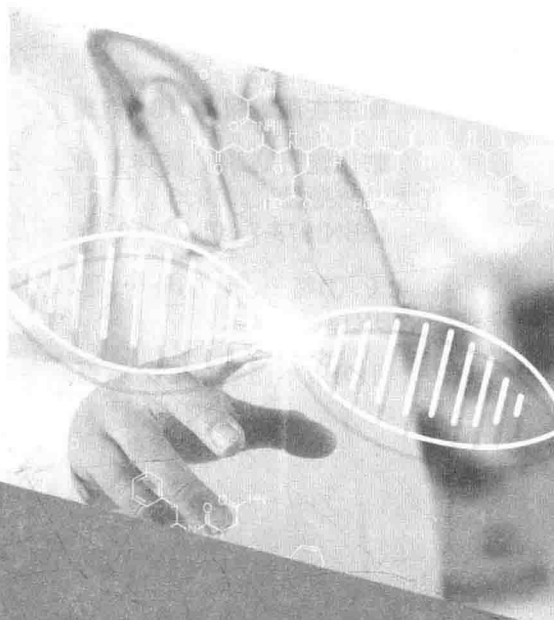


全国高等院校规划教材
供临床医学、护理学、口腔医学、预防医学、
医学检验、医学影像等专业使用



CLINICAL
EPIDEMIOLOGY

临床流行病学

(第二版)

陈 坤 / 主编



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

编委名单

主 编 陈 坤

副主编 朱益民

编 委 (按姓氏笔画为序)

王建炳 余运贤 金明娟 唐梦龄

编写说明

(第二版)

作为“临床医学专业的预防医学课程改革”系列教材之一,《临床流行病学》第一版教材自2000年1月出版以来已经使用了17个年头未再版。期间临床流行病学有了长足的发展,课程教材的实时更新与不断完善势在必行。值此再版之际,在尽量保持原版特色和结构体系的基础上,对内容进行了较大的更新和充实,以满足非预防医学类本科专业的教学需要。

本书第二版在章节上有较大改动,组织结构更为简洁、清楚。全书共分16章,除绪论外,第一章、第二章分别讨论了科研资料的来源及采集和医学科研的常用指标;第三章为疾病分布的讨论;第四章集中讨论了医学研究中的误差、偏倚及其控制方法;第五章探讨病因及病因推断问题;第六章至第十章详细介绍临床科研设计中的一般问题及各种医学科研设计方法等;第十一章(诊断试验方法的评价)、第十二章(临床疗效评价)、第十三章(药物不良反应研究)、第十四章(疾病预后的研究)及第十五章(医院感染)分别讨论了临床实践及科研中经常遇到的问题及研究方法。与此同时,为保证本书的质量,在第二版的修订编写过程中,对有关章节中涉及的案例进行了充实和更新,以引导学生学习时思考。相信本书第二版将会更符合当今医学类本科教育的实际。

本书主编陈坤,副主编朱益民,编委(按姓氏笔画为序)是王建炳、余运贤、金明娟、唐梦龄,参与编写的其他人员还有(按姓氏笔画为序)丁烨、马依拉、王兆品、叶丁、郑双双、郑睿智、莫敏佳、顾梦佳、黄秋驰、蒋曦依、景方圆、鲍成臻。

在本书第二版的修订编写过程中,参考了大量国内外同行的书籍和研究资料,并得到了校内外有关同行和专家的悉心指导,浙江大学公共卫生学院鲍成臻和唐梦龄同志承担了本书的秘书工作,在此谨向他们表示衷心的感谢!

尽管在编写过程中付出了很多努力,但鉴于我们的学识和水平,书中仍难免存在不足之处,敬请各位读者提出宝贵意见,以便将来进一步修改和完善。

陈 坤

2017年5月于紫金港

编写说明

(第一版)

本教材是国家教育部“高等医学教育面向 21 世纪教学内容和课程体系改革计划”中的“临床医学专业的预防医学课程改革”系列教材之一。针对临床医学等非预防医学专业的临床流行病学教学需要,编写了本教材,可供医学、口腔、护理等临床类医学专业学生使用。

