

流行病学实验

实验是验证假设的最好方法

第一节 概述

一、意义 历史的教训

例一：

◆ 30-40 年代肺结核的治疗

- 金的化合物—被认为是特效药
- 鱼肝油
- 钙
- 异地（高原或海滨）疗养
- 气胸气腹
- 肺切除
-

◆ 40-50 年代

- 随机对照临床试验，否定了上述疗法
- 证明链霉素、对氨柳酸和异烟肼有效，并证实联合使用其中两种比单用一种更好

例二：

◆痢疾杆菌噬菌体预防痢疾

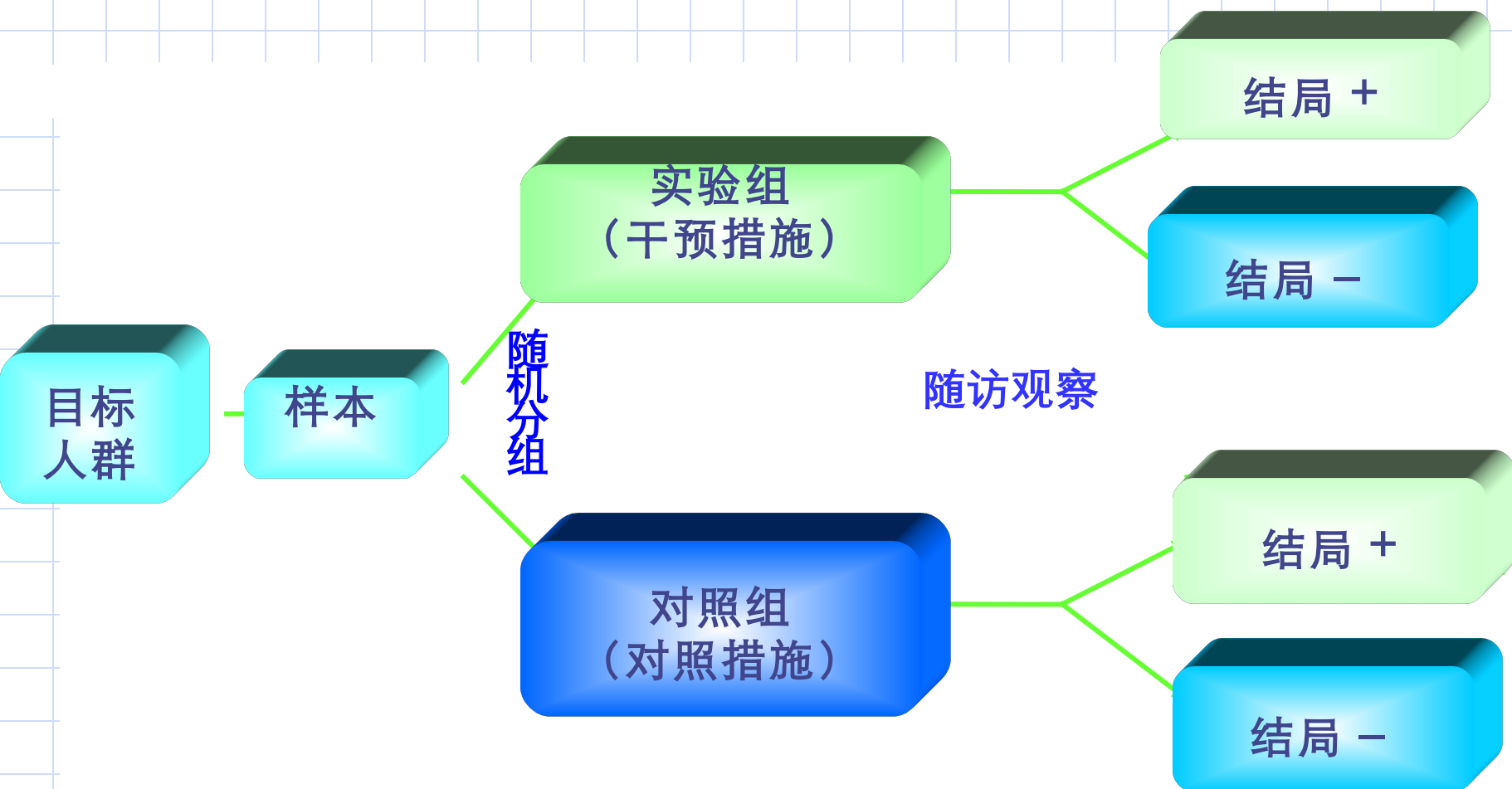
例三

门静脉分流术与肝硬化

目前仍然有很多问题要评价

提高生活中辨伪能力

二、定义： 在研究者的控制下， 对人群施加某种因素或干预措施， 亦或清除某种因素， 以观察其对发生疾病或者健康状况的影响。



实验流行病学研究原理示意图

三、基本特点：

前瞻 前瞻性研究

干预 施加一种或多种人为干预处理

随机 研究对象随机分配到比较组

对照 有平行的、可比的实验组和对照组

四、流行病学实验的用途

1. 干预措施的效果评价
2. 评价某种新的治疗药物，疗效或制剂的效果
3. 探讨疾病的病因
4. 医疗保健措施的评价

五、三要素

1. 研究对象

根据目的确定

代表性

入选标准

排除标准

2. 研究因素

- ◆根据目的确定

- ◆明确的定义

- ◆客观的测量方法

- ◆试验应能回答当初提出的问题，应能鉴别出处理因素（受试药物）的净效应

