

**Design and Optimization  
of Clinical Implement Program in  
Traditional Chinese Medicine**

# 中医临床研究实施方案 设计与优化

孙塑伦 翁维良 杨龙会◎主编

中国中医药出版社

A stylized graphic of an open book, viewed from above. The pages are represented by two large, dark, downward-pointing shapes that meet at a central point at the bottom. The text is centered within this dark area.

# 中医临床研究实施方案 设计与优化

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

中医临床研究实施方案设计与优化/孙塑伦等主编. —北京:  
中国中医药出版社, 2008. 10

ISBN 978 - 7 - 80231 - 416 - 0

I. 中… II. 孙… III. 中医学临床 IV. R24

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 153993 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

北京顺义兴华印刷厂印刷

各地新华书店经销

\*

开本 787 × 1092 1/16 印张 13.25 字数 234 千字

2008 年 10 月第 1 版 2008 年 10 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978 - 7 - 80231 - 416 - 0

\*

定价 35.00 元

网址 [www.cptcm.com](http://www.cptcm.com)

如有质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

读者服务部电话 010 64065415 010 84042153

书店网址 [csln.net/qksd/](http://csln.net/qksd/)

## 编写说明

临床实践是中医药学产生发展的基础和源泉，科学研究是中医药学创新发展的支撑和动力。加强中医药的临床研究，提高临床诊疗水平，是一项长期而又艰巨的重要工作。

《中医药创新发展规划纲要》明确指出，中医临床研究要以提高中医药防病治病能力为目标，既要解决制约中医药在防治重大疾病、常见病、疑难病中特色优势发挥的关键问题，又要加强个体化特色治疗经验的总结。注重发挥中医药在临床治疗、预防保健、养生康复等方面的优势和特点，为拓展服务领域、提升防治能力和学术水平服务。源于临床问题，重视个案经验的总结和积累，经过科学研究，探索规律，上升为理论和规范，进而指导临床，是中医临床研究的基本过程。中医临床研究始终要以中医理论为指导，以提高疗效为核心，既要遵循中医的自身规律、又要积极结合现代科学技术方法，不断提高研究的质量和水平。

为贯彻《国家中长期科学技术发展规划纲要》和《中医药创新发展规划纲要》，“十一五”国家科技支撑计划加大了对中医临床研究的支持力度，从重大疑难疾病的中医防治、常见病的中医治疗、针灸诊疗方案和评价、中医外治特色技术和疗法以及名老中医临床经验、学术思想传承等方面组织开展研究。

国家中医药管理局科技司为做好国家科技支撑计划中医药项目的组织实施，专门成立了支撑计划专家咨询委员会，提供项目立项、监督检查、评估验收和绩效考核等有

关评估咨询；成立了支撑计划中医药项目办公室，负责承担支撑计划中医药项目运行管理的具体日常工作。同时，还根据中医临床研究的特点，组织研究发布了《中医临床研究课题实施方案（临床研究相关文件）参考提纲》、《“十一五”国家科技支撑计划中医临床研究方案优化参考原则》、《“十一五”国家科技支撑计划项目中医临床研究课题启动实施有关要求》以及《中医临床研究质量控制与质量保证规范》，进一步加强了对中医临床研究组织实施的宏观指导。

中医临床研究实施方案的设计与优化，是保障临床研究质量和研究水平的重要环节和前提。制定科学、合理、可行的临床研究实施方案，不仅关系到研究课题能否顺利实施，关系到最终的研究结果是否真实可信，而且关系到研究课题投入的价值和必要性。“十一五”支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”项目下，专门设立了“中医临床研究的方案优化与质量控制研究”课题，进行中医临床研究方案设计与优化及质量控制的研究，协助和指导各临床研究课题组开展工作，并取得了阶段性成果。为了帮助更多的中医临床科研工作者学习和掌握中医临床科研设计与优化的基本原则和方法，做好临床实施方案的制定和优化工作，我们组织“中医临床研究的方案优化与质量控制研究”课题组及有关专家共同编写了本书。

