

康复医学临床科研安慰剂设置问题

——国际安慰剂讨论会简要报道

向艳平译编, 章鑫校, 廖维靖、谭维溢教授审修

【中图分类号】 R49 【DOI】 10.3870/zgkf.2016.01.026

一个学科的发展与壮大, 需要一些高质量的科学论文, 尤其是随机对照的临床科研资料。物理医学与康复医学(physical and rehabilitation medicine, PRM)专业尤其如此。而在 PRM 专业领域进行严格的双盲随机对照研究(randomized clinical trials, RCT), 确实也存在许多困难。2009 年 2 月 12 日~14 日在巴西圣保罗召开了一个国际安慰剂专题讨论会, 会议召集了 PRM 专业临床研究人员及安慰剂和临床研究方法学方面的专家, 就 PRM 领域随机对照临床试验的现状、问题及解决方案进行了探讨。虽然此次会议已时隔几年时间, 但其对康复临床研究仍具有极重要的实际意义, 现由《中国康复》编辑部将会议内容整理出来, 用以提醒广大同行在科研中, 重视设立安慰剂组的必要性。

1 PRM 领域安慰剂对照临床研究的现状

会议统计了在(1999~2008 年)里 PRM 领域的 RCT 数量, 总共有 8680 个, 相较于过去 10 年(1989~1998)增长了 3743 个。尽管 PRM 专业的 RCT 明显增长, 但是仍然有大量的问题阻滞了这一领域内高质量研究的发展。在 PRM 领域的研究中, 对照干预方法常伴随非特异性的生理学效应, 患者的期望值可能严重影响干预结果, 而且也可能出现非安慰剂效应, 特别是在患者和治疗者不是双盲的情况下。然而在 PRM 领域, 安慰剂组或假干预组的设置并不容易实现。比如在检测下肢假肢或足下垂矫形器的功能, 又如水疗的研究, 很难设计出一个合理的安慰剂对照组。

2 PRM 临床试验中安慰剂应用面临的挑战

会议列举了 10 个重要的挑战, 在此归纳为以下 3 个方面:

2.1 由于 PRM 专业本身的特殊性与局限性引发的问题 ①康复疗法缺乏标准化: 很多运动训练, 如牵伸、力量训练、耐力训练, 都没有标准的使用规范, 在临床实施过程中会因患者能动性或操作者技术不同而存在很大差异, 从而更难以设计一个标准的安慰剂疗法。②假干预仪器: PRM 专业的特殊性在于许多治疗方法需要依靠仪器设备来进行。一个理想的假干预仪器应该有与真仪器一样的外观, 并能引起与真仪器类似的感觉刺激。然而, 研制有效的假干预仪器并不容易, 需要工程学的进一步发展; 而且, 假刺激仪相对于安慰剂药物会产生更大的安慰剂效应。③充分盲法: 很多康复疗法都不可能实现真正的盲法(如脑卒中患者的作业治疗); 而且结果评估的主观性(如慢性疼痛的评估较为常用)会使得安慰剂效应更加明显。④微小效应: PRM 干预方法引起的进步往往比较慢, 而且非常细微, 临床研究需要较大的样本量或者观察时间跨度较大才能证明其有效性, 但这也大大地提高了研究成本。而且长期使研究对象暴露于安慰剂环境下还会涉及到伦理学问题。⑤伦理学问题: 临床均势原则要求临床研究必须基于一个诚实的原始假设, 即被观察的两种治疗方法的疗效是无差别的, 但这实际上是很难做到的。另外, 尽管所有的临床试验研究都要求使用知情同意书, 但是在某些情况下患者并没有真正理解安慰剂的概念, 某些临床试验中研究对象的参与可能存在一定的强制性。

