

中医药辅助治疗重症肺炎的临床试验结局指标分析

谢凯^{1,2}, 关胜男^{1,2}, 荆惠^{1,2}, 张晨曦^{1,2}, 王海峰^{1,2*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450000)

[摘要] 通过分析近十年中医药辅助治疗重症肺炎随机对照试验(RCT)结局指标选择现状,为重症肺炎临床试验设计和核心结局指标集的构建提供基础。该研究系统检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science,以及中国临床试验注册中心、ClinicalTrials.gov,搜索2011年1月1日至2022年4月9日发表的中医药辅助治疗重症肺炎的RCT。筛选文献后提取资料,采用Cochrane手册对纳入的RCT进行质量评价,描述性分析结局指标使用情况。初步检索到11 833篇文献,最终纳入34篇RCTs(其中2篇为试验方案),提取到109种结局指标,出现频次320次。主要分为9类:理化检测类167次(54种);临床疗效时间类38次(15种);临床有效率36次(10种);生活质量量表35次(11种);症状体征18次(7种);中医证候疗效13次(4种);安全性8次(3种);经济学评估1次(1种);其他指标4次(4种)。使用频次较高的结局指标依次为临床总有效率、动脉血氧分压、C-反应蛋白、白细胞计数、动脉血二氧化碳分压等。5篇(14.71%)文献报告了主要结局指标,11篇(32.35%)采用中医证候疗效为结局指标。中医药治疗重症肺炎的RCT结局指标遴选存在较多问题,主要表现为临床终点指标应用不重视、替代指标选择不恰当、中医证候疗效指标评价标准不规范等。建议借鉴国际核心结局指标集建立的方法,构建医患共建模式下标准化的重症肺炎中医临床疗效评价体系,提高临床试验的质量。

[关键词] 重症肺炎; 中医药; 随机对照试验; 核心结局指标集

Analysis of outcome indicators in clinical trials on Chinese medicine as adjuvant therapy for severe pneumonia

XIE Kai^{1,2}, GUAN Sheng-nan^{1,2}, JING Hui^{1,2}, ZHANG Chen-xi^{1,2}, WANG Hai-feng^{1,2*}

(1. the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Education Ministry of China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] This study analyzed the outcome indicators in randomized controlled trial (RCT) on Chinese medicine as adjuvant therapy for severe pneumonia in the past years, laying a foundation for the design of clinical trials on and construction of core outcome set (COS) for severe pneumonia. To be specific, related RCT was retrieved from CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Chinese Clinical Trial Registry, and ClinicalTrials.gov (from January 1, 2011 to April 9, 2022). Then data in the trials were extracted, and the quality of included RCT was assessed according to Cochrane handbook, followed by descriptive analysis of the use of outcome indicators. A total of 11 833 articles were screened out, and finally 34 RCTs were included (2 were protocols). The included trials involved 109 outcome indicators with emergence frequency of 320, which were mainly classified into 9 categories; physicochemical indicators (54, frequency 167), time to achieve the efficacy (15, frequency 38), clinical effective rate (10, frequency 36), quality of life (11, frequency 35), symptoms and signs (7, frequency 18), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome (4, frequency 13), safety (3, frequency 8), economic evaluation (1, frequency 1), other indicators (4, frequen-

[收稿日期] 2022-05-04

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774222, 82074411);河南省高校科技创新团队支持计划项目(22IRTSTHN029);河南省中医药科学研究重大专项(20-21ZYD04)

[通信作者] *王海峰,主任医师,主要从事中医药防治呼吸系统疾病研究, E-mail: wangh_f@126.com

[作者简介] 谢凯,博士研究生, E-mail: xie_kai8@163.com

cy 4). The indicators with high frequency followed the order: total effective rate, arterial oxygen partial pressure, C-reactive protein, white blood cell count, arterial blood carbon dioxide partial pressure. A total of 5 articles (14.71%) reported the main outcome indicators and 11 articles (32.35%) adopted the efficacy on TCM syndromes as the outcome indicator. There are many problems in the selection of outcome indicators in RCT on the treatment of severe pneumonia with Chinese medicine, mainly manifested as the disregard of clinical endpoint indicators, the inappropriate selection of surrogate indicators, and the non-standard evaluation criteria for the efficacy on TCM syndrome. It is suggested that the evaluation system for the efficacy of Chinese medicine on severe pneumonia should be established in accordance with the method for international COS to improve the quality of clinical trials.

[Key words] severe pneumonia; traditional Chinese medicine; randomized controlled trial; core outcome set

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20220523.501

重症肺炎是常见的呼吸危重症,其病死率高、并发症多、预后差,给社会带来较沉重的经济负担^[1]。目前现代医学治疗重症肺炎的主要措施包括抗感染、机械通气、全身应用糖皮质激素等,抗生素的合理使用是关键^[2]。虽然国内外相关专家制定并及时更新指南为重症肺炎的治疗提供了指导,但面对超级细菌的变异、广谱抗生素及免疫抑制剂的长期反复使用,细菌普遍耐药的问题未能得到有效改善^[3],重症肺炎的治疗仍面临着困境和挑战。

中医药是中华民族数千年来优秀医家经验总结的宝贵财富,其疗效在临床诊治疾病的过程中得到广泛认可。重症肺炎归属于中医“风温肺热”“咳嗽病”等范畴。现代研究发现,中医药辅助治疗重症肺炎可以降低死亡风险、延长生存时间^[4],缩短住院和机械通气时间^[5],降低炎症反应、改善预后^[6]。在中医理论指导下辨证论治,可以促使现代医学在治疗重症肺炎方面更好地发挥疗效,并在一定程度上弥补其不足。因此,开展中医药辅助治疗重症肺炎的临床试验具有积极意义。

随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是评价药物有效和安全性的可靠方法。科学严谨的试验设计是获得可靠结果和结论的前提,而结局指标的合理选择至关重要。目前关于中医药的 RCT 存在着结局指标差异性大、科学性低、缺乏实用性、选择性报告偏倚等问题,导致研究结果证据质量和认可度降低,影响政策制定者和临床医生的决策,甚至不利于中医药的应用和发展^[7]。本文系统检索近十年中医药辅助治疗重症肺炎的 RCT,对其结局指标的现状进行综合分析,以期为重症肺炎临床试验设计和核心结局指标集的构建提供基础。

1 资料与方法

1.1 文献来源

检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(Wan-

fang)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、PubMed、EMbase、Cochrane Library、Web of Science 等数据库,以及中国临床试验注册中心、Clinical-Trials.gov。