◆如果问题是：某种中药能否治疗维生素 A 缺乏症

试验组：中药 + 猪肝

设立空白对照

不能回答所提出的问题

应设计为：

试验组——中药

对照组——空白或安慰剂

◆如果问题是：‘中药 + 猪肝’ 是否比
单用猪肝更好？

试验组： 中药 + 猪肝

对照组： 猪肝

◆如果要同时回答上述两个问题

试验组 1： 中药

试验组 2： 猪肝

试验组 3： 中药 + 猪肝

对照组： 空白或安慰剂

◆处理因素还可以考虑设计几个剂量梯度，以确定不同剂量间的疗效有无差异，找出最佳剂量。

- 低剂量组
- 中等剂量组
- 高剂量组

3. 结局变量

◆要求：

客观、敏感、特异、可行。

◆猪蹄甲和穿山甲对炎症的治疗效果的 效应变量

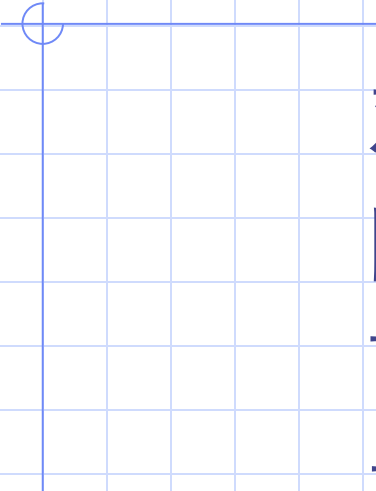
体重

阑尾重量

阑尾体积

纸片肉芽肿的湿重、干重

六、基本原则



对照
随机
盲法
重复

1. 设立对照组

(1) 为什么必须设立对照组

1) 通过对照组可取得研究指标的数据差异

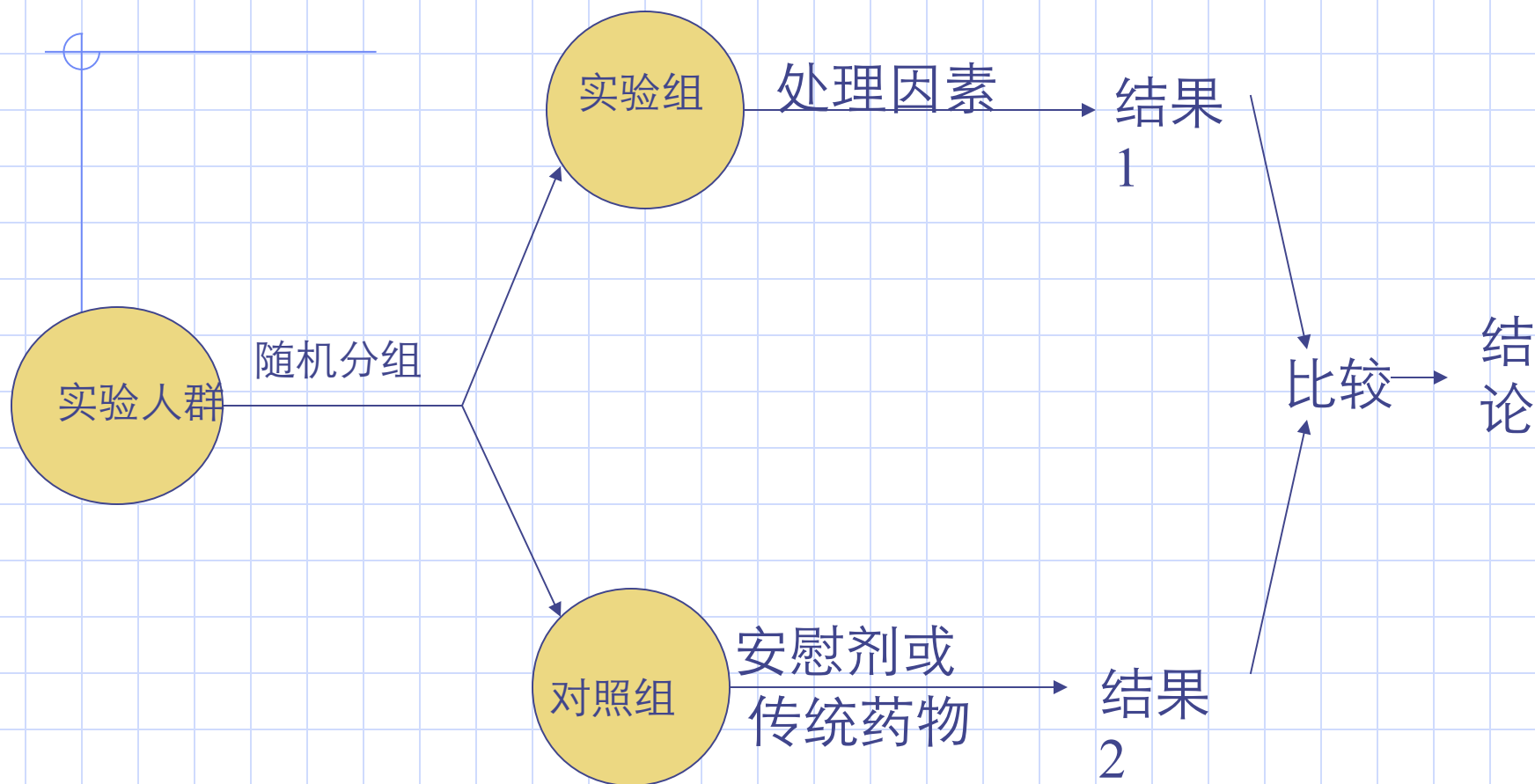
2) 通过对照组可清除被试因素以外的其它因素对结果的影响

(2) 影响实验效应的因素

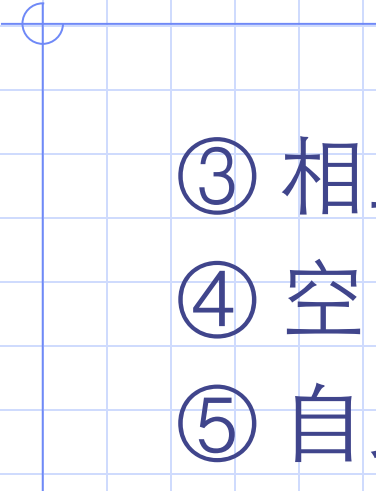
- 1) 不能预知的结局
- 2) 向均数回归
- 3) 霍桑效应
- 4) 安慰剂效应
- 5) 潜在的未知因素的影响

