

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.20.010

方法学与临床评价

考虑患者偏好的部分随机临床试验在中医非药物治疗疗效评价中的设计与应用

李欣霖, 张雅静, 刘建平, 曹卉娟*

(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 在当前中医药治疗研究中, 由于寻求中医药治疗的患者多对干预措施存在选择性偏好, 而在此方面传统的随机分组会带来伦理学的挑战。提出一种考虑患者偏好的改良随机临床试验的设计方法, 介绍该方法的方法学原理, 并将其与传统随机对照试验进行比较。通过分析考虑患者偏好的改良临床试验的应用现状, 提出这种设计方案在中医非药物治疗评价中使用的可行性、优势和注意事项, 根据该研究模式的特点, 认为考虑患者偏好的部分随机临床试验适合于中医药非药物治疗的临床研究, 特别适合招募对干预措施有明确要求的对象进行研究。

关键词 考虑患者偏好的部分随机临床试验; 非药物治疗; 患者意愿

中医的治疗方法囊括多种治疗手段, 如针灸、拔罐、导引、中药等, 其临床经验丰富, 治疗效果显著。随着医学模式的不断转变, 为提供最佳的临床研究证据, 大多数治疗性或其他预防干预性的疗法会采用随机对照试验模式进行临床疗效评价。但在中医的非药物治疗的研究中, 随机对照试验的随机与盲法的原则在应用过程中会或多或少地掺杂着患者自身意愿, 但这种意愿对疗效的影响究竟多大尚未可知。本文针对经典随机对照试验的局限性, 探讨一种新的研究设计模式在中医非药物治疗疗效评价中应用的可行性, 这种新的设计模式即考虑患者偏好的部分随机临床试验 (partially randomized patient preference trial, PRPP)。

1 随机对照试验在中医临床疗效评价中的局限性

在评价干预措施防治疗效时, 随机对照试验是公认的常用方法^[1]。该研究设计对各种影响因素进行“控制”, 保障研究对象是相对同质性的人群, 并对研究人群采用盲法, 消除主观因素对疗效评价产生的影响, 被誉为临床试验的最佳方法和“金标准”^[2]。然而在对中医药干预措施开展随机对照试验进行疗效评价时却往往存在研究设计与实

施质量不高的问题, 影响了中医药疗效证据的级别^[3]。其原因一方面是研究者本身对临床研究方法认识的局限性, 另一方面则是随机对照试验运用在中医药疗效评价领域时存在的挑战。在临床现实世界中, 患者就诊时对干预措施的选择或多或少可能带有一定的偏好, 尤其是选择中医药治疗的患者通常会对中医药的疗法存在选择性偏好, 或是经历了西医治疗疗效不理想而转求中医治疗, 故而在对患者实施随机分组时, 会遇到依从性差, 甚至医学伦理的问题。这种主观意愿的因素无论从筛查入组、实施干预, 还是结局测量评价等诸多方面都会对研究结果产生影响, 而此影响是无法消除的。由于固有的评价体系的设计特点, 使得入组时患者自身及施治人员均无法做出选择, 忽略了意愿偏好的影响, 导致评价的结果不能真实反映干预措施的特异性疗效^[4]。对于干预措施有强烈偏好的患者, 如果不纳入, 则会影响试验样本的代表性及存在选择性偏倚的可能性; 如果纳入则可能会由于患者意愿带来报告偏倚。大部分中医非药物治疗 (如针刺、拔罐、艾灸等) 都没有理想的安慰剂对照, 由此带来的盲法缺失也会产生由患者及治疗者主观意愿造成的实施偏倚。针对这些可能的偏倚, 现有的研究在固有模式下均未加以合理的解释, 虽然“患者对于干预措施的主观判断会对疗效评价产生影响”

基金项目: 2015 北京优秀人才培养资助青年骨干个人项目 (2015000020124G083)

