

• 方法学与临床评价 •

单病例随机对照试验在中医临床研究中的应用

于大君* 翁维良 陆 芳 高 蕊

中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

* 通讯作者: yudajunfly@yahoo.com.cn

[摘 要] 随机对照试验(RCT)属于一级临床研究设计方案,对多个 RCT 的 Meta 分析结果是公认的评价医疗干预措施效果的最佳证据,但有一定的局限性。单病例随机对照试验(N-of-1)是 RCT 的一种特殊形式,它以单个病例自身作为对照,评价某种药物与对照措施比较对患者本身的差异。中医学临床研究离不开个体化,但目前的临床研究中中医个体化特征不能充分体现,这就要求有与之相适应的研究方法。N-of-1 将科学的临床研究方法与中医自身规律有机结合,其实施过程简单,可操作性强,研究过程与中医临床诊疗模式完全吻合;疗效评价指标的选择符合中医学特征;疗效评价方法上,将每个患者的 N-of-1 数据加权合并,采用系统评价的方法,灵活评价中医药的疗效。所以,N-of-1 可以用于中医不同治则、不同药物剂量、药物不同加减、名老中医经验继承等的研究,在中医药临床研究中有较好的应用前景。

[关键词] 单病例随机对照试验;中医临床研究方法;应用前景

Application of TCM Clinical Researches of Single Case Randomized Controlled Trials

YU Dajun, WENG Weiliang, LU Fang, GAO Rui

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091)

ABSTRACT Randomized controlled trials (RCT) belong to the first level of clinical study designed scheme, while the result of Meta-analysis on RCTs is the best evidence accepted in evaluating the effect of medical intervention. But there is certain limitation in RCT. Single case randomized controlled trials (N-of-1) is a special type of RCT. It takes the single case itself as comparison to identify the difference between observed medicine and controlled measures. TCM is characterized by individualized diagnosis and treatment under the guidance of its wholism concept, therefore the TCM clinical studies will never leave individualization. The current situation is that the characteristic of TCM individualization is not fully manifested, this calls for corresponding research methods to match with it. N-of-1 is combining organically the scientific clinical research technique with the inherent laws of TCM. It is simple in implementation process and practical in clinical work. Its study procedure is exactly of the same mode of diagnosis and treatment of TCM, and the selection of effect evaluation indicators meets the TCM characteristics. As for its method of effect evaluation, each patient's N-of-1 data is weighted and merged, using systematic evaluation to evaluate flexibly the curative effect of traditional Chinese medicine. Thus, N-of-1 can be used for the studies on different treating principles of TCM, different medicines' dosages, different modification of medicines, and carrying forward the famous TCM doctors' experiences, etc. It has a bright future in TCM clinical researches.

Key Words single case randomized controlled trials (N-of-1); TCM clinical research methods; application prospect

自从循证医学的概念提出以来,循证医学及其相关成果已成为临床医学研究的重要依据,也是临床医学发展的主流,它使临床工作者对患者的诊治决策,建立在了最新的科学依据的基础上^[1]。对多个随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)的 Meta 分析结果是公认的评价医疗干预措施效果的最佳证据,为临床医生进行临床决策提供了重要的选择途径。

RCT 属于一级临床研究设计方案,高质量的 RCT 是系统评价的可靠来源。但 RCT 研究以某个

特定群体为研究对象,采用标准化干预措施,其研究结果只是评价一个群体的平均水平,对于整个疾病的规律而言,其结果的外延性有一定局限性^[2],只能对临床提供部分指导,无法揭示单个病例中存在的特殊规律。另外,RCT 对人力、财力投入的需求较高,实施过程较复杂,患者的依从性可能存在问题等,给临床研究带来诸多不便。

1 单病例随机对照试验及其特征

单病例随机对照试验(randomized controlled trials in individual patient, N-of-1)是 RCT 的一种

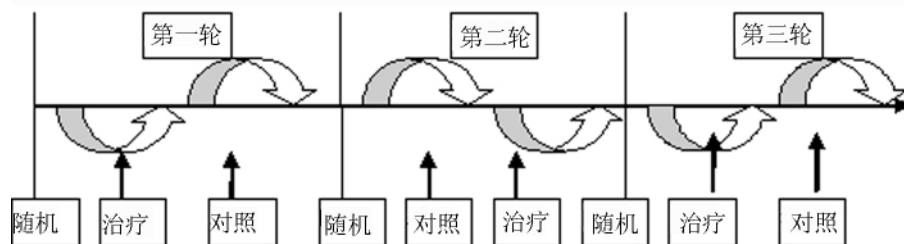


图 1 N-of-1 研究模式示意图

特殊形式,它是以单个病例自身作为对照,评价某种药物或多种药物与对照措施比较对患者本身的差异,其目的是通过反复在同一个体身上进行多次交叉对照研究,观察患者对某药物及其对照的反应,对结果做出统计分析,应用于个体病例的医疗^[3]。N-of-1 结果的证据等级较高,其研究模式可用图 1 表示^[4]。

