

· 临床研究方法学 ·

序列多重分配随机试验设计方法及其在
中医药领域的应用探讨

曹卉娟 鲁春丽 刘建平

摘要 序列多重分配随机试验 (SMART) 设计是实施科学中的一种干预方案优化设计, 用于评价干预措施在实践场景下实施效果的研究。本文介绍了 SMART 设计的模式及资料分析方法, 结合中医药疗法的特点探讨了其在中医药疗效评价研究领域的应用可行性, 为中医药的评价研究提供了新的思路和方法。

关键词 中医药; 序列多重分配随机试验; 实施科学

Sequential Multiple Assignment Randomized Trial and Its Application in the Field of Chinese Medicine CAO Hui-juan, LU Chun-li, and LIU Jian-ping *Centre for Evidence-based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029)*

ABSTRACT Sequential multiple assignment randomized trial (SMART) design is a scheme optimization design of implementation science, which aims to evaluate the effect of intervention measures. This paper introduces the mode and analyzing method of SMART design, and discusses the feasibility of its application in the field of Chinese medicine (CM) evaluation, considering the characteristics of the CM therapies. This may provide a new idea for the evaluation of CM treatments.

KEYWORDS Chinese medicine; sequential multiple assignment randomized trial; implementation science

随着效力 (efficacy) 研究或效果 (effectiveness) 研究逐渐趋于成熟, 大量医学干预措施 / 疗法的疗效获得了循证医学 (evidence based medicine, EBM) 的高质量证据支持, 实施科学应运而生。既往已有文章介绍了实施科学的定义及常用研究方法^[1,2], 序列多重分配随机试验 (sequential multiple assignment randomized trial, SMART) 设计就是实施科学常用的研究类型之一。在 PubMed 中检索 SMART 研究的方法学文献可以追溯到 2007 年^[3], 但鲜见中文发表的相关研究。本团队在 2020 年初也发表了一篇方法学文章介绍了 SMART 研究类型的理念、应用目的和优势^[4], 本文着重围绕这一研究类型设计的模式 and 数据分析方法进行阐释, 并探讨其在中医药领域应用的可行性。

1 SMART 研究设计的定义与模式

1.1 定义

SMART 设计主旨在于通过多次重复调整干预方案来个性化地针对受试者疾病进程和治疗效果构建高效的适应性干预策略^[5-7]。每位受试者在 SMART 研究中都可能经历多个治疗阶段。每个阶段对应一个决策点, 所有受试者至少被随机分配 1 次, 部分或全部受试者也可能被随机分配多次。随机化发生在决策点的开始, 用以提供该阶段研究问题所需的不同干预手段的数据。因为不同干预手段的延迟效应影响, 在评估整体方案时先起效的不一定总反应性最佳, 故而针对慢性疾病需要随着时间和患者对治疗的反应不断调整方案时, SMART 设计能够评估治疗不同阶段的效果和治疗顺序的效果。相比于多次重复的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), SMART 设计能更好地评估干预措施顺序的影响, 因此被广泛应用于肿瘤、神经精神类疾病等慢性疾病的实施科学研究中。因为这类疾病往往进展缓慢, 需要根据患者的治疗效果调整方案, SMART 设计恰好能有助于形成最佳的动态治疗方案 (dynamic treatment regimes, DTR)^[8], 包括各成分的效果与时间顺序效果的综合结果。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81830115)

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: 010-64286757, E-mail: Liujp@bucm.edu.cn

edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20220128.061

1.2 研究模式

图 1 展示的是一个两阶段等比例分配的 SMART 研究设计模式, 所谓等比例分配 (equal probability allocation) 指的是每位受试对象都被随机分配 2 次。

