



全国中医药行业高等教育“**十三五**”创新教材

中医住院医师规范化培训教材

流行病学与循证医学

主 编 王成岗 郭 栋

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

全国中医药行业高等教育“十三五”创新教材
中医住院医师规范化培训教材

流行病学与循证医学

主 编 王成岗（山东中医药大学）
郭 栋（山东中医药大学）
副主编 步怀恩（天津中医药大学）
闫国立（河南中医药大学）

中国中医药出版社
· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

流行病学与循证医学/王成岗, 郭栋主编. —北京: 中国中医药出版社, 2018. 9
全国中医药行业高等教育“十三五”创新教材 中医住院医师规范化培训教材
ISBN 978-7-5132-5054-2

I. ①流… II. ①王… ②郭… III. ①流行病学-高等学校-教材 ②临床医学-高等学校-教材 IV. ①R18 ②R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 136134 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010-64405750

山东百润本色印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

开本 787×1092 1/16 印张 14.25 字数 321 千字

2018 年 9 月第 1 版 2018 年 9 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978-7-5132-5054-2

定价 59.00 元

网址 www.cptcm.com

社长热线 010-64405720

购书热线 010-89535836

维权打假 010-64405753

微信服务号 zgzyycbs

微商城网址 <https://kdt.im/LIdUGr>

官方微博 <http://e.weibo.com/cptcm>

天猫旗舰店网址 <https://zgzyycbs.tmall.com>

如有印装质量问题请与本社出版部联系 (010-64405510)

版权专有 侵权必究

全国中医药行业高等教育“十三五”创新教材
中医住院医师规范化培训教材

《流行病学与循证医学》编委会

主 编 王成岗 (山东中医药大学)

郭 栋 (山东中医药大学)

副主编 步怀恩 (天津中医药大学)

闫国立 (河南中医药大学)

编 委 (以姓氏笔画为序)

王东芳 (山东中医药大学)

王均琴 (南京中医药大学)

王瑾瑾 (河南中医药大学)

井珊珊 (山东中医药大学)

崔 宁 (山东中医药大学)

韩晓春 (山东中医药大学)

窦学俊 (山东中医药大学)

主 审 史周华 (山东中医药大学)

编写说明

流行病学是一门重要的医学基础学科，是疾病预防控制、现代病因学研究、临床干预措施评估、卫生决策制定及评估的重要工具。20 世纪的后半叶，流行病学加强了与临床学科合作，流行病学的方法和理论应用于临床医学的病因、诊断、治疗和预后研究，临床流行病学学科形成。临床流行病学的发展产生了新的临床研究成果，新的成果应适时被医生采用指导临床实践，提高临床诊疗水平。1992 年诞生了一种新的医学实践模式——循证医学。循证医学的目的是将医学研究的最佳成果用于指导医学实践，提高医疗质量，促进临床医学不断发展，提高医疗资源的利用效率，更好地服务于患者。循证医学重视对临床研究和临床实践真实性与有效性的评价，是一套临床研究和临床实践的思路和方法。循证医学实践是临床医生在面对疾病的病因、诊断、治疗、预后及其他临床相关问题时的一种终身学习及自我学习的过程。

就中医学而言，古典医籍《伤寒论》是张仲景通过搜集、实践、验证和筛选大量的临床证据编撰而成，即体现了循证医学的理念。现阶段进行名老中医临床经验的总结，开展患者中医学证候特点及规律研究，临床病因、诊断、治疗及预后等研究都需要以规范的流行病学研究方法为指导。中医临床医生也需要掌握流行病学的基本方法和原理，并能够进一步运用相关方法开展中医临床研究，用循证医学的理念指导中医临床实践，因此非常有必要面向中医临床医学生开设流行病学和循证医学课程。

为适应中医住院医师规范化培训的需要和提高中医临床医生应用流行病学的原理和方法创造证据及应用循证医学思维进行循证临床实践的能力，特编写本教材。本教材的编写，从创造证据和应用证据两个角度安排内容。创造证据即主要应用流行病学、统计学、社会医学和卫生经济学等课程的方法和技术进行临床科研实践，创建临床证据；应用证据即针对具体的临床问题，

