

临床随机对照试验的外部真实性及其评价的探讨

吴宇侠 康德英 洪旗 王家良

【关键词】 随机对照试验; 外部真实性; 评价

External validity and its evaluation used in clinical trials WU Yu-xia, KANG De-ying, HONG Qi, WANG Jia-liang. Department of Evidence-Based Medicine and Clinical Epidemiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: KANG De-ying, Email: roseywu@163.com

This work was supported by a grant from the International Clinical Epidemiology Network (INCLEN) (No. 2004INCLEN_1632).

【Key words】 Randomised controlled trial; External validity; Evaluation

一、临床试验及其真实性

临床随机对照试验(RCT)严格遵循随机、对照、盲法等三大设计原则,并在试验过程中有效控制了潜在的混杂与偏倚,从而保证试验结果的真实可靠。现已成为验证临床药物或某项干预措施是否安全有效的重要研究手段。目前RCT及其系统评价(SR)的相关研究证据已越来越多,但真正应用于临床实践者却不多见。究其原因,很重要的一方面就是临床试验的外部真实性欠佳且易被忽视^[1,2]。一个外部真实性较差的临床试验,即使某项干预在试验样本中被证实是真实有效的,也无法推广应用,其结果在实际患者身上不一定能够重现。因此,考核或评价一个临床试验结果,应从内部真实性和外部真实性两方面予以综合考虑。内部真实性是指就该试验本身而言,其设计是否科学严谨,研究方法是否合理,统计分析是否正确,结论是否可靠等。外部真实性,则是指一项试验在多大程度上也适用于其他类似情况并重现研究结果^[3]。这两者既有区别又有联系,为一个临床试验不可分割的两种属性。其中内部真实性是前提和基础^[4],试想一个存在严重设计缺陷、方法学质量差的临床试验,其内部真实性必然较差,其外部真实性也就无从谈起。有研究者按照内、外真实性的不同侧重,将现有的临床试验分为功效性试验(efficacy trials或explanatory trials)和实效性试验(effectiveness trials或pragmatic trials)两种^[5]。前者强调在标准条件下如何获取干预措施的真实效应,要求确保试验结果的内部真实性,但其外部真实性往往受限;而后的假设和设计均是基于日常临床实践,设置的结局指标也从临床实际需要出发,侧重于分析现实条件下干预措施的实际效果^[5,6],试验结果的外部真实性较好,但不足之处在于试验本身易受过多混杂、偏倚的干扰和影响,内部真实性有时难以保证。

近年来对临床试验外部真实性及其评价的关注度日益提高。如有研究发现^[2],在临床试验及其文献报告中“重视内部真实性、忽视外部真实性”的倾向严重,很多试验要么未报告外部真实性相关内容,要么因报告不充分而无法展开评价。另外,针对外部真实性的评价,目前还存有一些争议,使用的评价标准、工具、方法也不尽相同;特别是在我国尚处于起步阶段。因此,本文将在论述外部真实性及其评价现状的基础上,结合外部真实性的可能影响因素,提出国内临床随机对照试验外部真实性的评价方法及其评价工具。

二、外部真实性及其影响因素

1. 外部真实性的定义:外部真实性又称外推性、适用性或实用性等。最早被用来说明临床试验结果在不同类型、不同场合患者中应用的可行性,但该提法比较片面^[3]。外部真实性实际上是指临床试验结果在目标人群以及日常临床实践中,能够重复再现的程度,或者临床试验过程及其预后与临床实践日常模式的相似程度^[3]。Dekkers等^[7]进一步将外部真实性分为两个层次:第一层次是受试对象特征与目标人群相符的程度,专指外部真实性;第二层次是试验场景与临床实践日常模式的接近程度,称为适用性。这种分法虽有助于理解影响外部真实性的相关因素,但仍较局限,仅考虑了患者特征和试验场景,而忽略了其他重要因素,如结局指标是否与临床实际需要相符、不良反应如何等^[8],这些因素同样与临床试验的外部真实性有关。

2. 外部真实性的可能影响因素:临床试验结果是否真实可靠,是探讨外部真实性的前提。只有在确证内部真实性的基础上,方可考核外部真实性及其影响因素。影响内部真实性的相关因素,大多也与外部真实性有关,但两者的分析视角不同。内部真实性如何,重在分析判断在同等条件下临床试验结果能否重复再现,强调的是试验分组是否随机、方案

