

· 共识 ·

中国急性脑卒中临床研究规范共识 2018

中华医学会神经病学分会 中华医学会神经病学分会脑血管病学组



扫一扫下载指南原文

进入 21 世纪以来,随着脑血管病规范化防治的临床实践和卫生决策对临床研究证据的迫切需求、国家对科研投入的不断增加及国内各大学和医院对科研前所未有的高度重视,我国脑血管病研究进入了一个新时代。然而,根据众多专家多年的审稿经验,在数量庞大的脑血管病研究中,获国内外公认、能用于指南的高质量临床研究依然为数不多,与当前科研投入和论文数量严重不成正比。为了规范脑卒中临床研究、提高研究质量,早在 1986 年,中华神经精神学会(中华医学会神经病学分会前身)于扬州召开的中华医学会第二次全国脑血管病专题学术会议上通过了“对脑卒中临床研究工作的建议”^[1],并发表在 1988 年的中华神经精神科杂志^[2]。后续又修订、整理和发表了与研究相关的 7 个量表^[3],这些研究规范至今已有 30 余年未作修订。为进一步提高我国脑血管病临床研究水平和质量、产出更多能得到国际国内公认的临床研究证据,自 2015 年开始,中华医学会神经病学分会及其脑血管病学组组织专家撰写了“中国急性脑卒中临床研究规范共识”,经过多次讨论并广泛征求意见,反复修改形成本共识,希望为在临床工作中遇到问题并有志通过临床研究解决问题的广大医护人员提供参考。

制定方法和使用说明

一、内容范围

主要限于脑卒中急性期治疗和预防相关的研究方法,包括常用研究设计(随机对照试验和观察性研究)、观察指标选择以及关键问题的处理等。主要聚焦临床研究设计与实施基本性和易混淆的问题,提供一个急性脑卒中临床研究方法的基本框架。更加深入细致的个体化问题可参考相应文献^[4-6]和

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.04.003

通信作者:刘鸣,610041 成都,四川大学华西医院神经内科,Email: wyplmh@hotmail.com;崔丽英,100730 中国医学科学院北京协和医院神经内科,中国医学科学院神经科学中心,Email: pumchcuily@sina.com

教材^[7]。

二、研究时限和场所

主要限于针对脑卒中患者急性期、以医院(住院和门诊)为研究场所进行的研究,不包括基于社区的流行病学研究等。以最常见、相对更成熟的急性脑梗死治疗研究方法为主线,早期二级预防、早期康复、脑出血急性期等研究设计虽有各自特点,但在急性期的设计方法共性问题更多,可以参考使用,其各自特殊问题将在相应之处分别阐述。

三、使用对象

主要用于指导由研究者(临床医师或其他临床研究研究人员)发起的临床研究。虽可供由申办者发起、以新药或器械上市为目的的临床试验设计时参考,但这类研究设计应以相关管理部门的指导意见为准。

四、撰写方法

查询和复习国内外临床研究方法学^[4-6]和脑卒中急性期临床研究的最新文献^[8-10],结合专家经验,通过讨论达成共识,将临床流行病学研究设计的普遍原则与脑卒中急性期研究的具体实践相结合。以解决临床问题为导向、从国内临床研究人员需求和便于临床医师(而非纯流行病学和统计学专家)理解的角度出发,因此有别于其他针对研究方法学的纯方法学文献。

本共识内容仅供参考并非强制性要求,因研究需求和设计方法的多元性,尚难以完全统一。本共识只代表当前的专家意见,欢迎对脑卒中临床研究更好方法的持续探索。本共识也将随之不断改进和完善。

临床研究概念

临床研究指对人体或其相关物质(如组织标本等)所进行的研究。包括对发病机制、病因/危险因素、诊断、预后、治疗、康复及预防等方面的研究。与基础研究不同的是,临床研究是以患者为中心的研究,主要作用是回答临床热点、难点及有争议的问题,从而为临床决策提供研究证据。简言之,临床研

究就是提出临床问题并通过研究回答问题的过程。

临床研究选题

以临床问题为导向的研究选题对临床医师来说并不困难,更困难的是要全面了解国内外相关研究是否已经存在,是否已有确定结果。在日常临床工作中遇到的难点或热点问题,通过同行讨论及全面查询文献仍然没有找到答案或答案尚不令人满意时,这个问题就是一个值得研究的选题,即“不肯定原则(uncertainty principle)”^[11]。查询文献应基于 PICOS (Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, and Study design) 要素^[12],力求系统和全面,查询最新指南和系统评价/荟萃分析可以帮助忙碌的临床医师高效地了解拟研究问题是否已经存在充分证据或高度一致的共识(指南中有 I 级推荐、A 级证据),如果尚无则说明结论不肯定,就是可以研究的问题。

好的选题应该具有临床意义、创新性和可行性。临床意义指研究结果将有助于更好地诊治卒中或改善预后;创新性是指有原创性理念或对传统理念有改进或修正、或对已有知识添加新内容,为认识脑卒中的疾病规律增加新知识等。例如:目前国内外对尿激酶治疗急性脑梗死的效果和安全性还缺乏令人满意的 A 级证据,国内很多地方缺乏重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)但可获得尿激酶,将其作为研究选题具有临床意义、创新性和可行性。

推荐意见:选题应具有临床意义、创新性和可行性;建议基于 PICOS 要素尽可能全面查询和分析相关文献,查阅指南和系统评价/荟萃分析可以提高效率;结合临床实践需求,优先选择临床急需、热点或难点、有争议而无高质量研究证据的临床问题。

