

Research Methodology Guidelines for Acupuncture Randomized
Controlled Trial

針灸隨機對照臨床研究方法指南

最後更新日期：02.06.2017

目錄

1. 目的	3
2. 背景	3
3. 針灸隨機對照試驗的設計指引	3
3.1 隨機對照試驗的原理	3
3.2 確立研究問題	4
3.3 研究假設和目的	4
3.4 針灸研究方案的基本要素	5
3.4.1 受試者	5
3.4.2 樣本量	5
3.4.3 隨機化	6
3.4.4 盲法	6
3.4.5 研究模式	7
3.4.6 對照組或對比組	7
(i) 對照組	9
等待對照組或非干預對照組	9
非進針對照組	9
進針對照組	10
複合對照組	11
(ii) 對比組	11
3.4.7 結果評估	12
3.4.8 隨訪	12
3.4.9 干預方案	12
3.4.10 數據管理	13
3.4.11 統計分析	13
3.5 其他試驗相關元素	13
3.5.1 研究隊伍	13
3.5.2 研究設施	13
3.5.3 機構審查/倫理委員會	13
3.5.4 數據與安全監督委員會	14
4. 針灸隨機對照研究的準備	14
4.1 倫理委員會批准	14
4.2 臨床研究註冊	14
4.3 研究隊伍與培訓	15
4.4 研究基金	15
5. 針灸隨機對照研究的匯報	16
5.1 研究匯報的基本要素	16

5.2 避免報告的偏倚	16
6. 克服針灸隨機對照研究的難題	16
6.1 考慮針灸的獨特性	16
6.2 分階段回答不同的臨床問題	17
7. 建議總結	18
參考文獻	19
附錄一：針灸臨床試驗不同對照組中陽性結論的比例	22
附錄二：常用網址	28

1. 目的

本指南主要介紹針灸臨床試驗在準備、實施及報告時的方法，尤其是針灸由於其特殊性而面臨的挑戰及解決方案。

2. 背景

針灸在中國有著悠久歷史，早在公元六世紀就已經傳入其它亞洲國家[1]，並在17世紀傳入西方國家 [1-3]。然而，直到十九世紀70年代因紐約時報記者 James Reston 報導了其對針灸麻醉的親身體驗後，逐漸在全世界流行開。根據世界衛生組織引世界針灸聯合會的調查，至2015年已經有183個國家使用針灸 [4]。隨著針灸在西方的廣泛運用，許多國家都開始對針灸進行科學研究。過去近幾十年，運用隨機對照研究金標準來評估針灸治療各類疾病的療效與安全性研究越來越多。1995年世界衛生組織發表題為 *Guidelines for Clinical Research on Acupuncture* [5]的針灸臨床研究指南，提出了臨床研究中需要注意的基本要素。

由於針灸治療方法的獨特性，要設計高質量嚴謹的臨床試驗充滿著挑戰[6-8]。本指南旨在提出針灸臨床試驗的科學方法學，尤其是隨機對照研究試驗中的對照組設計。為此，我們回顧從2004至2014年間針灸治療疼痛[9]及非疼痛的臨床試驗研究，並將其使用的對照組進行歸類，將研究結果用於制定本指南。本指南考慮了隨機對照試驗的原則及針灸臨床的特點相結合，包括臨床試驗設計的基本要素、臨床試驗的執行和報告。本指標可用以傳統針灸的臨床試驗設計及執行，也可以進行一定的改變以用以針灸的其它療法如穴位按壓、激光針刺、耳針等的臨床試驗設計。

3. 針灸隨機對照試驗的設計指引

3.1 隨機對照試驗的原理

高質量的隨機對照試驗研究被認為是用以評估干預療效的黃金標準。病人以隨機方式被分配予干預組與對照組，從而降低偏倚。

在隨機對照試驗的對照組，受試者除不接收干預治療外，其它條件與干預組完全相同。故對照組可排除治療過程中干預措施的安慰劑或非特異性效應。空白對照（等待組或無干預組）或假針灸組在臨床隨機對照試驗設計中經常用來評估干預措施的效力（efficacy）。也有臨床隨機對照試驗以其它治療手段作為對比組（comparison），用以評估臨床有效性（effectiveness）。在針灸隨機對照臨床試驗中已出現多種對照組的設計方法。但對照組的選擇因根據針灸臨床試驗的目的而選擇（見圖一）。

3.2 確立研究問題

在臨床研究設計時，研究者必須充分考慮該研究的科學性、倫理性和合法性，以使研究合理進行。在科學層面，研究者需要發現在已知的知識與急待解決的問題之間的聯繫。例如：

- i. 是否某針灸治療較藥物能更加有效減輕疼痛？
- ii. 是否針灸能消除或減低常規治療的副作用？
- iii. 是否針灸能加強常規療法的臨床療效？

臨床研究的問題通常根據文獻回顧，臨床經驗，預試驗結果或遇到的臨床難題而提出，一般按循證醫學的 PICO [干預人群 (Population)、干預措施 (Intervention)、對照或對比 (Comparison)、結果 (Outcome)] 格式來提出問題。[10, 11]。

3.3 研究假設和目的

臨床試驗用來回答專門的臨床問題。其研究假設需包含要解決該臨床問題的可能方法。例如，研究假設可以是“我們假設某干預措施能減輕某病症”。干預措施可以是一種廣義的針灸治療、一種特別的針灸方法或針灸操作、一種特殊的針灸器具，或針灸作為某種西醫療法的輔助治療。

舉例來說，一個假設可以如下“針灸對慢性頸痛較假針刺能減輕疼痛程度、改善因頸痛所致行動不便及生活質量”，可分為三個具體目標來達成研究（1）試驗針灸是否較假針刺能減輕疼痛視覺量表（VAS）所檢測的疼痛程度；（2）檢驗針灸是否較假針灸能減輕 Northwick Park 頸痛量表所檢測的頸痛所致不便程度；（3）檢驗針灸是否較假針灸能

