

· 专家笔谈 ·

小儿骨科临床研究:复杂而可行的工作



全文二维码

Federico Canavese¹ 陈顺有² 潘源城²¹ 法国里尔大学附属医院小儿骨科, 里尔 59000; ² 福州市第二总医院小儿骨科, 福州 350007

通信作者: Federico Canavese, Email: canavese_federico@yahoo.fr

【摘要】 高水平、规范化的临床研究是小儿骨科医师提高诊治水平,把握学科前沿以及客观评价治疗效果的重要途径。然而,开展小儿骨科临床研究工作很复杂,即蕴含机遇,又面临着巨大挑战。本文从临床研究设计、理论设计、数据收集、数据偏倚、统计学分析、多中心研究的启动和发展以及研究报告等方面,阐述如何开展高质量的小儿骨科临床研究。

【关键词】 临床研究; 研究设计; 研究报告; 多中心研究; 骨科; 儿童

【基金项目】 福建省创伤骨科急救与康复临床医学研究中心项目(2020Y2014); 福州市临床重点专科建设项目(20220104)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202405051-002

How to conduct clinical research in pediatric orthopedics: a complex but feasible taskFederico Canavese¹, Chen Shunyou², Pan Yuancheng²¹ Department of Pediatric Orthopedic Surgery, Lille University Hospital and Faculty of Medicine, Lille 59000; ² Department of Pediatric Orthopaedics, Fuzhou Second General Hospital, Fuzhou 350007

Corresponding author: Federico Canavese, Email: canavese_federico@yahoo.fr

【Abstract】 High-quality, standardized clinical research is an important means for pediatric orthopedic physicians to improve their diagnosis and treatment capabilities, stay at the forefront of the field, and objectively evaluate treatment efficacy. However, conducting clinical research in pediatric orthopedics is very complex, encompassing both opportunities and significant challenges. This article discusses how to conduct high-quality pediatric orthopedic clinical research from aspects such as clinical research design, theoretical design, data collection, data bias, statistical analysis, initiation and development of multi-center studies, and research reporting.

【Key words】 Clinical Study; Research Design; Research Report; Multicenter Studies as Topic; Osteopathic; Child

【Fund program】 Grant of Fujian Provincial Clinical Medical Research Center for First Aid and Rehabilitation in Orthopedic Trauma (2020Y2014); Fuzhou Municipal Project of Key Clinical Specialty Discipline Construction(20220104)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202405051-002

随着以大型临床研究数据为依据的循证医学思维逐渐推广,当前我们自主设计或参与国际合作的临床研究项目日益增多。然而,小儿骨科临床研究是一项复杂的工作,其结果得到国际认可是我们面临的重大挑战。本文旨在介绍开展小儿骨科临床研究项目(包括多中心研究)的基本步骤,以下原则并不局限于小儿骨科亚专科,也适用于任何类型的内外科临床研究。

从实用角度来看,所有临床研究都应基于原创

性想法。这些想法应有助于科学进步,或加深对特定问题的认识。研究课题必须明确,具有一定的临床意义,能够解决临床问题。因此,研究问题的确定应在合理范围之内并尽量缩小(例如:在肱骨髁上骨折中放置克氏针的更好方法),而不是模糊不清(例如:寻找治疗青少年特发性脊柱侧弯的新方法)。研究者应确保研究问题尚未得到解决。上述要点不容忽视,因为它们将影响到后续向科学杂志提交研究成果的成功率。

一般来说,临床研究可以分为两个主要阶段:研究设计和研究报告。研究设计应采取统计学方法来设计研究的具体内容、方法及过程,对研究结果进行合理解释,进而证实或否定假设。研究报告是将研究数据转化为易于理解的信息,要求简洁、明确、完整、清晰。对于有志于开展临床研究的小儿骨科医师而言,早期培养论文写作与报告技能非常重要。通过定期发表科学论文、参与同行评审以及审读已发表文章,这些技能将得到不断提升。

一、研究设计

研究设计包括 3 个步骤,即理论设计、数据收集和统计分析,应按照一定顺序进行。这些步骤必须安排在确定研究目标之后、进行数据收集和分析之前,由研究小组共同商定。为了获得有用的数据,必须进行细致的规划。研究设计阶段可能耗时较长,但绝不是浪费时间。因为任何设计层面的缺陷、数据收集的不准确或统计分析的不充分,都很容易被审稿人发现,而导致论文被拒。

