

临床试验方案(荐)

临床试验方案 篇 1

1. 确定处理因素 临床试验中，处理因素是指研究者施加的某种干预措施，主要是结合专业，根据研究目的来选定少数几个主要因素。对人体进行试验，必须有临床前的动物性研究作为依据，经动物实验证实是有效、无害的干预措施才能过渡到人类机体研究，以不损害人体健康的原则下开展研究工作。当然患者有权中途退出正在进行的试验。这一工作程序是对所有入选的患者，包括对照组的研究对象。

2. 选择研究对象 研究对象(又称受试对象)的选择取决于研究目的。研究者认为自己的选题有创新性且目的明确，可根据如下几项原则选择参与试验的对象：

①制定纳入标准：纳入标准应有明确的诊断定义，诊断标准是公认的；研究对象具有普遍的代表性，能够说明研究目的所要解答的问题。

②敏感群体：研究对象对干预措施是敏感的，才能突出干预措施的效果。一般而言，临床试验选择中青年、病程和病情适中的患者作为研究对象较为理想。

③制定排除标准：估计某些患者对干预措施会引发副作用，或病情较重，或伴有其他疾病的患者则不宜选为研究对象，以免影响试验结果。

④研究对象的依从性: 依从性是研究对象对干预措施的执行、服从的态度, 包括服药、接受检查、回答问题等。依从性好, 所取结果让人信服且客观, 这是防止测量偏倚的重要环节。依从性差者, 要及时寻找原因, 予以纠正。同时还须注意试验执行者(研究者)的依从性, 例如主动性和责任心及相互间的工作协调性等。

⑤确定样本含量: 在对干预措施有效性检验的同时还应注意其不良反应(副作用)的安全性检验。参与试验的例数多少又是由 α 、 β 和 $\delta = \mu_1 - \mu_2$ 所决定的, 而这些参数定量标准完全是由研究者凭经验、查阅文献或者预试验摸索出来的, 还要考虑试验中途退出的受试者数量。

3. 设置对照组 临床试验设置对照组的意义是为了充分显示出干预措施的效应。在设计时须注意几点:

①一般不设置无处理对照组(空白对照组): 以常规方法或当今最有效方法作为对照组。

②高病死率作为对照: 临床经验说明某类疾病很难根治, 且有高病死率, 若能在短期内治愈就有说服力。如某些恶性肿瘤、艾滋病等。

③注意时间差的影响: 临床试验中, 同时对研究对象随机分组的方式只在少数情况下才能进行。大多数情况下是试验中途陆续加入的病人, 试验组与对照组、试验组之间的一致性难以保证。设计时必须考虑到这种时间差对效应的影响。

4. 确定适合的设计类型

根据研究目的、处理因素的多少、结合专业要求选择适合的设计方案。如评价单个因素的效应，且受试对象较易选择时，可采用完全随机平行对照或分层随机对照设计。若观察时间短、异体配对难以实现，且两组前后差值均数较大时，可选用同源配对设计。若要研究两个及以上因素且存在交互作用时，则可选用析因设计方法。交叉设计和序贯设计也是临床试验的常用方法。

5. 拟定效应指标 为了说明干预措施作用的大小，就必须有反映处理因素的效应指标，如治愈率、病死率、复发率等。如何选择效应指标须注意以下几点：

①尽可能选择敏感度高、客观性强、特异度高的指标。

注意观察处理与效应之间的时序关系，受试对象在接受处理因素以后，在一定的时间内会产生相应的效果，结合专业选择最佳时间测量效应指标，时间过短过长都会产生偏倚，特别是时间过长其效应也许已经消失。

③多选硬指标，少用软指标：不能计量测定的指标称为软指标，如临床医学中的症状、体征等，如疼痛、头晕、恶心、咳嗽、发绀、乏力等。对于那些软指标，应尽量将其划分为不同的等级，使之半定量化，并注意等级划分的可行性，制订出切实可行的半定量指标。有些看来是客观的定性指标，如异常与正常、阳性与阴性、有效与无效，都含有软指标成分。相对而言，硬指标是设计时常被采用。所谓硬指标是指经各种设备、仪器精确测量的效应指标。能够真实地表达处理因素产生的效应，排除了主观判断误差。

临床试验方案 篇 2

摘要: 临床试验方案是证实科学研究内容真实有效的载体。科学的研究方法、合理的试验设计以及正确的疗效评价是合格的临床试验方案的基础和前提。然而, 纵观国内中医药相关临床试验方案设计, 在试验设计方法、循证医学及临床流行病学应用、医学伦理设计等诸多条目上存在问题。该文从上述问题出发, 以中药治疗膝骨关节炎临床研究方案为例, 阐述相关内容并进行深入思考。同时, 该文以大数据时代为背景, 结合目前中医药发展遇见的瓶颈和未来发展趋势, 就如何有效地利用信息化、科学化和多样化的数据库展开讨论, 为有志于发展中医药事业的临床和科研工作者提供启迪。

