

• 系列讲座 •

# 临床流行病学

## 第一讲 临床试验 (二)

李 辉

### 三、随机对照临床试验的实验设计:

间顺序和运作的过程图示如下:

(一) 随机对照临床试验工作流程: 按实验的时

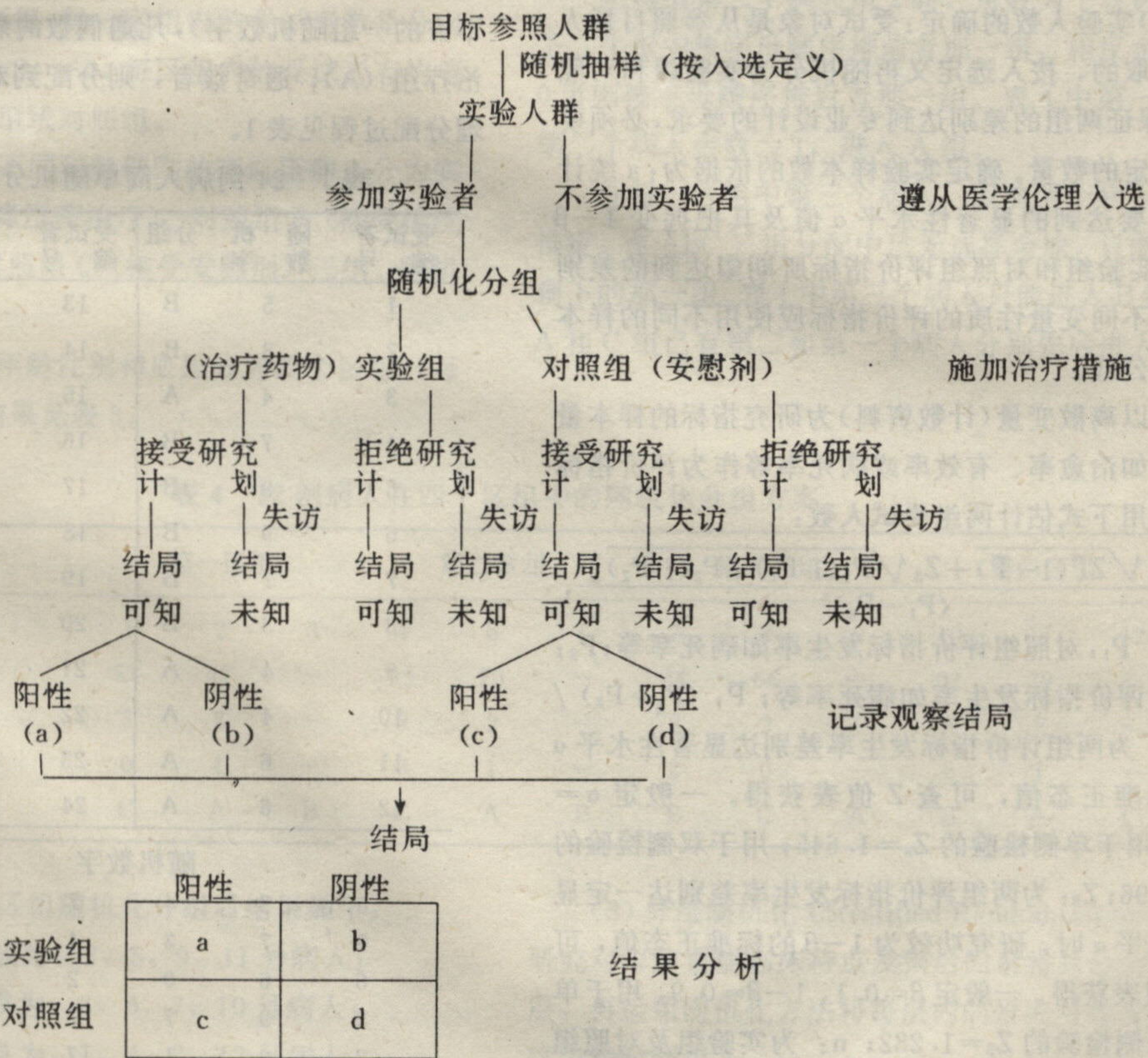


图 1 随机对照实验原理及流程

### (二) 实验设计主要内容和步骤:

### 2. 研究对象和实验人数:

1. 研究目的的确立: 研究目的是研究者根据自己的研究假设 (或假说), 提出要回答解决的科学未知问题。临床试验的研究目的则是科学评价治疗措施 (药物或疗法) 的临床疗效及其副作用。每一项临床试验中, 研究目的应非常明确避免过多, 一项研究最好回答一个问题。