临床医师在职业生涯的初期,通常可以从观察性研究开始,这能提供研究设计、数据收集和分析方面的实用技能,为后续设计和开展论证强度更高的研究打下基础,如随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。但过于复杂的研究往往伴随困难和失败,这可能导致一些小儿骨科医师放弃临床研究转而专注于临床实践。因此,建议从一些初步看来不太吸引人、但能在合理时间内完成的临床研究项目开始,这样可望获得好的临床研究结果,从而激励研究人员继续开展更多的临床研究项目。

二、研究的理论设计

基于提出的研究问题进行合适的理论设计,是解决临床问题的重要步骤。临床试验设计主要有两种类型:观察性研究和实验性研究。观察性研究是针对假设进行研究,分为描述性研究和分析性研究。

描述性研究(定性研究)提供对暴露和结果的描述,通常关注过程,以确定临床事件是如何发生的以及为什么发生,旨在了解某些现象。

分析性研究(定量研究)试图解释暴露与结果之间的关联程度,分为两大类:因果关系的定量研究和非因果关系的定量研究。因果关系的定量研究(如病因学、干预研究)旨在减少混杂变量的同时探索结果的决定性因素,如小儿骨科研究中的以下研究方向:①诊断性研究:如化脓性关节炎患者血液中 C-反应蛋白水平的变化;②预后研究:如

脑瘫患儿 Apgar 评分和骨科临床表现严重程度之间的相关性;③病因学研究:如妊娠期沙利度胺与婴儿肢体畸形之间的关系;④干预性研究:如体重超过 50 kg 的股骨骨折患儿使用弹性髓内钉的疗效分析。非因果关系的定量研究(如诊断、预后研究)旨在确定结果或健康状况的决定性因素或相关因素,而不探讨因果关系。

实验性研究又称为干预性研究,是实验者通过人为设定某些干预因素,观察这些干预因素的改变所导致的结果,属于假设检验的一种,能够提供最有说服力的因果关系证据。实验研究设计分为两种:随机对照性研究和非随机对照性研究。

三、数据收集

数据收集的目标是在现有资源和条件下,尽可能控制偏倚,实现临床数据挖掘的最大价值。数据必须严格按照研究方案进行收集,以确保数据的有效性和精确性。

小儿骨科常见研究设计包括横断面研究、病例对照研究、队列研究和 RCTs 研究。横断面研究又称为现况调查,其研究设计是在一个较短的时间内对特定人群某时间断面的研究或调查,包括健康、疾病、行为事件、医疗护理服务以及社会文化背景等状况。RCTs 是前瞻性研究。病例对照或队列研究既可以是回顾性,也可以是前瞻性,这取决于数据收集的时间。回顾性研究旨在收集已经记录的有关决定性因素和结果信息;而在前瞻性研究中,这些信息是需要在未来收集的。例如在小儿骨科中的以下临床研究:①RCTs: Weinstein 等^[1]研究支具治疗青少年特发性脊柱侧弯的效果;②横断面研究:LaGreca 等^[2]通过 16 年的大型数据库资料,分析美国儿科医院对 Legg-Perthes-Calvé 病进行外科治疗的情况;③病例对照研究:Morningstar 和 Du-Russel^[3]研究评估孕烯醇酮对青少年女性脊柱侧弯进展的影响;④队列研究:Canavese 等^[4]研究报告体重超过 50 kg 的股骨骨折患儿使用弹性髓内钉治疗的并发症发生率。

四、避免偏倚

收集数据时必须尽量减少或避免偏倚,最常见的偏倚类型包括选择偏倚、观察者偏倚和信息偏倚。选择偏倚是在选择研究对象时发生的错误。如果研究对象不具有代表性,则结论推广将受限。信息偏倚是指从受试者获取数据过程出现错误,尤其是依赖受试者回忆过去事件时(如服用某种药物的频率、剂量)。通常情况下,与未患病的受试者相

比,患病的受试者更容易记住某些事件。观察者偏倚往往发生在研究者因受研究对象群体特征影响而偏向某一研究组时出现阳性结果。因此,在设计研究时应采取措施尽可能减少偏倚,以保证研究结果的科学性。

