

关于医学研究设计基本原则

实验设计的原则是从统计学角度要求在实验设计中应该给予特别注意的三个重要问题：**对照、重复、随机化**。此外还有**盲法**和**均衡**的原则。如果不注意这些问题，不按照这些原则进行设计，便可导致出错误的结果，研究结果也难以令人信服。

对照 (control)

随机 (randomization)

重复 (replication)

均衡 (equilibrium)

盲法 (blind trial)

第一节 对照

- **对照 (control) 是实验设计的基本原则中的首要原则。** 对照即“齐同对比”，除了要观察研究的因素外，实验组与对照组一切条件应尽量相同，要有完全的可比性，才能排除其他影响因素，对试验观察的项目做出科学结论。

对照的意义：

- (1) 鉴别处理因素的效应与非处理因素的效应之间的差距：
- (2) 消除或减少实验误差
- 没有对照无法进行比较，没有比较就不可能得出结论；没有对照也难以认识研究因素的本质。

处理组

处理因素+非处理因素

处理效应+非处理效应

对照组

(无)
↓

非处理因素



(无)
↓

非处理效应

比较结果

处理因素

处理效应

排除“非处理因素”的影响，从而衬托出“处理因素”的作用。

①区分处理因素与非处理因素的效应，是**比较**的必要基

础

例：老年性慢性支气管炎 { 气候转暖,自然缓解
药物治疗

②消除和减少实验误差



对照的分类

依时间划分：

同期对照——在同一时间内平行进行观察。

历史对照——以过去资料与本次实验结果进行对照。

依对照物划分：

空白对照——在临床疗效对比实验中，原则上不用。

实验对照

标准对照

参考值对照

依对照方式划分：

配对对照—— 同源配对对照；
 异体配对对照

组间对照

交叉对照

相互对照—— 以几个受试因素分别施加于不同的实验组，不另设对照组，而是几个组之间互为对照。

潜在对照—— 以“前无先例”为对照，是一种特殊形式的回顾性对照。凡不能自愈或快速致命的疾病，试用 药可以治愈或存活，虽无对照，亦可肯定其疗效。

依对照的方法

阴性对照：不含研究中处理因素的对照，又称无处理对照。对照组应是阴性结果。

空白对照：完全不给处理因素的对照，临床上很少使用，多用于动物实验

安慰剂对照：施加与处理因素无关的条件，使用的安慰剂（如药物或器械）不能让对照者知情。但由于心理因素的影响，也可产生意想不到的“药效”，且也有出现副作用者

盲法对照：在安慰剂基础上发展起来。病人和判断疗效者并不知道谁是对照组，谁是试验组。是集对照和随机于一体，结果比较客观。

对照的方法

阳性对照：采用已知疗效的方法处理做对照，又称有处理对照。其结果应是阳性。

标准阳性对照：用已知有效药物为标准对照组，与试验用药治疗组进行对照。选用《药典》或《部颁标准》所收录的同类药物

弱阳性对照：是指用非标准条件所进行的阳性对照，严格讲是不规范的。

对照的方法

自身对照：对照与试验在同一病人身上进行。
例如，用药前后的对比、先用甲药后用乙药的比较等对照

复合处理对照：用于中西医结合治疗疑难危重病人。
试验组除加用试验的药物外，其它与对照组相同

复方取代对照：适用于贵重或稀缺中药代用品的研究，
治疗组用代用品，对照组用原标准制剂

对照组设置时必须具备三个条件：

专设 任何一个对照组都是为相应的实验组专门设立的。不得借用文献上的记载或以往研究或其它研究的资料作为本研究的对照组。

同步 对照组与实验组设立之后，在整个研究进程中始终处于同一空间和同一时间。

对等 除研究因素外，对照组具备与实验组对等的一切因素。

一、空白对照 (blank control)

不给任何处理或干预措施 (intervention) 的对照。

例如：①实验组儿童接种疫苗，对照组儿童不接种疫苗。

②试剂空白、血样空白、无酶解空白、底物空白等。

- 空白对照简单易行，但容易引起实验组与对照组在心理上的差异，从而影响效应的测定。

二、实验对照 (experimental control)