(1) 研究对象的选择: 研究对象是从目标人群中按随机原则抽取的样本, 目标人群的定义是研究者按研究目的确定的。不同研究目的的临床试验选择的受试对象不同:



①药物或治疗方法的临床效果评价：受试对象应是病人，也可是某种病型病情的病人；

②疫苗的效果评价：易感的健康人；

③病因或危险因素的验证（验证病因）：动物（施加病因因素）；高危人群（去除高危因素）。

无论是何种性质的研究，受试对象的确定应根据研究目的，按统一的定义标准选择。确定定义标准时，对某些潜在（可能产生的）混杂因子加以限制，如评价乙肝疫苗效果时，可先将已感染乙肝病毒者除外，全部用易感者作受试对象。此外，凡是对疗效有影响的潜在混杂因子，如在入选定义中需明确限制时，均应客观记录，以便确定实验组和对照组间可比性或调整混杂偏倚时能提供客观分析依据。

(2)实验人数的确定：受试对象是从参照目标人群中选取的，按入选定义再随机分为实验组和对照组，要保证两组的差别达到专业设计的要求，必须要满足一定的数量。确定实验样本数的依据为：a 统计检验所要达到的显著性水平  $\alpha$  值及其把握度  $1-\beta$  值；b 实验组和对照组评价指标所期望达到的差别大小。不同变量性质的评价指标应使用不同的样本量估计公式。

①以离散变量(计数资料)为研究指标的样本量估计：如治愈率、有效率或病死率等作为评价指标时，可用下式估计两组受试人数：

$$n = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{Z\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

式中： $P_1$ ：对照组评价指标发生率如病死率等； $P_2$ ：实验组评价指标发生率如病死率等； $\bar{P}$ ： $(P_1 + P_2) / 2$ ； $Z_{\alpha}$ ：为两组评价指标发生率差别达显著性水平  $\alpha$  时的标准正态值，可查 Z 值表获得。一般定  $\alpha = 0.05$ ，用于单侧检验的  $Z_{\alpha} = 1.645$ ；用于双侧检验的  $Z_{\alpha} = 1.96$ ； $Z_{\beta}$ ：为两组评价指标发生率差别达一定显著性水平  $\alpha$  时，研究功效为  $1-\beta$  的标准正态值，可查 Z 值表获得。一般定  $\beta = 0.1$ ， $1-\beta = 0.9$ ，用于单侧或双侧检验的  $Z_{\beta} = 1.282$ ； $n$ ：为实验组及对照组每组的样本数（一般两组样本数取相同值）。

②以连续变量(计量资料)为研究指标的样本量估计：如以血压、胆固醇或抗体水平等作为评价指标时，所用样本量估计的公式为：

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

式中： $\sigma$ ：为估计的总体标准差； $d$ ：为实验组与对照组评价指标均值之差； $Z_{\alpha}$ 、 $Z_{\beta}$  和  $n$  的意义同上述公式。

3. 确定实验组和对照组：采用随机化分组的方法，将参与临床试验的受试者按随机的原则，分为实

验组和对照组。每一受试者均有完全均等的机会被分配到治疗组或对照组，不能以研究者和受试者个人的意愿确定实验组或对照组。随机化分组的目的是为了保证两组间各种对结局指标有影响的因素分布可比，以避免因其分布不均而产生的混杂偏倚。随机化分组的常用方法有下述几种：

(1)简单随机化(Simple Randomization)：最简单易行的随机化方法，如掷一枚硬币，国徽向上分配到治疗组，分值向上分配到对照组，或者按随机数字表来进行随机化分配。分配时，事先不对受试者进行分区组或分层，随机数字表是包括 0~9 这十个数的均等随机分布的表。

例：将 24 例病人按随机数字分组（用列于表 1 下方的一组随机数字），凡遇偶数的病人将其分配到治疗组（A）；遇奇数者，则分配到对照组（B），整理分配过程见表 1。