五、统计学分析

进行有效的统计学分析,需要掌握基本的统计知识并根据研究设计选择合适的统计学方法。统计学方法在相关书籍和期刊论文中已有详细解释^[5-6]。知道如何操作统计软件包并不足以保证数据分析的有效性,如果数据本身存在偏倚,那么即使分析再详细也无益。因此,在医学统计学专家的协助下选择适合研究目的的统计检验方法至关重要。

医学统计学专家在数据收集和统计分析中的作用不可或缺,他们还将帮助解释统计结果,并确保研究结论的可靠性。与医学统计学专家的沟通对于论文的准备至关重要。大多数小儿骨科医师是临床医师,因此医学统计学专家的协助必不可少。同时,顶级骨科期刊的编辑委员会通常包含医学统计学专家,他们会在论文送同行评审前先进行统计评估。当统计分析较为复杂时,建议小儿骨科医师不要在统计分析方面自行其是。

此外,临床试验中的中性或无效结果与阳性或阴性结果同样重要。有效的临床试验,即使不能报告预期的结果,也为科学界提供了治疗或干预措施的本质信息,有助于进行未来的研究、系统综述和荟萃分析。

六、多中心研究的启动和发展

多中心研究(尤其是 RCTs)提供了最高水平的科学证据和内部有效性,并能实现高度的外部有效性。这类研究能在较短时间内招募更多患者,并减少单一医院中可能出现的偏倚,使研究结果更加贴近实际。然而,发起并开展这类研究并不容易。

首先,启动多中心研究的首要步骤与其他类型研究相同,包括形成假设和确定主要研究目标。研究团队需要进行广泛的文献检索,确保没有类似研究已经发布。在多中心研究早期阶段,研究人员应该从两个方面评估研究问题是否合适或需要进一步修改:①查阅的医学文献是否能够充分回答研究所提出的问题,如果不能,研究设想是否具有临床意义;②确保研究的可行性,并应在 3~4 年内能够完成,过长的研究周期可能导致研究内容过时,同时团队成员可能精疲力尽,难以完成研究任务。

其次,在准备开展多中心研究时,研究者应遵循以下准则:①应依据《干预性试验标准方案项目建议》(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, SPIRIT)设计,包括试验设计、样本量计算及纳入参与研究的机构。正确的样本量计算至关重要,样本量不足可能导致结果不确定,而样本量过多,则可能造成资源浪费。在根据样本量估计公式计算样本量之前,需要明确研究目的、研究设计、主要观察指标及预估值等问题。研究目的、研究设计和主要观察指标在研究方案设计时就已经确定了。主要观察指标的预估值,可以通过预试验或总结前期数据、查阅文献及结合专家意见,由临床专家和医学统计学专家联合确定。确定了上述问题的答案,就确定了研究样本量估计时需要用到的参数,之后将数据代入样本量计算公式,采用软件计算即可。②研究中随机与非随机的处理方法,随机化研究应遵循《随机试验报告标准》(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT);对于非随机设计的研究,建议采用《非随机试验报告规范》(Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs, TREND)。

最后,还有几个要点提醒大家:①获得参与医疗单位伦理委员会的批准。在临床研究中,伦理问题是一项重大挑战,需要研究人员、研究机构、伦理审查委员会和监督机构共同努力。通过采取适当的措施和制定明确的伦理规范,能够确保临床研究的质量和可靠性,同时也保护研究对象的权益和利益^[7]。②美国临床试验数据库 ClinicalTrials.gov (<https://register.clinicaltrials.gov>) 注册。出于伦理和科学的要求,临床试验注册可确保追踪到所有试验的结果,通过深入了解试验的过程和结果,有助于降低偏倚风险^[8]。③作者署名和顺序应事先确定,并在投稿时遵守期刊对作者数量的要求,一旦文章被接受发表,不允许更改作者顺序或增加作者。④经费支持,这对于研究实施和建立一个可定期更新且便于所有参与者访问的在线数据库非常重要,数据库是数据管理的关键。⑤保持各参与医疗单位的积极性至关重要,可定期(每 1~3 个月 1 次)发送必要提醒,确保所有研究人员了解进展,并保持持续的参与热情,这对研究成功也非常有益。

