

## 。循证医学与中医。

## 观察性研究在中医临床研究中的应用(2)

## ——病例对照研究设计与报告

于河 李赞华 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] 病例对照研究属于一种流行病学观察性研究,该方法的应用已从病因研究逐步扩大到疗效评价,可为队列研究和临床试验提供依据。中医药领域采用病例对照研究设计进行疗效评价的很少,如何科学严谨地设计和报告,是完成一项病例对照研究的关键。针对中医药病例对照研究相关的方法学问题,结合实例进行分析阐释,旨在推广病例对照研究在中医药的应用并提高质量,拓展中医药疗效评价的方法。

[关键词] 病例对照研究;中医药;疗效评价;循证医学

病例对照研究属于因果关联推论的一种分析性研究,是探索患有某种疾病(或发生了某种结局)的病例组与未患该疾病(或未发生某种结局)的对照组之间对危险因素(或治疗)的暴露情况,通过询问或复查病例档案等方式,获得既往暴露因素与疾病结局之间相关性的研究。如果两组在研究因素之间存在差异,则推论该危险因素(或治疗)与疾病结局有相关性<sup>[1]</sup>。病例对照研究的证据级别在循证医学里属于三级证据,优于无对照的病例系列和个案报告。

## 1 病例对照研究的应用范围

病例对照研究可以应用于药物或其他疗法的疗效评价、病因或其他危险因素的研究、药物不良反应观察、疾病的早期诊断。

为了解国内现状,我们检索了相关数据库,获得39篇涉及中医药的病例对照研究。包括药物或其他疗法的疗效评价23篇;病因研究3篇,如天津地区中医中风病危险因素及证候调查研究<sup>[2]</sup>;中药制剂不良反应病例对照研究4篇,如甘露消毒丸与慢性肾小管间质肾病相关性的病例对照研究<sup>[3]</sup>;中医证候研究1篇,血瘀证与吸烟关系的病例对照研究<sup>[4]</sup>;疾病的早期诊断,如王泓午等<sup>[5]</sup>发表的中风发病前症状的病例对照研究系列文章8篇。

还有相当数量的中医药回顾性研究虽然没有明确为病例对照研究,但从报告形式上看类似于病例对照研究。例如诸多回顾性的、有对照的病例总结,将分别接受中医药治疗和没有接受中医药治疗的患者分为治疗组(暴露组)和对照组(非暴露组),回顾性评价,比较

两组的治疗结局,从而得出中医药治疗与结局之间的关系。然而,病例对照研究也需要事前的严格设计,没有按照病例对照研究的设计进行的回顾性资料分析,类似于设有对照的病例系列研究,严格说来不属于病例对照研究。

## 2 病例对照研究对于中医药疗效评价的意义

由于病例对照研究可以同时多个暴露因素进行调查,故适合于复杂病因和复杂干预的研究。病例对照研究对于中医药的研究有两个方面的意义,其一,研究中医药整体作为一个暴露因素与疾病结局的关系;其二,探讨中医药各个组成要素分别作为独立暴露因素与疾病结局之间的关系。

当前在中医疗效评价中的争议主要是中医药作为一种临床治疗的方法是否具有临床效果,也就是说用和不用中医药对疾病的客观结局有无影响。而评价中医药的疗效不可能直接从经验的积累到随机对照临床试验,因此,需要对假说的初步分析,为队列研究和临床试验提供理论依据。例如,要想知道中医药对于肿瘤患者预后的影响,可以把中医药治疗作为暴露因素,肿瘤的生存或复发转移作为结局进行回顾性的病例对照研究,初步得出中医药治疗与肿瘤生存或复发转移之间的相关性。

中医诊疗过程具有其复杂性,患者获得的治疗效果可能不是单一治疗因素的作用,而是构成中医药复杂干预过程各要素的综合作用结果。体现在诊疗过程中多环节、分阶段、不同措施的暴露,包括建立良好的医患关系,帮助患者树立战胜疾病的信心,进行望、闻、问、切的信息采集和交流,提供生活方式的建议,饮食调养、运动、情志疏导,中药处方或针灸治疗等<sup>[6]</sup>。病例对照研究可以探索中医药复杂性要素的构成,各要素

