

借



研究生规划教材

全国高等医药院校教材·全国高等医药教材建设研究会规划教材

# 临床流行病学

供研究生用

Graduate  
Student  
Graduate  
Student

主 审 李立明  
主 编 黄悦勤



人民卫生出版社

全国高等医药院校教材

供研究生用

# 临床流行病学

主 审 李立明

主 编 黄悦勤

编者(以姓氏笔画为序)

王滨有(哈尔滨医科大学公共卫生学院)

杨土保(中南大学公共卫生学院)

张振馨(北京协和医院)

陈维清(中山大学公共卫生学院)

郑全庆(西安交通大学医学院)

赵一鸣(北京大学第三临床医学院)

赵根明(复旦大学公共卫生学院)

栾荣生(四川大学公共卫生学院)

黄悦勤(北京大学公共卫生学院)

秘书 刘肇瑞 刘宝花

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

临床流行病学/黄悦勤主编. —北京:

人民卫生出版社, 2002

ISBN 7-117-04844-1

I. 临… II. 黄… III. 流行病学 - 研究生 - 教材  
IV. R18

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 036101 号

临床流行病学

主 编: 黄悦勤

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 03616638)

地 址: (100078)北京市丰台区左庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 三河市潮河印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/16 印张: 19.75

字 数: 478 千字

版 次: 2002 年 8 月第 1 版 2002 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-04844-1/R·4845

定 价: 30.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

## 全国高等医药院校研究生规划教材出版说明

《中国医学教育改革和发展纲要》明确指出，在今后的5~15年我国医学教育要加速发展研究生教育，到2005年，本专科教育（含高等职业技术教育）和研究生教育年招生总量占总体的比例要达到60%以上，到2015年增长到70%以上。为适应这一要求，经全国高等医药教材建设研究会和卫生部教材办公室研究决定，自2001年8月起组织编写一套供研究生使用的规划教材。此套教材较五年制和七年制教材要体现“更高”、“更新”、“更深”的特点；在教材的“三基”（基础理论、基本知识、基本技能）、“五性”（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）方面要更强调启发性，以培养善于思考、勇于探索、敢于创新的临床型和科研型人才。与以课程教育为主的本科学历教育不同，研究生学历教育是课题教育，研究生可根据自己的课题方向选择性地研修相关课程。这就要求我们除了考虑整套教材的一定系统性和交叉内容外，还要指出每种课题中有争论的问题，以及其前沿和发展的方向，以启发研究生在学习中的兴趣，甚至产生科学灵感。

这次编写的19种为第一批研究生规划教材，今后将陆续编辑出版，以供广大读者使用。

# 第一批研究生教材目录

1. 医学科学技术哲学
2. 医学计算机实用教程
3. 医学统计学
4. 临床流行病学
5. 医学科研方法学
6. 医学分子生物学
7. 医学分子生物学实验技术
8. 医学细胞分子生物学
9. 组织和细胞培养技术
10. 分子病理学
11. 组织病理技术
12. 医学遗传学
13. 神经生物学
14. 分子病毒学
15. 基础与临床药理学
16. 实验核医学
17. 肿瘤学(第二版)
18. 外科学——前沿与争论
19. 外科常用实验方法及动物模型的建立

- |     |     |
|-----|-----|
| 主 编 | 冯显威 |
| 主 审 | 王行言 |
| 主 编 | 童隆正 |
| 主 编 | 孙振球 |
| 主 审 | 李立明 |
| 主 编 | 黄悦勤 |
| 主 编 | 梁万年 |
| 主 审 | 刘德培 |
| 主 编 | 查锡良 |
| 主 编 | 药立波 |
| 主 编 | 宋今丹 |
| 主 编 | 章静波 |
| 主 编 | 李玉林 |
| 主 审 | 王伯沅 |
| 主 编 | 李甘地 |
| 主 编 | 夏家辉 |
| 主 编 | 鞠 躬 |
| 主 编 | 黄文林 |
| 主 编 | 姚明辉 |
| 主 编 | 张永学 |
| 主 编 | 曾益新 |
| 主 编 | 邹声泉 |
| 主 编 | 陈孝平 |

