

· 临床试验方法学 ·

证型变化随机对照试验的盲法技术

季聪华 曹 毅 陈 健 张 颖 刘 珊 李秋爽

摘要 辨证论治是中医诊疗的一个基本特征,基于证型变化随机对照试验的干预措施具有复杂性,给盲法的实施带来一定困难。本文介绍了一种双盲实现技术,在证型变化、改变用药情况下的随机对照试验中,通过两级药物编号、分阶段药物编号的方法,实现双盲。该方法既保证了研究者和研究对象处于盲态,又可实现患者不同证型条件下的用药变化,且不造成药物的浪费,具有科学性和可操作性。

关键词 随机对照试验;盲法;辨证论治

A Blind Technique Used in Randomized Controlled Trials of Treatment Based on Changes of Syndromes JI Cong-hua, CAO Yi, CHEN Jian, ZHANG Ying, LIU Shan, and LI Qiu-shuang *National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou (310006), China*

ABSTRACT Treatment based on syndrome differentiation is an essential feature of traditional Chinese medical diagnosis. The interventions based on changes of syndrome types in randomized controlled trials are complicated, leading to the difficulty of blind method enforcement. This article described a double-blind method. It could be used in randomized controlled trials under the condition of different syndrome types and different medications. It numbered drugs in two stages, and in two phases to achieve double-blind. This method not only guaranteed investigators and subjects to be in blinded conditions, but also achieved using different medications for patients of different syndromes. It also caused no drug waste. It was scientific and feasible.

KEYWORDS randomized controlled trials; blind method; treatment based on syndrome differentiation

随机对照临床试验的 4 个基本原则是随机、对照、重复和盲法^[1]。双盲临床试验是指临床试验中受试者、研究者、参与疗效和安全性评价的医务人员、监查员、数据管理员、生物统计学人员都不知道治疗分配程序,即不知道受试者归入哪一个组别^[2]。要保证双盲临床试验顺利完成的一个最基本也是最关键的环节就是临床研究用药物的编盲^[3]。对于中医临床研究,特别是在研究期间患者有证型变化,要根据证型变化进行调整用药的时候,实施双盲的难度很大。针对证型变化的情况,传统的做法有固定证型、结局评价者盲法、非盲的临床试验、队列研究、单组试验目标值法^[4]、定性研究^[5],以及基于医疗科研信息一体化系

统的数据挖掘分析^[6]等。笔者在实践中探索出一种可解决证型变化情况下的随机对照试验的盲法实施技术,探讨如下。

1 中医临床诊疗的辨证论治特征

辨证论治是中医临床诊疗的核心,是临床上取得疗效的关键^[7]。对同一疾病,具体到个体患者有病情轻重、邪气深浅、体质强弱的不同,病机有正虚、邪实的差别。在不同的患者身上,或在同一个患者的不同发病阶段,会表现出不同的临床特点,即有不同的证型特征,对不同证型进行辨识,并以此为依据进行辨证用药,是中医不同于西医治疗的关键特征,也是中医诊疗方法能取得临床疗效的关键。传统的中医临床试验方法为了降低实施难度和统计分析难度,采取统一临床干预措施,放弃辨证论治,不管患者在诊疗过程中证型是否有变化,采用统一不变的中药干预措施,就违背了中医临床诊疗的本质。面对中医临床研究的特殊性^[4],要在科研方法学上有所突破,盲法设计技术是关键之一。

基金项目:国家中医药管理局基地建设专项(No. JDZX2012172)

作者单位:浙江省中医院国家中医临床研究基地(杭州 310006)

通讯作者:季聪华,0571-87072860, E-mail:jchi_2005@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 07. 0869

2 传统的盲法实施过程及原理

新药临床试验的盲法技术,具有成熟的、规范的操作方法。假定需要实施一个具有 3 个研究中心,按 1:1 进行随机分组,240 例样本的双盲随机对照研究,传统的盲法实施过程如下。

