

公共卫生研究中的 统计思维

王建生 博士/研究员

wangjiansheng@vip.sina.cn/微信：13810267812

00





王建生 博士

- 王建生，50岁，流行病与卫生统计学博士，研究员
- 原中国疾控中心卫生统计研究室、协和公共卫生学院研究生导师
- 国家环境与健康专家咨询委员会委员；国家环境基准委员会委员；国家疾病预防控制中心专家咨询委员会委员
- 中华环保联合会环境与健康专业委员会副主任委员；中国营养学会营养大数据和健康分会副主任委员；中国医疗器械行业协会数据分析委员会常务委员；中国卫生信息与健康医疗大数据学会慢病防治与管理专业委员会常务委员；中华预防医学会健康测量与评价专业委员会常务委员；北京肿瘤学会临床研究专业委员会常务委员；中国卫生经济学会卫生政策与技术评价专业委员会委员
- 《中国临床药理杂志》《环境与职业医学》《环境与可持续发展》杂志编委；《中国药物警戒杂志》审稿专家
- 科技部国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项、“慢性病防控”重点专项、“大气污染成因与控制技术研究”重点专项、“生殖与妇女健康”重点专项评审专家



主要内容

- 我们可以研究什么
 - 研究设计中的统计学思维
 - 常用研究设计和方法
 - 研究设计中的关键环节
 - 案例
- 

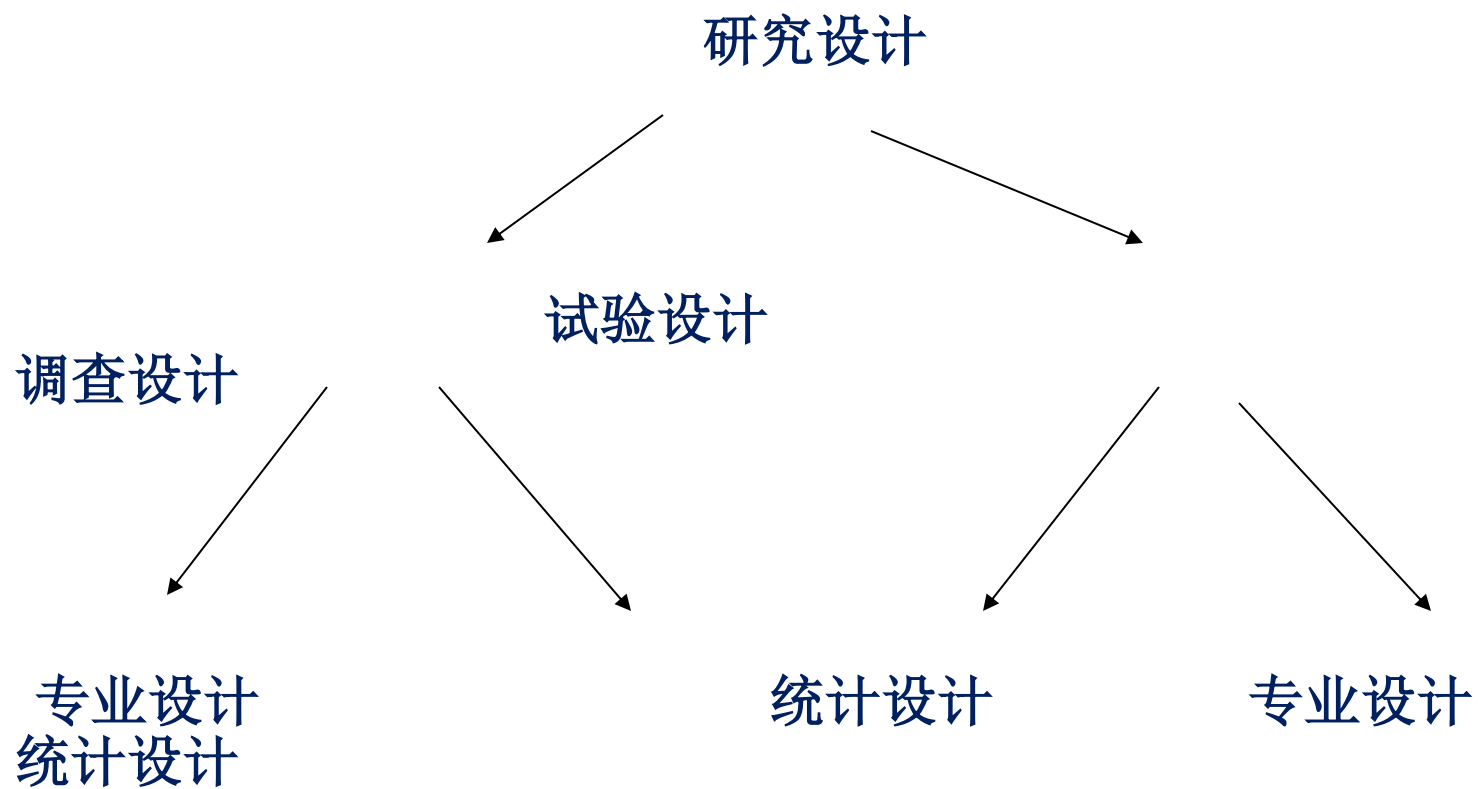


慢病研究特点 (对统计学的挑战)

- 影响因素众多（多维：环境、行为、生物学，社会学因素）
- 时间滞后效应（观察时间长）
- 效应相对较为微弱（要更精准的数据，更高效的研究设计，更高效的统计方法）
- 精细化暴露评估难（综合暴露和总暴露的评估）
- 数据的非线性、共线性、不独立性、量化难

大数据应用的挑战：多维度数据、大样本





我们能研究什么？

- 获得疾病的基础数据 (医学参考值/发病率/患病率/死亡率/病死率/疾病负担)
- 疗效评价 (选择好的干预方案和治疗方案/改进干预方法)
- 病因学研究 (机理机制, 包括微观和宏观)
- 影响因素研究 (影响病人预后的因素)
- 策略/政策/卫生经济学研究

统计学问题： 定水平！ 做比较！ 找关系！

手段：

- 调查设计/抽样设计
- 试验设计
- 定性研究方法



如何定水平？

(医学参考值/发病率/患病率/死亡率/病死率/疾病的三间分布/疾病负担)

- 要有足够的数量(样本量计算)
- 研究对象的合理选择
 - 严谨的抽样设计或研究对象选择方法
 - 严格的实施
 - 科学的统计分析

核心是保证研究对象的代表性！





如何作比较？

(新干预方法、疗法的评价/比较/临床试验)

- 要有足够的研究对象（样本量）
- 科学的试验设计
 - 设置对照 (纵向对比/横向对比)
 - 采用随机化
 - 盲法
- 合理的指标选择与统计分析

核心是要保证可比性！





如何找关系？

(病因学研究/影响因素研究)