蔡建平

# 前 言

21 世纪是日新月异的知识经济时代，信息的广泛交流，知识的不断更新，使医药卫生事业发展，尤其是高等医学教育面临着前所未有的机遇和挑战。临床流行病学作为一门年轻而有蓬勃生命力的交叉学科，将流行病学和生物统计学原理和方法应用到临床医学各学科中，发挥着弥合临床医学与预防医学之间“裂痕”的积极作用。广大临床工作者越来越清楚地认识到临床流行病学在临床疾病的诊断、治疗和防治中的基础学科地位，并且越来越强烈地表现出对临床流行病学方法学的需求。

临床流行病学作为一门近代发展迅速且应用广泛的方法学科，其自身亦随着时代的需求在百家争鸣的学术民主气氛中不断完善。本教材为突出临床流行病学是临床医学重要的基础课程和科学研究必需的方法学科，中心思想是将现代流行病学及生物统计学的原理和方法引入临床医学领域，研究患病群体的疾病自然史，以及诊断方法和治疗效果评价，为临床决策提供科学的证据。因此，应用科学的方法学进行临床研究的设计、测量和评价是贯穿全书的主线。鉴于本教材的读者对象是临床医学专业的、有流行病学基础知识的研究生和长学制医学生，以及接受继续医学教育的临床医生，前四章重点介绍了临床流行病学的设计和测量方法，包括测量指标、设计的基本内容和类型；第五至十章为评价部分，分别介绍了筛检试验和诊断试验的评价、偏倚和交互作用的概念、因果推断、疗效研究和预后研究的评价。为了体现研究生教材的“更高”、“更新”、“更深”的指导思想，第十一章简要介绍了学科前沿的临床决策分析，第十二章简要介绍了当前方兴未艾的循证医学。为了满足临床医学专业研究生和临床医生科研的实际需要，最后一章专门介绍了临床流行病学研究的资料收集与统计学方法应用。总之，本教材力求体现方法学的理论性精深和实用性宽广的主要特点，以全新的思路展现在读者面前，希望能够成为从事临床医学科研和教学的各层次专业人员的良师益友。

我作为一名年轻的主编，由于学术造诣有限，工作经验不足，在为承担编写任务而欣喜之时，尤其倍感责任和压力的重大。在此，我要衷心感谢主审李立明教授为本教材的编写作出的整体指导；我更衷心感谢全体编者对我的信任、理解与支持。能够按时保质保量地完成编写任务完全有赖于来自全国各地专家们的齐心贡献。我还要感谢本教材的秘书刘肇瑞和刘宝花老师，以及北京大学公共卫生学院的张桂芝和张华明老师，在本书编写和出版过程中付出的辛勤劳动。

限于学科的新兴、主编的年轻和时间的仓促，本教材难免有不尽如人意之处和差错。我真诚地希望各院校老师和同学，以及临床流行病学领域的同仁提出宝贵意见。

主编 黄悦勤

2002 年 4 月 28 日

# 目 录

<b>第一章 绪论</b> .....	1
第一节 临床流行病学基本概念.....	1
第二节 临床流行病学的特性.....	3
第三节 临床流行病学的研究方法.....	6
<b>第二章 临床流行病学测量指标</b> .....	9
第一节 概述.....	9
第二节 发病率与患病率.....	10
第三节 死亡与生存频率.....	16
第四节 疾病频率间关系小结.....	19
第五节 效应测量.....	20
<b>第三章 临床流行病学研究设计的基本内容</b> .....	26
第一节 临床流行病学研究设计的特点.....	26
第二节 医学伦理原则.....	31
第三节 临床流行病学实验性研究的基本要素.....	36
第四节 临床流行病学实验研究设计的基本原则.....	41
<b>第四章 临床流行病学的研究设计类型</b> .....	51
第一节 个案报道和病例分析.....	51
第二节 描述性研究.....	56
第三节 病例对照研究.....	62
第四节 队列研究.....	71
第五节 多阶段复合设计研究.....	77
第六节 实验流行病学.....	82
<b>第五章 筛检试验与诊断试验</b> .....	98
第一节 筛检试验与诊断试验的基本含义.....	98
第二节 诊断试验评价的设计.....	99
第三节 诊断试验的观察指标及判断标准.....	101
第四节 筛检试验与诊断试验的评价.....	103

