

·循证医学与中医·

观察性研究在中医临床研究中的应用(1)

——队列研究方法与设计

邢建民 费宇彤 陈 薇 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] 队列研究作为经典流行病学观察性研究方法之一, 在中医临床研究中, 可用于探讨暴露因素和研究结局的关联程度。从队列研究的定义出发, 结合中医学的特点, 介绍了队列研究的类型、设计及其在中医临床研究中的应用范畴, 期望能扩大队列研究方法在中医药领域的应用。

[关键词] 队列研究; 中医药; 观察性研究; 方法学; 临床评价

1 前言

鉴于中医本身注重个体化辨证论治、治疗方案变异大等特点, 其临床研究方法以经验的定性总结和观察性研究为主^[1]。队列研究(cohort study) 作为经典流行病学观察性研究方法之一, 在探讨与健康相关的影响因素上, 其研究结果比病例报告、现况研究、病例对照研究等观察性研究方法更有说服力, 在临床研究中被广泛应用, 在循证医学证据评价等级体系中其研究结果次于随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)^[1]。与西医相比, 国内目前队列研究方法在中医药领域的应用还比较少^[2], 尚处于探索阶段。本文从队列研究的定义出发, 对其在中医药领域的应用探讨如下。

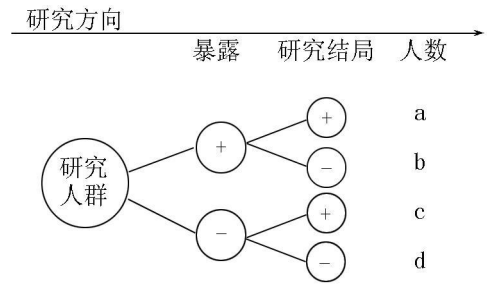
2 队列研究的定义及分类

2.1 队列研究的定义

根据经典流行病学、临床流行病学关于队列研究的定义^[3~6], 结合中医领域应用的实际, 提出以下定义: 队列研究是首先选择两组或多组未发生研究结局的队列, 随访观察一定的时间, 通过测量和比较两组或多组研究队列的研究结局发生率, 探讨暴露(exposure) 因素与研究结局之间关联强度的分析流行病学方法。从概念上来讲, 队列研究是最纯粹的流行病学研究方法。队列研究的原理见附图。

队列(cohort) 是指有共同经历或有共同状态和特征的一群人, 有固定队列(fixed cohort) 和动态队列(dynamic cohort)。将某个特定事件发生时的所有人员作为一个队列或者一个相对稳定的人群或相对大的人

群, 如严重急性呼吸综合征(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) 确诊病例组成的队列^[7,8], 称为固定队列; 如果选择的队列随时可能增加或减少成员, 则称为动态队列。队列研究如果有两组队列, 有暴露因素组称为暴露队列, 另一组为非暴露队列或对照组; 如果有多组队列, 则每组队列可以具有不同的暴露水平或暴露类型。



附图 队列研究原理示意图

暴露, 是指研究对象曾经接触过某些因素, 或具备某些特征, 或处于某种状态, 这些因素、特征或状态即为暴露因素。广义的暴露包括研究者所关心的任何因素。暴露因素可以是危险因素, 也可以是保护因素; 可以是比较宏观或抽象的因素, 如中西医结合治疗与西医治疗^[7,8]; 也可以是微观或具体的因素, 如中药葛根素注射剂^[9,10]。

2.2 队列研究的类型

按照研究结局在研究开始时是否已经发生, 可以将队列研究分为回顾性队列研究、前瞻性队列研究和双向性队列研究3类。根据暴露因素与研究结局之间诱导期(从暴露于某因素到发生研究结局之间的时间) 的长短及研究结局发生率的大小, 选择不同类型的队列研究方法。如针灸^[11]治疗某病的疗效评价, 由于针灸

起效快(即诱导期短)且效果明显(研究结局发生率高),所以适合用前瞻性队列研究;而观察药物的不良反应^[12],一般情况下,由于上市药物不良反应的发生率较低,所以可采用回顾性队列研究。

3 中医临床研究中队列研究的设计

不同的队列研究有不同的研究目的、研究内容和研究结局,但队列研究的设计方案均应包含以下内容。

3.1 研究队列的选择

研究队列至少应包含一个暴露组和一个对照组。在中医临床研究中队列的选择一般是从就诊的患者中选取,如比较某病中医治疗和西医治疗的疗效,采用中医治疗的病例组成暴露组,而西医治疗的病例组成对照组。如果暴露因素有多个水平或多个类型,如中医治疗、中西医结合治疗、西医治疗3种疗法,根据研究目的不同,可以选定其中的一个或两个作为对照组;服用某中药时间长短与疗效的关系,暴露因素就是多水平的,可以选择服用时间最短的一组作为对照组。

