

临床研究方法 实践精要

胡镜清 编著



科学出版社

临床研究方法实践精要

胡镜清 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书作者长期讲授临床研究方法课程,具有指导临床研究的丰富素材和实践经验,着眼于一个临床医师(研究者)从遇到临床诊疗实际问题、有开展临床研究的冲动开始,到设想、设计,然后实施研究,最后对研究结果评价的全过程中所遇到最为棘手的问题,选取了临床研究原则、设计、偏倚控制、防治性措施评价、诊断性试验、基础统计以及实践中的关键环节等临床研究方法的核心内容,以点带面,辅以实例,从理论要点到实践关键环节作了简洁明快的介绍。

本书文字通俗流畅,深入浅出,针对性非常强,是一本类型和风格独特、不可多得的临床研究方法的精简读本,尤其适用于临床医师、医学研究生等非临床流行病学专业的研究者学习和指导解决临床研究中的实际问题。

图书在版编目(CIP)数据

临床研究方法实践精要/胡镜清编著. — 北京:科学出版社,2016.3
ISBN 978-7-03-047489-6

I. 临… II. 胡… III. 临床医学-研究方法 IV. R4-3

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第043874号

责任编辑:贾冬梅 丁 毅 曹丽英/责任校对:桂伟利

责任印制:张 伟/封面设计:陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京京华虎彩印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

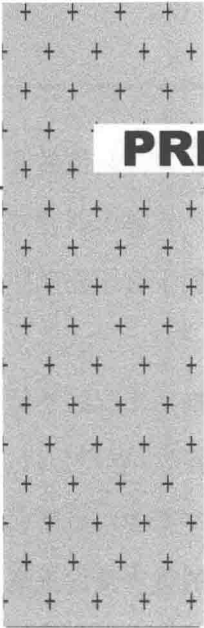
2016年3月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2016年3月第一次印刷 印张:8

字数:86 000

定价:39.80元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



PREFACE

序

胡镜清博士系广州中医药大学赖世隆教授的优秀博士研究生。赖教授是我国临床流行病学在中医学科领域的主要奠基者，镜清在赖教授的指导下，接受了临床流行病学的系统培训，同时参与了诸多国家重大疾病的临床研究，因此，在临床医学研究实践的锻炼和理论水平的提高方面都很突出。随后，又在我国中医学最高学府——中国中医科学院接受了博士后教育的学术深造，故在中医药的临床研究、教学以及科研管理等多方面，都得到了全面的提升，特别是在中医药领域里，在积极推广普及临床流行病学的理论、知识与方法学，提高科研能力等方面，成绩尤为突出，深得大家认可，是当前活跃在中医临床研究方法学领域的中青年领头人之一。

镜清在自己从事多年中医临床医学研究、教学(含临床流行病学教学)和科学研究管理的实践中，积累了丰富的经验，密切地结合现代临床流行病学的系统理论与方法学，编著了《临床研究方法实践精要》一书，令我读后非常高兴。其最大的特色：比较贴近一线的临床研究实际，使一线从事临床研究的人员阅读后，能从临床科研方法学的角度，提高研究能力与科学的

分析批判水平；此外，本书的另一特点：应用了比较浅显易懂的文字与图表，辅以实例，简洁明快，具有较强的针对性，将临床研究方法核心内容做了精要性的介绍，易读易懂且易行，有利于临床医学研究工作者理论联系实践，促进自己研究水平的提高。

毫无疑问，临床流行病学的理论及其方法学，对推动临床医学科学研究水平的提高，有着关键性的重大意义，已被国际医学界所公认。我国临床流行病学的创建与发展历经了三十余载的艰辛努力，虽然在医学教育、专业人材的培训、促进国家临床医学研究的进步及促进临床循证医学实践等诸方面都取得了可喜的成绩，但与国际先进水平相比，还有一定差距，“革命尚未成功，同志仍需努力”，因此，衷心、热诚地期望本书的问世，能对推动我国临床流行病学的发展，促进我国临床医学研究水平的提高，做出应有的可贵贡献。



2015年10月

四川大学华西医院 教授
国际临床流行病学网(INCLEN) 董事会原董事、委员
中华医学会临床流行病学分会 首任主任委员

前言

临床研究是医学研究的最高层次，但因其涉及人，所以也是最为困难的。要想获得可靠的研究结论，需要科学性、可行性与伦理等多方面的考虑，需要周全的设计。于是，在研究和解决这些问题的基础上就发展出了以临床流行病学为代表的临床研究方法学科。

