

## · 科研方法 ·

## 一元变量单组设计:解决无对照组心肺复苏临床试验的良方

王立祥

心肺复苏(CPR)是提高心搏骤停患者抢救成功率的重要保障。为验证差异化 CPR 方法的效果,需要对其进行统计学假设检验。进行临床 CPR 创新方法的研究,往往是应用对比性研究设计与目前现有方法进行比较。但对比性研究设计并非适用于所有 CPR 方法的研究。那么,特殊情况下的 CPR 方法<sup>[1]</sup>,在伦理学与可比性的限制下,该如何进行临床试验成为了临床试验设计的一个难点。

例如,我们创新提出的腹部提压 CPR 方法适用于存在胸廓畸形、胸部外伤、胸肋骨骨折、血气胸等胸外按压禁忌以及窒息与呼吸肌麻痹的呼吸、心搏骤停患者<sup>[2]</sup>。存在胸肋骨骨折的心搏骤停是目前现有胸外按压 CPR 方法的禁忌证,故以现有的胸外按压进行临床对照不符合伦理学要求。开胸心脏挤压虽然是胸肋骨骨折心搏骤停患者的适应证,但需特殊的手术条件,与腹部提压 CPR 在现场即刻实施的特点缺乏对比性,不符合实验设计的对比性原则。显而易见,对比性研究设计限制了腹部提压 CPR 方法的临床试验研究。一元变量单组设计的试验设计方法克服了这一难点<sup>[3]</sup>。

一元变量是指研究因素只有一个;单组设计是指所有的观察对象形成一个试验组,而不设立其他对照组和实验组的设计方法。在临床试验中,一元变量单组设计只需得到观察对象所形成的试验组的样本资料即可,与其相比较的总体资料是既定的,然后在一定的检验效能下进行假设检验,最终确定临床试验中以所有观察对象为样本的总体与已知总体之间是否具有差异,其差异是否具有统计学意义。若观察结果是定量资料,进行假设检验时需提供已知总体均值或标准值;若观察结果是定性资料,进行假设检验时需提供已知总体率或标准率<sup>[4-5]</sup>。

例如,在腹部提压 CPR 临床试验方案中,我们确定以心搏骤停患者的自主循环恢复率为指标,观察腹部提压 CPR 对合并有胸肋骨骨折心搏骤停患者的复苏效果。这样所有合并有胸肋骨骨折的心搏骤停患者即可在知情同意后,作为观察对象进入腹部提压 CPR 临床试验。在确定了该项临床试验的样本后,对已知总体的确定成为该项临床试验方案的核心问题。目前临床实践中对于合并有胸肋骨骨折的心搏骤停患者还没有可以在现场实施的 CPR 方法,且医学研究已证明人类心脏不具有自行除颤能力,故对合并有胸肋骨骨折的心搏骤停患者的现场复苏而言,其自主循环恢复率为 0。通过前期试验我们已知腹部提压 CPR 的自主循环恢复率在 13%左右。明

确了样本与已知总体后,下一步就是确定检验效能。检验效能是指当两总体确有差别时,按规定的检验水准  $\alpha$  能够发现该差别的能力,常用  $1-\beta$  表示。检验水准  $\alpha$  可选择 0.05 或 0.01,我们参照统计学习惯用法及前期动物实验结果确定检验水准  $\alpha=0.05, 1-\beta=0.8$ 。

腹部提压 CPR 需借助专门的仪器完成,临床试验是以其能够取得更优的复苏效果为目的,故我们选择优效性试验<sup>[6]</sup>。优效性试验指主要研究目的是检验所研究的药物或方法的效果优于对照的试验。虽然只要腹部提压 CPR 能够成功救治任何一名心搏骤停患者的生命都有其有应用价值,但为检验其统计学意义,经专家讨论确定优效标准  $\delta_0=0.3$ 。

确定了以上内容,下面就是一元变量单组设计样本含量的确定问题<sup>[7]</sup>,这是所有临床试验的核心问题。对于腹部提压 CPR 临床试验,这也是一个单组设计定性资料单侧检验样本含量估计的问题。既已知样本率、标准率、检验水准和检验效能,由一元变量单组设计率的优效性检验所需样本含量估计就可采用公式:

$$1-\beta=\Phi\left\{\frac{(\pi_T-\pi_R)-\delta_0}{\sqrt{P_T(1-P_T)/n_T+P_R(1-P_R)/n_R}}-u_{1-\alpha}\right\}$$

经运算得出腹部提压 CPR 临床试验的样本量为 70 例,考虑到脱落因素的影响,筛选入选病例时应增加 10%。因此,试验设计完成 78 例可达到要求。至此我们完成了腹部提压 CPR 临床试验的全部实验设计。

用一元变量单组设计的优效性检验成功解决了无对照组腹部提压 CPR 的临床试验设计问题,为我们在医学转化道路上进行临床试验研究提供了一种无对照组试验的方法。

志谢 窦微微、胡良平

## 参考文献

- [1] 王立祥,郑静晨.单纯腹部提压:一种心肺复苏的新方法[J].中国危重病急救医学,2009,21(6):323-324.
- [2] 中国腹部提压心肺复苏协作组.腹部提压心肺复苏专家共识[J].中华急诊医学杂志,2013,22(9):957-959.
- [3] 胡良平.SAS 实验设计与统计分析[M].北京:人民卫生出版社,2010:190-237.
- [4] 胡良平,鲍晓蕾.单组设计一元定量资料的统计推断与实验设计(一)[J].中西医结合学报,2010,8(9):888-892.
- [5] 胡良平,胡纯严,鲍晓蕾.单组设计一元定量资料的统计表达与描述(一)[J].中西医结合学报,2010,8(7):684-686.
- [6] 黄钦,赵明.对临床试验统计学假设检验中非劣效、等效和优效性设计的认识[J].中国临床药理学杂志,2007,23(1):63-67.
- [7] 胡良平,关雪,周诗国.单组设计、配对设计、交叉设计定量与定性资料差异性检验时样本含量与检验效能估计[J].中华脑血管病杂志(电子版),2012,6(1):37-42.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.023

基金项目:全军医学科技“十二五”课题计划(BWS11J077)

作者单位:100039 北京,武警总医院急救医学中心

通信作者:王立祥,Email: wjjwlx@163.com

(收稿日期:2014-06-19) (本文编辑:李银平)