

现代临床科研方法学

Modern Methodology for Clinical Research

◆ 主编 赵水平 彭道泉

by Shuiping Zhao Daoquang Peng



中南大学出版社
Central South University Press

现代临床科研方法学

主编 赵水平 彭道泉

☐责任编辑 谢 剑

☐出版发行 中南大学出版社

社址:长沙市麓山南路 邮编:410083

发行科电话:0731-8876770 传真:0731-8829482

电子邮件:csucbs @ public. cs. hn. cn

☐经 销 湖南省新华书店

☐印 装 核工业中南 306 印刷厂

☐开本 787×1092 1/16 ☐印张 11.75 ☐字数 292 千字

☐版次 2001 年 9 月第 1 版 ☐2001 年 9 月第 1 次印刷

☐印数 0001—3000

☐书号 ISBN 7-81061-442-8/R·007

☐定价 18.00 元

图书出现印装问题,请与经销商调换

前 言

临床医学科学研究（简称临床科研）是临床医生为了提高对疾病的病因、诊断、治疗和预后认识所进行的研究活动。对复杂的临床研究过程进行归纳、整理、分析、改进和规范就形成了现代临床科研方法学。

社会的进步使绝大多数传染病的流行得到了基本控制，临床科研的重点正逐步转向对各种慢性疾病的发生、发展规律和防治方法进行探索。同时，临床医学也从过去的单纯个体医疗诊治，扩大到社区人群疾患防治。对患病个体及其相应的患病群体，甚至相关的正常健康群体，进行科学调查和研究的需要也大大地增强了。应用现代流行病学和统计学方法，探讨疾病的病因、临床表现、诊断、治疗、预防和预后的群体性规律，就成了临床科研的重要内容。在这类科研中，设计、测量和评价的方法以及严谨的逻辑分析思路，就成为临床医生的重要基础技能。

要保证临床研究结果和结论的正确性，研究者必须对临床上的复杂情况有正确认识，并了解各种可能影响或歪曲研究结果的因素。这就需要学习临床科研方法学，用以指导自己的科研和临床实际工作。所以，了解和掌握临床科研方法学是完成高质量的临床科研的重要保障。现代临床科研方法学的发展归功于临床流行病学（Clinical epidemiology）的创立（1938年），后者不仅促进了临床医学的发展，也为现代临床科研方法学打下了坚实的基础。所以，通常将临床流行病学与现代临床科研方法学视为一体。临床科研方法学课程都是由大学的临床流行病学研究室的教师讲授。20世纪70年代后，国外一些医学院校相继成立了临床流行病学教研室。1982年国际临床流行病学网络（International Clinical Epidemiology Network, INCLEN）建立。1980年以来，国内部分医学院校相继为研究生、本科生和临床医生开设了临床科研方法学课程。中南大学湘雅医学院（原湖南医科大学）于1982年成立了临床流行病学研究室，并开始为研究生和7年制本科生开设了临床科研方法学课程。

近20年的我室有关临床科研方法的教学资料构成了本书的主要内容。原湖南医科大学临床流行病学研究室主任傅荫宇教授1990年主编并出版的《实用临床科研方法学》一书（现已脱销），是本书的重要参考资料。此外，我们也参考了国内外最新出版的几部有关临床科研方法的专著。在编写本书时，我们着重考虑了对临床医生的实用性，例如对文献的阅读和论文的写作，进行了较为详细的介绍。

临床科研方法学既是所有临床专科的基础学科，又是一门新兴学

科，还在不断地发展和完善。本书中虽对部分新的相关内容如循证医学等进行较全面的介绍，但仍可能跟不上时代发展的需要。本书的编者中，虽有数位是临床流行病学的研究生，但大家对现代临床科研方法学仍需要不断地学习和探索。在编写本书的过程中，我们虽已查阅了大量文献，参考了国内外许多有关临床流行病学的专著，但缺点和错误仍在所难免，敬请批评指正。

