

中文翻译版

临床研究规范与准则

# 生物统计学与流行病学

主编 John I. Gallin  
Frederick P. Ognibene

主译 时占祥 王吉耀

*Biostatistics and Epidemiology*

PRINCIPLES AND PRACTICE  
OF CLINICAL RESEARCH

第3版



科学出版社

中文翻译版

临床研究规范与准则

Principles and Practice of Clinical Research

生物统计学与流行病学

Biostatistics and Epidemiology

第3版

主 编 John I. Gallin

Frederick P. Ognibene

主 译 时占祥 王吉耀

科学出版社

北 京

图字:01-2013-4356

## 内 容 简 介

本书共12章。第1章和第2章着重介绍观察性研究和临床研究的设计;从第3~5章详细介绍了研究设计中的随机化、假设检验及把握度与样本量计算;第6章和第7章对生存分析和生物统计的一些中级内容作了概述;第8章介绍了功能健康相关生活质量的测定与评价;第9~11章重点介绍了大型临床试验与注册、临床试验的荟萃分析及利用大型数据库进行人口健康研究;第12章概括了研究设计与实施的具体内容。

本书以科学性为原则进行编写,目的是使读者掌握临床研究中所涉及的生物统计学与流行病学的基本原理与方法,并能应用到自己的临床研究中。可供临床试验机构研究人员和临床医生,制药企业和临床研究中心监管人员、质量管理人员,以及医学院、药学院和公共卫生学院研究生、高级研修人员参考使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物统计学与流行病学:第3版/(美)加林(Gallin, J. I.)等主编;时占祥,王吉耀. —北京:科学出版社,2013.7

(临床研究规范与准则)

书名原文:Principles and practice of clinical research

ISBN 978-7-03-038023-4

I. 生… II. ①加… ②时… ③王… III. ①生物统计 ②流行病学  
IV. ①Q-332 ②R18

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第136010号

责任编辑:杨小玲 / 责任校对:张凤琴

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

Principles and Practice of Clinical Research, 3e

John I. Gallin, Frederick P. Ognibene

ISBN: 9780123821676

Copyright © 2012 by Elsevier. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation edition published by the Publisher and Co Publisher

Copyright © 2013 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.

Published in China by China Science Publishing & Media Ltd. under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. .

This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong, Macau and Taiwan.

Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 授予中国科技出版传媒股份有限公司(科学出版社)在中国大陆地区(不包括香港、澳门及台湾地区)出版与发行。未经许可之出口,视为违反著作权法,将受法律之制裁。

本书封底贴有Elsevier防伪标签,无标签者不得销售。

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencecp.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2013年7月第一版 开本:787×1092 1/16

2013年7月第一次印刷 印张:14 1/2

字数:327 000

定价:80.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



# 《临床研究规范与准则——生物统计学与流行病学》

## 翻译人员

**主 译** 时占祥(全球医生组织, Global MD)

王吉耀(复旦大学附属中山医院)

**译 者** (按姓氏汉语拼音排序)

陈世耀(复旦大学附属中山医院)

姜林娣(复旦大学附属中山医院)

金雪娟(复旦大学附属中山医院)

刘天舒(复旦大学附属中山医院)

王小钦(复旦大学附属华山医院)

袁源智(复旦大学附属中山医院)

张博恒(复旦大学附属中山医院)

张宁萍(复旦大学附属中山医院)

**学术秘书** 金雪娟

(以上译者也是国际临床流行病学网复旦大学资源和培训中心与复旦大学循证医学中心成员)

## 译者序

由美国国立卫生研究院临床研究中心(National Institutes of Health Clinical Center, NIHCC)编写的第3版 *Principles and Practice of Clinical Research* (《临床研究规范与准则》)在国内众多临床研究专家和中青年医师的合作下,翻译出版了。这项工作对我国借鉴国际临床研究经验、指导临床研究实践具有特殊的意义,将在与国际临床研究管理接轨的进程中起到导航作用。

NIHCC 作为美国乃至全球最大的以临床研究为主的研究型医院,在以人体为核心对象探索人类疾病发生、药物研发和首创临床诊疗方案等众多临床研究前沿领域中堪称代表国际最高水平。NIH 所撰写的临床研究规范和准则,不仅指导和规范了 NIH 自身所开展的临床研究实践,也已成为该领域科研人员和绝大多数医学研究机构所遵循的临床研究实践指南。

