

· 临床试验方法学 ·

中医药临床试验方案设计思路及报告规范

韩 梅 杨国彦 王禹毅 刘建平

摘要 临床试验方案是描述一项临床试验的背景、理论基础、目的、设计、方法和组织,包括统计学考虑、执行和完成条件的文件。临床试验方案是确保科研结果真实性、减少偏倚的基本措施,为进一步完善临床方案的设计,使临床研究课题最终能够提供更加科学、可靠的研究数据,现对中医药临床试验中存在的问题、试验方案设计要点以及报告规范进行归纳。

关键词 中医药临床试验;方案设计;方案报告规范

Chinese Medicine Clinical Trial Protocol Design and Report Specifications HAN Mei, YANG Guo-yan, WANG Yu-yi, and LIU Jian-ping Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029), China

ABSTRACT Clinical trial protocol is the document that illustrates the background of a clinical trial, theoretic basis, objective, design, methods, and organization, as well as statistical calculating, implement, and conditions for completion. Clinical trial protocol is the basic measure for ensuring the validity of scientific results and reducing bias. In order to optimize the design of clinical trial protocol, we generalize main problems in Chinese medicine clinical trials, key points of clinical trial protocol, as well as report standards.

KEYWORDS Chinese medicine clinical trial; protocol design; protocol report specifications

临床试验方案是描述一项临床试验的背景、理论基础、目的、设计、方法和组织,包括统计学考虑、执行和完成条件的文件^[1]。它服务于多项目的:提供研究者一个指导试验实施的文件;提供受试对象一个描述详细的试验方法;提供伦理委员会一个事先了解受试者保障措施的文件以保护受试者的安全和权益;提供给资金支持方一个所提议的研究方法的评估手段;并且为系统综述作者以及其他读者提供一个评价潜在偏倚的描述^[2]。临床试验方案是涉及临床试验是否成功的关键文件,为开展的试验项目的实施提供了依据、方法和标准,直接关系到是否能够按照试验目的和目标的要求对受试者进行干预,并客观准确地进行疗效和安全性观察或测量,而且是否能够在试验过程中遵守伦理学原则,为受试者提供安全、权益和福利保

障^[3]。临床研究方案也是临床试验过程进行质量控制的重要参考依据。

临床研究方案是提高科研结果真实性的关键,为进一步完善临床方案的设计,使临床研究课题最终能够提供更加科学、可靠的研究数据,现对中医药临床试验中存在的问题、方案设计要点以及报告规范归纳如下。

1 中医药临床试验中存在的问题

1.1 照搬新药临床试验的研究模式 目前的中医药临床研究设计方法比较单一,多数临床试验仍采用新药研发随机对照试验的模式,忽略了其他适合中医药临床研究的设计类型。随机对照试验研究是以某个特定群体为研究对象(一般对研究人群的同质性要求较高),采用标准化干预措施,其研究结果只是评价一个群体的平均水平,对于整个疾病的规律而言其结果的外延性有一定局限性^[4]。实用型随机对照试验、观察性研究、单病例随机对照试验以及整群随机对照试验适用范围较广,能够较好地体现中医药临床研究的特点,适用于更广泛的人群。

1.2 研究的科学问题不明确 目前进行的大多数中医药临床研究在研究开始之前并没有进行全面的

基金项目:北京中医药大学自主选题北京中医药大学创新团队项目[No. 2011-CXTD-09]及“十二五”行业专项基金资助项目(No. 201207007)

作者单位:北京中医药大学循证医学中心(北京 100029)

通讯作者:刘建平, Tel: 010-64286760, E-mail: jianping_l@hotmail.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.08.0907

同类研究文献复习和比较,往往根据临床存在的疑问就开始进行临床试验,这种情况难免会造成重复的研究和资源的浪费。在立题研究的时候,应当充分地估计自己的主客观条件,并通过系统的文献检索收集尽可能全的资料,应用临床流行病学和循证医学的评价标准进行严格评价以掌握真实可靠的信息。此外,充分利用 Cochrane Library 以及 Evidence-based Medicine 杂志所提供的有关系统综述和经过专家挑选评价的最新资料,这样就可以从最新、最可靠的资料中掌握情况,发掘自己要研究的课题以及要解决的关键问题,并可从中获得如何解决的思路^[5]。