本书是以《“十一五”国家科技支撑计划中医临床研究课题实施方案参考提纲》为基础，进一步细化和明确了各条目的内涵，提出了具体要求，旨在进一步规范

中医临床研究实施方案的设计与优化，凸显中医临床研究自身规律和特点。全书内容包括临床研究实施方案设计优化与工作手册两大部分。第一部分临床研究实施方案设计，集中介绍了有关临床研究设计方案和治疗方案的主要内容及进行优化设计的基本原则和方法等。第二部分工作手册，主要是详细解释研究方案的具体操作细节、问题及相关的 SOP，内容包括研究队伍、课题研究的 SOP、课题管理规定等。

本书根据临床科研设计的一般原则，结合中医理论特点和临床实践，尝试提出了一些符合中医临床研究方案设计与优化使用的基本原则和方法，并针对中医临床研究方案设计与优化过程中遇到的一些实际问题，提出了具体的解决方案，在突出中医特色的前提下，强调了针对性、前瞻性和可操作性。书中吸纳了“重大疑难疾病中医临床研究方案优化与质量控制”课题组有关方案设计与优化的实践经验和前期研究成果。随着相关研究的继续深入，我们还将进一步总结、充实和完善，以飨读者。

编写本书，是对符合中医自身规律特色的临床研究方法的积极实践和推动，也希望能够对提高中医临床研究的普遍水平有所帮助，对从事中医药临床研究人员、临床医生、研究生和相关人员有所裨益。但是，中医临床研究方法学的研究尚处于探索阶段，加之我们的学识所限，虽在实践中几易其稿，但有些观点和提法错谬之处恐亦难免，恳望同道及广大读者不吝赐教，共同促进中医临床研究的发展，切实提高临床疗效，真正造福广大群众。

编者

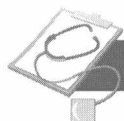
2008年9月

# C 目 录

CONTENTS

## 第一部分 临床研究实施方案设计

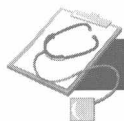
第一节 研究背景	1
一、立题说明	1
二、研究方案的来源依据	3
三、研究方案的优化说明	7
四、临床效应的特点和优势	10
五、相关工作基础	10
第二节 研究目的	12
一、研究目的	12
(一)主要研究目的	12
(二)次要研究目的	13
二、确定研究目的的依据	13
三、确立研究目的的方法	13
四、研究目的的表述	14
第三节 设计类型与原则	15
一、研究设计类型	15
(一)研究分类	15
(二)设计类型	16
(三)基本原则	17
(四)常用设计方案	18
(五)设计方案的选择	23
二、样本量及其计算的依据	24
(一)样本量估算的前提及依据	25



(二) 样本含量估算方法 .....	26
(三) 样本量估算时的注意事项 .....	26
三、随机方法 .....	27
(一) 随机性及随机数字 .....	27
(二) 随机化的目的 .....	28
(三) 随机化分配方法的分类与应用 .....	28
(四) 随机化分配的操作 .....	30
四、盲法设计与实施 .....	31
(一) 盲法的目的 .....	31
(二) 设盲层次 .....	31
(三) 实施与操作技术 .....	31
五、对照 .....	33
(一) 对照的目的 .....	33
(二) 对照的类型 .....	33
(三) 对照组的设立与选择 .....	36
<b>第四节 研究人群 .....</b>	<b>37</b>
一、诊断标准 .....	37
二、纳入标准 .....	38
三、排除标准 .....	39
四、病例的脱落与处理 .....	39
五、研究病例的中止 .....	40
<b>第五节 治疗方案 .....</b>	<b>41</b>
一、药物治疗方案 .....	41
(一) 药物类型 .....	41
(二) 疗程的制定 .....	43
二、针灸治疗方案 .....	43
三、治疗分配 .....	44
(一) 药物治疗方案 .....	44
(二) 针灸治疗方案 .....	47
四、合并用药规定 .....	47
<b>第六节 对照措施 .....</b>	<b>49</b>
一、对照措施的具体情况 .....	49



