

• 系列讲座 •

临床流行病学

第一讲 临床试验 (一)

李 辉

临床试验 (clinical trials) 是一种经过精心设计的医学研究方法, 常用来评价药物、疗法和预防性干预措施的效果。临床试验在医学研究方法学上, 属于实验性研究的范畴, 不同于观察性研究。后者是真实地观察疾病自然史, 前者则是人为地干预疾病自然史并客观评价其效果。

临床试验的基本原理是根据一定的条件, 选择研究对象。然后按随机化原则将他们分为两组, 一组研究对象接受所要评价的药物、治疗或预防措施, 称为实验组; 另一组研究对象不接受这些处理, 称为对照组。然后对两组研究对象用相同方法, 随访观察相同的时间, 测量和比较两组研究对象中, 疾病临床转归 (痊愈、好转、死亡) 或发病等指标是否存在差别, 以此评价治疗和预防措施的效果。

临床试验有别于观察性研究的主要特征有下述几方面。

1. 临床试验中的研究对象既可以是病人 (疗效评价), 也可以是健康人 (预防效果评价)。

2. 治疗和预防措施是人为地施加到研究对象身上的, 这类措施可能有效, 也可能产生某些副作用。

3. 研究对象必须按随机化原则分配到实验组和对照组。两组的研究对象为来自同一总体的抽样人群。除了要评价的药物、疗法等措施之外, 其它影响实验结果的各种因素在实验组和对照组中的分布应该完全相同, 使两组受试者具有较好的可比性。在控制研究者尚未认识的未知因素对实验结果的影响方面, 随机化分配是保证这些未知因素分布均衡的重要手段。

4. 实验组接受防治药物, 而对照组接受安慰剂。安慰剂是一种在外型、颜色、味道等方面与防治药物完全一致, 但不含防治药物的制剂。使用安慰剂的目的是为了避免和识别受试对象主观心理因素对研究结果的影响。

5. 实验组和对照组均按盲法进行前瞻性观察来判定防治药物或疗法的效果。采用盲法的目的是为了在测量观察指标时来自研究者和受试者人为的影响。

一项成功的临床试验必须满足下述两点: (1) 对实验组的治疗效果及副作用作出无偏估计; (2) 确定实验结果能够外推到总体病人或总体人群。

一、临床试验的历史回顾: 早期的临床研究多是病案分析性质的临床经验总结, 如某药或某疗法治疗某病若干例疗效观察。这类研究报告所获结论的科学价值是极其有限的。其原因在于: (1) 研究的病例缺乏代表性, 因而其结论不能外推到总体病人; (2) 未设立平行的对照组, 因而不能进行合理的比较鉴别, 已观察到的所谓治疗效果可能是非治疗措施的作用, 甚或是病人的自愈; (3) 所谓的疗效多是在研究终点时所能收集到的病例的统计分析, 而那些研究中途退出, 特别是因疗效不明显, 或感到有不适副作用而退出治疗的受试对象, 则未被统计进计算有效率公式的分母中去。但是, 这类临床工作, 无疑也为评价疗效积累了大量的资料, 有选择地利用此类资料仍然有一定的参考价值。

在上述临床疗效观察性研究的基础上, 将所获得的治疗结果与历史资料相比较, 以此对疗效做出评价。例如肝癌不经治疗, 几乎是百分之百死亡。假定某疗法治疗10例肝癌, 获得6例治愈的结果, 虽然该研究未设立一平行的对照组, 但根据历史的经验, 完全可以肯定其疗效。这里使用了对照的原则, 而且对照的基础是真实的。使用历史资料作对照, 进行疗效评价必须注意其应用的条件: (1) 所研究疾病的自然史 (发病原因、机理、临床过程、并发症及自然转归等) 必须明确; (2) 所利用的历史资料应和要比较的资料有很好的可比性, 特别是病例的选择标准

(病例的定义及分类)、疗效的判定标准、观察指标的定义和测量方法等应完全一致；(3)失访率应较低，且失访者不应都是无效者。这类研究的分析采用了历史对照的原则。历史对照研究设计的特点是不必设立平行对照，可以使所有的病人都得到最新药物或疗法的治疗。此外因不设平行对照还可节省研究经费。这种研究设计常被临床医师用来评价疾病自然史已非常明确的某些疾病的疗效。但对某些疾病自然史不甚明确的疾病，对其治疗效果的评价，不设立平行对照，几乎很难产生科学的结论。