经过检索证据、评价证据、利用证据和后效评价等过程实施循证临床实践。

本书将重点放在流行病学与循证医学基本知识、基本理论和基本技能上,突出流行病学研究方法和循证医学的思维模式,理论介绍做到深入浅出,增加实例内容,既能引起学生的兴趣,又体现了实用性,使学生易于理解和掌握。全书共十六章,第一章为绪论;第二章至第七章重点介绍常用流行病学研究方法的基本原理、应用领域、实施步骤及设计要点;第八章至第十三章主要介绍如何开展临床研究创建证据及证据评价;第十四章介绍了循证临床实践过程及案例;第十五章及十六章为临床研究的选题、文献检索方法、申报书及医学科研论文的撰写方法;在附录部分介绍了临床研究的常用软件及临床研究方案的报告规范。

所有参编人员为本书倾注了大量心血,特别感谢史周华教授为本书编写提供的大力支持。

书中难免有不妥之处,期待各位专家、同道及读者提出宝贵意见及建议,请发送至 wangchg1268@163.com 邮箱。

编 者

2017年1月23日

目 录

第一章 绪论	1	三、卫生经济学评价的基本 步骤	21
第一节 从流行病学到循证医学	1	第三章 描述性研究	24
一、流行病学的形成及发展	1	第一节 病例报告与系列病例 研究	25
二、临床流行病学的出现	2	一、病例报告	25
三、循证医学的诞生	3	二、系列病例研究	25
第二节 流行病学研究方法	3	三、优缺点	26
第三节 临床研究的设计、测量和 评价	4	第二节 现况研究	27
第二章 研究因素及结局的测量 ...	8	一、目的和用途	27
第一节 临床研究资料的来源及测量 方法	8	二、特点	28
一、资料的来源	8	三、研究类型	28
二、资料的测量方法	8	四、随机抽样调查的样本量 估算	31
第二节 调查问卷的设计和评价	9	五、研究步骤及设计要点	32
一、调查问卷的基本结构	9	六、常见偏倚及控制	33
二、调查问卷编制的基本步骤 ...	11	七、优缺点	34
三、量表及其与问卷的区别	11	第四章 队列研究	35
四、调查问卷的质量评价	12	第一节 概述	35
五、调查过程的质量控制	14	一、基本原理	35
第三节 疾病和健康状态的测量 指标	15	二、基本特点	36
一、疾病频率常用测量指标	15	三、设计类型	36
二、残疾失能指标	16	第二节 研究步骤及设计要点	37
三、生存质量的测量	17	一、明确研究目的	37
第四节 卫生经济学分析与评价 ...	18	二、确定研究因素	37
一、卫生经济学评价的指标	19	三、确定研究结局	37
二、卫生经济学分析的类型	20	四、确定研究对象	37

五、样本量估计	38
六、资料收集与随访	39
七、资料的整理与分析	40
第三节 常见偏倚及研究的优缺点	42
一、常见偏倚及控制	42
二、研究的优缺点	43
第五章 病例对照研究	44
第一节 概述	44
一、概念	44
二、基本特点	44
三、设计类型	45
第二节 研究步骤及设计要点	46
一、明确研究目的	46
二、确定研究因素	46
三、确定研究结局	46
四、明确设计类型	46
五、研究对象的来源及选择	46
六、样本量估计	47
七、资料收集	48
八、资料的整理与分析	48
第三节 常见偏倚及研究的优缺点	50
一、常见偏倚及控制	50
二、研究的优缺点	51
第四节 混合性研究设计	52
一、巢式病例对照研究	52
二、病例队列研究	52
三、单纯病例研究	53
四、病例交叉研究	53
第六章 流行病学实验研究	54
第一节 概述	54
一、概念	54
二、基本特征	55
三、基本原则	55
四、设计类型	56