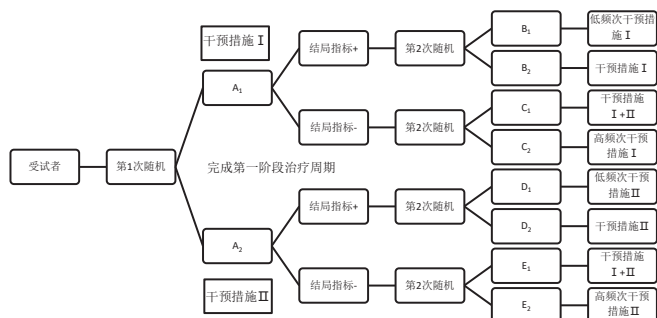


图 1 两阶段等比例分配的 SMART 研究设计模式图

经典的 RCT 仅为图中呈现的前半段内容, 即将受试对象随机分为两组, 各组接受不同的干预措施, 完成治疗周期后收集结局指标数据进行统计分析。SMART 设计在完成第一阶段治疗周期后, 根据患者对治疗的应答情况将他们自然分为应答组和不应答组, 这个应答与否的指标就是前文提到的决策点, 也是这个设计的关键触发因素 (tailoring variables)。对所在干预组有应答的受试人群通过二次随机分配到两组, 一组维持原有治疗, 另一组采用原有治疗的低频次治疗 (即降低治疗频次和力度); 对所在干预组没有应答的受试人群也通过二次随机分配到两组, 一组采用原有治疗的高频次治疗 (即加大治疗频次和力度), 另一组采用所观察的两种干预措施的联合治疗。如此, 研究者可以比较两种不同干预措施对疾病的干预效果, 也可以进而比较不同的干预顺序和组合对疾病的干预效果。这里的 B、C、D、E 仅仅是一个范例, 研究者可以根据自己的研究目的替换组合的形式和内容。比如 B2、D2 可以改为不治疗, 即通过前一阶段治疗效果已经达到预期目的, 这里可以不再继续干预; C1、E1 可以改为原有干预联合其他常规治疗手段; 在实施科学研究中 B、C、D、E 也可以是原有

干预采用的不同传播途径或频次。

图 2 展示的是两阶段非等比例分配的 SMART 研究设计模式, 即非所有人群都接受了第二次随机分配。

该研究第一阶段比较的是疗法 X 短期治疗与长期治疗的疗效差异。在决策点观察应答情况之后, 有应答 (即起效) 的受试者第二阶段继续应用疗法 X (这里也可以考虑终止治疗), 而无应答的受试者第二阶段被再次随机, 分别接受联合治疗 (X+Y) 或者更换治疗 (疗法 Z)。

此外, 根据研究目的需要 SMART 设计还可以是三阶段或更多阶段, 也可以是时变性的 (time-varying)。

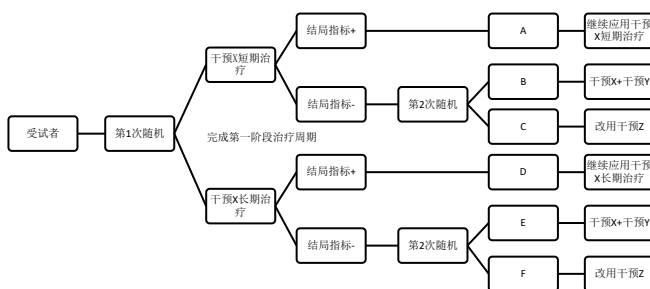


图 2 两阶段非等比例分配的 SMART 研究设计模式图

1.3 数据分析方法

以图 2 所示的研究设计为例, 将可能的研究问题和对应的数据分析对比组^[9]列在表 1 中呈现。

对于主效应的分析往往采用标准纵向数据分析方法, 如线性混合模型 (linear mixed models) 或增长曲线模型 (growth curve models), 这是基于析因实验设计的统计原理。比如表 1 中的主效应目标第一个研究问题的分析方法就相当于一个双臂的纵向 RCT 研究的数据分析。

对于嵌入式适应性干预方案的效果比较, 就是合并了不同亚组中的个体数据进行分析。比如图 2 中 A+B 两个亚组的人群数据合并对照 D+F 两个亚组人群的合并数据, 就可以采用一个回归分析来完成。

最终的优化目标分析可以采用标准调节分析

表 1 以图 2 的模式解析 SMART 设计中常见的 3 种研究目的数据分析情况

研究目的	研究问题举例	数据对比情况
主效应目标 (main effect aim)	第一阶段治疗的主效应: “适应性干预方案的起始治疗是短期的 X 疗法好还是长期的 X 疗法好?” 第二阶段治疗的主效应: “对于 X 疗法应答不好的患者是在原有基础上增加 Y 疗法好还是改用 Z 疗法好?”	A+B+C VS. D+E+F B+E VS. C+F
嵌入式适应性干预目标 (embedded adaptive intervention aim)	比较两种适应性干预方案: “是长期 X 疗法后续 Z 疗法对不应答的患者好还是短期 X 疗法后续 X+Y 联用更好?” 验证最佳的适应性干预方案: “四种嵌入式适应性干预方案哪种效果最好?”	A+B VS. D+F A+B VS. A+C VS. D+E VS. D+F 四项对照
优化目标 (optimization aim)	制定更深层次的适应性干预方案: “对于不应答且对 X 依从性不佳的患者是否应转为 Z 治疗?”	在对依从性分层的基础上分析 B+E VS. C+F