二、对照措施的管理 .....	49
<b>第七节 观察指标 .....</b>	<b>50</b>
一、一般记录项目 .....	50
二、主要指标和次要指标 .....	50
三、结局指标和替代指标 .....	51
(一)结局指标 .....	51
(二)替代指标 .....	53
四、软指标 .....	53
五、安全性指标 .....	55
(一)安全性指标的范围 .....	55
(二)安全性指标的选取 .....	56
六、经济学评价指标 .....	56
七、观测时点的规定 .....	58
(一)治疗期间观测时点的规定 .....	58
(二)随访对象、指标和时点 .....	58
<b>第八节 疗效、安全性及经济学评价 .....</b>	<b>59</b>
一、疗效评价标准 .....	59
二、安全性评价 .....	60
(一)“实验室检查结果如有异常且具临床意义”的判断 .....	60
(二)不良事件判断 .....	60
(三)不良事件的处理和报告 .....	62
三、卫生经济学评价 .....	64
(一)卫生经济学评价的适用条件 .....	64
(二)卫生经济学评价的类型 .....	64
(三)卫生经济学评价的运用 .....	66
<b>第九节 质量控制与质量保证 .....</b>	<b>67</b>
一、影响中医临床研究质量的因素分析与控制 .....	67
二、实验室指标的质量控制 .....	72
三、研究培训 .....	73
四、提高受试者依从性的措施 .....	74
五、质量控制与质量保证体系 .....	76
<b>第十节 临床研究数据管理 .....</b>	<b>78</b>

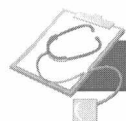


一、定义原始数据 .....	79
二、数据记录的规定 .....	79
三、数据核查的规定 .....	81
四、数据疑问与答疑的规定 .....	82
<b>第十一节 统计分析 .....</b>	<b>83</b>
一、统计分析计划书与统计软件 .....	83
二、分析数据集的选择 .....	85
三、统计分析内容 .....	87
四、统计分析方法 .....	87
<b>第十二节 伦理学原则 .....</b>	<b>89</b>
一、伦理审查体系 .....	90
二、受益与风险 .....	91
三、知情同意 .....	92
四、招募受试者 .....	94
五、受试者的医疗与保护 .....	96
附：知情同意书模板 .....	99
<b>第十三节 总结与资料保存 .....</b>	<b>103</b>
一、临床研究总结 .....	103
(一) 标题 .....	104
(二) 引言 .....	104
(三) 材料与方法 .....	104
二、临床研究资料的保存 .....	108
(一) 临床研究档案资料保存的法规要求 .....	108
(二) 归档资料的内容 .....	108
<b>第十四节 临床研究流程图表 .....</b>	<b>111</b>
一、流程图 .....	111
二、时间安排表 .....	115
<b>第十五节 研究任务的分配与预期进度 .....</b>	<b>117</b>
一、研究病例的分配 .....	117
二、预期研究进度 .....	118
<b>第十六节 病例观察表 .....</b>	<b>119</b>
一、病例观察表设计的目的 .....	119

二、病例观察表设计的原则 .....	119
三、病例观察表设计的基本步骤 .....	120
四、病例观察表的基本内容 .....	122
五、设计病例观察表的注意事项 .....	124
六、病例观察表记录要求 .....	125
七、病例观察表的检查要点 .....	125
八、病例观察表的常见问题 .....	126
九、病例观察表常见问题的预防措施 .....	127

## 第二部分 工作手册

第一节 研究队伍 .....	129
一、研究中心 .....	129
二、各中心研究人员分工 .....	129
第二节 课题研究的 SOP .....	130
一、制定方案及其附属文件设计、(优化)定稿、审查的 SOP .....	131
二、研究人员培训的 SOP .....	131
三、建立伦理审查体系的 SOP .....	132
四、知情同意的 SOP .....	132
五、研究药物管理的 SOP .....	132
六、研究方案要求的诊断设备或实验室设备操作的 SOP .....	133
七、病例报告表记录的 SOP .....	133
八、不良事件记录、处理与严重不良事件报告的 SOP .....	134
九、临床研究监查的 SOP .....	134
十、质量控制与质量保证的 SOP .....	135
十一、数据管理的 SOP .....	135
附:标准操作规程 (SOP) 实例 .....	135
实例 1 国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”方案优化操 作规程 .....	135
实例 2 国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”临床研究伦 理审查体系操作规程 .....	141
实例 3 国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”知情同意书 设计规程 .....	144



