



研究生教材

# 临床试验与设计

主编 党诚学 田刚



西安交通大学出版社  
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

---

研究生教材

---

# 临床试验与设计

---

主 编 党诚学 田 刚  
参 编 李 康 朱 琨  
宋永春 张 勇  
白纪纲  
审 校 颜 虹 王多劳

---

西安交通大学出版社

---

## 内 容 摘 要

本书共分 11 章,以科学性和实用性为原则,内容涉及从试验立项到试验进行的各个重要环节,体现理论联系实际的特点。除全面阐述有关临床试验设计基础理论外,还介绍了诸如外科和介入操作评估试验的设计问题;有关成本-效果分析等方面相关内容;临床试验管理和伦理问题;以及在临床试验实践中经常遇到的一些具体问题和解决方法;并附主动脉瓣膜置换术临床试验范例,使读者能较全面地掌握这些领域中的知识和临床试验方法。本书强调以指导医学研究生和临床医师临床应用为主,对临床研究的特点、设计和应用原则等作了详实的论述。因此,本书既可作为临床研究生教材,亦可作为从事临床试验研究的教学、科研人员以及医学院校师生的参考资料。

### 图书在版编目(CIP)数据

临床试验与设计/党诚学,田刚主编. 西安:西安交通大学出版社,2005.7  
ISBN 7-5605-1945-8

I. 临… II. ①党… ②田… III. 临床医学—试验—设计—研究生—教材 IV. R4-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 004604 号

|      |  |
|------|--|
| 书 名  | 临床试验与设计  |
| 主 编  | 党诚学 田刚   |
| 出版发行 | 西安交通大学出版社  |
| 地 址  | 西安市兴庆南路 25 号(邮编:710049)                                    |
| 电 话  | (029)82668357,82667874(发行部)<br>(029)82668315,82669096(总编办) |
| 印 刷  | 西安建筑科技大学印刷厂  |
| 字 数  | 349 千字   |
| 开 本  | 850 mm×1 168 mm 1/32                                       |
| 印 张  | 13.875   |
| 版 次  | 2005 年 7 月第 1 版 2005 年 7 月第 1 次印刷                          |
| 书 号  | ISBN 7-5605-1945-8/R·19                                    |
| 定 价  | 25.00 元  |

版权所有,翻版必究!

## “研究生教材”总序

研究生教育是我国高等教育的最高层次,是为国家培养高层次人才的人才。他们必须在本门学科中掌握坚实的基础理论和系统的专门知识,以及从事科学研究工作或担负专门技术工作的能力。这些要求具体体现在研究生的学位课程和学位论文中。

认真建设好研究生学位课程是研究生培养中的重要环节。为此,我们组织出版这套“研究生教材”,以满足当前研究生教学,主要是公共课和一批新型的学位课程的教学需要。教材作者都是多年从事研究生教学工作,有着丰富教学和科学研究经验的教师。

这套教材首先着眼于研究生未来工作和高技术发展的需要,充分反映国内外的最新学术动态,使研究生学习之后,能迅速接近当代科技发展的前沿,以适应“四化”建设的要求;其次,也注意到研究生公共课程和学位课程应有它最稳定、最基本的内容,是研究生掌握坚实的基础理论和系统的专门知识所必要的,因此在研究生教材中仍应强调突出重点,突出基本原理和基本内容,以保持学位课程的相对稳定性和系统性,内容有足够的深度,而且对本门课程有较大的覆盖面。

这套“研究生教材”虽然从选题、大纲、组织编写到编辑出版,都经过了认真的调查论证和细致的定稿工作,但毕竟是第一次编辑这样的高层次教材系列,水平和经验都感不足,缺点与错误在所难免。希望通过反复的教学实践,广泛听取校内外专家学者和使用者的意见,使其不断改进和完善。