研究目的和研究假设确定

选题后需要确定更具体的研究目的,拟定研究假设。例如“急性脑梗死患者尿激酶静脉溶栓的疗效和安全性研究”。研究目的是指导整个研究过程的纲领,研究设计的全部过程和内容都应围绕着研究目的展开。

研究方案设计(遵循 PICOS 要素)

一、脑卒中常用临床研究设计方案(Study design, S)选择

设计方案的选择应根据研究目的和研究结果期望达到的证据等级来进行。研究证据按照可靠程度

由高到低一般分为 4 个等级:A 级为多个高质量随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的系统评价,或多个或 1 个样本量足够的高质量 RCT;B 级为至少 1 个较高质量的 RCT;C 级为未随机分组但设计良好的对照试验,如设计良好的队列研究或病例对照研究;D 级为无同期对照的系列病例分析或专家意见^[13-14]。也有指南将证据分为 3 个等级^[15]。综上,RCT 结果是干预措施推荐意见所依据的相对最可靠证据,有条件时应尽量选择开展。

然而,循证医学虽提倡在预防和治疗方面尽可能使用 RCT 证据,但并不排斥来自其他类型研究如队列研究等观察性研究证据的作用,而且因其可行性好、在真实世界中可操作性强,在目前发表的论文中所占比例远高于 RCT,故使用更为广泛。此外,一些新的特殊疗法还需用病例观察或未随机分组的对照研究进行探索性的初步研究产生假说,为进一步的高级别研究奠定基础。需注意的是非随机对照研究结果因其控制偏倚的能力较弱,故结果的可靠性相对降低,但若设计与实施很好,就可能比设计与实施不好的 RCT 更有价值^[16-17]。非随机对照研究与 RCT 相比,在结果的方向上常常是一致的,但多夸大疗效的幅度^[18-19]。

真实世界证据(real-world evidence):指不限于传统经典的临床研究场所、来源于多种渠道数据的研究证据。例如,来源于对电子病历记录、疾病登记、保险报销数据、产品登记和可穿戴设备收集的卫生保健数据进行研究而获得的证据^[20]。相对于传统临床研究方法只是研究数据的来源场所和收集方法不同,而研究设计、数据分析方法、用途和研究内容等原则是类似的。其优点是可行性好、样本大、推广性和外部适用性较好,回答临床问题效率更高、花费更低、耗时耗人更少,对传统临床试验或观察性研究应用面较窄的局限性有所补充。但重要的局限是研究质量更难控制,需要更科学的设计和对资料收集方法的规范。相关技术发展和人员培训以提高日常工作各个环节中记录和收集病例数据的准确性,将有助于这类研究质量的提升。近年提到的“实效性研究”理念与“真实世界研究”(相对于理想状态)是一致的。其研究方法包括了传统经典临床研究设计的各种类型,例如系统评价和荟萃分析、RCT、观察性研究、登记研究等,只是更加强调在设计时应重视在真实世界中的外部推广性^[21-22]。

推荐意见:临床研究设计方案各有优缺点,应根据临床问题、研究目的及可行性进行选择:(1)对于

脑卒中干预措施(药物或非药物)的疗效评价,有条件时首选 RCT,其中药物评价尽可能进行多中心、安慰剂双盲对照试验;药物试验安慰剂不可行或研究非药物干预措施时,可用开放对照但尽可能采用盲法判断疗效。(2)脑卒中疗效研究受可行性限制难以开展 RCT 时,应尽可能开展有同期对照的研究,例如队列研究或病例对照研究;进行某因素与脑卒中发病、诊断或预后的相关性研究可采用队列研究或病例对照研究。(3)对少见/罕见疾病/病情或新疗法尤其是创伤性、风险大或昂贵的疗法,在早期阶段可进行无同期对照的系列病例观察或个案研究,但应说明在有条件时需进一步开展高质量对照研究或 RCT 予以证实。(4)真实世界证据或实效性研究与上述经典传统的研究设计不对立,可根据需要在研究设计中考虑研究场所、数据来源和评价方法的实效性,充分利用临床资源提高研究效率,但应更加注意质量控制问题。

(一) RCT

RCT 证据是当前最高级别证据,其优点在于:(1)通过随机分组可使基线的已知和未知影响预后因素在各组间达到均衡,以控制选择偏倚;(2)是验证两种因素间的相关性是否为因果关联的最好方法。但缺点在于需要特殊研究条件、干预日常工作、费时费力费钱,可行性差,实施困难,特别是大样本的 RCT 或少见病例的情况。另一方面,目前发表的 RCT 中有相当数量存在明显的方法学质量问题^[23],甚至有些自称为“随机对照试验”实际上不是真正的随机分组。RCT 设计、实施与撰写论文应参考 CONSORT 声明^[4-5]。针对近年来 RCT 系统评价中发现的问题,选择 RCT 时应特别注意,随机分组方法是最关键的要点,是 RCT 与其他设计方案最大的不同和优势,但尚未得到广泛的足够重视。

随机分组方法包括 2 个部分:(1)生成随机分组序列:常用方法有计算机生成随机数字、随机数字表、抛硬币法等;(2)分组方案隐藏(allocation concealment):指采用一定方法使试验实施者(医生)和受试者都不可预知受试者将被分在试验组或对照组,从而保证进入试验组或对照组的机会完全均等。采用安慰剂作为对照有助于保障分组隐藏。目前常用的随机分组方法有:(1)中心控制的计算机产生随机分组序列,受试者入选后通过电话、传真或网络在线获得分组方案。(2)计算机或随机数字表产生随机分组序列,将分组指令装入序列编号的、密封的、不透光的信封内,根据入选的先后顺序依

