

## · 专题笔谈 ·

## 临床干预试验与真实世界研究方法

刘建平



刘建平教授

根据研究的性质,临床研究分为干预性研究(临床试验)和观察性研究(分析性和描述性研究)。临床试验属于前瞻性干预性研究,是医疗干预措施评价的金标准,一般指随机对照试验,其中最严谨的是随机双盲、安慰剂对照试验。用于评价预防、治疗、康复措施的效果。由于干预性研究需要控制诸多影响评价的因素,也被称之为理想状态下的研究,这种研究与现实世界的环境不同,因此,在理想状态下评价证明有效果的干预措施(效力)如何能够在现实世界场景下发挥作用,是近年来研究领域范式的转变,即鼓励开展基于现实世界(也称为真实世界)的效果研究。这两种类型的研究特征有所不同(见表 1),研究者在设计阶段根据其目的,确定选择何种研究范式。

表 1 理想世界与现实世界研究(效力与效果比较)的特征

特征要素	效力研究	效果研究
对象(P)	高度选择	代表性
干预措施(I)	单一、标准化	复杂干预
对照(C)	安慰剂	阳性药
结局(O)	疾病特异性指标	患者相关结局
设计(D)	小样本、双盲	大样本、开放

## 1 现实世界临床研究提出的背景

过去 20 年来我国医改的目的主要集中在控制过高的医疗费用。我国地域辽阔,不同地区、不同医疗机构之间差异较大,研究与实践脱节,理想世界研究(controlled study, CTS)与现实世界研究(real world study, RWS)存在差距。医疗措施评价面临着何者为先的选择。CTS 的结果如何在现实世界中体现?这是转化医学要回答的问题。有“效力”(efficacy)的措施能否在现实世界中发挥作用,体现其效果(effectiveness)取决于以下因素:患者的依从性、医生的技术水平、干预措施的费用、对人体是否带来创伤、副作用或不良反应。现实世界的医

疗环境较为复杂,体现在疾病、干预措施、医疗创收、医保限制、患者的选择和偏好等。

那么转化研究中一个重要的问题就是,如何做好决策引导的临床研究?首先研究的问题必须来源于临床,而且当前的研究缺少答案,研究的设计理念要充分体现临床实际,评判研究结果能否改变临床实践,比如能否进入临床实践指南。

## 2 开展 RWS 的前提

RWS 本质上是观察性研究,即基于临床现实医疗环境之下开展研究,那么前提条件就是先有现实世界数据(real world data, RWD),然后通过 RWS 产生现实世界证据(real world evidence, RWE)。RWS 的典型代表为比较效果研究(comparative effectiveness research, CER),美国医学研究院(the Institute of Medicine)的定义为:通过比较各种医疗措施的获益和风险产生证据并综合证据,用于预防、诊断、治疗和监测某一病证以改进医疗服务的研究。产生证据主要涉及有关疾病筛查、诊断、预防、治疗、康复的临床研究,而综合证据则是基于多个临床研究证据的评价与综合,即系统评价与 Meta 分析。可见,CER 研究的特征是开展对比研究,所对比的不是安慰剂,也不是空白对照,而是临床实践中常用的治疗措施;评价结局为效果指标,而非效力,采用的设计能够反映现实世界的研究方法,例如观察性研究方法、注册研究、实效性随机对照试验、系统综述、横断面调查、数据库挖掘。所以,CER 又称为结局研究(outcome research),其结果能够反映现实世界患者的获益,可在亚组层次描述结果;对现实世界(real world)人群中测量获益;运用恰当的方法和数据资源。CER 产生的证据可为某一特定的临床决策或政策决策提供依据。

## 3 CER 适用于医疗决策的评价研究

医学具有鲜明的社会人文特征,患者有明显就医取向和偏爱,诊疗过程的复杂性(复杂干预),中医诊疗模式整体观、动态调理的特点,以患者为中心的结局评价(PRO),符合 CER 的方法。常用 CER 方法有系统综述与 Meta 分析、实效性随机对照试验、前瞻性队列研究(含注册研究)、病例对照研究、病例系列观察、横断面调查研究。

作者单位:北京中医药大学循证医学中心(北京 100029)

Tel: 010-64286760, E-mail: jianping\_l@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191015.325