五、应注意的问题	56
六、优缺点	57
第二节 临床随机对照试验	57
一、确立研究目的	57
二、确定研究因素	57
三、确定研究结局	58
四、确定研究对象	58
五、样本量估计	59
六、随机化分组	60
七、设置对照	61
八、盲法试验	61
九、干预措施的实施和监督	63
十、资料收集与随访	63
十一、资料的整理	64
十二、资料分析	66
十三、常见偏倚及控制	68
第三节 临床试验的其他设计类型	69
一、交叉设计随机对照试验	69
二、析因设计随机对照试验	69
三、单个患者的随机对照试验	70
四、多中心临床试验	70
五、非等量随机对照试验	71
六、半随机对照试验	71
七、同期非随机对照试验	71
八、历史性对照试验	71
九、自身前后对照试验	72
十、Zelen 设计	72
十一、病例随访序列设计	73
第四节 社区试验	73
一、概念	73
二、设计与实施	74

第七章 临床研究中的偏倚及

控制

第一节 概述	77
一、真实性	77

二、误差	77	第九章 诊断性研究与评价	96
三、偏倚	79	第一节 概述	96
第二节 选择偏倚	80	一、诊断指标	96
一、选择偏倚的概念	80	二、诊断标准	97
二、几种常见的选择偏倚	80	三、诊断试验评价的步骤	97
三、选择偏倚的控制	82	第二节 诊断试验的评价指标	99
第三节 信息偏倚	83	一、真实性	99
一、信息偏倚的概念	83	二、可靠性	100
二、几种常见的信息偏倚	83	三、收益	101
三、信息偏倚的控制	85	第三节 多项诊断试验的联合	
四、偏倚程度与方向	86	应用	102
第四节 混杂偏倚	86	一、平行试验	102
一、混杂偏倚的概念	86	二、系列试验	103
二、混杂因素	86	三、混合法	103
三、混杂偏倚的控制	87	第四节 诊断试验诊断价值的评价	
四、混杂偏倚的测量	88	及应用	103
第八章 病因与危险因素研究与		一、受试者工作特征曲线	103
评价	89	二、确定诊断概率	104
第一节 现代流行病学对病因的		三、确定诊断效率	104
认识	89	第五节 诊断性研究的评价	106
一、从决定论因果观到概率论		一、诊断试验是否与金标准进行	
因果观	89	盲法比较	106
二、从特异论病因学说到多病		二、研究对象的代表性	106
因学说	89	三、样本量是否足够	106
三、现代流行病学对病因的理解		四、诊断试验的界值是否	
及危险因素的阐述	90	合理	106
第二节 病因与危险因素的因果关联		五、诊断试验的评价是否考虑	
推断	90	真实性、可靠性和收益	106
一、假设演绎法	91	六、是否交代了诊断试验的具体	
二、Mill 准则	92	步骤	106
三、关联的推断	92	七、临床价值及适用性	107
第三节 病因与危险因素研究的		第十章 治疗性研究与评价	108
评价	95	第一节 概述	108
一、真实性评价	95	一、概念	108
二、重要性评价	95	二、基本特点	108
三、适用性评价	95	三、新药临床试验的分期	109

四、治疗性研究评价的重要性	109
第二节 治疗性研究的设计与实施	110
一、设计的基本原则	110
二、实施的步骤	111
第三节 治疗性研究结果分析	114
一、资料的整理	115
二、统计分析	115
第四节 治疗性研究的评价	117
一、真实性评价	117
二、重要性评价	118
三、适用性评价	118

第十一章 疾病预后研究与评价

第一节 概述	120
一、疾病预后的概念及其研究意义	120
二、疾病的自然史	121
三、临床病程	122
四、影响疾病预后的主要因素	122
第二节 疾病预后的评定方法及步骤	123
一、疾病预后研究常用的设计方案	123
二、疾病预后的评定步骤	124
三、疾病预后研究的注意事项	125
第三节 疾病预后的分析方法及常用指标	125
一、疾病预后的评定指标及注意事项	125
二、生存分析	128
三、Cox 回归分析	129
第四节 疾病预后研究常见偏倚及评价	130

