

实验流行病学

Experimental Epidemiology



引言

实践是检验真理的唯一标准

实验是验证假设的最好方法

目 录

第一节 概述

第二节 设计和实施

第三节 资料的整理与分析

第四节 临床试验

第五节 现场试验和社区试验

第六节 优缺点和应注意的问题

第一节 概述

- ✚ 定 义
- ✚ 发展简史
- ✚ 特 点
- ✚ 主要类型

一、定义

实验流行病学研究

以人群为研究对象的实验研究

又称

流行病学实验 (epidemiologic experiment)

干预研究 (intervention study)

观察 (observation)

对自然现象或过程的“袖手旁观”

实验(experiment)

对研究对象有所“介入”或“安排”，并观察其效应的研究

● 观察性流行病学

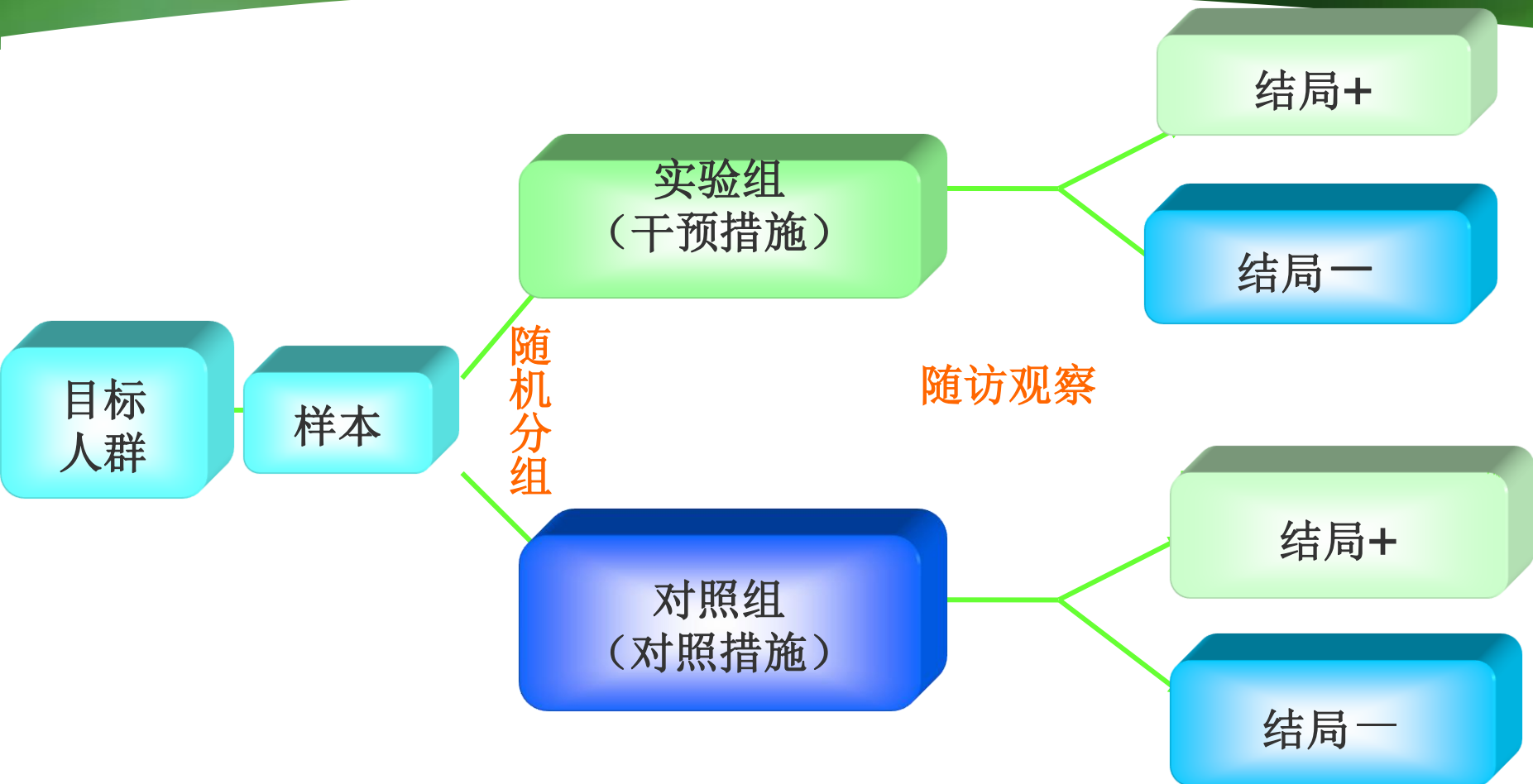
自然条件下人群中事件分布规律和决定因素

● 实验性流行病学

人为条件下人群中事件分布规律和决定因素

二、发展简史

- ◆ 实验室：动物，研究传染病流行规律
- ◆ 走出实验室：人群实验
- ◆ 理论和方法的成熟



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 有平行的或可比的实验组和对照组

四、主要类型

临床试验 (clinical trials)

based-patients

现场实验 (field trials)

based-population

社区实验 (community trials)

based-community

第二节 设计和实施

包括14个基本内容

- ◆ 明确研究目的
- ◆ 确定研究和设计类型
- ◆ 选择研究现场
- ◆ 选择研究对象
- ◆ 确定干预措施
- ◆ 确定样本量
- ◆ 随机化分组

- ◆ 确定对照的方式
- ◆ 盲法的应用
- ◆ 确定实验观察期限
- ◆ 选定结局变量及其测量方法
- ◆ 确定基线数据，建立监测系统
- ◆ 对象的随访和资料收集
- ◆ 确定统计分析方法

◆ 选择实验现场

- 人口相对稳定，流动性小，有足够数量
- 预期结局事件（如疾病）在该地区有较高而稳定的发生率
- 评价疫苗的免疫学效果，选择近期内未发生该疾病流行的地区
- 较好的医疗卫生条件，诊断水平较好，卫生防疫保健机构比较健全等
- 领导重视，群众愿意接受

◆ 选择研究对象

- 对干预措施有效
- 研究对象的代表性好
- 预期结局事件发生率较高
- 容易随访的人群
- 干预措施对其有益或至少无害
- 依从性好、乐于接受并坚持试验

