

真实世界研究与随机对照试验、单病例 随机对照试验在临床治疗性研究中的 关系比较

李敏 时景璞 于慧会

【导读】 真实世界研究、随机对照试验及单病例随机对照试验在设计及具体的实施环节上存在明显不同。随机对照试验属于新治疗措施实施前的研究,真实世界研究属于新治疗措施实施后的研究。两者不是对同一个问题的平行论证,而是承启关系。精心设计的随机对照试验是临床上任何干预措施效果评价的基础,其结果需要真实世界研究的进一步验证及拓展补充,综合考虑二者才是最佳的选择。单病例随机对照试验更易在短时间内获得一些特殊病例的信息,是随机对照试验结果的良好补充,也是一定条件下最经济的真实世界研究。

【关键词】 真实世界研究; 随机对照试验; 单病例随机对照试验; 临床治疗性研究

Relationship between the 'Real World' research, randomized controlled trial and number of one randomized controlled trial in clinical therapeutic study LI Min, SHI Jing-pu, YU Hui-hui.

Evidence-Based Center of Liaoning Province, Department of Clinical Epidemiology, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: SHI Jing-pu, Email: sjp56@yahoo.com

【Key words】 Real world research; Randomized controlled trial; Number of one randomized controlled trial; Clinical therapeutic research

临床工作及其研究是十分复杂的过程。不同个体虽患同种疾病,但临床表现互有差异,且临床反应的变化也不尽相同。因此,无法获得同一干预措施下不同个体的相同治疗效果;加之有的治疗措施缺乏真实性和实用价值,从而使得疗效评价成为一个难题。近些年来,普遍采用试验性的研究结果作为证据指导临床实践活动,其中以随机对照试验(RCT)最为受到重视,但由于RCT属于药物面市前研究,对研究对象的选择、治疗措施的应用等均有严格的限定。因此,其所谓的真实结果并非适用于每一个病例个体。目前,绝大多数临床工作者已经认识到RCT结果的外推性存在着一定的局限性^[1]。近年来,真实世界研究(real world research, RWR)作为研究热点已引起了广大医务工作者的关注,对如何应用临床试验的结果指导临床实践问题引起广泛地思考。何为RWR?与RCT、单病例随机对照试验

(number of one randomized controlled trial)是何种关系?三者间有何区别?如何权衡三者的利弊?本文为此阐述。

1. RWR的定义及产生背景:RCT纳入标准化的病例样本,应用标准化的治疗方案,采用随机、对照、盲法、客观的效应指标对试验结果进行测量和评价,以获取干预措施的治疗效力。单病例随机对照试验为传统RCT的革新,将随机对照的原理应用于单一病例,以单个病例自身作为对照,对单个病例进行双盲、随机、多次交叉的试验,旨在明确哪一种药物对患者更有效^[2]。虽然RCT是评价未面市新药及新干预措施疗效的“金标准”,但它只能提供在“理想”环境下干预的结果信息,然而在真实临床环境下,存在特殊人群用药、联合用药等许多复杂的问题。如何评价药品及干预措施的有效性和安全性呢?显而易见,RCT往往不适合于这种接近真实实践环境的研究。因此,引入了一种新的研究理念——RWR^[1,3]。

“真实世界”的概念早被提出^[4],直到1993年,Kaplan等^[5]在591例高血压患者中开展雷米普利的疗效评价,首次以发表论文的形式提出了RWR,但

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.03.021

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院临床流行病学教研室 辽宁省循证医学中心

通信作者:时景璞, Email: sjp56@yahoo.com

该方法的具体应用可能比这个名词提出的时间还要早。随着生物医学知识更新率的加快,临床及基础研究的方法学理论也在不断发展。RWR就是在这种环境下发展起来的一种新研究方法。关于RWR在疗效研究中应用的具体讨论,仅是近十多年才兴起。RWR起源于实用性临床试验,属于药物流行病学范畴,是指在较大的样本量(覆盖具有代表性的更广大受试人群)的基础上,根据患者的实际病情和意愿非随机选择治疗措施,开展长期评价,并注重有意义的结局治疗,以进一步评价干预措施的外部有效性和安全性。RWR涵盖的范围较RCT更宽,除治疗性研究之外,还可用于诊断、预后、病因等方面的研究。RWR的目的旨在获得更符合临床实际的证据,使研究结果更易转化到临床实践中。

