



临床流行病学

Clinical Epidemiology

(第2版)

王蓓 主编



东南大学出版社
SOUTHEAST UNIVERSITY PRESS



临床流行病学

Clinical Epidemiology

主编 王卫华



人民卫生出版社
People's Health Press

临床流行病学

(第二版)

主 编:王 蓓

副主编:(按姓氏笔画为序)

庄 勋 张开金 李君荣 赵景波 喻荣彬

编 者:(按姓氏笔画为序)

王 蓓 东南大学

王莉娜 东南大学

庄 勋 南通大学

刘 沛 东南大学

张开金 东南大学

张徐军 东南大学

李君荣 江苏大学

李国春 南京中医药大学

陆召军 徐州医学院

周 玲 南京医科大学

金 辉 东南大学

范宝剑 哈佛大学

荆瑞巍 东南大学

赵景波 哈尔滨医科大学

高 倩 东南大学

喻荣彬 南京医科大学

主 审:汪 宁

秘 书:荆瑞巍

东南大学出版社

—南京—

内 容 提 要

本书由七所医学院医教授编写,共 16 章,主要介绍疾病的群体现象及其测量、描述性研究及其评价、病例对照研究及其评价、队列研究及其评价、临床试验研究及其评价、病因学研究及其评价、筛检与诊断试验研究及其评价、疾病预后研究及其评价、临床研究的质量控制、循证医学、临床经济学评价、医学社会学及其在临床中的应用、中医药临床研究设计及其评价、临床研究选题及设计、临床研究论文与综述的撰写及评价。本书内容丰富,实用性强。

本书可作为临床医学专业研究生、5 年制和 7 年制本科教材,同时可供临床医生参考。

图书在版编目(CIP)数据

临床流行病学/王蓓主编. —南京:东南大学出版社,2011. 2

ISBN 978-7-5641-2624-7

I. ①临… II. ①王… III. ①临床流行病学
IV. ①R181.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 019670 号

临床流行病学

出版发行	东南大学出版社
出 版 人	江建中
社 址	南京市四牌楼 2 号
邮 编	210096
经 销	江苏省新华书店
印 刷	南京京新印刷厂
开 本	787 mm×1092 mm
印 张	17
字 数	425 千字
版 次	2011 年 2 月第 1 版 2011 年 2 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 978-7-5641-2624-7
定 价	34.00 元

* 凡因印装质量问题,可直接向读者服务部调换。电话:025—83792328。

前言

临床流行病学作为一门年轻而又蓬勃发展的交叉学科,将流行病学与生物统计学原理和方法应用到临床医学的各学科中,发挥着弥合临床医学与预防医学之间“裂痕”的作用。它从群体的角度全面观察疾病与健康问题,并以临床问题为中心,指导临床科研设计和实施,科学严谨地评价研究结果,以获得真实可靠的研究结论,并进一步开展循证医学实践,在提高医学科研质量的同时,提高临床医学水平。广大临床医学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、预后判断和预防中所起的重要作用,以及循证医学理念在当今医学实践中的重要性,从而越来越多地表现出对临床流行病学知识和方法学的需求。

为了使教材内容不断更新与完善,从而有助于教学质量的提高,在认真分析和总结第一版教材使用情况的基础上,我们参阅了近年来出版的多部临床流行病学相关书籍,对本教材的修订再版原则进行了详细的讨论,并就本教材适用对象、教材特色、编写章节等问题达成了共识:(1)本教材适用对象主要为临床医学类专业七年制学生和临床医学硕士生,同时也可用于临床医学五年制本科及成人继续教育。(2)第一版各个章节的实例评价部分应保留并加以更新,使之成为本教材的特色之一,同时在各章节的编写中,尽量以案例为中心,增强本教材的可接受性和实用性。(3)增加临床经济学评价,以构成完整的临床研究评价体系,增加临床流行病学在中医药研究中的应用,以形成本教材的第二个特色。(4)依照流行病学方法体系,对各章节顺序进行适当调整。在编写过程中,充分考虑到不同层次医学生的知识背景和能力水平的差异,本教材既有流行病学和临床流行病学的基本原理、方法及其具体应用,又有相关研究领域的深入、拓宽和新进展,可供授课教师和学生根据需要有针对性地采用。前十章重点介绍临床流行病学相关概念、各种流行病学方法的应用与评价以及医学研究中的质量控制,以如何科学地进行临床科研设计、测量和评价为主线;第十一章介绍了越来越受到人们关注的循证医学和 Meta 分析方法的初步应用与评价;第十二章介绍了临床经济学评价的主要内容和方法;第十三章介绍了医学社会学主要方法在临床研究中的应用;第十四章则介绍了中医药临床研究设计及其评价。这些新增章节以及原有章节的修改完善,充分体现了本教材较为宽广的实用性。为了更好地满足临床专业研究生和临床医生科研的实际需要,在最后两章中较为系统而详细地介绍了临床科研选题以及临床科研设计书、综述和医学论文的撰写方法。

