

继续教育本科教材

临床科研原理

与方法

Principle and methods of clinical medical research



第四军医大学



军医学院610 2 00739320

临床科研原理与方法

Principle and methods of clinical medical research

主 编 黄久仪

副主编 闫永平

编 者

(以姓氏笔画为序, 各章编写者署于正文之后)

门 可 王安辉

王 波 孙长生

龙 泳 闫永平

李良寿 李远贵

柏长青 黄久仪



第四军医大学

二〇〇三年八月

前 言

函授教育是目前在职教育的主要形式之一,符合总部提出的卫生技术干部以“在职学习,短期培训”为主的培训方针。临床流行病学作为一门研究临床科研原理和方法学的学科,是临床医务人员进行临床科研和决策的基本工具,已经在国内外被广泛应用。国内编写的临床流行病学(临床科研原理与方法学)专著已经有许多版本,但多数仅适用于作为研究生教材和临床医师继续教育培训教材。为了更好地适应本科生学习,在第四军医大学训练部的领导下,我们编写了这本《临床科研原理与方法》函授教材,主要供实验技术专业专升本使用,同时也适用于在职医疗卫生人员的自学与短期培训。

本书共分十三章,计划教学 120 学时,其中面授 40 学时,自学 80 学时。在绪论中,重点介绍了临床流行病学的定义及其与临床科研的关系,临床流行病学与临床医学、流行病学的相互关系。第二章至第五章介绍的是病因学的基本概念和进行病因学研究必须掌握的基本原理和基本方法。第六章至第八章所介绍的是临床医务工作者从群体角度研究临床诊断和治疗问题的主要方法,也是临床流行病学的主要内容。第九章循证医学是近年来国内外非常重视而且发展迅速的临床流行病学下游学科。第十章至第十三章针对临床医务工作者在进行临床科研时面临的选题、设计、资料分析和总结以及论文撰写等问题,重点介绍了实用性很强的基本技能。

在编写过程中,我们针对函授教材的特点,增加了学习进度和面授辅导范围、自学要点、作业题、自测题和综合测试题等。旨在更好地解决自学过程中可能会遇到的问题,提高学习效率。

临床医学各专业的研究进展速度不一,所用科研方法的侧重点也不尽一致,本书所介绍的仅仅是一些宏观群体研究的基本的原理和方法。在编写过程中,尽管我们在提高实用和针对性方面作了很大努力,但限于水平和经验,不足和错误之处,请同道和读者批评指正。

黄久仪

2002 年 3 月于西安

目 录

第一章 概 述	1
第一节 临床流行病学产生的背景	1
第二节 临床流行病学的定义	2
第三节 DME 和临床流行病学	3
第四节 临床流行病学的研究内容与方法	4
第五节 临床流行病学对临床医学发展的影响	8
第二章 流行病学病因概念	9
第一节 流行病学病因概念特点	9
第二节 病因的论证	14
第三章 临床现况调查	17
第一节 概 述	17
第二节 研究方法	17
第三节 资料分析	21
第四节 偏倚的控制	23
第五节 现患调查的优缺点	23
第六节 现况调查在临床中的应用	24
第四章 病例对照研究	27
第一节 基本概念	27
第二节 研究步骤	27
第三节 病例与对照的选择	28
第四节 样本含量的估计	29
第五节 资料的来源及收集方法	30
第六节 资料的整理与分析	31
第七节 病例对照研究中常见的偏倚及控制	33
第八节 病例对照研究的优缺点	34
第五章 队列研究	35
第一节 概 述	35
第二节 研究实例	36
第三节 对象的选择	37
第四节 样本含量估计	38
第五节 研究方法	39
第六节 偏倚及其避免方法	40
第七节 资料整理与分析	41
第八节 队列研究的优缺点	44
第一单元自测题	47

第六章 临床测量	49
第一节 临床测量的范围与内容	49
第二节 临床测量方法	49
第三节 临床软测量指标量化处理方法	51
第四节 临床测量判定标准的确定	53
第五节 临床测量误差及其控制方法	56
第七章 筛检与诊断试验的评价	59
第一节 评价的研究方法	59
第二节 评价指标	62
第三节 两个诊断试验的比较	67
第四节 诊断试验的评价原则	68
第八章 临床试验	71
第一节 概 述	71
第二节 临床试验的设计	73
第三节 结果分析	81
第四节 临床疗效评价标准	82
第九章 循证医学	84
第一节 EBM 产生的背景	84
第二节 Cochrane 协作网	85
第三节 系统综述	86
第四节 Cochrane 图书馆的实践应用	90
第五节 Cochrane 系统评价比值比图和临床应用范例	92
第十章 临床常规资料的利用与分析	95
第一节 概 述	95
第二节 三间分布、临床特征与相关因素的描述与分析	97
第三节 病因分析	100
第四节 诊断方法评价回顾性分析	103
第五节 干预性措施效果回顾性资料分析	104
第六节 临床常规资料分析的优点与缺点	106
第七节 提高临床常规资料分析论文质量的措施	106
第十一章 临床文献评价	108
第一节 临床治疗性试验及其评价	108
第二节 诊断性试验及其评价	115
第三节 病因学研究及其评价	117
第四节 卫生经济学研究评价	119
第十二章 临床科研设计	122
第一节 临床科研设计概述	122
第二节 临床科研设计的基本原理	125
第三节 临床科研设计的基本步骤和方法	130

