

· 中医药临床疗效评价 ·

中医药临床疗效评价因果关联推断的探讨(续)

赖世隆

3 随机对照试验在干预措施和临床结局之间因果关联推断的价值

随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是随机对照临床试验的简称。它是指按照严格的随机方法分配合格的受试者至试验组和对照组,同期观察试验性干预措施和对照措施分别作用在不同组别受试者身上所产生的效应(临床结局),进而比较组间效应的异同,并对试验性干预措施与临床结局之间进行因果关联推断的前瞻性、试验性研究。

随机对照试验及其相关方法是多学科与临床医学科学研究相结合的产物。早在 1747 年,英国学者 Lind J 进行了一项有计划的同期对照研究,证实了橘子和柠檬治疗坏血病的价值,开辟了临床试验的先河。19 世纪,盲法和安慰剂开始用于药物的临床疗效评价和对疾病自然进程的判断。20 世纪 30 年代,数学领域中发展起来的“随机化”理论和方法被首次用于临床试验的病人分组。50 年代, Hill AB 及其他学者先后发表了有关临床试验的论文。至 1962 年, Hill AB 出版了专著“临床与预防医学统计方法”(Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine)。该著作被视为是临床试验发展史上的重要里程碑^[8]。20 世纪 60 年代以来,临床试验的相关学科诸如临床药理学、临床流行病学(Clinical Epidemiology)以及制药工业得到了迅速发展,推动了临床试验的发展和完善。随机对照临床试验得到了广泛的应用。20 世纪 70 年代后期, Cochrane AL 重视多个同类随机对照试验结果的作用,提倡、推动对有关卫生健康服务的最新随机对照试验的系统综述及其应用^[9]。随机对照试验及其相关方法是在临床医学科学研究的漫长进程中与多学科知识和技术融合发展起来的^[10],这就奠定了它的毋庸置疑的科学基础。

综合国际上有关专家的论述^[11-15],一项设计完善、实施严格的随机对照试验至少应该满足下述几方

面的要求,即(1)受试者的标准应该明确、具体,具有一定的代表性,应有足够的受试例数;(2)应将合格受试者真正地随机分配至试验组与对照组,应做到随机分配的隐匿(Concealed randomization);(3)干预措施应该稳定、可控,对照措施应合理,应有效地控制沾染(Contamination)干扰(Co-intervention);(4)应尽可能地实施盲法;(5)结局指标(Outcome measure)应明确,具有重要临床意义;避免应用次要结局指标(Secondary outcome)代替主要结局指标(Primary outcome);应报告所有的有关结局,包括不良事件/不良反应(Adverse events/Adverse reactions);(6)数据的收集应该准确、可靠,统计分析方法应合理,结论的推导应同时考虑试验结果的临床意义和统计学意义;(7)应随访全部受试对象,研究结论应来自纳入研究的所有受试对象;(8)应加强临床试验质量控制和质量保证。

由于随机对照试验按照随机化原则分配受试对象至不同组别,减少、甚至避免了选择性偏倚(Selection bias)的产生,如果同时又有足够的样本量,那么,则不仅可使组间已知的对临床结局有影响的混杂因素得到齐同,而且那些未知的混杂因素由于随机分配在组间也得到了均衡的分布^[15],从而保证了基线临床特征的可比性,提高了因果关联推断的正确程度。还由于该研究为前瞻性的试验性研究,研究者可根据研究目的确定受试对象的标准(诊断标准、纳入标准和排除标准),主动控制试验性措施及效应指标的标准,保证了试验过程的规范化,将可能影响“因果推断”的各种偏倚减少至最低限度,同时,常与盲法结合在一起,统计学分析与推断建立在随机对照、盲法、组间基线临床特征均衡的基础上,具有更强的可信性和说服力。因此,随机对照试验被认为是在人体身上进行的真正试验,在判断干预措施效应的真实程度上,较其它类型的研究设计提供的论证强度最强,成为评价干预措施是否有效、是否利大于弊的“现有最佳工具”^[11]或“金标准”(Gold standard)。如果按照上述 Grembowski D 所综合的有关干预措施与效应之间因果关联推断真实性的 5 条标准来考虑,无疑地,一项真正的随机对照试验应能满足这些标准。基于随机对照试验的价值,许多经过随机对照试验评价的有效诊疗措施在临床上得到广泛的应用。随着循证医学和 Meta 分析的产生,对多个同类

