

有局限！RCT 仍是众望所盼

● 丁思月 / 整理

21 世纪,RCT 已然成为治疗证据的金标准。虽然其有一定的局限性,但这丝毫没有影响 RCT 在科学研究这座金字塔顶端的位置。

高等级证据带来更高临床获益

与其他观察性研究相比,由研究者参与干预的 RCT 的优势是显而易见的。

第一,观察性研究的纳排标准一般比较宽泛,纳入研究的患者特征较复杂、同质性差,而 RCT 的纳排标准更为严格, ≥ 18 岁和合并症较少是最常见的限制。这样严格的纳排标准使研究对象有很好的同质性,保证了内部有效性。

第二,随机是 RCT 特有的解决已知和未知混杂因素的方法。其解决了观察性研究中不可避免的选择偏移和混杂问题,增加了组间的可比性,体现了内部真实性。

第三,与其他设有对照组的观察性研究相比,RCT 设置的对照组是随机产生的。这让所有研究对象在一致的条件下或环境中同步地进行研究,更有比较和“参考”价值。

第四,对研究对象设盲也是 RCT 特有的一种减少主观因素对研究结果的影响的设计。与那些未设盲的研究相比,RCT 的双盲设计可以最大程度地避免试验的对象或进行试验的人员的主观偏向对实验结果的影响,使得研究结果更客观更严谨。

第五,与观察性研究相比,主要终点的设置、最小样本量计算为统计学效能提供最高保障。

正因如此,RCT 研究一直受到高影响因子杂志的青睐,其结果常常能改变甚至颠覆现有的临床实践。

以《新英格兰医学杂志》上曾发表的一篇研究为例,一直以来由于大多数伴有心源性休克的急性心肌梗死患者都存在多支血管病变,在行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)对罪犯血管进行血运重建的时候,对非罪犯血管狭窄是否立即行 PCI 存在争议。

针对这一争议,在已有一些非随机研究的基础上,H.Thiele 等人通过

开展了一个比较行罪犯血管 PCI 和罪犯血管 + 非罪犯血管 PCI 治疗伴有心源性休克的急性心肌梗死患者的 RCT,并发表在了《新英格兰医学杂志》上。

该试验随机选取 706 名患者,分别接受上述两种不同的血运重建策略治疗。主要终点设置为 30 天内的死亡或严重肾功能衰竭导致的肾脏替代治疗的复合终点。这个 RCT 的开展发挥了随机对照试验的优势,通过随机分配患者、设置明确可评价的主要终点、计算最小样本量等严谨的统计分析,得出了伴有心源性休克的急性心肌梗死患者行完全血运重建缺乏益处的结论,为解决临床实际问题提供了循证医学证据等级更高的证据,为患者带来更加切实的临床获益。

伦理问题需引起重视

RCT 优势固然明显,但它目前存在的缺陷同样不容忽视。其中,伦理是所有临床研究在设计阶段都需要谨慎考虑的问题,其在 RCT 中尤为严苛。因为在 RCT 中,对照组的干预措施是否能够保护患者利益最大化,是伦理审批过程中伦理委员会最关注的问题。如果有明确阳性对照,却偏偏选择给予对照组患者安慰剂治疗,那么对于和时间赛跑的患者来说风险太大,通过伦理审批十分困难,研究也难以开展。

另外,患者本人是否能够接受随机分组的方式决定治疗方案,以及患者能否在对干预措施的有效性并不明确的情况下进入随机组,都是 RCT 招募患者困难的原因。即使患者招募成功,还需要专业高效的团队对两组患者进行持续有效的跟踪随访,以确保脱落率符合研究规定。

所以,当涉及到某些特殊人群或者对照组干预措施无法通过伦理,抑或是时间人力经费无法支撑的时候,也可以考虑一下队列研究。它是在循证证据等级中仅次于 RCT 的研究类型,作为观察性研究,它能在不随机、不违反患者意愿的情况下,从不同角度观察药物或干预措施的疗效。

此外,RCT 需要在大量支持下开展合作研究。随着时间推移,RCT 已成为由政府和公司资助的庞大项目,需要昂贵的基础设施进行研究设计、患者治疗、记录保存、伦理审查和统计学分析。到 21 世纪,一项 3 期 RCT 的成本可能达到 3000 万美元甚至更多。因

此,试验资助方通常来自北美、西欧或东亚,即使研究是在其他地区开展。因此,RCT 更大程度上反映了工业化地区的利益。RCT 的高成本还带来了其他意想不到的后果——在缺乏药价管控的市场,这成为了处方药费用高昂的理由。

临床研究中尚存局限性

刚刚结束的 2022 卡塔尔世界杯给全世界带来了美好的体验与记忆,每个运动员的身体状况和临场表现也深深地被大家所牵挂。运动员作为一个特殊的、需要长期运动的群体,他们的运动生涯往往会因为疾病而终止,尤其是心血管类疾病。

2019 年 *European Society of Cardiology* 发表的一个病例对照研究结果显示,在房颤患者中,运动员与普通人群相比,在导管消融术后 1 年和 5 年的房颤复发率无差异,且消融后恢复体力活动对复发率无影响。同时,该研究还进行了多因素分析,得出运动员们最关心的运动训练的持续时间、类型和强度这三个因素均与房颤复发无关的结论。

该研究解决了接受消融术后的房颤运动员是否能恢复运动训练这一实际的临床问题,这么有临床意义的结果为什么不用 RCT 提供质量更高的证据从而颠覆临床实践呢?

研究人员解释说,首先,该研究的目的是探索患有房颤的运动员和普通人群消融后的复发率是否有差异。因此,是否是运动员这一暴露因素是无法随机分组的,这就意味着随机的设



图片来源:摄图网

计在这个研究目的中并不适用。其次,在探索消融术后复发的相关因素时,RCT 也并不是最优选择。

因为在 RCT 中,患者入组后即进入随机。在充分保证了组间可比性的同时,也无法从患者基线中观察到两组在某些指标上的差异,从而忽略一些重要的影响因素。所以,病例对照研究对于这个研究目的来说更合适。

另外,该病例对照研究作为一个回顾性的观察性研究,精准地运用了不同的统计分析方法。首先,根据年龄、性别和最近的房颤消融手术日期以 1:1 的比例人工匹配了当代久坐不动的患者,增加组间的可比性。其次,在进行预测房颤复发的相关因素分析中,对年龄、BMI、左心室射血分数降低和睡眠窒息症等令人困惑的因素进行了校正,提高了统计效能,获得了更加可靠的统计结果。因此,即使是一个回顾性的观察性研究,通过适当的统计分析方法校正,也能尽可能地减少对研究结果产生影响的选择偏移,从而达到提高研究结果可靠性的目的。

因此,英国伦敦国王学院医院的 Timothy Jackson 教授表示,开展 RCT 确实是临床科研工作者梦寐以求的事情,但 RCT 费事费力费钱,难度很大,不是每一个科研工作者都有这个条件和经费来支撑。所以即使无法开展 RCT,也可以根据研究目的选择适当的观察性研究类型来验证假说,通过严谨的统计分析设计减少偏倚,最大限度提升研究的质量和循证医学证据的质量。