提高健康狀況問卷 SF-36 所檢測的生活質量。圖1顯示研究假設及具體研究目標決定臨床試驗設計及對照組的選擇。

3.4 針灸研究方案的基本要素

研究方案一般會提前計劃好試驗中重要元素，如受試者、樣本量、隨機、盲法、研究模式、對照或對比方法、干預方案、療效評估、隨訪、數據管理、統計分析方案等。

3.4.1 受試者

臨床試驗通常在特定的人群中進行。設計臨床試驗時，必須考慮適合的受試對象，如年齡、性別、人種、疾病嚴重程度或病程長短、併發症等等。一般可通過設定選擇受試者的納入標準及排除標準以便設計出合乎倫理及科學的臨床試驗。納入標準常常規定了病人的特徵（如人口特徵、疾病階段），而排除標準常常排除可能混雜干擾因素或安全考慮。

3.4.2 樣本量

估算樣本量是為了確保有足夠的受試者以評估治療的療效及安全性。我們高度推薦尋求統計學家協助計算樣本量。在樣本量估算時須考慮以下要求：（a）臨床試驗的假設；（b）主要試驗終點和主要療效指標的統計學方法；（c）效應量、干預措施引起的統計學差異及臨床意義；（d）顯著性水平（I 類錯誤的可能性）和檢驗效能（1 - II 類錯誤的可能性）；（e）分組中受試者比例。樣本量因假設、主要療效指標及其資料類型（如二元數據、分類數據、連續數據、時間-事件數據）而採取不同的數學公式。一般可運用軟件進行樣本量估算，如 G*power、PASS、SPSS、SAS 和 R 等。一般樣本量會根據可能的受試者的脫落進行校正。

根據效應量來估算樣本量通常不夠直接，但採用以前類似的研究的相同指標，尤其是預試驗的結果，能直接找到主要指標的均值及標準差。當然也可以根據以前數據與想做的臨床試驗對比，估計所研究干預措施的效應量。如果無法找到以前的研究，臨床估計或專家經驗也可以用作樣本量估算。

3.4.3 隨機化

隨機化是指將受試者隨機分配至干預組或對照組：完全隨機化 (Simple randomization)、區組隨機化 (Permuted block randomization)、分層隨機化 (Stratified randomization)。隨機化目的盡量減少選擇偏倚，使得組間的基礎值達致均衡可比[12]。隨機數字可以通過統計軟件達成。分配隱藏 (Allocation concealment) 必須嚴格執行以免產生偏倚。一般在進行隨機對照臨床試驗時通過中央統一分配或者採用不透明密封信封。

3.4.4 盲法

盲法是防止研究結果可能因參與受試者、試驗研究者，如療效評估者知道分組而受到影響，尤其可能會影響到病人或研究者的決定、分析或解釋[13]。充足的盲法則降低實施偏倚 (Performance Bias)、確認偏倚 (Ascertainment Bias) 和測量偏倚 (Detection Bias)。因針灸治療的特殊性，盲法的實施在針灸臨床研究中充滿了挑戰。由於針灸干預不僅僅是涉及到針具，還包括針灸的操作過程，如針灸的過程，針灸的捻、轉、提、插的得氣手法，這導致對針灸操作者無可避免的難以實施盲法，故絕大部分針灸臨床研究都是採用單盲設計。

為降低受試者的確認偏倚，針灸干預需要非常仔細考慮對病人實施的盲法有效性。例如，在對受試者下肢針刺時，可採用擋板阻擋患者視線。受試者接受干預治療時的姿勢（如後背針刺是採取俯臥姿勢）有助於實施盲法。另外，由於受試者的期待及受試者-針灸師之間的關係也可能導致研究結果偏倚[14, 15]，因此建議針灸師在與受試者交流時採取中性的語言與之溝通。

療效評估者的盲法實施須側重在隱藏受試者的分組，以降低評估時出現的測量偏倚 (Detection Bias)。統計分析員通常也須對分組實施必須的盲法，以確保分析及解釋結果時無偏倚。