中南大学湘雅二医院 临床流行病学研究室

赵水平 彭道泉 2001年2月9日

目 录

1 临床科研方法学绪论	1
1.1 临床科研的范畴及意义	1
1.2 现代临床科研方法学的发展史	2
1.3 现代临床科研方法学的基本内容	3
1.4 学习现代临床科研方法学的意义	5
2 临床科研设计	7
2.1 概念及重要性	7
2.2 临床科研设计的基本类型	7
2.3 临床科研设计的基本步骤	14
3 临床科研中的偏倚和控制	16
3.1 概述	16
3.2 临床科研中常见的偏倚类型	17
3.3 偏倚的控制方法	20
4 病因学研究与评价	23
4.1 基本概念	23
4.2 病因学研究的基本过程与方法	27
4.3 病因学研究的设计方案	28
4.4 病因学研究的评价原则	29
5 诊断性试验研究与评价	35
5.1 应用范围及意义	35
5.2 诊断性试验的研究设计	36
5.3 诊断性试验的统计学处理	45
5.4 提高诊断性试验的效率	46
5.5 确定诊断性试验的正常参考值	42
5.6 筛查试验	55
5.7 诊断性试验的阈值分析	57
5.8 诊断性试验的申请、判断步骤和评价原则	58
6 治疗性研究与评价	60
6.1 研究方法	60
6.2 影响治疗性研究结果的因素	65
6.3 治疗性研究与评价的标准	66
7 疾病预后判断方法评价	68
7.1 疾病预后的基本概念及重要性	68
7.2 临床预后评定的方法	69
7.3 进行预后研究遵循的原则及论文评价指南	72
8 大规模药物临床试验	74
8.1 药物临床试验概述	74
8.2 确定合理治疗方案的基本原则	75
8.3 大规模临床试验的基本特点	76
8.4 大规模临床试验的设计	77
8.5 组织和实施	80
8.6 大规模药物临床试验的评估和意义	82
9 循证医学	84
9.1 循证医学的形成	84

9.2	循证医学的基本内涵	86
9.3	正确地评价证据	87
9.4	循证医学与传统医学的比较	89
9.5	循证医学的局限性	89
10	荟萃分析在临床医学中的应用	91
10.1	荟萃分析简介	91
10.2	荟萃分析的评价	100
10.3	Cochrane 协作网简介	101
11	临床决策分析	103
11.1	临床决策分析的基础	103
11.2	临床决策分析类型与方法	104
11.3	决策树分析法	104
11.4	阈值分析法	106
12	卫生经济学临床评价	108
12.1	卫生经济学评价	108
12.2	卫生经济学评价的标准	113
13	临床研究中的伦理学问题	116
13.1	医学伦理学简介	116
13.2	临床医学研究的伦理学审查	118
14	文献综述写作	121
14.1	综述写作的意义	121
14.2	综述的基本格式	121
14.3	综述写作过程	122
14.4	综述写作注意事项	122
15	医学科研论文写作	124
15.1	科研论文写作的基础	124
15.2	科研论文的基本格式	126
15.3	论文完成后的处理	128
16	如何在国际刊物上发表科研论文	130
16.1	影响在国际期刊上发表科研论文的因素	130
16.2	英文论文的格式与写作要点	131
16.3	正确处理论文稿件	132
16.4	评价国际医学刊物级别的方法	133
17	如何阅读临床医学文献	135
17.1	怎样选择文章	135
17.2	对文献进行严格评价	135
18	常用综合评价方法	144
18.1	综合评价概述	144
18.2	几种综合评价方法简介	151
19	科研统计分析软件介绍	164
19.1	SPSS for Windows 概述	164
19.2	SPSS for Windows 应用演示	165
19.3	SPSS for Windows 10.0 与旧版比较	175

1 临床科研方法学绪论

临床医学科学研究（简称临床科研）是临床医师为了提高对疾病的病因、诊断、治疗和预后认识所进行的研究活动。虽然所有的医学科学研究都有其方法学，具有某些共性的东西，然而，由于临床科研的自身特点，其研究方法也较为复杂。对复杂的临床研究方法进行归纳、整理、分析、改进和规范就形成了现代临床科研方法学。熟悉和正确掌握现代临床科研方法学，不但能提高临床科研的效率，而且更重要的是能保证临床科研的质量。对临床医师而言，了解现代临床科研方法学，并在医疗实践中运用，在很大程度上还有助于提高自己的临床工作能力。

1.1 临床科研的范畴及意义

从广义上来说，凡与临床医学直接相关的研究工作都属临床科研的范畴，大体上可分为微观和宏观两个方面。微观方面的研究主要是应用基础医学的理论和方法，借助现代精密仪器和设备，从生化、病理、病理生理、免疫、分子生物和药理等方面阐明疾病的发生、发展和转归的规律。宏观方面则是更直接面对病人或健康人群，其主要任务是解决临床工作中实际遇到的问题。后者属狭义的临床科研，这是本书所涉及的范围。

1.1.1 临床科研的范畴

临床科研的最重要特征是其所研究的对象是人群体，而不是动物。研究者所关心的是病人群体中临床事件的概率变化。在分析临床事件时，是以一个完整的人体作为统计单位，而不是仅以人体中神经传递介质、细胞和组织培养、细胞膜及基因序列等作为观察单位。由此可见，临床科研与普通的医学科研并不完全相同。由于其他医学科研也可以是人体作为研究对象，所以有人认为，真正的临床科研应该是指发生在病床旁的科研工作。然而，由于有些研究是在健康人群中进行或是与疾病预防相关，所以部分临床科研并非是在病床旁进行。

