

循证医学与中医 ·

临床试验中的对照设置

张宏伟¹ 唐金陵² 刘建平¹

(1. 北京中医药大学基础医学院循证医学中心, 北京市北三环东路11号, 100029;

2. 香港中文大学医学院中国考科蓝中心香港分中心)

[摘要] 从认识治疗作用出发, 阐明设立对照的必要性, 以及为什么组间可比是对照的基础, 并介绍了随机和盲法如何有助于达到组间可比, 主要的对照类型以及选择不同对照时需要考虑的因素。

[关键词] 临床试验; 对照; 随机对照试验

临床试验中设立对照有两个目的: 一是将治疗组与没有治疗的情况相比较, 另一种是不同治疗方法之间的比较。根据对照组接受干预的情况, 对照可分为4个类型: 无治疗、安慰剂、不同剂量以及不同治疗对照。影响疗效的因素包括自然病史、安慰作用和回归中位效应等; 治疗组与对照组之间具有可比性, 任何治疗效应的差异才能归于治疗措施的作用。随机和盲法是产生可比性对照的有效措施。临床试验中选择何种对照主要取决于试验的研究目的、科学性和可行性等方面。

1 认识治疗作用

在日常临床实践中, 人们可能会把治疗后患者病情的改善直接归因于治疗的干预作用, 但是现代研究发现, 除治疗措施的特异作用外, 影响疾病转归的因素还包括疾病自然转归(自然病史)的作用、回归中位作用(effect due to regression to the mean)和治疗的安慰作用(placebo effect)等^[1]。

影响疾病转归的一个重要因素是疾病发生、发展和转归的自然趋势, 它与致病因素、患者个体状况以及周围环境等有密切关系, 有相当一部分患者在与疾病的斗争中会自然好转和痊愈。例如急性丙型肝炎患者中约30%病情会自然好转, 80%的急性腰痛患者在3个月内症状会明显减轻^[2,3]。

回归中位作用可以表现在体内任何随时间波动的指标, 如血压、体温、血糖、血清胆固醇含量等, 比如说, 一个人的长期平均或真实血压并不高, 如果测量的那一刻他的血压刚好处于较高的水平, 被误诊为高血压, 这样的“高血压”患者, 即使不接受任何治疗, 几个月后再测量时, 血压会“回归”到平时的正常水平, 表现出血压降低的假象, 这种现象就是回归中位作用的结果。这

主要由测量指标本身的自然变化以及测量随机误差引起^[4]。例如, 在初次筛查血清胆固醇含量后, 回归中位作用可以解释17个月后胆固醇下降的50%^[5]。

很多干预措施对病情都有一种非特异的安慰作用。安慰作用的产生与很多因素有关, 比如患者和医生对治疗的信心和期望、医生在治疗过程中的态度、治疗环境、疾病特征等^[6]。安慰作用一般来说主要有改善病情的良性作用, 但在某些情况下, 比如患者对治疗持怀疑和悲观态度时, 也会对疾病预后产生不良的影响。安慰作用与治疗的实质无关, 无特异治疗作用的“假”治疗或安慰治疗, 比如, 由淀粉制作的在外观、颜色甚至味道等方面都与真实药片相同的安慰剂, 会产生与真实治疗同样大小的安慰作用。安慰作用的大小因情况不同变化很大, 有时其作用的显著程度令人吃惊。例如, 在接受假的磨牙治疗后, 64%的面肌功能失调性患者疼痛会完全或几乎完全缓解^[7]; 背痛患者在接受假的电刺激仪治疗后, 疼痛程度、频率以及功能评分均可改善20%~40%^[8]。

由此可见, 治疗的特异作用、非特异安慰作用、疾病自然转归作用以及回归中位作用交织在一起, 共同影响疾病的转归。在一组受治患者中, 无法将这些因素的作用彼此区分开。如果在接受治疗的一组患者之外同时设立一个对照组, 使两组非特异作用大小相当, 相互抵消, 那么组间临床结局的差别就可以反映治疗特异作用的大小, 因此, 对照是准确衡量治疗作用的必要方法。

