

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.13.010

方法学与临床评价

随机交叉试验方法及其在中医药临床试验中的实施

王聪聪¹, 柴倩云^{1,2}, 田夏¹, 韩梅¹, 夏如玉¹, 黄娜¹, 张丽娟³, 郭中宁³,
张彤³, 许云³, 蔡琳琳³, 郭全³, 刘建平¹, 费宇彤^{*}

(1. 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; 2. 中医杂志社; 3. 中国中医科学院西苑医院)

摘要 交叉试验是临床研究的主要研究方法之一, 用于评价干预措施的疗效, 包括随机和非随机两种类型。随机交叉试验在分配措施、组别设置、样本量大小、脱落和失访的损失方面都与平行随机对照试验不同, 其在中医药临床研究中的应用不多, 且国内应用相对国外稍多。对随机交叉试验方法在中医药临床试验中的实施要点, 包括适应人群的选择、干预措施的可变性及其影响、对照组中盲法的设置难点、交叉试验的结局、病例脱落的原因分析、基线可比性、洗脱期的设置进行探讨, 以供临床研究者参考。

关键词 交叉试验; 交叉设计; 临床研究方法学; 临床试验; 平行随机对照试验

交叉试验又称交叉设计 (cross-over design), 是临床研究的一级设计方案和主要研究方法之一, 用于评价干预措施的疗效。交叉试验根据分组方法分为随机和非随机两种。随机交叉试验是经过随机化分组, 对两组受试对象使用两种不同的干预措施, 治疗后经过洗脱期, 将两组干预措施互换, 使每个受试对象都先后接受到两种干预措施, 对比两种干预措施结果的设计方法^[1]。非随机交叉试验则不经过随机化分组。本文所述的交叉试验是指随机交叉试验。

交叉试验实施过程中需要有足够长的洗脱期将第一阶段干预措施的残留效应消除, 而在洗脱期内, 两组受试者都不能接受任何可能会对所观察的结局产生影响的处理措施^[2], 其具体实施过程见图 1。

1 交叉试验与平行随机对照试验的方法学区别

1.1 分配措施

与交叉试验相对, 平行随机对照试验是采用随机分配的方法, 将合格的受试对象随机分为两组或多组, 分别给予要评估的干预措施和对照措施, 在

一致的治疗环境中, 在同一周期内完成治疗, 对比组间受试对象的疗效差别^[3 88-89]。

1.2 组别的设置

平行随机对照试验可以有多个组, 而交叉试验一般只有两个组, 在已知的临床试验中也有三组随机交叉试验的例子^[4]。由于交叉试验的交叉设计需要每个受试者接受每一项干预措施, 所以干预措施的组别越多, 交叉设计的难度越大。平行随机对照试验将符合受试者随机分组以保证组间基线可比; 交叉试验则是令每一个受试者都先后接受两种干预措施, 干预措施更迭时设置洗脱期来洗掉前面干预措施的残留效应, 并等待患者病情恢复到尽可能接近试验最初时的状态, 以保证前后两轮治疗前的受试者预后因素的均衡可比。

1.3 样本量

平行随机对照试验的样本量较大, 达到预定样本量所需时间比较长, 但患者通常只接受一次干预措施。交叉试验的样本量相对较小, 由于患者先后两次入组, 分别完成两次完整治疗, 故交叉试验样本量的计算与平行随机对照试验的计算方法不同, 一般为同种情况下随机对照试验样本量的一半^[5]。

其样本量的计算公式为 $N = \frac{(\mu_{\alpha} + \mu_{\beta})^2 \sigma_d^2}{\delta^2}$, 其中 μ

值可根据 α 值的选择查表获得, δ 为差值, σ 为差

基金项目: 国家自然科学基金(30901929); 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-10-0271); 北京市科技新星计划(2011071)