1.2 检索策略

中文检索词为“重症肺炎”“重症感染”“严重肺部感染”“重症肺部炎症”“重症细菌性肺炎”,以及包含多数“中医药”干预措施的词汇。英文检索词为 severe pneumonia、severe pulmonary inflammation、severe pulmonary infection、severe community acquired pneumonia、severe hospital acquired pneumonia、SP、SCAP、SHAP、Chinese medicine、Chinese patent medicine、Chinese and western medicine、TCM appropriate techniques、non-drug、external treatment、acupuncture、electroacupuncture、moxibustion、magnetic therapy、massage、ear point、ear acupuncture、medicated bath、foot bath、acupoint application、cupping、meridian external counterpulsation、acupoint injection、fumigation、hot pack、iontophoresis、bloodletting、pulmonary rehabilitation。以主题词和自由词结合的方式,结合数据库的特点适当调整检索词段。检索时限为 2011 年 1 月 1 日至 2022 年 4 月 9 日。以 CNKI 为例,检索式:SU=“重症肺炎+重症感染+严重肺部感染+重症肺部炎症+重症细菌性肺炎+SP+SCAP+SHAP”AND TKA=“中医药+中成药+中西医+中医适宜技术+非药物+外治+针刺+电针+灸+磁疗+推拿+耳穴+耳针+药浴+足浴+沐足+穴位贴敷+拔罐+火罐+经穴体外反搏+穴位注射+熏洗+热奄包+离子导入+穴位放血+肺康复”。

1.3 纳入标准

明确诊断为重症肺炎的 RCT;年龄≥18 岁;性别不限;干预措施为中药、中成药、针灸、穴位贴敷、肺康复等中医药类或涉及中医理论的其他干预措

施,对照措施不限;无语言种类限制。

1.4 排除标准

重症肺炎合并或并发其他严重疾病;动物实验、综述、病例报道、儿科和护理文献;学位论文;会议摘要;全文无法获取的文献;非中文核心期刊的中文文献;重复发表的文献仅纳入1次。

1.5 文献筛选

将检索到的文献导入 NoteExpress V3. 2. 0. 7535 软件初步筛查重复文献,然后由2名研究者根据文献的标题和摘要初步排除明显不符合标准的文献,并进行交叉核对。下载并仔细阅读全文后确定最终纳入的文献。当遇到意见分歧时,由第3名研究者进行讨论解决。

1.6 资料提取

提取内容包括题目、发表年份、期刊名称、第一作者等基本信息;样本量;干预措施;疗程;疾病诊断标准;中医证型及参考标准;结局指标使用情况等。

1.7 统计分析

1.7.1 文献特征 从样本量、疗程、随访、干预措施、疾病诊断标准、中医证型及参考标准等分析纳入 RCT 的基本特征。

1.7.2 偏倚风险评估 采用 Cochrane 工作组的 ROB 工具^[8]对纳入的 RCT 从以下7个条目进行质量评价:随机序列生成、分配隐藏、患者和研究人員盲法、结局评价者盲法、选择性报告偏倚、数据完整性、其他偏倚(包括样本量估算、2组基线平衡和资金来源等),分别给予“高风险”“低风险”“不确定风险”的判断。

1.7.3 结局指标 分析纳入 RCT 的结局指标分类和频次,主要和次要结局指标使用情况,中医证候疗效指标参照标准、具体评分项目和细则,以及临床总有效率指标的使用频率、名称、参考和分类标准等。

2 结果

2.1 文献筛选

检索8个数据库和2个临床试验注册中心初步得到11 833篇文献;排除重复文献后剩余8 818篇;阅读题目和摘要排除不符合文献后剩余264篇;排除9篇无法获取全文和215篇非中文核心期刊的中文文献,剩余40篇;阅读全文后排除不符合文献6篇,最终纳入34篇(英文2篇、中文核心30篇、试验方案2篇)。文献筛选流程见图1。

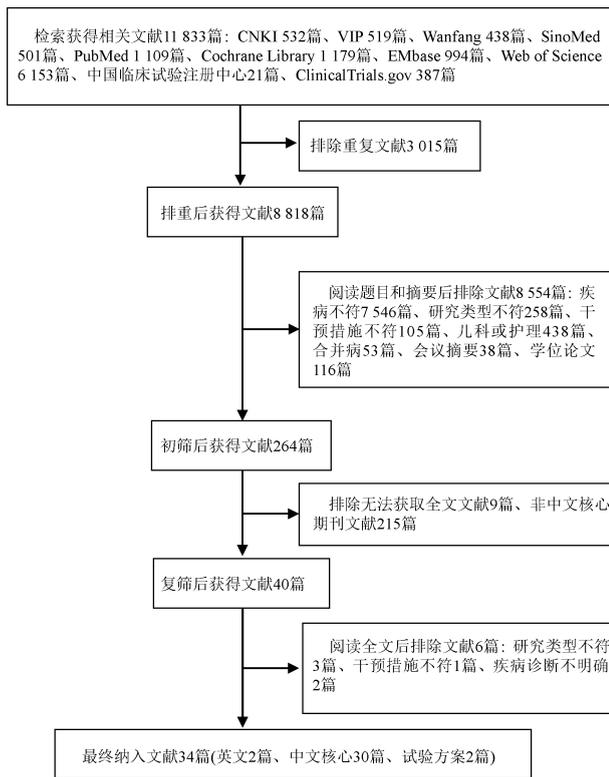


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

2.2 纳入文献的基本特征

2.2.1 样本量 纳入的34项RCTs全部在中国开展,包含4 341例重症肺炎患者。其中,最小样本量41例,最大样本量675例,平均样本量128例。样本量低于100例的RCTs有20项,100~200例10项,超过200例仅4项。

2.2.2 疗程与随访 纳入的34项RCTs中有30项(88.24%)报告了治疗疗程,其中疗程为7d的RCTs达13项,其次疗程为14d的12项,疗程3、5、10、21、28d的各1项。仅4项报告了随访,随访时间1~3个月。

2.2.3 干预措施 纳入的34项RCTs中有19项(55.88%)的干预措施为中药汤剂或颗粒剂,12项(35.29%)为中药注射液(包含血必净注射液10项、痰热清注射液1项、痰热清注射液+参附注射液1项),针刺、穴位放血、中药联合中成药各1项。

2.2.4 疾病诊断标准 纳入的34项RCTs中有31项(91.18%)报告了重症肺炎诊断参照标准,见表1。

表1 重症肺炎疾病诊断参照标准

Table 1 Diagnosis standards for severe pneumonia

No.	重症肺炎诊断参照标准	发布机构	文献量/篇
1	《成人社区获得性肺炎管理共识指南》	美国传染病学会/美国胸科学会	19
2	《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》	中华医学会呼吸病学分会	5
3	《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》	中国医师协会急诊医师分会	3
4	《医院获得性肺炎诊断和治疗指南》	中华医学会呼吸病学分会	1
5	《实用内科学》	人民卫生出版社	1
6	《成人医院获得性和呼吸机相关性肺炎管理指南》《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》	美国传染病学会/美国胸科学会、中华医学会呼吸病学分会	1
7	《外感高热症诊疗规范》《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》	国家中医药管理局、中华医学会呼吸病学分会	1

