

中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材

全国高等医学院校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

临床流行病学

主编 彭晓霞 冯福民
主审 詹思延

Clinical Epidemiology



北京大学医学出版社

中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材
全国高等医学院校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

临床流行病学

Clinical Epidemiology

主 编 彭晓霞 冯福民

主 审 詹思延

副主编 韩 松 任泽舫 余红平

编 者 (按姓名汉语拼音排序)

冯福民 (河北联合大学公共卫生学院)	彭晓霞 (首都医科大学)
韩 松 (沈阳医学院)	任泽舫 (中山大学中山医学院)
何 燕 (首都医科大学)	唐晓君 (重庆医科大学)
胡贵方 (南方医科大学)	余红平 (桂林医学院)
李 云 (河北联合大学公共卫生学院)	张 莹 (沈阳医学院)
刘 芬 (首都医科大学)	

北京大学医学出版社

LINCHUANG LIUXINGBINGXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

临床流行病学 / 彭晓霞, 冯福民主编.

—北京: 北京大学医学出版社, 2013. 12

ISBN 978-7-5659-0738-8

I . ①临… II . ①彭… ②冯… III . ①临床流行病学—
教材 IV . ①R181.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 315036 号

临床流行病学

主 编: 彭晓霞 冯福民

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 董采萱 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 13.75 字数: 388 千字

版 次: 2013 年 12 月第 1 版 2013 年 12 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0738-8

定 价: 26.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医学院校临床专业本科教材评审委员会

主任委员 王德炳 柯 杨

副主任委员 吕兆丰 程伯基

秘 书 长 陆银道 王凤廷

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

白咸勇 曹德品 陈育民 崔慧先 董 志

郭志坤 韩 松 黄爱民 井西学 黎孟枫

刘传勇 刘志跃 宋焱峰 宋印利 宋远航

孙 莉 唐世英 王 宪 王维民 温小军

文民刚 线福华 袁聚祥 曾晓荣 张 宁

张建中 张金钟 张培功 张向阳 张晓杰

周增桓

序

北京大学医学出版社组织编写的全国高等医学院校临床医学专业本科教材（第2套）于2008年出版，共32种，获得了广大医学院校师生的欢迎，并被评为教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材。这是在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，我国高等医学教材建设的一个重要成果。为配合《国家中长期教育改革和发展纲要（2010—2020年）》，培养符合时代要求的医学专业人才，并配合教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材建设，北京大学医学出版社于2013年正式启动全国高等医学院校临床医学专业（本科）第3套教材的修订及编写工作。本套教材近六十种，其中新启动教材二十余种。

本套教材的编写以“符合人才培养需求，体现教育改革成果，确保教材质量，形式新颖创新”为指导思想，配合教育部、国家卫生和计划生育委员会在医药卫生体制改革意见中指出的，要逐步建立“5 + 3”（五年医学院校本科教育加三年住院医师规范化培训）为主体的临床医学人才培养体系。我们广泛收集了对上版教材的反馈意见。同时，在教材编写过程中，我们将与更多的院校合作，尤其是新启动的二十余种教材，吸收了更多富有一线教学经验的老师参加编写，为本套教材注入了新鲜的活力。

新版教材在继承和发扬原教材结构优点的基础上，修改不足之处，从而更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。除了内容新颖、严谨以外，在版式、印刷和装帧方面，我们做了一些新的尝试，力求做到既有启发性又引起学生的兴趣，使本套教材的内容和形式再次跃上一个新的台阶。为此，我们还建立了数字化平台，在这个平台上，为适应我国数字化教学、为教材立体化建设作出尝试。

在编写第3套教材时，一些曾担任第2套教材的主编由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前两套教材的作者为本套教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们所作出的贡献，我们表示衷心的感谢。

尽管本套教材的编者都是多年工作在教学第一线的教师，但基于现有的水平，书中难免存在不当之处，欢迎广大师生和读者批评指正。

王德炳 柯杨

2013年11月

前 言

临床流行病学是应用流行病学原理和方法,以患者(泛指因某种不适或症状寻求医疗帮助的一组人群,而不是仅仅指明明确诊断的病例)为研究对象,针对临床诊疗过程中存在的问题开展科学研究,为医生以及卫生管理部门提供决策证据的临床研究方法学。真实的临床研究将切实推动临床诊疗技术的发展,改善临床结局,提高人们健康水平与生存质量,节约医疗成本。

我国从20世纪80年代就针对临床医学生开设了流行病学、临床流行病学、医学统计学等方法学相关课程。30余年后,在国际学术平台上比较我国临床研究的产出与质量,虽然进步突出,但总体水平仍有待提高。越来越多的临床专家与临床流行病学工作者在分析中国临床研究面临的问题和劣势时均提到:我国临床医生的研究方法学培训不足。那么,影响临床科研方法学培训效果的关键因素是什么呢?