实例 4	国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”知情同意操作规程 .....	147
实例 5	国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”临床研究质量控制与质量保证体系操作规程 .....	150
实例 6	国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”基于 EDC 系统的研究数据管理操作规程 .....	159
实例 7	国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”临床研究数据报告操作规程 .....	162
实例 8	国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”组织研究队伍的操作指南 .....	163
<b>第三节</b>	<b>课题管理规定 .....</b>	<b>165</b>
一、	文件管理规定 .....	165
二、	经费管理规定 .....	166
三、	成果管理规定 .....	171
<b>附录</b>	<b>.....</b>	<b>174</b>
附录 1	“十一五”国家科技支撑计划重大项目“重大疑难疾病中医防治研究”中医临床研究质量控制与质量保证规范 .....	174
附录 2	“十一五”国家科技支撑计划中医临床研究课题实施方案参考提纲 .....	181
附录 3	“十一五”国家科技支撑计划中医临床研究方案优化参考原则 .....	184
附录 4	药品不良反应/事件报告表 .....	188
附录 5	新的、严重的药品不良反应/事件病例报告要求 .....	191
附录 6	严重不良事件报告表(SAE) .....	192
<b>参考文献</b>	<b>.....</b>	<b>194</b>

# 第一部分

## 临床研究实施方案设计

### ► 第一节 研究背景 ◀

研究是一个提出问题和解决问题的过程。问题的提出，需要有充分的依据；问题的解决，需要有严谨的设计。一个好的中医临床研究实施方案设计，应能做到研究目的明确、方案科学可行、指标考核具体、保障措施得力。这一切都离不开良好的工作基础支撑和对研究背景的充分把握。

研究背景是临床研究治疗方案制定和科研设计的基础。研究背景是否真实可靠，不仅关系到课题能否立项，更关系到课题研究能否顺利开展。目前，在课题研究方案制定过程中存在问题较多的是，对研究背景说明不够，对相关研究的历史、现状和发展趋势了解不够，对前期工作基础分析总结不够，研究方案制定和优化的依据不足，致使研究方案设计出现问题，影响到临床研究的开展，甚至导致临床研究失败。

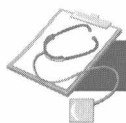
为确保中医临床研究方案的科学性和可行性，在研究背景中有必要对立题依据、研究方案的来源依据和优化过程、现有工作基础等进行简要地说明。

#### 一、立题说明

立题说明，是从重要性、科学性、先进性和可行性等方面，简要地说明立题的背景、目的和意义。

立题是发现问题和提出问题的过程，也是临床研究的起点。立题观点是否正确，方法是否恰当，不仅关系到临床研究的水平和成果的价值，而且与临床研究的成败、研究的效率有密切关系。

中医临床研究的目的是，主要是研究中医药防治疾病的新方案、新方法、新理



论,提高对疾病发生、发展规律的认识,完善中医疾病和证候诊疗规范,建立中医药临床诊断和疗效评价体系,提高中医药防治疾病的能力和水平,促进中医药学术的发展。具体到每个课题,则应根据研究现状,结合现有的研究基础和研究条件,确立明确的研究目的和有限目标。切忌研究目标过大,研究的重点不清楚。

### 1. 立题的重要性

立题的重要性是指课题研究可以解决理论或实际问题,能够满足社会、经济和科学发展的实际需求,具有重要的现实意义。

中医临床研究的重要性可以从多个角度进行分析说明。一是说明本课题研究能解决哪些中医临床问题,是否有利于提高中医临床防治疾病的能力、增强民众的健康水平;是否能减轻患者、家庭和社会的疾病负担。疾病负担的常用测量指标包括发病率、病死率、病残率和复发率等。二是根据国家科技发展规划和申报指南的要求,分析本课题研究能完成哪些任务,是否能满足国家和行业发展的需求。为加强科技发展的整体布置,政府部门制定发布了一系列科技发展规划纲要,如《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006~2020年)》、《中医药创新发展规划纲要(2006~2020年)》、《中医临床研究发展纲要(试行)(1999~2015年)》、《中医药科学研究发展纲要(2006~2020年)》等。这些纲要和规划中所确立的重点领域和研究任务,体现了国家、行业和学科发展的实际需求。这些需求又具体反映在每个项目的申报指南中。申报指南是由政府部门根据专家建议,结合行业、学科发展需求,经过大量调研论证后形成的重点支持领域和研究方向,对课题的研究目标、研究内容等都有明确的规定。