很多临床疗效评价虽采用了平行对照设计，但实验组和对照组的确立往往都不是遵循随机化分配的原则，而是凭研究者的主观愿望，或是按病人的意愿。例如某项评价蛇毒溶栓作用的研究中，将医院甲收治的心肌梗塞病人作为实验组均接受蛇毒治疗，而医院乙收治的心肌梗塞病人作为对照组而接受传统治疗。该设计可能遇下述问题：(1)两医院收治的心肌梗塞病人的病情严重程度、病型等临床特征及其它影响病人预后的因素可能严重缺乏可比性；(2)两医院所采用的病例诊断及疗效评价指标的标准可能明显不一致；(3)两医院的仪器设备和护理水平可能差距甚大。这种将某些医院的病人作为实验组，而将另一些医院的病人作为对照组是很难保证组间可比性的。用愿接受某疗法或某种药物的受试者作为实验组，而不愿接受该种治疗者作为对照组，这种设计常因两组受试者对疗效的敏感性不同，同样会影响研究结果的真实性。上述两类性质的研究属于非随机化分组的临床对照试验，其缺点是两组受试者在病情、病型、病程等临床特征方面可能严重不可比。

随机对照实验是当代临床研究中采用最多的研究设计。该种实验设计由于使每个受试者都有平等的机会进入实验组或对照组，因而可保证两组间的可比性。受试者被严格随机分组，可保证影响病人预后的因素在两组间分布均衡，从而避免各种混杂偏倚的影响。但这种设计仍存在部分不足：(1)不适用于发生概率极低的副作用的评价，如棉酚作为男性避孕药服用后引起的低血钾软瘫，其发生概率约为五分之一，因需要大量受试对象导致实施研究计划遇到很大困难；(2)也不适用于某些远期副作用的评价，如母亲使用雌激素与子代阴道癌关系的研究，采用前瞻性的观察几乎是无法尽快得出结论的；(3)由于使用了空白对照或接受其它治疗的平行对照，使观察对象成倍增加，需更多的研究经费；(4)存在

一定的医学伦理学问题。设立平行对照，使近半数的人不能获得新药或疗法的“有效”治疗，这显然有遭“缺乏人道”谴责的危险。但是不设立平行对照可能把无效的药判为有效，如本世纪初曾报告乙烯雌酚治疗先兆流产的疗效非常好，然经严格随机双盲对照试验却证实根本无效。此外，不设平行对照常不易发现副作用的存在，导致一些有严重副作用的药继续被使用，同样缺乏医德。如早产儿给高浓度氧气致婴儿晶状体后纤维增生而失明，不设平行对照则很难发现这一问题，无辜受害者还会不断出现。尽管随机对照试验有上述各种不足之处，但与其它形式的临床研究设计比较起来，仍是最好的临床试验方法。

二、采用随机对照实验设计的原因：

1. “疗效”是多方面的因素所决定的：在接受某种治疗措施的实验组中，在研究终点时所统计出来的“疗效”，往往是多种因素的效应交织在一起的综合作用，成功的临床试验研究应能将不同效应区分开，使治疗措施的效应客观地暴露出来。决定“疗效”的因素包括如下几点。

(1) 治疗措施：治疗措施如果确实有效，研究所观察到的临床“疗效”应包含治疗措施的效果在内；

(2) 疾病特征：由于生物学的个体差异，往往导致了同一种疾病在不同个体中表现出来的疾病特征不一致。疾病的特征是由疾病的自然史决定的。所谓疾病自然史指各种疾病都有自己的发生、发展和结局特征。每种疾病都将经历：①病理发生期（症状发生前期）：指从疾病发生到出现最初的临床症状和体征之前这一阶段；②临床期：从疾病表现出临床症状体征到疾病的结局产生。结局可表现为疾病的痊愈、慢性状态甚或死亡，同一疾病病人可呈现不同的结局。在临床期，不同病人可表现出不同的病程病型，其病情轻重也可不相同。几乎每种疾病都有一定的自愈率，只是高低不同而已。某些慢性疾病如癌症，一旦患病后，几乎都要死亡，但从发病到死亡这段时间（即生存期），不同病人也不相同。每种疾病如不采取人为的预防和治疗，都表现出自己特有的疾病自然史特征。当采取一定的预防和治疗手段后，疾病自然史所表现的特征可以改变。临床疗效评价使用的指标（痊愈、死亡、病程及生存期等）往往受疾病自然史的影响，如某病的治愈率中可能有一定比例的病例是自我康复，而非治疗所致。不同病型病情的患者，对治疗反应可能也不同，如接受同种有效药物治疗的一组病人其疗效高可能与该组病人中轻型病人占的比例大有关。对于一些疾病自然史不清楚的疾

