



药物流行病学研究方法——实验研究和临床试验(续)

郑国民(上海新兴医药股份有限公司, 上海 200135)

中图分类号:R181.3+5

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2004)04-0251-05

3 随机化

ICH-Eq(ICH是人用药品注册技术要求国际协调会议,Eq是临床试验统计原理的议题,1998年9月生效)中用很大篇幅说明临床试验研究中随机化各种问题,8次提到区组,12次提到分层。在国际药品协会(DIA)的权威性刊物 Drug Information Journal 发布的与GCP有关的文章里^[1],也提到了这类问题,可见随机化问题在临床试验研究中占有极其重要位置。随机化是临床试验设计中把受试对象随机地分配到实验组和对照组内。两组的被研究对象为来自同一总体的抽样人群(病人群体)。受试者随机分组的目的总的来说是防止选择性偏倚和分组主观偏见的基本方法,同时为事后的统计处理提供合理的依据。具体地说其目的有二:(1)避免凭研究者主观愿望,或是按病人的意愿分组。因为这种凭主观意愿分组易造成两组在影响疗效的因素方面的不均衡性。例如在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,医院乙收治的心肌梗塞病人作为对照组而接受传统治疗。这种凭研究者的主观愿望分组可能遇到下列问题:①两医院收治的心肌梗塞病人的病情严重程度、病型、病期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同;③两医院的仪器设备和护理水平可能差距甚大,因而这种凭主观愿意的不随机分组方法是很难保证两组间的可比性。另外,用愿意接受某疗法或某种药物的受试者作为实验组,而不愿意的作为对照,这种分组方法造成两组除上述某些因素的不均衡性之外,还常因受试者对疗效的敏感性不同,而影响研究结果真实性。(2)随机化分组原则是由于每个受试者都有平等的机会进入实验组或对照组,这样可以使影响实验研究结果的各种因素在两组的分布达到大部分或完全相同,从而使两组具有较好的可比性。在控制研究者尚未知的因素(包括混杂因素)对

试验结果的影响方面,随机分组是保证这些未知因素在两组间均衡分布的重要手段。概括起来随机分组原则是保证组间可比性、同期对照、减少选择偏倚、未知混杂因素均匀分布的关键措施。鉴于随机化对保证研究质量的重要性,临床试验总结中应对随机方法、方案有详细明确的描述;在评价药物临床试验质量时应将是否做到随机作为重要指标^[2,3]。

随机化分组的方法有多种,但真正的随机化应符合下列原则:(1)医生和病人不能事先知道或决定病人将分配到哪一组接受治疗;(2)医生和病人都不能从一个病人已经进入的组别推测出下一个病人将分配到哪一组。若根据日历上单日进入研究的病人分配到A组,双日进入研究的病人分配到B组,这样分组显然是违背上述原则的。因为医生和病人都容易发现这种分组的规律,然后可以推测出病人进入试验后的分组情况,从而改变次序以进入所希望的“理想”组别,因此这种分组不是真正的随机化分组方法。真正的随机化分组方法如下:

3.1 简单随机(simple randomization) 亦称完全随机,是对研究对象直接进行随机化分组,是指靠掷硬币或随机数字表,或用计算机产生随机数来进行随机化,在事先或者实施过程中不作任何限制和干预或调整。下面是采用随机数字表(在医学统计书上可以查到)进行简单随机化分组的例子。

如欲将20名受试者随机分为两组,可先在随机数字表上查出20个数码,使其与受试者的人选序号一一对应,再将对应单数随机数码者分到A组,对应双数数码者分到B组。具体步骤和结果如表1所示。

分组的结果是14个病人分到A组,6个病人分到B组,由此看来,简单随机化的缺点是,如果受试者病例数较少,则各组病人人数会出现不平衡现象。

3.2 区组随机化(block randomization) 也叫均衡随机化或限制性随机化。它可以克服简单随机分组的缺点,任何时候,实验组(A)与对照组(B)的病人数均保持平衡,也可以说确保整个试验期间进入

每一组的对象数基本相等。这样做不仅提高了统计学效率,而且保证了分配率不存在时间趋势,即使因为某种原因病人预后存在时间趋势,也能将偏倚减

到最小。因而,区组随机化是理想的随机化方法。在多中心试验中,区组随机化可以中心分层进行,又称为分层的区组随机化。

表 1 利用随机数码将受试者分为 A 和 B 两组

患者序号	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
随机数字	7	9	4	3	9	4	9	5	4	4	7	5	3	3	1	5	7	2	4	5
分组组别	A	A	B	A	A	B	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A