该书历经近 20 年的不断修订,增补了临床研究前沿进展,融入了交叉科学技术成果,依然保持着其最初的总体思想理念和目标。正如原著作者所言:“希望通过给临床研究者提供更多、更翔实的内容,让世界各地的临床研究人员逐步遵循临床研究的统一化规范和准则,并以最高质量来完成临床试验研究工作。”

以第2版的三大部分为基础,第3版《临床研究规范与准则》新增加了第四部分“临床研究基础建设”(为了便于携带、翻阅,中文翻译版将原著的四大部分设计为4个分册,分别为:《伦理与法规》、《生物统计学与流行病学》、《技术转让、方案制订与项目资助》和《临床研究基础建设》)。这一至关重要的增补内容正好为我国建设国家级临床研究中心和设计以医院为管理框架的“临床和转化医学中心”提供了最佳参考模式和顶层设计理念。

《伦理与法规》包括17章内容,其中增加了“临床研究受试者保护机制的认证”和“临床试验和结果注册及其重要性”等新内容,回顾了临床研究伦理体系与实践的启蒙、不断发展和完善的关键路径。对比机构伦理委员会(IRB)的组成、功能和职责,不难看出随着临床医学研究领域的日臻成熟,医学研究伦理的规范和准则很难再采用单一的IRB审评机制来保障受试者安全和科学研究的整体观。因此,阐述建立全面的、整合的临床研究受试者保护机制(HRPP)成为了该部分的亮点。

《伦理与法规》还追溯了独立伦理委员会机构的由来,让我们对机构或医院内

部 IRB 的管理和职能获得了重新认知,特别是那些区域性的、以疾病为中心的多中心、跨区域临床研究合作,甚至是国际多中心临床试验。在探讨临床研究伦理审查过程中,如何遵从当地的政策法规和准则、如何避免研究机构和研究人员的利益冲突直接或间接影响等也是耐人寻味的。

该部分引人注目的内容还包括了研究人员与媒体交流的规范准则、患者眼中的临床研究实践等。这些既朴实又关键的伦理规范和准则,对于读者理解医学研究实践,特别是伴随着现代通讯和网络媒体传播方式的发展,如何熟练科学地回答媒体报道、与生活中普通人群交流关于临床研究的奥秘等是至关重要的。这也是临床研究人员易于忽视的内容。

《生物统计学与流行病学》包括 12 章内容。纵观该部分内容的扩展和重组,增添了包括“数据管理及其核心重要性”、“临床研究试验注册和方法”、“以人口群体为基础的数据集合、数据存储、信息检索和管理”,以及“以患者为中心的临床研究中使用样本和管理规范”等。对于生物统计学和流行病学的基础科学实践,如观察性临床试验设计、随机化问题、假设检验,以及生物统计学中模棱两可的问题都恰如其分地结合实际案例给予了全面论述。针对现代临床诊疗技术和方案的特点,在临床研究方法学章节中,还有值得读者关注的与功能健康相关生活质量的研究与评估、以人口为基础的健康发展的研究,以及临床研究实践与未来医学科学的发展。

《技术转让、方案制订与项目资助》含 9 章内容,包括临床应用中研究成果转化的关键环节——技术转让、方案制订和研究项目获得资助等。这也是 NIH 倡导和力促发展转化科学前沿领域的重点内容。例如,在专利与专利许可章节中,读者将会领略到美国在科技发展历程中一系列关于保护知识产权、发明专利的法规政策制定的背景,与此同时,也能看到在法规与政策交相辉映发展中的纠结和论述。在临床研究实践中,面临着既具体又现实的问题,如临床试验数据管理、患者疾病样本管理的规范与准则。该部分还探讨了以追求商业利润为目的的企业主导的临床试验和与学院派开展探索创新知识的临床研究的区别,以及关于知识产权和技术保密制度的规范和准则。

在欧美发达国家,特别是美国,社会慈善机构和医学基金会对开展临床研究活动的支持,包括培养新一代医学研究力量,给予了极为特殊的支持。这对我国在经济发展的现阶段如何引导和鼓励社会慈善机构参与并支持医学研究提供了有意义的借鉴。