关键词: 中医药; 临床试验; 方案设计; 大数据; 膝骨关节炎

在国家和政府的大力支持下, 中医药事业已在近年来取得了长足的进步与发展。大数据时代的到来, 给予了中医界人士更多的启示与机会去审视并革新已有的中医药研究思维, 洞见中医药学术规律特征, 预测中医药学术未来发展趋势[1]。其中, 中医临床试验方案设计的科学性和规范性, 是将中医药推向世界舞台的关键力量。笔者通过阅读大量相关文献及亲身参与相关课题研究, 逐渐发现国内中医药相关临床试验设计存在不同程度的缺失与纰漏。本文将笔者亲身参与的中药治疗膝骨关节炎 (Kneeosteoarthritis, KOA) 临床试验研究方案为例, 就当前中医药临床实验设计存在的相关问题进行总结, 并结合当前大数据发展趋势, 对比传统的随机对照试验 (Randomizedcontrolledtrial, RCT) 和新兴的真实世界研究 (Realworldstudy, RWS), 对中医药未来发展提出自己的见解。

1 临床试验方案设计存在的问题

临床试验方案是描述临床试验的背景、理论基础、目的、设计、方法和组织，包括统计学分析、试验执行和完成条件的文件[2-3]。临床试验方案是临床试验研究成败的关键，也是控制临床试验实施的标杆。笔者通过查阅文献，发现当前中医药相关临床试验方案在随机对照和盲法运用、样本量估算、安慰剂应用、伦理设计、疗效评价和试验方案注册等方面存在问题。

1.1 随机对照和盲法

RCT 是评价干预措施有效性的“金标准”[4]。毛兵等[5]根据Cochrane 手检指南手检《中国中西医结合杂志》等 13 种中医药期刊发表于 1999—20xx 年的文献，发现 RCT 发表数量所占百分比即使逐年提高，但也只在 20xx 年达最高占比 35.6%。检索 20xx 年在 PubMed 发表的随机对照试验，123 篇中医药文章仅占总数 18692 篇的 0.66%[6]。同时，很多研究者错误的理解“随机”概念，如孙元莹等[7]在肾衰 3 号治疗难治性肾病综合征 67 例临床观察一文中随机将 97 例受试者分为治疗组 67 例和对照组 30 例，而作者并没有解释其中原因，很难让读者相信试验的真实性。与此同时，随机对照试验只有配合盲法才能减少试验中的选择性偏倚，盲法是控制偏倚的重要措施[8]。然而，我国中医药 RCT 盲法的使用还存在很多问题[9]，如盲法使用率低，盲法报告不规范、不完整，盲法的设计难以判断，不重视评估盲法的实施。盲法使用和描述的缺失势必会造成试验方案设计质量的下降[10]。

1.2 样本量的估算

样本量的估算是临床试验方案设计中的重要问题。样本量估算是在保证科研结论具有一定可靠性条件下，确定最少的观察例数[11]。准确的样本量估算不但可以提高临床试验结论的可靠性和准确性，还可以很大程度上避免临床试验造成的资源浪费。目前造成中医药临床试验方案样本量估算步骤缺失或计算不准确的原因可能归因于研究者对样本量估算的意义了解不深刻和样本量估算所用公式中一些数值指标概念模糊。

1.3 安慰剂的应用

安慰剂是一种剂型、大小、颜色、气味、口感等与试验用药相同的模拟药物而并非真正的药。安慰剂对照临床试验的本质就是回答药物是否真实有效的试验[12]。20xx 年，美国食品与药品监督管理局（FoodandDrugAdministration，FDA）在新药研究中指出：随机、双盲、安慰剂研究得到的临床证据等级是最高的[13]。然而，国内中医药临床试验中安慰剂的使用情况不容乐观。武胜萍等[14]回顾了中国近 30 年临床研究中安慰剂的应用现状，从纳入的 301 篇文献中统计发现临床研究中对相关安慰剂内容描述甚少。王琼等[15]的检索结果与前者一致。

1.4 伦理设计

在受试者法律意识和自我保护意识增强和反安慰剂效应等概念逐渐被研究者熟知并重视的今天，临床试验中包括知情同意书的签署和伦理委员会的伦理审查在内的伦理设计显得尤为重要。伦理设计是所有临床试验必不可少的部分。伦理设计应遵循《赫尔辛基宣言》《人体生物医学研究国际伦理指南》和我国《药物临床试验质量管理规范》的原则，使受试者的尊严、权力、安全和健康得到保证。高亚等[16]采用 Berdeu 量表对 17 本中医药大学学报发表的随机对照试验伦理学质量进行评价，发现 959 篇 RCT 试验中，安慰剂伦理学正当性完整报告的仅有 1 篇，且本研究发现伦理质量报告总体质量不高。

1.5 疗效评价

结局指标的选择将直接决定临床试验的疗效评价[17]。梁晓春认为[18]，目前中医药进行临床疗效评价时，只停留在临床症状的改善，没有证候的变化，难以体现中医药的优势和特色。可以通过建立中医特色的患者报告结局（Patient report outcome, PRO）量表的方式客观反映针对中医证候治疗的效果，同时对中医药国际化推广起到关键作用[19-20]。

