

随机对照双盲试验中病例剔除情况的分析

赵国玺¹, 傅 鹰(1. 湖北省直属机关医院, 湖北 武汉 430071; 2. 《药物流行病学杂志》编辑部, 湖北 武汉 430014)

摘要 目的:了解随机对照双盲临床试验中病例被剔除的情况。**资料与方法:**通过《中国医院数字图书馆》中的 CNKI 期刊全文库检索文献。描述剔除例数差别分布的情况和原因构成, 检验两组剔除例数和原因构成差别的统计学意义。**结果:**检索和获得达标文献 77 篇。对所有入选研究符号检验显示, 试验组剔除例数大于对照组的研究数目少于对照组剔除例数大于试验组的研究数目 ($P < 0.001$); 在比较清楚介绍剔除情况的研究中, 两组合计的因为不依从 - 无法依从、失访、意外和失误被剔除的构成比分别为 71.2%、21.0%、4.7% 和 4.1%; 在因为不依从 - 无法依从而被剔除的病例中, 对照组的构成大于试验组 (73.0%, 66.5%), 但没有统计学意义。**结论:**试验组剔除的病例数少于对照组, 可能成为偏倚因素。应提倡清晰地介绍剔除例数和原因, 采用既定治疗分析和完成治疗分析两种方式介绍试验结果。

关键词 偏倚; 病例剔除; 既定治疗分析; 随机对照双盲试验; 依从性; 实证研究

中图分类号: R181.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2005)02-0093-03

随机对照双盲试验是临床试验中最为客观和可靠的试验方式, 但设计和操作的随意性或主观性可能影响研究的质量, 甚至造成偏倚。了解国内已发表这类试验中两组病例被剔除的情况, 可从一个方面评价试验群的质量, 还可探索偏倚的一些因素。

1 资料与方法

1.1 文献入选和排除标准 入选标准: 中文的随机对照双盲临床试验; 一种药物与另一种药物或安慰剂比较的试验; 1994-2003 年的文献; 介绍了剔除前后两组病例数目的文献。排除标准: 未明示随机分配病例的文献; 除 1:1 配比外, 未明示配置比例的文献; 3 组或 3 组以上的研究, 但另一组为开放性研究时除外; 自身对照研究; 明显的文献摘要; 国外的文献。

1.2 搜集文献的方法 数据库: 《中国医院数字图书馆》(192.168.200.235) 中 CNKI 期刊全文库。检索式: 双盲(篇名) OR 双盲(关键词)。2004-05 实施检索。

1.3 分析方法 对于所有入选研究, 统计入组后试验组剔除病例数多于、等于和少于对照组剔除例数的试验数目, 描述两组剔除例数差别分布的情况。采用符号检验 (sign test) 分析两组剔除例数差别的统计学意义。对清楚介绍了剔除原因和对应例数的研究, 按下述分类分别统计两组剔除病例的构成比, 并对两组不依从 - 无法依从等原因被剔除病例的构

成比进行 χ^2 检验。剔除的原因分为: ①不依从 - 无法依从, 表现为不合作、拒绝用药和依从性差, 主要包含下列原因: 疗效不满意 (自觉无效、病情恶化转型或未控制、疗效不佳; 加用有效药物)、不耐受 (不良反应或事件)、经济压力、拒绝、退出 - 出院和依从性差; ②失访: 工作调动、住所搬迁或回避; ③意外事件: 事故、合并症; ④失误: 不合标准、资料不全。

2 结果

2.1 检索结果 检索到 1994-2003 年的文献篇数分别为 31、40、55、58、51、75、77、68、101 和 74。各年入选的篇数分别为 1、4、3、7、2、5、5、13、16 和 21, 共 77 篇文献。比较详细地介绍了病例被剔除的原因和例数的文献有 52 篇。

2.2 剔除病例的情况

2.2.1 两组剔除例数差别的分布情况和分析 77 篇入选研究两组剔除病例数差别分布的情况见表 1。直观的数据显示: 试验组剔除例数大于对照组 (+) 的研究的数目 (0, 2, ..., 19) 似少于对照组剔除例数大于试验组 (-) 的研究的数目 (1, 1, ..., 47)。

将表 1 中有关数据代入配对资料符号检验的简便公式对试验组与对照组的剔除例数差别进行符号检验有:

$$\chi^2 = (|b - c| - 1)^2 / (b + c) = (|47 - 19| - 1)^2 / (47 + 19) = 11.05$$

大于 $\chi^2_{(1, 0.001)} = 10.828$, $P < 0.001$, 试验组剔除例数大于对照组的研究数目 (+) 少于对照组剔除例数大于试验组的研究数目 (-), 具有非常显著地统计学意义。

