

正确把握精神卫生临床试验设计三要素的要领(I) ——受试对象

郭春雪, 胡良平

(军事医学科学院生物医学统计学咨询中心, 北京 100850

通信作者, 胡良平, E-mail: lphu812@sina.com)

【摘要】 明确阐释在进行精神卫生临床试验设计时, 应正确把握“受试对象”的意义和要领。从基本常识出发, 并基于精神卫生科研的特点, 寻找和发现在此研究领域中, 怎样做才能被称为正确把握了“受试对象”。通过结合本专业的特点及实例, 获得如下结果, 即在进行精神卫生临床试验设计时, 必须把握好以下三个方面: ①正确确定受试对象的种类; ②制订出合理的受试对象的质量标准; ③有根据地确定合适的样本含量。在如何确定受试对象的问题上, 正确把握好前述提及的三个方面, 就是抓住了问题的本质, 是提高临床试验研究质量的一个重要环节。

【关键词】 精神卫生; 临床试验设计; 受试对象; 质量标准; 样本含量

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2016.03.002

To correctly grasp the essentials of "Three Key Elements" in the clinical trial design of mental health: Part I the "subjects"

GUO Chun-xue, HU Liang-ping*

(Consulting Center of Biomedical Statistics, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

* Corresponding Author: HU Liang-ping; E-mail: lphu812@sina.com)

【Abstract】 The significance and essentials of the "subjects" should be correctly interpreted and grasped in the clinical trial design of mental health. Starting from the basic common sense, and based on the characteristics of mental health study, in this research area, we search and discovery how to hold the "subjects" correctly. Combined the professional features with some real examples, we find that, in the clinical trial design of mental health, we must hold the following three aspects: ① to correctly determine the kind of subjects; ② to make up a reasonable quality criterion concerning about subjects; ③ to estimate the appropriate sample size by the evidence. On how to select subjects correctly, the three aspects mentioned in the section of "Results" which are essential points to improve the quality of clinical trial study and should be given considerable attention by the researchers.

【Key words】 Mental Health; Clinical trial design; Subjects; Quality criterion; Sample size

1 概 述

1.1 基本概念

药学试验的受试对象大多是人或动物。大部分试验首先在动物体上进行, 取得比较肯定的结果后再逐步过渡到人体; 而在精神卫生科研中, 大多数场合下, 受试对象都是患有某种精神疾病的人。无论在动物或人体上, 都要施加某些因素(如不同药物、药物不同浓度、手术或其他治疗手段等), 通过对某些指标的观察, 最后得到试验结果。人们把影响因素、观测指标和试验结果综合考察, 从中找出其内在的规律, 从而阐明某些影响因素作用于受试对象后会在观测指标上产生什么样的试验效应。

在制订试验设计和/或临床试验设计(也包括以人为调查对象的调查设计) 方案时, 首要任务就

是如何正确把握试验设计三要素。所谓试验设计三要素, 是指“受试对象”、“影响因素”和“试验效应”。之所以是试验设计的“三要素”, 就是因为它们在任何一个试验研究中都是必不可少的, 它们是试验研究的重要“物质基础”, 离开了它们, 试验研究就成了“无源之水、无本之木”; 而仅仅在形式上考虑了这三个要素, 每一个要素都把握得不到位, 其后果可能导致试验研究的质量下降, 甚至导致试验研究前功尽弃。

1.2 实例展示

【例 1】文献^[1]的作者从新乡医学院第二附属医院的住院患者中, 按事先制订的纳入标准和排除标准并经过患者知情同意, 收集了有急性激越症状的精神分裂症患者 70 例, 分别接受齐拉西酮注射液治

疗(实验组)和氟哌啶醇注射液治疗(对照组),结果见表 1。

表 1 两组不同治疗时间点 PANSS 评分及减分率比较

组别	时间(h)	PANSS 评分	减分率
实验组 (n=35)	0	83.29 ± 9.43	-
	2	68.54 ± 10.30 ^a	17.71% ^b
	12	56.45 ± 9.66 ^a	32.22% ^b
	24	53.02 ± 8.82 ^a	36.34% ^b
	48	49.23 ± 7.52 ^a	40.89% ^b
	72	44.21 ± 6.68 ^a	46.92%
对照组 (n=35)	0	83.80 ± 8.81	-
	2	66.15 ± 9.98 ^a	21.06%
	12	54.25 ± 9.88 ^a	35.26%
	24	50.15 ± 9.36 ^a	40.16%
	48	47.11 ± 8.14 ^a	43.78%
	72	42.35 ± 7.60 ^a	49.46%