第五节	提高诊断试验效率的方法	111
第六节	诊断试验的评价原则	115
第七节	诊断试验实例分析	117
<b>第六章</b>	<b>偏倚</b>	<b>120</b>
第一节	真实性、偏倚和机遇	120
第二节	偏倚概述	123
第三节	选择偏倚	124
第四节	信息偏倚	131
第五节	混杂偏倚	136
<b>第七章</b>	<b>交互作用</b>	<b>143</b>
第一节	概述	143
第二节	交互作用的识别	144
第三节	交互作用分析与讨论	146
<b>第八章</b>	<b>因果推断</b>	<b>160</b>
第一节	因果关系概述	160
第二节	因果联接方式	163
第三节	因果性研究的方法	164
第四节	因果推断的逻辑方法	166
第五节	统计学关联到因果关联	170
第六节	确定因果关联的标准	172
<b>第九章</b>	<b>疗效研究</b>	<b>178</b>
第一节	概述	178
第二节	疗效研究临床试验设计	179
第三节	治疗性研究评价的原则	188
第四节	治疗性研究评价的实例	190
<b>第十章</b>	<b>预后研究</b>	<b>196</b>
第一节	影响疾病预后的因素	196
第二节	疾病预后的研究方法	203
第三节	预后研究中常见的偏倚及其控制	216
第四节	疾病预后研究的评价原则	219
第五节	实例分析 (Cox 模型的实例)	221
<b>第十一章</b>	<b>临床决策分析</b>	<b>226</b>
第一节	临床决策分析的基本内容	226



第二节	简介临床决策分析方法和判别模型 .....	230
<b>第十二章</b>	<b>循证医学 .....</b>	<b>242</b>
第一节	循证医学的基本概念 .....	242
第二节	证据的种类及来源和特点 .....	243
第三节	循证医学思想对临床研究的推动 .....	245
<b>第十三章</b>	<b>临床流行病学研究的资料收集与统计学方法应用 .....</b>	<b>250</b>
第一节	临床科研资料收集 .....	250
第二节	临床科研测量误差的来源和控制 .....	252
第三节	临床科研中研究变量的类型 .....	253
第四节	统计方法的选择 .....	254
第五节	统计结果的表达与解释 .....	272
第六节	Meta 分析 .....	279
第七节	临床科研中常见的统计学错误 .....	282
第八节	常用统计软件简介 .....	287
<b>中英文对照索引 .....</b>	<b>292</b>	
<b>参考文献 .....</b>	<b>304</b>	

# 第一章 绪 论

## 第一节 临床流行病学基本概念

### 一、临床流行病学的定义

临床流行病学(clinical epidemiology)是将现代流行病学及生物统计学的原理和方法引入临床医学领域,研究患病群体的疾病自然史、诊断方法和治疗效果评价的交叉学科。作为一门近代发展迅速且应用广泛的新兴学科,临床流行病学的研究对象从传统临床医学的患者个体扩大到患病群体;通过严谨的设计、测量和评价,探讨疾病的病因、发展、诊断、防治和预后的规律,并为临床决策提供科学的证据。因此,临床流行病学是临床医学重要的基础课程和科学研究必需的方法学科。

临床流行病学一词来源于它的两门前身学科,即临床医学和流行病学。临床流行病学为临床问题寻找答案,并且以当前能够获取的最佳证据来指导临床决策,因此称之为“临床”;同时,因为是运用流行病学家建立发展的方法学来解决各种临床问题,将单个病人的诊断治疗放在相同疾病的患病群体背景下进行,因此又称之为“流行病学”。从历史的角度来看,流行病学的创始人大多数都是临床医生,到20世纪中晚期临床流行病学才从流行病学学科中分离出来,两门学科因而具有了各自相对独立的学院、课程、杂志和科研方向。但是,所有临床学家和流行病学家都越来越多地意识到,这两门学科是交叉融合在一起的。为了正确判断临床信息,临床医学工作者需要像学习其它医学基础学科一样学习临床流行病学,获得开发和完善能够产生正确结论的各种临床观察和判断的方法学,为临床实践和科研奠定基础。