之间的交互作用以及每个独立要素与结局的关系,是最为快捷、方便、不涉及伦理学、省钱省力的方法。但其自身的缺点为回顾性研究,可能存在各种偏倚,内部真实性不够高。

虽然随机对照试验(RCT)是临床疗效评价的金标准,但是不具有前期工作基础,缺乏理论根据和科学假说的建立,直接进行大样本、多中心的RCT研究是不合适的。病例对照研究是因果关联推断的基本研究方法,对探讨中医药复杂要素的构成以及各要素与结局之间的关系具有不可替代的作用,也是RCT和队列研究的前期工作,用以产生合理的科学假说。研究过程相对于RCT和队列研究可谓非常简单,使用现有的、记录完整可靠的病历档案就可以实施。关键在于把可能与疗效有关的中医药复杂干预的要素引入调查表,通过设计定性和定量的问题开展回顾性调查。

3 病例对照研究的设计要点与实例

3.1 明确研究目的

在病例对照研究开展之前,首先要明确研究目的。本文鉴定的23篇疗效评价病例对照研究存在研究类型报告错误。例如“雷公藤多甙联合中草药治疗IgA肾病的病例对照研究”<sup>[7]</sup>,实际是RCT。病例对照研究是一种科学的研究方法,不能简单笼统地将有对照的病例研究理解为病例对照研究。

3.2 病例来源

病例来源有两方面,一是人群(如社区)中所有的病例,包括具有代表性的轻、中、重各型病例,或采用分层随机抽样法纳入病例;二是医院来源的门诊或住院病例,此时进行多中心研究可提高病例的代表性。

最好选择新发病例,由于发病时间接近暴露时间,病例能较好地回忆暴露史,可有效降低回忆偏倚;新发病例尚未受到各种生存因素的影响,不会因为某种习惯的改变而降低某危险因素的暴露率<sup>[8]</sup>。

病例要符合公认的诊断标准,即“金标准”诊断,肿瘤的病例和对照必须采用病理诊断来确诊或排除诊断;此外,还要报告病例和对照的纳入标准。

3.3 对照设置

由于病例的来源不同,对照也有人群对照与医院对照两种模式,即来自同一社区中未患所研究疾病的居民,或同一医院中未患所研究疾病的其他患者或健康体检者。人群对照可以保证与病例的可比性,但人力、物力花费较大,而且应答情况较差。医院患者对照合作性好,可保证病例和对照间医疗因素的相似性。

事实上,并不存在完全理想的对照,最好的办法就是设置多组不同类型的对照,例如分别设置人群对照、患有其他疾病的住院患者对照、同社区对照等。显然,

这又会增加研究成本和分析的复杂程度。现实中就是不断使各种矛盾处于最佳平衡,这也是病例对照研究的一个难点,也是容易产生偏倚的环节。

3.4 样本量估算

检索到的中医药领域内的病例对照研究尚未发现交待样本量计算的内容。病例对照研究的样本量与4个因素有关:(1)对照组中的估计暴露率( $P_0$ );(2)估计具有意义的最小增加或减少的比值比( $R$ );(3)希望达到的检验水准 $\alpha$ (通常取0.05);(4)检验的把握度( $1-\beta$ )( $\beta$ 通常取0.20或0.10)。非匹配设计且病例与对照组相等的病例对照研究的样本量可以通过下面的公式来估计<sup>[9]</sup>。

$$N = 2\bar{p}\bar{q}(Z_{1-\alpha} + Z_U)^2 / (P_1 - P_0)^2$$

其中, $P_1 = P_0RR / [1 + P_0(RR - 1)]$ , $\bar{p} = (P_1 + P_0) / 2$ , $\bar{q} = 1 - \bar{p}$ 。

$N$ 为病例组或对照组例数, $P_1$ 为病例组的暴露率, $P_0$ 为对照组的暴露率, $RR$ 为预期的相对危险度。

例如,拟进行一项病例对照研究,研究吸烟与肺癌的关系。预期吸烟者发生肺癌的相对危险度( $RR$ )为2.0,人群吸烟率约为20%( $P_0$ ),设 $\alpha = 0.05$ , $U = 0.10$ ,估计样本含量 $N$ 。

先计算, $P_1 = P_0RR / [1 + P_0(RR - 1)] = (0.2 \times 2.0) / (1 + 0.2 \times (2.0 - 1)) = 0.333$ ;  $\bar{p} = (P_1 + P_0) / 2 = (0.2 + 0.333) / 2 = 0.267$ ,  $\bar{q} = 1 - \bar{p} = 1 - 0.267 = 0.733$ ,然后代入公式求 $N$ 。  
 $N = 2\bar{p}\bar{q}(Z_{1-\alpha} + Z_U)^2 / (P_1 - P_0)^2 = 2 \times 0.267 \times 0.733 \times (1.96 + 1.282)^2 / (0.333 - 0.2)^2 = 232$ ,即每组需要调查约232例。

