

• 思路与方法学 •

中医与临床医学科研方法

湖北沙市精神病院 王瑞文 费立鹏*

从方法学的角度分析中医的历史与现状,主要有两个因素影响和阻碍着中医的发展和提高:一是主观随意性;二是缺乏精确性。本文将通过对临床流行病学的介绍来具体地分析这两个问题。

临床流行病学(Clinical Epidemiology)是用流行病学原理和方法去评价、研究和处理临床医学中的问题。它是把现代流行病学与临床医学结合起来的一门医学边缘学科^①。其中心内容就是临床医学科研的设计、测量和评价(Design Measurement and Evaluation in Medical Research,简称DME)^②。它主要研究如何正确地选择临床医学科研课题,进行严谨的研究设计,提出合理的试验措施,拟定恰当的变量指标,正确应用统计学方法进行分析解释,对科研结果作出实事求是的评价等。

根据研究课题的不同,DME的内容有所不同,本文仅讨论治疗性课题的设计、测量和评价方法。

课题的选择与设计

一、课题的选择:这是一项非常重要但却往往被忽视的工作。一个课题选择的恰当与否直接关系到课题的成败和价值的大小。因此,在课题开始以前必须对与课题有关的问题作全面的分析和研究,如目前国内外的水平、发展动向、有哪些问题尚未解决、做这样的课题理论和临床价值如何等等。并对课题的可行性进行充分的论证,包括专业水平、技术设备、人员经费等条件是否能满足课题的需要。总之,要善于瞄准那些目前尚未解决而自己又力所能及的课题进行研究,才能收到事半功倍的效果。在不少中医临床报道中较普遍存在的问题就是选择课题时很少参考有关资料,反复重复一些价值不清楚的课题,如大柴胡汤、小柴胡汤这类方剂的临床报道年年都有,可它们究竟适合于哪些病证,有效率是多少仍不清楚。

二、研究设计:研究设计是指在临床科研中为了通过临床试验验证课题假设所拟定的方案和措施。它是临床科研中的一个重要环节。一个设计的严谨与否

直接关系到研究课题的质量,因此我们必须掌握研究设计的一些基本原则。

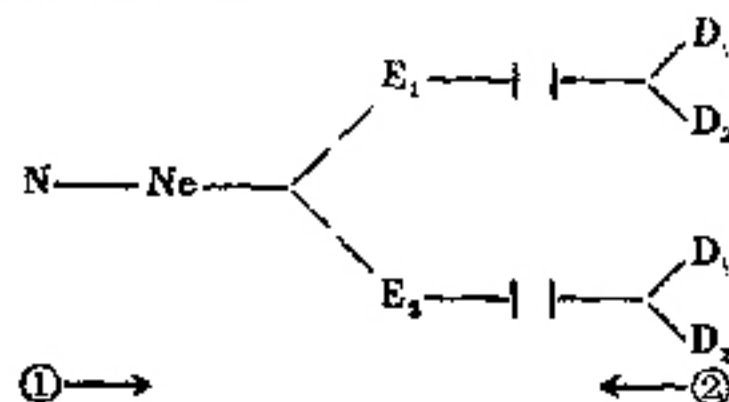


图1 设计模式

图1的设计模式在治疗性课题中,N表示研究对象的总体,Ne表示研究的样本,E₁、E₂分别表示两种不同的治疗方法,-||-表示观察时间,D₁、D₂分别表示不同的治疗结果,①、②表示样本的指向。

例:设某课题为冠心丹参片与心得安对照治疗60例冠心病的试验研究。观察时间为一个月,其中冠心丹参片治疗30例,有效27例,无效3例;心得安治疗30例,有效22例,无效8例。可用图表示如下:

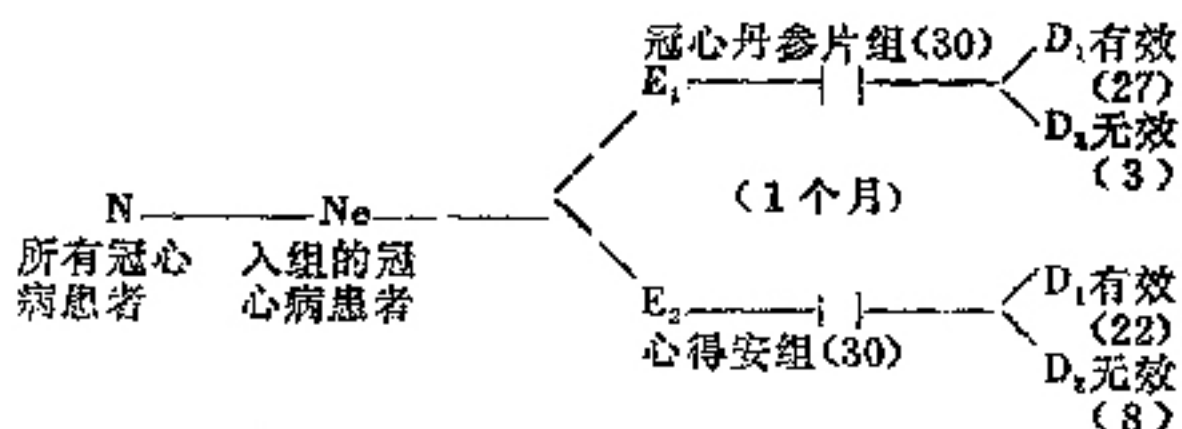


图2 冠心丹参片与心得安对照设计模式

1. 样本的指向:样本的指向是指课题研究在时间上的顺序。图1中,如果课题是从箭头①的位置开始,即先选择合适的研究对象,然后用所要研究的治疗方法为其治疗,最后评价治疗结果,这样的课题时间顺序是指向未来的,因而称之为前瞻性的。反之,如果课题是从箭头②的位置开始的,即在课题开始之前研究对象已经用所研究的方法治疗,并且有了治疗结果,课题的工作仅仅只是收集整理这些资料,这样的课题时间顺序是指向过去的,故称之为回顾性的。不难理解,只有前瞻性课题才能在研究者的严格控制下,预先制定试验措施,系统地收集试验资料,客观地测量试验结果,而在回顾性的课题中是不可能做到这些的,因此前瞻性课题的论证性较回顾性的好得多。尤其是治疗性课题,严格地讲应该是前瞻性的^③。因此我们应该尽可能地做前瞻性的课题,少数回顾性

* 加拿大McMaster大学医学博士,现任湖北沙市精神病院研究室主任

的课题。

过去中医比较热衷于总结名老中医的医案和经验汇编,这些都属回顾性的研究。对于中医来说这的确是一项非常重要的工作,但我们还必须认识到,更多更重要的工作是对这些经验进行严格的临床验证,去伪存真,取其精华,才能更好地继承和发扬。

2. 对照:对照就是将研究对象分成若干组,观察在相同条件下不同治疗方法疗效差异的一种研究方法。对照的目的是使研究结果具有明确的可比性。通常将用研究的治疗方法治疗的患者组称为试验组,用于对比观察的患者组称为对照组。

大多数中医临床报道没有对照组,研究结果缺乏明确的可比性。如有报道称感冒灵治疗感冒的有效率为95%,但由于没有对照组作对比,就不能回答以下两个基本的问题:感冒灵对感冒的有效率是否较其自愈率高?疗效是否优于其他常规治疗?可见在治疗性课题中没有对照组是不能说明问题的。

3. 随机分组:临床上有很多因素与疗效有关,如病程、年龄、病情严重程度等。以冠心病为例,年龄越大,病程越长,病情越重,患者的疗效也越差。显然,在试验中如果不能将与疗效有关的因素平衡地分配到试验组和对照组,就难以真实地反映治疗效果,这就是我们强调要用随机分组的原因。只有用随机分组的方法,才能较好地平衡各组的干扰因素。