西安交通大学研究生院  
西安交通大学出版社

## 前 言

临床决策的科学证据来自临床随机试验。依据循证医学的要求,为了评价药物或非药物治疗的有效性和安全性,必须进行以死亡率、心脑血管事件、生活质量为主要观察终点的,设计严谨的前瞻性、多中心、大样本、随机化、双盲的随机对照试验,以获得令人信服的科学证据。系统评价和 Meta 分析对大量随机试验进行概括和总结,经严格的质量分析,进行系统的综合性统计处理,从而得出可靠的结论,所获得的证据可用于指导临床实践。当今在国外,任何一种药物如未通过临床试验证明其安全性和临床效益,都不可能应用于临床。因此,随机对照试验被称为临床试验依据的“金标准”,是循证医学的主要基础。它的设计是否科学,方法是否严谨,就显得格外重要。

目前,循证医学在中国的研究和应用远远落后于美、英发达国家水平,尚属起步阶段。临床研究中低水平、重复性工作较多,不能提供可供使用的证据,仅少数得到国际认可。在多年从事临床研究中,我们深切地体会到,我国的临床研究工作还有许多方面有待于完善。但是,目前缺乏从临床实践角度介绍临床科研设计、测量与评价原则的系统资料,尤其是缺乏向临床医师和研究生介绍如何应用临床流行病学的基本原理和方法学、结合临床实际去查找和收集最佳研究成果、获取科学证据等方面资料。为此,我们汇集了近年来国内外临床试验和评估小组专家的建议和意见,编写了这本《临床试验与设计》教材。旨在为临床研究生和广大临床医师提供必要的知识和有价值的参考,激励他们更多地学习和思考关于临床试验的基本原理,以及如何设计并执行周密、合理的临床试验。

全书共分 11 章,内容涉及从试验立项到试验进行的各个重要

环节,内容丰富,追求科学性和实用性,体现理论联系实际的特点。作者除全面阐述有关临床试验设计基础理论外,还介绍了诸如外科和介入操作评估试验的设计问题、临床试验管理和伦理问题以及在临床试验实践中经常遇到的一些具体问题和解决方法,并附主动脉瓣膜置换术临床试验范例,使读者能较全面地掌握这些领域中的知识和临床试验方法。本书强调以指导医学研究生和临床医师临床应用为主,对临床研究的特点、设计和应用原则等作了详实的论述,颇有实用意义。因此,本书既可作为临床研究生教材,亦可作为从事临床试验研究的教学、科研人员以及医学院校的师生等有用的参考资料。希望该教材的出版能受到广大读者的欢迎,并有助于提高我国临床试验研究水平,促进我国循证医学研究的发展。

本书是英国伦敦大学医学统计中心王多劳博士、伦敦大学帝国理工学院皇家布朗顿医院临床试验和评估研究中心主任 Marcus Flather 博士、西安交通大学医学院颜虹教授与西安交通大学第一附属医院相关成员合作的成果。在编写过程中, Marcus Flather 博士给予了大力支持,为我们提供临床试验范例资料,并与王多劳博士一起多次进行共同讨论,拟定编写提纲,修改和审校稿件。我们对他们在全书编写过程中所给予的鼎力支持和所做的工作表示诚挚的谢意。

由于该领域中新概念、新理论和新技术的不断出现,同时也因我们是初次编写这本《临床试验与设计》教材,缺乏经验,水平有限,所以书中难免有疏漏和不当之处,恳请读者和同仁批评指正,使之日趋完善。