N-of-1 试验需要符合一系列标准,包括①慢性疾病,病情相对稳定;②治疗药物快速起效;③治疗药物如果有效,患者能够长期坚持服用;④每个病例的治疗方案由研究者即临床医生判断决定;⑤医患沟通融洽,患者愿意参加试验;⑥干预和对照过程至少 3 轮,直到患者或医生认为某种药有确切的效果。对其效果的评价,最重要的是以患者主要症候群的动态变化值为依据,可由研究者和患者共同确定疗效指标,可用症状缓解、体征改善,或有关实验室指标等,指标可以是定性的或定量的,易于观察、记录和分析^[2-3]。

N-of-1 实例:一项对骨性关节炎患者进行的非激素类抗炎药双氯芬酸钠(试验药)与扑热息痛(对照药)的 N-of-1 试验,该试验的目的是选择对个体患者的有效治疗药物,试验共分 3 轮,每轮 4 周,其中 2 周试验药和 2 周对照药,患者、医生和研究者对整个治疗过程都是盲法。试验药和对照药在外观和包装等方面完全相同。疗效指标以患者日记的形式,患者每日同一时间记录关节疼痛和僵硬的等级,每周对其症状和总体健康状况与上一周进行比较。统计分析以曲线和配对 T 检验的方法。结果,25 例患者中 15 例患者完成了 12 周的试验,5 例患者在完成 2 轮后,因明确了治疗药物而撤出了试验,5 例脱落(2 例不能耐受试验药,2 例试验中间出现其他疾病,1 例不依从)。结果,20 例完成试验的患者中,19 例获益,他们根据自身的试验结果找到了适合自己的药物,且长期坚持服用^[5]。

N-of-1 符合循证医学的核心思想,即在医疗决策中将临床证据、个人经验与患者的实际状况和意

愿三者相结合。1990 年有学者总结了 70 余个采用 N-of-1 的研究,认为此设计方案的研究结果在临床实践中是有用的和可行的^[2]。近年来,国外学者们逐渐认识到了 N-of-1 的意义,并逐渐在临床研究中加以运用^[6-9]。N-of-1 提供了一种科学方法对单个患者的治疗进行最佳决策,而且能够解决 RCT 的某些局限性^[3]。该试验的设计方法、适用标准等国内有所报道^[4,10-12],认为在中医药临床研究中应用有一定的价值。

2 中医学的特征及与之适应的临床研究方法

中医学的特征是整体观念和辨证论治,是在整体观念指导下的个体化的诊疗,个体化体现在中医学理、法、方、药的各个层面,如三因制宜、整体恒定观等,说明同一疾病的不同患病个体在不同时间段、不同地域的表现及其治疗均存在差异;同时疾病过程按照中医学的五行生克制化、卫气营血、六经、三焦等规律不断变化,不是一成不变的。我们认为,作为中国文化重要组成部分的中医学,其精髓是“易”、变易,即个体化,是中医理论指导下的个体化干预。

中医学临床疗效是以个人验案的形式体现的,在中医文献丰富的验案中,很难发现两个理法方药完全的案例,它们是对中医学诊疗疾病灵活性的完美阐释。所以中医学临床研究离不开个体化。

N-of-1 作为一种科学研究方法,提供了这样一个桥梁,将科学的临床研究方法与中医自身规律有机结合,合理阐明中医药疗效,使在循证理念指导下的中医个体化诊疗方案得到科学的评价。

3 目前中医药临床研究存在的问题

通过分析古代和近现代中医验案,可以获得治疗疾病的启迪,对中医临床仍具有一定的指导价值。但这些验案是不同医家对不同患者所患疾病的不同认识,存在辨证论治标准的个体差异,从而使这些验案可重复性降低,使很多临床经验得不到推广。

同时,近现代中医药临床试验研究报道,RCT 虽然逐渐增加,所占比例仍较少,在 RCT 文献中,

也出现了一些问题,如盲法实施不严谨、随机方法过于简单、随机方案未隐藏及样本含量少等^[13]。

我们认为,造成这种结果的原因,除了临床科研方法还未得到中医界广泛的重视与普及外,主要在于群体化的临床研究设计方案,如 RCT 等,实施复杂、标准刻板、疗效评价简单等等,不能完全适应中医药临床研究的需要,中药个体化诊疗特征难以体现。