2 组间可比性和对照组的形成

理想的对照是比较组间除了评估的干预措施之外所有可能影响有关疾病转归或临床结局的因素, 在试验的自始至终都没有差别或者说完全可比, 这样, 组间临床结局或转归的差别才能归因于组间干预措施的不

同。组间可比性是指比较组间的相似程度,可比性越高,比较结果的差异越能代表干预措施作用的差别。不具可比性或可比性差的对照组是有缺陷的,组间结果的差异有可能由多种已知或未知的混杂因素引起,容易对结果分析引入偏倚和误差,导致错误的结论。

组间的可比性主要由分组的方法所决定,这可以分为两类,一类是对同一个人群进行分组,即不同组来自同一人群,称为并行对照(concurrent control);另一类是对照组来自于不同人群,它可以是不同时期的相似病例或是同一时期的不同地方的相似病例,前者称为历史对照,后者称为外源对照,这两种情况由于对照组的人群来自不同时间和地点,有可能在影响疾病预后的诸多因素上存在差异,比如对以前病例的治疗医生可能治疗技术欠熟练或诊断手段相对落后,或不同医院的治疗处理流程存在差异等,因此可比性较差。

并行对照来自同一人群,可比性较历史对照或外源对照要好一些。它的可比性主要取决于如何对同一人群进行分组,常见的分组方法有随机分组、系统分组和随意分组。随意分组就是完全按照研究者和/或患者的意愿来决定谁进入对照组和治疗组,此种分组方法很容易引入组间偏差,尤其是当所比较的治疗可能存在明显优劣之分时,影响疾病转归的因素可能与所分组别相关,例如比较新旧疗法时,医生出于对新疗法的热衷和信心,可能会倾向于安排病情重者接受新疗法,将病轻者安排接受旧的治疗方法,或者情况相反,造成两组在病情上的不可比^[9]。系统分组是根据某种可循的规律进行分组,比如根据患者的出生日期、病历号、就诊日期等,安排奇数在治疗组,偶数则在对照组;或者依就诊的先后顺序交替分组,第一位患者分到治疗组,第二位则分到对照组,依次类推。这种系统分组方法原则上说可能不会引起偏倚,但我们不能完全排除引入组间偏倚的可能。比如上班时间和晚上周末的就诊病例就会有不同,上班时间退休的老年人和重病者相对较多,这样根据就诊时间形成的组别会有不同。另外,更为重要的是这种分组具有明显的规律性,即使有意隐蔽下一个病例的分组情况,医生也能够轻易地推测出来。试验过程中病例的纳入和分组都很容易受到人的主观愿望的影响,尤其是当所比较的治疗可能存在明显优劣时。当医生知道下一个患者将要接受安慰治疗时,可能会有意无意地排除一个病情较重的患者,这些人为因素会产生与随意分组相同的偏倚^[9,10]。

由此可见,要解决以上问题,一是要使用一种确保组间无偏差出现可能的分组机制,二是分组的结果要具有不可预测性,使分组者和患者都无法预测下一个

病例可能被分到的组别,即隐匿分组方案,从而将分组的人为因素影响降到最小。目前,隐匿性随机分组是能够达到这两个条件的唯一令人满意的方法。

3 对照的主要类型

在对照组和治疗组中试验对象达到可比的基础上,根据给予对照组具体措施的不同,对照组主要可分为以下4种主要类型,即无治疗、安慰剂、不同剂量和不同治疗(包括药物)对照^[11]。

