳性)
Shlay 1998 ^[2]	艾滋病 周围神 经疼痛 (250, 美 国)	1) 针刺治疗组:采用标准 化针刺治疗方案,三阴交、漏 谷、阴陵泉(1.28~2.54 cm); 对症取穴。手工针刺,提 插。治疗 14 周:2 次/周(前 6 周),1 次/周(后 8 周)。 2) 阿米替林组:口服,首 次 25 mg/d,每 2~3 d 加量 1 次直至最大量 75 mg/d,1 次/ d,14 周。	1) 对照针刺 组:小腿后外侧 3 个非穴位,针 刺深度小于 1.28 cm。 2) 安慰剂 组:服法同阿米 替林组。	与基线相比,6 周和 14 周 时,4 组患者的平均疼痛评分 均有所降低。针刺组与假针 刺组,以及阿米替林组与安 慰剂组相比,疼痛评分差值 均无统计学意义。 6 周:疼痛评分差值,针刺 vs 对照针刺, 0.01 (-0.11~ 0.12; $P=0.88$);阿米替林 vs 安 慰剂, -0.07 (-0.22~0.08; $P=$ 0.38)。 14 周:疼痛评分差值,针刺 vs 对照针刺, -0.08 (-0.21— 0.06; $P=0.26$);阿米替林 vs 安 慰剂, 0.00 (-0.18—0.19; $P=$ 0.99)。	与安慰剂相比,针刺 和阿米替林均不能减 轻艾滋病周围神经 疼痛。(-)
Shen 2000 ^[3]	骨髓抑 制化疗 所致呕 吐(104, 美国)	电针,双侧内关(1 寸,同 身寸)和足三里(1.5 寸),针 刺得气后连接电针。电针频 率 2~10 Hz, 20 min/次,1 次/ d,连续治疗 5 次。化疗前 2 小时内针刺治疗。同时服用 止吐药物。	1) 低剂量针 刺组:浅刺(皮 下),双侧列缺 和阳陵泉,不得 气,连接电针 (不通电),治疗 20 min。同时 服用止吐药物。 2) 止吐药物 组:服用止吐药 物外,每天早上 约见医生和护 士。	5 天治疗期间呕吐发作次 数的中位数:电针组 vs 低剂 量针刺组 vs 止吐药物组:5: 10: 15, $P<0.001$ 。电针组呕 吐发作次数少于低剂量针刺 组($P<0.001$),低剂量针刺组 发作次数少于止吐药物组 ($P=0.01$)。随访第 9 天,各组 间呕吐发作次数无统计学差 异($P=0.18$)。	对于高剂量药物化 疗乳腺癌患者的呕吐, 辅助电针更优于低剂 量针刺和单纯止吐药 物。但其疗效持续时 间有限。(+))

表1 JAMA 刊载针刺RCTs 概况(续)

Table 1 A Survey of acupuncture RCTs Published by JAMA (continued)