次取得并打开信封,按照信封内指令受试者进入试验组或对照组。(3)受试者入选后采用现场抛硬币进行分组,因易于不当操作,目前脑卒中试验很少使用。前述第一种是目前大样本、多中心临床试验的常用方法,后两种可用于样本不太大的试验。

推荐意见:分组方法尽可能采用中心控制的互联网在线、电话或传真随机分组方法;根据条件也可使用计算机或随机数字表产生随机分组序列,由序列编号的、密封的、不透光的信封进行分组。

(二) 非随机对照研究(观察性研究)

国内近年使用队列研究和病例对照研究等经典的观察性研究日益增多,在研究设计和撰写论文时都应参考 STROBE 声明^[6]。

1. 队列研究:队列研究是从因到果的研究,可以是前瞻性也可为回顾性或双向设计。根据是否暴露于某种因素将研究对象分为暴露和非暴露组,随访观察一段时间,记录结局,比较两组发生结局的频率有无差异,分析某因素与结局之间有何关系。队列研究多归类为观察性研究,但当暴露因素可以控制时(例如药物研究),则实际上是一种前瞻性试验性队列研究^[24],与 RCT 的不同只是分组方法不同,属非随机分组的对照试验。例如“急性脑梗死患者尿激酶静脉溶栓的疗效和安全性研究”若没有条件进行 RCT(RCT 也可理解为是采用了随机分组的一种特殊的前瞻性试验性队列研究)时,也可以进行队列研究。暴露因素不能控制的队列研究属观察性研究,常用于研究暴露因素与发病或病情或预后的相关性,例如研究某临床因素、血生化标志物或影像标志物与脑卒中发生或预后之间的相关性。队列研究方法可用于病因/危险因素、诊断、治疗及预后等多种目的研究。

队列研究的优点:(1)较 RCT 易操作,可行性较好。(2)经典的队列研究为前瞻性,其资料收集和结局的测定等较回顾性研究更准确和完整。(3)可推测因果关系。(4)有时也可以进行回顾性或双向性研究以节约经费和时间。相对于病例对照研究其缺点是:(1)比较费时费力(但结局事件出现的时间较短或频率较高则例外)。(2)观察时间太长则失访率增加。(3)对于罕见结局事件(如罕见疾病)不适用。

2. 病例对照研究:病例对照研究一般为从果到因的回顾性研究,对患有某病或发生某一结局(病例组)和未患某病(对照组)的两组患者调查过去或最近有无暴露于某因素(疑为与该病的发生相关)

的历史,比较两组具有某因素率的差异,分析该因素是否与疾病或结局的发生相关及是否为因果关联。病例对照研究常用于病因和预后等研究。其优点为:(1)相对快速和便宜。(2)可用于研究罕见疾病/病情/结局事件。缺点:与前瞻性的 RCT 及队列研究相比,因是回顾性研究,常有回忆偏倚、资料收集可能不准确和不完整或质量较差。因此在研究设计时,应着重考虑如何保证资料的完整和准确。

3. 横断面研究:与队列研究的不同是只在某一个时点测定暴露因素和结局,没有随访,不能推断因果关联,只能作为产生假说的初步研究,为进一步深入研究提供参考。

观察性研究因为分组没有采用随机方法,很难避免其他影响结局的因素在两组间的不均衡,因而使结果偏离真实。为控制质量,需要在研究的下列多个环节采取相应措施减少或避免偏倚。(1)分组方法:在研究开始时确定可能的混杂因素,通过匹配、分层来减少两组间的不均衡。(2)研究对象的纳入和排除:可通过制定严格的纳入/排除标准来排除具有某种混杂因素的患者,但纳入/排除标准如果限制太多则会影响样本的收集及研究结果的推广性。(3)分析阶段:应对两组基线资料进行比较,如发现可能影响结局的因素在两组间不平衡,需要进行校正,可进行多因素分析及倾向评分等^[25]。(4)结果解释阶段:需正确判断因素之间是否真相关。如果真相关,是因果关系或果因关系?观察性研究判断因果关联的结论应非常慎重。支持因果关联的证据包括:一致性,即与不同设计的其他研究得出的结果是一致的,但不能排除存在非因果关系的其他关系;关系的强度,即关系越强,机遇和混杂因素的可能性越小;剂量效应关系,结局随因素的剂量越大而越明显或越严重也支持存在因果关联;有时间顺序和生物学的合理性等^[26]。

推荐意见:(1)干预措施的疗效研究在没有条件进行 RCT 时,可以选择队列研究或病例对照研究,由于是非随机分组,难以控制选择偏倚和混杂因素,需要在分组、纳入、数据分析和结果解释等环节采取措施提高结果可靠性;(2)研究某因素(单个或组合)与患者发病或与预后的相关性时可以选择队列研究或病例对照研究;(3)初步探讨某因素在不同患者中的分布时可选择横断面研究;(4)上述研究与 RCT 的主要不同是分组方法不同,因难以控制未知的影响预后因素,需要更周密的设计和更严格的实施以保障研究质量和结果的可靠性。