《临床研究基础建设》为全新内容,共 12 章,归纳总结了 NIH 关于临床研究

基础建设的理念与实践。该部分作为首次提出,不仅顺应了现代临床研究交叉学科和转化科学的发展现状,还指出了如何综合、有效地利用研究性医疗资源。该部分还重点关注现代医药创新研发中的新技术,如影像学技术应用、可研究性资源管理、血库和标本库的应用与管理,以及日趋成熟的基因组学在临床研究中的应用。

该部分中,NIH也首次提出了将临床研究专业化发展,以及将临床研究护理专业作为临床研究中心必不可少的基础建设要素的观点。更值得关注的还有开展国际临床研究合作中所面临的问题与挑战,以及联合研究未知疾病的前沿动向。撰写和探讨这些内容的规范和准则,并不意味着其已至臻完善或是最佳实践,我们相信读者在这些新建立的临床研究规范和准则内容的实践中,会提出更务实的补充和内容更新。

总之,NIH建立了系统性的临床研究规范和准则,在科学方法学与实践应用上都具有客观的指导意义,正确理解并在自身的临床研究实践中给予最佳诠释才是我们学习的最终目的。相信我国临床研究领域同仁在参照国际经典规范和准则的同时,也将不断创新和完善在我国的具体科研环境中的临床研究实践准则,最终使我们的临床研究和成果具有国际公信度,进而惠及患者和改善医疗服务。

诚然,作为翻译NIH临床研究规范和准则的组织者,我们深知由于知识、阅历和经验有限,远未能深刻、准确无误地理解原版内容。在此,我们诚挚地感谢所有参与此工作并做出贡献的专家、学者和临床医学研究领域的后起之秀们。我们衷心地希望读者对我们的翻译工作提出宝贵意见,鞭策和激励我们更好地致力于发展我国临床研究事业,造福于社会。

时占祥

全球医生组织

Global MD Organization (Global MD)

## 中文版序

非常高兴第3版《临床研究规范与准则》(*Principles and Practice of Clinical Research*)被翻译成中文。再版更新的总体思想和目标是希望通过提供给临床研究者更多、更翔实的内容,让世界各地的所有临床研究人员逐步遵循临床研究的统一化规范和准则,并以最高质量要求来完成临床试验研究工作。为了实现这一愿景,在一定程度上,我们很高兴这本书能起到它应有的作用。

在第2版《临床研究规范与准则》基础上,第3版新增加了17章内容。与此同时,对“生物统计与流行病学”这部分进行了扩展和重组。在新章节中,包括了“数据管理及其核心重要性”、“临床研究试验注册和方法”、“以人口群体为基础的数据集合、数据存储、信息检索和管理”,以及“以患者为中心的临床研究中使用样本和管理规范”等内容。

最后,我们衷心希望中国临床研究合作伙伴能对这版新的、重组的《临床研究规范与准则》提出更多见解,并希望在未来几年,中美两国的临床研究人员能通过交流形成更多的、新的合作伙伴关系。

**John I. Gallin, M. D.**

美国国立卫生研究院临床研究中心院长

**Frederick P. Ognibene, M. D.**

美国国立卫生研究院临床研究中心副院长



**PREFACE TO CHINESE TRANSLATION OF THE 3<sup>rd</sup> EDITION OF  
*PRINCIPLES AND PRACTICE OF CLINICAL RESEARCH***

We are delighted to have the 3<sup>rd</sup> edition of *Principles and Practice of Clinical Research* translated into Chinese. Our overarching vision and goal is to provide content that will allow investigators throughout the world to uniformly conduct and perform the highest quality clinical research. To the extent that our textbook contributes to achieving that vision we are delighted.

The 3<sup>rd</sup> edition of *Principles and Practice of Clinical Research* contains 17 new chapters, plus expanded content and a reorganization of the "Biostatistics and Epidemiology" section of the textbook. The new chapters include content on the critical importance of data management with chapters about clinical trials registries, population-based data sets, data storage and retrieval and managing the ever growing numbers of samples and specimens utilized in patient based research.

We welcome our Chinese readers to this new and reorganized content and hope for many new partnerships between Chinese and American investigators in the coming years.

