

• 方法学 •

单病例随机对照试验的证据级别和报告规范



李江^{1#}, 翟静波^{2#}, 商洪才³, 杨克虎^{4,5}, 田金徽^{4,5}, 陈静², 代敏¹

1. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院城市癌症早诊早治项目办公室(北京 100021)
2. 天津中医药大学(天津 300193)
3. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室和北京市重点实验室(北京 100700)
4. 兰州大学基础医学院循证医学中心(兰州 730000)
5. 兰州大学甘肃省循证医学与临床转化重点实验室(兰州 730000)

【摘要】 本文对比呈现了 CONSORT 工作组有关随机对照试验与单病例随机对照试验报告规范的条目, 将 GRADE 证据质量评估理念与单病例随机对照试验原理结合探索, 进一步发展单病例随机对照试验方法学, 以期将来在疾病的临床研究中广泛应用单病例随机对照试验方法。

【关键词】 单病例随机对照试验; 证据级别; 质量评估

Level of evidence and reporting standard in N-of-1 trial

LI Jiang^{1#}, ZHAI Jingbo^{2#}, SHANG Hongcai³, YANG Kehu^{4,5}, TIAN Jinhui^{4,5}, CHEN Jing², DAI Min¹

1. Program Office for Cancer Screening in Urban China, National Cancer Center/ Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, P.R.China
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193, P.R.China
3. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, P.R.China
4. Evidence-Based Medicine Center, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
5. Key Laboratory of Evidence-Based Medicine and Knowledge Translation of Gansu Province, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China

Corresponding author: CHEN Jing, Email: cjsyc@126.com; DAI Min, Email: daimin2002@hotmail.com

【Abstract】 The study appeared the comparison between CONSORT and CENT, and promoted the combination with GRADE and N-of-1 trial. Our objective is to further develop the method of N-of-1 trial and to widely use it in clinical researches of some diseases.

【Key words】 N-of-1 trial; Level of evidence; Quality assessment

循证医学研究的最终目的是为临床实践提供高质量的证据, 所以对临床研究证据进行质量分级, 筛选出高质量的证据是循证医学研究的一项重要内容^[1]。作为一种个体化的临床研究设计, 单病例随机对照试验(N-of-1 trial)的证据级别将影响其在循证医学研究中的作用和应用范围。本文目的是介绍单病例随机对照试验在证据金字塔中的级别以及报告规范, 为研究者开展高质量的单病例随机对照试验提供参考依据。

1 单病例随机对照试验的证据级别及引入 GRADE 评价方法的思考

单病例随机对照试验是针对单个患者或者一系列的单个患者所设计, 设置多轮试验期与对照期交替的前瞻性临床随机交叉对照试验。加拿大 McMaster 大学 Gordon 教授指出, 在最新的证据金字塔中, 单病例随机对照试验处于临床研究证据级别的最高等级, 随机对照试验的系统评价处于第二位(图 1)^[2]。由此可见, 单病例随机对照试验证据对于临床实践具有重要指导作用。但是, 这种证据级别并非固定不变。当某些单病例随机对照试验存在研究缺陷或不足时, 研究者需要考虑降低这些单病例随机对照试验的证据级别。所以, 开发适用

DOI: 10.7507/1672-2531.201701074

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81303093, 81273935, 81602930)

通信作者: 陈静, Email: cjsyc@126.com; 代敏, Email: daimin2002@hotmail.com

#共同第一作者



图 1 用于治疗决策的证据级别

于单病例随机对照试验证据质量评估工具有利于筛选最佳的单病例随机对照试验证据。

1979年,加拿大定期体检特别工作组(Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, CTFPHE)首次对研究证据进行系统分级、给出推荐意见^[3]。此后,多个机构和组织也提出了各自的证据质量和推荐强度的标准,但是方法各异,标准不一,甚至彼此矛盾。直到2004年,由“推荐等级的评估、制定与评价”(The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)工作组推出国际统一的证据分级和推荐意见标准,包括WHO和Cochrane协作网在内的28个国际组织、协会已采纳GRADE标准,成为证据发展史上的里程碑事件,为其他领域证据分级和推荐强度提供了示范标准,目前所列出的则是平行随机对照试验中每种结局指标所产生的证据质量(表1)^[4]。