区组(blocking)就是对受试对象进行划分。区组的长度(block length)是区组中对象的数目,对分为两组的情形,区组长度一般取 4~10 为好。区组随机化的具体方法:首先介绍病例数 24 例随机分至 A 和 B 两组的方法。第 1 步:确定区组长度和两个组的所有可能排列:设区组长度为 4,分别以 A、B 表示两个处理组,则分配时每 4 个病人所有可能的排列数为:

$$\text{可能的排列数} = \frac{(\text{区组长度})!}{(\text{区组长度}/2)!(\text{区组长度}/2)!} = \frac{1 \times 2 \times 3 \times 4}{(1 \times 2)(1 \times 2)} = \frac{24}{4} = 6$$

因为区组长度为 4,这样进入每一区组的受试对象必须有 2 例分配至 A 组,2 例分配至 B 组。每个

区组 4 个病人即 2 个 A,2 个 B 的可能排列有 6 种方案。见表 2。

表 2 每个区组 4 名病人的分配方案

1	2	3	4	5	6
A	B	A	B	A	B
A	B	B	A	B	A
B	A	A	B	B	A
B	A	B	A	A	B

第 2 步:给每种可能排列的区组分配抽样号码。本例分配的号码为 1、2、3、4、5、6 的区组号码。

第 3 步:可以用抽签方法随机排列上述区组分配的号码,例如经抽签随机后得的号码排列顺序是 3、2、1、4、5、6,见表 3。

表 3 24 例病人区组随机化分配结果

分配序号	3				2				1				4				5				6			
病例序号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
分组	A	B	A	B	B	B	A	A	A	A	B	B	B	A	B	A	A	B	B	A	B	A	A	B

第 4 步:将 24 例病人按事先编好的病例号 1~24 号从 1 号开始按顺序进入上述抽签后得到的区组号码顺序的各区组,见表 3。

第 2 个例子是介绍 60 例随机分至 A 和 B 组的方法:设区组长度为 6,分别以 A、B 表示两个处理组,则分配时每 6 个病人所有可能的排列数根据上述计算排列数公式得 20,即 20 种可能排列方案。具体的排列方案如下。

AAABBB	00-04	ABBAAB	35-39	BABABA	70-74
AABABB	05-09	ABBABA	40-44	BABBAA	75-79
AABBAB	10-14	ABBBA	45-49	BBAAAB	80-84
AABBBA	15-19	BAAABB	50-54	BBAABA	85-89
ABAABB	20-24	BAABAB	55-59	BBABAA	90-94
ABABAB	25-29	BAABBA	60-64	BBBAAA	95-99
ABABBA	30-34	BABAAB	65-69		

第 2 步:是给每个区组分配号码,本例与上述例子不同的是,给每个区组分配 5 个抽样号码。例如第一区组分配的号码为 00-04,应注意的是每个区组应有相同数目的抽样数字,以使每个区组有相同

的机会被选到。第 3 步:用查随机数字表的方法,从 20 个方案中所分配的号码中,随机选取 10 个随机数字(所列数字个数等于研究所需样本数除以区组长度,本例所需样本量为 60,即每组 30 人。因此需选取 10 个随机数)。查阅随机数字表方法:

查阅随机数字表[在此给出一简洁的随机数字表(见表 4),实际使用时可用经典的随机数字表,这可参考大多数统计书]时,在从随机数字表中找到一个开始数字后,要决定好是沿着所选数字的行还是列,是向上、向下、向左还是向右读取数字。本例决定沿数字所在列向下开始读取。

如何确定从随机数字表中哪一个数字开始?办法可有多种,例如可以随机的打开一本书,以页数作为数字表开始的行数,再随机地翻开一页,其页数作为开始的列数,由此,行和列交叉的数字就是起始的数字。本例是以闭上眼睛,用铅笔随机地在随机数字表上作一个标记,选择最靠近标记的二位数。假定本例第三行第 7 列数字 33 被选中。那么从 33 向