2.1 产生临床研究随机分组盲底

根据临床研究方案,通过 SAS、SPSS 等统计软件产生包含研究中心、患者序号、分组符号(A 和 B)和药物编号信息的随机分组表(表 1)。随机分组表中药物编号与分组符号之间的对应关系,是进行编盲的依据。

表 1 随机分组表

中心号	均匀随机数	区内秩次	分组符号	药物编号
1	0.124 3	1	A	1
1	0.687 5	3	B	2
1	0.324 5	2	A	3
.....				
3	0.768 7	3	B	238
3	0.886 3	4	B	239
3	0.421 3	2	A	240

2.2 将药物编号分成 A、B 两部分

以随机分组表的分组符号(A 和 B)为分类依据,将随机分组表(表 1)分解成 A 组的药物编号表(表 2)和 B 组的药物编号表(表 3)。

表 2 A 组的药物编号表

中心号	均匀随机数	区内秩次	分组符号	药物编号
1	0.124 3	1	A	1
1	0.324 5	2	A	3
.....				
3	0.421 3	2	A	240

表 3 B 组的药物编号表

中心号	均匀随机数	区内秩次	分组符号	药物编号
1	0.687 5	3	B	2
.....				
3	0.768 7	3	B	238
3	0.886 3	4	B	239

2.3 贴药物标签

将 A、B 组的 2 种药分别放置于不同房间。将 A 组的药分别贴上表 2 的药物编号,将 B 组的药分别贴上表 3 的药物编号。完成后,将两个不同的房间的药物混合起来,就形成了具有连续编号 1~240 的药物系列。

2.4 盲法效果

表 1~3 的信息都处于保密状态。在研究实施过

程中,受试者根据入组的先后顺序,对应不同的药物编号,接受相应编号的药物,而该编号的药物是 A 还是 B,是处于盲法状态的。

3 证型变化随机对照试验的盲法实施技术

证型变化的随机对照试验是指在研究过程中,患者所出现的证型不是固定不变的,而是在不同的阶段有不同的证型,用药也需要随之变化。假定上述案例在病情发展过程中会出现 3 个证型,临床需要根据不同时期,不同证型的变化相应使用不同的药物,根据传统盲法实施的原理,逐步探讨盲法的实施过程,具体如下。

3.1 方案一

针对 3 种证型,为同一个患者同时准备 3 种药物,药物编号 1(为与传统药物编号区别,称之为药物编号 1)前冠以证型号,其编盲过程如表 4~6 所示。

表 4 随机分组表

中心号	均匀随机数	区内秩次	分组符号	药物编号 1		
				证型 1	证型 2	证型 3
1	0.124 3	1	A	1-1	2-1	3-1
1	0.687 5	3	B	1-2	2-2	3-2
1	0.324 5	2	A	1-3	2-3	3-3
.....						
3	0.768 7	3	B	1-238	2-238	3-238
3	0.886 3	4	B	1-239	2-239	3-239
3	0.421 3	2	A	1-240	2-240	3-240

表 5 A 组随机分组表

中心号	均匀随机数	区内秩次	分组符号	药物编号 1		
				证型 1	证型 2	证型 3
1	0.124 3	1	A	1-1	2-1	3-1
1	0.324 5	2	A	1-3	2-3	3-3
.....						
3	0.421 3	2	A	1-240	2-240	3-240

表 6 B 组随机分组表

中心号	均匀随机数	区内秩次	分组符号	药物编号 1		
				证型 1	证型 2	证型 3
1	0.687 5	3	B	1-2	2-2	3-2
.....						
3	0.768 7	3	B	1-238	2-238	3-238
3	0.886 3	4	B	1-239	2-239	3-239

方案一的弊端是显而易见的,因为不知道具体某个患者会出现什么证型,是否变化,怎么变化,3 种药物之间的比例关系如何,都不知道,所以必须同时为一个患者准备足够量的 3 种药,而事实上,按照规定的疗程,到研究结束,只会用掉 1/3 的药物,大幅增加了研

