

随机对照试验研究与观察性研究的系统比较^Δ

田磊*,管欣,马爱霞*(中国药科大学国际医药商学院,南京 211198)

中图分类号 R-33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0493-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.15

摘要 目的:对随机对照试验研究与观察性研究进行系统性地比较,为临床研究者选择合适的设计类型提供借鉴和参考。方法:比较随机对照试验研究与观察性研究的研究设计、研究报告范式,并检索PubMed数据库、中国期刊全文数据库中的文献,分析国内外随机对照试验研究与观察性研究文献发表的差异。结果:随机对照试验研究与观察性研究在设计原则、研究目的、研究对象、干预措施、效度等多方面均存在差异。CONSORT声明和STROBE声明对两种研究报告范式的题目和摘要、引言、结果、讨论等内容的要求基本一致,主要差别在于方法和其他信息方面。国外随机对照试验研究与观察性研究的文献数量相差较小,而国内相差较大,特别是在证据等级较高的队列研究方面。结论:观察性研究近年来发展迅速,但随机对照试验研究仍然是临床研究中评价因果效应的“金标准”,研究者在进行研究时应根据实际情况选择合适的设计类型。

关键词 随机对照试验研究;观察性研究;系统比较;设计类型

Systematic Comparison of Randomized Controlled Trial Study and Observational Study

TIAN Lei, GUAN Xin, MA Aixia (School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare randomized controlled trial (RCT) study and observational study systematically, and to provide reference for selecting suitable study design types for clinical researchers. **METHODS:** RCT study and observational study were compared in respects of study design and study report paradigm. Relevant literatures were retrieved from PubMed database and Chinese Journal Full-text Database. The differences of literature publication of RCT study and observational study were compared at home and abroad. **RESULTS:** There were differences in design principles, objectives, subjects, interventions and validity between RCT study and observational study. The requirements of CONSORT statement and STROBE statement to the topics, abstracts, introduction, results and discussions of report paradigm of two studies were basically consistent, and main difference of them were in aspects of methods and other information. The number of literatures about RCT study and observational study had little gap at abroad, but had great gap at home, especially in cohort study with high-level evidence of evidence-based medicine. **CONCLUSIONS:** The observational study has developed rapidly in recent years, but RCT study is still a “gold standard” to evaluate the causal effect of clinical study. The researchers should choose the appropriate type of design according to the actual situation.

KEYWORDS Randomized controlled trial study; Observational study; Systematic comparison; Design type

医学研究与其他自然学科的研究类似,均为探求事物之间的本质联系,即因果效应(Causal effect)^[1]。随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)研究因采用随机化、盲法和对照原则,极大程度地避免了试验实施过程中可能出现的偏倚,因而成为了临床研究中评价因果效应的“金标准”^[2]。但是RCT研究获得的只是理想条件下或某一年龄段或疾病亚组人群干预措施的效果,随着疾病谱的变化和医学技术的发展,临床疾病诊疗已面临越来越复杂的局面,单纯的RCT研究很难解决所有真实世界中发生的临床问题。在此基础上,观察性研究逐

步发展起来,亦成为医学研究设计的一个重要类型。为此,本研究对RCT研究和观察性研究的研究设计、研究报告范式、应用情况等方面进行了系统地比较,旨在为临床研究者选择合适的设计类型提供参考。

1 研究设计

1.1 设计原则

RCT研究的设计原则为随机化、盲法和对照原则。随机化原则是RCT研究最基本的原则,即通过随机化方法将研究人群以平等的机会分配到观察组和对照组,并接受相应的干预措施,通过这一原则可极大程度地消除组间及组内差异、平衡各种混杂因素并消除选择偏倚,提高统计学检验的有效性;盲法原则是指研究者和受试人群均不知晓分组结果,从最大程度上消除试验参与者对于观察组和对照组可能出现的测量偏倚和实施偏倚;对照原则是指通过设置对照组来评价干预措施的有效性,通过对照原则来消除各种非试验因素(如时间因素

Δ 基金项目:中央高校基本科研专项基金(No.2016RPY007);力凡胶囊青年教师科研基金(No.LFJJ-05)

* 讲师,博士研究生。研究方向:药物经济学。电话:025-86185192。E-mail:cputianlei@163.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物经济学。电话:025-86185192。E-mail:Aixiama73@126.com