在许多情况下，空白对照不能包含影响实验结果的全部因素，采用与实验组操作条件一样的干预措施，称为实验对照。只有确知对照的干预操作对实验结果无影响时，才可以用空白对照。但许多情况下对照操作对实验结果是有影响的，不可省掉

。

■ 赖氨酸对儿童发育的影响

■ 某复方煎剂的利尿作用

- **1.毒性实验操作对照** 作毒性试验时，对照组应用同样给药途径给予溶媒。因为不论灌胃或注射，在技术不够熟练时，对照本身可能造成损伤甚至动物死亡。
- **2.假手术对照** 动物实验如果进行外科手术，对照组应该进行与实验组相似的假手术，以排除手术创伤和感染造成的影响。
- **3.药物溶媒对照** 药物的溶媒有些是有药理作用的，静脉注射吐温能降压、溶血、升高血胆固醇；二甲亚砜有止痛、抗炎、退热、扩血管、抗菌等作用。
- **4. PH对照**

三、安慰剂对照

安慰剂 (placebo) 与安慰剂效应 (placeboeffect)

安慰剂是用无药理活性的物质代替药物用于临床的一种实验对照。可产生与药物相似的药理作用(镇静、镇痛、止咳等)与不良反应(头昏、乏力、嗜睡、头痛、视力模糊、口干、恶心、腹痛、腹泻等)，称为**安慰剂效应**。

安慰作用

安慰剂可以产生安慰效应。语言、文字诊断治疗的环境与操作也可产生类似安慰剂的应效应，称为**安慰作用**。功能性疾病或受精神因素影响较大的疾病住院的疗效部分与安慰作用有关。

安慰作用与安慰剂作用的原理与影响因素

人有强的精神或心理作用，病人的精神因素对机体与疾病有重要影响。通过暗示或第二信号系统的作用，可影响病人的感觉和功能。

影响安慰剂与安慰作用强度的因素

- 病人的精神状态与神经类型
- 病情因素

安慰剂对受精神因素影响大的慢性疾病作用较强，对受精神因素影响小的严重器质性疾病作用较弱。

安慰剂对照

- 新药或老药新用途的临床试验，其目的是评价药物本身的疗效和安全性，必须排除药物以外因素所引起的作用与不良反应。为此，在不损害病人健康的条件下，对受精神因素影响较大的慢性疾病，应尽量采用安慰剂作对照。

安慰剂的适应证如下：

- ①新药或老药新用途治疗慢性病临床试验的**阴性对照**；
- ②轻度精神忧郁的治疗，作为心理治疗的一部分；
- ③慢性疼痛病人对安慰剂有效者，可间断用安慰剂，减少镇痛药的不良反应；
- ④诊断已确定不需要药物治疗的疾病，病人要求药物治疗时。

随着医学进步，安慰剂的治疗应用应当逐步减小，**只有在尚无肯定有效药物情况下，方可使用安慰剂作治疗用**。采用安慰剂对照，意味着对照组不接受任何实质性治疗，因而病情严重是不可取的，对于手术等其它疗效法显然无法应用。

四、有效对照或标准治疗对照

在评价某种药物或疗法(外科手术等)对较重疾病的疗效时,为不延误病人的治疗,不能用安慰剂对照,但可用已知的有效药物、有效的疗法或公认的标准疗法作对照。

试验组接受新药、新疗法治疗

对照组接受已公认的“标准”方法治疗

优点: 安全、稳妥、容易被医生和病人接受、不存在道德上的困扰。

标准治疗对照(standard control)与随机同期对照有机结合起来,应该为临床试验最好的对照形式。

五、配对对照

包括同源配对与异体配对。由于配对对照的抽样误差最小，其统计学效率最高，可节省样本数，故有条件时应优先选用。

1. **同源配对** 是指同一个体前后不同时间比较对照期与试验期结果的差异，或比较同一个体左右两部分(如眼睛；肢体)分别作对照处理与试验处理的差异。对有短期自愈倾向或周期性发作倾向的疾病，不可采用此方法。

2.异体配对 严格的异体配对是选用同卵双胞胎的人，由于遗传基因完全相同，所以两个人从外表到体内代谢甚至对疾病的易感性都相同，药物的代谢动力学表现也相差无几。因此，可看作同一个体作配对分组；同窝的性别、体重相同的动物或性别、年龄、病情相同的病人也可作异体配对分组。