第十三章 医学学术论文的写作	134
第一节 医学学术论文写作的基本要求	134
第二节 医学学术论文的写作格式和要求	136
第三节 论文写作需要注意的几个事项	141
第二单元自测题	143
主要参考文献	145
主要参考书目	146
模拟试题（一）	147
模拟试题（二）	152
各单元自测题答案	155
模拟试题答案	159

第一章 概 述

自学要点：1. 了解临床流行病学产生的背景和基本概念。

2. 掌握 DME 的基本内容。

3. 熟悉临床流行病学研究的基本内容与方法。

临床流行病学是二十世纪 80 年代以后发展起来的一门分支学科。它是流行病学与临床医学相互渗透、相互结合的产物。由于临床流行病学是针对临床工作中的具体问题发展起来的一门方法学，在临床医疗实践、科学研究乃至医院管理等方面具有广泛的用途。因此，一旦产生，在全球范围被广泛推广和应用，现已发展成为具有独特研究对象、研究内容和研究方法的独立边缘分支学科。

第一节 临床流行病学产生的背景

一、流行病学研究范围扩大和方法学的进展

随着人类疾病谱的变化，感染性疾病的发病率明显降低，而一些慢性病的发病率却显著升高，例如：美国 1900 年死因前三位的疾病分别为肺炎和流感、结核、心脏病，至 1985 年，心脏病、脑血管疾病和肿瘤跃居死因的前三位。我国的疾病监测结果也提示，1957 年居死因排序前三位的疾病分别为呼吸系统疾病、传染病和消化系统疾病，至 1985 年，心脏病、脑血管疾病和肿瘤跃居死因的前三位。因此，流行病学的研究范围从研究传染病扩大到研究疾病。

随着人类卫生保健需求的提高，人们对健康概念的理解不再是传统的人体处于非疾病状态，现代的健康概念是机体和心理均处于一种完好的状态。因此，单纯研究疾病已经不能满足日益提高的卫生保健需求，流行病学的研究内容又从研究扩展为研究疾病和健康。研究内容的扩展，促进了研究方法的发展，现已形成了描述性、分析性、实验性和理论性流行病学等系统的方法，并能广泛应用于研究病因、预防、诊断、治疗和预后等疾病转归的各个环节，从而成为临床各个专业解决临床问题或临床科研的方法学。

二、教学工作学以致用的需要

疾病谱的变更和流行病学研究内容和方法的进展，对流行病学的教学也提出了新的要求。对于医疗专业的学生而言，流行病学教学作为一门预防医学科学的教学已经不能满足教学工作的需要，而系统的流行病学原理和方法在临床医疗实践和临床科研工作中却有广泛的应用前景。因此，有必要成立独立的分支学科进行系统的临床科研原理和方法学培训。

三、临床医疗实践和科学研究的需要

现代医学的发展，不断涌现出新的诊断方法和手段。这些新方法和新手段的诊断效能，需要用规范的评价方法进行客观评价后才能在临床推广应用；新药物和新疗法的疗效也同

样需要用可靠的方法进行客观评价；此外，临床决策以及其他临床问题有赖于从群体或客观的角度加以解决。因此，需要有独立的分支学科对解决这些临床问题的方法进行深入研究。

四、弥补预防医学和临床医学间裂痕的需要

现代医学已经形成了基础医学、临床医学和预防医学三大领域。这三个领域的共同目标是防治疾病，促进健康。但在医学向三个领域的分化过程中，出现防治分离。公共卫生问题在全球未能得到充分重视，预防医学和临床医学间出现裂痕。80年代以后，洛氏基金会致力于临床流行病学的发展，资助建立国际临床流行病学工作网（INCLLEN），期望能弥补裂痕，实践证明，这一举措获得成功。

临床流行病学的产生和发展虽然仅只20年的历史，但作为一门年轻的新兴学科，具有旺盛的生命力。1982年成立INCLLEN，现已在全球范围内成立了17个临床流行病学资源培训中心（CERTCS），33个临床流行病学单位（CEUs）的庞大网络机构；1980年我国引进临床流行病学，1989年成立了中国临床流行病学工作网（China CLLEN），在华西和上海两所医科大学成立了CEUs，后来升为CERTC，1992年成立中华临床流行病学分会，1997年又在协和、湖南、浙江和第四军医大学等四所医科大学成立了四个CEUs。事实证明，临床流行病学已经在全球范围内得以普及，并在临床医疗实践、临床科学研究和重大卫生问题的确定等领域发挥了巨大作用。