本教材的编写,得到了东南大学以及参编医学院校和各位编者的大力支持,汪宁教授作为审阅人为本教材的编写做出了总体的指导和细致的评阅,对此特致以衷心感谢。

由于主编水平有限,本教材难免会存在一些不尽如人意甚至错误之处,真诚地希望授课老师和医学生提出宝贵意见,并希望同行专家予以批评指正。

王 蓓 喻荣彬

2011年1月



第一章 绪 论	1
第一节 流行病学概述	1
第二节 临床流行病学概述	6
第三节 临床流行病学的特征	10
第二章 疾病的群体现象及其测量	15
第一节 概述	15
第二节 疾病频率测量	17
第三节 暴露和疾病关联强度的测量	22
第四节 疾病的群体现象	25
第三章 描述性研究及其评价	27
第一节 概述	27
第二节 横断面研究设计与实施	30
第三节 其他描述性研究	36
第四节 描述性研究的评价原则与实例评价	40
第四章 病例对照研究及其评价	44
第一节 概述	44
第二节 病例对照研究的设计与实施	46
第三节 病例对照研究的常见偏倚及其控制	55
第四节 病例对照研究的优点及局限性	57
第五节 病例对照研究的衍生类型	58
第六节 病例对照研究的评价原则与实例评价	60
第五章 队列研究及其评价	63
第一节 概述	63
第二节 队列研究设计与实施	65
第三节 队列研究资料分析	70
第四节 队列研究中的常见偏倚及其控制	77
第五节 队列研究的优点及其局限性	78
第六节 队列研究的评价原则和实例评价	79

第六章 临床试验研究及其评价	81
第一节 概述	81
第二节 临床试验设计与实施	84
第三节 临床试验的基本类型	93
第四节 临床试验注意事项	95
第五节 临床试验评价标准和实例评价	97
第七章 病因学研究及其评价	101
第一节 概述	101
第二节 病因研究的基本方法	103
第三节 病因学研究的评价原则与实例评价	110
第八章 筛检与诊断试验研究及其评价	114
第一节 概述	114
第二节 筛检与诊断试验评价研究设计与实施	115
第三节 筛检与诊断试验的评价	118
第四节 提高筛检和诊断试验效率的策略	129
第五节 筛检与诊断试验研究的常见偏倚	132
第六节 筛检与诊断试验研究的评价原则与实例评价	134
第九章 疾病预后研究及其评价	136
第一节 概述	136
第二节 疾病预后研究的设计与实施	139
第三节 预后研究中的常见偏倚及其控制	143
第四节 疾病预后研究的评价原则与实例评价	144
第十章 临床研究的质量控制	147
第一节 概述	147
第二节 偏倚的概念和种类	149
第三节 临床研究中的偏倚及其控制	150
第十一章 循证医学	161
第一节 概述	161
第二节 循证医学实践的步骤	167
第三节 Meta 分析	173
第十二章 临床经济学评价	186
第一节 概述	190
第二节 临床经济分析的类型	190

第三节	临床经济学的评价原则与实例评价	198
第十三章	医学社会学及其在临床中的应用	203
第一节	概述	203
第二节	医学社会学的研究方法	206
第三节	社会流行病学研究方法	210
第四节	当前医学和病患中的某些问题	212
第十四章	中医药临床研究设计及其评价	219
第一节	概述	219
第二节	中医药临床研究特点	221
第三节	中医药临床研究的主要领域及其常见设计类型	222
第四节	临床流行病学在中医药研究中面临的挑战	226
第十五章	临床研究选题及设计	232
第一节	概述	232
第二节	临床研究选题的原则	235
第三节	临床研究设计的主要方法	237
第四节	临床研究设计步骤及设计书的撰写	240
第十六章	临床研究论文与综述的撰写及评价	250
第一节	临床研究论文撰写	250
第二节	综述的撰写	259
第三节	论文和综述的评价	261
主要参考文献		263

第一章 绪 论

临床流行病学(clinical epidemiology)是 20 世纪 70 年代后期在临床医学领域发展起来的新兴学科,是一门将流行病学原理和方法应用于临床诊断、治疗、预后判断、医学决策及临床医学研究等方面的方法学,对临床医生研究临床医学问题具有重要的指导意义和实用价值。它采用现代流行病学、医学统计学、临床医学及医学社会学的原理和方法来改善临床科研和临床工作,是临床医学的基础学科。

第一节 流行病学概述

流行病学(epidemiology)是一门医学基础学科,是探索疾病病因、开展疾病防治、促进人群健康、制定公共卫生政策和策略的重要工具。流行病学以人群为研究对象,通过对人群中疾病和健康状况的分布特征及其与环境、遗传等影响因素关系的研究,探索、建立和评价疾病防治的策略和措施。因此,流行病学对在群体水平上预防、控制乃至消灭疾病起着重要作用。