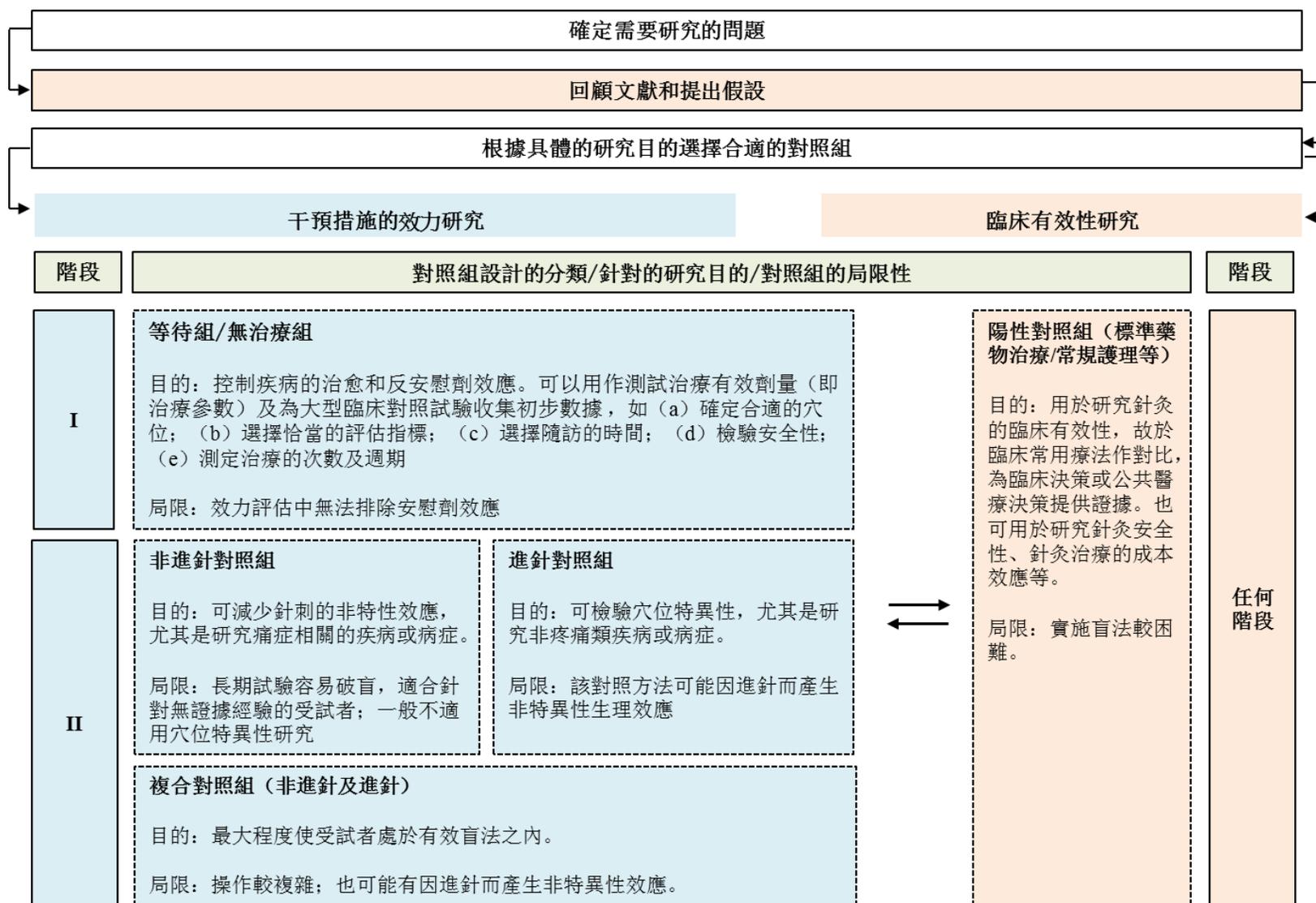
3.4.5 研究模式

研究設置是指臨床試驗是在某個地點層面展開，如公共醫院、當地社區、大學診所、保健中心等。為確保試驗順利進行，試驗前應評估試驗的可行性，如招募受試者的能力、必要的設備設施、後勤支援等等。

3.4.6 對照組或對比組

臨床隨機對照試驗中的廣義對照組通常可分為對照組（Control group）和對比組（Comparison group），可根據研究問題而選擇相應的對照。針灸臨床試驗中對照通常可分為：（1）等待組或無干預組，此類對照組中受試者除了不接受試驗的干預治療外，同時可接受其它的治療或無治療[16-20]。這類對照組通常用以檢測療效是否源于疾病自行恢復能力；（2）非進針假針灸針組[21-25]，該類對照組用以控制安慰劑效應；（3）進針假針灸組，一般在假穴位或真穴位淺刺[16, 26-29]，此類對照組通常用以控制安慰劑效應、針灸或穴位控制非特異性效應。對照組的選擇由試驗的目的確定（如圖1）。

圖一 針刺臨床研究對照組的選擇



(i) 對照組

等待對照組或非干預對照組

在等待對照組中，受試者在等待期一般不給予治療。但作為補償，在完成等待期研究之後通常會給予治療以鼓勵受試者參與研究。在非干預對照組中，受試者不接受測試的干預方法或假的治療方法，但接受與干預組相同的輔助治療，一般會提供常規護理或者常規藥物。此類對照在臨床試驗中廣泛採用，如膝關節炎[30]和腰背痛[31]。等待或非干預對照組通常用以回答針灸療效是否優於不治療。換而言之，用以檢測針灸的療效是否源於疾病的自愈。故該類對照方法無法區分試驗中的療效是源於干預的效果或是安慰效應。研究表明，該類對照組通常過高估計治療的療效[32]。我們的研究顯示針灸臨床試驗研究中採用等待或非干預對照組的研究結果陽性率明顯高於其它對照組，包括針灸治療疼痛或非疼痛的研究（見附錄一，表一）。

等待或非干預對照組推薦用於評估針刺療效的臨床試驗早期階段（Stage I），可用以找到合適的針刺計量（如測試適合的穴位、尋找合適的療效評估方法、安全性等）或者為大型臨床試驗收集預試驗結果。當然在使用等待或非干預對照組時，應該充分考慮受試者的利益與安全。某些情況下，等待或非干預對照組基於倫理問題，一般不能採用，例如腫瘤患者的終末期。

非進針對照組

非進針對照組模擬針灸的真實操作過程，但針不穿過皮膚。該類非進針對照組在針灸臨床試驗中被廣泛採用。文獻報導中採用多種方式，如空針管、鈍頭針刺針、牙籤、假非進針針刺器具等 [21-25]。非進針對照組有助於控制受試者接受針灸時的心裡效應（安慰效應）。但熟悉針灸的受試者比較容易分辨出此類非進針的對照針刺方法而導致破盲。通常，會招募對針灸沒有經驗或經驗淺的受試者。另外，該非進針對照組一般不能用於干預時間較長的臨床試驗，源於受試者可能在跟其他針灸患者交流中了解針刺的真實體驗。例如有研究發現該類非進針對照組的受試者在4週無法成功區別真針灸與非進針對照，而在26週時受試者則能區分出來[30]。非進針對照組通常適用於短期及無豐富針刺經驗的受試者。試驗時，一般需要評估非進針對照組的盲法有效性。如可在試驗結束時，諮詢受試者“如我們之前知情

同意書所示，參與者可能隨機分配到真針刺組和對照組，你覺得你得到的是哪種治療？” ，可據此評估盲法的有效性 [33]。

我們研究發現，在運用非進針對照組的臨床試驗（針刺治療疼痛或非疼痛）中，大約有一半的臨床試驗的結論為陽性結果（見附錄一，表二）。同時我們強烈推薦在運用此類對照組前，應做干預試驗來檢驗對照方法的有效性。

進針對照組

進針對照組是在穴位或模擬穴位上淺刺或針刺穿過皮膚以模擬針刺[16, 26-29]。進針對照組可用以檢測針刺非特異性效應和針灸或穴位的安慰效應。

進針對照組優點是跟真針灸非常相似，對照組針灸操作過程能對受試者實施較好的盲法。但某些穴位上的進針可能產生潛在的療效，試驗前應該考慮進針對照組所選擇穴位是否可行。另外，對照組中穿刺皮膚，會引起非特異性的生理效應，例如，穿刺皮膚可引起血液學及神經通路上的非特異性生理效應（彌散性傷害抑制性控制，Diffuse noxious inhibitory controls [34]）。故非特異生理效應是此類對照組的進行有效對照難以排除的干擾因素。

