

# 临床研究基本概念

## 随机对照试验

# 一、随机对照试验概述

- **（一）随机对照试验概念**
  - 采用随机化方法
  - 将合格研究对象分配到试验组和对照组
  - 接受试验措施
  - 在一致条件或环境下
  - 同步研究和观测试验效应
  - 用客观效应指标
  - 对试验结果进行科学测量和评价
- 设计、测量、评价**
- 研究结果科学性和真实性**

# 一、随机对照试验概述

- **（二）随机对照试验历史回顾**
- 17世纪
  - 通过试验来尝试或证实特定疾病疗法的疗效
- 18世纪
  - 对照临床试验
- 随机对照之父
  - B. Hill
  - 1946年英国医学研究会
  - 链霉素治疗肺结核效果评价方案
- 1958年美国随机对照试验报道

# 一、随机对照试验概述

- **（三）随机对照试验作用和价值**
- RCT新成果、新发现，极大影响人们临床实践活动
- 过去，某种治疗措施或药物
  - 专家或顾问意见
  - 个人既往临床经验
  - 疾病病理生理理解
- 现在，RCT治疗措施疗效或副作用或影响因素进行科学评判
  - 心肌梗死后室性心律失常I类抗心律失常药物
  - 高血压短效钙离子拮抗剂

# 一、随机对照试验概述

- (四) 随机对照试验准入条件
- 随机、对照、盲法
- 遵循对照原则
  - 试验组效应 (干预因素效应T+非干预因素效应C)
  - 对照组效应 (非干预因素效应C)
  - 试验组净效应=  $T+C - C = T$

# 一、随机对照试验概述

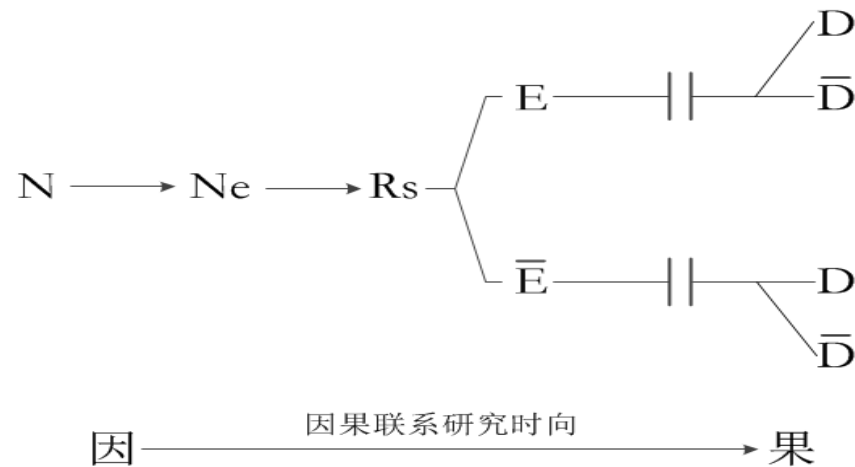
- **（四）随机对照试验准入条件**
- **遵循随机化原则**
  - 随机化方法使合格受试者均有同等机会进入试验组和对照组
  - 随机化方案隐藏
  - 不以研究人员主观愿望为转移，避免选择性偏倚
  - 已知或未知，可测或不可测混杂因素组间均匀分布，实现组间均衡可比

# 一、随机对照试验概述

- (四) 随机对照试验准入条件
- 遵循盲法原则
  - 受试者：
    - 心理作用
  - 研究者和治疗效果观察者：
    - 自觉或不自觉干扰对治疗效果判定
  - 统计分析者
    - 资料取舍、整理或分析方法选择
- 单盲、双盲、三盲
- 开放试验

# 二、随机对照试验设计模式

## (一) 设计模式



### 随机对照试验的设计模式

$N$ : 符合公认的诊断标准的病人总数或人群总数

$R_s$ : 随机分配或分层后随机分配

$\bar{E}$ : 未暴露可疑致病因素或接受防治措施的对照组

$D$ : 发病人数、有效人数、生存数等

$N_e$ : 该人群或病人中符合纳入标准又不具备排除标准的人数

$E$ : 暴露可疑致病因素或接受防治措施的试验组  
||: 为随访期或观察期, 中间填时间

$\bar{D}$ : 未发病人数、无效人数、死亡数等



## 二、随机对照试验设计模式

- (二) 分析模式

随机对照试验结果分析四格表

	结果		合计
	有效	无效	
试验组	$a$	$b$	$a + b$
对照组	$c$	$d$	$c + d$
合计	$a + c$	$b + d$	$N$

# 三、随机对照试验实施方案

- **（一）研究对象选择**
- 应有纳入标准和排除标准
- 选择干预措施有效且可获益人群
- 选择干预对其无害人群
- 选择有代表性人群
- 选择能完成试验人群
- 受试者知情同意书

# 三、随机对照试验实施方案

- (二) 样本量估计
- 1、影响样本大小的主要因素
  - 干预措施的效应大小
  - I型错误出现概率（假阳性错误概率）
  - 把握度=1-II型错误出现概率（假阴性错误概率）
  - 单侧检验或双侧检验
  - 研究对象分组数量

# 随机对照试验实施方案

- (二) 样本量估计

- 2、样本量计算

- 计数资料样本含量计算公式

- 发病率、感染率、病死率和治愈率

- 公式

$$N = \frac{\left[ Z_{\alpha} \sqrt{2\bar{P}(1 - \bar{P})} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$P_1$ : 对照组某结局的发生率;  $P_2$ : 试验组某结局的发生率;  $\bar{P}$ :  $(P_1 + P_2) / 2$ 。

$Z_{\alpha}$ : 为  $\alpha$  水平相应的  $\mu$  值;  $Z_{\beta}$ : 为  $\beta$  水平相应的  $\mu$  值。