一、流行病学发展简史

如同临床医学的发展一样,流行病学也是在人类与疾病斗争的漫长历史中逐渐形成并发展起来的。随着人类对疾病认识的深入和人群疾病谱的变化,流行病学作为一门学科其研究范围及应用更加广泛和成熟。

(一) 流行病学的起源

早在公元前,希腊医生希波克拉底(Hippocrates, BC 460—375 年)在他的著作《论空气、水和地区》和《论瘟疫》中就提出了“流行病观察”及“环境在疾病的发生中起重要作用”的理论,并用“流行病(epidemic)”来表示疾病的流行。希波克拉底认为,气候变化和季节特征与疾病的消长有关;通过对空气、地域和水的观察可了解环境对疾病的作用,并强调物理因素对健康和疾病的影响。两千余年来,这一观点始终是人们认识疾病的理论基础,也是希波克拉底对流行病学的重要贡献所在。中国最早在《史记》(2 300 余年前)中已用“疫”、“大疫”等来表示疾病的流行。

早年的病因学理论中的传染理论则起源于古代对病人的隔离措施,如中国早在隋唐时期为隔离麻风病人而设有“疔人坊”;意大利于 15 世纪中叶规定外来船舶需在海港停留 40 天以接受检疫。这是流行病学的最初阶段,此期流行病学仅限于对疾病的简单描写与记载,缺乏系统的分析。

1683 年显微镜的发明使科学家得以识别微生物,促进了传染理论的发展,并在距今一百多年前前发展为细菌理论。

(二) 流行病学学科形成期

自 18 世纪末至 20 世纪初,流行病学逐渐形成了独立的学科体系。此期出现了许多通



过流行病学研究而有效控制疾病的经典范例。

1747 年,作为临床流行病学的先驱,英国海军外科医生 James Lind 开展了流行病学史上第一项实验流行病学研究,对 12 名患坏血病的海员进行了分组的治疗试验,结果证实新鲜水果可预防坏血病。由于缺乏对相关疾病的了解和难以建立因果推断,直到 1920 年,坏血病才被一致认可为与饮食缺乏维生素 C 有关。

英国医师 Jenner 于 18 世纪末发明接种牛痘以预防天花。1844 年,奥地利维也纳医院的产科医生 Semmelweis 观察到有大量产妇因产褥热而死亡,他通过回顾性群体调查分析后,提出了产褥热是由于做尸检的医生因未洗净黏附在手上的感染性物质而将其带入产妇体内所致,用含氯溶液充分洗手可使产褥热的发生大大减少。该成果比李斯特的无菌术早 18 年,比巴斯德的消毒理论早 30 年。1848 年,英国医师 John Snow 对当时伦敦宽街的霍乱流行进行了详细的调查研究,应用标点地图法观察霍乱病例的分布,同时结合水泵站的供水分布,提出了宽街霍乱流行与该区水泵站供水有关,并进一步通过关闭该区域的供水泵站,使霍乱流行得到控制,从而论证了“霍乱经水传播”,该结论比从粪便分离出霍乱弧菌早了近 30 年。这一流行病学现场调查、分析与疾病控制的经典实例提示在病原不明的情况下,流行病学即可发挥其独特的作用。

17 世纪中叶,英国伦敦的医师 John Graunt 等人开始对社区的出生与死亡数字进行研究,并注意到急性和慢性疾病的死亡率在性别、城乡和季节分布等方面有差异;应用卫生统计学理论对英国的死亡率周报进行分析,提出了在死亡研究中用生存概率和死亡概率来代替绝对数和死亡比的方法;他在实践中还认识到在流行病学研究中设立比较组的必要性;编制了历史上第一份寿命表,并提出用寿命表技术来比较不同国家的健康水平。因此, Graunt 被认为是早期流行病学方法研究的先驱。18 世纪,英国统计总监 William Farr 用生命统计来研究各种公共卫生问题,他对“特异危险度”、“超额危险度”、“人年”、“生存概率”及“标化死亡率”等重要概念的提出和使用具有突出的贡献, William Farr 不仅是现代流行病学的奠基人,还是公共卫生运动的先驱之一。

在流行病学方法研究和流行病学实践取得巨大成就的推动下,1850 年,在英国伦敦首次成立了流行病学协会;1863 年,首次出现了“科学的流行病学家”的称谓。这些均标志着流行病学学科的形成,此后,流行病学作为一门独立的学科逐步走入医学生的课堂。伴随着数位流行病学奠基人的过世,1870 年,流行病学发展的第一纪元宣告结束。

此后的半个世纪,随着微生物学的发展,包括 Louis Pasteur(1822—1895)建立了微生物理论和巴氏杀菌法, Robert Koch(1843—1910)分离鉴定出结核杆菌和霍乱弧菌,并建立了确定微生物为致病因子时的 Henle-Koch 4 条原则,流行病学逐步向基于病原学单病因理论的传染病流行病学过渡。流行病学在这一时期的发展,形成了传染病在人群中流行过程的三个环节理论,即传染病的流行是由传染源、传播途径和易感人群三者共同存在所致。