* 通讯作者: huijuancao327@hotmail.com

在理论上是被认可的,但这种影响究竟多大尚未可知,这种空白也从一定程度上造成了非药物治疗疗效评价研究的局限性^[6]。

2 PRPP 的方法学原理

针对传统随机对照试验在评价非药物治疗疗效时存在的局限性,1979 年 Zelen^[6] 提出需要一种新的模式来弥补固有研究模式的不足。该研究模式运用随机或者概率机制的方式将患者分为两组,两组患者基线具有可比性,第一组患者接受标准治疗,第二组患者将被询问是否接受试验疗法,如果他们拒绝接受,则也被归入标准治疗组进行治疗。随后 Brewin 在 1989 年提出应首先考虑患者对所接受的干预措施的意愿情况进行分组,即 PRPP^[7]。PRPP 研究模式在纳入同质性较好的研究对象之后,首先考虑患者对所接受的干预措施有无强烈或明显的偏好,当入组患者对所接受的干预措施有强烈或明显的偏好时,可按照患者的意愿分组而不采用随机;当患者无明显偏好时则采用完全随机的方法分组^[8],然后按照研究设计予以相应的干预或对照措施,干预完成后进行结局指标分析。该模式能使因存在对干预措施的偏好而不愿参与随机对照试验的患者参与到研究中来,较好地反映了真实治疗环境中一般患者的治疗效果,同时将可能导致信息偏倚的“意愿”这一因素考虑到疗效评价中,提高了研究的外部真实性;而随机分组的患者的试验结果因采用了传统的随机对照试验的研究设计,能较好地保证结果的内部真实性^[9]。经典随机对照试验与 PRPP 模式在设计上的异同点具体见表 1。

表 1 传统随机对照试验与考虑患者偏好的部分随机临床试验模式在研究设计上的异同点

比较项目	传统随机对照试验	考虑患者偏好的部分随机临床试验模式
疗效评价	干预措施的临床效力或效果	受研究对象影响较大的干预措施的临床效力或效果;患者意愿对临床效果的影响
纳入标准	患有研究疾病且同质性较高的研究对象	患有研究疾病且同质性较高的研究对象
分组依据	干预措施	干预措施与患者意愿
随机	完全随机	部分随机
对照措施	安慰剂或与治疗组不同的干预措施	与治疗组不同的干预措施
盲法	尽量对患者、医生、结局评价者及统计人员施盲	不要求对受试者、医生必须施盲,但对结局评价者及统计分析人员施盲
干预	简单标准化干预措施	简单标准化干预措施
内部真实性	较高	低于双盲对照的随机对照试验
外部真实性	较低	较高
临床可行性	较低	较高

3 PRPP 模式的国内外应用现状

3.1 PRPP 模式国外应用举例

近年来随着患者偏好逐渐被重视,许多研究者会选用 PRPP 模式进行一些临床研究。在国外对于该模式的应用最初是为了解决针对手术与药物两种明显不同的干预措施进行对照试验时盲法无法实施的情况,在这种情况下患者的偏好与意愿就成为影响疗效评价的重要因素之一。如 David 通过 PRPP 模式比较长效与短效可逆的避孕措施对避孕的影响^[10],在招募研究对象时对其意愿进行了解,然后再进行分组,具有明确意愿的患者则会接受相应的治疗,没有明确意愿的则进行随机分组。在结果分析时,对影响患者选择分组的因素进行调查,如研究对象的学历情况、研究对象对治疗方法的了解情况、对治疗药物的了解情况等,并且对各组的疗效进行统计分析,比较各组之间的情况,从而得出患者意愿产生的影响。在德国的一项有关护理因素对乳腺癌患者的生活质量及化疗结果的影响调查中也运用到了此模式^[11]。

国外在其他的治疗研究方面也有此模式的运用,比如观察慢性阻塞性肺疾病患者吸入器使用方式不同对药物吸入的影响^[12]。在有关妊娠 10~13 周女性流产方式选择^[13]上也是采用的是 PRPP 模式,分别给与药物流产和手术流产两种方式,然后进行相关评估等。

3.2 PRPP 模式国内应用情况

目前尚未检索到国内报告已完成的 PRPP 试验的应用案例,然而由于 PRPP 研究模式初衷恰好与中医非药物治疗评价的特点相类似,近几年在中医领域的应用也越来越被重视,并且提出了相关的方案,比如在有关针刺对照拔罐疗法治疗纤维肌痛综合征的研究中,在纳入时就征求患者的意见,依据其意愿接受相应的治疗,在结果分析时,分别进行定性(患者的期望和满意度)和定量(疼痛强度、生活质量、抑郁评价)分析^[14]。

4 PRPP 模式在中医非药物治疗评价研究领域应用探讨

4.1 PRPP 模式临床应用的可行性

随着近年来大力提倡与发展现实世界研究理念,固有的随机对照试验模式已经通过多种形式进行完善和改进,包括实用性随机对照试验的应用、比较效果研究的应用、顺序多次分配随机临床试验(SMART)模式研究等^[15-18],队列研究为中医药