本书以沿用多年的《临床流行病学讲义》为基础,并参考了有关专著和文献编写而成。全书共分 21 章,除绪论外,第一章、第二章分别讨论了医学科研的常用指标和科研资料的来源及采集;第三章为疾病分布的讨论;第四章、第五章着重于医学科研中的误差、偏倚等概念及其控制方法;第六章为病因的概念及其病因探索的方法;第七章至第十二章是临床流行病学的基本内容,比较详细地讨论了临床科研设计中的一般问题及各种医学科研设计方法等;第十三章(诊断试验的评价)、第十四章(正常与异常的测量与判定)、第十五章(临床防治效果的评价)、第十六章(药物不良反应的研究)、第十七章(疾病预后的研究)和第十八章(医院感染的研究),均为临床实践和科研中经常遇到的问题,对这些问题的科研设计和方法均作了论述。临床流行病学作为一门临床医学科研方法学课程,其中科研计划书与论文的撰写以及文献的利用与评价也是不可或缺的内容,在此分别作为第十九章和第二十章。

我们认为,本书虽为教材,但也可作为广大临床医务工作者、教学人员及科研人员等的参考书。限于编者的水平,本书中难免有不妥或错误之处,敬请读者提出宝贵意见。

本教材在编写过程中,浙江大学临床医学专业预防医学系列教材编委会规划并指导了编者工作,同时也得到了校内外有关同行和专家们的悉心指教;浙江大学医学院张扬及朱敏洁同志承担了本书的秘书工作,焦登鳌教授审阅了全书,在此一并表示衷心的感谢!

陈 坤

2000 年 1 月于杭州

目 录

绪 论	1
第一节 概 念	1
一、流行病学的概念	1
二、临床流行病学的定义	2
第二节 临床流行病学的发展	2
一、流行病学的历史	2
二、临床流行病学的发展	3
第三节 临床流行病学的研究方法	3
一、描述性研究	4
二、分析性研究	4
三、实验性研究	4
四、数理性研究	4
第四节 临床流行病学的特点	4
一、以群体为研究对象	4
二、受伦理道德的约束	5
三、受研究方法的限制	5
四、以预防疾病为目标	5
五、强调多学科相结合	5
第五节 临床流行病学的应用	5
一、预防与控制疾病	5
二、疾病诊断、治疗及预后评价	6
小 结	6
第一章 医学研究资料的来源和收集	7
第一节 资料的来源与种类	7
一、常规性资料	7
二、专题调查资料	10
三、背景资料	10
第二节 临床资料的性质	11
一、定量资料	11

二、定性资料	11
三、等级资料	11
四、资料类型的转换	12
第三节 影响临床资料质量的原因及其控制方法	13
一、影响临床资料质量的常见原因	13
二、资料收集的质量控制	14
第四节 数据整理与数据库建立	15
一、数据的整理	15
二、数据库的建立	17
小 结	18
第二章 医学研究常用指标	19
第一节 疾病频率测量指标的分类	19
一、率	19
二、比	19
三、比例	20
第二节 疾病频率测量的指标	20
一、发病频率测量指标	20
二、患病频率测量指标	21
三、死亡频率测量指标	22
四、预后测量指标	23
五、疾病负担测量指标	23
第三节 疾病危险度测量指标	24
一、相对危险度	24
二、比值比	24
三、现患比	25
四、特异危险度	26
五、人群特异危险度	26
六、标化比	27
七、人时数的概念和计算方法	28
小 结	29
第三章 疾病的分布	30
第一节 疾病的时间分布	30
一、短期波动(暴发)	30
二、周期性	31
三、季节性	31

四、长期变动	32
第二节 疾病的空间分布	34
一、空间的划分	34
二、疾病的聚集性	35
第三节 疾病的人群分布	36
一、年龄	36
二、性别	38
三、职业	38
四、民族、种族	39
五、行为生活方式	39
六、流动人口	40
第四节 疾病的时间、空间、人群分布的综合描述	40
第五节 疾病流行的强度	40
一、散发	40
二、暴发	41
三、流行	41
四、大流行	41
小 结	41
第四章 误差、偏倚及其控制方法	42
第一节 误差的概念及分类	42
一、随机误差	42
二、系统误差	42
第二节 偏倚的概念和分类	43
一、偏倚的分类	43
二、选择偏倚	44
三、信息偏倚	46
四、混杂偏倚	47
第三节 偏倚的控制	48
一、选择偏倚的控制	48
二、信息偏倚的控制	49
三、混杂偏倚的控制	49
第四节 效应修饰和交互作用	54
小 结	56
第五章 病因与病因推断	57
第一节 病因的概念及发展	57