RWR与RCT、单病例随机对照试验既有区别,又有联系,在临床实践及研究中正确把握各自的特点很有意义。

2. RWR与RCT比较:

(1)临床研究时期与研究目标:RCT属于药物面市前研究,关注的是效力研究(efficacy trials),即药物或干预措施能否在理想、严格控制的环境下产生预期的效果,着重于干预措施的内部有效性,即期望获得高质量的研究证据;RWR属于药物面市后研究,关注效果研究(effectiveness trials),即评价药物在真实临床环境下的治疗效果,重在外部有效性。严格执行的RCT具有很大的价值,其内部有效性强,提供了药品及治疗措施获准面市所必须的有效性和安全性方面的基本信息,但当将其结果应用到日常决策上时,RCT效力不足的现象就很明显,会出

现一些高质量RCT结论缺乏临床实际应用价值的现象。直到最近,研究的重点也多侧重于RCT和Meta分析,而基于大人群或心脏注册表的RWR研究却很少受到关注^[6-8](表1)。

(2)研究时间及设计方案:RCT研究时间通常较短;以试验性方法为主,类试验为辅,如RCT、交叉对照(COD)、同期对照(CCT)等^[9]。RWR一般进行较长的临床观察和随访,对健康结局有较好的评价;并根据不同的研究目标和内容选择设计方案,包括观察性研究和分析性研究,如现况调查、病例对照研究及队列研究等,其中以现况调查较多。可进行药物面市后的安全性、利用情况、不良反应及医政管理方面的研究。主要是在特定的时间范围内对一定范围人群中药物及相关事件的关系进行研究,分析某人群药物使用后不良反应的发生情况,从而反映出该药物不良反应发生率及其特征的信息。

(3)研究质量控制手段:高质量的RCT要求在研究过程中采用随机分配、盲法、标准化治疗,有时甚至需要使用安慰剂,通过上述措施,可以对已知、未知的或未观察到的混杂因素进行调整,这是突出优势。但也可能产生三方面弊端。一是限制结果的外推应用,在RCT中,如果多数患者因无法随机接受干预治疗而排除,那所得结果也仅适用于与类似RCT中符合入选标准的病患;二是影响结果的可靠性,例如在一项RCT研究中^[10,11],具有冠状动脉搭桥术(CABG)指征及冠状动脉介入治疗(PCI)禁忌症的患者,由于不能随机地分配到各组,而无法进入RCT(如左主干狭窄或严重的弥漫性三血管病变),且该研究排除复杂病患(这些患者恰恰是目前接受

表1 RWR与RCT的差异

项 目	RWR	RCT
研究性质	效果研究;外部有效性强	效力研究;内部有效性强
研究时间	较长	较短
研究对象	无特殊要求	年龄范围较窄,一般排除特殊人群
设计方案	观察分析结果为主	试验性
纳入/排除标准	宽泛	严格
样本量	大样本量,尽量覆盖广泛的患者人群	有限
病情	复杂	简单
随机分配	不采用	研究的前提
用药情况	复杂,根据患者病情及意愿选择	限制合并用药,用药条件控制严格
干预情况	不干预,只观察和记录	干预
盲法、安慰剂	不使用	使用
结局测量	有广泛临床意义的指标	以一个特定症状或特征为评价目标
混杂因素	只对已知的混杂因素进行调整	对已知、未知或未观察到的混杂因素进行调整
偏倚	观察者偏倚	选择性偏倚
制约	成本;编码错误和数据丢失	结论的外推
伦理	重点考虑,但易满足	多方面重点考虑

CABG 的主要人群),故纳入一个已知不能从 CABG 获益的人群,这些试验绝对得出 CABG 不如 PCI 的结论;三是不符合临床实际。而 RWR 的设计思路与之相反,患者对诊疗的选择完全取决于病情和自己意愿,是一个非随机、开放性、不使用安慰剂的非盲试验,与现实医疗环境更接近,不存在外推困难的问题,结果也相对真实可靠,但也由于“开放”产生了明显的观察者偏倚。