狭义的临床科研内容包括发现和验证疾病的病因或危险因素；弄清各种临床诊断试验或方法的可靠性和准确性；验证和比较各种治疗措施的效果；分析影响疾病预后的因素；制定各种临床决策；分析医疗成本－效益以及探讨临床研究中的伦理学问题等。

1.1.2 临床科研的意义

临床科研的意义是不言而喻的，因为这类研究工作的最终目的是为了达到延长病人的生存时间，改善病人的生活质量。在进行临床科研的同时，临床医生能明显提高防病治病的工作质量；同时，这类研究已使过去的以经验为主的临床医疗实践逐步过渡到目前的以证据为主的临床医疗实践即“循证临床实践”（evidence-based clinical practice），并将促使临床医学从经验科学走向定量科学。

临床科研是直接的人群（病人或健康者）中进行，有别于动物实验，许多条件难以控

制，经常会发生各种偏倚。要想控制好各种偏倚，并获得可靠的研究结果，其难度常大于其他类型的医学科研。同时，临床科研结果的意义也是最大的，这是因为任何有关疾病发生的假说、诊断方法的准确性或治疗药物（或措施）的有效性都必须经过临床科研的验证。

1.2 现代临床科研方法学的发展史

现代医学已形成了基础医学、临床医学和预防医学（包括流行病学）三大领域。临床医学的发展离不开基础医学和预防医学研究的成果。然而，临床医学的发展更为重要的在于自身的研究。为了提高临床医学科研水平，现代临床医学科研方法学就应运而生，并获得迅速发展。

1.2.1 临床流行病学的创立和发展

1938 年，美国耶鲁大学 John Paul 教授由于观察到将流行病学的理论和方法应用于临床科研有很大的帮助，首先提出了“临床流行病学”的概念。临床流行病学（clinical epidemiology）的发展不仅促进了临床医学的发展，也为现代临床科研方法学打下了坚实的基础。所以，目前多数学者将临床流行病学与现代临床科研方法学相提并论。临床流行病学在早期并未引起临床医师的重视，后来由于采用临床流行病学中的方法所进行的一系列研究取得了重大成果，20 世纪 60 年代后逐渐引起了临床医学界的兴趣。70 年代后，国外一些医学院校相继成立了临床流行病学教研室。1982 年国际临床流行病学网络（International Clinical Epidemiology Network，简称 INCLEN）成立。该组织旨在促进临床流行病学的发展，积极为第三世界国家培养熟练掌握临床科研方法学的专业人才。

我国自 1980 年引进临床流行病学后，部分医学院校相继为研究生、本科生以及在职临床医师开设临床流行病学课程，组织临床流行病学研究。1989 年在中国也成立了临床流行病学工作网，1993 年成立了中华临床流行病学学会。中南大学湘雅医学院（原湖南医科大学）于 1982 年在世界银行贷款资助下，成立了临床流行病学研究组，1986 年更名为临床流行病学研究室，1989 年加入中国临床流行病学网络，1997 年被国际临床流行病学网络接收为二级临床流行病学单位（CEU）。目前国内仅有 6 个 CEU，其他 5 家分别设在华西医科大学、复旦大学医学部（原上海第一医科大学）、协和医科大学、北京大学医学部（原北京医科大学）和浙江大学医学系（原浙江医科大学）内。

1.2.2 临床流行病学的内涵

临床流行病学作为一门新兴学科，由于各家对其理解不一，故所下定义也不尽相同。有人简单的认为临床流行病学就是临床医师把流行病学的理论和方法用于临床的另一门应用科学。也有人较全面地下了这样一个定义：“临床流行病学是在临床医学领域内，引入现代流行病学和卫生统计学方法，从患者个体的诊治扩大到群体特性的研究，以探讨疾病的病因、发病机制、临床表现、诊治、预防及预后等临床规律，并进行严格的设计、衡量和评价的临床基础科学。”但另有人认为临床流行病学是“研究临床科研设计、测量和评价方法的临床基础科学”。无论怎样给临床流行病学下定义，但一般都认为临床科研方法是临床流行病学的重要内容。所以，现代临床科研方法学的研究和教学任务都是由临床流行病学专家担任。

