

循证医学与中医。

临床试验中的随机分组方法

万霞¹ 刘建平²

(1. 中国医学科学院基础医学研究所 中国协和医科大学基础医学院流行病学教研室, 北京市东单三条5号, 100005; 2. 北京中医药大学循证医学中心)

[摘要] 成功地实施随机分配依赖于两个相关的步骤: (1)产生随机分配序列用于试验组和对照组的分配; (2)随机分配方案在随机分组实施过程中的隐匿。随机分组方法有: 简单随机化、区组随机化、分段(或分层)随机化、分层区组随机化及动态随机化等; 随机分配方案隐匿的方法有按顺序编码、不透光、密封的信封, 中心随机系统, 编号或编码的瓶子或容器, 中心药房准备的药物等。科研工作者在临床研究中需要根据设计方法, 正确选择随机分组及随机分配方案隐匿的方法。

[关键词] 随机分配; 随机分组; 随机方案; 隐匿

随机分配方法确保对比组之间基线均衡可比, 被认为是减少两组患者选择偏倚的最佳方法^[1]。因此, 有学者认为正是由于随机分配方法, 使得随机对照试验在提高医疗卫生服务中起着至关重要的作用^[2]。在临床研究中, 正确地实施真正的随机分配是临床试验的关键。成功地实施随机分配依赖于两个相关的步骤^[3]。

(1)产生随机分配序列并用于随机分配到试验组和对照组; (2)随机分配方案在随机分组中的隐匿(allocation concealment)。没有随机隐匿的随机临床试验也称为开放式的随机对照试验。

有试验研究表明^[4], 如果用不适当的分组和双盲方法, 即使是随机临床试验, 其干预效果也会被显著地高估(在一项研究中干预效果平均被夸大约50%)。遗憾的是90%以上的随机临床试验随机分组不恰当^[5]。对卫生系统重大科研课题的终审标书进行的系统评价发现, 部分治疗性研究存在假的随机分组^[6]。有学者分层随机选择综合性国家级中医药学术期刊4种、省级和中医学院(大学)学报类中医药学术期刊各10种、专业杂志(如针灸)4种, 共计28种, 从1996年12月开始回溯20年, 从中选取所有中医药疗效评价的文章逐一评阅。研究结果发现, 83%的文章未描述随机分组方法, 操作是否恰当难以判断^[7]。

有学者^[8]通过检索BMJ, JAMA, the Lancet, New England Journal of Medicine 4种杂志近期发表的关于临床试验的文章发现, 尽管已有了CONSORT声明, 但是发表在这些杂志上的临床研究中有超过40%的文章或者报告随机隐匿的方法不充分或者根本就没有对随机隐匿的方法进行描述。而且该研究表明, 使用不充分随机隐匿的方法所报告的研究结果往往比充分使用随机隐匿方法的研究结

果容易得出显著性的差异。有研究表明^[2], 一般情况下, 与充分使用随机隐匿的临床试验结果相比, 不充分随机隐匿的或者随机隐匿方案不清楚的临床试验结果往往会夸大37%的效应估计值。

1 随机化分组的方法

正确使用随机分组是取得比较组间初始可比性、避免选择性偏倚的保证。随机化分组的方法有多种, 但真正的随机化应符合下列原则: (1)医生和患者不能事先知道或决定患者将分配到哪一组接受治疗; (2)医生和患者都不能从一个患者已经进入的组别推测出下一个患者将分配到哪一组^[9]。

随机序列的产生可以采用计算机、计算器、随机数字表和抛硬币的方法来实现。其随机分组方法包括: 简单随机化(simple randomization)、区组随机化(block randomization)、分段(或分层)随机化(stratified randomization)、分层区组随机化(stratified block randomization)及动态随机化(dynamic randomization)等^[10]。

1.1 简单随机化分组

简单随机化分组又称为完全随机化分组, 是对研究对象直接进行随机分组, 常通过掷硬币或随机数字表, 或用计算机产生随机数来进行随机化, 在事先或者实施过程中不作任何限制和干预或调整^[9]。