临床试验 (作者,发 表时间)	疾病(样 本量, 国家)	治疗组干预措施	对照组 干预措施	研究结果	研究结论(阴性/阳性)
Margolin 2002 ^[4]	可卡因 成瘾 (620,美 国)	针刺双侧耳穴,交感、肺、 肝、神门;每次40 min,5次/ 周(每个工作日),治疗8周。	1) 针刺对照 组:针刺双侧耳 轮4个点(不常 用于针刺戒 毒。)。 2) 放松对照 组:观看放松视 频。	针刺治疗后,3组可卡因用 量均显著降低。但是,耳针 组与另外2个对照组相比,可 卡因用量无统计学差异。 各组间坚持治疗8周的人 数无统计学差异。	在本研究临床条件 下,对于减少可卡因使 用量,针刺疗效不优于 刺入对照和放松对 照。本研究不支持单 独使用针刺或仅接受 小剂量心理治疗的情 况下使用针刺治疗可 卡因成瘾。需开展进 一步研究,确定针刺对 可卡因成瘾的辅助治 疗作用。(-)
Linde 2005 ^[5]	偏头痛 (302,德 国)	半标准化治疗方案:基础 治疗穴位:双侧,风池、丘墟、 或足临泣、或地五会,百会, 太冲,中渚或外关,太阳。配 穴:对症选穴。得气,每次治 疗至少行针1次,每次针刺 不超过25根针,每次30 min。治疗8周,2次/周(前4 周),1次/周(后4周),共计 12次。	1) 假针刺 组:远端选取 5~10非穴位 (双侧),浅刺, 避免得气,不行 针。 2) 等待组: 随机后12周内 不接受治疗,第 13周后接受补 偿性针刺治疗。	与基线相比,9~12周时,中 重度头痛发作天数分别降 低:针刺组:2.2(2.7)天[基线: 5.2(2.5)天],假针刺组:2.2 (2.7)天[基线:5.0(2.4)天], 等待组:0.8(2.0)天[基线:5.4 (3.0)天]。真假针刺组间无 差异,差值是0.0(-0.7~0.7; $P=0.96$)。针刺组与等待组 之间有显著性差异,差值是 1.4(0.8~2.1; $P<0.001$)。各组 治疗有效率(疼痛发作天数 降低50%):针刺组:51%;假 针刺组:53%;等待组:15%。	对于降低偏头痛发 作天数,针刺疗效不优 于假针刺,但二者均优 于等待组。(-)
Hinman 2014 ^[6]	慢性膝 关节疼 痛(282, 澳大利 亚)	1) 针刺组:个体化治疗方 案,医生依据各自临床实践 从一组固定穴位中选取患侧 穴位(局部穴位:地机、阴陵 泉、梁丘、犊鼻、足三里、膝 关、曲泉、阴包、阴谷、委阳、 委中、承山、阳陵泉、阳交、外 丘、腿部经外奇穴,远端穴 位:丰隆、太冲、三阴交、足临 泣、昆仑,神经阶段支配穴 位:胃俞、三焦俞、肾俞、环 跳、风市,非神经支配和全身 穴位:耳穴膝、百会、曲池、大 椎、大杼),并可随症配穴,首 次治疗不超过6个穴位。1~ 2次/周,20 min/次,12周,共 计8~12次(两次治疗间隔最 长可达4周)。	1) 不针刺 组:不接受治 疗。 2) 假激光针 组:特制无输出 激光机,治疗模 式同激光针组。	12周治疗结束时,与假激 光针相比,针刺和激光针都 不能改善膝关节疼痛和膝关 节功能。与空白对照组相 比,针刺和激光针均能轻度 缓解膝痛,但不能持续到1 年随访期结束;对于膝关节 功能而言,针刺较空白对照 在治疗结束时虽有改善,但 是与假激光针对比仍不存在 显著差异,同时在1年随访 期该疗效也不能持续。其余 次要结局指标也均无显著差 异。	对于50岁以上的中 重度慢性膝关节疼痛 患者,与假激光针组相 比,针刺和激光针都没 有显著改善患者的疼 痛和关节功能。因此, 不支持针刺治疗此类 患者。(-)

表1 JAMA 刊载针刺 RCTs 概况(续)

Table 1 A Survey of acupuncture RCTs Published by JAMA (continued)