3.5 确定变量,设计调查表

在设计疗效评价的病例对照研究调查表时,要有放的矢,不能面面俱到,问题的设定取决于研究目的,不能漫无边际。设计调查表要时刻把握住两个关键点:第一,中医药整体作为一个暴露因素,要精确定义暴露程度——即中医药的不同暴露水平,例如可分为以下几个类别:只接受中医治疗(极高暴露);西医治疗基础上,在中医医院接受长期连续中医辨证论治综合治疗,包括中药、针灸、气功等治疗(高暴露);西医治疗基础上接受长期中成药治疗(较高暴露);西医治疗基础上给予短期或间断的中成药治疗(弱暴露);纯西医治疗(无暴露)<sup>[10]</sup>。第二,中医药各组成要素作为独立暴露因素,要在调查表中详细罗列。在事先需要做大量工作把可能的暴露因素全部鉴定,目前中医药研究领域还没有一个可供参考的现成的清单,但是可以通过专家访谈、阅读文献、社会学定性观察的方法来获取。最终研究小组达成一致意见,设计完善的调查表中所有的暴露因素即作为研究的变量。

量表制作完成后确定调查方法和时间,培训调查

人员 使用统一的调查表,通过查阅病历或使用问卷对研究对象进行访谈等方法获得资料。比较两组的暴露情况,验证该暴露因素与疾病结局是否存在联系。联系的性质和强度。

3.6 精确测量,控制偏倚和混杂

病例组的患者往往愿意积极主动地回忆导致疾病的原因或中医药治疗情况,应答情况要优于没有目标疾病的对照组。调查中应采用直接询问式的调查,使用相同的调查表,调查员用统一的询问方式、询问时间,最好采用盲法以避免询问偏倚和回忆性偏倚。

混杂性偏倚是指外部变量全部或部分掩盖或夸大了暴露因素和研究结果间的真实联系。可以使用配比和分层的方法在设计和分析阶段消除已知和未知混杂因素的影响。常用的配比因素有年龄、性别、种族、地区等。如果配比条件较多,为每个病例寻找各个因素都能够匹配的对照是有难度的。还要防止配比过度——即不能把病例和对照的所有相关因素均进行配比,那么两组的OR值将没有差异,人为缩小危险因素与疾病

的相关性。

4 报告标准

2007年,世界卫生组织(WHO)推荐为改善观察性研究论文的质量而建立的报告规范——加强观察性流行病学研究报告的质量(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE)<sup>[11]</sup>,共22个条目,其中包括病例对照研究的报告评价标准,在评价病例对照研究质量时同样可以参照。具体如附表所示。

根据此标准,国内的病例对照研究存在诸多信息报告不详细,导致对文章进行质量评价时得出质量低下的结论。中医药病例对照研究可参考以上标准进行报告和质量评价。

只有高质量的病例对照研究才能为队列研究和RCT提供科学的假说<sup>[8]</sup>,国内中医药发表的RCT数量远远超过病例对照研究,表明中医药疗效评价病例对照研究尚处于起步阶段。中医的疗效评价要选择多种临床研究方法,以促进中医药疗效评价的开展。