(三) 流行病学学科的复兴与发展期

20 世纪上半叶,在认识到病原微生物单因素理论并不能解释所有疾病病因的前提下,流行病学研究又迎来了蓬勃发展的新时期。

1914—1917 年, Goldberger 在三所孤儿院、两所疗养院和一所监狱进行了糙皮病的人群干预试验,发现糙皮病并非传染病,而是由于膳食中缺乏某种营养素所致。该结果较 Elvehjem 鉴定出糙皮病的病因是尼克酸缺乏要早 20 年。20 世纪 30 年代,对水中氟含量与龋齿发病的研究结果促发了在美国密歇根 Grand Rapids 开展的一系列饮水加氟预防龋齿



的干预试验。

人类疾病谱的变迁促进了传染病流行病学向非传染病流行病学的发展,随着人群健康状况的改善,期望寿命日益增高,导致了与年龄相关的慢性疾病如心脏病、癌症等发病率的增加,这一现象引起了流行病学家的重视。1948年英国 Doll 与 Hill 关于吸烟与肺癌关系的病例对照研究及 1949 年在美国弗明汉(Framingham)开展的大规模心血管病危险因素的队列研究,开创了慢性非传染性疾病病因研究的新天地,对现代流行病学学科框架的建立起到了极为重要的作用,被认为是流行病学新时期的开始。

在方法学上,病例对照研究方法在 20 世纪上半叶得到快速发展和广泛应用。40 年代末,Doll 和 Hill 关于吸烟与肺癌关系的病例对照研究引导出了队列研究;1951 年 Cornfield 提出了相对危险度和比值比的概念与计算方法;1959 年 Mantel 和 Haenszel 提出了著名的分层分析法;60 年代 Miettinen 等发展了配比、偏倚、混杂及效应修饰等概念与研究技术。这些成就构成了现代流行病学方法的基本框架,而对这些方法的应用和实践,使现代流行病学呈现高速发展的趋势。

在传染病研究方面,1954 年,由 Salk 组织开展了大规模的脊髓灰质炎疫苗现场试验,该试验涉及美国、加拿大和芬兰的 150 余万儿童,不仅证实了疫苗的保护效果,并为人类最终消灭脊髓灰质炎奠定了基础。

流行病学在此期的主要特点是研究范围由传染病扩展到一切疾病和健康状况,同时表现出向整个卫生领域甚至某些非卫生领域扩展的倾向,研究方法更趋系统和精细。1983 年由 Last 主编的第一版《流行病学辞典》的正式出版标志着流行病学学科已得到了医学和公共卫生领域的广泛认可。

流行病学在其发展过程中形成了许多分支学科,且各分支流行病学正在飞速发展,如针对不同暴露因素的环境流行病学、职业流行病学和营养流行病学;针对不同疾病的传染病流行病学、肿瘤流行病学、心脑血管病流行病学、伤害流行病学;针对不同研究对象的临床流行病学、老年流行病学;使用不同研究技术和手段的遗传流行病学、分子流行病学等。各分支流行病学的基础是现代流行病学的理论和方法,而它们的共同点均是以人群为研究对象,反映了所有分支流行病学均服务于预防和控制人群中疾病的发生、改善人群健康水平这一目标。

随着流行病学应用领域的不断拓宽及研究方法的不断完善,流行病学发展的必然趋势是病因分析和干预措施效果评价并重;并同时关注测定个体暴露于危险因素后的疾病结局和衡量社区获得的干预或预防措施对疾病防治的效果。因此,流行病学不仅是医学科学研究中重要的方法学,更是促进全人群健康的重要手段。

二、流行病学定义的演变

在流行病学学科的形成与发展过程中,随着不同时期疾病谱的变化以及流行病学研究应用领域的扩大,流行病学定义也经历了一个逐步完善的过程。

流行病学的英文 epidemiology 来源于希腊语 epi(在……之中、之上)、demos(人群)和 logos(研究),可直译为“研究人群中发生的事件的学问”。

早期的流行病学被认为是研究疾病流行尤其是传染病流行的科学。1927 年 Frost 将流行病学定义为“流行病学是关于传染病的人群现象和传染病的自然史的科学……”;1931 年,Stallybrass 提出“流行病学是关于传染病的主要原因、传播蔓延以及预防的学科”。



1936年前苏联的流行病学教材中将流行病学定义为“流行病学是一门研究疾病流行的科学,它研究流行发生的原因、发展规律、熄灭条件并拟订与流行病做斗争的措施”。这些定义均侧重于对传染病的研究。

随着社会经济发展和生物科学技术进步对传染病的有效控制,全球范围内平均期望寿命大幅度提高,传染病死亡率大幅度下降,疾病谱和死因谱从以传染性疾病为主向慢性非传染性疾病为主转变。1970年,MacMahon提出“流行病学是研究人类疾病的分布及决定疾病频率的决定因子的科学”。1980年,Lilienfeld在回顾过去50年间的流行病学定义以后,他认为“流行病学是研究人群群体中疾病之表现形式(表型)及影响这些表型的因素的科学”。