等)引起的因果效应^[9]。

观察性研究的设计原则与RCT研究设计原则存在明显差异,主要为非随机化、不干预和开放性原则。非随机化原则是指不对受试人群进行随机化分组,医师可根据研究人群的具体情况选择其认为最合适的干预措施;与此同时,医师不会对患者的依从性加以干预,研究者仅是对干预措施的效果进行相应的记录,即不干预原则;开放性原则是指研究设计中不进行盲法设计,医师和受试人群对干预措施均有较为充分的认识,从而使受试人群在研究中获得最好的因果效应^[9]。因此,观察性研究属于真实世界研究(Real world studies, RWS)。

1.2 研究目的

RCT研究一般是在新药或新的医疗措施上市前进行的研究,其通过随机化、盲法、对照原则验证该新药或医疗措施是否能达到预期效果,以此来协助其获得在某一国家或地区的上市许可;观察性研究是新药或新的医疗措施上市后进行的研究,通过对该药品或医疗措施在真实世界中的因果效应进行观察,以验证其实际临床应用价值^[9]。

1.3 研究对象

由于受经费、资源和时间等多方面限制,RCT研究样本量较小,通常会采用由统计学方法计算出的最小样本量;同时,为了保证研究质量,RCT研究通常会设定较为严格的纳入与排除标准,比如研究人群的年龄、病情严重程度、合并的慢性疾病等,以尽可能地提高研究人群的同质性。观察性研究为了获得更加真实的临床效果,需要覆盖尽可能多的研究人群,因此观察性研究的样本量较大;且其研究人群并未设立严格的纳入与排除标准,通常情况下只要符合用药标准均可纳入研究^[6-8]。

1.4 干预措施

由于RCT研究的目的是验证新药或新的医疗措施的有效性和安全性,因此RCT研究的对照组的干预措施通常为空白对照,少量为阳性对照,且RCT研究需要严格控制联合用药、用药剂量、患者依从性等内容^[6-8]。由

于观察性研究是为了获得药品或医疗措施的实际临床应用价值,因此观察性研究的对照组多为临床最常用或疗效已获得普遍认可的治疗方案,同时医师可根据患者实际情况来决定联合用药、用药剂量等问题。

1.5 效度

效度是衡量研究质量的重要指标,研究设计的基本目标是提高内部效度和外部效度。内部效度是指研究结果解释的唯一性,若一项研究结果具有唯一的解释,则认为该研究的内部效度高;若可能存在其他解释,则认为该研究的内部效度低。外部效度是指研究对象在脱离特定的研究环境后,研究结果是否成立或成立的程度^[9],成立程度越高表示外部效度越高。

RCT研究具有较高的内部效度,但为了尽可能高的内部效度,RCT研究在很大程度上牺牲了其外部效度,这也成为了RCT研究的一个劣势^[10]。内部效度的高低决定了一项研究能否得出确定的因果效应,较高的内部效度可保证研究结果的稳健性和可重复性;外部效度的高低决定了研究结论外推到特殊环境中的可能性,因此较高的外部效度可保证研究结果的可外推性^[9]。在RCT研究中,一般需要制订严格的纳入与排除标准,同时为了保证设计方案的严格执行,研究者会对患者进行多次的观察与随访,这在一定程度上消除了研究环境中的混杂因素。混杂因素的降低可提高RCT研究的内部效度,这也是RCT研究会成为临床研究中评价因果效应的“金标准”的重要原因。但实际临床治疗过程远比RCT研究复杂,如患者可能出现多种并发症、用药依从性差等情况,这均会在一定程度上影响治疗方案在实际应用中的效果。因此,RCT研究的外部效度通常较差,这使得RCT研究结果无法很好地外推到实际临床应用中。因观察性研究的环境更接近临床实际治疗环境,故具有较高的外部效度,但由于混杂因素过多,且研究过程中无法做到对所有的混杂因素均进行观测和量化,因此可能存在未被观测或控制的混杂因素导致研究结果出现偏倚的情况。RCT研究与观察性研究比较见表1。

表1 RCT研究与观察性研究比较

Tab 1 Comparison of RCT study and observational study

研究类型	设计原则	研究目的	研究对象	干预措施	效度
RCT研究	随机化、盲法、对照	药品上市前许可	样本量小、纳入和排除标准严格	多为空白对照	内部效度高
观察性研究	非随机化、不干预、开放性	药品上市后效果评价	样本量大、纳入和排除标准宽松	普遍认可的干预措施	外部效度高