(三)脑卒中登记/注册研究

疾病登记研究在近年已成为热点^[27],被认为属队列研究范畴,常作为观察性研究或 RCT 的平台^[28]。大型数据库的建立和高级统计方法的应用,已使回顾性研究结果可靠性显著提高^[24]。根据需要和可行性,卒中登记可以是对所有卒中患者进行登记,也可只对某一类型的卒中进行登记;可多中心,也可单中心;可广泛性(无研究假说,为多种研究目的搭建平台)或专题性(有研究假说)。可进行无同期对照的描述性和分析性研究如自然史研究^[29-30],为研究设计提供可参考的基线数据;脑卒中新疗法、有创性、风险大或昂贵疗法的初步研究可从连续登记病例开始(如脑卒中溶栓病例登记、急性期机械取栓登记等)。

脑卒中登记需要注意的共性问题:(1)常见难点是确定需登记多少数据。内容太多费时费力,内容太少又不能满足需要。登记表的设计应根据研究需要确定登记范围,例如可以是所有类型脑卒中(无研究假说),也可以是特定研究目的(有假说)下的专题登记,各有优缺点,主要根据人力、时间、经费等可行性因素确定。作为临床医生可根据自己拟观察研究的临床问题来设计数据登记表,内容应适度,基本数据包括患者的基线数据、诊治情况和随访资料等,可以参考下述研究设计(PICOS 要素)的相关内容。(2)随访也是一个难点,需要充分重视,随访时点可以参考疗效判断的时点,应尽可能减少失访。

推荐意见:临床医师可在日常临床工作中根据条件开展可行的卒中登记研究,可参考下述各研究方法涉及的内容进行登记表的设计,病例日积月累后可按不同临床研究规范分析数据发表论文,为进一步的深入研究奠定基础。

二、研究对象(Participants, P)

(一)3 大标准

1. 诊断标准:应使用国际或国内公认的标准。例如急性缺血性脑卒中(急性脑梗死)诊断标准可选用“中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014”标准^[13],或世界卫生组织脑卒中诊断标准^[31]加 CT 排除脑出血等。

2. 纳入标准:在符合诊断标准的患者中,根据研究目的确定合适的入组标准,包括:年龄、性别、起病至入组的时间(6 h 内、48 h 内、72 h 内、1 周内)、病情严重程度[常用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)或斯堪地那维亚卒中量表(Scandinavian Stroke Scale,

SSS)等评定]^[13],脑出血研究常加用格拉斯哥昏迷量表(GCS)评定病情严重度^[32]等。一般来讲,纳入标准较严则精准性更好,但因病例少纳入慢则完成困难,且因样本代表性窄而使研究结果推广性较差。纳入标准太宽则纳入病例更快、推广性好,但精准性较差,即当试验结果阳性时,难以确定纳入病例中哪一亚组人群疗效最佳,而当试验结果阴性时,不能确定是否所有亚组人群均无疗效或某一亚组可能有效。亦有观点认为只要样本足够大可进行亚组分析来达到精准分析的效果,但一般来说大样本的可行性有限。

如何具体设置纳入标准?研究目的和前期研究是重要的参考依据。以 rt-PA 溶栓试验为例,在 NINDS 试验^[33]确证梗死后 3 h 内静脉溶栓有效后, ECASS3 试验^[34]和 IST3 试验^[35]分别针对时间窗或年龄范围的扩大进行新研究,前者选择的时间窗为 3.0~4.5 h,后者选择时间窗为 6 h 内且年龄增加到 80 岁以上。

3. 排除标准:主要是排除可能导致结果偏倚、增加干预措施风险以及影响疗效评价的混杂因素。例如:有心、肝、肺、肾等重要脏器功能障碍以至于影响研究疗法的效果通常需要排除。溶栓试验中需排除出血高风险的人群。疗效评价指标为认知功能的试验通常需排除意识障碍以及失语的患者。

推荐意见:应首先对研究对象采用当前公认的“金标准”进行脑卒中诊断,建议使用中国急性脑卒中(脑梗死或脑出血)指南中的诊断标准^[13,36];然后设置本研究特定的纳入和排除标准;在所有符合诊断标准的患者中,根据纳入和排除标准筛选出合适的患者进入研究;纳入、排除标准的设置应合理恰当,兼顾内部和外部真实性。

(二) 基线资料的收集

收集研究对象基线资料的目的是用于比较试验组和对照组在使用干预措施前影响预后和疗效的因素是否均衡,是否影响疗效评价的可比性。应主要包括人口学数据(年龄、性别等)、临床表现(发病时间、入组时间、症状、体征等)、辅助检查、重要危险因素、过去病史、病情严重程度、并发症、治疗情况等内容,可根据需要增减拟收集因素数量。