**John I. Gallin, M. D.**

**Frederick P. Ognibene, M. D.**

National Institutes of Health Clinical Center,  
Bethesda, Maryland

# 前 言

为回馈读者对本书前两个版本的热情支持和鼓励,我们以第2版为依据,在第3版中再次强调了原有重要内容,并增加了新内容。新版由第2版33章节扩增至50章节,增加了近乎一倍的内容。从2001年开始写作第1版,我们始终如一地衷心希望所撰写和增加的内容能够反映临床研究领域的规范和准则,不断变化、不断拓展,并臻完善和成熟。NIHCC所举办的临床研究规范和准则的培训课程即以此为教材。该课程迄今已经连续举办了15年,现在每年参加培训学员平均已达到1500多名,他们来自美国国内和国际诸多的医疗科研机构等。除网络远程教学之外,此NIH临床研究规范和准则的课程还先后在中国、尼日利亚和俄罗斯等国家开办过多次培训。

第3版中,关于生物统计学和流行病学的内容得到了进一步扩充和完善,也增加了越来越凸显其重要意义的相关内容。例如,临床试验数据库管理和临床试验项目注册,以及以人口为基础数据的临床研究规范、数据存储和再获取利用等方法规则,越来越多的以患者为中心的样本数据收集和标本库管理等。新版还增加了关于临床研究实践的最高水平标准管理,包括对建立医学研究受试者保护机制的认证、法规科学建设,以及通过整合研究提高和扩展临床研究领域。另外,在新版中,还增加了一个部分,即关于临床研究的基础建设,该部分内容中不仅包括了现代影像学和应用技术、临床药理学概论和制药科技的前沿进展,还有临床研究中最新的分支领域——临床研究护理专业等。

在共同编写第3版的过程中,我们非常遗憾地失去了两位德高望重的专家和合作者:Stephen E. Straus博士和Susan Lowell Butler博士。他们相继去世了。非常幸运的是,他们的家人都非常愿意将他们所编写的内容在第3版中延续使用,作为对两位学者的缅怀。

我们衷心希望读者能从第3版中理解到临床研究领域永无止境的发展。如果将其作为教科书,我们希望它能提供关于临床研究机制的内涵、关注临床试验的安全性和真挚的伦理学理念,以及树立严格的临床研究科学观。对于那些参与临床研究的科研人员来讲,在他们实施临床试验方案,将科学成果从实验室向临床应用转化过程中,应当时刻将受试者的安全保障放在第一位。

作为共同合作者,我们为此书能如此地不断完善而感到骄傲和荣耀,也希望作为读者的你们,真正地理解和评价此书的价值所在。

**John I. Gallin, M. D.**

美国国立卫生研究院临床研究中心院长

**Frederick P. Ognibene, M. D.**

美国国立卫生研究院临床研究中心副院长

# 目 录

<b>第1章 观察性临床试验的设计</b> .....	(1)
1 引言 .....	(1)
2 生态学(相关性)研究 .....	(3)
3 病例报告与系列分析 .....	(3)
4 单一时间点研究:横断面研究、现况调查、发病率研究 .....	(4)
5 病例对照研究 .....	(6)
6 队列研究:回顾性、前瞻性和巢式队列研究 .....	(10)
7 比数比、危险比、相对危险度、绝对危险度 .....	(14)
8 错误、误解、曲解 .....	(15)
9 结语 .....	(19)
<b>第2章 临床研究和临床试验设计</b> .....	(21)
1 临床试验和临床研究的目的是 .....	(21)
2 洞察研究进阶的各个阶段 .....	(22)
3 临床试验设计 .....	(26)
4 临床研究设计中的关键问题 .....	(29)
5 对照组 .....	(30)
6 安慰剂效应 .....	(34)
7 误解和概念错误 .....	(36)
8 结语 .....	(40)
<b>第3章 随机化问题</b> .....	(43)
1 引言 .....	(43)
2 随机化临床试验的历史 .....	(45)
3 实施随机化方法 .....	(49)
4 特别事项 .....	(51)
5 结语 .....	(54)
<b>第4章 假设检验</b> .....	(56)
1 引言 .....	(56)
2 举例说明假设检验的表达形式 .....	(60)
3 临床研究中单样本假设检验 .....	(61)
4 临床研究中两样本假设检验 .....	(65)
5 假设检验的启发性样例 .....	(67)
6 假设检验中的常见错误 .....	(70)
7 错误陈述和错误概念 .....	(71)
8 注意事项 .....	(71)