临床试验 (作者,发 表时间)	疾病(样 本量, 国家)	治疗组干预措施	对照组 干预措施	研究结果	研究结论(阴性/阳性)
		2) 激光针组:在选取的穴位上采用特制激光机照射,输出 10 mW, 0.2 J/穴位。			
Liu 2017 ^[7]	女性压力性尿失禁 (504, 中国)	双侧中髎、会阳穴;针刺深度约 50~60 mm, 中髎穴向内下约 30°~45°角斜刺, 会阳穴稍向外上斜刺。各穴位均匀提插捻转 3 次, 获得局部酸麻胀重得气感。连接电针。连续波 50 Hz, 电流强度 1~5 mA (以针刺穴位附近皮肤轻微颤动、无疼痛感为最佳)。每次电针 30 min, 3 次/周, 隔天 1 次, 连续治疗 6 周共 18 次。	分别取双侧中髎和会阳穴旁开 1 寸。钝头安慰针, 不破皮肤, 各穴位均匀提插捻转 3 次。假电针(不通电)。电针参数、留针时间、频次、疗程同电针组。 整个研究中, 每个患者均分开治疗, 防止患者之间相互交流。	基线时平均漏尿量, 电针组是 18.4 g (15.5~21.4 g), 假电针组是 19.1 g (15.6~22.7 g); 平均 72 小时遗尿次数, 电针组是 7.9 次, 假电针组是 7.7 次。与基线相比, 第 6 周电针组漏尿量降低值 (-9.9 g) 比假电针组 (-2.6 g) 更明显, 两组间差值 7.4 g (4.8~10.0 g, $P<0.001$)。与基线相比, 平均 72 小时遗尿次数变化值的组间差异: 1~6 周期间遗尿次数平均降低 1 次 (0.2~1.7; $P=0.01$), 15~18 周期间平均降低 2 次 (1.3~2.7; $P<0.01$), 27~30 周期间平均降低 2.1 次 (1.3~2.8; $P<0.01$)。	与假电针相比, 腰骶区电针治疗 6 周, 可以减少女性压力性尿失禁患者的漏尿量。电针的长期效应和作用机制仍需进一步研究。(+)
Wu 2017 ^[8]	中国妇女多囊卵巢综合征 (1000, 中国)	1) 针刺治疗: 选择 2 组穴位, 交替使用。第 1 组是中极、气海、归来、三阴交、阴陵泉、合谷和百会; 第 2 组是中极、气海、归来、天枢、三阴交、太冲、内关和百会。进针得气后, 在腹部和下肢的穴位上连接低频电针仪, 每隔 10 min 在未连接电针仪的穴位上手动行针。2 次/周, 30 min/次, 总共不超过 32 次治疗。 2) 克罗米芬: 在月经周期第 3~7 天, 口服 1 片 (50 mg)/天, 未应答受试者, 下个周期增加 1 片, 最大剂量不超过 150 mg/d 或 750 mg/周期, 服用 4 个月经周期。	1) 对照针刺: 在双侧肩部和上臂部的 2 个非穴位点浅刺 (小于 5 mm), 进针后不行针, 不得气, 连接电针仪后不通电。 2) 安慰剂: 服用方法同克罗米芬。	活产率: 针刺加克罗米芬 (CC) 组 29.4% (69/235), 对照针刺加 CC 组 28.0% (66/236), 针刺加安慰剂组 13.9% (31/223), 对照针刺加安慰剂组 16.8% (39/232)。针刺和 CC 无交互作用 ($P=0.39$), 因此分别评价各自的主效应。CC 组活产率明显高于安慰剂组 (28.7% vs 15.4%, 差值 13.3%), 针刺组与对照针刺组之间的活产率差异无统计学意义 (21.8% vs 22.4%, 差值 -0.6%)。	与对照针刺相比, 无论是否合用克罗米芬, 针刺不能提高中国多囊卵巢综合征患者的活产率。因此, 不支持针刺治疗此类患者不孕。(-)

表1 JAMA 刊载针刺RCTs 概况(续)

Table 1 A Survey of acupuncture RCTs Published by JAMA (continued)