事实上,我们不妨从教育的三个基本要素——教师、教材与学生来分析这一问题。学生是教育的主体,学习的源动力则是兴趣。可我们的学生或临床医生仍面临困惑——医生会看病就可以了,为什么还要做科研?诚然,会看病是一个临床医生的基本要求,但循证医学的创始人David曾说“科研确实可以用于改善医疗保健”。事实也是如此:没有科学研究,就无法推动医学实践的进步。因此,好医生是应该有从事科学研究的兴趣与需求的。

再说教师,我国目前承担临床流行病学教学任务的教师大多为公共卫生学院的流行病学工作者,正如本书的编委组成一样。虽然我们自身在本科生阶段都接受过临床医学的培训,但临床实践的缺乏却会给我们如何指导或帮助临床医生找到有效的科研方法带来一定的局限性。*Clinical Epidemiology: The Essentials*一书的作者Robert W. Fletcher,他首先是一名临床医生,然后才是流行病学家。如何弥合流行病学与临床医学之间的裂痕,在教科书编写与教学中做到立足临床实践,科学应用流行病学提供的方法学体系指导医学研究,切实提高临床研究质量,一直是我国临床流行病学工作者思考的问题。

因此,我们在编写《临床流行病学》中首先要坚持科学性原则,即介绍学科成熟的理论与方法,体现学科特点;其次要满足实践性原则,体现在内容编排便于教学实施,章节内容便于学生实践——坚持以临床问题导入,重点介绍解决临床问题的科研思路与相应的方法,可以指导学生开展临床科研实践;再者要符合适用性原则,能为不同特点、不同需求的学生提供发展空间。本教材编写强调与贯彻了循证医学的基本思想,介绍了当前临床科研的新进展与实用工具,这些新内容将有利于学生的进一步学习和发展。

鉴于临床医学本科生的课程安排特点——有些院校的学生在开设临床流行病学课

程前可能没有学过流行病学，本教材共设计 13 章。首先介绍临床流行病学的概念与核心内容；其次介绍流行病学的方法学体系；然后由构建临床研究问题入手，以临床案例导入，详细介绍基于临床问题的研究方法选择与临床研究的开展过程，重点强调研究的设计、测量与评价；此外，还介绍了如何撰写文献综述与科研计划书，以呈现完整的临床研究过程——从临床问题入手，经过文献综述，确立研究问题，选择恰当的研究方法，完成研究设计并开展研究，对研究结果进行评价，最后撰写研究报告。同时，我们希望能够向未来的医生传递基于证据的临床诊疗模式，让临床流行病学培训不仅可以培养医学生的临床科研思维，更有助于完善其临床诊疗思维，从而培养擅于思考、精通方法学、可以主动开展研究的优秀的临床医生。

有鉴于此，本教材不仅适用于临床本科生的医学教育，而且可以作为临床医生的一本重要的工具书，帮助他们在临床实践与临床研究中获得方法学支持，并践行循证医学。

本教材的编写获得了北京大学医学出版社与教材编委会的支持，尤其是本书的责任编辑董采萱博士在书稿完成过程中提供了大力支持，特致谢意。本教材的编委均来自医学院校，为从事 10 年以上临床流行病学教学与研究的中青年教师。为了完成这样一本有特色的教材，大家兢兢业业工作半年之久，反复修改，认真校对，付出了艰辛劳动。

由于我们的经验有限，书中难免有不尽如人意之处，诚恳期待应用本书的教师、医学生和临床工作者给予严格批评与无私指正。

彭晚霞 冯福民

2013 年 9 月

目 录

第一章 绪论..... 1	第三节 病因研究程序..... 69
第一节 流行病学简史..... 1	第四节 病例对照研究的设计、测量与评价..... 72
第二节 临床流行病学的提出与发展..... 3	第五节 队列研究的设计、测量与评价..... 79
第三节 临床流行病学的定义及核心内容..... 5	第六节 分析性研究的偏倚..... 83
第四节 临床流行病学的发展与挑战..... 9	第七节 观察性研究的报告规范..... 85
第二章 流行病学研究方法概述..... 11	第八节 病因研究证据的循证评价..... 87
第一节 描述性研究..... 12	第七章 诊断试验..... 90
第二节 分析性研究..... 14	第一节 诊断试验的设计..... 90
第三节 实验流行病学..... 19	第二节 诊断试验评价..... 93
第四节 理论流行病学..... 21	第三节 诊断试验标准的判断..... 96
第五节 临床研究中流行病学方法的选择原则..... 23	第四节 联合试验..... 98
第三章 构建临床科研问题..... 27	第五节 诊断试验的偏倚..... 100
第一节 临床问题的来源..... 27	第六节 诊断试验的报告规范..... 101
第二节 从临床问题凝练研究问题..... 32	第七节 诊断试验的循证评价..... 103
第三节 根据 PICO 原则构建临床研究问题..... 37	第八章 治疗效果的评价..... 106
第四章 疾病频率和疾病负担的测量..... 40	第一节 临床研究问题..... 106
第一节 比和率..... 40	第二节 临床试验概述..... 107
第二节 疾病频率和疾病负担测量的相关指标..... 41	第三节 临床试验分类..... 109
第三节 横断面研究..... 49	第四节 随机对照试验的设计、测量与评价..... 110
第四节 横断面研究的偏倚..... 54	第五节 临床试验的偏倚..... 126
第五节 横断面研究的报告规范..... 55	第六节 临床试验的报告规范..... 128
第六节 横断面研究的循证评价..... 56	第七节 临床试验的循证评价..... 130
第五章 病例报告与病例系列研究..... 58	第九章 疾病预后研究..... 133
第一节 临床问题..... 58	第一节 疾病预后及其相关概念..... 133
第二节 病例报告与病例系列概述..... 59	第二节 疾病预后研究方法..... 135
第三节 病例报告与病例系列的设计、测量与评价..... 61	第三节 疾病预后研究中的常见偏倚及其控制方法..... 147
第四节 病例报告与病例系列的偏倚..... 64	第十章 文献综述的撰写..... 150
第五节 病例报告与病例系列的报告规范..... 65	第一节 文献综述的概念..... 150
第六章 病因学研究..... 67	第二节 文献综述的撰写方法..... 152
第一节 临床研究问题..... 67	第三节 系统综述/meta 分析报告规范..... 159
第二节 病因研究的相关概念..... 67	第十一章 医学科研计划书的撰写..... 164
	第一节 临床科研项目的经费来源..... 164

