



药物流行病学研究方法——分析性研究

郑国民(上海新兴医药股份有限公司, 上海 200135)

中图分类号: R181.3+5

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2003)05-0313-06

分析性研究又叫分析流行病学(analytical epidemiology), 是对所假设的病因或流行因素进一步在选择的人群中探找疾病发生的条件和规律, 验证所提出的假设。对药物流行病学来说, 就是对药物不良反应假设的病因或影响因素进一步在选择人群中探索其发生药物不良反应的可能性和确实性加以验证。主要方法有两种: ①从疾病(包括不良反应), 即从结果开始去找原因的方法叫病例对照研究(case-control study), 其从时间上是回顾性的, 又称回顾性(retrospective)研究。②从有无可疑原因(病因)开始去观察是否发生结果(疾病或药物不良反应)的研究方法称为队列研究(cohort study)。其从时间上是前瞻性的, 所以又称前瞻性(prospective)研究。

本期先介绍病例对照研究, 队列研究在下期中介绍

病例对照研究是选择所研究疾病的病例组成病例组和选择非患该种疾病的人(包括健康人和患有其它疾病的人)组成对照组, 调查回忆过去和比较两组对某个(某些)可疑因素的暴露情况和机率(暴露比), 以此来推测某个(些)可疑因素作为危险因素的可能性和确实性。简单地说, 此方法就是利用比较病例组和对照组暴露于可疑因素的情况来探索和验证病因假说。所谓“暴露”通常既指服用或接触过的外界因素, 如某种药物、生物、化学、物理因素、食物等, 也指人所具有的各种特征如性别、年龄、职业等, 以及各种生理异常状态, 如高血压、高血脂和不良的习惯, 如嗜酒、抽烟等等。

1 病例对照研究的用途和举例

1.1 用途 病因筛选性研究即疾病的病因无线索的情况下, 探找病因线索。这类研究的关键是能否把真正的病因因素包括在研究调查的范围内, 尽量要把可能起作用的因素多找几个, 但也要有根据, 不可包罗万象。

1.2 验证病因假说 根据描述性研究、临床观察或

实验研究等提出的病因假说, 用病例对照研究方法加以验证。在用于药物不良反应的研究方面: 曾发现口服避孕药易致血栓形成, 妊娠期使用庆大霉素致先天性聋哑, 服用咪唑类药物的病人患“脑炎”等。病例对照研究适合于罕见或潜伏期长的病例。典型的例子就是产前使用雌激素与其所生之女婴与阴道癌的联系。另外还可通过病例对照研究取得的证据, 药物利用资料可帮助确立整个人群中病症发生情况, 认识某些人群可能比其它人群更容易受到影响。此法由波士顿大学流行病学系即现在的 Slone 流行病学部开发用于药物研究领域。国际性的粒细胞减少症和再生障碍性贫血的研究是病例对照方法学的范例, 以此方法研究了一些药物和一些罕见但较严重的疾病(粒细胞减少症、再生障碍性贫血和血小板减少症), 并有许多国家的研究中心参与。

1.3 实例^[1] 符合现代病例对照研究概念的研究首推 Lane Claypon(1926年)报告的生殖因素与乳癌关系的研究。第二次世界大战后病例对照研究方法的应用大大增加, 比较著名的有 Schreck 和 Lenowitz(1947年)的阴茎癌与包皮环切和性卫生的关系; Sartwell(1947年)对于输血与肝炎的研究; Dell 和 Hill(1950年)对于吸烟与肺癌的研究。20世纪60年代以来, 病例对照研究方法日臻完善, 应用日益普遍。其中孕妇服用反应停(Thalidomide)与婴儿短肢畸形, 母亲吸烟与先天性畸形, 早产儿吸入高浓度氧与晶体后纤维组织增生症, 经期使用月经棉与中毒性休克综合征, 口服避孕药与心肌梗死, 小剂量电离辐射与白血病, 母亲早孕期服用雌激素与少女阴道腺癌等, 均是应用病例对照研究的精彩范例。下面以母亲早孕期服雌激素与少女阴道腺癌为例介绍病例对照研究的实施。