### 2. 立题的科学性

立题的科学性是指课题研究符合一定的科学理论,具有理论依据、事实依据或文献依据等,研究内容和研究方法科学、合理。

理论依据来自于公认的中医药学基本理论;事实依据来自于临床实践经验积累;文献依据来自于古今文献。中医临床治疗方案和研究设计方案所依据的理论,不能与以往已经确立的科学理论或经过实践的经验事实相违背,要保证课题研究设计具有严密性与合理性,符合科学性要求。

### 3. 立题的先进性

立题的先进性是指课题研究具有新颖性,所研究的问题是前人未曾涉及或有待深入研究的问题,预期目标与其他研究相比具有先进性。

创新是中医临床研究的灵魂。任何一项研究都应在充分吸取前人精华的基础

上有所创新。没有探索性，缺乏创造性，只是重复前人做过的工作，就失去了研究的价值和意义，不能算是真正的科研。

重大科研项目立项一般都需要申报者提供查新报告。从研究目标、技术方案、研究方法、预期成果等方面，系统调研立题研究领域的国内外文献资料，了解前人的研究现状，从而说明本课题在什么背景下开展研究，在什么平台上进行研究，找出有待探索研究的关键科学问题，确立研究的制高点，提供客观的数据，说明立题研究的学术价值和应用价值，论证其研究的先进性。

#### 4. 立题的可行性

立题的可行性是指课题研究目标与研究任务适当，技术路线可行性强。

综合考虑经济、技术、研究周期、现有工作基础等多方面因素，分析课题目标实现与研究任务完成的主要技术难点和问题，国内外现有技术、知识产权和技术标准现状，已有的工作基础，从而说明课题目标设定符合实际，经过努力可以达到，课题研究能够顺利实施。

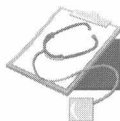
例如，支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”项目的立项依据。①中医药是《国家中长期科学和技术发展规划纲要》优先发展主题，加强中医药的传承与研究，保持中医药的可持续发展和在世界传统医药领域的领先地位是民族利益和历史赋予我们的责任。②加强中医药对重大疾病和疑难病证的综合防治研究，是继“九五”、“十五”之后中医药科学研究领域长期的中心任务，对整体提高我国中医药防治重大疾病和疑难病证水平，保持在该领域的国际地位具有积极意义。③中医药诊疗标准和疗效评价是制约中医药国际认可的瓶颈，加强中医药诊疗标准和疗效评价研究，亦是继“九五”、“十五”之后中医药科学研究领域长期的中心任务，对整体提高中医药研究水平，推动中医药国际化有重要意义。④中医药临床研究能力建设是促进科技创新的保障，在重大疾病研究过程中，加强临床研究平台建设、提高研究质量、保障研究结果的真实性和可靠性是研究取得成功的关键。

## 二、研究方案的来源依据

研究方案包括临床治疗方案和研究设计方案两部分内容。在科研设计中，前者属于专业设计，后者属于方法学设计。无论临床治疗方案的形成，还是研究设计方案的拟定，都不能凭空而来，需要有充分而可靠的依据。

### 1. 治疗方案的来源依据

临床治疗方案是临床研究的根本、目标和基础，也是临床科研设计的前提条



件。治疗方案的来源是否真实可靠，疗效是否确切，能否体现中医治疗的特色和优势关系到中医临床研究的成败。

中医临床研究涉及的内容很多，如病因研究、诊断研究、防治研究等。目前开展比较多的是临床防治研究。临床防治研究是指在人为的条件控制下，以特定的患病人群或健康人群为受试对象，以发现和证实受试方药等治疗措施，对特定疾病的治疗或预防的有效性和安全性为主要目的的研究。中医治疗方案的内容包括防治措施（如方药、针灸、推拿）、适应病证、疗程、合并用药等。