一、病因概念	57
二、病因模型	58
第二节 病因研究的方法与步骤	59
一、病因研究的基本步骤	59
二、假说建立的基本方法	60
三、检验和验证假说	60
第三节 因果推断	61
一、因果关联的推断	61
二、因果推断的依据	62
第四节 因果推断的研究实例	65
一、建立病因假说	65
二、检验病因假说	65
三、验证病因假说	66
四、因果推断	66
小 结	68
第六章 描述性研究	69
第一节 概 述	69
一、描述性研究的概念	69
二、描述性研究的种类与特点	69
三、描述性研究的用途	70
第二节 现况研究	70
一、现况研究概述	70
二、现况研究的设计与实施要点	72
三、现况研究的常见偏倚及其控制	79
四、现况研究的优缺点	80
第三节 现况研究的实例	80
一、研究目的与类型	80
二、研究对象与抽样方法	81
三、研究内容和资料的收集、整理与分析	81
四、研究结论	83
第四节 生态学研究	84
一、生态学研究概述	84
二、生态学研究的类型	84
三、生态学研究的优点与局限性	85
四、生态学研究实例	85
小 结	86

第七章 病例对照研究	87
第一节 病例对照研究的概述	87
一、病例对照研究的概念	87
二、病例对照研究的类型	88
三、病例对照研究的特点	88
第二节 病例对照研究的设计	89
一、明确研究目的和研究方法	89
二、病例的选择	89
三、对照的选择	91
四、暴露的确定	92
五、样本量的确定	92
六、资料的收集	94
第三节 病例对照研究资料的整理和分析	95
一、病例对照研究资料的整理	95
二、病例对照研究数据分析的一般步骤	95
第四节 病例对照研究常见偏倚及其控制	102
第五节 病例对照研究的优点及其局限性	103
一、病例对照研究的优点	103
二、病例对照研究的局限性	103
第六节 实 例	104
一、研究背景	104
二、方法和结果	104
三、结论	106
小 结	106
第八章 队列研究	107
第一节 队列研究的概述	107
一、概念	107
二、类型	108
三、队列研究的特点	109
第二节 队列研究的设计与实施	110
一、明确研究目的	110
二、确定研究现场和研究人群	110
三、选择研究队列	112
四、样本量的估计	113
五、资料的收集与随访	114

第三节 队列研究的资料分析	116
一、率的计算	116
二、显著性检验	118
三、人时的计算	118
四、危险度的计算	118
第四节 队列研究的常见偏倚及控制	121
一、选择偏倚	121
二、信息偏倚	122
三、混杂偏倚	122
第五节 队列研究的优点及局限性	123
一、优点	123
二、局限性	123
第六节 巢式病例对照研究	123
小 结	124
第九章 实验性研究	125
第一节 实验性研究的基本概念	125
一、定义	125
二、类型	125
三、特点	125
第二节 实验性研究的设计要点	126
一、实验现场的选择	126
二、研究对象的选择	126
三、实验性研究的基本原则	126
四、样本量估计	128
五、效应指标的选择	129
六、实验性研究的注意事项	129
第三节 实验性研究的资料分析	130
一、资料分析的原则	130
二、实验性研究资料的分阶段统计分析	131
第四节 实验性研究的常见类型	132
一、随机同期对照试验	132
二、交叉设计试验	132
三、前-后对照研究	133
四、序贯试验	134
小 结	135