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.05.021

基金项目:国际临床流行病学网(INCLEN)资助(2004INCLEN_1632)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院循证医学与临床流行病学教研室

通信作者:康德英, Email: roseywu@163.com

是否隐匿、组间是否均衡可比、统计推断是否正确等,关注点在该临床试验自身;而外部真实性则是基于日常临床实践的现状和现有条件,考核临床试验结果能够重现的概率和程度。需将临床试验过程、结局与临床实践日常诊治模式逐一比对后,才能判断分析。

鉴于影响外部真实性的因素多而杂,涉及面较广,现以临床试验基本路径为主线,对其中涉及外部真实性的重要环节加以归纳说明:

(1) 临床试验的实施场所与具体环境:实施临床试验的具体场所和特定环境与试验结果的推广应用密切相关。如在国家层面上,由于不同国家的卫生服务及医疗保障系统差别明显,发达国家实施的临床试验并不适用于医疗保障体系不健全的发展中国家,如某类干预或药物即使被证明是安全有效的,也会因其价格昂贵,难以付诸实施^[9]。尽管目前已有大批临床试验在发展中国家实施,但由于参与临床试验时免费,而在日常临床实践中仍需付费,同样限制了推广应用。另外,临床试验机构过于集中,如限定于大型高水平医院,也会影响推广应用。例如在大型多中心临床试验中,只让那些医疗技术条件好、设备齐全的大医院以及经验丰富的高水平医生参与,会使一些不良反应的发生大为减少,实际发生率被严重低估,而在大范围推广应用时却可能大量出现不良反应。因此,临床试验的实施场所、环境越特殊,与临床实际的差别越大,临床试验的外部真实性也越差。评价时应着重考核参与临床试验的医疗机构级别、数量及样本分配的比例,以及试验实际参与者在资质、医疗水平等方面是否特殊,能否代表临床实际情况。

(2) 试验对象及其来源和代表性:同样是影响外部真实性的重要因素^[10,11]。试验对象的代表性如何,常取决于样本来源以及纳入/排除标准的设置是否合理等。在设计阶段,若一个临床试验的纳入与排除标准合适,样本量大且对象来源广泛,则试验样本的代表性强。同时在试验实施阶段,还应考核研究对象的实际纳入情况,在此过程中若实际入选样本与设计不符,样本代表性仍会下降。为此,可考核下列两个比例是否合适,其一是符合纳入/排除标准者在同类诊治患者中所占的比例,其二是实际入选者在符合纳入/排除标准患者中所占的比例,这两个比例均不宜过低(如低于10%)。若条件允许,还可将入选病例与符合纳入/排除标准但未入选者进行基线均衡性比较(如两组病例在重要的人口学、疾病特征指标等方面是否有差别)。样本代表性与来源医疗机构性质及其级别有关。由于各级医疗机构收治的病例及疾病的生物学特征可能呈现不同的分布规律,如来源于三级医院的患者,一般病情复杂、病程长,若入选过多,使样本代表性差。此外,患者参与意愿也可能左右样本的入选。如参与试验的意愿过低或过高,均可影响样本的入选及结局的观察。若医患关系良好、患者参与意愿强烈,将有可能高估主观疗效,甚至出现对照组的效果也显著高于未参加试验者的情况。因此,在病例入选到随机分组这一阶段中,若操作不当,也会破坏实际入选样本的代表性。目前已有研究^[12]

通过考察样本的性别、年龄、合并症构成比是否与总体病例实际分布特征相符,或将其与未参与试验病例对比,以判断两者是否匹配等手段,定量分析实际入选样本的代表性,进而评估其对试验外部真实性的影响程度。

(3) 试验诊治措施:临床试验过程中是否采取了额外辅助措施和技术手段等也会影响临床试验结果的推广应用。随机对照试验本身要求试验组和对照组除试验药物或干预不同外,其他方面应尽可能一致,以实现组间均衡,从而确保试验结果的内部真实性。考核其外部真实性时,则需要将临床试验作为一个整体看待。临床试验过程中,无论试验组还是对照组,诊治措施均不宜偏离临床实际,如额外采取辅助措施或手段以确保试验对象的依从性或安全性。常见的额外措施包括为临床试验提供较好的技术条件与设施、安排高级别医生参与、采取有别于临床常规的给药途径和剂量等,以减少临床试验过程中的不良反应或副作用。而在推广应用时,实际发生不良事件/副作用的概率将大大增加。