- 有比较充分的线索
- 科学的设计
- 高效的统计分析方法

影响因素→可控因素→主要因素→最经济

核心是排除各种混杂因素！





常用研究设计和方法

- 干预性研究
 - 流行病学调查研究
 - 真实世界研究
 - 卫生经济学研究
- 

一、以个体为干预评估对象的研究设计 (如：临床试验)

(一) 把握好三个基本要素



影响因素：参与试验过程、影响试验效应因素。

非处理因素：试验中不研究的因素。

处理因素的设计

- 1) 明确处理因素：即在一次试验中要研究几个因素，明确每个因素的水平。
- 2) 控制混杂因素：明确处理因素的同时要进一步分析有哪些影响因素，以便进行控制，避免其成为混杂因素。比如病情严重程度、疾病分型、性别、年龄、种族、经济水平、环境因素

明确定义、可测量（量化）

受试对象的选择

受试对象的“**同质**”即受试者的基本情况是相同或相近的。

- 1) 统一入选标准和剔除标准。
- 2) 统一诊断标准。
- 3) 统一组织入选和诊断工作。

同质-可以是具有相同的症候、突变基因的不同疾病

效应指标的确定

- 1) 客观性：定量vs定性 指标值能被测量。
- 2) 灵敏性：试验效应有变化时，指标值能充分反应这种变化。
- 3) 全面性：用多个指标反应试验效应时，指标尽可能全面（效应谱）。



无痛：0~1，轻度痛2-4，中度痛5~6，重度痛：7~10

(二) 试验设计的基本原则

1、对照原则

设立施加处理的试验组的同时设立不施加处理因素的对照组，试验组与对照组除了处理因素不同外，其它条件相同或接近。

- 1) 空白对照
- 2) 安慰剂对照
- 3) 阳性对照
- 4) 历史对照

2、随机化原则

用随机方法抽取样本，使符合条件的实验对象参加实验的机会相同，使每个受试单位被分配到实验组与对照组的机会均等。

3、盲法

双盲、单盲、双盲双模拟

4、重复原则

重复是指在相同的实验条件下，进行多次研究或多次观察。

与样本大小 n 有关的因素：

- 1、资料的类型：计数资料比计量资料的 n 大。
- 2、个体变异：变异大则 n 大。
- 3、误差：误差要求越小， n 越大。
- 4、 α 、 β 的大小：要求两者越小， n 越大。
- 5、试验设计方法：不同方法时 n 亦不同。

批 准 号：81172662

项目负责人：马爱国

所在单位：青岛大学

糖尿病合并肺结核（PTB-DM）指集糖尿病与结核病并发于一身的综合病症，在临床上较为常见，并呈逐年上升趋势；两病并发时病情更加凶险、治疗更加困难，病死率高。因此，开展疾病共患病因、生物学机制及综合防治措施研究十分必要。本研究采用随机双盲对照干预，369例患者随机分为4组：维生素A补充组（2000IU/天，91人）、维生素D组（800IU/天，90人）、维生素A D组（2000IU/天VA+800IU/天VD，91人）、对照组（97人）。观察VA、VD补充对PTB-DM患者临床效果的影响，分析其对细胞免疫、相关炎性因子及抗感染因子等的影响，明确维生素补充的作用并探讨其机制。结果发现，PTB-DM大多以糖尿病发病在前（近70%），且多数患者有多年的糖尿病病史。较单纯肺结核，PTB-DM患者的就诊症状严重，肺部空洞多见、肺下叶病变更为严重；痰菌阳性率升高。血清学检测发现，约90%患者VD缺乏，约50%患者VA不足。PTB-DM患者血浆leptin水平明显低于PTB，且leptin与其BMI水平呈负相关。VA、VD对化疗后咳嗽、咳痰等症状的改善有显著促进作用，并可促进血糖、甘油三酯水平恢复。VA可促进痰菌转阴以及空洞愈合。随访结果提示良好的血糖控制有利于提高治愈率。本研究检测了血清IL-2、IFN- γ 、TNF- α 水平，比较补充前后细胞免疫活性及细胞因子的变化及特征等，并且开展了动物实验、细胞培养、抑菌剂药敏实验、蛋白质组学研究等，从多角度深入探讨了维生素A/D作用的机制。结果发现，PTB-DM患者血清瘦素及炎性因子水平较对照及单纯PTB有明显差异，且血清VD与IFN- γ 、IL-6呈负相关。VA补充可能是通过调节瘦素水平、提高外周血单核细胞数量等进行的。同时，VA、D可抑制结核杆菌生长、增强T淋巴细胞增殖活性和单核细胞吞噬活性。蛋白质组学研究发现，PTB-DM患者触珠蛋白的不同表达可能是疾病发生的机制之一。本研究结果认为维生素A、D可作为PTB-DM的营养辅助治疗措施，其机制可能与调节摄食因子水平、促进单核细胞分化及活性等有关。研究结果可为我国慢性病与传染病综合防治提供科学依据。研究提出的PTB-DM综合防治指南（8条）可对其他低至中等收入国家和地区糖尿病合并肺结核的防治产生积极意义。

二、以群体为干预评估对象的研究设计 (如：整群随机对照试验)

(一) 研究设计的优势

- **与研究目标切合：** 评估在“社会水平”（社区层面）实施的干预措施对健康结局的影响效果。这需要在群体层面进行干预和评估。
(以减盐干预预防高血压为例)
- **避免污染：** 个体随机化可能导致干预措施（如宣传教育、环境改变）从干预组成员“溢出”到对照组成员，模糊组间差异。以社区为随机单位能减少这种“污染”。
- **更具可行性：** 在社区层面实施干预（如社区宣传、超市合作、餐馆倡议）更符合“社会水平”干预的定义，也更具有现实操作性和政策转化意义。
- **有良好的效度：** 结果更能反映在真实社区环境中实施干预的效果。



（二）关键要素

1、研究人群：

- **目标人群：** 中国某地区（如一个省或几个市）的常住中老年居民（例如定义为45岁或50岁及以上）。
 - **入选社区：** 选择符合条件（如人口规模、经济水平、医疗资源、社区管理结构等）相对同质的社区（如街道、乡镇、居委会辖区）。社区数量需满足样本量要求。
 - **排除社区：** 近期已开展大规模减盐或慢性病专项干预的社区；特殊类型社区（如大学校园、大型工厂生活区）。
 - **个体参与者：** 在每个入选社区内，通过随机抽样或整群抽样（如抽取某个年龄段的居民）确定一定数量的中老年个体作为具体评价对象。基线时需包括高血压患者和非患者（以评估发病率变化），但核心评价指标聚焦于高血压患者的“控制情况”。
- 