六、组间对照

是用不同个体随机分组，分别接受对照处理与试验处理，比较两组或几组间的差异。因为各组间同时进行，又称为**平行对照**，适用于不能应用配对对照的情况。

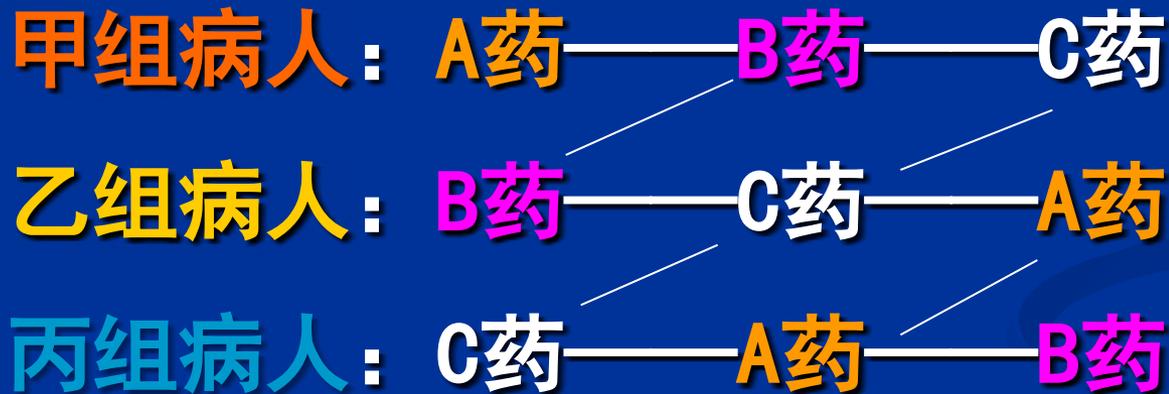
缺点：由于存在个体差异，抽样误差较大，

办法：使得到统计学显著性所需要的**样本数**要多些。同时尽可能按病人相近的性别、年龄、病情、病型等组成对子。

七、交叉对照

为减少组间对照因个体差异大造成的抽样误差，可将先接受对照处理的随后接受试验处理，先接受试验处理的随后接受对照处理，通过交叉减少个体差异。用同一批动物或人作两种甚至两种以上的处理，适合比较短作用的药物，且两药中间必须间隔足够的时间使作用消失。病情等条件必须基本不变，否则就失去可比性。

例如：对某药A进行临床试验，用B药作安慰剂对照，C药作已知有效药对照。可作拉丁方交叉设计：



优点：

- ①每一对象都有接受治疗的机会，容易为病人和医生所接受；
- ②用**自身对照**消除了个体差异的影响，更为精确；
- ③**模拟性研究**
- ④属前瞻性研究，条件可以控制，结果准确。

缺点：

- ①每例患者都要等到类型症状发生才能治疗，难以保证每例均能完成两种治疗；
- ②不能保证每次病情发作的程度；
- ③对病情缓解后需用药维持以稳定病情的病人很不利。如高血压病的治疗，缓解后又必须维持治疗(不能停药)。

八、历史对照

是用自己过去的或文献上别人的资料作对照，除公认的难治性疾病如恶性肿瘤、狂犬病等以外，最好不用。对确诊的恶性肿瘤，如果能治愈十几例就可以与文献资料比较作出有效的结论。

应用历史资料对照时要注意分析现在治疗条件比过去的改进，用齐同对比分析病例构成的差异，才能得出恰当的结论。这方面如不注意易引起错误。历史对照是一种非随机、非周期对照，因不设对照组，不需安慰剂等，可以起到初筛和定向作用。

缺乏对照的案例

原文题目：静脉应用维拉帕米治疗快速型心房颤动的临床观察

受试对象：选择快速型房颤38例。男22例，女16例，年龄24~78岁，平均52岁，心室率128~179次/min，房颤持续时间2d至11年。

用药方法：常规心电监护。维拉帕米加入葡萄糖10ml中，于5min内静脉注射完毕。如果15min后心室率减慢不显著，再予维拉帕米静注。观察用药后5、10、15、20、30min的心室率及血压变化。

