

• 方法学 •

《COMET手册》1.0版解读及其对构建中医临床研究核心指标集的启示

邱瑞瑾¹, 李敏¹, 韩松洁¹, 何天麦¹, 黄涯¹, 陈静², 商洪才¹

1. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部和北京市重点实验室(北京 100700)
2. 天津中医药大学(天津 300193)

【摘要】 核心指标集是指特定健康领域的临床研究应当报告的最小指标集合。临床研究中使用核心指标集可减少研究结局指标报告的异质性,使系统评价/Meta分析能纳入更多研究结果进行合并,在一定程度上提高研究的价值和意义,减少经费浪费。近期,“有效性试验核心结局指标测量”(core outcome measures in effectiveness trials, COMET)工作组发布了《COMET手册》1.0版,该手册全面讨论了当前核心指标集研究中存在的问题,并推荐了解决方法。本文对《COMET手册》1.0版进行解读,并结合中医临床研究特色,分析该手册对构建中医临床研究核心指标集的启示,以期给相关研究者提供借鉴。

【关键词】 COMET手册; 核心指标集; 中医; 临床研究

Interpretation of the COMET handbook (version 1.0) and its insight for developing core outcome sets in clinical trials of traditional Chinese medicine

QIU Ruijin¹, LI Min¹, HAN Songjie¹, HE Tianmai¹, HUANG Ya¹, CHEN Jing², SHANG Hongcai¹

1. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, P.R.China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193, P.R.China

Corresponding author: CHEN Jing, Email: cjshcyc@126.com; SHANG Hongcai, Email: shanghongcai@foxmail.com

【Abstract】 A core outcome set (COS) is an agreed minimum set of outcomes that should be reported in all clinical trials in specific areas of health care. The use of COS can reduce the heterogeneity of outcomes reporting in different trials and enhance evidence synthesis in systematic review/meta-analysis by including more studies with the same outcome. It can also enhance the value of trials and reduce cost waste to some extent. Recently, Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) initiative has developed the COMET handbook (version 1.0). This handbook discussed the problems of COS research and made some recommendations. This paper interprets the COMET handbook (version 1.0) and analyses its insight on the construction of TCM clinical research COS, combined with the characteristics of TCM clinical research, in order to provide a reference for related researchers.

【Key words】 The COMET handbook; Core outcome set; Traditional Chinese medicine; Clinical trial

同类临床研究中测量和报告的结局指标有很大差异。有些研究没有报告或没有完整报告主要结局指标^[1,2];有些研究报告了极少使用的结局指标,如治疗肿瘤文献显示有超过25 000个结局指标仅在临床研究中出现一、两次^[3]。这导致很多研

究结果不能纳入系统评价或不能在系统评价中进行合并,无法给临床实践提供更高级别的证据,在一定程度上降低了研究价值,造成了浪费^[4]。结局指标报告不完整,提示存在潜在的选择性报告偏倚^[5],可能导致一些无效或不利的干预措施应用于临床。

核心指标集(core outcome sets, COS)是解决以上问题的关键。COS是指特定健康领域的临床研究中应当报告的最小指标集合^[6]。2010年,国际知名的循证医学领域专家成立“有效性试验核心

DOI: 10.7507/1672-2531.201707047

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(编号: 81430098); 第二批国家“万人计划”科技创新领军人才特殊支持经费资助(编号: W02020052)

通信作者: 陈静, Email: cjshcyc@126.com; 商洪才, Email: shanghongcai@foxmail.com

结局指标测量” (core outcome measures in effectiveness trials, COMET) 工作组, 致力于 COS 的构建、实施、传播和更新。同年, “基于共识标准选择健康测量工具” (consensus-based standards for the selection of health measurement instruments, COSMIN) 工作组发布了 COSMIN 清单, 主要用于评估患者报告结局 (patient-reported outcomes, PRO) 相关的测量工具质量^[7]。2016 年, COS 报告指南 (core outcome set-standards for reporting, The COS-STAR Statement) 发布, 规范了 COS 的报告标准^[8]。同年, COMET 与 COSMIN 两个工作组联合发布《为“核心指标集”选择结局指标测量工具的指南》^[9], 致力于帮助研究者在完成 COS 后, 为每一结局指标选择个合适的测量工具。这些声明和指南的发布是 COS 研究中的里程碑, 为 COS 的研究提供了有利的方法学支持。