我在大学毕业后当了7年的临床大夫，从1992年攻读硕士研究生开始接触临床研究方法学领域，1995年攻读博士研究生，跟随广州中医药大学临床科研设计、衡量、评价（DME）中心赖世隆教授系统学习临床流行病学。此后就一直在中医药相关的临床研究方法学领域摸索，当然我自己也在中医证候、老年疾病防治和健康监测等专题做一些具体的研究工作。就我自己的深切体会及接触到的许多临床研究者来说，大家对临床流行病学等方法学是既“爱”又“恨”，“爱”是因为觉得它对我们的研究确实有好处，但“恨”的是它诸多的苛刻要求经常显得那么不通人情，不明世故，不招人喜欢。还有一个很让人头疼的问题是，学习起来似乎总是很困难。

为了解决大多数非临床流行病学专业的临床研究者学习方法学的问题，我一直想能否有一个面向大众

的精简的临床研究方法学读本推荐给大家。2001年10月，我从广州中医药大学来到中国中医科学院从事博士后研究工作，同年在硕士研究生班开设了临床流行病学课程，从那以后一直到2013年，我一直承担每一届研究生临床流行病学相应内容的教学工作。其间，我也曾经在广安门医院北京中医药大学七年制学生班做一些短的课程讲授。总的来说，学生们的反映还不错，认为能听得明白。这样我就在10余年课件的基础上，提取出我自认为对于大多数非临床流行病学专业的临床研究者学习方法学最为重要的内容，编排成六讲，出版出来供大家在学习过程中参考。

这六讲包括临床研究基本原则解析与偏倚控制、临床研究基本设计类型、防治性研究的评价、诊断性试验的评价、临床研究中的统计学基本概念解读、临床研究实践中的关键环节。其中第一讲是基本概念和原则，最重要的是告诉大家临床研究方法学的根本目的是尽可能地控制偏倚。原则之后就是确定设计方案，所以第二讲是介绍横断面研究、病例对照研究、队列研究和随机对照研究四个基本设计类型，尽管现在有一些新的设计类型被研究出来，但几乎都是这四个基本设计类型的变型。评价是临床流行病学的关键点，之所以在第三、四讲介绍防治性评价和诊断性评价，是因为它可以促进你改进设计。第五讲是相关统计学基础，因为统计学是临床研究方法学的基础学科支撑，统计学基本知识欠缺常常是我们视方法学为畏途的重要因素，如果不能粗浅地理解统计学，尤其是基本概念和理念，很难学习临床研究的方法学。第六讲是操作层面整体要求的介绍，实际是前述原则和方法的综合运用。

感谢中华医学会临床流行病学分会首任主任委员王家良教授为此小册子赐序，我们很多人都是通过学习王家良教授的著作进入临床流

行病学领域的！我的博士研究生导师是广州中医药大学DME中心的赖世隆教授。他不仅系统地教授了我有关临床研究方法的



的知识，其在工作中所展现的严谨认真的工作态度和作风，更是深深影响了我，使我受益终生。特别值得一提的是，这本小册子成稿后曾寄给他修正。不巧正遇上他颈椎病发作，不能阅读全书，但仍阅读了部分章节，并就其中发现的错误进行了标注，甚至查阅相关资料进行核实。2015年11月27日我利用受邀参加广东省中医药学会主办“第二届中国中西医交融高峰论坛”的机会，去广州中医药大学三元里校区看望老师时，他约我在校门口的彭达大酒店早茶大排档喝早茶。我们哪里是喝茶，而是摆开架势，在一起讨论了书稿近3个小时！尽管因为身体的原因，他未能通读全书，但于我来说，能够在毕业多年之后仍然有此机会再次聆听老师的当面指导，弥足珍贵！特记叙此事再次表达我的感激之情！

这本小册子，希望能亦如我一贯追求的风格——简明、清晰、以点带面。另外尽量多有些实例（当然由于我主要从事中医药临床研究，所以许多例子都是中医药方面的）。但正如苹果公司前任总裁乔布斯所说的，简单其实是最复杂的。极简单又能让大家很快明白临床研究方法的精髓，于我来说几乎是不可能的，我只能勉力为之。由于许多地方我学得还很肤浅，一些描述和例子使用未必恰当，希望能得到大家的批评指正。不过，幸好有王家良教授等诸多大家所编写的专著，我希望我这本书能作为研读他们那些专著之前的入门书，好比是正

餐前的开胃菜，同时又可以作为读完他们那些专著之后的回味篇，又如正餐后的甜点。也就是说可以先从我这本书入门，学好了之后又回来再看看这本书，看看哪些是重点，帮助大家由简入繁，再由博返约。

作 者

2015年9月初稿，2015年11月再修

CONTENTS

目 录

序

前言

第一讲

临床研究基本原则解析与偏倚控制 2

一、科学研究与医学科研

设计的三要素 3

二、临床研究的基本原则 5

三、临床研究偏倚的控制 16

第二讲

临床研究基本设计类型 22

一、横断面研究 23

二、病例对照研究 24

三、队列研究 28

四、随机对照试验 33

第三讲

防治性研究的评价 44

一、防治措施 44

二、防治措施研究的评价原则 46

第四讲

诊断性试验的评价 60

一、诊断性试验的“金标准” 61

二、诊断性试验评价指标 61

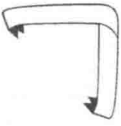
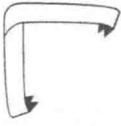
三、诊断性试验评价原则	67
-------------------	----

