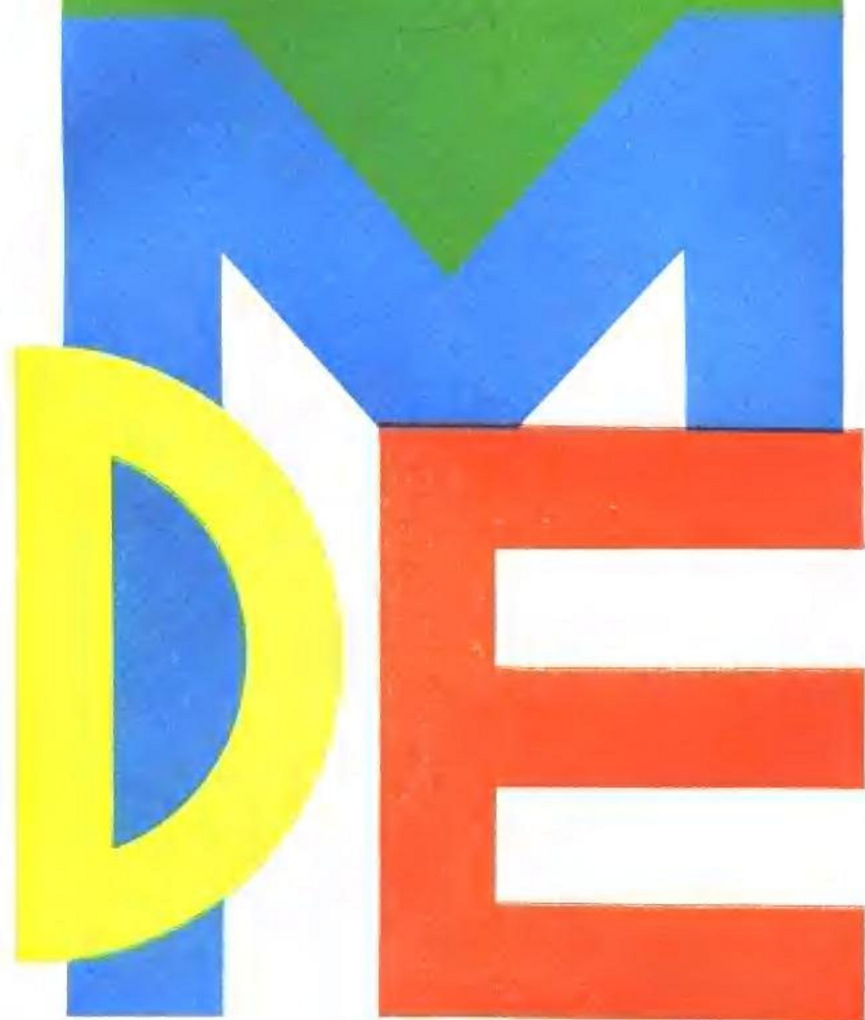


临床流行病学

临床科研设计、衡量与评价



主 编 王 家 良 上 海 科 学 技 术 出 版 社

临床流行病学

—临床科研设计、衡量与评价

主编 王家良

编著者 王觉生 王家良 刘正乐 林果为 罗德诚
郑素萍 陈彬 彭红琪 雷秉钧

上海科学技术出版社

问,结合了我国的临床医学实际,在科研、教学和医疗实践中,进行了十分可贵的具体学术指导,不断地向我们提供新进展的学术资料,可谓尽心尽力,全心全意。本书的问世,将作为献给关心、支持和帮助在我国发展临床流行病学的国内外朋友们的一份珍贵礼品!

此外,本书的统计学部分,蒙华西医大卫生统计学教研室教授祝绍琪审阅;何劲松、万朝敏等同志辛勤地输入计算机全书资料;陈彬副教授还担负了全书制图工作,特此致谢。

**中国临床流行病学工作网
执行委员会主任委员**

王家良(华西医科大学)

一九八九年九月

前 言

临床流行病学是70年代后期,在国际医学领域里发展起来的一门新型临床医学基础学科,它是现代医学适应于当代科学技术革命及经济高度发达和人类要求更加健康的产物。本学科对于改进临床医学的研究、教学和医疗,推动临床医学的发展,具有重要的意义。