(4) 试验结局指标和不良反应:临床试验所设置的结局指标(包括疗效、负效)也应满足实际临床需要,否则会降低临床试验结果的推广应用价值。为此,设置结局指标宜从几方面考虑:①优先设置长效指标。临床实践中对疾病预后的判断,往往基于长效指标而定。如药物干预高血压,其预后倾向于观察心、脑、肾等重要器官受损的不良事件发生率以及病死率等长效指标,而在临床试验中却多以收缩压/舒张压下降值等短效生物学指标为主^[12]。②审慎选用中间指标。在临床试验中使用中间指标应慎重,中间指标并不能等同于结局指标。如在药物治疗骨质疏松、预防骨折的RCT研究中,不宜用骨密度作为骨折的中间替代指标^[13]。③合理应用主观指标。在疾病谱转变及医学新模式背景下,患者主观评价或生存质量等结局指标,在预后评价中发挥的作用将越来越大,而在临床试验中,这类指标的应用现状并不理想。虽然临床试验中以生存质量作为结局指标者逐渐增多,但由于所用的量表与评分标准缺乏统一与规范,不同评价者的评价结果也不尽相同,直接限制了推广应用^[4]。④应全面设置结局指标,避免包括不良反应在内的重要指标遗漏或缺失。如在临床实践过程中,无论是医方还是患者均很关注药物的不良反应。若临床试验中未报告不良反应或报告不充分,将影响临床试验结果的推广应用。

另外还应收集同期未进入临床试验者,特别是合格研究对象的临床结局资料,并与临床试验中对照组进行差别比较,也有助于定量分析外部真实性。

上述4个方面涉及临床试验全程,即从试验设计、样本入选、随机分组、实施干预到结局观察等均可能影响临床试验的外部真实性。国外一些学者,如Rothwell^[2,8]将上述“试验对象及其来源和代表性”以及“试验结局指标和不良反应”又进一步细分,提出了包括试验场所、病例纳入过程、参与随机的病例特征、试验实施过程与日常临床实践的差异、结果测量与随访(包括治疗的不良反应)在内的6个方面内容,与本文归纳的四要素略有异同。

三、外部真实性的评价

围绕上述影响因素,结合国内临床试验的现状与前期研究结果^[18],进而提出评价国内临床试验外部真实性的相关标准、工具和主要流程。

1. 评价标准:考察外部真实性,难点在于选择合适的评价标准。按照外部真实性的定义,评价标准应选用临床常规或临床诊治日常模式。然而疾病的临床诊治,并没有一个绝对的模式,不同国家和地区其模式不同,即使是同一地区、同一医生在不同时期也不尽相同。尽管如此,形成一个相对固定的统一标准仍然可行。具体可借助诸如特尔菲二轮收敛法等手段^[14],得到某地、某个时期内相对固定的临床诊治常规。如以临床试验的研究问题为单元,随机选取某一地区或医疗机构,分两轮调查相关专业的医生:第一轮是将研究问题按照“PICOT”(受试者、干预、对照、结局、干预时间)的形式进行分解,再结合具体疾病、病情、病程、药物类别、剂量、用药途径、疗程、辅助措施、检查项目、结局观察指标等设计一个关于实际医疗过程与结局的开放式自评调查问卷。然后,对相关专业的医生进行抽样调查,并对收回的第一轮调查问卷汇总分析,得到实际诊治所需的医疗服务资源(包括卫生技术人员、医疗器械与药物、实验检查与大型设备检查等)的种类及其数量等基础信息(表1)。在综合首轮所有可能答案的基础上,重新设计二轮收敛式调查问卷,对同一批医生实施二轮调查,根据相关问题的回答频率,分析调查结果的一致性和收敛情况,进而形成一个公认的区域性诊治常规。在笔者参与的一项有关肺炎诊治的国际合作研究中,曾使用二轮特尔菲收敛法,获得了肺炎诊治的地区性模式^[14]。需要注意的是,采用特尔菲法所产生的诊治常规,有地域和时间限制,应定期加以更新。

以此常规为参考标准,就可逐一与临床试验中的研究所和实施环境、病例纳入及其过程、试验干预措施、选用的结

表1 临床实践常规过程及结局的评测(样式)

