

· 临床试验方法学 ·

中医药临床试验的对照与盲法设置

刘建平

1 临床试验对照的种类

临床试验中如何选择对照是设计阶段考虑的重要问题。根据试验目的不同,临床试验分为探索性临床试验(exploratory trial)和实效性临床试验(pragmatic trial)。探索性临床试验,如对某药物的疗效和副作用进行验证,尤其是向药政部门申请新药,无论是中药或西药,一般采用安慰剂对照。按照美国食品与药品管理局(FDA)的规定,新药必须有与安慰剂比较的证据。探索性临床试验往往有十分严格的纳入与排除标准,样本量通常不大。而实效性临床试验往往在尽可能接近临床实际的情况下进行,对患者的纳入标准较宽松,对一些辅助治疗的限制也没有上述试验那么严格,试验的主要目的是探讨药物的临床使用效果(疗效和依从性)。这类试验通常采用当前最佳的治疗措施作为对照,比较两种药物或干预的优劣(称为 superiority trial),或验证试验的干预措施与现有的最佳治疗(标准对照)效果是否相当。后一种情况也称为等效性临床试验(equivalence trial 或 noninferiority trial)。当然如果是验证某预防性干预措施,对照可以是空白,即对照组人群不接受任何干预措施。此类对照在临床上因涉及伦理问题而很少单独使用。

2 安慰剂对照的应用及注意事项

就安慰剂对照的伦理学问题,不同的文化背景观念不同。多年来在国际上一直存在争议。为此,2000年修订的《赫尔辛基宣言》对此描述如下:一项新的预防、诊断或治疗方法的获益、风险、负担和效果应当对比那些现行的最佳方法进行试验。但这并不排除在没有证明有效的预防、诊断或治疗方法存在的情况下使用安慰剂对照或空白对照^[1]。对于一些构成生命威胁的疾病如癌症、严重感染等不主张患者接受安慰剂治疗,但如果所有患者均接受标准治疗,在此基础上比较试验药物与安慰剂则是允许的,即 A + C 与 B + C 比较的模式,A 为试验药物,B 为安慰剂,C 为标准治疗。临床试验中使用安慰剂的伦理学合理性需要考虑三方面的因素,即试验的患者、已知现有治疗的效果以及该研究所要回答的科学与临床问题。在

与标准治疗比较的临床试验中,如果试验药物与标准治疗之间差异没有显著性,并不意味着试验药物治疗该病就是有效的。因为,等效性临床试验所要求的样本量远比安慰剂对照试验要大得多^[2]。因此,没有足够的样本量(即统计学上的把握度),对等效性试验差异无显著性的结果不能轻易下有效的结论。

一般说来,临床试验使用安慰剂应至少满足以下3个条件之一:(1)试验治疗的疾病属于自限性疾病,即该疾病患者在不治疗的情况下大多数会自行痊愈,如普通感冒、急性病毒性肝炎等;(2)该病症目前尚无特效治疗,需要探索新的治疗手段。如艾滋病、某些病毒性或自身免疫性疾病;(3)某些慢性病自然病程反复波动、变化,如高血压、糖尿病、哮喘、类风湿性关节炎、偏头痛、抑郁症,短期不治疗不至于明显影响疾病的预后。作者在评价中草药治疗慢性乙型肝炎系统评价中发现,安慰剂对照的随机临床试验所占的比例极低(5%)。绝大多数是中药与中药之间的比较,比如乙肝宁与灭澳宁的比较。而我们对所有作为对照的中草药制剂或中成药进行文献检索,并没有鉴定出这些对照药物与安慰剂或标准治疗比较的临床试验。因此,这类临床试验从设计上看是有缺陷的,其结果很难说明试验药物的真实疗效。除非作为对照的中药已经有与安慰剂或标准治疗(干扰素或拉米夫定治疗慢性乙型肝炎)比较的临床试验。一般验证某一中药的疗效要么与安慰剂比较,要么与标准治疗比较,即我们常说的与肯定有效(公认的治疗或标准治疗)或肯定无效(安慰剂)的对照进行比较。尤其在西医领域仍存在“中药疗效是安慰剂效应”的偏见,中药与安慰剂比较的临床试验在不违反伦理道德的情况下应当鼓励使用。然而,无论是用安慰剂还是标准治疗作对照,随机临床试验都应当坚持“不确定性原则”这一科学与伦理学的基本原则。