第二节	临床科研计划书的内容和撰写要求	165	第三节	知情同意	182
第三节	临床科研计划书概念框架的构建	169	第四节	伦理委员会	185
第十二章	从临床研究到临床实践	171	第五节	已有伦理学法规	186
第一节	临床研究及其对临床实践的意义	171	附录		187
第二节	临床研究结果的整合	172	附录一：临床流行病学学习网络资源		187
第三节	循证临床决策	172	附录二：临床试验研究注册		188
第四节	循证临床指南	175	附录三：世界医学大会赫尔辛基人体医学研究的伦理准则		189
第五节	循证临床实践	177	附录四：临床试验保存文件		191
第十三章	临床科研伦理学要求	180	附录五：涉及人的生物医学研究伦理审查办法（试行）		193
第一节	临床科学研究的主要特性	180	主要参考文献		197
第二节	解决伦理学问题的办法	180	中英文专业词汇索引		204

第一章 绪 论

第一节 流行病学简史

一、流行病学概念

流行病学 (epidemiology) 是研究人群中疾病与健康状况的分布及其影响因素, 并研究防治疾病及促进健康的策略和措施的科学。Epidemiology 源于希腊字: “epi” 作为前缀是“在……之上”的意思; “demos” 为人口; “ology” 作为后缀, 指一门学科或科学。因此, 流行病学是基于人口学分布特征, 研究疾病和健康的一门科学。流行病学作为公共卫生的核心课程, 被视为公共卫生研究的基础方法学, 同时也是循证医学的理论基础。

二、流行病学发展史

与其他医学相关学科一样, 流行病学发展也始于人们对疾病的认识。18 世纪, 意大利医生 Bernardino Ramazzini 在《论手工业者的疾病》(*De Morbis Artificum Diatriba*) 一书中引用希波克拉底的话: “当你面对一个病人时, 你应该问他得了什么病? 原因是什么? 多少天了? 他曾吃过什么? 大便怎么样? 他是做什么工作的?” 这可能是最早的临床观察与病因调查。1707 年, 意大利医生及解剖学家 Giovanni Maria Lancisi 在《论猝死》(*De Subitaneis Mortibus*) 一书中, 详细报告了发生在罗马的一系列猝死病例的病理学调查结果, 这可能是第一项关于非传染疾病的流行病学研究。与流行病学不同的是, 人口学方法早在中世纪后期 (14 和 15 世纪) 就已获得发展, 到 17 世纪, 人口学创始人 John Graunt 已经形成了包括记录 (recording)、计数 (counting) 和基于数据的定量分析 (quantitative analysis) 等人口学方法体系。他在研究伦敦地区的死亡及死亡原因时, 重要的创新有: ①对数据来源进行严格检查, 试图解决有偏倚的记录; ②使用频率和比而不是绝对数, 从而可以进行正确的比较; ③应用方法学去解决具体问题。18 世纪, 寿命表的发明、处理随机事件与概率的数学工具的发展使基于人群的研究越来越成为可能。此外, 由于传染病的多次流行, 科学家们形成了多种传染病的病因学理论, 如 Gerolamo Fracastoro 的微生物理论 (germ theory)。

临床医学、人口学与病因学理论的提出与发展大大推动了流行病学的发展, 18 世纪末到 19 世纪初, 随着基于人群的病因研究与疾病调查的完成, 经典流行病学方法体系得以逐渐建立与完善, 包括: 观察性研究的完整过程、定量描述、建立病因假设、演绎推理和对新的发现的验证, 以及实验研究等。这一时期, 工业革命快速发展, 在工业发展的快速增长中心如伦敦、曼彻斯特、巴黎、里昂、柏林等新兴的工业城市, 人群聚集, 传染病大面积流行, 为流行病学的观察提供了现场, 使流行病学调查成为公共卫生运动的一个重要方面。1848—1854 年, 英国 John Snow 医生在伦敦霍乱流行中完成的流行病学调查被认为是流行病学历史上具有里程碑意义的研究。

在 Snow 生活的年代, 霍乱由印度向西流行。1831—1832 年, 英国暴发了第一次霍乱流行, 造成至少 60 000 人死亡。Snow 当时并不清楚霍乱是通过哪些途径传播的, 但是他并没有