美国波士顿 Vincent 纪念医院妇产科医师 Herbst 注意到: 该院于1966年~1969年间诊断了7例年轻女性阴道腺癌病例, 这是一种罕见的女性生

殖系统癌症,通常阴道癌只占女性生殖系统癌症的2%,腺癌又只占阴道癌的5%~10%,且多发生于50岁以上的妇女中。这种明显的时间和地点的聚集现象引起了Herbst探讨病因的兴趣。

Herbst最初想从7名病例的共同点找出线索,发现7例都没有使用过阴道局部刺激物、阴道冲洗或阴道塞的历史。除1例发病后结婚外均否认有性交史。发病前均未使用过避孕药。在描述性研究未获得结果的情况下,为详细了解这些病例从胚胎期至发病前的情况,以及她们母亲在妊娠期的情况,Herbst决定做一次病例对照研究。

Herbst将1969年波士顿另一所医院发生的1例阴道透明细胞癌的20岁女子也包括在内。这样8病例,每例配4个未患阴道腺癌的患者作对照,要求与病例在同等级病房中出生时间前后不超过5天

的女婴作为对照候选人,优先选择与病例出生时间最近者为对照。由经训练的调查员,使用统一的调查表,对病例、对照以及她们的母亲进行访问调查。在比较诸多因素中,多数在两组间无明显差别。但有3个因素有显著差别,母亲怀孕期间使用过己烯雌酚激素治疗与她们女儿发生阴道腺癌的关联非常显著($P < 0.00001$)。其他两个因素是母亲以前流产史($P < 0.01$)和此次怀孕阴道出血史($P < 0.05$)。而三者的关系是,因为后两个因素存在才使用己烯雌酚治疗。

通过8个病例与32个对照病例的对照研究,Herbst等得出结论,母亲在妊娠早期服用己烯雌酚使她们在子宫中的女儿以后发生阴道腺癌的危险性增加,一些主要结果见表1。

表1 病例对照研究部分资料

病例号	母亲年龄		母亲吸烟		此次怀孕出血		以往流产史		此次怀孕时使用过雌激素		母亲哺乳		此次怀孕时照射过X线	
	病例	4个平均对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照
1	25	32	有	2/4	否	0/4	有	1/4	有	0/4	否	0/4	否	1/4
2	30	30	有	3/4	否	0/4	有	1/4	有	0/4	否	1/4	否	0/4
3	22	31	有	1/4	有	0/4	否	1/4	有	0/4	有	0/4	否	0/4
4	33	30	有	3/4	有	0/4	有	0/4	有	0/4	有	2/4	否	0/4
5	22	27	有	3/4	否	1/4	否	1/4	否	0/4	否	0/4	否	0/4
6	21	29	有	3/4	有	0/4	有	0/4	有	0/4	否	0/4	否	1/4
7	30	27	否	3/4	有	0/4	有	1/4	有	0/4	有	0/4	否	1/4
8	26	28	有	3/4	有	0/4	有	0/4	有	0/4	否	0/4	有	1/4
合计			7/8	21/32	3/8	1/32	6/8	5/32	7/8	0/32	3/8	3/32	1/8	4/32
平均	26.1	29.3												
χ^2	自由度为1 ¹⁾		0.53		4.52		7.16		23.22		2.35		0	
P	(不显著 ²⁾)		0.53		0.05		0.01		0.00001		0.20		(不显著)	(不显著)
OR			5.7		8.0		10.5		28.0		10.0		3.0	

注:1)用Pike与Morrow的配对对照 χ^2 检验公式。

2)配对t检验, $S_x = 1.7$ 岁。

理论上这个问题还可以选择回顾性队列研究的方法或前瞻性队列研究,但是由于这是个罕见病,实际做起来很困难。因此可以看出,病例对照研究是研究罕见病最经济、最快捷的途径,常常是唯一实际可行的方法。