9 结语 .....	(74)
<b>第5章 把握度与样本量计算 .....</b>	<b>(76)</b>
1 引言 .....	(76)
2 精确估计置信区间中的样本量计算 .....	(78)
3 假设检验的样本量计算:单样本数据 .....	(80)
4 假设检验的样本量计算:配对数据 .....	(82)
5 假设检验的样本量计算:两独立样本 .....	(84)
6 高级方法和其他论题 .....	(87)
7 结语 .....	(89)
<b>第6章 生存分析入门 .....</b>	<b>(92)</b>
1 引言 .....	(92)
2 生存数据的特征 .....	(92)
3 生存函数 .....	(94)
4 比较两个生存函数 .....	(96)
5 比例风险模型 .....	(99)
6 常见错误 .....	(100)
7 结语 .....	(101)
<b>第7章 生物统计的中级内容 .....</b>	<b>(103)</b>
1 试验设计中的特殊问题 .....	(103)
2 数据分析中的特殊考虑 .....	(112)
3 趋均数回归 .....	(115)
4 诊断试验 .....	(117)
5 生存分析中特殊问题考虑 .....	(122)
6 缺失数据 .....	(125)
7 观察性研究的因果推断 .....	(128)
8 结语 .....	(129)
<b>第8章 功能健康相关生活质量的测定与评价 .....</b>	<b>(134)</b>
1 功能健康相关生活质量概述 .....	(134)
2 如何使用功能量表、生活质量量表和健康相关生活质量量表 .....	(137)
3 功能量表和健康相关生活质量量表举例 .....	(138)
4 其他可参考的量表 .....	(142)
5 生活质量量表对医疗保健的重要性 .....	(143)
<b>第9章 大型临床试验与注册——临床研究中心 .....</b>	<b>(146)</b>
1 引言 .....	(146)
2 历史 .....	(146)
3 治疗评价分期 .....	(147)
4 常用的主要概念 .....	(148)
5 临床试验结果表述 .....	(149)
6 临床试验设计一般性概念 .....	(151)

---

7 一般性设计考虑 .....	(154)
8 伦理与法规问题 .....	(156)
9 形成假设的方式 .....	(161)
10 发表论文的偏倚 .....	(161)
11 统计学考虑 .....	(162)
12 Meta 分析和系统回顾 .....	(164)
13 理解协变量与亚组关系 .....	(165)
14 治疗学基础 .....	(166)
15 研究机构 .....	(166)
16 整合规范和准则于实践 .....	(171)
17 争论和个人见解 .....	(171)
18 展望 .....	(173)
<b>第 10 章 临床试验的荟萃分析 .....</b>	<b>(178)</b>
1 引言 .....	(178)
2 荟萃分析方法 .....	(178)
3 抗感染因子治疗败血症临床试验的荟萃分析 .....	(183)
4 结语 .....	(185)
<b>第 11 章 利用大型数据库进行人口健康研究 .....</b>	<b>(189)</b>
1 引言 .....	(189)
2 数据从何而来 .....	(189)
3 健康研究中二次数据的应用 .....	(190)
4 优势 .....	(192)
5 局限性(含解决办法) .....	(193)
6 调研方法 .....	(194)
7 数据库合并 .....	(195)
8 伦理学问题 .....	(195)
9 展望和总结 .....	(196)
<b>第 12 章 临床研究设计与实施 .....</b>	<b>(200)</b>
1 引言 .....	(200)
2 如何选择设计方法 .....	(200)
3 试验方案设计与其重要性 .....	(201)
4 均势 .....	(210)
5 试验操作指南 .....	(210)
6 试验结果报告 .....	(214)
7 结论 .....	(214)

# 第 1 章

## 观察性临床试验的设计

Laura Lee Johnson

*Office of Clinical and Regulatory Affairs, National Center for Complementary and Alternative Medicine,  
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland*

### 1 引言

观察性研究是流行病学的基本组成部分,在发表的研究类论文中占多数。流行病学方法可以用于研究任何特定的群体,包括但不限于植物、动物和人类。其基本前提是健康、疾病和病种都应是而非随机的。我们假定有一些保护我们健康的因素,同时也存在一些可能有利的、使我们易于致病的因素。这些因素可能是遗传性的、与环境因素相关的,也可能是其他所有因素的共同作用。我们自己或其他人可能完全是或只是其中的一部分,或根本无法改变那些因素。在经典的观察性研究中,我们的目的是要评估这些因素或事件的分布,或寻找某种因素和健康结局之间的可能关联。