著名临床流行病学家 Robert H. Fletcher 认为,临床流行病学是对单个病人作预测的科学,它运用研究几组病人的严格的科学方法,对许多有类似临床情况的病人加以测量,以保证对单个病人预测的准确性。临床流行病学的目的是建立和发展能够减少系统误差(systematic error)和随机误差(random error)造成误导的临床观察方法,从而得出符合真实情况的结论。为了在临床医疗中做出正确决策,临床医生需要真实可靠的证据信息,而临床流行病学就是取得这种证据信息的一种重要方法。

### 二、临床流行病学的学科发展和现状

1938年美国耶鲁大学 John Paul 首先提出了临床流行病学的概念,他认为传统的流行病

学是研究人群中疾病的分布和影响因素的学科，而临床流行病学则是为临床医师和临床科学研究者服务的重要方法学，从病人入手研究各种临床问题。但之后的三十多年间，临床流行病学的学说并未被临床医学学术界所接受。直到 20 世纪 70 年代后期和 80 年代初期，David L. Sackett、Alvan R. Feinstein 和 Robert H. Fletcher 等学者共同努力，在临床研究和医疗实践中，创造性地将流行病学及生物统计学的原理和方法，有机地与临床医学相结合，发展和丰富了临床研究方法学，创建了现代临床流行病学。

追溯流行病学实验研究的起源，早在 1747 年英国 James Lind 关于坏血病的病因研究是人群中最早开展的流行病学实验性研究。实验流行病学(experimental epidemiology)是英国 Topley 于 1919 年最先提出的，他用鼠伤寒沙门菌感染纯种小鼠群，改变宿主及环境因素，观察这些因素对动物群感染流行的影响，创立了实验流行病学。而流行病学实验研究的原理和方法广泛应用到临床研究中则始于 20 世纪 80 年代。最初，临床流行病学强调在临床研究进行严格的设计、测量与评价(design、measurement and evaluation on clinical research, DME)。因此，DME 成为临床流行病学初期的核心内容，其目标是针对当前临床医学研究中存在的问题，为提高临床医学研究水平提供科学的方法学。在学科发展的过程中，临床流行病学工作者在临床科研中大力提倡进行随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)，认为此研究方法采用随机化分组，可以消除研究对象分组时的选择偏倚和混杂偏倚；采用双盲安慰剂对照，可以消除试验过程中的信息偏倚，因此能够保证研究结果的真实性。随着医学模式的转变和学科的发展，临床流行病学亦吸取了循证医学(evidence-based medicine)的思想，注重通过严谨的临床试验获取医学证据。同时，提倡为了提高临床决策的科学性，应用策略论和概率论的理论，以各种临床资料的概率数量为依据进行临床决策分析。此外，近年来临床流行病学还运用经济学的原理和方法研究临床问题，开展临床经济学的评价。总之，临床流行病学学科随着时代对临床医学要求的提高而不断吸取现代流行病学、生物统计学、经济学、其它相关医学学科，以及社会人文科学等学科的原理和方法，扩大学科的领域、内容和体系，并有着广阔的发展前景。

临床流行病学学科组织的建立和发展与 20 世纪 80 年代初美国洛克菲勒基金会(Rockefeller Foundation)的支持和努力有着直接的关系。在该基金会的发起和支持下，于 1982 年建立了国际临床流行病学网络(international clinical epidemiology network, INCLEN)，它的第一期项目是在美国、加拿大和澳大利亚建立了 5 个国际临床流行病学资源和培训中心(clinical epidemiology resource and training center, CERTC)，为全世界，尤其是发展中国家培养了大量临床流行病学高级专业人材。之后在 22 个国家建立了临床流行病学单位(clinical epidemiology unit, CEU)，主要分布在亚洲、非洲和拉丁美洲的发展中国家，包括我国的原上海医科大学和原华西医科大学。通过各国 CEU 的努力，在当地进行了大量临床流行病学的普及工作，大大提高了各国临床研究的水平。INCLEN 组织每年召开一次学术年会，并创建了刊物——国际临床流行病学网络通讯(INCLEN Newsletter)，还出版发行了《临床流行病学杂志》。在 20 世纪 90 年代初，INCLEN 进入了总体计划的第二期项目，提出其宗旨为：“在最可靠的临床依据和有效使用卫生资源的基础上，促进临床医学实践，从而改善人民健康。为达此目的，本工作网内各国临床医师、统计师及社会学家须共同奋斗，以建立和维持科学研究和医学教育最佳的和可靠水平的能力。”通过 INCLEN 的第二期项目，该组织不断发展和壮大，临床流行病学学科的知识得到不断广泛和深入地普及。