(3) 常用的对照形式

- ① 标准疗法对照
- ② 安慰剂对照



安慰剂是外形、颜色、大小、味道与受试药物完全一样，但对实验结果无任何影响的一种物质，如可用糖片或生理盐水作为安慰剂。

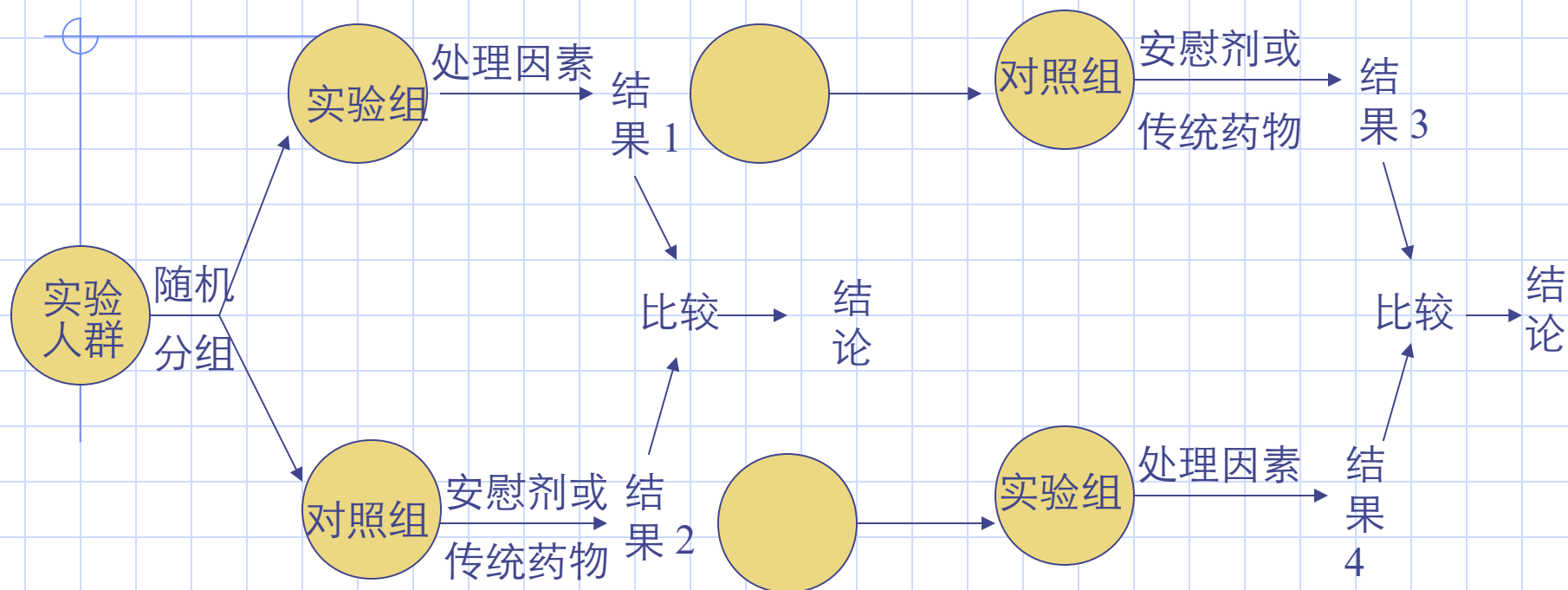


③ 相互对照

④ 空白对照

⑤ 自身对照

⑥ 交叉对照



- ◆强调对照组的可比性：各组间除实验因素外，其他因素完全一致
- ◆各组结局差异才能归因与实验因素

2. 随机化分组

(1) 目的：平衡实验组、对照组已知和未知的混杂因素，从而提高两组的可比性，避免造成偏倚

(2) 常用分组方法

1) 简单随机化

掷硬币、抽签、随机数字

例 1：采用随机数字表把 20 人随机分为 2 组。

A. 给 20 人编号

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
随机数字																				
分组																				

B. 给每个人查一个一位数的随机数字

规定，凡 0~4 分到 A 组，5~9 则分到 B 组。

1 0 0 0 个随机数字

	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
01	15389	85205	18850	39226	42249	90669	96325	23248	60933	26927
02	85941	40756	82414	02015	13858	78030	16269	65978	01385	15345
03	61149	69440	11286	88218	58925	03638	52862	62733	33451	77455
04	05219	81619	10651	67079	92511	59888	84502	72095	83463	75577
05	41417	98326	87719	92294	46614	50948	64886	20002	97365	30976
06	28357	94070	20652	35774	16249	75019	21145	05217	47286	76305
07	17783	00015	10806	83091	91530	36466	39981	62481	49177	75779
08	40950	84820	29881	85966	62800	70326	84740	62660	77379	90279
09	82995	64157	66164	41180	10089	41757	78258	96488	88629	90279
10	96754	17676	55659	44105	47361	34833	86679	23930	53249	27083
11	34357	88040	53364	71726	45690	66334	60332	22554	90600	71113
12	06318	37403	49927	57715	50423	67372	63116	48888	21505	80182
13	62111	52820	07243	79931	89292	84767	85693	73947	22278	11551
14	47534	09243	67879	00544	23410	12740	02540	54440	32949	13491
15	98614	75993	84460	62846	59844	14922	48730	73443	48167	34770
16	24856	03648	44898	09351	98795	18644	39765	71058	90368	44104
17	96887	12479	80621	66223	86085	78285	02432	53342	42846	94771
18	90801	21472	42815	77408	37390	76766	52615	32141	30268	18106