2 病例对照研究的设计

2.1 病例的选择

2.1.1 确定选择病例的总体或人群 (目的是保证病例的同质性)。要根据地区,时间以及疾病类型等条件,给要选择的病例的总体下个定义。例如上海市1989年~1990年登记报告的再生障碍性贫血病例。

2.1.2 确定选择病例的标准 ①确诊病例,对于研究的疾病应采用世界卫生组织或全国统一诊断标准。没有统一诊断标准时,可参考有关文献,并结合实验条件,自行制订出具体的诊断标准,对疾病的症状和体征,如患病部位、病理学类型等都应有明确规定,否则病例中可能混入非病人或不同类型别的病人,从而影响结果的真实性的。②选择的病例对于总体病例要具有代表性,不仅是选择的病例各方面特点而且在数量上要能代表发病人群。据此,就产生了以人群为基础和以医院为基础两种病例对照研究模式。以人群为基础的模式选择病例是从人群中选取。可在确定的人群中通过普查或登记报告制度

发现符合诊断的病例。优点是代表性好,能消除选择偏倚,但在实际执行时工作量大。以医院为基础的模式选择病例是从医院或医疗机构中选取。可在一定时期某个或某个医院内某科室或某医生诊断的病例选取,一般可从门诊的病案、出院记录等资料中得到。这种方法简便易行,诊断准确率高,尤其是临床医师可利用工作之便开展研究工作,病人容易合作,回答率也高,得到资料质量也好,但它的不足之处是病例代表性较差,容易造成选择偏倚。为避免此缺点应尽量多选几个医院,而且不仅要从教学医院还要从非教学医院中选取病例。

2.1.3 可供选择的 3 种病例 ①新发病例,是首选的病例,因为回忆的资料较可靠,医疗或职业史记录较易获得,另外,病因与疾病的后果较易区分并可估计发病率与暴露之间关系。不足之处是发病率低的疾病,一时很难收集足够的病例数。②现症病例,往往因为现症病例数量多,收集病例比较容易。但因为现症病例常常患病日久,在此期间可能曾以多种方式变更了其环境条件和生活习惯,以致因果关系不易判断。另外,病例选择性也比较大,例如病例为什么存活下来,继续影响患病因素可能与其他病例不一样。由于患病时间长,对发病前的暴露有关问题的回忆可靠性差。③死亡病例,一般不用。但有的调查要用死亡病例。例如,调查儿童白血病是否与母亲怀孕期间 X 光照射有关系,可以从死于白血病的病儿中追溯其母亲怀孕时的暴露情况。

3 对照的选择

3.1 设对照的原则 ①可比性,即病例与对照除研究因素外,其他可能干扰研究的因素,两组间要基本相似。②代表性,选择的对照要对非发病人群有代表性,尽量避免有选择性,所以选择对照时要尽量做到从选择病例的人群抽取随机样本,否则就会产生选择性偏倚,为此选择对照的数量也要考虑。

3.2 对照的来源 ①社区人群,如果病例来自社区人群,就要从该人群非患研究疾病的人中选取一个随机样本作为对照。②住院或门诊病人,如果病例来自医院住院或门诊病人,选择对照一般由同一医院患其他病的病人中选取,其缺点是代表性差,为此须注意两个问题:第一,要从多个医院病人中选取,而且病种越复杂越好。第二,对照者的疾病病因不要与研究疾病的病因相同。例如肺结核与慢性支气管炎均与吸烟有关,这两种病不能互为对照,也不能作为肺癌的对照。另外,根据一些大型的研究的作法,如果研究疾病是胃肠系统疾病(如肠癌),选择对照的疾病要在