3.1 无治疗对照

又称空白对照,对照组可以不接受治疗,或等试验结束后再给予治疗(waiting list control)。在很多研究中,出于伦理学及可行性方面的考虑,一般需要给予对照组以相同于治疗组的基础护理、支持疗法或者常规治疗等。两组唯一的不同就在于对照组没有接受作为研究目标的治疗措施。因此,两组最后结果的差异可以认为是所给予治疗组的干预措施的作用,这一作用中不仅包括了治疗的特异作用,还包括了治疗的安慰作用以及其他由治疗所引起的非特异治疗作用。

3.2 安慰剂对照

安慰剂是指给予对照组的无效治疗,在物理特征比如外观、味道以及气味等方面与治疗都尽可能一致,因此安慰剂一方面可以达到蒙蔽试验参与人员的目的,另一方面就是可以控制安慰作用以及其他非特异治疗作用。由于两组的差别仅在于有无特异治疗作用,因此安慰对照试验的结果提供了对特异治疗作用大小的绝对评估。有些试验中,为了给所有患者都提供治疗,常采用在给予治疗组和对照组同样常规治疗的基础上,分别使之接受作为研究目标的治疗措施和相应的安慰剂。这时需要注意的是,研究结果是作为研究目标的治疗措施与常规治疗的联合作用,不能等同于单个治疗措施作用。

3.3 不同剂量或不同给药途径对照

不同剂量对照,是给予对照组以相同于治疗组的药物,但以不同剂量(或不同给药途径)的方式,目的在于建立剂量效应关系、不良反应或是显示治疗的有效性。不同剂量对照可以通过组间的显著差别,或是没有显著差别,随着剂量增加有显著的疗效正反应趋势来确定治疗的有效性,但是低剂量组的有效性无法确定。因此,采用不同剂量做对照,最好同时设立安慰剂对照,这样不仅可以在剂量组间没有显著差别的时候,明确它们是同等有效或是无效,而且可以对整个治疗作用的大小有一个比较明确的认识。

3.4 不同治疗对照

对照组接受不同于治疗组的治疗,两组间比较的

是不同治疗间的相互关系。一般来说,选做对照组措施的治疗是目前临床上已被广为接受的常规疗法。作为研究目标的治疗可以通过显示其作用高于或不低于对照治疗来确立有效性。在后一种情况下,对照组接受的不同治疗必须在同等试验条件下已经证明有效性,否则,在治疗组结果不高于对照组的情况下,无法对治疗结果做出结论。结果表示不同治疗之间是非劣性或等效关系(noninferiority trial 或 equivalence trial)时,只是表明治疗的效果不低于对照措施或者差距很小,这不意味着两者之间完全相等,而是相差在一个较小的范围之内。

4 对照的选择

临床试验中具体选择什么样的对照组,主要由以下3个方面综合考虑而定,一是试验研究目的;二是试验设计所提供证据的科学强度;三是试验的可行性问题。这几方面是相互联系、相互影响的。

4.1 试验目的

根据试验目的不同,临床试验分为探索性临床试验(exploratory trial)和实效性临床试验(pragmatic trial)。探索性临床试验主要针对某药物的疗效和副作用进行验证,尤其是向药政部门申请新药,无论是中药或西药,一般采用安慰剂对照。按照美国食品与药品管理局(FDA)的规定,新药必须有与安慰剂比较的证据。探索性临床试验往往有十分严格的纳入与排除标准,样本量通常不大。而实效性临床试验往往在尽可能接近临床实际的情况下进行,对患者的纳入标准较宽松,对一些辅助治疗的限制也没有上述试验那么严格,试验的主要目的是探讨药物的临床使用效果(疗效和依从性)。这类试验通常采用当前最佳的治疗措施作为对照,比较两种药物或干预的优劣(称为 superiority trial),或验证试验的干预措施与现有的最佳治疗(标准对照)效果是否相当,即等效性试验。当然如果是验证某预防性干预措施,对照可以是空白,即对对照组人群不接受任何干预措施。