2.2.5 中医辨证分型与参照标准 纳入的34项RCTs中有14项(41.18%)报告了中医证型,涉及痰热壅肺证最多(9次),其余为毒热壅肺证、痰热闭肺证、痰热蕴毒证、痰热腑实证、肺热证、痰湿阻肺证、卫气同病证、气营两燔证、气虚血瘀痰阻证、热陷心包证、邪陷正脱证各1次。仅1项^[9]中医证型涉及虚证,1项^[10]为虚实夹杂证,其余均为实证。

14项(41.18%)RCTs报告了中医证型判断的参考标准,其中5项^[10-14]参照《中医病证诊断疗效标准》,3项^[15-17]参照中华中医药学会发布的《社区获得性肺炎中医证候诊断标准》,参照《中医内科学》^[18]、《中药新药临床研究指导原则》^[19]、《中医病证诊断疗效标准》联合《中医诊断学》^[20]、《中医急重症学》^[21]、《中医诊断学》^[22]、《内科疾病诊断标准》^[23]的各1项。

2.3 偏倚风险评估

采用Cochrane工作组的ROB工具对纳入的2项试验方案从除选择性报告偏倚和数据完整性评估的其他5个条目评估,其余32项从7个条目评估。随机序列生成条目中,22项(64.71%)评为低风险,4项(11.76%)评为高风险,8项(23.53%)评为不确定风险。分配隐藏条目中,4项(11.76%)评为低风险,其余30项(88.24%)评为不确定风险。患者和研究人员盲法条目中,5项(14.71%)评为低风险,其余29项(85.29%)评为不确定风险。结局评价者盲法条目中,4项(11.76%)评为低风险,其余30项(88.24%)评为不确定风险。在选择性报告偏倚条目中,1项(3.13%)评为低风险,30项(93.74%)评为不确定风险,1项(3.13%)评为高风险。数据完整性条目中,4项(12.50%)评为低风险,28项(87.50%)评为不确定风险。其他偏倚条目中,3项(8.82%)评为低风险,其余31项(91.18%)评为不

确定风险。偏倚风险项目评估见图2。

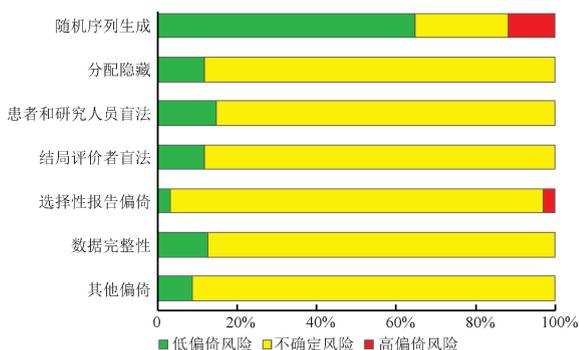


图2 纳入文献产生偏倚风险的项目所占比例

Fig. 2 Percentages of items of included articles that produced risks of bias

2.4 结局指标

纳入的34项RCTs涉及109种结局指标,出现频次320次,单项研究的结局指标为2~24个,平均每项RCT 9个。2~10个结局指标的RCTs有23项,11~20个的RCTs有9项,超过20个的RCTs仅2项。

2.4.1 指标分类与使用频次 纳入的34项RCTs结局指标差异较大,本研究将所有指标分为以下9类:临床疗效时间、临床疗效率、症状体征、理化检测、中医证候疗效、经济学评估、安全性、生活质量量表、其他指标。其中,理化检测种类与频次最高(54种,167次),包含炎症因子88次、动脉血气分析46次、肺功能11次、血生化7次、凝血5次、内皮细胞功能和信号通路功能各4次、影像学 and 肺组织染色各1次。其他依次为临床疗效时间38次(15种),临床疗效率36次(10种),生活质量量表35次(11种),症状体征18次(7种),中医证候疗效13次(4种),安全性8次(3种),经济学评估1次(1种),其他指标4次(4种),见表2。

表2 结局指标分类与使用频次

Table 2 Classification and frequency of the outcome indicators

指标大分类	指标小分类	指标名称	频次	频率/%	
理化检测	炎症因子	C-反应蛋白(CRP) ^[10-11,18-19,23-32]	14	41.18	
		白细胞计数(WBC) ^[10-11,22,25-28,30-34]	12	35.29	
		白细胞介素-6(IL-6) ^[12,15-16,19,21-23,27,35-37]	11	32.35	
		肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ^[12,15-16,19,21-23,27,32,35-36]	11	32.35	
		降钙素原(PCT) ^[10,15,17-18,23-25,29,31-32]	10	29.41	
		T淋巴细胞亚群活性 ^[16,19,23,32,35-36]	6	17.65	
		中性粒细胞百分比 ^[22,30,33]	3	8.82	
		自然杀伤细胞活性 ^[23,35-36]	3	8.82	
		细菌学检测 ^[22,24]	2	5.88	
		白细胞介素-1 β (IL-1 β) ^[22,31]	2	5.88	
		白细胞介素-1(IL-1) ^[35-36]	2	5.88	
		干扰素- γ (IFN- γ) ^[22,37]	2	5.88	
		血清晚期糖基化终末产物受体(RAGE) ^[12]	1	2.94	
		高迁移率族蛋白 B1(HMGB-1) ^[13]	1	2.94	
		CD11b+中性粒细胞比例 ^[13]	1	2.94	
		可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1) ^[13]	1	2.94	
		白细胞介素-13(IL-13) ^[17]	1	2.94	
		干扰素- α (IFN- α) ^[22]	1	2.94	
		白细胞介素-17(IL-17) ^[23]	1	2.94	
		转化生长因子- β (TGF- β) ^[31]	1	2.94	
		超敏C反应蛋白(hs-CRP) ^[33]	1	2.94	
		白细胞介素-2(IL-2) ^[37]	1	2.94	
		动脉血气分析	动脉血氧分压(PaO ₂) ^[10-16,18,23,25,27-28,32-34]	15	44.12
			动脉血二氧化碳分压(PaCO ₂) ^[10,12-16,18,23,25,28,32-33]	12	35.29
			氧合指数(PaO ₂ /FiO ₂) ^[15,18,23,25,27,32,34,38-39]	9	26.47
			动脉血氧饱和度(SaO ₂) ^[10,12,14,23,33-34]	6	17.65
			动脉血pH ^[14,16,18]	3	8.82
			动脉血乳酸(Lac) ^[33]	1	2.94
		肺功能	第1秒用力呼气容积(FEV1) ^[14,15,23]	3	8.82
			每分钟最大通气量(MVV) ^[14-15]	2	5.88
			用力肺活量(FVC) ^[14,23]	2	5.88
			呼气峰流速(PEF) ^[14]	1	2.94
			用力呼气75%肺活量的瞬间流量/用力呼气25%以及肺活量的瞬间流量(MEF75/25) ^[14]	1	2.94
			肺活量(VC) ^[15]	1	2.94
			功能残气量(FRC) ^[15]	1	2.94
			天冬氨酸氨基转移酶(AST) ^[11,33]	2	5.88
血生化	谷氨酸氨基转移酶(ALT) ^[11,33]	2	5.88		
	肌酐(Cr) ^[11,33]	2	5.88		
	尿素氮(BUN) ^[11]	1	2.94		
凝血	D-二聚体(D-D) ^[40]	1	2.94		
	活化部分凝血酶原时间(APTT) ^[40]	1	2.94		
	血小板计数(PLT) ^[40]	1	2.94		
	血清E选择素(sE-selectin) ^[40]	1	2.94		
内皮细胞功能	血管性血友病因子(vWF) ^[40]	1	2.94		
	凝血反应时间(R值) ^[40]	1	2.94		
	凝固时间(K值) ^[40]	1	2.94		
	凝血形成速率(α 角) ^[40]	1	2.94		
信号通路功能	凝血最终强度(MA值) ^[40]	1	2.94		
	磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)mRNA表达 ^[13]	1	2.94		
	细胞外调节激酶(ERK)mRNA表达 ^[13]	1	2.94		
	c-Jun氨基末端激酶(JNK)mRNA表达 ^[13]	1	2.94		
影像学	丝裂原活化蛋白激酶1(BMK1)mRNA表达 ^[13]	1	2.94		
	影像学疗效 ^[25]	1	2.94		
	肺组织染色	肺组织HE/免疫组化染色 ^[36]	1	2.94	
临床疗效时间		机械通气时间 ^[18,21,23-24,29,31,33,41]	8	23.53	
	ICU入住时间 ^[18,21,23-24,31,33,41]	7	20.59		
	总住院时间 ^[9,11,14,24,29]	5	14.71		