◆ 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

α水平相
应的标
准正态
差

(p_1+p_2)
/2

对照
组发
生率

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

为1-β水平相应
的标准正态差

试验组发生率

N: 为计算所得一个组的样本大小

● 连续变量样本量

为 $1-\beta$ 水平相应的
标准正态差

估计的
标准差

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

α 水平相应的
标准正态差

两组连续变量
均值之差

公式适用于 $N \geq 30$ 时

◆ 随机化分组

- 简单随机化法(simple randomization)
- 分层随机法(stratified randomization)
- 整群随机法(cluster randomization)

◆ 设立对照

● 原因

不能预知的结局

霍桑效应 (Hawthorne effect)

安慰剂效应 (placebo effect)

潜在的未知因素的影响

● 方式

安慰剂对照

自身对照

交叉对照

◆ 盲法的应用

● 单盲 (single blind)

研究对象不知分组情况

● 双盲 (double blind)

研究对象、研究者不知分组情况

● 三盲 (triple blind)

研究对象、研究者、负责资料收集者不知分组情况



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	√	√	√

第三节 资料的整理与分析

- ✚ 资料的整理
- ✚ 资料的分析
- ✚ 评价实验效应的主要指标

一、资料整理

整理资料是依据研究目的和设计对研究资料的完整性、规范性和真实性进行核实，并进一步录入、归类，使其系统化、条理化，便于进一步分析

◆ 注意事项

- 不能受主观因素影响人为取舍资料

- 注意以下对象的资料分析：

 - 不合格、不依从、失访

 - 意向性 (**ITT**) 分析

 - 遵循研究方案 (**PP**) 分析

二、资料的分析

- ◆ 统计描述
- ◆ 统计推断
- ◆ 临床和公共卫生意义分析

三、评价实验效应的主要指标

◆ 选择原则

- 定量指标
- 定性指标
- 较高真实性和可靠性的测定方法
- 易于观察
- 测量易为受试者所接受

◆ 常用指标

● 事件发生率

有效率

痊愈率

病死率

不良事件发生率

生存率

保护率

保护指数发病率

抗体阳性率

● 绝对危险降低率 (**ARR**)