七、研究报告

研究报告旨在以简要方式及时展示临床研究项目的成果,目标是在科学杂志上发表成果或在会

议上做口头报告,并在 PubMed、Scopus、Ovid 等主要搜索引擎中获得收录和检索。在会议上做口头报告有助于非相关领域人员对研究进行初步审查,但通常无法进行深入讨论,且很少有能被采纳的实质性建议。

在准备临床研究报告时,应使用清晰简洁的语言,并提供所有必要的细节,以便其他研究者复制和评估研究的适用性。若描述的材料和方法不适合被其他研究者复制,则意味着描述需要进一步完善。

小儿骨科医师应在职业生涯早期学习和掌握写作技巧,并通过定期阅读科学论文、参与同行评审和撰写论文来训练和保持这项技能。随着实践积累,他们不仅可以改进文风,还可以减少撰写文章所需的时间,经验丰富后,可以指导年轻同事,并在写作各阶段提供帮助。撰写文章时,可参考如 CONSORT、《加强观察性流行病学研究报告质量》(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE)、《系统综述和荟萃分析优先报告的条目》(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses, PRISMA)、《流行病学观察性研究的 Meta 分析》(Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology, MOOSE)等多种标准化指南来确保论文质量。科学杂志通常要求作者遵循这些指南,以确保提交的论文达到一定的质量水准。此外,在撰写科学论文时,摘要部分极为重要,要求准确概述研究的重要内容。

选择发表论文的期刊时,作者应避免和甄别掠夺性期刊,可参考 <https://thinkchecksubmit.org/> 等网站提供的信息,以及知名期刊索引如 Thomson Reuters Journal Citation Reports、SCOPUS、MedLine、PubMed、EMBASE、EBSCO Publishing's Electronic Databases 等来选择合适的期刊。

总之,计划和开展临床研究是一项复杂但可行的工作,需要时间和持续努力。通过实践、理论学

习以及与经验丰富的同行交流,小儿骨科医师是可以在科研成果的质量和数量上得以不断进步的。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, et al. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis [J]. N Engl J Med, 2013, 369(16):1512-1521. DOI:10.1056/NEJMoa1307337.
- [2] LaGrecia J, Nickel A, Finch M, et al. Declining rates of Legg-Calvé-Perthes surgery in the United States: national trends using the Kids' inpatient database and pediatric health information system [J]. J Pediatr Orthop, 2023, 43(6):343-349. DOI:10.1097/BPO.0000000000002388.
- [3] Morningstar MW, DuRussel B. Differences in pubertal curve progression among females with adolescent idiopathic scoliosis using pregnenolone therapy: a retrospective case-controlled series [J]. J Clin Med, 2024, 13(3):788. DOI:10.3390/jcm13030788.
- [4] Canavese F, Marengo L, Andreacchio A, et al. Complications of elastic stable intramedullary nailing of femoral shaft fractures in children weighing fifty kilograms (one hundred and ten pounds) and more [J]. Int Orthop, 2016, 40(12):2627-2634. DOI:10.1007/s00264-016-3259-3.
- [5] Sandercock P, Whiteley W. How to do high-quality clinical research 1: first steps [J]. Int J Stroke, 2018, 13(2):121-128. DOI:10.1177/1747493017750923.
- [6] Chew BH. Planning and conducting clinical research: the whole process [J]. Cureus, 2019, 11(2):e4112. DOI:10.7759/cureus.4112.
- [7] General Assembly of the World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [J]. J Am Coll Dent, 2014, 81(3):14-18.
- [8] Stergiopoulos S, Getz KA, Blazynski C. Evaluating the completeness of ClinicalTrials.gov [J]. Ther Innov Regul Sci, 2019, 53(3):307-317. DOI:10.1177/2168479018782885.

(收稿日期:2024-05-24)

本文引用格式: Federico Canavese, 陈顺有, 潘源城. 小儿骨科临床研究: 复杂而可行的工作 [J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23(6):505-508. DOI:10.3760/ema.j.cn101785-202405051-002.

Citing this article as: Canavese F, Chen SY, Pan YC. How to conduct clinical research in pediatric orthopedics: a complex but feasible task [J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(6):505-508. DOI:10.3760/ema.j.cn101785-202405051-002.