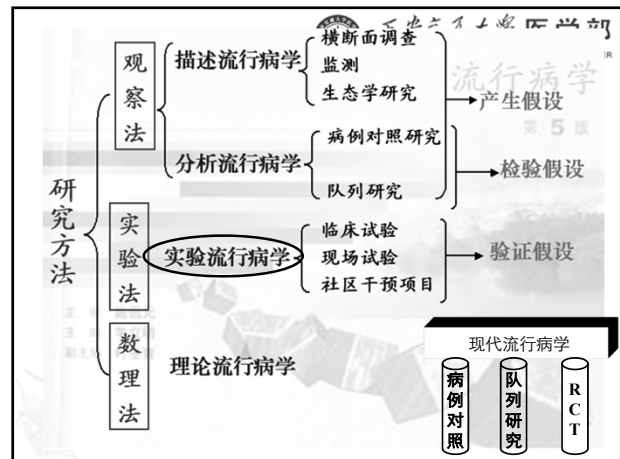



西安交通大学医学部
 XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

临床试验研究



吴 谦 副教授
 wuqian@mail.xjtu.edu.cn



案例


- ④ (印度尼西亚) 维生素A缺乏与儿童死亡率的关系
- ④ 选定一个研究人群，随机分为实验组（维生素A补充组，n=229），对照组(n=221)
- ④ 由研究者向实验组提供维生素A。
- ④ 随访一年后两组儿童的死亡率，维生素A补充组4.9%，对照组7.3% (P<0.05)。
- ④ 结论：维生素A缺乏可增加儿童死亡率。

案例

研究特点


- ④ 维生素A由研究者提供
- ④ 是否补充维生素A随机决定
- ④ 对照组

这个例子所用的方法就是
RCT(randomized control trial)


西安交通大学医学部
 XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

一、临床试验概述

- ✦ **概念** 将研究人群随机分为实验组和对照组，给予实验组人群干预措施后，随访并比较两组人群的结局发生率，以评价措施的效果。
- ✦ **特征** 前瞻，干预，随机，对照
- ✦ **用途**
 - 药物疗效评价，诊断试验评价，预后研究，病因研究

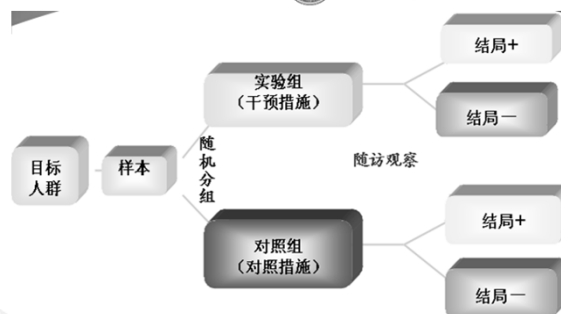

西安交通大学医学部
 XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

临床药物试验分期

- ◆ Phase I 20-50 耐受与代谢
- ◆ Phase II RCT, 20-300 疗效与安全性
 - ◆ IIA 评价需要的剂量
 - ◆ IIB 评价某种剂量的功效
- ◆ Phase III RCT, 多中心试验 300-3000
- ◆ Phase IV 上市后监测试验：药物警戒

例

- ◆ 无糖或有糖饮料与孩子体重的实验研究
N Engl J Med 2012;367:1397-406
- ◆ 罗匹尼罗治疗帕金森病的多中心、随机、双盲、溴隐亭对照临床疗效和安全性评价
中华医学杂志,2013,93(25):1952-57
- ◆ 全国11个城市探讨比较rhPTH(1-34)与依降钙素(益盖宁,CT)治疗PMOP的有效性和安全性。
中华内分泌代谢杂志 2015,31(2):120-126



实验流行病学研究原理示意图

二、临床试验设计要点

罗匹尼罗治疗帕金森病的多中心、随机、双盲、溴隐亭对照临床疗效和安全性评价

中华医学杂志,2013,93(25):1952-57

明确目的:

评价罗匹尼罗片剂治疗帕金森病患者的疗效和安全性。

研究类型: 平行分组的多中心临床试验。

研究对象: 北京医院等7所医院神经内科

帕金森病患者



◆ 入选标准

- 年龄45~85岁之间的男性或女性;
- 英国脑库临床诊断标准确诊为原发性帕金森病
- 左旋多巴加外周脱羧酶抑制剂,已达剂量稳定至少30d
- 在首次服用研究用药前出现左旋多巴个体最佳剂量引起的以“剂末现象”或“药效衰退”效应为特点的运动波动至少达30 d, 每日总“关”期时间2~6h
- 患者能够正确填写患者日记, 并签署书面知情同意书。



◆ 排除标准

- 症状性帕金森症或帕金森叠加综合征、有体位性低血压、病史中曾有脑部立体定向手术, 神经安定剂恶性综合征、癫痫、精神分裂症病史、肿瘤活动期患者;
- 具有临床意义的实验室指标异常或心电图检查结果异常;
- 基线前30 d内合并使用神经安定剂、胃肠外麦角制剂
- 妊娠或哺乳期妇女。

◆ 干预组 109例, 罗匹尼罗, 剂型为0.5 mg和3 mg片剂

◆ 对照组 121例, 溴隐亭, 剂型为2.5 mg

罗匹尼罗由重庆植恩药业有限公司提供并包装, 溴隐亭由匈牙利吉瑞大药厂提供并包装。

◆ 随访期 疗程为12周

◆ 随访间隔 基线、2、4、6、8和12周的双盲治疗期

◆ 主要指标

- 帕金森病评分量表第III部分的运动检查总评分
- 第II部分日常生活活动能力总评分

◆ 次要指标

- UPDRS I(精神、行为和情感)和IV(治疗的并发症)总评分
- 对合用左旋多巴出现“剂末现象”的患者

◆ 安全性指标

- 为不良反应、血压、脉搏、实验室检查值和心电图。

◆ 安全性评估

- 主要包括药物不良反应和严重不良反应的监测和记录以及生命体征、体检、实验室检查结果

◆ 统计学分析:

- 按全分析集人群分析和符合治疗方案人群分析。
- 描述性统计变量的均值和分类变量的频数分布
- 疗效是通过比较两组从基线到各观察期疗效评定指标的变化进行分析。

结果

◆ 非研究因素可比性

- 疗效和安全性FAS的人群共221例，
- 完成治疗的PP人群共209例，
- 基线期男女比例 ($\chi^2=0.029$, $P=0.865$)
- I组109例平均年龄为(61±10)岁, C组112例平均年龄(62±9)岁, ($t=0.682$, $P=0.496$),
- FAS 基线期罗匹尼罗组12例存在异动症(12/109, 11%), 溴隐亭组16例存在异动症(16/112, 14.3 %), ($\chi^2=0.534$, $P=0.465$)。

◆ 疗效分析

➢ 主要疗效

12周后与基线比较, 对整体疗效评价显效率两组比较罗匹尼罗组优于溴隐亭组($q=7.241$, $P=0.007$)。

➢ 次要疗效

治疗12周后I和C组UPDRS I评分均较基线显著下降I组自(2.1±1.8)分降至(1.3±1.5)分, $t=5.527$, $P=0.000$; C组自(2.5±2.0)分降至(1.9±2.0)分, $t=6.047$, $P=0.000$ 。

表 罗匹尼罗和溴隐亭组治疗前后主要疗效指标
UPDRSII、III评分的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	罗匹尼罗	溴隐亭	检验值	P值
FAS				
UPDRSII基线	11±6	12±6	1.242	0.216
UPDRSII12周	7±5	9±6	2.697	0.008
UPDRSII下降值	4±4	3±5	1.784	0.076
12周 vs 基线 P	0.000	0.000		
UPDRSIII基线	34±14	39±16	2.498	0.013
UPDRSIII12周	23±14	28±15	2.844	0.005
UPDRSIII下降值 ^a	11±9	11±10	0.685	0.932
12周 vs 基线P值	0.000	0.000		

