

## PRECIS研究进展

胡贵平 胡亚楠 詹思延

100191 北京大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生系(胡贵平), 流行病学与卫生统计学系(胡亚楠、詹思延)

通信作者: 詹思延, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.03.031

**【摘要】** 随机对照试验(RCT)可分为评估效力的解释性试验和评估临床效果的实用性临床试验(PCT)。PCT反映了临床实际条件下的干预效应,具有一定的外推性,但其内部真实性相对较差。与此相反,解释性试验是在理想条件下进行,其内部真实性较好,而外推性较差。但在RCT实际设计中,PCT和解释性试验并不是截然分离的两个极端,有许多RCT同时兼有两种设计的属性。PRECIS通过评价RCT设计的解释和实用两方面,指导如何实行干预和试验设计,使RCT在内部和外部真实性之间达到平衡。目前国内对PRECIS介绍甚少,更未见应用的报道,基于此以下介绍PRECIS基本原理、特点及应用,以期临床试验设计提供参考。

**【关键词】** 随机对照试验; PRECIS; 实用性试验; 解释性试验

**基金项目:** 国家科技重大专项(2012ZX10005009-002)

**Progress in research of pragmatic-explanatory continuum indicator summary** Hu Guiping, Hu Yanan, Zhan Siyan

Department of Occupational and Environmental Health (Hu GP), Department of Epidemiology and Biostatistics (Hu YN, Zhan SY), School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhan Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Randomized controlled trial (RCT) can be designed as explanatory trial and pragmatic/practical trial (PCT) for clinical effect evaluation. The pragmatic/practical trial reflects the intervention effect under actual clinical condition, which has relatively good extrapolation, but its internal validity is relatively poor. In contrast, explanatory trials conducted under ideal conditions have better inner validity but inferior external validity. However, in the design of RCT, PCT and explanatory trials are not always opposite. Many RCTs have the properties of the two designs at the same time. Pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS) can be used in the design of RCT for the balance between internal validity and external validity. There are few available reports about the application of PRECIS in China at present, so this paper summarizes the basic principles, characteristics of PRECIS and the application of PRECIS in order to provide reference for the clinical trial design in China.

**【Key words】** Randomized controlled trial; Pragmatic-explanatory continuum indicator summary; Pragmatic/practical trial; Explanatory trial

**Fund program:** National Science and Technology Major Projects of China (2012ZX10005009-002)

1. 概述: 随机对照试验(RCT)由于采用严格的随机化,最大限度平衡了各种已知和未知混杂因素的影响,因此被视为干预措施效果评价研究设计的金标准<sup>[1-2]</sup>。而干预措施的效果可以是理想条件下显示的理论疗效或效力(efficacy),也可以是在实际或接近实际的医疗环境下显示的临床效果(effectiveness)。与此相对应,RCT可以分为评估效力的解释性试验(explanatory trial)和评估临床效果的实用性试验(pragmatic/practical trials),后者又称为实用性临床试验(pragmatic/practical clinical trial, PCT)。解释性试验非常必要,但近年来对PCT的需求程度也越来越高。在RCT实际设计中,PCT和解释性试验并非截然分离,通常许多RCT同

时兼有两种设计的一部分属性。在RCT设计中由于综合考虑解释性和实用性而开发了PRECIS (Pragmatic-explanatory continuum indicator summary),有助于研究者了解一项RCT的实用或解释程度,为临床医生、政策制定者、患者、研究人员、资助机构乃至公众更好决策<sup>[3-6]</sup>。PRECIS模型在评价干预研究效应的试验设计阶段具有很高应用价值,但当前很少实际应用于临床试验设计项目<sup>[3]</sup>。通过检索万方数据资源系统和 中国学术期刊网络出版总库等多个中文医学数据库发现,国内尚无应用PRECIS模型评价一项临床研究的实用性和解释性(效力或效果)的案例。为此本文介绍PRECIS,旨在助力临床试验,尤其PCT的设计更趋完善。