此系统疾病以外疾病的病例中选取。

4 病例与对照的配比方法

配比的目的是清除混杂因素的影响,使两组具有可比性。所谓混杂因素是指这种因素既与研究疾病有联系又与疾病的危险因素有联系。常用的配比因素有年龄、出生地区、经济水平、民族等。例如,研究吸烟与肺癌的关系时,两组的年龄构成要基本一致,上下不可相差 5 岁。这是因为年龄是个混杂因素,它既与肺癌的发生有联系,也与吸烟与否和程度有联系。有的混杂因素在配比时不能消除,可在调查结果的分析时对混杂因素的作用和影响加以分析研究。另外,一旦成为配比因素,它就不可能作为研究疾病的有关危险因素加以分析研究。如果我们把不起混杂作用的因素作为配比因素,常常会造成配比过头,其结果将会丧失应该探找的危险因素或低估了所研究因素的作用。例如研究孕妇使用雌激素与所生之女患阴道癌的联系,若以病人母亲按先兆流产有无进行配比时,就会造成配比过头,因为先兆流产是雌激素用药指征,这样会增加对照组雌激素的暴露比,会导致雌激素作为危险因素的作用被低估。

4.1 具体配比方法

4.1.1 频率或分层配比(也称成组或群体配比),这种方法是使病例组和对照组作为两个群体的整体方面在主要因素方面具有可比性。例如男女各占一半,各年龄层(如 30~35 岁组)所占频率基本相似。这种配比方法有探索性研究作用,适用于广泛可能的危险因素。

4.1.2 个体配比,既是根据每个病例某些配比因素去选适合对照,如是一个病例去选一个适合对照则称 1:1 对照,也称配比调查,但也可 1:2 以至 1:M 个对照。比较简单易行的是 1:1,若病例不易找到,病例数少时,而对照较易选择,可用 1 个病例配 2~4 个对照,常用的 1:1 和 1:2 的配比研究。如超过 1:4 的配比,统计效率增加甚微,而总例数却需增加甚多。所以,一般病例对照研究,很少用 1:4 以上。个体配比方法的特点是使两组间的可比性好,增加分析时统计学检验能力。

5 现场调查工作的计划和实施

对要调查的可疑因素选定后,要制定定性、定量及分级收集资料的标准,即判断危险因素的暴露史,不仅要了解是否存在暴露,而且要进一步了解暴露的强度和持续时间。例如调查某药物是否引起某种不良反应的原因时,在调查时不仅要问是否服过该种药,如服过则进一步了解服了多长时间,每次剂量,每

天服药总量,服药剂型,什么时候停药等,最重要的是开始服药的日期和时间一定要调查清楚,这样在分析资料时不仅可判断与服药有无联系,且可进一步取得判断危险因素与疾病的剂量反应关系。调查准备阶段制定病例和对照所共用的统一调查表很重要。方法是首先要列出调查的因素或项目,然后,根据这些题目要搞清的问题,再分别列出一些问答题而且要给每个题及答案编码以利于今后计算机分析资料。调查表制定后,先进行小样本的预调查了解其可行性和完整性,以便进行修改和最后定稿。在预调查中用的调查表中所列问答题可设些开放式的问题,例如,你认为你患该病是什么原因造成的? 这样有时患者会提供设计者未想到的重要信息,以便在正式调查表中充实进去。在计划和实施过程中要注意以下几点:①现场工作开始前,应取得病例或对照来源的主管人员的合作。②调查员的培训内容包括调查技术和研究目的以及了解调查表的每一细节,还应包括随机抽样和配比原理。因为调查员有时负责选取病例和对照。但是最好另外有人负责,选好后通知调查员去调查,这样可以起制约作用。另外,不可有人专调查病例,有人专调查对照,以免产生偏倚。③摘录员负责摘录病例与对照的有关医学记录,在此之前应经过培训。④设现场主管员负责分配调查任务、验收调查表和病历摘要等工作,也可兼管质量控制。后者也可另设专人。⑤有的多个单位协作的研究为核实病例的诊断,要求将病理切片或其他标本及医学影像图片等送到一个中心复查。