(4)研究纳入和排除标准:RCT 通常是在严格的纳入和排除标准下入选研究对象,年龄宽泛,一般排除特殊人群及病情严重、合并症较多的复杂病例,强调的是标准化样本人群,即纳入同质患病人群。这种高度选择限制了许多 RCT 结果的应用。这些研究中所包含的病患往往与全体患病人群不同,不能代表日常医疗中遇到患者的真实情况,导致 RCT 所获得的疗效不能代表疾病的全貌,其代表性及外部真实性有一定局限性。Meta 分析虽可累计病患的数量,但它基于 RCT 研究,无法解决研究人群与目标人群存在差异的问题。相比之下,RWR 采用较宽泛的纳入标准和较少的排除标准,获得一组与试验结果外推人群保持一致的受试者,大大减少了选择性偏倚。

(5)样本量和代表性:众所周知,即使是最完美设计和实施的研究也可能由于样本量过小而不能准确回答研究的问题。同理,如果一个研究效力低的试验未发现其差异有统计学意义,则无法确定是否两种治疗确无差异,还是由于样本量小使结果产生偏差。所以对于 RCT 与 RWR 来说,样本量都是考察结果真实性的重要指标。显而易见,RWR 采用较宽泛的入选标准,尽量覆盖广泛患者人群的设计思路,使其样本量远远超过 RCT,并在大样本基础上进行亚组分析比较,结果更有说服力。强有力地增加了研究对象的代表性。因此 RWR 可获得用 RCT 无法得到的患者人群疗效评价结果。

(6)干预及用药情况:RWR 与 RCT 在干预、用药情况、结局测量指标上也有所区别。RWR 中,受试者的用药情况复杂,患者依病情及意愿主动选择治疗措施,研究者也不对合并用药及用药条件进行限制;并按照实际需要治疗,只观察和记录。若需要对对照组,选择公认有效的干预措施。相比之下,RCT 对用药控制较严格,用药较单一;采用干预和对照措施。总体说,RWR 强调真实的治疗,RCT 强调标准化的治疗。

(7)结局测量指标和数据采集、管理及统计分析

方法:RCT 的结局测量多以一个或者一些特定病症或体征为评价目标,而 RWR 结局测量多采用有广泛临床意义的指标,如病死率、复发率、伤残程度、生活质量等,因此更具临床实用价值;二者都强调应严格控制数据采集、管理和分析过程,所采用的统计学方法基本相同,如 χ^2 检验、Fisher 检验、log-rank 检验、ROC 曲线、Kaplan-Meier 生存曲线。

(8)伦理学问题:这是 RCT 的核心,贯穿于研究始终,需要经过临床药物伦理审查及受试者的知情同意。RCT 在实施过程中可能会涉及多方面的伦理问题,首先 RCT 设计可使半数患者未接受新疗法,安慰剂使用不当也会对受试者带来伤害;其次,一种新制剂,无论在动物实验时多么有效和安全,在应用到人体时,都可能出现一些程度不同的不良反应。另外,按照伦理学要求,为避免受试者长期接受疗效较差的治疗,绝大多数 RCT 的持续时间都较短;同样,按受试者损害最小化的原则,为避免过多的受试者接受可能疗效较差的治疗或发生不良反应,充分保证受试者的权益,伦理学要求在 RCT 前计算样本量,确定具有检验效能和得出良好可信度估计值的最小样本量。众所周知,大样本和持续时间较长的研究,更易反应出新药及治疗措施的远期效应及其不良反应,但由于伦理学要求,导致 RCT 持续时间及样本量与伦理学原则互相制约。同 RCT, RWR 也必须遵守医学伦理学规定,需受试者知情同意,并通过伦理委员会审查,但这是在患者知情选择下进行的,受试者不会接受没有任何效能的治疗,更易满足伦理学要求;且 RWR 是对真实的用药情况进行“汇总分析”,不存在干预等问题,故伦理学原则不会对研究时间、样本量等因素产生制约。

(9)局限性:结论外推性较差是制约 RCT 的重要原因,RWR 虽很大程度上克服了该问题,但由于巨大的样本量,使开展 RWR 的成本相对昂贵,庞大数据的收集整理增大了工作难度。使用注册表分析时也可能存在潜在编码错误和数据丢失的问题。