续表2

指标大分类	指标小分类	指标名称	频次	频率/%	
临床疗效率		退热时间 ^[14,23,29,42]	4	11.76	
		胸闷/气促缓解时间 ^[14,23]	2	5.88	
		咳嗽/咳痰缓解时间 ^[14,23]	2	5.88	
		肺部啰音消失时间 ^[29,42]	2	5.88	
		临床稳定时间 ^[9]	1	2.94	
		心衰缓解时间 ^[14]	1	2.94	
		血压恢复时间 ^[14]	1	2.94	
		体温下降起效时间 ^[25]	1	2.94	
		解热时间 ^[25]	1	2.94	
		血象恢复时间 ^[29]	1	2.94	
		镇痛镇静达标时间 ^[33]	1	2.94	
		咳嗽/咳痰消退时间 ^[42]	1	2.94	
		临床总有效率 ^[10-12,14-15,19,21,25-26,28-30,32,34-36,39,42]	18	52.94	
		病死率 ^[9,14,17-18,20,24,30-31,41]	9	26.47	
		并发症发生率 ^[23,33]	2	5.88	
		治疗失败率 ^[9]	1	2.94	
	生活质量量表		细菌清除率 ^[19]	1	2.94
			肺炎严重程度指数改善率 ^[41]	1	2.94
		肺损伤评分改善率 ^[41]	1	2.94	
		序贯器官衰竭估计(SOFA)评分高风险比率 ^[41]	1	2.94	
		急性生理学和慢性健康状况(APACHE) II评分改善率 ^[41]	1	2.94	
		全身炎症反应综合征评分改善率 ^[41]	1	2.94	
		急性生理学和慢性健康状况(APACHE) II评分 ^[12-13,17,21,23,30-32,38-41]	12	35.29	
		临床肺部感染量表(CPIS)评分 ^[13,20-21,23,25-26,31,41]	8	23.53	
		序贯器官衰竭估计(SOFA)评分 ^[9,30,41]	3	8.82	
		Murray肺损伤评分 ^[13,41]	2	5.88	
		全身炎症反应综合征(SIRS)评分 ^[17,41]	2	5.88	
		Marshall评分 ^[20,41]	2	5.88	
		肺炎严重程度指数(PSI)评分 ^[24,41]	2	5.88	
		社区获得性肺炎临床医生报告结局(CAP-CRO) ^[9]	1	2.94	
		CURB-65评分 ^[30]	1	2.94	
症状体征			重症监护疼痛观察工具(CPOT)评分 ^[33]	1	2.94
			Richmond躁动-镇静(RASS)评分 ^[33]	1	2.94
			体温 ^[22,27-28,30,32,34]	6	17.65
		呼吸频率 ^[25,28,30,33]	4	11.76	
		心率 ^[25,28,30,33]	4	11.76	
		排放量 ^[10]	1	2.94	
		即刻退热疗效 ^[25]	1	2.94	
		解热疗效 ^[25]	1	2.94	
		平均动脉压(MAP) ^[33]	1	2.94	
	中医证候疗效		中医证候积分 ^[15,17,20-21,23,25,37,39]	8	23.53
			中医总有效率 ^[16,23,37]	3	8.82
			中医主证积分 ^[12]	1	2.94
			中医症状积分 ^[22]	1	2.94
	安全性		不良反应发生率 ^[15,19,23,33]	4	11.76
			安全性指标(心电图、肝肾功能、血小板计数等) ^[19,24,34]	3	8.82
			不良反应事件(胃肠道反应等) ^[19]	1	2.94
	经济学评估		卫生经济学 ^[9]	1	2.94
		其他指标		抗生素使用剂量 ^[24]	1
	抗生素使用时间 ^[31]		1	2.94	
	镇痛镇静药物用量 ^[33]		1	2.94	
	浅镇痛镇静达标 ^[33]		1	2.94	

使用频次由高到低排在前15位的结局指标依次是临床总有效率、动脉血氧分压(PaO₂)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、动脉血二氧化碳

分压(PaCO₂)、急性生理学和慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II评分、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死

因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、降钙素原、氧合指数、病死率、机械通气时间、临床肺部感染量表 (clinical pulmonary infection scale, CPIS) 评分、中医证候积分、ICU 入住时间。

2.4.2 主要与次要结局指标 纳入的 34 项 RCTs 中仅 5 项 (14.71%) 报告了主要结局指标, 其余 29 项 (85.29%) 均未区分主要和次要结局指标。5 项报告主要结局指标的文献中, 1 项 RCT^[33] 以观察针刺对老年重症肺炎有创机械通气患者镇痛镇静影响为主要研究目的, 将重症监护疼痛观察工具 (CPOT) 评分、Richmond 躁动-镇静 (RASS) 评分、浅镇痛镇静达标、镇痛镇静达标时间、镇痛镇静药物用量、并发症发生率 6 个指标同时设为主要结局指标; 其余 4 项 RCTs 分别以治疗

失败率^[9]、28 d 病死率^[24]、临床总有效率^[30]、肺炎严重程度指数评分改善率^[41]为主要结局指标。

2.4.3 中医证候疗效指标评价标准 纳入的 34 项 RCTs 中有 11 项 (32.35%) 采用了中医证候疗效指标 (13 次), 包括中医证候积分 8 次、中医总有效率 3 次、中医症状积分和中医主证积分各 1 次, 均为次要结局指标。其中, 3 项^[15-16, 37] 以《中药新药临床研究指导原则》为标准, 1 项^[21] 参照《中医病证诊断疗效标准》, 1 项^[25] 以上述二者联合为参照标准, 其余 6 项均未提及参考标准。