表 1 24 例病人简单随机分组方案

| 受试者编号 | 随机数字 | 分组 | 受试者编号 | 随机数字 | 分组 |
|-------|------|----|-------|------|----|
| 1     | 5    | B  | 13    | 0    | A  |
| 2     | 3    | B  | 14    | 2    | A  |
| 3     | 4    | A  | 15    | 3    | B  |
| 4     | 7    | B  | 16    | 9    | B  |
| 5     | 9    | B  | 17    | 9    | B  |
| 6     | 9    | B  | 18    | 7    | B  |
| 7     | 7    | B  | 19    | 7    | B  |
| 8     | 3    | B  | 20    | 6    | A  |
| 9     | 4    | A  | 21    | 3    | B  |
| 10    | 4    | A  | 22    | 0    | A  |
| 11    | 6    | A  | 23    | 1    | B  |
| 12    | 6    | A  | 24    | 7    | B  |

随机数字

|   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 5 | 3 | 4 | 7 | 9 |
| 9 | 7 | 3 | 4 | 4 |
| 6 | 6 | 0 | 2 | 3 |
| 9 | 9 | 7 | 7 | 6 |
| 3 | 0 | 1 | 7 | 6 |

表 2 24 例病人分配累计

| 样本数 | A 组累计数 | B 组累计数 | A/B  |
|-----|--------|--------|------|
| 4   | 1      | 3      | 0.33 |
| 8   | 1      | 7      | 0.14 |
| 12  | 5      | 7      | 0.71 |
| 16  | 7      | 9      | 0.78 |
| 20  | 8      | 12     | 0.67 |
| 24  | 9      | 15     | 0.60 |

该法缺点是当人数较少时，两组在分配的人数



上会有较大差别,但随着受试人数增多, A、B 两组人数逐渐接近(表 2)。

此外,如若交替将受试者分配到治疗组和对照组(AB AB…)的方法不是随机化分配,当实验以单盲或非盲法进行时,研究者可事先知道下一个病人被分配到哪一组,从而导致选择或观察偏倚,即使按双盲设计时,一旦一例的“盲”被破坏,则研究者便可知所有受试者被分配何组。

(2) 区组随机化(Block Randomization):当受试对象人数较少,而影响实验结果的因素又较多,简单随机化不易使实验组与对照组具有较好可比性时,可以采用区组随机化分组设计。其基本设计原理是将条件相近的一组受试对象(如年龄、性别、病情相近)作为一个区组,每一区组内的受试者数是分组数的  $n$  倍( $n=1, 2, \dots$ ),每区组内的受试者有均等的机会进入实验组或对照组。

例:将 12 名不同年龄性别的高血压病人分为实验组 A(接受新降压药治疗)、对照组 B(接受传统降压药治疗)、对照组 C(接受安慰剂)三组。随机区组设计如下:

①先按病人年龄性别和血压分为四个区组(每组人数相同)。结果见表 3。

表 3 12 例病人按年龄、性别和血压分区组方案

| 区组号 | 病人编号  | 年龄(岁) | 性别 | DBP(mmHg) |
|-----|-------|-------|----|-----------|
| 1   | 1~3   | <50   | 男  | 95~110    |
| 2   | 4~6   | <50   | 女  | 95~110    |
| 3   | 7~9   | ≥50   | 男  | ≥110      |
| 4   | 10~12 | ≥50   | 女  | ≥110      |

②每一区组头两个病人各配二位随机数字,第三个病人则留空,分配后详见表 4。

③每区组第一个病人用 3 除,余数为 1 进入 A 组,余数为 2 进入 B 组,余数为 0 进 C 组。表 4 中第一区组第一病人余数为 0 进入 C 组。

④每组第二个病人用 2 除,余数为 1 者进入乘下二个组中按字母顺序排前者那一组,相反余数为 0 者则按字母顺序排后者那一组。表 4 中第一区组第二个病人余数为 1,进入 A 组。

⑤每一区组中第三个病人,因前两个病人位次排定,在 ABC 三组分配中已无选择余地,只能进入剩下的那一组。表 4 中第三个病人只能进入 B 组,因 A 和 C 组已有第二和第一个病人分别先后进入。

表 4 12 例病人在四个区组中的随机化分组方案

|      | 第一区组 |    |   | 第二区组 |    |   | 第三区组 |    |   | 第四区组 |    |    |
|------|------|----|---|------|----|---|------|----|---|------|----|----|
| 病人编号 | 1    | 2  | 3 | 4    | 5  | 6 | 7    | 8  | 9 | 10   | 11 | 12 |
| 随机数字 | 53   | 47 | — | 99   | 73 | — | 44   | 66 | — | 02   | 39 | —  |
| 除数   | 3    | 2  | — | 3    | 2  | — | 3    | 2  | — | 3    | 2  | —  |
| 余数   | 0    | 1  | — | 0    | 1  | — | 2    | 0  | — | 2    | 1  | —  |
| 分配组别 | C    | A  | B | C    | A  | B | B    | C  | A | B    | A  | C  |

