观察性研究和RCT的杂交——Zelen ’ s设计

作者：曾琳 赵一鸣 来源：临床流行病学和循证医学

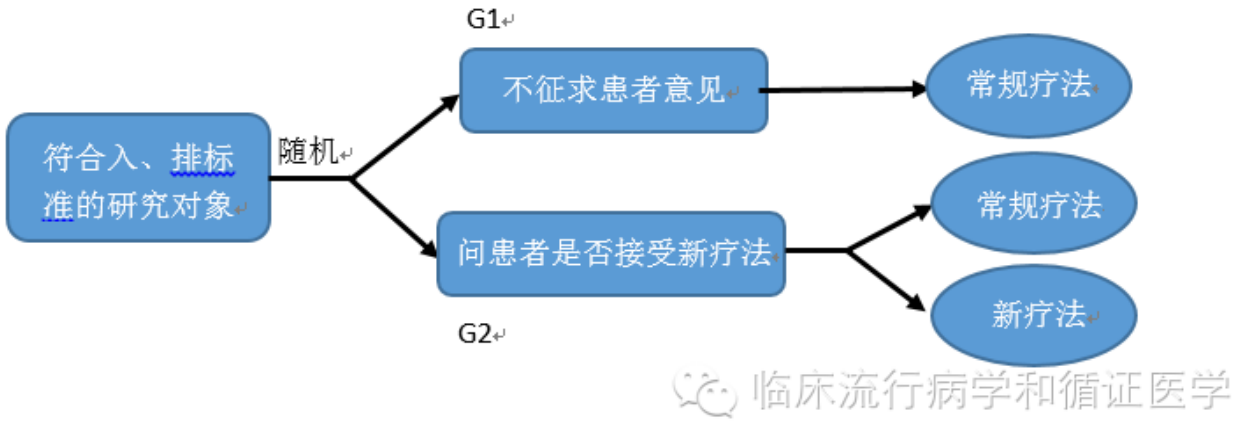
本文原地址：https://www.iikx.com/news/statistics/6228.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

看过“ 走下神坛的RCT，聊聊RCT的几点不足 ”后肯定会RCT的缺陷性有较深入的理解。其实文章里还是有个问题没有提到，就是RCT研究做随机分组的知情同意很困难。不止一个临床医生和我抱怨过在招募患者的时候谈知情同意的难度。其实从患者的角度来看这件事就比较好理解了。如果我们得了病当然希望获得最好的治疗和照顾，可大夫这时告诉你，他正在进行一项临床试验性研究，目标是比较很有希望的新疗法和常规疗法的差别，邀请你参加这项研究，由于研究是随机分组的，所以你不管是进入新疗法组还是常规组的可能性都是50%。这时你心里多数就是：谁愿意参加试验啊?反正我是不会参加的。既然RCT实施起来有难度，那么一种结合了观察性研究和RCT研究的试验设计就应运而生了。

Zelen ’ s设计是1979年由哈佛大学教授Marvin Zelen提出并发表在New England Journal of Medicine中题为“ A New Design for Randomized Clinical Trials ”的论文。Zelen教授提出了一种有别于传统RCT的设计方案，把研究对象随机分成两组，其中第一组直接采用对照组的标准干预措施，而第二组组进入知情同意过程，询问研究对象是否愿意接受新方法干预，如果不同意则将接受对照组的标准干预措施。最后通过比较第一组和第二组干预效果的差异，来比较新的干预方法和标准化干预方法的差异。说白了，Zenlen ’ s设计就是一种先随机分组，再知情同意的设计。我们用示意图来了解以下这个设计方案。虽然G1和G2组通过随机化的方法形成的，对于分到G1组对象不用征求其意见即进行常规治疗，对于G1组的研究对象来说和进入一个观察性研究是差不多的。他们代表了一般情况下患者接受标准化常规治疗的效果。而对于G2组研究对象，虽然被随机分到了新疗法组，但是依然可以根据自己的意愿选择治疗方案。因此Zenlen ’ s设计中，知情同意过程相对好接受，患者的依从性也相对比较好。

当然啦，目前对临床研究的伦理要求一直在提高，所以要是现在想采用Zelen ’ s设计无论是G1组还是G2组都需要进行知情同意，但是G1组的知情同意可以是患者参加研究的知情同意而不需要患者同意随机分组。但无论如何Zenlen ’ s设计在进行知情同意时难度都将比传统的RCT设计要低很多，也就是Zenlen ’ s设计更能吸引受试者参加试验。



Zenlen ’ s设计比较适合临床实际工作的具体情况,
切合临床实际,但这种方法虽然诞生在1979年，但目前国内很少有应用这种设计的临床研究。

看到上述示意图大家可能首先要犯嘀咕的是G1组不征求患者意见就直接给予传统疗法的治疗是不是违背了统计学原则啊?其实并没有。Zelen ’ s设计也有人把它叫作“ 预先随机设计 ”或“ 随机征求许可设计 ”，虽然随机分组发生在征求许可之前，但是在目前的伦理学要求情况下，无论是G1组还是G2组都需要获得受试者的知情同意。只是G1组需要受试者了解他将参与一项研究，这个研究工作类似一个观察性研究，需要收集他的人口学、健康状况、治疗、及治疗效果的相关信息。而G2组进行的知情同意过程则是目前有一个新的治疗疾病的方案可供选择，并请他接受新方案的治疗，如果愿意则将接受新疗法的干预，如果不愿意还可以选择常规的治疗方案。当然，研究过程中仍将收集他的人口学、健康状况、治疗、及治疗效果的相关信息。那么大家看，这样无论是G1组还是G2组都完成了知情同意过程。