疗效评价主体模式的论点也应运而生,如 CPOE 模式研究等^[19-21],然而单纯的随机对照试验或单纯的队列研究都有其不可避免的方法学局限性^[22]。

PRPP 模式结合了随机对照试验和队列研究的优势,充分考虑到患者偏好与意愿的重要性,研究对象可以更好地依据自己的偏好选择相应分组及治疗措施,这在临床研究中能够招募到更多对干预措施有意愿性的研究对象,使研究数据更为充分,其治疗的统计分析结果更加适用于临床。这种试验模式与随机对照试验相比能够顺从患者的意愿,使患者在心理上更好地参与到研究中,从而缩短研究周期、降低脱落率,提高患者依从性及临床研究效率。

4.2 PRPP 模式临床应用的优势

在随机对照试验中受试者的随机分配是以干预措施为分组依据的,如不同的药物治疗组、不同的针灸穴位组等^[23]。但在对研究对象分组时,患者自身的意愿可能会影响结果,PRPP 在试验设计中考虑到了患者意愿的影响,弥补了传统随机对照试验方法的不足。

患者意愿首先带来的问题就是临床试验入组困难且脱落率高。随机对照试验在方法学上强调的盲法运用,在针刺、拔罐等非药物治疗中因缺乏合理的安慰剂对照而无法实现;同时临床研究强调患者的知情同意和医学伦理学。因此,基于国内中医药疗法的文化背景,前往中医院就诊的患者对于干预措施的选择往往是存在偏好的,患者对随机对照试验认识上的局限性和对入组试验带来的压力使得他们更愿意选择简单的就医行为而排斥参与临床研究。再者,由于对分组的不满意,组间脱落率也可能由于患者意愿偏好造成不平衡,随访的难易程度也会参差不齐,对试验结果的统计分析同样造成了影响,即使现在提倡采用意向性分析的方法^[24]来尽量避免脱落和失访等对结果分析的影响,但脱落率较高本身就会影响试验的内在真实性,且意向性分析本身也存在一定的局限性,并不能完全反映真实数据的水平。因此,目前中医非药物治疗法临床试验采用随机对照试验的方法纳入的大多是对干预措施无强烈偏好或意愿的患者,使得研究结果的适用对象特征与现实世界的患者特征并不完全贴合,造成研究结果外部真实性较低^[25]。

相对于随机对照试验的局限性,PRPP 试验设计从起始的患者招募时就会考虑患者的主观意愿,使得有强烈偏好的患者可以纳入到试验研究中,一

定程度上反映真实水平,打破了患者对临床试验研究认识上的局限性,弥补了这类患者的缺失情况,并且尽量避免结果偏倚。在试验进行中的施盲阶段,区别于传统的随机对照试验难于开展盲法的情况,通过咨询其意愿进行分组的患者能够在试验进行中更好地参与治疗过程,并有较好的依从性。在结局评价阶段,尤其是对开放性随机对照试验的主观结果分析时,疗效的评价会在一定程度上受到患者意愿的影响。曾有研究将 8 个治疗骨骼肌肉疾病的临床试验数据进行了 Meta 分析,结果发现,当患者所接受的疗法与他们的偏好相符时,其所获得的疗效按照主观报告的结果明显优于无偏好或疗法与偏好不相符的患者^[26]。该研究指出,在骨骼肌肉疾病治疗过程中,患者的意愿会影响治疗效果,这也反映出随机对照试验对患者意愿的忽视。采用 PRPP 模式对结果进行评价时,在一定程度上不会过度夸大或减少患者的意愿对所评价疗法的实际疗效的影响,尤其当所评价的结局是以主观报告结局为主时。总而言之,PRPP 模式为临床研究提供了一种新的模式,增强了内部真实性和外部真实性,使得研究结果能够更好地服务于临床。

4.3 PRPP 模式临床应用注意事项

PRPP 模式能用于研究某种干预措施在患者并不存在偏好的情况下是否有效,其结果对于临床工作者来讲更有意义^[24]。经典的 PRPP 研究中,随机分组的患者样本量应按照随机对照试验的设计来估算,而非随机分组的患者样本量参考观察性研究的设计来估算,因此,试验所需样本量较大。若前期研究发现患者的偏好不会影响疗效,那么在研究中样本量的需求也就不必像经典的 PRPP 研究那么大。

在对结局指标进行分析和统计时,随机对照试验可以通过计算比值比、危险度的大小及其 95% 可信区间来判定干预措施的疗效,而在 PRPP 模式中在分析上述指标的同时还需考虑到非随机组涉及到的有关观察性检验除暴露率和现患率外的显著性检验,必要时进行危险度估计分析,这样有助于确定患者意愿因素是有利因素还是不利因素。