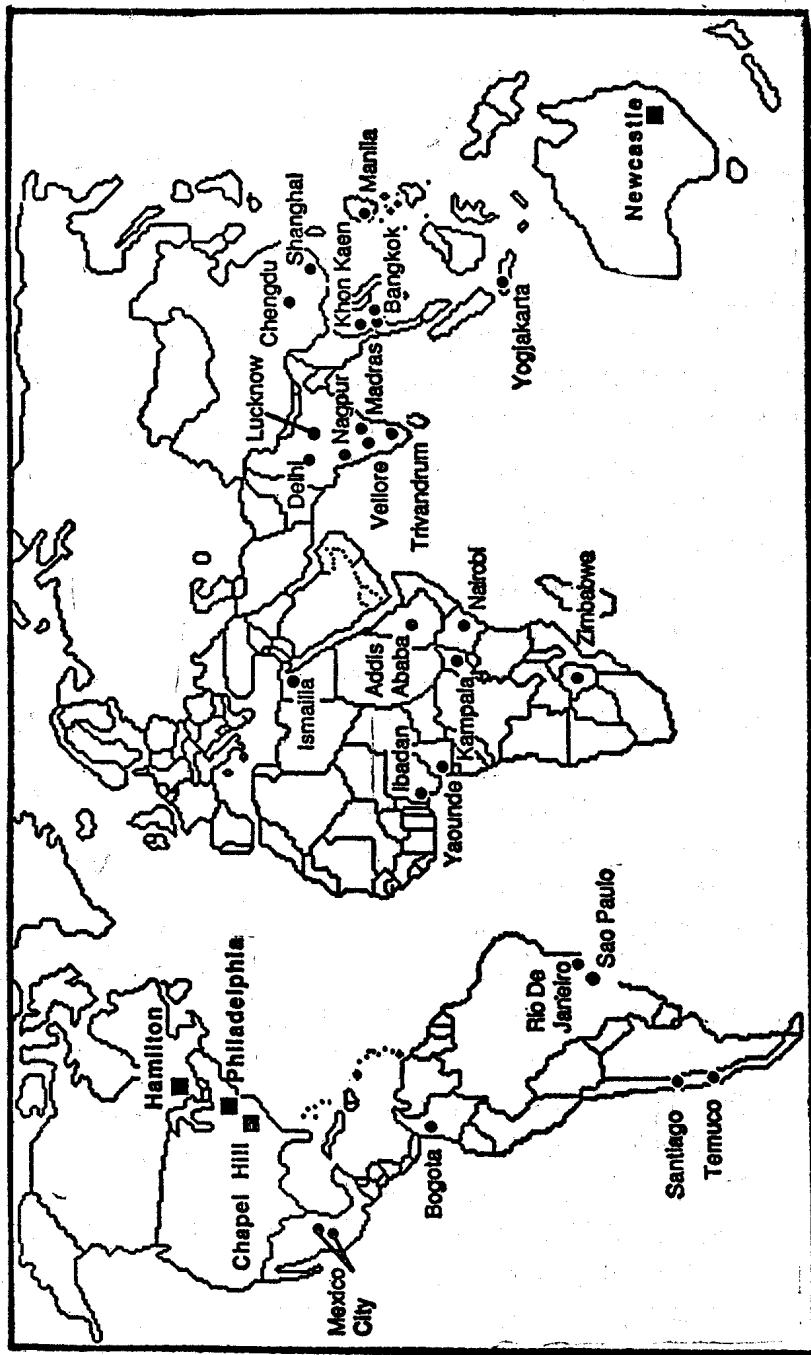
现阶段的医学模式,正从传统的生物医学转为社会-心理-生物医学模式,临床医学必然会以医院为基地,面向社会与人群,扩大其服务的对象和范围,对为害人类健康的疾病,逐步地从单纯的医院内的诊治,转向人群中特定的患病群体,对疾病的病因、危险因素、诊断、防治以及疾病的预后等一系列的问题,进行综合性研究,以期达到全面深入地认识与掌握疾病的发生、发展和转归的规律,并探讨早期诊断和有效防治措施,不断地改进临床诊治和提高临床医学水平,并通过医学服务,从根本上改善人类的健康,保护劳动力,促进社会生产的发展。在如此重任的面前,传统的单纯的医院内临床医疗方式,显然是无能为力的。这就导致了以临床医学为基础的,多学科的互相渗透和协作的发展,于是创立了临床流行病学这一新型学科和相应的临床研究方法学。