* 通讯作者: yutong_fei@126.com

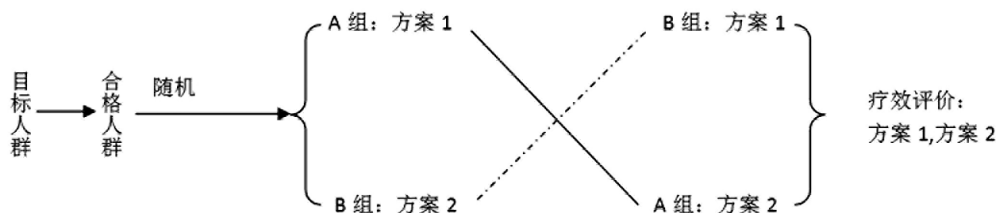


图1 随机交叉试验实施过程示意图

值的标准差^[160]。由于在交叉试验中每一位受试者都先后接受两种治疗措施，交叉试验的统计方法一般应用配对 χ^2 检验、配对 t 检验、交叉试验的方差分析或秩和检验进行比较^[4]，在统计结局指标之前还需要用适当的方法来检验是否存在洗脱期的顺序效应^[4]。

1.4 脱落和失访的损失

入组受试者的脱落和失访现象对于平行试验和交叉试验的影响都很大，但相比之下，交叉试验的质量和结果受脱落和失访的影响更大，这不仅是因为受试者在两阶段的试验中脱落的风险会增加，也因为每脱落或失访一例受试者，就会使两组在做配对比较时缺少一对数据。

2 交叉试验方法在中医药临床试验中的应用现状

交叉试验的设计目前在中医药临床研究中的应用并不多，且国内应用较国外稍多。现根据检索到的16项国外试验和20项国内试验（检索时间截止至2015年11月20日）^[8-43]，从干预措施、受试人群等特征方面，对国内外中医药临床随机交叉试验的应用情况进行对比如下。1) 干预措施：国外研究使用最多的是针刺（15/16），并均使用了安慰针刺作为对照；另外1项研究干预措施为经皮电刺激和穴位注射，也与针刺有关。国内的中医药交叉试验主要是为了比较中药的疗效，故主要以中药为主（15/20），对照组一般为西药，且中药干预方式多样，除口服（5/15）外还包括敷贴、雾化吸入及灸药合用等。2) 受试人群：国外中医药交叉试验的受试对象主要是健康人群（9/16），目的是为了研究针刺效果的机理，或用来评价针刺与安慰针刺之间是否有疗效差异。除此之外，呼吸系统疾病（3/16）和疼痛（3/16）患者是最常见的受试人群。国内中医药交叉试验主要是比较两种疗法的疗效，受试者为患病人群（15/20），且病种多样，涉及到呼吸系统、心血管、消化系统、神经系统和肾病等多个领域，只有两项针刺研究讨论健康人是否可以判断出所接受的干预措施是针刺或安慰

针刺。3) 样本量：国外的试验设计一般样本量较小，样本范围10~50例，平均样本量为24例。国内试验样本量为10~234例，平均样本量为52例。4) 洗脱期：由于国外试验的受试人群和干预措施特征，洗脱期范围从30min到2周不等。国内的临床试验洗脱期较长，最少为10天，最多为15周。5) 研究结果：国外中医药交叉试验中有18.75%（3/16）研究结果为两种干预措施的结果差异无统计学意义。国内有35.00%（7/20）研究报告两种干预措施差异无统计学意义。6) 脱落率：可获得数据的文献追踪，国外中医药交叉试验报告脱落数据的文献有37.50%（6/16），国内有60.00%（12/20）。国外文献报道脱落率为9.7%，国内试验为7.6%。

3 交叉试验方法在中医药临床试验中的实施要点

3.1 适应人群的选择

由于交叉试验的特殊性，慢性病程、反复出现的病症是其得以实施的基本要求。在这种病症条件下，患者的心理状态也需要在适应症的考虑范围内。在我国，患者对临床试验尚在理解阶段，这使得临床试验的实施很有难度。因此，在选择适应症时，对于那些对干预措施有所排斥的患者需要慎重考虑。