COS 的概念自 2013 年被我国研究者引入到中医临床研究领域以来^[10,11], 逐渐受到中医研究者的关注, 并陆续有相关的 COS 在 COMET 数据库注册, 涉及稳定型心绞痛、慢性乙型肝炎、非瓣膜性房颤、非小细胞肺癌、高脂血症等疾病^[12-16]。目前 COMET 数据库收录的 COS 研究超过 1 000 项, 但这些研究采用的方法及对细节问题的处理并不统一, 研究质量尚不清楚。因此 2017 年 6 月, COMET 工作组发布了《COMET 手册》1.0 版, 全面讨论了在 COS 的制作、实施、复核、更新等方面的现状及问题, 并提出了推荐意见^[17]。本文针对《COMET

手册》的关键要点进行解读, 并结合中医临床研究特色, 探讨该手册对构建中医临床研究 COS 的启示, 以期给相关研究者提供借鉴。

1 《COMET 手册》的关键要点解读

目前大部分 COS 的研究采用了系统评价、名义小组法、德尔菲调查、共识会议、半结构化访谈中的一种或多种方法, 但是哪种方法是制作 COS 的“金标准”, 目前并无定论。《COMET 手册》讨论了这些方法的优劣, 并提出了 COS 的制作流程 (图 1)。

1.1 COS 的制作方法

《COMET 手册》提出制作 COS 的四个步骤, 对每步可能影响研究结果的细节问题进行讨论, 并对某些问题给出推荐意见, 具体如下:

1.1.1 确定 COS 的适用范围 第一步是确定 COS 的适用范围 (包括目标疾病、目标人群、干预措施)。研究者应预先规定 COS 适用范围: 适用于特定疾病的全部人群或部分人群 (如适用于所有乳腺癌患者, 或仅用于转移性乳腺癌患者); 适用于所有类型的干预措施或某种干预措施 (如手术、化疗); 适用于效果研究、效力研究或临床实践。

1.1.2 明确制作 COS 的必要性 第二步是明确制作 COS 的必要性。首先通过全面的文献检索以明确是否存在相关研究: 若无相关研究, 可对当前的临床研究或系统评价报告的结局指标的多样性进行评估, 如使用结局矩阵展示结局指标的不一致性