党诚学 田 刚

2005年2月15日

西安交通大学第一附属医院

# 目 录

## 前言

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| <b>第 1 章 临床试验概论</b> .....     | (1)  |
| 1.1 临床试验目的和基本条件.....          | (2)  |
| 1.2 临床试验基本原理和原则.....          | (6)  |
| 1.3 临床试验管理规范在具体应用中的注意事项 ..... | (10) |
| 1.4 药物临床试验分期 .....            | (12) |
| 1.5 我国临床试验水平及存在的问题 .....      | (25) |
| 小结 .....                      | (28) |
| 参考文献 .....                    | (28) |
| <b>第 2 章 常用观察性研究方法</b> .....  | (29) |
| 2.1 病例报告 .....                | (31) |
| 2.2 横断面研究 .....               | (33) |
| 2.3 病例对照研究 .....              | (37) |
| 2.4 队列研究 .....                | (41) |
| 2.5 观察性研究中的偏倚 .....           | (45) |
| 小结 .....                      | (50) |
| 参考文献 .....                    | (51) |
| <b>第 3 章 常用临床试验研究方法</b> ..... | (52) |
| 3.1 随机对照试验 .....              | (52) |
| 3.2 非随机对照临床试验 .....           | (75) |
| 小结 .....                      | (81) |
| 参考文献 .....                    | (82) |

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| <b>第 4 章 临床试验与临床实践</b> .....    | (83)  |
| 4.1 外科或介入治疗评估试验设计 .....         | (83)  |
| 4.2 临床诊断性研究 .....               | (98)  |
| 4.3 临床疗效研究 .....                | (100) |
| 4.4 药物应用评价 .....                | (102) |
| 4.5 临床研究设计科学性和真实性的评价 .....      | (104) |
| 4.6 成本 效果分析 .....               | (106) |
| 小结 .....                        | (115) |
| 参考文献 .....                      | (115) |
| <b>第 5 章 临床试验中的管理和伦理学</b> ..... | (117) |
| 5.1 临床试验中的常见问题和处理 .....         | (117) |
| 5.2 药品生产和销售管理及管理程序 .....        | (121) |
| 5.3 临床研究中的伦理学问题 .....           | (132) |
| 5.4 药物临床试验的监察 .....             | (144) |
| 小结 .....                        | (150) |
| 参考文献 .....                      | (150) |
| <b>第 6 章 参加临床试验请求的审查</b> .....  | (152) |
| 6.1 学术方面所关注的问题 .....            | (152) |
| 6.2 伦理委员会对临床试验方案的审查 .....       | (156) |
| 6.3 财政方面的有关问题 .....             | (160) |
| 小结 .....                        | (163) |
| 参考文献 .....                      | (163) |
| <b>第 7 章 多中心临床试验</b> .....      | (165) |
| 7.1 多中心临床试验的特点及组织管理 .....       | (165) |
| 7.2 多中心临床试验要求 .....             | (172) |
| 7.3 多中心临床试验的随访 .....            | (180) |
| 7.4 大规模多中心临床试验 .....            | (183) |
| 小结 .....                        | (186) |



|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| 参考文献 .....                      | (186) |
| <b>第8章 临床试验报告和数据管理</b> .....    | (187) |
| 8.1 数据记录保存与处理 .....             | (187) |
| 8.2 病例报告表 .....                 | (192) |
| 8.3 试验中心的数据管理 .....             | (200) |
| 小结 .....                        | (206) |
| 参考文献 .....                      | (206) |
| <b>第9章 统计学原理在临床试验中的应用</b> ..... | (207) |
| 9.1 统计学在临床试验中的作用 .....          | (207) |
| 9.2 数据统计方法与临床试验方案 .....         | (213) |
| 9.3 临床试验数据分析要点 .....            | (227) |
| 9.4 ICH 关于药物临床试验数据统计的要求 .....   | (234) |
| 9.5 常用统计学术语 .....               | (235) |
| 小结 .....                        | (240) |
| 参考文献 .....                      | (240) |
| <b>第10章 临床试验的系统评价</b> .....     | (242) |
| 10.1 系统评价 .....                 | (242) |
| 10.2 医学信息有效性评价的指导原则 .....       | (252) |
| 小结 .....                        | (258) |
| 参考文献 .....                      | (258) |
| <b>第11章 研究资料的综合分析方法</b> .....   | (260) |
| 11.1 概述 .....                   | (260) |
| 11.2 Meta 分析 .....              | (268) |
| 11.3 Pooled 分析 .....            | (283) |
| 11.4 综合分析中的偏倚与控制 .....          | (294) |
| 小结 .....                        | (300) |
| 参考文献 .....                      | (300) |