6 样本含量

病例和对照各需要多少人? 就是样本含量的确定问题,如果数量少了两组,暴露的差异可能显示不出来,但也不能认为越多越好。决定样本大小的几个因素:①对照组中对研究因素的暴露率(P)。②预期的相对危险度(OR)大小。③精确度的要求:假阳性错误发生概率即 α 控制在什么水平和假阴性错误发生的概率即 β 控制在什么水平。具体确定样本含量的方法有三种:第一种方法是根据上述三项因素去查表即可得到病例和对照各需多少人。第二种方法是可用计算公式计算得出样本含量。第三种方法可根据文献中发表的同类研究所用样本含量

作为参考确定之。现就计算公式求样本含量方法介绍如下:

6.1 频率配比(成组配比) 其求样本含量计算公式^[2]如下

$$N = \frac{(U_{\alpha} \sqrt{2P\bar{Q}} + U_{\beta} \sqrt{P_0Q_0 + P_1Q_1})^2}{(P_1 - P_0)^2} \quad (\text{公式 1-1})$$

式中 P_0 、 P_1 分别为对照组和病例组暴露者比例, $Q_0 = 1 - P_0$, $Q_1 = 1 - P_1$

\bar{P} 为两组暴露比率的平均值, $\bar{Q} = 1 - \bar{P}$, U_{α} 和 U_{β} 的值可以从标准正态差简表(表2)中查得

表2 标准正态差简表

α (或 β)	单侧检验时 U_{α} 、 U_{β} (双侧检验时 U_{β})	双侧检验时 U_{α}
0.001	3.09	3.29
0.005	2.58	2.81
0.010	2.33	2.58
0.025	1.96	2.24
0.05	1.64	1.96
0.10	1.28	1.64
0.20	0.84	1.28
0.30	0.52	1.04

双侧检验时 U_{β} 值与单侧检验时同。

举例:研究孕妇暴露于某种药物与婴儿先天性心脏病的关系,估计对照组孕妇的暴露者比例(P_0)为20%,预期暴露造成的相对危险度(OR)为3,精确度比 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$,问需多久病例? 多少对照。

在(1-1)计算公式中,如用双侧检验 U_{α} ($\alpha = 0.05$ 时标准正态分布横坐标值),查表2得出1.96, U_{β} ($\beta = 0.1$ 时标准正态分布横坐标值),查表得出1.28。 P_0 、 P_1 分别为对照组与病例组研究因素的暴露。已知 $P_0 = 0.2$, P_1 可依公式

$$P_1 = \frac{OR \times P_0}{1 - P_0 + OR \times P_0} \text{求得, 式中 OR 为已知 3,}$$

$$P_0 = 0.2。 \text{所以 } P_1 = \frac{3 \times 0.2}{1 - 0.2 + 3 \times 0.2} = 0.4286$$

$$Q_0 = 1 - P_0 \text{ 即 } 1 - 0.2 = 0.8 \quad Q_1 = 1 - P_1 \text{ 即 } 1 - 0.4286 = 0.5714, P \text{ 为两组暴露率的平均值 } = (0.2 + 0.4286) / 2 = 0.3143, Q = 1 - P \text{ 即 } 1 - 0.3143 = 0.6857$$

最后将上列数据代入(公式1-1)

$$N = \frac{(1.96 \sqrt{2 \times 0.3143 \times 0.6857} + 1.28 \sqrt{0.2 \times 0.8 + 0.4286 \times 0.5714})^2}{(0.4286 - 0.2)^2} = 84.5$$

即病例和对照各需样本数为85例。

6.2 1:1个体配比或配对 此调查的求样本含量

方法^[1],对病例与对照暴露情况下不一致的对子是有意义的。Schlesselman推荐的公式如下:

$$m = [U_{\alpha/2} + U_{\beta} \sqrt{P(1-P)}]^2 / (P - 1/2)^2$$

——(公式 2-1)

$$P = OR / (1 + OR) \approx RR / (1 + RR)$$

——(公式 2-2)

m 为结果不一致的对子数。

则需要的总对子数 M 为:

$$M \approx m / (p_0 q_1 + p_1 q_0)$$

(公式 2-3)

