

临床试验溯源

◎ 刘保延 谢琪 刘雅莉 编著



 科学出版社

临床试验溯源

刘保延 谢 琪 刘雅莉 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书将临床研究方法发展的典型事件和相关人物进行了系统梳理,以时间为主线,分析了重大方法学突破性进展,以“临床试验溯源”的形式将变革呈现出来,旨在通过典型人物和事件刻画临床研究的历史演变和发展脉络,还原临床研究方法转变的背景。

本书可供医学临床、科研工作者,卫生决策者,医学生等更好地理解临床研究发展史。

图书在版编目(CIP)数据

临床试验溯源 / 刘保延, 谢琪, 刘雅莉编著. —北京: 科学出版社, 2016. 5
ISBN 978-7-03-048136-8

I. ①临… II. ①刘…②谢…③刘… III. ①临床医学-试验-医学史-世界
IV. ①R4-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 085463 号

责任编辑: 贾冬梅 曹丽英 / 责任校对: 李 影
责任印制: 赵 博 / 封面设计: 黄华斌

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 4 月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2016 年 4 月第一次印刷 印张: 5 1/2

字数: 63 000

定价: 39.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

序

1938年，美国耶鲁大学John教授首次提出了临床流行病学概念，创造性地将流行病学及统计学的原理和方法应用于临床医学，诞生了临床流行病学。此后，近80年来临床研究如雨后春笋，大大促进了临床实践的发展。世界卫生组织对临床流行病学给予了极高的评价，指出“临床流行病学的建立及其在群体水平的研究成果对疾病的研究和临床干预，做出了十分惊人的贡献，其创造性地在群体水平所建立的量化测量疾病的研究方法，使之在各种群体水平上能够可信地评价干预治疗的结果”。

人类从未停止探究的脚步，DME的临床流行病学方法学在实践中不断完善、不断丰富，不断发展。循证医学、转化医学、精准医学与个性化医学鱼贯而出，薪火相传；实用性随机对照试验、系统评价、单病例系统评价、效果比较研究以及真实世界临床研究等层出不穷，日新月异。尤其随着互联网、大数据、云计算等的飞速发展，临床研究范式的转换所带动的临床研究方法学革命正在酝酿之中，人们的世界观、价值观、方法论以及研究的技术支撑平台都在发展变化之中，以此来满足临床对疾病研究从个体水平到群体水平，再从群体水平到更高级个体水平的不断发展，推动着医学目的、医学模式、医学重点的创新。

在临床研究方法学发展的过程中，人类经历了无数次的探索，留下成千上万次历史事件的印迹，涌现出众多推动临床研究发展的历史人物。这些事件和人物不但是临床研究的历史见证，同时也承载着先贤们创新发展的智慧与科学精神。我们作为一个中医药临床研究的团队，一个中国临床流行病网的临床研究单位，在不断学习与实践的过程中，将研究方法发展的典型事件和相关人物进行了系统地查询和梳理，以“第一次”和重大方法学进展为主线，结合专家咨询意见，以《临床试验溯源》的形式将变革呈现出来，旨在通过典型人物和事件勾画临床研究的历史演变和发展脉络，解析临床研究方法转变的深刻背景，以便温故知新，启发思路，解放思想，自觉推动范式的转化，迎接临床研究革命时代的到来！

在此，衷心感谢多年来支持我们工作、帮助我们不断前行的王家良教授、王吉耀教授等老师与同仁们，让临床研究方法成为承载中医药走向世界的桥梁和纽带，为造福人类健康、缔造健康中国而奋斗！

刘保廷

2016年3月

目 录

第二章 验证临床疗效的方法	8	20	七 糙皮病影响因素研究——第一个考虑混杂因素的病例对照研究
		19	六 血清治疗白喉试验——第一个半随机临床对照试验
		16	五 Broad Street 水井与霍乱暴发——第一个具备锥形的病例对照研究
		16	四 金属棍是否有电磁作用——第一个安慰剂对照试验
		13	三 动物磁疗试验——第一个单盲临床试验
		11	二 柑橘和柠檬治疗坏血病——第一个临床对照试验
		8	一 人参的对照试验——中国古代开展的朴素的对照试验
第一章 引言	1		
序			
		38	十四 糖皮质激素防治早产儿的病死率——第一个现代意义的系统评价
		36	十三 实效试验与解释性试验概念的出现
		32	十二 链霉素治疗结核试验——第一个设计规范的临床随机双盲对照试验
		32	十一 棒曲霉素治疗感冒试验——第一个大规模、多中心、临床对照试验
		30	十 家庭接触史与结核病传播的研究——第一个回顾性队列研究
		27	九 生殖因素和乳腺癌的关系——第一个现代模式下的病例对照研究
		23	八 Fisher 与实验设计三原则