经典的随机对照试验适用于探讨特异性疗效。比如,芪苈强心胶囊治疗心力衰竭随机双盲安慰剂对照试验。由于这类试验需要严格控制试验条件,其结果的外推性受限。因此,方法学家们对随机试验的设计进行改进,产生了实效性随机对照试验(加载试验)、单个病例的随机对照试验、集团随机对照试验、技能随机对照试验、分层随机试验等。经典的随机双盲安慰剂对照试验主要用于新药的疗效评价,用于评价“效力”(efficacy),即特异性疗效,适用于标准化的干预措施,具有严格的纳入与排除标准,并且在理想的研究环境下进行。而实效性随机对照试验最经典的模式是在常规治疗基础之上“添加”所要测试的干预措施,故也称为加载试验(add-on trial)。比如,中药+常规降糖治疗对比常规降糖治疗糖尿病,通常会评价成本—效果。然而,当患者不愿意被随机,或者知情以后不同意参与临床试验,或对治疗方案有明显的选择倾向时,则可以采用非随机对照试验,这时分组的依据可以按患者意愿分组,也可以交替分配(单双数)。需要说明的是,回顾性病例分析不属于非随机对照试验,非随机对照试验本意仍然属于干预性研究,与观察性研究不同。

观察性研究当中最常用的设计是队列研究,是把一群研究对象按是否暴露于某因素(或接受某种治疗措施)分成暴露组(治疗组)和非暴露组(对照组),随访适当长的时间,比较两组之间所研究疾病的发生率或病死率的差异,以分析这个(些)暴露(治疗)因素与疾病(结局)之间的关系。队列研究是流行病学观察性研究的经典方法之一,常用于病因和危险因素研究。这一设计近年来被引入疗效评价,此时暴露即为治疗措施,结局即为治疗结果,判断治疗与结局之间的关系(治疗—效果关联)。为了便于队列的建立,通常采用注册登记的方式形成不同的队列。因此,注册登记研究已经用于干预措施的疗效与安全性评价,系前瞻性地收集资料,事后根据暴露因素形成对照,可以研究多种因素,随访结局为疾病终点事件。中医药的疗效评价适合队列研究的设计,首先患者存在强烈的主观选择,部分患者拒绝参与随机对照试验,有时因伦理问题不适宜随机,如具备手术指征、母乳喂养、更年期雌激素替代疗法、晚期癌症患者,因此还适用于被随机对照试验排除的病患,如孕妇、儿童、老人、有合并症的患者。

流行病学观察性研究的第二种设计是病例对照研究,原本用于病因、危险因素及药物安全性的评价,该设计根据结局选择“病例”组,根据非结局选择“对照”组,既可以分析既往外部暴露因素,也可以建立关联,

但无法推断因果。用于疗效评价时,通常以事件或疾病终点作为病例与对照的选择依据,即根据主要疗效指标或安全性指标选择病例或对照,用于分析内部与外部特征及治疗措施,可用于疗效的探索和初步判断。此外,当无法设立同期对照时,可以选择病例系列研究和单个病例报告用于疗效的初步评价。病例系列(case series)最有价值的是“全或无病例系列”,即采用某治疗措施疗效显著,使大部分患者存活或者没有死亡发生。这类证据级别可以提升1到2级。单个病例报告(case report)适用于报告临床典型病例、超出预期的疗效,评价治疗措施潜在风险和不良反应,描述新发疾病或罕见病。病例系列研究和单个病例报告的优点在于可用于观察不适于临床试验研究的特殊人群,如老人、儿童和孕妇,观察特殊疾病、并发症和不良反应,这类研究的费用低廉,容易进行,可为未来研究提出假设和方向。其局限性在于真实性较差,不适用于其他患病人群,可能存在严重的发表偏倚,也可能高估观察的效果。

流行病学描述性研究方法——现况调查在循证医学的证据等级属于5级证据,是对某一时间点或某一较短时间内的现况或正在发生的事件进行描述。适用于了解现况和描述分布,了解相关影响因素,对过去某时间段的信息进行采集分析相关因素;可用于建立假设和发现相关因素。

总之,医疗措施的评价根据目的和需求可以选择干预性研究或观察性研究,也可以序贯、渐进地开展评价,目的是使研究结果能够应用于临床实践,改变医疗行为,研究者可以灵活选择。

#### 参 考 文 献

- [1] Initial National Priorities for comparative effectiveness research[OL]. [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=12648](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12648).
- [2] The PLoS Medicine Editors. Ensuring integrity in comparative effectiveness research: accentuate the negative [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(9): e1000152.
- [3] Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, et al. Developing a protocol for observational comparative effectiveness research: A user's guide[OL]. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/Methods-OCER.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/Methods-OCER.cfm).

(收稿:2019-10-27 在线:2019-11-04)

责任编辑:李荣荣

英文责编:张晶晶