P_0, P_1 分别代表目标人群中对照组与暴露组的估计暴露率。

$$P_1 = P_0 RR / [1 + P_0 (RR - 1)], q_1 = 1 - p_1, q_0 = 1 - p_0$$

举例:研究口服避孕药与先天性心脏病的关系,设 $\alpha = 0.05$ (双侧), $\beta = 0.1$, 对照组暴露比例为 $P_0 = 0.3$, 估计的 $RR = 2$, 经计算 $P_1 = 0.46$; 利用公式 2-2, 求得 $P = 2/3$; 带入公式 2-1, 得 $m = 90$; 带入公式 2-3, 又得 $M = 186$ 。即需 186 个对子。

6.3 计算样本含量的注意事项^[1]

6.3.1 计算样本量所代入的相对危险度和人群中某危险因素的暴露率是研究者估计的, 统计学检验的显著水平也是研究者主观确定的。改变上述任一因素都会大大影响样本量的大小, 因此, 计算的样本量只是一个粗略的估计, 计算结果仅供研究者在研究设计时参考。

6.3.2 计算样本含量时并未考虑控制混杂因素等

问题, 所以在研究中应以此为依据适当增加样本含量。

6.3.3 计算样本含量的公式是以研究单一危险因素为前提, 而在病例对照研究中常常同时探索多个危险因素, 如多种药品, 此时估计样本量应以它们中最小的相对危险度和适宜的 P_0 为准。这样计算得到的样本量可能很大, 甚至无法满足需求。在这种情况下应权衡利弊, 灵活应用。

6.3.4 查表法求样本含量 在人群中暴露者比例 (P); 预期与该暴露有关的相对危险度 (RR); 第一类错误 (α) 的概率; 把握度 ($1 - \beta$); 4 项数值确定之后, 可用查表法查出样本含量。^[3]

表 3 和表 4 是在 $\alpha = 0.05$ 和 $\alpha = 0.01$ 时, 把握度 = 0.90, 单侧检验, 人群中暴露者比例 (以对照组暴露者比例为估计值) 与暴露有关的相对危险度不同时, 病例对照研究所需研究的病例数。表中三行数字从上至下依次为病例与对照之比是 1:1、1:2、1:4 时所需病例数, 对照数按比例推算。例如, 要求以 90% 的把握度查出显著性水平为 5% 的危险度增加, 在人群暴露率为 50%, 而与暴露有关的相对危险度是 3 时, 查表 3, 可见所需病例数在病例与对照为 1:1 时为 70 (对照也为 70, 合计 140), 在 1:2 时是 53 (对照为 106, 合计 159), 在 1:4 时是 44 (对照是 176, 合计 220)。显著水平为 1% 时, 可查表 4。

表 3 病例对照研究的样本含量^[3]

$\alpha = 0.05$ $1 - \beta = 0.90$ (单侧检验)

相对危险度	对照组暴露者比例											
	0.01	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.80
1.5	9 090	1 927	1 039	749	610	531	485	442	442	479	570	778
	6 758	1 434	774	559	455	397	362	331	331	360	429	586
	5 583	1 186	641	463	377	329	301	275	276	300	358	489
2.0	2 815	605	332	243	201	178	165	155	160	178	218	305
	2 079	448	246	181	150	133	123	116	120	134	164	230
	1 704	368	202	149	124	110	102	96	100	112	137	192
2.5	1 493	325	181	134	113	101	95	91	96	110	137	195
	1 097	239	134	100	84	75	71	68	72	82	103	147
	893	195	109	82	69	62	58	57	60	69	86	123
3.0	977	215	121	91	77	70	66	65	70	81	103	149
	715	158	89	67	57	52	50	49	53	61	78	112
	578	128	73	55	47	43	41	40	44	51	64	94
4.0	556	125	72	55	48	44	43	43	48	57	74	109
	405	91	53	41	35	33	32	32	36	43	55	82
	325	73	43	33	29	27	26	27	30	35	46	68
5.0	382	97	51	40	35	33	32	34	38	46	61	91
	277	64	38	30	26	25	24	25	29	35	46	69
	221	51	30	24	21	20	20	21	23	29	38	57