2、随机化

- **随机单位：** 社区（Cluster）。
- **方法：** 将符合条件的所有社区名单录入计算机，使用随机数生成器或区组随机化等方法，将社区**随机分配**到：
 - **干预组：** 实施综合性社区减盐干预措施。
 - **对照组：** 维持常规情况，不实施专项减盐干预（可能接受常规公共卫生服务）。
- **匹配/分层：** 为增加组间可比性，可在随机化前根据重要因素（如社区人口规模、基线高血压患病率、平均收入水平、城乡属性）对社区进行**分层**，然后在每层内随机分配社区到干预组或对照组。

3、干预措施：

- **目标：** 降低社区层面人群的钠摄入量。
- **策略（综合性）：**
 - **健康教育与宣传：** 社区讲座、宣传栏、宣传册、微信群推送、短视频等，普及高盐危害、减盐技巧、阅读食品标签。
 - **环境支持：**
 - **家庭：** 发放定量盐勺、推广低钠盐，开展“健康厨房”活动。
 - **食品零售：** 与社区超市/小卖部合作，设置低盐食品专区、张贴减盐提示、促销低钠盐和低盐酱油。
 - **餐饮场所：** 与社区餐馆/食堂合作，推广减盐菜品、提供“少盐”选项、厨师培训、菜单标注盐含量或钠含量。
 - **政策倡导（地方层面）：** 推动社区公共场所（如社区中心、老年活动站）提供低盐饮食。
 - **社区动员：** 培训社区骨干（如居委会成员、楼组长、志愿者）作为“减盐宣传员”；组织减盐主题活动（如厨艺大赛）。
- **强度与持续时间：** 干预应持续足够长时间（建议至少1-2年），以确保效果显现。干预强度（如宣传频率、合作商户数量）需明确界定并尽量保持一致。

4、样本量计算：

- 关键参数：

- 主要评价指标： 社区高血压患者的**血压控制率**（干预后随访时血压达标 <140/90 mmHg的比例）。需要基线估计值（ P_c ）和期望干预组达到的控制率（ P_i ）或期望的组间差异（ Δ ）。
- 显著性水平（ α ）： 通常取0.05（双侧）。
- 把握度（ $1-\beta$ ）： 通常取0.80 或 0.90。
- 组内相关系数（ICC）：**这是整群设计最关键参数！** 它衡量同一社区内个体结局的相关性（相似性）。ICC越大，所需社区数越多。需要查阅类似研究文献或进行预调查来估计，通常在0.01—0.10之间。
- 每个社区的**平均参与者数（m）**： 计划在每个社区纳入多少名中老年人（特别是高血压患者）进行评价。这影响设计的效率。
- 随访流失率： 预估一个流失比例（如10-20%），在计算时予以考虑。

两步法:

(1) 首先按照常规两个率的比较计算不考虑ICC时每组的个体样本量 ($N_{\text{individual}}$):

$$N_{\text{individual}} = \left[(1.96 + 0.84)^2 * \left((0.45*0.55) + (0.45*0.55) \right) \right] / (0.10)^2 \approx 195 \quad (\text{每组需要195名患者})$$

(2) 考虑整群效应后, 每组需要的社区数 (k):

$$k = N_{\text{individual}} * DE / m = 195 * 2.47 / 50 \approx 9.6 \quad \text{取整, 每组至少需要10个社区}$$

考虑随访流失率15%, 则每组需要社区数: $10 / (1 - 0.15) \approx 11.8$ 取整, 每组至少需要12个社区

- 基线对照组控制率 (P_c) = 45%
- 期望干预组控制率 (P_i) = 55%
- $\Delta = 10\%$
- $\alpha = 0.05$ (双侧), $\beta = 0.20$ (把握度80%), $Z_{\alpha/2} = 1.96$, $Z_{\beta} = 0.84$
- 每个社区平均可评价高血压患者数 (m) = 50人
- $ICC = 0.03$ (根据文献或预调查估计)
- 设计效应 $DE = 1 + (50 - 1) * 0.03 = 2.47$

每组所需社区数 (K) 的估算公式为:

$$K = \left[(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * (P*(1-P)/m + P_i*(1-P_i)/m + P_c*(1-P_c)/m + (ICC * (P_i - P_c)^2) \right] / (P_i - P_c)^2 * \text{Design Effect}$$

$Z_{\alpha/2}$ —标准正态分布双侧 α 分位数 ($\alpha=0.05$ 时, $Z \approx 1.96$)

Z_{β} —标准正态分布单侧 β 分位数 ($\beta=0.20$ 时, $Z \approx 0.84$; $\beta=0.10$ 时, $Z \approx 1.28$)

P —两组合并估计的控制率

P_i —干预组预期控制率

P_c —对照组预期控制率

m —每个社区可评价的高血压患者的平均数量

ICC —组内相关系数 (针对血压控制率)

Design Effect —设计效应 $\approx 1 + (m - 1) * ICC$, 用于调整样本量

5、评价指标：

• 主要结局指标：

- 社区高血压患者的血压控制率（随访时血压 $<140/90$ mmHg的比例）。这是最直接的政策相关指标。

• 次要结局指标：

• 社区人群水平：

- 高血压发病率（基线非高血压者在随访时新发高血压的比例）。
- 人群平均收缩压（SBP）和平均舒张压（DBP）的变化。
- 人群平均24小时尿钠排泄量（金标准，抽样检测）或 点尿钠/肌酐比值 的变化（可行性更高）。这是反映干预效果（减盐）最直接的生物标志物。
- 低钠盐/减盐酱油在家庭中的使用率（抽样调查）。
- 居民减盐知识、态度、行为（KAP）得分的变化（问卷调查）。

• 过程指标（评估干预实施）：

- 干预活动的覆盖率、参与率、执行率（如：宣传活动覆盖人群比例、合作商户比例及执行度、盐勺发放率）。
- 社区环境中减盐相关支持的可及性（如：超市低盐专区设置率、餐馆减盐菜品提供率）。
- 干预实施的保真度（按计划执行的程度）。

• 基线指标（必须收集）：

- 社区特征：人口学、社会经济状况、医疗资源。
- 个体特征（抽样人群）：人口学信息、身高体重（BMI）、吸烟饮酒史、运动习惯、高血压病史及治疗情况、基线血压、基线尿钠（抽样）、盐相关KAP。