在临床医学和流行病学中有三种研究设计分类标准<sup>1</sup>。①实验性研究或观察性研究。在实验性研究中,研究者人为地干预事件发生过程,研究某种干预措施或治疗方法对经过慎重选择的群体的效应。因此,以人类个体为研究对象的实验性研究被称为临床试验或临床研究(详见第2章),观察性研究者并不试图对研究对象或环境进行干预影响,研究的目的是为了观察和记录有意义的特征,并且不对观察对象、环境或疾病的自然进程给予干预。②分为纵向研究或横断面研究。纵向研究是在很长一段时间内研究者观察某种变化的研究,这些变化可能与一个事件、一种干预性措施或一种治疗方法有关。横断面研究只是对某个时间点的对象进行观察。纵向研究好像一部电影,而横断面研究则更像一张照片。③包括前瞻性研究或回顾性研究。前瞻性研究中,在研究开始之前研究者即收集数据,而回顾性研究则是在研究时通过现存的资源,如医疗记录或追溯患者或受试者的既往健康和疾病情况。值得注意的是,从本质上看,实验性研究和临床试验都是属于前瞻性研究,而观察性研究则不一定。

我们可以进一步将观察性研究分为两类:一类主要是提供一些表现个体或群体特征的信息,而另一类则主要是回答所研究的暴露因素和疾病结局之间的关系。表 1-1 为本章节描述的研究设计提供了简易参考。生态学研究分析关注的是某一群体的特征而不是个体特征,然后再比较群体之间这些特征的相关性。例如,观察不同国家烟草消耗量与肺癌死亡率之间的关系即是一个生态学研究的实例。在个体层面上,最简单的研究设计就是在病例报告或病案分析中描述某种特定的临床特征。稍微复杂的是患病率的横断面调查,即评估某

一特定范围内疾病的患病率。横断面研究不仅是描述人群健康状况最好的方法,还可以收集大量信息,在进行信息关联性分析中起到了重要的作用。

表 1-1 观察性研究设计概述

设计	要点	常见数据总结
生态学研究	利用群体水平的数据,而非个体化数据	
病例报告	对典型的、新的或非典型个案的“简单”详细描述	显示数据;几个简单的描述及图表
病例系列	对典型的、新的或非典型的一系列病例的“简单”详细描述	显示数据;有时间均数、中位数、范围和图表
横断面研究	单一时点研究定义某一特定时点内的总体	显示数据;有均数、标准差、百分比、回归、比数比、危险比、危险度
现况调查	观察个体描述疾病的表现或其他特征	差、归因危险度、图表
发病率研究	可能并不适用于罕见疾病或短病程疾病的研究	
病例对照研究	典型的回顾性研究;可以很好地应用于罕见疾病研究。定义好病例组和非病例组(对照)后,收集关系到危险因素或暴露因素的历史信息	显示数据;有均数、标准差、百分比、回归、比数比、图表
纵向队列研究	前瞻性队列研究;可以是即时性或非即时性;适合于罕见的暴露因素;评估罕见疾病时,需要大样本量;暴露因素的信息在暴露时收集,疾病方面的信息随着时间会改变。在一些大的基于群体的队列研究中,可以有巢式病例对照和病例队列研究	显示数据;有均数、标准差、百分比、回归、比数比、危险度比、危险度差、归因危险度、图表

有两种常用的观察方法可以用来回答某些疾病特征与病理性结局之间的关系。在病例对照性研究中,将患有某疾病的患者或具有某些病症的个体与不具有那些特征的对照人群或个体相比,以识别某些潜在致病因素。病例对照研究从疾病状况特征数据开始,然后在患病组与对照组之间检测出潜在的风险因素。这点与队列研究不同。前瞻性的纵向队列研究都是从基线评估开始的,而实际上基线数据是横断面研究所提供的。在等待纵向数据可应用之前,这些基线数据常用于研究横断面之间的关系。有一些前瞻性队列研究以描述风险因素状态开始,然后在暴露与未暴露人群中确定疾病结果。有几本参考书通过许多案例对观察性研究作了很好的讨论<sup>2-6</sup>。