下,依次为:54,19,13,75,25,16,05,92,54,总共 10 个随机数字。

表 4 随机数字表

41	82	79	37	00	45	98	54	52	89	26	34
66	18	76	82	11	18	61	90	90	63	78	57
42	34	00	49	97	53	33	16	26	91	37	58
90	84	22	16	26	96	54	11	01	96	58	91
33	43	01	32	58	39	19	54	56	37	23	38
17	89	37	04	18	32	13	45	59	03	91	08
36	87	98	73	77	64	75	19	05	61	11	64
15	58	19	68	95	47	25	69	11	90	26	19
45	52	27	35	86	81	16	20	37	60	39	35
72	72	81	84	36	58	05	10	70	50	31	04
06	68	52	50	39	35	92	28	18	89	64	37
95	73	80	92	26	49	54	30	41	21	06	62
96	23	16	46	15	51	60	31	55	27	84	14
34	96	32	68	48	22	40	17	43	25	33	31
07	19	94	46	17	51	03	73	99	89	28	44
37	08	08	46	56	76	29	48	33	87	70	79
18	01	67	19	29	49	58	67	68	56	27	24
08	79	18	78	00	32	86	74	78	55	55	72

第 4 步:根据每一随机数字选出对应的区组排列。本例选出的 10 个区组及其处理排列如下:

(33)	(54)	(19)	(13)
ABABBA	BAAABB	AABBBA	AABBAB
(75)	(25)	(16)	(05)
BABBAA	ABABAB	AABBBA	AABABB
(92)	(54)		
BBABAA	BAAABB		

第 5 步:根据病例事先编好的病例号 1—60 号,按顺序进入各区组的不同处理。例如 1—6 号病例,应按顺序分别进入随机数字(33)区组的 ABABBA 等 6 个处理组。

3.3 分层随机 分层随机分组是一种较为理想的随机化方法,首先根据研究对象进入试验时某些重要的临床特征或危险因素分层,然后在每一层内进行随机分组,最后分别合并为实验组(处理组)和对照组,见图 1。

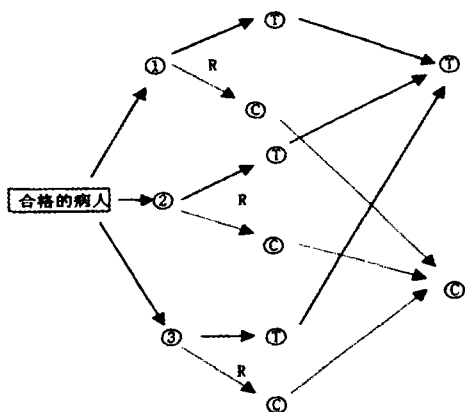


图 1 分层随机(R)进入处理组(T)和进入对照组(C)

表 5 是一项冠心病一级预防试验按 LDL(高或低于 215mg/dL)、ECG(心电图)运动试验 ST 段下

降与否以及危险因素(年龄、吸烟和 DBP)参数高低分层随机分组资料。为保证某些主要特征在两组中的分布均衡,研究者必须检查这些特征在两组中的分布情况。如果一些主要特征在两组中差别明显,则随机分配过程不理想,此时需要重新进行随机分配。如果不可能再次进行分配,分析实验研究结果时,必须考虑这些主要特征方面的差异。表 6 是上述分层随机化分组后表达均衡性检验结果,消胆胺组和安慰剂组在若干主要特征方面极为一致。

4 盲法实验

严格的双盲设计是保障试验真实性的必要条件,很久以来就在讨论如何保障临床试验真实性问题。影响药物疗效真实性的因素很多,其中盲法设计和实施不当所造成的偏倚对试验结论影响很大。在试验基线特征相似的情况下,同一药物在不同试验中的疗效应该是基本稳定的。但也可能遇到这样的情况:一个药物作为治疗药物观察时疗效很好,一旦作为其它试验的对照药时疗效很差,出现这样的不正常现象往往是与试验者和受试者对治疗药物的期望有关,从而使试验结论有利于治疗药,造成整个试验的真实性和可靠程度下降。扭转这种趋势很重要的措施就是执行盲法设计,控制试验过程中人为因素所造成的偏倚。有时不可能或没有必要设盲,如某些外用药的比较,或 II 期临床试验已成功地设盲,则 III 期临床试验可以不必再设盲(不等于不设对照)。尽管此方法方便、经济、安全、而且符合临床实践,但由于不能防止心理作用和主观偏性的影响,失败的教训太多,一般来说,不宜提倡。