临床流行病学的兴起,已为国际医学界所注目,在1982年,正式成立了国际临床流行病学工作网(International Clinical Epidemiology Network,简称INCLEN)。世界卫生组织(WHO)也给予了大力支持,现有5个国际培训中心,成员单位遍及18个国家,且仍在继续发展中。我国华西医科大学及上海医科大学参加了INCLEN,成为该网的最早的正式成员单位之一(图1)。

我国于1980年开始引进了该学科,卫生部将其列入了世界银行医学教育贷款的重点项目之一;我国有关医学院校自1983年开始,先后对临床研究生及医本科生开设了临床流行病学课程。在卫生部科教司和贷款办公室的领导与支持下,由华西医科大学和上海医科大学面向全国高等医学院校和科研单位,举办了多期的正规学习班,培训了本学科的大量的医学教育和科研骨干力量。同时在国际上开展了广泛的学术交流,取得了良好的效果。在此基础上,于1989年4月,由华西医大负责筹备并协同上海医大,北京医大,中国协和医大,中国医大以及广州中医学院负责组织召开了全国首届临床流行病学学术会议,广泛地交流了学术成果与工作经验,讨论了本学科的发展战略,并在卫生部科技司和贷款办的直接领导下,建立了全国性的学术组织——中国临床流行病学工作网,全国已有44所医学院校,医学研究所和医院参加。这将是本学科在我国发展的重要里程碑!全国的专业技术力量凝聚一体,无疑将会闪烁智慧之光,并不断释放出巨大的科技力量,为推动我国临床医学的现代化,促进人民的健康事业作出相应的贡献(图2)。

为了适应在我国健康地发展临床流行病学的需要,本书的作者们通过在国际临床流行病学培训中心系统正规的培训,吸收、消化并引进了临床流行病学的精华内容,结合我国的临床医学科研、教学和医疗的实际,经过多年的反覆实践和经验的总结,编著了本书。

本书的核心内容,强调了在临床医学的研究、医疗和教学的实践中,学会应用现代临床科研的方法学——临床科学研究的设计,衡量和评价(Design, Measurement and



