

• 循证医学与中医 •

临床试验中的盲法

张宏伟 刘建平

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)

摘要】 从原理并结合临床研究实际工作出发,着重介绍了临床试验中为什么要实施盲法、如何实施盲法以及如何对盲法实施程度进行评估这三个方面的问题。临床试验中实施盲法的主要目的是控制由于试验参与人员知道具体分配方案以后所可能引入的偏倚,实施盲法的对象包括医生、患者以及资料收集和分析人员。临床试验中一般通过外观一致而无特异治疗作用的安慰剂来实施盲法,由于安慰剂本身的设计问题,以及治疗作用和不良反应等都有可能破坏盲法,因此,在临床试验中有必要进行盲法实施程度的评估,这主要通过询问试验参与人员对治疗分配方案的猜测来进行。

关键词】 临床试验;盲法;安慰剂

盲法是临床试验中控制并减少偏倚、提高研究科学性的重要手段。在设计临床研究方案过程中,是否采取盲法、对何人采取盲法以及如何采取盲法、如何评估盲法的实施程度等问题,都是研究者必须考虑的。在对一个临床研究结果进行严格评价的过程中,盲法的实施情况同样是需要评估的一个重要方面。

1 为什么要实施盲法

临床试验通过随机分组使多种已知和未知的预后影响因素在治疗组和对照组之间分布均衡,从而使研究在开始的时候组间达到可比,那么,如何使随机分组后获得的这种可比性在试验过程中得以保持呢?一个很重要的方法就是盲法。

盲法 (blinding),又称为蒙蔽 (masking),是指蒙蔽试验参与人员,包括医生、患者以及资料收集和分析人员对于临床干预方案分配情况的了解,从而控制因知道分配方案而可能对试验引入的偏倚。

在试验过程中,医生、患者和资料收集分析人员都有可能因为知道具体的治疗方案分配情况而产生不同的反应。例如,在对一种新疗法和旧有疗法进行对比的研究中,医生出于对新疗法的热情和信心,很可能会对接受新疗法的患者的病情变化格外关注;接受旧疗法或安慰剂的患者很可能会产生不满情绪,对治疗不依从或是寻求其他治疗;资料收集者也可能因为对新疗法的期待,而在收集资料的时候对接受新疗法的患者要特别关注些。在一项治疗多发性硬化症的试验中,盲法评估显示治疗与安慰剂相比没有差别,而未实施

盲法的神经科医生评估结果却显示治疗要优于安慰剂对照^[1];在资料分析过程中,也可能因为知道治疗分配方案而影响数据处理和分析方法的选用^[2]。

这些由于知道治疗方案的组间分配情况而产生的有可能影响疾病预后的事件,发生率在组间分布是不一样的,从而会影响组间的可比性,对试验引入偏倚。盲法的实施可以有效地控制这种偏倚的发生,避免由于试验参与人员知道治疗方案而可能破坏组间的可比性,从而提高研究结果的可靠性。研究显示未采取盲法的试验,结果会有所夸大^[3]。

通常,在试验中会对患者、医生和资料收集人员三方面实施盲法,当其中有一方被蒙蔽时,称为单盲 (single blind),有两方被蒙蔽时,称为双盲 (double blind),而在三方都被蒙蔽时,则称为三盲 (triple blind)。由于这种简单的称呼缺乏明确性,不同的人对这些说法的理解存在较大的差异,因此建议在试验研究的报告中要明确说明对何人实施盲法^[4,5]。未实施盲法的试验通常称为开放式试验 (open trial)。

盲法与隐匿随机分组 (allocation concealment)需要区分清楚,隐匿随机分组是指在分组的时候蒙蔽实施分组者对干预分配方案的认识,也就是说实施分组者在进行分组的时候不知道下一个患者要被分配到哪个组;而盲法则发生在分组以后,是指实施干预、随访以及结局评估过程中蒙蔽医生、患者或资料收集分析人员对干预分配方案的认识。

2 如何实施盲法

如果使不同的干预措施在外观和实施方式等方面都相似而无法区别,那么就可以达到蒙蔽试验参与人

员的目的。在临床试验中,这通常是通过设计安慰剂或安慰对照来实现的。安慰剂在试验中主要有两个作用,一是可以排除安慰作用,另一个就是协助盲法的实施。安慰剂具有以下两个特征:一是没有特异治疗作用;二是除此之外,在其他方面与治疗措施相同而令人无法区分。例如,用淀粉等制成的安慰药片,不含有已知的药效成分,但在形状、颜色、质地、味道甚至口感等等各个方面都与治疗药片相同,还有用生理盐水制作的注射剂型的安慰剂,在外观上都与真的治疗非常相似而难以区分,从而达到蒙蔽患者和医生等试验参与人员的目的。