(standard moderator analysis)^[10], 在 RCT 产生的数据的标准调节分析中, 研究者通常将产生假设的回归模型与治疗交互作用项的基线协变量相匹配, 例如与人口统计学变量(年龄、种族/民族或性别)、共病(心理健康或药物使用)、或治疗史相匹配。这些回归模型通常有助于揭示干预措施的效果, 因为它们可以用来帮助解释哪些治疗效果强, 哪些治疗效果弱。此类分析通常也与 RCT 数据一起使用, 以确定调节变量(moderator)是否也是基线触发因素变量(tailoring variables)。这种分析类似于考虑治疗相互作用项的协变量回归, 只是明确强调不仅要探索基线因素, 还要探索中间触发因素变量。在图 2 的例子中, 这意味着在对疗法 X 不应答的人群中, 不仅识别基线变量以确定短期和长期 X 疗法哪个更好, 还要识别基线变量和触发因素变量, 以确定 X+Y 联用和 Z 疗法哪个更好。

2 中医药疗效评价特点与 SMART 研究设计应用的优势

2.1 中医药疗效评价研究特点

中医学诊疗的两大核心思想是“整体观”与“辨证论治”。中医学认为, 同一疾病在不同的发展阶段, 可以出现不同的证型。例如, 麻疹初期, 疹未出透时, 应当用发表透疹的治疗方法; 麻疹中期通常肺热明显, 治疗则须清解肺热; 而至麻疹后期, 多有余热未尽, 伤及肺阴胃阴, 此时治疗则应以养阴清热为主。这种针对疾病发展过程中不同质的矛盾用不同的方法去解决的原则, 是辨证论治的具体体现^[11]。

2.2 SMART 设计应用的优势及可行性

针对辨证论治的疗效评价, 目前仍多采用经典 RCT 的模式, 而正如前文所述, RCT 的主要目的是评价某个干预措施或某套整体干预方案的疗效, 可以用于经过 SMART 设计后所得到的最优方案的效果验证。若采用 RCT 来评价辨证论治的效果, 往往只能评价一整套辨证论治方案的整体效果, 并不能分阶段评价每个辨证处方适应性的效果, 也不能评价各个阶段处方顺序或剂量变化的效果。而 SMART 设计利用患者应答的异质性、共病性及复发可能性, 并通过构建和对比 DTR 来获得方案调整策略。它能同时研究治疗的最佳时机和后续疗法的效果, 在解决更广泛的问题时可以更接近真实的治疗过程。由于它的设计模式特点及优势, 笔者认为 SMART 设计可以用于中医药综合干预方案的效果评价, 或用于最优组合方案的研究。

2.3 中医药疗效评价研究中应用 SMART 设计

的构思

例如要评价辨证论治汤药对照中成药治疗某慢性疾病的效果, 可以设计 SMART 研究的第一阶段为辨证论治汤药组和中成药组对照, 在治疗一段时间后对于辨证论治方药组应答效果好的患者继续随机分为维持辨证论治汤药组和低频次汤药组、应答效果不好的患者进一步随机分为联合用药组或其他常规治疗组; 对于中成药组应答效果好的患者继续分为维持中成药治疗组和低频次中成药治疗组、应答效果不好的患者进一步随机分为联合用药组或其他常规治疗组。这个 SMART 设计可以同时回答“辨证论治汤药和中成药孰优孰劣”“中药效果好的患者能否在治疗一段时间后减量”“单用中药效果不好的患者是否应该联用其他药物或改用常规疗法治疗”等多个研究问题。

再比如, 针刺的干预频次都是每周 5 次、甚至每天 1 次, 而通过既往的定性访谈发现患者能接受的针刺干预频次仅为每周 2~3 次^[12], 要回答“针刺治疗慢性疼痛的治疗频次与疗效和患者依从性关系”的问题也可以设计 SMART 研究。参考图 2 的模式, 选择已证明针刺治疗有效的慢性痛症(P)患者作为研究对象, 第一阶段将患者随机分为相同穴位每周 5 次针刺治疗组和每周 2 次针刺治疗组, 观察一个治疗周期(例如 2 个月)后治疗效果及患者依从性, 对高频次治疗组应答效果好的患者维持原有治疗、应答效果不好的患者随机分为其他疗法组和联用其他疗法组; 对低频次治疗组应答效果好的患者维持原有治疗、应答效果不好的患者随机分为联用其他疗法组或其他疗法组。这样也可以同时回答“对慢性痛症 P 的针刺治疗采用高频次好还是低频次好”以及“对于不应答且对针刺治疗依从性不佳的患者是否应转为其他治疗?”等研究问题(参考表 1)。