我国于1980年在美国洛克菲勒基金会的帮助和卫生部的支持下,派遣专家到英国剑桥大学参加由洛氏基金会卫生部主办的“临床流行病学”培训班学习,自此,将临床流行病学这一新兴的交叉学科引入我国。1983年在卫生部的领导下,我国13所部属院校接受了世界银行的教育贷款项目,即DME培训项目。此后,1989年召开了首届临床流行病学/DME学术会议,成立了中国临床流行病学网(China clinical epidemiology network, CHINACLEN),1993年正式成立了中华医学会临床流行病学学会。至此,我国临床流行病学的学术活动发展为全国性正规化的活动,推动我国临床流行病学学科取得了长足的进展。

实践证明,国际和国内临床流行病学的蓬勃发展,已得到世界卫生组织及医学界广泛重视和支持,对医学事业的发展,尤其是提高临床科研水平产生了积极的推动作用。

### 三、临床流行病学与临床医学和流行病学的关系

著名临床流行病学家 David L. Sackett、Alvan R. Feinstein 和 Robert H. Fletcher 对临床流行病学与其相关学科的关系进行了充分的阐述。David L. Sackett 精辟地分析了基础医学、临床医学和流行病学之间的相互关系,认为几乎所有基础医学研究和绝大多数流行病学研究都是与临床密切结合的,能解决病人存在的实际问题,而以后在生物医学中出现了分子生物学的革命,流行病学研究中出现了近代计算机信息革命,这二次革命使得基础医学和流行病学的研究越来越脱离临床医学。因此,只有发展临床流行病学,使直接为病人服务的临床医师,经过严格训练,既掌握生物医学科学,又将流行病学和生物统计学的原理和方法应用到临床的诊断和治疗过程中,才能使临床研究获得深入发展。Robert H. Fletcher 认为临床流行病学是将流行病学的原理和方法应用于临床,解释和观察临床问题的一门方法学。他认为临床流行病学区别于其它医学学科的最重要特征是所研究的对象是病人群体,所关心的是病人群体中临床事件(clinical events)的概率变化,分析临床事件是以一个完整的人体作为统计单位,而不是以人体中神经传递介质、组织培养、细胞膜及基因序列等作为观察单位。因此临床流行病学是宏观研究临床问题的科学。Alvan R. Feinstein 将临床流行病学称为临床研究的“建筑学”,高度概括了临床流行病学的重要性,即临床医学工作者除了需要掌握生物医学的基础知识,还需要将临床流行病学作为一门基础课学习,并应用于临床实践和科研。

综上所述,临床流行病学是弥合临床医学和流行病学,乃至预防医学之间“裂痕”的桥梁,预防医学各学科,尤其是流行病学和生物统计学原理为临床流行病学提供了系统的方法学,而临床医学各学科丰富的临床信息亦为临床流行病学奠定了学科基础。

## 第二节 临床流行病学的特性

### 一、临床流行病学的特点

#### (一) 临床特点

临床流行病学的学科基础之一是临床医学,是在临床医学基础上建立起来的一门方法学,它的任务是解决各种临床问题,因此临床流行病学的研究基地应在临床各学科,临床流

行病学家首先应该具有临床知识和经验，能够正确应用临床流行病学的方法解决临床各科中的具体问题，并应用循证医学的思想获得正确的科学结论，从而进一步应用于临床。学习临床流行病学，只有将其原理和方法应用于临床各科解决临床实际问题，才能实现临床流行病学的宗旨。应该指出，临床流行病学的方法学具有普遍意义，可以广泛应用于临床各学科和专业。而且，由于临床医学的研究对象是病人，除了生物医学因素外，社会因素和心理因素等都对临床工作有影响。因此，为了促进临床医学的发展，提高临床科研水平，临床工作者都应该学习临床流行病学这门临床医学的方法学。