● 工作单位
 ■ 培训中心

图1 国际临床流行病学工作网

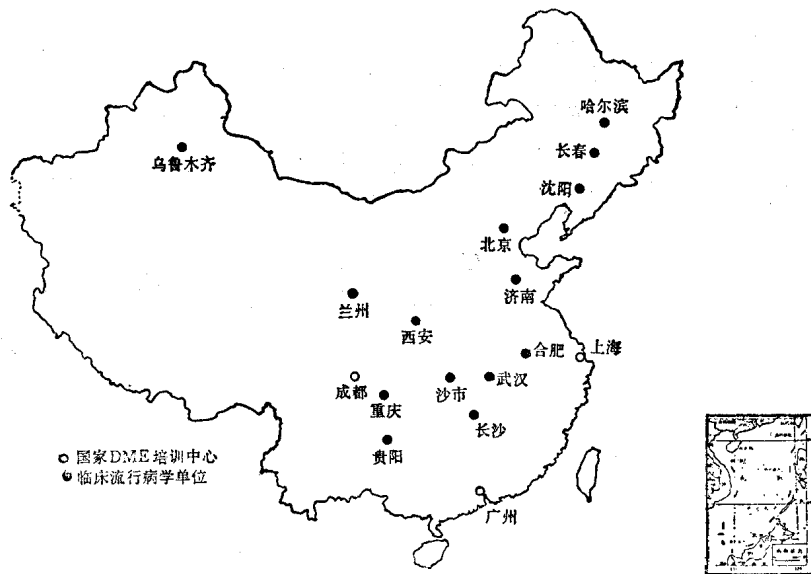


图2 中国临床流行病学工作网

Evaluation, 简称 DME), 以提高自己的科学研究质量和学术鉴别批判能力, 提高科研、教学及医疗水平。

因此, 全书以临床科学研究为主线, 贯穿了临床流行病学的原则和方法, 详细地论及了临床科研中所涉及的疾病发病的病因、危险因素、诊断、防治、预后及卫生经济学等重要方面的内容和研究设计原则、方法以及评价的标准; 较深入地讨论了为保证研究和医疗的质量, 必须认识、分析和防止多种偏倚干扰因素的影响, 确保研究结果的可靠性和可重复性, 以及研究结论的真实性和可信性; 根据研究课题的不同性质, 系统地论述了按照科学性和可行性的原则, 如何抉择与运用各类研究设计方案; 为了对所获得的研究结果进行科学的分析和评价, 得出可信度较高的研究结论, 还重点扼要地联系临床实际, 介绍了合理的临床及统计学的分析评价方法; 为帮助读者合理地选择研究课题, 系统地介绍了选题、立题的原则以及高效率地利用和阅读医学文献的方法, 以准确地掌握科技信息, 明确发展趋势; 最后, 还结合科研实际, 介绍了如何书写研究计划, 以及文献综述和论文撰写的原则与方法等。如果读者能够读完全书, 并结合自己的实践加以应用和验证的话, 无疑是可以达到提高学术水平的目的的。

本书的主要对象为临床各科医生、从事临床医学研究的研究人员、高等医学院校临床教师以及临床医学各科的研究生, 也可作为医本科生临床流行病学教学参考书。

在我国, 临床流行病学的发展, 除了得到我国卫生部的大力支持、关怀和正确指导而外, 还得到了国际临床流行病学工作网、美国洛氏基金会 (Rockefeller Foundation), 特别是医学部前任及现任主席 Drs. Kerr White 及 Scott B. Halstead 在专业建设及专业骨干培训方面所给予的大力资助。此外, 加拿大麦克玛斯特大学 (McMaster University), 澳大利亚新堡大学 (University of Newcastle) 和宾夕法尼亚大学 (University of Pennsylvania) 等三个国际临床流行病学培训中心, 特别是临床流行病学创始人之一, 著名的国际临床流行病学家、内科教授 Dr. David L Sackett 等, 更是为在中国发展临床流行病学倾注了大量的心血, 除了在加拿大担任了我们许多医生的导师外, 还先后六次来我国进行学术访

目 录

1 绪论	1
1.1 什么是临床流行病学	1
1.1.1 定义	1
1.1.2 简史	1
1.1.3 研究对象	2
1.1.4 研究任务	2
1.1.5 研究方法	3
1.2 临床流行病学对医疗、预防决策的作用	4
1.2.1 疾病的危害性	5
1.2.2 病因学及因果关系	5
1.2.3 社会效果	5
1.2.4 效率分析	5
1.2.5 综合与实施	6
1.2.6 监测	6
1.2.7 再估价	6
2 临床医学的研究与评价	7
2.1 病因学的研究与评价	7
2.1.1 病因学研究有关的基本概念	7
2.1.2 病因学研究的基本过程与方法	8
2.1.3 自然病史对病因学研究的意义.....	10
2.1.4 病因学研究的前提.....	11
2.1.5 病因学研究的设计方案.....	11
2.1.6 研究与评价病因学的原则.....	11
2.1.7 病因学研究对医学决策的价值.....	17
2.2 诊断性试验的研究与评价	20
2.2.1 诊断试验研究与评价的意义.....	20
2.2.2 诊断试验的研究设计.....	21
2.2.3 评价诊断试验的指标.....	23
2.2.4 确定诊断试验的正常参考值.....	29
2.2.5 提高诊断试验效率的方法.....	32
2.2.6 诊断试验的评价原则.....	34
2.2.7 诊断试验评价的练习.....	35
2.3 疾病的防治性研究与评价	38
2.3.1 防治性研究的重要意义.....	33
2.3.2 防治性研究的方法.....	39
2.3.3 影响防治性研究结果的因素.....	42

2.3.4 防治性研究与评价的六条标准	43
2.3.5 防治性研究文献评价练习	44
2.4 疾病预后的研究与评价	45
2.4.1 研究和评价疾病预后的目的	45
2.4.2 疾病的自然史和病程	46
2.4.3 影响疾病预后的要素	47
2.4.4 评价预后研究的原则	49
2.4.5 疾病预后研究与评价的练习	51
2.5 卫生经济分析和评价	52
2.5.1 概述	52
2.5.2 卫生经济评价的基本任务	54
2.5.3 卫生经济评价的基本方法	55
2.5.4 卫生经济评价的重要因素	60
2.5.5 卫生经济评价的十条标准	61
2.5.6 卫生经济评价练习	63
2.6 临床流行病学在临床教学中的应用	65
2.6.1 临床教学中应用临床流行病学的目的和原则	65
2.6.2 严格的评价技能与临床学习经验	65
2.6.3 临床教学中应用临床流行病学的方法	66
2.7 多中心协作研究	70
2.7.1 定义	70
2.7.2 必要性及其特点	70
2.7.3 组织	71
2.7.4 多中心研究质量评价的标准	72
3 影响研究质量的重要因素	74
3.1 研究对象选择标准与研究基线	74
3.1.1 研究对象选择	74
3.1.2 研究基线的分析	75
3.2 偏倚	77
3.2.1 概述	77
3.2.2 偏倚在临床研究中的重要性	78
3.2.3 偏倚的类型	79
3.2.4 偏倚的特点和控制方法	84
3.3 机遇	86
3.3.1 概述	86
3.3.2 机遇对临床研究的影响	87
3.3.3 机遇与偏倚的关系	89
3.4 混杂	90
3.4.1 混杂因素必须具备的条件	90
3.4.2 混杂表现的形式及与非混杂现象的区别	91
3.4.3 混杂现象与交互作用、调整作用及偏倚的关系	92