為盡可能減少非特異性生理效應，進針對照通常採用在非穴位或遠處與治療無關的穴位進行淺刺 [16, 26-29]。同時也盡量減少捻、轉、提、插等針刺手法操作，以降低非特異性效應。我們強烈建議採用該類對照時須評估對照的有效性，降低非特異效應。進針對照組的不足是其不是完全惰性（不產生效應）的，故須充分考慮生理效應。試驗時可能需要更多的樣本量以區分出真針刺與進針對照之間的差異。

我們研究發現在針刺治療非疼痛的臨床試驗中，使用進針對照的臨床試驗研究得出的陽性結論（68.9%）較採用同類對照的針灸治療疼痛的試驗研究高（37.8%）（見附錄一，表三）。因為絕大部分試驗採用的非穴位（試驗穴位旁開1~1.5cm）作為對照穴位，說明在針灸治療非疼痛時，對特定有效穴位選擇較疼痛疾病的選擇更為重要。這可能在非穴位處淺刺所產生的非特異性效應對非疼痛疾病的臨床療效影響較疼痛類疾病小。故我們推薦進針對照可運用於評估針刺治療非疼痛類疾病的臨床試驗。在針灸治療疼痛疾病的試驗中，淺刺非穴位的對照治療似乎產生一定的效應，故研究陽性結論少。可能是因為穿刺皮膚引起的彌散性

傷害抑制性控制產出非特異性的鎮痛效果有關。如果試驗時沒有考慮此效應，可能低估樣本量，造成研究得出陰性結論。我們建議如果在針刺治療疼痛的臨床試驗中採用進針對照，須盡量減低進針時的非特異效應及充分估計樣本量。

如附錄一表六及七所示，我們進一步分析通過盲法檢驗的臨床試驗中，針灸治療非疼痛疾病試驗中採用進針的陽性結論比例為100%、非進針對照的陽性結論為71.4%，而在針刺治療疼痛疾病試驗中，採用進針對照的陽性結論率為0、非進針對照比例為28.6%。針灸治療非疼痛類疾病的臨床試驗似乎比針刺治療疼痛的試驗更容易得出陽性結論。

鑑於非進針對照與進針對照存在不足，有時可根據研究需要將兩種對照可合併使用。

複合對照組

為增加針灸臨床試驗中對照組盲法有效性，可選用由非進針對照與進針對照組成的複合對照。有研究曾以此對照成功進行對針灸作為輔助療法治療膝關節炎的臨床試驗，該試驗中，治療組選取5個局部穴位及4個遠端穴位，並在2個假的對照穴位上置以針刺導管加以輕彈（非進針對照）；而在對照組中，淺刺2個假的對照穴位（進針對照），並在上述9個治療組穴位上置以針刺導管加以輕彈（非進針對照）[30]。該複合對照有以下優勢：（1）對真針刺組及對照組都施以假針刺以加強盲法效果；（2）在真針刺組中施以非進針對照操作處理，而假針刺對照組受試者感覺針刺更逼真，從而增加盲法的成功率[30]。該複合對照的缺點是實際試驗中操作較為複雜，也無可避免產生一定的非特異性生理效應。

(ii) 對比組

對比組設置與對照組略有不同，對比一般可採用臨床真正使用的西藥、物理治療、放化療或其它替代療法進行對比試驗，以評估干預措施與現行的療法有無優勢或臨床適用性以供醫療健康決策者選用[35]。據此，Witt等人採集多位專家意見，發表了加強針刺臨床有效性評估指南 [35]。根據其指南，“臨床有效性 (Effectiveness) 評估是基於臨床常規治療場景下，檢驗干預對某類疾病人群的效果”，而效力 (Efficacy) 則是在理想情況下，檢驗干預是否對某類疾病人群的效果” [35, 36]。

在臨床有效性試驗中，由於要考慮多種現實因素，故比效力研究需要更多的樣本量方能有顯著性差異。我們研究發現針刺研究中選擇對比的結論陽性率較高（見附錄一，表

四)。我們建議該類對比研究可用以回答如下研究問題：(1) 針刺、穴位或其他針刺參數的特異性效果；(2) 以針刺作為療法與其他療法的效果；(3) 安全性及費用等[35]。

3.4.7 結果評估

結果必須是可測量的指標，通常是如實驗室指標等的客觀指標和症狀量表、生活質量或自評量表等的主觀指標。這些指標盡可能使用驗證過的量表，也盡可能使用本地語言及在本地驗證的量表。結果量表的選擇應該根據試驗的問題一致。如 Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) 常用於評估針刺對膝關節炎的療效，有多種語言版本[16, 22, 30, 37-40]。在研究方案中應該清晰列出主要結果指標和次要結果指標。主要結果指標針對研究目的而設置最重要的觀察指標，每個研究常常只有1~2個主要結果指標。次要結果指標是一些其他相關指標，觀測指標不限定數目但須根據研究目的而定。

3.4.8 隨訪

隨訪的時間過短或過長都可能導致隨訪無法代表干預的真正作用，比如一定觀測隨訪的時間太長，超過療效的作用時間，那麼就可能得到陰性結果。隨訪的時間可根據研究的目的，如果臨床試驗是觀察針刺的即時療效，隨訪時間可能數週就可以。如果臨床試驗是針對長期療效，隨訪時間可能是數月或一年。