简单随机化分组方法对小样本试验操作起来很简单, 但是如果研究对象例数较少时, 则各组例数会出现不平衡现象。例如, 掷硬币的方法在小样本的试验中由于随机误差难以保证组间病例数的均衡。有研究表明, 当总例数为100时, 每组刚好50例的概率仅为8%^[11]。因此, 采用随机数字表的方法, 以及随机数余数分组法可以很好地解决这个问题, 使分组后各组

例数相等。

操作步骤: (1)编号: 将 N 个实验单位从 1 到 N 编号。动物可按体重大小,患者可按预计的样本量编号; (2)获取随机数字: 从随机数字表中任意一个数开始,沿同一方向顺序获取每个实验单位一个随机数字; (3)求余数: 随机数除以组数求余数。若整除则余数取组数; (4)分组: 按余数分组; (5)调整: 假如共有 n 例待调整,需要从中抽取 1 例,便续抄一个随机数,除以 n 后将得到的余数作为所抽实验单位的序号 (若整除则余数为 n)。

例 1 欲将 15 例病例随机等分到 3 个组中去。方法: 从随机数字表^[12]中任意选择起始数,现将从第 5 行第 5 列开始向右的随机数按随机数余数分组的分类结果列于表 1 中。第一次分组后,甲组 6 例,乙组 5 例,丙组 4 例。由于各组例数不等,须将甲组调整 1 例到丙组。因此,继续查随机数字表,下一个随机数字为 58。58/3 余 1,因此,将第 1 例从甲组调整到丙组中去。

表 1 随机数余数分组的分组结果

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
随机数	28	26	08	73	37	32	04	05	69	30	16	09	05	88	69
余数	1	2	2	1	1	2	1	2	3	3	1	3	2	1	3
组别	甲	乙	乙	甲	甲	乙	甲	乙	丙	丙	甲	丙	乙	甲	丙
调整	丙														

1.2 区组随机化分组

区组随机化分组也叫均衡随机化或限制性随机化,即将随机加以约束,使各处理组的分配更加平衡,满足研究要求。在一个区间内包含一个预定的处理分组数目和比例。区组 (block) 是对受试对象进行划分, 即由若干特征相似的试验对象组成,如同一窝的动物、批号相同的试剂、体重相近的受试者等^[12]。

区组的长度 (block length) 是指一个区组包含多少个接受不同处理的受试单元,即区组中对象的数目。区组的长度不宜太小,太小则形成不随机,一般区组的长度至少要求为组数的 2 倍以上。区组的长度也不宜太大,太大易使分段内不均衡。如果只有两个组别 (试验组和对照组),区组的长度一般可取 4~8,如果有 4 个组别则区组的长度至少为 8。区组长度还与试验的疗程长短有关,对于疗程较短的疾病,患者入组快,结束快,区组长短影响不大,而对于疗程比较长的疾病,区间长度不宜过大。

区组随机能够避免简单随机可能产生的不平衡^[13],任何时候,试验组 (A) 与对照组 (B) 的患者数均保持平衡,也可以说确保整个试验期间进入每一组的对象数基本相等。不仅提高了统计学效率,而且保证了

分配率不存在时间趋势,即使因为某种原因患者预后存在时间趋势,也能将偏倚减到最小。其实施方法可以结合以下的实例来具体说明。

例 2 采用随机区组设计方案,以入院时间 (月份) 作为配伍因素,将入院时间同月相邻的 4 位患者作为一个区组,试对 24 名患者分配到 A 和 B 两组处理。操作方法: (1) 确定区组长度和两个组的所有可能排列: 设区组长度为 4,则 A 和 B 两组所有可能的排列为:

可能的排列数 = $\frac{C_4^A \times C_4^B \times C_4^A \times C_4^B}{2 \times 2} = 6$

(2) 给每种可能排列的区组分配抽样号码 (见表 2); (3) 用抽签方法随机排列上述区组分配的号码。查随机数字表^[12]任意选择起始数,如从第 5 行第 5 列开始向右的 6 个随机数字: 28 26 08 73 37 32,按照从小到大排序得出上述区组分配的号码为: 3 2 1 6 5 4。 (4) 将观察单位按事先编好的病例号从 1 号开始按顺序进入上述抽签后得到的区组号码顺序的各区组 (见表 3)。