3 “盲”的概念

临床试验中盲法的使用被看作是评价试验质量的重要标准之一^[3-5]。有系统评价结果表明,采用双盲法与未采用双盲法的临床试验比较,后者会夸大治疗效果近 15%^[4,6]。盲法是指对参与试验的人员进行遮蔽,使其对实施干预(通常为药物)或评估结局的对象不知情。根据“盲”的程度不同分为单盲(即患者不知道接受何种药物治疗)、双盲(患者和给予治疗的医

务人员均不知道接受或给予何种药物)三盲(在双盲基础上对评估结局者设盲)四盲(在三盲基础上对资料处理和统计分析者设盲)五盲(在四盲基础上对撰写试验报告者设盲)。设盲的目的是为了避免实施偏倚(performance bias)和测量偏倚(detection bias)。但在有些情况下,使用盲法是不可能的(如外科手术或操作治疗包括针灸、拔罐、按摩等)不恰当的(如针灸与药物治疗的比较、注射剂与片剂的比较)和不必要的(如评价的结局为死亡与存活)。对前两种情况,若评价的结局带有主观判断,如评价症状改善情况,则应对结局评估者设盲,使其对患者接受何种治疗处于盲的状态。如采用中药灌肠加常规综合支持疗法与单纯常规综合支持疗法比较治疗重症肝炎^[7],以肝性脑病改善作为评价结局,对评价结局者就应设盲。同样,很多针灸临床试验也应对结局评价者设盲。

4 双盲法的实施

盲法的正确实施是设盲成功的根本保证。试验方法学质量评价中不仅要看试验是否采用盲法,还要看盲法是如何具体实施的。实施的过程要求受者和施者对试验药物均不可鉴别。原则上说安慰剂对照试验都应当是双盲试验。第一种情况,如果两种试验药物剂型相同,比如都是胶囊,则实施双盲比较容易。这就要求两种药物从外观、颜色、味道、包装、标签、使用方法等完全一致,唯一的区别就是编号不同。通常生产厂家提供的试验药物与安慰剂应当事先由一个鉴定小组对其相似性进行鉴定,以确保在临床使用时不易被患者和医务人员识破。中药与安慰剂比较时尤其要注意。通常由药剂师、食品调味师及生产厂家的技术人员在一起研制,使安慰剂在包装、规格、外观、颜色、味道、气味、服用方法等方面与试验药完全一致,并经过鉴定人员尝试基本不可鉴别,才能在临床试验中使用。对此曾有失败的经验教训,国内某试验以安慰剂为对照验证中药的疗效,二者均为胶囊。试验期间患者因好奇掰开胶囊,发现他们虽患同一疾病,服用的药物却不同,一种是中药(很容易被患者猜到),另一种白色无味粉末被认为是“假药”(实为淀粉)而丢弃不予服用,该试验因此失败。此外,试验药物的包装已有研究证明对患者的依从性有显著影响。说明清晰、使用方便的包装比一般常规包装获得的依从性要高。第二种情况,如果两种试验药物剂型不同,如一种为片剂,一种为胶囊,则可采用双伪(double dummy)的方法,即分别做出两种相应剂型的安慰剂,使用 A 药(片剂)时同时配以 B 药(胶囊)的安慰剂;反之,使用 B 药时同时给以 A 药的安慰剂片。因此,患者总是服用两种“药物”,而且这两种“药物”可以在

给药途径和(或)给药时间上不同。该方法的缺点是需要制作两种安慰剂,使患者服药增多,可能会影响患者的依从性。第三种情况是对试验药物进行遮蔽(masking),如将小的片剂填埋装入胶囊当中。再有就是改变其中一种试验药的剂型,使二者一致。这种途径的缺点是剂型改变后可能会涉及药物有效成分的改变,引起生物利用度及药物代谢等方面的问题。一般只有在很大样本的临床试验中才考虑使用该方法。