一、常见的偏倚及控制	130
二、疾病预后研究的评价	131

第十二章 系统评价、Meta 分析及评价

第一节 系统评价及方法	133
一、基本概念	133
二、系统评价的用途	133
三、系统评价和传统文献综述的区别和联系	134
四、系统评价的步骤	134
第二节 Meta 分析	138
一、基本概念	138
二、目的和用途	138
三、统计方法及选择	139
第三节 系统评价的评价原则	145
一、真实性评价	145
二、临床重要性评价	146
三、适用性评价	146

第十三章 临床实践指南的编制及评价

第一节 临床实践指南的编制	148
一、专家共识指南制定法	148
二、循证实践指南制定法	149
第二节 临床实践指南的评价	151
一、临床实践指南评价的基本原则	151
二、临床实践指南评价的常用工具	151

第十四章 循证临床实践

第一节 循证医学的概念及实施步骤	154
一、循证医学的概念	154
二、循证医学与传统医学的区别	154
三、循证临床实践基础	155

四、循证医学实践类别·····	155	五、中医药在线系列数据库·····	183
第二节 临床研究证据及等级		六、超星读书及读秀学术	
体系·····	156	搜索·····	183
一、证据分类·····	156	七、PubMed ·····	183
二、常见证据分级体系·····	157	第三节 医学论文撰写与文献管理	
第三节 循证临床实践步骤·····	160	软件·····	187
一、确定临床问题类型和构建		一、医学论文撰写·····	187
问题·····	160	二、文献管理软件·····	191
二、选择合适数据库·····	160		
三、制订检索策略·····	163	第十六章 临床科研选题及申报	
四、评价和总结研究证据·····	165	书撰写 ·····	195
五、应用证据·····	167	第一节 临床科研选题·····	195
六、后效评价·····	167	一、找出临床问题的重要性·····	195
第四节 循证临床实践案例·····	167	二、构建临床问题·····	196
一、案例分析·····	167	三、临床研究的选题·····	197
二、循证临床治疗实践过程·····	168	第二节 临床科研设计书的	
		撰写·····	198
第十五章 医学文献检索与论文		一、题目·····	199
写作·····	170	二、内容摘要·····	199
第一节 文献检索基础知识·····	170	三、立项依据·····	199
一、检索语言·····	170	四、研究方案·····	199
二、检索技术·····	173	五、研究基础和工作条件·····	201
三、检索策略·····	174	六、经费预算·····	201
第二节 常用文献数据库·····	176	七、其他内容·····	201
一、中国生物医学文献服务系统			
(SinoMed) ·····	176	附一 临床研究常用软件简介 ···	202
二、中国知识基础设施工程		附二 常用临床研究方案的报告	
(CNKI) ·····	179	规范·····	204
三、中文科技期刊数据库			
(VIP) ·····	182	主要参考文献·····	213
四、万方数据知识服务平台·····	182		

第一章 绪论

第一节 从流行病学到循证医学

一、流行病学的形成及发展

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。流行病学是通过对比分析群体中的疾病及健康相关事件分布, 进行疾病的病因及危险因素分析或疗效评价, 它具有群体特征、对比特征和概率论特征等。

流行病学是人类与疾病长期斗争的过程中逐渐形成和发展起来的一门学科。人类与疾病的斗争首先产生了临床医学, 临床医学以出现症状的患者为对象, 以挽救生命、消除病因、解除由疾病引起的疼痛和逆转疾病的病理过程为目的。在此基础上, 流行病学家开始以人群为研究对象, 探索疾病的病因及防制疾病、促进健康的策略和措施。现阶段流行病学不仅是预防医学的骨干学科, 也是一门重要的医学基础学科, 是疾病预防控制、现代病因学研究、临床干预措施评估、卫生决策制定及评估的重要工具。