临床试验 (作者,发 表时间)	疾病(样 本量, 国家)	治疗组干预措施	对照组 干预措施	研究结果	研究结论(阴性/阳性)
Smith 2018 ^[9]	体外受精活产率(848, 澳大利亚和新西兰)	在卵巢刺激(促排卵)后的第6~8天针刺1次,在移植前1h和移植后各针刺1次,共计3次。第1次针刺:归来、关元、气海、三阴交、血海,此外还可根据辨证增加最多5个穴位,手工针刺,得气后留针;移植前针刺:归来、地机、血海、太冲、关元、神门、内关或印堂中选取1穴;移植后针刺:百会、太溪、足三里、三阴交、内关、耳穴神门;采用Park装置针刺,便于对患者实施盲法。	非刺入性Park装置假针刺,不刺入皮肤。对照点分布在头、上肢、腹部、下肢、脚、后背、耳等13个“非经非穴”点,将该装置轻放于对照点,假针刺留针时间和针刺时机同治疗组。	活产率:针刺组18.3%(74/405),假针刺组17.8%(72/404),两组相比差异无统计学意义($RR=1.02$, 95% CI [0.76, 1.38], $P=0.83$)。	对于体外受精(In Vitro Fertilization, IVF)女性,在促排卵期和胚胎移植前后针刺与假针刺活产率比较差异无统计学意义。因此,不支持使用针刺提高患者IVF活产率。(-)
Hershman 2018 ^[10]	早期乳腺癌女性芳香化酶抑制剂所致关节疼痛(226, 美国)	半标准化治疗方案:体针主穴:外关、合谷、足临泣、阳陵泉、解溪、太溪,耳穴(两侧交替使用):神门、肾、肝、肺、交感。根据疼痛关节加减穴位:肩关节:肩髃、肩髃、臑俞,腕关节:阳谷、阳池、阳溪,指关节:后溪、八邪、三间,腰部:腰阳关、筋缩、肾俞,髋关节:环跳、悬钟,膝关节:阴陵泉、血海、梁丘。行针1次,得气,30~45min/次,2次/周(前6周),1次/周(后6周),治疗12周共计18次。	1)假针刺组:体针:在前臂和小腿外侧各取1个非穴位(双侧)浅刺,在疼痛关节附近选取1个非穴位浅刺;耳针:在耳轮上选取3个非耳穴上贴片。避免得气,不行针。留针时间、治疗频次及治疗总次数与治疗组相同。 2)等待组:随机后23周内不接受治疗,第24周后接受补偿性针刺治疗。	与基线相比,6周时平均最疼评分:针刺组降低2.05分,假针刺组降低1.07分,等待组降低0.99分。校正最疼评分差值:针刺组 vs 假针刺组是0.92分(0.20~1.65; $P=0.01$),针刺组 vs 等待组是0.96分(0.24~1.67; $P=0.01$)。	对绝经期早期乳腺癌服用芳香化酶抑制剂所致关节疼痛患者,与假针刺和等待组相比,治疗6周时真针刺减轻关节疼痛程度,具有统计学意义,然而该降低程度的临床意义尚不确定。(+)

这对于全球针灸从业者无疑是致命打击,同时引起国际上广泛质疑与争论,也严重影响了针灸学科的健康发展。

2005年,针刺治疗偏头痛RCT临床试验^[5]结果证明,真假针刺对偏头痛的治疗均优于等待治疗,但真假针刺疗效无差异。因此,作者认为针刺疗效是由于针刺的非特异性物理作用或强大的安慰剂效应所致,从而明确提出穴位和针灸其他相关方面对针刺疗效不起作用,由此开启了真假针灸和针灸是否超级安慰剂之争。

面对真假针灸无差异和针灸效应是超级安慰剂的挑战,国际上开展了广泛大样本针刺RCT研究,以明确针刺的临床效果,但由于针刺是多因素干预措施以及个体化诊疗的特点,针刺RCT研究中存在诸多难题,以致研究结果仍不尽如人意。时至今日,该问题依然是国际争论的焦点。

2 JAMA 针刺 RCT 的特点和存在问题

2.1 特点

JAMA对临床研究的质量要求很高。因此,其刊载的临床试验报告往往具有方法学质量高和样本量大的特点。刊登的9篇针刺RCT临床报告的研究设计及实施比较规范,偏倚风险较小,研究方法学质量高。主要体现在以下5个方面。

1) 随机序列产生及分配隐藏充分:多数采用中央随机^[2,4-10],或者采用不透明信封法进行分配隐藏^[3]。

2) 盲法实施成功率高:多数研究在国外开展,病人多从未接触过针刺治疗,容易被盲(实施盲法);针刺部位选择在患者看不到的区域,每个患者均分开治疗,防止患者之间相互交流^[7,11],以确保成功施盲;研究中开展盲法评价^[2,3,7],或干预措施可信度评价^[5],以检验盲法是否成功实施。

3) 退出和失访率低:随机受试者全部完成试验^[3],或失访率低^[5]。

4) 结果数据报告完整:研究结果除了报告主要结局指标外,还有报告研究方案设定的次要结局指标。

5) 采用意向性治疗(intention-to treat, ITT)分析:ITT分析是为了避免失访和退出过多,从而避免夸大治疗效应的措施^[4]。这些方法学特点恰是当前RCT质量评价的要点。

