

观察性临床研究方案

项目名称 任督二脉治疗胞宫和脑疾病的“体表-经络-脏腑相关”规律研究——针灸任脉对原发性痛经的治疗规律研究

申请人 马玉侠

所在科室 中医外治中心

电 话 68616189

移动电话 18653115177

电子信箱 myxia1976@163.com

版本号：2.1

版本日期：2023-12-28

山东中医药大学附属医院

临床研究中心制

1 研究背景及立项依据

原发性痛经 (primary dysmenorrhea, PD) 患者的盆腔和生殖器官无器质性病变, 主要表现为因月经期或者月经期前后出现的周期性痉挛性疼痛而影响生活质量, 严重者可能因剧烈疼痛而晕厥。PD 在青年未婚女性中发病率较高, 对该部分人群的生活质量带来了较大困扰。目前临床指南中对 PD 的治疗主要是采用非甾体类抗炎药、口服避孕药等, 即时止痛效果尚可, 但存在易复发副作用明显等问题。目前西医治疗方法存在局限性, 且针灸在 PD 的治疗中具有一定的优势, 一些研究报告显示针灸疗法能够明显减轻 PD 发作时的疼痛程度, 有效缩短疼痛时间, 并能减少恶心、呕吐、头晕、乏力等伴随症状, 且无不良反应, 疗效显著。

本研究利用多中心、大样本、前瞻性的研究方法结合病例注册登记研究, 总结任脉体表刺激的主要方式——针灸治疗 PD 的经络-结局关键指标数据, 探索针灸任脉治疗 PD 的相关治疗规律。

本研究属于项目研究的第二阶段, 即采用大样本前瞻性队列研究, 对真实世界针灸治疗 PD 的选穴组方进行分析挖掘, 以总结针灸任脉治疗胞宫疾病的特异性治疗规律, 形成基于临床证据的针灸任脉治疗 PD 的优化方案, 为证实基于传统“经络-脏腑相关”理论指导下的“任脉-胞宫相关”提供依据。

2 研究目的

通过真实世界多中心大样本的病例注册登记研究, 获得针灸任脉穴或含任脉穴、任脉阳性点治疗 PD 的临床疗效数据, 利用多模态数据分析, 揭示任脉对胞宫疾病的治疗规律。

3 研究设计

3.1 研究类型

本课题为前瞻性队列设计的多中心病例注册登记研究。

3.2 样本量计算及分组

本研究为基于真实世界的病例注册登记研究, 依据受试者治疗过程中是否接

受任脉针灸的实际情况而分为任脉针灸组和非任脉针灸组 2 组。参考相关文献^[1]中针灸对 COX 痛经症状量表 (Chinese Medicine Syndrome Scale, CMSS) 改善情况并结合前期临床专家诊疗实践经验及预试验结果对本研究样本量进行估算, 同时考虑研究时间对课题的限制, 按照任脉针灸组有效率 88%、非任脉针灸组有效率 80%, 两组样本量比值 3:1 的比例, 80% 的检验效能, $\alpha=0.05$, 计算得出任脉针灸组 718 例, 非任脉针灸组 239 例, 考虑 20% 的脱落率, 设定任脉针灸组 898 例, 非任脉针灸组 299 例, 共 1197 例。

$$n = \frac{[u_{\alpha}\sqrt{2\bar{p}\bar{q}} + u_{2\beta}\sqrt{p_0q_0 + p_1q_1}]^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

公式中 p_0, p_1 分别表示任脉针灸组和非任脉针灸组的有效率

$$\bar{p} = (p_0 + p_1)/2, \bar{q} = 1 - \bar{p}, q_1 = 1 - p_1$$

3.3 研究现场及研究对象

3.3.1 研究现场: 山东中医药大学附属医院、山东中医药大学第二附属医院、北京中医药大学东直门医院

3.3.2 研究对象: PD 患者

3.3.3 诊断标准

西医诊断标准:

制定标准参考 2017 年加拿大妇产科协会 (Canadian Obstetrics and Gynecology Association, SOGC) 制定的《原发性痛经共识指南》^[2] 中的 PD 诊断标准:

(1) 临床主要症状表现为月经来潮前或月经来潮后发生耻骨弓上隐痛或者痉挛性疼痛, 疼痛症状一般持续 1-2 日, 也可延续至第 3 日。

(2) 可伴有头晕乏力、四肢逆冷、恶心呕吐、腹泻等伴随症状, 严重者甚至可能出现晕厥。

(3) 妇科彩超排除生殖器官明显的器质性病变。

3.3.4 纳入标准

(1) 符合 PD 的诊断标准;