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
随机数字	6	1	1	4	9	6	9	4	4	0	1	1	2	8	6	8	8	2	1	8
分组	B	A	A	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	B	B	B	A	A	B

结果 20 个病人中分到 A 组的有 11 人，
而分到 B 组有 9 人。

显然两组人数很不平衡。

各组样本量相等的随机分组方法

例 2：将 12 个实验单位随机等分为
A、B、C 3 组

A. 先将 12 个实验单位编号。

B. 然后从随机数字表为每个单位查 12 个
两位随机数字，将随机数字排序，得序号。

规定序号 1 ~ 4 者为 A 组、5 ~ 8 者为
B 组、9 ~ 12 为 C 组。

[illegible]

1 0 0 0 个随机数字

	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49
01	15389	85205	18850	39226	42249	90669	96325	23248	60933	26927
02	85941	40756	82414	02015	13858	78030	16269	65978	01385	15345
03	61149	69440	11286	88218	58925	03638	52862	62733	33451	77455
04	05219	81619	10651	67079	92511	59888	84502	72095	83463	75577
05	41417	98326	87719	92294	46614	50948	64886	20002	97365	30976
06	28357	94070	20652	35774	16249	75019	21145	05217	47286	76305
07	17783	00015	10806	83091	91530	36466	39981	62481	49177	75779
08	40950	84820	29881	85966	62800	70326	84740	62660	77379	90279
09	82995	64157	66164	41180	10089	41757	78258	96488	88629	90279
10	96754	17676	55659	44105	47361	34833	86679	23930	53249	27083
11	34357	88040	53364	71726	45690	66334	60332	22554	90600	71113
12	06318	37403	49927	57715	50423	67372	63116	48888	21505	80182
13	62111	52820	07243	79931	89292	84767	85693	73947	22278	11551
14	47534	09243	67879	00544	23410	12740	02540	54440	32949	13491
15	98614	75993	84460	62846	59844	14922	48730	73443	48167	34770
16	24856	03648	44898	09351	98795	18644	39765	71058	90368	44104
17	96887	12479	80621	66223	86085	78285	02432	53342	42846	94771
18	90801	21472	42815	77408	37390	76766	52615	32141	30268	18106

编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
随机数字	15	38	9 8	52	05	18	85	03	92	26	42	24
序号	3	7	12	9	2	4	10	1	11	6	8	5
组别	A	B	C	C	A	A	C	A	C	B	B	B

◆注意：

随机数字位数不应小于研究单位数。
如果随机数字重复，舍弃，查后一个
各组例数不等时，可调整各组包括的
序号数。

2) 区组随机化

将研究对象按一定条件分为区组
每个区组内随机分组
研究对象少时用

例：将 24 例病人随机分至 A 和 B 两组，先将病人分为含量为 4 ~ 6 个区组（性别相同、年龄相近、病情轻重相同）。

每个区组 4 名病人的分配可以有以下

1	2	3	4	5	6
A	B	A	B	A	B
A	B	B	A	B	A
B	A	A	B	B	A
B	A	B	A	A	B

然后，可以用抽签随机排列 1 ~ 6 个区组数，假如为 **3,2,1,4,5,6**，则病人按以下区组随机化分配

分配序号

3

2

1

病例号

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

分组

A

B

A

B

B

B

A

A

A

A

B

B

分配序号

4

5

6

病例号

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

分组

B

A

B

A

A

B

B

A

B

A

A

B



◆优点：

各组样本量均衡
可比性好

3) 分层随机化

根据影响结局最大的因素将病人分为若干实验层，
然后在层内随机分配病人到治疗组或对照组。

◆**优点：**增加组间均衡性，提高实验效率

◆**缺点：**分层因素不能太多

◆4). 整群随机分组

按社区或较大的群组分组

3、盲法的应用

目的：排除主观因素的影响。

- (1). 单盲：只有研究者了解分组情况，研究对象不知道自己是否是实验组还是对照组
 - (2). 双盲：研究对象和研究者都不了解实验分组情况，而是由研究设计者来安排和控制全部实验
 - (3). 三盲：不但研究者和研究对象不了解分组情况，而且负责资料收集和分析的人员也不了解分组情况，从而较好地避免了偏倚
- 开放实验：**研究者和研究对象均知道实验组和对照组的分组情况，实验公开进行

盲法	设盲对象		
	受试者	观察者	结局评估或 数据分析者
不盲	×	×	×
单盲	√	×	×
双盲	√	√	×
三盲	√	√	√

4 重复

适宜样本含量

多次实验

七、分类

(一) 根据研究场所和研究对象基本单位

1. 现场实验：社区或现场开展；

接受干预措施的基本单位是个人。

2. 社区实验：社区或现场开展

接受干预措施的基本单位是社区或亚人群。

3. 临床实验：医院或其他医疗环境开展；

接受干预措施的基本单位是个人。

(二) 真实验与类实验

1. 真实验：必须具备前述四个基本特点
2. 类实验：因为受实际条件所限不能随机分组或不能设立平行的对照组

(1) 不专设对照组：自身前后对比或与他人结果对比

(2) 没有随机分组：对照组与实验组不是随机划分的

第二节 现场实验和社区实验

一 定 义

现场试验和社区试验均是以自然人群人作为研究对象、在现场环境下进行的干预研究，但前者接受干预措施的基本单位是个人，后者接受干预措施的基本单位是整个社区，或某一人群的各个亚人群。