然而，临床流行病学并不能完全代替现代临床科研方法学。这是因为随着临床科研工作的需要和其他学科的发展，统计学、卫生经济学和决策理论等也逐渐应用到临床医学领域。先后提出了临床统计学、临床卫生经济学和临床决策论等概念，并有相关专著出版，因而使临床科研的范围大大拓宽。同时，其他学科如数学、社会学、计算机科学、伦理学等也都渗透到临床科研中，使临床科研的方法学更为充实和完善。而临床流行病学除了研究部分临床科研方法外，更为重要的任务是应用严格的科研方法对非传染性疾病（主要是慢性疾病）在人群中的发生、发展和分布规律进行研究，并制定出预防、控制和消灭某些慢性疾病的对策和措施。综上所述，临床流行病学与现代临床科研方法学之间既有密切的联系，又存在较大的差别。

1.2.3 DME

正由于临床流行病学与现代临床科研方法学之间存在较大的不同，80年代初由加拿大McMaster大学的学者提出DME这样一个新的名称，用来概括现代临床科研方法学。所谓DME，就是Design（设计）、Measurement（测量）和Evaluation（评价）的缩写。作为一种科学的方法学，DME已被国际上的临床流行病学家所采纳。DME的提出使现代临床科研方法学获得进一步的发展。虽然有人建议采用DME这个名称来替代临床流行病学，似乎更接近现代临床科研方法学，但仍不能完全包括现代临床科研方法学所有的内容。

1.3 现代临床科研方法学的基本内容

现代临床科研方法学的内容涉及面广，除了设计、测量和评价之外，还包括怎样阅读临床医学文献，如何进行临床科研论文写作，临床医学伦理问题，临床依从性分析，临床决策分析，疾病诊疗费用-效率分析等。

1.3.1 设计（D）

科研实施之前必须要有良好的设计，正确地进行设计是搞好临床科研的保证。临床科研的设计包括选题、病例选择、基线确定、分组方法、干预安排、随访观察、表格和数据分析方法的选定、质量控制等，这些都要有全面系统的计划、安排和管理，以保证研究结果能阐明或解决所提出的问题。不同的研究内容有不同的设计方式和特点。

目前临床上常用的科研设计方法有特殊病例报告、临床病例分析、现况调查或横断面调查（cross-sectional study）、病例-对照研究（case-control study）、群组研究（cohort study）、随机对照临床试验（randomized clinical trial, RCT）和序贯试验（sequential test）等。由于临床研究主要是在人体进行，许多研究条件难以严格控制，样本数量往往偏小，偏倚和机遇经常存在，所以临床科研设计非常重要。任何科研设计应当包括下列内容。

1. 科研的目的和假设：基于目前的文献或自己的观察，选择科研的课题，试图解决某一临床问题，这就是所谓的选题和立题。其关键点是创新，也就是说立题一定要有新意。同时，所选择的题目一定要具体，目的一定要明确，假设具有可试性。

2. 确立科研设计方法：上述的各种科研设计方法各有其优缺点。有些科研设计方法如随机对照试验等所获得的结论较为可靠，但执行时却较为困难；相反，有些科研设计方法如

病例对照研究等实施虽然较为容易，但其结果的论证强度则较弱。

3. 明确研究对象的选择：在确定研究对象是病人或是健康者时，要明确纳入被研究对象的标准，同时也要有明确的排除标准，并要确定受试者的人数，通常是按照所拟定研究设计的假定条件计算而得。

4. 选择研究对象分组方法：只要有可能，都应该采用随机分配的方法进行分组，以便使研究组与对照组间具有可比性。

5. 确定研究指标：科研的结果是通过各种可观察的指标反映出来的。所以，研究指标的确定对保证研究结果的可靠性是十分重要的。

6. 资料收集和数据的处理方法：为了保证资料收集的客观性，应尽可能实行盲法。所获数据的处理应符合医学统计学的原理和方法。

7. 研究质量的控制：为了使研究结果能真正反映客观事实，在科研设计中需要考虑到应采取什么措施来防止误差发生。

1.3.2 测量 (M)

在进行临床科研时，必须有各种测量，以定量描述研究中的现象、规律和结果等。临床科研中，有些数据可通过客观方法或仪器较准确地进行测量，如心率、体重、身高、发病率、死亡率、病死率等，这些都属硬指标。而有些指标目前尚很难量化，如疼痛、恶心、乏力等，这些属于软指标。在进行临床科研时，最好选用硬指标。但不要轻易用不可靠的硬指标来代替软指标。应尽可能地使软指标量化，如采用分级法或评分法等。临床科研中的测量都是在病人或人群中由多人完成，产生误差的因素较多。例如抽样误差、仪器误差、被测者误差以及测量者误差等。为了获得较准确的测量结果，实施严格的质量控制十分必要，其措施包括使测试方法标准化、校正仪器、校验数据等。评估测量的本身好坏有两个重要的概念，即真实度和可靠度。真实度系指测量结果与测定事物的真实情况符合程度；可靠度又称重复性。测量结果的变异一般可分为两类：测量技术性变异和生物学变异。