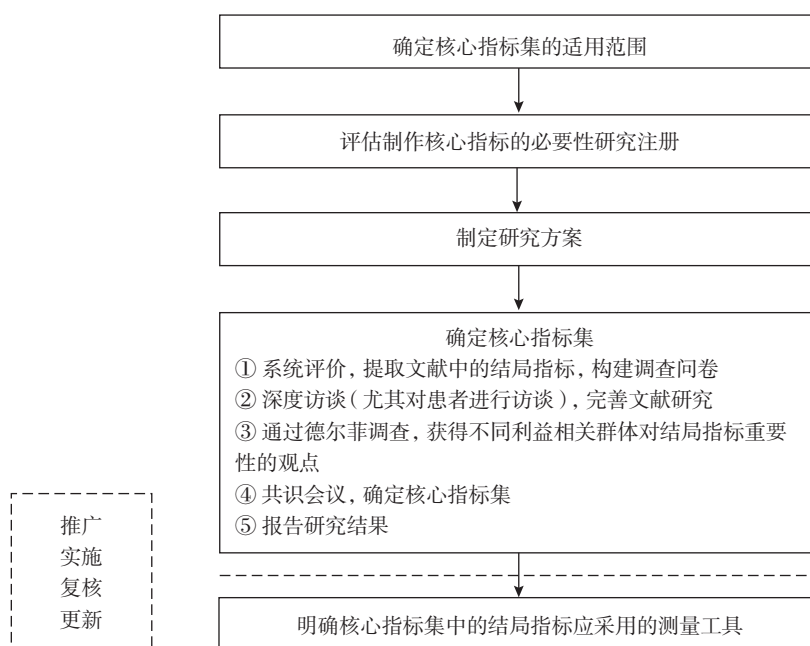


图 1 核心指标集的制作流程

及潜在的报告偏倚^[18](表 1),明确构建 COS 的必要性;若有相关研究,则应慎重考虑是否有必要制作一个新的 COS。现有 COS 若选择的利益相关群体较少,或共识范围有限,或方法学不完善,则仍可向 COMET 工作组申请制作新的 COS。若有其他工作组正在进行研究,则考虑能否进行合作,以完善相关研究,避免重复。

1.1.3 制定研究方案 第三步是制定研究方案。方案中,研究者应明确参与 COS 研究的利益相关群体(如医生、研究者、患者、政策制定者、企业代表和公众)。在选择利益相关群体时,应考虑不同群体的参与者人数、代表性、参与能力及潜在的利益冲突。一般而言,至少卫生技术专业人员和患者应参与到研究中。

1.1.4 确定 COS 中应测量的结局指标 第四步是确定应纳入 COS 的结局指标,主要有以下 6 个步骤:

① 通过系统评价构建结局指标原始清单。在进行系统评价时,文献检索时间应尽量缩短(如 24 个月以内),可避免工作量过大,也可帮助研究者获得最新的结局指标。

② 定性研究,如对患者进行半结构化访谈。得到患者对结局指标重要性的认识,补充结局指标原始清单。

③ 将结局指标进行分类,可分为病死率、生理学(或病理生理学)指标、感染、疼痛、生活质量、心理健康、社会心理学指标、功能(或功能状态)、治疗的依从性、治疗满意度、资源利用(或医疗资源利用)、不良事件(或副作用)等 12 类。

④ 确定调查问卷中结局指标条目清单,问卷应保证结构清晰、内容全面、语言简洁。

⑤ 明确短期结局指标及长期结局指标的测量时间。如一项 COS 建议仅在随访一年以上的研究中评估放射性损伤^[19]。

⑥ 确定结局指标的重要程度。结局指标的重要程度是决定能否被纳入 COS 的关键。大部分研究采用 9 分 Likert 评分系统,规定 1~3 分代表结局指标“不重要”,4~6 分代表“重要”,7~9 分代表“非常重要”。若某个结局指标得 7~9 分的比

例超过 70%,则该指标可纳入 COS。

但有许多因素可能影响不同利益相关群体对结局指标重要程度的判断,甚至影响 COS 的最终结果,对此,《COMET 手册》详细讨论了相关因素,并推荐了解决方法(表 2)。

1.2 为每个结局指标选择一个合适的测量工具

制作 COS 的目的是为帮助临床研究者或系统评价制作者选择应当测量的结局指标,以提高研究价值。因此,在完成 COS 后,研究者也应为纳入 COS 的每个指标选择一个合适的测量工具,避免因测量工具的多样性而造成结果无法合并。

1.3 COS 的推广方法

完成 COS 后应通过多种途径进行宣传和推广,鼓励更多的研究者使用。同时,也可和杂志、资金资助方、临床试验注册中心等进行合作,促使这些机构在接受论文发表、基金申请、研究方案注册时,能够审查相关研究是否使用了 COS,以促进 COS 的传播和实施,也更有利于在研究发表时发现潜在的选择性报告偏倚。

1.4 COS 的更新

制作 COS 的方法并没有“金标准”,但不同方法的质量及其对结果的影响尚不完全明确,需要进一步研究。随着研究的不断补充和更新,COS 也应定期复核与更新(如每五年或每十年进行一次更新),以保证实用性和先进性。