治疗方案的来源依据主要有两条：一是既往的临床经验；二是古今的文献资料。

(1) 既往的临床经验 又称事实根据。来源于研究者本人或他人的临床经验，通过对单个病人的治疗观察，经过长期的临床经验积累，总结提炼而成。这些经验可以是个人经验，也可以是群体经验。一般来说，治疗方案的临床使用时间越长、诊治患者人数越多、疗效越好，事实根据就越充分。

事实根据要重点说明本治疗方案的形成过程、临床应用时间和范围，在临床应用过程中积累了哪些经验，做了哪些相关的前期研究工作，取得哪些与本课题研究有关的初步成果，最后如何形成该治疗方案。

提供事实根据时，要求注明以下几点：①临床经验的提供者；②治疗方案的临床使用时间、病例数等；③治疗方案的适应病证；④治疗方案的临床效应特点和优势，包括有效性、安全性、经济性等。上述各项，最好能提供详细的数据支持。

(2) 古今的文献资料 又称文献根据，来自于古代和现代的各种文献记载。按文献的著述年代划分，一般将辛亥革命以前的各种文献称为古代文献；辛亥革命以后的各种文献称为现代文献。

文献根据要重点说明前期对哪些文献进行了调研分析，目前国内外的研究现状是什么，有哪些人从哪些角度、运用哪些方法进行了相关研究，取得了哪些成果，还存在着哪些需要深入研究的问题。自己计划针对哪些问题、从什么角度、用什么方法进行研究。在制定治疗方案时，自己借鉴或汲取了前人的哪些经验。与国内外相关研究相比，本治疗方案有哪些优势与特点。

提供文献根据时，要求做到以下几点：①优先选用可信度高、有权威性和代表性的文献，并尽量引用一次文献（即原始文献）；②注明文献来源；③文献根据足以反映治疗方案的真实性、科学性和先进性。



## 2. 研究设计的选择依据

(1) 研究设计的类型 在临床研究设计方案中,设计类型的选择是至关重要的。

临床研究设计的类型很多,如随机对照临床试验、随机对照双盲临床试验、自身前后对照试验、交叉试验、队列研究、病例对照研究、横断面研究、叙述性研究、专家经验等。设计类型不同,其研究结果的真实性和可推广应用性也会有所不同的。

设计类型选择要求有充分的依据,并兼顾设计方案的科学性、先进性、可行性原则。如何选择最佳设计方案,需要综合考虑研究目的、治疗方案、疗效评价指标、现有研究条件、既往相关设计等多方面的因素。

在选择研究设计类型时,要根据研究目的与研究环境的具体要求,反复进行比较选择。方案的可行性与论证强度级别是权衡选择的关键。在条件允许的情况下,应尽量选择论证强度高的设计方案,同时要注意随机、对照、盲法的原则。

(2) 研究设计的内容 临床研究设计的内容,包括研究目的、目标人群、设计方案、样本量、观察指标、数据管理、统计分析、伦理原则等。各项内容的设计都需要根据治疗方案的临床效应特点及研究目标而定,需要相应的临床经验总结或相关的研究基础提供支撑,以保证研究设计的科学性和研究结果的真实与可靠。

## 3. 各种依据的选用原则

在制定临床治疗方案和研究设计方案时,我们需要借鉴他人的研究经验,参考或引用国内外的相关文献,从中找寻研究方案制定的依据,支持和说明自己方案的先进性、科学性和可行性。在使用这些研究证据或文献依据时,要注意区别证据等级、文献类别的不同。

(1) 临床研究证据等级 循证医学的证据是指以患者为研究对象的各种临床研究(包括防治措施、诊断、病因、预后、经济学研究与评价等)所得到的结果和结论。干预措施的证据一般是由随机对照试验(Ⅰ级)、队列研究(Ⅱ级)、病例对照研究(Ⅲ级)、系列病例研究(Ⅳ级)、病例报告、传统综述、专家观点或经验(Ⅴ级)构成。

针对某一干预措施的研究证据体形成,需要较长时间循序渐进的积累。首先是在临床实践过程中对单个病例进行观察,总结经验;再以此为基础观察更多的病例,形成病例系列;然后进行有对照的比较研究,初期最容易实施的是回顾性的病例对照研究,而后是前瞻性的队列研究或非随机的对照研究;最后用随机对