附录二 术语 79

附录一 临床试验记事 75

参考文献 71

第四章 小结 68

十一 全球临床试验注册制度建成运行

十 临床试验报告的统一标准

九 中医药研究伦理审查体系认证

八 临床研究伦理审查的规范化建设

七 药物临床试验质量管理规范的形成

六 真实世界临床研究的提出

五 比较效果研究的出现

四 转化医学出现

三 Cochrane协作网建立

二 循证医学诞生

一 临床流行病学的产生

第一章 引言

在医学领域，我们永远不可能确定干预措施的真实结果，但我们可以尽量减少它的不确定性。经过合理、科学设计的临床试验能够减少这种不确定性，进而在临床实践中加以验证，支撑着我们每天的床旁实践。

人类从诞生之日起就在与疾病作斗争，疾病的病因、诊断、治疗、预后、预防是永恒的话题，尤其是干预措施的临床疗效如何，是医生和患者关注的焦点问题。干预措施效果具有不确定性，临床疗效可能是利大于弊，也可能弊大于利。那么，某一干预措施的真实临床疗效究竟是什么？谁也不清楚。很显然，单凭医生的个人经验和主观想象判断临床疗效不够准确，人类逐渐开始了漫长的医学研究之路，试图通过开展科学的临床研究验证治疗措施的疗效，尽可能避免试验过程中产生的各种偏倚。

医学科学领域首次引入的观察性研究见于希波克拉底的著述，提出要靠合理的理论和综合推理的经验。阿拉伯医生Avicenna（980~1037年）提出基于动物实验并不能证实在人身上的效果，因此药物的试验应当在人体身上进行；并建议药物应当在无并发症的病例中评价，应当有两种情况的比较和可重复性评价。

临床试验方法学经历了很漫长的探索过程，早先医学受宗教影响较大，也没有形成有体系的较为科学的方法验证临床疗效，但人们没有停止探索未

知的脚步。

我国最早提到的对照试验源自宋代的《本草图经》中所述的口含人参奔跑以评价人参效果的故事。18世纪中叶的欧洲，苏格兰James Lind设计了世界上第一次临床对照试验，开启了临床研究方法学的新篇章。研究者设立对照，在具有可比性的环境中观察各组的结果，有意识地控制了影响因素。为了避免受试者知晓所给予的干预措施、影响受试者心理，进而对结局产生的影响，早期在验证动物磁疗疗效时，受试者被蒙住双眼，以消除受试者的心理暗示作用。用“木棍”仿造治疗用的“金属棍”治病，是“安慰剂”设计的最早应用。为了消除不同对照组之间年龄、性别、疾病分型分期等因素对结局产生的影响，采用交替法、抽签法、查随机数字表等方法（随机）分配受试者进入试验组或对照组。虽然早期研究者未能明确提出“对照”、“随机分配”、“盲法”、“安慰剂”的术语，但这些方法的尝试，为建立和发展流行病学（epidemiology）和临床流行病学（clinical epidemiology）奠定了基础。1850年“英国伦敦流行病学学会”的成立，标志着流行病学学科的形成。1854年伦敦暴发霍乱，为了寻找引起霍乱的原因，一位当地官员Whitehead首先询问病史筛选危险因素，设立同一时期、相同地区未发生霍乱的人群作为对照，比较两组人群在发病前的饮水情况，发现了宽街水井与霍乱暴发存在因果关系。以上这种回顾性研究为探寻疾病因果关系提供了一个很好的方法，但也存在受试者回忆不准确（回忆偏倚）以及无法确定因果关系前后顺序的不足。为了事先控制影响结局的各种因素，增加研究组间的可比性，出现了前瞻性研究的设计方法。1935年，R A Fisher在*The Design of Experiments*著作中，系统介绍了实验设计的原理和方法，并提出了实验设计的三个基本原则——随机性、重复性和区组划分。1938年，John R Pual首次提出临床流行病学的概念。在非研究因素的控制上，采用随机分配的方法，

前后尝试了交替分配、抽签分配、掷骰子等多种分配方法。1948年发表了被视为第一个方法学较为完整的随机对照试验的文章，得到了链霉素治疗结核病有效的结论。20世纪，医学进入一个辉煌的时代，流行病学、临床流行病学、医学信息技术、医学统计学等学科迅速发展，催生了循证医学时代的来临（图1-1）。