4 N-of-1 在中医药临床研究应用的可行性及优势

N-of-1 以单个病例做为研究对象,其研究过程与中医临床诊疗模式完全吻合,与中医的个体化诊疗原则一致。N-of-1 实施过程简单,可操作性强,研究病例要求不多^[14-15]。其设计方案符合循证医学原则,使其研究结果对单个患者的长期干预方案有极高的指导价值,其结果的证据等级高。

N-of-1 的疗效评价方法可以为医患共同商定的指标。中医学关注患者的自我感觉,即症状,所以其疗效评价指标的选择符合中医学自身的特征。N-of-1 以自身做为对照,医患共同商定疗效指标,患者参与疗效评价,N-of-1 方案可以转变僵化的医患关系,加强医患之间的了解^[16],使患者依从性增加。

在疗效评价上,每个患者的 N-of-1 是一个 RCT,将每个患者的数据加权合并,采用系统评价的方法之一的单个病例资料的 Meta 分析(IPD Meta 分析),评价中医药临床疗效,并通过亚组分析,将中医的不同证候、方剂、药物剂量、配伍进行分析,可以充分体现中医药灵活、个体化的疗效。

鉴于以上分析,N-of-1 可以用于中医不同治则、不同药物剂量、药物不同加减、名老中医经验继承等的研究,在中医药临床研究中有较好的应用前景。

总之,中医临床研究运用 N-of-1 是将长期积累的临床经验,进行前瞻性、设计严格、方法可靠的临床研究,是中医学由经验医学向循证医学转变的重要方法,是中医药临床研究方法的有益尝试,将促进中医药研究质量的提高,推动中医药临床研究与国际接轨。

参考文献

- [1] Evidence-Based Medicine Working Group. Progress in Evidence-Based Medicine[J]. JAMA, 2008,300(15): 1814-1816.
- [2] Guyatt GH, Keller JL, Jaeschke R, et al. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience [J]. Ann Intern Med, 1990,112

(4):293-299.

- [3] 王家良. 临床流行病学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,2002:71-73.
- [4] 刘建平. 单病例随机对照试验的设计与应用[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(3):252-254.
- [5] March L, Irwig L, Schwarz J, et al. N-of-1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis [J]. BMJ,1994,309(6961):1041-1045.
- [6] Kawakita K, Shichidou T, Inoue E, et al. Do Japanese style acupuncture and moxibustion reduce symptoms of the common cold? [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2008,5(4):481-489.
- [7] Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions [J]. Diabetologia, 2008,51(6):921-925.
- [8] Arnold DF, Burton J, Shine B, et al. An 'n-of-1' placebo-controlled crossover trial of intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy in refractory pemphigus vulgaris [J]. Br J Dermatol, 2009,160(5):1098-1102.
- [9] Saito T, Saito O, Maeda T, et al. Metabolic and hemodynamic advantages of an acetate-free citrate dialysate in a uremic case of congenital methylmalonic academia [J]. Am J Kidney Dis,2009,54(4):764-769.
- [10] 王欢,李娟. 中药新药 II 期临床研究两种试验方案的初步探讨[J]. 中药新药与临床药理,2008,19(3):238-239.
- [11] 刘建平,张玫,杨阅,等. 单病例随机对照试验设计在中医药研究中的应用[J]. 中国中医药信息杂志,2002,9(6):66-67.
- [12] 李先涛,张伯礼. 简单介绍一种个体化诊疗设计:N-of-1 [J]. 天津中医药,2008,28(4):271-273.
- [13] 路遥,万霞,刘建平. 中医临床研究设计的基本原则及常见问题分析[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版),2008,15(2):43-46.
- [14] Estrada CA, Young MJ. Patient preferences for novel therapy: an N-of-1 trial of garlic in the treatment for hypertension [J]. J Gen Intern Med,1993,8(11):619-621.
- [15] Scuffham PA, Nikles J, Mitchell GK, et al. Using N-of-1 trials to improve patient management and save costs [J]. J Gen Intern Med, 2010,25(9):906-913.
- [16] Kravitz RL, Paterniti DA, Hay MC, et al. Marketing therapeutic precision: Potential facilitators and barriers to adoption of n-of-1 [J]. Contemp Clin Trials,2009,30(5):436-445.

(收稿日期:2010-06-24,修回日期:2011-04-25)

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

编辑:李春梅