二、基本原则与步骤

- (一) 明确研究目的
- (二) 设计类型
- (三) 研究对象的选择
- (四) 确定实验现场
- (五) 样本大小的确定
- (六) 随机化分组
- (七) 设立对照
- (八) 盲法的应用

(一) 明确研究目的

评价预防措施效果
病因或危险因素评估
评价卫生服务措施质量
评价公共卫生策略

二、设计类型

- 随机对照试验
- 整群随机对照试验

(二) 研究对象的选择

- ◆ 根据目的确定研究对象
- ◆ 对干预措施有效
- ◆ 预期发病率较高
- ◆ 干预对其无害
- ◆ 能将实验坚持到底
- ◆ 依从性 (compliance) 好

(三) 确定实验现场

- 人口稳定，流动性小，并有足够的数量
- 疾病发病率在该地区较高而且稳定
- 评价疫苗免疫学效果时，选择近期内未发生该疾病流行的地区
- 有较好的医疗卫生条件
- 领导重视，群众愿意接受，协作条件较好

(四) 样本量确定

- 干预措施实施前、后研究人群中研究事件的发生率
- 第 I 型 (α) 错误出现的概率
- 第 II 型 (β) 错误出现的概率
- 单侧检验或双侧检验
- 研究对象分组数量

样本量计算：

➤ 非连续变量样本量计算：

$$N = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

p_1 ：对照组发生率

p_2 ：试验组发生率

\bar{p} ：($p_1 + p_2$) / 2

Z_{α} ：为 α 水平相应的标准正态差

Z_{β} ：为 $1-\beta$ 水平相应的标准正

态差

N：为计算所得一个组的样本大小

例如：假设**对照组**的发病率为 40%，通过**干预措施**发病率下降到 20% 才有推广使用价值，规定 α 水平为 0.01， β 水平为 5%，把握度（ $1-\beta$ ）为 95%，本研究为双侧检验，问两组要观察多少人？

$$p_1=40\% \quad p_2=20\% \quad Z_\alpha \quad Z_\beta \quad 6-1 \quad Z_\alpha \quad 2.58 \quad Z_\beta \quad 1.64,$$

$$\bar{p} = 0.4+0.2 / 2=0.3$$

：

$$N = \frac{[2.58\sqrt{2(0.3)(0.7)} + 1.64\sqrt{0.4(0.6) + 0.2(0.8)}]^2}{(0.4 - 0.2)^2}$$

$$= \frac{[1.67 + 1.04]^2}{0.04} = \frac{7.34}{0.04} \approx 184$$

即每组需观察 184 例

不同 α 或 β 水平的 Z_α 和 Z_β 值的标准正态差简表

α (或 β)	单侧检验时 Z_α (或 Z_β^*)	双侧检验 Z_α
0.005	2.58	2.81
0.010	2.33	2.58
0.025	1.96	2.33
0.05	1.64	1.96
0.1	1.28	1.64
0.2	0.84	1.28

* 双侧检验时 Z_β 与单侧检验时相同

➤ 连续变量样本量计算：

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

σ ：为估计的标准差

d ：为两组连续变量均值之差

Z_{α} 、 Z_{β} 和 N 所示意义同上述计数资料的计算公式

以上公式适用于 $N \geq 30$ 时

例如：假设合理膳食可以使干预组的血清胆固醇水平较对照组降低 15mg/dl，已知从其他资料获得胆固醇方差为 $(25\text{mg/dl})^2$ ，本设计为双侧检验， α 水平为 0.05、 β 为 0.05，试计算各组样本数。

σ 为 25， d 为 15，从表 6 - 2 查得 Z_α 为 1.96， Z_β 为 1.64，代入公式：

$$N = \frac{2(1.96 + 1.64)^2 \cdot 25^2}{15^2} = 72 \quad \text{即每组需观察 72 例}$$

□ □ □ □ □ □ □
□

$$\sigma = \frac{\overline{X}_c - \overline{X}_t}{S} = \frac{215 - 200}{25} = 0.6$$

每组需样本大小为 74 例
，与公式计算法接近

(五) 随机化分组

- 简单随机分组 (simple randomization)
- 分层随机分组 (stratified randomization)

(六) 设立对照

- ◆ 随机对照：空白、安慰剂
- ◆ 自身对照
- ◆ 历史对照

(七) 盲法的应用

➤ 单盲

➤ 双盲

➤ 三盲

三 资料收集与分析

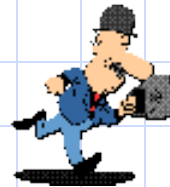
(一) 偏倚的防止

1. 排除 (exclusions) :

随机分组前，有禁忌症、无法追踪者、可能失访者、拒绝参加者、不符合研究标准者

经过排除后，其结果可减少偏倚，但可能影响研究结果的外推 (extrapolation of the result)，被排除的研究对象愈多，结果推广的面愈小。

研究对象



2. 退出 (withdrawal)

➤ 不合格 (ineligibility)



➤ 不依从 (noncompliance)

实验组成员不遵守干预规程，相当于退出 (drop-out) 实验组，
对照组成员不遵守对照规程而私下接受干预规程，相当于加入
(drop-in) 实验组。

研究对象不遵守实验规程的原因一般有以下几种：

- ① 实验或对照措施有副作用。
- ② 研究对象对实验不感兴趣。
- ③ 研究对象的情况发生改变，如病情加重等。



➤ 失访 (loss to follow-up)