3.2 干预措施的可变性及其影响

某些干预措施的治疗效果受实施者经验和技能的影响比较大。交叉试验如果有较长的洗脱期或试验周期，干预措施实施者的经验和技能会随着时间的推移而发生变化。比如低资历针灸医生针刺技术在试验开始两年后可能会有所进步，中医医生辨证论治的水平或治疗特点可能会随着试验的进行而发生改变。这样的变化对于研究中医个体化诊疗的临床研究而言，可能造成一定的干预措施稳定性的偏倚。此外，干预措施的实施者可能在漫长的试验过程中由于某些原因离开，干预实施者的更迭也可能会影响干预措施组内的一致性、稳定性，以及组间的疗效差异。因此，设计中医药交叉试验时，除了

考虑到患者的稳定性外,干预实施者的稳定性也应考虑在内。

3.3 对照组中盲法的设置难点

盲法是临床科研设计的一项重要原则,在中医药临床研究中也有着非常重要的作用。国外已发表的针刺交叉试验中,安慰针刺或假针刺是最常用的对照方法。安慰针刺通常为刺皮下、刺非穴位或将针贴在皮上等方式。有学者认为,安慰针刺可以达到针刺的感觉而没有针刺的疗效,是作为针刺对照组的不错选择^[24],不过安慰针刺的感觉和疗效是否真的如此理想仍需证明。中药作为一种治疗措施,在国外交叉试验中尚未发现使用。在国内,中药的盲法体现在汤剂中单味药物药量的减少及安慰剂的使用,安慰剂通常为汤剂、胶囊等。然而中药安慰剂的制备难度较大,在临床试验中应用时需要保证达到盲法的质量要求。

我国由于中医知识的普及,参与针刺交叉试验的受试者对针刺治疗的熟识度较高,安慰针刺的实施难度较之国外大,成功率也无法保证,所以为了保证试验的可行性,往往不得不放弃采用患者盲法。同时,针刺试验采用安慰针刺对照方法会增加患者脱落率,尤其是安慰针刺组的脱落率,因为接受安慰针刺的国内患者比较容易分辨出真假针刺,也更容易由于疗效不佳而不愿继续参与。因此,针刺的交叉试验往往不得不在盲法实施与可行性之间权衡利弊,这一点在国内尤为突出。

3.4 交叉试验的结局

交叉试验将两种干预措施交叉比对,通过结果的比较来评价两种干预措施的疗效,该方法实际上更适合于评价短期疗效。试验第一阶段干预措施的长期疗效因为第二阶段的进行而导致无法观察,第二阶段的远期疗效虽然可以通过长时间的随访获得,但是因为均为交叉后的数据,无论是从样本量不足的角度,还是从可能存在顺序效应、剩余作用的角度,都仅适合作为参考。

3.5 病例脱落的原因分析

较高的脱落率是临床交叉试验实施过程中最常见的问题,并且脱落对于交叉试验的影响较其他类型试验的影响更大。导致脱落的原因有很多,一般来讲,交叉试验较长的试验周期会导致一部分受试者无法完成整个试验,一旦受试者在接受干预或洗脱期间由于某种原因拒绝了接下来的治疗或无法再取得联系,那么就意味着这个病例脱落了。由于交叉试验设计为每一个受试者接受两次干预措施,受

试者在接受第二阶段干预时脱落,则其在第一周期所接受干预的结果在统计分析时就无法再配对使用。再加上交叉试验样本量小,故单个病例的脱落对整个试验的影响要大于平行随机对照试验。

