

# 再论“队列研究”在中医药临床疗效评价中的应用

费宇彤 张 颖 刘建平

(北京中医药大学循证医学中心,北京,100029)

**摘要** 文章简要介绍了队列研究的方法及其在中医药疗效评价中应用的可行性;比较详尽地介绍了作为疗效评价的队列研究其证据的等级、方法学的优点和局限性,并讨论了队列研究用于中医药临床疗效评价的方法学要点,如中医药暴露水平划分、结局指标的选择、起始暴露的确定以及最终暴露组的划归、队列迁移的控制、盲法以及安慰剂的使用、随访及统计分析过程中可能会遇到的问题。希望对中医药疗效评价研究采用队列研究设计提供参考。

**关键词** 队列研究;疗效评价;暴露;中医药;临床研究

**Rephrasing cohort study for clinical effectiveness evaluation of traditional Chinese medicine**

Fei Yutong, Zhang Ying, Liu Jianping

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

**Abstract** We introduced briefly the methodological key points of cohort study, and focused on the evidence level, methodological pros and cons as well as challenges of cohorts for clinical therapeutic effect evaluation. We discussed the special methodological issues related to clinical effectiveness evaluation of traditional Chinese medicine (TCM), including classification of TCM exposure levels, selection of outcomes, initial exposure and thorough exposure, control of migration of cohorts, use of blinding and placebo, follow – ups and some statistics issues.

**Key Words** Cohort study; Clinical effectiveness evaluation; Exposure; Traditional Chinese medicine; TCM

中图分类号:R2 – 03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673 – 7202.2014.10.002

## 1 队列研究的方法学要点

队列研究(cohort study)是一种观察性研究方法,研究者是作为观察者来跟踪随访研究人群在一段时间内疾病的自然发生、发展、转归等情况,来比较不同暴露因素(exposure)对上述观察结局的影响<sup>[1]</sup>。值得注意的是,队列研究中的人群是处于自然的暴露状态下,而非研究者人为规定的。经典的队列研究是用于病因学研究的,比如研究吸烟与肺癌之间的关系等<sup>[2]</sup>。简单来讲,此时的暴露因素即为一种病因或危险因素比如吸烟,为此而设计的队列研究是在观察吸烟的人群与不吸烟的人群相比较而言发生肺癌的可能性是大还是小。研究的参与者是否吸烟(暴露与否)不是由研究者决定的,而是根据参与者自身长时间的习惯而形成的,这一点是队列研究与试验性研究的本质区别之一。试验性研究,如随机对照试验(Randomized Controlled Trials, RCTs)是通过随机的方法将受试者分配到不同的干预组中去,受试者的组别是在入组时就确定了的,一般情况下中途不可改变。此外,队列研究中的参与者是可以改变自己的初始暴露状态的,比如刚开始参加研究是不吸烟的年轻人,到了随访的第五年就开始吸烟了,而原本吸烟的中年人却中途戒了烟。

如果在试验性研究中,这样“严重违背试验方案”的受试者就基本上要被剔除了,不会再继续对其进行观察。而在队列研究中,此种队列迁移<sup>[1]</sup>状态属于正常现象,受试者不应被剔除,而是应该持续随访直到出现观察终点(end point),如发生肺癌,或到达既定的随访截止时间,比如30年。

## 2 疗效评价中队列研究证据的等级以及方法学优点和局限

疗效评价中队列研究在证据等级金字塔中属于二类证据,低于随机对照试验(一类证据)<sup>[3]</sup>。原因主要在于队列研究的组别不是随机分配的结果,参与者与医生自身的选择性偏好左右了参与者最终的暴露归属,有较高的选择性偏倚风险;队列研究中的参与者与医生通常都非常清楚参与者的暴露状态,而且绝大多数队列研究不会使用安慰剂,不会使用盲法评价结局,因此在主观性较强的结局信息采集过程中存在信息偏倚的可能性;队列研究的研究者不能规定参与者一定要坚持起始暴露,或坚持某一种暴露,参与者在日常生活中,饮食、锻炼、起居、用药等可能影响疾病预后的因素无法得到有效控制,混杂偏倚出现的风险也较高。而且,队列研究主要关注终点结局,比如疾病

的进展、死亡等,往往需要跟踪随访数年,甚至数十年。在此期间,暴露因素的特点、混杂因素的变化、仪器设备、检测手段、随访手段的进步,乃至社会的发展变化等都可能影响研究结果。鉴于此,疗效评价中队列研究对于上述三大偏倚的控制力弱于随机对照试验,研究结果的内部真实性会受到影响,但是,因为队列研究多数为前瞻性对照设计,对偏倚的控制能力仍高于回顾性研究,如病例对照研究。因此,疗效评价中队列研究属于二级证据,位于随机对照试验之下,病例对照研究之上。

