

· 循证医学与中医 ·

实用性随机对照试验及其在中医药领域的应用

费宇彤 杨 红 刘建平

(北京中医药大学循证医学中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029)

[摘 要] 解释性随机对照试验(RCT)和实用性 RCT 在评价医疗健康干预手段疗效时各有侧重。实用性 RCT 是用来测量干预措施在常规临床实践中能够取得的治疗效果, 更适合用来评价以个体化辨证论治和复杂性干预为特点的中医药疗法的临床效果, 建议采用实用性 RCT 对中医药的整体治疗效果进行评价。介绍了实用性 RCT 的设计、关键方法学技术及其优缺点。

[关键词] 解释性随机对照试验; 实用性随机对照试验; 方法学; 中医药

经典的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是指解释性(explanatory)RCT, 包括探索性(exploratory)RCT 和确证性(definitive)RCT, 其方法在中医药临床疗效评价中已得到了广泛应用, 尤其是在中药新药研究中。但在评价中医药综合治疗方案(包括辨证论治)时, 传统的解释性 RCT 遇到了方法学上的挑战和局限性。为此, 国际上一些 RCT 方法学专家提出了另一种试验方法, 即实用性随机对照试验(pragmatic randomized controlled trial), 也有翻译成“实效型”或“实用型”RCT。由于其方法学特点较为适用于中医干预的特点, 值得在中医药临床疗效评价中推广应用。

本文通过对解释性 RCT 和实用性 RCT 的比较, 说明实用性 RCT 设计的特点及关键方法学技术, 评价其在中医药领域中应用的优势, 并提出设计的原则。

1 解释性 RCT 与实用性 RCT 的方法学比较及其应用于中医药临床研究领域的优势和局限

医疗干预措施的 RCT 通常包括两大类: 解释性 RCT 和实用性 RCT。解释性 RCT 一般用来评价干预措施的疗效(efficacy), 即特异性疗效, 是指干预措施在严格控制的理想条件下, 对经过严格标准筛选后的受试者产生的治疗性作用。目前进行的有严格纳入与排除标准, 有标准化干预措施, 采用盲法、安慰剂对照的 RCT 大多属于此类。实用性 RCT 目的在于测量干预措施的实际效果(effectiveness)——干预措施在接近于临床实践的条件下能够取得的治疗性作用。这两种试验方法在回答问题、设计和实施过程等方面都存在一定的差别^[1](见表 1)。

表 1 解释性 RCT 与实用性 RCT 的特点比较 ^[2]	
解释性 RCT	实用性 RCT
实验性环境	常规医疗环境
评价特异性疗效	评价总体效果
更加适用于急性病情	更加适用于慢性病情
安慰剂对照	非安慰剂对照
对患者施盲使偏倚最小化	不对患者施盲使协同作用最大化
目的在于鉴别特异与非特异性效应	目的在于最大限度提高总体疗效
标准化治疗, 简单干预	常规治疗, 复杂性干预
干预实施者熟练掌握标准化方案	干预实施者熟练掌握常规治疗
通常随访期较短	通常随访期较长
内部真实性高, 外部真实性低	外部真实性高, 内部真实性低
与临床实践相关性/影响度低	与临床实践相关性/影响度高
要求同质性好的受试人群	要求有差异的代表性受试人群
要求的样本量相对较小	要求的样本量相对较大
应用较多	应用较少

事实证明, 已经完成的许多中医药解释性 RCT 在设计和实施中遇到了诸多障碍, 比如安慰剂对照和双盲法的实施等问题。其中一个主要原因在于中医药对许多疾病缺乏公认的辨证分型标准及标准化的治疗, 中医药治疗是一种基于医生个人技能和经验的干预措施, 所以, 在很大程度上, 由医生本人的知识和经验构成的诊疗模式(风格)在临床辨证施治过程中占据了主导地位。另一个主要原因在于中医药临床疗效并不仅仅来自于药物或针灸等治疗手段本身的特异性功效^[3], 中医诊断和治疗的过程中其他一些已知和未知的干预因素也同时在起作用。有经验的中医师可以通过望闻问切中的语言、动作、表情等营造一种治疗氛围, 创造良好的医患关系, 树立患者治病的信心, 提高患者对治疗的依从性, 因而产生的总体效果远远大于单纯药物治疗的特异性效应。