## （二）流行病学特点

流行病学的定义是“研究人群中疾病与健康状况的分布及其影响因素，并研究防制疾病及促进健康的策略和措施的科学”。传统流行病学在长期发展中形成的科学方法学日益在医学科学众多领域里起着重要的作用。目前，流行病学渗入到临床、基础和预防医学各个领域，与各有关学科相互结合、相互渗透，进而逐渐交融，产生了诸如分子流行病学、遗传流行病学、血清流行病学、药物流行病学、职业流行病学、管理流行病学、临床流行病学等许多交叉学科。从这种意义上讲，临床流行病学就是流行病学在临床医学领域中应用的一个分支。

临床流行病学与流行病学的关系如前所述，在于其学科的原理和方法是来自传统流行病学。临床医学的微观研究已进入分子生物学和基因时代，但是其宏观研究长期以来停留在描述性研究的水平上，与医学科学日新月异的发展不相符合。临床工作者日益意识到流行病学观念，即群体的观念在临床医学中的重要地位，从流行病学引进科学的方法学在临床医学研究中能够发挥相当重要的作用。同时，随着临床流行病学的发展，流行病学的方法学也有了一定的补充和发展。伴随医学模式的转变，临床流行病学的方法学还引入了医学社会学和卫生经济学的原理和方法。因此在临床流行病学的发展过程中，临床学家需要依靠流行病学家、生物统计学家、卫生经济学家和医学社会学家的共同努力。

总之，临床流行病学的学科特点是在生物-心理-社会医学模式下，以临床医学为基础，与流行病学、生物统计学、卫生经济学及社会医学等相关学科相互结合、互相渗透；以个体病例为基础，扩大到相应的患病群体；由医院内的个体病人诊治扩大到社区人群疾病的防治；对疾病的早期发现与防治，以及对疾病发生、发展和转归的规律更加全面和深入的探讨，使临床医学从经验医学转向循证医学。简而言之，临床流行病学学科的发展对现代医学的发展有重要意义和价值。

## 二、临床流行病学的研究内容

### （一）疾病诊断

近年来，随着科技的飞速发展，新的检查和化验的方法与技术不断出现，导致临床诊断对检查、化验的依赖性明显增加。而多数诊断试验的正确性并非是绝对的，只能提供一个患病与否的概率，因而临床医师需要建立诊断概率的观念，正确评价及合理选择诊断试验或联合试验，以便通过较少项目的检查和化验获得对疾病的正确诊断。临床流行病学要研究各种疾病诊断方法的灵敏度、特异度、预测值、似然比等，为临床诊断提供科学的方法。

### （二）疗效评价

临床应用的各种新药或新疗法的临床疗效评价是临床流行病学的一项重要研究内容。任何一种新研制的药物或治疗方法在推广应用之前，应通过严格的临床试验。但在国内外临床实践中，新药物或新疗法未经严格的临床试验考核的情况屡见不鲜。轻易推广未经严格临床试验验证的治疗方法，非但不能达到预期的疗效，还可能给患者带来不良影响，甚至严重后果。最著名的事件就是“反应停”造成胎儿短肢畸形的惨痛教训。因此，任何一种新药物或疗法在临床推广应用之前都应开展多次同期随机盲法对照临床试验，以肯定其疗效并鉴定其作用。许多事实已经证实，临床试验是科学地评价新药物和新疗法的正确方法，由此可以获得真实可靠的结论。

### （三）探讨病因

正确地认识疾病的病因是选择特异性诊断和进行针对性防治的基础，对疾病的病因探索是医学各学科研究的重要领域。将病因研究方法所包括的临床观察、实验室研究和流行病学研究综合应用于对疾病的危险因素和病因的探索，是临床流行病学的研究内容之一。在流行病学病因研究中，根据对疾病与病因因果关系论证的强度依次分为实验研究、队列研究、病例对照研究和描述性研究。而在临床进行病因因果关系研究时，除了上述方法外，还包括了临床实践中为探讨病因提供线索的病例分析和个案报告。与传统宏观的流行病学相比，临床流行病学更侧重疾病致病机制的研究。临床医生直接面对患者，可以及时获得最新的疾病信息，并应用科学的研究方法学，合理地利用信息和资源，探索疾病的危险因素和病因，从中研究致病机制，为疾病的早期诊断、有效防治以及改善预后、提高患者的生存质量等方面提供真实可靠的科学证据。

