

## 循证中医药临床疗效评价及方法学研究介绍专题

比较效果研究方法在以“整体医学”为核心理念的  
中医药研究领域的应用探讨

曹卉娟 王丽琼 刘建平

(北京中医药大学循证医学中心,北京,100029)

**摘要** 比较效果研究(Comparative Effectiveness Research, CER)是目前国际上医疗卫生改革领域里非常流行的一个新的研究方法,并逐渐被国内研究者熟知。同时其“以患者为核心”的研究理念与中医“整体医学”的理念是相一致的,所以如何将 CER 在以“整体医学”为核心理念的中医药研究领域进行应用是一个值得研究的问题。文章通过对 CER 的方法学核心以及中医“整体医学”的理念进行归纳和总结,并结合相关研究实例对 CER 在以“整体医学”为核心理念的中医药研究领域中的应用进行分析和探讨,总结 CER 的研究设计要点,为以后中医药研究者开展类似研究提供参考。

**关键词** 比较效果研究;CER;整体医学;中医药

**Application of Comparative Effectiveness Research in the Field of Traditional Chinese Medicine  
of “Holistic Medicine” as the Core Concept**

Cao Huijuan, Wang Liqiong, Liu Jianping

*(Centre for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)*

**Abstract** Comparative effectiveness research (CER) is currently a very popular new research modality in the field of international health care reform, and it is gradually known by domestic researchers. At the same time, its “patient – centered” philosophy is consistent with the “holistic medicine” of Traditional Chinese Medicine (TCM). Hence, how to apply the CER in TCM which regards “holistic medicine” as the core concept is a significant issue. We summarized and concluded the methodological core of CER and the “holistic medicine” philosophy of TCM. Meanwhile we listed relevant examples and discussed the application of CER in the field of TCM which regards “holistic medicine” as the core concept. By summarizing the key points in design of CER study, we can provide reference for future researchers to conduct similar study.

**Key Words** Comparative Effectiveness Research; CER; Holistic medicine; Traditional Chinese Medicine

中图分类号:R181.3+2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.10.001

自 2011 年“中国实效研究和循证医学高峰论坛”召开以来,比较效果研究的方法逐渐被国内研究者熟知<sup>[1]</sup>。随着循证医学理念的逐渐深入人心,对于临床研究方法学的深入探索也在医学研究各个领域有所发展。比较效果研究,因其“以患者为核心”的研究理念和贴近现实世界研究的实际意义,逐步引起了医学研究工作者的重视。中医学自古以来倡导“整体观念”,强调个体化辨证论治的诊疗思想,与比较效果研究的方法学核心颇有契合。我们试从应用角度,结合实例探讨比较效果研究的方法在中医药研究领域的开展。

### 1 比较效果研究的方法学核心

1.1 以患者为核心的研究 比较效果研究也被称为“以患者为中心的结局研究”(patient – centered outcome research)<sup>[2]</sup>。一方面,研究的关注点从传统随机

对照试验中的一组具有相同特性的患者转为研究中每个具有异质性的个体,这也意味着对于研究中受试对象的纳入范围可以基于研究目的而更为广泛;另一方面,研究的主次要结局更关注患者重要性结局,即以患者利益为核心所筛选出的患者认为最重要的结局指标<sup>[3]</sup>,可以是患者自我报告的结局(Patient – reported Outcome, PRO),也可以是医生报告的结局(Clinician Report Outcome, CRO)。

1.2 注重效果与成本的研究 比较效果研究(Comparative Effectiveness Research, CER),顾名思义是注重不同干预措施临床效果间的比较结果,因此“效果”是此类研究评价和关注的焦点,而非传统随机对照试验中的“效力”。在 CER 研究中,至少会对两种不同的干预措施进行对比,从而得到针对某类患者最优效、最符

合临床实际的治疗方案<sup>[4]</sup>。

同时, CER 也把诊治的成本纳入研究的范畴, 研究者所追求的最佳治疗方案是既优效又经济的组合, 研究的结局评价不仅涵盖“有效性”“安全性”等指标, 还强调“经济效益”指标的评价。因此, 也有研究者将 CER 翻译为“比较效益研究”<sup>[5]</sup>。

