



研究相近的两篇文章，发表的期刊却大不相同

原作者：张科宏¹

文章整理：刘星玥²

¹长青藤医学编辑创始人

²武汉美捷登生物科技有限公司

前言：上次我们通过对发表在新英格兰医学期刊的一篇文章进行解读，从写作的角度向读者们分享了高水平的论文都有哪些共同的特征。本次我们继续以一项研究相近的临床试验为例进行解读，从研究设计的角度出发，聊聊“研究相近的两篇文章，发表的期刊却大不相同”背后的原因。

随着肝脏外科的发展以及肝癌术中无瘤技术对肝癌预后影响的认识，传统的肝切除术的不足之处正逐渐被发现，传统术式，先游离肝脏后劈肝离断；而前入路术式是先劈肝、后游离，理论上能够避免术中因为翻动和挤压肝脏造成的癌细胞血液播散，更符合无瘤手术原则，已受到越来越多肝脏外科医师的重视，但在实施过程中仍有一定的技术难度和风险。我们本次讲对比分析发表在 *JAMA Surgery* 和 *Journal of Gastrointestinal Surgery* 的两篇文章，这两个研究都是 RCT- 随机对照临床试验，研究前入路肝切除术是否能够防止癌细胞血液播散 (表 1)。

从表中对比可以看到样本量更大、发表更早、并且得到阳性结果的论文，败走麦城，并没有发表在 *JAMA Surgery* 上面。背后至少有 3 个层面的原因：

DOI: 10.14218/MRP.2021.015

通讯作者：张科宏 Email: kz@theivyconsulting.com

一、研究流程不符合基本规范

1.1. 临床试验必须注册

为避免作者选择性报道研究结果，随意解读、甚至歪曲结果。早在上个世纪 90 年代初，就在全球范围内形成了共识和规范：临床试验必须注册，试验开始前研究者必须在 WHO 认可的临床试验注册机构登记注册，公布研究对象的入排标准和一级终点。RCT- 随机对照临床试验想要投稿到好的医学期刊，注册是门槛：不注册不审稿，审稿过程中若发现论文和注册文件有出入，没有合理解释，拒稿。

虽然结直肠癌这篇论文见刊时间较晚，但论文中明确说明了早在 2005 年 1 月就完成了试验注册，并在 2008 年发表了研究方案。而肝癌论文里并没有提到是否注册，笔者查找了包括中国、美国在内的多个临床试验注册网站，都没有找到相关记录。

1.2. RCT 临床研究必须遵循 CONSORT 规范

为提高 RCT 报告质量，保证研究者撰写清晰、完整和透明的临床研究报告，也为了帮助读者评判该报告的内外部真实性，RCT 必须遵循 CONSORT 规范，如果论文作者没有提供 checklist，审稿人根本就

表1 两篇文稿相关信息

期刊	<i>Journal of Gastrointestinal Surgery</i>	<i>JAMA Surgery</i>
题目	Anterior Approach to Improve the Prognosis in HCC Patients Via Decreasing Dissemination of EpCAM + Circulating Tumor Cells	Anterior Approach vs Conventional Hepatectomy for Resection of Colorectal Liver Metastasis A Randomized Clinical Trial
研究对象	因肝细胞肝癌接受择期右半肝切除的患者	因结直肠癌肝转移接受择期右半肝切除的患者
干预方式	前入路肝切除术	前入路肝切除术
一级终点	术后血样中循环肿瘤细胞数量	术后血样中循环肿瘤细胞
入组患者	199名	80名
结论	前入路右半肝切除 显著减少 癌细胞血液播散	前入路右半肝切除 不能减少 癌细胞血液传播
见刊时间	2017年	2020年
doi	10.1007/s11605-017-3410-5	10.1001/jamasurg.2020.5050

Sample Size Calculation and Statistical Analysis

The sample size was calculated with regard to the primary end point of hematogenous tumor cell dissemination. The incidence of intraoperative hematogenous tumor cells was expected to be 50% to 55% in the conventional hepatectomy group (19 of 38 patients) and 15% to 20% in the anterior approach group (2 of 14 patients) based on previous results of tumor cell dissemination for patients undergoing resection of primary colorectal cancer and liver metastases.^{10,14} Assuming a 30% difference between the 2 groups in the proportion of patients with CTC, a total of 112 patients were calculated (1:1 ratio) to be needed for the primary analysis, with a significance level $\alpha = .05$ and a power of $(1 - \beta) = 0.9$ (2-sided test). The study protocol required an interim analysis of the primary end point when at least 75 patients were randomized and completed the follow-up. According to the study protocol, the study was terminated owing to an overall $P > .65$ between both groups, indicating futility of the assessment of whether the anterior approach is superior to conventional hepatectomy in reducing intraoperative tumor cell dissemination in patients undergoing resection of CRLM.