注: ^a协方差分析, 其余为t检验

安全性分析



西安交通大学 医学部
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

- ◆ 本次试验过程中未发生严重不良事件。
- ◆ 不良事件: I组出现44例(40.4%), C组出现45例(40.2%)
- ◆ I组不良反应为38例(34.9%), C组出现39例(34.8%),
- ◆ 治疗过程中出现一次或多次不良事件:
体位性低血压、恶心、头晕、胃内不适、失眠、食欲减退。

结论



西安交通大学 医学部
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

- ◆ 本研究与多项国际大型临床研究结果相似
- ◆ 罗匹尼罗用于治疗中国帕金森病患者是安全而有效的。
- ◆ 适用于帕金森病早期患者, 也适用于正在服用左旋多巴, 且出现“剂末”现象的中晚期帕金森病患者。

小结



西安交通大学 医学部
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

- ◆ 确定对照的方式
- ◆ 盲法的应用
- ◆ 确定实验观察期限
- ◆ 选定结局变量及其测量
- ◆ 确定基线数据, 建立监测系统
- ◆ 确定统计分析方法

罗匹尼罗 vs 溴隐亭
双盲设计和控制以及终末揭盲, 在双输入数据盲态审核无误, 并锁定数据库后
疗程为12周, 减重期为1~4周。试验终点是完成全方案观察, 基线和随后2、4、6、8和12周的双盲治疗期, 共7次访问
(UPDRS 111)的运动检查总评分; 第II部分Et日常生活能力总评分

例 2



西安交通大学 医学部
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

减肥手术和药物治疗肥胖的糖尿病患者

Bariatric Surgery versus Intensive Medical
Therapy in Obese Patients with Diabetes

根治糖尿病: 手术台上的争端

N Engl J Med 2012;366:1567-76.



◆ 目的:

评价药物治疗和药物加手术 (Roux-en-Y胃分流术或套筒胃切除术) 治疗患有糖尿病的肥胖者。

Evaluated the efficacy of intensive medical therapy alone versus medical therapy plus Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy in 150 obese patients with uncontrolled type 2 diabetes.



对象与方法



西安交通大学 医学部
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

◆ 对象:

- 来自Cleveland诊所的218名患者
- 采用区组随机分配分为3组
药物治疗组
胃旁路手术手术组
袖状胃减容术组
- 招募策略
使用电子医疗记录, 在媒体上打广告
患者签署知情同意书, 参加12周的筛选实验





入选标准

20-60岁，II型糖尿病患者（糖化血红蛋白>7.0%）
BMI为27-43

排除标准

以前做过腹部手术，
药物治疗效果差
有精神病史

注册：ClinicalTrials.gov number, NCT00432809



随访期

12个月，每3个月随访一次

首要结局

12个月后糖化血红蛋白低于6%患者的比例

次要结局

空腹血糖水平、空腹胰岛素、脂质、减肥、血压、不良事件等。

研究监督

所有作者可独立访问所有数据,保证数据的完整性和准确性的分析



分析方法

- 基于首要终点指标估计 150名病人，将 α 水平相应的标准正态差 $(p_1+p_2)/2$ 差异，99% 对照组发生率
- 采用 chi-square 分 $N = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{2 \bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$
- 检测资料：为 $1-\beta$ 水平相应的标准正态差
- 一个混合模型分析受试者的体重、血糖。试验组发生率
- 所有的分析采用 SAS 9.2 版完成



结果

实验基本信息

10名病人退出（I组8人，C组2人）

在基线三组病人间无显著差别 BMI (Mean 36)



表 病人的基线特征*

特征	对照组	胃旁路手术	袖状胃减容术	P
糖尿病病程(年)	8.9±5.8	8.2±5.5	8.5±4.8	0.72
胰岛素使用[数(%)]	22 (44)	22 (44)	22 (44)	1.00
年龄(岁)	49.7±7.4	48.3±8.4	47.9±8.0	0.46
女性[数(%)]	31(62)	29(58)	39(78)	0.08
BMI†<35[数(%)]	19(38)	14(28)	18(36)	0.54
腰臀比	0.95±0.09	0.96±0.07	0.96±0.09	0.88
白种人‡[数(%)]	37(74)	37(74)	36(72)	0.97
吸烟[数(%)]	15(36)	20(40)	11(22)	0.14
高血压病史[数(%)]	26(60)	35(70)	30(60)	0.51