1.3 以观察性为主的研究 CER 研究的设计类型包括试验性研究、观察性研究及集成研究<sup>[6]</sup>。试验性研究(experimental study)以随机对照试验为代表, 然而在 CER 研究设计中更多运用实用型随机对照试验的要点; 观察性研究(observational study)包括回顾性研究和前瞻性研究, 如横断面研究、病例对照研究、队列研究或病例系列研究等各种设计类型; 集成研究(research synthesis)则包括系统综述和 meta 分析研究。然而, 在 2010 年国际药物流行病学学会签署的“好的 CER 研究”(Good Research for Comparative Effectiveness, GRACE)的准则<sup>[7]</sup>中提倡更倾向进行非干预性的研究, 即观察性研究。一方面, 观察性研究的实施条件更贴近于现实世界的真实环境; 另一方面, 观察性研究能填补诸如针对一些亚类人群、扩大适应证人群、特殊疾病等不能进行过多条件限制的研究的证据空白。

1.4 现实世界研究 以上诸多因素均显示, CER 强调的是现实世界研究(real world study), 包括在研究设计、实施等诸多方面贴近真实诊疗环境的尝试<sup>[8]</sup>。CER 的具体研究方法包括: 实用型临床试验、自适应性设计及临床登记注册等。目前美国主张使用注册临床资料(clinical data registries)的方式来进行 CER, 以期充分利用这种区域性或全国性的数据系统建立患者资料的网络, 同时开展前瞻性和回顾性的现实世界研究<sup>[9]</sup>。

## 2 中医“整体医学”的理念及特征

整体医学并非源于中医的固有名词, 它是现代医学正在兴起的一种医学体系。现代医学经历过“经验医学-实验医学-整体医学”的时代变迁, 开始强调“生物-心理-社会医学”的研究模式<sup>[10]</sup>。而中医学自《黄帝内经》起, 就强调“天人合一”的健康观, 即人体-环境-形神三者统一来防治疾病, 这种“整体观”是中医学的诊疗思想核心之一, 也是中医学“整体疗法”的本质。

整体疗法, 其核心思想是在疾病治疗中将人理解成整体与局部、形体和心神、医者和患者的关系。“以患者为中心”取代“以疾病为中心”, 将原本单纯地防治疾病为目标的医学模式, 上升为促进健康、预防疾病发生、提高生活质量<sup>[11]</sup>。

从整体医学与整体疗法的特征角度分析, 其理念与 CER 提倡的以患者为核心、注重现实世界客观环境与疾病之间关系的核心思想相符合。因此, 以 CER 为设计思路进行中医药的研究, 更能体现其“整体医学”的特征。

## 3 比较效果研究在中医药领域的研究实例分析

用“比较效果研究”“比较效益研究”或“真实世界研究”合并“中医”“中药”或“针灸”为检索词, 在摘要范围内检索中国知网、维普、PubMed 等文献数据库, 可以得到一些 CER 研究在中医药领域应用的研究实例报告。虽然从数量上来说相比传统随机对照试验研究远远不及, 但是从形式上可以看到研究者们对于 CER 这一模式的全面尝试。

3.1 两种不同干预措施的疗效比较 从干预措施特性上来说, 除新药临床试验以外, 中医药多数研究均采用“阳性对照”来评价干预措施疗效。所谓的阳性对照可以包含已有循证医学证据支持的西药、标准治疗措施, 有时也采用临床广泛应用并有显著效果的另一种中医干预措施来进行对照。检索文献时, 可以发现很多以“效果比较研究”命名的临床试验, 然而, 多数研究并未完全体现 CER 的设计要点。