第十章 配比设计及应用	136
第一节 配比的概念和方法	136
一、配比的概念	136
二、配比的类型	136
第二节 配比设计资料分析	137
一、1 : 1 配对病例对照研究的数据分析	137
二、1 : R 的配比病例对照研究的数据分析	139
三、条件 Logistic 回归模型分析配比资料	140
第三节 配比的应用	142
一、病例对照研究	142
二、实验性研究	142
三、队列研究	142
第四节 配比的特点	143
一、配比的优点	143
二、配比的局限性	143
小 结	144
第十一章 诊断试验方法的评价	145
第一节 诊断试验评价的基本程序	145
一、确立金标准	145
二、选择研究对象	145
三、样本大小	146
四、同步评价	146
五、诊断价值评价	146
第二节 诊断试验评价的内容和指标	146
一、可靠性的评价	146
二、试验方法的真实性评价	148
三、真实性评价结果的统计学推断	151
四、临床参考值的确定	152
第三节 预测值	154
第四节 提高试验效率的方法	155
第五节 疾病筛检	157
一、筛检的概念	157
二、筛检的原则	157
三、筛检的评价	158
小 结	159

第十二章 临床疗效评价	160
第一节 临床疗效评价概述	160
第二节 临床疗效评价的研究类型	160
一、观察性研究	161
二、实验性研究	161
第三节 随机对照试验	161
一、基本原理	161
二、用途	162
三、特点	162
四、设计要点	162
五、优缺点	167
六、影响疗效评价的因素	167
第四节 其他研究方法	168
一、非随机同期对照试验	168
二、自身前-后对照试验	168
三、交叉试验	168
四、序贯试验	169
第五节 临床试验的分期	169
一、I 期临床试验	170
二、II 期临床试验	170
三、III 期临床试验	170
四、IV 期临床试验	171
小 结	171
第十三章 药物不良反应研究	172
第一节 概 述	172
一、药物不良反应的定义	172
二、药物不良反应的分类	172
三、药物不良反应的判断和评价	173
第二节 药物不良反应的流行特征及影响因素	175
一、我国药物不良反应的发生现状	175
二、药物不良反应的影响因素	176
第三节 药物不良反应的研究方法	178
一、上市前的药物不良反应研究	178
二、上市后的药物不良反应研究	178
第四节 实 例	181

小 结	182
第十四章 疾病预后的研究	184
第一节 概 述	184
一、疾病预后的概念	184
二、疾病预后因素	184
三、疾病自然史	186
第二节 疾病预后研究方法	187
一、疾病预后研究常用方法	187
二、研究疾病预后的指标	188
三、生存分析	189
第三节 疾病预后研究的质量控制	195
一、预后研究中常见的偏倚	195
二、临床经验判断预后的局限性	196
三、偏倚的控制方法	197
小 结	197
第十五章 医院感染	198
第一节 概 述	198
一、医院感染的定义	198
二、医院感染的诊断标准	198
三、医院感染的发展历史	199
四、医院感染的分类	199
第二节 医院感染的流行特征	200
一、医院感染流行现状	200
二、医院感染的流行过程	201
第三节 医院感染的监测与预防控制	204
一、医院感染的监测	204
二、医院感染的流行病学调查	205
三、医院感染的预防控制措施	206
第四节 实 例	207
小 结	208
参考文献	209

绪 论

临床流行病学起源于流行病学,以临床问题为内容,为解决临床医学问题及科学研究,而提供研究设计、测量和评价的基本方法和思维,是一门基础性的方法学科。

第一节 概 念

一、流行病学的概念

流行病学(epidemiology)始于人类对疾病的发生和流行规律的研究,是人类在与疾病斗争过程中逐渐发展起来的一门学科。基于不同时期人类面临的主要疾病和健康问题、学科发展的程度和人类认识的深度,流行病学的定义、研究目标和研究范围均在不断变化。《现代流行病学》第2版(谭红专,2008)给出的定义为“流行病学是研究人群中的健康相关事件或状态的分布及其影响因素,研究管理、决策与评价,以及研究如何防止事故,促进健康和提高效益的策略和措施的科学。”

现代流行病学作为一门研究人类群体医学问题的方法学,其基本含义和研究的基本内容可以概括为人群、暴露和疾病。

1. 人群

以人群(population)而不是以单一的、互不联系的个体作为研究对象,是流行病学区别于临床医学和其他医学学科的主要方面。以人群作为研究对象,是由流行病学的学科性质所决定的:首先,流行病学研究的最终目的是提高人群健康水平、预防疾病发生,因此必须掌握和研究病因(暴露)与疾病在人群中的分布特点;其次,观察和探索暴露与疾病的联系是流行病学最主要的研究内容,只有以人群为研究对象,才能对暴露与疾病的因果关系进行推论。