但是,相比于随机对照试验,队列研究的方法学优点之一在于伦理问题小。比如在很多疾病中,设置空白对照组或者单纯中医药治疗组的随机对照试验很难通过伦理审查。此外,对于需要观察数十年甚至数十年才能获得的终点结局时,随机对照试验几乎没有可行性,而这正是队列研究的主要目的和优点。而且,队列研究中的参与者与医生均几乎处于完全自然状态,各种临床诊疗、生活环境中可能存在的干扰与混杂都比较真实地体现在研究中,因此,用于疗效评价的队列研究结果相对更贴近于“现实世界”的情况。

### 3 队列研究用于中医药疗效评价的方法学要点

#### 3.1 中医药暴露水平划分

疗效评价类队列研究的目的往往是用来评价中医药防治措施与其他干预措施或不治疗相比的疗效,这一点与随机对照试验非常相近。但是不同的是,队列研究允许参与者中途改换干预措施类型,还可以再改回来,可以允许参与者在暴露与非暴露之间改换,这就导致了参与者的队列迁移问题。那么,当研究结束的时候,这些出现了队列迁移的参与者到底应该归属哪一个暴露组呢?因此,定义中医药暴露的工作一定是在研究方案制定阶段需要重点解决的问题。比如,在一项随访1年的队列研究中,研究者通过专家共识的办法将中医暴露划分为高暴露、中暴露、低暴露、无暴露,其中高暴露为连续服用中药达到每年6个月及以上或累计7个月及以上,中暴露为连续服用中药每年2~5个月或累计3~6个月,低暴露为连续服用中药每年15d至1个月或累计1~2个月,无暴露为连续服用中药每年不足15d或累计不足1个月。干预措施暴露水平的划分是一项复杂的系统性工作,要根据具体的病情及治疗要求的不同由临床专家和方法学家共同制定。在研究方案确定的时候,暴露划分标准一定要确定下来,这样可以避免研究结束后再制定此标准所带来的人为因素的干扰,影响科学性和客观性。

#### 3.2 结局指标的选择

疗效评价类队列研究适合选

择可以客观测量的明确的终点结局,比如疾病的进展、并发症的出现、出生、死亡等。这些结局的一大特点是有明确的发生时间,相当于有重大意义的里程碑式事件,可以将参与者的病情划分为两个阶段,如未进展\进展,无并发症\有并发症,生存\死亡。这样的结局可以使用经典的病因学队列研究的统计量和统计方法来对数据加以分析。但是,有相当一部分研究者将每一个随访时点上测量的血压、血糖或生活质量评分等不断变化的指标作为队列研究的结局。这样做的结果往往会导致统计分析异常复杂,甚至无法完成。因为在每一次随访时点上,研究者不仅仅需要判断这一指标的正常或异常,还需要从头来算一下,该患者到底应该属于哪一个暴露组,当指标正常和异常的界值不明确的时候,这样的数据更难利用。队列研究设计的初衷就是为了比较不同暴露状态下事件发生率的差异,因此,尽管我们想要将其用于疗效评价,但也应该遵守这一原则。

#### 3.3 起始暴露的确定以及最终暴露组的划分

疗效评价类队列研究的暴露往往是在参与者入组后才开始施加的,此时研究者面对的棘手问题是如何确定入组参与者的起始暴露。在病因学队列研究中,参与者的暴露为自然形成,比如一项队列研究确定了将当年全英国注册的医生作为研究对象来观察吸烟与肺癌之间的关系<sup>[2]</sup>,第一次随访时,调查他们的吸烟史、现在的吸烟习惯(平均每日吸烟量)及当前有无肺癌,排除已经确诊肺癌的参与者,第二次随访时(4年后),看他们的吸烟习惯较之前一次调查时有无变化,有多少人发生了肺癌或死亡,第三次、第四次……,50年后的最后一次调查时多数参与者已经死亡。在整个研究过程中,吸烟习惯是在调查开始之初就每一位参与者就已经具有了的特点,即起始暴露是自然形成而且明确的。而疗效评价类队列研究的起始暴露往往是一个在研究开始时需要即刻确定下来的要素<sup>[4]</sup>。那么到底应该由谁来决定呢?备选答案有:患者自主选择,医患协商,随机选择。应该采用哪一种呢?我们认为上述三种方案都可以被接受,但是可以有一定的优先顺序,即按照上面的次序依次执行。当患者没有自主意见时医患协商决定,当医生也没有优选意见时,则可以随机决定接受何种治疗措施。这里所指的随机选择仅仅适用于医患双方对治疗措施均没有选择性倾向。因此,这种随机选择治疗措施的特点与随机对照试验中的随机分组不同。