$N$ : 为计算所得一个组的样本大小。

# 随机对照试验实施方案

## (二) 样本量估计

- 计量资料样本含量计算公式
- 血压、血糖
- 公式

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

$\sigma$ : 为估计的标准差;  $d$ : 为两组结局变量均值之差。  
 $Z_{\alpha}$ 、 $Z_{\beta}$ 和 $N$ : 所示意义同上述计数资料的计算公式。

# 三、随机对照试验实施方案

- (三) 资料收集
- 1、随访观察内容
  - 干预措施的实施和标准化
  - 某些影响因素变化（饮食、其他疾病）
  - 有关结局或判断结局的各种临床和实验资料
- 2、随访观察原则
  - 同等随访和收集资料方法
  - 随访到观察终止期
  - 统一培训

# 三、随机对照试验实施方案

- (三) 资料收集
- 3、资料收集方法
  - 随访研究对象或知情人
  - 体检或实验室检测
  - 收集现成资料（气象、医案等档案、记录）
  - 环境调查（水质、水源）

# 四、资料整理和分析

- (一) 均衡性检验

- 可比性

- 影响因素均衡

- 排除干扰因素

- 计数资料

- 计量资料



# 四、资料整理和分析

- (二) 统计描述和统计推断
- 1、计数资料
  - 治愈率、有效率、不良反应发生率等
  - 组间比较  $X^2$ 检验或Fisher确切概率法
  - 等级指标 Ridit分析
  - 多因素对结果影响 logistic回归分析
  - 关联程度指标及95%置信区间 RR AR

# 四、资料整理和分析

- (二) 统计描述和统计推断
- 2、计量资料
  - 算数均数、几何均数、中位数等
  - 两组间比较, t检验
  - 多组间比较, 方差分析
  - 多个测量时点, 重复测量方差分析
  - 指标前后差值均值
  - 指标下降或升高比例
  - 关联分析
  - 多因素回归分析 logistic回归分析
  - 不满足正态性和方差齐性, 采用秩和检验

# 四、资料整理和分析

- (三) 失防处理
- RCT为前瞻性研究
- 失防不可避免，失防率对结果影响不同
- 意向治疗分析 (ITT)
- 完全依从部分研究对象进行分析 (PP)

# 五、应用范围

- **（一）治疗性研究+预防性研究**
- 探讨药物、治疗方案、筛查方法等干预措施或预防措施的确切疗效
- 同时评价不良反应
- 排除非治疗和干预因素造成毒副作用
- 不适用诊断性研究和疾病预后研究
- **（二）特定病因性研究**
- **（三）非临床试验系统工程**

# 六、优缺点

- 优点
  - 前瞻性对照设计
  - 可比性好
  - 控制偏倚
  - 诊断和实施标准化
  - 资料统计分析效能高

# 六、优缺点

- 缺点

- 成本高
- 外部真实性受限
- 医学伦理学问题

# 随机对照临床试验报告的规范

- 20世纪90年代中期
- 随机对照临床试验报告的规范(2010版本)
  - 临床流行病学家
  - 临床专业人员
  - 统计学家
  - 医学杂志编辑
- 两年时间
- CONSORT声明 (Consolidated Standards of Reporting Trials) 声明”
- 最新的CONSORT声明可从下列网址免费获取：  
<http://www.consort-statement.org>

# 随机对照临床试验报告的规范

- 《美国医学会杂志（JAMA）》
- 美国的《新英格兰医学杂志》
- 英国的《柳叶刀》杂志
- 《英国医学杂志》
- 《内科学年鉴（Ann Intern Med）》



# 随机对照临床试验报告的规范

- 22条基本要素
- 审核
  - 临床试验研究者
  - 杂志编辑
  - 审稿专家
- 撰写
  - 作者撰写报告
- 临床研究者
  - 设计

# 随机对照临床试验报告的规范

- 标题和摘要
- 1
- 以结构式摘要报告
  - 目的
  - 对象
  - 方法
  - 治疗
  - 主要结果
  - 结论

# 随机对照临床试验报告的规范

- 前言
- 2
- 研究的背景
- 科学意义
- 立论依据

# 随机对照临床试验报告的规范

- 方法
- 对象
- 3
- 诊断标准
- 纳入/排除标准
- 研究场所
- 资料收集的来源

# 随机对照临床试验报告的规范

- 方法
- 治疗措施
- 4
- 试验治疗和对照治疗
- 详细用药方案
- 疗程
- 依从性

# 随机对照临床试验报告的规范

- 方法
- 试验目的
- 5
- 特定的目的和假设

# 随机对照临床试验报告的规范

- 方法
- 评价的结局
- 6
- 主要结局
- 次要结局
- 测量方法
- 测量时段

# 随机对照临床试验报告的规范

- 方法
- 样本量
- 7
- 说明样本量估算的依据



# 随机对照临床试验报告的规范

- 方法
- 随机化
- 随机分配的方法
- 8
- 具体说明用什么方法进行随机分配
- 分配方案的隐藏
- 9
- 说明随机分配方案的执行过程，有无做到治疗方案的隐藏
- 实施
- 10
- 说明随机分配方案的制作者、试验对象的纳入和分组执行者

# 随机对照临床试验报告的规范

- 方法
- 统计学方法
- 12
- 用于结局资料组间比较的分析方法（包括亚组和校正分析）

# 随机对照临床试验报告的规范

- 结果
- 受试对象流程图
- 13
- 以示意图表示受试对象纳入试验各阶段的数目和流失情况

# 随机对照临床试验报告的规范

- 结果
- 对象纳入的期间
- 14
- 说明从纳入第一例到最后一例
- 时间段
- 随访情况

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/946041225041011010>