病,由疾病本身的特征所决定的“疗效”,不设立可比的对照组则很难与治疗措施的真实疗效加以区分开来。

(3)安慰剂效应:某些疾病的病人,由于依赖医药而表现的一种正向心理生理效应,在使用主观症状的改善情况作疗效评价指标时,“疗效”可能包含有安慰剂效应在内。

(4)霍桑效应:某些疾病的病人,因迷信有名望的医生或医院,或厌恶某医护人员,或不相信某医院而产生的一种心理生理效应,对疗效的影响可以是正的,也可以是负的。

(5)人为偏倚的效应:在临床试验中各种人为造成的偏倚可以使真实的疗效被歪曲,主要受下述偏倚的影响:①选择偏倚:因选择的受试病人不能代表总体而仅代表部分病人所产生的误差。“疗效”受具有不同疾病特征的个体构成比例(或称对治疗敏感者的比例)的影响;②观察(测量)偏倚:对病例诊断的定义或疗效评价指标的定义不当或测量不准确而产生的误差。无论是临床症状、体征的观察还是临床实验室检查,其测量的可靠程度都影响着“疗效”。③混杂偏倚:影响结局指标发生的各种预后因素(病型、病情及病程等)在实验组和对照组中分布不均衡而产生的误差。设计不当或受试对象严重丢失而致组间可比性破坏,会对真实疗效产生明显的影响。

在对照组中,同样按与实验组相同的观察指标

和方法,记录所谓的“疗效”,而在决定实验组“疗效”的五类因素中,除治疗措施不对该组“疗效”产生影响外,其它四类因素均可能会对所谓的对照组“疗效”产生影响。

2. 来自无对照实验的结果不可靠:由于实验组的“疗效”是上述五类因素决定的,而评价“疗效”的指标如显效率、有效率或病死率等,反映的是这五类因素交织在一起的作用,如不设立对照组根本无法确定治疗措施(药物)在实验组总的“疗效”中占多大比重,因而仅凭实验组中统计出来的这些评价指标的数据是很不可靠的。但是,由于实验组和对照组的本质差别在于前者接受某种治疗而后者不接受这种治疗,而其它四类因素只要实施设计严谨的实验方案,均可使之在两组中均衡,因此便可利用实验组与对照组各自“疗效”的差值,将治疗措施(药物)真实的疗效揭示出来。如此临床试验的疗效才是客观可靠的结果。在治疗措施副作用的评价方面,道理也是一样的。例如药物安妥明使用说明书上告诫,恶心为常见的副反应,这一结论是来自无对照实验观察的结果,而严格的随机对照研究发现,使用安慰剂病人(对照组)恶心发生率6.2%(173/2789),与服用安妥明的病人(实验组)的同一副作用发生率7.6%(84/1106)统计学上无显著性差异。

(待续)

婴儿急性呼吸道感染患病相关因素分析

徐贵发¹ 赵长峰¹ 韩玉荣¹ 王菊生²

急性呼吸道感染(ARI)是主要由微生物引起的小儿常见病,监测报道婴儿患病率高达65%以上。对不同群体婴儿ARI发病有影响的因素少有报道,笔者对此进行了分析讨论。

一、对象与方法:随机抽取273例农村婴儿,经询问其母亲得知婴儿是否患过由医生确诊的感冒、支气管炎、肺炎和其它情况。

二、结果与讨论:(1)ARI罹患率在独生婴儿和非独生婴儿分别为60.5%和81.0%,二者差异有非常显著性($P < 0.01$)。小儿呼吸系统抵抗力很脆弱,容易感染ARI。非独生婴儿患病情况之所以较独生婴儿严重,主要原因之一是其同胞兄、姐频繁广泛与外界接触被传染而使其患病危险性显著增加。(2)

男、女婴儿ARI罹患率分别是66.2%和74.8%,差异不显著($P > 0.05$),提示他们对ARI的易感性可能相近似。(3)母亲文化程度高、低者的婴儿罹患率分别为66.2%和73.4%,差异也不显著($P > 0.05$)。文化程度较高的家庭成员尤其是与婴儿接触密切的母亲,在减少小儿肠道传染病如腹泻的发病方面,作用是很大的,可通过注意饮食卫生、改善家庭卫生状况而控制婴儿患病。尽管其母亲文化程度高的婴儿ARI患病率较低,但本组资料表明母亲文化程度在减少婴儿患急性呼吸道感染方面的重要性并不显著。

(收稿:1995-02-28 修回:1995-04-10)

1 山东医科大学预防医学系 250012 济南市
2 济南市中心医院