1.3.3 评价 (E)

评价就是指运用科学的手段和公正的态度，从多方面来鉴定各种研究设计、测量、结论等，确定其真实性（是否反映客观）、可靠性（能否重复）、适应性（可在临床上推广）和可行性（成本-效益分析）等。概括起来评价主要包括两大方面，一是在临床测量的基础上，运用科学方法对各项诊断方案的准确性以及对各种治疗措施的近期、远期疗效等，做出正确评价，以便总结、改进和提高；二是临床科研报告及发表的文献繁多，但其方法的科学性和论据的可靠性则臧否不一，应该持分析的态度，认真进行评价。由此可见，评价在现代临床科研方法学中占有很重要的地位。掌握好正确的评价方法，既可较客观地分析别人的研究工作，又可使自己的研究工作少出差错。

1.3.4 怎样阅读临床杂志

实际上阅读临床杂志的过程就是评价，即对他人的研究报告进行客观评价。经常地和正确地阅读文献，不仅对进行临床科研是必要的，而且对提高医生的临床诊治能力也是必不可少的。由于临床杂志发表的文章太多，而医生的时间和精力又有限，所以需要学会精选杂志文章进行阅读。比较简单的做法是看文题，选择有趣和适用的文章浏览其摘要，若发现文章

结论有价值，则可细读其“病例与方法”。在阅读临床杂志时，应注意对文章的真实性和适用性作出判断。

1.3.5 如何进行临床科研论文写作

科研论文是科学研究工作的书面总结，是科研工作的一部分，而且是很重要的一部分。要写好一篇科研论文必须了解和掌握重要的写作原则和方法。一篇好的科研论文应具备有科学性、创造性、先进性、实践性和逻辑性。同时，科研论文作为一种科学著作在文字表达上应特别准确，即符合实际而不至引起误解，并尽量通顺易懂，言简意赅，使读者能用最少的脑力和时间来理解其表达的观点、材料和结论，并留下较深刻完整的印象。

1.3.6 临床科研中的伦理问题

在筹划每一次临床试验时，都需要仔细考虑怎样劝说病人参加试验，并征求到病人的同意，同时要避免病人因参加试验而经受不必要的损害。所以，在临床科研的设计和实施的全过程中，都要不断地考虑伦理问题。世界医学会在1960年首次提出了有关临床试验的“赫尔辛基声明”，又于1975年进行了修订。该声明概要地提出了在世界范围内对临床试验伦理的一般性要求，它被国际公认为探讨伦理问题的基础。

1.4 学习现代临床科研方法学的意义

随着经济和科技的迅速发展，人民健康水平有了很大的改善，从而对医学的要求也日益提高，促进了整个医学模式的变革和各种新兴学科的出现和发展。首先是传染病的流行得到了基本控制，临床科研的重点转向于对各种慢性疾病的发生发展规律和防治方法进行探索。同时，临床医学也从过去的单纯个体医疗诊治，扩大到向社区人群疾患的防治。对患病个体及其相应的患病群体，甚至相关的正常健康群体，进行科学调查和研究的需要也大大地增强了。用现代流行病学和统计学方法，探讨疾病的病因、临床表现、诊断、治疗、预防和预后的群体性规律，就成为了临床科研的重要内容。在这类科研中，设计、测量和评价的方法以及严谨的逻辑分析思路，就成为临床医生的重要基础技能。在临床上患者的情况存在千差万别，例如患者病后的主观感受、病情的严重程度、病期处于自然病程阶段、内外环境的影响、治疗的条件、经治医生的能力和素养等等，均可能有所差别，这就构成了临床反应的错综复杂。由对这些患者进行个体观察，扩大到特定的相关群体，情况会更加复杂。要保证研究结果和结论的正确性，研究者必须对上述复杂情况有正确认识，并了解各种可能影响或歪曲结果的因素。这就需要学习和掌握临床科研方法学，用以指导自己的科研和临床实际工作。

一般说来，学习和掌握现代临床科研方法学，对临床医生可带来以下益处：

1. 有助于提高临床科研的效率和质量。

2. 能促进临床医生应用现代临床科研方法学的知识去评价、研究和处理临床医学中的问题。这是因为在当代临床医学中，新的诊断仪器、新的治疗药物与措施层出不穷。临床医生必须研究和评价其科学性和实用价值；而现代临床科研方法学也正是在迎接这些挑战中，逐步发展起来的。