以“不同中药方剂治疗小儿外感发热临床效果比较研究”为例<sup>[12]</sup>, 研究观察了两种不同的中药干预措施与双黄连口服液比较对小儿外感发热的不同治疗效果。其中干预措施两个组分别纳入 48 例与 200 例患儿, 对照组纳入了 36 例患儿; 入选标准为 1~3 岁, 腋温 38.5~39.5℃, 外感发热或病毒性感染性发热的患儿; 干预措施为两种不同的中药方剂, 可随证加减用药; 研究者观察的结局为临床症状改善情况(痊愈率、有效率)。虽然报告中未交待研究类型, 但从整体设计来看符合观察性研究的设计类型。研究发现不同的两种中药方剂在治疗小儿外感发热有效率这一指标上都优于对照组(双黄连口服液)。总的来说, 该研究在受试对象选择、干预措施方案方面都比较贴近现实世界的诊疗环境, 但结局指标并未选择患者直接最关注的结局-体温测量值, 也未进行样本量估算及相应统计学方法的交代。

3.2 CER 相关的卫生经济学评价 有研究以消渴病和膝痹两个常见慢性病为例<sup>[13]</sup>, 结合治疗费用和效果两个方面, 运用综合评价法、成本-效果分析法以及多种医学统计分析方法, 评价分析应用中、西医临床路径治疗的费用及效果的差异, 在此基础上对两个病种应用中西医两种临床路径的经济效果做客观评价, 并针对性地提出对策建议, 以期促进对该两种疾病临床治

疗中质量与经济效益的提升。研究主要关注两种临床路径的治疗手段及基本情况,侧重于经济效果的评价,最终得到影响两个病种中西医临床路径费用及经济效果的主要因素、中医临床路径的优势、以及今后对推行中医临床路径管理的建议。

**3.3 基于医院信息系统的现实世界研究** 前文曾提及,美国主张使用注册临床资料的方式来进行 CER 研究。目前,我国已有研究者进行了这方面的尝试。研究旨在了解参麦注射液临床应用实际情况,研究共选择全国 20 家三级甲等综合医院,参照集成数据仓库构建模式整合为总数据量为 240 万例的医院信息系统(HIS)数据仓库,对其中使用参麦注射液患者的住院信息,主要包括患者一般信息、诊断信息、医嘱信息、实验室检查记录等几方面内容进行分析研究<sup>[14]</sup>。分析在医院信息系统中登记的患者一般信息及诊治信息,了解使用参麦注射液患者的人口学特征、患病特征、联合用药特征等情况。该研究从设计类型上来说,更符合横断面研究的特点。它的缺憾在于,研究并未设立任何对照组信息,仅仅归纳了由 HIS 提供的海量信息,总结出一些疾病诊治过程中的可能规律,并未涉及任何与疗效相关的评价内容,也存在着信息缺失等可能的回顾性偏倚。

**3.4 基于 CER 的数据挖掘研究** 数据挖掘技术近年来也逐渐应用在中医药的研究中,一方面,它也借鉴了注册信息系统这一海量数据平台来进行相关的数据采集和分析;另一方面,它也可能采用多种数据模型的建立来进行评价分析研究。一项研究<sup>[15]</sup>应用 CER 策略,针对针灸临床研究中普遍存在的数据的不一致性和样本含量偏小等问题,引入数据挖掘技术对针灸治疗颈椎病颈痛诊疗数据进行分析,以大样本 CER 研究的数据样本作为训练数据集,建立疾病疗效评估模型,并对小样本数据进行疗效分析,旨在探讨数据挖掘技术在 CER 框架下对针灸治疗颈椎病颈痛临床数据的应用方式,探索针灸 CER 临床研究的数据挖掘关键技术。研究中开展的临床试验是以穴位浅刺和非穴位假针刺为对照的多中心随机对照试验,共纳入 896 例颈椎病颈痛的患者,采用相关疼痛量表及 SF36 生活质量评价量表为主要结局测量指标,从西医诊断、中医辨证、患者病程、疼痛程度等 4 个角度综合评价针刺联合皮内针优化方案治疗颈椎病颈痛的临床疗效。研究结果认为针灸优化方案组的近期和中远期临床有效率均优于穴位浅刺组和安慰针组,而数据挖掘研究提示,影响数据挖掘模型对疗效判断正确率的主要因素不是样本量,而是如数据完整性、评价准确性等病例数据的整