2 《COMET 手册》对构建中医临床研究 COS 的启示

COS 的概念最初是一些西方学者针对临床研究和系统评价中存在结局指标报告不一致的问题而提出的,属于新兴的研究领域。COS 的概念引入中医临床研究不足 5 年,目前只有少数研究者关注。《COMET 手册》为 COS 的研究者提供了很好的方法学借鉴,但由于中、西医理论体系的差异以及中医研究中存在的特殊问题,并不能照搬《COMET 手册》制作中医临床研究相关的 COS。因此,笔者针对《COMET 手册》的内容,分析该手册对构建中医临床研究 COS 的启示,以期给相

表 1 结局矩阵表举例^[18]

纳入研究	主要结局指标		其他结局指标		附加结局指标*
	新生儿活产率	生化妊娠率	临床妊娠率	异位妊娠率	新生儿体重
Smith 1999	0	×	√	×	×
Lowe 2001	√	0	×	√	×
Biggs 2004	×	√	√	×	√

*: 任何一个研究报告的指标;√: 完整报告了相应的结局指标;×: 未报告相应的结局指标;0: 结局指标报告不完整。

表 2 核心指标集的影响因素及推荐解决意见

影响因素	存在问题	现状	推荐意见
专家小组的数量	一个专家小组无法反映不同利益相关群体观点的差异；多个专家小组给综合不同利益相关群体的意见带来困难	不同研究选择的专家小组数量不同	未推荐
参与者人数	人数过少容易造成结果不准确	专业技术人员从 12 到 174 人不等，患者从 32 人到 185 人不等	应咨询专家指导委员会，并根据实际情况确定参与者人数；应考虑专家的代表性以及专家对相关问题的理解程度；每个利益相关群体的专家越多越好
问卷调查说明	语言表达不清或艰涩难懂可能会影响参与者对调查研究的理解	不详	问卷应用通俗易懂的语言表达，保证不同的利益相关群体均可以理解
德尔菲调查的轮次	不详	一般调查 2~3 轮，个别研究调查 6 轮	至少应进行 2 轮，需要考虑时间、成本及参与者的负担；每轮调查进行 2~3 周，如果应答率过低，后面的调查可适当延长时间
调查问卷的结构	不详	不详	避免使用术语，利益相关者应参与到调查问卷的设计及预调查中，以保证问卷的可理解性和有效性
问卷中条目的顺序	影响应答率；影响参与者对每个问题的真实反映	有研究显示问卷中条目顺序不同，参与者的应答率和真实反应不同	未推荐
开放性问题	可以丰富和完善结局指标的清单	有些研究中加入了开放性问题，研究目的不同，问题的提问方式和顺序不同	若放在问卷开头，可以让参与者在填问卷之前回答他们认为最重要的几个结局指标，确保没有遗漏；放在问卷结尾，可以让参与者回答他们认为重要，但是问卷中没有的结局指标，完善结局指标的条目
评分系统	不详	不同研究选择的评分系统不一样，最典型的是 GRADE 工作组推荐的 9 分 Likert 评分系统	未推荐
反馈方法	不详	只有一个专家小组时，反馈所有参与者对每个结局指标打分的平均值，容易忽略不同利益相关群体的意见；有多个专家小组时，采用的方法有三种：反馈所有参与者对每个结局指标打分的平均值、仅反馈参与者所属的利益相关群体的平均值、两种方式均反馈给参与者	未推荐
保留或删除条目	若保留所有的条目，可能因指标过多而增加参与者的负担，造成失访；若删除一部分条目，以后的参与者无法对已删除的指标打分，或者删掉对某些参与者重要的指标	哪种方法更好目前并无定论，主要根据原始结局指标的数目决定	在第二轮中保留所有的结局指标，使参与者有机会根据反馈的结果重新打分，但在后面的调查中，可以根据前两轮的结果剔除一部分结局指标
失访或失访偏倚	失访率过高会造成失访偏倚，影响最终的结果	大部分的研究认为每个利益相关群体的应答率在 80% 左右比较理想；判断是否存在失访偏倚的方法有两种：通过计算完成问卷者和未完成者对各项项目打分的平均分、计算完成和未完成的结局指标的平均分	若失访率过高，研究者应采取一些策略，如邮件或电话提醒，或适当延长调查时间；研究者应选择合适的方法来判断是否存在失访偏倚
共识的定义	共识标准太宽泛，可能会导致纳入核心指标集的指标过多；共识标准太严格，可能会导致一些比较重要的结局指标不能纳入核心指标集	不同的研究对“共识”所下的定义各不相同，目前并无统一的标准	未推荐，核心指标集研究者在方案中应明确，避免在德尔菲调查完成后更改标准而造成偏倚
共识的程度	德尔菲调查的每一轮都应评估达成共识的程度，通过共识程度来判断是否有必要继续进行德尔菲调查	评估共识程度的方法有：① 比较不同轮次之间更改分数的参与者人数，用百分比表示；② 比较相邻两个轮次中每个结局指标分数的变化，用标准差或四分位差表示	未推荐，核心指标集研究者应在方案中明确，并在研究结果中详细报告，如果和研究方案不一致，应解释原因