|       |                           |       |
|-------|---------------------------|-------|
| 附录 1  | 主动脉瓣膜置换术临床试验范例 .....      | (302) |
| 附录 2  | 临床试验报告指南(2000 年修订版) ..... | (366) |
| 附录 3  | 随机研究流程图 .....             | (368) |
| 附录 4  | 执行药物临床试验图解(Ⅱ期) .....      | (369) |
| 附录 5  | 临床试验保存文件 .....            | (370) |
| 附录 6  | 知情同意书样板 .....             | (372) |
| 附录 7  | 临床研究病例报告表样板 .....         | (375) |
| 附录 8  | 药物临床试验质量管理规范(GCP) .....   | (403) |
| 附录 9  | 世界医学大会赫尔辛基宣言 .....        | (418) |
| 附录 10 | 人体生物医学研究国际道德指南 .....      | (423) |

## 第 1 章 临床试验概论

医学的进步是以研究为基础的,这些研究在一定程度上最终有赖于以人作为受试者的试验。(引自《赫尔辛基宣言》)

任何新药,在广泛地用于临床之前,需要先在动物身上进行试验,证明它安全有效;然后要在健康的志愿者中进行一个剂量或一个疗程的耐受试验,证明人体能够耐受,并给出临床上将来能够使用的安全剂量,最后还要在患者身上进行试验。

1938年,美国的一家公司因考虑使用多年、疗效很好的磺胺药片不易于儿童服用,于是在磺胺中加入了有机溶酶(二甘醇3,4-乙二醇),将剂型由片剂改为口服滴剂,改剂型后未做过人体试验就直接用于临床,结果发生了100多个孩子中毒死亡的严重事件。受这一事件的教训,1938年美国国会通过了食品、药品及化妆品的有关法案,由美国食品药物管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)强制实施。这一法案规定,药品上市前以及任何药品的任何改动都必须重新进行安全性临床试验,并通过“新药审批”程序,提交安全性临床试验的结果证据。20年后,一种能降低妊娠反应的镇静止吐新药——“反应停”风靡欧洲。在1960~1961年期间,一名小儿科医生连续接诊了几个短肢畸形的婴儿(俗称“海豹儿”),并就此进行了推导性调查,结果发现,这些短肢畸形儿的母亲无一例外地在怀孕期间服用了“反应停”。这起著名的“反应停”事件,导致了10 000多个“海豹儿”出生,其中5 000多个畸形儿痛苦地存活下来。这两起著名的事件促使药品

研究部门认识到,仅有动物药理学试验远远不够,还必须开展人体药理学研究。新药上市之前,必须在志愿者中进行人体试验,研究药物在人体内的作用规律,同时,还应对新药的致畸形、致突变和致癌等因素予以足够的重视。因此,临床试验是十分必要,且非常重要的研究。



## 1.1 临床试验目的和基本条件



### 1.1.1 概念

临床试验(clinical trial)是以特定人群(病人或健康志愿者)为受试对象,按随机分配的原则分组,以发现和证实临床干预措施(药品、特殊检查、特殊治疗手段等)对特定疾病的预防、诊断、治疗的有效性(包括药品的作用、吸收、分布、代谢、排泄)和安全性(不良反应)。它不仅局限于临床药物、治疗方法的比较,也包括社区干预的人群试验。因此,临床试验属于干预性研究、实验性研究或流行病学研究,是通过比较试验组与对照组效应差别来评价干预措施效果的研究方法。



### 1.1.2 研究目的

临床试验的目的是研究者通过系统性研究,在科学认识的基础上,应用现代的临床研究方法,以证实或揭示试验药物或治疗措施的作用、不良反应或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,目的是确定试验药物的疗效与安全性,从而有效地提高病人的治愈率,降低致残率和病死率,以达到促进病人恢复健康的目的。