3.4.9 干預方案

干預方案規定針刺或對照組治療的細節內容。好的干預方案設計能確保干預操作的一致性和臨床試驗結果的可行性。一般在針刺干預方案中需包含的關鍵項目如針刺的緣由、穴位的選擇、針刺手法、留針時間、是否點刺激及針灸師的經驗等。為提高針刺臨床試驗的報告質量，針刺臨床對照試驗中干預措施報告的標準 (Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture, STRICTA) 已經發佈，其文件規定了報告中的必須項目[41]。鑑於此，干預方案中需要包含針刺的緣由 (如針刺形式、穴位選擇的原因)，針的細節 (長度、粗細及生產品牌)、穴位選擇、針刺深度、留針時間。針刺的操作，如手動操作的捻轉提插，電針參數 (頻率、強度等) 或是否需要得氣。治療的時間安排 (如針刺的次數、頻率、治療的時間) 也需要清晰說明。研究員同時也應該說明各組受試者

共同的治療措施，如常規護理或常規用藥等。針刺療效與針灸師經驗有一定關係，如針灸師的教育背景、針刺臨床時間、針灸師的專業及與病人的溝通方式，均需在干預方案中說明。

3.4.10 數據管理

數據管理包括了數據的採集及處理。需要設定對數據關鍵的標準操作以確保其準確性及數據使用的安全性。如在數據採集時，須明確誰負責採集數據，如何儲存及安全保護數據，如何處理丟失的數據等。

3.4.11 統計分析

統計分析方案一般由統計學家在分析前確定，應包括對主要指標、次要指標基本的分析原則和方向，統計學方法等，以及可能的替代分析方案。

3.5 其他試驗相關元素

3.5.1 研究隊伍

一個強大的團隊應包含有不同領域的成員（如針灸師、專業醫生、臨床試驗專家、生物統計學學家等）以確保臨床試驗能高質量完成設計、實施、分析與報告。例如，在針刺治療關節炎疼痛的臨床試驗，往往需要針灸師、風濕病專家、研究助理和統計學家。所有初級研究員應當接受足夠的培訓以保證試驗的質量。

3.5.2 研究設施

足夠的設施是確保針刺臨床試驗的必要條件。在研究方案中，各項設施需要仔細計劃，如測量儀器、樣本存放地方及招募病人的能力。

3.5.3 機構審查/倫理委員會

機構審查/倫理委員會是一個獨立倫理委員會機構用以批准、監督及評估涉及人體試驗的研究。機構審查/倫理委員會保障了受試者在試驗中的權利、安全與健康。委員會成員會審核研究負責人提交的文件，如研究方案/或修改方案、知情同意書、受試者招募（如廣告內容），最終決定通過、否決或要求研究員改進方案。該委員會成員在發現試驗有一些不可預料的副作用時，也有權終止或暫停試驗。

3.5.4 數據與安全監督委員會

數據與安全監督委員會是一個獨立的專家團為基金資助方和研究員提供建議。其成員作為獨立方提供他們的專家意見和建議。委員會週期性監督與評估受試者的數據以確保其安全，監督試驗實施與進度及試驗科學正確的進行。

4. 針灸隨機對照研究的準備

4.1 倫理委員會批准

研究方案及一些必要文件（如知情同意書、病例報告表、廣告和海報）必須在臨床試驗前準備並提交倫理委員會由其審批，隨後方案根據評審員的意見進一步修改。臨床試驗的實施也必須與獲批的方案一致以符合倫理。如有需要修改試驗方案是須獲得倫理委員會批准。

4.2 臨床研究註冊

臨床試驗註冊從科學、倫理及道德的考量均要求在納入受試者之前進行，因為臨床註冊降低發表的偏倚、提高試驗的質量、避免不必要的重複試驗、促進研究經費的有效投入 [42, 43]。國際醫學雜誌編輯委員會（International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE）要求在其雜誌發表臨床試驗時必須進行臨床註冊。世界衛生組織國際臨床註冊平台（WHO International Clinical Trials Registry Platform）已經建立起註冊網絡 (<http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>)，為公眾提供臨床試驗的設計、實施及安排的相關信息 (<http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/>)。臨床試驗註冊可以在網上進行註冊，例如：

網上臨床試驗註冊平台	網址
Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)	http://www.anzctr.org.au/
Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR)	http://www.chictr.org/
ClinicalTrials.gov	http://www.clinicaltrials.gov/
Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea	http://cris.nih.go.kr/cris/en/use_guide/cris_introduce.jsp
EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
German Clinical Trials Register (DRKS)	http://www.germanctr.de/
ISRCTN.org	http://www.isrctn.org/
Japan Primary Registries Network (JPRN)	http://rctportal.niph.go.jp/

(From <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/>)

4.3 研究隊伍與培訓

為確保臨床試驗高質量進行，一些臨床試驗指南已經開發出來，如 ICH E6 Good Clinical Practice guidelines (<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html>)。研究團隊成員，如研究負責人或副負責人、療效評估員、針灸師及其他研究人員均須接受臨床試驗培訓。同時地方法規也需要整合進入訓練材料。目前許多大學及機構也在網絡開展培訓課程。

4.4 研究基金

研究基金是試驗能開展的重要條件。研究員一般從研究機構、政府、捐款及公司等募集研究資金。但如有利益衝突必須要申明。出來研究基金外，研究員還需要申報其他各種利益衝突。

5. 針灸隨機對照研究的匯報

5.1 研究匯報的基本要素

臨床試驗報告的質量近年來越來越受關注。為了保證臨床試驗報告的質量，臨床試驗報告規範（Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT）在1996年發布並不斷更新。在 Pubmed 裡面的數百個雜誌都已經簽署了 CONSORT 聲明[44]。CONSORT 聲明包含25個關鍵要素須在報告中報告。針刺臨床試驗報告規範（Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture, STRICTA）作為 CONSORT 的附屬文件也於2010年發布[41]。STRICTA 聲明中特別強調了6個具有針刺特色的元素，針刺原理（acupuncture rationale）、針的細節資料（Details of needling）、治療方法（Treatment regimen）、輔助的治療措施（Additional components of treatment）、針灸師背景（Practitioner background）及干預的對照或對比（control or comparator interventions）[41]。

5.2 避免報告的偏倚

研究員須隨時注意可能存在的報告偏倚。臨床試驗的發現需要進行客觀的闡述。研究的結果應該根據試驗方案規定的項目報告，而不應選擇陽性項目來發表。目前呼籲陽性結果或是陰性結果都應該發表，因為兩者都會其他的研究員或病人收益，比如避免重複試驗、為以後改進設計，或分配研究基金。