3.2 资料的收集

队列研究不仅要收集与暴露有关的资料,还要收集与结局有关的资料。要求研究方案中必须明确定义暴露与否或暴露不同水平的测量,以及研究结局事件、观察终点及终止时间。暴露或结局事件的测量一定要准确,标准要统一。对于可能的混杂因素也要收集相关资料。

3.3 资料的统计分析

固定队列和动态队列资料的统计分析方法不同。固定队列的每个个体都从同一时点开始观察,到研究规定的终点时间,在控制混杂因素后,比较两组或多组队列暴露与否或暴露不同水平与研究结局发生率的关联强度;但对于动态队列,在任何一点时间都会有个体退出或(和)加入,资料要采用生存分析。另外分层分析和多变量分析方法的运用,如 Logistic 回归和 Cox 比例风险模型,不仅可以控制混杂因素,而且可同时探讨多个暴露因素与研究结局的关联,及多个因素之间的交互作用。

队列研究中暴露因素与研究结局之间的关联强度一般用相对危险度(relative risk, RR)表示。暴露因素有多个水平时,剂量-反应关系可以增加与研究结局的关联强度。

3.4 样本含量估算

一般情况下,队列研究都是通过样本信息推断总体特征,因此抽取多大的样本才能代表总体也是队列研究不可避免的问题。样本含量的估算有两个问题要考虑:一是对照组的样本量不能少于暴露组,两组相等

时统计效率最高;二是需要考虑失访率,通常按10%估计失访率,即按计算出的样本量再增加10%作为样本量。两组队列样本含量的计算公式如下:

$$n = 2pq(U_{\alpha} + U_{\beta}) / (p_1 - p_0)^2,$$

公式中, p_1 与 p_0 分别代表暴露组与对照组研究结局的发生率, p 表示两组发生率的平均值, $q = 1 - p$ 。

4 队列研究在中医临床研究中的应用范畴

队列研究是从因到果的研究,在中医临床研究中,可以应用于以下几个方面,即探讨中医治疗的优势病种、研究疾病的预后、研究中医药的疗效、比较不同治疗措施的效果。

5 小结

个体化辨证施治是中医的特色,采用统一的药物或治疗方案,在某些情况下与医学伦理学相违背,不能使用随机对照临床试验,而可以使用队列研究,在随访观察并收集详细资料的基础上,得出与随机对照试验同样有意义、有说服力的结论。因此,应当增加队列研究在中医临床研究中的应用。

参考文献

- [1] 刘建平. 循证中医药临床研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 14~15.
- [2] 史美育, 王剑, 李洁. 中医证候流行病学调查研究文献的质量评价. 上海中医药杂志, 2007, 41(1): 66~67.
- [3] 赵仲堂. 流行病学研究方法与应用. 2版. 北京: 科学出版社, 2005: 98~118.
- [4] 谭红专. 现代流行病学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 183~199.
- [5] 王家良. 临床流行病学. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 71~75.
- [6] 耿贯一. 流行病学. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 50~60.
- [7] 李平, 刘保延, 翁维良, 等. 中西医结合治疗对 SARS 肺部炎症的影响研究. 北京中医药大学学报, 2005, 28(4): 55~57.
- [8] 刘保延, 李平, 翁维良, 等. 中西医结合早期干预对 SARS 肺部炎症的影响. 天津中医药, 2004, 21(4): 268~271.
- [9] 邓培源, 李群娜, 朱玉珍, 等. 葛根素注射剂不良反应及其影响因素分析. 药物流行病学杂志, 2005, 14(1): 14~17, 24.
- [10] 黄雪融, 郑荣远, 金嵘, 等. 葛根素注射剂与发热相关性的回顾性队列研究. 药物流行病学杂志, 2005, 14(2): 73~75.
- [11] 李宁, 吴滨, 王成伟, 等. 影响针灸或针药合并治疗面神经炎患者疗效的多因素分析. 中医杂志, 2004, 45(10): 745~747.
- [12] 陈文, 傅政, 王海南, 等. 中药药物不良反应评价与药物流行病学新方法. 药学服务与研究, 2000, 7(5): 367~371.

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[编辑: 李春梅]