表 5 按危险因素分层随机分配的两组人数^[4]

ECG 运动试验	分层		人数			百分数 (%)
	LDL	危险参数	消胆胺组	安慰剂组	合计	
+	高	高	26	23	49	1.3
+	高	低	28	32	70	1.8
+	低	高	21	19	40	1.0
+	低	低	34	30	64	1.7
-	高	高	268	267	535	14.0
-	高	低	664	665	1329	34.9
-	低	高	260	268	528	13.9
-	低	低	597	598	1195	31.4
合计			1908	1902	3810	100.0

表 6 冠心病一级预防试验研究对象的基线特征^[4]

特征	消胆胺组	安慰剂组
	(n=1 906)	(n=1 900)
总胆固醇(mg/dL)	291.5	291.8
低密度脂蛋白胆固醇(mg/dL)	218.6	218.9
高密度脂蛋白胆固醇(mg/dL)	44.0	43.9
吸烟率(%)	38.6	36.8
血压(mmHg)	120/78	120/98
年龄(岁)	47.6	47.9

盲法实验的目的是避免实验者或受试者主观成分或心理因素的作用掺入而使试验产生偏倚。假如受试者中有人知道自己是对照组,使用的是安慰剂,那么就有可能在前瞻性随访观察中所显示的有关测量指标,表示出病情恶化,特别是当采用的指标是主观判断的反应时。假如是实验研究者知道分组情况,往往实验研究者对试验组的受试对象比较重视,而且在病情报告、血压测量、血细胞计数、X光片阅读以及其它临床指标的测定中易产生偏倚。在早期曾有人进行一项维生素 C 治疗感冒的临床试验(JAMA, 1975, 231:1038),试验组给予维生素 C,对照组给予安慰剂,该试验开始时是双盲的,以后不少受试对象(其中多为医院工作人员)知道自己是试验组,服的是维生素 C,因而感到感冒减轻,而其余的试验组的人由于不知道自己服的是维生素 C,其反应与对照组,即服安慰剂组的人并无显著差异。

设盲分为单盲、双盲和三盲等三种方法。

单盲:不让受试者知道自己接受的是何种处理。其优点是可以减少病人的心理作用所造成的偏倚,且比双盲法更容易操作。缺点是很难避免医生的主

观偏见,容易左右医生对病人的叮嘱、观察、记录和判断,并带来“处理污染”,尤其是用安慰剂作对照时。例如,在降压/降脂试验中,医生会下意识地更重视叮嘱服安慰剂的病人减肥。

双盲:受试者和研究者都不知道处理的具体安排。认真实施双盲法,既可以有效防止研究者主观偏见,又可避免受试者的心理作用的影响。和对照、随机化分组结合使用,称为双盲随机对照试验,是国际公认的、理想的临床试验方法(广义的双盲将三盲也包括在内)。但实际操作起来有一定难度。

一般来说,受试者所形成的偏倚,往往表现为个体对试验局部的影响;而研究人员造成偏倚,则要覆盖较大范围,甚至影响到整个试验结论。从严格意义上讲,单盲只是减少了来自受试者的偏倚因素,而不能减少来自研究人员造成的偏倚。因此,要强调严格的双盲设计,以减少这种现象的发生。

受试者与药品的设盲编码:当个别的受试者出现严重的不良反应时,要分析原因以便采取对策,此时必须揭盲。为了避免一个揭盲等于人人揭盲的后果发生,严格而规范的双盲试验不是给每人一个组别,再按其组别发药;而是要给每人一个编码,按编码发药。盲底(编码与药品一一对应的清单)统一保管,就连每人一份的药包上也只有编码(为避免药房里药瓶过多,可以将若干人的药包存放在一个瓶里)。这样做的优点是:只能个别地揭盲,不容易泄密。注意事项:必须建立与健全专项的药品保管、领用和发放制度;领发药品的各个环节都要认真核对编码,防止出错。编码方法可参考表 7。

表 7 受试者与药品的设盲编码方法

患者入序号	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15
设盲编码 ¹⁾	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112		
组别 ²⁾	A	B	A	B	B	B	A	A	A	A	B	B		