表 2 每个区组 4 名患者的分配方案

	1	2	3	4	5	6
A	A	A	A	B	B	B
A	B	B	B	A	A	B
B	A	B	B	A	B	A
B	B	A	A	B	A	A

表 3 24 例患者区组随机化分配结果

分配 序号	3				2				1				6				5				4			
病例 序号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
分组	A	B	B	A	A	B	A	B	A	A	B	B	B	B	A	A	B	A	B	A	B	A	A	B

1.3 分段 (或分层) 随机化分组

分层 (stratifying) 是将总体按某 (些) 特征分割为次级总体^[11]。分层随机分组化法是首先根据研究对象进入试验时某些重要的临床特征或危险因素分层 (如年龄、性别、病情、疾病分期等),然后在每一层内进行随机分组,最后分别合并为试验组 (处理组) 和对照组^[9]。

分层随机化可保证减小 I 型错误,并且可以提高小样本 (<400) 试验的把握度;分层化对于组间样本分布的均衡性具有重要的作用^[14]。但是分层随机只适合于有 2~3 个分层因素时,而当分层因素较多时容易出现不均衡的情况。有文献报道^[15],通常受试对象在 100~200 例之间,有 2~3 个分层因素,每个因素仅有 2 个水平时,应用分层随机化较恰当;当分层因素较多时各层所含的例数会变少,容易出现各组分层因素分布和

组间例数的不均衡,影响分析结果 分层随机化分组的目的是使分组结果达到预想的例数分配,既适用于小样本又适用于大样本

操作步骤: (1)将分组过程分多个层进行,每个层只对 m 个试验对象随机分组。m 必须是处理数的整倍数,为了保证随机效果,m 最好是处理数的 5 倍以上; (2)取 m 个随机数从小到大排序,得序号 R; (3)规定 R 所对应的处理,如 10 位患者等分为两组,则 R1~ 5 为 A 组, R6~ 10 为 B 组; (4)将 m 个观察对象分配完毕以后,再按以上方法对下一层 m 个观察对象分组,直到分组结束。

例 3 将男、女各 10 名受试者按照性别分层后随机等分为两组。解: 令 m= 10,需分 2 层(男性和女性)完成全部分组。规定每段随机排列序号 R 对应处理, R1~ 5 为 A 组; R6~ 10 为 B 组。按例 1 的方法查随机数字表,得到第 1 和第 2 层的分组结果见表 4

表 4 分层随机分组结果

第一层(男)随机分组结果				第二层(女)随机分组结果			
序号	随机数	R	组别	序号	随机数	R	组别
1	22	3	A	1	68	6	B
2	17	1	A	2	95	10	B
3	68	9	B	3	23	2	A
4	65	8	B	4	92	8	B
5	81	10	B	5	35	3	A
6	19	2	A	6	13	1	A
7	36	5	A	7	79	7	B
8	27	4	A	8	93	9	B
9	59	7	B	9	37	4	A
10	46	6	B	10	55	5	A

1.4 分层区组随机化分组

多中心临床试验中普遍采用的方法是以中心分层,然后在各中心内进行区组随机化,即称为分层的区组随机化。分层有助于层内的均衡性,同时还考虑分段,即区组(block)随机地安排受试者,这将有助于增加每一段的可比性;当受试者的入组随机时间有所变化时,按分段的安排可使每个分段内试验组与对照组的样本大小安排完全符合试验方案的要求,因此,该法可保证试验结束时各中心例数接近便于管理。但是,分层区组随机化只能在影响因素(分层因素)比较少(< 3)时保证组间均衡性,当影响因素多时各层所含的例数会变少,容易出现各影响因素分布和例数的不均衡,影响分析结果^[16]。分层区组随机化是将区组随机化和分层随机化相结合的一种随机化方法,相对来说,是一种比较理想的随机化方法。

1.5 动态随机化^[15]