第五讲

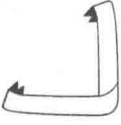
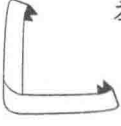
临床研究中的统计学基本概念解读	80
一、统计学基本概念	81
二、统计分析的基本作用	85
三、计量资料的统计描述	87
四、计量资料的假设检验	89
五、计数资料的统计描述	91
六、计数资料的假设检验	92
七、直线回归和相关	93

第六讲

临床研究实践中的关键环节	96
一、临床定位	97
二、研究设计	100
三、伦理审查	104
四、质量保证	110
五、过程记录	113



临床研究总是设法追求尽可能地减少研究结论的误差。相比较而言，我们不太担心随机误差，而更担心系统误差，即常说的偏倚，因为我们有时候完全不知道系统误差出现在哪里和误差有多大。



第一讲

临床研究基本原则解析与偏倚控制

本讲的内容包括两个方面：一是临床研究的基本原则；二是临床研究偏倚的控制。之所以将这两个内容安排在一起，是因为原则是起点，是我们首先应该考虑的，而控制研究的偏倚则是我们追求的终极目标。一头一尾，就限定了临床研究方法学的主要内容，更是为了确定大家的思维方式和理念。所有的研究几乎都有误差（error），关键是什么误差。我们不太担心随机误差，所谓随机误差就是我们做任何一件事情，只要我们不是做全部，就永远存在偶然性，会有一个机会（chance）的误差，这种误差是一种偶然性的随机误差，我们不太担心，可以用扩大样本量的方法减少它，至少可以用统计学估计出来。我们最担心的是系统误差（system error）（后文再解释什么是系统误差）。而最大的误差是什么呢？是我们不知道这个误差产生的原因在哪里和误差有多大。假如，通过我们的研究，得出“某药物有效”的结论，也就是说我们的研究证明了这个药物有效，但如果再问我们结论的误差有多大，我们告诉人家说我们不知道误差有多大，那研究就没有意义了。即使用抛硬币来寻求结论，我们至少也有50%的正确率。所以说，最可怕的风险是不知道风

险有多大，这是我们本讲要最终把握的一个中心思想，其实它也是贯穿临床研究方法学整个学习过程中永远要把握的中心议题。

一、科学研究与医学科研设计的三要素

在学习临床研究方法之前，首先要明确什么是科学研究的基本属性。科学研究的基本属性有两个：一是它是有目的性的活动；二是它是研究群体共性的。也就是说，所有的科学研究都是研究共性（科学规律）的有目的性的活动。这是我们做任何一项研究的前提，没有目标的活动不能算是科学研究。科学研究一定是研究共性的，也就是研究科学规律的，科学规律是共性的表达。在当今崇尚个性化的时代，有些人忌谈共性。有句话说，世界上没有任何两个完全一样的树叶。但还有一句话，世界上也没有任何两个完全不同的树叶。正因为共性规律是我们科学研究追求的目标，所以有人说标准是最高知识的载体是有道理的。《黄帝内经》、《伤寒论》就是标准化的知识框架，我们需要遵守它的框架体系和准则。我们的知识一定是从个体表象基础之上归纳抽提的共性规律，而临床是共性知识指导下的个体化的实践应用。所以知识的抽提和实践运用，是从个体到群体，再从群体回到个体的过程。就像中医辨证论治，辨证是针对患病个体的，强调“三因制宜”，但它也是在中医基础理论指导下，在共性知识下的个性化辨识过程，研究辨证方法就是研究共性辨证规律及其个性化的应用，共性和个性永远不矛盾。因为流行病学是研究群体的最好办法，临床流行病学就吸收了流行病学的群体研究方法，将我们过去治疗的群体经验上升为知识，然后应用这个知识去指导下一个个体患者的研究。就是用群体的知识回来指导我们个体的临床实践，最终目的为改进诊疗

策略，改善患者的结局（improve patient's outcome）。

科学研究的三要素包括：①提出问题，其实质是研究什么；②猜想与假设，是根据过去的经验提出问题的假设答案；③设计并进行试验，即具体实施研究。也有人分解成七要素：①提出问题；②猜想与假设；③制定计划与设计试验；④进行试验与收集数据；⑤分析与论证；⑥评估；⑦交流与合作。上述要素更像是科学研究的步骤。因为本书主要是谈医学研究设计及其实施的主要问题，所以重点要了解医学研究设计的基本要素。