注:1)在多个临床试验中编码的第一个数据可以用来代表某医院,2)组别是盲底,要保密,组别的排列取自表 3 随机化的结果

实施盲法实验的注意事项:实施盲法要求各组药物在外观形状(包括包装的式样)、大小、颜色、气味、给药途径、方法、次数等基础条件方面均应保持一致,由于诸多因素使得盲法很不容易实施。行之有效的对策是:(1)由同一个药厂生产安慰剂;(2)各组都加服对比药的安慰剂,即:A组用试验药+对照药的安慰剂;B组用对照药+试验药的安慰剂。在盲法的管理上,在盲法实施过程中,需要有“局外”的管理、监督者,他们仅参与实验设计、药物编码的控制与保密,资料的保管等。他们也不直接参加临床研究的观察和数据收集,而负责对相关盲法资料的保密,尤其是对盲底的严格保密。临床研究结束后,密码控制者分两组次予以“揭盲”。

揭盲时应有主要研究人员在场。第一次揭盲按盲底顺序将所有病例分组,进行统计学处理。对每组完成数据分析后,进行第二次揭盲。明确哪组是试验组,哪组是对照组,得出最终的疗效和安全性判断。

在试验过程中,如受试者出现可疑的严重不良反应或病情发生明显的恶化,应予以“破盲”以便及时予以正确处理。“破盲”应局限在较小范围内进行,尽量减少由于“破盲”对盲法实施的影响。应事先拟定破盲的条件以及破盲后的“补救”措施。

为保证盲法的实施,提高研究人员和受试者对研究计划的依从性及其监督机制是十分重要的。否则,无论多严密的盲法都难以保证不意外破盲。如果因为依从性差或监督不够,发生了轻率或故意的破盲,破盲病例数超过总样本的20%时,应视为盲法失败[5]。然而由于药理作用的差异以及不同的不良反应,也能导致盲法失效。另外,在试验中使用

安慰剂是不得已而采取的一种措施,它只是一种手段而不是目的,因此安慰剂必须用之妥善,事前向病人解释清楚,因为一旦病人知道得到的是一种无治疗效果的“安慰”就可能产生反感,导致不良的后果,这不但会影响试验结果的评价,甚至会带来一些不必要的麻烦。

5 试验的标准化

在研究设计中要规定各种研究标准,如研究对象的选择标准和除外标准、人数、询问方法和内容、检查方法和内容、诊断标准、观察指标、实验记录、仪器型别和精密度、结果评价标准等等,均需统一标准共同遵守,在整个研究过程中,各种标准要保持前后一致,尽量不要中途更改,以保证资料的可靠性和完整性。例如血清试验要保留有标准血清样品,在研究的前后阶段用标准血清各测定一次,以鉴定血清试验方法在研究的前后是否有不一致。

参考文献:

- [1] Marc Buyse, Randomized designs early trials of new cancer-treatments—an overview[J]. Drug Inf J, 2000,34:387.
- [2] 郑筱萸主编. 药品临床试验管理规范培训教材[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2000,39.
- [3] 雷秉均主编. 疾病的防治性研究与评价, 见王家良主编. 临床流行病学—临床科研设计、衡量与评价. 上海:上海科技出版社, 1990:38.
- [4] Lipid Research Clinic Progress. The Lipid Research Clinic Coronary Primary Heart Disease[J]. JAMA, 1984, 251(3):351.
- [5] 苏炳华. 新药临床试验, 见苏炳华主编, 新药临床试验统计分析新进展. 上海:上海科学技术文献出版社, 2000,1.

收稿日期:2004-06-22

药物流行病学研究方法——实验研究和临床试验(续) 试题

1. 随机化分组的目的是防止
 - A. 选择偏倚
 - B. 信息偏倚
 - C. 混杂偏倚
 - D. 主观偏见
 - E. 测量偏倚
2. 所谓随机化是临床试验设计中把受试对象
 - A. 平均地分到观察组和对照组
 - B. 随意地分到观察组和对照组
 - C. 按同等机会分到观察组和对照组
 - D. 按照受试者的意愿分到观察组和对照组
 - E. 按照研究者的意愿分到观察组和对照组
3. 根据本文,随机化分组的目的是有两个,它们是(多选)
 - A. 确保按研究者或被研究者的意愿分组
 - B. 使影响实验结果的各种因素在两组基本相同
 - C. 为事后的统计处理提供对照数据
 - D. 避免研究者之间的不同意见
 - E. 避免按研究者或被研究者的意愿分组