

我国小儿外科多中心临床研究的现状与意义



全文二维码



开放科学码

詹江华¹ 余晨²

【摘要】 临床诊疗共识、指南的制定多依据科学、高效的多中心研究结果。我国小儿外科多中心临床研究仍处于发展阶段,存在起步晚、实践少、区域发展不均衡等问题。本文就国外小儿外科多中心研究的经验及前期国内多中心研究创建与运行上的进展加以总结,探讨建立适合中国国情的多中心合作模式,以推动小儿外科整体医疗逐步走向规范化、同步化。

【关键词】 多中心研究; 治疗, 临床研究性

【中图分类号】 R726.1 R453

Current status and significance of multicenter clinical researches in pediatric surgery in China. Zhan

Jianghua¹, Yu Chen². 1. Department of Pediatric Surgery, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China.

2. Department of Neonatal Surgery, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230000, China. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China.

【Abstract】 The formulations of clinical treatment consensus and guidelines are based upon scientific and efficient multicenter researches. The multicenter researches of pediatric surgery in China have remained in a developing stage. There are still such practical problems as late start, little practice and unbalanced regional development. For promoting the overall sophistication level of pediatric surgery to achieve standardization and synchronization, the author summarized the domestic and foreign experiences of multicenter researches and proposed extensive and in-depth multicenter cooperation modes in pediatric surgery.

【Key words】 Multicenter Trials; Therapies, Investigational

临床医生的治疗决策往往来源于临床指南。临床指南是针对特定疾病,系统制订出帮助临床医生和患者做出恰当治疗决策的指导性意见(推荐意见),对于指导临床规范化诊疗具有重要意义。目前,采用循证医学方法制订指南已成为国内外指南制订的主要方法。循证医学重视证据,证据的来源、创造、提供和应用是实践循证医学的关键。而科学、高效的多中心研究作为循证医学证据的重要来源之一,越来越受到研究者的青睐。除了解决临床研究病例数量不足的瓶颈问题以外,多中心研究在病例选择上涵盖范围广,避免了地区、文化和生活方式等方面的差异,其研究结果更具有代表性、普适性和通用性,能切实提高实验结果的可靠性,

进而为制定临床指南提供确凿可靠的循证医学证据,为临床上疾病的病因学探讨、诊疗方式选择以及预后判断等提供科学准确的指导。

一、我国小儿外科开展多中心临床研究的思考

我国小儿外科经过七十多年的发展从无到有,不断壮大,并根据我国国情,在诊断及手术治疗方面进行了适度改良,受益人群广泛。与此同时,我国小儿外科学科发展也得到了国际社会认可,张金哲院士获得国际小儿外科最高奖项丹尼斯布朗奖和世界小儿外科大会终身成就奖^[1]。

目前国内除个别偏远地区外,各省、自治区、直辖市均设有儿童专科医院,大部分医院小儿外科亚专业设置齐全,规模较大;部分医学院附属医院、省级医院、三级甲等儿童专科医院小儿外科发展较好,亚专业设置也较齐全,个别医院的小儿外科甚至成为国家或者省级重点学科。目前,国内达到一定规模的小儿外科单位已有 50 余家,承担着大部分小儿外科教学、科研与临床工作^[2]。但是地域环境的差异、经济发展的不平衡致使医疗资源匹配不均

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.003

基金项目:天津市卫生行业重点攻关项目(编号:14KG129)

作者单位:1. 天津市儿童医院普外科(天津市,300134);2. 安徽省儿童医院新生儿外科(安徽省合肥市,230000),Email: zhanjianghua@163.com

衡,与中心城市相比,我国偏远地区的医疗资源、设施配备较中心城市明显落后,临床发展及科研进展呈显著分化;即使是三级甲等医院也仅有部分医院设置了小儿外科,它们承担着本地及周边地区繁重的医疗任务。存在病人数量多、临床业务繁忙、相关文献资料难以获取等问题,使得小儿外科医生在面对复杂病人时,很难完全遵循循证医学的理念开展治疗。基于上述原因,积极开展多中心临床研究将为这些地区解决临床诊疗不规范、病例分散等问题打开新的思路。同时,经济的发展、临床业务量的提升、我国病人资源的优势以及各医疗单位之间更广泛的合作,也为多中心临床研究开辟了道路,进而为临床指南的制订提供了更为可靠的循证医学证据。