(2) 年龄 16~35 岁;

(3) 月经周期规律 (28 ± 7 天);

(4) 过去 3 个月经周期的痛经疼痛视觉模拟量表评分 (VAS) 平均分 ≥ 4;

(5) 签署知情同意书。

3.3.5 排除标准

(1) 经 B 超等辅助检查, 证实由于盆腔炎、子宫内膜异位症、子宫腺肌病等疾病或其他因素引起的继发性痛经者;

(2) 妊娠或哺乳期妇女;

(3) 合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重危及生命的原发性疾病以及精神病患者;

(4) 月经周期不规律者以及间歇性痛经发作者。

(5) 拒绝参加登记调查者。

3.3.6 剔除标准

(1) 不符合纳入标准而被误纳入者。

(2) 未按规定治疗, 无法判定临床疗效者。

(3) 无治疗记录或资料不全影响疗效判断者。

(4) 在治疗过程中出现严重的不良反应, 无法继续治疗者。

(5) 在治疗期间被检查出怀孕者。

(6) 不能完全遵循本研究制定的标准流程接受治疗, 或自行接受其他与本研究无关的药物或非药物治疗, 从而导致本研究结果出现干扰者。(注: 符合上述任意一条者, 将从研究中剔除)。

3.3.7 中止与脱落标准

(1) 病人自行退出者。

(2) 依从性差, 未按时复诊, 不能完成全程治疗观察者。

(3) 失访者。

3.4 研究方案

3.4.1 筛选期:

医师在筛选期采集受试者基线数据, 包括基本病史、一般资料等, 根据纳排标准评估受试者数据, 并根据评估确定受试者符合入组标准, 并签署知情同意书。

3.4.2 治疗期：

医师根据受试者实际情况选择普通针刺、电针、艾灸治疗，并记录受试者针灸处方中是否包含任脉针灸方式、结局指标及不良事件。

3.4.2.1 PD 针灸治疗方案选穴推荐

推荐穴位：任脉阳性反应点（选择前期通过经络诊疗仪对患者任脉进行经络诊察确定的阳性反应点）、关元、三阴交、中极、气海、次髎、地机、十七椎、足三里（依据前期文献统计）。依患者情况由医师选择推荐穴位进行治疗，并可根据辨证加减穴位。

3.4.2.2 常用针灸方法及疗程

（1）疗程及治疗频次

①**普通针刺及电针：**1) 月经来潮之前 3-7 天开始治疗，每天治疗 1 次，至月经来潮后停针，1 个月经周期为 1 疗程，分别于每个疗程后观察疗效，3 个疗程后随访 1 个月经周期；2) 或疼痛发作时进行普通针刺治疗，共治疗 1 次。

②**艾灸：**月经来潮之前 3-7 天开始治疗，根据艾灸类型及患者实际情况由医师确定治疗频率；1 个月经周期为 1 疗程，分别于每个疗程后观察疗效，3 个疗程后随访 1 个月经周期。

（2）治疗方法

①普通针刺

针具：由研究中心统一配送，使用华佗牌一次性无菌针灸针（生产厂家：苏州华佗医疗器械有限公司），规格为 0.30mm×40mm 或 0.30mm×50mm。

补泻手法说明：穴位在针刺得气后每穴均施以平补平泻法约 0.5min，之后每隔 10min 行针 1 次，每次行针 0.5min 左右，留针 30min 后出针。其中多穴位针刺顺序，按“先阳后阴，先上后下”的原则进行。

②电针

针刺操作：针刺操作同普通针刺。

电针操作：将电针仪器与针灸针连接起来，确保连接稳定，设置合适的电针参数，如波形、波幅、频率、节律等。

电针刺激：逐渐增加电流刺激的强度，以受试者能够感受到微刺激但不引起疼痛为宜。

治疗结束: 电针持续刺激 30min 后, 停止电流刺激, 先拔出电线, 再将针头缓慢取出。

③ 艾灸

准备艾绒、艾条或压制成的艾炷以及艾炷器具, 如艾炷盒、艾炷架或艾炷灸盒等, 并选择适宜的艾灸方案。控制每个穴位或阳性反应点的艾灸时间, 一般为 15-30 分钟。

根据需要, 可以使用隔物灸: 将适当材料 (如姜片、药粉等) 放在艾炷或器具和皮肤之间, 然后将点燃的艾绒、艾条或压制成的艾炷放在上方。确保材料与皮肤之间有足够的隔离, 避免烫伤。