1.6 试验方案注册

临床试验方案注册指在公开的临床试验注册机构进行登记，以便公众了解整个临床研究的重要信息[4]。实行中医药临床试验方案注册，可以提高试验的真实性、透明度及可信度，减少发生偏倚的可能性。截止 20xx 年 2 月 25 日，中国在国际医学期刊编辑委员会（International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE）认证

的临床试验一级注册平台注册 11234 个，仅占全世界总注册数量的 8.05%[21]。通过数据可以看出，包括西医在内的很小一部分中国临床试验方案进行了相应注册，中医药相关肯定少之又少。

2 中药治疗 KOA（肾虚血瘀证）临床研究方案设计

针对上文所列举的相关问题，中药治疗 KOA（肾虚血瘀证）临床研究在方案设计上吸取经验教训，并多次召开专家讨论会，听取多方意见，规避问题，修改方案，现以本方案为例，将如上所提及的关键环节简要说明如下。本试验采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验设计方法，共纳入 176 例患者，由 3 家医院共同完成。

2.1 方案设计概述

膝骨关节炎作为临床多发病和常见病，西医对该病早中期治疗效果主要体现在短暂性止疼。中医药治疗该病逐渐被临床医学家所认可与运用。本中药是辽宁中医药大学附属医院骨科专家以古典经方为基础，根据临床经验总结出的治疗骨性关节炎的临床经验方。旨在评价该药治疗膝骨关节炎（肾虚血瘀证）的临床有效性与安全性；评估该药对膝关节疼痛及功能障碍的影响；充分发挥中医药治疗特色，并最终从蛋白组学角度深度挖掘其治疗机制。

2.2 采用评价

“金标准” RCT 研究为实现中医药的现代化和国际化，本课题采用循证医学中证据等级最高的 RCT 研究。同时为使临床研究具有高度准确性和可信度，本研究将采用双盲、安慰剂对照、多中心试验。试验采用 SAS 统计软件包，产生 176 个随机编号，各中心按受试者的就诊顺序发给相应药物编号。同时考虑到试验药与安慰剂剂型相同，故采用双盲法。课题组为保证盲法的实施，采用药物和药物包装盒编号的两级设盲。

2.3 合理的样本量估算

本次临床试验试验组和对照组按 1：1 的比例安排样本数。试验组有效率按 80%计算，对照组有效率按 50%计算。单侧检验， α 取 0.05， β 取 0.2，优效界值取 10%，根据样本量计算公式： $N1=N2=2* \left(\frac{U_{\alpha}+U_{\beta}}{2} \right)^2 * P(1-P) / (P_t-P_r-\Delta)^2 = 70.33 \approx 71$ ，其中 $P=(P_t+P_r)/2$ ；两组共计 142 例，考虑脱落剔除因素，放大 20%病例。即总纳入病例数 176 例，每组 88 例。

2.4 合理的安慰剂制作与应用

本试验安慰剂主要内容物为淀粉辅料，考虑到中药的特殊制剂及气味，辅以 2%该中药提取物，制成治疗药安慰剂。

2.5 必要的伦理设计

伦理设计包括伦理审查和知情同意书签署等。本临床研究已经通过辽宁中医药大学附属医院伦理委员会审查。并要求每一位临床受试者入组前签署知情同意书，所有知情同意书都已经复印备案。

2.6 中西医结合指标的疗效评价

在西医评价体系基础上，纳入中医证候评价指标是中医药临床试验设计的必然发展趋势。本试验将结局评价指标分为主要观察指标和次要观察指标，其目的是为试验结局评价划分等级，有利于试验规范化总结。

2.7 研究方案注册

为保证本试验的伦理性、透明性和科学性，为尊重试验受试者的贡献，本研究方案在中国临床试验注册中心进行了注册，注册号为ChiCTR-IOR-17010706。研究方案的及时注册不仅可以随时对外公开，让所有医学工作者了解试验进度，同时也为研究方案的发表奠定了基础。

3 大数据时代与中医药创新

3.1 中医药与大数据

中医药产业历经数千年，以其整体观念、辨证论治等核心思想在医学行业中屹立不倒，并取得了长足稳定的进步与发展。然而在当下这个现代化和信息化的时代，那些固有的基本要素反倒在一定程度上成为了中医药发展的限制与禁锢，使得中医药研究举步维艰。因为缺少规范化文本，没有紧跟时代步伐，很多中医临床研究不能被世界所认同。所以，“走出去”一直以来都是现代中医人的梦想。大数据时代的来临，理应带给中医药学术创新与发展以巨大启示。大数据概念最早由全球知名咨询公司麦肯锡提出。大数据是指无法在可承受的时间范围内用常规软件工具进行捕捉、管理和处理的数据集合[22]。由此可见，大数据同样站在了整体的角度分析处理问题，与中医特点不谋而合。

3.2 RCT 和 RWS

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。

如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/237135201042006055>