2. 原理与方法: 临床试验设计包括实用性和解释性。PCT 常用来衡量一种治疗方法或干预措施在日常的临床实际中的效果, 而解释性临床试验是用来衡量一种治疗方法在理想条件下的治疗效能<sup>[4,7]</sup>。在常规临床环境下, PCT 纳入标准和干预措施均相对较灵活, 获得的数据亦相对粗糙, 不利于评价干预效应及进一步观察。与此相反, 解释性试验对每名研究对象所作的诊治和监测均较细致, 关心干预措施的效力(在实际临床中其干预措施可能无效)<sup>[4,7-9]</sup>。相对解释性试验, PCT 的内部真实性明显偏低, 但其外部真实性较好, 具有一定外推性, 两者主要区别见表 1。一项临床试验是倾向于解释性还是实用性, 对研究者、临床医生、政府决策者、患者及社会产生的影响明显不同。研究者在判定某项干预措施的潜在效应时, 通常选择一个较理想的条件以观察干预措施的效应; 而对于政府资助的干预性试验, 更希望了解效应在现实环境中是否有效, 则更倾向于使用实用性研究来观察干预在实际环境的效果, 此时实际试验设计是否符合研究目的对资助者、研究者至关重要。

然而, 许多 RCT 通常兼有两种试验设计的属性, 无法将解释-实用两者完全分开<sup>[10]</sup>。为有助于研究者了解试验设计目的及判断一项临床试验的实用或解释程度, 由 25 名临床试验、方法学、统计学和临床专家组成的国际团队共同开发构建了 PRECIS 模型, 并于 2009 年在临床流行病学杂志 (*J Clin Epidemiol*) 和加拿大医学会杂志 (*CMAJ*) 同时刊出<sup>[4-5]</sup>。

PRECIS 模型通过描述一项研究多个维度阐述试验的解释性和实用性, 因而能更好反映临床特征<sup>[4]</sup>。该模型由一项试验的 10 个维度组成统一的轮状模型<sup>[4-5]</sup>。10 个维度分别为入选标准 (eligibility criteria)、试验组干预措施的灵活度 (flexibility of the experimental)、对照组干预措施的灵活程度 (flexibility of the comparison intervention)、对照组干预者专业水平 (comparison practitioner expertise)、试验组干预者专业水平 (experimental practitioner expertise)、随访强度 (follow-up intensity)、结局指标 (outcome)、研究对象的依从性 (participant compliance)、干预者的一致性 (practitioner adherence) 和初步分析 (primary analysis)<sup>[11]</sup> (图 1)。应用该模型需要获得各维度的得分信息, 并绘制 PRECIS 模型图以及根据各维度得分和总分判定的实用或解释程度。

模型图中轮缘表示高度实用性, 轮轴表示高度解释性<sup>[5,12]</sup>。

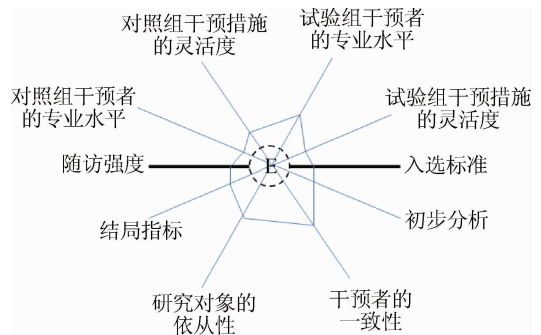


图 1 PRECIS 模型图

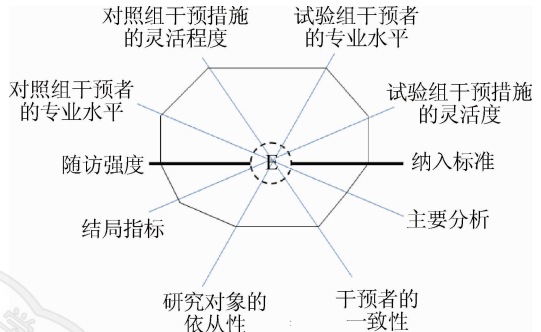


图 2 PRECIS 模型中 DOT 试验示意图

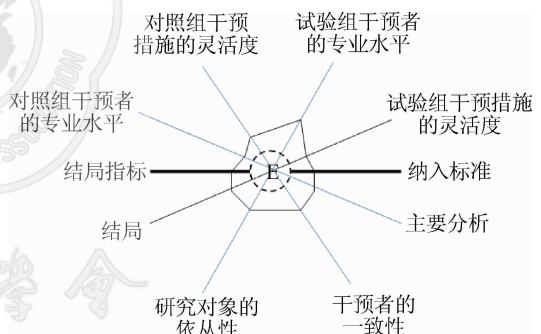


图 3 PRECIS 模型中 NASCET 示意图

即试验中某个维度越偏向解释性, 其维度落点则越靠近轴心; 反之, 某个维度越偏向实用性, 则相应维度的落点就越靠近轮缘。图 2、3 分别为高度实用性试验 (directly observed treatment, DOT 试验) 和高度解释性试验 (carotid endarterectomy trial, NASCET) 的 PRECIS 轮状图。在特定的