6、项目实施注意事项：

- **严格的随机化与分配隐藏：** 确保随机分配方案在社区入选后生成并保密，防止选择偏倚。
- **基线评估与可比性：** 详细收集社区和个体基线信息，评估随机化后两组在关键变量上的可比性。如存在重要不平衡，在分析时需调整。
- **干预标准化与保真度监测：** 制定详细的干预操作手册，对实施人员进行统一培训。建立监测机制，定期评估各干预社区是否按计划、按标准执行干预措施（保真度），并记录遇到的障碍和调整。
- **对照组的“处理”：** 确保对照组不接受研究计划内的减盐干预。但应明确他们可以接受常规的公共卫生服务。
- **盲法：** 在整群RCT中，对参与者和干预实施者设盲通常非常困难（他们知道自己在哪个组）。但应力争做到：
 - **结局评估者设盲：** 测量血压、收集问卷、实验室检测人员不知道对象所属组别（干预组还是对照组）。
 - **数据分析者设盲：** 在数据分析初期，隐藏分组信息。
- **随访与数据收集：**
 - 制定详细的随访计划和时间表（基线、干预中期可选、干预结束、干预结束后一定时间的维持效果随访）。
 - 采用标准化方法测量血压（如使用经过校准的电子血压计，规范操作流程，测量多次取平均值）。
 - 尿钠收集需严格规范操作和保存运输流程，确保样本质量。考虑成本，可采用抽样检测策略。
 - 建立有效跟踪机制，最大限度减少失访。记录失访原因。
 - 使用经过验证的问卷收集KAP等信息。
- **社区参与与合作：** 与社区管理者、关键人物（如居委会、商户代表）充分沟通，获得他们的理解和支持，是项目成功实施的关键。建立良好的合作机制。
- **质量控制：** 建立贯穿全程的质量控制体系，包括人员培训、仪器校准、数据录入核对、逻辑核查等。
- **数据管理：** 使用专业数据库，确保数据准确、完整、安全。

7、主要统计分析方法：

- **基线描述：** 用均值±标准差、中位数(四分位数)、频数(百分比)等描述两组社区和个体的基线特征。使用t检验、Mann-Whitney U检验、卡方检验或Fisher精确检验比较组间差异，评估随机化效果，保证可比性。
- **主要效果分析（针对核心指标 - 血压控制率）：**
 - **分析单位：** 个体水平。
 - **考虑聚类效应：** 必须使用考虑数据层次结构（个体嵌套于社区）的模型。
 - **首选方法：** **广义线性混合效应模型**。以血压是否控制（二分类变量）为因变量，组别（干预/对照）为主要自变量，**将社区作为随机效应纳入模型**。同时调整重要的基线个体和社区层面的协变量（如基线血压、年龄、性别、BMI、是否用药、基线社区控制率等）。SAS软件： **PROC GLIMMIX /PROC MIXED/ PROC GENMOD (REPEATED选项)**
 - **备选方法：社区水平分析（效率较低）：** 先计算每个社区的血压控制率，然后比较两组社区平均控制率的差异（使用考虑社区权重的t检验或Mann-Whitney U检验）。此方法损失信息，统计效能较低。

- **次要连续指标分析（如平均SBP/DBP，尿钠）：**

- 类似地，使用**线性混合效应模型**。以血压值或尿钠值为因变量（连续变量），组别为主要自变量，社区作为随机效应，调整基线值和相关协变量。
- 报告组间差异的估计值（ β_1 ）、置信区间和p值。

- **其他分析：**

- **亚组分析：** 探索干预效果在不同亚组（如年龄、性别、基线血压严重程度、是否用药）中是否存在差异。在混合模型中加入组别与亚组变量的交互项进行检验。注意多重性问题。
 - **依从性/剂量反应分析：** 分析干预措施的参与度/依从性与结局改善之间的关系。
 - **敏感性分析：**
 - 使用不同的缺失数据处理方法。
 - 调整不同的协变量组合。
 - 排除干预实施失真的社区。
 - 使用不同的ICC假设。
 - **过程指标分析：** 描述性分析干预实施的覆盖度、保真度等。
- 



三、流行病学调查研究

(一) 横断面调查

按照事先设计的要求在某一人群中应用普查和抽样调查的方法收集特定时间内疾病的描述性资料，以描述疾病的分布及观察某些因素与疾病之间的**关联**。

只给出提示，不是因果关系



批准号: 81172753

项目负责人: 汪志宏

所在单位: 华中科技大学

强调可控因素

本课题从临床工作实际出发,结合当前脑卒中患者就诊时间的实际情况,运用循证医学、流行病学等研究方法,收集脑卒中病例,从院外和院内两个角度进行卒中救治因素进行深入分析。从院外角度对卒中紧急救治延迟及相关因素分析表明卒中紧急救治院前延迟明显,患者及家属对卒中缺乏认识,不清楚卒中救治的紧急性,尤其农村居民的卒中紧急救治问题最为严重。从院内角度对卒中紧急救治及相关因素分析中,以广州市和深圳为例,现场跟踪收集2012年1月至2014年12月期间急诊入院且符合病例入选标准的脑卒中患者的院内急诊救治资料,同时调查所选医院急诊科的医务人员、救护人员及病人,深入了解脑卒中患者院内急诊救治现状,评价急诊救治流程的合理性及救治时间与“时间窗”标准时间之间的差距,分析急诊救治延迟和治疗效果的影响因素,系统分析急救医务人员对脑卒中的认知,并评价其脑卒中急诊救治能力,全面了解急救医务人员对脑卒中急诊救治工作的满意度,探讨其与急诊救治延迟和治疗效果的关系。在此基础上,总结脑卒中院内急诊救治存在的问题与不足,提出优化脑卒中院内急诊救治的策略和建议,为今后更有效的开展脑卒中院内急诊救治提供依据。从院前和院内两个方面探讨影响患者救治延迟的因素,发现当前卒中急诊救治程序存在的问题,探讨院内救治延迟的影响因素,制定合理的脑卒中急诊救治临床路径(包括院前和院内),并对其效果进行实证评价,提出健康教育策略。项目设计合理、技术路线清晰、方案正确,在研究过程中一直严格按照计划开展工作,且很好地完成了预期的各项研究内容,产生了较丰富的研究成果。本课题立足重大疾病(脑卒中)临床救治工作中的关键问题,并探索解决的基本理念和措施,不仅能提高脑卒中的救治和康复效果,而且有利于流行病学研究的深入和发展,促进预防医学与临床医学的融合。在四年的研究中,以本项目为依托,培养与本项目相关的博士论文两篇,分别为:《基于“时间窗”的脑卒中院内急诊救治》和《卒中急救的科学计量分析与时间延迟研究》(发表SCI论文3篇,中文核心论文3篇,会议论文3篇,参加学术会议并报告了相关的研究成果3篇,迄今为止已到申请书中的预期成果指标。

关键词: 脑卒中, 时间窗, 临床路径

（二）队列研究

基本原理是，按照研究开始时人群是否暴露于某因素，将人群分为暴露组和非暴露组，然后随访观察一定的时间，收集两组所研究疾病的发病（或）情况，计算和比较暴露组和非暴露组的发病率(或死亡率)。如果所研究疾病的发病率暴露组显著高于非暴露组，则认为该暴露因素与该疾病存在病因联系。队列研究也称定群研究、随访研究等。