(二) 随访

- ◆ 结局资料
- ◆ 副作用
- ◆ 协变量

(三) 实验效果主要评价指标的计算

- 用定性指标并尽可能用客观定量指标
- 测定方法有较高的真实性和可靠性
- 易于观察和测量，易为受试者所接受

➤ 评价治疗措施效果主要指标

- 有效率 (effective rate)
- 治愈率 (cure rate)
- 病死率 (case fatality rate)
- 生存率 (survival rate)

- 有效率 (effective rate)

$$\text{有效率} = \frac{\text{治疗有效例数}}{\text{治疗的总例数}} \times 100\%$$

治疗有效例数应包括治愈人数和好转人数

- 治愈率 (cure rate)

$$\text{治愈率} = \frac{\text{治愈人数}}{\text{治疗人数}} \times 100\%$$

- **病死率 (case fatality rate)**

$$\text{病死率} = \frac{\text{因某病死亡人数}}{\text{某病受治疗人数}} \times 100\%$$

- **生存率 (survival rate)**

$$\text{N年生存率} = \frac{\text{N年存活的病例数}}{\text{随访满N年的病例数}} \times 100\%$$

➤ 评价预防措施效果主要指标

- 保护率 (protective rate , PR)
- 效果指数 (index of effectiveness, IE)
- 抗体阳性率
- 抗体几何平均滴度 (GMT)

● 保护率 (protective rate, PR)

$$\text{保护率} = \frac{\text{对照组发病(或死亡)率} - \text{实验组发病(或死亡)率}}{\text{对照组发病(或死亡)率}} \times 100\%$$

$$PR_{95\% \text{可信限}} = PR \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{P_1^2} \times \frac{P_2 Q_2}{n_2} + \frac{p_2^2}{P_1^4} \times \frac{P_1 Q_1}{n_1}} \times 100\%$$

n_1 、 n_2 分别为对照组、实验组人数

P_1 、 P_2 分别为对照组、实验组发病

率

$$Q_1 = 1 - P_1, \quad Q_2 = 1 - P_2$$

- 效果指数 (index of effectiveness, IE)

$$\text{效果指数} = \frac{\text{对照组发病(或死亡)率}}{\text{实验组发病(或死亡)率}}$$

- 抗体阳性率

$$\text{抗体阳性率} = \frac{\text{抗体阳性人数}}{\text{检查总人数}} \times 100\%$$

- 抗体几何平均滴度 (GMT)

$$GMT = (Anti \log_2 m) \times C \quad \text{或} \quad GMT = 2^m \times C$$

C : 编码滴度为零时, 血清稀释倍数之倒数。

M: 编码滴度之算术均数。

➤ 治疗措施效果的考核还可用病情轻重、病程长短及病后携带病原状态、后遗症发生率、复发率等指标评价

➤ 考核病因预防可用疾病发病率、感染率等指标评价

➤ 慢性非传染性疾病评价指标常用中间结局变量：

- 人群认知、态度、行为改变
- 行为危险因素变化，如控烟、合理膳食、体育运动、高危人群的生活指标等
- 生存质量变化，包括生理机能、心理机能、社会机能、疾病症状体征、对健康感受和满意程度等主要方面
- 干预投入、产出效果评价等

（四）效果指标的比较

χ^2 检验、t 检验等。

五 流行病学实验注意的问题

- 预实验
- 有益无害
- 公平选择研究对象
- 获得社区知情同意
- 对照组措施的选择和“善后”处理
- 较长试验期限导致“延误”问题

第三节 临床试验

一 定义

二 研究设计与步骤

三 资料收集与分析

四 注意的问题

一定义

在医院等医疗环境以病人为研究对象，通过比较治疗组与对照组的结果确定某项治疗或预防措施的效果与价值的一种前瞻性研究。

二、研究设计与步骤

(1) 明确目的:

评价药物、疗法

预后研究

病因研究

(二) 研究对象

- ◆患者：诊断明确
- ◆统一、明确的入选标准
- ◆研究对象从实验获益
- ◆依从性好
- ◆老、弱、幼、孕妇——慎重

(三) 研究因素

- ◆ 药物、疗法、预后因素等
- ◆ 药名、生产厂家、批号、含量、纯度、配制方式、用量、用法、有效期
- ◆ 疗法标准化
- ◆ 预后因素明确定义

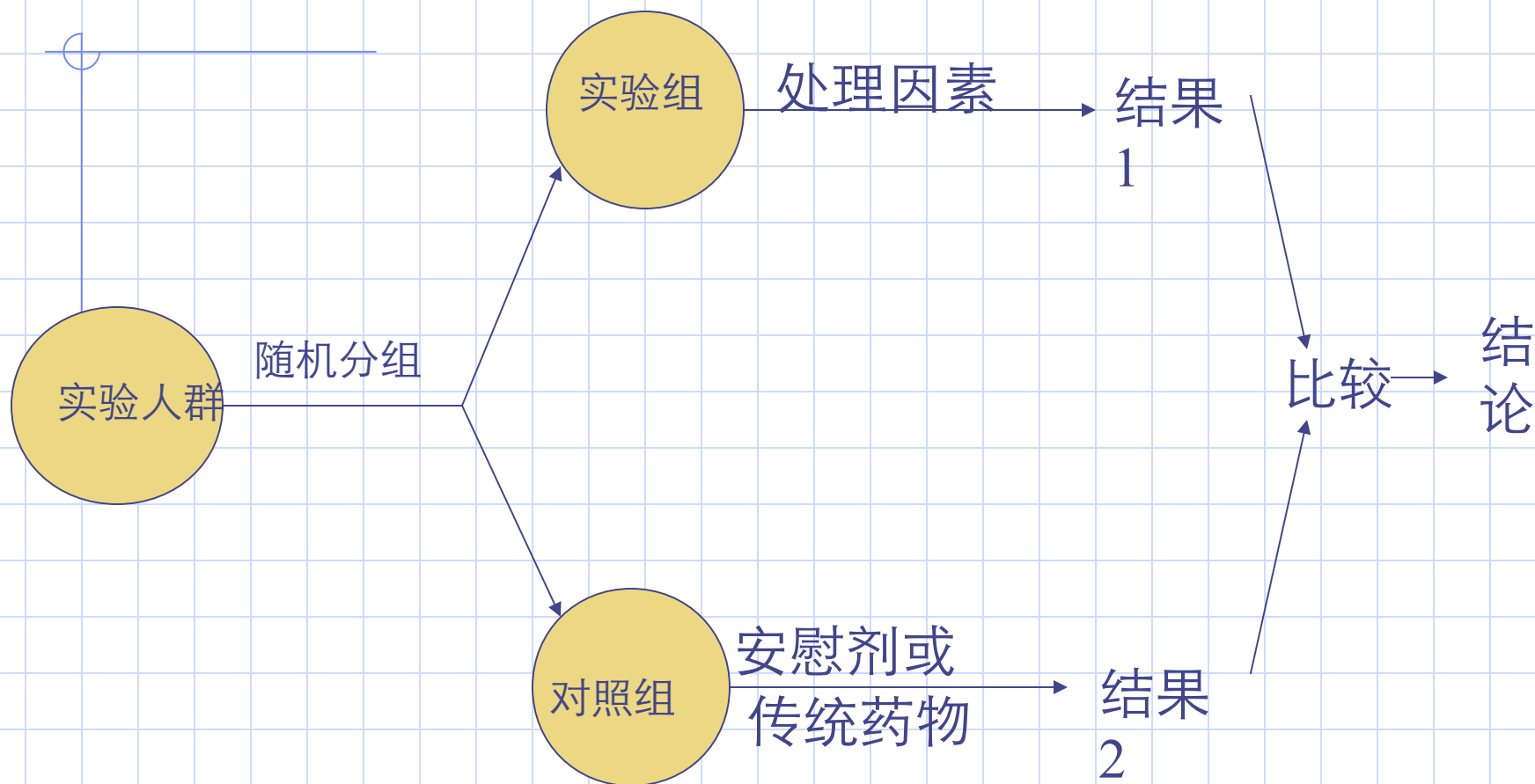
(四) 基本原则

- ◆ 随机 (randomization)
- ◆ 对照 (control)
- ◆ 重复 (replication)
- ◆ 盲法 (blinding)
- ◆ 多中心 (multicentre)
- ◆ 医学伦理 (ethics)

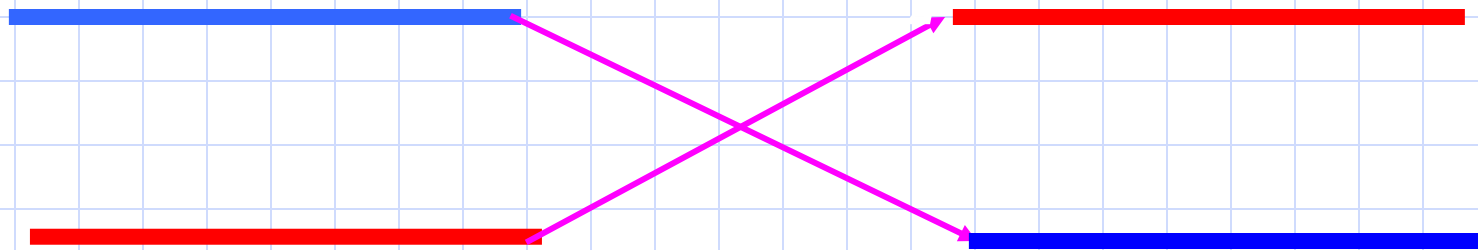
(五) 基本设计类型

- ◆ 平行设计
- ◆ 交叉设计
- ◆ 析因设计
- ◆ 序贯设计

◆ 平行设计：随机对照试验



交叉设计



洗脱期

时间方向

◆ 析因设计

≥ 2 个研究因素，分析交互作用

交互作用 当处理因素中的某个因素因质或量发生改变时，使其它因素的实验效应的强度发生改变。

解决的问题

两个或以上处理因素的各处理水平间的均数有差异?

两个或以上处理因素之间有交互作用?