6. 克服針灸隨機對照研究的難題

6.1 考慮針灸的獨特性

要克服針灸臨床試驗的挑戰必須考慮針刺的特性。首先，針刺主觀操作、針灸師的態度及經驗等均會影響針刺治療的效果[14, 15, 45]。針灸師在試驗前可進行標準化的針灸干預培訓以保持針刺干預的一致性和有效性。其次，針灸可能導致許多未知的生理效應，研究發現針灸可能同時存在安慰劑效應及治療效應[34]。故對照設計應該盡量避免安慰劑和非特異性

效應，並確保對照設計的有效性。第三，針灸的效應來自於一組多個穴位的共同作用，穴位的選擇應根據臨床經驗或文獻。最後，受試者的經驗可能影響對照組中受試者的依從性。

6.2 分階段回答不同的臨床問題

由於上述針灸的獨特性，單一的臨床試驗無法一次性回答所有的臨床問題。我們建議以不同的臨床試驗設計來逐步回答臨床問題[46]。許多臨床試驗結果的失敗是由於缺乏預試驗數據，難以準備估算樣本量及試驗的可行性。如藥物臨床試驗相似，針灸的療效或臨床有效性可以分成幾個階段來檢測。例如第一階段，招募小規模的受試者以檢驗臨床試驗的可行性及治療的適應性，可用等待組對照或無干預對照[47]。早期的臨床試驗（Stage I）能為進一步試驗建立足夠的刺激量，如治療的數量、週期、穴位、針刺手法等。這種預試驗還能用以挑選療效量表、選擇隨訪時間、檢驗安全性，為進一步試驗培訓針灸師等。在進一步試驗中（Stage II），一般採用較大樣本量，並選擇適當的對照以評估針灸的療效。早期的試驗中，一般確定一些治療及評估等參數，而後期試驗則須根據研究目標選擇相應的對照設計，如測定穴位的特異性等。

7. 建議總結

等待組

建議： 用以研究早期臨床試驗（Stage I）。

目的： 用以將來試驗確定足夠的劑量（如合適的穴位、選擇合適的療效評估指標、檢驗安全性等）或為將來大型試驗收集預試驗結果。

非進針對照組

建議： 用於短時間的臨床試驗或者招募針刺經驗較淺的受試者，用於疼痛疾病的針刺試驗，用以後期臨床試驗（Stage II）。

目的： 為減少非特異性生理效應，一般設計在非穴位、遠端穴位或非相關穴位淺刺。對照組應建立減少針刺手法。尤其重要的是，對照組要提前驗證以確保盡可能小的非特性生理效應。

進針對照組

建議： 用於非疼痛疾病的針刺治療試驗，用以後期臨床試驗（Stage II）。

非進針對照與進針性對照合併做成複合對照組

目的： 加強盲法有效性。

陽性對比（常規治療）

建議： 加強臨床有效性試驗，同時也可以用作安全性或醫療開支有效分析。

目的： 評估針刺自身或作為輔助療法的有效性。

參考文獻

1. White A, Ernst E (2004) A brief history of acupuncture. *Rheumatology (Oxford)* 43: 662-663.
2. Baché F (1826) Cases illustrative of the remedial effects of acupuncture. . Philadelphia: J. Dobson. 495 p.
3. Wu JN (1996) A short history of acupuncture. *J Altern Complement Med* 2: 19-21.
4. Organization WH (2013) WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. 76 p.
5. Organization WH (1995) Guidelines for Clinical Research on Acupuncture.
6. Li L, Zhang H, Meng SQ, Qian HZ (2014) An updated meta-analysis of the efficacy and safety of acupuncture treatment for cerebral infarction. *PLoS One* 9: e114057.
7. Lan L, Zeng F, Liu GJ, Ying L, Wu X, et al. (2014) Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*: CD008487.
8. Cheuk DK, Wong V (2014) Acupuncture for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005062.
9. Chen H, Ning Z, Lam WL, Lam WY, Zhao YK, et al. (2016) Types of Control in Acupuncture Clinical Trials Might Affect the Conclusion of the Trials: A Review of Acupuncture on Pain Management. *J Acupunct Meridian Stud* 9: 227-233.
10. Brian Haynes R (2006) Forming research questions. *J Clin Epidemiol* 59: 881-886.
11. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR (2007) The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* 15: 508-511.
12. Schulz KF, Grimes DA (2002) Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 359: 515-519.
13. Group IEW (2000) Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
14. Kalauokalani D, Cherkin DC, Sherman KJ, Koepsell TD, Deyo RA (2001) Lessons from a trial of acupuncture and massage for low back pain: patient expectations and treatment effects. *Spine (Phila Pa 1976)* 26: 1418-1424.
15. MacPherson H, Mercer SW, Scullion T, Thomas KJ (2003) Empathy, enablement, and outcome: an exploratory study on acupuncture patients' perceptions. *J Altern Complement Med* 9: 869-876.
16. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, Linde K, Streng A, et al. (2005) Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet* 366: 136-143.
17. Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Linde K, Streng A, et al. (2006) Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 166: 450-457.
18. Tukmachi E, Jubb R, Dempsey E, Jones P (2004) The effect of acupuncture on the symptoms of knee osteoarthritis--an open randomised controlled study. *Acupunct Med* 22: 14-22.
19. Zaringhalam J, Manaheji H, Rastqar A, Zaringhalam M (2010) Reduction of chronic non-specific low back pain: a randomised controlled clinical trial on acupuncture and baclofen. *Chin Med* 5: 15.
20. Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, Liecker B, Wegscheider K, et al. (2006) Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, controlled trial with an additional nonrandomized arm. *Arthritis Rheum* 54: 3485-3493.
21. Cho YJ, Song YK, Cha YY, Shin BC, Shin IH, et al. (2013) Acupuncture for chronic low back pain: a multicenter, randomized, patient-assessor blind, sham-controlled clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 38: 549-557.