关研究者提供借鉴。

2.1 强调构建中医临床研究 COS 的必要性

《COMET 手册》明确指出，在进行研究前，应首先明确构建 COS 的必要性。如笔者拟构建中医治疗房颤的 COS，首先在 COMET 数据库中检索

到 3 项相关研究，仅有一项研究是由德国房颤联盟和欧洲心律协会于 2007 发起，采用共识会议法，在死亡、中风、症状和生活质量、节律、左心室功能、治疗费用、新兴的结局指标（如凝血因子、炎症介质、组织学和分子标记物）等 7 个方面达成共识^[20]。

此研究仅采用了共识会议法,并不清楚研究结果是否受个别专家影响。从近几年发表的系统评价来看,此研究的使用情况并不乐观:未推荐结局指标测量的时间,因此该COS是否适合随访时间较短的研究尚存疑问;未见复核与更新,最新的结局指标并未被考虑进去;纳入的利益相关群体仅有临床专家、企业代表和研究者,缺少患者的意见和观点。因此,此项研究需要在方法学上进一步完善。

房颤的中医临床研究和系统评价显示,中医研究者所选择的结局指标以临床疗效、症状及心电图疗效、中医证候疗效等替代指标为主,很少报告中风或病死率等重要结局^[21],与国外的研究有很大差异。因此中医临床研究照搬已有的COS并不完全合适。适合中医临床研究的COS,至少要有中医研究者参与;中医临床研究中常见的证候疗效指标是否应纳入COS,至少需要在中医临床医生和中医临床研究者中间达成共识;为了确保COS的可行性和推广性,应有患者参与研究;根据循证医学模式所提倡的最佳证据原则,构建COS应在系统评价的基础上进行。综上所述,笔者向COMET工作组申请制作房颤中医临床研究COS,将其应用范围设定为中医治疗有优势的非瓣膜性房颤,被COMET工作组批准,并已收录到COMET数据库中^[14]。

2.2 关注与证候相关的指标

当代中医临床常用的诊疗模式包括中医辨证论治、中医辨病与辨证论治相结合、中医辨证与专方专药应用、西医辨病与中医辨证论治相结合、西医辨病与专方应用、“无病从证,无证从病”等模式,其中最常用的是西医辨病与中医辨证论治相结合的现代病证结合模式^[22]。在这些诊疗模式中,中医证候评价占据了重要地位。目前大部分的中医临床研究报告了证候疗效指标。因此,在制作COS时,证候相关的指标至少应纳入结局指标原始清单。

将COS引入中医临床研究领域时曾提出,构建中医临床研究COS应考虑中医证候^[10]。不仅如此,国家食品药品监督管理局在《中药新药临床研究一般原则》、《中药注册管理补充规定》中也指出中药临床试验应观察中医证候及疗效^[23,24]。近些年证候类中药新药研究受到越来越多关注,因此对这类研究,可考虑构建中医证候疗效评价COS^[25]。