3. 促进临床医生树立群体观念，从单纯的每天面对个体患者转向对人群去探索疾病的整体性规律。

综上所述，学习和掌握现代临床科研方法学不仅有助于临床医师的临床科研能力的提高，而且也能促进临床诊断和治疗水平的提高。

〔赵水平〕

参考文献

- 1 王家良主编. 临床流行病学. 上海: 上海科学技术出版社, 1989.1~31
- 2 李良寿主编. 临床医学研究原理与方法. 西安: 陕西科学技术出版社, 1995.1~11
- 3 傅荫宇主编. 实用临床科研方法学. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1990.1~4
- 4 林果为, 沈福民主编. 现代临床流行病学. 上海: 上海医科大学出版社, 2000.1~15

2 临床科研设计

作为临床医师，怎样使你的临床结果能合理、有效，使读者、听众对你的临床结论不产生疑问，那么这就涉及到你临床科研的设计是否合理，是否严谨，这一章，我们就临床科研设计的概念及怎样搞好临床科研设计进行阐明。

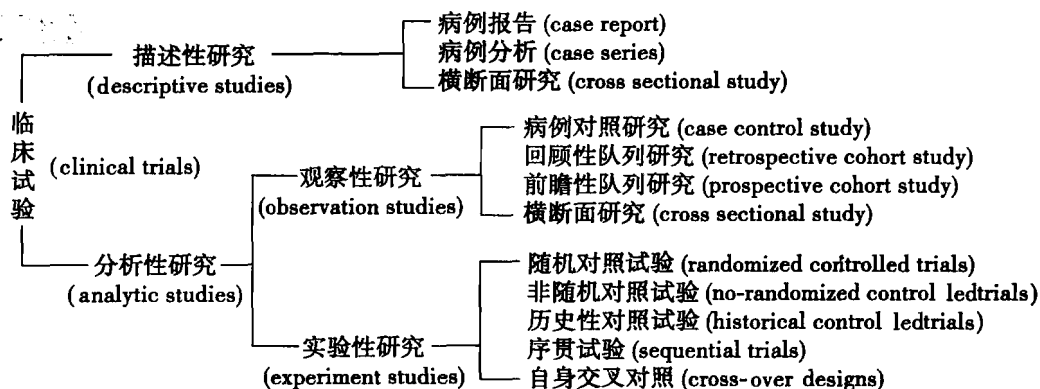
2.1 概念及重要性

临床科研设计是以整个人体为观察单位，以临床观察、调查研究和分析统计为主要手段，应用流行病和医学统计的方法，从宏观方面研究临床医学。临床医学的研究从总体上来说可分为宏观和微观两个方面，以往比较重视从微观方面进行研究，且发展非常迅速，已从细胞水平延伸到亚细胞及分子水平。而从宏观方面研究临床医学未引起临床医师们的足够重视，即使有些临床医学的研究报道，也多是临床病例报告和病例分析，很少采用临床流行病学的方法。由于临床医师们大多不懂流行病学研究方法，而懂得这些的流行病学专家又很少接触临床，形成互相分隔的局面，致使临床医学的宏观研究不能达到科学的、对临床工作起指南的作用。因此，要发展宏观的临床医学研究，临床医师必须学会并发展临床流行病学。由于宏观临床医学的研究个体是人，而人的疾病病理生理过程具有复杂性及个体差异，所以在某些情况下使用实验研究手段有一定的困难，而且临床研究特别容易产生各种偏倚（Bias）。偏倚是一种系统误差，在临床科研设计阶段、实施阶段和资料分析阶段都可能发生，从而易导致研究结果被歪曲。一般偏倚在资料分析阶段不易消除，因此，在设计和实施过程中就要设法避免，应采用各种观察性研究方法，抱着非常认真的态度，科学地进行严格的试验和分析。国内冷泰俊等从方法学上曾调查 1975~1984 年，1992~1996 年国内十种医学期刊的论文质量，从有否对照、有否随机抽样、是否双盲来评价论文的水平，两次调查发现，有随机对照的论文从第一次的不到 1/3，增加到第二次的 35.59%，采用双盲法的从第一次的 16 篇到第二次的 53 篇，增加了 1.72 倍。从上述统计数字表明，近年我国临床医学研究的论文水平在逐步提高，但和国外相比，仍有很大的差距。

2.2 临床科研设计的基本类型

2.2.1 临床科研设计分类

临床科研设计的方法分为描述性研究和分析性研究两大类：



描述性的研究主要用于临床现象的描述，是临床科研的初阶段，而分析性研究则可用于分析和推论，有助于病因和致病因素的研究，以及对某一结论的论证。

根据研究过程或观察过程的时间顺序可分为回顾性研究和前瞻性研究两大类。从现在调查以前发生的情况称为回顾性研究；而从现在随访到将来某一点的研究称为前瞻性研究。所有病例分析、病例对照研究都是回顾性研究，所有临床试验、实验性研究以及大部分队列研究都是前瞻性的研究。一般前瞻性研究的结论比较可靠，论证强度比较大，而回顾性研究较容易产生各种偏倚。