动态随机化是指在临床试验的过程中每例患者分

到各组的概率不是固定不变的,而是根据一定的条件进行调整的方法,它能有效地保证各试验组间例数和某些重要的非处理因素接近一致。动态随机化包括瓮(urn)法、偏币(biased coin)法、最小化(minimization)法等。在国外,最小化法已开始应用于实际研究并被誉为临床试验的“白金标准”。我国已有一些机构和公司开发或正在开发中心随机化系统,但尚无最小化法用于临床研究的实例,关于最小化法的理论研究也较少,相信随着中心随机化系统的出现,最小化法的应用也将越来越多。

2 随机分配方案隐匿的方法

进行随机分配方案的隐匿,首先要求产生随机分配序列和确定受试对象合格性的研究人员不应该是同一个人;其次,如果可能,产生和保存随机分配序列的人员最好是不参与试验的人员^[17]。其方法有按顺序编码、不透光、密封的信封(sequentially numbered, opaque, sealed envelopes)、中心随机(central randomisation)系统、编号或编码的瓶子或容器(numbered or coded bottles or containers)、中心药房准备的药物(drugs prepared by the pharmacy)等^[2]。后两种方法目前在临床中并不常用,故下面重点介绍前两种方法。

2.1 按顺序编码、不透光、密封的信封

这是最常用的一种方法。每个研究对象所接受的治疗方案由产生的随机分配序列产生,并被放入按顺序、密封、不透光的信封中。合格的受试对象同意进入试验时,信封才能被打开,受试对象才能接受相应的处理措施。但是这种方法有一定的局限性。(1)如果研究者在试验前提前打开信封而将患者分配至预期的治疗组,将会破坏了研究的随机性。(2)如果将信封对着极强的光线,有时信封里面的内容能被看见。因此,为了避免这些问题,目前在临床研究中比较常用的做法是用无碳复写纸来代替按顺序、密封、不透光的信封。一旦无碳复写纸被开启后,就无法还原。这样,就比较容易发现研究者是否提前知道随机分配序列。

2.2 中心随机系统

为了避免按顺序、密封、不透光的信封所带来的问题,常用的一种方法是“远程”随机(“distance” randomisation)。“远程随机”是指当研究人员确定合格的研究对象后,通过电话或者网络将患者的基本信息传递给中心随机系统,然后获得每个患者的治疗分配方案。从今后的发展趋势来看,这种“远程”的中心随机系统将会取代信封系统^[1]。

3 随机分配方案隐匿与盲法

随机分配方案的隐匿常与盲法相混淆。随机分配

方案的隐匿是指通过在随机分配时防止随机序列被事先知道,而避免选择性偏倚;它在临床试验最后一名患者完成分组后即告结束;而盲法是为了避免干预措施实施过程中和结局指标测量时来自受试者和研究者的主观偏性,盲法需要在整个治疗和随访过程中保持盲的状态,直到试验干预和结局测量完成后才结束。盲法并非是在所有的临床试验中都能进行,但是随机分配方案的隐匿却在任何临床试验中都能进行,无论是分配前或者在分配的时点时^[18]。例如,比较针灸和药物两种疗法治疗某种疾病的疗效,盲法是难以实施的,而随机分配方案的隐匿却是可行的。

4 结语

总之,随机化法和随机分配方案隐匿的方法有很多种,但需要科研工作者们在临床研究中根据自己的研究设计方法,正确选择随机分组及随机分配方案隐匿的方法,真正实施随机分组,才能避免临床试验中的选择性偏倚和随后的测量偏倚,最终得出真实的临床试验结论

参考文献

[1] Torgerson DJ, Roberts C. Randomisation methods: concealment. BM J, 1999, 319(7206): 375~ 376.
[2] Schulz KF. Assessing allocation concealment and blinding in randomized controlled trials why bother? Evidence Based Nursing, 2001, 4(1): 4~ 6.
[3] Schulz KF. Subverting randomization in controlled trials. JAM A, 1995, 274(18): 1456~ 1458.
[4] Gluud C, 武燕萍, 高国福, 译. 乔友林校. 循证医学的临床实践. 中国医学科学院学报, 2002, 24(6): 541~ 547.
[5] Liu J, Kjaergard LL, Gluud C. Misuse of randomization: a review of Chinese randomized trials of herbal medicines for chronic hepatitis B. Am J Chin Med, 2002, 30(1): 173~ 176.