推荐意见:基线资料收集应包括对预后或疗效有影响作用的因素。

(三) 合理估计样本量

小样本试验因机遇的作用(play of chance)容易出现假阴性或假阳性结果,不能得出肯定结论,而太

大样本耗费大量资源常常不可行,因此需要估计合适的样本量。计算样本量需要考虑的因素包括:(1)试验设计:双侧或单侧检验、优效或非劣效检验、两组比较或多组比较等因素。(2)主要疗效指标的类别(分类变量、等级或连续性变量)及主要疗效指标在对照组的发生率(可参考前期研究发表的结果)。次要疗效指标一般不作为计算样本量的依据。(3)研究者需确定不希望漏掉的最小疗效(即与对照组相差多大时可确定为新疗法有效)。(4)检验效能。(5)可能的失访率等。临床研究者确定这些因素后,可通过相关统计软件或由统计专家帮助计算样本量。需要注意的是,脑卒中是多因素疾病,影响预后因素较多,因此当前脑卒中急性期的大多数疗法很难取得类似抗生素一样的显著疗效,确证某种疗法降低临床终点(死亡或残疾率)的疗效多需要很大样本(成千上万例)。对严格选择的某个亚组患者进行研究且对照组结局发生率高则样本需求可能减少。研究对象募集的难易程度、是否有足够的研究人力、时间及经费等也影响着样本量的确定。尽管理论上样本越大,结论可靠性越高,用于指导临床实践意义越大,但实践中可行性较差。当前小样本试验仍占绝大多数,但如果小样本试验设计和实施很好,就可将多个试验联合起来再进行系统评价/荟萃分析而起到增大样本的作用。

推荐意见:计算样本量尽可能与统计专家合作,临床医生需要提供脑卒中主要疗效指标及不希望漏掉的最小疗效差值等信息,应结合可行性确定实际样本量;确证性临床试验应选择大样本,多中心研究有利于大样本的完成并增加试验结果的代表性和推广性;预研究或探索性试验可采用较小样本但不能下肯定结论;高质量的小样本研究可被系统评价或荟萃分析纳入进行与其他同类研究的合并分析,从而得出更为可靠的结论。

三、干预措施(Intervention, I)

干预措施可以是药物或非药物治疗措施,应在设计方案中写明干预措施的名称、确定剂量、给药途径、开始给药时间、疗程等。非药物的干预措施(针刺、介入和手术等)除上述条目外还应说明怎样保障其操作的有效性,例如对治疗措施实施人员进行规范化培训或资质认同等。

四、对照设置(Comparison, C)

在当今临床现实中基本不可能完全不给对照组患者进行治疗,故一般是两组都给予基础治疗(即当前指南原则下的常规治疗),一组加用试验措施,

一组单用基础治疗。有条件时最好采用安慰剂对照,例如:“试验药+常规治疗与安慰剂+常规治疗”。采用安慰剂的优势是可以保障分组隐藏从而实现真正随机分组避免选择偏倚,在疗效评价时还可保证盲法判效,达到疗效的客观评价,并在多方面减少主观干扰使临床试验质量更容易控制。使用安慰剂不可行时,可采取开放对照(open label),例如:“试验药/非药物措施+常规治疗与常规治疗”,无安慰剂对照时尽可能采用盲法判断疗效(单盲)^[8-9,37-38];比较新药与另一药物疗效时,另一活性药物/措施也可作为对照,但一般应选公认有效的标准疗法,如果对照药非公认有效,则新药若与之等效时不能说明新药有效。对照药物机制与新药可以相同也可不同,更加重要的是对照药的疗效应是公认的,采用活性药对照时尽可能实施双盲双模拟。

推荐意见: 药物试验根据条件首选遵循伦理要求的安慰剂对照;次选开放对照,无安慰剂对照时尽可能保障盲法判断疗效;需要时活性药物/措施可作为对照,但对照药物/措施的疗效应是公认的,且疗效稳定,尽可能进行双盲双模拟。

五、疗效(Outcome, O)评价指标及评定时间选择

目前脑卒中急性期使用的疗效判断指标多达数十种,应选择能得到公认的合适指标。好的疗效指标应具备客观、易测、敏感并代表患者需求等多种特点,但目前使用的单一指标很难满足所有特点。疗效指标可归为 4 类(病理、损伤、行动、参与等 4 个水平)^[39-41]。应根据研究目的选择结局指标,1 个研究可选用多项指标,但需确定 1 项为主要疗效判定指标(primary outcome/primary endpoint),作为计算样本量的依据。在确证疗效的大样本研究中,应选择临床终点指标为主要指标。近年急性脑卒中试验最常用的主要指标为死亡或残疾,改良 Rankin 量表(mRS)包含了死亡和残疾信息故应用最为广泛,也有试验用 Barthel 指数。mRS 评分 3~5 分或 Barthel 指数低于 60 分常作为残疾的标准,mRS 评分 6 分为死亡。其他指标如死亡、致死性或症状性颅内出血、NIHSS 评分、血管再通率、痴呆/认知功能等可作为次要指标。在探索性研究中,也可根据需要从这些次要指标中选出主要指标。急性期开始的二级预防研究常加卒中复发、心脑血管联合指标等^[9-10]。介入试验可加血管再通率^[42-43],脑出血试验可加用 GCS 评分,康复试验常用残疾、生活质量评分、回归社会功能等指标。二分类指标(如生与死,残疾与

非残疾等)临床意义明确,简单易操作,但会损失信息。对 mRS 评分进行等级或连续性分析(ordinal analysis 或 shift analysis)被认为可以提高效率,近年在急性脑卒中试验中的使用增多^[44-46],脑卒中后认知结局的评估最常使用 MMSE 或 MoCA 等^[47-48],卒中后情绪测定常用汉密尔顿抑郁量表等^[47]。生活质量评定常用脑卒中专用生活质量量表(Stroke-Specific Quality of Life Scale, SS-QOL)等^[49]。

应确定脑卒中评定疗效的时间点,可在 1、3、6、12 个月时进行随访评定,目前急性脑卒中临床试验以 3 个月时评定最多,有条件时随访 6 个月或 12 个月更好。随访评价的方法可采用面对面门诊访视或家访、电话或信件等方法。应尽可能采用盲法评定疗效,即评定者对于干预措施和分组不知情。没有采用盲法判定疗效者,极易夸大治疗组的效果。应采取多种措施减少失访,失访率应低于 10%,失访率超过 20% 则偏倚较大,易导致研究结果偏离真实^[11]。