2 研究报告范式

研究报告范式能使读者更好地了解一项研究从设计到得出结论的整个过程,从而判断研究质量的高低。读者、专家对于一项已发表研究的评估主要依赖于对其研究报告的解读^[11],但较多试验研究报告的范式并不规范,重要信息往往出现遗漏。如Tooth L等^[12]在2005年对49篇有关卒中的纵向研究报告进行相关研究后发现,有17篇研究未详细报道患者的纳入标准,这也反映了研究的不规范性,大大降低了研究的可信度。为了规范研究流程、提高研究质量,CONSORT工作组和STROBE

工作组分别针对RCT研究和观察性研究发布了CONSORT声明^[13-14]和STROBE声明^[15-16],对研究报告的范式以声明的形式进行了公布。对比两个声明,CONSORT声明与STROBE声明条目数量差别不大(25条 vs. 22条),无论是RCT研究还是观察性研究均由题目和摘要、引言、方法、结果、讨论、其他信息等六部分组成。其中,对两类研究的题目和摘要、引言、结果、讨论等四部分的要求基本一致,如结果部分都需要对参与者及其基线资料、主要结局指标进行统计分析,如有需要还可进行亚组分析、敏感性分析等辅助分析。两类研究的主要差别

在于方法和其他信息部分。由于研究性质的不同,RCT研究更注重报告中的随机、盲法的设计与实施,而观察性研究更注重易对研究结果产生影响的因素及对混杂因素的处理。此外,由于随机、盲法的设计原则,使得临床研究对RCT研究的审批更加严格,每一个RCT均需要进行审批注册,因此研究报告中需报告试验注册的情况,而观察性研究则不需要此流程。

3 应用情况

以“Randomized controlled trial”“Observational study”为关键词检索PubMed数据库、以“随机对照试验”“观察性研究”为关键词检索中国期刊全文数据库(按年份检索),结果见表2。由表2可知,横向对比,RCT研究与观察性研究的文献数量相差较大,其原因可能为RCT研究起源较早,且RCT研究一直被看作是临床研究的“金标准”,因此临床研究可能更偏重于RCT研究;纵向对比,国外RCT研究与观察性研究的文献数量相差较小,但国内RCT研究与观察性研究的文献数量相差较大,这可能与国内学者对观察性研究了解较少,对RCT研究盲目依赖有关。

表2 RCT研究与观察性研究文献发表情况

Tab 2 Literature publication of RCT study and observational study

年份	PubMed数据库,篇			中国期刊全文数据库,篇		
	RCT研究	观察性研究	比例	RCT研究	观察性研究	比例
2011年	26 167	3 954	6.6:1	1 268	97	13.1:1
2012年	28 445	5 013	5.7:1	1 492	135	11.1:1
2013年	31 026	8 814	3.5:1	1 659	182	9.1:1
2014年	31 263	13 458	2.3:1	1 991	142	14.0:1
2015年	28 978	14 928	1.9:1	2 355	176	13.4:1
2016年	12 700	9 669	1.3:1	1 750	119	14.7:1

观察性研究可进一步细分为“横截面研究”“队列研究”“病例对照研究”。横截面研究主要用于描述现象的特点和规律,证据等级较低,但可为后续研究提供线索,是研究新的临床问题的重要步骤之一^[17];队列研究是直接观察暴露于不同危险因素的人群或接受防治措施患者的结局,主要用于探讨危险因素、防治措施与疾病发生或结局之间的因果效应,是循证医学证据等级仅次于RCT研究的临床研究^[18];病例对照研究是就某一暴露因素对两组患者进行的回顾性分析,在循证医学证据等级中属于三级证据,证据等级低于队列研究^[19]。分别以这3个细分类别为关键词检索PubMed数据库、中国期刊全文数据库(按年份检索),结果见图1、图2(因检索关键词不同,故图1、图2中的数据与表1有所差别)。由图1、图2可知,横向对比,国外更偏重于证据等级较高的队列研究,其次为横截面研究,文献数量均远高于病例对照研究;国内文献数量最多的为病例对照研究,而队列研究、横截面研究文献数量相当,均远低于病例对照研究。由此也可以看出,国内观察性研究的文献证据等级偏低且创新性较差。纵向对比,国外队列研究和横截面研究近几年发展迅速,文献数量逐年增加,病例对照研究发展