2. 暴露

在流行病学研究中,常把研究感兴趣的因素(研究因素)称为暴露(exposure)。例如,研究年龄与疾病的关系,年龄就是暴露因素,简称为暴露;评价一种新药的疗效时,所服用新药即为暴露。根据不同暴露水平,可将暴露分成不同等级,如研究吸烟与肺癌的关系,可以将吸烟量进行分级。

3. 疾病

流行病学中把由暴露引起的后果称为疾病(disease)(也称为反应、健康效应、结局等)。例如,研究使用电热毯与早产(流产)的关系时,使用电热毯是暴露,由此而产生的早产(流产)称为疾病。

作为现代医学领域中一门重要的应用学科,流行病学不再只是研究某些传染性疾病的流行规律,而是全面研究人类心理、生理及病理的群体现象的方法学。

二、临床流行病学的定义

临床流行病学(clinical epidemiology)是用流行病学原理和方法去设计、测量和评价临床医学中的问题,把现代流行病学与临床医学结合起来的一门医学交叉学科。该学科以临床疾病和患者为基础,探索其所属人群中疾病分布的特征、可能致病因素、转归以及评价防治措施的效果和效益,为指导临床医学研究和循证医学实践、改进医疗和保健措施等提供依据,是一门新兴的临床医学基础学科。

第二节 临床流行病学的发展

一、流行病学的历史

1. 学科形成前期

关于“流行”这一概念最初的表述见于希腊著名医师 Hippocrates 所著的 *Airs, Waters and Places* 一书中,而中国以“疫”、“疫疔”等表示疾病的流行则可追溯至 2300 余年前的《史记》。该时期对于疾病的研究尚缺乏系统的理论和分析方法,流行病学学科尚未形成,但一些相关的概念、预防措施等已构成该学科的“雏形”。

2. 学科形成期

18 世纪末至 20 世纪初,流行病学独立的学科体系逐渐形成。该阶段早期,英国医生 James Lind 运用对比治疗法,验证了其所提出的维生素 C 缺乏引起坏血病的病因假说,并开创了临床试验的先河。到了 19 世纪中叶,主要研究急性传染病的流行及其影响因素,其中以 John Snow 发现伦敦霍乱流行与饮用水的关系为典型例子。19 世纪后期和 20 世纪早期,比较不同特征人群之间的疾病率的流行病学方法已被广泛应用。20 世纪初期 Brownlee (1918)、Frost(1928)和 Winslow(1948)等对结核病的流行病学研究,为疾病多病因学说的形成和建立做出了贡献。多病因学说的建立拓宽了流行病学研究的病种范围,从研究急性(烈性)传染病扩展到既可研究急性传染病,也可研究非传染性疾病,甚至涉及营养、精神障碍、意外事故等。Merrell 和 Gorden 分别在 1949 年和 1953 年提出了健康流行病学(health epidemiology)的概念,流行病学的研究范围被进一步拓宽。

3. 学科发展期

自 20 世纪 40 年代起,流行病学经历了快速发展,主要包括三个阶段:①20 世纪 40—50 年代,以 Doll 与 Hill 关于吸烟与肺癌关系的研究和 Framingham 心血管病危险因素的研究为代表的慢性非传染性疾病研究方法的创立时期;②20 世纪 60—80 年代,流行病学在分析方法上取得了长足发展,包括混杂和偏倚的识别、交互作用的分析等;③20 世纪 90 年代至今,流行病学不断与其他学科交叉融合并形成许多新的分支学科,微观上以分子流行病学(molecular epidemiology)、基因组流行病学(genomic epidemiology)为主要代表,宏观上则出现了生态流行病学(ecological epidemiology)、空间流行病学(spatial epidemiology)等,随着大数据时代的到来,流行病学将会与许多非医学学科出现交集,不断拓宽其应用领域。

二、临床流行病学的发展

回顾整个流行病学的发展史,在已出现的优秀成果中不少是由临床医生自觉或不自觉地应用流行病学的原理和基本方法获得的。从 20 世纪 30 年代 John R. Paul 提出临床流行病学的概念到 30 年后 David L. Sackett 将流行病学与卫生统计学原理和方法与临床医学有机结合,再到 1982 年国际临床流行病学网(International Clinical Epidemiology Network, INCLEN)、国际临床流行病学资源与培训中心(Clinical Epidemiology Resource and Training Center, CERTC)等国际性的临床流行病学学习与交流平台的搭建,临床流行病学研究正在逐步实现以利用最佳临床依据和最有效的卫生资源配置改善人民健康的终极目标。