1.3 研究方法可应用性差 目前国内很多开展的中医药临床试验一味追求大样本、多中心、双盲、双模拟安慰剂试验,忽略了中医药研究本身的意义。中医学理论体系的主要特点是整体观和辨证论治,多数到中医医院就诊的患者希望能够得到中医辨证论治个体化治疗,患者本身就带有一定的选择倾向,这就更适合采用观察性研究的方法如前瞻性队列研究来观察不同患者采用自选的不同的治疗措施之间的效果比较疗效。随机、双盲试验的可操作性较差,一定是适用于不确定原则前提下才可采用。所谓不确定原则是指不清楚干预措施和对照措施究竟哪一种治疗措施有效,此时采用随机双盲试验来确定治疗措施的疗效。如果是一种治疗措施肯定有效,另一种治疗措施效果不明,应当谨慎采用随机双盲的设计,因为采用效果不明的治疗措施治疗患者有可能会延误有效治疗,又因为未给患者提供最佳的治疗而违背伦理道德规范。

1.4 疗效评价指标得不到公认 疗效评价指标的选取是中医临床研究普遍存在的一个比较严重的问题,大多数临床研究采用的结局指标为复合型结局,通常是临床症状、实验室指标、各种积分的综合以临床总有效率表示。由于临床诊疗的疗效判断标准不一,导致不同研究的总有效率判定各不相同,如果仅以有效率来进行结局描述,对临床医生和临床研究者就没有明确的贡献,很多类似的试验造成国家资源的很大浪费。建议在进行临床研究时采用国际公认的疗效判定标准以及结局指标。

2 临床试验方案设计要点

2.1 根据研究目的,选择恰当的受试对象 受试者的选择包括诊断标准(如果是中药临床试验诊断标准应包括西医诊断标准、中医病名诊断标准、中医证候诊断标准)、纳入、排除标准(为了保证结果的准确,多将固定的性别、年龄范围、病程、病型、病情作为纳入标准,将有并发症、病情复杂、病情特重或者特轻者作

为排除标准),以及受试者退出试验的条件。

2.2 设置合理的对照 临床试验中的对照组设置常有 4 种类型,即空白或安慰剂对照、标准对照、实验对照以及相互对照。“空白”是指对照组不施加任何处理。“安慰剂”是指用一种对自然病程不产生任何影响的制剂。标准对照是指肯定有效的处理方法,并且符合伦理要求,是一种常用的对照类型。实验对照是指对照组给予除所研究的实验因素以外的其他伴随的因素作为对照,多用于动物研究。相互对照是指两种处理或同一种处理两种剂量或不同给药途径之间的相互比较,可以用以比较两种试验措施的差异。

2.3 分组和抽样均应当尽可能采用随机化 为了使研究的样本能反映出总体的性质和特征,研究对象的选择应遵循随机的原则。随机抽样是按照随机原则从总体内抽取若干单元作为样本,总体内每个单元有相同的会被抽作样本,使样本框架符合总体构成。随机分组是将研究对象随机的分配到试验组或对照组,每个研究对象都有同等的机会进入两组,使两组的临床特征和影响预后的一些未知因素能够均衡的分布,具有良好的可比性。

2.4 试验处理因素要明确、标准化与量化 防治研究中的防治措施就是试验因素,一般来说可以受研究者控制,但有些回顾性研究常因没有事先设计而导致资料不全,可靠性差。无论是能人为控制或者不能人为控制,均要注意标准与量化,力争有准确地剂量,以便了解剂量效应梯度。处理因素还应注意单一化,以防发生混杂与交互作用。