第二节 临床流行病学的定义

临床流行病学作为一门新兴的学科，在其发展的过程中，人们对其作用和意义的理解也不断深入，因此其定义实际上也是一个不断完善的过程。目前各家对定义的描述也不尽相同，但其含义大同小异。

Fletcher（1988）认为：“临床流行病学是医学领域中用以制定研究计划并解释观察结果的一门方法学。它将流行病学原理及其方法应用于解决临床医学遇到的各种问题，也是应用流行病学方法统计和分析健康人群中临床现象的一门科学”。Weiss（1986）认为：“临床流行病学是研究疾病结局（Outcome）的变化以及变化原因的一门科学”。

国内第四军医大学李良寿教授提出：“临床流行病学是主要以医院病例为研究对象，以人群中的病例为目标人群，运用临床与流行病学结合的方法进行临床科研设计、测量和评价的临床基础科学。

我们认为：临床流行病学是将现代流行病学和卫生统计学方法引入疾病发生与自然转归过程中临床规律的群体研究以及重大健康问题的确定，并进行严格的设计、测量和评价的临床基础学科。

临床流行病学与流行病学和临床医学既有融合又有区别，实质上是临床医学和流行病学相互渗透和相互结合的产物，但也有别于这两门学科。临床医学主要解决单个病人的临床诊断和防治，研究的对象为个体；流行病学则从群体角度重点研究疾病和健康状态的人群现象及其影响因素，疾病防治和健康促进的措施，以人群为研究对象；临床流行病学不仅研究单个病例的诊断、治疗，而且面向社会或特定的发病群体，了解疾病的全貌，研究疾病的病因、临床表现、诊断、治疗与预防的临床规律。目前国际临床流行病学工作网的

工作重点还由原来的培训转向重点健康问题的确定和研究。

第三节 DME 和临床流行病学

临床科研的设计 (Design)、测量 (Measurement) 与评价 (Evaluation), 简称 DME, 是临床流行病学的核心内容。DME 是临床流行病学相关学科方法学的结合, 它由加拿大 McMaster 大学的临床流行病学学家提出, 现已得到国际上临床流行病学家的普遍公认, 被认为是科学的方法学。

一、设计

设计是进行临床科学研究必不可少的步骤之一, 是临床科研实施前的重要内容。科研设计的好坏不仅影响到科研工作质量, 而且与整个科研计划的成败密切相关。因此, 临床科研和临床实践工作需要周密设计, 设计工作在临床科研中具有特别重要的作用和意义。科研设计的内容很多, 但主要的内容包括: 科研目的和假设确定、实施方案确立、样本含量估计、研究对象选择和分组、研究指标确定、资料收集、数据处理方法以及偏倚控制等。

二、测量

测量是临床科研中必备的衡量方法和手段, 是对临床症状、体征、实验检查、治疗效果、副作用和预后的定性或定量的描述, 精确的测量是正确评价的前提, 任何观察指标的获得离不开测量方法, 如反映疾病发生强度的指标 (发病率、患病率)、疾病转归的指标 (死亡率、病死率)、疾病严重程度的指标 (症状和体征的轻重程度)、危险因素暴露的强度 (吸烟量和吸烟年数) 以及各种反映人体生理指标是否处于病理状态的实验室检测指标等, 这些指标的收集往往是临床科研的重要内容, 它无一不借助于可靠、准确的测量方法。因此, 在设计过程中应充分估计测量过程中可能出现的各种偏倚, 从而尽可能选择真实性高而且可靠的方法进行测量。测量的指标有两类, 一类是可用具体的度量单位或数值客观表述, 如年龄、性别、身高、体重、发病率、死亡率、病死率等, 常被称为硬指标; 另一类为难以用具体的单位表述的指标, 如疼痛、劳动能力、生活质量及某些生理学指标, 也被称为软指标。

三、评价

评价是指用一系列标准, 严格评价试验设计、测量结果和文献资料。评价具有两方面的含义: 一是在临床测量的基础上, 运用科学方法对各项诊断措施的准确性和效益, 各种治疗方法的近远期疗效等做出客观评价, 使临床医师对常用或新型诊疗方法的效能进行正确的估计; 二是对文献资料中的设计合理性, 测量结果的准确性, 研究方法的科学性以及论据的可靠性等进行评估, 以便提高临床医师对文献资料的分析水平, 从而能够去伪存真、去粗取精。为了对各类研究报告的评价有较一致的标准, McMaster 大学的临床流行病学家为此概括了各种研究报告评价的标准, 可供大家参考。