4.2 试验设计的科学强度

可以实现随机分配和盲法的试验,最大程度地控制了治疗之外的其他多种因素的影响,最大可能地实现了两组的可比性,因此科学强度最高,结果的可信度也最高。在选择对照组的时候,应考虑最大程度地实现随机分配和对相关试验参与人员的盲法。随机分配在临床试验中一般都可以实现,安慰剂对照、量效关系对照时都有助于盲法的实现,在一些治疗手段,如针刺、外科、推拿等手法治疗的研究中,可能很难做到蒙蔽医生,但应该尽可能地考虑设法蒙蔽患者和资料收集人

员,无治疗对照和不同治疗做对照时,很难蒙蔽患者和医生,但是一般来说,对资料收集人员的盲法是可以做到的。

4.3 可行性问题

试验可行性问题主要包括两个方面,一是伦理上是否可行,二是临床实际中是否可行。临床试验设计的科学强度是我们得到可靠研究结论的基础,但这不应凌驾于伦理问题之上。临床试验中对于伦理问题的考虑,主要取决于所研究疾病的特点以及现有治疗状况。2000年世界医学联合会公布的《赫尔辛基宣言》中提到,所研究新疗法应与目前最好的预防、诊断或治疗等措施相比较,然而,如果对所研究疾病没有已经证明有效的治疗,那么就可以采取安慰剂或是无治疗做对照。但在已经有证明有效治疗存在的情况下,就需要考虑病情对患者的影响。如果有效治疗已经证明可预防或减少患者遭受严重的伤害,比如死亡或者不可逆转的疾患等,那么延误患者的治疗就是不符合伦理要求的,应当使患者接受应有的治疗。要注意的是,在量效关系对照中,以无效的低剂量做对照同样不符合伦理要求。在没有已经证明有效治疗可减少患者遭受严重伤害的情况下,可以考虑采用安慰剂对照或无治疗对照,但要注意必须告知患者所有相关情况,取得患者知情同意书。

对于一些构成生命威胁的疾病如癌症、严重感染等不主张使用安慰剂治疗,但如果所有患者均接受标准治疗,在此基础上比较试验药物与安慰剂则是允许的,即 $A+C$ 与 $B+C$ 比较的模式, A 为试验药物, B 为安慰剂, C 为标准治疗。临床试验中使用安慰剂的伦理学合理性需要考虑三方面的因素,即试验的患者、已知现有治疗的效果以及该研究所要回答的科学及临床问题。一般说来,临床试验使用安慰剂应至少满足以下3个条件之一:(1) 试验治疗的疾病属于自限性疾病,即该疾病患者在不治疗的情况下大多数会自行痊愈,如普通感冒、急性病毒性肝炎等;(2) 该病症目前尚无特效治疗,需要探索新的治疗手段,如艾滋病、某些病毒性或自身免疫性疾病;(3) 某些慢性病自然病程反复波动、变化,如高血压、糖尿病、哮喘、类风湿关节炎、偏头痛、抑郁症,短期不治疗不至于明显影响疾病的预后。

临床实际可行性方面的问题,包括受试者的来源是否充足,是否有足够的试验对象同意参加,治疗是否便于推广和实际临床应用等。选用无治疗、安慰剂作对照时,一部分患者不愿参加试验,但是选用不同剂量或是不同治疗做对照时,往往需要大样本量才足以显示对照组与治疗组间存在的差别,有些情况下,所需样本

量之大会导致试验最终无法进行。在与标准治疗比较的临床试验中,如果试验药物与标准治疗之间没有显著性差异,并不意味着试验药物治疗该病就是有效的。因为,等效性临床试验所要求的样本量远比安慰剂对照试验要大得多。因此,没有足够的样本量(即统计学上的把握度),对等效性试验无显著性差异的结果不能轻易下有效的结论。

因此,实际临床试验中对照组措施的选择是科学理想和现实可行性之间的妥协和平衡,这种平衡使临床试验最终可行,对一些问题做出合理的选择,但绝不意味着可以放弃科学的原则和方法,毕竟,只有科学的方法才能告诉我们可靠的结论。

参考文献

[1]Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical epidemiology: The essentials. 4th edition. Philadelphia, USA: Williams & Wilkins, 2005:125~144.