### 1.1.3 基本条件

#### 1. 研究对象

研究对象为病人。人作为研究对象,会受社会、心理与精神行为等因素的影响,同时研究要保证对病人无任何不良身心影响和妨碍。这就要求对研究对象的诊断必须确切、可靠。试验前须根据试验日的要求,确定诊断标准及作为研究对象的人选条件和明确最终诊断(临床诊断、实验室诊断或病理诊断等)的依据。

选择研究对象时应注意以下几点:

(1) 必须具备统一、明确的人选条件和排除标准,并严格遵照执行,以确保最终结果的可比性。

确诊为某种疾病的病人,并非均能作为试验研究对象,还要规定病人的纳入标准和排除标准,例如:

① 估计对该处理反应较为敏感者应为人选对象;

② 估计该处理有害于某种特殊的病人应为排除对象,或病情复杂、严重、需抢救的病人,估计该处理措施无法起到效应的,也应作为排除对象,但特殊情况需要这些病人作为研究对象者例外;

③ 病人虽已采取某种措施,但估计对所采取的试验措施效应仍有影响者,应排除在外;

④ 应考虑病人的性别、年龄、职业、生活水平、健康状况、某种特殊情况(如妊娠、哺乳等)以及合作程度等。

(2) 研究对象应得益于本试验,所采用的干预试验必须证实确属对人无害,安全可靠,效果确实。

(3) 研究对象症状、体征明显,并能很好地配合研究,坚持合作,依从性好。

(4) 对施加的干预措施易出现不良反应的老、弱、幼、孕妇等通常应从研究对象中排除。

国家卫生部颁发的中、西新药临床研究指导原则中对部分新

药临床研究的有关病人纳入标准和排除标准进行了规定,研究者可参照执行。

## 2. 研究因素

研究因素即所施加的干预措施,如药物、某种疗法、手段或某种护理等。为排除非试验因素的干扰,常需设立对照组。在设置研究因素时,应注意以下几个方面:

### (1) 确定单因素或多因素

因素不同以及同一因素但水平不同,均造成研究因素的多样性。在试验设计时,应明确试验的主要研究因素。多因素设计虽能提高研究的深度和广度,但观察对象分组多,要求病例数多,在临床研究中有一定难度。

### (2) 区分研究因素和非研究因素

一般而言,干预试验中的干预因素即为研究因素,其他因素均为非研究因素。设置研究因素时,应保证各组间的可能影响疗效的非研究因素均衡一致,而对于与疗效无关的非研究因素可不考虑。

例如在考核某种药物或治疗方法的疗效时,药物与疗法属于研究因素,而影响疗效的一些主要非研究因素,如病人的性别、年龄、病程、病情、健康、营养状况、医护人员的护理等均为非研究因素。在病人分组试验中,各组病人除研究因素不同外,对各组病人的非研究因素应通过随机化尽量加以控制,使之均衡一致。

### (3) 研究因素应标准化

在整个试验过程中研究因素应始终如一,保持不变。例如试验药物的药名、生产厂家、产品批号、含量、纯度、配置方式、用量、用法、疗程和有效期等应当一致;手术和操作的熟练程度、护理程序和内容等保持恒定,否则将会影响结果的准确性。