究成本,造成了巨大浪费。

3.2 方案二

考虑到方案一的药物浪费问题,可设计同一证型的药物(包括试验药物和对照药)在同一组的不同患者间进行调剂,这样就可以有效利用起所有的药物。把证型 1、证型 2、证型 3 的试验药和对照药共 6 种,进行随机编号(比如本例中,A 组的证型 1 的药物编号为 1,证型 2 的药物编号为 6,证型 3 的药物编号为 3;B 组的证型 1 的药物编号为 4,证型 2 的药物编号为 5,证型 3 的药物编号为 2)。为与前述药物编号区别,称之为药物编号 2,其编盲过程如表 7~表 9 所示。

表 7 随机分组表

中心号	均匀随机数	区组内秩次	分组符号	药物编号 2		
				证型 1	证型 2	证型 3
1	0.124 3	1	A	1	6	3
1	0.687 5	3	B	4	5	2
1	0.324 5	2	A	1	6	3
.....						
3	0.768 7	3	B	4	5	2
3	0.886 3	4	B	4	5	2
3	0.421 3	2	A	1	6	3

表 8 A 组随机分组表

中心号	均匀随机数	区组内秩次	分组符号	药物编号 2		
				证型 1	证型 2	证型 3
1	0.124 3	1	A	1	6	3
1	0.324 5	2	A	1	6	3
.....						
3	0.421 3	2	A	1	6	3

表 9 B 组随机分组表

中心号	均匀随机数	区组内秩次	分组符号	药物编号 2		
				证型 1	证型 2	证型 3
1	0.687 5	3	B	4	5	2
.....						
3	0.768 7	3	B	4	5	2
3	0.886 3	4	B	4	5	2

方案二相对于方案一在成本节约上有明显改进,但也存在弊端。这个弊端在于医生可能会根据已有患者接受的药物编号,可以推断出同一组的患者,虽然不会知道该组患者是 A 组还是 B 组,毕竟存在了一定的盲法缺陷。

3.3 最佳方案

基于方案一能很好地做到完全盲法,方案二可以有效避免药物浪费,将二者的思想结合起来,就可以实现优化的盲法方案。具体的实施过程如下。

3.3.1 产生临床研究随机分组盲底

根据临床研究方案,通过 SAS、SPSS 等统计软件产生包含研究中心、患者顺序号、分组符号(A 和 B)和一级编号、二级编号信息的随机分组表,如表 10。

3.3.2 将药物编号分成 A、B 两部分

以随机分组表的分组符号(A 和 B)为分类依据,将随机分组表(表 10)分解成 A 组的药物编号表和 B 组的药物编号表。

3.3.3 给药物的大包装贴标签

将 A、B 组的 3 种证型 6 种药分别放置于不同房间。将 A 组的 3 种药的大包装上分别贴上 A 组对应的一级编号,将 B 组的 3 种药的大包装上分别贴上 B 组对应的一级编号。完成后,将两个不同的房间的药物大包装混合起来,就形成了具有连续编号 1~6 的大包装药物系列。

3.3.4 给药物的小包装贴标签

在研究实施过程中,应用计算机系统,内置随机表,受试者根据入组的先后顺序,获得顺序号,根据顺序号对应的 A、B 组别和证型类型,获得对应的一级药物编号 X。计算机系统根据内置表 10 中患者顺序号、一级编号与二级编号的对应关系,提示发药者,取大包装编号为 X 的药物,并在小包装上贴上相应的二级编号。

3.3.5 盲法效果

将表 10 的信息内置于计算机系统中,处于保密状态。在研究实施过程中,受试者根据入组的先后顺序,

表 10 随机分组表

中心号	均匀随机数	区组内秩次	分组符号	一级编号			二级编号		
				证型 1	证型 2	证型 3	证型 1	证型 2	证型 3
1	0.124 3	1	A	1	6	3	1-1	2-1	3-1
1	0.687 5	3	B	4	5	2	1-2	2-2	3-2
1	0.324 5	2	A	1	6	3	1-3	2-3	3-3
.....									
3	0.768 7	3	B	4	5	2	1-238	2-238	3-238
3	0.886 3	4	B	4	5	2	1-239	2-239	3-239
3	0.421 3	2	A	1	6	3	1-240	2-240	3-240