图1 Sample Size Calculation and Statistical Analysis.

不会把你的论文当成真正的 RCT 看待。

以 CONSORT 中的 Sample size 为例, 研究样本量已经有了, 但有多大概率可以得出有统计学意义的

统计结果 (现有样本量值得去做研究吗 ?)? 得出结果后, 读者多大程度能够相信你的结果? 结直肠癌这篇论文交代了样本量计算的必须条件 (图 1), 即使最终

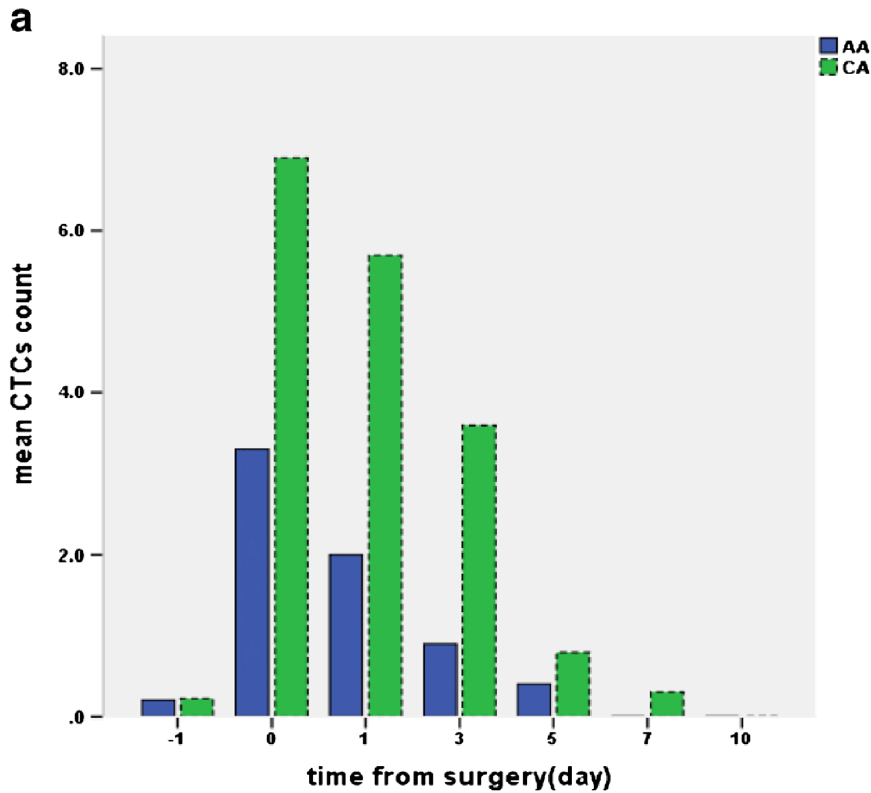


Fig. 1 a CTC count in 10 days after surgery.

图2 CTC count in 10 days after surgery.

是阴性结果,也非常具有临床价值。而肝癌论文里根本没有关于样本量计算的描述。若这两篇论文送到同一个杂志主编或审稿人手里,高下立见。

二、研究者没有把一个模糊的idea转化为一个具体的、有明确定义的科学性的研究命题

结直肠癌这篇论文的落脚点在于比较两组术后血样中癌细胞的比例,因此研究对象排除了手术切缘阳性和术前血样癌细胞检测结果阳性的患者。血样中术前没有癌细胞,术后有了,是血液播散的证据,是质变,对患者的预后有着极其重大的影响。

肝癌这篇论文关心的是两组术后血样中癌细胞的数量,但没有设定这样的排除标准,不排除也就罢了,不过这些情况至少应当说清楚,这一点作者也没有做到。下面是肝癌论文的 Fig.1a (图 2), x 轴最左侧是 -1,也就是手术前一天,循环肿瘤细胞平均值大约在 0.2 个左右。0.2 这个数字说明,大多数病例中

没有,少数病例有那么一两个癌细胞,但具体多少人,多少人没有,不知道!手术后病理切缘阳性和阴性的患者在两个组别中各有多少,占比分别是多少,也不知道!术前没有癌细胞,术后有了,但数量不同,只是一个量的差别,证据不够有力,对预后的影响不那么大;术前就有癌细胞,术后也有,但数量不同,这个证据链用来证实癌细胞血液播散,力度很弱,临床价值也不大。

