

临床科研设计

王艾丽 博士 副研究员

苏州大学

临床流行病学

- ▶ 临床流行病学是在临床医学的领域内，引入了现代流行病学及统计学的有关理论。
- ▶ 是创新了临床科研的严格设计、测量和评价的方法学，从患者的个体诊治扩大到相应患病群体的研究，探讨疾病的病因、诊断、防治和预后的规律，力求研究结果的真实性和科学性，使获得的研究结论有充分的科学依据。
- ▶ 是临床医生从事临床医学科学研究和指导临床医疗实践的理论与方法学。

临床研究常用的设计方案与应用

- ▶ 临床研究关于病因学、危险因素、疾病的预防与治疗以及预后等的设计方案，根据科学论证强度以及研究者能否主动控制试验因素为标准，共分为四个等级。

一级设计方案：

- ▶ 为前瞻性随机研究设计方案，具有对照，研究者通过设计可以主动控制试验干预措施或可能影响研究结果的有关偏倚因素，因而论证强度佳。
- ▶ 在本级设计方案中，包括随机对照试验、半随机对照试验、群组随机对照试验、交叉试验、单个体的随机对照试验。

二级设计方案

- ▶ 属前瞻性，有对照组，但研究者不能主动控制试验干预措施，亦不能有效地控制若干偏倚因素对研究观测结果的影响。
- ▶ 在二级研究设计方案中，包括队列研究设计以及前-后对照试验。

三级设计方案：

- ▶ 多设有对照组，研究者不能主动控制试验干预或影响因-果效应的因素。所以论证强度属于第三级。但是新近发展的源于前瞻性队列研究特殊类型的病例-对照研究，又与传统队列研究的论证强度相当。
- ▶ 属于本级设计方案者包括横断面研究、病例-对照研究、非传统的病例-对照研究以及非
- ▶ 随机同期对照试验。

四级研究方案：

- ▶ 为叙述性研究，包括临床系列病例分析、个案总结以及专家评述等，这些均非严格科研设计的产物，而是观察的描述性经验或评述，所以，科学论证强度通常是弱的。

一、随机对照试验

▶ 1. 概况

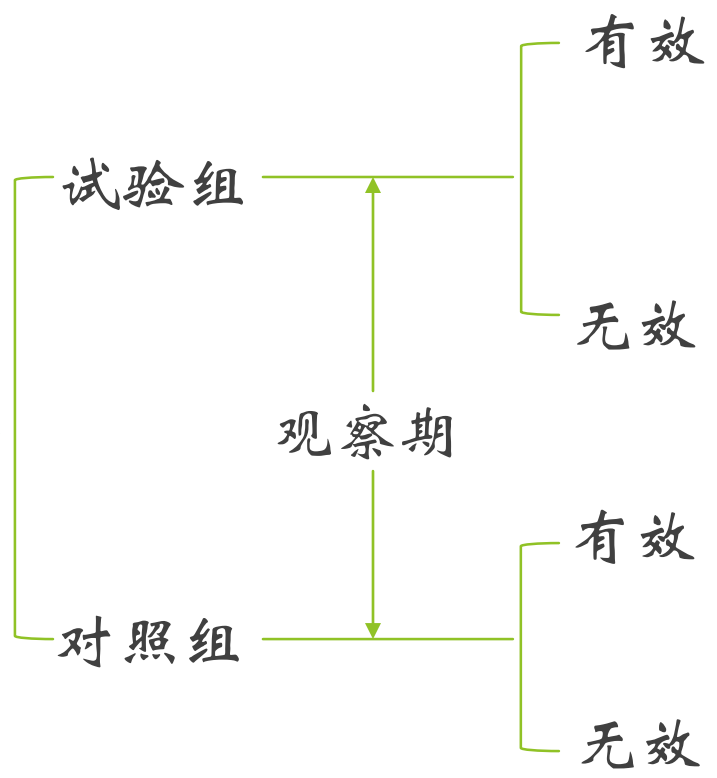
- ▶ 随机对照试验是采用随机分配的方法，将合格研究对象分配到试验组和对照组，然后分别接受相应的试验措施，在一致的条件或环境中，同步进行研究和观测试验效应，并用客观的效应指标对试验结果进行科学的测量和评价。