在20世纪80年代,流行病学的研究目标由原来的衡量疾病的发生向着探索和评价危险因素、控制疾病、改善群体健康的目标转化。流行病学定义也演变为Last(1983年和1990年)在《流行病学辞典》中所给出的:“流行病学是研究人群中与健康相关状态和事件的分布及其决定因素,以达到控制疾病和促进健康的目的”。

目前,我国在统编教材中所采用的流行病学定义是:“流行病学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”。

三、流行病学研究方法概述

流行病学是一门应用广泛的学科,形成了一套具有严谨逻辑推理性的科学研究方法。流行病学的定义中阐述了流行病学的三阶段研究任务,即揭示疾病与健康状况的流行与分布现象,分析找出流行与分布的规律与原因,在此基础上制定预防控制疾病、促进健康的策略和措施并进行效果评价。不同阶段的研究任务需要运用不同的流行病学方法来实现。

流行病学研究方法有多种分类。按研究性质,可将流行病学研究方法分为观察性研究、实验性研究与理论性研究;按设计类型,可将流行病学研究方法分为描述性研究、分析性研究、实验性研究及理论流行病学研究;按具体的应用目的和研究对象的不同,描述性研究又主要分为现况调查(又称横断面研究)和生态学研究,分析性研究则包括病例对照研究和队列研究,实验性研究则可分为临床试验、现场试验和社区干预试验等。

描述性研究主要是描述疾病或健康状态的分布特征,起到揭示现象、为病因研究提供线索的作用,即产生和提出病因假设;分析性研究主要是起到检验或验证病因假设的作用;实验性研究则用于评价干预措施的效果,证实或确证假设;理论性研究是采用数学模型或计算机模拟,从理论上研究疾病发生、发展与转归的规律。

流行病学往往以观察为基础,首先采用描述性研究,通过对所研究疾病或健康状态及其可能的影响因素在不同时间、空间和人群间分布特征的描述,产生暴露于某因素与疾病或健康状态相关的假设。在获得了研究假设后,流行病学常常运用病例对照研究或队列研究,来观察患有所研究疾病和无该病人群中某些因素的暴露比例,或暴露于某因素与不暴露于某因素的人群中相应疾病的发生率,由此检验暴露因素与疾病发生的关系。在条件允许的情况下,可采用流行病学实验研究对从观察性研究中获得的疾病危险因素实施干预,通过评价干预措施的效果,来验证暴露因素是否是疾病发生的危险因素或病因。流行病学研究的最终目的是提出干预措施以预防疾病的发生,并评价干预措施的效果,效果评价主要采用流行病学实验方法,其中最理想的评价方法是随机对照试验,虽然有时伦理问题不可避免,但其结果最有说服力。

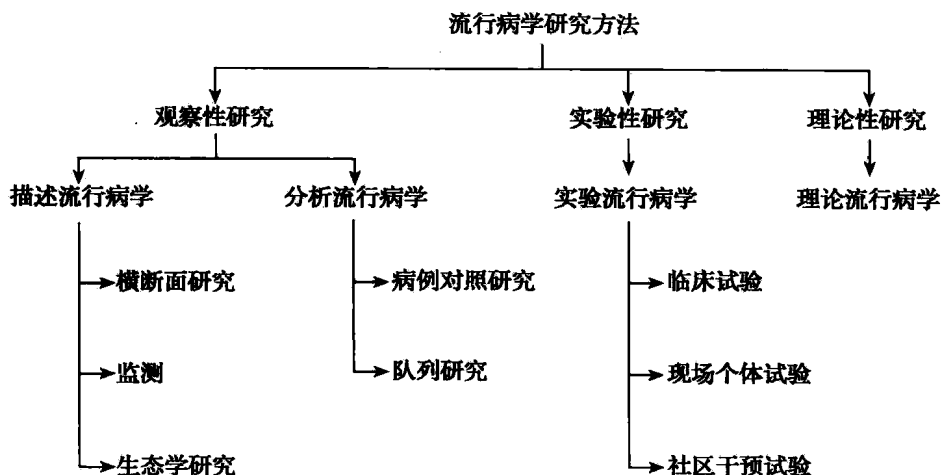


图 1-1 流行病学研究方法的基本分类

四、流行病学的基本特征

流行病学作为一门医学科学的基础学科和方法学,具有以下基本特征。

(一) 群体的特征

流行病学是研究人群中的疾病与健康状态。以人群为研究对象是流行病学区别于其他医学学科最显著的特点之一,而且这一特点在各种流行病学分支学科和研究中均能体现,如临床流行病学,所研究的不是某个病人个体,而是患有某种疾病的患者人群。流行病学的调查研究结果主要是“群体诊断”,用于发现群体中存在的与健康相关的主要问题以及产生这一问题的主要原因,从而有针对性地提出在人群中预防疾病、促进健康的策略与措施。