批准号：81172746

项目负责人：米杰

所在单位：首都儿科研究所

判断不同因素的作用大小

心血管疾病（CVD）是功能损害→结构改变→CVD终点事件的长期、缓慢和持续进展的过程，在CVD事件发生前的“沉默”期，已经出现心血管结构和功能的改变或损伤，如动脉顺应性下降（早期硬化）和粥样斑块、左心室结构和功能改变。肥胖和高血压均是成年CVD的独立危险因素，目前已经成为儿童青少年人群中常见的“慢性病”。但儿童期肥胖和高血压是否直接导致成年后心血管结构与功能的损害，尚缺乏长期随访研究证据。研究内容：对长达28年的“北京儿童血压研究”（BBS）队列继续随访，采用评估心脏和动脉血管的结构及功能早期损害的临床和实验检测技术，检查和评估BBS队列在中年（34-48岁）发生CVD亚临床损害（LVMI, cIMT, PWV）状况；采用混合效应模型，分析儿童至成年BMI及血压轨迹与中年发生CVD亚临床损害的联系及预测价值，探索筛查CVD风险的适宜年龄，为防治窗口“下移”提供技术支撑。重要结果及关键数据：1）BMI及BP具有较强的轨迹效应，超重/肥胖儿童较非超重儿童更容易发展为成年肥胖，血压偏高儿童更容易发展为成年高血压；2）儿童超重/肥胖可预测成年糖尿病及代谢综合征；3）儿童超重/肥胖及其长期负担可增加成年期动脉粥样硬化的发生风险，尚未发现与成年动脉僵硬度下降之间的关联；儿童期血压偏高及其长期负担可增加成年动脉粥样硬化、动脉僵硬度下降的发生风险；4）儿童超重、血压偏高及其长期负担可增加成年期左心室构型（向心性重构、离心性肥厚、向心性肥厚）的改变，且超重的对左心室肥厚的影响高于血压偏高；5）超重/肥胖儿童如果成年期体重变为正常，则成年期CVD亚临床的损害会发生逆转。科学意义：CVD已经成为严重影响居民健康和社会发展的公共卫生问题，给社会和家庭带了巨大负担，检测CVD的生物标志物及危险因素对CVD的早期预防和控制意义重大。本研究利用多时点随访数据，分析儿童期超重/肥胖及血压偏高、长期负担及转归对成年期的CVD功能和结构损害的长期影响，为儿童期肥胖及血压偏高的早期预防提供循证依据。

关键词：血压；体质指数；儿童；成年期；心血管结构和功能

批准号: 81172760

项目负责人: 许钺

所在单位: 苏州大学

多因素分析、暴露因素的量化

分析感染因子和急性炎症标志物对AIS长期预后（发病后3个月、12个月的残疾、再发、心血管事件及死亡）的影响。研究方法：对急性缺血性脑卒中病例进行基线调查，并进行为期3个月至1年的随访，评价随访结局。同时对急性期的感染因子（肺炎衣原体、柯萨奇病毒、单纯疱疹病毒2型、巨细胞病毒、幽门螺杆菌及单纯疱疹病毒1型）进行检测。采用Logistic模型及Cox比例风险模型估计感染因子及炎症标志物对缺血性脑卒中预后的影响。结果：1. 在调整了多因素后，幽门螺杆菌IgG高值组显示了风险，当幽门螺杆菌IgG含量 ≥ 15.03 pg/ml，3个月时病例死亡的风险增加，OR=2.25, 95%CI 1.08-4.68, $p < 0.03$ 。当巨细胞病毒IgG含量 ≥ 171.787 pg/ml，3个月时死亡的风险增加 OR=1.51, 95%CI 1.01-2.23, $p < 0.04$ 。2. 当幽门螺杆菌IgG含量 ≥ 15.13 pg/ml，12个月时死亡的风险增加，OR=2.00, 95%CI 1.06-3.75, $p < 0.032$ 。对幽门螺杆菌IgG水平作四分位分组，以最低值组为参照组时，在第3,4分位组显示了与死亡的关联，OR值分别为3.30（95%CI 1.14-9.51）及4.41（95%CI 1.54-12.60），存在剂量反应关系（趋势性检验 $p = 0.003$ ）。单纯疱疹病毒2型IgG水平作四分位分组，以最低值组为参照组时，在第4分位组显示了与死亡的关联，OR值为2.85（95%CI 1.06-7.61）。3. 在调整了多因素后，肺炎衣原体IgG、柯萨奇病毒IgG、单纯疱疹病毒2型IgG、巨细胞病毒IgG、幽门螺杆菌IgG及单纯疱疹病毒1型IgG与缺血性卒中3个月死亡或残疾有关联，在 < 60 年龄组均显示了风险。同时发现，在吸烟者中柯萨奇病毒IgG、单纯疱疹病毒2型IgG、巨细胞病毒IgG、幽门螺杆菌IgG及单纯疱疹病毒1型IgG与3个月时死亡或残疾有关联。4. TG与AIS患者3个月主要结局相关。与第三分位相比，最低、最高分位组的AIS患者发生主要结局的风险分别增加87%和63%，其OR（95%CI）分别为1.87（1.24-2.82）和1.63（1.06-2.50）。结论：感染因子与急性缺血性脑卒中发生不良预后有关联，感染因子能增加缺血性脑卒中3个月及12个月预后死亡及残疾的风险。

关键词：急性缺血性脑卒中；感染因子；炎症标志物；预后；队列研究

学科代码：H2610

（四）病例对照研究

其基本原理是选择现在确诊的、患有拟研究疾病的病人作为病例，选择不患有该病但与病例具有可比性的个体作为对照，通过询问，实验室检查等搜集既往各种可能的危险因素的暴露史。在控制各种偏倚对研究结果的影响之后，比较病例组与对照组中各因素的暴露比例，经统计学检验，若两组差别有显著意义，则可认为暴露因素与疾病之间存在着病因联系，从而达到探索和检验疾病病因假说的目的。这是一种回顾性从果查因的研究方法，是在疾病发生之后去追溯假定的病因因素。