[2]Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. Dig Liver Dis, 2003, 35(2): 104~113.

[3]Ferguson SA, Marras WS, Gupta P. Longitudinal quantitative measures of the natural course of low back pain recovery. Spine, 2000, 25(15): 1950~1956.

[4]Yudkin PL, Stratton IM. How to deal with regression to the

mean in intervention studies. Lancet, 1996, 347(8996): 241~243.

[5]Farrow L, Calkins DR, Allshouse K, et al. Evaluating cholesterol screening: The importance of controlling for regression to the mean. Arch Intern Med, 1995, 155(20): 2177~2184.

[6]Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, et al. The importance of placebo effects in pain treatment and research. JAMA, 1994, 271(20): 1609~1614.

[7]Goodman P, Greene CS, Laskin DM. Response of patients with myofascial pain-dysfunction syndrome to mock equilibration. J Am Den Assoc, 1976, 92(4): 755~758.

[8]Deyo RA, Walsh NE, Martin DC, et al. A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain. N Eng J Med, 1990, 322(20): 1627~1634.

[9]Altman DG, Bland JM. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? BMJ, 1999, 318(7192): 1209.

[10]Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. Lancet, 2002, 359(9305): 515~519.

[11]U. S. FDA. Guidance for Industry E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials(accessed from <http://www.fda.gov/cder/guidance/4155fnl.htm>).

(收稿日期:2007-01-15)