### （四）临床决策分析

为了提高临床决策的科学性，必须以各种概率数量为依据，以策略论和概率论的理论为指导，经过一定的分析、计算，使复杂的临床问题数量化，才有可能选择最佳行动方案，这就是临床决策分析。临床医学要求任何一项临床决策至少在理论上应该是必要的、有效的、安全的和经济的，但在临床实践中不完全符合、甚至完全不符合上述要求的决策屡见不鲜。例如，冠状动脉搭桥术在美国曾风行一时，耗用了大量人力和物力资源。但一些随机对照研究表明，术后患者生活质量虽得到改善，而患者5年存活率并无明显的变化。同时非手术疗法也有相当快的进展，亦能有效地改善患者的生活质量。对此国内外仍有不同意见的争论，尚需要进行全面系统的临床试验进行验证。因此，应当树立临床决策的利弊得失观念，提高临床决策的合理化程度。

近年来将经济学原理和方法应用于医学领域，产生了一门新的交叉学科——卫生经济学。临床流行病学引入卫生经济学的方法，进行临床经济学评价，包括最小成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析等，取得了许多新的研究进展，这也是临床决策的重要部分。

### （五）循证医学

传统的临床医学对诊断、治疗和预后的决策建立在临床医生个人的经验之上，而循证医学是临床医学的新领域，即提供给病人的医疗是建立在目前所能提供的医学证据的基础上，要求临床医生运用新的技术方法，包括进行有效的文献检索、运用评价临床文献的正规方法，以获得最真实可靠的信息，然后依据这些证据，对病人的诊断和治疗做出决策，对疾病的预后进行判断。

## （六）其它方面

临床流行病学研究内容还包括可影响临床观察结果的偏倚、机遇等干扰因素以及临床不一致性和临床依从性等。

此外，普及临床流行病学知识，需要临床流行病学工作者的长期大量的工作，因而临床流行病学是医学人材培训的重要内容之一，具有促进学科发展的重要意义。

# 第三节 临床流行病学的研究方法

## 一、概 述

由于患者病后的主观感受、疾病的严重程度、疾病所处的发展阶段、体内外环境的影响、目前的治疗条件、过去治疗的经历以及对治疗措施的依从性等方面均可存在着差别，从而使患同种疾病的不同患者的临床反应复杂化。同时，医生的理论水平、实践经验以及工作态度的差异，亦可以使他们在观察同一病人时所获得的重要临床特征、做出临床诊断和获得影响预后的基线信息等方面存在差异。此外，临床工作还可能受到某些机遇或偏倚因素的干扰。上述各种情况均可影响或歪曲临床观察和科研结果，从而导致错误的结论。所以，临床流行病学就是要提供系统的科学方法，在临床研究的设计、资料收集和分析的各阶段应用流行病学、统计学及其它相关学科的方法，深刻、准确、全面地认识复杂的医学现象，应用逻辑思维方法的归纳和演绎，即从个别事物中概括出一般原理、以一般的共同原理来认识和判断个别事物，从而获得临床研究的正确结论。

临床流行病学的宗旨就是面对临床医学实践中的复杂情况，应用流行病学和生物统计学的原理和方法学，并与临床实践相结合，建立临床科研设计、测量与评价的临床科研方法学，应用于复杂的临床医学研究实践。本书将以临床科研的一般思路和程序介绍临床流行病学的常用指标、研究设计的基本内容、研究设计方案、偏倚、交互作用、因果推断的基本原理和方法，同时介绍诊断试验、疗效研究、预后研究的设计和评价方法，此外，还介绍当前临床决策分析和循证医学的新进展，最后，为满足临床科研的实际需要，概括介绍资料收集方法及常用统计学方法的应用。

## 二、设 计

临床科研应该有明确的研究目的(objective)，要对实施的研究措施可能产生的客观效应提供科学的假设(hypothesis)，然后根据研究的目的，结合临床的可行性进行研究设计。设计指临床研究方案和观察方法的设计，是临床科研实施前最重要的内容，直接决定科研的成败。临床科研设计的内容一般包括下列内容。