接受当时的主流意见,认为霍乱像黑死病一样是经空气传播的传染病,而是在1849年和1854年的两次霍乱暴发流行中开展了流行病学调查。他创造性地使用病例分布的标点地图法,发现萨瑟克和沃克斯豪尔自来水公司(Southwark and Vauxhall Company)供水区居民的死亡人数在两次霍乱流行中几乎一样,但兰贝斯自来水公司(Lambeth Company)供水区居民在1854年的霍乱流行中的死亡人数远远低于1849年的死亡人数。与萨瑟克和沃克斯豪尔自来水公司不同的是,兰贝斯自来水公司将其水源向泰晤士河(Thames)的上游方向迁移了。据此,Snow医生推测,霍乱流行是经被污染的水传播的。Snow医生为了验证这一假设,开展了逐户的入户调查,收集每家的房间数、房间大小、常住人口数、属于哪家自来水公司,对于所有确诊霍乱的病例,要收集他家所属的自来水公司等信息。基于以上数据,可以计算得到准确的霍乱发病率与死亡率,发现萨瑟克和沃克斯豪尔自来水公司供水区居民的死亡率是兰贝斯自来水公司供水区居民的20倍。最后,Snow将污染源锁定在布劳德大街的公用抽水机上,虽然通过化学分析及显微镜观察抽水机水源样本并未得出确凿的结论,但他的研究验证了正是因为萨瑟克和沃克斯豪尔自来水公司从被污染的泰晤士河部分取水,导致霍乱发病率升高的假设。

Snow在调查霍乱流行原因的过程中,运用了对比的思想,着眼于霍乱流行的人群特征,分析不同自来水公司供水区域的人群死亡率差异(队列研究的范式),比较霍乱死亡病例与未感染霍乱人群的人口学特征及饮水水源(病例对照研究的范式);在他对可疑井水取样,试图从显微镜下获得微生物学证据未果的前提下,通过说服当地市政将抽水机手柄移走,阻止人们继续饮用被污染的井水,成功控制了霍乱的进一步流行(干预研究的范式)。而他首创的标点地图分析法在今天依然在流行病学研究中被广泛应用。

18世纪到19世纪早期,概率论与统计学得到发展,其中的代表人物Pierre Louis将统计方法应用于医学研究,他用7年时间对近2000名患者进行临床观察,统计结果发现放血疗法明显增加了肺炎和发热性疾病患者的死亡率,证明放血疗法对此类患者不但无益,可能还有害。19世纪前半叶,在欧洲发表了大量生物学、临床或公共卫生领域的定量研究论文。科学家们提出:对于不同治疗的效果比较,最好的方式是以来自同一医院的不同病房的患者为受试者,对他们进行规范管理,而受试者没有人为选择医生或治疗的可能,对每一种治疗的结果认真记录,根据统计分析(计数)结果判断哪种治疗的效果更好。

1883年显微镜问世后,微生物学得到长足发展。“科赫(Robert Koch)法则”的确立为病因学研究开辟了崭新的领域。科赫法则为:①在相同的疾病患者中均能分离出同一种病原菌,但不能在其他疾病患者或健康人中找到;②必须能在体外获得纯培养,并能传代;③这种纯培养产物接种于易感动物能引起典型疾病,并能从这种实验感染的动物中重新分离出相同的病原菌。当时,科赫法则也是流行病学研究进行因果判断的重要标准。

19世纪上半叶,美国流行病学研究充分利用新的细菌学知识和方法开展环境中病原微生物的调查、移民筛查,在传染病的控制方面做了大量工作。流行病学的先驱Wade Hampton Frost教授首先阐明了脊髓灰质炎的传播机制,为全球消灭脊髓灰质炎运动奠定了基础。他还首次阐明流感流行的自然周期;首次创建了历史性队列研究方法;首次设计了寿命表,提出“人年”的概念。1930年,他在约翰·霍普金斯大学公共卫生学院(Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health)任职流行病学教授,这也是第一个流行病学教授。

1928年,青霉素问世;1950年美国流行病学培训与服务项目(Epidemiology Intelligence Service, EIS)启动,开始系统地培训流行病学现场工作者。流行病学在传染病控制研究中取得一系列成果后,慢性非传染性疾病(肿瘤、心血管疾病、精神疾病等)的病因学研究为流行病学提供了新的发展契机。Richard Doll和Austin Bradford Hill关于吸烟与肺癌关系的研究开启了慢性病病因学研究的新领域。刚开始,关于吸烟与肺癌关系的研究,要么是纯统计学研究,要么仅仅局限于临床研究,如:Pearl首先在对保险数据进行统计分析时发现吸烟人群相

对于不吸烟人群,预期寿命明显减少;Ochsner 和 De Bakey 观察到胸外科就诊的肺癌患者中有更多的吸烟者。直到 1950 年, Dou 和 Hill 发表了基于医院病例的病例对照研究结果,显示吸烟和肺癌之间很可能存在因果关系。恰恰在这一时期,英国的男性肺癌发病率快速升高,他们考虑可能是空气污染的缘故,因为空气污染在这一时期的英国是非常严重的问题,于是他们于 1951 年启动了一项以 34 439 名英国注册医生为研究对象的前瞻性队列研究,在 1964 年首次报道了初步研究结果,确立了吸烟是许多致命性疾病的病因。然而,从方法学的观点审视这一研究,我们发现在研究初期,尚不能在动物中成功复制由于吸烟而诱发肿瘤的模式时,吸烟与肿瘤之间的病因关系并不符合科赫的病因判断法则。对非传染性疾病的病因研究推动流行病学家们重新思考用于病因推断的一般准则。Hill 于 1965 年提出因果关系标准(详见第六章病因研究),从以下几个方面进行因果判断:①关联的强度(strength);②关联的一致性(consistency);③关联的特异性(specificity);④关联的时间顺序(temporality);⑤剂量-效应关系(biologic gradient);⑥关联的合理性(plausibility);⑦关联的符合性(coherence);⑧实验证据(experimental evidence)。希尔提出的因果关系标准将科赫法则转化为病因推断中的生物学合理性。