从设计和方法学的角度来看, 采用标准化的中医药治疗方案, 包括固定方加减方案的解释性 RCT 在实施

过程中通常会遇到以下方面的阻碍:(1) 解释性 RCT 强制实施的标准化中医诊疗方案直接改变参加试验的医生自身的习惯性诊疗行为(包括辨证、处方/针灸方法以及语言、谈话习惯和风格等),可能因为研究的需要而放弃常规的医疗手段,而选用研究方案中提供的诊疗方案,这对参与研究的医生来说存在可接受性的问题。试验中医生诊疗行为的这种改变是对课题组长单位的配合和顺从,而医生也可能会对患者因改变治疗手段而带来的治疗效果、医疗威信、患者口碑、就诊率、复诊率等诸多方面存在担忧。尤其是对于那些规模不大、中医疗法自成体系或有一定特点、主要依靠固定患者群维持就诊率的医疗单位,可能由于担心患者流失而不能参加或中途退出研究,这在多中心 RCT 中表现尤为突出。(2) 安慰剂和盲法难以实现。首先面临的困难是中药安慰剂难以制作,尤其是中药汤剂;其次是伦理学上难以得到患者的接受。中医药干预措施种类繁多,实施方法、药物或治疗器具外观等差异很大,且许多治疗手段要求与患者有密切身体接触和(或)每次诊疗都需要长时间交谈、相处。因此,对实施治疗的医生施盲是不可能的,给患者施盲也容易被解盲。(3) 患者对治疗的选择挑战随机分组。中医药 RCT 多是在中医医院和综合医院的中医科室进行,由于这些研究中心所能接触到的患者人群多是为了接受中医治疗而前来就诊,有明显的选择倾向,随机分组违背了患者的意愿,这就直接导致被分配到不接受中医治疗的患者依从性很差,甚至难以获得知情同意,而且在中医医疗机构实施西医治疗,还存在缺乏技术优势的问题。(4) 长期治疗的依从性较差。由于中医药临床多以慢性病的治疗为主,多需要经过长期治疗才能体现出疗效;而解释性 RCT 的严格治疗方案使得患者长期坚持存在相当的难度。

相比之下,实用性 RCT 设计可以从方法学上缓解此类问题所带来的矛盾。首先,通过允许医生适度地调整治疗方案以降低医生的风险,尊重患者的选择和价值观念,增加长期治疗的依从性,这符合中医药临床治疗手段复合干预的特点;其次,通过采用当前最佳治疗作为对照而不用安慰剂可以避免因安慰剂无效治疗所带来的风险,减轻知情同意的压力,也可以扩大结果的可推广性;再次,医生与患者的沟通与交流对于中医诊治过程十分重要,实用性 RCT 不要求盲法可以保持中医临床诊疗过程的人性化特点,并体现良好的医患关系,形成医患之间的诊治同盟,使试验结果更能体现出临床的实际效果。

由此可见,中医药临床疗效评价采用实用性 RCT

较之解释性 RCT 更加符合中医临床的实际和诊疗特点。但是,由于对试验干预措施控制不够严格,所以实用性 RCT 不能用来解释复杂干预各构成要素对整体疗效的贡献度。

2 实用性 RCT 设计的关键方法学技术

实用性 RCT 设计的一个关键技术就是如何寻求外部真实性(结果的可推广性)与内部真实性(结果的可靠性或准确性)之间的平衡。通常,解释性 RCT 设计有严格的受试者条件和干预措施的控制,最大程度提升内部真实性;而实用性 RCT 尽量少设定受试者标准和干预措施控制标准,以实现结果的可推广性。因此,实用性 RCT 的不足在于牺牲设计严谨和精密性以求最大限度地获得推广应用性。为此,在实用性 RCT 的设计中必须寻求外部真实性和内部真实性之间的最佳平衡^[4]。

3 提高中医药临床实用性 RCT 结果推广性的方法

纳入研究的对象要有代表性,通常不作严格的限制,要尽可能地代表不同的医疗机构,如社区医疗机构、专科医院和综合性医院,以尽可能地接近临床的实际情况^[5]。例如不能因为受试者同时患有其他疾病或服用其他药物或接受其他治疗而将其排除在外。解释性 RCT 尽可能地纳入同质性人群,主要目的在于拓展科学知识,解释现象。而与此相反,实用性 RCT 的设计反映出真实临床实践过程中患者之间的变异,目的在于帮助解决临床实践中对不同治疗措施该如何选择的问题^[1],因此在研究与实践之间更加贴近于临床实践,从而使结果更具有推广意义。

选择临床上正在使用或很有可能将来使用试验干预和对照干预的医疗中心和医生,最大程度地保证试验条件接近于临床实践的条件,确保试验结果对医生的临床决策有实际参考价值,提高可推广性^[1]。例如,英国一项针刺治疗慢性偏头痛的 RCT 就是在初级医疗保健机构社区医疗中心进行的^[6]。

选择临床实践中经常使用的干预措施,且最大限度地保持其原貌^[5],允许医生在一定范围内的个体化辨证加减。尽管无论是解释性 RCT 还是实用性 RCT 都需要研究者详细描述干预措施,但是这并不意味着实用性 RCT 要给所有的患者提供相同的治疗。研究的关键就在于研究方案的制定和实施,而并不在于单个治疗的整齐划一^[1]。