(二) 对比的特征

在流行病学研究中始终贯穿着对比的思想,对比是流行病学研究方法的核心。只有通过对照比较,才能呈现出不同,进而才能从中发现疾病发生的原因或线索。如对比肥胖组与非肥胖组的糖尿病发病率,对比流感疫苗接种组与非接种组的流感发病率,在两组相同疾病患者中对比两种不同治疗方案的疗效等。流行病学研究常常是针对不同的人群,如疾病人群与正常人群或亚临床人群的某种事件发生概率进行对比分析,这种比较不是对数据表面大小的直观比较,而需要经过统计学检验进行判断,这也是流行病学研究较为独特之处。

(三) 概率论的特征

流行病学很少用绝对数表示群体中疾病或健康状况的分布情况,多使用各种频率指标,如发病率、死亡率等,因为绝对数不能显示人群中发病和死亡的危险度。较稳定的频率实际上就是一种理论概率,流行病学强调的是概率,如不能因某长期吸烟者活了 90 岁而未患肺癌或某不吸烟者患了肺癌而否认吸烟是肺癌的重要危险因素,而应该从概率论的角度认识吸烟者比不吸烟者患肺癌的危险度(概率)要高很多倍。概率必须有正确的分母数据才能得到,这些分母常来源于人口统计资料或实际调查中,并且需要足够的数量和合理的分布,这样才能获得较为稳定和具有代表性的概率。



(四) 社会学的特征

社会由人群组成,人群生活在一定的社会环境中,其疾病与健康状况不可避免地被打上社会的烙印,受到各种社会环境因素的综合影响。在研究疾病的病因或预后因素时,除了要考虑研究对象的内在生物学特性外,还必须考虑其社会因素,包括职业、文化、经济收入、社会阶层、宗教信仰、生活环境等。一些疾病不单单是医学问题,而是社会问题,如艾滋病,其预防与控制需要全社会各方面的共同努力。另一方面,流行病学研究往往需要借助社会学的研究方法,如非概率性抽样、问卷的设计及其调查技巧、定性研究及分析方法等;随着社会的发展,人群健康与社会进步、经济发展的关系日益明显,因此进行决策及采取措施时,也需要运用社会手段,如加强宣传教育,改善工作和生活条件,改进卫生设施及医疗保健服务等。流行病学是医学中结合社会因素最多的学科之一。

第二节 临床流行病学概述

一、临床流行病学的基本概念

临床流行病学(clinical epidemiology)是20世纪70年代后期发展起来的一门新兴学科。与流行病学的定义一样,其概念和内涵也随着学科的发展及学者们的认识而有所不同。加拿大的临床流行病学家 Sackett 等认为“临床流行病学是临床医学的一门艺术”。美国 Weiss NS 提出“临床流行病学是医疗保健工作人员研究其观察人群中疾病结局的一门学科”。Fletcher 等认为“临床流行病学是流行病学的原理和方法应用于解决临床医学中的问题”。

国内学者对临床流行病学的定义可分为两类,一类是以流行病学家为代表的,他们认为:临床流行病学是流行病学的一个分支,是应用流行病学的原理和方法解决临床诊断、治疗和预后判断等科学研究乃至医院管理等多方面问题的一门新兴学科。另一类是以临床医学家为代表的,他们认为:临床流行病学是一门新兴的临床医学基础学科,是在临床研究和医疗实践中创造性地将流行病学方法和卫生统计学的原理与方法有机地与临床医学相结合,发展和丰富了临床医学的方法学。它的作用体现为三个方面:深化对疾病发生、发展和转归规律的认识;提高对疾病的诊断和治疗水平;在临床医学实践中进一步发展现代流行病学。

在《流行病学词典》第二版中,临床流行病学被定义为:在研究临床医学问题中进行科学观察并对其结果作出解释的一门方法学,其任务是应用流行病学的原理和方法,去观察、分析和解释临床医学中的诊断、筛检、治疗、预后以及病因等研究中所遇到的问题。临床医生掌握和运用临床流行病学方法,有助于正确处理临床观察中随机误差和系统误差的影响,提高临床观察、研究和判断的正确性。

上述各定义虽不尽相同,但总体上都认同:临床流行病学是一门将流行病学原理和方法应用于临床诊断、治疗、预后判断、医学决策及临床医学研究等方面的方法学。它采用现代流行病学、医学统计学、临床医学及医学社会学的原理和方法来改善临床科研和临床工作,是临床医学的基础学科,对临床医学研究和实践具有重要的指导意义。

