

中醫如何於門診過程中進行研究

文／戴政 臺灣大學公共衛生學院

醫學研究概略可分成基礎醫學及臨床醫學。臨床醫學的精神在於實證，是以收集資料來檢定對醫學問題（如，腎病的治療）提出的擬說（hypothesis）正確與否（如，可以A藥方治療達到緩解）。醫學研究關心的問題大致分成兩方面，一是致病的成因（如，影響腎病的人體內在因子及外部環境因子），一是疾病的治療方法（如，針對腎病內外成因，提出單方或複方療法）。

中、西醫療對致病的成因、機制及治療方法的學理研究有許多不同看法及解釋，從而導致對如何發現致病成因的研究設計、成因與疾病相關性的擬說檢定方法，及對疾病治療方法有關的試驗設計方法、試驗過程與治療方法之療效擬說檢定存有許多互異之處。上述醫學問題研究過程中不可缺少的一個角色是統計專家，只是到目前為止，專長於這方面問題的統計專家，鮮少有中醫訓練背景（或鮮少有機會接觸到中醫訓練），故於中醫研究方面一直未能以中醫特點發展出獨特適合於中醫研究的方法（如，評估中醫對慢性病治療成效，評估中醫對提升免疫力的保健功效，因人而異的處方配置情形下之臨床試驗方法）。本文的目的在於介紹以西醫問題為出發點所設計的研究方法，這些方法的基本精神能成為（或可以修正成為）中醫師與統計師的共同語言，對國內中醫於門診研究或有幫助。

1. 觀察性研究（Observational Studies）

最適合單一醫師、單一窗口（門診）的研究方式是醫師處於觀察者位置，以一種非主動的方式於日常與病人接觸時長期、自然地收集（登錄）資料，至適當樣

本數時，進行統計分析，得到科學結論。科學分析講求的是實證性，若不能"直接"證明「因」導致「果」（如，藥物A可以治癒某疾病，某病因會導致疾病發生），則需改為"間接"證明因果相關的可能性。直接式的研究設計是以試驗方式讓病人接受"特定"的因(治療)，然後經過一段時間表現出果，故是一種直接、可以獲得因果結論的研究設計。間接式的研究設計則是醫生以觀察者方式（旁觀者），依病人需要給予適當治療（因），並在治療過程中登錄與疾病治癒有關的可能預後因素，在樣本數足夠時，再來分析感興趣的因與果的統計相關。這種相關結論，由於不是控制性試驗(控制病人接受特定的治療，控制試驗進行隨機化過程等)，故可能存在有其他干擾因素可得相同的結果，因此是一種間接、止於統計上（非生物上）的因果關係。雖然這種因果關係不是絕對直接的，但因為所耗金錢與時間成本均較直接式的試驗設計要來地節省，故最適合單一醫師獨立於門診中作研究。無論直接（試驗式）或間接（觀察式）的研究方法，都要依賴對照組作為比較，產生科學結論，對照組的設定將在第三節討論。



2. 試驗性研究 (Experimental Studies)

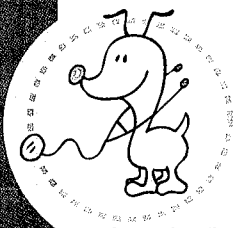
在科學研究「試驗」是一個專有名詞，代表所研究的因子是在科學化設計 (design) 下進行操作，經過一定時間過程讓因子作用發生反應 (response)，在樣本數夠大之下，所得結果可以呈現因與果之間的直接關係。一個正確的試驗研究設計，至少要包含兩項要件，一是對受試的因子要設定一個對照因子（例如，擬說是A藥方可以緩解腎病，則對照因子可以選定一個慣用的B藥方或安慰劑以達比較目的）；二是藉助隨機化 (randomize) 來將病人隨機分到處理組 (A藥方) 或對照組 (B藥方、空白藥方)，以達到消除其它干擾因子（如年齡，性別，教育程度，種族等）的目的。試驗時間長度要由醫師專業判斷，除了考量足夠時間長度可以讓藥效產生外，也需要考量病人數目（樣本數）。樣本數不夠大時，比較處理組與對照組療效時，所使用的統計檢定方法無法在A、B藥方間有差異時，可以檢定出來；統計學術語稱之為因樣本數不夠大，導致檢定力 (power) 低，無法檢定出兩組間差異。

3. 選取適合的對照組

無論是觀察性或試驗性研究，要得到具有證據基礎的結論，都需要依賴設定對照組建立比較基礎。在觀察性研究，醫師在日常門診中對特定疾病（如腎病）使用A藥方治療，經歷一段時間（如三個月），觀察療效，當接受治療人數達到可以進行統計分析足夠數目時 (如100人)，可以考慮就現有資料進行分析。由於此時只有病體組 (case group)，故需建立一個對照組 (control group) 進行比較分析 (comparison analysis)。對照組的建立，係依據研究設定的目的而定。例如，若研究目的為探討A藥方的療