图1-1 医学发展重要事件

临床流行病学是临床医生将流行病学的原理和方法，运用于临床研究的一门应用学科。在临床流行病学这一概念于1938年被提出后，在临床医疗和科研的实践中，流行病学与卫生统计学的原理和方法有机的与临床医学相结合，之后卫生经济学与社会医学融合于临床医学，呈现多学科交叉、共同发展的良好态势。

验证治疗措施的过程中出现的偏倚是指那些导致疗效结论与事实不符，产生了系统误差而不仅仅是随机误差的影响因素。设计对照、随机分配、盲法逐渐成为临床科研设计的重要原则。对照是临床试验的重点，对于判断某种治疗是否能够产生某种效应必不可少。随机对照试验被视为干预性研究中的设计金方案；而队列研究、病例对照研究均为临床试验家族中不可或缺的重要成员；作为二次研究的系统评价和meta分析的出现也同时为临床研究证据方法学及理论的发展起到了积极的促进作用。

临床研究的设计方案可分为两大类：试验性研究（experimental studies）和观察性研究（observational studies）。试验性研究设计可人为控制试验条件。常用的设计类型包括随机对照试验、交叉试验、前后对照试验等。而观

观察性研究不能人为控制试验条件，分组系自然形成，只能尽可能控制非研究因素的影响，来提高结论的真实性与可靠性。常用的观察性研究设计类型包括横断面研究、病例对照研究、队列研究、系列病例分析、个案病例报告等（图1-2）。其中，如何设立合理的对照、控制组间研究因素、避免研究者和受试者知道用药情况对结果产生影响等，是医学研究者关注的重要方法学问题。

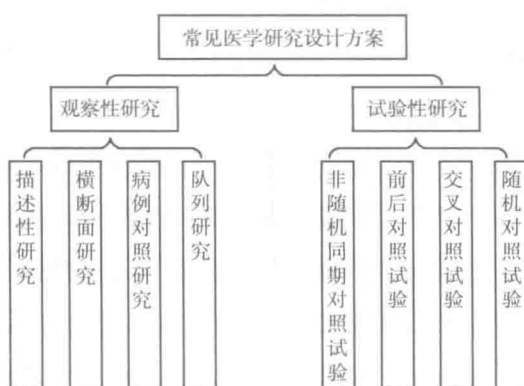


图1-2 常见医学研究设计方案

在临床研究发展历程中，有很多对临床研究方法学发展起到重要作用的事件发生，也涌现出很多推波助澜的典型人物，为临床试验发展历史留下浓墨重彩的一笔，开启了很多重要的“第一次”，促进了循证医学医疗模式的来临。本书将临床试验发展历史长河中的重要事件进行归纳整理，总结出临床试验大事记时线图（图1-3）和临床试验发展大事记（表1-1），由于篇幅所限，仅遴选具有代表性的较为重要的事件，从一个侧面纵观临床研究方法学发展的脉络，铭记历史的烙印。



图 1-3 临床试验大事记时线图

表1-1 临床试验发展大事记

年份	人物	事件	意义
1061	《本草图经》记载	人参的对照试验	中文文献最早记载的对照试验
1747	James Lind	James Lind用临床对照试验的方法探讨了坏血病的病因及治疗方法, 结果提示橘子和柠檬可以防治坏血病	英文文献较早记载的临床对照(分组)试验
1784	Benjamin Franklin (组织为 Louis XVI of France)	为了评估安东·梅斯梅尔声称的“动物磁力说”的疗效, 由路易十六所委任的调查委员会在试验中对研究对象进行“蒙眼”施盲试验	第一个单盲试验
1855	Whitehead Snow	Whitehead关于霍乱和宽街水井供水的流行病学调查, 提示饮用宽街水井的水大大增加了人群患霍乱的危险	第一例具备锥形的病例对照研究
1898	Johannes Fibiger	1898年Fibiger开展一项半随机临床对照试验, 结果提示血清有治疗白喉的作用	第一个临床半随机对照试验(之前随机化方法只用于非临床试验)
1913	德国人Weinberg	德国人Weinberg 1913年发表的一篇关于结核病父母的孩子死亡率研究, 这应该是较早的一个前瞻性队列研究	第一个前瞻性队列研究
1925	Ronald Aylmer Fisher	数学家Ronald Aylmer Fisher表示随机是试验设计和结果分析的基本要素	实验随机化原则提出
1926	Lane-Clayponl	报告的生殖因素和乳腺癌关系的研究, 现代模式下的病例对照研究才初现轮廓	第一例现代模式下的病例对照研究
1931	J B Amberson, B T McMahon, and M Pinner	受试者被配对随机分配到了硫代硫酸金钠组和蒸馏水(安慰剂)组, 且对患者实施了盲法。结果提示硫代硫酸金钠对比蒸馏水治疗肺结核一样无效	临床试验第一次使用配对随机分组设计
1933	美国流行病学家 Frost	基于美国田纳西州某小镇黑人人, 开展的家庭接触史与结核病传播的研究, 结果提示结核病传播与家庭接触史关系密切	第一个回顾性队列研究
1935	R A Fisher	出版《The Design of Experiments》, 提出实验设计的随机化原则, 正式把随机化作为理论	第一次系统介绍了实验设计的原理和方法, 并提出了实验设计的三个基本原则——随机性、重复性和区组划分
1938	John R Pual	20世纪30年代John R Pual提出临床流行病学的概念	提出临床流行病学的概念