临床流行病学是流行病学与临床医学相结合的产物,是现代医学适应于当代科技发展及人类需求的结果。临床流行病学运用流行病学家建立和发展起来的各种理论和方法



解决临床问题,为各类临床问题寻找科学答案,并且以当前所能获得的最佳证据来指导临床决策的制订和实施,在参考同一疾病患者群体信息的基础上,对个体病人进行诊断与治疗。

著名临床流行病学家 Fletcher 认为,临床流行病学是对单个病人作预测的科学,它运用研究病人群体的严格科学方法,对许多有类似临床表现的病人进行测量,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和随机误差造成误导的临床观察和实验方法,从而得出符合真实情况的结论。因此,每一位临床医学工作者都需要学习和掌握这一门方法学,为临床医疗实践和医学研究奠定坚实的基础。

二、国外临床流行病学发展概况

1938 年美国耶鲁大学内科学和预防医学教授 John Paul 首先提出临床流行病学的概念,他认为传统的流行病学是研究人群疾病的分布和影响因素,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,临床流行病学家是从病人中着手研究各种临床问题。虽然经历了三十多年,但未得到临床医学界的重视。直到 20 世纪 70 年代后期和 80 年代初期,通过 Sackett、Feinstein 和 Fletcher 等学者的共同努力,在临床研究和医疗实践中,创造性地将流行病学及医学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,创建了现代的临床流行病学,并从理论上阐明了临床流行病学的定义、范畴和内容。

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,他认为在本世纪中叶,几乎所有基础医学研究和绝大多数流行病学研究都是和临床密切结合的,以解决病人存在的实际问题。随后在生物医学中出现了分子生物学的革命,流行病学研究出现了近代计算机信息革命,这两场革命使得基础医学和流行病学研究越来越脱离临床,不能直接为病人解决实际问题,这是一个矛盾。如何解决这个问题,使临床研究能更深入地发展?他认为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,又将流行病学和医学统计学的原理和方法应用到临床的诊断和治疗过程中去,才能使临床研究获得深入发展。Sackett 在他的专著中将临床流行病学称为“临床医学的基础科学”,即临床医学工作者除了需要生物医学的基础知识,还需要掌握临床流行病学这门基础课,因此每位临床医师都需要有临床流行病学的基本知识。

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,以解决临床上碰到的问题,因此,临床流行病学是一门科学地解释和观察临床问题的方法学。他认为临床流行病学区别于其他医学的最重要特征是所研究的对象是完整的病人及病人群体,而不是动物或人体内的某些细胞与组织、激素与受体等个别微观世界,因此,临床流行病学是宏观研究临床问题的科学。

临床研究是在病人中进行,它有别于动物实验,许多研究条件难以控制,经常容易发生各种偏倚(bias)。要提高临床医学研究的水平,必须要有科学的方法学,因此 Feinstein 在他的专著《临床流行病学》中,将临床流行病学称为临床研究的“建筑学”,也就是临床研究的方法学。

20 世纪 80 年代初,在美国洛克菲勒基金会卫生科学部前任主任 Kerr White 和 Scott Halstead 医学博士等的资助和支持下,于 1982 年建立了国际临床流行病学工作网(Intern-



national Clinical Epidemiology Network, INCLEN)。INCLEN 的建立,大大地推动了全世界临床流行病学的发展。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),包括美国的宾夕法尼亚大学、北卡罗来纳大学,加拿大的麦克马斯特大学、多伦多大学及澳大利亚的新堡大学。5 个 CERTC 为全世界,尤其是为发展中国家培养了大量临床流行病学高级专业人才。通过它们在 22 个国家建立了临床流行病学单位(Clinical Epidemiology Unit, CEU),CEU 分布在各国的重点医科大学中,其中包括中国 2 所大学,即原上海医科大学和原华西医科大学。通过努力,各 CEU 所在国进行了大量的临床流行病学普及工作,在研究生和本科生中开设了临床流行病学课程,应用临床流行病学的新方法在临床各专业中进行了大量临床研究工作,大大提高了所在国临床研究的水平,并使 INCLEN 在所在国扩大了影响,相继建立了各自的临床流行病学工作网,如东南亚临床流行病学工作网(South East Asia Clinical Epidemiology Network, SEACEN),中国临床流行病学工作网(China Clinical Epidemiology Network, CHINACLEN)等。INCLEN 每年召开学术年会一次,并创建了国际临床流行病学工作网通讯(INCLEN Newsletter)刊物,将《慢性病杂志》改编为《临床流行病学杂志》。在 20 世纪 90 年代初,INCLEN 进入其总体计划的第二期项目,通过第二期项目,INCLEN 组织不断发展和壮大,使临床流行病学事业不断扩大,临床流行病学学科的知识得到广泛和深入地普及。