1. 诊断试验的评价 ①是否与公认的、可靠的标准方法进行了盲法对照; ②观察病例是否包括各种不同临床情况, 轻重不等, 治与未治及容易混淆的疾病; ③是否介绍了观察组与对照组病例的来源; ④试验测量的重复性 (即精确性) 如何? 以及观察误差的大小; ⑤正常值的确定是否合理; ⑥如该试验是作为一组试验或作为序贯试验之一, 应检验该试

验在该组试验中的作用；⑦试验的操作方法及注意事项是否作了详细介绍；⑧试验是否经过效用（utility）分析。

2. 防治措施效果研究评价 ①是否采用真正的随机方法；②是否报告了所有有关结局；③是否详细介绍了研究对象的临床情况、诊断标准、病例来源等；④是否同时考虑了统计学和临床的意义；⑤所介绍的治疗措施是否有实用性；⑥在下结论时是否考虑了所有的观察对象。

3. 预后研究的评价 ①所有观察的病例是否都是从最早出现症状开始观察的，即病程统一；②是否介绍了观察病例的来源；③是否随访了所有病例，失访率是多少？④是否有客观的预后指标；⑤是否应用了双盲法来估计预后指标；⑥对其他的预后因素是否经过统计学调整或标化。

4. 病因及因果关系推论评价 ①该推论是否从临床科研中获得；②暴露于该因素和发生疾病间关联强度如何？③不同作者、不同地区用不同研究方法所获结论是否一致；④暴露是否先于发病；⑤有无剂量效应梯度；⑥关联的流行病学意义；⑦关联的临床意义；⑧关联的特异性；⑨关联是否与以前证实的关联类同。

第四节 临床流行病学的研究内容与方法

从临床流行病学研究所涉及的范围看，是从健康发展成疾病乃至转归的全过程所遇到的各种临床问题。但归纳起来主要有病因研究、诊断试验评价和临床试验。

一、病因学研究

有关病因研究历史上已有很多典型的范例。例如：Herbst 关于阴道腺癌病因研究。1970 年 Herbst 医师报道了 1966~1969 年间 Vincent 纪念医院 7 例 15~22 岁的女青年患阴道腺癌，经过历史回顾，在青年女性中阴道腺癌为非常罕见的疾病，在同一医院 3 年内出现 7 例患者，实属罕见。是否有特殊的原因导致该病的发生率上升？这一病因学线索引起了 Herbst 医师的兴趣。并对已经发现的 7 例患者和 Boston 另一个医院 1969 年发生的一例 20 岁阴道腺癌患者着手进行病因学调查。

调查方法：每个阴道腺癌患者配 4 个对照，对照从病例出生医院的出生记录中获取。匹配的原则为与病例出生日期不超过 5 天的女婴。调查的因素为：是否用阴道刺激物、阴道冲洗、阴道塞等局部刺激物，性交史、服用避孕丸、母亲妊娠期的情况及母亲的情况（包括病例及对照出生时的母亲年龄、母亲吸烟情况、此次怀孕时的出血、使用雌激素、照射 X 线情况以往流产史以及母亲哺乳史等）。

调查结果：上述调查资料经统计处理后可见（见表 1-1）怀孕期用乙稀雌酚雌激素治疗与以后她们的女儿发生阴道腺癌具有强显著的联系（ $P<0.00001$ ）。其他有显著联系的因素为母亲怀孕时出血（ $P<0.05$ ）和以前流产史（ $P<0.01$ ）。所有服用过乙稀雌酚的母亲都是在妊娠头三个月治疗时因出血或以前有流产史开始服用。

根据上述调查结果可以认为，母亲妊娠早期服用乙稀雌酚，增大了她们女儿出生多年后发生阴道腺癌的风险。其他两个有关联的因素均是导致使用乙稀雌酚的原因，应属于间接联系。Herbst 的研究设计为病例-对照研究，在短期内找到并初步验证了阴道腺癌的病因学线索，成为临床医师应用流行病学病因研究方法进行病因研究的典范。

表 1-1 病例与对照部分调查结果摘要

病例号	母亲年龄		母亲吸烟		怀孕出血		以往流产史		使用雌激素		母亲哺乳		照射 X 线	
	病例	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	否	0/4	有	1/4	有	0/4	有	0/4	否	1/4
8	26	28	有	3/4	否	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	0.53	4.52	23.22	2.35	2.35	0					
χ^2			0.50	<0.05	<0.00001	0.20	0.20							

寻找病因线索是病因研究的重要前提，这些线索多数为临床医师在临床的医疗实践中不断发现，也可在医学期刊的个案报道中发现一些重要的病因线索。在获得病因线索以后，即可形成明确的病因学假设，并通过一系列的病因学研究方法对假设加以验证，最终确定所研究因素与疾病的因果关系。病因学研究方法可分为描述性、分析性和实验性研究。