此后,我们看到流行病学的发展极大地改变或推动了我们对于病因、时间与空间的演变以及针对主要疾病(如缺血性心脏病、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤、艾滋病等)预防与治疗的理。从 1960 年 MacMahon 的第一本《流行病学方法》,到 20 世纪 80 年代以 Kenneth J. Rothman 所著的《现代流行病学》为代表的一系列流行病学专著,标志着流行病学的成熟,在流行病学框架内,逐渐建立了完善的研究设计与数据分析的统计方法,而不是借用其他领域的应用方法和统计分析方法。

在我国,原上海医学院(现在的复旦大学医学院)苏德隆教授是流行病学的奠基人。他长期从事防疫工作,在美国学习了流行病学理论,又在英国学习了实验医学和统计学。他采用多学科的方法进行现场和实验室的研究,解决流行病学问题,并在此基础上,建立了自己的理论体系,认为流行病学并非研究自然界在其进化过程中的某一特定分支,而是研究病原、人群、环境等几个方面的相互作用。1963 年,苏德隆主编《流行病学》全国教材,系统地阐述了他的流行病学学术观点。此后,在流行病学领域中,他一直倡导采用多学科的方法进行现场和实验研究以解决流行病学问题。

第二节 临床流行病学的提出与发展

正如当初 Snow 医生将临床观察扩展到基于人群水平研究病因一样, Louis 开始将人群研究方法应用于临床领域,以评估基于患者群体水平上的治疗效果。在英国,剑桥的 John Ryle 教授从临床工作转向对社会医学的研究,成为牛津大学社会医学研究所的第一任主任,研究社会、遗传、环境和家庭因素对疾病发病率的影响,对慢性病病因研究做出了重要贡献。这一时期,流行病学方法在临床研究中的价值逐渐凸显出来,促进了一个分支学科的诞生,即临床流行病学(clinical epidemiology)。

一、临床医学与流行病学

在临床医学的培训过程中,从解剖、病理到临床轮转,观察是非常重要的手段。通过观察,首先获得对患者个体的感性认识,在已有对疾病认识的知识框架与临床经验基础上,通过演绎推理从感性认识转化为理性认识。可以看出,临床医学的实践活动中,关注个体,重视经验,多体现为定性判断。而流行病学是基于人群研究的一门学科,往往通过归纳疾病在一个人

群中的分布规律,采用定量的方法描述一种医学现象发生的概率(probability)。因此,临床医生很难理解通过人群研究获得的某项指标的平均水平,可以在针对个体患者的诊治过程中发挥重要作用。临床医学与流行病学的区别归纳于表1-1。

表1-1 临床医学与流行病学的区别

	流行病学	临床医学
研究对象	人群或高危人群	单个病例或系列病例
研究现场	基于社区筛查病例或高危人群	医院
诊断	流行病学研究一般会采用特定的定义筛选研究对象	临床医生根据实验室检查报告或尸体解剖报告做出诊断
研究内容	人群的疾病模式	个体病例疾病的发生、发展与转归
研究重点	疾病和健康	只关注患病的人
研究目的	通过研究疾病在人群中的发病模式与病因,可以对疾病的发病趋势进行预测,从而制定有效的防控措施	关注疾病的诊断、治疗与预后

David Sackett 教授指出:临床医学和流行病学是结伴而生、结伴而行的,两个学科互相关联、缺一不可,将流行病学工作者分为临床专业和非临床专业是不恰当的,克服两者分离的最好的办法是发展临床流行病学。他建议将临床流行病学定位为临床医学的基础学科,强调临床医务人员不仅应具备不断更新的医学知识,还应接受流行病学和医学统计学的知识培训。

二、临床流行病学的问世与发展

第一次在学术期刊上提出“临床流行病学”概念的是 John R. Paul 教授;他是一名传染病专业的内科医生,自1940年起担任耶鲁大学流行病学与预防医学部主任。他在1938年美国临床研究学会(American Society for Clinical Investigation)的演讲中提出临床流行病学是预防医学的一门新的基础科学,旨在从研究患者个体开始,探讨疾病生态学与公共卫生问题。他认为流行病学是在社区人群中研究疾病发生、发展规律的,而医务人员可以运用流行病学的方法,以患者个体或患者群体为研究对象,研究和解决遇到的临床实际问题。他强调:临床流行病学在研究目标、研究现场、研究对象等方面有别于经典流行病学,在临床环境下,最好是由进行临床决策的人开展临床研究或临床调查,但临床医生必须采用新的研究技术和统一的研究方法。Paul 于1958年出版了第一本《临床流行病学》教材,并开始为医学生开设临床流行病学课程。