22. Mavrommatis CI, Argyra E, Vadalouka A, Vasilakos DG (2012) Acupuncture as an adjunctive therapy to pharmacological treatment in patients with chronic pain due to osteoarthritis of the knee: a 3-armed, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 153: 1720-1726.
23. White P, Bishop FL, Prescott P, Scott C, Little P, et al. (2012) Practice, practitioner, or placebo? A multifactorial, mixed-methods randomized controlled trial of acupuncture. *Pain* 153: 455-462.
24. Miller E, Maimon Y, Rosenblatt Y, Mendler A, Hasner A, et al. (2011) Delayed Effect of Acupuncture Treatment in OA of the Knee: A Blinded, Randomized, Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011: 792975.
25. Kennedy S, Baxter GD, Kerr DP, Bradbury I, Park J, et al. (2008) Acupuncture for acute non-specific low back pain: a pilot randomised non-penetrating sham controlled trial. *Complement Ther Med* 16: 139-146.
26. He D, Veiersted KB, Hostmark AT, Medbo JI (2004) Effect of acupuncture treatment on chronic neck and shoulder pain in sedentary female workers: a 6-month and 3-year follow-up study. *Pain* 109: 299-307.
27. Haake M, Muller HH, Schade-Brittinger C, Basler HD, Schafer H, et al. (2007) German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med* 167: 1892-1898.
28. Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, Witte S, Kramer J, et al. (2006) Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial. *Ann Intern Med* 145: 12-20.
29. Alecrim-Andrade J, Maciel-Junior JA, Cladellas XC, Correa-Filho HR, Machado HC (2006) Acupuncture in migraine prophylaxis: a randomized sham-controlled trial. *Cephalalgia* 26: 520-529.
30. Berman BM, Lao L, Langenberg P, Lee WL, Gilpin AM, et al. (2004) Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 141: 901-910.
31. Cherkin DC, Sherman KJ, Avins AL, Erro JH, Ichikawa L, et al. (2009) A randomized trial comparing acupuncture, simulated acupuncture, and usual care for chronic low back pain. *Arch Intern Med* 169: 858-866.
32. Cunningham JA, Kypri K, McCambridge J (2013) Exploratory randomized controlled trial evaluating the impact of a waiting list control design. *BMC Med Res Methodol* 13: 150.
33. Lao L, Bergman S, Langenberg P, Wong RH, Berman B (1995) Efficacy of Chinese acupuncture on postoperative oral surgery pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79: 423-428.
34. Le Bars D, Villanueva L, Willer JC, Bouhassira D (1991) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Acupunct Med* 47-56.
35. Witt CM, Aickin M, Baca T, Cherkin D, Haan MN, et al. (2012) Effectiveness Guidance Document (EGD) for acupuncture research - a consensus document for conducting trials. *BMC Complement Altern Med* 12: 148.
36. Witt CM (2011) Clinical research on acupuncture - Concepts and guidance on efficacy and effectiveness research. *Chin J Integr Med* 17: 166-172.
37. Vas J, Mendez C, Perea-Milla E, Vega E, Panadero MD, et al. (2004) Acupuncture as a complementary therapy to the pharmacological treatment of osteoarthritis of the knee: randomised controlled trial. *BMJ* 329: 1216.

38. Itoh K, Hirota S, Katsumi Y, Ochi H, Kitakoji H (2008) Trigger point acupuncture for treatment of knee osteoarthritis--a preliminary RCT for a pragmatic trial. *Acupunct Med* 26: 17-26.
39. Taechaarpornkul W, Suvapan D, Theppanom C, Chanthipwaree C, Chirawatkul A (2009) Comparison of the effectiveness of six and two acupuncture point regimens in osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Acupunct Med* 27: 3-8.
40. Kim EJ, Lim CY, Lee EY, Lee SD, Kim KS (2013) Comparing the effects of individualized, standard, sham and no acupuncture in the treatment of knee osteoarthritis: a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 14: 129.
41. MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, Youping L, Taixiang W, et al. (2010) Revised STandards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement. *PLoS Med* 7: e1000261.
42. Zarin DA, Keselman A (2007) Registering a clinical trial in ClinicalTrials.gov. *Chest* 131: 909-912.
43. World Health Organization Trial Registration: Why is Trial Registration Important?
44. CONSORT Journals and Organizations.
45. Lao L, Bergman S, Hamilton GR, Langenberg P, Berman B (1999) Evaluation of acupuncture for pain control after oral surgery: a placebo-controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125: 567-572.
46. Lao L, Ezzo J, Berman BM, Hammerschlag R (2001) Assessing Clinical Efficacy of Acupuncture: Considerations for Designing Future Acupuncture Trials. In: Stux G, Hammerschlag R, editors. *Clinical Acupuncture: Scientific Basis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. pp. 187-209.
47. Berman BM, Lao L, Greene M, Anderson RW, Wong RH, et al. (1995) Efficacy of traditional Chinese acupuncture in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 3: 139-142.

附錄一：針灸臨床試驗不同對照組中陽性結論的比例

為研究針刺臨床試驗不同對照組中陽性結論的比例，開展對針刺臨床試驗的系統檢索。

(a) 檢索策略

檢索數據庫包括 Medline，AMED，Cochrane libraries，EMBASE，PsycINFO，Clinicaltrials.gov，及 CAB Abstracts。

- #1 acupuncture*
- #2 acupoint*
- #3 acupress*
- #4 meridian*
- #5 needling*
- #6 sham acupuncture
- #7 placebo acupuncture
- #8 “control acupuncture” or “acupuncture control”
- #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
- #10 Filter: Randomized control trial; SCI (English)
- #11 #10 AND pain*
- #12 #10 NOT pain*

(b) 納入排除標準

納入標準

- 隨機對照試驗
- 以疼痛為研究指標
- 針刺為主要干預措施（傳統針刺、電針，包括耳針和頭皮針作為第二干預措施）
- 2004 年至 2014 年發表的文章
- SCI 文章

排除標準

- 蜂針作為干預措施
- 穴位注射作為干預措施
- 低質量的臨床試驗設計（不明隨機方法、不恰當的隱藏和評估），評定以 Cochrane 手冊中風險評估工具7項中評分中如少於5項評定為低風險的，或者 Jadad 評分小於3分
- 對照組中使用各類針刺療法，如針刺、耳針等