12 例病人按区组随机化分组后结果如下:

A 组病人组成为: 2, 5, 9, 11 号病人;

B 组病人组成为: 3, 6, 7, 10 号病人;

C 组病人组成为: 1, 4, 8, 12 号病人。

区组随机化设计可以使病情等影响治疗结局的潜在混杂因子,在各组中分布较为均衡,即使病人数量较少时,也能保证各组具有较好的可比性。此外,可保证各组受试人数相同。但是,由于区组中分组方案构成固定,往往使盲法不易实施,一旦知道部分分组情况,便能了解余下者属于哪一治疗组。此外,统计分析方法较复杂,需用方差或协方差分析来处理数据。若样本数量较大时,随机化分组过程较为繁杂。

(3) 分层随机化(Stratified Randomization):按

研究对象的重要临床特点及预后因素将其分为若干层,再运用随机化方法将每层内的研究对象分到治疗组和对照组。

例:评价新药脑安胶囊是否有预防脑卒中的作用。分层随机化干预实验设计方案如下:

①受试者定义及样本量:年龄范围 40~69 岁性别不限,血压值  $DBP \geq 95\text{mmHg}$  的脑卒中高危人群;实验组(服脑安胶囊)和对照组(服安慰剂)的受试对象各 720 例。

②控制影响脑卒中发生的三个主要因素年龄、性别和血压值的分层方案见表 5



表 5 不同年龄、性别和病情的分层方案

| 年龄 (岁)   | 性 别  | 病情轻重 (DBP)         |
|----------|------|--------------------|
| 1. 40~   | 1. 男 | 1. 轻度 $\geq 95$ ~  |
| 2. 50~   | 2. 女 | 2. 中度 $\geq 100$ ~ |
| 3. 60~69 |      | 3. 重度 $\geq 120$ ~ |

该方案显示分层的层数为  $3 \times 2 \times 3 = 18$ 。详细分层组合情况见表 6。

表 6 脑安胶囊预防脑卒中分层随机化设计方案

| 层次  | 年龄    | 性别 | 病情 | 分 组      |
|-----|-------|----|----|----------|
| 1.  | 40~49 | 男  | 轻  | ABBABABA |
| 2.  | 40~49 | 男  | 中  | BA       |
| 3.  | 40~49 | 男  | 重  | ⋮        |
| 4.  | 40~49 | 女  | 轻  |          |
| 5.  | 40~49 | 女  | 中  |          |
| 6.  | 40~49 | 女  | 重  |          |
| 7.  | 50~59 | 男  | 轻  |          |
| 8.  | 50~59 | 男  | 中  |          |
| 9.  | 50~59 | 男  | 重  |          |
| 10. | 50~59 | 女  | 轻  |          |
| 11. | 50~59 | 女  | 中  |          |
| 12. | 50~59 | 女  | 重  |          |
| ⋮   | ⋮     | ⋮  | ⋮  |          |

③表 6 中每一层内的受试对象的分组可按上述区组随机化中分组的原则，首先可将每层的病人按确诊日期编号，然后配以 1 位随机数字，若第一编号受试者的随机数字为奇数则进入实验组 A，紧随的下一编号受试者则进入对照组 B，如此为一轮回，直到该层最后一人。每层受试者的总人数最好相同，如该例中两组共 1540 人，分为 18 层每层 80 人。实际工作中不同层次内的受试人数可能不同，但因遵循上述随机分组原则，即使有些层人数少也不会影响两组中影响预后的因素和人数分布不均衡。

分层随机化与区组随机化的目的都是为控制影响结局的混杂因子的混杂偏倚，如混杂因子较单一，受试对象来源较困难，往往选择区组随机化设计较好，反之则采用分层随机化设计。但如观察样本量较小，分层又较多时，每层内信息较少，区组随机化往往达不到精确分析的目的。

4. 观察内容及方法：

(1) 观察内容：与研究目的紧密相关；观察指标应尽量选用计量测量的指标，以避免观察偏倚。

(2) 观察方法：两组在诊断标准方面要一致；对两组的访视应同样重视，无论在询问症状，体征检查及临床化验方面均要同等地对待；必要时可采用双盲法，并对对照组使用安慰剂，以防止使两组具有不同的观察偏倚。此外，要明确观察期限。