纳入的 34 项 RCTs 中有 9 项 (26.47%) 报告了中医证候/症状/主证积分结局指标的具体评分项目, 见表 3。

表 3 中医证候/症状/主证积分评判标准

Table 3 Evaluation criteria of TCM syndrome/symptom/cardinal symptom scores

文献来源	证候疗效指标	参照标准	项目细则	分类等级
刘德智 ^[12]	中医主证积分	《中医病证诊断疗效标准》	咳嗽、痰壅、发热、气促	4 级
龙邦盛 ^[15]	中医证候积分	《中药新药临床研究指导原则》	气喘、咳嗽、咯痰、脉象、舌象	4 级
徐明兴 ^[16]	中医证候积分	《中药新药临床研究指导原则》	咳嗽、痰量、痰性、喘息、口渴、发热、舌质、便秘	3 级
李娥 ^[17]	中医证候积分	未提及	发热、咳嗽、痰黄或黏稠带血、气喘息粗、胸闷烦躁、口干渴	4 级
陆益民 ^[22]	中医症状积分	未提及	发热、恶寒、鼻塞、流涕、头痛、咳嗽、出汗、口渴、咽痛、肢体酸痛	4 级
刘春涛 ^[23]	中医证候积分	未提及	气短、乏力、神疲、自汗、懒言	4 级
芮庆林 ^[25]	中医证候积分	《中医病证诊断疗效标准》《中药新药临床研究指导原则》	咳嗽、痰壅、体温、气促、口干、出汗	4 级
湛洪俊 ^[37]	中医证候积分	《中药新药临床研究指导原则》	胸闷、喘息、咳嗽、痰量、痰色、体温、湿啰音、干啰音	5 级
张莎莎 ^[39]	中医证候积分	未提及	咳痰、肺部体征、体温、胸片、血常规	4 级

纳入的 34 项 RCTs 中有 3 项 (8.82%) 以中医总有效率为结局指标。其中 1 项^[16] 依据临床症状体征、中医证候积分减少率、肺功能、胸片和实验室检查 5 项, 分为显效、有效和无效 3 个等级, 中医总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 样本量 \times 100%; 1 项^[23] 从中医证候评分结合肺功能 2 个方面, 分为治愈、显效、有效、无效 4 个等级, 中医总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 样本量 \times 100%; 1 项^[37] 从临床症状体征和中医证候积分减少率 2 个方面, 分为临床控制、显效、有效、无效 4 个等级, 中医总有效率 = (临床控制例数 + 显效例数 + 有效例数) / 样本量 \times 100%。

2.4.4 临床总有效率报告 纳入的 34 项 RCTs 中有 18 项 (52.94%) 报告了临床总有效率, 是 109 种结局指标中使用频次最高的指标, 文献中出现“临床疗效”“治疗总有效率”“临床总有效率”“总有效率”“治疗效果”等不同命名。仅 6 项明确了临床总

有效率的判定标准, 其中有 3 项^[11, 19, 39] 参照《中药新药临床研究指导原则》, 从临床症状体征和理化检测方面, 分别分为治愈、有效、无效, 显效、有效、无效, 显效、好转、无效, 具体标准各不相同; 2 项^[12, 21] 参照《中医病证诊断疗效标准》, 从症状、体温、肺部啰音、血象、X 线胸片方面评价, 均分为治愈、好转、无效 3 类, 具体标准大致相同; 1 项^[15] 参照 2016 年中国医师协会发布的《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》, 从咳嗽、咳痰、肺部湿啰音、实验室和影像学检查 5 个方面, 分为治愈、显效、有效、无效 4 个等级, 见表 4。

3 讨论

结局指标是衡量干预措施疗效价值的重要依据, 其合理选择才能真实反映干预措施的疗效^[43]。本文基于国内外八大中、英文数据库和两大临床试验注册网站收录的中医药辅助治疗重症肺炎的 RCT, 评估纳入文献的偏倚风险, 将结局指标分为临

表4 临床总有效率的报告标准

Table 4 Reports criteria with total effective rate

参照标准	文献来源	指标组合	等级
《中药新药临床研究指导原则》	何梅雅 ^[11]	咳嗽、咳痰、体温、肺部体征、理化指标	3级:显效、有效、无效
	杨明玮 ^[19]	呼吸困难等临床症状及体征、病原菌、X线胸片	3级:显效、好转、无效
	张莎莎 ^[39]	咳嗽、咳痰、体温、肺部体征、理化指标	3级:治愈、有效、无效
《中医病证诊断疗效标准》	刘德智 ^[12]	症状、体温、肺部湿啰音、X线胸片、血象	3级:治愈、好转、无效
	陈立 ^[21]	症状、体温、肺部湿啰音、X线胸片、血象	3级:治愈、好转、无效
《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》	龙邦盛 ^[15]	咳嗽、咳痰、肺部湿啰音、实验室及影像学检查	4级:治愈、显效、有效、无效

床疗效时间、临床疗效率、症状体征、理化检测、中医证候疗效、经济学评估、安全性、生活质量量表、其他指标等9类进行整理和归纳,重点对结局指标的现状进行综合分析,为中医药辅助治疗重症肺炎临床试验设计结局指标的选择和核心结局指标集的构建提供基础。

3.1 中医药辅助治疗重症肺炎 RCT 的基本信息

3.1.1 研究对象选择待明确 即使是同一疾病,纳入研究对象的参照标准不同,临床特征会存在一定差异,致使得到的试验结果具有异质性。未报告诊断、纳入和排除标准的临床研究会影响结果的外推性和临床实践^[43]。此外,辨证论治是中医药的特色和精髓,规范的中医病名和证候诊断标准是进行客观和科学的中医临床疗效评价的前提。本研究发
现,31项(91.18%)RCTs报告了重症肺炎诊断参考标准,14项(41.18%)报告了中医证型和判断标准,但标准种类繁多且不一致,例如文献中报道的痰热壅肺证、痰热闭肺证、肺热证等名称相近的证型,或为同一证型,但因参考标准不同,将研究成果进行合并分析时会产生分歧,导致数据成果利用度大大降低,造成研究浪费。

因此,对于中医药辅助治疗重症肺炎的临床试验有待明确疾病和中医证型的参照标准,并且充分报告研究对象的诊断、纳入与排除标准,有助于更好地发挥研究价值并指导临床实践。

3.1.2 方法学质量待提高 偏倚风险的高低影响RCT的质量。本研究参照Cochrane手册对纳入的34项RCTs进行偏倚风险评估,结果发现目前中医药辅助治疗重症肺炎的RCT方法学质量待提高。高质量的随机分配包括生成不可预测的随机序列和分配隐藏2个方面。按照住院号、入组先后顺序等形式的随机并非真正意义的随机,极易导致纳入偏倚。缺少分配隐藏的RCT可能使研究者为了得到有益于干预措施的结果,在社区获得性肺炎临床医