相对较平稳;而国内各类研究均较少,发展较缓慢,且病例对照研究的文献数量有逐年递减的趋势。

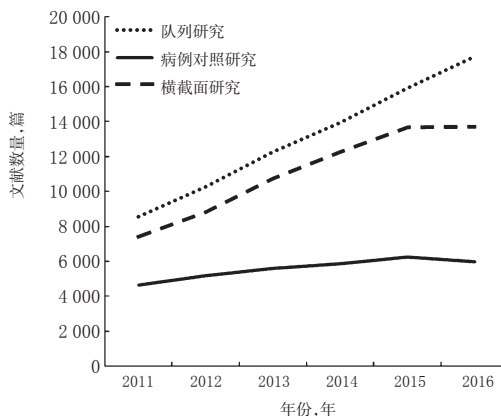


图1 PubMed数据库检索结果

Fig 1 Retrieval results of PubMed database

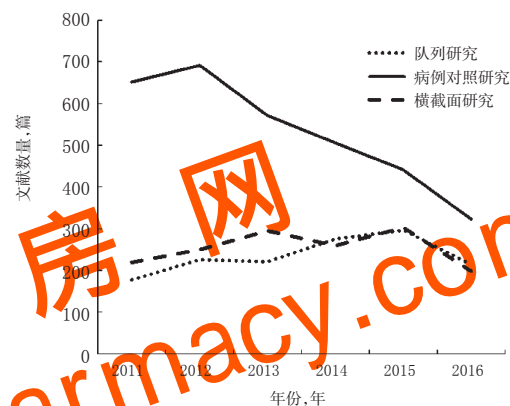


图2 中国期刊全文数据库检索结果

Fig 2 Retrieval results of Chinese Journal Full-text database

4 结语

由于内部效度的问题,观察性研究结果受到了很多学者的质疑,这也在一定程度上阻碍了观察性研究的发展^[20]。但随着研究设计的逐步完善以及统计学方法的突破,使得很多学者开始接受观察性研究。有研究曾对1985—1998年发表的19个治疗方案的136篇观察性研究和RCT研究文献进行比较,发现观察性研究与RCT研究的结果相似,仅有两个领域的治疗方案差异在95%置信区间内显著,这表明观察性研究结果与RCT研究基本一致^[20],亦推翻了以往学者认为的RCT研究结果优于观察性研究结果的传统观念。国际药物经济学与结果研究协会认为,良好的研究设计和严格的实施控制保证了观察性研究可为临床研究中因果效应的探究提供足够充分的证据^[21]。目前,国内观察性研究起步较晚,虽然国内研究者在一定程度上忽视了观察性研究在研究设计中的重要性,但实际上除了一些特殊情况(如新药上市前必须进行RCT研究)外,研究者在进行研究时应该根据研究的实际情况(如研究时长、研究资金、研究对象等)选择合适的设计类型。

泌尿道解葡萄糖苷棒状杆菌的分离、鉴定和药敏分析^Δ

韦柳华*, 罗国兰, 李梦薇, 林盛张, 周格琛, 邹燕 (广西医科大学第四附属医院检验科, 广西柳州 545005)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0496-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.16

摘要 目的:对临床分离的解葡萄糖苷棒状杆菌进行鉴定和药敏分析,为临床用药提供参考。方法:将从我院泌尿系统结石致尿路感染患者中段尿标本中分离得到的2株菌株接种至哥伦比亚血平板和麦康凯平板上,观察其生长情况并计数;采用基质辅助激光解析飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)检测菌株的蛋白质谱图;提取菌株DNA,采用聚合酶链反应扩增其16S核糖体RNA(rRNA)序列,对片段大小约为1 500 bp的目标条带进行双向测序,并与GenBank数据库进行Blast比对,鉴定菌种;采用Etest法监测2株菌株的耐药情况。结果:2株菌株在哥伦比亚血平板上生长(菌落数 $>10^5$ CFU/mL),在麦康凯平板上不生长;均为革兰氏阳性棒状杆菌,多呈栅栏样或八字形排列。MALDI-TOF-MS鉴定其均为解葡萄糖苷棒状杆菌,可信度为99.9%,在m/z 2 431、3 089、3 364、3 378、4 200、5 508、6 302、6 637、6 730、6 946、12 603处出现特征峰;Blast比对结果显示,2株菌株与GenBank中已知解葡萄糖苷棒状杆菌的序列同源性超过98%。药敏试验结果显示,菌株1对头孢曲松、环丙沙星耐药,对青霉素G等其他14种抗菌药物敏感;菌株2对头孢曲松、红霉素、环丙沙星、四环素、克林霉素耐药,对头孢噻肟中介,对其他10种抗菌药物敏感。结论:2株菌株均为解葡萄糖苷棒状杆菌,对常用抗菌药物的耐药性有所差异。该菌为罕见的泌尿道病原菌,且呈多重耐药,临床应根据菌株鉴定及药敏试验结果合理选用抗菌药物。