解决了伦理学方面的疑问，那么大家可能就想知道：G2组中，有接受常规疗法的，有接受新疗法的，那么我们将如何进行数据的统计分析呢?统计分析的时候采用什么数据集及如何对受试者进行分组呢?在Zelen ’ s设计中统计分析通常使用意向性分析法(Intention to treat，ITT)。也就是把随机分到G1组的受试者作为常规治疗组，把随机分到G2组的受试者视为新疗法组(无论受试者接受的是常规的治疗方法还是新疗法);直接比较这两组受试者的治疗效果的差异。这和平行设计RCT中FAS(Full analysis set)集类似，即只要符合入选、排除标准，经过随机分组的研究对象都纳入统计分析，且受试者的分组严格遵循随机分组的结果。

可能又有人要问了，G2组中除了新疗法的患者外，还有部分患者会选择传统疗法，那么把G2组中接受传统疗法的人仍视为新疗法组是不是有问题啊。确实如此，G2组中一部分患者用常规疗法,一部分患者用新疗法,显然这种G1和G2组的比较会淡化新疗法的效果。但是有部分学者认为,这样的G2组和临床实践中的现实情况更接近。我们在临床中真实推广一项新疗法的时候，必然会有部分患者不接受新的治疗方案而选择更为保守的传统疗法，而Zelen ’ s设计恰恰模拟了真实情况，允许G2组中有部分受试者选择传统的治疗方案;这时G1和G2组疗效比较差异更接近临床推广时能所获得的效果。但如果说G2组中大部分患者选择了常规治疗方案，只有少数患者选择新治疗方案的话，则说明新的疗法可行性较差，至少目前不是进行新疗法临床试验的时机。

哪些类型的研究可以采用Zelen ’ s设计，哪些不可以?有哪些成功应用Zelen ’ s设计的研究实例可供参考?

我们知道Zenlen’s设计的特点就是先随机，再知情同意，按随机化原则分到G1组和分到G2组的研究对象知情同意书内容是不一样的，即使分到G2组的患者也还是有选择接受对照疗法或试验疗法的权利，显然，在Zenlen’s设计研究中是无法对研究对象采用盲法的。随着临床试验RCT研究的开展和推广，盲法的概念越来越深入人心。盲法是临床试验中常常会采用的一种试验手段，其目标是减少或者消除安慰剂效应对研究结果和结论的影响;对于primary outcome是非客观测量指标时，能减少或消除疗效评价者主观因素的影响。可以说盲法是我们临床试验的一大原则，也是研究结果质量保障。但由于Zenlen’s设计的特点，在这种类型的研究中我们无法对研究对象使用盲法，这就给我们提出了一个挑战，如何在Zenlen’s设计中减少或消除安慰剂效应呢?

最为常见的做法是多设计几个分组，如果G1组是常规疗法组，G2组是新疗法组，那么至少得设计一个G3组常规疗法加一个安慰剂。这样虽然我们在Zenlen’s设计研究中无法通过盲研究对象来消除安慰剂效应，但是我们依然能通过比较G2和G3的疗效差别来分析安慰剂效应的影响。也就是说在打算采用Zenlen’s设计来解决我们的研究问题时，应考虑研究的疾病会在多大程度上受安慰剂效应的影响，如果影响大的，那建议您额外设计一个安慰剂对照组。

另外，由于Zenlen’s设计的G2组是允许受试者进行选择，也就是可以同意采用试验组的治疗方案，也可以选择采用对照组的治疗方案。这不可避免的会造成cross-over(有本该采用试验组治疗方案的受试者实际接受了对照组的治疗方案)的情况发生。那么考虑到Zenlen’s设计中cross-over的比例可能会比经典的RCT设计中更多，我们在进行样本量估计的时候就应该考虑到这个情况，适当的扩大样本量以保证统计检验效能。

大家接触到Zenlen’s设计这个概念的时候一定会认为这种研究设计的优势是能简化知情同意流程，把大家从经典的RCT研究实施中很困难的一个环节变得没那么难，研究方案更容易被受试者接受。确实，很多研究者选择Zenlen’s设计是为了加快研究对象的入组速度，让入组变得跟顺利。但除此以外，Zenlen’s设计还有其它的优势，比如：能避免Resentful demoralization的影响，在经典的RCT设计中，受试者可能在随机分组前就对治疗方案带有自己主观的倾向，可能更希望自己被随机分到某个研究组，一旦随机分配的结果和自己的意愿不符则往往会更难以配合研究，甚至发生脱落。在Zenlen’s设计中由于受试者是可以自行选择研究方案的，所以能很好的解决这个问题。有一篇关于Zenlen’s设计的综述回顾了58项研究，其中多数研究者说明选择这个研究设计最主要是为了减少偏倚。

关于Zenlen’s设计我们已经絮絮叨叨的聊了三期的内容，现在大家是不是对这种研究设计方案有一个基本的了解了呢?总的来说，这种研究设计方案具有良好的可行性，是传统RCT设计的重要补充。当然由于研究设计方案本身的限制，我们在采用Zenlen’s设计的时候还是需要注意考虑伦理的问题、安慰剂效应的问题、cross-over的问题等等。

最后的最后，感谢北京中医医院针灸科王麟鹏主任和刘璐博士推荐Zenlen’s设计给我并介绍给大家，如果您觉得有用也请为他们点个赞吧。如果大家对临床研究设计有想法不妨通过微信号告诉小编，我们会适时给大家解答并推送哦。

更多 统计方法 请访问 https://www.iikx.com/news/statistics/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发