根据需要, 可以使用温针灸: 选择穴位方案后进行针刺, 艾绒或艾炷固定于针柄上点燃。注意控制温度和时间, 确保安全和舒适。

根据需要, 可以使用温和灸: 将点燃的艾条或压制成的艾炷对准穴位, 距离皮肤适当距离, 避免烫伤。

④ 方案加减

普通针刺、电针及艾灸治疗为本研究基本治疗方案, 治疗时临床医师可根据临床实际增加相应伴随治疗, 并将治疗内容详细记录于病例报告表, 如中药 (用药时间、辨证、治疗原则、处方)、西医治疗 (药物名称、剂量、单位、给药频率、给药途径、持续时间、适应症)。

(3) 受试者在疼痛难以忍受时可口服课题组提供的布洛芬缓释胶囊 (生产厂家: 中美天津史克制药有限公司), 0.3g/次, 每日 1-2 次。疼痛缓解后暂停服用, 并详细记录于病例报告表。

3.4.3 随访期

研究者在治疗结束后的一个月经周期进行随访, 与受试者进行面对面或远程随访, 并记录随访期的结局指标及不良事件。治疗后每个月经周期结束时记录观察指标, 记录不良事件等, 试验结束后采用电话、微信或 E-mail 等对受试者进行随访。

3.4.4 疗效判定标准

根据《中药新药临床研究指导原则》^[3]进行疗效评定, 治疗积分参考 CMSS 总得分。疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%(尼莫地平法)。

临床控制:经治疗后, 痛经基本消失, 积分减少 $\geq 95\%$;

显效:经治疗后, 痛经明显缓解, 无需止痛措施, 对日常生活及工作无影响, $70\% \leq$ 积分减少 $< 95\%$;

有效:经治疗后, 痛经稍减轻, 疼痛感仍较严重, 需予止痛措施, 影响日常工作及生活, 积分减少 $30\% \leq$ 积分减少 $< 70\%$;

无效:经治疗后, 疼痛无任何改善或愈加严重, 积分减少 $< 30\%$ 。

3.5 观察指标

经前治疗:

3.5.1 主要结局指标: COX 痛经症状量表 (Cox Menstrual Symptom Scale, CMSS) [4]

CMSS 痛经症状量表是一种用于评估痛经症状的量表。该量表由多个项目组成, 每个项目描述了痛经症状的不同方面, 如痛经的程度、持续时间、伴随症状等。每个项目都有一个 0-4 的五级评分标度, 其中 0 表示没有症状, 4 表示最严重的症状。

3.5.2 次要结局指标:

(1) 简化的 McGill 疼痛问卷 (Short-Form McGill Pain Questionnaire, SF-MPQ) [5]: SF-MPQ 是一种简化的 McGill 疼痛问卷, 用于评估疼痛的特征和感受。评第 1 项时, 向受试者逐步提问, 根据受试者回答的疼痛程度在相应级别记号。评第 2 项时, 图中线段长 10cm, 并按 mm 定出刻度, 让受试者用笔根据自己疼痛感受在线段上表明相应的点。评第 3 项时根据受试者主观感受在相应分值上作记号。最后对 PRI、VAS、PPI 进行总评, 分数越高疼痛越重。

(2) 中医证候积分: PD 中医证候积分用于评估 PD 受试者的中医证候特征和严重程度。该积分系统由多个项目组成, 每个项目描述了不同的中医证候表现。每个项目都有一个对应的积分值, 将相应的积分值进行累加。其中舌象、脉象由医生填写, 其余由受试者填写。

(3) 不良事件

不良事件是在医疗机构中被工作人员主动发现的, 或受试者在接受诊疗服务过程中出现的, 除受试者自身疾病自然过程外的各种因素所致的不安全隐患、状

态或造成后果的负性事件。如针刺引起的晕针、滞针、皮下出血、血肿, 艾灸引起的烫伤、红疹, 针刺治疗结束后的酸胀感等情况及其他不良反应。

3.5.3 结局观察时间

指标观察时点及随访时间: 治疗前、治疗后每个月经周期结束时(可能为 1-3 个月经周期月经结束时)观察以上指标, 结束治疗后的第 1 个月用电话、微信或 E-mail 对患者进行随访。

疼痛发作时治疗:

采用视觉模拟评分(VAS)法, 观察针刺前(10min 内)及针刺开始后 5min、10min、20min、30min 的即刻镇痛效应, 起针后半小时、1 小时、2 小时的疼痛变化情况; 治疗前及治疗当次月经周期经期结束时 COX 痛经症状量表。

3.6 数据管理与统计分析方案

3.6.1 注册登记信息

(1) 多中心和医生的基本情况

多中心的基本信息主要包括各单位的名称、级别、所在地和医院性质; 研究医生的基本信息主要包括姓名、年龄、性别、居住地、联系方式、教育背景、工作单位、执业年限、从业资历(高级或初中级职称)等。