中医杂志社北京医海林音像书店销售各种音像制品

名称	时间	价格	推拿手法治疗颈椎病	40'	48元	生殖器疱疹的诊断与治疗	39'	38元	肝、胆、胰病的影像诊断	50'	38元	
新出版 VCD			内科常见病症的推拿治疗	64'	48元	病毒性皮肤病的诊断与治疗	39'	48元	中枢神经系统疾病的 CT 诊断	57'	48元	
中医推拿面部美容法	64'	50元	常见腰腿痛病的推拿治疗	44'	48元	真菌性皮肤病的诊断与治疗	48'	38元	骨伤科临床常用检查方法	55'	48元	
痛经的针灸治疗	38元	针灸美容 45元	常见肩部伤筋的推拿治疗	40'	38元	皮肤良性肿瘤的诊断与治疗	23'	38元	全身体格检查	35'	48元	
皮肤医学美容常识		40元	膝部筋伤的推拿治疗	50'	48元	皮肤病诊断	34'	25元	脊柱与四肢体格检查	40'	48元	
损容性皮肤的治疗		40元	腕部筋伤的推拿治疗	35'	48元	解剖学			体格检查手法操规范	50'	50元	
常用面部皮肤护理程序		40元	理筋手法	60'	48元	神经系统解剖(中枢神经)	52'	48元	腹部体格检查(人卫出版社)	47'	48元	
针灸推拿面部美容法		50元	夹板固定	39'	48元	神经系统解剖(脑中枢)	38'	48元	中医体格检查	46'	50元	
针灸推拿形体美容法		50元	坐骨神经痛的中医治疗	35'	48元	神经系统解剖(脊神经)	57'	48元	中医四诊		40元	
针灸推拿治疗失眠		50元	学按摩(2盘)	90'	80元	运动系统解剖(骨关节)	53'	48元	导尿术和灌肠术	51'	38元	
中医基础			实用推拿手法	45'	50元	运动系统解剖(肌肉)	44'	48元	临床执业(助理)医师资格 实践技能考试辅导(VCD):《心电图检查》30元,《X线检查》30元,《全身体格检查》48元			
阴阳 20' 50元 五行 28' 50元 六淫 43' 50元			杨天鹏理筋手法	26'	50元	呼吸系统解剖	35'	48元	临床执业(助理)医师资格 实践技能考试辅导(DVD):《X线心电图检查》30元,《临床操作基本技能(上、下)》40元			
金匱要略(脏腑篇)20' 50元(妇人篇)50元			河南正骨	45'	50元	心血管系统解剖	38'	48元	以上音像制品一律免邮资。			
舌下络脉诊法 13' 50元 脉诊 43' 50元			急性腰扭伤	13'	50元	感觉器解剖	46'	48元	详细目录函索即寄			
舌诊 48' 50元 七情 43' 50元 藏象 38' 50元			小儿推拿	66'	50元	淋巴系统解剖	40'	38元	汇款地址:北京东直门内南小街			
八纲辨证 31' 50元 中医舌诊 35' 48元			头颈部疾病按摩基本手法	11'	50元	消化系统解剖	43'	48元	号中医杂志社 收款人:北京医			
推拿			骨关节损伤治疗手法	13'	50元	四肢断层解剖	45'	48元	海林音像书店			
经外奇穴的部位和临床应用	35'	48元	李墨林先生按摩手法	47'	50元	腹部断层解剖	35'	48元	邮编:100700 联系人:曹阿京			
针灸方法 31' 48元 耳针疗法 45' 48元			内科常见慢性病的推拿治疗	38'	50元	纵隔的断层解剖	58'	48元	购买地址:北京东直门内南小街16号			
毫针刺法 25' 50元 耳穴的取法 27' 50元			脊柱损伤性疾病整脊手法	43'	50元	脊柱区断层解剖	45'	48元	中国中医科学院内大自楼135房间(周六、日休息)			
邱茂良教授针刺手法	30'	50元	理筋手法疗法	43'	50元	女性盆部断层解剖	51'	48元	开户行:北京工商银行北新桥分理处			
针挑疗法 28' 50元 膻穴疗法 49' 48元			多方位整脊疗法	45'	50元	男性盆部断层解剖	51'	48元	户名:北京医海林音像书店			
针灸 39' 50元 耳穴的激光疗法 22' 50元			阳痿早泄的治疗	36'	50元	生殖系统解剖	48'	48元	帐号: 04309006536006			
实用针灸 45元 中国腕踝针疗法 35元			骨伤科外用药物的配制与应用	50'	50元	泌尿系统解剖	38' 48元 断层解剖	50元	电话: (010) 64035632			
针刺透刺术治疗疑难杂症	40'	50元	外洗药在骨伤科临床应用	20'	50元	诊断学			传真: (010) 64050204			
针灸治疗腰痛	45'	50元	中医病案分析	55'	50元	心脏检查	60' 50元 心脏听诊	58'	50元	请将汇款人地址、姓名、邮编写清		
针灸治疗颈肩肘腕痛	40'	50元	腰椎间盘突出症的治疗	43'	50元	心脏听诊(多普乐超声)		45元				
针灸推拿应用精选		45元	中药炮制技术	47'	50元	心电图检查(两盘)	21'/37'	96元				
类风湿关节炎 40元 心悸心痹 40元			中医治疗不孕症	43'	50元	中枢神经系统疾病的 CT 诊断	57'	48元				
中医推拿按摩及其它			足部按摩	35'	48元	呼吸系统疾病的X线诊断	51'/32'	96元				
颈腰椎椎管外软组织损伤的针刀和			腰椎间盘突出突出症归位操(2盘)	90元		神经系统检查法—运动功能	43'	48元				
手法治疗	48元		皮肤科			神经系统检查法—感觉功能	43'	48元				
中风的康复治疗	33'	48元	皮炎和湿疹的诊断与治疗	22'	48元	泌尿系统疾病的超声诊断	61' 48元					
小儿常见病的推拿治疗	40'	48元	银屑病的诊断与治疗	28'	48元	胰脏及脾脏疾病的超声诊断	58'	48元				
			尖锐湿疣的诊断与治疗	33'	38元	骨关节疾病的影像诊断	46'	48元				