2.3 文献研究应全面

目前的中医临床实践及研究中,中医治疗方法(如中药、推拿、针灸)往往作为一种辅助治疗手段,西药治疗仍居主导地位。除非当前没有有效的治疗方法,或者有充分证据显示停用常规西医治疗

不会对患者造成损害,对多数疾病而言,仅有中医干预而无西医常规治疗的研究很难通过伦理审查。加上目前中医临床研究的质量普遍较低,大部分中医研究仅报告中间替代指标,只有极少数中医研究报告终点指标^[26,27],因此,为确保初始结局指标清单的全面性,研究者在进行系统评价时,应检索西医相关的研究,避免遗漏重要的结局指标。

2.4 选择利益相关群体应全面

在共识过程中,应全面选择相关利益群体,确保最终形成的COS具有广泛代表性。《COMET手册》建议,在COS的制作中,至少卫生技术专业人员 and 患者应参与到研究中。而中医临床实践及临床研究一般结合了西医的干预措施,因此,西医领域的相关专家(如临床医生、临床研究者)作为利益相关群体之一,也应参与到中医临床研究COS的制作中。

由于知识体系的不同,部分西医专家很难理解中医理论,甚至难以接受中医。因此,事先了解西医专家的喜好和价值观,选择对中医研究感兴趣的专家参与进来很重要,可减少因西医专家对中医的误解而造成失访或难以达成共识。此外,中西医结合领域的专家对中、西医的认识比较中立和客观,因此可以作为利益相关群体之一参与研究。

《COMET手册》虽然指出,每个利益相关群体的专家代表越多越好,但制作中医临床研究COS,应平衡好中、西医领域专家的数量。西医专家过少,其观点容易被忽视,可能导致一些重要的结局指标不能被纳入COS;西医专家过多,可能给共识造成困难,或导致最终的COS倾向于西医研究而缺乏中医特色。在德尔菲调查过程中,不建议对西医专家进行中医相关指标的调查,避免由于知识结构的差异而做出不合理判断,影响最终COS的结果。

2.5 患者作为利益相关群体之一应具有代表性

中医临床实践中,“四诊合参”(望、闻、问、切)贯穿诊断、治疗的始终,医生和患者会有密切的沟通和交流,患者的参与度一般较高。制作中医临床研究COS,患者应作为利益相关群体参与其中。在选择患者时,应充分考虑患者的代表性,尤其是教育背景和社会地位。教育背景不同,可能会影响患者对研究的认识,也会在一定程度上影响社会地位或对社会地位的主观感受,最终影响COS的结果。研究显示,个体对社会地位的主观感受越差,身体状况越差^[28,29],因此,社会地位的主观感受可能会影响不同患者对结局指标重要性的认识。

目前,我国城镇居民和农村居民所患疾病的分布有一定差异,所面临的压力不同,健康状况和对健康预期也不同,甚至在生活、工作的巨大压力下,个体真实的社会地位和主观的社会地位并不一致,若选择的患者人群过于单一,则可能导致患者对结局指标重要性的认识不能代表所有患病人群,影响最终COS的构成。

2.6 强调结局指标的测量时间

目前中医临床研究的结局报告以中间替代指标为主,很少报告终点指标,因此,很多系统评价难以判断中医药的长期疗效。原因与当前大部分中医临床研究的随访时间较短有关,但也不排除存在选择性报告的可能。我们认为,中医药治疗的优势病种以慢性病为主,不同研究的目的不同,观察时间的长短也不同,一味追求报告终点指标并不合适。因此,在中医COS中应明确每个结局指标测量的时间点,使中医COS能适合随访时间不同的研究。