PI3P/Akt 通路基因的甲基化和相关 miRNAs 水平与乳腺癌发病和预后的关系

批 准 号: 81172743

项目负责人: 赵亚双

所在单位 : 哈尔滨医科大学

因果时序关系不清, 无法判断是否为危险因素和保护性因素

乳腺癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤之一, 影响人群乳腺癌发生和预后的因素亟待探索。而且, PI3K/Akt通路基因甲基化水平和miRNAs的人群流行病学报道尚处空白。本研究采用病例对照方法, 研究外周血中PI3K/Akt基因甲基化水平、靶向相关miRNAs水平及相关环境因素与乳腺癌病因之间的关系。并结合临床病理资料, 分析基因甲基化情况与不同病理分型乳腺癌的关系。进一步采用RRBS的方法筛选乳腺癌甲基化的差异基因, 继而为今后的科学研究打下基础, 为乳腺癌的防治提供新的思路。本研究中发现miR-195, miR-7和miR-16在乳腺癌患者的血浆中呈上调趋势, mir-155在乳腺癌患者的血浆中呈下调趋势。并用ROC曲线分析了血浆miR-195和miR-7在乳腺癌中的诊断价值。月经周期不规律、使用雌性激素、摄入肉类大于0.5斤/周、大量的食用水果、饮酒、单纯的脑力劳动者以及有肿瘤家族史是乳腺癌发生的危险因素。食用十字花科蔬菜、豆制品以及运动是乳腺癌发生的保护性因素。外周血RaRb基因、TWIST基因发生甲基化是乳腺癌发生的危险因素。而DAPK1基因、TERT基因、FOXO基因以及FOX基因甲基化则可以降低乳腺癌发病的风险。TWIST基因和EUROG-H6基因的甲基化状态与淋巴转移及病理分型相关。用RRBS筛选出差异甲基化位点, 在三个癌症亚型间都差异的有1170个, 后续的研究中, 本课题组将对这些基因进行进一步的检测。

关 键 词: 乳腺癌; 甲基化; miRNA; 环境因素; RRBS

批准号: 81172764

项目负责人: 叶冬青

所在单位: 安徽医科大学

统计学结论表达规范

本项目采用病例对照研究, 利用miRNA芯片检测系统性红斑狼疮 (SLE) 患者血浆 miRNA 表达水平, 并利用 Real-time PCR 方法进行独立验证, 结合人口统计学资料和临床资料, 建立 SLE 血浆 miRNA 表达谱, 探讨异常表达的 miRNAs 与 SLE 患者临床特征间的关联。同时比较 SLE 患者和正常对照之间、狼疮肾炎 (LN) 患者和 SLE 未合并肾炎患者之间以及 SLE 患者出现某种首发症状和未出现某种首发症状之间 hsa-miRNA-146a、hsa-miRNA-149 和 hsa-miRNA-196a2 前体区域的多态性位点 rs2910164、rs2292832 和 rs11614913 等位基因和基因型频率分布的差异, 探讨 miRNA 基因前体区域单核苷酸多态性与系统性红斑狼疮遗传易感性关联。结果发现, 最终筛选出差异表达的人类 miRNAs 有 158 个, 其中表达上调有 32 个基因, 表达下调有 126 个基因。Real-time PCR 验证发现 miR-16-5p, miR-101-3p 和 miR-25-3p 在 SLE 患者和对照组血浆中的表达差异仍有统计学意义。皮疹阳性组与阴性组间、血小板降低组与非血小板降低组间的 miR-16-5p 和 miR-101-3p 表达水平差异均有统计学意义。SLE 患者血浆 miR-25-3p 表达水平在有无光过敏症状的两组患者间差异有统计学意义。Hsa-miRNA-146a、hsa-miRNA-149 和 hsa-miRNA-196a2 前体区域内的 SNPs rs2910164、rs2292832 和 rs11614913 及其构建的单倍型与中国人群 SLE 的遗传易感性无关, 且未发现基因间存在交互作用。Hsa-miRNA-146a 和 hsa-miRNA-149 前体区域的多态性位点 rs2910164 和 rs2292832 与中国人群 LN 的遗传易感性有关, 但未发现基因间存在交互作用。Hsa-miRNA-146a 前体区域的多态性位点 rs2910164 与 SLE 患者首发关节炎和肾脏损害有关, hsa-miRNA-196a2 前体区域的多态性位点 rs11614913 与中国人群 SLE 患者首发关节炎有关。以上研究成果为进一步研究 miRNAs 在 SLE 中的作用提供宝贵资料, 特别是探讨 miRNA 作为潜在诊断分子标志物的可能性, 从而为临床诊断和治疗提供新的思路。

关键词: 红斑狼疮; 系统性; 微RNAs; 病例对照研究; 多态性; 单核苷酸



常见问题分析

- 样本量缺乏依据
 - 研究设计存在重大缺陷（比如无对照，未考虑随机化）
 - 研究对象代表性不足
 - 因素和结局的时间关系
 - 需要考虑的重要因素缺失
 - 缺少对偏倚的控制
 - 缺乏可操作性
- 



四、真实世界研究 (Real World Study)

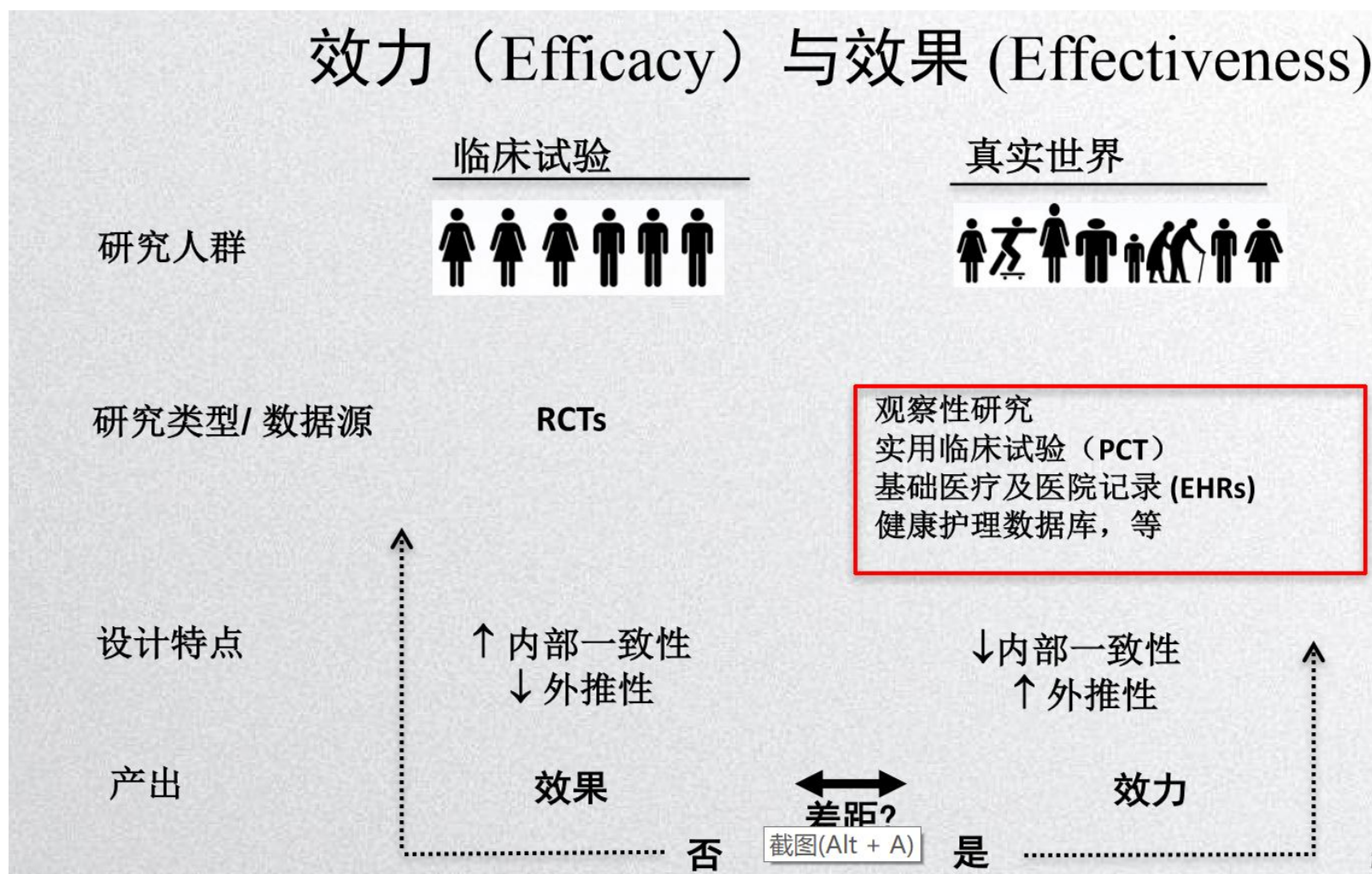
- 真实世界数据 (Real World Data) 与患者使用药物以及健康状况有关的和/或来源于各种日常医疗过程所收集的数据。
 - 真实世界证据 (Real World Evidence) 通过对RWD的分析获得的关于医疗干预措施的使用情况和潜在获益或风险的临床证据。
- 