(2) 患者的基本信息

患者的基本信息主要包括基本的人口学特征如姓名、年龄、性别、民族、ID 号、居住地、职业、婚姻状况、教育程度、联系电话等。

(3) 首诊信息

首诊信息包括: 首诊日期、主诉、现病史(病因、月经情况、既往治疗情况、伴随症状、饮食、睡眠、二便)、既往史(月经初潮、孕产史、流产史、既往重大疾病、家族史、手术史)等。患者基本信息和首诊信息于患者初次就诊时完成登记。

(4) 治疗信息

干预方式、用药情况、

(5) 观察指标

CMSS、SF-MPQ、中医证候积分、不良事件。指标观察时点及随访时间: 治疗前、治疗后每个月经周期结束时(可能为 1-3 个月经周期月经结束时)观察以上

指标, 结束治疗后的第 1 个月用电话、微信或 E-mail 对患者进行随访。

3.6.2 数据收集和管理

(1) 病例报告表/电子数据记录

研究者按照病例报告表 (CRF) 填写要求, 如实、详细、认真记录相应内容, 医师处方用药信息则保存在结构化的临床信息采集系统。为保证数据准确性, 病例报告表将由两位录入员使用临床研究电子数据管理系统 (REDCap) 网页版独立进行在线录入并校对。

(2) 病例报告表填写流程

研究阶段 项目	筛 选 期	治疗阶段 (3 个月经周期)				随访
		第一次月经周 期	第一次月经周 期结束时	第二次月经周 期结束时	第三次月经周 期结束时	第四月经周期 结束时
病例筛选与入组						
采集基本 病史	√					
填写一般 资料	√					
确定患者 入选 / 排 除	√					
B 超检查 (子宫及双 附件)	√					
签署知情 同意书	√					
疗效性观察 (经前治疗)						
COX 痛经症 状量表 (CMSS)	√		√	√	√	√
简化的 McGill 疼 痛问卷 (SF-MPQ)	√		√	√	√	√
原发性痛 经中医证 候评分	√		√	√	√	√
疗效性观察 (疼痛发作时治疗)						
COX 痛经症 状量表 (CMSS)	√		√			
视觉模拟 评分 (VAS)		√				
其他工作						
合并用药			√		√	

患者依从性统计		√	√	√	√	√
记录不良事件		√	√	√	√	√

(3) 数据管理

所有质控文件资料完整并按规定归档，课题任务书/协议书、临床研究方案、研究工作手册、伦理委员会批件、临床协调会议资料、一级质量检查记录、监查报告等材料应有专门的资料档案柜上锁保存。

病例报告表在按要求完成数据录入和核查后，按编号的顺序归档保存，并填有检索目录等，以备查考。电子数据文件包括数据库、检查程序、分析程序、分析结果、编码本和说明文件等，应分类保存，并有多个备份保存于不同磁盘或记录介质上，妥善保存，防止损坏。所有检查结果及研究病历均需留档至少保存 5 年，保证数据可溯源。

3.6.3 统计方案

研究数据集对符合方案分析集 (Pre-protocol, PP) 进行统计分析。PP 集主要是指依从性好、符合试验方案规定、同时完成登记研究需求中所有重要信息的填写，而对于依从性差、不符合研究方案或者重要信息有缺失的病例注册登记资料，则不纳入分析。连续性变量符合正态分布资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布者使用中位数和四分位数表示，分类数据采用构成比或百分比表示，连续变量组间比较采用独立样本 t 检验和方差分析，秩和检验用于非参数的数据比较；分类变量采用卡方检验或 Fisher's 精确检验比较。缺失数据采用多重插补法，利用链式方程的多元插补 (R 语言 mice 包)，生成 5 套完整的数据集。所有数据分析和模型建立均使用 R3.4.4 软件处理，以 $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

3.7 偏倚的控制

3.7.1 治疗医师技术水平和经验：为了尽量减少方案偏离，在研究开始前对治疗医师进行严格的培训和评估，并确保其具备足够的专业知识和技能；

3.7.2 外部干预控制：在临床试验期间，受试者可能会接受其他非研究相关的干预措施，如药物治疗或其他替代疗法。因此在试验开始前明确规定参与者不得接受其他干预措施，并进行监测和记录。