医疗服务资源的使用	使用比例	平均水平量
人力资源(各科医生、检验人员、护理人员)	-	-
各类医疗器械、药物	-	-
各类实验检查/大型设备检查	-	-

局指标等比对,基于两者间的吻合程度,综合评判临床试验的外部真实性。

2. 评价工具:目前有关临床试验真实性的评价工具,大多用于评价内部真实性^[15]。适用于外部真实性或适用性的评价工具不多,国外主要有:①INCLIN KMP协作组的RCT适用性评价工具^[16],围绕样本特征及其代表性,提出4条标准,分别考察疾病生物学特征、病例特征以及合并症构成差异等是否与临床结局有关,同时还比较了RCT中对照组与未纳入RCT者的临床效果。②“PROGRESS”评测是将临床试验样本的8个特征[place(居住地点)、race(种族及文化差异)、occupation(职业)、gender(性别)、religion(宗教信仰)、education(教育程度)、social-economic status(社会经济地位

或状况)和society(社会环境及社区小环境)]与实际病例逐一比对^[17]。若有不同,可能会影响实际应用效果。但这还是以样本代表性为主,仍有局限性。③Bornhof等^[15]制订了临床试验外部真实性评价标准,涉及26个问题,包括样本特征、干预措施、结局评估、研究设计和试验地点等。目前国内尚无现成的工具可供借鉴。

综合考虑临床试验外部真实性的众多影响因素,兼顾可操作性与信息可及性,在上述评价工具的基础上^[2,7,14-17],结合我国临床试验现状与前期研究结果^[18],提出一个半定量评估工具(表2),共计28项,包括设计方案与地点、样本代表性、干预与对照特征、结局与效果评估4个方面,每个方面下设4~10个数量不等的条目。每个条目又设置了完全符合、部分符合、完全不符合和不清楚4个备选答案。其中,设计方案与试验地点(评价试验设计方案是否能确保试验外部真实性、研究场所是否为日常临床实践场所)下设4个条目;因样本代表性易于量化、信息报告较为充分^[18],将“样本特征及其代表性”作为测试重点,设置4个条目,同时鉴于样本目标人群与病例总体特征的相似程度,又下设7个子条目;干预与对照特征方面(评价采取的干预措施是否可应用于临床实践),设置了6个条目;结局与效果评估(评价结局指标是否与临床实际有关、是否考虑了患者主观评价及不良反应等),下设7个条目。

3. 评价流程:基于上述评价标准和半定量评价工具,针对我国临床随机对照试验外部真实性的评价流程,描述如下:第一步是评价临床试验的内部真实性。若一个临床试验存在设计与方法学上的严重缺陷,试验结果本身的真实性差,则对其外部真实性的评价已无必要,可停止后续评价。第二步,在确保临床试验结果本身真实可靠的前提下,全面收集用于外部真实性评价的所需信息,主要包括:①临床试验中有关试验设计、样本入选、随机分组、干预措施及实施过程、结局观察指标等信息资料,重点收集流行病学资料以及患者分布特征信息,如年龄、性别、种族、地域、合并症、疾病分型等;②获取或建立相关疾病的临床诊治常规。先检索与复习文献,查找有无现成的诊治模式,若无,可通过特尔菲二轮收敛法建立。最后逐一比较RCT与临床诊治常规在病例、干预、过程与结局等方面的吻合程度,必要时进一步对样本代表性进行定量分析。

在评价外部真实性的整个流程中,根据目前国内外研究结果^[2,18],存在两大障碍:一是评价标准缺乏,二是临床试验相关信息报告不全,而无法评价。前者可以借助特尔菲法来制定,而后的解决则需要多方共同努力。临床试验结果能否推广应用,内部真实性是基础。相对于内部真实性,临床试验的外部真实性易被忽视。临床试验的研究者、医药企业、政府监管部门等对试验自身的真实性,即内部真实性尤为关注,故采取各种方法以最大限度地控制临床试验中可能出现的混杂与偏倚,至于试验结果能否推广应用,则较少顾及^[1,3]。“重内部真实性,轻外部真实性”,还反映在临床试验报告及其规范上。如2001年版CONSORT临床试验报告规

