

· 思路与方法学 ·

谈谈中西医结合临床科研设计中的几个问题

哈尔滨医科大学附属第一医院中医科 张亭栋

无论是从事那一种科研都要有科研设计。如果事前没有严谨的设计,或观察、处理的方法不合理,所得的结果就起不到参考、指导作用。如果设计的周密和完善,可以用较少的人力、物力和时间,获得较丰富可靠的资料,使误差减少到最低限度。所以实验设计是实验过程的依据,是实验数据处理的前提,也是提高科研成果质量的一个重要保证。尤其搞中西医结合加强科研设计已是势在必行,为此对临床科研设计中的几个主要问题作如下讨论:

医学实验的基本要素

一、受试对象:受试对象有人和动物。为了证实一个新的观点往往先在动物身上实验,然后再作人体观察,如中药注射剂的研制,某种疾病模型的制造。有些实验则可直接在人体进行观察。如口服、外用中药治疗某种疾病也可不必先从动物开始,因为我们已按中医理论掌握了所用中药的药性与用量。

选择动物时,要根据实验观察的目的而定,条件可宽可严。在进行人体观察时,某些研究可在健康人身上进行,如针刺感传现象的研究等实验。但更多的研究还是在病人身上进行,这要选择一定的病例,要求有正确的诊断和分期(型)以及病情的判断。此外,还要订出更具体的要求,以保证受试对象的一致性,以排除非处理因素的影响。如用中药治疗肺炎,除了按肺炎之诊断标准选择病人之外,还要排除对该项研究有影响的一切非处理因素,如已用过抗菌素或病人是在其他疾病的基础上又复加的肺炎,都会影响观察数据的准确结果。

二、处理因素:自然界中对动物和人体发生影响的因素很多,而我们总是希望自己要探讨的特定因素发挥作用,成为处理因素,因为同一因素其后果可能不同。如某味中药,名称虽南北相同,但是,由于产地、采收季节、保存条件、炮制方法、煎熬时间、先入后入等条件不同,造成了处理因素的多样性。所以准确的控制处理因素、排除以及正确的处理干扰因素

是非常重要的。

为了提高实验的效率有时需要增加处理因素及其水平,使其说明问题更深更广。如观察冠心病的治疗,可分别用活血化瘀法、芳香温通法及宣痹通阳法。在每个治则之中再制订一两个方剂,把病人可分成相应的几个证型,这样,就可得出不同临床证型与相应治则,方药之间关系的数据,以此可诱导深入的去研究冠心病的病理与中药之间的关系、“病”与“证”的关系以及对治则的本质认识等,这是复因素设计。但是由于病人分组增多,例数加大,为实际工作带来的困难也将增多。不管单因素或复因素设计,对处理因素在实验的全过程中都要保持不变,否则必然会对实验的结果产生严重的影响。

三、实验效应:处理因素作用于受试对象后,必须出现实验效应。效应表现可能是多方面的,必须选择各种实验指标来表示这些反应。搞中西医结合尤其应该设客观定性、定量的指标。指标有客观和主观两种,客观指标是借助于仪器来表示,主观指标是由受试者回答或医生的判断。但客观指标也有一个判断的主观性问题,应尽量力求避免。对指标的要求,一是正确性,即所观察结果的真实程度如何。二是精密性,即所观察结果的深度如何。正确而不精密可粗略的接近正确,精密而不正确则毫无意义。实验指标既要正确又要精密。另外提高指标的灵敏性是增强实验效应的一个重要方法,如尽量多选择其有一定特异性的指标,像再生障碍性贫血一定要有骨髓象,肝炎一定要有肝功化验或超声波诊断等。

临床实验设计

一、病例选择要确切:首先诊断要明确,要有体征和其他理化检查等客观指标。对已知或不甚明了的因素有可能影响研究结果的不应选为研究对象。已知某因素能够影响疗效时,应规定某因素的选定范围。如各年龄组肾阳虚的发病率不同,若研究肾阳虚就不能将儿童与老人混同看待,因此在选择研究对象时就

应划分年龄范围。在观察急性热病的疗效时应选择病程在一定范围之内,而且应以未经其他重要治疗的患者作为观察对象。

二、要有可比性的对照组:根据实验研究的具体内容,大体可选用以下不同的对照形式:

(一)空白对照:即在不加任何处理的“空白”条件下进行观察对照。例如对某种可疑致癌因素的动物诱发实验,需要设立与实验组动物同种属、同年龄、同窝别、同性别、同体重动物的空白对照组,以排除动物本身自发肿瘤的可能影响。

但是,对较严重疾病的患者建立对照组,即使是建立无害的“空白对照”也是不允许的,只能用平素认为较好的疗法与新疗法来对照观察。而对某些“绝对”的治疗也可以不必选用对照组,如对急性白血病或其他恶性肿瘤等,也可以说明问题。

(二)标准对照:即在标准的条件下以标准值或正常值作为对照。例如用草决明观察对胆固醇的影响,就应以正常人血液中胆固醇的含量为标准对照。

(三)相互对照:即各实验组间互为对照。例如用几种不同的方剂进行“同病异治”。虽然已知几种不同的方药均有疗效,目的是为了比较其疗效大小的差别,这时可不必另外设对照组,各实验组间互为对照进行对比即可。

(四)实验对照:即指在某种有关的实验条件下进行观察的对照。例如为了研究中草药烟熏剂的空气灭菌作用,采用几种中草药对比,如果只采用空白对照并不能最后说明是中草药烟熏的作用还是烟本身的作用,为了排除烟的灭菌作用,该实验除了设立空白对照外,还需设立不加中草药的单纯烟熏对照。

总之,设立对照组的目的是为了排除非实验因素的干扰和影响。因此,对观察的指标、方法、仪器,人员要求一致或固定。在治疗过程中实验组与对照组都要避免用药上的偏性。并且以不损害人民健康、不增加病人痛苦为前提。

三、疗效判定要客观

(一)对实验组和对照组应用统一规定的记录方法,并应同样认真客观对待,以便进行科学的比较。

(二)对疾病本身的自然进程要有适当的估价,有些疾病经过一定时间是可以痊愈或缓解的。如感冒,经服某种药物一周后治愈率达90%。结果称此为特效药,这是不确实的。

(三)对中(西)药的起效时间要有正确估计。如治疗肾炎水肿,首先使用双氢克尿塞结果疗效不显,二天后换用中药或加用中药而收到利尿效果,这不能判

定纯属中药的作用。

(四)医生主观上的成见和不自觉的偏性,或病人接受了医生的暗示或对新疗法的心理作用都可影响病情变化的真实性。

(五)适当的使用“安慰剂”与“双盲法”是可以的。“安慰剂”是指使用的药物在剂型上或处理上与对照组在现象上不能有所区别,只是“安慰剂”无药理作用,这样可使对照组不产生心理上的影响。

“双盲法”是指实验中病人与医生都不知道谁被分配在实验组或对照组。这样可以避免来自病人和医生两方面主观上的一些偏向。

实验误差的控制

一、生物的差异性:由于生物机体的差异性引起的一种难以控制的误差,有时甚而是不可避免的。

二、感官误差:由于观察者的感官在判定某项指标时所产生的误差,这也是生物的差异性的表现。

三、条件误差:是由于实验条件不同而造成的。如实验组与对照组之间条件不同,或组内各次条件有变化,都是条件误差的原因。另外非处理因素若控制的不好也会造成非处理因素与处理因素的交叉,以至无法判定结果的差异来自何种因素。这种误差只要认真对待是可以避免的。

四、分配误差:是由于分组时产生的误差。避免这种误差的办法是要求按随机原则分组。

五、顺序误差:由于实验时不改变顺序所引起的误差,这种误差比较隐匿,而且有时影响甚大。所以实验时必须注意各组的顺序,应将各组顺序按随机方法决定。

六、非均匀误差:是因为抽取样本不均匀所造成的,解决的方法是用分层抽样法。

七、过失误差:这种误差可以来自多方面。如设计时考虑不周,判断的主观片面,分组不合理,主观的选用受试对象,试管位置颠倒,编号涂抹不清,记录遗漏,操作不熟练,不按常规办事,读数和计算错误等等。这些误差只要谨慎是可以避免的。

八、病人的心理偏性:主要表现为安慰作用,它包括医生的言语、表情、态度、威信和医疗环境等所产生的一切心理和机体的反应。因此,要使处理因素不受病人的心理偏性所干扰,就必须消除安慰作用这个重要的非处理因素。

以上所谈的三大方面,可算是科研设计中的一般常识性的问题,其中多处涉及到统计学知识,尚应参阅专著。