5. 盲法设计 (Blind Design)：盲法实验的目的是为避免来自受试者及研究者任何一方产生的观察偏倚，可做下述三种不同实验：

(1) 单盲临床实验：仅观察人员知道病人用药情况，病人不知用什么药。优点：避免受试者主观因素产生的偏倚，观察者知道用药具体内容，有利于保障病人使用新药的安全。缺点：不能克服观察人员的主观因素的影响，例：锌治疗味觉障碍的评价，单盲实验结果有效，而交叉双盲实验却未证明。

(2) 双盲临床实验：受试者及观察者均不知道治疗的内容，实验由设计者来监督执行，从治疗到观察疗效和副作用均由设计者控制。优点：可大大减少来自观察者和受试者主观因素的影响。缺点：双盲往往有被破坏的可能，安慰剂的应用在许多情况下难以实现。

(3) 三盲临床实验：观察者、受试者及研究设计者均不知道各组病人所接受治疗的内容。优点：减少研究者分析资料中产生的偏性。缺点：减弱监督作用，不利于实验安全进行，因而难于实现。

6. 安慰剂 (Placebo)：为保证对照组病人能很好配合，以保障双盲或单盲实验的顺利进行，给予对照组病人在药物外形、颜色、味道均与治疗药物完全一致的无效治疗药物—安慰剂。

7. 依从性 (Compliance) 测量：实验组接受治疗干预的效果与该组中每一受试者落实治疗干预方案密切相关，每一受试者遵从治疗方案接受干预的程度，称为受试者依从性，实验组所有受试者的依从性之和为实验组依从性。同样道理，对照组也有受试者依从性的问题。依从性的测量可按定性指标(如服与未服)统计每组遵从方案的服药率等，也可按定量指标(每天、每周平均服药量，全程治疗总服药量)统计每组不同服药量的分布。一项好的临床试验，两组均应有 95% 以上的依从性，如实验组依从性较低，应按依从性大小分两组进行分析。

8. 设计中应注意的问题：对临床疗效获得无偏倚估计必须遵循的原则：一是尽量采用随机双盲对照设计；二是控制偏倚。任何一项好的研究必须控制下述四个因素：

(1) 混杂偏倚：未控制混杂因子而使疗效的估计



产生歪曲, 控制办法:

①设计阶段采用随机化原则分组, 使已知的未知的或者未考虑到的混杂变量均衡地分配到试验组和对照组。

②通过配比或限制的办法, 以避免那些已知的混杂因子对试验结果产生影响。

③通过率的调整, 分层分析或多元统计分析技术来校正混杂因子的影响。

(2)失访偏倚: 治疗组对照组因失访而失去可比性, 即外部因素(如预后因素等)对两组的观测指标(或结局)产生的作用因失去均衡而不同, 如治疗组失访者中重型病例比对照组多。应尽量减少丢失。

(3)观察偏倚: 观察过程中因诊断或测量而产生的错误分类而使疗效被歪曲, 控制办法:

①尽量用有客观测量数据的指标作为评价的指标(如死亡或仪器测量数据)。

②如果研究者的观察有可能歪曲观察结果时, 应对观察的研究者采用盲法。

③如被试验者可能会因治疗而报告不真实结果而研究又必须采用病人主诉症状做指标时, 应对所观察的病人采用盲法。

(4)实验结果因抽样误差所致: 可通过适当的显著性统计检验而确定结果由抽样误差所致的概率有多大。

#### 四、其它的一些临床实验设计

(一)交叉设计(Cross-over Design): 是随机化临床实验的一个特例, 原理为整个实验过程分为二阶段, 受试者仍然是随机分为两组, 实验第一阶段时, 一组病人用新疗法, 另一组病人为对照。第二阶段时, 两组对调, 重新重复第一阶段的治疗, 试验组变为对照组, 对照组变为试验组。