3.4.4 混杂现象举例	92
3.4.5 判断有无混杂现象的方法	94
3.4.6 判断“混杂”为“正”或“负”的方法	100
3.4.7 混杂现象与交互作用的关系	100
3.4.8 防止混杂因素干扰的方法	113
3.5 随机	114
3.5.1 概述	114
3.5.2 意义	114
3.5.3 随机化的方法	114
3.5.4 随机分配的优缺点	119
3.5.5 随机化的应用	120
3.5.6 非随机分配	120
3.6 对照	120
3.6.1 概述	120
3.6.2 对照组的类别	121
3.6.3 无对照的前瞻性研究	123
3.7 盲法	123
3.7.1 概述	123
3.7.2 盲法的分类	123
3.7.3 非盲法评定	125
3.8 依从性	125
3.8.1 依从性的定义	126
3.8.2 依从性的重要性	126
3.8.3 依从性的衡量方法与标准	128
3.8.4 改善依从性的前提	131
3.8.5 不依从的原因	132
3.8.6 改善依从性的对策	132
3.9 临床意见分歧的分析和处理	133
3.9.1 发生临床意见分歧的环节	133
3.9.2 判断临床意见一致的符合率——卡帕值	135
3.9.3 产生临床意见分歧的原因	137
3.9.4 防止临床意见分歧的方法	139
3.10 资料的收集与质量的控制	141
3.10.1 资料的来源	141
3.10.2 临床资料中常见的问题	141
3.10.3 质量控制的标准和要求	142
3.10.4 防止低质量资料的措施	142
3.10.5 质量控制的监督	145
3.11 临床科学研究中的医德	145
3.11.1 医德的概念	146
3.11.2 医学科学研究中的医德	146
3.11.3 医学科研方法各个环节中的医德要求	146

4 临床科研设计方案与抉择	149
4.1 前瞻性研究设计.....	150
4.1.1 随机同期对照试验.....	150
4.1.2 队列研究.....	159
4.1.3 前-后对照研究.....	165
4.1.4 交叉试验.....	169
4.2 横断面研究.....	173
4.2.1 特点.....	173
4.2.2 应用范围.....	173
4.2.3 设计.....	174
4.2.4 结果分析.....	177
4.2.5 优缺点.....	177
4.3 病例-对照研究.....	178
4.3.1 概念.....	178
4.3.2 特点.....	178
4.3.3 应用范围.....	178
4.3.4 设计方法.....	179
4.3.5 分析与统计方法.....	184
4.4 叙述性研究.....	187
4.4.1 特点.....	187
4.4.2 叙述性研究的分类.....	187
4.4.3 设计和结果.....	188
4.4.4 优缺点.....	189
5 研究结果的衡量与分析	190
5.1 临床科研中正确地抉择统计学分析方法.....	190
5.1.1 基本的统计学方法.....	190
5.1.2 资料的类型.....	191
5.1.3 分析组间的统计学差异.....	191
5.1.4 分析变量间的相关性差异.....	193
5.2 临床定性指标的量化处理与应用.....	195
5.2.1 概述.....	195
5.2.2 临床定性指标的量化处理方法.....	196
5.3 样本含量的估算方法.....	205
5.3.1 样本均数与总体均数比较.....	205
5.3.2 两均数比较.....	207
5.3.3 配对计量资料.....	208
5.3.4 完全随机设计的多个样本均数比较.....	208
5.3.5 估计总体均数的样本含量.....	209
5.3.6 等价检验.....	210
5.3.7 估计总体率.....	211
5.3.8 样本率与总体率比较.....	212
5.3.9 配对计数资料.....	213