GRADE突破了过去主要从研究设计角度考虑证据质量的局限性,不仅综合考虑研究设计,也对研究质量层层把关,以确保研究结果的一致性和证据的直接性^[5],故单病例随机对照试验使用GRADE方法进行研究质量的把关,能够使所得结果证据更加具备说服力。但是,目前为止,尚未发现用于单病例随机对照试验证据质量评估的GRADE工具面世。GRADE强调对于结局指标的评价,按照重要性的不同分为不同的等级。单病例随机对照试验因针对单个受试者,且又是治疗性的一种试验,能够与GRADE强调结局指标的思想高度契合。另

表 1 随机对照试验中每种主要结局指标的证据质量

证据质量	随机对照试验
高	研究质量没有严重问题
中	研究设计或者执行过程中产生问题
低	研究设计或者执行过程中有严重的问题
极低	研究设计或者执行过程中有很严重的问题

外,单病例随机对照试验样本量较小,对于单个患者要求在试验结束后确定一种能够长期使用的治疗方案而言,GRADE又提倡在充分权衡不同治疗方案利弊基础上的平衡利弊,更能凸现两者结合后的特色和优势。

2 单病例随机对照试验的报告规范

除单病例随机对照试验证据本身的质量以外,另外一个影响将单病例随机对照试验证据用于临床实践的因素是单病例随机对照试验的报告规范。CONSORT 2010声明是用于规范随机对照临床试验报告的工具。目前,CONSORT 2010声明已广泛用于规范随机对照临床试验文章的发表,被美国患者疗效研究所(Patient-Centered Outcomes Research Institute, PCORI)评为20世纪医学顶尖研究发展中的里程碑之一^[6]。但是,CONSORT 2010声明并不完全适用于单病例随机对照试验的报告。

面对这一困境,加拿大阿尔伯特大学Sunita教授和渥太华大学David教授在2011年提出制作单病例随机对照试验报告规范的构想,并集结全球多个国家的众多学科专家开展相关研究。2015年6月,用于单病例随机对照试验报告规范的CENT声明在*British Medical Journal*、*Journal of Clinical Epidemiology*等杂志公开发布^[7]。美国质量卫生保健局(AHRQ)、国立卫生研究院(NIH)和CONSORT协作组等都认为,CENT规范将会加快单病例随机对照试验的应用和推广。CENT声明有利于规范单病例随机对照试验的设计和实施,推进个体化临床研究的发展。目前,已有多个国家的研究人员,对CENT声明及其延伸课题做着进一步的研究。

CNET声明来源仍然是基于CONSORT声明。为使读者能够清楚地了解CENT规范的结构及内容,我们列出了CONSORT声明和CENT声明条目的对比分析结果(表2)。

CENT在CONSORT基础上增加了特色的三条,如表中CENT栏12c,14b和17,均是针对单病例随机对照系列试验而言。随机对照试验中的附加统计分析方法(12b)和结果估计时对于二分类变量的结局提供相对效应值和绝对效应值是不适用于单病例随机对照试验的。