作者简介: 傅 鹰 (1956-), 男, 副主任药师。Tel: (027) 82835077

E-mail: Fuyingfuying@Mail.China.com

表1 试验组与对照组剔除病例数差别分布的情况

年份	研究数目	+研究数目	=研究数目	-研究数目
1994	1	0	0	1
1995	4	2	1	1
1996	3	1	0	2
1997	7	1	0	6
1998	2	0	1	1
1999	5	1	0	4
2000	5	1	0	4
2001	13	4	2	7
2002	16	0	2	14
2003	21	9	5	7
合计	77	19	11	47

+ : 试验组剔除病例数大于对照组; = : 两组相等; - : 对照组大于试验组

2.2.3 剔除原因的构成 在比较详细地介绍了病

表2 试验组与对照组剔除病例数的原因和例数

组别	不依从			失访	意外		失误	合计
	疗效不佳	不耐受	其它		事故	合并症		
试验组	19	47	39	35	1	8	9	158
对照组	29	70	50	41	3	5	6	204

$\chi^2 = \sum [(O - T)2/T] = (105 - 110.9)^2/110.9 + \dots + (6 - 8.5)^2/8.5 = 2.9524$ 小于 $\chi^2_{(3, 0.05)} = 7.815$, $P > 0.05$, 两组剔除原因构成之间的差别没有统计学意义。

3 讨论

在入选的 77 篇随机对照双盲临床试验中, 对试验组与对照组的剔除例数差别进行符号检验显示, 这种差别具有显著的统计学意义 ($P < 0.001$), 即试验组剔除例数少于对照组剔除的例数。在被剔除的病例中, 因为不依从 - 无法依从而被剔除的比例为 71.2%; 虽然对照组因不依从 - 无法依从而被剔除病例的构成比似大于试验组 (73.0%, 66.5%), 但两组剔除原因构成比之间的差别没有统计学意义。

通过关键词“偏倚”或“偏差”检索《中国医院数字图书馆》中 CNKI 期刊全文库没有获得相同内容的文献。键入检索式“bias AND (clinical trial) AND (patient dropout OR noncompliance OR Attrition OR intent-to-treat analysis)”检索 Medline 获得 125 篇文献的线索 (2004 - 4 检索)。通过摘要进行筛选后, 未见相同内容的文章。试验组剔除例数少于对照组剔除例数的结果与我们前期进行的两组剔除后例数差别的实证分析结果相吻合^[1], 但剔除后两组的例数差别可能因剔除前例数差别和例数剔除差别综合作用而形成。

由于没有获得公认的剔除原因分类标准, 且研

例被剔除的原因和例数的 52 篇文献中, 两组合计的因为不依从 - 无法依从、失访、意外和失误被剔除的例数及其构成比 (因某原因被剔除的例数占被剔除例数总数的百分比) 分别为 254、71.2%、76、21.0%、17、4.7% 和 15、4.1% (见表 2)。

2.2.2 两组剔除原因构成的比较 表 2 中数据的直观印象似乎反映: 在因为不依从 - 无法依从而被剔除的病例中, 对照组的比例大于试验组 $[(29 + 70 + 50)/204 = 73.0\%, 66.5\%]$, 而因为失访 (21.0%, 22.2%)、意外 (3.9%, 5.7%) 或失误 (2.9%, 5.7%) 被剔除的比例, 两组比较接近。然而, 对表 1 中两组剔除原因构成的数据行 χ^2 检验有:

究文献所采用的分类标准各种各样, 在按照上述分类标准统计剔除病例的原因时可能出现不太准确的情况, 影响数据的准确性。在我们拟订的剔除原因分类中, 不依从 - 无法依从类最有可能因为试验组与对照组的疗效和不良反应的不同而在两组间出现差别。虽然直观数据反映了这种“倾向”, 但两组间构成比的差别没有统计学意义。这可能与本文所收集到的剔除例数的样本数较小有关, 需要较大样本的研究来验证或否定。没有采用剔除病例率、不依从 - 无法依从率来描述剔除病例的比例和进行两组的差异显著性检验。虽然具有一定的必要性, 但随着清晰地介绍病例剔除的例数和原因的临床试验的比例进一步增大^[1], 再应用率等指标进行分析或许更为合适。

由于经验性或实证性证据提示脱试者的后果差于未脱试者^[2], 应注意试验组与对照组病例剔除情况的不同有可能造成试验结果出现系统误差。应积极推广 CONSORT 标准 (《随机试验报道的统一标准》, Consolidated Standards of Reporting Trials)^[3], 清晰地介绍病例剔除的情况, 采用既定治疗分析和完成治疗分析两种方式介绍试验结果。

参考文献:

- [1] 金晓动, 李进, 傅鹰. 随机对照双盲试验中两组例数差别的实证分析[J]. 药物流行病学杂志, 2004, 11(5): 271.
- [2] Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle[J]. CMAJ, 2001, 165(10): 1339.