流行病学的产生首先从观察开始, 经过实践后逐渐上升为理论, 然后通过实验 (采取措施改变干预对象的状态) 评价干预措施的效果, 用于指导临床和公共卫生实践。

流行病学的一些基本理念可追溯到 2000 多年前的医学鼻祖——古希腊著名医生希波克拉底 (Hippocrates, 公元前 460-377 年), 他的著作 *On Airs, Waters and Places* 通过系统的观察, 提出“自然环境在疾病发生中起重要作用”。15 世纪中叶, 意大利威尼斯开始出现原始的海港检疫法规, 外来船只必须先在外港停留检疫 40 天。我国隋朝开设了“病人坊”以隔离麻风病患者。人们通过对传染病流行过程的观察, 产生了流行病病因学的传染理论。

1662 年英国的 John Graunt 首次应用统计学的理论对英国伦敦一个教区的死亡数据进行了死亡率分析, 并编制了第一份寿命表。Graunt 强调资料完整、准确性的重要性, 同时提出了设立比较组的思想。英国海军外科医生 James Lind 在建立一种由于维生素 C 缺乏引起身体虚弱的坏血病病因假设的基础上, 在 1747 年将 12 名患坏血病的海员分 6 组进行对比试验, 进行了首次实验流行病学研究。Lind 的研究 40 余年后才被发表, 是由于缺乏对相关疾病的认识, 难以建立因果推断。1839 年, 英国统计总监 William Farr 进行了人口和死亡的常规资料收集, 首创了生命统计系统。该系统后来成为国际疾病分类

标准的基础, Farr 也为流行病学的定量研究和对比研究打下了坚实的理论基础。1850 年全世界第一个流行病学学会“英国伦敦流行病学学会”成立,也标志着流行病学学科的形成。1854 年英国著名内科医生 John Snow 对伦敦宽街霍乱流行及不同供水区居民霍乱死亡率进行调查,创造性地应用病例分布的标点地图法,提出宽街水厂被污染的水源导致宽街霍乱流行,通过干预控制了霍乱的进一步流行。John Snow 的霍乱研究彻底否定了瘴气理论。1883 年显微镜的发明,才使霍乱弧菌被发现。群体比较的思想奠定了流行病学研究方法的基础,同时也把医学实践划分为针对个体患者的临床医学和针对群体的公共卫生学。

随着显微镜的出现,微生物学得到长足的发展,细菌理论逐渐被接受,19 世纪末流行病学研究转入了低谷。在传染病时代,为确定传染病的病因,德国的 Henle 与 Koch 于 1882 年提出了确定某微生物为致病因子的准则:①在相应疾病所有患者中都能检出该病原微生物;②其他疾病患者中不能检出该病原微生物;③相应疾病患者能分离到该病原微生物,经传代培养能引起实验动物患相同疾病;④患该病动物能分离到相同病原微生物。

20 世纪以来,随着人们营养状况和生活环境的改善、疫苗和抗生素的应用,传染性疾病得到一定的控制;而由于营养过剩、不良行为和生活方式、环境污染和寿命延长等带来的慢性非传染性疾病已逐渐成为威胁人们健康的主要卫生问题。Henle-Koch 准则无法解释与营养、行为与生活方式和心理等因素相关的疾病病因。科学家们相继开展了饮食缺乏(如烟酸缺乏)与糙皮病、吸烟与肺癌及心血管病的病因研究,流行病学又进入了复兴和快速发展时期。在该时期,流行病学研究范围逐渐扩大到所有疾病和健康问题,开展了慢性病、伤害和精神性疾病和其他健康相关问题的研究;研究方法和理论逐渐成熟,方法扩展为定量和定性相结合、宏观和微观相结合, Miettien 于 1985 年将偏倚分为选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚三大类;分析方法也逐渐完善, Cornfield 在弗明汉心血管病研究中引入多变量模型;分支学科(分子流行病学、遗传流行病学、生态流行病学、药物流行病学和精神卫生流行病学等)不断涌现,应用范围越来越广。至 20 世纪 80 年代,以病因研究为主体的现代流行病学趋于成熟,流行病学也逐渐发展成为以研究方法为主要内容的科学。随着对疾病和健康状态认识的不断深入,以及和多学科的交叉融合,现阶段流行病学强调从分子、个体、社会和生态多个水平,以及历史、现在和未来多个纬度研究疾病和健康的相关问题。