中药安慰剂对照试验报告中存在的问题主要有:没有描述盲法,或仅述及采用盲法,但没有报告盲的对象及实施的步骤。如 1 篇随机对照试验比较某中药片剂与安慰剂(淀粉)治疗 2 型糖尿病的疗效^[8],其设计上存在问题。文中没有说明是否采用双盲法,因此无法判断干预措施实施的依从性如何。如不做特殊处理,中药片与淀粉片是很容易被患者或医务人员识别的,一旦被识别,该试验即告失败。另一篇随机单盲临床试验比较某中药胶囊与两种西药片剂^[9],文中没有报告盲的对象,也未交代盲法如何实施。由于比较的两种干预药物剂型、用量与用法均不同,显然该盲法是不恰当的。

当然在无法实施双盲的情况下,也可进行单盲试验,即盲患者、医护人员或结局评价者之一。因此,实施干预措施者与结局评价者不应该是同一人员,要分开。像针灸试验就可以考虑对结局评价者实施盲法。当确实不便于实施盲法时,则进行非盲试验(开放式试验)。设计良好的开放性试验比设计低劣的双盲试验要好。在不具备进行双盲试验的条件下,设计好开放性随机试验也是可取的。因为良好的随机化包括随机分配方案的确定和分配方案的隐藏,对治疗的分配实际上是处于盲的状态。

参 考 文 献

- 1 World Medical Association. Declaration of helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2000; 284:3043—3045.
- 2 Miller FG, Shorr AF. Unnecessary use of placebo controls: the case of asthma clinical trials. Arch Intern Med 2002; 162: 1673—1677.
- 3 Linkewich JA, Catalano RB, Flock HL. The effect of packaging and instruction on outpatients compliance with medication regimens. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1974 8:10—15.
- 4 Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001 285:1987—1991.
- 5 Huwiler-Muntener K, Juni P, Junker C, et al. Quality of report-

ing of randomized trials as a measure of methodologic quality. JAMA 2002 ; 287: 2801—2804.

6 Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care : assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ 2001 ; 323 (7303): 42—46.

7 傅小义, 王国顺, 黄元成, 等. 人工肝支持加中药治疗肝衰竭临床研究. 中西医结合肝病杂志 1999 2(5): 3—4.

8 章梅, 马世平, 王宗仁, 等. 芪丹通脉片对 2 型糖尿病患者血糖和血脂的影响. 中国中西医结合杂志 2001 ; 2(11): 825—827.

9 徐凤芹, 陈可远, 马晓昌, 等. 芍药胶囊治疗冠心病心绞痛的临床观察. 中国中西医结合杂志 2003 23(1): 16—18.

(收稿 2003 - 02 - 24)

冷冻加中药外敷治疗宫颈糜烂 149 例

李开秀 刘新斌

2000 年 1 月—2001 年 12 月, 笔者采用冷冻加清热收敛粉治疗宫颈糜烂患者 149 例, 效果满意, 现总结如下。

临床资料 298 例均为本院门诊接治宫颈糜烂〔宫颈糜烂面积的分度参照《妇产科学》乐杰主编, 第 4 版, 北京: 人民卫生出版社, 1996: 225—226〕, 并且根据糜烂面积的增生程度和深浅分为单纯型、颗粒型和乳突型〕患者, 随机(以抽签分组法)分为两组。治疗组 149 例, 年龄 23~54 岁, 平均 38.5 岁; 病程 1~10 年, 平均 5.5 年; 其中轻度 45 例(单纯型 26 例, 颗粒型 12 例, 乳突型 7 例), 中度 68 例(单纯型 34 例, 颗粒型 19 例, 乳突型 15 例), 重度 36 例(单纯型 14 例, 颗粒型 13 例, 乳突型 9 例)。对照组 149 例, 年龄 24~56 岁, 平均 39.4 岁; 病程 0.5~9 年, 平均 5.2 年; 其中轻度 48 例(单纯型 24 例, 颗粒型 14 例, 乳突型 10 例); 中度 70 例(单纯型 32 例, 颗粒型 26 例, 乳突型 12 例); 重度 31 例(单纯型 14 例, 颗粒型 10 例, 乳突型 7 例)。两组病例均经宫颈刮片排除子宫颈癌和癌前病变。