基金项目 广东省科技厅项目“循证医学方法研究”

(No. 2KM058015)

作者单位 广州中医药大学 DME 中心,临床流行病学应用研究室

(广州 510405)

Tel 020-87872583 转 31225, E-mail: darongwu@163.com

随机对照试验结果的综合,使得随机对照试验的价值不仅仅在于对单个疾病的诊疗作用,而成为指导医疗卫生、健康服务决策的重要依据。著名的临床流行病学家 Sackett DL 认为,“随机试验的诞生是改变我们建立诊断、预后和治疗的临床工作基础”^[16]。循证医学的奠基者之一, Cicgrane AL 正是因其提倡、推动对有关卫生健康服务的最新随机对照试验的系统综述而对促进医学科学的发展作出了重要的贡献。

中医药具有在人体应用的悠久历史,中医药新的防病治病干预措施的有效性、安全性评价是否有必要应用随机对照试验来加以证实?这是一个十分值得探讨的问题。

基于随机对照试验方法的科学性,它不仅适用于西医药干预措施的疗效评价,同样也适用于中医药干预措施的临床疗效评价。其实,古代对中药的发现,也经历着人体试验、对比、分类、归纳、演绎、推理以及反复实践检验的过程。只是由于时代的限制、科学技术水平的制约,其结论更多地来自于直接观察、直觉思维和定性推断。“神农……尝百草,……一日而遇七十毒”,生动地反映了我国古代药物的发现乃来源于原始的人体试验。北宋期间,已记录了应用不同个体之间的对照方法去鉴别药物的真伪和评价药物的疗效。《本草纲目》曰:“相传欲试上党人参者,当使二人同走,一与人参含之,一不与,度走三、五里许,其不含人参者,必大喘,含者气息自如者,其人参乃真也。”(《本草图经 草部上品之上卷第四 人参》)不难看出,人们对事物的认识,因果关联的推断,在思辨模式和方法上总有共同之处。当然,随着时代的发展、科技的进步,现代的临床试验建立在更为严谨的科学方法之上。我们没有理由认为随机对照试验方法不适用于中医药领域的有效性评价研究。关键的问题是,我们应该把中医药的学科特点和随机对照试验的原则和方法结合起来。从某种意义上说,这是学科之间的渗透和融合,也是中医药学科发展的必然需求。可以说,这是一项充满挑战性而又极需创造精神的任务。

这里,顺便要讨论的是,我们不宜将国际上已认可之科学准则笼统地称之为“西方标准”。一种方法、一个标准是否应为我们所接受,主要不是因为产生这种方法、标准在地域上的“东方”与“西方”之不同。尽管在“地域”背后存在着哲学理念、思维方式的不同,然而对于它们的评价,如同对理论的科学性评价一样,主要决定于两个基本要素,即“内在的完备和外部的证实”(爱因斯坦)。如果说,从当前已知的科学理论和科学实践来看,它们在上述两个方面是基本合理的,我们

就应该接受,并在科研实践中加以应用。当然,我们也应该努力发展新的有可能为国际学术界认可的准则和方法,并使之与具体的中医药科学研究实践相结合。这恐怕是我们不能回避的历史使命。

4 关于非随机对照研究在临床疗效评价性研究中的作用

对这一问题的讨论之前,我们需要探讨有关临床疗效评价的研究分类。笔者认为,中医药临床疗效评价可以定义为遵循一定的科学原则,应用一定的科学方法对中医药防治疾病、维持健康、促进健康的能力(效能)的探索和证实的过程。从这一定义出发,中医药临床疗效评价的研究类型可以被分为探索性研究和证实性研究。

由于研究目的不同,临床疗效评价性研究常常需要应用不同的研究方法。对任何客体的认识,通常都经历着由知之甚少到知之较多、由浅入深、由表及里,由现象到本质的深化过程。在这一过程中,逐步揭示和认识客体的本来面貌和运动规律。中医药临床疗效评价研究也无法逃避这一历程。从临床评价的角度看,由于研究目的不一样,所应用的设计方案、研究方法也不一样,因此其研究结果反映干预措施真实效能的可能程度也不同。据此,可将应用不同设计方案、研究方法所进行的研究分为两大类型,也即探索性研究和证实性研究。前者对干预措施与真实效能之间的因果推断仅具有弱支持强度^[15],后者则具有较强的证实能力。当然,对客观事物的认识不可能有终极。从这个意义上说,证实性研究所提供的结论真实性也只是相对而言。证实性研究常需要应用设计完善与实施严谨的随机对照试验、或多中心随机对照试验,综合多个同一研究目的、高质量的单一随机对照试验的 Meta 分析(Meta analysis,荟萃分析)。应用其它设计方案的研究通常被视为探索性研究,包括非随机化对照试验(Non-randomized controlled trial)队列研究、病例-对照研究、病例组报告、个案报告等。药物开发研究的 I 期临床试验和 II 期临床试验也属于探索性研究的范畴。