3 小结

单病例随机对照试验的证据级别处于证据金字塔的顶端,但是,与RCT相似,在使用单病例随机对照试验证据之前,仍需对其质量进行评估。尽

表 2 CONSORT 2010 声明与 CENT 声明的条目对比分析

主题	序号	CONSORT 条目	序号	CENT 条目
题目和摘要	1a	可知是随机、对照试验	1a	可知是单病例、随机、对照试验
	1b	结构式摘要(包括背景、方法、结果和结论)	1b	同 CONSORT 1b
引言				
背景和目的	2a	科学的背景和使用该方法合理理由	2a	同 CONSORT 2a
	2b	试验的目的和/或提出假设	2b	同 CONSORT 2b
			2c	研究疾病使用单病例随机对照试验的合理解释
方法				
试验设计	3a	详细试验设计描述(如平行对照设计、分析原因试验设计),包括计划受试者按照何种比例分配入各组	3a	合理描述试验设计,实施的组数以及每期时长(包括药物起效期和洗脱期)
	3b	试验开始后对预先设计的方案做出的重要改变(如受试者纳入标准),并说明原因	3b	试验开始后对预先设计的方案做出的重要改变(如设计序列时的挑选标准),并说明原因
受试者	4a	合格标准(包括诊断标准、年龄、病史等)	4a	诊断标准;如是系列的单病例随机对照试验,说明合格受试者的标准
	4b	试验进行的场所和单位	4b	同 CONSORT 4b
干预措施	5	详尽的描述各组干预措施(包括实际上是在何时、如何实施的)	5	详尽的描述各期干预措施(包括实际上是在何时、如何实施的),以使该试验能够重复设计(复杂干预措施情况,详见 CONSORT 非药物干预报告条目)
结局指标	6a	全面准确地介绍预先设定的主要和/或次要结局指标(包括指标的定义、何时以何种方式记录测评)	6a	全面准确地介绍预先设定的主要和次要结局指标(何时、如何测评的例如受试者、试验实施者或者第三方研究人员)
	6b	试验开始后,是否对设定的结局指标有任何更改,如果有,说明原因	6b	测量工具的特性(效度与信度)
			6c	同 CONSORT 6b
样本量	7a	确定样本量的方式	7a	同 CONSORT 7a
	7b	如果预计试验有突发情况,需要说明中期研究分析和试验中止的原则	7b	必要时,解释试验中止的原则
随机方法				
随机序列产生	8a	详细介绍如何产生随机序列分配方法	8a	说明产生随机序列分配的方法
	8b	介绍使用的随机方法,同时详细介绍如何分组及各组样本量情况	8b	必要时,介绍随机方法的类型;任何限定的细节(如配对和分组)
			8c	全序列的周期
分配隐藏方法	9	详细说明如何执行随机分配序列的机制(如信封隐藏法,隐藏序列号法)	9	同 CONSORT 9
实施措施	10	制作随机分配序列的研究人员,招募受试者的研究人员及分组受试者的研究人员	10	同 CONSORT 10
盲法	11a	如果实施盲法,描述对谁设盲(例如受试者、医护实施人员、结局评估人员),及如何成功实施盲法	11a	同 CONSORT 11a
	11b	详细描述干预措施的相似之处	11b	同 CONSORT 11b
统计分析方法	12a	对主要和次要结局指标的比较的统计学方法	12a	用于比较干预措施的主要和次要结局指标数据的统计学方法
	12b	附加统计分析法(如亚组分析和校正分析等)	12b	对单病例随机对照试验不适用
			12b	用于假设检验的方法(如交叉效果,各期后的影响和内部相关性等)
			12c	对于系列单病例随机对照试验,如果超过一个试验的数据是定量合并的,描述合并的统计学方法,包括如何测评受试者之间的异质性(如需对多个试验统计合并报告条目特殊描述,见 PRISMA 条目)
伦理			13	该报告是否代表了一个完整的研究,是否通过了伦理委员会
结果				
受试者流程图(推荐)	13a	随机分配到各组的受试者例数,接受治疗的例数,以及纳入主要结局分析的例数	14a	完整的设计期数;直观的结果描述方式被推荐
			14b	对于系列单病例随机对照试验,纳入受试者的例数,实际参与的例数,以及完成各期干预措施和纳入主要结局分析的例数