附表 STROBE声明:病例对照研究必备项目清单

| 条目      | 编号 | 病例对照研究                                                                                                                                                      |
|---------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 题目和摘要前言 | 1  | (1)在题目或摘要中有“病例对照研究”; (2)摘要应当是全文的一个内容丰富、结构化的摘要                                                                                                               |
| 背景/原理   | 2  | 对所报告的研究背景和原理进行解释                                                                                                                                            |
| 目标      | 3  | 阐明研究目标,包含任何预先制定的假说                                                                                                                                          |
| 方法      |    |                                                                                                                                                             |
| 研究设计    | 4  | 陈述研究设计中的重要内容,如果研究为正在进行的一系列研究之一,应描述初始研究目的                                                                                                                    |
| 研究场所    | 5  | 描述研究场所,数据收集地点和时间范围                                                                                                                                          |
| 研究对象    | 6  | (1)分别给出病例和对照的纳入标准、排除标准、来源和抽样方法; (2)制定准确的病例诊断标准和对照纳入标准; (3)如有匹配,则描述匹配标准和每个病例匹配多少对照                                                                           |
| 研究变量    | 7  | 对所有感兴趣的研究变量列明确定义,区分结局、暴露、潜在预测因子、潜在混杂或效应修正因子                                                                                                                 |
| 测量      | 8  | (1)详细描述每个变量的测量方法; (2)如可能,请描述各组之间测量方法的可比性                                                                                                                    |
| 偏倚      | 9  | 描述为控制潜在偏倚所采取的措施                                                                                                                                             |
| 样本量     | 10 | 确定样本量的原理,包括统计学和实际情况的考虑                                                                                                                                      |
| 统计方法    | 11 | (1)描述统计方法,包括控制混杂因素的方法; (2)描述匹配和缺失值的处理; (3)如可能,应描述亚组分析和敏感性分析                                                                                                 |
| 定量变量的计算 | 12 | (1)解释定量变量分析方法,如怎样选择分组及原因; (2)如果可能,给出连续分析和分组分析的结果                                                                                                            |
| 经费来源    | 13 | 描述经费来源和出资者所负责的工作,如可能则描述目前受资助研究的原始研究                                                                                                                         |
| 结果      |    |                                                                                                                                                             |
| 研究对象    | 14 | (1)报告研究各阶段研究对象的例数,如可能合格的例数、检验合格的例数、证实合格的例数、纳入研究的例数、随访的例数和最终分析的例数; (2)给出个阶段未参与的原因; (3)推荐使用流程图表示;④ 报告招募研究对照的时间范围;⑤ 如为匹配,应给出每个病例相匹配的对照例数                       |
| 描述性资料   | 15 | (1)描述研究对象的特征(如人口学、临床和社会特征),暴露和潜在混杂因素的信息; (2)描述每个研究变量数据的完整程度                                                                                                 |
| 结局报告    | 16 | 报告各暴露类别的数量                                                                                                                                                  |
| 主要结果    | 17 | (1)描述未经校正和校正混杂因素后的关联强度、精确度(95%可信区间),说明都校正了哪些混杂因素及选择原因和未选其他因素的原因; (2)对计量变量分组进行的比较要报告每组取值范围和中位数; (3)对有意义的危险因素,把相对危险度转化为绝对危险度; (4)报告按照目标人群的混杂因素和校正因素的分布进行的标化结果 |
| 其他分析    | 18 | 报告进行的其他分析,如亚组分析和敏感性分析                                                                                                                                       |
| 讨论      |    |                                                                                                                                                             |
| 主要发现    | 19 | 概括与研究假设有关系的主要结果                                                                                                                                             |
| 局限性     | 20 | (1)结合潜在偏倚和不精确的来源,讨论研究的局限性,由于分析、暴露和结局的多样性所导致的问题,讨论所有潜在偏倚的方向和大小; (2)局限性的讨论不能替代定量的敏感性分析。                                                                       |
| 推广性     | 21 | 讨论研究结果的推广性(外部真实性)                                                                                                                                           |
| 解释      | 22 | 结合当前证据和研究的局限性,谨慎解释结果,并注意其他解释                                                                                                                                |

参考文献

[1]王家良.临床流行病学临床科研设计、衡量与评价.2版.上海:上海科学技术出版社,2002:93.

[2]张伯礼,宋其云.天津地区中医中风病危险因素及证候调查研究.天津中医,2000,17(1):35~37.

[3]林凡,许菲菲,郑荣远.甘露消毒丸与慢性肾小管间质肾病相关性的病例对照研究.药物流行病学杂志,2006,15(6):344~347.

[4]衷敬柏,王在意,张京春.吸烟与血瘀相关性的病例对照研究.中国中医基础医学杂志.2004,10(8):60,70.

[5]王泓午,王玉来,金章安,等.中风发病前72小时内症状的病例对照研究.中国中医急症,2002,11(4):279~281.

[6]刘建平.定性研究与循证医学.中国中西医结合杂志,2008,28(2):165~167.

[7]李激.雷公藤多甙联合中草药治疗IgA肾病的病例对照研究.疾病控制杂志,2006,10(4):414~415.

[8]Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. Hum Reprod, 2002, 17(6): 1415~1423.

[9]李立明主编.流行病学.6版.北京:人民卫生出版社,2007:86~86.

[10]刘建平.队列研究的设计、实施及方法学问题.中西医结合学报,2008,6(4):331~336.

[11] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement guidelines for reporting observational studies[J/OL]. J Clin Epidemiol, 2008, 61(4): 344~349 [2008-03-16]. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0895-4356/PIIS0895435607004362.pdf>.