真实世界数据来源

- 卫生信息系统（HIS）
 - 医保系统
 - 疾病、死亡登记系统
 - 自然人群队列数据库
 - 来自移动设备端的数据
 - 其他特殊数据源
- 

效力 (Efficacy) 与效果 (Effectiveness)



特点	随机对照临床试验	真实世界研究
研究目的	以效力研究为主 (Efficacy)	研究目的多样, 包括效果研究 (Effectiveness)
研究人群	理想世界人群, 严格的入排标准	真实世界人群, 较为宽泛的入排标准
样本量	根据统计学公式推算获得, 样本量较少	根据真实数据环境或统计学公式推算获得, 样本量可大可小
研究时间	较短 (多以评估结局指标为终点)	短期或者长期 (以获得所有治疗以及长期临床结局为终点)
研究结果	内部有效性高	外部可推性强
研究设计	随机对照; 前瞻性研究	随机或非随机抽样, 也可观察; 可前瞻, 也可回顾
研究实施场景	理想世界: 高度标准化的环境	真实世界: 医疗机构、社区、家庭
数据	标准化, 收集过程较严格规范	来源多样, 异质性高

五、卫生经济学研究

- 资源的稀缺性
- 需要与愿望的无限性
- 选择的必要性：由于存在资源的稀缺性，因此产生了如何配置和使用资源以取得更高经济效率的问题
- 经济学是研究经济主体如何通过选择来确定社会稀缺资源得到有效利用的科学。
- 卫生费用的急剧增长
- 卫生经济学所要解决的基本问题：如何有效配置和利用有限卫生资源，最大限度的满足人们对卫生服务的需要和需求，以提高经济效益和社会效益。



卫生经济学评价性

❖ 对于不同的卫生保健项目、计划或干预措施、卫生政策均有必要进行经济学评价。

❖ 常用方法：

- 成本分析（标准成本）
 - 成本最小化分析
 - 成本—效果分析
 - 成本—效用分析
 - 成本—效益分析
- 



方法	成本	结果/产出测量
最小成本分析	¥	无，结果相同
成本效果分析	¥	自然单位（比如存活年数）
成本效益分析	¥	¥
成本效用分析	¥	效用值（QALY）





相对成本效用比值排序表 (league table)

措施	延长一个QALY的成本 (英磅, 1985年价格)
装置起搏器	700
髋关节置换	750
心脏移植	5000
医院血透	14000

(Briggs A. 2000)



《中国药物经济学评价指南》

课题组

- 总顾问:** 桑国卫, 院士, 全国人大常委会副委员长, 中国农工民主党中央主席,
中国药学会理事长
- 组长:** 刘国恩, 北京大学光华管理学院教授, 中国药学会药物经济学专业委员会主任委员
- 副组长:** 胡善联, 复旦大学公共卫生学院教授, 中国药学会药物经济学专业委员会副主任委员
吴久鸿, 解放军 306 医院药学部主任, 中国药学会药物经济学专业委员会副主任委员
- 工作成员:** 吴晶 (天津大学); 杨莉 (北京大学); 李洪超 (中国药科大学); 董朝晖 (国家人力资源和社会保障部); 李明晖 (中国药科大学); 常精华 (北京大学); 史宁 (解放军 306 医院)

专家组 (按姓氏笔画排序)

- 马爱霞 中国药科大学国际医药商学院教授
- 卢凤霞 国家发展和改革委员会药品价格评审中心主任
- 史录文 北京大学药学院教授
- 关志强 中国药学会药物经济学专业委员会副主任委员
- 孙利华 沈阳药科大学工商管理学院教授
- 许嘉齐 国家食品药品监督管理局政策法规司巡视员
- 余功斌 国家财政部社会保障司副司长
- 宋瑞霖 中国药学会医药政策研究中心执行主任
- 张宗久 国家卫生部医疗服务监管司司长
- 张振忠 国家卫生部卫生经济研究所所长
- 李大魁 中国药学会副理事长, 中国药学会医院药学专业委员会主任委员
- 李少丽 中国药学会副理事长兼秘书长
- 李幼平 四川大学华西公共卫生学院教授
- 李树泉 澳大利亚纽卡斯尔大学教授
- 陈 文 复旦大学公共卫生学院教授
- 陈 怡 中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会卫生经济事务总监
- 陈 洁 复旦大学公共卫生学院教授
- 武志昂 沈阳药科大学工商管理学院教授
- 郑 宏 国家卫生部药物政策与基本药物制度司司长
- 姚 宏 国家人力资源和社会保障部医疗保险司司长
- 郭剑英 国家发展和改革委员会价格司医药价格处处长
- 程晓明 复旦大学公共卫生学院教授
- 董恒进 浙江大学医学院教授
- 谭延辉 台湾药师公会联合会药事照护发展中心执行长

