

● 预防医学系列教材

临床医学研究 方法学

曹家琪
编

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社

124817

DE100/2 124817

预防医学系列教材

临床医学研究方法学

曹家琪 编

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

(京) 新登字147号

临床医学研究方法学

曹家琪 编

责任编辑 山 松

* * *

北京医科大学

联合出版社出版

中国协和医科大学

(社址: 北京医科大学院内)

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经销

怀柔东晓印刷厂印刷

* * *

开本: 787 × 1092 1/32 印张: 5.5 字数: 123千字

1993年3月第1版 1993年3月第1次印刷 印数: 1—8000册

ISBN7-81034-181-2/R·181 定价: 2.95元

预防医学系列教材

(编委会名单)

主编 张枢贤

编委 (以姓氏笔划为序)

马伏生 江伟珣 李秀棨

张枢贤 曹家琪

序

预防医学是一门古老而又年轻的科学，尤其近年来随着社会和科技的进步，使预防医学在观念、理论、知识和技术方面都有了很大的进展。

八十年代以来，我国确定通过实施初级卫生保健以实现2000年人人享有卫生保健，1986年以来卫生部又反复作了在医学教育中加强预防战略的部署，1988年世界医学会议发表了著名的爱丁堡宣言，进一步推动着医学教育走向群体、走向社区的开放式教学。社会迫切希望医学教育能培养出具有较强的预防意识和防治疾病能力，为人民健康服务的新型医生。

为了满足这一需求，我们为医学、口腔、护理、精神、管理以及基础医学等非卫生专业教学编写了这套预防医学系列教材以供选用。

预防医学系列教材包括《临床医学研究方法学》、《临床实用营养学》、《老年保健学》、《社区医学》以及《预防医学概论》等。除了介绍预防医学的基本知识外，还反映学科的新进展；力求突出其实用性。

预防医学系列教材还可作为毕业后教育和继续教育的教材或教学参考书。此外也可作为社区医学工作者的参考用书。

限于水平和经验，希望广大读者提出批评和建议。

张枢贤

1991.12.26.

目 录

第一章 绪论

- 第一节 临床医学科研的研究对象和内容…… (3)
 - 一、研究对象…… (3)
 - 二、研究内容…… (3)
- 第二节 研究方法…… (8)
- 第三节 开展临床医学研究时应注意的几个问题…… (9)
 - 一、偏倚和机遇…… (9)
 - 二、准确度…… (10)

第二章 临床医学科研设计方案

- 第一节 概述…… (12)
 - 一、临床医学科研的目的…… (12)
 - 二、如何选择科研题目…… (12)
 - 三、选择科研设计方案…… (13)
 - 四、因果联系研究设计方案的设计原则…… (13)
- 第二节 因果联系研究设计方案的类型…… (14)
 - 一、随机同期对照试验…… (16)
 - 二、非随机同期对照研究…… (19)
 - 三、历史性对照研究…… (20)
 - 四、交叉对照研究…… (21)
 - 五、序贯试验…… (23)

六、	群组研究	(25)
七、	病例对照研究	(28)
八、	横断面研究	(31)
九、	叙述性研究 (病例分析)	(34)
十、	个案报道	(34)
第三章 临床科研设计基本原理		
第一节	临床科研设计的意义及现状	(35)
第二节	临床科研设计的特点	(36)
一、	临床科研与人道主义	(37)
二、	临床科研应是前瞻性研究	(39)
三、	临床科研中要注意多种因素的影响	(39)
四、	临床科研中要防止和控制偏倚	(39)
五、	研究对象的依从性	(40)
六、	标准化措施不易保证执行	(40)
第三节	临床科研设计的三个组成部分	(41)
一、	研究因素	(41)
二、	研究对象	(44)
三、	效应和观察指标	(49)
第四节	临床科研设计的三项原则	(52)
一、	设置对照	(52)
二、	研究对象随机化分组	(57)
三、	盲法	(59)
第四章 临床科研中常见的偏倚及控制		
第一节	随机误差和系统误差	(62)
第二节	偏倚	(64)
一、	选择偏倚	(64)