【解说】从本例可以看出,有急性激越症状的精神分裂症儿童为受试对象;试验所用的药物种类(齐拉西酮注射液与氟哌啶醇注射液)和药物作用时间为两个试验因素;治疗后 2 小时,PANSS 评分和减分率为两个观测指标,体现试验因素所产生的试验效应的大小。

【例 2】文献^[2]的作者采用横断面调查的方法,选取新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科 2013 年 10 月-2014 年 4 月的住院患者。按照事先制订的纳入标准和排除标准并经过患者知情同意,共发放量表 140 份,回收 133 份,回收率为 95.0%。其中无效量表(自杀意念自评量表掩饰因子评分 ≥ 4 分)19 份,有效量表 114 份,有效问卷回收率为 85.7%。按照家庭适应性(无规律、灵活、有规律和僵硬)和家庭亲密度(松散、自由、亲密、纠结)量表中文版的评分标准将患者分为三组:极端型 40 例,中间型 43 例,平衡型 31 例。

【解说】这是一个临床调查研究课题。调查对象为在医院临床心理科就诊且有一定心理问题的人;考察的影响因素为家庭适应性和家庭亲密度,并基于前述两个影响因素确定了第三个影响因素,即家庭类型(该因素是研究者最关注的,可被称为试

验因素);主要的观测指标为是否有自杀意念。

2 正确把握受试对象^[3-5]

2.1 概述

受试对象是指承受试验因素作用的对象,研究课题不同,对受试对象的要求也不一样,受试对象选择得当,能够为试验成功创造有利条件。根据试验研究的目的和具体情况,应结合专业知识选择合适的受试对象。临床试验研究的受试对象主要是患有研究疾病的患者。

“受试对象”看上去就四个字,但要正确把握每个具体试验研究中的受试对象却并非一件易事。至少要考虑和妥善解决以下三方面的问题:一是受试对象种类的选定;二是受试对象质量标准的制订;三是受试对象数量的确定。前两条主要靠基本常识和专业知识的确定,第三条主要应综合考虑“统计学知识、实际条件和专业知识的”后方可确定。

2.2 受试对象种类的选定

2.2.1 受试对象的种类

根据受试对象的特征和属性可将其粗分为生物体和非生物体两大类,生物体又可粗分为人体和非人体两类,其中人体又可细分为患者和非患者,非人体又可细分为动物、植物,另外,还可以是人体或动物的离体标本或细胞等。不同的试验目的、试验因素、试验的技术水平需要选取不同的受试对象。在精神卫生研究领域,受试对象主要有两类,一类为临床试验研究中的受试对象(见本文例 1);另一类为临床调查研究中的调查对象(见本文例 2)。

2.2.2 选取受试对象种类的基本要求

根据研究目的不同,受试对象可以是人、动物或植物,也可以是某个器官、组织、细胞、亚细胞或血清等生物材料。选择受试对象时应着重考虑以下基本要求:①典型性:受试对象的疾病应是确诊的,且表现具有典型性;非典型的特殊病例不宜作为受试对象,因为特殊病例提示机体或致病因素与一般病例存在差异。②敏感性:受试对象对被施加的试验因素应有较高的敏感性,容易显示效应。在临床疗效科研中,应当选择具有客观指标明显变化的患者作为受试对象。例如冠心病患者不宜选择仅有前区