相对危险度	对照组暴露者比例											
	0.01	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.80
7.5	211	50	31	25	23	22	22	24	28	35	47	72
	152	36	23	18	17	16	16	18	21	26	35	54
	120	29	18	15	14	13	13	15	17	21	29	45
10.0	145	36	23	19	18	19	18	20	24	30	42	64
	105	26	17	14	13	13	13	15	18	23	31	48
	82	21	13	11	11	10	11	12	15	19	25	40
15.0	90	24	16	14	14	14	14	17	20	26	37	58
	65	17	12	10	10	10	11	12	15	20	28	43
	50	13						10	12	16	22	35
20.0	66	18	13	12	12	12	13	15	19	25	35	54
	47	13						11	14	18	26	41
	36	10							11	15	21	33

表4 病例对照研究的样本含量^[3] $\alpha = 0.01$ $1 - \beta = 0.90$ (单侧检验)

相对危险度	对照组暴露者比例											
	0.01	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70	0.80
1.5	13608	2886	1556	1122	913	796	726	662	662	718	854	1165
	10010	2127	1149	831	678	592	541	495	497	541	645	834
	8198	1745	945	684	559	489	448	411	414	452	541	742
2.0	4177	898	493	361	299	265	245	230	237	265	323	453
	3031	654	360	265	220	196	182	172	179	200	246	346
	2448	530	293	217	181	161	150	143	149	168	207	292
2.5	2202	479	267	198	166	149	140	135	142	162	202	228
	1582	346	194	145	122	110	104	101	107	123	154	221
	1263	278	156	118	100	90	85	84	89	103	129	187
3.0	1433	315	178	134	114	103	98	96	103	119	151	219
	1022	226	129	98	83	76	73	72	78	91	116	163
	809	180	103	79	68	62	59	59	65	76	97	142
4.0	811	182	105	81	70	65	62	63	70	83	108	159
	572	130	76	59	51	48	46	48	53	63	83	123
	446	102	60	47	41	39	38	39	44	53	70	104
5.0	555	127	75	58	52	48	47	45	56	67	88	132
	380	90	54	42	38	36	35	37	42	51	68	103
	300	70	42	34	30	29	29	30	35	43	57	87
7.5	305	73	45	36	33	32	32	35	41	51	68	104
	212	51	32	26	24	24	24	26	31	39	53	81
	161	39	25	21	19	19	19	21	26	32	44	68
10.0	210	52	33	28	26	25	26	29	35	44	60	93
	145	36	24	20	19	19	19	22	26	34	46	72
	109	28	18	16	15	15	16	18	22	28	39	61
15.0	129	34	23	20	20	20	21	24	29	38	53	83
	89	24	17	15	14	15	15	18	22	29	41	65
	66	18	13	11	11	12	12	15	18	24	34	54
20.0	94	26	19	17	17	17	18	22	27	35	50	78
	65	19	13	12	12	13	14	16	21	27	33	61
	48	14	10	10	10	10	11	13	17	22	32	51

参考文献:

[1] 梁万年. 临床医学研究方法[M]. 北京:北京科技出版社, 2002, 47.

[2] Schlesselman JJ. Amer J Epidemiol. 1974, 99:381~384.

[3] Smith P. Sample size Determination in Epidemiological Studies. Workshop on Epidemiological Studies. Workshop on Epidemiological Methods. Cnendu, Cnina, 1982.

收稿日期:2003-08-05