交叉试验的脱落病例中,有一部分患者是由于第一阶段干预措施的不良反应,如感觉针刺疼痛,而拒绝第二阶段的针刺或其他治疗;还有一部分患者是由于第一阶段的治疗效果不明显而拒绝第二次入组。虽然交叉试验中患者第二次入组时所接受的干预措施一定与第一次不同,这一点在知情同意的时候也已经讲明,但是患者及其家属往往仍会以第一阶段的疗效预期第二阶段的效果。因此,在研究脱落率时,如果某干预措施在第一阶段的脱落率明显高于第二阶段,则可以作为两者疗效差异或可接受性评价的参考。另外,有一些病例在洗脱期后由于某些原因未再出现适应症状,从而无法再进行第二阶段的治疗,为了使患者状态回复到第一阶段干预前的初始状态,临床研究者不得不选择延长洗脱期,从而增加了受试者脱落的风险。此外,在洗脱期期间,受试者还可能会出现一些干预措施禁忌症而无法再进入第二阶段试验。

3.6 基线可比性

交叉试验是同一个体先后接受两种干预措施的处理,因此消除了个体差异对疗效的影响。但若要保证两组基线可比,顺序效应和剩余作用对疗效的影响仍然需要考虑在内。顺序效应即是受试者接受两种干预措施的先后顺序不同产生的效应,剩余作用即是受试者在进行第二阶段干预措施处理时,前一个处理作用仍在产生影响,这两种效应可以通过检验方法检验是否存在^[44]。

3.7 洗脱期的设置

交叉试验中洗脱期的长短是根据干预措施确定的,一般药物试验中至少为五个药物半衰期长度^[89]。在中医药临床试验当中,药物半衰期或针刺效应半衰期尚不明确,所以在交叉试验设计之时可采取专家共识的形式实现洗脱期长短的设置。

参考文献

- [1] 刘建平. 循证中医药临床研究方法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 38.
- [2] 田元祥, 翁维良, 陆芳. 中医临床研究设计类型的优化 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 556-559.
- [3] 王家良. 临床流行病学: 临床科研设计、测量与评价 [M]. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2013.
- [4] AGARWAL-KOZLOWSKI K, LANGE AC, BECK H.