检索 PubMed 及中国知网等多个电子数据库, 虽然有近百项研究采用了 SMART 设计, 其中仅 2020 年就有 6 篇已发表文献涉及 SMART 设计^[13-18], 但仅一项研究^[19]的干预措施包含了针刺这一中医疗法, 该研究的实施概况已经在开篇提及的方法学文章中有过描述^[4]。笔者认为, 无论是评价中药或针刺类非药物疗法的疗效, 还是评价实施中医药干预的依从性, 均可以考虑采用 SMART 设计模式。

3 对 SMART 设计的思考

3.1 适用的疾病类型受限

如前文所述, SMART 设计可以应用于肿瘤、神经精神类疾病等慢性疾病的实施科学研究中, 此类疾病一般很难痊愈, 可能会反复发作, 但可通过干预在

相对长的时间内保持稳定。这样才能运用序列多重分配的研究模式进行多阶段的疗效评价。因此,该种设计方法更适用于具有慢性、反复、变异强度不高等特点的疾病。

3.2 对研究伦理的考虑要更全面

与经典 RCT 不同,SMART 设计的受试对象可能会面临后续治疗方案的变更,研究者应该更关注伦理学问题。在第一轮随机治疗后,应考虑允许不应答的受试者退出、或再次获取受试者的知情同意后,进行第二轮随机。针对二次随机后仍然无应答的受试者,也需考虑早期脱离的机制,以便保护受试者的权益和安全,同时更客观的评估不同阶段的干预措施。

3.3 研究设计中的统计学挑战

SMART 模式在其设计阶段具有统计学挑战。由于整个试验中嵌入了多个 DTR,它们之间的相关结构使得样本量估算变得困难。本着探索最佳 DTR 的目的,既往研究从多个角度探讨了 SMART 设计的统计效能^[20, 21],也有 R 软件包专门用于计算它的样本量^[22],但尚未形成公认的方法。正如前文 1.3 中提到的,此模式数据分析的复杂性也使得其统计分析方法有别于常规的组间差异性检验,而关于具体方法的探索也尚未停止。

4 结语

尽管 SMART 设计在应用时还存在一定的局限性,但比较适合中医药治疗的特点和评价复杂性的需求。笔者认为有必要将评估适应性干预策略的 SMART 设计在中医药疗效评价领域加以应用。

参 考 文 献

- [1] 鲁春丽,曹卉娟,徐东,等.实施科学产生的背景、概念和国内外发展近况[J].中国中西医结合杂志,2020,40(11):1378-1380.
- [2] 鲁春丽,徐东,刘建平.实施科学在中医药与中西医结合领域应用的设计思路与方法[J].中国中西医结合杂志,2021,41(9):1113-1119.
- [3] Collins LM, Murphy SA, Strecher V. The multiphase optimization strategy (MOST) and the sequential multiple assignment randomized trial (SMART): new methods for more potent eHealth interventions[J]. Am J Prev Med, 2007, 32(5 Suppl): S112-S118.
- [4] 曹卉娟,刘建平. SMART 设计在中医非药物疗法疗效评价中的应用探讨[J].北京中医药,2020,39(1):78-80.
- [5] Lavori PW, Dawson R. Dynamic treatment regimes: practical design considerations[J]. Clin Trials, 2014, 1(1): 9-20.
- [6] Lavori PW, Dawson R, Rush AJ. Flexible treatment strategies in chronic disease: clinical and research implications[J]. Biol Psychiatry, 2000, 48(6): 605-614.
- [7] Kidwell KM. SMART designs in cancer research: past, present and future[J]. Clin Trials, 2014, 11(4): 445-456.
- [8] Murphy SA. An experimental design for the development of adaptive treatment strategies[J]. Stat Med, 2005, 24(10): 1455-1481.
- [9] Almirall D, Nahum-Shani I, Sherwood NE, et al. Introduction to SMART design for the development of adaptive interventions: with application to weight loss research[J]. Transl Behav Med, 2014, 4(3): 260-274.
- [10] Kreamer H, Frank E, Kupfer D. Moderators of treatment outcomes[J]. JAMA, 2006, 296(10): 1286-1288.
- [11] 郑洪新主编. 中医基础理论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [12] Cao HJ, Li X, Li XL, et al. Factors influencing participant compliance in acupuncture trials: an in-depth interview study[J]. PLoS ONE, 2020, 15(4): e0231780.
- [13] Chao YC, Trachtman H, Gipson DS, et al. Dynamic treatment regimens in small n, sequential, multiple assignment, randomized trials: an application in focal segmental glomerulosclerosis[J]. Contemp Clin Trials, 2020, 92: 105989.
- [14] Fernandez ME, Schlechter CR, Del Fiol G, et al. QuitSMART Utah: an implementation study protocol for a cluster-randomized, multi-level sequential multiple assignment randomized trial to increase reach and impact of tobacco cessation treatment in Community Health Centers[J]. Implement Sci, 2020, 15(1): 9.
- [15] Fortney JC, Heagerty PJ, Bauer AM, et al. Study to promote innovation in rural integrated telepsychiatry (SPIRIT): rationale and design of a randomized comparative effectiveness trial of