表2 国内RCT外部真实性评价工具

方面(维度)	条 目	解 释
设计方案与试验地点	设计方案中是否有涉及外部真实性的内容	是否报告了参与试验的医疗机构级别、分配比例和数量,受试者在各级医院分配比例是否与医院实际救治的比例相当
	选取的试验地点是否为常规诊治场所	若为多中心试验,中心的选取是否合理
	试验研究人员是否固定并经常保持联系	考察各试验场所实施者间执行标准是否一致,避免出现实施偏倚
	参与临床试验的医患关系是否独特	医患关系差,易致治疗信心不足、依从性低;相反,医生对患者过分关照易致霍桑效应
	符合纳入/排除标准的病例占日常临床救治的比例	
	诊断过程、手段及诊断者是否与日常临床实践无异	与区域性常规模式比较,是否使用过多的辅助检查以增加确诊率或依从性;是否采取特殊检查或检查仅由高水平检验师(医师)完成等
	样本目标人群与病例总体特征的相似程度	符合纳入/排除标准的患者与该地同期患者的一般特征是否相似,具体特征包括:
	—病情程度	—病情轻、中、重构成比是否相近
	—病程	—病程构成是否相近
	—病例个体差异	—目标人群是否过于集中
	—性别构成	—性别构成比是否相近
	—其他社会经济学特征	—参与医疗保险比例、收入水平是否相近
	—合并症	—合并症种类及构成比是否相近
	—辅助治疗	—辅助治疗种类及构成比是否相近
	实际入选病例与病例总体特征间是否在性别、年龄、病情相似	纳入的受试者与该地同期该病种流行病学资料提供的总体特征是否相似
干预与对照特征	临床试验实施准备阶段是否与日常临床实践模式无异	是否设置洗脱期;是否单独使用其他辅助药物准备;是否有特殊的术前准备措施
	药物试验剂量是否为常规剂量	试验剂量是否为推荐的常规剂量
	用药途径是否与常规相同	给药途径是否为常规推荐的途径
	干预期是否与常规无异	是否为常规推荐的疗程
	辅助治疗措施是否为常规方法	试验中辅助治疗措施是否为常规方法
	试验干预实施者在水平和经验上是否无异与日常临床实践	参与医生的级别及其比例是否过于集中
结局与效果评估	结局指标设置是否与临床需要一致	试验结局指标是否为终点结局指标或长效指标;如属于短效指标或中间指标,能否完全替代终点结局指标
	是否考虑了包括生存质量、患者主观评价及健康总体评价、依从和失访等在内的重要结局指标	
	试验结果检验方法及检验者是否与日常临床实践无异	是否采用过多或特殊的检验方法,检查实施者的级别与水平是否异于日常临床实践
	效应量有无临床意义或实际价值	效应量是否达到规定或公认的有临床和实际意义的最小值
	样本量是否足够	是否提供了样本含量计算方法及依据,按该试验效应量计算,其检验效能是否达标
	结论中是否考虑了临床重要性	结论中对该试验解决此类临床问题的实际意义及其推广是否作了客观说明
	是否将不良反应纳入观察及分析	

注:上述条目候选答案均设置为完全符合、部分符合、完全不符合、不清楚

范^[19],在22个条目中,只有1项涉及外部真实性内容。近期,这种情况已有所改善,在最新发布的CONSORT 2010年版中^[20],专门增列了2个条目(4a、4b),即研究对象的纳入过程以及研究场所和环境,均涉及外部真实性。

目前针对国内临床随机对照试验外部真实性及其影响因素的研究,还处于起步阶段。由于国内RCT的报告质量普遍较差^[18],很多评价所需信息缺失或未报告,无法全面评估

外部真实性,仅能对样本特征及其代表性等进行局部评价。如有研究表明^[18],在“国内药物治疗高血压临床试验”中,样本代表性较差且样本纳入过程报道不充分,直接影响了试验结果在高血压一般患者群中的推广应用。因此,目前当务之急是提高国内RCT的报告质量,特别是强化涉及外部真实性内容的报告力度。同时建议CONSORT临床试验报告规范,在未来的修订过程中,还应进一步增加“研究对象纳入过