3. RWR 与单病例随机对照试验比较:后者是对传统 RCT 方法的革新,故 RWR 有别于 RCT 之处,也多有别于单病例随机对照试验。但由于采用单病例研究获得 RCT 研究无法替代的患者人群治疗措施,二者又有明显不同。简言之,与 RCT 相比,单病例随机对照试验采用单病例,随机分配的对象是药物或干预措施,而不是受试者。与 RWR 相比,单病例随机对照试验针对某个或某些临床特征病例,应用最少的样本量,短时间内作出治疗决策,花费较少人

财力,多适合于一些慢性病及病重、多并发症的研究。可以说单病例随机对照试验对一些特殊病例更易在短期内获得结果,是RCT结果的良好补充,也是一定条件下最经济的RWR。

4. 结语:综上所述,RCT与RWR不是对同一个问题的平行论证,也不是替代关系,而是承启关系。在新治疗措施面市前,RCT提供基础的安全性及有效性方面信息,从而使具有临床效力且相对安全的治疗措施及时面市;在新治疗措施获准面市后,精心设计的RWR反映实际用药的真实效果,作为RCT研究的补充。RCT是临床上任何干预措施效果评价的基础,没有RCT结果作为前提,任何外部有效性结果都会受到质疑。但RCT的结果需要RWR的进一步验证及拓展补充,二者综合考虑才是最佳选择。涉及到一些特殊病例,单病例随机对照试验更易在短时间内获得结果,是对RCT及RWR的良好补充。虽然RWR很大程度完善了药物面市后研究的信息,但存在观察者偏倚、成本高等问题仍需进一步完善。

严格开展的RWR是开展治疗措施再评价研究的一种新思路,必将在保障有效用药、安全用药及医疗企业的健康发展上,发挥重要作用^[12]。与此同时,也可逐步将RWR应用于难于开展RCT的中药有效性及安全性等方面的评价上,以期深入理解其真实临床效果,并得到国际上的认可^[13]。总之,只有将RCT、单病例随机对照试验和RWR的结果相结合,针对具体研究目的和内容,选择最适宜的设计方法,才能反映出真实的临床情况,为日常医疗活动提供有用的指南。

参 考 文 献

[1] Grapow MT, von Wattenwyl R, Guller U, et al. Randomized controlled trials do not reflect reality: real-world analyses are critical for treatment guidelines! *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(1):5-7.

[2] Nikles CJ, Clavarino AM, Del Mar CB. Using N-of-1 trials as a clinical tool to improve prescribing. *Br J Gen Pract*, 2005, 55

(512):175-180.

[3] Knottnerus JA, Tugwell P. Real world research. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63(10):1051-1052.

[4] Williamson TR, Barrett GV. Feasibility of measuring eye movements in real-world and simulated driving situations. *Percept Mot Skills*, 1966, 23(1):329-330.

[5] Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. CARE Investigators. *Chin Ther*, 1993, 15(5):810-818.

[6] GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2001, 141(2):190-199.

[7] Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(6):1360-1367.

[8] Gale CP, Manda SO, Batin PD, et al. Predictors of in-hospital mortality for patients admitted with ST-elevation myocardial infarction: a real-world study using the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*, 2008, 94(11):1407-1412.

[9] Kunz R. Randomized trials and observational studies: still mostly similar results, still crucial differences. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61(3):207-208.

[10] Hordijk-Trion M, Lenzen M, Wijns W, et al. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur Heart J*, 2006, 27(6):671-678.

[11] Taggart DP. Surgery is the best intervention for severe coronary artery disease. *BMJ*, 2005, 330(7494):785-786.

[12] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61(4):344-349.

[13] Tian F, Xie YM. Real-world study: a potential new approach to effectiveness evaluation of traditional Chinese medicine interventions. *J Chin Integr Med*, 2010, 8(4):301-306. (in Chinese)

田峰, 谢雁鸣. 真实世界研究: 中医干预措施效果评价的新理念. *中西医结合学报*, 2010, 8(4):301-306.

(收稿日期:2011-11-14)

(本文编辑:张林东)