2.5 选定恰当的设计方案 评价干预措施效果的最佳设计方案为随机对照试验,当随机化分组在实际操作当中不可行,或患者有强烈的选择倾向时,非随机的前瞻性对照研究或者观察性队列研究则成为备选的方案。随机对照试验适合于评价简单干预,而复杂性干预、观察长期治疗的终点结局,则队列研究更适合。有时候为了缩短研究周期,尽快获得有关防治措施的初步疗效,建立合理的假说,则需要采取回顾性病例对照研究设计。若是用于调查病因、危险因素、疾病自然史、疾病预后、患者依从性等可以采用横断面研究。

2.6 评定指标与标准要求客观、可靠、量化 结局评价指标应尽可能采用不受主观因素影响的硬指标,软指标可以作为辅助。临床相关结局指标如症状或生活质量、终点结局如生存或死亡、替代结局如生化等实验室指标。结局指标的选择一定要基于研究目的来确定,尽可能采用国际/全国公认的疾病疗效指标或临床结局。

表 1 临床试验方案报告条目

标题	1	可识别设计类型、对象、干预措施以及缩略语(如果适用)的描述性标题
试验注册	2a	试验注册号以及注册库名称;如果未注册,提供拟注册的注册库名称
	2b	世界卫生组织试验注册库数据集要求的所有条目
方案版本	3	日期以及版本号
基金	4	发起者、资助类型和材料以及其他支持
角色与职责	5a	姓名、单位、各个对方案贡献者的任务
	5b	试验主办方的名称以及联系方式
	5c	研究主办方和投资者的职责,他们是否参与试验设计,数据的收集、管理、分析以及解释,撰写研究报告,决定发表文章的提交,包括他们是否在上述行为中有最终决定权
	5d	各个协作单位的组成、角色、职责,项目筹划委员会,终点判定委员会,数据管理团队以及其他监督试验的人员(详见条目 21 数据监察委员会)
背景及原理	6a	描述所要研究的问题以及开展试验的理由,应当包括相关研究的每种干预措施的获益与危害的总结(发表与未发表)
	6b	解释选择干预/对照措施的理由
研究目的	7	明确的目标或研究假设
试验设计	8	描述试验设计,包括试验类型(平行组、交叉组、因子分析、单组),分配比例,研究架构(优效设计、等效设计、非劣效设计、探索性研究)
研究场所	9	描述研究场所(如社区诊所、大学的医院等)以及数据采集的国家列表,并且提供所列国家研究中心的网站以供参考
合格标准	10	受试对象的纳入排除标准,如果适用,需要给出研究中心以及实施干预的具体操作人员的合格标准(如手术、心理咨询师等特殊干预手段)
干预措施	11a	描述各组干预措施的细节以使他人能够重复,包括如何、在何时进行干预
	11b	中止或调整受试者所接受干预措施的标准(如针对不良反应、受试者要求、疾病进展或恶化情况等调整药物剂量)
	11c	提高依从干预措施方案的策略,以及任何监管方案遵守的流程(如药品回收、实验室检测等)
	11d	试验期间允许或禁止的相关伴随的护理和干预措施
结局指标	12	首要、次要和其他结局指标,包括具体的测量指标(如收缩压等),分析度量(如与基线的差值、终值、事件发生时间等),数据整合方法(如中位数、比例等),以及每个结局指标的测量时点。强烈建议对所选疗效和安全性结局指标的临床相关性做出解释。
受试者时间轴	13	受试者纳入时间表、干预措施(包括所有磨合和洗脱情况),评价以及受试者访问。强烈建议使用示意图。
样本含量	14	达到研究目的所需的受试者数目估计值,并说明如何确定样本含量,描述支持样本含量估算的临床假设和统计学假设。
招募信息	15	描述为达到目标样本含量以纳入足够受试者的策略
随机序列产生	16a	随机序列产生的方法(如计算机产生随机数字等),并列出所有分层因素。为降低随机序列的可预测性,应在一个单独的文件中记录任何限定的细节(如区组等),该文件对纳入患者或分配干预措施的人员保密。
随机分配隐藏	16b	用于执行随机分配序列的机制(如中心电话、按顺序编号不透光的密封的信封等),描述干预措施分配之前为随机序列隐藏所采取的步骤