不适症状的患者,应选择有缺血性心电图改变者。

③特异性:受试对象对被施加的试验因素应有较强的特异性,排除非试验因素的干扰。④稳定性:受试对象对被施加的试验因素的反应有较大的稳定性,减少误差。例如,临床上观察某药物对高血压病的疗效,I 期患者本身血压波动范围较大,Ⅲ期高血压患者对药物不敏感,因此,一般应选择Ⅱ期高血压患者作为受试对象。⑤同质性与代表性:为使研究结果具有普遍性和推广价值,研究对象的种属、生物学特性及其他条件保持均衡,被抽取的受试对象在某些重要的非试验因素方面应具有很好的同质性(例如病情严重程度、病程、曾经接受过的治疗方案和次数等),而且,进入样本中的受试对象对于试验研究的总体而言,应具有很好的代表性。在进行临床试验时,选择的病例应体现这种疾病的特点,如果研究的某种疾病好发于老年人,而选择的研究对象却是青年人,试验结果就难以说明问题。⑥经济性:指受试对象容易找到、费用低。

此外,存在以下情况之一者,不宜作为一般临床科研的受试对象:①存在影响试验结果的并发症;②危重状态。

2.2.3 选取受试对象种类的原则

情形一:一般性原则。

根据试验研究目的、试验因素的性质、具备的实际条件和具体情况,应结合专业知识选择某种合适的受试对象作为某个特定的试验研究项目的受试对象。例如新药临床前研究时,一般选择动物(具体选用哪种动物,还取决于其他一些专业知识)作为受试对象;基于动物试验的结果,认为药物的毒副作用不是很强且疗效较好,在降低药物剂量的前提下,希望在人体上做试验,此时常称为 I 期临床试验,通常应选择健康人作为受试对象;而按照一定的标准,认为试验药物通过了 I 期临床试验,需要进入Ⅱ、Ⅲ期临床试验时,一般应选取与此药物对应的某病患者作为受试对象。

情形二:临床试验与现场试验中的原则。

受试对象通常为患者或正常人群,应注意其性别、年龄、病情、病程、民族、职业、受教育程度、经济状况和心理素质。需遵循以下原则:①受试者同意参加试验,签署知情同意书,并符合伦理道德原则。

②诊断明确,受试者应该有统一的诊断标准,最好是国际公认的标准,或被国内同行一致认可的标准,若没有统一的标准,可以自己设定,必须尽可能地采用客观的标准,在操作时便于明确诊断。③依从性好,患者由于心理、社会、经济等多方面原因而可能出现忘记服药、中途退出试验或出现换组;其次,由于病情急剧恶化或存在难以忍受的副作用,必须中途退出试验,这些缺乏依从性的表现必然干扰试验计划的实施。因此,必须充分关心体贴患者,做好思想工作,使患者与医务人员建立充分的信任和依赖的心理状态,从而提高依从性,并且应当控制试验时间,试验时间过长往往会使依从性降低。④被选择的对象应该从试验研究中可能受益。⑤已知试验对其有害的人群,不应作为试验对象;例如有消化道出血史者不应作为抗炎药物的试验对象。⑥对于一些研究对象患有可能影响试验结果的疾病,或这些疾病本身并不影响试验结果,但治疗这些疾病所用的药物或措施可能影响试验结果,这些病例必须被排除。

2.3 制订受试对象的质量标准

前面在介绍“选取受试对象种类的原则与基本要求”时所涉及的内容中,有些内容实际上是对受试对象附加了一些限定条件。而这些内容,在临床试验设计方案中应归属于“受试对象的质量标准”。

临床试验研究者应根据每个特定的试验研究项目制订出相应的受试对象的质量标准,通常主要指“纳入标准”和“排除标准”;详细地应包括以下五个标准,即“纳入标准”、“排除标准”、“中止标准”、“终止标准”和“剔除标准”。

制订受试对象的质量标准是减少或消除重要非试验因素对试验结果造成干扰和影响的重要举措之一;必须对受试对象的质量标准予以高度重视,因为这一点对试验因素不同水平所产生的试验效应是否相等有着举足轻重的作用。

在药物的临床试验中,还必须考虑到“伦理道德”、“尊重人权”和“提高受试者依存性”等问题。这些不是制订受试对象质量标准的内容,但与“受试对象”的选取有关,是在临床试验研究中起着“一票否决”作用的核心内容之一。