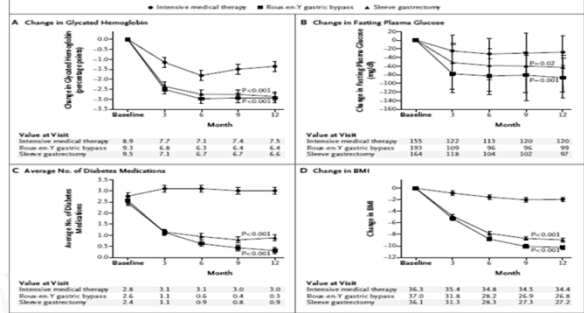
*加減±SD值方法。整体比较P值。

†体重指数是公斤的体重除以身高的平方公尺。

‡种族自我报告。



糖尿病控制基线的变化 End Point (终点)



◆ 其他健康结局

- 两个外科组的代谢综合征患病率比药物治疗组有显著降低。
- 高胰岛素血和HOMA-IR指数在两个手术组与药物治疗相比明显好转。
- ◆ 心血管药物使用
 - 在两个外科治疗组药物的需求有显著减少。
- ◆ 不良事件
 - 没有死亡、严重低血糖发作需要干预,营养不良,过度减肥的三组。

结 论

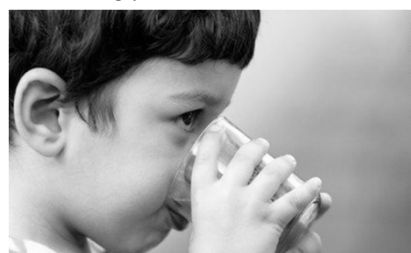
- ◆ 减肥手术代表一个可能有用的策略管理控制糖尿病, 12个月的药物治疗加减肥手术比药物治疗显著地控制了血糖。
- ◆ 此外, 需要进一步研究证明结果的持久性。

小 结

- ◆ 设计类型 **Randomized, nonblinded, single-center trial,**
- ◆ 对象选择、随机分组
- ◆ 随访期
- ◆ 结局 **糖化血红蛋白<6%的病人比例**
- ◆ 偏倚 **较短的持续时间的随访(12个月)和单中心, 开放的性质研究。**

例 3

无糖或有糖饮料与孩子体重的实验研究
A Trial of Sugar-free or Sugar-Sweetened Beverages and Body Weight in Children.
N Engl J Med 2012;367:1397-406



研究方法

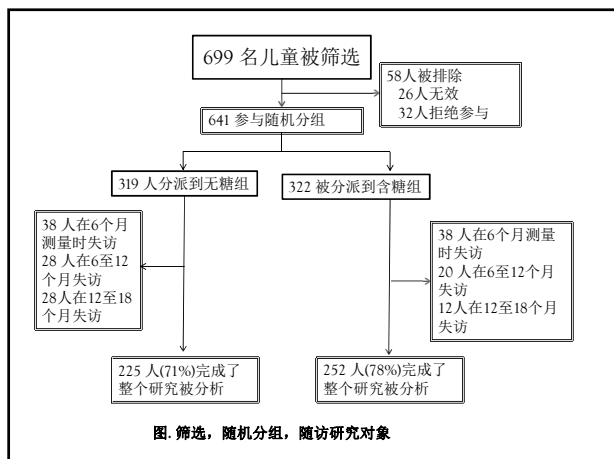
- ◆ Amsterdam的681名4到10岁体重正常儿童参加一项18个月的双盲、随机对照试验。
- ◆ 干预组 104 kcal
- ◆ 对照组 250ml无糖甜味饮品