二、临床流行病学的出现

20 世纪的后半叶,流行病学蓬勃发展。在一些国际组织的支持下,流行病学加强了与临床学科的合作,流行病学的方法和理论应用于临床医学的病因、诊断、治疗和预后研究,临床流行病学学科逐渐形成。临床流行病学(clinical epidemiology)是将现代流行病学、统计学、社会医学和卫生经济学等学科的原理和方法应用到临床医学研究和实践,以患者群体为研究对象,研究患者的特征、疾病自然史,探讨疾病的病因、诊断、治疗与预后等现象的一门临床医学方法学。流行病学为医学实践中的各种问题提供

了科学的方法论，带动了临床问题研究方法的全面发展。

临床流行病学的形成和发展为流行病学开拓了新的更加广阔的领域，同时也造就了流行病学前所未有的成就和辉煌。随机对照试验恰好能解决临床上不同措施治疗效果的评价问题，因此逐渐成为临床人群研究中建立因果关系的可靠方式，成了评估医学干预效果的金标准。随着临床随机对照试验研究逐渐增多，迫切需要对这些证据进行系统的总结，一种加权综合统计学方法——Meta 分析开始出现。Meta 分析是一种系统地、客观地、定量地总结或整合来自有关同一问题的不同研究结果的综述方法。

三、循证医学的诞生

临床流行病学的发展产生了新的临床研究成果，新的成果应适时被医生采用指导临床实践，从而产生科学和实用价值。1989 年有研究发现，在产科使用的 226 种医学干预措施中，通过临床试验和系统评价证明有 20% 有效（疗效大于副作用），30% 有害或疗效可疑，另有 50% 缺乏随机对照试验证据。这一震惊医学界的研究结果启示人们：在医学实践中不能仅凭临床经验、不完善或未经科学验证的理论和知识，所有医学干预措施都应基于严格的研究证据之上。1992 年，诞生了一种新的医学实践模式——循证医学，堪称一场医学界的革命。循证医学（evidence-based medicine, EMB）是在临床医学实践中发展起来的一门临床交叉学科，其目的是用医学研究的最佳成果指导医学实践，提高医疗质量，促进临床医学不断发展，提高医疗资源的利用效率，更好地服务于患者。循证医学是一种全新的医学实践模式，正在彻底改变沿袭多年的医学实践模式：传统医学实践较多地强调从经验中学习，依据基础医学、转化医学的成果指导医学实践；循证医学则认为，在面对临床问题时，医学科学研究的成果，尤其是人群应用性研究的结果才能用于直接指导临床实践，经验只能弥补科学知识的不足。

在循证医学时代，流行病学已成为医学相关人群研究的科学方法论，同时也是临床医生正确理解、评价和利用证据所需的基本知识。

第二节 流行病学研究方法

流行病学既是一门应用性学科，用于疾病预防和控制；也是一门方法科学，应用科学的研究方法探索人群疾病和健康状态（结局）分布现状及分布规律，并识别和评价与结局有关的因素，从而达到对客观事物内在规律性的准确认识。流行病学通过观察、询问、体格检查及临床诊断等方法测量人群的疾病和健康状况，描述频率和分布，通过对比、归纳和综合提出某因素与该结局有联系的假设，再采用分析性研究检验假说，最终通过实验研究来验证假说。当对疾病的发生、发展规律及其影响因素了解清楚后，还可以用数学模型对疾病的未来发展进行预测。

流行病学研究方法分为观察性研究、实验性研究和理论性研究。观察性研究按是否在研究设计阶段设立专门的对照组又分为描述性研究和分析性研究。每种类型又包括多种研究设计（表 1-1）。