2.3.1 纳入标准的制订

诊断明确的病例不一定都符合研究的要求,应

该制订纳入标准。纳入标准应该根据研究目的和实际情况制订,标准定得太高,增加工作量,不易找到研究对象;标准定得太低,又会影响研究结果。在制订纳入标准时,应尽可能地选择对干预措施有反应的病例作为研究对象。一些旧病例、反复发作的病例,由于已经经过其他方法多次治疗,对新的干预措施也不一定有效,因此尽量不要将其纳入。另外,在选择病例时,还需要考虑研究对象的代表性,选择的病例应体现这种疾病的特点,如果研究的某种疾病好发于老年人,而选择的研究对象却是青年人,试验结果就难以说明问题。

2.3.2 排除标准的制订

除了制订纳入标准之外,还需要制订统一的排除标准。临床试验中,通常有下列情况的患者不能作为研究对象:①同时患另一种可影响本试验效果的其他疾病的患者;②同时患其他严重疾病者,因为这样的患者可能在研究过程中死亡或因病情恶化而被迫退出;③已知对药物有不良反应者;④某些特殊人群,如婴幼儿、孕妇、哺乳期妇女,严重精神失常的人(精神卫生临床试验中可能会以此类患者为受试对象)等;⑤具有某些可能影响本试验效果的行为和习惯的人,如嗜酒、超量吸烟、过劳等。

2.3.3 中止标准的制订

在临床试验的过程中,如果某些受试对象出现下列情形之一,应中止其继续参与临床试验。常见的情形有如下几点:①同时参与两项或多项同类临床试验;②接受了额外的处理因素;③对临床试验设计方案的依从性很差;④出现了严重的不良事件。

2.3.4 终止标准的制订

在临床试验的过程中,如果出现了不可抗拒的客观原因,导致整个临床试验不得被迫停止,则必须终止整个临床试验。例如:①在临床试验的区域内发生了较高级别的地震或较大规模的动乱;②在临床试验的区域内出现了某种传染病的流行;③试验药物或治疗措施导致较高比例(如 20%)的受试对象出现严重不良事件。

2.3.5 剔除标准的制订

如果临床试验已按程序或时间正常结束了,在

整理、检查和创建数据库的过程中且在锁定数据库之前,此时就应开始启用“剔除标准”了。在此阶段,若发现了某些受试对象实际上不符合“纳入标准”中的某些条款或符合“排除标准”中的某些条款,即原本不应被纳入的研究对象却因工作人员的失误或疏漏而被错误地纳入了,这样的受试对象在进行统计分析之前应予以剔除;还有一些受试对象是在临床试验的过程中,出现了一些“违规”行为(例如同时还参加了另一项临床试验或严重违反本次临床试验的有关规定)的受试对象也应被剔除。

值得一提的是,在精神卫生科论文^[6-8]中,一般都会有“纳入标准”和“排除标准”,而缺少“中止标准”、“终止标准”和“剔除标准”;文献^[9]仅给出了“纳入标准”;文献^[10]是少有的同时给出了“纳入标准”、“排除标准”和“剔除标准”。

2.4 五个标准的应用时间节点

显然,上述五个标准在实施临床试验的过程中,分阶段地发挥作用。例如,“纳入标准”和“排除标准”用于为临床试验选择并确定受试对象阶段,即应按照“纳入标准”和“排除标准”逐一考核每一位拟入选的受试对象。只有符合“纳入标准”且不符合“排除标准”的拟入选的受试对象才能被正式纳入;而“中止标准”将在临床试验进程中对个别或部分受试对象发挥作用,例如,个别或少部分受试对象出现了严重的不良事件,无法或不应该继续参与此项临床试验,研究者针对实际情况,将那些符合“中止标准”的受试对象撤出临床试验;至于“终止标准”则是针对整个临床试验而言的,一旦情况或形势事态不允许正在进行的临床试验继续进行,就必须彻底终止此项临床试验;“剔除标准”在锁定临床试验数据库之前,一旦查出或发现符合“剔除标准”的受试对象,就应将其剔除出数据库,因为数据库一旦被锁定后就不能再作修改了。

2.5 受试对象数量的确定^[11-17]

