

重复测量法在胃炎颗粒治疗慢性浅表性胃炎疗效评价中的应用分析

魏明¹, 陈静, 邵明义¹, 段飞¹, 邱建利³ (1. 河南中医学院第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 洛阳市第一中医院, 河南 洛阳 471000; 3. 河南中医学院, 河南 郑州 450008)

摘要: **目的** 探讨重复测量方法用于中医药临床疗效评价的作用与效果。**方法** 在中药胃炎颗粒治疗慢性浅表性胃炎的临床研究中, 研究设计采用重复测量设计(Repeated Measures Design), 对疗效指标采用多个时点测量, 数据结果分别采用重复测量设计的分析法和常规 *t* 检验分析法。**结果** 重复测量分析和 *t* 检验结果均显示治疗后组间比较没有差异; 重复测量轮廓分析折线图显示, 中医证候积分随观测时点推移显著减少, 在 4 周之前减少较快, 之后减少较慢。**结论** 重复测量设计可以客观地反映疾病随着治疗时间推移动态变化的过程, 在时间维度上对临床疗效做出更合理、客观的综合评价。

关键词: 慢性浅表性胃炎; 疗效评价; 重复测量设计

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2013)03-0323-03

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.03.030

Application of Repeated Measures to Evaluate Therapeutic Effect of *Weiyang* Granula for Chronic Superficial Gastritis

WEI Ming¹, CHEN Jing², SHAO Mingyi¹, DUAN Fei¹, QIU Jianli³ (1. The First Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 Henan, China; 2. Luoyang First Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luoyang 471000 Henan, China; 3. Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008 Henan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the role and effect of the repeated measures for evaluating clinical efficacy of Chinese medicine. **Methods** In the clinical study of traditional Chinese medicine *Weiyang* granula in treating chronic superficial gastritis, repeated measures were used as the study design, efficacy evaluation factors at multiple time points were monitored, and the data were managed by repeated measures design analysis and conventional T-test analysis. **Results** The repeated measure analysis and T-test results showed that there was no difference between the two groups after treatment. The repeated measures contour analysis line chart showed that TCM syndrome score significantly decreased with the prolongation of observation time, the score decreased rapidly in the first four weeks and then slowed down in the next week. **Conclusion** Repeated measurement design can reflect the dynamic changing process of disease with treatment time, and will help making a reasonable, objective and comprehensive evaluation of clinical efficiency in the dimension of time.

Keywords: Chronic superficial gastritis; Therapeutic efficiency evaluation; Repeated Measures Design

中医药的临床疗效评价是确定中医药临床治疗效果的主要内容, 如何使临床疗效指标的选择、测量、评价符合疾病特点, 是近年来中医药临床研究的重点。本研究是在“十一五”国家支撑计划课题: 中医药防治慢性浅表性胃炎疗效评价及综合治疗方案的基础上, 以中药胃炎颗粒治疗慢性浅表性胃炎(脾胃湿热证)临床观察为研究对象, 在临床研究过

程中对疗效指标以多个时点测量, 采用重复测量设计的分析方法进行评价, 以期解决中医药临床疗效评价不能动态反应疗效变化过程之不足的问题^[1]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源于河南中医学院第一附属医院 2009 年 5 月~2010 年 8 月消化科门诊或住院病

收稿日期: 2012-10-24

作者简介: 魏明, 女, 主任医师, 研究方向: 中医药防治消化性疾病疗效评价研究。Email: wmm1383718@126.com。

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划(2007BAI20B094)。

人,通过胃镜筛选符合条件的慢性浅表性胃炎(脾胃湿热证)患者64例,随机分为治疗组32例和对照组32例,两组各有2例中途失访或未完成临床试验,资料不全,按照剔除及脱落标准,予以剔除,不参加疗效的统计。治疗组:男14例、女16例,对照组:男16例,女14例;治疗组年龄最大者64岁,最小者28岁,对照组年龄最大者64岁,最小者25岁;治疗组病程最长者360个月,最短1个月,对照组病程最长者240个月,最短1个月。两组患者在性别、年龄、病程分布上均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 中医诊断标准参照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会2003年制定的标准^[2]和《中药新药临床研究指导原则》^[3]。西医诊断标准及病情程度分级标准参考文献^[4]方法,内镜诊断标准参照2003年中华消化内镜学会大连会议慢性胃炎内镜分型分级标准^[4]。