[3] Altman DG, Schulz KF, Egger M, *et al.* The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration

tion[J]. *Ann Intern Med*, 2001,134(8):663.

收稿日期:2004-09-30

抗精神病药物所致癫痫发作

刘波(徐州市东方人民医院,江苏徐州 221004)

中图分类号:R971⁺.4

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2005)02-0095-01

1 临床资料

1999~2003年对2144例住院病人都采用抗精神病药物进行治疗,其中18例出现癫痫大发作,包括服氯丙嗪7例,氯氮平7例,丙咪嗪等三环类抗抑郁剂(TCA)4例。18例精神药物所致的癫痫患者,男12例,女6例,年龄18~45岁,平均年龄28.8岁。临床诊断精神分裂症11例,躁狂症3例,抑郁症4例,均无器质性及神经科疾患,体检及实验室常规检查均正常,既往健康,无癫痫及其他抽搐发作史,亦无该类疾病阳性家族史。

2 方法与结果

2144病例均为单用或联用抗精神病药。其中18例为单用抗精神病药物致抽搐发作。758例联合用药或合并电休克胰岛素等治疗,均未出现抽搐发作。用氯丙嗪治疗的676例中,癫痫发作7例,占1.04%,发作时日剂量分别为100、150、175、300、150、300、600mg,平均为253mg/d,癫痫发作出现在用药后的5、5、7、8、14、35、40d。氯氮平治疗的446例中癫痫发作为7例,占1.57%,氯氮平日剂量分别为50、100、100、150、150、175、300mg,平均为146mg/d,癫痫发作于第3、5、7、6、8、9d。264例为三环抗抑郁药治疗者,癫痫发作4例占1.50%,出现在第38、29、32、41d,平均日剂量为300mg。18例癫痫发作患者,在第1次发作后既用苯妥英钠、安定等抗癫痫药物治疗,逐渐停用原抗精神病药物,癫痫抽搐未再出现。抽搐发作后,所有病人立即行脑电图检查,结果为高度异常,符合癫痫大发作诊断。

3 讨论

抗精神病药物所致的癫痫发作已引起临床高度重视,吩噻嗪所致的癫痫早有人报告,高浓度时可以阻断抽搐发作,低剂量时则能使多数癫痫发作的敏

感性增高^[1],本文7例氯丙嗪所致的癫痫发作时,除1例日用量为600mg外,其余6例日用量均为300mg以下的低剂量,癫痫发生率为1.04%,与文献报道相似^[2]。

已知癫痫的发生与杏仁核有关^[3],因特殊电极耐药可描记到杏仁核和海马处的发作性棘波,摘除精神性癫痫患者病灶侧杏仁核,可见棘波消失,自动症发作消失,氯丙嗪可引起杏仁核的发作性放电活动显著加强,当剂量加大,杏仁核发作波及皮层运动区,即可出现癫痫样发作,这与小剂量氯丙嗪增高戊四唑的痉挛阈,大剂量减低痉挛阈的观察是一致的。据研究^[4],氯氮平能直接作用于边缘叶,其能影响杏仁核DA神经元终末端,产生一系列冲动效应,同时还调节了乙酰胆碱,特别是其M样作用的功能。三环类抗抑郁药对EEG的作用较为复杂,随剂量而不同,其诱发癫痫率大约为1%~4%,并认为在治疗开始后1周出现的抽搐,可能与病人本身有关,如敏感性较高等,而1周后发生的抽搐与剂量大有关。我们4例三环类抗抑郁药所致的癫痫,均发生在较大剂量1个月以后,符合文献报道^[5]。

精神药物所致癫痫有一定危险,应予以重视,但处理得当,及时减量停药,对病情无重大影响。

参考文献:

- [1] 李焕德节译. 精神药物所致癫痫发作与猝死[J]. 国外医学·精神病学分册,1988,(3):169.
- [2] 甘景梨,吕存生. 精神药物的副反应[J]. 临床精神医学,1999,6:371.
- [3] 沈渔村. 精神病学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,1998:925~927.
- [4] 郝伟. 内科讲座-精神疾病[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2001:110.
- [5] 严光宇. 精神药物的不良反应[J]. 临床精神医学,2004,3:190.

收稿日期:2004-11-23