医学科学研究设计的三要素（图1-1）：一是研究对象（participant），主要是患病的人，有时候也需要研究健康人，简称P。二是我们的干预措施（intervention），简称I。三是研究结果，或研究的结局（outcome），简称O。

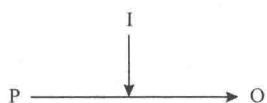


图 1-1 科学研究的三要素

所有临床研究的设计，实际上都是在谈这三个问题。针对我们所规定的研究对象 P，施加一个干预措施 I，得到一个研究结果 O，然后研究基于 P 确定 I 与 O 之间的关系。研究对象、干预措施、研究结果，这是科学研究的三要素。当 I 是我们主动施予研究对象的时候，比如给予某种治疗，就是我们所说的实验性研究。当我们只是观察某种自然存在的因素对于研究对象的作用时，比如雾霾对人群健康的影响，这时候雾霾这个因素就不是我们主动施加的，只能是我们计划观察的观察因素，这样的研究就是观察性研究。在观察性研究中，它的三要素就是研究对象、观察因素和观察结果。观察因素也经常被称为“暴露（exposure）”因素。例如，在中医的病因学研究中，我们说久居湿

地易致风湿；喜食肥甘厚腻，容易出现中风，“久居湿地”和“喜食肥甘厚腻”就是需要观察的暴露因素。有时候，可以将“暴露”这个词泛化来理解^[1]，我主动给你吃的药也可以把你看成是你这个对象暴露在我所给予的药物干预的环境下。所以现在的这个“暴露”词汇的含义比原来要广泛一些。但是无论如何，实际上我们只关心用什么来作为我们的研究对象，以及我们用什么样的干预措施或者观察因素，得到一个什么样的结果。最终了解这个结果和干预措施或者观察因素之间的联系，这是我们研究的关键。

二、临床研究的基本原则

临床研究有四个基本原则：随机、重复、对照、盲法。下面分别叙述之。

（一）随机

随机是指我们根据事先确定的概率去选择（抽取或分配）研究对象。在临床研究中，随机地选择研究对象有两种情况：一种我们叫随机抽样；另一种叫随机分配。所谓随机抽样是指我们按照一定的概率在目标人群中抽取研究对象。随机分配则是将我们的研究对象按照事先确定的随机规则去分配患者进入不同的研究组别。

随机抽样主要是用于调查的研究。它是为了让样本有更好的代表性，可以个体随机抽样，也可以整体随机抽样。随机抽样方案的应用主要在流行病学的调查中用得较多，需要整体设计，临床医师不常接触到，所以在这里我们重点讲随机分配。

[1] 王家良主编. 临床流行病学. 北京：人民卫生出版社，2004

随机分配的前提是在分配患者进入不同研究组别时，按照事前确定的概率规则进行分配，而不为研究者、研究对象或其他相关因素所影响。常用的随机分配方法主要有三种：简单随机、区组随机和分层随机。

1. 简单随机

简单随机的方法很多。比如说抛硬币，我们现在踢足球选左右边场是抛硬币，还有抛骰子、抽签。当年在重症急性呼吸综合征（SARS）隔离病房进行科研时，因为条件限制，据说就有用火柴棍抽签来分配患者的。但这些方法已经很少用了，比较常用的简单随机方法是查随机数字表法，我们重点介绍。

查随机数字表法，就是先确定一个从随机数字表中选取数字的规则，例如第1行第2列的数字开始，连续选取数字，然后规定一个分组规则，如规定当所选取数字的个位数是偶数时，对应的研究对象就分到一组，是奇数时就分到另一组。图1-2是我们截取的一个随机数字表。

75	93	36	57	83	56	20	14	82	11	74	21	97	90	65	98	42	68	63	86	74	54	13	26	94
38	30	92	29	03	06	23	81	39	38	62	25	06	84	63	61	29	08	93	67	04	32	92	08	09
51	29	50	10	34	31	57	75	95	80	51	97	02	74	77	76	15	48	49	44	18	55	63	77	09
21	31	38	86	24	37	79	81	53	74	73	24	16	10	33	52	83	90	94	76	70	47	14	54	36
29	01	23	87	83	58	02	38	37	67	42	10	14	20	92	16	55	23	42	45	54	96	09	11	06

图 1-2 随机数字表

假设我们有12个病例需要分配成治疗组和对照组两组，我们事先确定的规则是从第2行第2列开始连续选取数字，个位数字是偶数和0时分配到治疗组，奇数时分配到对照组。查表后的个位数字及分别对应的患者入组序号见下表（表1-1）。

表1-1 患者入组序号与对应的随机数字

序号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
随机数	30	92	29	03	06	23	81	39	38	62	25	06
个位数	0	2	9	3	6	3	1	9	8	2	5	6