此外,样本量也是考察临床试验结果可信度的一个重要指标。该9篇研究中,样本量超过500的有4项,超过200的有8项,仅1项研究样本量为104。样本量大、则研究可信区间窄,研究结果可信度增高。

综上所述,对这些研究进行质量评价时,通常质量较高,且可信区间较窄。在临床医生或决策者决策时,其影响较大;在进行系统评价时,被赋予的权重较大,从而更大程度地影响了系统评价研究结论。

2.2 存在问题

国际上针刺临床试验关注有效性,聚焦针刺有效性的验证性研究,集中在验证一组穴位的有效性,以旁开、浅刺或者另一组穴位为对照,结果通常为治疗组和对照组差异较小,无统计学意义,结论通常泛化为针刺治疗相当于安慰剂效果或者无效。此类临床试验报告常常引起国内针灸界的轩然大波。究其原因,关键在于研究中存在诸多与针刺干预相关的问题,主要集中在以下4个方面。

1) 针灸临床方案并不一定是最优方案——“真针”不真。

“真针不真”主要是指临床试验中所选择的真针刺(true or active acupuncture)方案不一定是最有效的方案。国外针刺RCT研究中,针刺治疗方案多采用标准化治疗方案,常有如下特点:(1) 诊断与治疗依据理论不一致:如采用西医疾病诊断,不采用中医辨证或辨经诊断,而治疗方案的制定却声称采用中医辨证治疗^[2,6]或以神经支配理论选穴方案的研究结果否定中医针灸理论^[5,8];(2) 固定选穴方案:为了研究的重复性和病人之间治疗方案的一致性,多采用固定治疗方案^[3-5,8-10],不强调针灸个体化诊疗特点;(3) 治疗方案多来自文献、教材或专家共识,缺少小样本的临床观察或预试验依据^[3,5,9-10];(4) 针刺方法一般仅要求得气即可,不采用补泻手法,也没有特定针感或特定深度要求;(5) 针刺治疗频次少,治疗周期短,治疗总次数

少^[2,5,6,9-10]。上述几点正是针灸起效的关键,然而多数国外针刺 RCT 研究却疏漏了体现疗效的关键点,把针灸临床治疗过程过分简单化,无法达到最优治疗效应,造成“真针不真”。

有些研究者^[4]在研究局限性中,认识到此问题,并明确指出:标准化治疗方案偏离针灸的临床实践。如果该问题得以解决,将填补临床试验与临床实践之间的缺口^[4]。然而也有些研究者认为,基于共识的治疗方案就是有效的治疗^[5]。而由中国针灸学者^[7]开展的 RCT 研究,强调采取必要措施以尽量达到最优针刺治疗,如虽采用固定选穴方案,但在针刺方法上则有特定要求并要达到特定的部位并出现针感,而非仅仅得气即可;在治疗频次、治疗周期和治疗总次数上符合临床实践;治疗方案有前期临床实践和预试验证据支持等。

2) 假针刺并非无疗效——假针不假。

假针不假是指所采用的假针刺方案并不是单纯的安慰作用,而是产生了一定疗效。目前的假针刺设置,通常从以下 5 个方面考虑:(1) 针刺深度:采用浅刺^[2,3,5,8,10]或不刺入^[7,9]为对照;(2) 针刺部位:采用非穴位^[2,4,5,7-10]或非治疗穴位^[3]为对照;(3) 针感:认为不得气^[3,5]为对照;(4) 电针:采用不通电^[3,7-8]为对照。这些方面虽然是在一定程度上降低了针刺的特异性治疗效应。然而,这些对照的设置并非完全无效^[5]。假针刺刺激部位的选择也并无实践或预试验依据,从而出现假针刺效应超出安慰剂效应,造成“假针不假”。

系统评价^[12]表明,物理性对照组的效应优于药物安慰剂效应。Vickers 等单病例数据 Meta 分析^[13]显示,试验结果的效应量与对照组类型有关。尤其对于痛症,以浅刺作为假针刺的效应更不可忽视^[5]。