生报告结局(CAP-CRO)等主观性较大的结局指标中无法客观公正地报告,甚至不按照预先产生的分配序列,最终导致偏倚的产生。本研究纳入的34项RCTs中有35.29%对随机方法的报告模糊或采用了高风险的随机方法,88.24%对分配隐藏的报告不明确。盲法是对包括受试者、研究人员和结局测量者等的遮蔽,可以有效避免主观因素对结果的影响,未实施盲法的RCT会导致结果效应值被夸大约17%^[44]。本研究发
现,在中医药辅助治疗重症肺炎的RCT中仅14.71%对患者和研究人员设盲,11.76%对结局评价者采用盲法。RCT在实施过程中受患者依从性等影响,不可避免地会出现失访等情况。采用合理的方法处理缺失数据会降低失访对结果造成的影响^[45]。同时,保证试验报告的完整性,并且促进临床试验数据的透明化,将极大提升临床试验的质量,促进研究成果的临床转化^[46]。本研究结果发现,在中医药辅助治疗重症肺炎的RCT中仅12.50%数据完整性评价条目和3.13%选择性报告偏倚为低风险。

总之,纳入的34项中医药辅助治疗重症肺炎的RCTs中,存在着随机报告模糊或假随机、缺少对研究人员和数据分析师设盲、对临床前的试验注册方案重视度严重不足、数据完整性不报告、样本量计算方法不明确等问题。因此,未来在中医药辅助治疗重症肺炎RCT的试验设计、实施、统计分析和报告数据时,应提高随机化、盲法、数据完整性等意识,科学规范地进行临床研究,避免选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、报告偏倚等发生,进而从整体上提高中医药辅助治疗重症肺炎临床试验的质量。

3.2 中医药辅助治疗重症肺炎 RCT 结局指标的遴选

本研究纳入中医药辅助治疗重症肺炎RCTs 34项(其中2项为试验方案),提取到109种结局指标,出现频次320次,30项(88.24%)以理化检测为结局指标,涉及54种(167次);其次为临床疗效率、

生活质量量表、临床疗效时间、中医证候疗效、症状体征、安全性、经济学评估。使用频次由高到低依次是临床总有效率、PaO₂、CRP、WBC、PaCO₂、APACHE II评分、IL-6、TNF-α、降钙素原、氧合指数等。系统梳理后,发现在中医药辅助治疗重症肺炎RCT结局指标中存在以下问题。

3.2.1 主要和次要结局指标区分不明确 在临床试验中,主要结局指标是样本量估算的重要依据^[47],与临床终点结局相关度较高的疗效指标。选择主要疗效指标时应具备以下原则:与拟定的试验目的一致;结局的获益有重要的临床或生物学意义;在相关研究领域有公认的标准和准则,有充分的证据表明其能高效且可信地体现主要临床疗效;通常主要指标只有1个,但某些适应症应选择多个相关性较低、维度不同的主要疗效指标^[48]。在中医药辅助治疗重症肺炎的RCT中,研究者对主要和次要结局指标的区分认识度不够,导致主次指标模糊不清,仅5项(14.71%)报告了主要结局指标,其中1项以观察干预措施对镇痛镇静影响的文献同时设定了6个主要结局指标,其余4项选择的主要结局指标分别是28 d病死率、治疗失败率、临床总有效率、肺炎严重程度指数改善率。

因此,在中医药辅助治疗重症肺炎的临床试验中,应当明确合适的主要结局指标作为样本量估算的依据和研究实施的优先方向。此外,还需要选择与主要研究目的高度相关的辅助性指标,或与次要研究目的相关的效应指标作为次要结局指标。主要结局指标要能反映干预措施临床疗效和意义,是临床医生和患者最关心的指标,一般应选择临床终点结局指标或公认的替代指标。重症肺炎是病死率居高不下的呼吸危重病,以病死率为结局指标的临床试验能充分证明临床疗效,建议多采用病死率、治疗失败率等硬性指标为主要结局指标评价中医药辅助治疗重症肺炎的疗效。

3.2.2 临床终点指标应用不重视,替代指标选择不恰当 临床终点指标,亦称为“硬终点”,指能反映患者死亡、生存时间或重要临床事件等生存状态特征的指标,对判断干预措施有效性的临床价值最大。替代指标是指经干预后可发生变化的、经实验室测量的指标^[49]。尽管替代指标有易于观察和测量的优势,能够在一定程度上弥补临床终点指标存在的不符合医学伦理学要求、事件发生率低、观察周期长

和研究成本高等问题^[50],但是替代指标并不能完全代替临床终点指标的意义和价值,并且如果选择信度、效度和反应度不佳的替代指标,会在临床结局预测中出现假阴性或假阳性,影响对干预措施有效性的真实准确评估^[51]。合格的替代指标与特定的临床终点和治疗相关性较高,能够敏感且可靠地预测干预措施对疾病临床终点的总体效果^[52]。本研究发现在中医药辅助治疗重症肺炎的RCT中,大部分研究将CRP、WBC、IL-6、TNF-α、降钙素原等理化检测指标代替终点指标进行疗效评价,采用病死率这一终点结局指标的仅9项(26.47%),且报告的随访时间最多仅60 d。肺部炎症是重症肺炎的主要病理机制之一,CRP、WBC、IL-6、TNF-α、降钙素原等作为炎症指标的特异度较低,并不能成为评价中医药辅助治疗重症肺炎疗效的合格替代指标,而治疗失败率作为更为恰当的替代指标仅1项(2.94%)采用。

总之,虽然替代指标可以降低临床试验的难度,但不能完全替代终点结局指标,替代指标选择不当可导致试验失败。因此,在中医药辅助治疗重症肺炎的临床试验中,应加强终点结局指标的使用。同时,积极筛选与临床获益的生物学合理性和关联性较高、对临床结局的预测价值较大的最佳替代指标用于临床试验。

3.2.3 中医证候疗效评价标准不规范 中医疗效评价体系指选择最能反映特定人群健康状况或中医干预特点的结局指标形成的系统或集合^[53],是医学特有和重要的结局指标。目前中医证候疗效常见的评价方法主要是针对单一证候或病证结合的症状积分、主要症状体征积分,或针对不同疾病证候阶段的多指标综合评价^[54]。本研究发现,中医药辅助治疗重症肺炎的34项RCTs中有11项(32.35%)采用了中医证候疗效指标,包括中医证候积分、中医总有效率、中医症状积分和中医主证积分。这些指标多是临床医生结合自身经验,以重症肺炎常见的发热、咳嗽、咳痰、肺部啰音等症状体征变化为具体评分项目,评价内容不统一,缺乏现代医学公认的标准,且主观性较大,可重复性低,制约了中医药的发展。

总之,目前中医证候疗效指标虽然被应用于中医药辅助治疗重症肺炎RCT中,但对其标准、内涵、评价内容和方法并未达成共识。因此,以研究目的为前提,患者诉求为中心,临床疗效为方向,中医特色为核心,参照量表研制原则和方法,将中医辨证诊

