

· 临床研究方法学 ·

中西医结合治疗 COVID-19 临床研究的统计学策略

季聪华^{1,2} 毛 威² 卢汉体² 李秋爽² 吴 丽² 刘 珊² 郭 清¹

摘要 中西医结合治疗 2019 冠状病毒病 (COVID-19) 临床研究既有中医临床研究的特殊性, 又有新发传染病特殊诊疗情境下开展临床研究的特殊性, 观察性研究成为最可行的研究设计类型。为了获得临床研究更好的科学性, 建议按照中西医结合的时机不同进行干预分组, 可以引入外部对照进行比较, 采用多种方法进行基线均衡性的校正, 在效应指标设计时考虑由主到次、由终点结局指标到替代指标的策略。

关键词 2019 冠状病毒病; 中西医结合; 统计学

Statistical Strategies for Clinical Research of Integrated Chinese and Western Medicine in the Treatment of COVID-19 JI Cong-hua^{1,2}, MAO Wei², LU Han-ti², LI Qiu-shuang², WU Li², LIU Shan², and GUO Qing¹ 1 College of Public Health, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou (310053); 2 Center of Clinical Evaluation and Analysis, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou (310006)

ABSTRACT The clinical research of integrated Chinese and Western medicine in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) has the particularity of both Chinese medical clinical research and conducting clinical research under the special diagnosis and treatment situation of emerging infectious diseases. Therefore, observational research is the most feasible type of research design. To make clinical research more scientific, it's suggested that the intervention grouping should be performed according to the timing of integrated Chinese and Western medicine. At the same time, external control could be introduced to make comparisons, and various methods could be taken to perform correction for baseline homogeneity. In the design of effect indices, strategies from the primary to the secondary and from the final indicator at the endpoint to the alternative indicator should be considered.

KEYWORD coronavirus disease 2019; integrated Chinese and Western medicine; statistics

临床研究设计的基本原则是伦理原则和科学性原则, 科学性原则又分为对照、均衡、随机、重复和盲法原则^[1]。这些科学性原则是保证临床研究结果能科学地回答科研假说的关键。科学性原则满足的多少直接关系到该项研究循证医学证据等级的评价^[1]。在实际的临床研究开展过程中, 应根据研究所具备的基本条件, 在可行的前提下, 尽可能多地满足科学性原则, 不具备实施条件时, 则只能相应减少。新型冠状病毒肺炎, 世界卫生组织正式命名为 2019 冠状病毒

病 (coronavirus disease 2019, COVID-19)^[2], 已被我国卫生健康委员会纳入乙类传染病, 按照甲类传染病的防控措施进行管理。自疫情发生后, 寻找有效的治疗方法是全世界都在关注的问题, 其中中西医结合的治疗方法是 COVID-19 诊疗指南^[3]推荐的方法。在疫情发展迅猛的特殊情境下, 如何开展中西医结合治疗 COVID-19 的临床研究, 除了中、西医学专业层面的考虑外, 统计学策略是临床研究设计的关键。

1 中西医结合治疗 COVID-19 临床研究的设计方案选择策略

临床研究统计学设计的目的是通过遵循尽可能多的科学性原则来减少临床研究的偏倚 (包括选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚), 不同的研究设计所能体现的科学性原则各不相同, 随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列研究、横断面研究等研究设计中, 随机对照试验遵循的科学性原则最多, 其研究

基金项目: 浙江省重点研发计划应急攻关项目 (No. 2020C03126); 浙江省中医药重点项目 (No. 2017ZZ007)

作者单位: 1. 浙江中医药大学公共卫生学院 (杭州 310053); 2. 浙江中医药大学附属第一医院临床评价中心 (杭州 310006)

通讯作者: 郭清, Tel: 0571-86619183, E-mail: louisguoqing@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20210510. 075

结果的循证医学证据等级最高^[1]。COVID-19 突如其来,国家迅速组织专家进行诊疗指南的制定和修订工作。随着新的诊疗经验的不断积累,诊疗指南不断更新^[3-5]。各类专项指南也适时推出,如中医药治疗^[6]、影像学诊断^[7]、呼吸康复^[8]等,为临床诊治工作提供了重要参考。在此情况下,从科学研究目的出发的临床对照、随机分组和盲法这些科学性原则就很难在实际的诊疗过程中体现。虽然国内^[9]、国际^[10]的临床试验注册都涉及到大量的随机对照试验,也有很多的观察性研究设计,但从已发表的新冠相关地研究论文看,严格意义上的随机对照试验较少,解读诊疗方案^[11]、分析患者临床特征^[12,13],以及大样本的病例系列研究^[14]居多。这种情况与疾病防控的特殊情势有关,也与医学伦理的特殊考虑有关。