2.2 治疗师导致的异质性 ①治疗师或医师的技术高低差异直接影响研究结果。②由于缺少临床研究培

收稿日期: 2015-09-22

作者单位: 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 武汉 430000

作者简介: 向艳平(1986-), 女, 编辑, 主要从事脊髓损伤康复与康复编辑学方面的研究。

训,很多PRM专业人士临床研究知识不足,对某些方法的应用不够合理。③患者与治疗师之间的关系及互动程度与是否会直接影响安慰剂效应的大小。

2.3 来自于患者个人方面的异质性 患者个人的信念、既往史和积极性会使得对康复治疗疗效的期望值差别较大,从而影响安慰剂效应大小。

3 针灸疗法及下背痛的治疗研究中安慰剂的设置问题

会议列举了2个案例来详细说明PRM领域安慰剂的设置问题。一是针灸,针灸方面的研究已有很多,但其在临床上的治疗机制仍不很明了,而设置安慰剂对照也是困难重重。安慰剂针刺方法可能诱发超出安慰剂作用以外的生理作用。同样的,错位的针刺方法也会引发显著的生理效应,而这些很难从针灸本身带来的效应中剥离开来;而且寻求针灸治疗的患者往往对其疗效期望值较高,使安慰剂效应增加;另外,针灸的疗效好坏很大程度上取决于医师的技术水平以及医患之间的关系,种种可变因素使得设置对照更加困难。另外一个案例是下背痛(low back pain,LBP)。有大量LBP试验在评估中未充分使用盲法;此外,在部分试验中,安慰剂干预是有实际疗效的治疗方法。再如,当使用如低强度激光等非药物疗法时,由于缺乏对这些疗法作用机制的了解,安慰剂对照很难设置。此外,有的干预措施如认知行为疗法(cognitive behavioral therapy,CBT)或运动疗法,设置安慰剂对照时会面临其他困难,因为安慰剂与试验组干预方法需要具有相同特征性的作用元件。此外,LBP的评估指标都较为主观(如疼痛、功能评估),安慰剂效应大小与安慰剂方法本身以及患者对治疗的期望值都有很大的关系。

4 安慰剂的设置机制

会议简述了PRM安慰剂的机制,主要有三种机制,包括认知神经学说、条件反射学说和受试者期望效应。认知神经学理论认为,边缘系统的改变(与情绪和情感处理相关)可能伴随神经元活动的广泛改变,从而可能诱发激素水平(通过神经内分泌调节)和免疫系统(通过交感神经和副交感神经系统调节)的改变。因此,对治疗期望值的变化可能诱导神经活动改变,从而引起生物学变化。条件反射学说显示,利用条件反射引起大脑可塑性变化的一个结果,类似于学习诱发效应的机制。受试者期望效应认为,患者的信念和期望值对安慰剂的生物效应极为重要,在PRM领域尤其需要仔细考虑这点因素。

5 在PRM临床试验中提高随机对照试验质量的建议

会议总结了5点建议:①加深对安慰剂的理解:学

者可以着力于研究安慰剂效应的生物学机制;或者进行一些研究,找到安慰剂反应的预测方法;另外,还可以研究不同安慰剂的安慰剂效应大小。这样才能更好地设置安慰剂干预。②对研究对象群体的选择:PRM专业大量的疾病都处于慢性期,各项功能进展缓慢,需要用一些灵敏的检测手段及评估方法才能捕捉到一些细微的进步。还有,研究纳入的患者应该尽可能选择那些未做过此种治疗的人群,从而避免患者产生安慰剂高期望值。③有针对性地解决PRM干预方法的特殊性问题:为了避免由研究人员与受试对象之间的关系亲密程度产生的安慰剂效应,建议可以由计算机(如通过视频游戏)给出指令,或使用标准化的其他工具。同时,可以控制每个阶段的干预时间、数量和强度,统一干预实施者、干预场所、实验中各种提示、患者接受的宣教材料和其它信息、奖励或补偿,从而减少安慰剂效应。建议尽量研究单一成分的干预措施,而不是多因素。当必须研究多学科综合康复治疗措施时,可以考虑这些替代方法:a.当安慰剂和真正的干预是类似的时候,将等待治疗患者列为另一个对照组;b.在设置安慰剂组很困难的情况下可以考虑虚拟现实技术,这样也可以尽量避免治疗人员与患者的互动;c.还可以使用结构等价方式,即试验组和安慰剂组治疗过程中医患互动程度相似,尤其适用于心理学试验。对于假干预设备研发面临的挑战,建议与工程师和企业进行合作,进一步研发出有效和可靠的假干预设备。对于设置注射技术的对照所面临的挑战,建议研究设计应充分考虑两个变量的比较(药物和注射技术)。最后,尽可能选取客观评价指标而不是主观评估方法去作为研究的评估指标,比如疼痛,可以采用神经影像学方法和脑电图来识别大脑活动信号。④伦理学考虑:必须尊重患者特定的文化信念。在进行随机分组前,应了解每个患者的文化背景及信念,避免出现信念偏倚。另外,不能因科研的需要损害患者的利益,研究者还必须考虑伦理学上的均势原则。⑤方法学的考量:在PRM试验中建立有效的盲法很重要,但较难实施,建议在试验的过程中及结束时评估盲法的有效性。为了设计合理的安慰剂RCT,研究人员必须要有扎实的临床研究方法学基础,有必要进行适当的培训和学习以更好地开展临床试验。

Fregni F, Imamura M, Chien HF, et al. Challenges and recommendations for placebo controls in randomized trials in physical and rehabilitation medicine: A report of the International Placebo Symposium Working Group. *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89(2):160-172.