目 录

引言 (Introduction)	1
使用说明 (Instructions)	1
执行摘要 (Executive Summary)	2
指南 1: 研究问题 (Study Question)	7
1.1 研究背景 (Background)	7
1.2 干预措施及对照选择 (Intervention and Comparators)	7
1.3 研究角度 (Perspective)	8
1.4 目标人群 (Target Population)	8
指南 2: 研究设计 (Study Design)	10
2.1 研究类型 (Types of Study)	10
2.2 研究假定 (Assumptions)	11
2.3 样本大小 (Sample Size)	12
2.4 研究时限 (Time Horizon)	12
指南 3: 成本 (Cost)	14
3.1 成本的确认 (Cost Identification)	14
3.2 成本的测量 (Cost Measurement)	16
3.3 贴现 (Discounting)	17
指南 4: 健康产出 (Health Outcomes)	18
4.1 效果 (Effectiveness)	18
4.2 效用 (Utility)	19
4.3 效益 (Benefit)	21
指南 5: 分析方法 (Analysis Method)	23
5.1 评价方法 (Evaluation Techniques)	23
5.2 增量分析 (Incremental Analysis)	24
5.3 模型法 (Modeling)	25
5.4 计量法 (Econometric Method)	27

早期胃癌诊断中应用 链霉蛋白酶颗粒经济价值

范长生¹ 吴久鸿²

(¹北京医药卫生经济研究会 北京 100069; ²解放军第306医院 北京 100101)

【摘要】目的：评价链霉蛋白酶颗粒在胃镜检查中的有效性、安全性和经济性。方法：采用系统综述（Meta分析）的方法对链霉蛋白酶颗粒的有效性和安全性进行评价；采用成本效益分析对链霉蛋白酶颗粒经济性进行评价。结果：以胃内视野清晰度显效率作为疗效指标，链霉蛋白酶颗粒组与对照组相比，RR值为3.36（95%CI:1.89,5.97），链霉蛋白酶颗粒组的显效率高于对照组（ $P<0.00001$ ）；以胃内视野清晰度总有效率作为疗效指标，RR值为1.67（95%CI:1.36,2.04），链霉蛋白酶颗粒组的总有效率高于对照组（ $P<0.00001$ ）。链霉蛋白酶颗粒增加胃癌患者的早期检出率，减轻患者发展到进展期的疾病负担，平均每例患者可以节省380.97元（32.37元-1073.52元），按照70%的报销比例，接受胃镜检查的患者由于胃癌的早期诊断人均降低医保基金支出为266.68元（22.26元-751.46元）。结论：链霉蛋白酶颗粒应用于早期胃癌诊断具有较好的疗效、安全性以及经济性。

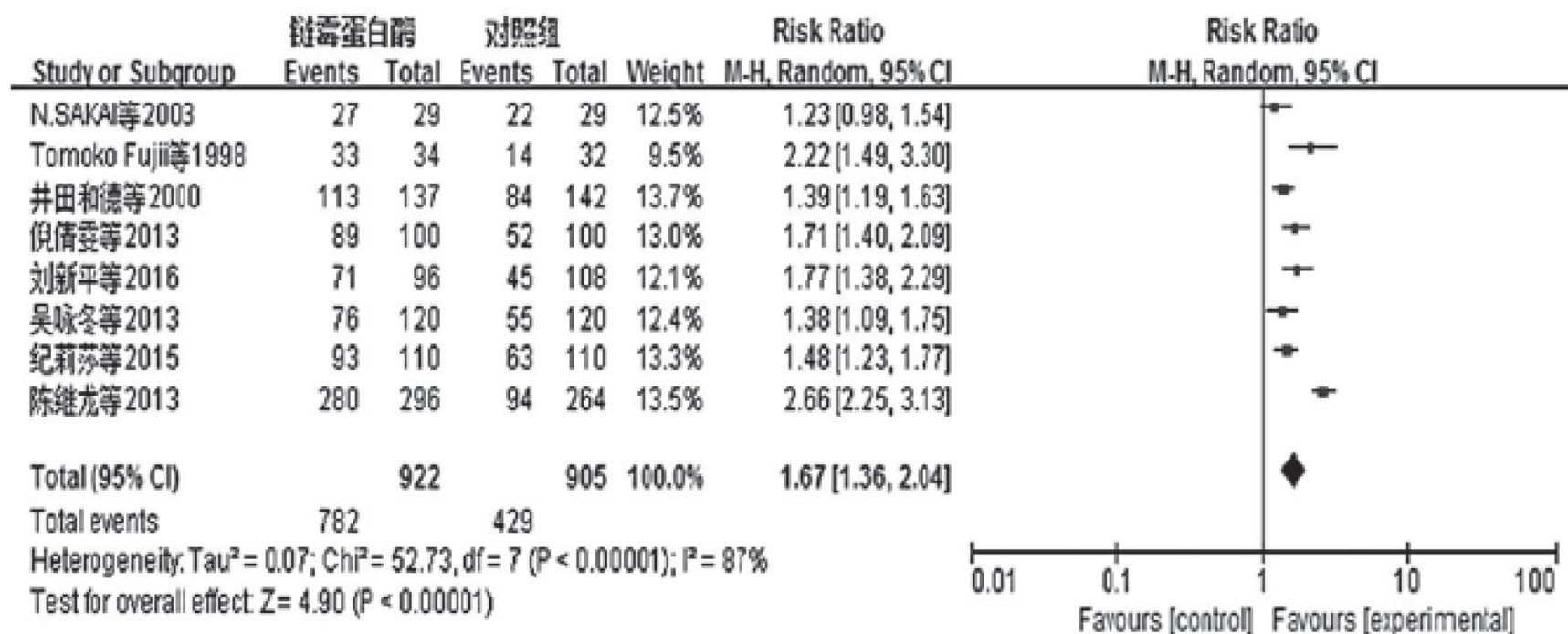


图 2 链霉蛋白酶与对照组胃内视野清晰度总有效率比较森林图

表 3 链霉蛋白酶颗粒早期胃癌诊断中的成本 - 效益分析

参数	参数		
	基础值	最小值	最大值
链霉蛋白酶增加早期胃癌检出比	3.36	1.36	5.97
当前胃镜检查早期胃癌检出率 (%)	0.326	0.326	0.326
早期胃癌检出率增加值 (%) *	1.10	0.44	1.95
发现 1 例早期胃癌的收益 (元)	41626.98	24216.65	59037.31
平均效益 (元)	455.97	107.37	1149.00
平均增加成本 (元)	75.00	75.00	75.48
净效益 (元)	380.97	32.37	1073.52

* 注：链霉蛋白酶在早期胃癌中作用的权重为 15.31% (6.13%–27.14%)。

谢谢聆听！
欢迎提问！

王建生

wangjiansheng@vip.sina.com

手机/微信：13810267812