疗效判断标准： **显效：**用药后心室率减慢 $> 30\%$ 或心室率低于100次/min；**有效：**用药后心室率减慢 $20\% \sim 30\%$ ，但心室率不低于100次/min；**无效：**用药后心室率减慢 $< 20\%$ 且心室率不低于100次/min。

实验结果：至30min显效27例、有效11例，总有效率达100%。说明其控制房颤之心室率起效迅速、效果可靠。。

辨析与解释：

要考查药物的疗效，必须设立**对照组**，没有对照就无法鉴别优劣。本试验作者未设对照组，且未说明受试对象的选择方式。一般说来，不同心脏病引起的房颤病例，在病情、年龄等方面相差都很大，因而不能认为他们来自同一总体，归入1个试验组不妥。

合理选择对照组，对照组可选择治疗房颤的一般药物如**洋地黄制剂**，严格地控制重要的非实验因素，使其在各组间达到均衡一致，这样才能较好地反应实验效应的差别。对于不同心脏病引起的房颤，可**适当增加各组样本数量**，分开进行比较。

对照不当的案例

原文题目：肝炎灵联合丹参注射液治疗慢性乙型肝炎60例

实验目的：通过两药合用看是否能增加单用药的疗效。

实验设计：慢性乙型肝炎患者随机分为两组，**治疗组**60例，接受肝炎灵与丹参注射液联合治疗，**对照组**44例，接受肌苷、维生素C的治疗，两组在性别、年龄、病程、病情等方面均无显著性差异。比较两组肝功能指标恢复正常率。

实验结论：两药联合应用治疗慢性乙型肝炎有良好的协同作用。

辨析与解释：

从文中可见, 作者的目的是想通过两药合用看是否能增加单用药的疗效, 但**对照组却选择了不相干的肌苷和维生素治疗**。即使通过分析治疗组比对照组疗效好, 也不能得出两药合用比单用其中一种药疗效好的结论, 因为作者所选的对照组与实验设计的目的不符, 并没有用单用肝炎灵作为对照。结论仅是原作者的主观臆断, 是没有说服力的。

可使对照组的患者接受肝炎灵加安慰剂治疗的处理, 安慰剂在剂型、外观、用量等方面与丹参注射液相同。采用**双盲法**进行分组和处理, 可以较好地消除偏倚。然后比较2 组的疗效, 得出的结论应为加用丹参注射液是否能够提高肝炎灵的疗效。

对照不当的案例

原文题目： 高血压病患者肾脏早期损害指标的探讨

实验设计： 探讨高血压患者早期肾脏损害的诊断方法。研究对象为74 例高血压患者, 男43例, 女31例, 平均年龄61岁(40~73岁); 对照组为53名体检健康的职工。

辨析与解释：

- 年纪越大的人得高血压病的机会越大, 即年龄对高血压的影响具有重要作用, 而对照组并未说明健康人的年龄段。
- 在实验设计时, 应结合专业知识, 考虑重要的非实验因素对实验结果可能带来的影响, 以免考虑不周。
- 本实验应在实验设计时, 考虑年龄这个影响因素, 对照组应选取年龄与实验组年龄相近的健康人群。

第二节 随机化

一、随机化的意义

科研的任务是从“总体”中抽出一定数量的对象为“样本”进行研究，得出规律，推及总体。为使样本能代表总体，必须缩小抽样误差。随机抽样的目的是避免人的主观性，让机遇起作用，以反映总体的客观情况，这是科研设计的原则之一。**随机对照是一种前瞻性研究，是分析研究中最理想的一种设计方案。**

随机原则

——尽量使抽取的样本能够代表总体，缩小抽样误差，减少人为因素的干扰

——使两组样本尽量一致，消除或缩小组间差异，使处理因素产生的效应符合实际，得出正确的实验结果

——只有经过随机处理的结果，数理统计的显著性才有意义

随机原则

随机与随意

随机： random 机会均等， 客观性

随意： as will 随主观意愿， 主观性

随机化分组，不仅能控制**已知**的混杂因素（非研究因素），而且还能控制**未知**的混杂因素。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/206050230242010130>