- managing complex psychiatric disorders in rural primary care clinics[J]. *Contemp Clin Trials*, 2020, 90: 105873.
- [16] Quanbeck A, Almirall D, Jacobson N, et al. The Balanced Opioid Initiative: protocol for a clustered, sequential, multiple-assignment randomized trial to construct an adaptive implementation strategy to improve guideline-concordant opioid prescribing in primary care[J]. *Implement Sci*, 2020, 15 (1): 26.
- [17] Micheletti RG, Pagnoux C, Tamura RN, et al. Protocol for a randomized multicenter study for isolated skin vasculitis (ARAMIS) comparing the efficacy of three drugs: azathioprine, colchicine, and dapsone[J]. *Trials*, 2020, 21 (1): 362.
- [18] Xu J, Bandyopadhyay D, Salehabadi SM, et al. SMARTp: A SMART design for nonsurgical treatments of chronic periodontitis with spatially referenced and nonrandomly missing skewed outcomes[J]. *Biom J*, 2020, 62 (2): 282–310.
- [19] Flynn D, Eaton LH, Langford DJ, et al. A SMART design to determine the optimal treatment of chronic pain among military personnel[J]. *Contemp Clin Trials*, 2018, 73: 68–74.
- [20] Almirall D, Compton SN, Gunlicks-Stoessel M, et al. Designing a pilot sequential multiple assignment randomized trial for developing an adaptive treatment strategy[J]. *Statistics in Medicine*, 2012, 31 (17): 1887–1902.
- [21] Crivello AI, Levy JA, Murphy SA. Evaluation of sample size formulae for developing adaptive treatment strategies using a smart design[OL]. University Park, PA: The Pennsylvania State University, 2007. Available at (accessed on 2022-1-5): <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=27B23AC4BF2FA2B5CF5E137377A7D346?doi=10.1.1.76.6634&rep=rep1&type=pdf>.
- [22] Artman WJ, Nahum-Shani I, Wu T, et al. Power analysis in a SMART design: sample size estimation for determining the best embedded dynamic treatment regime[J]. *Biostatistics*, 2020, 21 (3): 432–448.
- (收稿: 2020-05-13 在线: 2022-04-01)
责任编辑: 汤 静

Chinese Journal of Integrative Medicine (中国结合医学杂志) 荣获“2021 中国最具国际影响力学术期刊”

自 2012 年起, 中国知网和清华大学图书馆每年联合研制《中国学术期刊国际引证年报》, 通过 2 万余种国际学术期刊的文献引文大数据挖掘来分析我国学术期刊的国际被引证情况, 目的是为了客观反映我国学术期刊在国际学术研究领域的话语实情。

报告报道了我国学术期刊被国际期刊引用的他引总被引频次 (TC)、他引影响因子 (IF) 和影响力指数 (CI) 等重要的期刊评价指标, 遴选了 CI 排名 TOP 5% 的期刊为“中国最具国际影响力学术期刊”、TOP 6%~10% 的期刊为“中国国际影响力优秀学术期刊”。

自 2012 年至今, *Chinese Journal of Integrative Medicine* 均获评为“中国最具国际影响力学术期刊”。

杂志的发展离不开广大作者、读者以及专家的大力支持, 在此表示由衷的感谢。杂志也愿与广大科研工作者一起努力, 共同促进中西医结合事业发展。