受试对象的数量通常指试验研究中总共需要多少样本含量,也称样本大小,在统计学上称为“样本大小估计问题”。值得注意的是,若试验涉及的因素很多,根据因素的水平组合会形成很多小组,每个小组的受试对象的数量不能太小。例数过小,会加

大抽样误差,影响结论的可靠性,且经不起重复验证;反之,盲目加大例数也会造成不必要的浪费。

样本大小估计是一个比较复杂的问题,它涉及到课题的规模(国际合作课题、国家级重大重点课题、小规模科研课题)、试验研究的种类(动物试验还是临床试验)、试验设计类型、试验研究比较类型(一般差异性检验、非劣效性检验、等效性检验和优越性检验)、观测指标的性质(定量与定性)、有关的先验知识(对于定量指标而言,需要提供有关均值、标准差和界值的粗估值;对于定性指标而言,需要提供有关率、标准误和界值的粗估值)和对结果精确度(犯假阳性与假阴性错误概率的大小)的要求。比较合适的做法是根据具体情况利用相应的计算公式估算出样本含量。

如何估计各种试验场合下的样本含量其内容很多,在本系列中将以专门的章节来介绍,此处从略。

参考文献

- [1] 平军辉,仲照希,王东平.齐拉西酮注射液治疗儿童精神分裂症急性激越症状 35 例[J].四川精神卫生,2015,28(4):314-316.
- [2] 刘若楠,戴立磊,邹韶红.不同家庭类型抑郁症患者自杀意念的差异性研究[J].四川精神卫生,2016,29(1):35-40.
- [3] 胡良平,王琪,毛玮,等.如何正确把握实验设计的三要素[J].中国骨伤,2009,22(4):324-326.
- [4] 王琪,胡良平.试验设计的三要素[J].药学服务与研究,2010,10(2):85-88.
- [5] 胡良平,关雪.科研课题的研究设计与统计分析——如何正确把握试验设计的三要素[J].中华脑血管病杂志(电子版),

2010,4(4):46-50.

- [6] 施玉梅,许小梅,李淑芬,等.草酸艾司西酞普兰合并艾地苯醌对脑卒中后抑郁的临床疗效观察[J].四川精神卫生,2015,28(4):336-338.
- [7] 周平,张瑶,谭庆荣.电针联合舍曲林治疗创伤后应激障碍的效果观察[J].四川精神卫生,2015,28(6):504-506.
- [8] 王雪,罗炯,李晓虹,等.低频重复经颅磁刺激对难治性精神分裂症的增效作用[J].四川精神卫生,2016,29(1):41-45.
- [9] 刘萍,郭杰峰,吴郁丽,等.变应性鼻炎儿童的智力结构与个性特征分析[J].四川精神卫生,2016,29(2):172-175.
- [10] 周燕玲,张杰,黄伟杰,等.精神分裂症患者住院天数对自知力的影响[J].四川精神卫生,2015,28(4):291-294.
- [11] 胡良平.临床科研中如何确定合适的样本含量[N].中国医学论坛报,2006-05-11(19).
- [12] 胡良平,周诗国,关雪.样本含量估计与检验效能分析(一)[J].中华脑血管病杂志(电子版),2011,5(3):45-48.
- [13] 胡良平,关雪,周诗国,等.样本含量与检验效能分析(二)[J].中华脑血管病杂志(电子版),2011,5(4):45-47.
- [14] 胡良平,关雪,周诗国.样本含量与检验效能分析(三)[J].中华脑血管病杂志(电子版),2011,5(5):53-56.
- [15] 胡良平,关雪,周诗国.单组设计、配对设计、交叉设计定量与定性资料差异性检验时样本含量与检验效能估计[J].中华脑血管病杂志(电子版),2012,6(1):37-42.
- [16] 胡良平,关雪,周诗国.单因素设计定量与定性资料样本含量与检验效能估计[J].中华脑血管病杂志(电子版),2012,6(2):45-48.
- [17] 胡良平,关雪.两因素析因设计定量资料样本含量与检验效能估计[J].中华脑血管病杂志(电子版),2012,6(3):45-47.

(收稿日期:2016-06-20)

(本文编辑:陈霞)