但真正将临床流行病学研究由社区转向个体患者或一组患者,始于耶鲁大学医学院的 Alvan R. Feinstein 教授。在 Feinstein 教授的支持下,纽约州立大学在1966年建立了第一个临床流行病学研究中心(Clinical Epidemiology Research Unit)。紧接着,加拿大 McMaster 大学组建了临床流行病学与生物统计学系。20世纪70年代以后,随着临床流行病学的发展,产生了大量的临床研究证据,每年不但有几千个随机对照试验研究论文发表,关于诊断试验、预后研究与卫生保健质量评价的证据也越来越多。在美国洛克菲勒基金会(Rockefeller Foundation)的资助下成立了国际临床流行病学工作网络(International Clinical Epidemiology Network, INCLEN),网址为: <http://www.inclen.org>。到20世纪80年代,一批现代临床流行病学教材出版,标志着临床流行病学作为一门学科已日渐成熟。最具代表性的有:Robert Fletcher 等

的 *Clinical Epidemiology: The Essentials*、David Sackett 等的 *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine* 和 Noel S. Weiss 的 *Clinical Epidemiology: The Study of the Outcome of Illness*。INCLLEN 的成立极大地推动了临床流行病学在国际范围内的普及, 在全世界 34 个国家的 84 所大学建立了临床流行病学单位 (Clinical Epidemiology Unit, CEU), 其中包括我国的四川大学医学院 (原华西医科大学) 和复旦大学医学院 (原上海医科大学)。1988 年,《临床流行病学期刊》(*Journal of Clinical Epidemiology*) 创刊。

1980 年, 在洛克菲勒基金会资助下, 我国首次派出罗德诚 (华西医科大学) 等 4 名临床学者参加英国剑桥大学的临床流行病学培训班学习, 苏德隆教授主持了此次培训学习。当时, 面对研究文献数量的快速增长, 批判性阅读 (critical review) 是临床流行病学的主要内容之一。20 世纪 80 年代以来, 美国和加拿大的一些医学院不仅给医学生、住院医师和进修医生讲授这个内容, 而且科室每周举行文献评阅会, 选择最新发表在主要医学期刊的重要论文, 对其研究方法、结果和推论进行细致的审查和评论。他们学习回国后, 就把临床流行病学的原理和方法介绍到上海医科大学和华西医科大学。1983 年, 在原华西医科大学、上海医科大学和广州中医学院建立了三个 DME (Design, Measurement, Evaluation) 国家培训中心。1989 年, 我国成立中国临床流行病学工作网 (China Clinical Epidemiology Network, CHINACLEN), 1993 年成立中华医学会临床流行病学分会。经过 30 年的发展, 在全国大部分医学院校开设了临床流行病学课程, 出版了 20 余本临床流行病学教材, 为我国培养了大批临床流行病学专业人才。

第三节 临床流行病学的定义及核心内容

一、临床流行病学的定义

随着临床流行病学研究工作的深入, 临床流行病学方法学体系不断完善, 不同的学者对临床流行病学给出了不同的定义。Sackett 定义临床流行病学为: 由为患者提供直接的医疗照顾的医护人员, 应用流行病学和生物统计学方法研究疾病的诊断与治疗, 以改善健康。Fletcher 的定义为: 应用流行病学与生物统计学方法研究患者群体, 通过计数相似患者中的临床事件, 对个体患者进行预测, 且确保预测是准确的。Weiss 则定义临床流行病学为研究疾病结局的变异及其原因的科学。为我国引进临床流行病学, 并在学科发展中做出重要贡献的王家良教授给出的定义是: 临床流行病学是在临床医学的领域内, 引入现代流行病学与统计学等有关理论, 创新了临床科研的严格设计、测量和评价的临床科研方法学, 用宏观的群体观点及相关的量化指标, 从患者的个体诊治扩大到相应特定患病群体的研究, 探讨疾病的病因、诊断、治疗和预后的整体性规律, 力求排除或防止偏倚因素的干扰, 确保研究结果的真实性、重要性与适用性, 以创造临床研究的最佳证据 (知识), 并用于指导防病治病的循证医学实践。

临床流行病学作为流行病学的一门分支学科, 顾名思义, 是在介绍源于流行病学的方法学体系基础上, 推动临床科研工作者更好地解决临床实践中产生的科学问题。本书主编结合长期从事临床流行病学研究与教学的体会, 在本书中给出如下定义: 临床流行病学是以患者 (泛指因某种不适或症状寻求医疗帮助的个体或一组人群, 而不是仅仅指明明确诊断的病例) 为研究对象, 应用流行病学与生物统计学的原理和方法, 研究临床实践过程中存在的问题, 包括诊断、治疗、预后与病因等内容, 以获得真实的研究证据, 推动临床实践, 改善临床结局, 节约临床成本。

二、临床流行病学研究中的几个重要概念

(一) 总体与样本

总体 (population) 是根据研究目的确定的同质观察单位的全体。总体分为有限总体 (finite population) 和无限总体 (infinite population)。有限总体与无限总体是一个相对概念。有限总体是指在特定的时间与空间范围内, 同质观察单位个数是有限的; 无限总体则无时间和空间的限制, 其观察单位个数是无限的。如在 2013 年 1 月 1 日到 2013 年 6 月 30 日由中国肿瘤登记中心上报的所有肺癌病例就可以构成一个有限总体。如果我们要研究加碘食盐对缺碘性甲状腺病的防治效果, 此研究的同质观察对象是全国范围内的缺碘性甲状腺病患者, 由于没有时间和空间范围的限制, 因而观察单位数无限, 从而构成一个无限总体。实际研究工作中, 无论研究总体是无限总体还是有限总体, 我们往往采用抽样的方法获得一个样本 (sample) 开展研究, 基于样本研究信息去推论总体特征。本书在第三章 (疾病频率和疾病负担的测量) 详细介绍抽样方法。