二、国外多中心临床研究的经验借鉴

在国外,小儿外科多中心临床研究开展较早,且涉及病种较多。早在2005年,英国小儿外科协会(British Association of Paediatric Surgeons, BAPS)与国家围产期流行病学小组(National Perinatal Epidemiological Unit)就成立了小儿外科医师协会先天异常监测系统(British Association of Paediatric Surgeons Congenital Anomalies Surveillance System, BAPS-CASS),对一系列小儿外科疾病,包括先天性巨结肠、食管闭锁、坏死性小肠结肠炎、新生儿腹裂、膈疝等,开展了全国范围内的队列研究,并不定期报道其研究成果^[3]。近年来,美国小儿外科理事协会(American Pediatric Surgical Association Board of Governors)成立了先天性巨结肠研究小组(American Pediatric Surgical Association Hirschsprung Disease Interest Group),旨在研究先天性巨结肠手术后并发症的管理,并相继制订了一系列临床指南^[4]。

1975年由Morio Kasai医生首先建立了日本胆道闭锁协会(Japanese Biliary Atresia Society, JBAS),随后该协会于1989年成立胆道闭锁注册机构(Japanese Biliary Atresia Registry, JBAR),研究胆道闭锁的流行病学特点、病因学以及如何改善手术后预后。截至2015年,该机构共有123家医院参与,3160名胆道闭锁患儿登记在册。有文献报道该机构建立以后,日本胆道闭锁的早期诊断率、术后退黄率以及自体肝生存率均得到显著提高^[5]。美国胆道闭锁研究联盟(Biliary Atresia Research Consortium, BARC)最早于2002年成立,后在此基础上联合胆汁淤积性肝病联盟(Cholestatic Liver Disease Consortium, CLiC)于2010年共同成立了小儿肝脏疾病

研究和教育网(Childhood Liver Disease Research and Education Network, ChILdREN),相继发表了一些大宗病例的多中心随机对照实验研究结果以及一些疾病的临床指南^[6]。

三、国内多中心临床研究进展

近年来,我国已对小儿外科多个领域的多种疾病进行了多中心研究,部分研究结果也已被真正运用到临床,并成为可靠的循证医学证据,小儿外科在多中心临床研究的创建与运行上也已积累了一定的经验^[7,8]。

目前来看,我国小儿外科多中心临床研究主要以区域性多中心协作组研究为主,逐步成立了新生儿高胆红素血症临床研究协作组、先天性巨结肠多中心研究组、胆道闭锁区域性多中心研究协作组、南方小儿骨科多中心研究协作组、中国胎儿心脏缺陷一体化诊疗协作组等,各项临床多中心前瞻随机对照研究也在有条不紊地进行中^[9,10]。这为后续研究工作的开展与应用奠定了扎实的基础,也为今后开展深入、大规模的多中心研究积累了知识和人才的储备。

中国大陆地区关于胆道闭锁多中心研究的报道最早见于2011年,由北方和南方具有地域代表性的4家儿童专科医院建立了胆道闭锁综合诊断和治疗协作组,并经专家讨论确定了胆道闭锁综合治疗方案;研究对象包括进行规范化诊断治疗前后的498例胆道闭锁患儿,术后随访率达85%以上;研究结果证实:使用综合诊断和治疗方案对提高胆道闭锁短期预后和改善其生活质量非常有利^[10]。随后,数项关于胆道闭锁的多中心研究在协作网模式下逐步开展,临床数据的空白点不断得到填补和更新。以胆道闭锁区域性多中心协作组研究为例,该项目涵盖了胆道闭锁的流行病学调查、病因研究、筛查、诊断、手术治疗、术后胆管炎的防治、自体肝生存因素分析等多个方面,各项目负责单位就研究内容制定了相应的临床资料调查表及执行方案、流程,发放至各单位,以便各合作单位执行;同时设置质量控制标准,定期召开项目组会议,确保项目按质按量完成。

除此之外,为进一步提高儿童骨科疾病的诊疗水平,南方小儿骨科多中心研究协作组于2013年正式成立,是国内规模最大的儿童骨科联合研究组织,对先天性胫骨假关节、发育性髋关节脱位、先天性马蹄内翻足等治疗难度大、并发症多的疾病开展了多中心临床研究,且成员单位的多中心研究课题