2.2.2 临床科研设计的基本类型

(一) 病例报告和病例分析

病例报告是单个病例或 10 个以下病例详尽的临床报告。它是对罕见病进行临床研究的一种重要方式。对有价值的病例，报告中应当仔细地给予描述。例如报告一例罕见的支气管淀粉样变，应当包括完整的临床、放射科检查、支气管纤维镜下表现、病理细胞学及免疫学等资料，这样才会给进一步的临床研究提供宝贵线索。由于病例报告非代表群体性，容易产生偏倚，尤其是关于治疗成功的个案报道，常常不能反映普遍的、真实的治疗效果，因为失败的例子往往不是作者乐意报告的。病例分析报告例数较多，通常都在 10 例以上，它可用来分析某种疾病的临床特点，但仍有局限性，由于没有对照，应用于病因的推理价值不大。

(二) 断面研究

又称现状调查 (survey) 或现况调查 (prevalence study)，患病率调查或普查。横断面研究的特点是对暴露因素和患病情况同时进行调查，选择的调查对象是自然人群，例如一个或几个学校、一个学校的几个班或年级、一个或几个工厂、一个工厂的几个车间，所以选择调查对象并不困难。它可有描述性的和分析性的研究，通常将被研究的人群进行随机抽样，对抽样的对象调查某种疾病的患病率，它适用于多发病、慢性病的一种定量研究，而不适用于罕见或病程短的疾病。如不采用随机抽样，则不能正确反映研究人群的患病情况，意义很局限。

(1) 设计模型：

调查人群——	坏结果、暴露	(a)
	好结果、暴露	(b)
	坏结果、无暴露	(c)
	好结果、无暴露	(d)

(2) 分析矩阵:

		结 果	
		坏 (有病)	好 (无病)
暴露因素	有 (+)	a	b
	无 (-)	c	d

(3) 举例说明: 某城市几个学校的小学生中发生了一种骨关节感染性疾病, 个别老师也有发病, 这种骨关节感染性疾病的发病过程不同于常见的化脓性骨关节感染或其他特异性感染。专家们进行了会诊, 认为这种骨关节感染疾病可能是松毛虫病, 为了证实这种诊断推测, 进行了现状调查。了解到不少小学生发病前都到过旅游区进行郊游。共调查人数为 502 人, 其中参加郊游者 201 人中有 21 人发病, 未参加郊游者中只有 7 人发病, 按设计模型分配如下:

$$\text{总调查人数 502 人} \begin{cases} a = 21 & \text{人} \\ b = 180 & \text{人} \\ c = 7 & \text{人} \\ d = 294 & \text{人} \end{cases}$$

填入矩阵表:

		发 病	
		+	-
暴露因素	有 (+)	21	180
	无 (-)	7	294

$$\text{比值比 (relative odds \& odds ratio)} = \frac{ad}{bc} = \frac{21 \times 294}{180 \times 7} = 4.9$$

比值比的意义解释为: 参加郊游者的发病率比未参加郊游者的发病率高 4.9 倍。为了用统计学方法来验证此结论的可靠性, 可计算比值比的可信区间 (95% confidence interval) 或用卡方检验计算 P 值 (参见统计学资料)。

实地观察旅游区, 有大片松树林, 因此诊断松毛虫病获得了客观调查的依据。这是一次标准的横断面研究。之所以采用这一设计方案是因为事件已经发生, 不可能用前瞻性的研究设计。发病的例数太少, 也不适用于采用病例对照的研究设计。所以在这种情况下横断面研究设计就是一种最佳的研究方案。但是横断面的研究是将可能的暴露因素与发病情况同时进行研究, 因此, 这种研究结果只能对病因学的探讨提供参考性的结论。

(三) 病例对照研究

病例对照研究是一种回顾性的研究。从现在回顾过去, 调查患某病的病例组和不患病的对照组, 是否暴露于与某病有可疑关系的某些因素中, 比较两组的暴露情况, 从中找出该因素与某病是否存在联系及联系的程度。病例对照研究已经广泛应用于致病因素的研究。历史上在吸烟与肺癌、输血与乙型肝炎、放射线接触与白血病、避孕药与血栓形成的关系, 病例对照都起着基础的、重要的作用。但从中获得的结论仅能说明某些因素可能提高或降低发生某病的危险性, 尚不能直接推论病因关系。病例对照研究省人、省时、省钱, 可同时分析多

一个因素，因而较适合于少见病、长潜伏期疾病的研究，其最大的缺点是极易产生偏倚，设计时尤需引起注意。

(1) 设计模型：

研究组（坏结果）	暴露因素	(a)
	无暴露因素	(c)
对照组（好结果）	暴露因素	(b)
	无暴露因素	(d)