3 启示

构建COS并将其应用到临床研究中,可解决同类临床研究结局报告异质性的问题,使更多研究可纳入系统评价/Meta分析中,给临床实践提供更高级别的证据^[4];可规范同类临床研究中必须报告的指标,帮助系统评价研究者更容易识别研究中存在的选择性报告偏倚^[2, 30, 31];报告重要的结局指标,可在一定程度上提高临床研究的价值,减少研究经费的浪费^[32]。若研究者选择了不合理的结局指标或者结局指标测量工具,可能违背伦理,因为受试者承担了参与临床研究的风险,但由于研究质量或价值较低从而对整个知识体系的贡献较少或没有贡献^[33]。因此,规范临床研究中应当报告的、重要的结局指标集合,可提高研究质量和价值,使研究结果能指导临床决策^[34]。

目前,国际上已有不少COS相关的研究,足以引起COMET工作组的重视并推出《COMET手册》来给当前的研究者提供指导和建议。制作COS的方法并没有“金标准”,当前的方法学也并不完善,有很多问题尚不明确,需要进一步研究,但《COMET手册》的发布无疑可以规范当前的研究,提高COS的研究质量。

中医临床研究需要有中医特色的COS,给中医临床研究者提供选择结局指标的依据,改变当前中医临床研究中常常报告中间替代指标,或生活质量、症状等主观指标的现象,使中医临床研究能够

更加客观化和规范化。在拟进行COS研究之前,研究者应有充分的文献研究基础。研究的目标疾病应是中医治疗有优势的病种,疾病范围不应过于宽泛,以免需要考虑疾病的共性而忽略个性,导致一些关键指标无法被纳入COS。目标疾病确定后,应初步进行文献研究,分析不同研究结局指标报告的差异,明确构建中医临床研究COS的必要性。研究者需要检索COMET数据库,查询有无相关的COS研究。如果有已完成的研究,则需要明确该研究是否为最新的研究,是否涵盖了所有相关的利益群体,方法学是否完善。若已有研究的方法学不完善,或并不完全适合中医临床研究使用,仍可尝试向COMET工作组申请进行新的研究。研究者需要提交一份简单的研究计划,经COMET工作组审核通过后,方可提交完整的研究方案,完成注册。

制定中医临床研究COS,需要保留中医特色,考虑中医证候。中医证候能否被纳入最终的COS,至少需要在中医临床医生和中医临床研究者中间达成共识。目前大部分的中医临床研究采用的是病证结合诊疗模式,其中中医证候是患者的纳入标准之一,也是疗效评价指标之一。因此,笔者认为,不管中医证候最终能否被纳入COS,都无法回避证候相关的指标,至少应该明确目标疾病的常见中医证候,使COS的使用者在证候的选择上保持一致。目前中医临床研究中,常采用症状积分法评价证候疗效,因此,明确相关疾病常见证候的核心症状,可以减少中医证候疗效评价的异质性,有助于中医证候疗效进行同类比较或合并。

《中华人民共和国中医药法》的颁布,将保障和促进中医药事业的发展上升到国家战略高度。中医药的发展若要保持长盛不衰的生命力,临床疗效是关键。而临床疗效评价需要有符合循证医学标准的高质量证据,其中选择合适的、重要的结局指标是基础。制作COS并不意味着临床研究者不可以选择其它指标,而是规定所有临床研究中至少应该报告COS的指标。本文通过解读《COMET手册》,希望能有更多的中医研究者关注COS研究,也期待相关研究者能完善方法学,并推广应用到COS的研究中,使未来更多的临床研究者在选择结局指标时有据可循,能完整地报告核心指标,提高中医临床研究的质量和临床价值,使更多研究纳入系统评价,为临床实践提供更高级别的证据。由此可见,COS的研究将会促进循证中医药学的学科发展,为中医药事业的标准化、国际化发展贡献力量。