● 相对危险降低率 (**RRR**)

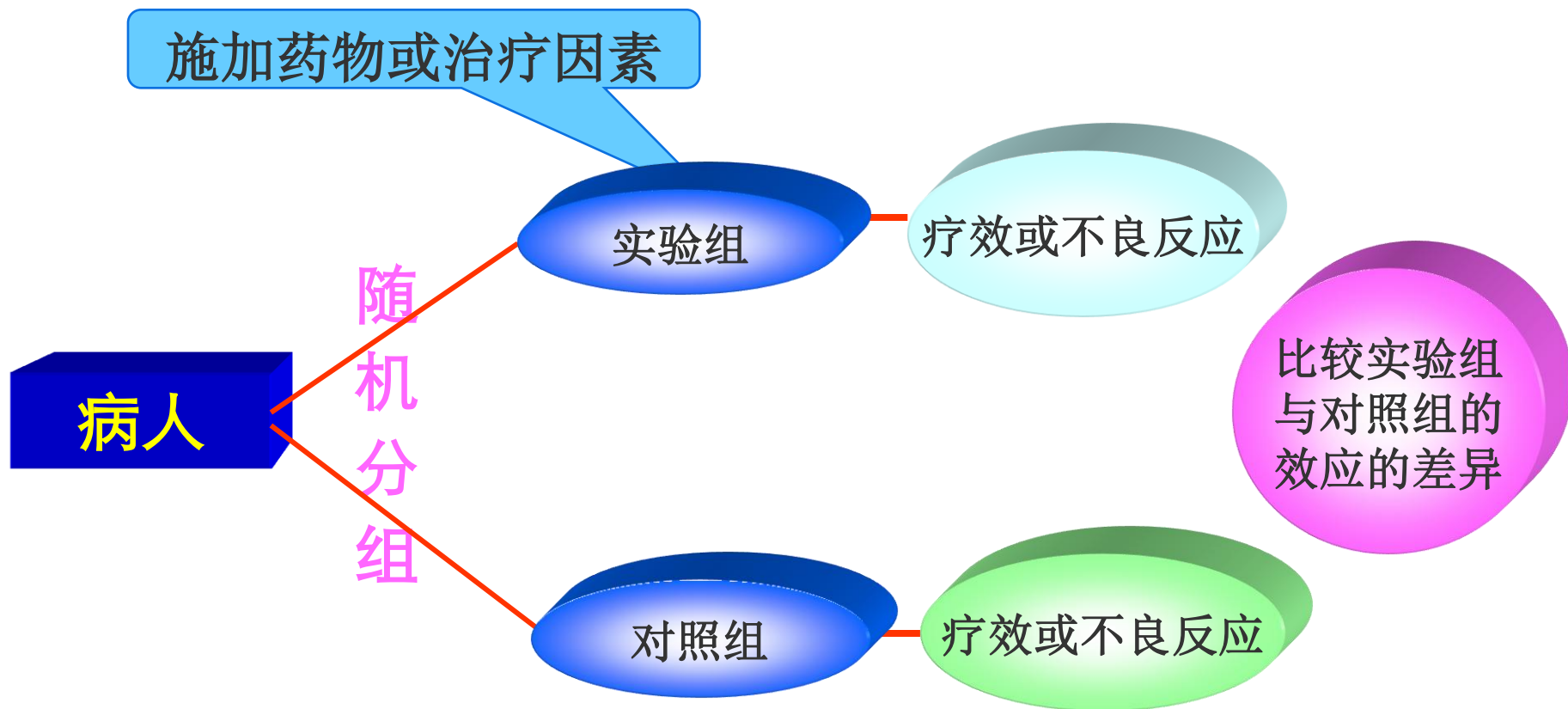
● 预防一例不良事件需治疗总例数
(**NNT=1/ARR**)