(收稿日期:2008-05-08)

[编辑:李春梅]

痛风停胶囊配合金黄膏外敷治疗痛风 35例

钟 琴 刘正奇 刘汉顺 万翠萍

(贵阳中医学院第二附属医院,贵州省贵阳市飞山街 83 号,550003)

痛风是嘌呤代谢障碍、尿酸增高伴组织损伤的一组疾病。急性发作时以关节急性炎症为主要临床表现,属于中医之“痹病”范畴,辨证多属风湿热痹,白虎桂枝汤为治风湿热痹之主方,我们在此基础上加入苗药青风藤、大血藤、肥猪苗等制成胶囊,运用于痛风急性关节炎期,并配合外敷金黄膏,取得了较好疗效,现总结如下。

1 临床资料

70例均为本院风湿专科门诊和住院患者,年龄 19~66岁。按照叶任高《内科学》第6版有关诊断标准确诊为痛风,并判断为急性关节炎,有明显红、肿、热、痛,尿酸水平男性>420μmol/L,女性>350μmol/L(尿酸酶法)。中医辨证属于风湿热痹,表现为关节肿痛而热、关节屈伸不利、口渴、舌质红、舌苔黄腻、脉滑数或弦滑。排除:(1)有严重心、肾等重要脏器和血液系统病变及病史者;(2)孕期、哺乳期妇女;(3)精神病患者;(4)近1个月内参加过药物临床研究。

共纳入病例70例,根据症状、舌象、脉象进行中医证候评分,按随机数字表法随机分为两组。治疗组35例,男27例,女8例;年龄(50.1±9.5)岁;治疗前中医证候积分(33.5±13.3)分;治疗前尿酸水平(438.9±63.1)μmol/L。对照组35例,男27例,女8例;年龄(52.5±10.1)岁,治疗前中医证候积分(35.5±13.6)分;治疗前尿酸水平(448.2±60.0)分。经t检验,两组临床资料差异无统计学意义,具有可比性。

2 治疗方法

两组患者均给予低嘌呤饮食,禁酒,多饮水。治疗组予痛风停胶囊(生石膏、知母、桂枝、青风藤、大血藤、肥猪苗、络石藤等),每次3粒,每日3次口服,金黄膏(黄柏、姜黄、白芷、大黄、苍术、络石藤、青风藤、三白棒等研末,用凡士林调匀成膏)外敷患处,每日1帖;对照组予丙磺舒每次0.5g,每日2次,美洛昔康每次7.5mg,每日2次口服,两周为1个疗程,治疗结束后评定疗

效。

3 结果

3.1 疗效评价标准

参照《中医病证诊断疗效标准》拟定疗效标准。显效:临床症状明显减轻,尿酸水平明显下降或恢复正常水平;好转:临床症状减轻,尿酸水平下降;无效:临床症状无改善,尿酸水平无下降。

3.2 两组疗效比较

(1)两组临床疗效比较:治疗组35例,显效29例,好转4例,无效2例,总有效率为94.3%;对照组35例,分别为31例、3例、1例,97.1%。两组临床疗效比较,差异无统计学意义(P>0.05)。(2)两组尿酸水平比较:两组治疗后尿酸水平较治疗前均有明显降低(P<0.01);治疗后组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。(3)两组治疗前后证候积分比较:治疗组治疗前、后证候积分分别为(33.5±13.4)分、(6.5±3.4)分;对照组分别为(35.5±13.6)分、(8.2±3.6)分。两组治疗后证候积分较治疗前均有显著改善(P<0.01),且治疗组改善程度明显优于对照组(P<0.05)。

4 讨论

痛风停胶囊以白虎加桂枝汤为主方,方中石膏、知母、桂枝清热疏风通络;甘草、粳米养胃生津;加苗药青风藤、大血藤、肥猪苗祛风除湿;络石藤祛风通络、活血止痛;连翘、黄柏清热解毒、除湿通络。全方共奏清热解毒、祛风除湿、活血通络之功。加用金黄膏外敷,方中黄柏、大黄、姜黄、清热解毒,白芷祛风散结,苍术除湿,络石藤、青风藤、三白棒祛风除湿、通络止痛。药膏直接敷于患处,药物中的有效成分经皮毛吸收,直接进入经络,在局部最大限度地发挥药理作用,达到祛风除湿、清热解毒、活血通络、消肿止痛的作用。

(收稿日期:2008-04-18)

[编辑:黄健]