(2) 分析矩阵：

		结 果	
		研究组	对照组
暴露因素	有 (+)	a	b
	无 (-)	c	d

(3) 举例说明：Horwitz 和 Feinstein (1981) 研究利多卡因在心肌梗死病例中对室性心律失常的疗效时采用了病例对照研究的设计。研究组为死于室性心律失常的心肌梗死病人 35 例（不包括其他原因死亡的病例），对照组是因非室性心律失常而死亡的心肌梗死病人 136 例。根据病例在治疗过程中用利多卡因和未用利多卡因两种暴露因素，按设计模型分配如下：

研究组（死于室性心律失常）	35 例	用利多卡因	5 例
		未用利多卡因	30 例
对照组（死于非室性心律失常）	136 例	用利多卡因	48 例
		未用利多卡因	88 例

填入矩阵表：

		结 果	
		研究组	对照组
暴露因素	用过利多卡因	5	48
	未用利多卡因	30	88

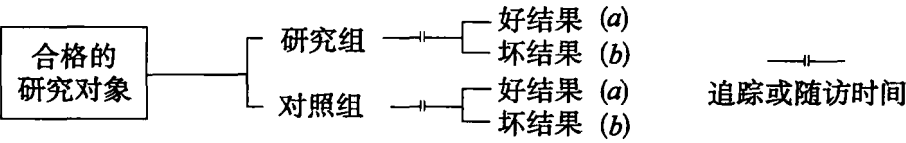
χ^2 检验
P = 0.02

结论认为利多卡因可降低心肌梗死病人因室性心律失常死亡的死亡率。

(四) 队列研究

将被研究人员按照他们是否暴露于某一因素（如吸烟与否）分成两组，好比排成两个队列，然后随访若干年，比较暴露组和未暴露组疾病的发病率或死亡率（如肺癌病例数或肺癌死亡例数），是从因到果的研究。队列研究的两种形式，一种是队列现在组合，向将来追踪观察，称为前瞻性队列研究；另一种是从过去的记录中根据是否暴露于某一因素而确定队列，然后追索到现在，称为回顾性队列研究。队列研究可用于病因学推论和疾病预后的研究，它获得的结论论证强度较大，尤其是前瞻性队列研究。临床医生很习惯于这一研究方法，即给病人的某些处理措施，经过一个阶段的观察，追踪到结果，最后来分析这些处理措施的价值，这就是队列研究的特点，所以又称队列研究为追踪研究（follow-up study），是临床上常用的前瞻性研究方案。

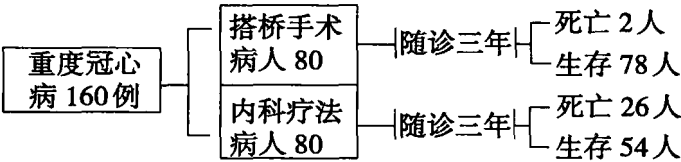
(1) 设计模型:



(2) 分析矩阵:

		结 果	
		坏结果	好结果
样本指向→干预措施	研究组	a	b
	对照组	c	d

(3) 举例说明: 根据旧金山医学中心(加州大学旧金山分院)的研究(1975年), 该院胸外科收集了80例重度冠状动脉粥样硬化病, 用大隐静脉在升主动脉和冠状动脉间搭桥吻合(bypass surgery)以改善冠状动脉血循环。对照组是用同等严重的冠状动脉粥样硬化病不经过外科治疗而只进行内科疗法的病人。随访三年, 研究组的生存率为98%, 对照组的生存率为68%。按设计模型设计如下:



填入矩阵表:

		结 果	
		死亡	生存
干预措施	手术疗法	2	78
	内科疗法	26	54

χ^2 检验
 $P < 0.01$

结论认为搭桥手术疗效明显高于内科疗法。统计学处理两组有高度显著性差异。然而, 这里有两个问题:

(1) 研究组与对照组的分配没有实行随机的原则, 两组的机会不是均等的, 而是受到外科手术指征的影响。那些有其他合并症的病人, 身体素质较差的病人必然被外科医师认为是非适应证的病人而不予手术治疗, 因此, 对照组的病人必然比研究组的病人要严重些。

(2) 外科手术是要冒风险的, 手术本身的死亡率未能计算在内, 结论中包含有外科医生的职业偏见(主观因素)。要解决这两个问题的惟一办法是对病人分组时采用随机的原则, 在观察和分析疗效时采用盲法(blinding), 即观察者不知道这个资料是哪一组的, 这样才能避免人为的因素和主观因素的影响。虽然, 队列研究存在上述缺点, 且需要大量观察对象,