从医学伦理的角度看,COVID-19 病死率高、病情变化快,轻症转重症、重症转死亡往往在瞬息之间,因此给予患者及时治疗是对患者的最好保护。COVID-19 诊疗指南不断优化,全国各地按照最新诊疗指南推荐方案进行患者诊治,是最合适的方法。在此情形下开展随机对照试验,存在设置对照难、随机分组难、实施盲法难、患者知情同意难等一系列困难,尤其是在应急救治的情况下,很难从容地应对这些困难。因此,实际开展的临床研究,多以队列研究^[15]、病例系列研究^[15]等观察性研究为主。

综上所述,在考虑伦理性和可行性的前提下,中西医结合治疗 COVID-19 的临床研究应尽可能多地体现科学性原则,可优先考虑队列研究设计,其次为病例对照研究和病例系列研究设计。观察性研究普遍存在均衡可比性差、偏倚高的缺陷,需要在设计时尽可能完整地收集基线资料,以便于在统计分析阶段进行分析利用,减少偏倚^[1]。

2 中西医结合治疗 COVID-19 临床研究的统计学策略

临床研究的统计分析主要基于研究对象、干预措施和效应指标 3 个方面的特征,围绕研究目标开展。统计分析策略主要包括两个方面:一是通过规划统计分析策略进一步提高研究结论的科学性,二是基于研究数据特征选择合适的统计分析方法。聚焦于中西医结合治疗 COVID-19 的临床研究,可重点关注以下策略。

2.1 干预分组策略

中西医结合治疗 COVID-19 的临床研究核心在于对中西医结合疗法的有效性和安全性进行评价,因此,可以以中医药参与治疗程度的差异作为分组依

据,根据患者接受的干预情况进行分组。随着全国疫情防治的经验积累,各种版本诊疗指南对于中医药使用的要求不尽相同。在疫情初期,由于中医药资源供给等各种原因,中医药的方案并未被普遍使用,在中后期国家卫健委和国家中医药管理局有明确要求,中医药进入普遍使用状态,因此不同时期的患者中医药参与治疗的程度是不一样的,可以在不同的患者中(轻症、普通型、重症),根据中西医结合的时间,区分未接受中医药治疗、中途接受中医药治疗和全程接受中医药治疗,形成不同暴露程度的队列,然后按照队列研究的基本统计学方法进行统计分析。在统计分析时,同时考虑组间其他因素的均衡性,以及考虑中途接受和中途退出中医药治疗的原因。

2.2 外部对照策略

若干预分组不理想,或者分组以后组间样本量特别悬殊,样本量不满足统计学要求时,可辅以外部对照策略。传统组间比较的统计学推断原理是两样本的比较,而引入外部对照比较的统计学推断原理是样本与总体的比较。为了弥补单组研究缺少对照这一重大设计缺陷,在统计分析阶段引入具有总体特征的参数(如其他研究治疗 COVID-19 的疗效总体水平、并发症总体发生程度等)作为对照,以提高效应评价的可靠性。外部对照策略最为成功的设计是单组试验目标值法,在某些医疗器械临床试验中的应用已得到美国食药监总局(Food and Drug Administration, FDA)的认可,并将其作为随机对照试验不适合时的替代方法之一^[16-18]。所谓目标值法,就是根据前期研究或行业内公认的诊治某类疾病所能获得的最好效应指标值,制定本次研究试验效应预期取得的效应指标值,作为本次研究在不设立对照组的情况下,研究组应取得的试验效应最小目标^[18],Atal S 等^[19]已在新冠药物治疗的研究中采用这种方法。外部对照策略下,统计学检验方法可根据资料特征,计量资料采用单样本 *t* 检验,分类资料采用样本率与总体率检验的方法,也可同时采用置信区间描述的方法,比较 95% 置信区间上下限与外部对照值的关系。

2.3 基线校正策略

由于采用的是观察性研究设计,根据患者特征(暴露因素)进行分组的队列研究,一般会存在组间不均衡的现象,存在偏倚。目前解决这一类问题有比较成熟的方法,具体如下:一是通过配对、配伍及倾向性评分的方法^[20]选择所有研究对象中的一个组间可比的子集进行分析;二是纳入全部研究对象,通过多因素分析方法进行校正分析。若效应指标为计量资