檢索得到的文獻分為（1）疼痛疾病或痛症，（2）非疼痛疾病或非痛症。

（c）針刺治療疼痛或痛症隨機試驗中陽性/陰性結論之定義

陽性結論（+）指針刺臨床試驗中，針刺對試驗的主要指標明顯優於對照組（ $P < 0.05$ ）。如文章中沒有申明主要指標，則根據文章結論針刺療明顯較優於對照來判斷為陽性結論。

陰性結論（-）指針刺臨床試驗中，針刺對試驗的主要指標無明顯優於對照組（ $P \geq 0.05$ ）。如文章中沒有申明主要指標，則根據文章結論針刺療效不明顯優於對照來判斷為陰性結論。

結論不確定（+/-）指針刺臨床試驗中，針灸對試驗的某些主要指標明顯優於對照組，但並非所有主要指標。如文章中沒有申明主要指標，則根據文章結論針刺療效可能優於對照來判斷為陽性結論。

（d）針刺治療非疼痛疾病或非痛症隨機試驗中陽性/陰性結論之定義

陽性結論（+）指針刺臨床試驗中，針刺對試驗的主要指標明顯優於對照組（ $P < 0.05$ ）。如文章中沒有申明主要指標，則根據文章結論針刺療明顯較優於對照來判斷為陽性結論。

陰性結論 (-) 指針刺臨床試驗中，針刺對試驗的主要指標無明顯優於對照組 ($P \geq 0.05$)。如文章中沒有申明主要指標，則根據文章結論針刺療效**不明顯優於對照**來判斷為陰性結論。

結論不確定 (+/-) 指指針刺臨床試驗中，針刺對試驗的某些主要指標明顯優於對照組，但並非所有主要指標。如文章中沒有申明主要指標，則根據文章結論針刺療效**可能優於對照**來判斷為陽性結論。

研究發現在針刺臨床試驗中通常採用三類基本的對照組形式：(1) 等待組/無干預組，(2) 非進針對照組，(3) 進針對照組。其餘多為與陽性治療作比較的對比研究，一般無安慰對照或假對照，如以理療作為對比的研究。研究結果見表一至四。

表一. 採用等待組/非干預組作對照，針刺臨床試驗陽性結論/陰性結論比例 (2004-2014)

結論	疼痛疾病或痛症		非疼痛疾病或非痛症	
	篇數	%	篇數	%
+	43	84.3	55	64.0
-	6	11.8	30	34.9
+/-	2	3.9	1	1.2
總數	51	100	86	100

表二. 採用非進針組作對照，針刺臨床試驗陽性結論/陰性結論比例 (2004-2014)

結論	疼痛疾病或痛症		非疼痛疾病或非痛症	
	篇數	%	結論	篇數
+	16	53.3	21	45.7
-	13	43.3	25	54.3
+/-	1	3.3	0	0.0
總數	30	100	46	100

表三. 採用進針組作對照，針刺臨床試驗陽性結論/陰性結論比例 (2004-2014)

結論	疼痛疾病或痛症		非疼痛疾病或非痛症	
	篇數	%	結論	篇數
+	14	37.8	51	68.9
-	20	54.1	23	31.1
+/-	3	8.1	0	0.0
總數	37	100	74	100

表四. 採用對比陽性療法作對照，針刺臨床試驗陽性結論/陰性結論比例 (2004-2014)

結論	疼痛疾病或痛症		非疼痛疾病或非痛症	
	篇數	%	結論	篇數
+	26	56.5	12	54.5
-	16	34.8	10	45.5
+/-	4	8.7	0	0.0
總數	46	100	22	100

(e) 盲法有效性與結論的關係

進一步分析臨床試驗中報導盲法成功率檢驗或針刺治療可靠性檢驗的 22 篇文章。其中 21 篇均報導其研究成功實施了盲法。1 篇報導在試驗早期成功實施盲法，但後期隨訪時，針刺組與對照組之間有差別。進一步分析 21 篇完全成功實施盲法的研究，採用非進針對照組或進針對照組有相似的陽性結論比率（44.4% vs 41.7%，表五）。在針刺治療非疼痛疾病或病症的試驗中，採用非進針對照組的研究 100% 為陽性結論，而採用進針對照組的研究 71.4% 有陽性結論（表六）。在針刺治療疼痛疾病或痛症的試驗中，採用非進針對照組的研究 28.6% 為陽性結論，而採用進針對照組的研究無陽性結論（表七）。

表五. 針刺治療疼痛病症或非疼痛病症的試驗中，採用非進針組作對照或進針對照組的陽性結論/陰性結論比例（2004-2014）

組別 \ 結論	+		-		+/-		小計	總數
	n	%	n	%	n	%		
非進針對照組	4	44.4	4	44.4	1	11.1	9	21
進針對照組	5	41.7	7	58.3	0	0.0	12	

表六. 針刺治療非疼痛病症的試驗中，採用非進針組作對照或進針對照組的陽性結論/陰性結論比例（2004-2014）

組別 \ 結論	+		-		+/-		小計	總數
	n	%	n	%	n	%		
非進針對照組	2	100	0	0.0	0	0.0	2	9
進針對照組	5	71.4	2	28.6	0	0.0	7	

表七. 針刺治療疼痛病症的試驗中，採用非進針組作對照或進針對照組的陽性結論/陰性結論比例（2004-2014）

組別 \ 結論	+		-		+/-		小計	總數
	n	%	n	%	n	%		
非進針對照組	2	28.6	4	57.1	1	14.3	7	12
進針對照組	0	0	5	100	0	0	5	

附錄二：常用網址

<u>國際臨床試驗和報導指南</u>	<u>網址</u>
1. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)	http://www.consort-statement.org/
2. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	http://www.ich.org/home.html
3. The Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA)	http://www.stricta.info/
4. Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT)	http://www.spirit-statement.org/
5. WHO Guidelines for Clinical Research on Acupuncture	http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2948e/