第四节 临床试验

- ✦ 主要用途
- ✦ 临床试验设计的基本原则
- ✦ 临床试验的基本设计类型
- ✦ 设计和实施中应注意的问题
- ✦ 研究实例

临床试验

定义 是以病人为研究单位，用于药物或疗效是否安全和有效的研究方法



Clinical trial

一、临床试验的主要用途

- ◆ 疗效评价
- ◆ 诊断试验评价
- ◆ 筛检研究
- ◆ 预后研究
- ◆ 病因研究

国际上关于新药临床试验的分期

I 期 临床药理学毒理学研究

II 期 疗效的初步临床研究

III 期 全面的疗效评价 蓄 蓄

IV 期 销售后的监测 蓄

二、设计的基本原则

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

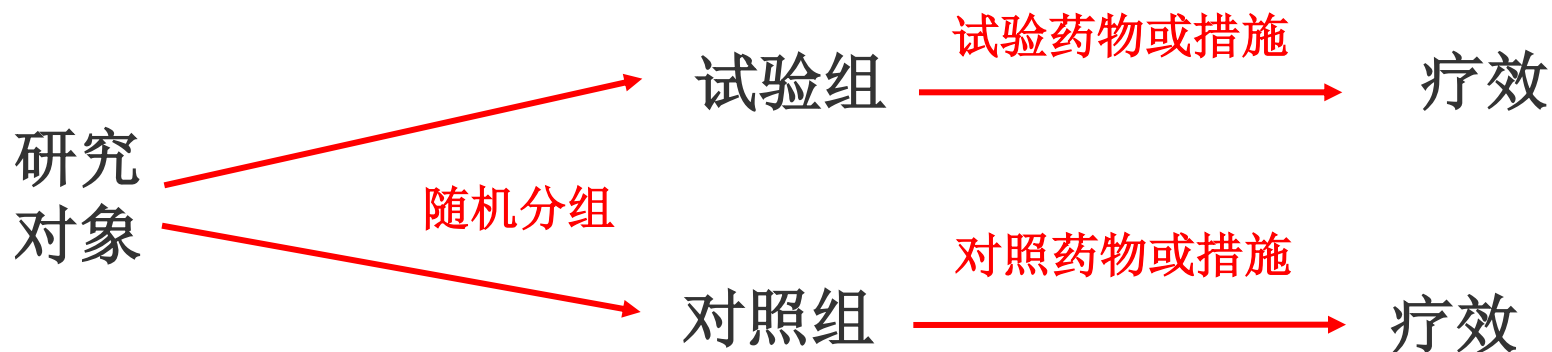
三、基本设计类型

- ◆ 平行设计
- ◆ 交叉设计
- ◆ 析因设计
- ◆ 序贯设计

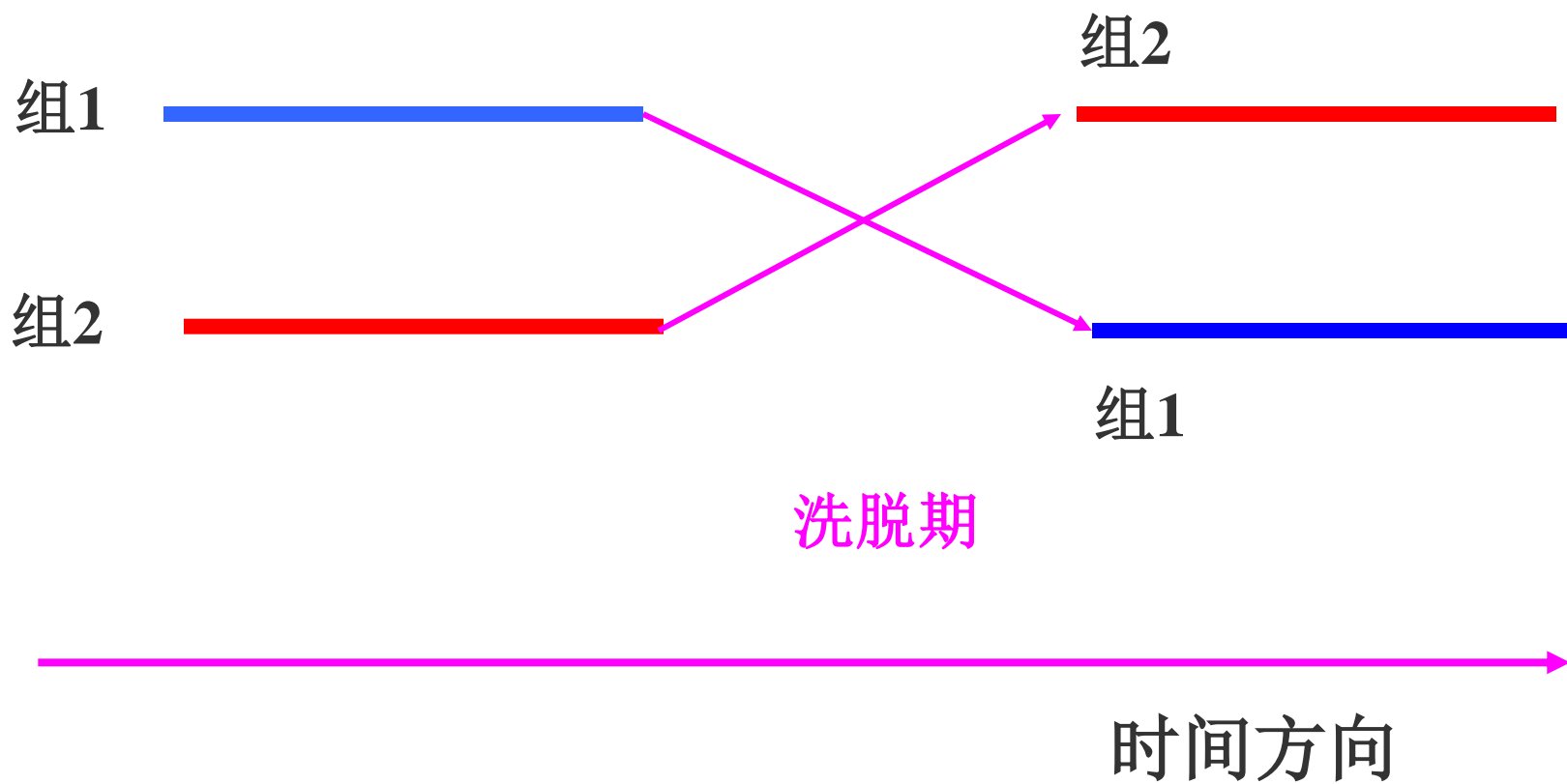
◆ 平行设计

随机对照试验

(randomized controlled trial, RCT)