3) 针灸师资质偏低。

针灸是技能型干预措施。针灸临床技能的熟练程度和水平高低是针灸临床疗效的决定性因素,也是名老中医的优势所在^[14]。临床试验表明^[15],不同资历针灸医生确实对临床疗效有一定影响,二者差异可能主要来源于针刺深度、留针时间和补泻手法的差异。这些在 RCT 的临床试验中都被忽略了。

国外针刺 RCT 报告存在针灸师资质偏低,如

仅参加针灸培训 140 小时^[5],针灸从业仅 1 年^[8]等。而且,由于特定的针刺深度及补泻手法通常由临床经验积累所得,在研究方案未经临床实践或预试验的情况下,难于对针刺深度和补泻手法进行标准化。因此,国外针刺 RCT 报告中基本上均未提及补泻手法,一般也无特定针刺深度。

4) 研究结论的泛化。

国际上针刺 RCT 研究结果通常关注针刺组与假针刺组之间的疗效及其差异是否有统计学意义。其结论应限定在判断此类针刺处方、针刺方法以及这一组针灸医生的疗效。然而其研究结论尤其是阴性结果,通常泛化为针刺无效,从而得出不支持针刺(acupuncture)治疗此类疾病^[6,8-9]。

但对于阳性研究结果,研究结论的外推就比较具体,如 Liu 等^[7]研究结论是“与假电针相比,腰骶区电针治疗 6 周,可以减少女性压力性尿失禁患者的漏尿量。电针的长期效应和作用机制仍需进一步研究。”该研究结论不仅局限于“腰骶区电针治疗 6 周”,且治疗效应也局限于治疗 6 周,至于未观察的长期效应,研究并未给予结论。

此外,有些研究尚有研究目标不明确^[6,8],结局测量指标与治疗方案不匹配等问题^[6,8-9]。如治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS) 4 个月却以活产率作为结局指标而不是以改善 PCOS 的症状和指标作为结局^[8];对体外受精(in vitro fertilization, IVF) 女性针刺治疗 3 次,却以活产率作为结局指标^[9];治疗膝骨关节炎 3 个月,以一年后随访为结局指标等^[6]。

综上,由于种种问题,出现真针刺治疗达不到最优治疗效应和假针刺效应超出安慰剂效应,导致二者效应量差异缩小,从而出现假阴性结果,从这种片面的假阴性结果升华至研究结论时,却将其泛化为针刺疗法,显然是逻辑不清,偷换概念。

3 思考

为了针灸学科的健康发展,临床设计要符合针灸的临床特点,否则会把针灸这一瑰宝带入窘境。针对国际上大样本验证性针刺临床试验,为尽可能

体现针刺疗法特点,避免由于阴性结果引起国际针灸界的质疑与争论,解决当前针刺系统评价无确定结论等问题,特提出以下建议供今后针刺 RCT 研究设计参考。

3.1 优化针刺治疗方案

目前,国际上开展的针刺 RCT 研究,多为验证针刺疗效,属于效力研究。按照效力研究的定义与原则,干预措施应达到最优治疗^[16-17]。就针刺干预措施而言,按照针刺理论与实践,应从诊断、治疗原则确定、穴位选择、针刺手法、针刺时机、留针时间、治疗频次、治疗周期、治疗总次数及针灸师的选择等针刺治疗的各环节达到最优,避免出现“真针不真”。尤其对于慢性病,治疗频次、治疗周期和总次数很关键,结局指标和随访时间也直接影响其结果。如, Hinman 研究^[6]中过半的纳入病人病程在 5 年以上且过半的病人服用镇痛药物,研究者试图通过 12 周 8~12 次治疗达到治疗效果并且还要观察 1 年的持续效应,这种效应恐怕当前没有哪种疗法可以企及。

针灸治疗方案的优化,仅通过文献、教材或专家共识方法,很难达成。建议根据长期临床实践积累或者预试验结果,从针刺起效的各环节进行优化,达成真正的优化针刺治疗方案。如, Liu 等^[7]研究中针刺治疗方案,源于该团队长期临床实践和相关研究以及中医针灸专家共识,并在开展本次大样本研究之前已开展相关小样本预试验。因此,该治疗方案已得到充分优化,体现在其穴位少而精、明确的针刺深度和角度、明确的针感描述,针刺频次、留针时间和治疗周期均贴合临床实践,尤其是针刺深度和角度为 50~60 mm 斜刺,不同于小于 25 mm 直刺的常规针刺方法^[11]。