二、信息偏倚，又称观察偏倚·····	(72)
三、混杂偏倚·····	(78)
第五章 临床依从性和临床不一致性	
第一节 临床依从性 ·····	(84)
一、依从性在临床医疗和临床研究上的 重要意义·····	(85)
二、产生临床不依从的原因·····	(85)
三、高依从性的基本前提·····	(86)
四、依从性的监测方法·····	(86)
五、提高临床依从性的措施·····	(88)
第二节 临床不一致性 ·····	(89)
一、发生临床不一致性的环节·····	(89)
二、产生临床不一致性的原因·····	(93)
三、减少临床不一致性的措施·····	(95)
第六章 临床疾病诊断研究及其评价	
第一节 疾病诊断研究的现状及其重要性 ·····	(97)
一、临床诊断研究的现状·····	(97)
二、研究和评价诊断试验的重要性·····	(98)
第二节 诊断试验的研究方法和评价指标 ·····	(100)
一、诊断试验的研究方法·····	(100)
二、诊断试验的评价指标·····	(102)
第三节 制订诊断试验的正常参考值 ·····	(111)
一、正常参考值的概念·····	(111)
二、制订正常值的几种方法·····	(112)
三、变异·····	(115)
四、制定正常值的注意事项·····	(118)
第四节 提高诊断试验效率的方法 ·····	(120)

一、选择患病率高的人群（即高危人群）	（120）
二、采用联合试验的方法	（121）
第五节 诊断试验的评价原则	（124）
一、是否应用盲法将诊断试验与标准诊断法（又称金标准）进行比较	（124）
二、研究对象是否包括各型病例（轻型、重型、治疗、未治疗者）以及患有极易混淆的疾病患者	（124）
三、是否说明研究对象（患者和对照）的来源	（125）
四、诊断试验的重复性	（126）
五、正常值的确定是否合理可靠	（126）
六、联合试验的评价原则	（126）
七、诊断试验的具体步骤是否交待清楚	（127）
八、诊断试验的实用性评价	（127）
第七章 临床疾病疗效研究及其评价	
第一节 疾病疗效研究的常用方法	（128）
一、随机对照研究	（129）
二、序贯试验	（130）
三、非随机同期对照研究	（136）
四、历史性对照研究	（136）
五、交叉对照研究	（136）
第二节 疾病疗效研究中的三个重要原则	（136）
一、设置对照	（136）
二、研究对象的随机化分组	（139）

三、盲法·····	(139)
第三节 疾病防治研究的评价 ·····	(140)
一、防治效果的结论是否从随机对照临床 试验中获得·····	(140)
二、是否如实地报告了全部有关的 临床结果·····	(141)
三、应详细介绍研究对象的情况·····	(142)
四、是否同时考虑了临床的意义和统计 的意义·····	(142)
五、防治措施实用性评价·····	(143)
六、在作研究工作结论时是否分析和总结 了全部纳入的研究对象·····	(144)
第八章 临床疾病预后研究及其评价	
第一节 疾病的自然史 ·····	(147)
第二节 影响疾病预后的因素 ·····	(148)
一、患者的机体状态·····	(148)
二、疾病本身的特点·····	(148)
三、患者病情·····	(149)
四、医疗条件·····	(149)
五、医院内感染·····	(150)
六、患者的一般情况·····	(150)
第三节 疾病预后的研究方法和判断指标 ·····	(151)
一、疾病预后的研究方法·····	(151)
二、判断指标·····	(151)
三、生存率分析·····	(153)
第四节 预后研究中常见的偏倚 ·····	(160)
第五节 疾病预后的评价原则 ·····	(161)

一、研究对象应是处于疾病发展同一阶段的患者·····	(162)
二、说明研究对象的来源·····	(162)
三、随访进入研究工作的全部患者·····	(162)
四、采用客观的判断预后指标·····	(163)
五、排除影响预后的其他因素·····	(163)

第一章 绪 论

临床医学是在人类与疾病作斗争的基础上发展起来的一门学科。它包含了对疾病和健康的认识和防治疾病技能两方面的内容。作为一门学科,它有自己特有的研究对象和研究方法。临床医学的研究对象是患有某种疾病的人。临床医学在研究方法上与其他自然科学,甚至基础医学不同之处是临床医师既不能伤害其研究对象的身体,又不能侵犯他的权利,只能在为病人解除病痛的同时才能使用观察和实验的方法对其进行研究。