实施	16c	谁生成随机分配序列,谁纳入受试者,谁分配受试者所接受的干预措施
盲法	17a	分配干预措施后将对准设盲(如受试者、医护人员、结局评价者、数据分析人员等),以及如何实施盲法。
	17b	如果实施盲法,试验期间在何种情况下允许破盲,描述暴露受试者所受干预措施的程序
数据收集方法	18a	评价和收集结局、基线和其他试验数据的方案,包括任何提高数据质量的相关程序(如双测量、评价者培训等),并描述测量工具(如调查问卷、实验室检测等),同时如果测量工具的信度和效度已知,需进行描述。如果试验方案中没有提供数据收集表格,需提供参考文献。
	18b	提高受试者完成治疗和随访的方案,包括列出那些中断或偏离干预措施方案受试者的结局数据
数据管理	19	数据录入、编码、安全和储存的方案,包括提高数据质量的相关流程(如双录入、数值范围检查等)。如果试验方案中没有提供数据管理流程,需提供参考文献。
统计方法	20a	分析首要和次要结局指标的统计学方法。如果试验方案中没有提供数据分析方法,需提供参考文献。
	20b	其他分析的方法(如亚组分析和校正分析等)
	20c	不依从方案人群分析的定义(如随机化分析),以及处理缺失值的统计学方法(如多重填补等)
数据监察	21a	数据监察委员会的组成;委员会职责和监察报告的结构概述;申明是否独立,是否有利益冲突;如果试验方案中没有提供委员会章程的细节,需提供参考文献。或者,可说明不需要成立数据监察委员会的原因
	21b	描述中期分析和试验中止原则,包括谁可以使用中期结果和谁有权决定结束试验
危害	22	描述要求的和自愿报告的不良事件的收集、评价、报告和管理方案,以及干预措施或试验实施产生的其他意外效果
审计	23	如果有,需报告审计试验实施的频率和流程,以及是否该过程独立于研究者和申办者
研究伦理批准	24	描述寻求伦理委员会批准通过试验伦理审查的方案
方案修正	25	描述与相关当事人(如研究者、伦理委员会、受试者、试验注册者、记录员和协调员等)交流重要的方案修正(如合格标准、结局指标、分析方法等的变化)的方案
知情同意	26a	潜在的受试者中谁将会获得知情同意,以及如何实施知情同意(见条目 32)
	26b	若有辅助试验,需描述收集和使用受试者数据和生物学标本的其他知情同意条款
保密	27	描述如何收集、使用和保存潜在和纳入的受试者的个人信息,以保护在试验前、试验中和试验结束后的信息保密性。
利益声明	28	整个试验的主要研究者和各个研究中心的财务和其他利益冲突声明
数据访问	29	申明谁有权使用试验最终数据集,并报告合同约定的对研究者该权利的限制
辅助和试验后护理	30	如果有辅助和试验后护理,描述其条款,并描述对那些因参加试验受到伤害的受试者进行补偿的条款
传播政策	31a	研究者和申办者将试验结果传达给受试者、医疗保健专家、社会公众以及其他相关组织的方案(如通过文献发表,在结果的数据中报告或其他分享数据的办法),包括出版限制条件
	31b	作者资格的指导原则以及拟使用的专业撰稿人
	31c	让公众可以查阅完整试验方案、受试者数据集以及统计学编码的方案(可选)
知情同意材料	32	知情同意书和其他相关的给予受试者和授权代理人的文件的模板
生物标本	33	如果进行了辅助试验,描述收集、实验室评估和保存生物学标本,用作本试验和在未来辅助研究中进行基因或细胞分析使用的方案。

2.7 科学估计合适的样本数量 在估算样本量之前,要充分理解研究的假设检验是属于优效性检验、非劣效性检验还是等效检验,根据科研假设的目的及其测量参数的性质,选择相应的统计计算公式进行样本量估算。估算的样本量是研究最少需要量,要充分考虑到受试者中可能有不合作、中途脱落、失访的情况,一般试验时增加 10%~20% 的观察对象。样本含量估计要求估计每组的样本数,估计率间或均数间差异时要符合客观事实,必要时应做预实验或文献调查^[5]。