3.2 选择合理的对照组

对照组的选择,应根据研究目的而设置。若仅为验证穴位特异性,对照组的选择为非治疗穴位对照组;若为验证针刺手法的特异性,对照组的选择为不同手法对照组;若为验证针刺的疗效,对照组应关注所有与针刺治疗有关的特点,如采用非穴位非刺入对照等^[7]。因此,在对照组选择时,建议从以下几方面考虑:1) 明确研究目的;2) 搞清楚设置

各类型对照组的作用;3) 开展设置对照组的预试验^[18];4) 对于假针刺对照,建议开展盲法评价,以判断假针刺设置是否成功。

3.3 设置参加试验的针灸师准入标准

针灸干预属于技术性很强的操作性治疗方法,其技术性和经验性甚至超过外科手术。1996 年, Young^[19]研究表明,对参与临床试验外科医生的能力设置一定的准入标准,其研究结果明显优于之前不设置准入标准的类似研究^[20]。同外科手术一样,针灸医生也是具体的治疗操作者,并介入到治疗过程的每个环节,医生的水平直接影响了疗效。因此,既然要验证针刺干预的疗效,而非考虑其外推性,就应该使针灸医生的疗效达到最优,从而对参与临床试验的针灸医生设置高要求的准入标准,而非泛泛规定为接受过针灸培训或者仅从事针灸教学人员即可。

3.4 限定研究结论

从研究结果到研究结论的推导过程是研究的升华,建议结论的推导一定要具体到本临床试验和结局,而非统一泛化外推至针刺疗法(acupuncture therapy)。

多数研究在其局限性中指出:研究发现仅适用于本研究而不适用于其他研究方案^[2,4-6,8],这表明研究者在撰写研究报告时,已意识到干预措施治疗方案的局限性,然而很多学者在从研究结果到研究结论的升华过程中却忽视这一点。Liu 等^[7]研究结论比较具体化,关于干预措施治疗方案局限为“腰骶区电针治疗 6 周”,明确指出治疗方案刺激部位和时间,该研究结论的表述方式可作为其他研究的参考。此外,针对上述的研究目标不明确的问题,建议研究者在设计阶段尽量明确研究目标,且应遵循一个研究解决一个问题的科学研究原则。关于结局测量指标与治疗方案不匹配的问题,建议在研究设计阶段,明确干预措施治疗方案能解决研究疾病的哪些问题,是否是针对终点指标,虽然终点指标是研究追求的最终目的,但研究的干预措施未必是为解决终点指标问题而设。

总之,针灸临床研究方法学刚刚起步,不可因为不合理的临床设计误解针灸的临床疗效,也不可

因为不严谨的临床设计神话针灸临床疗效,所以建立符合针灸临床特点的临床研究方法迫在眉睫。

参考文献(References)