综上所述,非药物治疗的研究很难做到有效的盲法和安慰剂对照,随机对照试验在标准化干预与治疗的同时忽略了研究对象对干预措施的意愿选择及其在结局指标的统计阶段可能产生的偏倚及影响,而 PRPP 试验模式可以弥补随机对照试验的不足,在考虑患者意愿进行分组治疗的同时也具有随

机对照试验避免混杂、保证组间均衡的优势,能够对干预措施的治疗效果有更为全面的了解,更好地应用于非药物疗法的临床疗效评价。

参考文献

- [1] 刘建平. 循证中医临床研究方法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 203-207.
- [2] MOBER D, HOPEWELL S, SCHULZ KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. Int J Surg, 2012, 10(1): 28-55.
- [3] 刘建平. 中医药临床试验的方法学问题与挑战: 循证医学的观点 [J]. 中西医结合学报, 2006, 4(1): 1-6.
- [4] LIN DJ, SHEU IC, PAI JY, et al. Measuring patient's expectation and the perception of quality in LASIK services [J]. Health Qual Life Outcomes, 2009, 7: 63. doi: 10.1186/1477-7525-7-63.
- [5] 刘建平. 随机对照试验的依从性和意向性治疗分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(12): 884-886.
- [6] ZELEN M. A new design for randomized clinical trials [J]. N Engl J Med, 1979, 300(22): 1242-1245.
- [7] BREWIN CR, BRADLEY C. Patient preferences and randomised clinical trials [J]. BMJ, 1989, 299(6694): 313-315.
- [8] HALPERN SD. Evaluation preference effects in partially unblinded, randomized clinical trials [J]. J Clin Epidemiol, 2003, 56(2): 109-115.
- [9] LAMBERT MF, WOOD J. Incorporating patient preferences into randomized trials [J]. J Clin Epidemiol, 2000, 53(2): 163-166.
- [10] HUBACHER D, SPECTOR H, CHARLES M, et al. Rationale and enrollment results for a partially randomized patient preference trial to compare continuation rates of short-acting and long-acting reversible contraception [J]. Contraception, 2015, 91(3): 185-192.
- [11] KLAFFKE N, MAHLER C, VON HAGENS C, et al. A complex nursing intervention of complementary alternative medicine (CAM) to increase quality of life in patients with breast and gynecologic cancer undergoing chemotherapy: study protocol for a partially randomized patient preference trial [J]. Trials, 2015, 16: 51. doi: 10.1186/S13063-014-0538-4.
- [12] LEIVA-FERNANDEZ F, LEIVA-FERNANDEZ J, ZUBELIDIA-SANTOYO F, et al. Efficacy of two educational interventions about inhalation techniques in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). TECEPOC: study protocol for a partially randomized controlled trial (preference trial) [J]. Trials, 2012, 13: 64. doi: 10.1186/1745-6215-13-64.
- [13] ASHOK PW, HAMODA H, FLETT GM, et al. Patient preference in a randomized study comparing medical and surgical abortion at 10-13 weeks gestation [J]. Contraception, 2005, 71(2): 143-148.
- [14] CAO HJ, LIU JP, HU H, et al. Using a partially randomized patient preference study design to evaluate the therapeutic effect of acupuncture and suppling therapy for fibromyalgia: study protocol for a partially randomized controlled trial [J]. Trials, 2014, 15: 280. doi: 10.1186/1745-6215-15-280.
- [15] 魏华凤, 郑培永, 季光. 中医临床疗效评价的思路与方法 [J]. 中西医结合学报, 2005, 3(3): 184-190.
- [16] 费宇彤, 杨红, 刘建平. 实用性对照试验及其在中医药领域的应用 [J]. 中医杂志, 2008, 49(2): 116-118, 122.
- [17] 毕京峰, 陈素红, 魏振满. 基于有效性及伦理学原则探讨新药 II、III 期临床试验的研究思路与方法 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(5): 586-589.
- [18] 于亚南, 荆志伟, 刘骏, 等. 适应性治疗临床试验研究与辨证论治疗效评价的思考 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(3): 316-318.
- [19] 刘建平. 队列研究的设计、实施及方法学问题 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(4): 331-334.
- [20] 郑红刚, 花宝金, 侯伟. 队列研究在中医肿瘤临床研究中的应用 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2009, 11(5): 694-697.
- [21] 范军铭. 中医药临床疗效评价的新思路: CPOE 模式 [J]. 中医研究, 2012, 25(4): 1-4.
- [22] MACHIN D, DAY S, GREEN S. Textbook of clinical trials [M]. 2nd edition. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2006: 426.
- [23] 刘智君, 费宇彤, 邢建民, 等. 技能型随机对照试验方法及其在针灸临床研究中的设计与应用 [J]. 中国针灸, 2012, 32(5): 455-458.
- [24] HOWARD L, THORNICROFT G. Patient preference randomised controlled trials in mental health research [J]. Br J Psychiatry, 2006, 188(4): 303-304.
- [25] Preference Collaborative Review Group. Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis [J]. BMJ, 2008, 337: a1864. doi: 10.1136/bmj.a1864.
- [26] MILLAT B, BORIE F, FINGERHUT A. Patient's preference and randomization: new paradigm of evidence-based clinical research [J]. World J Surg, 2005, 29(5): 596-600.