(二) 变量与变异

在统计学中, 我们将每个观察单位的某项特征定义为变量 (variable)。变量的测量值组成一组具有变异性的数据, 构成研究的最基本要素。因此, 我们应该了解临床研究中存在的变异及变异来源 (表 1-2)。

表 1-2 临床研究中存在的变异及变异来源

变异水平	变异来源	举例
个体水平	个体生物学变异	研究对象年龄、身高之间的变异, 或某些生理指标会随着时间的、温度等客观环境的改变而改变, 这种变异是真实存在的
	测量方法本身的随机变异	由于测量过程中, 仪器的精度不同、人眼的分辨能力不同、气象因素变化等均可造成测量的随机误差, 从而表现为测量导致的随机变异
群体水平	个体之间的遗传学变异	亚裔人和白人之间的解剖学特征差异
	环境因素引起的变异	不同地区饮食习惯引起的变异
	测量方法本身的随机变异	
样本	抽样方法	不同的抽样方法, 导致样本与总体之间的差异大小不同
	样本含量大小	样本含量越大, 样本与总体之间的差异越小
	测量本身的随机变异	

(三) 误差与偏倚

一般情况下, 通过样本研究获得的测量值与总体真实值之间会存在一些差异, 我们称其为误差 (error)。误差是客观存在的, 因为研究样本与总体之间总会存在一些差异, 不同的研究方案、研究者, 不同的测量仪器等均会引入测量误差。因为我们开展任何研究都是为了获得可以反映真实情况的测量值, 体现疾病发生、发展与转归的一般规律, 所以我们应该能识别误差, 了解误差产生的原因及误差对研究结果造成的影响。只有这样, 我们才能在研究设计、测量与评价的各个阶段采用有针对性的误差控制措施。误差可分为随机误差 (random error) 与系统误差 (systematic error) 两大类。

1. 随机误差 在医学研究中, 个体水平的变异、抽样方法的不同、测量方法本身的随机变异等偶然性 (chance) 均可能导致研究获得的实际测量值与真实测量值之间存在一定差异,

由于这种差异的大小和方向是围绕真实值随机分布的,因此叫随机误差。随机误差是无法消除和避免的,但如果我们能认识随机误差的分布规律,可以采用统计学方法估计随机误差对研究结果的影响程度,并通过增加样本量,提高统计效率和研究的精确度(precision)。在临床流行病学研究中,样本量足够大时,随机误差服从正态分布,我们可用标准误(standard error)评估随机误差大小,并计算95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI)体现研究的精确度。标准误(s_x)与置信区间的计算公式如下:

$$s_x = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (s: \text{标准差}; \sqrt{n}: \text{样本含量的平方根})$$

$$95\%CI = \bar{x} \pm t_{(0.05, \gamma)} s_x \quad (\bar{x}: \text{样本均数}; \gamma: \text{自由度})$$

2. 系统误差与偏倚 与随机误差不同,系统误差可能导致研究结果偏离真实值,从而高估或低估真实效应,产生偏倚(bias)。偏倚是影响研究结果内部真实性的主要因素,偏倚既有方向,又有大小。相对于传统流行病学研究,临床流行病学研究更容易受到偏倚的影响。如当我们通过临床试验评价药物的临床疗效时,有的患者愿意加入临床试验,有的不愿意加入;有的患者在治疗的过程中选择退出试验并选择其他治疗;有的患者虽然坚持到试验结束,但依从性并不好。如果我们不能了解这些现象对研究结果产生的影响,即偏倚的存在,我们很可能在评价疗效时,仅关注到坚持完成试验、提供完整研究数据的患者,而高估了药物的疗效。因此,深入理解临床流行病学研究中可能存在的各种潜在偏倚、分析偏倚产生的原因及其对研究结果产生的影响,将有助于我们在研究的各个环节制定偏倚控制策略,尽量避免或减少偏倚产生的影响。事实上,在临床研究中,随机误差与偏倚总是同时存在,共同影响着研究结果的真实性与可靠性。本书在以后的章节都会针对不同研究方法可能发生的偏倚及其控制方法进行阐述,旨在让临床医学生学会如何识别偏倚、在研究中可以做到避免偏倚的发生,减少偏倚对研究结果的影响。

三、临床流行病学的核心

1972年,McMaster大学临床流行病学与生物统计学系设立了“设计、测量与评价(Design, Measurement and Evaluation, DME)项目”,授予参与培训的学员硕士学位。经过近半个世纪的发展,临床流行病学的方法学内涵不断得到扩展,由起初的批判性阅读,到引入卫生经济学方法进行临床决策分析,再到20世纪90年代后的循证医学。McMaster大学也将“设计、测量与评价项目”更名为“健康研究方法学(Health Research Methodology, HRM)项目”,但临床流行病学的核心依然是设计、测量与评价,简称DME。