[6] 汪觉生, 康德英. 卫生系统重大科研课题终审标书在设计方面的共性问题. 中国临床康复, 2003, 7(3): 353~ 354.
[7] 詹思延, 唐金陵, 谢立亚, 等. 中医药学术期刊随机对照试验文章评阅及建议. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(9): 568~ 570.
[8] Hewitt C, Hahn S, Torgerson DJ, et al. Adequacy and reporting of allocation concealment: review of recent trials published in four general medical journals. BM J 2005, 330(7499): 1057~ 1058.
[9] 郑国民. 药物流行病学研究方法——实验研究和临床试验(续). 药学实践杂志, 2004, 22(4): 251~ 255.
[10] 蔡宏伟, 徐德忠, 夏结来, 等. 基于网络的最小化随机化分组系统的设盲方法. 疾病控制杂志, 2005, 9(5): 412~ 414.
[11] 张学中. 用区组和分层改进简单随机. 中国新药杂志, 2000, 9(10): 683~ 686.
[12] 余松林主编. 医学统计学. 北京: 人民卫生出版社. 2002 422, 341.
[13] 彭加飞, 金三九, 沈毅. 利用计算机进行区组随机分组的一种新方法及其应用. 中国卫生统计, 2003, 20(3): 181~ 182
[14] Kernan WN, Viscoli CM, Makuch RW, et al. Stratified randomization for clinical trials. J Clin Epidemiol. 1999, 52(1): 19~ 26.
[15] 闫世艳, 姚晨, 夏结来. 简单随机化、中心分层区组随机化和最小化法的均衡性比较. 中国循证医学杂志, 2006, 6(5): 376~ 379.
[16] 闫世艳, 夏结来, 姚晨. 中心随机化系统在临床试验中的应用. 中国循证医学杂志, 2005, 5(8): 632~ 635.
[17] 李静. 随机分配方案的隐匿. 中国循证医学杂志, 2004, 4(10): 714~ 715.
[18] Middleton P. How allocation concealment is handled in Cochrane reviews. 中国循证医学杂志, 2004, 4(10): 711~ 713.

(收稿日期: 2006- 02- 06)

(上接第 215 页)

药, 症状改善不显, 求廖老诊治。症见: 阵发性心慌胸闷气短, 时有头晕, 无恶心呕吐, 纳可, 二便调, 夜寐差。舌暗红苔白, 脉沉细, 时有结代。心电图示: 阵发性室性早搏。中医诊断为: 心悸。辨证: 心气血阴阳不足。治则: 益气滋阴, 通阳复脉。予炙甘草汤加减。处方: 炙甘草 15g, 党参 10g, 麦冬 10g, 生地黄 15g, 桂枝 6g, 茯神 15g, 酸枣仁 20g, 阿胶 10g, 丹参 10g, 龙骨、牡蛎各 15g, 7 剂。二诊: 心悸、胸闷明显改善, 头晕未发, 夜寐改善。舌质暗红苔白, 脉沉细。上方加灵芝 30g, 继服 7 剂, 诸症皆除。

按: 现代医学中各种原因引起的心律失常, 如心动过速、心房颤动或扑动及心功能不全等常有心悸症状,

在中医学中心悸一病, 有虚实之别, 虚证常有心气虚、心阳虚、心阴虚、气阴两虚、心血及肝肾阴虚等。实证有痰饮、瘀血、火扰、水气等。临床辨证虽可分为以上各种虚证实证, 但多诸虚并见, 而以一两种虚证为主。然本证所现, 属心气、心阳虚为主, 同时兼心阴、心血不足, 故治以益气滋阴、通阳复脉。方中炙甘草补中益气, 而养气血生化之源; 党参补气滋阴, 配生地黄、阿胶、酸枣仁养心阴、滋心血, 以充养血脉。然阴无阳则无以化, 故用桂枝宣阳化阴; 茯神、龙骨、牡蛎镇惊安神, 配丹参清心安神, 且可活血祛瘀。在此类证治中廖老指出须“治病求本, 辨证施治。”尤其不宜妄用活血化瘀之品, 以防其更耗气伤血, 于事无补。

(收稿日期: 2006- 06- 06)