- [1] World Health Organization. WHO traditional medicine strategy 2014–2023. [EB/OL]. [2019–01–20]. http://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/en/.
- [2] Shlay J C, Chaloner K, Max M B, et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. Terry Beinr Community Programs for clinical research on AIDS[J]. The Journal of the American Medical Association, 1998, 280(18): 1590–1595.
- [3] Shen J, Wenger N, Glaspy J, et al. Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis: A randomized controlled trial[J]. The Journal of the American Medical Association, 2000, 284(21): 2755–2761.
- [4] Margolin A, Kleber H D, Avants S K, et al. Acupuncture for the treatment of cocaine addiction: A randomized controlled trial[J]. The Journal of the American Medical Association, 2002, 287(1): 55–63.
- [5] Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: A randomized controlled trial[J]. The Journal of the American Medical Association, 2005, 293(17): 2118–2125.
- [6] Hinman R S, McCrory P, Pirota M, et al. Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial[J]. The Journal of the American Medical Association, 2014, 312(13): 1313–1322.
- [7] Liu Z S, Liu Y, Xu H F, et al. Effect of electroacupuncture on urinary leakage among women with stress urinary incontinence: A randomized clinical trial[J]. The Journal of the American Medical Association, 2017, 317(24): 2493–2501.
- [8] Wu X K, Stener-Victorin E, Kuang H Y, et al. Effect of acupuncture and clomiphene in Chinese women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial[J]. The Journal of the American Medical Association, 2017, 317(24): 2502–2514.
- [9] Smith C A, de Lacey S, Chapman M, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture on live births among women undergoing in vitro fertilization: A randomized clinical trial[J]. The Journal of the American Medical Association, 2018, 319(19): 1990–1998.
- [10] Hershman D L, Unger J M, Greenlee H, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: A randomized clinical trial[J]. The Journal of the American Medical Association, 2018, 320(2): 167–176.
- [11] Liu Z S, Xu H F, Chen Y L, et al. The efficacy and safety of electroacupuncture for women with pure stress urinary incontinence: Study protocol for a multicenter randomized controlled trial[J]. Trials, 2013, 14: 315.
- [12] Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions[J]. Cochrane Database Systematic Reviews, 2010(1): CD003974.
- [13] Vickers A J, Vertosick E A, Lewith G, et al. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis[J]. The Journal of Pain, 2018, 19(5): 455–474.
- [14] 何金森. 关于新世纪针灸临床教学的几点探讨[J]. 上海中医药杂志, 2002, 36(3): 40–41.
He Jinsen. On acupuncture clinical teaching in the new century[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2002, 36(3): 40–41.
- [15] 柴倩云. 技能型随机对照试验在针刺临床疗效评价中应用的方法学探讨[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
Cai Qianyun. Methodological study on the application of expertise-based randomized controlled trial in clinical efficacy evaluation of acupuncture[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2015.
- [16] Flay B R. Efficacy and effectiveness trials (and other phases of research) in the development of health promotion programs[J]. Preventive Medicine, 1986, 15(5): 451–474.
- [17] 青雪梅, 刘保延, 王永炎. 临床疗效评价中效力与效果区分的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(1): 80–83.
Qing Xuemei, Liu Baoyan, Wang Yongyan. Discussion on differences between efficacy and effectiveness in clinical evaluation[J]. Chinese Journal of Integrated and Western Medicine, 2010, 30(1): 80–83.
- [18] Liu B, Xu H, Ma R, et al. Effect of blinding with a new pragmatic placebo needle: A randomized controlled crossover study[J]. Medicine, 2014, 93(27): e200.
- [19] Young B, Baker W H, Robertson J T. Surgical results: a justification of the surgeon selection process for the ACAS trial[J]. Journal of Vascular Surgery, 1996, 23(2): 323–328.
- [20] Hobson R W II, Weiss D G, Fields W S, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis[J]. The New England Journal of Medicine, 1993, 328(4): 221–227.

Reflection and suggestion on the existing problems in acupuncture clinical trials published in foreign journals and suggestions: Taking JAMA as an example

GANG Weijuan, JING Xianghong*

Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract By taking the randomized controlled trials (RCTs) of acupuncture published in the Journal of the American Medical Association (JAMA) as an example, in this study the reports of acupuncture RCTs are analyzed and the problems are found out as follows: 1) true acupuncture is less than optimal; 2) sham acupuncture is not inert; 3) participating acupuncturists are less experienced; 4) conclusions are generalized; 5) trial object is ambiguous; and 6) main outcomes don't match therapeutic regimen. In combination with the characteristics of acupuncture therapy and in response to the aforementioned problems the authors put forward the following suggestions: 1) clearly putting forward research objectives in the design stage; 2) choosing appropriate control intervention; 3) setting up criteria for acupuncturist participation; 4) optimizing acupuncture therapeutic regimen; 5) determining clinical outcomes that can be solved by intervention so as to ensure rationalization of outcomes; and 6) defining trial conclusion. The clinical research methods of acupuncture should be stepwise explored and developed so as to enable them to more tightly accord with the characteristics of acupuncture and promote a sound development of acupuncture discipline.

Keywords acupuncture; clinical trial; true acupuncture is less than optimal; sham acupuncture is not inert; JAMA ●



(责任编辑 田恬)



汉画像石上的《扁鹊施针图》