表 1-1 流行病学研究设计类型

研究类型		常用研究设计
观察性研究	描述性研究	病例报告、病例系列分析、现况研究和生态学研究等
	分析性研究	队列研究、病例对照研究、巢式病例对照研究等
实验性研究		临床试验、现场试验和社区试验等
理论性研究		用数据模型模拟疾病的发生、发展过程，并进行预测

观察性研究（observational study），又称非实验性研究（non-experimental study），是在自然状态下，通过观察或访问，客观地记录研究对象的特征，并对结果进行描述和对比分析。实验性研究（experimental study）是研究者有意施加某种干预措施，改变研究对象疾病发展的自然状态，并前瞻性收集干预结局的信息，从而分析和评价干预措施的效果。在观察性研究中，研究者不能对研究对象人为设置处理因素，只对研究因素和结局进行被动的观察和收集信息，客观地反映研究对象的实际状况，研究对象的特征及暴露因素及水平也不能随机分配，这是其与实验性研究的根本区别。理论性研究（theoretical study），又称为理论流行病学，是在对某病的流行过程及影响因素基本了解的基础上，以影响该病发生或流行的主要因素为参数建立数学模型，对该病的流行病学理论和其他相关问题进行研究的一种方法。

由于观察性研究所固有的局限性，其研究结果并不能证实因果关系。观察性研究的循证医学证据低于随机对照试验。随机对照试验具有良好的内部真实性，但其实施条件往往有较多的限制，与现实医疗环境有一定差异，其外部的真实性较差。观察性研究的限制条件较少，外部真实性较好。与随机对照试验相比，观察性研究更容易受到偏倚风险的影响，内部真实性往往不足，多采用合理分组、设置对照等手段减少偏倚对研究结果的干扰。

观察性研究可以看作是一种在自然环境下的临床试验，较少涉及医学伦理学问题，同时也解决了医疗实践中许多无法严格随机化的研究问题。越来越多研究者意识到精心设计、严格实施、规范结果报告的观察性研究一样可以提供许多极为重要的信息。医学研究中有很大部分是观察性研究，其可用于人群健康状况研究、中医学证候规律分析、药物或其他疗法的疗效评价、病因或其他危险因素的研究、近期或远期预后研究、药物不良反应观察等。

第三节 临床研究的设计、测量和评价

针对具体的临床科学问题，运用流行病学研究方法开展临床研究创建证据是实施循证医学实践的重要基础工作。但临床研究具有复杂性，具体体现在：①临床上同一疾病的不同患者在疾病的严重程度、疾病所处的发展阶段、临床表现、病因、体内外环境、心理、社会经济状况和对治疗的依从性等方面存在差异，其临床反应具有一定的复杂性；②临床研究中患者的病史、体征、各种检查结果及疗效评价等资料来源于多个部门

和人员，这些资料是否真实、可靠对临床研究质量影响较大。

面对临床研究中的复杂情况，临床流行病学创造性地建立了以设计（design）、测量（measurement）和评价（evaluation）为核心的临床研究方法学，即在实施前的严谨设计、实施时的准确测量和事后的证据评价。

（一）设计

设计至关重要，决定着科研的成败，临床科研工作者一定要树立“设计优先”的思想。临床科研工作者每天面临着多种临床问题，在临床观察、文献阅读和经验积累的基础上提出科学问题和研究假说，然后根据研究目的找出科学且可行的研究方案。临床研究设计主要包括以下内容：

- 1. 提出具体的科学问题，确定研究目的 通常是在文献检索和全面掌握研究现状的基础上确定研究目的，一项研究一般只解决一个临床问题。
- 2. 根据研究目的，确定研究设计类型 根据研究者所关注临床问题（疾病的病因及危险因素分析、诊断试验评价、治疗措施的效果评价和疾病的预后分析）、设计方案的科学性_性及现实可行_性来选择最适的设计方案。不同研究备选研究方案见表 1-2。