均在美国 Clinical Trials 网站上成功注册。该项目具有规模大、涵盖广泛、数据丰富等诸多优势,同时也开创了国内儿童骨科多中心研究的先河^[11]。此外,还有由上海儿童医学中心心脏中心发起的中国胎儿心脏缺陷一体化诊疗协作组,涵盖了我国大部分产前诊断中心和小儿心脏外科中心,该项目研究将填补国内胎儿医学缺乏预后和多学科管理评分的空白,为全国每年近 30 万可疑心脏缺陷胎儿的诊疗提供科学指导。

基于多中心协作组的设立,利用大数据平台并结合现有循证医学证据以及国内诊疗的特点,制定出了一系列具有国际水准、可操作性的诊疗流程、手术操作指南及专家共识,如为进一步提高肛门直肠畸形的治疗水平,规范手术操作,中华医学会小儿外科学分会内镜外科学组和小儿腔镜诊断治疗先天畸形技术规范、标准及新技术评价研究课题组,组织制定了“腹腔镜肛门直肠畸形手术操作指南”,并不断更新^[12]。此外,还有“先天性巨结肠的诊断及治疗专家共识”、“先天性食管闭锁诊断及治疗(专家共识)”、“新生儿坏死性小肠结肠炎外科手术治疗专家共识”等的成功制定以及多中心研究文章的发表,为各类疾病的诊治提供了规范性的指导^[13-16]。

四、展望

目前国内小儿外科多中心研究处于发展阶段,存在起步晚、实践少、准备不足、区域发展不均衡等问题,各方面仍需不断改进。首先是多中心研究工作的管理,参与单位多虽然有利于数据的收集,但也面临质量控制难度大,需建立标准化质量控制体系,以确保各医院临床数据的真实性和完整性;其次,多中心研究的周期较长,为确保资料完整保存以及对患儿进行长期随访,可建立类似国外的多中心网络平台进行登记注册;第三,各参与单位需投入相应的人力物力,花费较高,且工作者需熟悉、适应和掌握多中心方案及流程的特点与要求,以确保研究按方案执行。

网络及大数据时代,多中心研究在各方努力下更易实现。建立全国范围内广泛性、深入性的多中心研究协作组,不仅有利于加速小儿外科各类疾病诊疗指南的实施及临床应用,更对实现整体医疗水平规范化、同步化具有积极的推动作用。因此,现阶段需要做的工作如下:一是进一步深化及拓展前期的多中心研究,对现有的多中心研究进行更深层次的挖掘,如增加研究项目,扩充研究方法,从病例

对照研究扩展至队列研究等;二是广泛加入新的医疗合作中心,尤其对偏远地区加强医疗合作,以中心城市的力量带动周边地区临床工作的共同进步,广泛且不平衡的医疗资源配备虽有局限性,但仍可由点及面,从建立多个区域性多中心协作组开始,逐步扩展到全国。在借鉴国外多中心合作的基础上,根据我国现有基本情况,着眼于解决临床实际,优化选题和科研设计,用循证医学的理念提高临床科研质量,扩大和加强多中心研究协作网络,搭建协作平台,实现资源共享,将小儿外科疾病的诊治推向更标准、更系统化的轨道上来。

参考文献

- 1 首都医科大学附属北京儿童医院. 张金哲:一生努力 大爱至仁[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(2):159-160. DOI:10.3760/j.issn.2095-428X.2015.02.021. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University. Zhang Jinzhe: Working hard all the time[J]. Chin J Appl Clin Pediatr,2015,30(2):159-160. DOI:10.3760/j.issn.2095-428X.2015.02.021.
- 2 梁海燕,孙宁. 国内外小儿外科专科医生培训现状及展望[J]. 继续教育医学,2018,32(5):2-4. DOI:10.3969/j.issn.1004-6763.2018.05.002. Liang HY,Sun N. Current status and future prospects of pediatric surgeon training at home and abroad[J]. Continuing Medical Education,2018,32(5):2-4. DOI:10.3969/j.issn.1004-6763.2018.05.002.
- 3 Owen A,Marven S,Johnson P,et al. Gastroschisis:a national cohort study to describe contemporary surgical strategies and outcomes[J]. J Pediatr Surg,2010,45(9):1808-1816. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2010.01.036.
- 4 Langer JC,Rollins MD,Levitt M,et al. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease[J]. Pediatr Surg Int,2017,33(5):523-526. DOI:10.1007/s00383-017-4066-7.
- 5 Nio M. Japanese Biliary Atresia Registry[J]. Pediatr Surg Int,2017,33(12):1319-1325. DOI 10.1007/s00383-017-4160-x.
- 6 Bezerra JA,Spino C,Magee JC,et al. Use of corticosteroids after hepatopertoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: The START Randomized Clinical Trial[J]. JAMA,2014,311(17):1750-1759. DOI:10.1001/jama.2014.2623.
- 7 卫园园,詹江华. 先天性巨结肠多中心研究的进展与意义[J]. 中华小儿外科杂志,2016,37(4):306-310. DOI:10.3760/errn.j. Issn. 0253-3006.2016.04.016.