1. 描述性研究方法 描述性研究方法是通过病因学调查和研究，描述疾病和病因在不同时间、不同地区（空间）和不同人群中的分布特征，从分布规律中找出有关的病因学线索，以便形成病因学假设。疾病分布的描述不仅是进行病因研究的基本方法，也是必不可少的一个环节，在临床资料的分析和论文报告中也是一种常用的基本方法。描述性研究的方法主要为现况调查，有关现况调查的具体方法在第四章已做介绍，不在赘述。

2. 分析性研究方法 分析性研究方法是比描述性研究方法更深入的一类病因学研究方法。它包括病例对照研究和队列研究。病例对照研究属于回顾性研究方法，通过病例组和对照组危险因素暴露水平的调查，估计各研究危险因素暴露所致的患病风险（优势比，Ods Ratio, OR），由于回顾性研究难以避免存在回忆偏倚，因此，其论证病因的强度具有一定局限性，在整个病因研究过程中只能起到提出病因学线索或初步验证病因学假设的作用；队列研究是前瞻性研究，基线调查后通过若干年的随访观察，比较暴露组和非暴露组的发病或死亡率，计算相对危险度（Relative risk, RR）。队列研究的偏倚比病例对照研究小，可起到验证病因假设的作用。分析性研究方法的具体内容参见第四、五章。

3. 现场干预试验 现场干预试验的目的是为了观察和评价干预措施的效果。其基本方法是选择一组有代表性的人群，按随机化原则分成试验组和对照组，试验组施加干预措施，经过一段时间的随访观察后计算两组的发病率，若试验组的发病率显著低于对照组，提示干预措施可使所要预防疾病的发病率显著降低，干预措施有效；若两组间发病率无显著差异，提示干预措施无效。如：在军训伤的干预试验中，在一个团可采用整群抽样的方式选择两个营，随机分成试验组和对照组，试验组给予改善训练环境、调整训练计划进行科学训练等综合的干预措施，对照组按常规方法进行训练，如试验组军训伤的发生率显著

低于对照组，则提示综合干预措施有效，否则，提示干预措施无效。

二、筛检和诊断试验评价

筛检和诊断是临床医师在临床实践中经常面临的工作。现代医学的发展为临床诊断提供了越来越多的诊断手段和方法。一个经验丰富的临床医师会根据各种现有筛检和诊断方法的效能合理选用，而诊断效能的掌握除了个人在临床工作实践中积累的经验外，更主要的是来源于各种诊断方法的客观评价。

诊断和筛检试验评价是从群体医学的角度，对用于临床筛检和诊断方法的诊断效能做出客观的评价。当新的诊疗方法需要在临床实践中推广应用前，几种已经推广应用的诊断方法间进行诊断效能的比较以及诊断截断点有待调整时均需应用筛检和诊断试验评价。临床医师可根据评价结果，了解和掌握各种诊断方法的真实性和可靠性指标，以便在临床实践过程中合理应用。

1. 评价基本方法 选择一组某病的可疑患者，同时接受待评价的诊断方法和一种可靠的诊断方法（金标准）检查，将两组诊断结果汇入四格表，计算敏感度、特异度、预告值、准确度、似然比和尤登指数等真实性评价指标，同时进行可靠性评价。临床医师可通过上述真实性指标，综合判断受试诊断方法的效能。诊断和筛检试验的基本统计格式如表 1-2 所示。

表 1-2 诊断结果汇总表

诊断试验	标准诊断法		合计
	患某病	未患某病	
阳 性	真阳性 (a)	假阳性 (b)	a+b
阴 性	真阴性 (c)	假阴性 (d)	c+d
合 计	a+c	b+d	a+b+c+d

2. 评价指标 诊断试验的评价指标有真实性 (validity) 和可靠性 (reliability) 两类。

真实性指标又称正确性，是测量值与实际值符合的程度，包括：灵敏度 (sensitivity, Se)，又称真阳性率，反映检出患者的能力。特异度 (specificity, Sp) 又称真阴性率，反映鉴别非患者的能力。误诊率 (mistake diagnostic rate, α) 又称假阳性率，反映诊断中出现误诊的概率。漏诊率 (ommission diagnostic rate, β) 又称假阴性率，反映漏诊的概率。准确度 (accuracy, Ac) 尤登指数 (Youden index, YI) 又称正确指数，是综合性指标。尤登指数值在 0~1 之间波动，其值越大，诊断试验的真实性越好。阳性预告值 (positive predictive value, +PV) 反映阳性结果中预示患病的概率。该值越大，提示阳性结果诊断为有病的准确度越高。如该诊断方法的阳性预告值若为 85%，即表明受检者患病的概率有 85%。阴性预告值 (negative predictive value, -PV) 反映阴性结果中预示无病的概率。该值越大，提示阴性结果判断为非病的准确度越高。预告值是不稳定指标，易受受检对象的患病概率影响。