程”、“临床试验过程中的诊治措施”等方面的考核条目,以全面规范和提高临床试验报告质量,促进临床试验结果的推广应用。

参 考 文 献

- [1] Glasgow RE, Green LW, Klesges LM, et al. External validity: we need to do more. *Ann Behav Med*, 2006, 31: 105-108.
- [2] Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: 'to whom do the results of this trial apply?' *Lancet*, 2005, 365: 82-93.
- [3] Persaud N, Mamdani MM. External validity: the neglected dimension in evidence ranking. *J Evaluat Clin Prac*, 2006, 12(4): 450-453.
- [4] David MK, Georgios K. Against pragmatism: on efficacy, effectiveness and the real world. *Trials*, 2009, 10: 48.
- [5] Roland M, Torgerson DJ. Understanding controlled trials: what are pragmatic trials? *BMJ*, 1998, 316(7127): 285.
- [6] Godwin M, Ruhland L, Casson I, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol*, 2003, 3: 28.
- [7] Dekkers OM, von Elm E, Algra A, et al. How to assess the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach. *Int J Epidemiol*, 2010, 39: 89-94.
- [8] Rothwell PM. Commentary: external validity of results of randomized trials: disentangling a complex concept. *Int J Epidemiol*, 2010, 39: 94-96.
- [9] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*, 2003, 361: 107-116.
- [10] Swanson GM, Wald AJ. Recruiting minorities into clinical trials: toward a participant-friendly system. *J Natl Cancer Inst*, 1995, 87: 1747-1759.
- [11] Britton A, McKee M, Black N, et al. Threats to applicability of randomized trials: exclusions and selective participation. *J Health Serv Policy*, 1999, 4: 112-121.
- [12] Uijen AA, Bakx JC, Mokkink HG, et al. Hypertension patients participating in trials differ in many aspects from patients treated in general practices. *J Clin Epidemiol*, 2007, 60: 330-335.
- [13] Li Z, Chines AA, Meredith MP. Statistical validation of surrogate endpoints: is bone density a valid surrogate for fracture? *J Musculoskel Neuron Interact*, 2004, 4(1): 64-74.
- [14] Page J, Heller RF, Kinlay S, et al. Where do developing world clinicians obtain evidence for practice: a case study on pneumonia. *J Clin Epidemiol*, 2000, 53(7): 669-675.
- [15] Bornhott G, Bergemann SM, Wolf U, et al. Checklist for the qualitative evaluation of clinical studies with particular focus on external validity and model validity. *BMC Med Res Methodol*, 2006, 6: 56.
- [16] Dans AM, Dans L, Oxman AD, et al. Assessing equity in clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol*, 2007, 60(6): 540-546.
- [17] Evans T, Brown H. Road traffic crashes: operationalizing equity in the context of health sector reform. *Inj Control Safety Promot*, 2003, 10(1): 11-12.
- [18] Hu J, Kang DY. Representation of samples in clinical trials of hypertension medications. *Chin J Evid-based Med*, 2008, 8(3): 199-202. (in Chinese)
胡晶, 康德英. 高血压药物临床试验中样本代表性的探讨. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(3): 199-202.
- [19] Moher D, Schulz KF, Altman DG, et al. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*, 2001, 285: 1987-1991.
- [20] Schulz KF, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *PLoS Med*, 2010, 7(3): e1000251.

(收稿日期:2010-12-18)

(本文编辑:张林东)

· 消息 ·

本刊现已实行“中华医学会信息管理平台”在线投稿

2010年中华医学会信息管理平台升级,本刊登录网址更新为中华医学会网站: <http://www.cma.org.cn>。在线投稿请点击首页上方“业务中心”。新老用户使用过程中具体注意如下:(1)第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效。(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件时信息不完整。如果遗忘密码,可以从系统自动获取,系统将自动把您的账号信息发送到您注册时填写的邮箱中。向中华医学会系列杂志中不同杂志投稿时无须重复注册,进入系统后即可实现中华医学会系列杂志间的切换。本刊的审稿专家可使用同一个用户名作为审稿人进行稿件审理和作者投稿。(3)作者投稿请直接登录后点击“个人业务办理”,然后点击左上角“远程稿件处理系统”,在页面右上角“选择杂志”对话框中的“中华流行病学杂志”再点击“作者投稿”。投稿成功后,系统自动发送回执邮件。作者可随时点击“在线查稿”,获知该稿件的审稿情况、处理进展、审稿意见、终审结论等;有关稿件处理的相关结果编辑部不再另行纸质通知。投稿成功后请从邮局寄出单位介绍信,来稿需付稿件处理费20元/篇(邮局汇款),凡未寄单位介绍信和稿件处理费者,本刊将对文稿不再做进一步处理,视为退稿。如有任何问题请与编辑部联系,联系电话:010-58900730, Email: lxbonly@public3.bta.net.cn。

本刊编辑部