效，對照組可以選擇非A藥方的另一種傳統療法，這樣定義出的對照組群體為用傳統藥方 (B藥方) 的群體，而病體組為用A藥方治療的群體，統計分析若顯著，代表A藥方較傳統藥方有效。若對照組選擇未用任何藥方的腎病患者，統計方法顯著，代表A藥方有療效但不一定較傳統藥方好。在病體組病人已選出，再選擇對照組為接受傳統藥方治療病人，在較大醫院可由醫師所在科內（如，腎臟科、泌尿科）隨機選出授受傳統藥方治療病人，建立對照組。若要建立對照組為未用任何藥方腎病患者，除非對未用任何藥方能做出更清楚可行的定義，否則在實務上很難收到對照組病患。若「因」非為治療方法，而為尋找風險因子 (risk factors)，則較易建立對照組 (如，病體組為腎病患者，對照組為正常人，風險因子為飲食習慣，對照組可由一般門診隨機選取非腎病患者之一般就診病人)。對照組的建立，因為多為在病體組已選出後再選擇，故為一種回溯性 (retrospective) 建立方法。又，對照組的建立代表一種對研究感興趣問題的群體的定義方式，故是一種以群體為基礎 (population-based) 的研究。

在試驗研究，對照組的建立和處理組的建立同時發生。若處理組是A藥方，對照組是B藥方。或為無療效的安慰劑，處理組與對照組病人的建立是依病人進入研究為起點，以隨機化 (randomization) 的方式，將病人隨機分到處理組與對照組。隨機化和對照組建立是臨床 (門診) 研究中最基本重要的二個因素，對照組的建立代表對研究目的 (endpoint) 的定義，故在收錄病人時，必須作出明確的符合試驗條件 (eligibility) 與不符合試驗條件 (ineligibility) 的定義；隨機化的操作，目的在於研究母群體 (target population) 有異質性 (heterogeneity) 時，可以使得



處理組與對照組的建立，可以免於主要研究的目標主「因」(target cause)被異質性因子干擾。下節將對群體異質性作更清楚說明。

4. 群體異質性對研究結果的隱藏性影響

群體異質性是指群體中的每一個體所具有的某些特性(如，性別、年齡、種族、遺傳背景等)，在病人中的分布並不是隨機的。例如，所收集腎病人中的男、女分布不同於群體之男女分布(假設群體中是1:1，但病人中是1:2)，這顯示腎病人樣本在性別這個特性有異質性現象。處理異質性的方法可以透過試驗設計控制或未經試驗設計先行控制但在資料分析時發現有異質性問題，以統計方法事後調整。例如：要了解一飲食控制方法對腎病人及正常人的降膽固醇療效有無差異，由腎科門診建立的病體組(case group)之腎病人男、女比例為1:2，但由一般門診建立之對照組(control group)之男、女比例為1:1，故若即使研究結果顯示病體組與對照組間有統計顯著差異(若為對照組反應較好)，仍無法區分是兩組間對降膽固醇反應有差異，還是男、女間有差異(對照組女性多，可能女性對該飲食控制反應較好)。在這個例子中，試驗因子是飲食控制方法，性別是干擾因子，干擾了主效因子分析結果的確定性。進行試驗前先了解性別會對試驗結果造成干擾，則可以配對(match)方法來消除性別的影響。一般配對方法可以是一對一的配對(個案組中有一位男性或女性，對照組也相對配上同性別的一個體)，也可以是群體為基礎的配對(維持對照組中性別比例與個案組性別比例相近即可)，維持兩組有相同性別比例方法可以使用有偏硬幣選樣(biased-coin sampling)方法，每到收集一定

樣本時，將對照組性別比例調整至和對照組一樣。

移除異質因子影響也可以利用統計方法，最常使用的方法是利用回歸模式(若分析的反應變數是連續型時)或羅吉斯回歸模式(反應變數是分立型時)。這種模式調整方法是將可能的干擾因子與主試驗因子一同放在模式的自變數部份(independent variables)，藉助模式條件檢定的功能，來檢定在干擾因子存在下，主試驗因子是否仍可顯著表現的強度。

5. 隨機化的重要

隨機化(randomization)是臨床研究最重要的要素。對收集樣本而言，隨機化的目的在使得各組資料(處理組、對照組、個案組)能具有代表群體的特性。對分組過程而言，隨機將個體分到處理組或對照組，是一種避免產生異質性問題的設計方法。

6. 結論

由於中醫對闡述病理的基礎想法不同於西醫，故以中醫觀點進行門診研究，在研究設計、分析方法有許多特異處尚未能完全被認識清楚，從而未能發展出適合中醫研究的規範。目前由於中醫的訓練已漸融合了西醫的基礎，且藥劑的製成已漸定劑化，故以中醫為主的治療方法或以西醫為主，中醫為輔(或反之)的治療方法較有可能引用以西醫為出發點設計的研究方法。在西醫研究過程，通常一定要包含一位統計專家協助，中醫研究若能培養這種合作觀點，就有可能作出合乎科學期待的正確結果。