人是世界上最复杂的有机体。不同的人虽患同一疾病,但临床表现和临床反应变化颇大。为了认识和诊治疾病,临床医生特有的工作方法就是“临床思维”,即临床医师既要研究疾病客观的临床表现,又要注意调动和正确引导患者的主观能动性;既要了解疾病的共同特征和规律,又要善于掌握每位患者临床表现的多样性;此外,由于临床工作时间紧迫,临床医师不可能长期、仔细地观察每一患者,这就决定了临床医师只能在资料不完善的基础上对疾病作出判断;又由于面临不断变化着的疾病,医师还要对已作出的判断加以验证,进行修改和补充。这是每位医师必须在实践过程中逐步掌握和不断完善的科学思维方法。本书所讨论的研究方法不是针对一位患者,而是对一种病的各有关方面进行研究时所使用的,即在临床医学领域内引进流行病学和统计学的方法,按照合理的设计,正确的测量和科学的评价等项原

则，通过患者个体诊治和患者群体特征来探讨和总结某种疾病的病因、发病机理、诊断、治疗、预后和预防的规律。这实际上是临床流行病学所要研究的内容。

约在20余年前这门学科在加拿大麦克马斯特大学形成，称作《临床流行病学》。它将临床科研方法从少数优秀临床学家的经验变成一门大多数临床医师可以通过学习而掌握的知识，从而加快了临床工作的进展，提高了临床科研的水平，受到了医学界特别是医学院校和医学研究机构的欢迎。但把这一学科称作《临床流行病学》并不完全妥当，因为这一名称容易引起误解，以为它是流行病学的一个分支，与临床医师关系不大，不能引起他们对这一学科的重视。其实这门学科是将科学实验方法应用到临床医学科研，当然，由于这门学科是从患者群体来总结疾病的规律，因而它包含了某些流行病学和卫生统计学的内容是必然的。

1983年世界银行向我国教育卫生建设提供贷款时，曾建议我国推广这一学科，还加了一个解释性名称：“设计、测量、评价”(design、measurement、evaluation,简称DME)。由于设计、测量、评价在任何一项工作中都存在，过于泛化的名称不能反映它对临床医学的直接关系，因而DME这一名称在国外未得到公认。

本书的目的是使读者运用书中所论述的理论和原则来总结自己的临床经验，以便开展临床科研，因而将临床流行病学中与临床工作关系最密切的一些内容尽可能地结合我国实际介绍给读者。

第一节 临床医学科研的研究对象和内容

一、研究对象

研究对象是患者和相应的患病群体。这与基础医学的研究对象不同，也与传统流行病学以人群为其主要研究对象有差别。

临床医学注重患者个体的特点，强调正确的诊断，合理而有效的治疗，促进康复，减少病残和死亡。在日常医疗工作中较少考虑那些院外患同种疾病的群体发病规律，而正确认识后者对患者的早期发现、诊断和治疗以及开展预防工作是必要的。

二、研究内容

(一) 疾病诊断

近年来新的检查和化验方法与技术不断出现，导致临床诊断对检查、化验的依赖性明显增加。但是除少数外，一般诊断试验的准确性并非是绝对的，而只能提供一个患与未患某病的概率。因而要求临床医师建立诊断概率的观念，并根据上述观念合理选择诊断试验或试验的组合，以便通过较少项目的检查和化验达到疾病诊断的目的。

如临床研究指出，以冠状动脉造影、心电图（包括负荷试验）检查患有心肌缺血症状的病人，两种诊断方法的灵敏度分别为95~100%，而在检查无上述症状的病人时，两种方法的灵敏度分别降为90%和40%。因此，可以利用心电图

来检查患有心肌缺血症状的病人，因其灵敏度高、安全、易行，且费用低廉，但不适宜检查无上述症状者，因其灵敏度偏低。应与其他灵敏度较高的检查方法联合进行检查。用冠状动脉造影术检查上述两类病人时灵敏度均较高，还能确定狭窄的部位和程度，但由于其费用较高，尚有一定的危险，只在某些情况时使用。

当前临床上检查项目过多的现象较普遍。事实表明，无临床指征的检查项目对诊断无益，且因假阳性、假阴性结果的干扰，反而增加了诊断的困难。因此如何评价诊断试验是临床科研的重点研究领域。