表 1 解释性试验与 PCT 的主要区别<sup>[8-9]</sup>

项目	解释性试验	PCT
问题	效力: 干预措施有无(生物学)作用	效果: 干预措施在常规环境中能否起作用
环境	“理想”环境	常规环境
研究对象	经过严格筛选; 若依从性差或可能抵消干预效应, 通常被排除	只要有临床适应症, 很少设定其他限制条件
样本量	相对较少	相对较大
干预措施	一般较单一; 由临床专家或专职研究人员严格按照要求实施, 并密切监测依从性	一般比较复杂; 措施实施者可以是试验中的“干预者”, 如同在常规临床环境中一样, 对依从性不作特别要求
结局指标	一般是替代指标或中间变量, 观察时间较短	为公共卫生关注的指标, 随访期一般较长
与实际工作关系	间接; 试验设计很少考虑实施该干预在常规环境中的决策需要	直接; 考虑到实施该干预的常规环境及现有其他措施, 为满足现实的决策需要而设计

临床背景下PRECIS模型可评价一项干预试验的适用性,向研究者提供全面信息,通过提示研究设计的不足,指导研究者如何实行干预和试验设计,使RCT在内部真实性和外部真实性之间达到平衡。例如,评价一种药物上市后的实际疗效,其中更希望试验设计偏向实用性,而PRECIS评定其试验设计若偏向解释性,则提示试验设计与研究目的不符,提示研究者的思考和设计应更偏重实用性方向。譬如选择常规环境,应放宽纳入标准或更加灵活干预措施。而评价新药的疗效则与之相反。Riddle等<sup>[6]</sup>调查小组发现,PRECIS模型有助于在研究设计过程中详细讨论试验设计相关的问题、制订与项目目的相一致的设计及在不同参与者之间取得共识。

3. PRECIS应用现状:PRECIS突出了解释性和实用性是统一而非对立的关系。试验设计者可根据一项试验多方面的因素综合考虑,阐述试验的普遍性和应用性,避免出现对试验的错误分类。全面评估研究项目的干预临床特征,为研究者提供研究的全面信息、指导干预以及试验设计<sup>[3]</sup>。在临床试验中通常有来自不同文化背景的成员,而PRECIS模型可以协助参与整个试验项目的跨学科设计人员联合开展调查,并建立共识,以评估研究设计<sup>[13]</sup>。Riddle等<sup>[6]</sup>曾在行膝关节置换术的患者中开展了一项应对疼痛技能培训的随机干预试验,该研究团队成员来自生物统计学、内科学、外科学、物理治疗、心理学等多个领域,其中一些研究者具有系统设计和实施类似实用性研究的经验,但也有人只是参与过类似的研究。考虑到研究团队背景的多元性,在设计阶段,该研究团队选择了PRECIS模型并使各项目组成员达成一致,同时确定试验设计与其目的符合程度,经一致性检验表明最后达到较高符合程度。同样,Glasgow等<sup>[14]</sup>开展肥胖研究时,针对3个独立研究团队共同设计研究方案,也通过PRECIS方法使各团队间对研究的主要问题达成一致。

为使研究人员能快速识别和选择感兴趣领域的设计研究并减少偏倚,PRECIS通常以不同参与研究设计的委员独立判定和集体成员共同判定两种方式对各维度评分。然而,PRECIS评分并非简单地从解释到实用的过程,而是需要多种因素考虑的综合判定。研究者应判断是采用RCT还是调查性研究,抑或干预措施是在理想或极端情况下有效,还是在平时临床实践环境中有效,以及PRECIS各维度信息的完整性,否则某一维度描述不清晰,则可能认为倾向于实用性等因素影响PRECIS评分。Bratton等<sup>[15]</sup>在设计一项罕见皮肤病的临床干预试验时,无法确定探讨两种药物的应用是更具临床效果还是其理论效果,为此Bratton等6名成员组成独立专家小组,各成员分别独立完成PRECIS模型各维度的评分,最后选择了最接近实用性的试验。在另一项研究中,Bratton与同事共同给3项结核治疗干预试验评分,各自结合专业知识确定PRECIS轮状模型的辐条,并采用盲法各自进入某一领域,结果发现PRECIS工具有助于发现研究设计的缺陷,且协助研究者分析研究设计的实用性<sup>[16]</sup>。