体质量,通过建立数据挖掘模型,以高质量的 CER 临床数据作为数据训练集,可较准确估算和评价总体疗效数据的特征规律,从而估计针灸治疗的总体综合疗效。

**3.5 CER 的系统综述研究** 国外的一项系统综述研究<sup>[16]</sup>旨在探讨以 CER 研究的特征要素评价针刺治疗下腰痛随机对照试验的可行性,并评价这些研究中临床和卫生政策相关的证据。研究检索并纳入了 10 项英文发表的比较针刺对照常规治疗并至少在针刺组纳入 30 例下腰痛患者的随机对照试验,通过对不同研究要素评价者间及条目间差异性的分析,总结出效力评价与效果评价在研究设计方面各自的倾向性。作者认为,研究中纳入的多数试验都更倾向于效果评价,且这种评价方法也被认为可以尝试应用于其他干预措施的研究中。

## 4 比较效果研究在中医药领域应用的设计要点

临床研究设计中五个要素包含受试对象(Participants, P)、干预措施(Intervention, I)、对照措施(Comparison, C)、结局指标(Outcome, O)、研究类型(Study type, S),简称 PICOS<sup>[17]</sup>。综合以上总结的 CER 及中医“整体设计”的方法学核心要素,我们提出了 CER 在中医药领域应用的设计要点。

**4.1 受试对象** CER 注重的是效果评价,并且是强调现实世界环境中干预措施疗效与安全性评价的研究。因此,受试对象的选择关注的一方面是贴近现实世界中真实的患者条件;另一方面根据研究等效性、优效性或非劣效性的设计,应对样本量进行合理的估算,一般来说,效果研究的样本量比效力研究的样本量大<sup>[18]</sup>。基于此,在纳入排除标准的设定上,应避免过于苛刻或严格的条件,使得研究结果更适用于绝大多数患者群体。同时,在大样本的临床试验中,也要注意患者依从性的问题,避免过多的脱落和失访对结果评价造成的影响。

**4.2 干预措施** 与受试对象的选择类似,干预措施的实施应该也尽量贴近现实世界的真实情况。例如针刺的研究,在传统随机对照试验中,可能会针对针刺的特异性疗效进行评价,因此选取固定的穴位、施针手法确定,使得针刺的疗效能通过与对照措施的比较得到明确的结果。而在 CER 中,强调的是实际的诊疗环境,因此对穴位的选择可根据辨证取穴结果选择非固定或半固定的处方,而施针的手法也可以根据实际情况确定。这种个体化辨证论治的干预措施设计,也符合“整体”思想的理念。

**4.3 对照措施** CER 的特征之一就是两种不同干预

措施之间的比较,与效力研究不同,对照措施通常不是安慰剂或空白对照,而选取有诊疗证据(或循证医学证据)的“阳性”对照措施(如西药或常规治疗、标准治疗等)。

**4.4 结局指标** 从整体医学角度出发,临床研究应以患者为核心,注重现实世界客观环境与疾病之间关系。而 CER 更是提倡“以患者为核心”的研究,因此在结局指标选择上,应选择患者最关注的结局,例如最主要症状的改善情况、生活质量的提升程度等。同时,在选取结局时,也要注意客观结局指标与患者自我报告结局的结合应用。中医整体疗法强调远期疗效,故而对于结局指标的测量、随访的时间等也应根据研究具体情况而进行相应的调整。

除了疗效评价相关的结局指标,也应根据研究目的选取适宜的其他指标,如安全性评价、卫生经济学评价相关指标。而且,结局指标的主次要地位,也应根据研究目的进行设定。样本量估算同样需要参考研究的主要结局指标。