这里,我们需要关注的是探索性研究与证实性研究的相互关系。探索性研究是证实性研究的基础。它对于干预措施的效能具有“提示”作用,或揭示其“潜在”效能,或表明其进一步研究的“前景”,为证实性研究建立假说提供科学依据。证实性研究是探索性研究的进一步发展,它要求更严格、更高质量的设计和研究方法。两种不同类型的研究,既有区别,又是一个不可分割的整体。需要十分强调的是,我们不应该因为探

索性研究在推断干预措施效能的真实性方面只能提供弱强度的研究结果而超越认识的一般规律,不重视、甚至丢弃探索性研究而试图一步到位获得证实性研究的结论。当然,也不能只停留在探索性研究阶段,更不能以探索性研究的结论代替证实性研究的结论。从一般情况来看,临床疗效评价性研究中大量的的是探索性研究,这恰恰是临床研究本身客观规律的反映,同时也表明探索性研究对于整个临床研究工作的重要性。正是基于这一客观情况,同时也由于随机对照试验本身存在的某些局限性,例如在一定条件下可能带来的伦理道德问题,因此人们并不盲目地认为一切研究都应该应用随机对照试验,美国国立卫生研究院(NIH)替代医学办公室(OAM)在有关补充/替代医学(传统医学)的研究方法指南中指出:“随机对照试验不是唯一的研究方法”^[17]。关键的问题是在实际的研究工作中,恰如其分地根据相关的研究目的,确定相应的研究类型,选择合适的研究方案,并且合理地推导干预措施与临床结局之间的因果关联。有关这方面的内容,将在以后的论文加以讨论。

临床疗效是临床医学的关键和核心问题。自然,有效性评价也应该成为发展中医药学的一项十分重要任务。几千年来,中医药所呈现的临床疗效正是这门学科赖以生存、发展的基石。在新的历史条件下,中医药学的发展正迎来了新的机遇和挑战。NIH 替代医学办公室强调:“替代疗法必须通过和常规疗法一样的科学的系统审查后才能够被接受。”^[17]因果关联推断是各个学科都需要面对的共同命题。科学发展过程中已经形成的有关因果关联推断的思维模式、准则和方法对各个不同学科领域回答因果关联推断命题都具有极其重要的作用。遵循、应用通用的科学准则和方法,并与中医药学科的自身特点相结合,这无论是对于提高中医药干预措施与临床结局之间的因果关联推断的正确性、客观回答中医药的临床疗效,还是促进中医药学科的发展都具有重要的价值。(续完)

参 考 文 献

- Meinert CL, Tonascia S. Clinical trials, design, conduct, and analysis. New York: Oxford University Press, 1986:3—7.
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: random reflections on health services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust. 1972. (Reprinted in 1989 in association with the BMJ)
- 赖世隆. 中医药临床疗效评价若干关键环节的思考. 广州中医药大学学报 2002;19(4):245—250.
Lai SL. Key points about clinical effectiveness assessment of traditional Chinese medicine. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med 2002;19(4):245—250.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, et al. Clinical epidemiology, a basic science for clinical medicine. 2nd ed. Boston: Little Brown Co Inc, 1991:192—223.
- Chalmers TC, Smith HJr, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. Control Clin Trials 1981;2(1):31—49.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17(1):1—12.
- 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(5):1987—1991.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993;270(21):2598—2601.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al. Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM. London: Churchill Livingstone, 1997:6.
- Levin JS, Glass TA, Kushi LH, et al. Quantitative methods in research on complementary medicine. A methodological manifesto. Med Care 1997;35(11):1079—1094.

(收稿 2005-02-02)

· 重要消息 ·

据美国 National Institute of Health, National Library of Medicine 通知,英文版《中国结合医学杂志》(Chinese Journal of Integrative Medicine)已被 MEDLINE 收录。到目前为止,除 MEDLINE 外,该刊在国际上已先后被美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》收录。