中药的疗效、性能与其产地、采集季节以及制备方法等有较大的关系,也应予以注意。

### 3. 效果判断

效果即试验研究预期产生的结果。研究前应明确规定试验预期的结果(效果或效应)的判断指标,以作为评价干预措施的客观标准。

#### (1) 选定试验指标的原则

① 客观指标优于主观指标 如体征、化验结果、X线检查、病理检查、心电图等优于自觉症状、主诉等。

② 计量指标优于计数指标 计量指标能反映处理效应的细微差别,或节省试验例数和检验次数。

③ 变异小的指标优于变异大的指标。

④ 动态指标优于静态指标 如体温、疗效等,可按日、月、疗程、年龄等作动态观察。

⑤ 必要时计量指标也可以作计数指标统计 如治疗后某计量指标由异常转为正常范围的人数。

⑥ 所选的指标要便于统计分析。

⑦ 选用成组配套的指标,可起到相互补充和相互核查的作用。

#### (2) 判断标准的制定应遵循以下原则

① 合理性 合理性是指该指标确实能代表所研究现象的实质。若指标的合理性不能由单一指标来满足时,可采用多项指标或成组指标。

② 客观性 试验中要选用客观性较强的指标,选用易于量化即经过仪器测量和检验而获得的指标,它比凭医生询问病人或通过病人自诉而获得的感性指标更为客观可靠。一般来说,化验室的检查结果、物理学检查结果、病理学诊断意见、细菌学培养结果,比单纯的临床诊断更为客观可靠。但是,有时一些主观指标也能起到一定的参考作用,甚至不可缺少。

③ 灵敏性 是指选用的处理因素能灵敏地显示处理效果,同时该指标对受试者、测量仪器和测量方法均为灵敏。

④ 精确性 是指准确度和精密度。

准确度是指观察值(或均值)与真实值接近的程度,主要受系统误差影响。精密度是指重复观察时,观察值与其平均值接近的程度,其差值属于随机误差。试验时要选用精确性好的指标。

⑤ 特异性 即关联性,指选用的指标必须与研究目的有本质联系。

⑥ 重现性 指同一作用条件下,各次测定的效应之间差异大小。



## 1.2 临床试验基本原理和原则



### 1.2.1 基本原理

试验设计有单因素和多因素的设计方法。

传统的试验研究是单因素的,即让某一处理因素改变,其他所有因素保持不变,进而观察其试验效应的变化。试验必须在一个标准状态下进行,使之具有重复性,通过改变多种因素中的一个重要因素(处理因素),在各对比组其他因素(非处理因素)均衡一致条件下,观察改变的这个因素所引起的变化。

多因素试验设计是一种高效率的设计,可获得更多的试验信息,即一次试验中可观察到多因素的试验效应。此设计应能准确地估计误差大小和因素间、同一因素不同水平间的差别,同时也能得到因素与因素不同水平间交互影响,即一个因素各水平的效应如何受其他因素的影响。



### 1.2.2 基本原则

为确保试验设计的科学性,增强样本的代表性,降低试验误差



和无偏倚地进行试验误差估计,在试验设计过程中必须遵循“对照、重复、随机化”的基本原则,此外,还应充分考虑到社会伦理、随访、依从性、主观感觉对研究结果的影响。

### 1.2.2.1 对照原则

有比较才能有鉴别。某种治疗措施只有通过与其他治疗方法的比较,才能了解其优劣。因而,设置对照是控制试验中其他非试验影响因素和偏差,科学地评价一项治疗措施必不可少的重要手段。

#### 1. 设置对照的意义

(1) 临床医生正是运用疾病自然史和预后来评价疗效的。如在某些急性自限性疾病,如上呼吸道感染或胃肠炎等,患者即使不治疗也可因其自然的转归,症状的消失而自愈。在慢性非自限性疾病时,其自然史也会出现缓解、复发、缓解、活动的交替过程,如系统性红斑狼疮,在用药物治疗该病时,若未设对照组,则极易将疾病的缓解误认为是药物的疗效。

(2) 排除非研究因素对疗效影响的临床试验中,除研究因素外,研究对象所具备的其他因素如年龄、性别、疾病类型、病程、严重程度和治疗经历等均可影响疗效。研究人员欲排除上述各种非研究因素对疗效的影响,进而确定研究因素的真实疗效,只有设置对照组才能做到。

(3) 在确定治疗的毒副作用的药物临床试验中,部分患者出现不同程度的异常反应是常见的。临床医师应能正确地判断上述反应是疾病本身的表现,还是药物的毒副作用,这只有与对照组比较才能做到。国外学者曾开展一项以观察安妥明、烟酰胺等降脂药对冠心病患者长期疗效的研究,服药过程中一部分患者出现心律失常。可是研究人员仅根据上述资料无法判断这种异常症状是疾病的自然现象,还是药物的副作用,因未同时设置对照组。设置后则发现服上述两种降脂药组与对照药组心律失常发生率分别为