从科研角度看,实验性研究和临床试验可以通过一种治疗方法来确立某种因果联系,而观察性研究只能显示出某种风险因素与反应之间的一种相关性。这是因为在一个实验性研究中,我们可以将研究对象分成两组,这两组除了根据分组的实验情况不同外,其他因素均相同。而在观察性研究中,研究对象一般都是自由生活的个体,没有经过仔细的对照匹配。观察性研究只能找到一种较弱的联系度,这一事实反映了它可能引起混淆。无论研究者是否知道,两个或两个以上变量对于一个常规反应变量或结局的效应混杂在一起时,就容易被混淆。例如,一个经常运动的人往往也会有健康的饮食习惯,所以,在观察性研究心脏疾病的问题上,如果将低脂饮食和较多运动这两个因素割裂开来也将是很难的。

在流行病学中,强化观察性研究报告的质量(STROBE)与著名的CONSORT一样都是指南性规范,并为改善观察性研究报告质量提供了规范化建议(<http://www.strobe-statement.org>)<sup>7</sup>。但是这类指南规范并不是为了规定研究项目的设计,在研究开始之前,拟出草稿也非常有助于确保研究设计的思考能清晰地表达问题、数据和结果。

接下来几部分内容提供了更多关于观察性研究几种类型的信息,并用一些具有里程碑



意义的、同时期或假设的研究项目做案例给予分析。当我们评价已发表公布的研究结果时,有时候也不很清楚所使用的研究设计方法,而当手头有不同研究设计的具体案例时,就可以帮助理解很多遇到的新研究。

## 2 生态学(相关性)研究

如前所说,生态学研究使用的是群体数据而不是个体数据。举例说明,有一项研究对美国各州冠状动脉性心脏病死亡率和人均烟草消耗量进行了描述,结果显示两者间有显著关联性<sup>8</sup>。生态学研究非常有价值,它可以使用已经收集的群体数据探究潜在风险因素和各种疾病结果的关联性。然而,这种研究主要的缺陷在于个体数据不可得,与许多观察性研究项目相似,无法确认那些暴露在危险因素下的人是否为患病个体,这也就是生态学谬论。此外,生态学研究无法评估潜在的混杂因素。例如,进行诊断性筛查或预防性治疗的群体往往发病率较低。但这并不一定是由检测和治疗造成的。尽管存在局限性,生态学研究在发现关联性上仍具有重要的作用,可以作为相关性评价的第一步,然后进一步采用其他流行病学研究设计进行验证。

## 3 病例报告与系列分析

### 3.1 目的与设计

病例报告是描述个案,而病例系列分析呈现的是一些相似的案例。两者都是对有确定临床特征的患者进行观察。这类研究的个体水平信息与生态学研究上的总体人群信息不同。例如,表现为短暂性偏瘫的腹主动脉瘤报告就是一个病例报告<sup>9</sup>,而疾病预防和控制中心报告的以前健康的男同性恋中的卡氏肺囊虫感染报告是一个病例系列分析<sup>10</sup>,从而发现了现在已知的 HIV/AIDS 疾病。

研究设计是临床资料的简单描述,多来自确定的一组个体,且无参照组。他们的动机一般是由于观察到一小部分病人而去描述一种新的临床现象。如果这种现象引人注目或独特,即使一个病例也可能被报道。这些报告中的观察应当详细而且全面到使读者可以识别相似的病例,报告中应对研究的现象有一个明确的定义。这些研究往往始于一种直觉,有时候似乎看起来是错误的,然后研究者开始注意并更多地关注起来。很多时候这些研究并不起作用,但有时候却可能会发现一种新的疾病,因此,研究的准确性和透明度很重要。

### 3.2 观察与分析

在病例分析中,所有病人的纳入标准应该相同,换句话说,所有患者中“病例系列”的定义应当是相同的。另外关于非病例的定义、诊断、结局和安全性变量及一些其他信息在所有病人中均应保持一致,且所有观察应该以尽可能可信和可重复的方法进行。很多时候会给出原始数据或一些数据总结。在病例分析中的数据总结,包括离散变量频数和百分比(存在或不存在)或系列研究中连续变量(如年龄和血压)的均数或中位数及标准误。重要的亚