▶ 随机对照试验的设计模式



目标人群 → 合格人群 →

随机分配



▶ 临床治疗效果明显，根据临床经验可判断——如青霉素治疗大叶性肺炎、外科手术治疗阑尾炎等。

▶ 而慢性非传染性疾病，为多因素致病，发病机制复杂，必须进行以人体为研究对象的临床试验。

▶ 例：心肌梗死患者 → 室性心律失常 → 猝死

▶ 抗心律失常药：恩卡尼 ↓ 氟卡尼

减少室性心律失常的发作

▶ 随机对照试验 (CAST) 证明，该药明显增加猝死和死亡的风险。

▶ 2. 随机对照试验应用范围

- ▶ • 临床治疗或预防性研究：药物、手术、介入治疗、康复措施和筛查方法等等确切疗效，为正确的医疗决策提供信息。
- ▶ • 在特定的条件下，可用于病因学研究。例如：早产婴儿高浓度氧气疗法后，发现眼晶体后纤维组织增生导致视力障碍、失明。采用随机对照试验，一组早产儿采用高浓度氧疗，另一组采用低浓度氧疗，分析结果表明，视力障碍与高浓度氧疗有关，目前临床已淘汰该疗法。（已有研究证明对人体有害的因素不允许进行随机对照试验）
- ▶ • 非临床试验的系统工程：教育学和农业。

▶ 3. 随机对照研究的特点

▶ 优点：随机化分组增加可比性，较好的防止人为因素影响；研究对象采用严格、统一的诊断、纳入和排除标准，有利于验证研究结果及其推广应用价值；盲法增加结果的真实性和可靠性。

▶ 缺点：比较费时，人力、财力支出较大；在保证研究对象较好同质性的同时，也导致研究结果代表性和外部真实性受到一定限制；对照组措施不当或让受试者暴露于有害致病危险因素会违背医德。

二、非随机同期对照试验

▶ 1. 定义

- ▶ 试验分组不是根据随机化的原则进行，而是根据研究者或者患者意愿进行分组。
- ▶ 例如：早期适于手术根治的恶性肿瘤患者，不宜做是否手术的随机对照试验；临床有两种或以上治疗手段备选的疾病（如甲亢的¹³¹I和内科药物治疗）等。

▶ 非随机同期对照试验的设计原理与队列研究设计相似，设计模式与结果分析也与队列研究相似。

▶ 2. 结果分析

▶ · 两组连续性变量比较，采用成组 t 检验、方差分析或秩和检验。

▶ · 二分类资料两组疗效比较采用卡方检验。

▶ · 也可根据具体情况采用多因素分析。

三、交叉试验

▶ 1. 概述

▶ 交叉试验是对两组被观察对象使用两种不同的处理措施，然后将两种处理措施互相交换，使两组中的观察对象都能接受到两种处理措施，最后将结果进行对照比较的设计方法。

▶ 2. 应用范围

▶ 交叉设计的应用范围相对有限，主要集中在慢性疾病的治疗效果观察，特别是症状和体征反复在病程中出现的慢性疾病。如：溃疡病、支气管哮喘和抗高血压药物的筛选等。

▶ 对于发病急、病程短的疾病，如败血症、大叶性肺炎等显然不适合进行交叉试验。

四、队列研究

▶ 1. 概念

▶ 队列研究是将人群按是否暴露于某可疑因素及其暴露程度分为不同的亚组，追踪各组结局，比较亚组之间结局频率的变异，从而判定暴露因子与结局之间有无因果关联及关联大小的一种观察性研究方法。观察的结局主要是与暴露因子可能有关的结局。

▶ 2. 队列研究特点

- ▶ · 属于观察法；
- ▶ · 设立对照组；
- ▶ · 由“因”及“果”；
- ▶ · 能明确暴露与疾病的因果联系。

▶ 3. 队列研究的种类

- ▶ · 前瞻性队列研究：研究开始时暴露因素已经存在，但疾病尚未发生，研究结局要通过前瞻观察一段时间才能得到。
- ▶ · 历史性队列研究：研究开始时暴露和疾病均已发生，即结局是从历史资料中获得。适用于诱导期和潜伏期长的疾病，或者特殊暴露职业人群的研究。仅在具备详细、准确和可靠文字资料的条件下适用。
- ▶ · 双向性队列研究：即在历史性队列研究之后，继续进行一段时间的前瞻性队列研究。