三、国内临床流行病学发展简况

中国于 1980 年引入该学科,经过我国临床流行病学工作者 20 余年的努力工作,在卫生部和中华医学学会的领导下,我国的临床流行病学得到长足的发展,目前这一新学科正在临床医学领域内发挥越来越大的作用,显示出巨大的生命力。1980 年,在洛克菲勒基金会资助下,我国有 4 位医学教授参加了在英国剑桥大学为发展中国家高级临床医师举办的为期一个月的临床流行病学研讨会,在回国后将他们学习的临床流行病学原理和方法介绍到原上海医科大学和原华西医科大学。1982—1983 年间该两校先后派遣高级临床医师赴美国、加拿大的临床流行病学培训中心进行为期 1~2 年的临床流行病学培训,这批高级医师学成回国后就成为上海医科大学和华西医科大学建立 INCLEN CEU 的骨干力量。与此同时,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,该贷款项目中有一项非常重要的项目,即临床研究的设计、测量与评价(Design, Measurement and Evaluation, DME)。DME 已成为临床流行病学的核心内容,其目的是针对目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。

世界银行贷款 DME 项目在 13 所院校中成立了 DME 组织,并在卫生部贷款办公室领导下,在上海医科大学、华西医科大学和广州中医学院建立了 3 所国家级 DME 培训中心,举办了多次全国性学习班,为全国重点医学院校培训了大量临床流行病学骨干教师。上海医科大学和华西医科大学在 INCLEN 支持下培训了相当数量并具有一定质量的临床流行病学家,两校已成为发展我国临床流行病学事业的牵头力量。此后,原北京医科大学、协和医科大学、原湖南医科大学、山东医科大学、中国医科大学、中山医科大学、原同济医科大学、白求恩医科大学、第四军医大学等 20 余所医学院校相继建立了各种形式临床流行病学/DME 单位,并对研究生和本科生开设了临床流行病学课程,不少院校还编写了相应的教材,建立了住院医师、主治医师临床流行病学继续教育短训班。世界银行贷款 DME 项目



的实施为临床流行病学在我国的普及奠定了基础。

1989年4月在卫生部直接领导下,在原华西医科大学、原上海医科大学发起下,在成都召开了首届临床流行病学/DME学术会议,在会议期间成立了中国临床流行病学工作网(China Clinical Epidemiology Network, CHINACLEN)。参加CHINACLEN的医学院校及相应机构共44所,CHINACLEN的建立是我国临床流行病学发展史上的一个里程碑,意味将有组织有领导地发展我国临床流行病学事业。第2届临床流行病学/DME学术会议于1991年4月在上海举行,参加CHINACLEN的单位已达130个。1992年4月,经中华医学会第二十届常务理事会第十二次会议审议同意组建中华医学会临床流行病学分会,并在1993年4月在广州举行的第3届全国临床流行病学/DME学术会议上正式成立了中华医学会临床流行病学分会,至此,我国临床流行病学的学术活动已正式纳入中华医学会的统一领导。全国临床流行病学的发展又有了长足的进展。《中华医学杂志》开辟临床流行病学专栏,不少应用临床流行病学方法研究临床问题的文章出现在国家一级杂志上,表明临床流行病学作为一门新兴的学科日益深入临床各领域,并逐渐为临床高级专家所接受,日益显示其重要意义。正如1995年9月在张家界召开的第4届临床流行病学/DME学术会议上,卫生部前副部长殷大奎在贺信中指出“临床流行病学是临床医学与现代流行病学、生物统计学等互相渗透、结合形成的新型边缘学科,它使临床工作者从宏观的、群体的角度来观察研究个体病人,更全面、更准确地认识疾病发生发展的规律,因此也是重要的临床医学基础学科。它对提高临床诊断治疗水平,改善病人预后,从而保障人民群众生命健康将起到不可取代的作用。正因为这样,临床流行病学这一学科被越来越多的国家所重视,并规定为一些高层次医学院校教学中必备课程,这种情况在世界上一些有名望的大学更是如此。卫生部历来重视和支持临床流行病学的发展。”

在INCLLEN的资助下,上海医科大学和华西医科大学分别从1993年和1994年开始在国内建立临床流行病学硕士生培训项目,开始招收三年制临床流行病学硕士生。采用中外合作方式培养我国高级人才,不仅为临床研究生培养开辟了一条新的道路,而且为我国培训临床流行病学高层次专门人才奠定了基础。这些都反映了我国临床流行病学正向纵深发展。

四、临床流行病学的任务与目的

在《临床流行病学工作网通讯》中,对临床流行病学的任务、临床流行病学培训的目的以及工作网的宗旨作了明确的阐述。

临床流行病学的任务是:①临床论据的评价;②评价筛检项目的效能;③建立评价临床防治措施质量的方法;④为卫生保健实施经济学评价。

对临床医师进行临床流行病学培训的目的是:①增强临床医师解释医学文献中容易混淆和互相矛盾结论的能力;②为临床医师提供确立诊断、治疗和预后决策更为合理的依据;③指导临床医师对临床措施的评价;④给临床医师提供方法,通过调查工作来研究疾病的因果关系。

临床流行病学工作网(INCLLEN)的宗旨是:“在最可靠的临床依据和最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,本工作网内的各国临床医师、统计师及社会学家需共同奋斗,以建立和维持最佳的医学研究和医学教育的能力和水平。”