续表

年份	人物	事件	意义
1944	英国医学研究委员会 (Medical Research Council, MRC)	MRC在柳叶刀上发表了一篇多中心、安慰剂对照的临床试验,研究内容为抗生素治疗普通感冒	第一个多中心的临床对照试验
1948	MRC	英国MRC (Austin Bradford A Hill, Philip D'Arcy Hart and Marc Daniels)组织的一次多中心、随机对照临床试验,得出链霉素对治疗肺结核有效的结论	第一个临床随机对照试验[首次规范的随机对照试验(RCT)]
1967	Daniel Schwartz, Joseph Lellouch	首次提出“explanatory trials”和“pragmatic trials”的概念及二者的区别	首次提出“explanatory trials”和“pragmatic trials”的概念及二者的区别
1972	Archie Cochrane	出版论著《效果与效率:卫生服务随想》	提出RCT是临床决策的最高级别证据
1977	美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)	NCI建立PDQ (Physician Data Query) 癌症临床试验注册中心(PDQ)对癌症临床试验(Cancer Clinical Trials Registry)进行注册	第一次建立临床试验注册中心
1979	Archie Cochrane	提出将所有的RCT资料收集起来进行系统评价	系统评价RCT
1982	美国洛氏基金会 卫生部主任Cerr White 和 Scott Halstead	建立国际临床流行病学网(INCLEN)	建立了国际临床流行病学网(INCLEN)
1989	Iain Chalmers	基于随机对照试验开展系统评价研究,验证给早产孕妇应用糖皮质激素可有效降低早产儿病死率和呼吸窘迫综合征发生率	第一个基于随机对照试验的系统评价
1992	Gordon Guyatt	提出“循证医学”,发表论文“循证医学:医学实践教学的新模式”	循证医学诞生
1993	Iain Chalmers	建立Cochrane协作网	Cochrane协作网建立
1996	CONSORT小组	随机对照试验的统一报告格式——CONSORT 声明发表	第一个具有影响力的RCT的统一报告规范——全文CONSORT 声明发表
2003	Iain Chalmers	建立詹姆斯·林德图书馆(James Lind Library)	建立詹姆斯·林德图书馆
2007	WHO	世界卫生组织国际临床试验注册平台正式运行	搭建的第一个国际性临床试验注册平台

第二章 验证临床疗效的方法

为了探索验证临床疗效真实性科学的方法，人类走过了漫长的上千年时间。20世纪，临床医学、临床流行病学、循证医学、医学统计学、医学信息技术等学科快速发展，迎来了临床科研方法学的春天。本章遴选了历史长河中具有代表性的验证临床疗效的事件及相关人物，用他们的故事讲述临床试验方法学的发展简史。

一、人参的对照试验

——中国古代开展的朴素的对照试验

世界医学之父——古希腊医师Hippocrates（公元前460～前370年），被认为是最早将观察性试验引入医学领域的先驱。David Sackett等证实，清朝乾隆皇帝时期编著的《考证》一书中，就提出了循证的思想。在我国，第一次提到对照试验是1061年所著的《本草图经》中所述的含人参奔跑的故事（图2-1）。

人参系多年生草本植物，喜阴凉、湿润的气候，多生长于昼夜温差小、海拔500～1100米山地缓坡或斜坡地的针阔混交林或杂木林中。由于根部肥大，形若纺锤，常有分叉，全貌颇似人的头、手、足和四肢，故而称为人参。生长千年的人参，极为罕见，药用价值极高。古书记载上党人参药性