四、前-后对照研究

▶ 1. 概述

- ▶ 属二级设计方案，是前瞻性研究，将两种不同的处理措施或两种治疗方法，在前、后两个阶段分别应用于被观察对象。可以是同病例（自身前后对照研究），也可以是不同病例（不同病例前后对照研究）。

▶ 2. 前后对照研究应用范围

- ▶ · 自身前后对照研究：适用于慢性病或慢性复发性疾病，同病例在前后两个阶段接受两种不同处理措施，最后对其效果进行比较分析。要求第一阶段与第二阶段的观察期或用药期必须相等，两阶段之间应有洗脱期。
- ▶ · 不同病例前后对照：两种治疗措施间隔时间可长可短，长可达数年。又称历史性对照研究。一般以回顾性资料作为对照组，现在开始的前瞻性资料作为试验组。不能排除个体差异。

五、病例-对照研究

▶ 1. 概念

- ▶ 病例-对照研究是选择一组患有研究疾病的人作为病例组，一组不患有研究疾病的人作为对照组，比较两组间研究因暴露的暴露率或暴露水平的差异，以判断疾病与研究因素的关系。因为是比较既往的暴露史，在时间上是“回顾性”的，又称回顾性研究。

▶ 2. 病例-对照研究特点

- ▶ · 按发病与否分成病例组与对照组；
- ▶ · 调查的暴露情况是由研究对象从现在对过去的回归；
- ▶ · 由“果”推“因”；
- ▶ · 病例-对照研究受到回顾性观察方法的限制，不能证实因果关系，只能通过比较两组暴露率来分析暴露与疾病是否有关联。

▶ 3. 病例-对照研究应用范围

- ▶ ·探索病因和危险因素：如吸烟与肺癌的关系、孕早期服用反应停（沙利度胺）与婴儿短肢畸形等经典的病例-对照研究。
- ▶ ·研究药物的不良反应：因为RCT等试验性方法受到医学伦理学的限制无法实施。
- ▶ ·评价治疗效果和预后：适用于发生率很低的疾病或事件，因为很难进行随机对照试验。

六、非传统病例对照研究

- ▶ 1. 巢式病例对照研究
- ▶ 2. 病例-队列研究
- ▶ 3. 病例-病例对照研究
- ▶ 4. 病例交叉（自身）对照研究

七、横断面研究

▶ 1. 概念

▶ 横断面研究又称现况研究，是在特定时间内研究特定范围人群中疾病或健康状况的分布，描述与疾病或健康状况关系的流行病学研究方法。

▶ 2. 类型

▶ · 普查：全面调查。如人口普查。

▶ · 抽样调查：在某人群总体中按一定随机原则抽取部分有代表性个体进行调查。

九、叙述性研究

▶ 1. 概念

- ▶ 叙述性研究是流行病学研究方法中最基本的研究类型。研究者将现有临床资料进行叙述描写，统计分析，得出结论。论文形式包括病例分析、个案报道、专题评述、专家经验和编者的话等。

▶ 2. 特点

- ▶ 叙述性研究常为分析性研究或试验性研究的前奏。如霍乱、疯牛病、艾滋病、SARS的发现，就是对特殊病例临床表现的分析总结，经过基础医学的研究发现新的病原体。

临床科研设计的原则与方法

- ▶ 1. 随机化
- ▶ 2. 对照
- ▶ 3. 盲法试验
- ▶ 4. 验前基线可比性

临床研究应遵守的伦理学原则

- ▶ 知情同意
- ▶ 伦理委员会审查

研究对象样本量的计算

- ▶ 正确地估算样本量是临床科研设计中的一项重要内容，是在保证科研结论条件下，所确定的最少观察例数。
- ▶ 应根据设计要求选择一定数量的样本，以确保研究结果能获得科学可靠的结论。
- ▶ 样本量偏小——结果不稳定，检验效能低，易出现假阴性结果。
- ▶ 样本量过大——临床研究难度增大，造成人力、物力、时间和经济上的不必要浪费。

医学文献检索的重要性

原哈佛大学医学院的院长Sydney Burwell博士曾说过：“医学生在学校接受的知识，10年后有一半可能是错误的，而可悲的是没有人能预测哪一半是错误的。”

因此，为了避免过时、错误知识的误导，我们需要不断查寻新的文献资料，掌握学科发展的历史、现状和发展趋势，更新知识结构。而如何在众多的医学刊物和数据库中快速、有效地查寻相关领域的最佳信息，具有重要意义。

谢谢！