关键词 尿路感染;解葡萄糖苷棒状杆菌;基质辅助激光解析飞行时间质谱;鉴定;药敏试验

参考文献

- [1] 耿直. 观察性研究与混杂因素[J]. 统计与信息论坛, 2004, 19(5): 13-17.
- [2] 陈耀龙, 李幼平, 杜亮, 等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(2): 127-133.
- [3] BYAR DP, SIMON RM, FRIEDEWALD WT, et al. Randomized clinical trials: perspectives on some recent ideas [J]. *N Engl J Med*, 1976, 295(2): 74-80.
- [4] CONCATO J. Observational versus experimental studies: what's the evidence for a hierarchy? [J]. *NeuroRx*, 2004, 1(3): 341-347.
- [5] FLAY BR. Efficacy and effectiveness trials (and other phases of research) in the development of health promotion programs [J]. *Prev Med*, 1986, 15(5): 451-474.
- [6] 黄卓山, 罗艳婷, 刘金来. 真实世界研究的方法与实践 [J]. 循证医学, 2014, 14(6): 364-368.
- [7] 曹越, 尹庆锋, 曾宪涛. 真实世界研究概述[J]. 武警医学, 2017, 28(4): 400-403.
- [8] 徐菲, 刘国恩. 真实世界研究与药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(10): 8-10.
- [9] 李欣, 石文典. 内部效度、外部效度及其关系[J]. 心理研究, 2009, 2(1): 9-12.
- [10] TUNIS SR, STRYER DB, CLANCY CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy [J]. *JAMA*, 2003, 290(12): 1624-1632.
- [11] MORTON SC, COSTLOW MR, GRAFF JS, et al. Standards and guidelines for observational studies: quality is in the eye of the beholder [J]. *J Clin Epidemiol*, 2016. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2015.10.014.
- [12] TOOTH L, WARE R, BAIN C, et al. Quality of reporting of observational longitudinal research [J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 161(3): 280-288.
- [13] MOHER D, HOPEWELL S, SCHULZ KF, 等. CONSORT 2010 说明与详述: 报告平行对照随机临床试验指南的更新 [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(8): 701-741.
- [14] DAVID M, KENNETH FS, DOUGLAS GA, 等. CONSORT 声明: 提高平行随机试验报告质量的修订建议 [J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(9): 702-707.
- [15] STROBE 声明: 队列研究报告写作清单①: 对文题、摘要、引言、方法的写作要求 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(22): 4000-4008.
- [16] 王波, 詹思延. 如何撰写高质量的流行病学研究论文第一讲: 观察性流行病学研究报告规范: STROBE 介绍 [J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(6): 547-549.
- [17] 曹卫华. 横断面研究在临床研究中的应用 [J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(6): 659-660.
- [18] 韩梅, 陈薇, 曹卉娟, 等. 比较效果研究常用方法之二: 队列研究设计 [J]. 现代中医临床, 2015, 22(3): 20-23.
- [19] 于河, 李赞华, 刘建平. 观察性研究在中医临床研究中的应用: 2: 病例对照研究设计与报告 [J]. 中医杂志, 2008, 49(7): 598-601.
- [20] BENSON K, HARTZ AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(25): 1878-1886.
- [21] BERGER ML, DREYER N, ANDERSON F, et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report [J]. *Value Health*, 2012, 15(2): 217-230.

^Δ 基金项目: 柳州市科学研究与技术开发计划项目(No.2014G020403)

* 副主任技师。研究方向: 病原微生物学。电话: 0772-3811217。E-mail: weiluhua2005@163.com

(收稿日期: 2017-03-17 修回日期: 2018-01-04)

(编辑: 陈宏)