RCT一直被公认为是评估临床干预措施效果的最强有力方法。然而并非所有的干预评价均需要RCT。有的RCT

可能违背伦理,或者不切实际,其中有些阻碍了干预措施对精神健康效果评价的研究。Tosh等<sup>[17]</sup>摘录2010年11月科克伦考科蓝精神分裂症组试验注册和在线(Cochrane Schizophrenia Group Trials Register and Medline)的10个关于精神分裂干预的研究设计方案,让3名评审专家根据Thorpe等提出PRECIS的10个维度,分别对上述10个RCT研究方案的各维度独立打分(每项均为1~5分,1=解释性强,5=实用性强),并根据得分计算各维度的均数、方差和Kappa值。结果3名独立评估者间的可靠性较高(Kappa=0.72),表明PRECIS模型的判断在突出和量化RCT设计阶段具有重要作用。

PRECIS模型中每个维度的得分范围并非不变,可根据研究者的设计不同,PRECIS模型各维度得分有很大变化。例如,Selby等<sup>[13]</sup>开展的一项戒烟试验,评分专家包括对戒烟感兴趣的家庭医生、精通药物经济的康复医师、关注药物上瘾和烟草依赖的医生、知晓经济学的药剂师和具有药物经济学与政策建议经验的咨询顾问。由于各专家关注的领域不同,利用PRECIS量表评估戒烟试验非常困难。为尽力达到一致以及了解试验设计的符合程度,该研究组选择评分范围为0~20分,并利用Delphi方法进行两次评分,最终各专家对试验项目的实用性和解释性达成一致<sup>[18]</sup>。

4. 小结:RCT的研究结果直接运用到社区医疗保健和制定公共卫生政策可能存在一些问题<sup>[19]</sup>。在解释性试验设计中起作用的干预措施,应用到实际环境中并非有效,因为干预对象、实施条件和依从情况均可能有差异,且生物学意义有效并不意味着实际环境中对患者的健康或生活一定获益;同样,PCT受实际环境中多重因素的影响,获得的实际干预效应可能远小于或大于解释性试验的影响<sup>[8]</sup>。许多RCT均兼有两种设计的部分属性,因而实际应用中将PCT和解释性试验截然分离并非适宜。PRECIS模型综合考虑RCT设计的各维度,可形象描述一项研究的解释性和实用性程度,有助于研究者明晰试验设计是否适应其目的。因此,PRECIS模型在RCT的研究设计具有重要意义。

PRECIS模型在判断临床试验的解释性或实用程度上具有独特作用,而在试验设计中的价值亦不容忽视。PRECIS模型的评分系统在一定程度上克服了群体评价工具内部真实性不明确的弱点<sup>[19]</sup>。但一项试验研究具有多面性,其真实性也受多种因素的影响,PRECIS模型有必要进一步完善。Witt等<sup>[20]</sup>认为有必要开发一个量表测试PRECIS的实用性,评估在何种程度上RCT的证据与临床及卫生政策决策有关。因而PRECIS也可能并非在所有健康干预效应研究中均适用,但在临床研究设计阶段确定其目的,帮助不同研究者间达成一致,以及判断研究设计与目的是否相符十分有益<sup>[5,11,21]</sup>。随着PRECIS模型的进一步开发和改进,在临床试验研究设计中,研究者将可以兼顾临床实际环境条件下获取干预的实用性和解释性,改善研究设计使其符合研究目的,为临床干预设计试验提供更加有力的证据<sup>[19]</sup>。总之,PRECIS模型在辅助RCT设计方面具有广泛的应用前景。