可靠性评价指标又称可重复性、精确度。是在完全相同的条件下，进行重复操作获得相同结果的稳定程度。可靠性的评价主要是检验测量变异的大小，其评价指标有：

(1) 标准差、变异系数：对于检测结果为计量资料的试验，可靠性可用这两项指标

表示。

(2) 观察符合率：即用两名医师对同一组受检对象诊断观察结果的符合率来表示，该指标适用于观察结果为记数资料时。

(3) Kappa 值：是评价诊断试验可靠性的常用指标，是实际符合率与最大可能符合率之比。

3. 诊断试验的评价原则 诊断试验的评价应严格遵循评价原则（参见第七章）。

三、治疗试验（临床试验）

治疗是临床医疗工作的主要内容，它直接影响到疾病的转归。现代治疗方法的快速进展与治疗效果的客观评价具有十分密切的关系。治疗手段或药物的疗效和毒副作用无一不通过严格的临床试验。因此，新药在批量生产，投放市场前，按我国国家医药管理局规定，必须分三期进行临床试验。

治疗试验研究的内容与范围包括：①新药物、新方法的临床疗效评价。②评价几种治疗方法疗效的优劣。③新治疗措施副作用的评价。④病因研究。其特点是以病人为研究对象，必须设立对照，是一种人为的干预性措施，属于特殊的前瞻性研究。

临床试验的实施方法应根据临床具体情况、医德规范以及知情同意原则通过不同形式实施，但随机对照试验（randomized control trial, RCT）是国际公认的标准模式。但在临床研究中，由于受到各种条件的限制，并非每种疗法均可采用随机对照试验。

疗效测量 疗效测量是治疗试验的关键问题。在实施过程中，应注意①测量指标的选择应注意关联性和客观性。②测量方法的选择应注意敏感性、特异性、重复性、和实用性。③测量的时间应注意代表性，测量空间应有明确的规定，保证测量对象的全面和准确。④要有严格的测量质量控制措施。

随机对照和安慰剂对照治疗试验由于对照组得到的治疗机会和疗效与试验组存在差距，从另一个角度看，治疗组承担的风险可能大于对照组，因此应特别注意医德问题。如一些危重病人和需具有较大风险的手术治疗时，不宜进行。

四、预后因素的研究

某些致病因素既是发病的危险因素，又是与预后有关的因素，如吸烟、脂代谢紊乱和高血压是冠心病的危险因素，可使冠心病的患病风险增加，但对于已发病的冠心病患者，这些因素仍然影响着冠状动脉硬化进度、狭窄的进展程度以及心肌梗塞和猝死等冠状动脉事件的发生。除此之外，对疾病的自然转归过程的干预手段，如疾病的二、三级预防，与疾病的预后也密切相关。这些与疾病预后有关的因素通称为预后因素。描述性和分析性研究方法均可用于预后因素的研究。随着研究的深入，近年来预后研究的评价指标范围不断扩大。如：以往多以并发症的发生、生存期作为预后评估的主要指标，近年来却逐渐扩大到以劳动力恢复、生活质量和生命丢失年等多项评价指标进行综合评价。

五、其他

1. 医院管理 医院有许多规章制度，对其合理性可进行有效评估，为医院管理提供依据。

2. 卫生决策 卫生决策对卫生事业具有重大影响，卫生决策的制定应根据民众卫生保健的需求，卫生需求细致的调研。如：医疗保险和公费医疗是近年来卫生部着手改革的问题，是重大的卫生决策。相应法规的制定，每一条款都需要经过认真细致的调研工作。

3. 临床决策分析 即对临床诊断、治疗、管理措施的合理性、有效性进行事先和事后的分析,以便作出最佳决策,提高决策水平。

第五节 临床流行病学对临床医学发展的影响

一、促进临床诊断和治疗水平的提高

1. 临床决策分析的普及和规范的临床流行病学研究方法的应用,使临床实践更为合理、科学、高效和经济。

2. 临床流行病学关于疾病自然史的观点,促进了认识疾病的全貌,有利于提高防治效果。

3. 临床不一致性和临床病人依从性的研究提高了诊断的准确性和治疗效果。

二、促进临床科研的繁荣和水平提高

1. 规范的方法临床科研设计更合理,结论更可靠。

2. 临床流行病学研究方法的普及使从事临床科研人员的综合科研能力有了明显提高。

(黄久仪编 李良寿审)

作业题: 1. 什么是临床流行病学?

2. DME 分别代表什么?有何意义?

3. 临床流行病学研究的常用研究方法有那些?