续表 2

主题	序号	CONSORT 条目	序号	CENT 条目
招募受试者	13b	简要描述各组脱落和被剔除的例数和原因	14c	各期停止试验的例数, 并说明原因
	14a	招募期和随访时间的长短, 并说明具体日期	15a	招募期和随访时间的确定
	14b	试验中断或终止的原因	15b	同 CONSORT 14b
基线数据	15	受试者的基线资料数据(包括人口学资料和临床特征, 推荐表格的形式)	16	基线数据和临床特征, 如果是系列试验, 推荐表格的形式来表示受试者的基线资料
分析的数值	16	是否按最初的分组例数(分母)分析, 还是采用意向性分析	17	每期试验中各干预措施的结果分析。对于系列单病例随机对照试验, 是否实施定量合并, 纳入的试验例数
结果估计	17a	各组结局指标的结果, 效应估计值及其精确性(如95%可信区间)	18	各期每一项主要和次要结局指标的结果, 效应估计值及其精确性(如95%可信区间); 对于系列单病例随机对照试验, 如果数据合并, 提供每期的估计值
	17b	对于二分类变量的结局, 建议同时提供相对效应值和绝对效应值		不适用于单病例随机对照试验
其他分析	18	其他分析的结果(包括亚组分析和校正分析)	19	其他分析结果(包括交叉效果, 各期后的影响和内部相关性等)
危害报告	19	各组出现的所有严重危害或副反应	20	各组出现的所有严重危害或副反应
讨论				
局限性	20	试验的局限性, 报告潜在偏倚的原因, 以及出现多种分析结果的原因(如果有这种情况的话)	21	试验的局限性, 报告潜在偏倚和不精确的原因
推广性	21	试验结果被推广的可能性(外部可靠性, 实用性)	22	同 CONSORT 21
解释性	22	与结果相对应的解释, 权衡试验结果的利弊, 并且考虑其他相关证据	23	同 CONSORT 22
其他信息				
临床试验注册信息	23	临床试验注册号和注册机构名称	24	同 CONSORT 23
临床试验计划书	24	如果有的话, 在哪里可以获取完整的试验方案	25	同 CONSORT 24
获得的资助	25	资助和其他支持(如提供药品)的来源, 提供资助者所起的作用	26	同 CONSORT 25

管 CENT 声明可以用于规范单病例随机对照试验的报告, 但尚不能用于单病例随机对照试验的质量评估和分级。Jadad 量表是评估 RCT 研究质量的常用工具。从 Jadad 量表的条目判断, Jadad 量表可以用于单病例随机对照试验的质量评价。但尚未见到相关报道, 同时, Jadad 量表也存在不足, 尚待完善^[8]。GRADE 在评估试验质量时, 考虑到了试验过程中的多个重要环节。但是, 由于设计的差异, 如何采用 GRADE 方法评价单病例随机对照试验的质量仍需进一步深入研究。基于 GRADE 的单病例随机对照试验证据质量评估和分级工具开发是今后单病例随机对照试验质量评估研究的一个重要方向。

参考文献

- Guyatt GH, Meade MO, Jaeschke RZ, *et al.* Practitioners of evidence based care: not all clinicians need to appraise evidence from scratch but all need some skills. *BMJ*, 2000, 320(7240): 954-955.
- Guyatt GH, Haynes B, Jaeschke RZ, *et al.* The philosophy of

evidence-based medicine. In users' guides to the medical literature. Chicago: AMA Press, 2002.

- No authors listed. Canadian task force on the periodic health examination: the periodic health examination. *CMAJ*, 1979, 121(19): 1193-1254.
- Atkins D, Best D, Briss PA, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490-1494.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 2008, 336(7653): 1106-1110.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, *et al.* Consolidated Standards of Reporting Trials Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63(8): e1-37.
- Vohra S, Shamseer L, Sampson M, *et al.* CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. *BMJ*, 2015, 350: h1738.
- 张燕舞, 蒋朱明, 王杨, 等. 与转化医学有关的临床研究质量及研究报告质量的评价工具. *中华临床营养杂志*, 2011, 19(1): 1-6.

收稿日期: 2017-01-22 修回日期: 2017-04-10

本文编辑: 熊鹰、张永刚