1.3 研究方法 本研究采用多中心随机、双盲、阳性药物平行对照、重复测量设计方法。

1.3.1 治疗方法 治疗组患者口服胃炎颗粒(由藿香10 g、川朴15 g、法夏15 g、茯苓15 g、黄芩15 g、郁金15 g、柿蒂15 g、公英30 g组成)。每天1剂,分2次口服。胃炎颗粒为中药免煎颗粒,江苏江阴天江制药厂生产,批号:0901330。同时加服施维舒模拟胶囊(日本卫材苏州制药有限公司,规格、包装与施维舒相同),疗程为8周,8周后复查胃镜;停药4周后随访。对照组患者口服施维舒胶囊(每粒50 mg,日本卫材株式会社),每次1粒,每日3次。同时加服胃炎颗粒剂模拟剂,外包装和胃炎免煎颗粒剂相同,疗程为8周,8周后复查胃镜;停药4周后随访。

1.3.2 测量指标及疗效判定 ①中医证候积分;②胃镜。中医证候疗效标准参照国家药监局颁布的《中药新药临床研究指导原则》(2002版)^[3];胃镜疗效判定标准参照2003年中华消化内镜学会大连全国慢性胃炎专题讨论会^[5]。

1.3.3 统计学处理方法 采用SPSS19.0统计学软件,所有的统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 被认为所检验的差异有统计意义。分类有序资料采用秩和检验,分类无序资料采用卡方检验,连续资料符合正态分布采用 t 检验,不符合正态分布采用秩和检验。重复测量资料采用重复测量的方差分析法;如资料类型符合条件则进行单变量的两因素方差分析;如不符合球形假设检验,则采用Greenhouse-Geisser法

和Huynh-Feldt法做校正。

2 结果

2.1 中医证候疗效比较

2.1.1 采用 t 检验统计治疗前后中医证候积分 两组间患者治疗前中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性;治疗后中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但两组内中医证候积分治疗前后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 治疗前后两组中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Table 1 Comparison of TCM syndrome score of the two groups before and after treatment

组别	n	中医证候积分	
		治疗前	治疗后
治疗组	30	25.73 $\pm$ 4.79	6.16 $\pm$ 2.93*
对照组	30	25.87 $\pm$ 6.76	7.33 $\pm$ 2.96*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.1.2 采用重复测量方法分析两组中医证候积分 以中医证候积分作为因变量,观测时点作为时间因素,组别作为自变量纳入重复测量方差分析模型,Mauchly球形假设检验显示,观测时点数据不符合球形假设($\chi^2=134.086$, $P=0.000$),见表2。故应采用Greenhouse-Geisser法和Huynh-Feldt法做校正,校正及组间效应方差分析见表3和表4。表3结果显示,模型中时间因素有统计学意义,组别间差异无统计学意义,由图1轮廓分析折线图可见,中医证候积分随观测时间推移显著减少,在4周之前减少较快,之后减少较慢,但两组间差异无统计学意义。

表2 两组中医证候积分的重复测量方差分析

Table 2 Repeated measurement analysis of variance of TCM syndrome score of the two groups

变异来源	校正法	III型平方和	自由度	均方	F	P
时间	Greenhouse-Geisser	15 386.38	1.753	8 775.056	500.462	0
	Huynh-Feldt	15 386.38	1.835	8 385.527	500.462	0
时间*组别	Greenhouse-Geisser	16.847	1.753	9.608	0.548	0.557
	Huynh-Feldt	16.847	1.835	9.181	0.548	0.565
误差	Greenhouse-Geisser	1 783.173	101.699	17.534		
	Huynh-Feldt	1 783.173	106.423	16.756		

注:Mauchly's Test of Sphericity: $\chi^2=134.086$, $P=0.000$, $df=9$; Greenhouse-Geisser=0.459; Huynh-Feldt=0.250。

2.2 胃镜疗效比较 见表4。统计结果显示, $Z=-1.100$, $P=0.271$,治疗组与对照组胃镜疗效差异无统计学意义。

表 3 中医证候积分组间效应的方差分析

Table 3 Variance analysis of the effect of TCM syndrome score of the two groups

变异来源	III 型平方和	自由度	均方	F	P
截距	68 887.053	1	68 887.053	1.28E+03	0
组别	71.053	1	71.053	1.322	0.255
误差	3 117.493	58	53.75		

表 4 两组胃镜疗效比较 [n(p/%)]

Table 4 Comparison of the effect of endoscopy of two groups

组 别	n	治愈	显效	有效	无效	Z	P
治疗组	30	4(13.30)	9(30.00)	9(30.00)	8(26.70)	-1.100	0.271
对照组	30	11(36.70)	4(13.30)	8(26.70)	7(23.30)		