(二) 临床疗效

确定各种新药或新疗法的临床疗效研究是临床科研的另一项重要内容。

从对人民群众负责出发，任何一种新研制的药物或新的疗法在推广应用之前，应通过严格的临床试验。但在国内外临床实践中，新药物或新疗法未经临床试验或未经严格的临床试验考核的屡见不鲜。如英国Sainsburg委员会曾组织两个专家组对药物疗效进行了鉴定，结果在2657种制剂中因某种或某几种原因而被认为是不合格的有35%。美国也曾对16500种自称有效的药物加以鉴定，但只有434种（2.6%）确实有效。

轻易推广未经严格临床试验验证的新疗法可能给患者带来不良影响，甚至严重后果。如国外为了弥补早产儿呼吸功能的不足，曾经给早产儿实施高浓度氧气的治疗。但后来发现，这种疗法使早产儿眼晶体后纤维化发病率明显增加，并导致了失明。

由此可见，任何一种新药，一项新疗法在临床推广应用

之前都应开展多次随机对照乃至随机双盲对照临床试验以肯定其疗效和鉴别其作用。许多事实已经证实只有临床试验是科学地评价新药物、新疗法的临床疗效的唯一方法。

(三) 病因

不言而喻，正确地认识疾病的病因是选择特异性诊断，进行针对性防治的基础，因此，关于疾病的病因研究始终是医学各学科研究的重要领域。本书所讨论的病因不限于决定疾病性质的直接和间接病因，还包括为疾病的发生奠定基础的危险因素。在临床工作中，将危险因素和病因放在一起加以讨论有很大的方便。因为临床医生在询问病史时常常先获得危险因素的信息，再去寻找病因。有时病因和危险因素难以严格区分。例如吸烟是肺癌的病因或是危险因素，宫颈糜烂是宫颈癌的病因或危险因素？

在临床病因研究中，根据论证的强度将病因研究方法分为四型，即实验研究、群组研究、病例对照研究和描述性研究。

实验研究包括随机同期对照研究等几种方法。在这型研究中由于将合格的研究对象随机分为研究组和对照组。研究开始后，给前者以试验病因措施，后者给安慰剂。两组在同样的条件下，同步地按统一指标进行观察。随访一段时间后，测量有关的致病效应，分析和比较两组的相应疾病率，再探讨危险因素与疾病的因果关联。

群组研究是在没有研究人员直接干预下，将研究对象分为暴露于或未暴露于某危险因素或暴露于不同水平的亚组，随访一段时间后，计算两组或各组的发病率，以检验某因素和发生某种疾病的关系，以验证病因假设。

病例对照研究是调查患某病的病例与未患该病的病例过

去暴露于某个或某几个危险因素的历史，之后分析组间的资料，计算比值比，以检验这些因素是否与该病有联系以及联系的强度。

描述性研究：个例病例报道即属于此型。医生遇到一个或几个不寻常的病例，经询问病史，得出可疑疾病因素的线索。报道出来供其他医师研究，如果其他医师得到同样结果，这种联系便会逐渐肯定下来。这种研究方法，简单易行，可结合日常临床工作去作。但若只凭对个别病人的调查，未能得到其他方面的佐证，则难以肯定假设的危险因素和疾病之间的联系。

病例组报道的是一组具有同样临床表现或病理改变的人。若这些人在发病前均暴露于某一因素，就可把这一因素视为危险因素。由于这种报道的病例数量较个例报道要大，所以在疾病与危险因素联系推论上比较可靠。虽然所报道的病例数量较大，但与全部该病患者比较还是少数，还可能存在着由抽样引起的误差。这样，要慎重对待通过这样方法所获得的疾病与危险因素联系的推论，要运用其他论证强度的方法加以验证。

（四）临床决策分析

即对临床诊断和治疗方法以及管理措施的合理性、有效性进行事先或事后的分析，从而选出或总结出最佳决策，以提高临床诊断、治疗和管理水平。

人们要求任何一项临床决策至少在理论上应该是必要、有效、安全和经济的。但通过临床实践，会发现不完全符合以及完全不符合上述要求的决策，并非少见。

1984年全国合理用药专题学术会议纪要指出，国内用药不合理现象相当严重。曾对门诊、住院3000余例病历进行了