通常安慰剂需要研究者特别设计,或者通过制药厂来协助制作,而某些治疗药物的特性可能会令制作相应的能成功实施盲法的安慰剂格外困难,例如,由于锌制剂独特的味道和口感,使得制作相同的安慰剂非常困难,尽管试验中声称两者在重量、外观、味道和质地上都相同,但并未达到完全的蒙蔽效果^[6,7]。在中药的临床试验中,由于中药汤剂特有的色泽、味道和口感,令相应安慰剂的制作也颇具挑战性,为了制作与治疗汤药相似的安慰剂,人们进行了多种尝试,例如用焦糖色溶液模拟汤剂的颜色,用苦瓜以及对治疗无影响的麦芽来模拟汤剂的口味^[8]。

除了药物本身的某些特性可能会破坏盲法之外,治疗措施的疗效和不良反应也有可能破坏盲法。接受治疗的患者可能会因为病情的改善和一些不良反应的出现,而猜测出自己接受的是何种治疗,从而破坏盲法而对试验结果引入偏倚^[9]。Greenberg等人对氟西汀治疗抑郁症的 Meta 分析表明,对药物治疗结果的评估在因副作用破坏了蒙蔽时可能会被夸大^[10]。因此,在试验过程中蒙蔽的程度直接关系到试验结果的科学性。为了尽量保持蒙蔽作用,有人提出可以尝试采用“活性”安慰剂(active placebo),它含有远低于治疗剂量的活性成分,来有意产生一些类似治疗的不良反应^[11]。

在对一些需要人为操作干预的治疗手段进行评估的试验中,比如外科手术、针刺、物理治疗等,由于治疗需要医生根据病情进行操作,因此很难或不可能对医生进行蒙蔽,但可以尽量做到对患者或资料收集分析人员的蒙蔽。在一些非药物临床试验中,人们采用模拟等方法来设计安慰对照^[12],例如,在针刺试验研究中,人们模仿治疗针的外观和操作手法设计了采用不同治疗部位和刺入深度的安慰针,浅刺或深刺入非穴位点,或仅停留于皮表,或通过遮挡患者对治疗操作的观察视线等方法,来制作安慰针对照以蒙蔽患者^[13];一些物理治疗仪采用无电流或微弱电流输出,而外观通过

模拟指示灯来显示工作状态,从而达到对患者的蒙蔽;外科手术中采用切开伤口而不进入来制造相似的疤痕,或是将伤口部分覆盖等方法来蒙蔽患者^[12]。另外,还有些干预手段也很难对患者实施盲法,例如比较手指采血和耳垂采血所致的疼痛程度,或评估对患者进行健康教育的效果等。

在一些无法对医生或者患者实施盲法的试验中,通常对于资料收集人员的盲法是可以实现的,而且也是有必要的,特别是在结局评价指标是主观指标时,如对疼痛程度的判定、对功能状况的分级等,这些主观结局指标在评定时较容易受到评定者主观因素的影响,对资料收集人员采取盲法可以避免这种主观因素的影响对组间可比性的破坏,提高研究的科学性。

3 如何评估盲法的实施程度

盲法的成功实施可以提高研究的科学性,盲法实施的程度也与研究结果的真实性和可靠性直接相关。由于安慰剂对照本身设计上可能存在的问题,以及治疗作用和不良反应等,都可能在试验过程中破坏盲法,因此,有必要对盲法的实施程度进行评估。在临床研究中,可以通过询问试验参与人员对治疗方案分配情况的猜测来评估盲法的实施程度。这通常有三种方式:

(1)硬性猜测,即强迫研究对象在“治疗”和“安慰剂”之间做出唯一的选择;(2)允许研究对象猜测是“治疗”和“安慰剂”之外,选择“不确定”;(3)采用 Likert 量表或其他类似的方式,允许研究对象表明他们对于“治疗”或“安慰剂”猜测的不同确认程度,比如可能、很可能、不确定、不太可能、不可能等^[6,14]。

在国际临床试验报告标准(CONSORT)中提到,除了要明确描述对何人实施盲法以及如何实施盲法之外,还要求报告对盲法实施程度的评估。对盲法实施程度的了解有助于人们对研究结果科学性的判断^[15]。