- Contact-free infrared thermography for assessing effects during acupuncture: a randomized, single-blinded, placebo-controlled crossover clinical trial [J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(3): 632-639.
- [5] 李绍忱. 临床医学研究常用设计方案实施方法 [M]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(2): 157-160.
- [6] 孙振球. 医学统计学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 65-67, 114-115, 118-121, 132-135.
- [7] 张文彤, 李晓松, 倪宗瓚. 交叉设计中顺序效应的影响及其分析方法 [J]. 数理医药学杂志, 1999, 12(4): 305-306.
- [8] YAN Z, HOSMANE B, LOCKE C. Crossover versus parallel designs: dose-escalation design comparisons for first-in-human studies [J]. *J Bio Statis*, 2013, 23(4): 804-817.
- [9] CARLSSON CP, AXEMO P, BODIN A, et al. Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: a placebo-controlled, randomized, single-blind, crossover study [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2000, 20(4): 273-279.
- [10] CHAO MT, WADE CM, ABERCROMBIE PD, et al. An innovative acupuncture treatment for primary dysmenorrhea: a randomized, crossover pilot study [J]. *Altern Ther Health Med*, 2014, 20(1): 49-56.
- [11] GAO Y, GOSWAMI N, GRASSER E, et al. Radix astragali and orthostatic response: a double-masked crossover study [J]. *Aviat Space Environ Med*, 2008, 79(2): 94-98.
- [12] GIBSON D, BRUTON A, LEWITH GT, et al. Effects of acupuncture as a treatment for hyperventilation syndrome: a pilot, randomized crossover trial [J]. *J Altern Complement Med*, 2007, 13(1): 39-46.
- [13] HUBSCHER M, VOQT L, AIEBART T, et al. Immediate effects of acupuncture on strength performance: a randomized, controlled crossover trial [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2010, 110(2): 353-358.
- [14] KARST M, SCHEINICHEN D, RUECHERT T, et al. Acupuncture has no immediate treatment effect on the neutrophil respiratory burst: a randomized single-blinded two-period crossover study [J]. *Brain Behav Immun*, 2002, 16(6): 813-816.
- [15] KOU W, BELL JD, GAREUS I, et al. Repeated acupuncture treatment affects leukocyte circulation in healthy young male subjects: a randomized single-blind two-period crossover study [J]. *Brain Behav Immun*, 2005, 19(4): 318-324.
- [16] KREINER M, ZAFFARONI A, ALVAREZ R, et al. Validation of a simplified sham acupuncture technique for its use in clinical research: a randomised, single blind, crossover study [J]. *Acupunct Med*, 2010, 28(1): 33-36.
- [17] LAM DS, ZHAO J, CHEN LJ, et al. Adjunctive effect of acupuncture to refractive correction on anisometropic amblyopia: one-year results of a randomized crossover trial [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(8): 1501-1511.
- [18] LEWITH GT, PRESCOTT P, DAVIS CL. Can a standardized acupuncture technique palliate disabling breathlessness: a single-blind, placebo-controlled crossover study [J]. *Chest*, 2004, 125(5): 1783-1790.
- [19] LI G, HUANG C, ZHANG X, et al. The short-term effects of acupuncture on patients with diabetic gastroparesis: a randomised crossover study [J]. *Acupunct Med*, 2015, 33(3): 204-209.
- [20] LIANG ZH, XIE CC, LI ZP, et al. Deqi sensation in placebo acupuncture: a crossover study on Chinese medicine students [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 620-671. doi: 10.1155/2013/620671.
- [21] LIU B, XU H, MA R, et al. Effect of blinding with a new pragmatic placebo needle: a randomized controlled crossover study [J]. *Med (Baltimore)*, 2014, 93(27): e200. doi: 10.1097/MD.0000000000000200.
- [22] XUE CC, DONG L, POLUS B, et al. Electroacupuncture for tension-type headache on distal acupoints only: a randomized, controlled, crossover trial [J]. *Headache*, 2004, 44(4): 333-341.
- [23] YIM YK, Kang WC, CHO JH, et al. Crossover clinical trial to determine the effect of manual acupuncture at Siguan points (bilateral LI4 and LR3) on intestinal motility in healthy subjects [J]. *Am J Chin Med*, 2007, 35(2): 209-218.
- [24] TAKAYAMA M, YAJIMA H, KAWASE A, et al. Is skin-touch sham needle not placebo? a double-blind crossover study on pain alleviation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015: 152086. doi: 10.1155/2015/152086.
- [25] TANDON MK, SOH PF. Comparison of real and placebo acupuncture in histamine-induced asthma. A double-blind crossover study [J]. *Chest*, 1989, 96(1): 102-105.
- [26] TANDON MK, SOH PF, WOOD AT. Acupuncture for bronchial asthma? A double-blind crossover study [J]. *Med J Aust*, 1991, 154(6): 409-412.
- [27] USICHENKO TI, LIETZ P, PAVIOVIC D, et al. Acupuncture does not influence brainstem auditory evoked potentials: a volunteer crossover study [J]. *Acupunct Med*, 2011, 29(3): 215-220.
- [28] USICHENKO TI, WESOLOWSKI T, LOTZE M. Verum and sham acupuncture exert distinct cerebral activation in pain processing areas: a crossover fMRI investigation in healthy volunteers [J]. *Brain Imaging Behav*, 2015, 9(2):

236-244.