推荐意见: 应根据研究目的选择疗效判断指标和评定时间。(1) 主要指标与次要指标选择:主要指标一般是 1 个,作为计算样本量的依据。急性脑卒中确证性临床试验可用死亡或残疾为主要指标,用 mRS 测定,将其进行二分类分析是最硬的指标,分界值可选 0~2 分为基本恢复或 0~1 分为完全恢复,或 3~6 分为死亡或残疾。Barthel 指数等也可使用;探索性临床试验可以选择 NIHSS 评分、GCS 评分、影像或血生化等中间替代指标作为主要指标,或 mRS 的全量表分段分析(shift analysis)等,但不能轻易下肯定结论;若强调从患者角度出发的研究,可以选择生存质量指标等,注意中间替代指标和主观结局指标都应慎用。可根据需要选择其他指标为次要指标。(2) 测定时间:确证性试验主要指标至少在 3 个月时测定,根据条件也可在 6 个月、12 个月时测定。(3) 尽可能采用盲法判断疗效。

伦理与患者知情同意

临床研究以人体为研究对象,应遵守赫尔辛基宣言,充分保障患者权益,研究方案需通过伦理委员会审批及得到患者的知情同意^[11]。

临床研究登记/注册

目前国际上高水平临床医学期刊要求在研究发表前预先进行临床试验登记注册(clinical trials registration),若未预先登记或注册则不能发表。因

此在临床研究启动时应考虑以后准备在什么杂志发表,应根据杂志对登记注册的要求决定是否进行研究的登记注册。研究登记注册是一种国际趋势,国内神经系统期刊目前尚未要求进行临床研究的预先登记。目前,大型多中心临床研究一般都选择了预先进行登记注册,登记注册网址: <https://clinicaltrials.gov/>或 <http://www.chictr.org.cn/>。

临床研究实施与质量控制

一、控制失访

脱落病例指已入组并参与随机分组后因各种原因退出试验的所有病例。常见原因包括:纳入研究后发现不符合纳入标准、患者撤回知情同意或有不良反应等。对这部分病例应记录退出试验原因和时间,应全部完成相应随访获得最终结局数据,以便进行意向治疗(intention-to-treat)分析^[50]。

二、数据管理与统计学处理

应在设计开始时咨询统计专家,合作制定数据管理与统计分析计划。根据疗效评价指标的类型(计数资料或计量资料)选择统计方法及效应量,可进行主要分析和次要分析。效应量常用相对危险度(relative risk, RR)或比数比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间进行表达^[11]。

统计分析可分为符合方案集(per-protocol, PP)分析和意向治疗分析。实效性临床试验需采用意向治疗分析,即所有参加随机分组的患者均纳入分析,不管实际上接受的干预措施是否为分配的措施或是否完成疗程,其数据纳入意向分配的那一组而非实际所在那一组。对于失访的患者,意向治疗分析时可使用最近一次观察到的数据(last observation carried forward analysis),亦可进行敏感性分析(sensitive analysis)处理,即假定所有失访的患者均为最佳结局或最坏结局进行再次分析,与原有分析结果比较是否有显著改变。若 PP 分析与意向治疗分析结果不一致,一般以意向治疗分析为准。

推荐意见:与统计专家合作事先制定数据管理和统计分析计划,结合疗效评价指标类型(计数资料或计量资料)选择统计方法及效应量;患者入组后不论有何变化应尽可能完成最后的结局随访,以便进行意向治疗分析。

研究报告的撰写与发表

1 个研究方案就是 1 篇研究报告的大部分内容,研究完成后将结果和讨论加上就是 1 篇完整的

研究报告。研究报告撰写中的讨论(结果解释)部分是难点,应注意将研究结果与同类研究进行比较,分析异同及其可能的原因,解释或推测可能的机制并评价结果的可信度(偏倚和混杂因素处理情况)^[51]。说明研究的优势与局限。RCT 研究结果的发表应遵循 CONSORT 声明(<http://www.consort-statement.org/>)^[4-5],观察性研究的发表应遵循 STROBE 声明^[6]。建议研究者从研究的设计阶段开始即参照上述声明内容,以避免研究结束后准备发表论文时才发现重要内容的缺失。