对应不同的大包装药物编号,而小包装的药物编号只与证型和患者顺序号有关,不会暴露研究对象接受的药物是 A 还是 B,也不会发现同组受试者,所以很好地做到了双盲。

4 证型变化随机对照试验盲法技术的应用前景

盲法措施是临床研究科学保证的一个重要措施,对于短周期的中医临床研究,由于证型相对固定,则一般涉及单一药物,盲法处理的方法相对成熟,不管是否采用计算机系统,都可以实现。而对于一些慢性疾病诊疗方案的研究,比如血液病、恶性肿瘤等,由于病情周期较长,在病情周期内经常会出现证型的变化。而中医诊疗方案的最主要的特色就是能及时辨别这些证型的变化,做出相应的药物调整,从而起到疗效作用。所以在这一类病种的研究过程中,应体现这些证型的变化,以及相应的药物调整。由于证型变化而带来的干预措施的复杂性,必须通过科研方法学层面进行解决。计算机信息技术则可以很好地帮助我们将随机化和盲法思想加以实现^[8,9]。当然在实际临床过程中,中医师辨证中存在的 inconsistency,尤其是在多中心研究当中,有诸多中医师涉及患者的治疗,由于辨证的不一致性,可能会导致治疗方案制定的不准确性。在科研项目开展之前应加强培训,统一辨证标准。在研究开始之前,应有相应的证型分布比例预期,以便于确定不同药物的配置比例。也可以根据研究的进展,分阶段补充相应的药物,达到节约药物的目的。

基于证型变化的随机对照试验的盲法技术是一种设计方法,它的关键思想是实行二级药物编号、分阶段药物编号,所以很好地与证型变化的特点结合起来。它可以嵌入到中央随机系统^[9]、数据管理系统^[8]等计算机系统中,可以轻松实现我们所需要的双盲。当然,假如 A 跟 B 在外观上不可能做到完全一样时,则可以

采用双盲双模拟的方法。双盲双模拟技术为治疗药与对照药各准备一种安慰剂,以达到治疗组与对照组在用药的外观及给药方法上的一致^[3]。基于证型变化的随机对照试验的盲法技术同样适用于双盲双模拟的情况。

总之,基于证型变化随机对照试验的盲法技术虽然只是科研方法学的一个小改进,却可以实现一大类具有证型变化特点的中医临床研究的双盲,它的推广应用和发展前景值得我们期待。

参 考 文 献

- [1] 季聪华,陈华,陈健,等.试验性中医临床研究设计的基本原则及特殊思考[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(10): 2194-2196.
- [2] 陈坤主编.医学科研设计原理与方法[M]. 北京:中国时代经济出版社, 2005.
- [3] 王国芳,谢琪,王晓菲. 双盲双模拟临床试验的药物准备及编盲[J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(4): 308-310.
- [4] 季聪华,曹毅,陈健.单组试验目标值法在中医临床研究中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1589-1591.
- [5] 刘建平.定性研究与循证医学[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(2): 165-167.
- [6] 刘保延,周雪忠,李平,等.个体诊疗临床科研信息一体化平台[J]. 中国数字医学, 2007, 3(6): 31-36.
- [7] 王小宁,霍介格. 中医治疗大肠癌的思路与方法探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(9): 681-682.
- [8] 季聪华,吕宾,毛威,等.中医单病种临床研究数据管理系统的多用户设策略[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(9): 2052-2053.
- [9] 季聪华,曹毅,许茂盛,等.中医临床研究信息化的作用和方法[J]. 中医药管理杂志, 2013, 21(2): 133-135.

(收稿:2013-01-10 修回:2013-11-16)

欢 迎 投 稿 欢 迎 订 阅