优点: 可确切地评价每一受试者对新疗法和对照疗法的反应, 减少了样本数量。

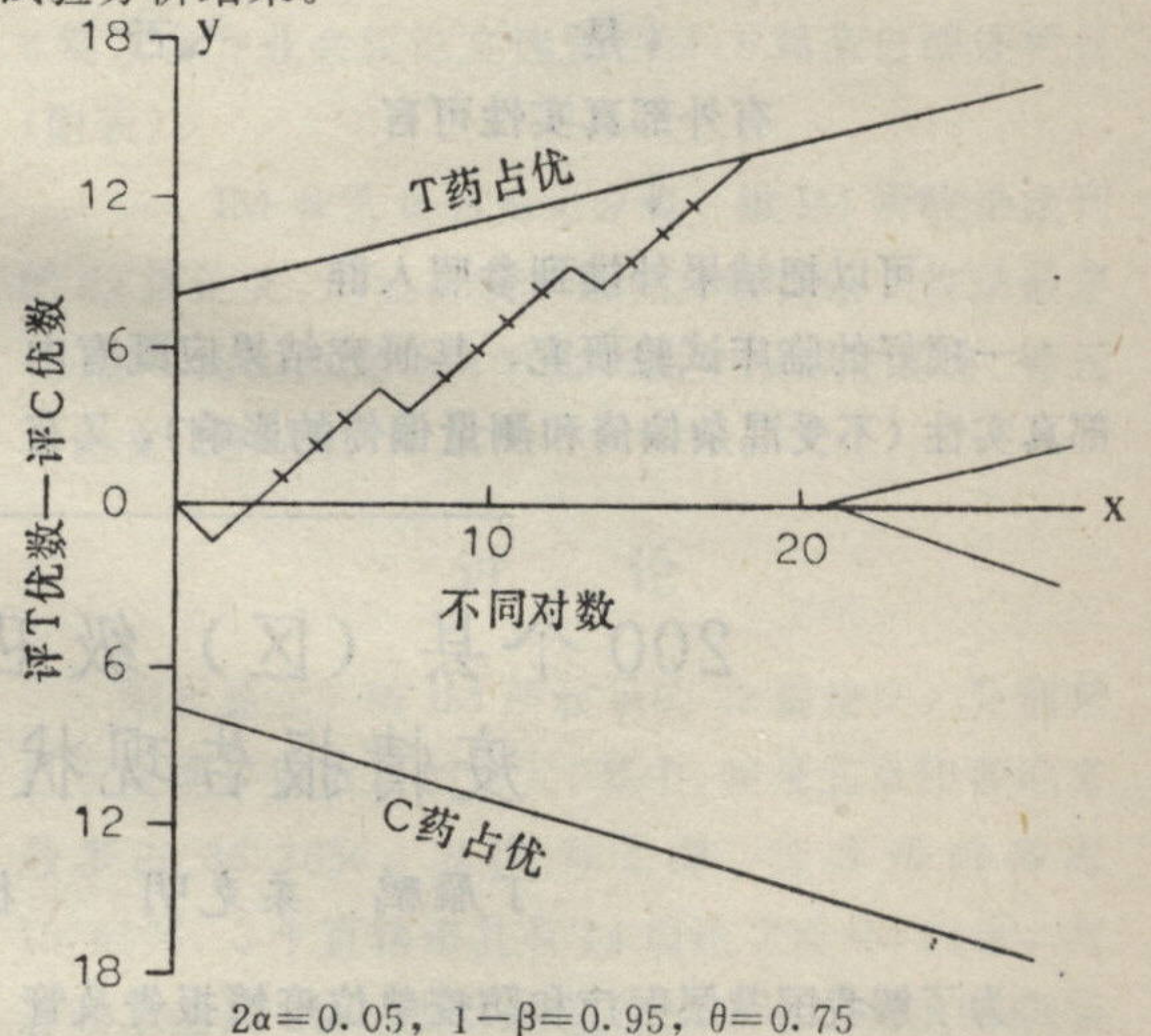
缺点: 必须满足: 第一阶段治疗的作用一定不能对第二阶段的治疗有任何影响; 第一阶段已被治愈的病例不能再进入第二阶段; 以死亡作指标的评价不适用。

(二)序贯分析(Sequential Analysis): 原理: 受试者配对进入实验, 两受试者随机分到两组中去, 此实验设计不同于定额实验, 其实验对象的数量可在实验过程中根据情况确定, 一达到统计学要求, 便可停止试验。每对受试者在实验结束时可有四种结局:

1. 新疗法(T)与对照疗法(C)均有效;
2. T与C均无效;
3. T有效, C无效;
4. T无效, C有效。

结果1和2不能提供任何比较的信息, 结果为3和4则说明的疗效不同。可将结果记录在预先绘制好的序贯分析图上。一对一对进行实验, 依次决定实验是否继续进行。

序贯分析特别适用于病例极难获得的一些疾病的疗效评价, 特别是某些极为严重且病程又短的罕见疾病往往只能选用此法。此外, 某些可能产生极严重副作用的疗效评价, 使用此方法可将其副作用对受试者的危害减到最少。附图展示某一开放型序贯试验分析结果。



附图 某药疗效序贯分析

图中折线上的点均为一对病人的实验结果(仅记录T和C结果不同的对子), 凡T有效C无效的病人对子, 记录时折线方向朝右上方画一小格, 反之T无效C有效, 记录时折线向右下方画一小格。当实验进行到第17对时, 折线与T药占优一线相交, 表明该药有显著疗效, 实验便可停止。相反如与C线相交表明无效。

五、临床试验结果的解释: 临床试验研究的结果可从内部真实性和外部真实性两方面去评估。

(1)内部真实性(internal validity): 研究结果显示对治疗效果为无偏估计时, 称此研究有内部真实性。



实验开始时，试验组和对照组在干扰因素方面是否均衡？

↙是

↘否

失访和排除部分受试者后，是否仍可比？

混杂因子→估价偏倚方向

↙是

↘否

两组是否受到相同的观察和评价结局？

因失访而产生混杂→估价偏倚方向。

↙是

↘否

差别是否有统计学意义？

观察偏倚→估价偏倚方向。

↙是

↘否

计算可信限范围

无内部真实性问题可言

(2) 外部真实性 (external validity): 当实验人群的结果可以代表参照人群时，则具有外部真实性。

实验人群的特征能否代表参照人群的特征？

↙是

↘否

参照人群使用的治疗是否与实验人群已采用的相同？

←是

参照人群对治疗的反应是否和实验人群相同？

↓是

↘否

↓否

有外部真实性可言

无外部真实性

↓

↓

可以把结果外推到参照人群

不能把结果外推到参照人群

一项好的临床试验研究，其研究结果应既有内部真实性 (不受混杂偏倚和测量偏倚的影响)，又有

外部真实性 (不受选择性偏倚的影响)。

## 200 个县 (区) 级卫生防疫站对辖区医院 疫情报告现状评价的调查报告

丁雁鹏 柔克明 徐昌 徐涛 曾光

为了解我国基层医疗和防疫单位疫情报告及管理工作的现状，在全国随机抽取 200 个县 (区) 防疫站作为调查对象。采用问卷函调，于 1993 年 10 月寄出问卷，反馈回问卷 152 份，应答率为 76%，实际可分析问卷 149 份。调查结果显示，149 个县 (区) 辖区内的各级医疗单位，采用传染病报卡报告疫情的有 94.46%，只有 61.90% 的医疗单位采用门诊日志登记传染病疫情。由于每家医院的门诊分不同科室，这些门诊中如果仅有一个门诊 (如肠道门诊) 设立门诊日志，填表者即可认为该医院建立并使用了门诊日志，实际门诊日志的使用率要比调查得到的结果更低。有 117 (79.6%) 个县 (区) 防疫站认为县 (区) 级医疗单位的疫情工作做得较好，其次是县 (区) 级以上医疗单位 (73.5%) 和乡镇 (街道) 级医疗单位 (48.3%)，没有一个防疫站对个体医疗单位的疫情报告工作满意。防疫站对不同级别医疗单位疫情工作的评价结果是可信的，即越是基层医疗单位，疫情工作开展得越不理想，尤其是个体行医和

乡镇街道级医疗单位更为突出。对医疗单位疫情工作做定期或不定期的评比，理应是防疫站本身的工作职责，但从调查结果看，1990 年以来，仅有 103 个 (69.1%) 县 (区) 防疫站对辖区内医疗单位的疫情工作开展过评比。对传染病疫情报告管理工作差的医疗单位或个人进行处罚，做为行政的或法定的传染病疫情报告管理措施，已有 78.5% (117 个) 的县 (区) 采用过，但其有效使用和发挥的作用，在目前严峻的疫情报告管理形势下值得商榷。如个体行医存在严重的漏报和缺报现象，但仅有一个地区采用了调销营业执照的处罚办法，处罚办法的使用与疫情报告形势的矛盾，也暴露出了目前疫情报告管理的漏洞。

(收稿: 1995-05-16)

作者单位: 中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所 100021 北京