利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, Medical Research Council. STREPTOMYCIN treatment of tuberculous meningitis[J]. *Lancet*, 1948, 1(6503): 582-596. DOI: 10.1016/S0140-6736(48)92003-0.
- [2] 唐金陵, 江宇, 张宏伟. 随机对照试验//李立明. 流行病学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 128-163.  
Tang JL, Jiang Y, Zhang HW. Randomized controlled trial//Li LM. *Epidemiology* [M]. 6<sup>th</sup> ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007: 128-163.
- [3] Elder WG, Munk N. Using the Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS) model in clinical research: application to refine a practice-based research network (PBRN) study[J]. *J Am Board Fam Med*, 2014, 27(6): 846-854. DOI: 10.3122/jabfm.2014.06.140042.
- [4] Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers[J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62(5): 464-475. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.12.011.
- [5] Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers[J]. *CMAJ*, 2009, 180(10): E47-57. DOI: 10.1503/cmaj.090523.
- [6] Riddle DL, Johnson RE, Jensen MP, et al. The Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS) instrument was useful for refining a randomized trial design: experiences from an investigative team[J]. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63(11): 1271-1275. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.006.
- [7] 张彦红, 梁伟雄, 朱磊, 等. 实用性临床试验与解释性临床试验的比较[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(2): 161-164. DOI: 10.3321/j.issn:1003-5370.2009.02.018.  
Zhang YH, Liang WX, Zhu L, et al. Comparison of pragmatic clinical trials and explanatory clinical trials[J]. *CJITWM*, 2009, 29(2): 161-164. DOI: 10.3321/j.issn:1003-5370.2009.02.018.
- [8] 杨祖耀, 詹思延. 随机对照试验的新进展//詹思延. 流行病学进展. 第12卷[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 377-400.  
Yang ZY, Zhan SY. New development of randomized controlled trial//Zhan SY. *Progress in Epidemiological*. Vol. 12 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 377-400.
- [9] Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2003, 3: 28. DOI: 10.1186/1471-2288-3-28.
- [10] Karanickolas PJ, Montori VM, Devereaux PJ, et al. A new "mechanistic-practical" framework for designing and interpreting randomized trials[J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62(5): 479-484. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.02.009.
- [11] Koppelaar T, Linmans J, Knottnerus JA, et al. Pragmatic vs. explanatory: an adaptation of the PRECIS tool helps to judge the applicability of systematic reviews for daily practice[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(10): 1095-1101. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.11.020.
- [12] Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement[J]. *BMJ*, 2008, 337:a2390. DOI: 10.1136/bmj.a2390.
- [13] Selby P, Brosky G, Oh PI, et al. How pragmatic or explanatory is the randomized, controlled trial? The application and enhancement of the PRECIS tool to the evaluation of a smoking cessation trial[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12: 101. DOI: 10.1186/1471-2288-12-101.
- [14] Glasgow RE, Gaglio B, Bennett G, et al. Applying the PRECIS criteria to describe three effectiveness trials of weight loss in obese patients with comorbid conditions[J]. *Health Serv Res*, 2012, 47(3 Pt 1): 1051-1067. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2011.01347.x.
- [15] Bratton DJ, Nunn AJ, Wojnarowska F, et al. The value of the pragmatic-explanatory continuum indicator summary wheel in an ongoing study: the bullous pemphigoid steroids and tetracyclines study[J]. *Trials*, 2012, 13(1): 50. DOI: 10.1186/1745-6215-13-50.
- [16] Bratton DJ, Nunn AJ. Alternative approaches to tuberculosis treatment evaluation: the role of pragmatic trials[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(4): 440-446. DOI: 10.5588/ijtld.10.0732.
- [17] Tosh G, Soares-Weiser K, Adams CE. Pragmatic vs. explanatory trials: the Pragmascope tool to help measure differences in protocols of mental health randomized controlled trials[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2011, 13(2): 209-215.
- [18] Kovach CR. Trading perfectionism for pragmatism[J]. *Res Gerontol Nurs*, 2015, 8(1): 2-3. DOI: 10.3928/19404921-20121201-01.
- [19] Loudon K, Zwarenstein M, Sullivan F, et al. Making clinical trials more relevant: improving and validating the PRECIS tool for matching trial design decisions to trial purpose[J]. *Trials*, 2013, 14(1): 115. DOI: 10.1186/1745-6215-14-115.
- [20] Witt CM, Manheimer E, Hammerschlag R, et al. How well do randomized trials inform decision making: systematic review using comparative effectiveness research measures on acupuncture for back pain[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32399. DOI: 10.1371/journal.pone.0032399.
- [21] O'Mullane D, James P, Whelton H, et al. Methodological issues in oral health research: intervention studies[J]. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2012, 40 Suppl 1: 15-20. DOI: 10.1111/j.1600-0528.2011.00661.x.

(收稿日期: 2015-08-03)

(本文编辑: 张林东)