◆ 交叉设计



◆ 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。

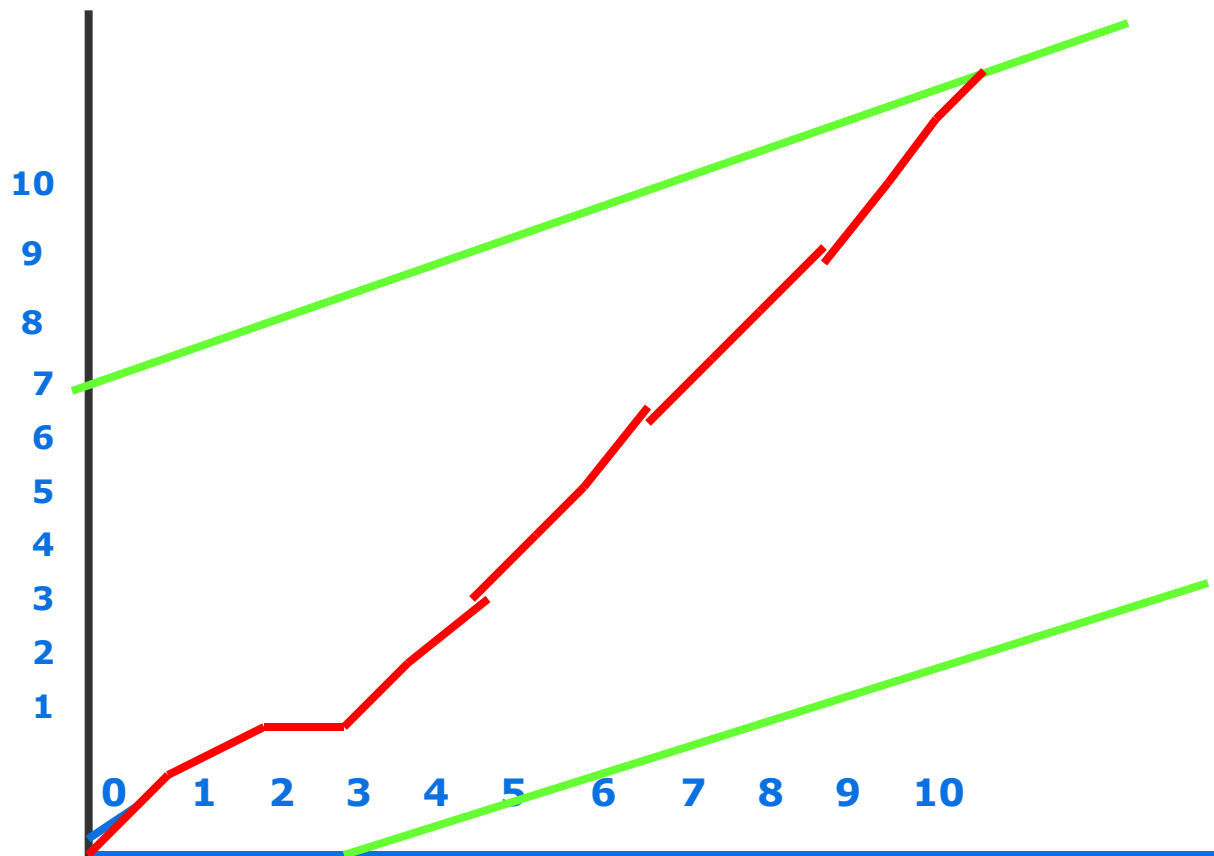
研究分为四组

- 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



四、设计和实施中应注意的问题

- 临床依从性
- 临床不一致性
- 安慰剂效应
- 向均数回归
- 沾染和干扰
- 不良事件观察、记录、分析

第五节 现场试验和社区试验

- ✚ 定 义
- ✚ 目 的
- ✚ 设计类型
- ✚ 设计和实施中应注意的问题
- ✚ 研究实例

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、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