参考文献

- 1 Kirkham JJ, Gargon E, Clarke M, *et al.* Can a core outcome set improve the quality of systematic reviews?-a survey of the Coordinating Editors of Cochrane Review Groups. *Trials*, 2013, 14: 21.
- 2 Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, *et al.* The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*, 2010, 340: c365.
- 3 Hirsch BR, Califf RM, Cheng SK, *et al.* Characteristics of oncology clinical trials: insights from a systematic analysis of ClinicalTrials.gov. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(11): 972-979.
- 4 Clarke M, Williamson PR. Core outcome sets and systematic reviews. *Syst Rev*, 2016, 5: 11.
- 5 Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, *et al.* Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*, 2004, 291(20): 2457-2465.
- 6 Available at: www.comet-initiative.org.
- 7 Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, *et al.* The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res*, 2010, 19(4): 539-549.
- 8 Kirkham JJ, Gorst S, Altman DG, *et al.* Core outcome set-standards for reporting: The COS-STAR Statement. *PLoS Med*, 2016, 13(10): e1002148.
- 9 Prinsen CA, Vohra S, Rose MR, *et al.* How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a "Core Outcome Set" - a practical guideline. *Trials*, 2016, 17(1): 449.
- 10 Zhang L, Zhang JH, Chen J, *et al.* Clinical research of traditional Chinese medicine needs to develop its own system of core outcome sets. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 202703.
- 11 邢冬梅, 张俊华, 张伯礼. 中医临床研究核心结局指标集形成路径. *中华中医药杂志*, 2014, 29(5): 1352-1355.
- 12 Available at: <http://www.comet-initiative.org/studies/details/391>.
- 13 Available at: <http://www.comet-initiative.org/studies/details/669>.
- 14 Available at: <http://www.comet-initiative.org/studies/details/941>.
- 15 Available at: <http://www.comet-initiative.org/studies/details/976>.
- 16 Available at: <http://www.comet-initiative.org/studies/details/983>.
- 17 Williamson PR, Altman DG, Bagley H, *et al.* The COMET Handbook: version 1.0. *Trials*, 2017, 18(Suppl 3): 280.
- 18 Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, *et al.* The impact of outcome reporting bias in randomized controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*, 2010, 340: c365.
- 19 Boers M, Tugwell P, Felson DT, *et al.* World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol Suppl*, 1994, 41: 86-89.
- 20 Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, *et al.* Outcome parameters for trials in atrial fibrillation. *EP Europace*, 2007, 28: 2803-2817.
- 21 王慧, 杨波, 周三凤. 稳心颗粒联合胺碘酮治疗心房颤动有效性和安全性的 Meta 分析. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(2): 161-164.
- 22 陈可冀. 病证结合治疗观与临床实践. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(8): 1016-1017.
- 23 Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/27432.html>.
- 24 Available at: <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/134582.html>.
- 25 邱瑞瑾, 张晓雨, 商洪才. 证候类中药新药临床疗效评价方法探索. *世界中医药*, 2017, 12(6): 1230-1234.
- 26 王妍, 张弛, 查青林, 等. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛随机对照试验报告质量评价. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(2): 161-167.
- 27 毛兵, 王刚, 陈小东, 等. 《中国中西医结合杂志》发表随机对照试验报告的质量评价. *中国循证医学杂志*, 2006, 6(4): 297-304.
- 28 Cené CW, Halladay JR, Gizlice Z, *et al.* Associations between subjective social status and physical and mental health functioning among patients with hypertension. *J Health Psychol*, 2015, pii: 1359105315581514.
- 29 Euteneuer F. Subjective social status and health. *Curr Opin Psychiatry*, 2014, 27(5): 337-343.
- 30 Hutton JL, Williamson PR. Bias in meta-analysis due to outcome variable selection within studies. *Appl Stat*, 2000, 49: 359-370.
- 31 Blackwood B, Marshall J, Rose L. Progress on core outcome sets for critical care research. *Curr Opin Crit Care*, 2015, 21(5): 439-444.
- 32 Chan AW, Song F, Vickers A, *et al.* Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet*, 2014, 383(9913): 257-266.
- 33 Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, *et al.* Increasing value and reducing waste in research design, conduct and analysis. *Lancet*, 2014, 383(9912): 166-175.
- 34 Heneghan C, Goldacre B, Mahtani KR. Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. *Trials*, 2017, 18(1): 122.

收稿日期: 2017-07-11 修回日期: 2017-10-17

本文编辑: 熊鹰