2.8 选择正确的收集、整理与分析数据的方法 制定统一的病例报告表,收集临床资料,建立临床资料数据库,根据统计计划制定统计图表,实施数据核查、质量控制,根据主要及次要结局指标进行统计分析。

2.9 注意防治机遇、偏倚、混杂与交互作用所造成的误差 临床研究中的机遇是不可避免的,但可以通过增加样本量以及采取适当的抽样方式来加以控制。在试验设计阶段尽量采取随机、对照以及严格的诊断标准来控制选择偏倚;采用客观、量化的指标以及盲法来控制测量偏倚;采用配比、分层抽样、分层分析的方法来控制混杂偏倚^[6]。

3 国际临床试验方案设计规范(SPIRIT) 临床试验的方案报告推荐条目清单(SPIRIT 2013 checklist)见表 1^[7]。该清单对 SPIRIT 的各个条目做了简单解释,有助于研究者完整、透明、清楚地报告临床试验的方案。

4 涉及中药和针刺临床研究的干预报告规范 临床随机对照试验报告的条目应当遵循 CONSORT 声明,包括文题和摘要、引言、方法、结果、讨论和其他信息 6 个方面的信息^[8]。

4.1 如果干预措施为中草药,则应描述中草药的以下特征:(1)草药产品名称;(2)草药产品的特征;(3)给药方案和定量描述;(4)定性检验^[9]。

4.2 如果干预措施为针刺,则应描述针刺措施的以下特征:(1)针刺理论依据;(2)针刺措施的细节;(3)治疗方案;(4)辅助干预措施;(5)针灸师的资历^[10]。

4.3 对照干预措施 对照干预手段的预期作用,及其适宜用来治疗试验目标疾病的依据。如果对受试者实施了盲法,需要报告施盲方法。

4.4 对照组干预的细节 不论是假针刺还是其

他对照措施,都需要补充说明其相应详细实施方法以及选择对照措施的文献依据。

5 临床试验方案的注册与发表 为保证临床试验结果的真实性以及避免选择性结局报告偏倚,目前的临床试验都要求在患者入组前进行试验方案的注册与发表。试验方案注册可在 WHO 平台下的一级注册平台进行注册。也可以在美国 clinicaltrials.gov 进行注册,一旦注册了试验方案就应按照试验方案进行研究,不能随意更改方案内容。注册后的试验方案也可在 Trials, Journal of Clinical Trials 等国际杂志上进行发表。

参 考 文 献

- [1] 田少雷,邵庆翔. 药物临床试验与 GCP 实用指南[M]. 第 2 版. 北京:北京大学医学出版社, 2010:121.
- [2] Tetzlaff JM, Moher D, Chan AW. Developing a guideline for clinical trial protocol content: Delphi consensus survey[J]. Trials, 2013, 13: 176.
- [3] Chin R, Bairu M. Global clinical trials. Effective implementation and management[J]. Elsevier, 2011: 431.
- [4] Evidence-based Medicine Working Group. Progress in evidence-based medicine[J]. JAMA, 2008, 300(15): 1814-1816.
- [5] 王家良. 临床流行病学—临床科研设计、测量与评价[M]. 第 3 版. 上海:上海科学技术出版社, 2009:35, 156-158.
- [6] 刘建平. 循证中医药临床研究方法[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:61-69.
- [7] Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials[J]. BMJ, 2013, 346: e7586.
- [8] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials[J]. BMJ, 2010, 340: c869.
- [9] 费宇彤,刘建平. 国际草药 CONSORT 声明及中药临床试验报告规范化问题思考[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1): 89-94.
- [10] 费宇彤,刘建平. 针刺临床试验中有关治疗措施的报告——STRICTA 标准介绍及评价[J]. 中医杂志, 2007, 48(11): 983-985.

(收稿:2013-07-09 修回:2014-03-26)