表 1-2 不同临床问题的备选研究方案*

临床问题	常用的设计方案
病因/危险因素研究	队列研究
	病例对照研究
	与金标准方法对照的诊断试验
诊断性研究	随机对照试验
治疗性研究	非随机对照试验
	队列研究
	病例对照研究
预后研究	描述性研究
	队列研究
	病例对照研究
	病例系列观察

* 在各备选方案中，其证据的论证强度依次降低，但其可行性依次升高。

3. 选定研究因素、研究结局 研究因素及结局在具体研究中体现为相应的研究指标或变量。在选择具体指标时要考虑研究目的，指标的关联性、特异性、客观性、真实性、可靠性、临床意义及是否能被准确测量等因素。对于不同的临床问题，研究因素和研究结局也不同：对于疾病病因及危险因素研究，因素即病因及危险因素，结局多为发病或死亡；对于诊断试验的评价研究，研究因素为诊断试验本身，结局为预后或卫生经济学指标；对于治疗性研究，因素多为治疗方案，结局多为治愈、有效、不良反应发生和卫生经济学指标等；对于预后研究，因素为影响预后的因素（包括治疗措施、病情和年龄等），结局多为死亡、复发和残疾等。

4. 研究对象的来源和选择 研究对象多为临床门诊和住院患者，当然根据研究目

的也可以选择体检和社区人群。在选择研究对象时，一定要有明确的范围和具体的规定（有些研究会包括诊断标准、纳入标准及排除标准），同时要注意不同组间的可比性。然后根据相关条件估算研究所要最低的样本量。

5. 确定研究期限 对于部分描述性研究和病例对照研究，研究持续时间往往较短；队列研究和实验性研究观察期的长短与结局指标的选择有关，若以治愈、有效为结局指标，观察期一般较短；当以复发、死亡为结局时，观察期一般较长。观察期的确定需要根据研究因素的显效时间，过短易导致假阴性结论，过长则导致资源浪费。

6. 偏倚的分析及控制 由于临床研究的复杂性，在研究过程的各个环节存在的一些因素可能会扭曲研究结果，因此需要对研究设计、资料收集和分析等阶段可能存在的偏倚进行充分估计、分析及控制。

7. 统计分析方法选择 临床研究资料有定量、定性和等级等类型，设计有匹配和非匹配两种，数据又分为单次测量和重复测量两种。在研究设计阶段就应根据资料类型、研究设计和分析目的基本确定将采用的统计分析方法。恰当的统计分析方法可科学、准确地洞察研究的内在规律性，提高研究质量。为提高研究的真实性，可将结果交由统计专业人员进行盲法处理。

另外由于临床研究对象的特殊性，在研究设计阶段要特别注意医学伦理学问题。观察性研究应做到研究对象的知情同意及信息保密；实验性研究除要做到知情同意和信息保密外，还要注意干预措施必须要有科学依据、对患者健康确有助益和公平选择研究对象等。

（二）测量

临床研究需要对研究因素、研究结局及其他可能影响研究结局的因素进行测量，从而判断研究因素与结局间是否存在因果联系。研究因素和结局的定义和判定标准要明确、具体，且最好采用国际或国内统一的标准，以便研究结果的传播及与他人的研究相比较。有些指标是可以仪器、设备等工具测量的客观指标；有些指标依靠测量人的主观判断（如患者的中医学证候）；有些指标是患者的主观感受（如生存质量），需采用标准化的量表进行测量；有时还需要根据研究目的和相应标准，把研究因素和结局划分成不同等级。为降低信息偏倚和提高研究的精确度，测量过程应注意以下几点：①选择灵敏度、特异度均较高的诊断试验和测量工具；②对施测人进行统一培训，测量工具和测量过程标准化；③针对所有的患者测量方法要统一，且在整个研究期间保持不变；④提高测量工具的可靠性，降低随机测量误差。

（三）评价

临床工作者经常遇到以下问题：这项临床研究的结果是否真实可靠、临床意义及价值如何，该结果是否适用于临床面对的具体问题。临床研究证据评价包括以下3个方面：

1. 真实性（validity）评价 是指该临床研究本身是否真实可信。影响研究结果真