对照干预措施尽量选择当前的最佳治疗方案,而不主张使用安慰剂。这体现了实用性 RCT 的主要目的在于帮助临床医生在一种新疗法和当前最佳治疗方法之间进行选择^[1],因此也就更加实用。

注重健康相关的结局^[5]。解释性 RCT 常常使用替代指标(间接指标,如血压),这些指标可能有助于理解人体对治疗反应的生物学基础。而在实用性 RCT 中,结局指标应该反映出受试者的全面健康受益,例如中风发生率降低,生活质量提高^[1]。

设计较大样本量和较长随访时间^[5],以保证覆盖更大范围的受试者群体和观察更全面的治疗效果。

可能会导致 RCT 结果推广应用性降低的主要设计问题有:(1)使用患者和医生的双盲法。在现实的临床实践中,患者和医生对治疗的了解和预期都会对结局产生影响^[7]。在实用性 RCT 中,医生和患者偏倚并不是一定被当作试验的有害因素来对待的,相反,研究者可以将其作为医生和患者对治疗措施的反应而接受并纳入到整体评价中去。因此,实用性 RCT 是为观察两种治疗方法之间的总体效应差异(包括治疗效应和非特异性的安慰剂效应),以期最好地反映该治疗方法在临床实际应用中可能出现的临床反应^[1]。(2)不考虑患者和医生对治疗措施的选择而将患者纳入研究和/或分组。(3)试验干预措施和对照措施偏离临床实际应用情况。(4)纳入的患者人群与参加研究的医生群体与实际接受和应用此干预和对照措施的群体不符。(5)使用安慰剂。

4 提高中医药临床研究中实用性 RCT 内部真实性的方法

4.1 确保试验实施中实际给予受试者的治疗与对照措施必须是试验方案中的试验和对照措施

首先,必须明确实用性 RCT 也必须是 RCT,即有人为规定的干预措施和对照措施,不可将其误解为没有限制地临床随意治疗和对照,这是 RCT 与研究者不提供规定干预措施的队列研究设计的最大区别。其次,课题牵头单位必须在试验前制定干预措施和对照措施的详细参数手册^[2],用于限定干预和对照措施必备的特征性要素(保证各位参加试验的临床医生采用同样的干预手段和对照措施对组内患者进行治疗)及其在 RCT 实施中可以允许的自由度(临床医生在对组内患者进行治疗时根据自己的经验、风格、医院实际条件、患者个体差异等因素对规定的干预措施和对照措施实施有限范围内的调整),以保证干预措施的可重复性。

研究者需要根据研究目的和干预措施的性质来预先制订干预措施可调整范围并经预试验验证。好的灵活性或自由度应该同时满足以下两点:(1)保证干预措施和对照措施的关键要素受到最小干扰;(2)保证临床医生的诊疗习惯和特点受到最小限制。寻求二者的平衡有时是非常困难的,但这也是关系到实用性 RCT 成

败的关键方法学问题。

4.2 根据试验目的,严格筛选参加试验的医生资格

由于中医药是基于医生的个体化干预措施,医生诊疗方法和水平都存在较大差异,且没有明确标准来判断完全的对与错、优与劣。所以,对于实用性 RCT 而言,由于干预标准化程度较低,所以医生个体水平对结果影响较大。对医生的教育背景、专科领域临床经验等进行规范非常重要。资历同质性好的试验结果内部真实性较好;但资历异质性强的试验,经过分层处理后的试验结果外部推广性较好。

4.3 使用随机分组方法来减少选择性偏倚

随机分组的方法可以消除 RCT 中的选择性偏倚。实用性 RCT 所应用的随机方法与解释性 RCT 一致^[2]。但一些方法学家提出集团随机的方法更有助于减少实用性 RCT 中组间患者的沾染^[7]和避免由于干预措施导致的行为改变而影响对照组受试者的管理^[4]。此外,区组随机和分层随机的方法也有助于确保实用性 RCT 的内部真实性。

4.4 扩大样本量

实用性 RCT 与解释性 RCT 相比需要更大的样本量。因为:(1)实用性 RCT 需要从更为广泛的人群中募集受试者,而这其中可能就会存在一些具有某些特征的特殊受试者群体治疗效果较差,如同时接受其他疾病治疗的患者等,这种情况会冲淡干预措施的作用。(2)实用性 RCT 往往需要长期随访,因此需要扩大样本量来尽量减少失访和退出对结局评价的影响^[2]。

4.5 设计符合中医诊疗特点的结局指标

实用性 RCT 的结局设计应该选择与受试者日常生活相关的结局,比如测量受试者的功能变化和生活质量,设计长期随访以观察中医干预的远期疗效,收集受试者生活态度、期望和行为的改变,以期反映出受试者的整体健康获益^[1]。