### （一）研究目的和科研假设的确定

研究目的和假设的来源可以是临床实际所遇到的问题，也可以从文献资料中获得思路；根据大量的信息提出具体、明确的研究假设，为达到研究目的进行论证。

### （二）确定设计方案

根据不同的临床研究性质、研究目的和假设及各种科研设计方案的科学性和可行性，来选择相应的设计方案。例如，若研究某种治疗措施的临床效果，可以选择同期随机双盲对照试验；若需要观察肿瘤的预后，可以选择队列研究；若探讨某种疾病的危险因素，可以选择病例对照研究；若对比不同诊断方法的临床实用性，可以进行诊断试验。必须指出，每种设计方案都有其优点和适用性，也有一定的局限性，要根据课题选择最合适的设计方案。

### （三）确定研究因素

一般说来，研究因素主要包括生物性因素、化学性因素、物理性因素以及人口学特征、遗传因素、心理因素，不良的行为和生活方式等。进行设计时要确定具体研究因素及其强度、单因素或多因素，以及研究因素的不同暴露水平和研究因素的实施方法等内容。

### （四）确定研究对象

进行设计时首先要确定在不同层次上选择研究对象，根据来源和作用，将研究对象分为四个层次：第一层是目标人群(target population)；第二层是源人群(source population)；第三层是合格人群(eligible population)；第四层是研究对象(study participants)。在上述四层水平上选定研究对象之后，应该确定选择研究对象的标准，包括诊断标准、纳入标准和排除标准。由于研究对象是人，因此要遵循临床试验的重要原则，包括研究对象能从临床试验中受益、研究对象的代表性、研究疾病的发病率、志愿者(volunteer)的选择等。最后的重要步骤是要根据研究目的和方案计算确定研究对象的样本量。

### （五）确定效应指标

临床试验是通过观察研究因素在研究对象身上产生的效应来验证疗效和因果关系，因此需要运用恰当的指标进行评价。常用能反映效应的指标有发病率、死亡率、治愈率、有效率、缓解率、复发率、毒副作用、体征的改变和实验室测定结果等。在选用具体指标时要考虑指标的关联性、特异性、客观性、真实性和可靠性，确定指标的类型和数量，并制订效应指标的观察常规。

### （六）研究设计的质量控制

根据临床流行病学设计的三大原则，即设置对照、随机分组和盲法，对临床研究的设计、资料收集和分析中可能出现的影响结果真实性的三大偏倚，即选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚进行分析和控制，同时应用统计学原理计算机遇带来的误差，并通过提供足够的样本量减少随机误差，以利于获得具有高度真实性和可靠性的临床研究结果。

## 三、测 量

测量是用定量的方法来衡量和比较各种临床现象。在临床流行病学资料分析当中，需要利用频率测量指标和效应测量指标进行定量分析。前者是流行病学的描述指标，主要包括发病率和患病率、死亡率和病死率等；后者是流行病学的分析指标，主要包括绝对效应(率差)、相对效应(率比)和归因(防治)比例等。

临床流行病学的测量方法是要正确区分定量资料和定性资料，准确无误地使用客观指标和主观指标进行临床现象的测量，同时要研究测量所出现的各种变异及其对结果的正确性的影响程度，并通过改进测量方法和严格遵循操作规则而减少误差。此外，要保证进行测量的试验措施有反应性和可测性，使测量的方法有良好的灵敏度(sensitivity)和特异度(specificity)，



明确各种测量指标的判断标准和临床意义。

## 四、评 价

临床流行病学的评价方法是运用流行病学的原理和方法,结合临床各学科的知识,评价各种临床数据、实验室数据、各种临床研究的结论,同时要对资料进行统计学显著性检验,确定其统计学意义,从而检验研究结果的真实性和可靠性(Validity)、可行性(Feasibility)。其次,要根据临床流行病学对危险因素、病因、诊断、防治、疾病预后以及卫生经济学等严格评价的标准和有关判断临床意义的指标,结合专业及临床实际,对研究结果的临床价值予以全面评价。需要强调的是在评价过程中应该对研究结果的临床意义和统计学意义进行综合评价,二者相辅相成,根据临床科研的实际,全面评估研究结果的价值。

### 思 考 题

1. 如何理解临床流行病学的临床特点和流行病学特点?
2. 简述 DME 的内容。

(黄悦勤)