ClinicalTrials.gov number, NCT00893529

- ◆ 入选标准 常喝含糖饮料的儿童
- ◆ 排除标准 排除各种疾病的患儿
- ◆ 随机分组
 - 641名儿童根据学校分层,性别,年龄,和初始体重指数随机分组, 在同一个家庭收到了相同类型的饮料。
- ◆ 知情同意
 - 由家长或监护人提供获得同意的孩子。研究方案通过阿姆斯特丹自由大学医学中心的医学伦理委员会审批。





◆ 干预方法

- 每周孩子在学校收到一盒贴名字的饮料, 8罐 (1罐/天, 一个作为备用)。
- 由Refresco Benelux公司生产表面完全相同罐装饮料, 但一种含糖而另一种无糖饮品。
- 每罐250ml (8 -oz), 含有0或6g 蔗糖 (0 或 104 kcal /天)。

◆ 调查方法

- 测量体重、身高、皮肤褶皱厚度(肱二、三头肌、肩胛下区), 腰围, 在0、6、12、18个月收集尿液样本。
- 如孩子在终止时间前停止喝饮料, 征得家长同意后测量。
- 依从性
- 提供小礼物
- 通过印饮料包装上电子邮件地址或电话号码, 请家长报告不良事件。
- 每月访问学校一次

◆ 分析方法

- 主要分析完成实验的477名儿童, 分析失访原因。
- 首要结局: BMI Z得分
- 次要结局: 腰臀比、皮脂厚度
- 附加结果: 体重、身高、腰围和体重变化



结 果

◆ 参与者

- 两组间基线信息相似, 除了受教育程度。

◆ 盲法和依从性

- 盲法评价“调查609儿童”; 26%儿童提前终止

◆ BIM Z值得分和其他结局

- 0.02 vs 0.15



框的上下两端表明第25和第75个四分位数, 黑点意味着, 盒内的横线中位数, 上面须最大值, 最小值是低的晶须。无糖组的值是基于样本获得, 从116名儿童在6个月和117名儿童在12到18个月。意味着(±SD)尿三氯蔗糖浓度分别为 6.3 ± 3.7 毫克每升6个月, 在12个月, 6.6 ± 4.5 毫克每升和 7.0 ± 5.6 毫克每升; 18个月, 三氯蔗糖是检测不到3%的样品在6个月时, 8%的样品在12个月, 10%的样本在18个月。糖组的值是基于一组来自54个孩子在6个月和36个孩子在12到18个月。平均值分别为 0.04 ± 0.13 毫克每升6个月, 在12个月, 0.03 ± 0.14 毫克每升和 0.31 ± 0.56 毫克每升; 18个月, 三氯蔗糖是检测不到93%的样品在6个月时, 97%的样品在12个月, 67%的样本在18个月。

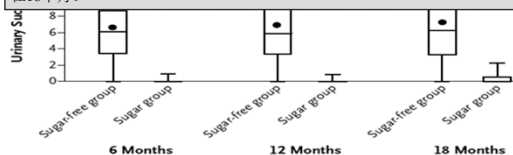


图 尿中三氯蔗糖浓度



首要结局

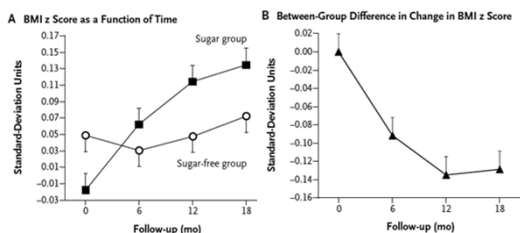


图. 在477名儿童中BMI Z值得分

BMI的z分数表示为标准偏差的数量, A图显示两组z得分在18个月的变化。
B图显示无糖组中体重指数z分数减去有糖组, 组间的差异从基线开始的变化趋势。
“T”在两个图中表示标准误差。



讨论

- ◆ 替代糖饮料可以减少正常体重儿童的体重增加和脂肪堆积。
- ◆ 研究的优点
 - 随机、双盲、对照、前瞻性
- ◆ 局限性
 - 26%的参与者没有完成这项研究（失访偏倚）。



总结

- ◆ 实验性研究概念
- ◆ 用途
- ◆ 原则
- ◆ 对象
- ◆ 结局
- ◆ 偏倚