三、设计类型

- 平行随机对照试验
- 群组随机对照试验
- 类实验

定义： 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

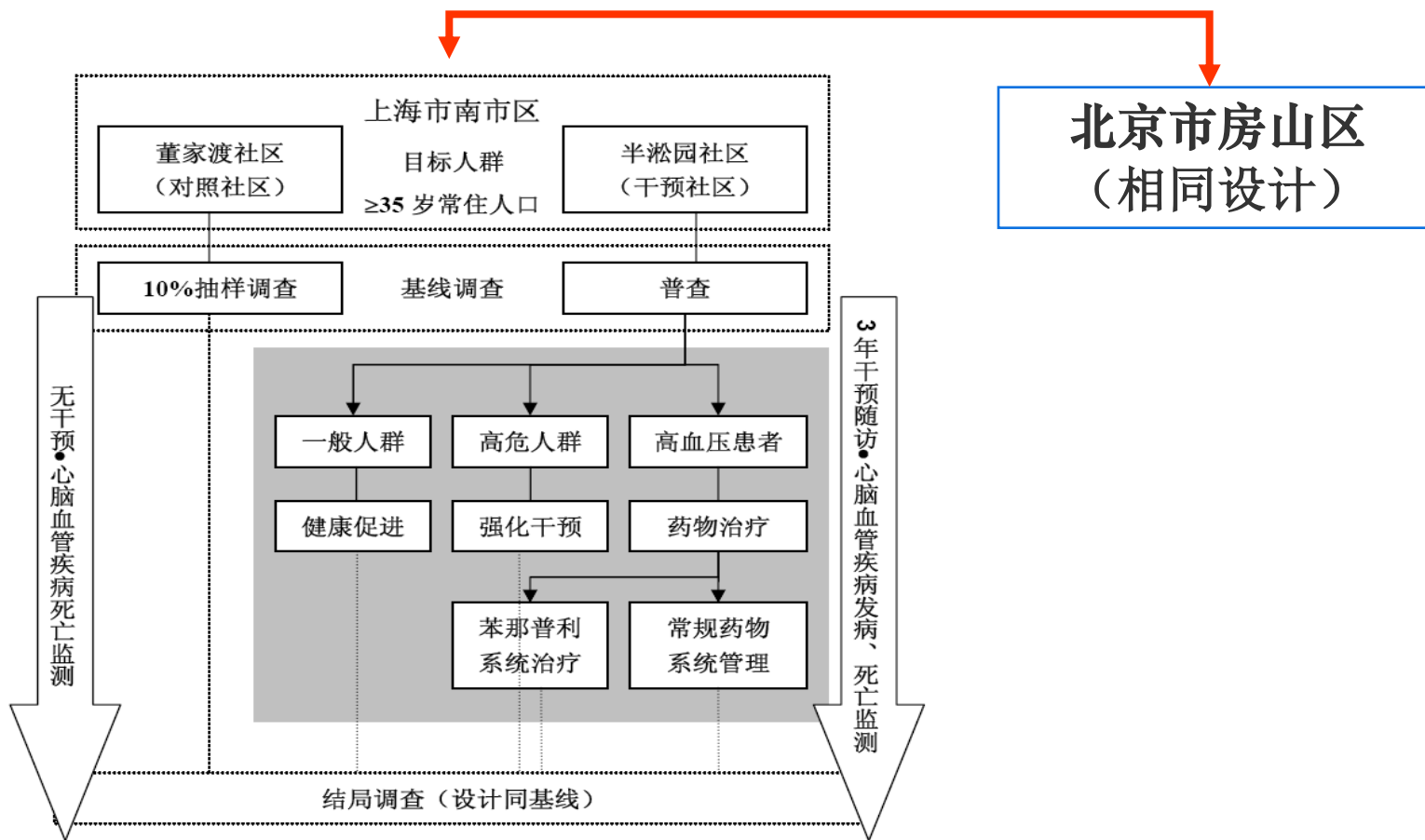
- 1.不专设对照组：自身前后对比或与他人结果对比
- 2.没有随机分组：对照组与实验组不是随机划分的

四、设计和实施中应注意的问题

- 结局变量的确定
- 资料的收集
- 减少失访
- 避免组间“沾染”（串组）
- 注意控制混杂因素

COMMUNITY INTERVENTION PROGRAM, CIP 社区干预项目

图 “原发性高血压社区综合防治” 研究设计框架



第六节 优缺点和应注意的问题

✚ 优点和缺点

✚ 应注意的问题

一、优缺点

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

二、应注意的问题

- 医学伦理问题
- 可行性问题
- 随机化分组问题
- 报告研究结果要注意的问题

CONSORT指南：试验报告统一标准

实验性研究须遵守伦理道德 (ethics)

世界医学大会赫尔辛基宣言 人体医学研究的伦理准则

通过:

第**18**届世界医学大会，赫尔辛基，**1964**年**6**月
修订:

第**52**届世界医学大会，爱丁堡，**2000**年**10**月

涉及人体研究的伦理学基本原则

● 知情同意（尊重）

研究对象有权选择，并有权了解该研究对健康的危害性及可获得的结果。

● 有益无害（行善）

临床试验不应给实验对象造成机体或心理上的伤害。

● 公正（公平）

临床试验应该公平和公正，不损害研究对象、研究成员、合作者、资助者的尊严，不应在研究成果等利益方面发生冲突。