(一) 设计

研究设计(design)泛指研究的计划。常用的研究范式有:定量研究(quantitative study)、定性研究(qualitative study)和定量与定性混合研究方法。在临床流行病学研究的不同阶段,我们可以根据研究问题选择定量研究或定性研究,但无论选择哪种研究范式,都要首先完成研究设计,即拟定一份研究计划。因为研究设计是一种逻辑工具,能够确保研究者在实施研究的过程中,尽可能清楚地回答研究问题或验证研究假设。

每一项临床研究设计均会涉及三个要素:产生研究问题的背景知识、与研究问题相对应的最佳研究方法以及数据收集和统计分析的方法。这三个元素贯穿了研究的整个过程。

1. 构建研究问题 我们在设计临床研究时,首先需要确定主要问题是什么?因为能回答主要问题的变量将是研究的主要结局变量,其选择决定了研究方法、测量技术的选择,样本含量与研究经费的多少等。选择研究问题时应重点考虑研究的原创性:①是否是某学科中还没有人探讨的领域?②是否已有人做过相关研究?③如果已有人做过相关研究,是否能找到新的证据?④是否有新的方法对已知知识进行补充?⑤是否将已有的技术应用在新的研究领域中?⑥

研究中是否采用跨学科或不同的方法? ⑦是否能重新诠释已有的资料? 此外, 必须考量研究的可行性, 如: 时间上是否可行? 有没有足够的经费与人力? 是否可以获得研究所需要的资料? 详细内容请参见本书第三章(构建临床科研问题)。

2. 文献综述 文献综述是在构建研究问题的工作中最常被采用的方法。通过文献综述, 可以了解相关的研究现状, 一方面避免重复别人已经做过的研究, 一方面可以借鉴别人的研究基础。此外, 文献综述有助于我们发现已有研究在理论框架与研究方法等方面存在的问题, 从而有助于完善自己的研究问题与研究设计。关于文献综述的方法, 本书在第十章(文献综述的撰写)中给予详细阐述。

3. 选择最佳的研究方法 最佳的研究方法中“最佳”二字有两层涵义: 一是指可以产生最高等级证据的研究方法, 二是指当下可行的研究方法。只有基于研究问题, 综合考虑研究方法的科学性与可行性, 才有可能高质量地完成一项研究。如何针对不同的临床研究问题, 选择最佳研究方法, 本书在第二章(流行病学研究方法概述)中进行了详细阐述。

4. 明确数据收集与统计分析方法 数据指定性变量或定量变量的赋值, 数据是提取研究信息的最小载体。研究设计时, 要考虑研究数据的来源, 是否可以获得, 获取原始研究数据的方法以及为保证原始数据的真实、正确而采取的质量控制方法等。根据数据特征, 可以选择正确的统计分析方法。本书将在第五章至第九章中对临床研究中常用的数据收集与统计分析方法进行详细介绍。

(二) 测量

测量(measurement)泛指收集研究数据的过程。在设计测量方法之前, 我们必须清楚在本次研究中应包含的变量有哪些。临床流行病学研究的变量有应变量(dependent variables)与自变量(independent variables)。自变量指由研究者主动操纵, 而引起疾病结局发生变化的因素或条件; 应变量则是研究中观察到的结局。实际工作中, 只有在实验研究中, 才使用自变量与应变量。例如, 研究血压管理对预防卒中的效果, 血压管理是自变量, 卒中发病率的改变便是应变量。在非实验性研究中, 应变量的同义词为效标变量(criterion variable), 自变量的同义词为预测变量(predictor variable)。此外, 除了自变量与应变量外, 我们还应注意研究中的调节变量(moderator variables)。调节变量介于自变量与应变量之间, 因为与自变量产生交互作用而对自变量与应变量之间的关系产生影响, 可视为第二个变量。如研究体重对心血管疾病发病风险的影响, 年龄既是影响心血管发病的独立危险因素, 又与体重之间存在交互作用, 因此, 是一个调节变量。外生变量(extraneous variables), 指在研究中不测量或不控制的变量, 假设其与应变量之间没有关系, 或者在研究中可以通过随机化的实施消除其对应变量产生的影响。如在研究血糖管理对预防卒中效果的临床实验中, 受试者的眼睛颜色等变量就可以定义为外生变量。中介变量(mediator variables)指可能影响应变量的理论性因素(隐性变量), 常常在统计时通过结构方程模型等方法进行分析。

根据研究问题与研究目的, 确定研究中需要测量的变量后, 可以设计科学的测量方法。测量指标与方法的选择也可参考以下标准: ①可通过客观方法测量的指标, 如身高、体重、糖化血红蛋白、死亡、存活、功能受损(残疾)等; ②灵敏、变异程度适宜的指标; ③有在国际范围内通行的测量方法, 遵守国际测量标准; ④制定测量的标准化操作手册, 并在数据收集过程中予以严格执行。对于需要定性测量的指标, 要开发或采用经过信度与效度评价的量表, 以保证测量结果能被同行认可。

(三) 评价

在获得研究数据后, 不仅要运用生物统计学方法对各种临床研究结果进行评价(evaluation), 而且要对研究结果的真实性、可靠性进行评价, 需要时, 还应完成卫生经济学评价。

1. 真实性评价 研究结果的真实性(validity)指研究结果与真实值之间的符合程度。真