例如 拟比较两种药物对高血压病人的疗效，同时分析两药物有无交互作用。

研究分为四组

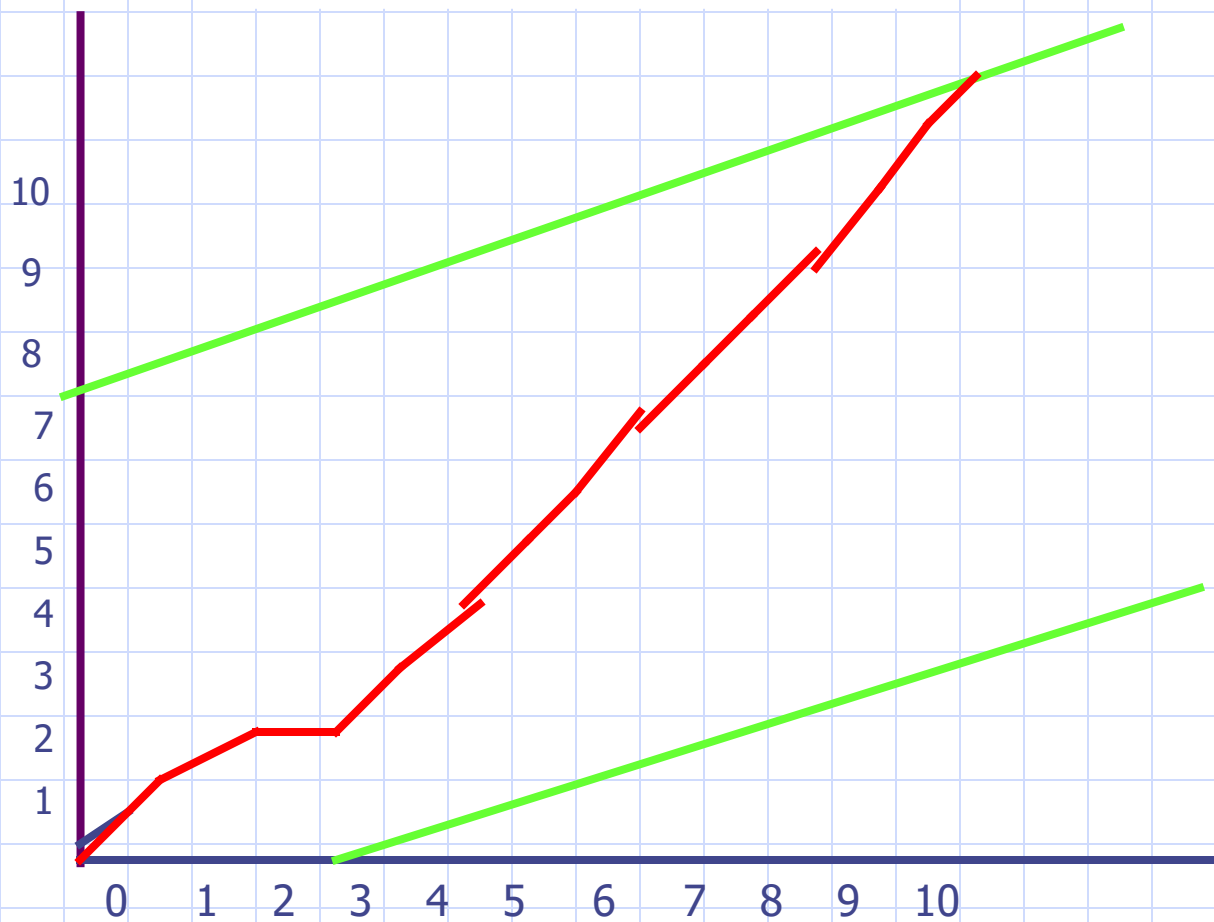
- ① 一般疗法（A 药和 B 药均不用）
- ② 一般疗法 + A 药（用 A 不用 B）
- ③ 一般疗法 + B 药（用 B 不用 A）
- ④ 一般疗法 + A 药 + B 药（AB 均用）

◆序贯设计

前述各种设计方法属固定样本的试验

序贯设计试验是对研究对象逐一试验逐一分析，一旦得出接受或拒绝 H_0 的结论，立即停止试验，属非固定样本的试验。

序贯试验



(六) 样本含量

(七) 盲法

三、资料收集与分析

资料收集

- ◆ 结局变量
- ◆ 不良反应
- ◆ 协变量



◆ 资料分析

有效率

治愈率

病死率

不良事件发生率

生存率

◆ 相对危险度降低 (RRR)

$$RRR = \frac{\text{对照组事件发生率} - \text{试验组事件发生率}}{\text{对照组事件发生率}}$$

◆ 绝对危险度降低 (ARR)

$$ARR = \text{对照组事件发生率} - \text{试验组事件发生率}$$

◆ 需要治疗人数 (NNT)

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

为防止 1 例不良结局或获得 1 例有利结局，需要干预的人数。

四 注 意 问 题

（一）临床依从性（clinical compliance）

指患者执行医嘱的程度



➤ 衡量依从性方法：

$$\text{依从性} = \frac{\text{患者已经服用的处方药量}}{\text{处方的药物总量}} \times 100\%$$

- 计数患者剩余的处方药量
- 药物水平测定方法
- 从治疗预期效果分析依从性
- 直接询问病人

➤ 低依从性原因：

- 患者文化素养及医学知识限制
- 疾病症状不明显或轻微，尚未影响患者健康、生活和工作
- 因经济和社会原因不能接受有效、系统的治疗
- 某些治疗过于复杂或疗程太长，患者不易坚持
- 某些措施毒副作用太大，使患者终止治疗
- 医务人员服务态度差或技术水平低，患者不满或失去信任
- 就诊手续繁杂困难

➤ 改善依从性措施：

- 宣教患者遵从医嘱并提高医生人际能力
- 防治措施简单方便
- 提高医疗技术水平，用药高效低副作用
- 将服药习惯的养成与日常生活行为结合起来
- 改进管理，改善医疗服务质量
- 社会和家庭的关怀和支持



(二) 向均数回归现象

(三) 沾染与干扰

(四) 不良事件观察、记录与分析

第六节 优缺点

一 优点

二 缺点

一、优点

- 随机分组，能够较好地控制偏倚和混杂
- 为前瞻性研究，因果论证强度高
- 有助于了解疾病的自然史
- 获得一种干预与多种结局的关系

缺点

- 难以保证有好的依从性
- 难获得一个随机的无偏样本
- 容易失访
- 费用常较观察性研究高
- 容易涉及伦理道德问题