执笔 刘鸣,张世洪,朱以诚

专家委员会成员(按姓氏拼音排列) 陈海波(北京医院)、陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、樊东升(北京大学第三医院)、龚涛(北京医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、郭毅(暨南大学第二医院)、韩钊(温州医科大学附属第二医院)、贺茂林(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、何志义(中国医科大学附属第一医院)、洪震(复旦大学附属华山医院)、胡波(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、黄如训(中山大学附属第一医院)、黄一宁(北京大学第一医院)、贾建平(首都医科大学宣武医院)、康德英(中国循证医学中心)、李继梅(首都医科大学附属北京友谊医院)、李新(天津医科大学第二医院)、李正仪(西安交通大学第一附属医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、刘新峰(南京军区南京总医院)、刘运海(中南大学湘雅医院)、陆正齐(中山大学附属第三医院)、吕传真(复旦大学附属华山医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、蒲传强(解放军总医院)、秦超(广西医科大学第一附属医院)、饶明俐(吉林大学第一医院)、施福东(天津医科大学总医院)、宋水江(浙江大学医学院附属第二医院)、宿英英(首都医科大学宣武医院)、田成林(解放军总医院)、汪谋岳(中华神经科杂志编辑部)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王伟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王文志(北京市神经外科研究所)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、吴波(四川大学华西医院)、吴钢(福建医科大学附属第一医院)、吴江(吉林大学第一医院)、吴世政(青海省人民医院)、武剑(清华大学长庚医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、谢鹏(重庆医科大学附属第一医院)、徐安定(暨南大学附属第一医院)、徐恩(广州医科大学附属第二医院)、徐运(南京鼓楼医院)、许予明(郑州大学第一附属医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、张黎明(哈尔滨医科大学附属第一医院)、张苏明(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张通(中国康复研究中心)、张微微(北京军区总医院)、张祥建(河北医科大学第二医院)、赵钢(空军军医大学西京医院)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院)、周华东(第三军医大学大坪医院)、周盛年(山

东大学齐鲁医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱以诚(中国医学科学院北京协和医院)、朱榆红(昆明医科大学第二附属医院)

志谢 蔡晓杰(北京医院)、韦琛琛(四川大学华西医院)、吴思缈(四川大学华西医院)

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 陈秀华. 中华医学会第二次全国脑血管病专题学术会议纪要[J]. 中华神经精神科杂志, 1987, 20(2): 65-66.
- [2] 孟家眉. 对脑卒中临床研究工作的建议(1986年全国第二次脑血管病学术会议通过)[J]. 中华神经精神科杂志, 1988, 21(1): 57-59.
- [3] 陈清棠执笔. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [4] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(11): 726-732. DOI: 10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232.
- [5] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. BMJ, 2010, 340: c869. DOI: 10.1136/bmj.c869.
- [6] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies[J]. Lancet, 2007, 370(9596): 1453-1457. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.
- [7] 王家良. 临床流行病学——临床科研设计、测量与评价[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2014.
- [8] Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2016, 374(24): 2313-2323. DOI: 10.1056/NEJMoa1515510.
- [9] Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): A randomised, open-label, phase 3 superiority trial[J]. Lancet, 2017 Dec 20. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32849-0.
- [10] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. N Engl J Med, 2013, 369(1): 11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
- [11] 刘鸣. 脑卒中临床试验设计与实施应注意的若干问题[J]. 中华神经科杂志, 2004, 37(4): 289-291. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2004.04.001.
- [12] 刘鸣, 韦琛琛, 吴波. 应重视脑卒中临床研究设计的 PICOS 要素[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(4): 241-243.
- [13] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [14] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008[J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 25(5): 457-507. DOI: 10.1159/000131083.
- [15] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2013, 44(3): 870-947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
- [16] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: 证据质量和推荐强度分级的共识[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(1): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2009.01.005.
- [17] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(12): 1283-1293. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.
- [18] Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials[J]. N Engl J Med, 2000, 342(25): 1878-1886. DOI: 10.1056/nejm200006223422506.
- [19] Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies[J]. JAMA, 2001, 286(7): 821-830. DOI: 10.1001/jama.286.7.821.
- [20] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - what is it and what can it tell us? [J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2293-2297. DOI: 10.1056/NEJMsb1609216.
- [21] 王德任, 刘鸣. 实效性研究及在神经疾病领域应用动向[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(2): 244-248. DOI: 10.7507/1672-2531.20150042.
- [22] Vickrey BG, Hirtz D, Waddy S, et al. Comparative effectiveness and implementation research: Directions for neurology[J]. Ann Neurol, 2012, 71(6): 732-742. DOI: 10.1002/ana.22672.
- [23] 何莎, 刘鸣, 曾泉滔. 中国急性脑卒中随机对照试验证据现状与趋势分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(43): 3433-3437. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.43.007.
- [24] Sessler DI, Imrey PB. Clinical research methodology 2: Observational clinical research[J]. Anesth Analg, 2015, 121(4): 1043-1051. DOI: 10.1213/ane.0000000000000861.
- [25] Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies[J]. Multivariate Behav Res, 2011, 46(3): 399-424. DOI: 10.1080/00273171.2011.568786.
- [26] 刘鸣. 重视脑卒中病因和预后研究常用方法的正确应用[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(3): 143-145. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2004.03.001.
- [27] 李伟, 刘鸣. 卒中登记研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005, 31(4): 317-318. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2005.04.035.
- [28] Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, et al. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale[J]. Am Heart J, 2010, 160(6): 1042-1048. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.08.040.
- [29] 郝子龙, 刘鸣, 李伟, 等. 成都卒中登记方法及 3123 例患者基本特征和功能结局[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(12): 826-831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.12.006.
- [30] Wang Z, Li J, Wang C, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry[J]. PLoS one, 2013, 8(2): e56459. DOI: 10.1371/journal.pone.0056459.
- [31] Stroke-1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO task force on stroke and other cerebrovascular disorders[J]. Stroke, 1989, 20(10): 1407-1431.
- [32] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2355-2365. DOI: 10.1056/NEJMoa1214609.
- [33] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 1995, 333(24): 1581-1587.
- [34] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with

- alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2008, 359 (13): 1317-1329. DOI: 10. 1056/NEJMoa0804656.
- [35] Berge E, Cohen G, Roaldsen MB, et al. Effects of alteplase on survival after ischaemic stroke (IST-3): 3 year follow-up of a randomised, controlled, open-label trial [J]. Lancet Neurol, 2016, 15 (10): 1028-1034. DOI: 10. 1016/s1474-4422 (16) 30139-9.
- [36] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014) [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (6): 435-444. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2015. 06. 002.
- [37] Zhang S, Wu B, Liu M, et al. Acupuncture efficacy on ischemic stroke recovery: Multicenter randomized controlled trial in China [J]. Stroke, 2015, 46 (5): 1301-1306. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 114. 007659.
- [38] 刘鸣. 外科手术疗效研究需要采用随机对照试验 [J]. 中国脑血管病杂志, 2009, 6 (11): 561-562. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5921. 2009. 11. 001.
- [39] 吴波, 刘鸣. 脑卒中临床试验疗效判定现状及趋势 [J]. 中华神经科杂志, 2002, 35 (3): 177-179. DOI: 10. 3760/j. issn. 1006-7876. 2002. 03. 023.
- [40] 刘鸣, 吴波, 袁强. 我国急性脑卒中临床试验疗效判断方法分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4 (3): 164-166. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2531. 2004. 03. 005.
- [41] Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT. Outcome measures in acute stroke trials: A systematic review and some recommendations to improve practice [J]. Stroke, 2000, 31 (6): 1429-1438.
- [42] Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318 (5): 443-452. DOI: 10. 1001/jama. 2017. 9644.
- [43] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (24): 2296-2306. DOI: 10. 1056/NEJMoa1503780.
- [44] Saver JL, Gornbein J. Treatment effects for which shift or binary analyses are advantageous in acute stroke trials [J]. Neurology, 2009, 72 (15): 1310-1315. DOI: 10. 1212/01. wnl. 0000341308. 73506. b7.
- [45] Bath PM, Lees KR, Schellinger PD, et al. Statistical analysis of the primary outcome in acute stroke trials [J]. Stroke, 2012, 43 (4): 1171-1178. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 111. 641456.
- [46] Anderson CS, Arima H, Lavados P, et al. Cluster-randomized, crossover trial of head positioning in acute stroke [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (25): 2437-2447. DOI: 10. 1056/NEJMoa1615715.
- [47] Lees R, Fearon P, Harrison JK, et al. Cognitive and mood assessment in stroke research: Focused review of contemporary studies [J]. Stroke, 2012, 43 (6): 1678-1680. DOI: 10. 1161/strokeaha. 112. 653303.
- [48] Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ, et al. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: A population-based study [J]. Stroke, 2010, 41 (6): 1290-1293. DOI: 10. 1161/strokeaha. 110. 579888.
- [49] Williams LS, Weinberger M, Harris L, et al. Development of a stroke-specific quality of life scale [J]. Stroke, 1999, 30 (7): 1362-1369.
- [50] 刘鸣, 张世洪. 新知识: 临床试验中的意向处理分析 [J]. 英国医学杂志 (中文版), 2001, 4 (4): 223-224.
- [51] 刘鸣. 重视脑卒中临床研究的质量评价 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2004, 6 (4): 217-219. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0126. 2004. 04. 001.

(收稿日期:2018-01-17)

(本文编辑:汪谋岳)

· 消息 ·

申维® (艾地苯醌片) 临床应用及基础研究有奖征文通知

线粒体的结构与功能改变、动态变化等与脑血管疾病及神经退行性病变, 如脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病及代谢性疾病等关系非常密切。而该类疾病的预防和治疗是我国社会步入老龄化阶段所面临的重大卫生保健问题。因此, 线粒体相关研究成为生命科学研究的的前沿热点问题。

申维® (艾地苯醌片) 为线粒体靶向治疗药物, 具有神经和精神双重改善作用。自 2012 年以来, 神经病学领域也积累许多艾地苯醌临床使用经验与精彩病例。为进一步探究线粒体保护对神经系统疾病的作用, 促进申维® (艾地苯醌片) 在临床中的合理应用, 齐鲁制药有限公司举办此次征文活动, 面向全国神经病学领域医师征集申维® (艾地苯醌片) 临床应用及基础研究的优秀论文。以此为广大医师提供一个交流学习平台, 也希望申维® 能够成为广大医师治疗神经系统疾病的有力武器, 造福更多患者。

征文内容: 申维® (艾地苯醌片) 在神经内、外科的临床应用及相关基础研究。征文要求: 内容科学性强, 数据准确;

未曾公开发表; 附中文摘要, 并注明单位、作者姓名、职称、联系地址、邮编以及电话、邮箱等信息。稿件请以“第一作者 + 论文题目”命名, 发送至 hongjuan. yang@ qilu-pharma. com 邮箱, 邮件主题请注明“申维 (艾地苯醌片) 征文”。

截稿时间: 2018 年 11 月 30 日。

中华神经科杂志编辑部将协助齐鲁制药有限公司组织国内知名专家对论文进行评审, 获奖优秀论文将推荐向中华神经科杂志等核心期刊投稿, 如经发表, 文章版面费用由齐鲁制药有限公司承担。评选时间: 2018 年年底前。论文第一作者视为获奖者。奖项设立如下: (1) 一等奖 1 名, 奖励 1 万元/篇学术研究经费。(2) 二等奖 3 名, 奖励 8 000 元/篇学术研究经费。(3) 三等奖 10 名, 奖励 5 000 元/篇学术研究经费。

凡投稿的第一作者, 均可获精美纪念品一份。欢迎广大神经科医师踊跃投稿, 积极参与!

齐鲁制药有限公司