料(如病毒检测转阴天数),则可将组间不均衡的变量作为协变量,进行协方差分析,以校正这种偏倚;若效应指标为分类资料(如并发症发生率),则可将组间不均衡的变量作为协变量,进行 $CMH\chi^2$ 检验,以校正这种偏倚。还可以采用 Logistic 回归分析(根据效应指标的数据特征可分为二分类、无序多分类、有序多分类 3 种)、COX 回归进行多因素分析,校正多个混杂因素的影响。中西医结合治疗 COVID-19 的观察性临床研究应积极采用这些方法。

2.4 效应指标策略

中西医结合治疗 COVID-19 临床研究的三大基本要素(研究对象、干预措施、效应指标)设计中,效应指标最具有创新性和探索性。效应指标设计应考虑由主到次、由终点结局指标到替代指标的策略。按照临床研究效应指标设计的基本规律,将主要的临床目标作为主要效应指标,而且优先选择可靠性高的终点结局指标作为主要效应指标。因此,本研究的主要效应指标可设定为病死率、普通型患者转重率、重症患者转危重率。但是这些指标实际的发生率很低,取得有统计学意义的结果,需要非常大的样本量。因此,在保留这些指标的前提下,可以关注与之关联的替代指标,如平均住院时间、普通型患者病毒转阴间隔时间、重症患者解除重症时间等,可以有效降低获得统计学意义所需要的样本量。此外,还可以关注临床症状、临床体征、检验检测指标的改善等,这些指标与时间点进行结合,形成综合效应指标,如发热症状 2 天改善率、咳嗽症状 3 天改善率等,也具有非常好的临床意义。

3 讨论

中西医结合治疗 COVID-19 临床研究既有中医临床研究特有的科学性设计难点,又有新发重大传染病特殊的诊治政策环境特点,采用经典的临床研究设计在实践中存在一定困难。针对于中医(中西医结合)临床研究的特殊性,有关学者提出了很多可以解决科学性问题的方法^[1,15,18,21],既包括基于中医学临床特点如何做好随机对照试验^[21],也包括设计存在偏倚情况下应用统计分析对设计不足进行补充^[1,18]。新发传染病在演进过程中,诊疗方案和管理机制都在不断变化中,按照一成不变的方案,严格按照随机分组、知情同意的试验性科研程序开展研究,往往不现实,观察性研究成为最主要的可行的方法^[15]。统计学策略是提高科学性的最重要的手段之一。干预分组策略和外部对照策略是实现对照原则的两条路径,基线校正策略是实现均衡原则的重要手段,效应指标策略通

过效应指标的合理选择解决足够样本量的问题,实现重复原则。随机和盲法两大原则所要实现的目标(随机实现组间均衡、盲法消除主观因素)^[1],都在一定程度上可以达到,因此在以上统计学策略的应用下,研究的科学性是可接受的。根据研究目的,科学、合理利用相关的统计分析方法,是实现科学研究价值的重要途径。研究资料能否被充分利用,能否被深入挖掘,获得尽可能多的有价值的信息,直接关系到该项研究的价值大小,都应重点加以思考。此外,虽然恰当运用统计方法在一定程度上能够保证科学性,但与预先设计的研究相比,仍有较大差距,对此要有清醒的认识。

参 考 文 献

- [1] 季聪华,刘珊,张颖,等.基于诊疗大数据研究的循证医学证据等级思考[J].中华中医药杂志,2019,34(12):5540-5542.
- [2] World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020[EB/OL].[2020-2-11] <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- [3] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)[J].中国病毒病杂志,2020,10(2):81-85.
- [4] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版,修正版)[J].中国中西医结合杂志,2020,40(2):136-138.
- [5] 陈韬,陈广,郭威,等.新型冠状病毒感染的肺炎诊疗快速指南(第三版)[J].医药导报,2020,39(3):305-307.
- [6] 冯雪,段笑娇,张冰,等.新型冠状病毒肺炎中医诊疗/防治方案对中医临床指南制定的思考[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(14):20-28.
- [7] 王亚丽,乔中伟,刘文亚,等.新型冠状病毒肺炎影像诊断指南(2020年第二版简版)[J].首都医科大学学报,2020,41(2):168-173.
- [8] 王家玺,王鑫,司徒炫明,等.2019新型冠状病毒肺炎呼吸康复指导意见(第二版)出院后康复治疗部分解读[J].康复学报,2020,30(2):93-99.
- [9] 侯飞飞,刘璐,白朝辉,等.新型冠状病毒肺炎临床研究注册现状分析[J].解放军医学杂志,2020,45(4):365-369.
- [10] 谢洋,张彭,赵虎雷,等.新型冠状病毒肺炎国际临床试验注册的临床研究特点分析[J].中医杂志:1-5[2021-04-25].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.r.20200304.1515.008.html>.
- [11] 董国菊,王冰,李浩.中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎重症患者的思考[J].中国中西医结合杂志,