- [29] USICHENKO TI, WOLTERS P, ANDERS EF, et al. Acupuncture reduces pain and autonomic distress during injection of local anesthetic in children: a pragmatic crossover investigation [J]. Clin J Pain, 2016, 32(1): 82-86.
- [30] 邓荣荣. 大黄不同剂量复方治疗慢性肾脏病(气虚血瘀湿毒证)临床疗效观察 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [31] 樊小农, 张雪, 武连仲, 等. 循证医学思想指导下的针刺治疗丘脑痛临床疗效观察 [J]. 世界针灸杂志, 2012, 22(3): 1-5, 17.
- [32] 郭达, 杨令昕. 腹针治疗恶性骨肿瘤化疗后胃肠副作用的临床研究 [J] // 中国针灸学会年会论文集. 北京: 中国针灸学会, 2011: 234-238.
- [33] 姜楠. 参龙汤治疗血管性痴呆的临床研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2002.
- [34] 刘福生, 钟剑, 王玫, 等. 生脉胶囊联合艾灸治疗透析相关低血压的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(5): 17-20.
- [35] 刘鹏, 邱模炎, 王红, 等. 灸药结合防治血液透析中低血压(厥脱证)的临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 553-558.
- [36] 秦秀萍, 李晓政. 中药治疗育龄期女性黄褐斑二阶段交叉试验 [J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(12): 16-18.
- [37] 田琳琳. 复方黄连氧气湿化液的临床研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2006.
- [38] 王涛, 王利端, 张秀坤. 中药敷脐防治化疗致恶心呕吐疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2005, 14(12): 1171.
- [39] 苑艳娟, 吕亚蕾, 王红艳. 柔肝健脾饮对乳腺癌患者外周血中粒细胞表面抗原 CD13 的影响 [J]. 河北中医, 2010, 32(6): 811-812, 815.
- [40] 周于禄, 曾嵘. 银杏叶提取物对华法林人体内抗凝血功能和血药浓度的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(16): 2290-2293.
- [41] 朱学莉, 常快乐, 于军, 等. 芪苈强心胶囊治疗扩张型心肌病 40 例 [J]. 陕西中医, 2010, 31(5): 549-551.
- [42] CHU H, LI MH, HUANG YC, et al. Simultaneous transcutaneous electrical nerve stimulation mitigates simulator sickness symptoms in healthy adults: a crossover study [J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13: 84. doi: 10.1186/1472-6882-13-84.
- [43] XIE CC, WEN XY, JIANG L, et al. Validity of the "streitberger" needle in a Chinese population with acupuncture: a randomized, single-blinded, and crossover pilot study [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 251603. doi: 10.1155/2013/251603.
- [44] 李菊英, 苏炳华. 交叉试验设计统计方法探讨 [J]. 上海预防医学杂志, 1995, 7(2): 61-62.

Method and Implement Points of Random Cross-over Design in the Chinese Medicine Clinical Trial

WANG Congcong¹, CHAI Qianyun^{1,2}, TIAN Xia¹, HAN Mei¹, XIA Ruyu¹, HUANG Na¹, ZHANG Lijuan³, GUO Zhongning³, ZHANG Tong³, XU Yun³, CAI Linlin³, GUO Quan³, LIU Jianping¹, FEI Yutong¹

(1. Evidence-based Medicine Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Journal of Traditional Chinese Medicine; 3. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Science)

ABSTRACT Cross-over design is one of the major research methods in clinical research to evaluate the curative effect of intervening measure including random and nonrandom. Random cross-over design is different from parallel random controlled trial in measures of allocation, group setting, sample size, lost and losing follow-up. Random cross-over design is used infrequently in the Chinese medicine clinical research. And in China it is used relatively a bit more than abroad. The researchers discuss implement points of random cross-over design in the Chinese medicine clinical test in order to provide the reference for the clinical researchers. The contents are including selecting intended population, variability and effects of intervening measures, difficulty in blind setting method in the control group, the outcome of cross-over test, reason analysis of lost cases, comparability of baseline and setting of washout period.

Keywords cross-over test; cross-over design; methodology of clinical research; clinical trial; parallel random controlled trial

(收稿日期: 2016-01-05; 修回日期: 2016-01-22)

编辑: 崔京艳