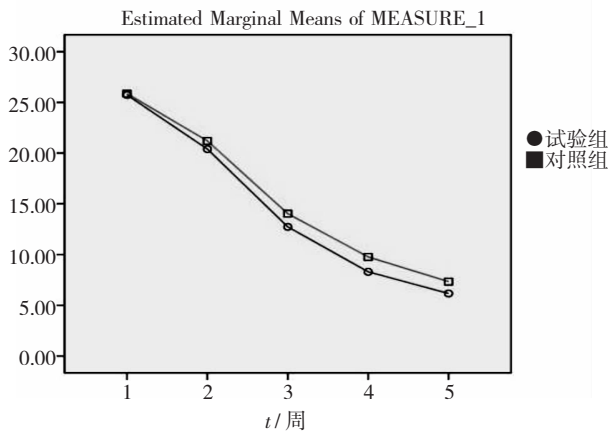


图 1 中医证候积分轮廓分析折线图

Figure 1 The line chart of contour analysis of TCM syndrome score

3 讨论

本研究是由广州中医药大学脾胃研究所和我院消化科联合承担的“十一五”国家支撑计划常见病临床研究课题，该方对慢性浅表性胃炎（脾胃湿热型）患者安全、有效^[6]。使用中药饮片颗粒剂型，具有质量可控，服用方便等优点，有利于进行慢性浅表性胃炎中医药优化治疗方案的研究，客观评价中医药治疗慢性浅表性胃炎的临床疗效。

目前，临床研究的数据分析时，疗效分析所常用的 *t* 检验、方差分析等，都要求各次观察是相互独立的，而事实上，在临床研究中同一处理因素在不同时间点上的效应指标并非都是独立的，后一次的测量结果可能受到前一次测量结果的影响。但是，*t* 检验、方差分析等方法不能真实反映研究数据随着观测时点推移的动态变化过程。在很多临床研究中，即使对每位受试者的效应指标进行多次重复测量，但在统计分析时仅处理和分析治疗前后的数据差异时，略去了治疗期间各时点的重复观测数据。这不仅浪费了研究数据，也不利于评价中医药治疗效应的动态变化和跨时点的综合结局^[7]。

重复测量设计^[8]是通过在一组或多组受试者中的同一个体在不同时点进行多次测量或评价以获取该组受试者在不同时点临床结局的综合评价，它可以在“时间”维度上对受试者做出更为客观的综合评价。将重复测量的设计方法应用于慢性浅表性胃炎的临床疗效评价中，通过对受试者的效应指标进行多次测量，可以及时、准确对数据信息进行分析处理，对客观评价其临床疗效、认识其作用特点都有重要的意义。

本研究采用重复测量设计，以慢性浅表性胃炎疗效评价为载体，探索重复测量设计与分析方法的适用条件及应用中需注意的问题。在设计时考虑到慢性浅表性胃炎疾病本身的特点和患者的就医习惯，将重复测量的评价时点定为 2 周 1 次访视，8 周为 1 个疗程。重复测量分析可以更加全面利用各个时点数据，报告和分析各时点效应指标的时间变化趋势。中医证候积分经重复测量分析显示，时间因素比较有显著性意义，但组别间差异无统计学意义。轮廓分析折线图显示，中医证候积分随观测时点推移显著减少，在 4 周之前减少较快，之后减少较慢，但组间差异无统计学意义。可见，重复测量设计是对传统设计方法的一种有益补充，可以在时空维度上对受试者做出更为客观的综合评价^[9]。在中药临床研究中合理的应用重复测量设计与分析方法可以更为客观、全面地反映在时间上中药对受试者临床结局的影响，更为充分体现中药防治疾病的动态变化和治疗过程的总体效果。

参考文献：

[1] 陈静，邵明义，魏明，等. 重复测量设计的方法在慢性疾病疗效评价中的应用探讨[J]. 辽宁中医杂志，2012，39(3)：442-443.
[2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎的中西医结合诊治方案[J]. 现代消化及介入诊疗，2005，10(3)：181.
[3] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：114-121.
[4] 于中麟. 慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见[J]. 中华消化内镜杂志，2004，21(2)：77-78.
[5] 李兆申. 全国慢性胃炎诊治研讨会纪要[J]. 中华消化内镜杂志，2004，21(2)：99.
[6] 韦嵩，劳绍贤. 脾胃湿热证大鼠模型复制及其水通道蛋白表达的研究[D]. 广州：广州中医药大学博士，2005.
[7] 温泽淮. 中药临床试验重复测量设计与分析方法的探讨[D]. 广州：广州中医药大学，2006：1-6.
[8] 宋艳艳，何清波，苏炳华. 分类数据的重复测量及其在临床试验中的应用[J]. 上海第二医科大学学报，2005，25(3)：293-300.

(编辑：梁进权)