断与四诊信息量化相结合,增添证候疗效评价中的敏感条目,构建体现中医特色、临床可行、效度和信度合适、国际公认的不同单一证型疗效评价量表,或病证结合下以证候为内容的中医证候疗效评价体系^[55],有利于体现中医干预措施的特色和价值,为临床试验和实践提供参考。

3.2.4 安全性与经济学评估报告不充分 临床医生、患者等医疗决策者在选择治疗方案时,不仅从临床疗效角度,往往也面临着干预措施的安全性和经济成本的考虑。卫生经济学评估可以让医疗决策者清楚地权衡不同治疗方法间的成本、收益和危害,便于合理地指导临床决策^[56]。合格的安全性评估应报告参考资料、选择依据和具体方法,以及不良事件发生时间、频率等细节;即使没有不良事件,也应在文中做出“没有任何不良事件报告”的声明;若有不良事件发生时,应解释不良事件的潜在诱因^[57]。本研究发现,报告安全性和经济学评估的 RCT 较少,特别是经济学评估仅 1 篇试验方案中简要提及。

因此,今后在中医药辅助治疗重症肺炎 RCT 的试验设计时,应注意对安全性和卫生经济学方面的评价。

3.2.5 复合指标名称表述不准确,参考标准不统一

复合结局指标是将 2 个或多个指标组合成 1 个衡量标准的结局指标,具有评估角度全面、对样本量和观察周期要求低等优点在 RCT 中广泛应用。但也存在一定局限性,复合指标因主观性强且缺乏规范的评价标准,易出现资料修改、选取有利结果组合报告等问题,致使无法客观真实地反映干预措施的治疗效果^[58]。此外,在统计学角度,其包含不同的结局指标,指标间异质性较大,导致资料合并困难或增加错误率^[59]。本研究发现,在中医药辅助治疗重症肺炎 RCT 中 18 项(52.94%)使用临床总有效率为结局指标,采用临床总有效率这一复合指标的仅 1/3 报告了参考标准、分级和计算方法,但是分级方法和判定时的临界值并不统一,名称命名混乱,导致不同研究疗效评价差异较大。此外,虽然报告的 1/3 标准均从临床症状、体征、实验室检测等方面进行评价,但具体标准的表述过于笼统,且主观性较强,不同研究者对情况的认识有一定差异,会导致研究结果异质性较大。

施加干预措施后治愈或好转的患者数量是临床医生重要关注方向,因此在 RCT 中使用复合结局指

标(临床总有效率)具有一定意义。但建议在中医药辅助治疗重症肺炎的 RCT 尽量选择规范的评定标准和计算方法,并且尽可能详细地报告具体症状、体征和实验室检查分类细则,以便对获得的结果证据进行系统比较。

3.3 总结与展望

综上所述,目前中医药辅助治疗重症肺炎 RCT 中,疾病和中医证型的参照标准有待明确,方法学质量待提高。在结局指标方面,存在主要和次要指标区分不明确、临床终点指标应用不重视、替代指标选择不恰当、中医证候疗效指标评价标准不规范、安全性和经济学评估报告不充分、复合指标名称表述不准确且参考标准不统一等问题。因此,在中医药辅助治疗重症肺炎临床试验中,应当明确疾病和中医证型的诊断标准,提高方法学质量。在选取结局指标时,要选择符合研究目的的主要结局指标,加强终点结局指标的使用,建立中医证候疗效评价体系,积极纳入安全性和经济学评估的报告,使用复合指标时尽可能规范地详细报告参考标准等,以便对获得的结果证据进行系统比较,提高临床试验的质量。同时,积极构建中医药辅助治疗重症肺炎临床研究的核心结局指标集,提升研究结果的实用性和外推性。

本研究为了明确近年来中医药辅助治疗重症肺炎 RCT 的特点,限定了检索范围为近十年,且纳入和排除标准严格。此外,为了保证统计结果的质量,仅选定了 SCI 和中文核心期刊论文,因此在时间和范围上有一定的局限性。期待未来对中医药辅助治疗重症肺炎 RCT 结局指标的详细分类和系统整理。

[参考文献]

- [1] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学,2016,36(2):97.
- [2] JACKSON C D, BURROUGHS-RAY D C, SUMMERS N A. Clinical guideline highlights for the hospitalist: 2019 American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America update on community-acquired pneumonia[J]. J Hosp Med, 2020, 15(12):743.
- [3] 吕颖,张一杰,吴珺,等. 重症肺炎病原菌耐药性及 T 细胞亚群变化[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(20):3085.
- [4] 袁思成,黄肖玲,华胜毅,等. 重症社区获得性肺炎耐药菌分布、死亡因素与中药干预治疗的回顾性分析[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(3):305.
- [5] 王豫瑶,李宣霖,张康,等. 中西医结合治疗重症肺炎疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(5):911.