- Wei YY, Zhan JH. Research progress and significance of multicenter studies of Hirschsprung's disease[J]. Chin J Pediatr Surg, 2016, 37(4): 306–310. DOI: 10. 3760/errn. j. Issn. 0253–3006. 2016. 04. 016.
- 8 詹江华,冯杰雄. 开展胆道闭锁多中心研究的价值[J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14(1): 1–3. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2015. 01. 001.
Zhan JH, Feng JX. Value of conducting multi-center researches on biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2015, 14(1): 1–3. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2015. 01. 001.
- 9 冯杰雄. 利用医学大数据开展先天性巨结肠临床多中心研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37(4): 241–243. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2016. 04. 001.
Feng JX. Clinical multi-center study of Hirschsprung's disease was carried out by using medical big data[J]. Chin J Pediatr Surg, 2016, 37(4): 241–243. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2016. 04. 001.
- 10 宋再,钟微,余家康,等. 胆道闭锁多中心综合诊断治疗方案研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2011, 32(2): 81–85. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2011. 02. 001.
Song Z, Zhong W, Yu JK, et al. A multicenter study on the diagnosis and treatment of biliary atresia in children[J]. Chin J Pediatr Surg, 2011, 32(2): 81–85. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2011. 02. 001.
- 11 朱光辉,梅海波. 南方小儿骨科多中心研究协作组会议在湖南省儿童医院召开[J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14(4): 259. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2018. 07. 003.
Zhu GH, Mei HB. Southern Pediatric Orthopedic Multi-Center Research Collaboration Group Meeting was convened at Hunan Children's Hospital[J]. J Clin Ped Sur, 2015, 14(4): 259. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2018. 07. 003.
- 12 中华医学会小儿外科学分会外科内镜学组. 腹腔镜肛门直肠畸形手术操作指南(2017版)[J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 38(9): 645–652. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2017. 09. 002.
Group of Surgical Endoscopy, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for Laparoscopic Anorectoplasty for Anorectal Malformations (2017)[J]. Chin J Pediatr Surg, 2017, 38(9): 645–652. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2017. 09. 002.
- 13 中华医学会小儿外科学分会肛肠学组, 新生儿学组. 先天性巨结肠的诊断及治疗专家共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 38(11): 805–815. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2017. 11. 002.
Groups of Anorectum and Neonatology, Society of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association. The guidelines of diagnosis and treatment of Hirschsprung's disease[J]. Chin J Pediatr Surg, 2017, 38(11): 805–815. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2017. 11. 002.
- 14 钟微,李乐,郑珊,等. 先天性食管闭锁诊断及治疗(专家共识)[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(8): 623–626. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2014. 08. 016.
Zhong W, Li L, Zhen S, et al. Diagnosis and treatment of congenital esophageal atresia (Expert Consensus)[J]. Chin J Pediatr Surg, 2014, 35(8): 623–626. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2014. 08. 016.
- 15 中华医学会小儿外科分会新生儿外科学组. 新生儿坏死性小肠结肠炎外科手术治疗专家共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37(10): 724–728. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2016. 10. 002.
Group of Neonatal Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association. Expert Consensus on Surgical Treatment of Neonatal Necrotizing Enterocolitis[J]. Chin J Pediatr Surg, 2016, 37(10): 724–728. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3006. 2016. 10. 002.
- 16 Zhan J, Feng J, Chen Y, et al. Incidence of biliary atresia associated congenital malformations: A retrospective multi-center study in China[J]. Asian J Surg, 2017, 40(6): 429–433. DOI: 10. 1016/j. asjsur. 2016. 04. 003.

(收稿日期:2020-04-30)

本文引用格式:詹江华,余晨. 我国小儿外科多中心临床研究的现状与意义[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(6): 477–480. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2020. 06. 003.

Citing this article as: Zhan JH, Yu C. Current status and significance of multicenter clinical researches in pediatric surgery in China[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(6): 477–480. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671–6353. 2020. 06. 003.