第二章 流行病学病因概念

- 自学要点：1. 了解流行病学病因概念的特点。
2. 掌握多病因概念的内容。
3. 掌握病因论证的内容、方法和原则。

病因 (cause of disease) 是疾病的特异性诊断、针对性治疗和预防的主要依据，因而病因研究过去，现在和将来都是医学各学科研究的共同焦点。但是，各学科根据自身的历史传统，对病因的理解、研究的重点领域以及研究方法均各不相同 (图 2-1)。流行病学认为凡能导致个体发病，或随其暴露，特别是暴露强度增加而人群发病率水平亦上升的因素均可能为致病因素。

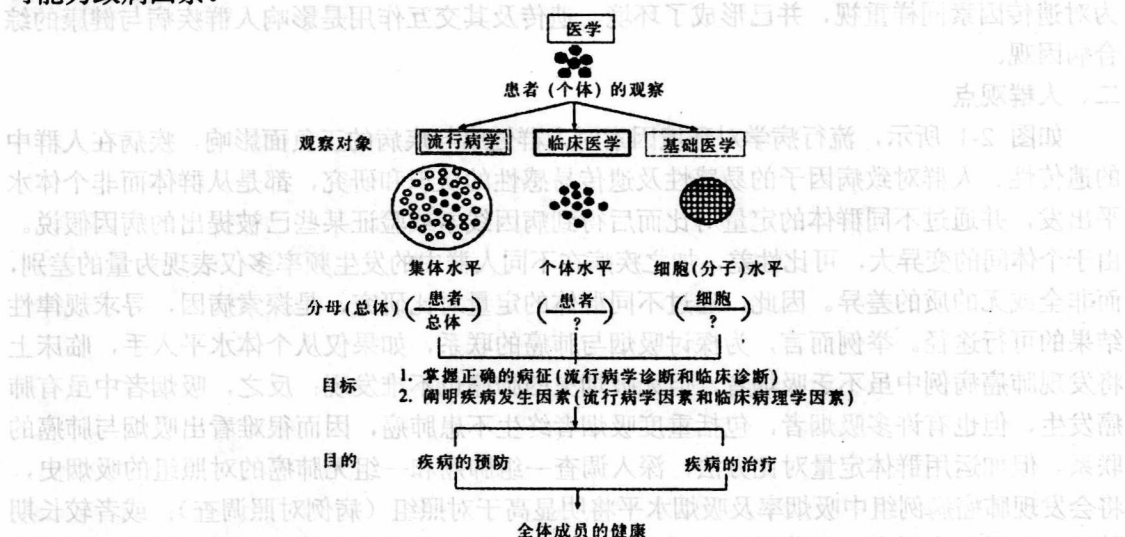


图 2-1 流行病学观察方法的特征
(与临床医学、基础医学比较)

第一节 流行病学病因概念特点

作为宏观医学的流行病学，其对病因的认识有以下特点：

一、生态学观点

生态学是研究生物体或宿主及其与环境的关系的科学。流行病学重视环境因素对人群疾病与健康的影响，并认为人类疾病的致病因子，大多来自环境之中，并发现环境中同样存在着有利于人群健康的因素 (保护因素)。对环境的内含也在深化，既包括社会环境、自

然环境，也包括精神心理环境；既注意大环境（直至宇宙空间），更重视微小环境（如工作场所，家庭和其他生活环境）对人群健康的影响。为了深入研究环境因素与人群疾病、健康的影响关系，环境流行病学（Environment Epidemiology）已作为流行病学分支学科而存在。早在 1885 年霍乱弧菌还未被发现，John Snow 对当时伦敦霍乱流行成功调查和确定污染水为霍乱病因，堪称环境流行病学的先驱，随着世界工农业的发展，为人们的生活创造了丰富的物质条件，但也引发了一系列问题。特别是随着世界人口的巨增，土地森林资源开发，工农业生产特别是现代化学工业的发展，许多有利人们生存和健康的自然环境遭破坏，三废（废气、废水、废渣）排放导致环境污染，各种对人类健康存在潜在威胁的化工产品大量渗入人们的衣、食、住、行各个领域，环境与人类疾病和健康的关系日益重要，保护环境与治理环境已成为全人类面临的挑战，也是预防保健领域的一项长期而艰巨的任务。

作为生态体系中的宿主人群，其对环境因素的反应性、易感性、免疫性等疾病发生中同样具有重要作用。特别是随着遗传流行病学、分子流行病学的深入，各种疾病相关基因、遗传易感性标志物的发现，流行病学病因研究已从既往较偏重于环境因素而转变为对遗传因素同样重视，并已形成了环境、遗传及其交互作用是影响人群疾病与健康的综合病因观。

