

RCT: 临床研究皇冠上的“明珠”

● 丁思月 / 整理

近年来,随机对照试验(RCT)被公认为是评价某种药物或某种治疗方式疗效和安全性的金标准。毫无疑问,RCT重塑了医学知识和实践,被誉为临床研究皇冠上的明珠。那么,RCT究竟是什么?其本身历经了怎样的历史演变与发展?科研人员又要遵循哪些原则呢?

从柑橘柠檬到金标准

在解释 RCT 之前,不妨先了解一下 2019 年的诺贝尔经济学奖。

2019 年诺贝尔经济学奖授予了 MIT 的经济学家 Banerjee 和 Duflo 夫妇以及哈佛大学的 Kremer。该奖项是为了表彰他们“为缓解全球贫困所做出的实验性方法”。瑞典皇家科学院常任秘书戈兰·汉松在新闻发布会上说,“这三位经济学奖得主以实验性方法致力于减轻全球贫困而获奖,他们的研究大大提高了我们抗击全球贫困的能力。在短短 20 年间,他们基于实验的新方法改变了发展经济学,如今这已是一个蓬勃发展的研究领域。”这种“实验性方法”运用到医学领域其实就是 RCT。

RCT 的发展经历了漫长的探索和

实践过程。早在 1747 年,英国海军医生 James Lind 便设计试验比较了当时用于治疗坏血病的六种方法,并得出了柑橘和柠檬治疗坏血病有效的结论,该研究被视为第一个临床对照试验。

1948 年,英国医学研究委员会牵头开展了一项覆盖整个英国的多中心、随机对照临床试验,旨在验证链霉素是否对肺结核有效。该研究被视为第一个临床随机双盲对照试验,是临床试验方法学发展中的里程碑。

1972 年,循证医学的奠基者英国流行病学家 Archie Cochrane 在其经典巨著 *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services* 中首次明确提出:“RCT 是临床决策的最高级别证据。”

1996 年,为提高 RCT 报告质量,一个由临床研究者、统计学家、流行病学家和生物医学编辑组成的国际小组制定并发表了“临床试验报告统一标准声明”,即 CONSORT 声明,标志着 RCT 的设计和报告撰写已日渐成熟、规范。

RCT 必须遵守基本原则

随机、对照、盲法、重复构成

RCT 研究的四大原则。随机指采用随机的方式,使每个受试对象均有同等的机会被抽取或分配到实验组和对照组。随机方式可分为简单随机化和限制性随机化。

对照即在研究过程中,确立可供相互比较的组别,其目的在于控制各种混杂因素、鉴别处理因素与非处理因素的差异,消除和减少实验误差,提高研究结果的真实性和可靠性。对照的种类有很多,可根据研究目的和内容加以选择。

盲法指在临床研究中,参加研究的研究者或受试者都不知道试验对象分配的所在组别、接受的是研究措施还是对照措施,这种研究方法被称为盲法研究。盲法研究可以有效避免研究者或受试者的测量性偏倚和主观偏见。

重复原则是指在相同试验条件下进行多次研究、确保研究结果的重现性。对同一研究对象的重复观察是为了保证观察结果的准确度和可靠性。例如在测量血压时,一般对同一研究对象测量 3 次,以 3 次测量结果的平



图片来源:摄图网

均值作为最终观察值。对多个研究对象重复观察,则是为了避免把个别情况误认为普遍情况,把偶然或巧合的现象当作必然的规律,通过一定样本量的重复,使结果具有稳定性,使假设检验达到预定的目的。

此外,RCT 在设计过程中,还应注意以下要点。

第一,研究对象要有明确的纳入与排除标准,以避免混杂因素的影响。但应注意过于严格的人选条件可能影响研究结果的代表性。第二,随机化分组的方法要具体明确,具有可操作性。对于样本量较小的 RCT 设计,应注意两组基线状况的可比性。必要时,可采取分层随机分组的方法。第三,所研究的干预措施应具有科学性、有效性和安全性。第四,干预组与对照组应在一致的前提下同步进行,试验的观察期设定要合理,两组要一致。

以案说“法”

RCT 在临床研究中的应用事例

以 CHEST 上的一篇前瞻性临床研究为例,相关论文介绍研究人员是如何采用 RCT 在临床研究中确立研究问题和研究目的的。

这篇研究摘要内容为,脓毒性休克的液体和血管升压治疗仍然存在争议。该研究是在美国和英国的 13 家医院进行的一项前瞻性、多中心、随机临床试验。患者因脓毒症并发低血压而进入 ICU。干预组患者在液体治疗或血管升压药物增加之前对液体反应性进行评估。方案包括重新评估和根据被动抬腿(PLR)结果进行治疗。对照组接受正常的护理。主要临床结果为 72 小时或 ICU 出院时达到体液平衡。

在包括 83 例干预和 41 例常规护理的患者的改进治疗意向分析中,其

72 小时或 ICU 出院时的体液平衡显著降低(-1.37 L 干预组更好;干预组 0.65 ± 2.85 L vs 常规护理组 2.02 ± 3.44 L;P = 0.021)。需要肾脏替代治疗(5.1% vs 17.5%;P = 0.04)或机械通气(17.7% vs 34.1%;P = 0.04)的患者减少,与常规护理相比,干预组有显著性差异。在所有随机的意向治疗人群(102 个干预,48 个常规护理)中,安全性没有显著差异。

经生理学指导的液体和血管升压复苏,使用 PLR 诱导的体液变化来指导感染性休克的管理是安全的,并证明净液体平衡更低,减少肾和呼吸衰竭的风险。与常规护理相比,动态评估指导输液可改善感染性休克患者的预后。

RCT 主要用于评估医学干预措施的作用,即回答一个干预措施是否有效、是否利大于弊的问题。比如摘要中研究的问题是 PLR 能否用于指导感染性休克患者的体液管理。

这类研究问题一般含有五个主要内容:疾病和病人、研究的干预、比较的干预、医疗环境和条件、临床结局。确定研究目的和制定研究方案时,必须充分分析和权衡科学性、可行性、伦理性。

以研究某药物是否可以预防肝癌的发病危险为例,这样的研究往往需要长期追踪观察成千上万的健康人。从科学性上讲,每个人选的人必须经过彻底的检查,但这样的检查费用很高,往往是不可行的。只排除医生明确诊断的肝癌,就是出于可行性原因做出的

让步,但并不会明显降低研究的科学性。另外,为了排除一例肝癌,使成千上万的人遭受肝组织活检的伤害,也不符合伦理原则。

由于人力、物力和财力的限制,对研究对象进行终生观察几乎是不可能的,因此随访时间可能只限于 5 年到 10 年。在随访过程中,研究对象可能患了肝癌而失访,而任何放松追踪随访的做法都会降低研究的科学性。对所有研究对象进行彻底、严格的检查,包括昂贵的影像学检查和肝组织活检是不可行的,然而对怀疑患有肝癌的研究对象,必须进行彻底、严格的检查,以确定肝癌诊断的准确性。任何简单的做法都会造成误诊,降低研究的科学性是不可取的。