三、论文展示没有突出文章亮点

3.1. 方法学描述

结直肠癌论文写明用的是 cytokeratin 20 (CK20) RT-PCR assay,如果审稿人对这个背景有一些了解,一眼看上去就知道你的检测方法是否靠谱;而肝癌论文文写的是非常宽泛的 FACS System 流式,读者要判断方法是不是可靠,必须去阅读索引文献,读起

Figure 1. CONSORT Diagram

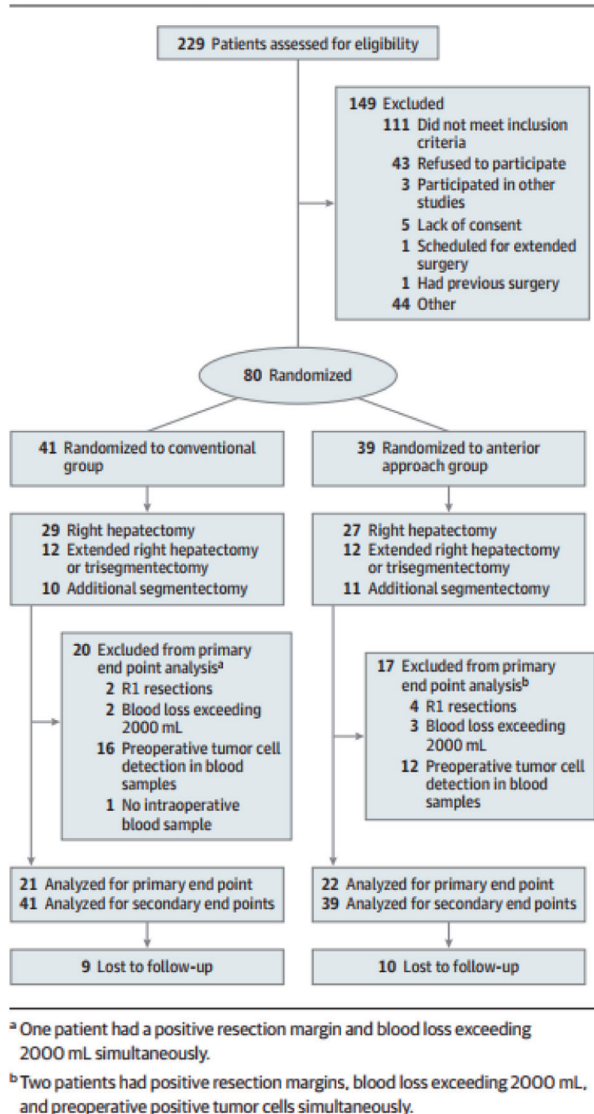


图3 CONSORT Diagram.

Patients and Methods

Patients A total of 223 patients diagnosed with HCC underwent hepatectomy between July 2012 and December 2014. This study was approved by the institutional review board. All patients signed the informed consent form. The “sealed envelope” method was used for randomization. The surgeons were blinded to the preassigned surgical approaches until they opened the envelopes in the operating room. After surgery, 11 patients were excluded because they only underwent palliative resection due to advanced stage of HCC, and 13 were diagnosed other than HCC by the postoperative histopathological examination. The remaining 199 patients were included in this study, with 98 patients in the anterior approach (AA) group and 101 patients in the conventional approach (CA) group.

图4 Patient Characteristics.

来太累。如果遇上审稿人心情不好，不愿意花时间查找，倒霉的还是作者自己。

3.2. 结果展示

结直肠癌论文采用标准的 CONSORT Diagram 展示了整个研究流程中入组对象的纳排情况 (图 3)，清晰明了，而肝癌论文仅仅几句话带过 (图 4)。

综上，相信通过对这两篇论文的解读，大家应该明白为什么研究非常接近的两篇论文，一篇能发好杂志，另一篇发不了好的杂志。只有找到原因，我们才能避免这样悲催的结果发生在自己身上，与诸君共勉。

「白话医学研究」公众号是前哈佛大学医学院助理教授张科宏博士创办的微信公众号，累计阅读已达 25 万余次。张科宏博士在国内外都有丰富的科研经验，于每周二在「白话医学研究」公众号发布微视频解读论文，用论文实例从理论 - 心理 - 流程将智慧融入实战，帮助非英语母语的学者将其科研成果展示于国内外科平台。「白话医学研究」不仅适合入门级医学研究者关注学习，对资深医学研究者也同样有益，对非研究型的医生提高思辨能力也有很大的帮助。