3.7.3 假设检验与置换检验：使用假设检验方法来评估研究的主要结果，并

确定其中的显著性差异。为了进一步验证结果的可靠性,使用置换检验(permutation test)来对原始数据进行重新排列和重复计算统计量。

3.7.4 混杂因素控制:通过随机分层、配对设计、多元回归分析等,可以控制和调整可能对结果产生干扰的其他因素。

3.7.5 数据监测与质量控制:建立严格的数据管理和监测系统,包括数据收集、数据录入、数据存储和数据清理等环节,以确保数据的准确性和完整性。

3.8 质量管理

真实世界针灸临床研究也应按照明确、有效的质量控制方法,保证临床数据的完整性、准确性、及时性等。研究者均应履行各自职责,并严格遵循临床试验方案,采用标准操作规程,以保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施。临床试验中有关所有观察结果和发现都应加以核实,在数据处理的每一阶段必须进行质量控制,以保证数据完整、准确、真实、可靠。本课题采用内部质控、监查、稽查三级质量控制体系。

(1) 内部质控在治疗阶段每个月开展1次自查,随访阶段开展1次自查,填写并提交自查清单。

(2) 监查:课题负责人委派承担单位人员对协作单位的研究活动开展、数据收集、记录和报告情况开展不定期检查,可采用线上线下结合的方式进行。

(3) 稽查:项目负责人可委托稽查人员(不直接涉及该临床试验的人员)对本课题临床试验相关活动和文件进行系统性检查,以评价试验是否按照试验方案、标准操作规程以及相关法规要求进行,试验数据是否及时、真实、准确、完整地记录。

3.9 安全性评价

不良事件描述:对每个不良事件进行详细描述,包括事件的类型、严重程度、可能的原因以及处理措施。

不良事件发生率计算:计算不良事件的发生率,通常使用不良事件发生率 = (不良事件的总数 / 总体样本量) * 100。

不良事件的相关性分析:对于特定的不良事件,可以使用统计方法来评估其

与针灸干预之间的相关性, 应用卡方检验或 Fisher 精确检验, 用于比较不同干预组。

安全性报告: 研究方案应明确规定安全性报告的要求, 包括不良事件的记录、统计分析结果以及可能的安全性问题。

3.10 伦理审查与知情同意

3.10.1 伦理委员会申请

(1) 伦理申请: 根据研究伦理委员会要求, 撰写完整的伦理申请。该申请应研究目的、背景、方法、招募程序、随访计划以及数据分析等详细信息。

(2) 确定伦理标准: 确认研究将遵循的伦理原则和指导方针, 如尊重个体权利、保护隐私和数据保密性以及确保受试者安全等。

(3) 提供伦理审查所需文件: 向研究伦理委员会提交申请时, 确保提供完整的文件, 包括伦理申请表、研究协议、知情同意书、招募材料、问卷调查或评估工具、研究者的资质证明等。

(4) 建立合规性: 确保研究计划符合当地和国家的法律法规以及伦理准则。准备充分且详尽的文件, 以便向委员会展示已经考虑了所有相关的合规问题。

(5) 提交申请并进行审查: 向研究伦理委员会提交完整的伦理申请文件, 并按照伦理委员会的要求进行进一步的审查程序。

(6) 回应审查意见: 根据研究伦理委员会的反馈和建议, 对申请材料进行必要的修改, 并提供详细的回应说明。确保解释清楚每个修改的原因和如何满足伦理要求。

(7) 等待批准: 提交申请并回应审查意见后等待研究伦理委员会的正式批准。

3.8.2 受试者信息及知情同意

制定符合伦理要求的知情同意书, 确保其中包含足够的信息, 使受试者能够做出知情决策, 并明确解释受试者的权益、研究过程、可能的风险和收益。

3.10.3 保密及数据安全

(1) 保密措施: 确保只有研究团队的授权人员才能访问和处理研究数据。纸质数据有专门的资料档案柜上锁保存, 电子数据设有安全措施, 包括加密、密

码保护和受限访问。

(2) 数据存储和管理: 采用安全可靠的数据存储设施, 确保数据的机密性和完整性。建立备份和恢复机制, 以防止数据丢失或损坏, 同时设定权限和访问控制, 只允许授权人员访问和修改数据。

4 参考文献

[1] 刘海永, 张瑾, 尹爽等. 百笑灸灸关元、神阙穴配合毫火针针刺次髎穴治疗原发性痛经的临床研究[J]. 河北中医药学报, 2020, 35(02):

[2] Burnett M. Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline[J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2016, 39(7).

[3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[J]. 中国医药科技出版社, 2002.

[4] Cox DJ, Meyer RG. Behavioral treatment parameters with primary dysmenorrhea[J]. Behav Med, Sep; 1978, 1(3): 297-310.

[5] Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire[J]. Pain, 1987, 30(2): 191--197.