世界医学之父——古希腊医师Hippocrates，被认为是最早将观察性试验引入医学领域的先驱。清朝乾隆皇帝时期编著的《考证》一书中，就提出了循证的思想。



人参系多年生草本植物，喜阴凉、湿润的气候，由于根部肥大，形若纺锤，常有分叉，全貌颇似人的头、手、足和四肢，故而称为人参。



选择两人做对照，一人含人参，另一人不含人参，步行三、五里路，不含人参者大喘，口含人参者呼吸自如，从而判断后者为口服上党人参产生的作用。这一记载被认为是中国古代开展的补药的对照试验。



图2-1 人参的对照试验

佳。为了比较上党人参的作用，宋代《本草图经》中记载了鉴别人参的方法，原文如下：“相传欲试上党人参者，当使二人同走，一与人参含之，一不与，度走三五里许，其不含人参者，必大喘，含者气息自如者，其人参乃真也。”选择两人做对照，一人口含人参，另一人不含人参，步行三、五里路，不含人参者大喘，口含人参者呼吸自如，从而判断后者为口服上党人参产生的作用。这一记载被认为是中国古代开展的朴素的对照试验。



图2-2 David Sackett

David Sackett是国际著名临床流行病学家，英国牛津大学 John Radcliffe医院国家卫生服务部（National Health Service, NHS）循证医学中心临床流行病学教授（图2-2）。

David Sackett在伊利诺斯的一个小镇长大，就读于伊利诺斯大学的“Poor Boy”医学院，后在芝加哥任内科住院医师。20世纪60年代他在纽约Buffalo的心脏疾病控制组工作，研究群体高血压和心血管疾病，学习了流行病学和生物统计学。他意识到公共卫生流行病学与临床医学有效的结合能够提高临床诊断水平和治疗效果。随后，加拿大汉密尔顿 McMaster大学一群具有创新思想的教育家计划建立一所全新的医学院，年仅32岁的 David Sackett成为McMaster大学临床流行病学的创始人。

David Sackett热情、幽默，喜与人争辩，对科学充满激情，胜于对财富的追求。Dave总是教导青年研究者在职业生涯前进中敢于说“不”，积极扶持年轻人；努力去追求和实现既定的目标。这些被Dave所引导的青年学者很多已成为本专业领域的领军人物，对工作充满激情。David Sackett兢兢业业地追求所信奉的事业，淡泊名利，乐此不倦，为循证医学做出了卓越的贡献。

David Sackett，这位Cochrane协作网指导委员会首任主席，于2015年5月13日与世长辞。而他在临床流行病学和循证医学发展史上写下的浓墨重彩的一笔，被世人铭记在心。

二、柑橘和柠檬治疗坏血病

——第一个临床对照试验

在18世纪，坏血病是困扰英国海军的主要的健康问题，在长途航海旅程中，坏血病夺去大量海员的生命。当时针对，人们提出了许多治疗方法，其中不乏权威机构的推荐，如英国皇家医学院推荐用稀硫酸治疗，而海军部则推荐用醋治疗，但坏血病依然长期未得到很好的控制，因为人们并不确定治疗坏血病的方法到底是什

坏血病：严重缺乏维生素C（抗坏血酸）可引起坏血病，这是一种急性或慢性疾病，特征为出血、类骨质及牙本质形成异常。儿童主要表现为骨发育障碍、肢体肿痛、假性瘫痪、皮下出血。成人表现为牙龈肿胀、出血，皮下瘀点，关节及肌肉疼痛，毛囊角化等。

么？作为海军外科医生的詹姆斯·林德（James Lind）开始查阅有关坏血病的文献时，发现仅有的疾病描述居然都来自于没有受过专业训练的海员和从来没有出过海的医生。也就是说没有一位熟悉这种疾病的医生致力于坏血病治疗的研究。当时的James Lind是朴次茅斯附近的皇家海军Haslar医院的一名主治医师。1947年，海军医生Lind召集、遴选了12名患有坏血病的船员，他们具有相似的症状——牙龈腐烂、皮肤上有斑点、精神不振，膝盖发软；Lind将他们安置在船上同一位置。每2名船员为1组，共分为6组，给12名船员均提供完全相同的基本饮食，但六个组予以不同的补充品：醋，稀释的硫酸，苹果酒，海水，肉豆蔻、大蒜、辣根的混合物，两个橘子和一个柠檬。最终结果是吃了两个橘子和一个柠檬的2名船员症状逐渐好转、康复（图2-3）。此后，英国海军部下令所有船只都供应柠檬汁，到18世纪末，这种致命的疾病便从英国皇家海军中消失了。James Lind设计的科学试验比较了当时用于治疗坏血病的6种方法，得出了柑橘和柠檬（因为柑橘和柠檬含有大量维生素C）治疗坏血病有效的结论。

为什么Lind的试验得到了很好的结论？首先Lind的试验中的12名船员，