**4.5 研究类型** 实用型随机对照试验、队列研究、病例对照研究、甚至病例系列研究都可以作为中医药领域比较效果研究的研究设计类型。虽然我们之前强调了观察性研究的重要性,但毕竟其设计上存在选择性偏倚这样一个无法避免的问题,因此在结果的解释和分析上应该注重研究局限性的探讨。在设计上参照“均衡、对比、盲法、重复和伦理”的临床试验设计原则<sup>[19]</sup>,注重研究的内部及外部真实性,使得研究结果具有临床实际意义和研究的指导意义。

#### 参考文献

- [1] 江丽杰,谢琪,刘保延. 效果比较研究概述[J]. 世界中医药,2013,8(6):695-670.
- [2] “Patient - Centered Outcomes Research Institute (PCORI). Preliminary Draft Methodology Report: Our Questions, Our Decisions; Standards for Patient - centered Outcomes Research,” 2012 - 7 - 23, <http://pcori.org/assets/Preliminary - Draft - Methodology - Report. pdf>.
- [3] 曹红波,商洪才. 比较效果研究的内涵和外延及其用于中医临床评价的可行性分析[J]. 中西医结合学报,2012,10(4):369-374.
- [4] Witt CM, Chesney M, Gliklich R, Green L, Lewith G, Luce B, et al. Building a strategic framework for comparative effectiveness research in

complementary and integrative medicine [J]. eCAM, 2012. Article ID 531096, doi:10.1155/2012/531096.

- [5] 谢雁鸣,廖星,王永炎. 将比较效益研究理念引入中医临床评价研究[J]. 中西医结合学报,2011,9(8):813-818.
- [6] 廖星,谢雁鸣,田峰,等. 比较效益研究的设计、实施和分析方法概述[J]. 中国中药杂志,2013,38(6):930-935.
- [7] 谢雁鸣,廖星. 对比较效益研究 GRACE 准则的解析[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(8):1121-1125.
- [8] Grapow MT, von Wattenwyl R, Guller U, Beyersdorf F, Zerkowski HR. Randomized controlled trials do not reflect reality: real - world analyses are critical for treatment guidelines[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132(1):5-7.
- [9] Erin Holve, Patricia Pittman. Cost and volume of current comparative effectiveness research [EB/OL]. [2008-10-3]. [http://www.nhpf.org/library/handouts/Holve\\_slides\\_10-03-08.pdf](http://www.nhpf.org/library/handouts/Holve_slides_10-03-08.pdf).
- [10] 王永强,陈以国. 中医的整体治疗观探析[J]. 辽宁中医杂志,2004,31(1):24-25.
- [11] 李寅超,赵宜红. 从医学模式的变迁论中医整体模式的价值与特色[J]. 时珍国医国药,2008,19(2):480-481.
- [12] 梁光造. 不同中药方剂治疗小儿外感发热临床效果比较研究[J]. 九江学院学报:自然科学版,2012,27(4):90-91.
- [13] 姜威,王志伟. 消渴病. 膝痹病应用中医、西医临床路径治疗的费用及效果比较研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [14] 王连心,谢雁鸣,杨薇,等. 基于 HIS 真实世界的参麦注射液临床实效研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2710-2713.
- [15] 梁兆晖,符文彬. 基于 CER 模式的针灸干预颈椎病颈痛疗效数据挖掘研究[D]. 广州:广州中医药大学,2013.
- [16] Witt CM, Manheimer E, Hammerschlag R, Ludtke R, Lao L, et al. How well do randomized trials inform decision making: systematic review using comparative effectiveness research measures on acupuncture for back pain[J]. PLoS ONE, 2012,7(2):e32399.
- [17] 李振吉. 中医药 SCI 论文写作与发表实用教材[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:66-73.
- [18] Chang DC, Yu PT, Easterlin MC, Talamini MA. Demystifying sample - size calculation for clinical trials and comparative effectiveness research: the impact of low - event frequency in surgical clinical research [J]. Surg Endosc, 2013,27(2):359-363.
- [19] 刘建平. 循证中医药临床研究方法[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:4-7.

(2014-09-21 收稿 责任编辑:洪志强)