中医采用随机分组方法作的试验报道不多,尽管一些试验设了对照组,由于没有用随机方法分组,试验结果的可比性仍较差。还有不少作者不清楚随机分组与随机抽样是两个不同的概念,而把随机抽样误称为随机分组。

4. 样本的定义:样本的定义就是对试验对象纳入和排除所作的规定和说明。纳入标准一般包括诊断标准、患者来源、适应症状等;排除标准一般包括伴有其他与课题治疗有关的疾病、存在不适应试验治疗的因素等。这是一项十分重要的工作。尤其在中医,大多数疾病尚无明确统一的诊断标准,如不作清楚的说明,就不清楚试验样本究竟包含哪些疾病。如消渴证实际上包括了现代医学中的甲亢、糖尿病、尿崩症等许多具有多饮、多食、多尿症状的疾病,而这些疾病的治疗和预后是极不相同的。因此,没有明确的样本定义,就不能为临床提供准确的参考资料。

5. 拟定标准化的试验措施:前瞻性课题的特点之一,就是要先拟定好试验措施,然后再开始试验。如采用什么方法进行试验和对照,试验药和对照药如何加减剂量,出现药物反应怎样处理,发生哪些情况必

须中止试验,疗程定多长,多长时间评定1次疗效等等。

由于中医要强调辨证论治,处方用药常因人因时因地而加减变化,不同的医生用药也有很大的差异,预先拟定试验措施往往有一定的困难,因此,如何进行既能保持中医辨证论治特色,又符合临床科研方法要求的课题研究,是中医临床科研极需探讨的一个问题。

测 量

一、测量工具:能否客观准确地测量观察指标而获得可靠的试验结果,测量工具是一个重要的因素。临床常用实验检查作测量的工具,如血常规、血压、心电图、生化检查等等,这些测量工具是相对客观的。然而有些疾病和症状目前尚无法用实验检查来判断和测量,如痰证、瘀证、疼痛症状等。对于这样的疾病和症状,量表是一种较好的测量工具,但选用的量表一定要有较好的信度和效度指标。

中医临床科研的一个很大的困难就是对许多疾病症状的严重程度缺乏客观的观察指标和有关的测量工具。建立客观的观察指标,发展中医自己的测量工具,是开展中医临床科研工作的基础,然而目前这方面的工作尚属空白,因此希望能有更多的中医工作者来从事这项艰苦的工作。

二、盲法:测量工作最容易受到主观因素的影响。同一个测量工具,不同的人使用常常会得到不同的结果。尤其是对治疗结果的测量,检查者往往有意或无意地使测量结果偏向于对自己有利的一面。患者也常常会受到某些心理暗示而产生主观偏见,从而影响对治疗结果的测量。因此,为了克服主观偏见的影响,必须使测量者和患者都不了解试验中的治疗情况,即用盲法来测量试验结果。

中医课题,极少是真正做到盲法的。问题常常出在安慰剂上,在一些研究中仅注意了西药安慰剂的使用,而忽视了中药煎剂、针剂等这样一些特殊治疗的安慰剂的使用,因此这样的课题严格地讲还不能算是做到了盲法。

评 价

所谓评价就是对临床科研课题的意义、质量、实用性等有关的问题进行严格的审查和分析。对不同课题,评价的方法和内容有所不同。治疗性课题的评价内容概括起来有以下八个方面。

一、设计必须严谨合理:设计是课题研究质量好

坏的关键,因此评价一个课题首先要看其设计是否前瞻性的,有无对照组,是否用随机分组。一般来讲,没有对照组的试验性课题没有什么价值。有对照组的回顾性课题,仅有启示性作用,不具有论证性。前瞻性随机对照课题的论证性最好。如果在不同背景下的前瞻性随机对照课题重复取得同样的结果,就可以认为结果是可靠的。

二、正确应用统计学分析,恰当解释统计分析结果:为了说明统计学分析的重要性,先让我们对图2的资料作简单的统计分析。试验组的有效率为90%(27/30),对照组的有效率为73%(22/30),虽然两者相差17%,但卡方分析 $X^2=1.78$, $P>0.05$ 。表明两者的疗效无显著的统计学差异,也就是说两者有效率的不同很可能是由偶然机遇所致,并非是不同的药物治疗的结果。可见对试验资料不作正确的统计分析,就很难得出正确的研究结果。