1980 年,在洛氏基金会的资助下,四名国内著名专家参加临床流行病学培训班进行学习,从此临床流行病学被引入我国。此后,原华西医科大学率先建立临床流行病学教研室,并开设了临床流行病学研究生课程。1983 年,在世界银行医学教育贷款项目“临床科研设计、测量与评价(Design, Measurement and Evaluation in Clinical Research, DME)”的支持下,我国相继建立了 13 个 DME 教学组织,3 个国家 DME 培训中心。1989 年,在首届全国临床流行病学/DME 学术会议上,中国临床流行病学网(China Clinical Epidemiology Network, ChinaCLEN)宣告建立,该网络的建立成为我国临床流行病学发展史上的里程碑。

20 世纪 90 年代,随着循证医学这一临床决策方法学的系统发展,将最佳研究成果转化为临床医疗实践的理念被不断强化,临床诊治水平不断进步,临床流行病学变革与发展也出现了新的契机。到 2015 年,中华医学会临床流行病学分会更名为临床流行病学和循证医学分会。

第三节 临床流行病学的研究方法

临床流行病学的研究方法较多,分类较为复杂,常见的研究方法多属于观察法或实验法,概括起来有以下四个类型(图 0-1)。

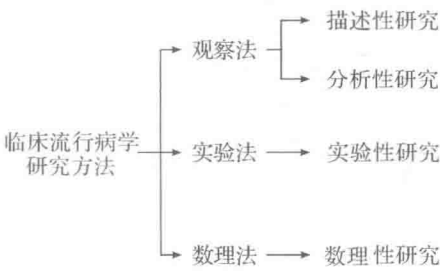


图 0-1 临床流行病学主要研究方法分类

一、描述性研究

描述性研究(descriptive study)主要有常规资料分析报告、病例报告(个案调查)与病例分析、普查与抽样调查、筛检等。描述性研究的一个共同特点是,在研究的开始阶段,一般均未设立对照组,只对确定的研究对象的某些特征(因素)进行描绘和叙述。描述性研究在时间上一般反映的是某一时刻上的状况(横断面研究),但也可以是时间序列上的纵向研究,如医院患者生存时间的随访研究。

二、分析性研究

分析性研究(analytical study)主要包括以下两种研究类型:一是队列研究,包括历史性队列研究、前瞻性队列研究和双向队列研究;二是病例对照研究。分析性研究,在设计上均设有对照组,且本质上都是一种纵向性研究。

三、实验性研究

根据其研究对象的不同,实验性研究(experimental study)可分为临床试验和社区试验。前者是一大类研究方法的统称,具有许多特定的设计与研究方法,其研究对象为临床上的患者群体;后者又称干预研究(intervention study),其研究对象来自自然人群即社区(communitiy)。

四、数理性研究

数理性研究(mathematical study)在临床流行病学中主要有数学模型和计算机仿真两类,其中数学模型即建立有关疾病的发生、发展,疾病治疗与反应及其预后等的理论模型。

第四节 临床流行病学的特点

作为一门交叉学科,临床流行病学有着临床医学与流行病学相结合的特点,概括起来有以下五个方面:

一、以群体为研究对象

流行病学研究疾病在群体中的分布和影响分布的因素,因此,其研究结果可以直接回答有关群体在暴露后,疾病如何发生或对健康有何影响的问题。只有流行病学研究才能解释群体中暴露与疾病的定量关系。

临床流行病学的研究对象是患者及其相应的患病群体,这与临床医学和传统的流行病学是不同的。临床医学注重患者个体的特点,强调的是正确的诊断、合理有效的治疗,促进健康,减少病残和死亡。传统的流行病学注重人群的健康与发病,强调的是群体的健康特点,以及对重要疾病的预防。临床流行病学则是将患者及其相应的患病群体作为研究对象,既可识别个体的特点,也可达到研究群体规律的目的。