我国中医药临床试验的报告中普遍存在对盲法忽视的问题,在采用安慰剂的试验中,只有极少数研究对安慰剂与受试药在感观指标等方面是否一致进行了描述,而对安慰剂盲法实施程度的评估还仅限于从外观和口味等方面进行对比,没有在实际临床试验中评估安慰剂对试验参与人员的蒙蔽程度^[16,17]。

综上所述,临床试验中采用盲法是蒙蔽试验参与人员对组间治疗分配方案的认识,从而减少偏倚,提高研究科学性的有效手段。盲法的实施可以通过设计安慰剂来帮助实施。试验中盲法的实施程度需要进行评估,从而了解可能由于盲法的破坏而引入的偏倚。

参考文献

[1] Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, et al The

impact of blinding on the results of a randomized placebo controlled multiple sclerosis clinical trial *Neurology*, 1994, 44 (1): 16~20.

[2] Gotzsche PC. Blinding during data analysis and writing of manuscripts *Control Clin Trials*, 1996, 17 (4): 285~293.

[3] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials *JAMA*, 1995, 273 (5): 408~412.

[4] Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what *Lancet*, 2002, 359 (9307): 696~700.

[5] Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, et al. Physician interpretations and textbook definitions of blinding terminology in randomized controlled trials *JAMA*, 2001, 285 (15): 2000~2003.

[6] Desbiens NA. Lessons learned from attempts to establish the blind in placebo controlled trials of zinc for the common cold *Ann Intern Med*, 2000, 133 (4): 302~303.

[7] Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, et al. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate: A randomized, double blind, placebo controlled trial *Ann Intern Med*, 2000, 133 (4): 245~252.

[8] 王雪峰, 董丹, 刘芳, 等. 中药临床试验研究安慰剂制作初探. *辽宁中医杂志*, 2003, 30 (12): 966~967.

[9] Thomson R. Side effects and placebo amplification *Br J Psychiatry*, 1982, 140: 64~68.

[10] Greenberg RP, Bomstein RF, Zborowski MJ, et al. A meta analysis of fluoxetine outcome in the treatment of

depression *J Nerv Ment Dis*, 1994, 182 (10): 547~551.

[11] Fisher S, Greenberg RP. How sound is the double blind design for evaluating psychotropic drugs? *J Nerv Ment Dis*, 1993, 181 (6): 345~350.

[12] Boutron I, Guittet L, Estellat C, et al. Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments *PLoS Med*, 2007, 4 (2): e61.

[13] 张宏伟, 唐金陵. 针灸临床试验中安慰针的设计与选用. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23 (4): 247~250.

[14] Desbiens NA. In randomized controlled trials, should subjects in both placebo and drug groups be expected to guess that they are taking drug 50% of the time? *Med Hypotheses*, 2002, 59 (3): 227~232.

[15] Even C, Siobud Dorocant E, Dardennes RM. Critical approach to antidepressant trials: Blindness protection is necessary, feasible and measurable *Br J Psychiatry*, 2000, 177: 47~51.

[16] 关德祺, 梁秉中, 郑景辉, 等. 中药临床试验研究使用的安慰剂的系统评价. *南京中医药大学学报*, 2006, 22 (3): 183~185.

[17] 温泽淮, 王奇, 梁伟雄, 等. 生脉胶囊治疗慢性心衰双盲随机对照试验中盲法的实施. *广州中医药大学学报*, 2004, 21 (4): 315~318.

收稿日期: 2007-04-05



电煎微压循环系列 2+1电煎常压循环一体机 多功能真空浓缩煎药机



煎药机 以旧换新

活动时间: 2007年1月1日—12月31日
活动规则: 请致电东华原公司获取详情

国药好伴侣 财源滚滚来

行业内唯一通过ISO9001:2000和ISO13485:2003认证的企业



1+1型电煎常压循环一体机 电动挤压煎药机 2+1电煎密闭组合机

煎药机 以旧换新

● 国内煎药机行业的领军品牌

● 完善的产品营销体系

● 坚实的售后服务保障

● 低投入、高回报

● 稳定增长的用户群体

北京东华原医疗设备有限责任公司
电话: 010-89718013
传真: 010-89718021
地址: 北京市昌平科技园区振超路1号
邮编: 102200
网址: www.donghuagroup.com

全国免费垂询热线: 800-810-0359