中医药疗效评价队列研究很多时候会出现如下棘手问题,即某一种暴露的参与者特别少,导致后续的

队列间比较难以进行,如肿瘤的队列研究中很难找到无中医暴露组或纯粹的中医暴露组(无西医治疗)。这样的患者在现实中存在,但是由于在人群中比例太少,所以研究所纳入的参与者中往往很难见到。如果在研究方案设计时就已经预见到无中医暴露组将很难获得病例,那么我们建议可以在不同群组例如选择一家西医医院获取非中医暴露组;另外一种备选方案是将纳入的所有没有自主选择性偏好的患者均分配到无中医暴露组,在后续的随访中观察他们能够维持起始暴露的时间和队列迁移人数的变化。最终暴露的划分并不是等同于参与者的起始暴露,而是综合整个随访期间,按照既定暴露划分标准来决定的。有时候患者最终所归属的暴露组与最初起始暴露有可能不完全相同。

**3.4 队列迁移的控制** 疗效评价类队列研究的研究者往往希望参与者能够尽量维持起始暴露,不改变或尽量少地改变初始暴露状态。这样做可以更加准确地评价疗效差异,也会使试验管理、数据分析相对简单。在随机对照试验中,受试者在知情同意时即被告知需要依从研究方案,不可随意改变组别,否则将会给资料分析带来困难。而队列研究中的参与者在知情同意时被告知的是请他们尽量维持起始暴露,一旦改变需要及时记录并说明原因。所以,队列研究不能用剔除违背方案参与者或强制性方法来稳定参与者的暴露状态。可以采用的方法是在每次随访时适度劝说参与者在接下来的时间里尽量维持现有暴露不要改变,更不要频繁改变,一旦发生改变,必须及时记录并说明原因。

**3.5 盲法以及安慰剂的使用** 已发表的队列研究往往不使用盲法及安慰剂,对于明确和客观的终点事件而言,是否使用盲法一般不会增加信息偏倚的风险。但是,对于疗效评价的辅助结局指标,特别是主观性较强的结局指标而言,盲法评价可以有效减少信息偏倚。不过,由于队列研究允许参与者改变暴露状态,所以即便结局信息采集者知晓该参与者上一次随访时的暴露状态也无法准确预知此次随访时该参与者会在哪个暴

露中。而且,对于观察周期很长的队列研究而言,参与者和医生盲法难以实施且存在伦理问题。

**3.6 随访** 队列研究又称为随访研究。对固定的人群进行一次调查是横断面研究,而对同一观察群体进行多次调查就是队列研究。有的队列研究随访长达数十年,甚至延伸到子代,如著名的 Framingham 心脏病研究<sup>[5]</sup>。随访的形式可以是参与者来院检查、电话、电子邮件、信件等。

**3.7 统计分析过程中可能会遇到的问题** 疗效评价类队列研究也面临参与者筛选的问题,因为是对特定疾病可获得人群进行的研究,因此病例来源有时是很棘手的问题。当队列研究样本量较小时,可能会出现某个暴露组人员过少的问题,也可能出现基线不均衡的情况。当这种情况出现时,研究者已经没有更好的办法来弥补,只是对于基线不均衡的情况通过统计方法加以校正,甚至是进行配对。队列研究所采用的统计分析方法不同于一般的临床试验,除校正分析之外,亚组分析、多元回归分析、倾向指数评分等都是常用的统计分析方法。此外,对于脱落病例的数据,也应尽量按照意向性治疗分析原则加以处理。

#### 参考文献

- [1] 刘建平. 队列研究的设计、实施及方法学要点[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 6(4): 331-336.
- [2] Richard Doll, Richard Peto, Jillian Boreham, Isabelle Sutherland. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ, doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE(published 22 June 2004).
- [3] 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: 181-185.
- [4] 詹思延. 观察性疗效比较研究的方案制定[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 21-22.
- [5] Joshi PH, Toth PP, Lirette ST, Griswold ME, Massaro JM, Martin SS, Blaha MJ, Kulkarni KR, Khokhar AA, Correa A, D'Agustino RB Sr, Jones SR; on behalf of the Lipoprotein Investigators Collaborative( LIC) Study Group. Association of high-density lipoprotein subclasses and incident coronary heart disease: The Jackson Heart and Framingham Offspring Cohort Studies [J]. Eur J Prev Cardiol, 2014 Jul 25. pii: 2047487314543890. [Epub ahead of print].

(2014-09-21 收稿 责任编辑: 洪志强)