二、人群观点

如图 2-1 所示，流行病学对环境因素对人群健康与疾病的正负面影响，疾病在人群中的遗传性、人群对致病因子的易感性及遗传易感性的认识和研究，都是从群体而非个体水平出发，并通过不同群体的定量对比而后得到病因线索或验证某些已被提出的病因假说。由于个体间的变异大，可比性差，加之疾病在不同人群中的发生频率多仅表现为量的差别，而非全或无的质的差异。因此，通过不同群体的定量对比研究，是探索病因，寻求规律性结果的可行途径。举例而言，为探讨吸烟与肺癌的联系，如果仅从个体水平入手，临床上将发现肺癌病例中虽不乏吸烟者，但无吸烟史的肺癌也不难发现；反之，吸烟者中虽有肺癌发生，但也有许多吸烟者，包括重度吸烟者终生不患肺癌，因而很难看出吸烟与肺癌的联系。但如运用群体定量对比方法，深入调查一组肺癌和一组无肺癌的对照组的吸烟史，将会发现肺癌病例组中吸烟率及吸烟水平将明显高于对照组（病例对照调查）；或者较长期随访一组吸烟人群和一组非吸烟人群，将会发现吸烟组的肺癌发病率或死亡率明显高于非吸烟人群（队列研究或群组研究），从而得以确定吸烟与肺癌的联系。

群体系由于个体构成，但两者又有许多重要差别。如群体患病或死亡的危险性可以用率来测量和估计，而个人的最终结局则表现为“患某病或不患某病”、“死于某病或未死于某病”的全或无关系，因而近年有人对流行病学病因研究中将群体研究结果应用于个体危险性的估计提出质疑。鉴于结局未出现前，目前尚无法对个体危险性作出精确估计，因而借用群体研究结果仍是唯一可行的办法，虽然它不是很精确的，但也不是毫无依据毫无意义的。实践是检验真理的标准，近年来通过筛选高危人群而给予重点干预，收到不同程度效果，也说明调查或筛选高危人群或个体还是有一定流行病学意义，自然不能因此而忽视其局限性。

三、多因素病因（multiple-factorial etiology）概念

在细菌学发展初期，由于每种传染病都可以分离到相应的病原体，所以逐渐形成了病

原体是传染病发生的决定性因素，即单因素病因的概念。随着医学科学技术的发展，人们认识到由单因素决定疾病的发生与否的情况是很少的，绝大多数情况下，疾病的发生受多种因素的制约，传染性疾病是这样（如结核病），非传染性疾病更是这样。

多因素概念的内容包括：

1. 一病多因 如肺癌除与吸烟有关外，空气污染、某些职业因素，如铬、石棉尘埃等暴露也均有关。冠心病的主要致病因素有高血压、吸烟、高血脂及遗传因素等。

诸因素间常表现协同（相乘、相加）或拮抗作用。

相乘模型，表现为：

$$OR_{AB} - 1 > (OR_A - 1) + (OR_B - 1)$$

$$OR_{AB} \geq OR_A \times OR_B$$

例如 Wagner 等（1980）报告，石棉工人患肺癌的相对危险度为 5，吸烟者患肺癌的相对危险度为 11。若两种因素同时存在，则患肺癌的相对危险度为 53，很接近于相乘模型。

表 2-1 石棉吸烟与肺癌的联系

吸烟	石棉	肺癌死亡 RR
—	—	1
—	+	5
+	—	11
+	+	53

相加模型，表现为

$$OR_{AB} \geq OR_A + OR_B - 1$$

$$OR_{AB} < OR_A \times OR_B$$

如在一项肝癌病例对照调查中，有精神创伤史者的 OR 为 1.94，有饮酒史者的 OR 为 1.48，兼有两者的 OR 为 2.74。

拮抗作用，表现为

$$OR_{AB} < OR_A \text{ 或 } OR_B$$

例如在上述肝癌病例对照调查中，饮酒者 OR 为 1.48，HBV 免疫者 OR 为 0.14，饮酒兼 HBV 免疫者 OR 为 0.28，饮酒与 HBV 免疫表现为拮抗。

环境因素遗传因素交互作用正是当前非传染性疾病病因研究的热点。

2. 一因多病 在非传染性疾病中，有些疾病具有共同的致病因素，因而一种病因可引起多种疾病。例如吸烟不仅可以引起肺癌，而且据平山雄在日本的调查发现，吸烟与喉癌、口腔癌和咽癌、肺癌、肺气肿、食管癌、胃溃疡、心脏病等的死亡危险度上升均有关。

3. 多因多病 即一组疾病中，有两项或两项以上的共同致病因素。例如高血压、冠心病、胃溃疡均可能与吸烟、持续性情绪紧张、性格类型等因素有关。

病因链：一种疾病的发生常是多种致病因素先后或同时连续作用的结果。例如冠心病的发病过程中，几个阶段，都有几种危险因素参与，不同阶段的危险因素组成也不完全相同。