作了统计分析,还需对分析结果作出恰当的解释。这就要求我们熟悉和了解统计分析的基本原理,否则就会在解释上犯错误,如把相关关系解释为因果关系,认为P值越小临床意义就越大等。

三、恰当地应用测量工具:测量工具应用的恰当与否,首先要看测量工具是否符合课题要求,如在比较中药与西药副作用的课题中仅仅用西药副作用的观察指标测量两种药物的副反应是不符合课题要求的,因为这样的观察指标不能全面地反映中药副作用的情况。其次是看测量的工具是否精确可靠,尤其是对量表一类的工具,应该报道其信度和效度指标。为了使科研结果具有可比性,便于学术交流,也应该尽量选择较公认的测量工具。

在测量的方法上最重要的是看是否真正用了盲法。同时还要看资料的来源是否可靠,检查的时间安排是否合理等。

四、对所用的中药须作详细的说明:中药多取源于天然的动、植物,有效成分复杂且不稳定,影响因素太多,如产地、品种、采收季节、炮制工艺、贮藏时间等均对药物的有效成分有很大的影响。因此对中药应该作为一项特殊的评价内容来考虑,应该让作者详细地描述试验用药的有关情况。只有这样,其他研究者的重复试验才会有意义。

五、必须报告所有临床意义的结果和全部受试患者的结果:有临床意义的结果不仅指对临床有利的结果,也包括对临床不利的结果,如药物副作用、迟

期疗效、适用范围等各方面都必须客观地报道。有的报道只报喜不报忧,甚至故意隐瞒真实情况,在评价时要特别注意这方面的问题,看作者是否充分考虑了治疗方法的所有后果。

试验中少数患者脱落是很难免的,如药物过敏、严重的并发症、改往他处就医等,尤其是在门诊作试验,这种情况更为突出,在报告结果时应该包括这些病例,并对脱落原因作明确的说明。

六、要侧重考虑的课题临床意义:一个课题的价值不仅取决于是否有统计学意义,更重要的在于临床意义。国内不少报道片面地强调统计学意义而忽视了临床意义。这是两个既有密切联系又有本质区别的概念:有统计学意义指试验结果的差异是真实的,不是偶然机遇造成的;临床意义指试验结果的差异是重要的,足以影响或改变临床医生的治疗方法。因此在有统计学意义的前提下,课题的临床意义主要取决于两组结果差异的大小,而不是P值的大小。

七、要注意样本的代表性:这是一个与课题结果的临床应用直接有关的问题。不同人群的患病率、临床表现、疗效、预后等往往不同,一个好的课题报告应该详细描述试验样本的特征,如平均年龄、性别比例、文化背景、职业情况等,并与一般人群进行比较,看是否与一般人群的情况接近。如果差异较大,则应探讨其对课题结果推广应用的影响。中医特别强调因人因时因地辨证论治,因而更应该重视样本代表性问题。

八、临床科研的价值在于实用性:理论价值固然重要,但作为临床科研,应侧重考虑课题的实用性,即课题提出的治疗方法疗效是否确实优越,是否方便可行,一般患者是否能支付得起治疗所需的经费等。中医在这方面大量的工作需要我们去做的,对大量临床常用方药进行严格的临床验证,对有效方药进行剂型改革,降低中药治疗成本等无疑将对中医临床医学的发展和提高起巨大的促进作用。

参 考 文 献

1. 王若涛. 临床流行病学. 第一版. 北京: 中国医药科技出版社, 1987: 1.
2. 王家良, 等. 临床科研方法指南. 第一版. 成都: 四川科技出版社, 1987: 1—2.
3. 王家良. 临床医学研究的设计、衡量和评价的基本方法. 实用妇产科杂志 1986; 2(3):153.