4.6 设置独立结局评价者并对其施盲

当研究者知晓患者所接受的干预措施时,他们在进行结局评价时就可能会导致测量偏倚。这种偏倚可以通过设置独立的、被施盲的结局评价者来消除。独立结局评价者是指填写病例报告中症状、体征、证候积分等结局的人员,他必须不是患者的主管医生,即不是试验干预的实施者,且必须被施加盲法,使其无法判断需要评价结局的患者来自哪一组。在没有患者盲法和医生盲法的试验中,针对主观结局的独立结局评价者盲法十分重要,但由于评价过程中易于出现交谈不慎而破盲,所以需要特别谨慎。有条件者,最好配备两名

(下转第 122 页)

治方案与氯沙坦治疗方案、中医辨证论治加氯沙坦治疗方案治疗疗效间无显著差异。中医辨证论治案和中医辨证论治加氯沙坦治疗方案可能在提高患者自我评分方面优于氯沙坦治疗方案。

参考文献

[1] Coffey JT, Brandle M, Zhou H, et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25(12): 2238~2243.

[2] Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care*, 2005, 28(10): 2378~2383.

[3] Goodridge D, Trepman E, Embil JM. Health-related quality of life in diabetic patients with foot ulcers: literature review. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2005, 32(6): 368~377.

[4] 张丽芬, 赵进喜, 吕仁和, 等. 糖尿病肾病肾功能不全防治优化方案的有效性和安全性研究. *中医杂志*, 2006, 47(10): 755~758.

[5] 中国糖尿病防治指南编写组主编. 中国糖尿病防治指南. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 132~137.

[6] Mogensen CE, Chachati A, Christensen CK, et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest*, 1986, 9(2): 85~95.

[7] 中华内科杂志编委会肾病专业组. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要. *中华内科杂志*, 1993, 32(2): 131~134.

[8] 中国中医药学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病) 中医分期辨证与疗效评定标准. *中国医药学报*, 1993, 8(3): 54.

[9] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163~168.

[10] Ogunseitan OA. Topophilia and the Quality of Life. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(2): 143~148.

[11] Saxena S, Carlson D, Billington R. The WHO quality of life assessment instrument (WHO QOL-Bref): the importance of its items for cross-cultural research. *Qual Life Res*, 2001, 10(8): 711~721.

[12] Chesla CA, Fisher L, Mullan JT, et al. Family and disease management in African-American patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27(12): 2850~2855.

(收稿日期: 2006-12-04; 修回日期: 2007-08-21)

[编辑: 李春梅]

(上接第 118 页)

资深中医师分别独立盲法评价, 遇意见分歧时再讨论协商决定如何填写。

需要强调的是, 在有独立结局评价者盲法的实用性 RCT 中, 尽管受试者的主管医生不填写病例报告中结局评价的部分, 但是他们必须按照日常临床诊疗要求, 在受试者病历上逐次填写症状、体征、证候、诊断、检查项目等内容, 并在允许范围内根据自己的经验对方进行适度调整并记录。

4.7 采用意向性分析法来统计分析结果, 并做出客观结论

由于实施实用性 RCT 的过程中允许受试者在接受指定治疗的同时寻求其他类型的治疗, 也允许受试者放弃指定治疗转而寻求另一治疗。所以, 实用性 RCT 强调用意向性分析的方法来分析数据。

解释性 RCT 和实用性 RCT 的结果有时会对同一干预措施的作用得出不同的结论。这一方面是因为在理想条件下发挥功效的干预措施在临床现实条件下可能无法发挥疗效; 另一方面也可能是因为生物医学结局指标不能反映预期的健康受益情况。所以在对研究结果下结论的时候要注意实用性研究的方法学优势和局限性。

参考文献

[1] Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials:

what are pragmatic trials? *BMJ*, 1998, 316(7127): 285.

[2] MacPherson H. Pragmatic clinical trials. *Complementary Ther Med*, 2004, 12(213): 136~140.

[3] Medical Research Council. A framework for development and evaluation of RCTs for complex interventions to improve health. [EB/OL]. (2000-04) [2008-01-02]. http://www.mrc.ac.uk/consumption/ideplg?IdcService=GET_FILE&dID=9025&dDocName=MRC003372&allowInterrupt=1.

[4] Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. [J/OL]. *BMC Med Res Methodol*, 2003, 3: 28. [2008-01-02]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/28>.

[5] 刘建平主编. 循证中医药临床研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 60.

[6] Vickers AJ, Rees RW, Zollman CE, et al. Acupuncture for chronic headache in primary care: large, pragmatic, randomized trial. *BMJ*, 2004, 328(7442): 744.

[7] Fransen GA, van Marrewijk CJ, Mujakovic S, et al. Pragmatic trials in primary care. Methodological challenges and solutions demonstrated by the DIAMOND-study. [J/OL]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7: 16. [2008-01-04]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/16>.