- [6] 章怡伟,张伟珍,陈伟. 重症肺炎患者中医证候特征与中医药治疗进展[J]. 世界科学技术(中医药现代化),2020,22(11):4033.
- [7] 张明妍,牛柏寒,牛复生,等. 中国临床试验核心指标集研究数据库平台构建[J]. 世界科学技术(中医药现代化),2021,23(8):2550.
- [8] CUMPSTON M, LI T, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[J]. Cochrane Database Syst Rev,2019,10:ED000142.
- [9] WANG H, LI J, YU X, et al. Integrated traditional Chinese and conventional medicine in treatment of severe community-acquired pneumonia: study protocol for a randomized placebo-controlled trial[J]. Trials,2018,19(1):620.
- [10] 羊德旺,何和章,梁莉萍. 益气活血化痰方联合常规治疗对重症肺炎患者的临床疗效[J]. 中成药,2020,42(5):1395.
- [11] 何梅雅. 中西医结合治疗重症肺炎临床疗效观察及其安全性评价[J]. 中华中医药学刊,2015,33(7):1756.
- [12] 刘德智,周霞,高尚兰. 清肺承气汤辅助治疗重症肺炎痰热壅肺证临床分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(8):191.
- [13] 马旭灿,唐霞. 加味千金苇茎汤对重症肺炎患者血气分析指标及炎症反应的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2019,26(6):650.
- [14] 刘杰,吴向玲,王园园,等. 中西医结合治疗老年重症肺炎疗效分析[J]. 中华中医药学刊,2018,36(6):1458.
- [15] 龙邦盛,林莉娴,李祖锦,等. 清热化痰解毒方治疗痰热壅肺型重症肺炎的疗效及作用机制探讨[J]. 时珍国医国药,2020,31(6):1403.
- [16] 徐明兴,张丹红,李颖. 清金化痰汤对痰热壅肺型重症肺炎炎性细胞因子、动脉血气指标及 T 细胞亚群的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(1):207.
- [17] 李娥,陈荣,吕佳杰. 宣白承气汤治疗痰热壅肺型重症肺炎效果及对 PCT、IL-13 的影响研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(8):242.
- [18] 吴广平,张燕,赖芳,等. 宣肺通腑法在重症肺炎集束化治疗中的临床观察[J]. 实用医学杂志,2017,33(6):1005.
- [19] 杨明玮. 中医药辅助替加环素+头孢哌酮舒巴坦联合方案治疗 ICU 重症肺炎合并 G-菌感染的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2016,34(10):2504.
- [20] 陈华尧,吴同启,王克俭,等. 通腑法治疗重症肺炎实热证的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2013,20(5):279.
- [21] 陈立,李兰,陈伯钧,等. 保金立匙汤联合纤维支气管镜肺泡灌洗治疗重症肺炎 30 例临床观察[J]. 中医杂志,2019,60(2):137.
- [22] 陆益民,奚肇庆. 白虎加人参汤加减联合复方薤白胶囊治疗重症肺炎的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(5):467.
- [23] 刘春涛,周景霞,周大鹏,等. 黄芪颗粒联合常规治疗对重症肺炎患者的临床疗效[J]. 中成药,2022,44(1):92.
- [24] HUANG P, GUO Y, ZHAO J, et al. Efficacy and safety of the Qiguiyin Formula in severe pneumonia: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. J Tradit Chin Med,2020,40(2):317.
- [25] 芮庆林,周运航,袁思成,等. 清热养阴生津法治疗外感高热(重症肺炎)的临床研究[J]. 南京中医药大学学报,2020,36(5):746.
- [26] 何莲,聂斌,徐奇,等. 血必净联合抗菌药物治疗 ICU 重症肺炎患者的临床疗效研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(3):570.
- [27] 刁云锋,张士俊,赵万勇,等. 血必净注射液对重症肺炎患者血浆 IL-6 和 TNF- α 水平的影响[J]. 中草药,2017,48(6):1188.
- [28] 徐春灵,熊少妹. 血必净注射液辅助治疗重症肺炎 25 例近期疗效观察[J]. 山东医药,2011,51(31):53.
- [29] 林丽红,周敏亚,吴小山,等. 白虎加人参汤治疗重症肺部感染的效果[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(23):3589.
- [30] FU Y, YANG Z, CAI Y, et al. Effect of bloodletting at Shaoshang and Shangyang acupuncture points on outcome and prognosis of severe community-acquired pneumonia in the elderly[J]. Dis Markers,2021,2021:1.
- [31] 朱建军,刘励军. 血必净对重症肺炎患者血清及支气管肺泡灌洗液炎性细胞因子的影响[J]. 江苏医药,2014,40(10):1187.
- [32] 肖红雯,彭勇,周洪伟,等. 血必净注射液联合哌拉西林钠舒巴坦治疗老年重症肺炎的疗效及其对炎性因子和免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(19):4218.
- [33] 袁思成,曹维娟,黄洋,等. 针刺对老年重症肺炎有创机械通气镇痛镇静的影响[J]. 中国针灸,2021,41(9):971.
- [34] 张曦,王绍安. 血必净治疗老年重症肺炎的疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志,2015,35(7):1785.
- [35] 滕寅,肖家荣,林鹏,等. 血必净注射液对重症肺炎患者细胞免疫及炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(17):295.
- [36] 李娜,孟江萍. 血必净对重症肺炎患者的疗效分析[J]. 中国生化药物杂志,2014,34(5):61.
- [37] 湛洪俊,欧江琴,刘良丽. 清肺保元汤联合西医治疗对重症肺炎患者血清 IL-2、IL-6、IFN- γ 的影响[J]. 中华中医药杂志,2012,27(11):3000.
- [38] 陈志冬,张莎莎,唐坎凯. 41 例重症肺炎的中西医结合疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(11):1580.
- [39] 张莎莎,陈志冬,吕文良. 中西医结合治疗重症肺炎[J]. 中华中医药学刊,2014,32(9):2302.
- [40] 李振英. 参附注射液联合小剂量糖皮质激素治疗对老年重症肺炎患者内皮功能与凝血状态的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(15):1668.
- [41] SONG Y, YAO C, YAO Y, et al. Xuebijing Injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia[J]. Crit Care Med,2019,47(9):e735.
- [42] 陈英吉. 痰热清注射液辅助抗生素降阶梯治疗老年重症肺炎[J]. 中国组织工程研究,2016,20(A02):130.

- [43] 杨小英,张雅静,冯硕,等. 中药随机对照试验作为证据利用的影响因素及改进策略[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(8):1002.
- [44] 蔡羽嘉,范金,张永刚,等. 老年抗感染领域药物干预系统评价中随机对照试验方法学质量的横断面调查[J]. 中国循证医学杂志,2021,21(4):457.
- [45] 衡明莉,陈丽嫦,王骏. 临床试验中缺失数据处理方法研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(22):2948.
- [46] 吴泰相,卞兆祥,李幼平,等. 临床试验原始数据透明化与共享:关于医学研究伦理的哲学命题及其对临床试验的意义[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(6):538.
- [47] 曾于珍,陈世耀. 临床研究结局指标选择与样本量估计[J]. 协和医学杂志,2018,9(1):87.
- [48] 刘炳林. 药物临床试验中疗效指标的选择[J]. 中国新药杂志,2017,26(18):2113.
- [49] 张昕洋,廖星,刘雪梅,等. 中药复方治疗脑血管病相关认知功能障碍随机对照试验的结局指标分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(23):5804.
- [50] 管慧,戴国华,宋超,等. 中医临床疗效评价替代指标的选择思路与方法[J]. 中华中医药杂志,2021,36(5):2807.
- [51] 徐小国,蒋萌. 替代指标在临床试验中的应用与局限性[J]. 中国临床药理学与治疗学,2006,11(10):1194.
- [52] 郭新峰,朱泉,赖世隆. 替代指标和中间指标及其在中医药疗效评价研究中应用价值的思考[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(7):585.
- [53] 陈千吉,陈红,张英,等. 运用混合方法研究构建中医疗效评价指标体系初探[J]. 中医杂志,2021,62(6):488.
- [54] 于长禾,张英,万颖,等. 基于结局指标重要性和中医药代表性构建中医临床疗效评价指标体系[J]. 中华中医药杂志,2021,36(3):1238.
- [55] 孙亚男,万颖,张英,等. 体现辨证论治干预效果的证候疗效特色结局指标集初探研究[J]. 中华中医药杂志,2020,35(10):4815.
- [56] SANDERS G D, MACIEJEWSKI M L, BASU A. Overview of cost-effectiveness analysis [J]. J Am Med Assoc, 2019, 321(14): 1400.
- [57] 郑颂华,吴泰相,商洪才,等. 中药复方临床随机对照试验报告规范 2017: CONSORT 声明的扩展、说明与详述[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(1):1.
- [58] CORDOBA G, SCHWARTZ L, WOLOSHIN S, et al. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review [J]. Br Med J, 2010,341:e3920.
- [59] 张英英,申晨,张颖,等. 以“总有效率”作为中医药疗效评价指标存在的误区[J]. 中国药物评价,2020,37(5):337.

[责任编辑 张燕]