治疗方法 全部病例在月经干净 3~5 天, 给予冷冻。术前排空小便, 取膀胱截石位, 常规消毒外阴铺无菌巾, 窥开阴道暴露宫颈, 1% 新洁尔灭棉球消毒宫颈及阴道, 再用无菌干棉球擦干宫颈阴道, 用棉球蘸液氮直接与糜烂面接触, 棉球小于糜烂面周边 1~2mm, 时间限在 1min50s~2min15s, 使糜烂面色泽苍白并凝结, 凝结范围超过病变周边面积 1~2mm。待解冻后再重复冷冻 1 次, 再次解冻后观察无出血术毕, 个别病例有少量出血, 给三七粉局部外敷以止血。冷冻术后 10~14 天, 治疗组应用清热收敛粉(黄连、甘草、五倍子、紫草等各等量, 研为细末, 高压消毒备用) 2g, 撒于带尾丝无菌棉球上, 敷贴于病变部位, 次日取出棉球, 隔日 1 次, 10 次为 1 个疗程, 共用两个疗程。对照组用复方氯强栓(每丸含氯霉素 0.25g, 甲硝唑 0.2g, 强的松 2mg, 冰片少许, 胶囊装) 1 粒, 每晚 1 次置于阴道中, 10 次 1 个疗程, 共用两疗程。两组病例均禁止性生活及盆浴 2 个月。待第 3 次月经过后复查, 判定疗效。于治疗后 1 年复查。

统计学处理 采用 χ^2 检验。

结 果

1 疗效评定标准 参照姜剑婷所采用方法〔现代妇产科进展 2000 2(1): 66〕。痊愈: 子宫颈光滑, 糜烂面消失; 好转:

糜烂面缩小 $\geq 50\%$, 或中度转为轻度糜烂, 重度转为中度糜烂, 或乳突型转为颗粒型, 颗粒型转为单纯型; 无效: 糜烂面积缩小 $< 50\%$ 或无变化。

2 两组疗效比较 治疗组 149 例痊愈 83 例(55.7%), 好转 63 例(42.3%), 无效 3 例(2.0%); 对照组 149 例痊愈 56 例(37.6%), 好转 66 例(44.3%), 无效 27 例(18.1%); 两组痊愈率比较, 差异有显著性($\chi^2 = 6.6, P < 0.01$)。两组疗效与宫颈糜烂分度、分型的关系, 见表 1。

表 1 两组疗效与宫颈糜烂分度、分型的关系 (例)

组别	例数	痊愈			好转			无效		
		单纯型	颗粒型	乳突型	单纯型	颗粒型	乳突型	单纯型	颗粒型	乳突型
治疗 (149 例)	轻度 45	13	8	5	13	4	2	0	0	0
	中度 68	18	11	9	16	8	6	0	0	0
	重度 36	8	9	2	6	4	4	0	0	3
对照 (149 例)	轻度 48	12	7	2	12	5	4	0	2	4
	中度 70	14	10	2	18	12	2	0	4	8
	重度 31	6	3	0	8	5	0	0	2	7

3 1 年后随访情况 治疗组 149 例, 复发 7 例(4.7%), 其中中度 2 例, 重度 5 例; 颗粒型 2 例, 乳突型 5 例。对照组 149 例, 复发 31 例(20.8%), 其中中度 17 例, 重度 14 例; 单纯型 2 例, 颗粒型 13 例, 乳突型 16 例。治疗组复发率低于对照组($P < 0.01$)。复发者均为中、重度患者, 并以乳突型为多, 其次为颗粒型。

讨 论 冷冻术是目前治疗宫颈糜烂的常用方法, 但是由于阴道排液量较多, 故易致细菌生长, 创面愈合慢。清热收敛粉组方中, 黄连具有泻火、燥湿、解毒、杀虫之功效; 五倍子具有解毒、收敛功能; 加上甘草、紫草, 以上诸药相配具有清热、燥湿解毒、祛腐生肌收敛之功效。复方氯强栓中氯霉素、甲硝唑有抗部分球菌、杆菌及滴虫及厌氧菌作用, 强的松具有减轻水肿及抗过敏作用, 能抑制结缔组织增生, 降低毛细血管壁和细胞膜的通透性, 减少炎性渗出, 冰片有抑菌及收敛作用, 诸药组成抑菌的作用较强, 但在促进创面愈合方面不如清热收敛粉疗效确切, 这也许就是两组治疗效果存在差异的原因。

(收稿 2003 - 02 - 27 修回 2003 - 08 - 15)