(下转第 1767 页)

- 〔1〕 金冬梅, 燕铁斌. Berg 平衡量表及其临床应用 〔J〕. 中国康复理论与实践, 2002, 8(3) : 155-157.
- 〔2〕 汪瀚. 多系统萎缩中医研究进展 〔J〕. 长春中医药大学学报, 2014, 30(5) : 956-958.
- 〔3〕 幸冰峰, 周歆. 36 例多系统萎缩临床特征及中医证候

- 治疗分析 〔J〕. 西部中医药, 2012, 25(3) : 49-51.
- 〔4〕 王涛. 韩景献教授针灸排刺三法 〔J〕. 中国针灸, 2012, 32(7) : 635-638.
- 〔5〕 马涛, 韩景献. 枕三经排刺法治疗恢复期小脑梗塞性眩晕 32 例 〔J〕. 时珍国医国药, 2008, 19(3) : 731.

Clinical Observation on 15 Cases of Multiple System Atrophy-Cerebellar Type Treated with Three-meridian Needling in Rows at Occiput

XU Zhao, JIA Yujie

(First Teaching Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin, 300193)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of three-meridian needling in rows at occiput in the treatment of multiple system atrophy-cerebellar type (MSA-C) . **Methods** Thirty cases of MSA-C patients were randomly divided into a treatment group and a control group, with 15 cases in each group. The treatment group was given three-meridian needling in rows at occiput; the control group was given routine acupuncture. Both the two groups were treated 3 times a week for 4 weeks. The effect was evaluated with Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) , International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) and Berg Balance Scale (BBS) before and after treatment, and the adverse reaction was observed. **Results** The scores of UMSARS-I , UMSARS-II and ICARS in two groups were all significantly decreased after treatment compared with those before treatment ($P < 0.01$) . The score of BBS in two groups was significantly increased after treatment compared with those before treatment ($P < 0.01$) , and that in treatment group (39.07 ± 6.75) was increased more significantly ($P < 0.05$) than that in control group (34.00 ± 5.66) . No obvious adverse reactions occurred in both two groups. **Conclusion** Three-meridian needling in rows at occiput seems to have definite clinical effect and good safety in the treatment of MSA-C, and the effect seems better than routine acupuncture in recovery of motion balance function.

Keywords multiple system atrophy-cerebellar type; three-meridian needling in rows at occiput; Han Jingxian

(收稿日期: 2016-03-03; 修回日期: 2016-05-08)

编辑: 叶 晨

(上接第 1753 页)

Design and Application of Partial Randomized Clinical Trials Considering Patients' Preferences in Effect Evaluation of Chinese Medicine Non-drug Therapy

LI Xinlin, ZHANG Yajing, LIU Jianping, CAO Huijuan

(Evidence-based Medicine Centre, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029)

ABSTRACT In resent researches relating to Chinese medicine treatment, as patients who seek Chinese medicine therapies mostly have selective preferences for interventions, traditional randomization may bring ethical challenges on this aspect. The authors put forward a modified randomized clinical trial design method which considers patients' preferences. The article introduces the methodology principle of the method and compares this method with traditional randomized clinical trials. By analyzing the application status of modified clinical trials considered patients' preferences, the authors propose the feasibility, advantages and notice of this design plan adopted in evaluation of Chinese medicine non-drug therapy. According to the characteristics of this research mode, the authors hold that some randomized clinical trials considered patients' preferences could be applied in clinical studies of Chinese medicine non-drug therapy, especially in studies on subjects who have clear requirements on interventions.

Keywords some randomized clinical trials considered patients' preferences; non-drug therapy; patient's willingness

(收稿日期: 2016-03-22; 修回日期: 2016-06-24)

编辑: 柴倩云