- 2020, 40 (3): 269-271.
- [12] 高振, 刘莹莹, 董竞成. 中西医结合视角下中国北方和南方地区 COVID-19 症状描述的异同性分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40 (4): 439-445.
- [13] 余思邈, 王仲霞, 秦恩强, 等. 25 例新型冠状病毒肺炎患者临床特征分析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40 (3): 369-370.
- [14] 巴元明, 王林群, 李伟男, 等. “肺炎 1 号”治疗新型冠状病毒肺炎 451 例多中心临床研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15 (13): 1962-1966.
- [15] 杨鸣, 张颖, 董斐, 等. 中医药参与新型冠状病毒肺炎治疗的临床研究策略与方法思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40 (3): 283-286.
- [16] Guidance for industry and FDA staff. FDA Center for Devices and Radiological Health. Clinical study designs for catheter ablation devices for treatment of atrial flutter [OL]. <https://www.fda.gov/media/71116/download>. [2021-04-25].
- [17] FDA Center for Devices and Radiological Health Center for Biologic Evaluation and Research Design. Considerations for pivotal clinical investigations for medical devices [OL]. <https://www.fda.gov/media/87363/download>. [2021-04-25].
- [18] 季聪华, 曹毅, 陈健. 单组试验目标值法在中医临床研究中的应用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32 (12): 1589-1591.
- [19] Atal S, Fatima Z, Balakrishnan S. Approval of Itolizumab for COVID-19: a premature decision or need of the hour? [J]. BioDrugs, 2020, 34 (6): 705-711.
- [20] 丘薇, 林菁, 罗丽, 等. 基于倾向性评分匹配法评估血清铬对口腔癌发病的影响 [J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24 (1): 20-25.
- [21] 季聪华, 曹毅, 陈健等. 证型变化随机对照试验的盲法技术 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34 (7): 869-872.

(收稿: 2020-04-19 在线: 2021-07-05)

责任编辑: 汤 静

《中国中西医结合杂志》第九届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 雷 燕

顾 问 王永炎 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之 黄璐琦

曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王 伟 王 阶 王拥军 (上海) 王拥军 (北京) 王 舒 毛 威
 卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍 吕志平 朱立国 朱 兵
 朱明军 危北海 刘瓦利 刘龙涛 刘 平 刘 良 刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会
 安冬青 阮新民 孙汉董 孙 燕 阳 晓 花宝金 苏 励 李大金 李军祥 李国栋 李国勤
 李 恩 李焕荣 杨任民 杨宇飞 连 方 吴大嵘 吴万垠 吴正治 吴泰相 吴根诚 吴 烈
 张大钊 张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张敏州 张敏建 陆付耳
 陈士林 陈士奎 陈小野 陈立典 林志彬 林 谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 郑国庆
 赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 段金廛 侯凡凡 饶向荣 洪传岳 夏城东
 栗原博 (日本) 徐凤芹 徐 浩 凌昌全 高瑞兰 郭 军 郭 姣 郭 艳 郭赛珊 唐旭东
 黄光英 梅之南 崔 红 麻 柔 梁 春 梁挺雄 梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩
 谢明村 谢 恬 蔡定芳 蔡 晶 裴正学 廖福龙 衡先培 魏 玮 Ye-meng CHEN (意大利)
 Yung-chi CHENG (美国) Jia-lang HE (美国) Yong-ming LI (美国) Sheng-xing MA (美国)
 Qun-hao ZHANG (美国) Joseph ZHOU (美国) Mian-sheng ZHU (法国)

(以上名单按姓氏笔画为序, 编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布, 网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhcn/zxyjhcn/ch/index.aspx>)