5.3.10	两样本率比较	213
5.3.11	多个样本率比较	214
5.3.12	两生存率比较	215
5.3.13	疾病危险因素研究	215
5.3.14	随访临床试验	217
5.3.15	诊断性试验的样本含量估算	218
5.3.16	抽样调查的样本含量估算	219
5.3.17	多因素分析设计时样本含量估算	223
5.4	临床差异与统计学差异的分析与评价	224
5.4.1	大样本与小样本	225
5.4.2	正确设立与应用假设检验	227
5.4.3	临床与统计学差异间的关系	227
5.4.4	P 值的概念与评价	228
5.4.5	正确设立与应用可信区间	228
5.4.6	正确计算与应用标准化率	232
5.5	等价检验	234
5.5.1	计量资料的等价检验	235
5.5.2	计数资料的等价检验	235
5.6	生存率分析	238
5.6.1	收集生存率分析资料	238
5.6.2	生存率的计算	238
5.6.3	样本生存率比较	243
5.7	多因素分析在临床医学研究中的应用	245
5.7.1	概述	245
5.7.2	临床医学常用多因素分析	246
5.7.3	多元医学参考值	257
6	临床研究选题、立题与查阅文献	265
6.1	临床研究的选题与立题	265
6.1.1	临床研究的特点	265
6.1.2	选题	267
6.1.3	立题	269
6.2	查找医学文献方法	271
6.2.1	向专家请教	272
6.2.2	查阅个人累积卡片	272
6.2.3	查找引用原文的出处	272
6.2.4	查阅期刊索引	273
6.2.5	查文摘	273
6.2.6	利用检索工具查出原始文献出处	277
6.3	高效率阅读临床医学文献的方法	288
6.3.1	阅读临床医学文献的目的	289
6.3.2	临床医学文献种类及杂志栏目分类	290
6.3.3	高效率阅读文献的方法	292

7 临床医学科研计划书与论文的撰写	295
7.1 临床医学科研计划书的撰写	295
7.1.1 立题	295
7.1.2 提出问题	296
7.1.3 概况	296
7.1.4 设计方案	296
7.1.5 样本数量	297
7.1.6 研究措施与进度	297
7.1.7 统计分析	298
7.1.8 医德问题	299
7.1.9 经费预算	299
7.1.10 管理与实施	299
7.2 医学文献综述的撰写	300
7.2.1 什么是文献综述	300
7.2.2 文献资料的来源	301
7.2.3 文献综述的写作方法	302
7.2.4 撰写文献综述应注意的事项	304
7.3 临床科研论文的撰写原则与方法	305
7.3.1 临床科研论文质量的要素	305
7.3.2 临床科研论文的格式与内容	305
7.3.3 撰写论文的基础工作	310
8 练习参考答案	316
8.1 病因学评价参考答案	316
8.1.1 答案一	316
8.1.2 答案二	317
8.2 诊断性试验评价参考答案	318
8.3 疾病的防治性研究评价参考答案	319
8.4 疾病预后研究评价参考答案	320
8.5 卫生经济评价参考答案	321
9 附表	324
附表1 t 界值表	324
附表2 F 界值表(方差齐性检验用)	225
附表3 F 界值表	326
附表4 χ^2 界值表	327
附表5(1) ψ 值表	328
附表5(2) ψ 值表	329
附表6(1) λ 值表	330
附表6(2) λ 值表	331
附表7 估计总体均数时所需样本含量	332
附表8 估计总体率时所需样本含量	332

附表 9 配对比较(t 检验)时所需样本含量.....	333
附表 10 两样本均数比较(t 检验)时所需样本含量	334
附表 11(1) 两样本率比较时所需样本含量(单侧)	335
附表 11(2) 两样本率比较时所需样本含量(双侧)	336
附表 12(1) 非配对病例-对照研究时所需样本含量	337
附表 12(2) 非配对病例-对照研究时所需样本含量	338
10 中英文词汇对照	339
11 主要参考文献	341
设计、衡量、评价/批评性评议卡	

1 绪论

当代科学技术革命的兴起,正推动着生命科学和临床医学的迅速发展。与此相应的经济发达,人民健康水平的改善,对临床医学的要求也日益增高,这就促进了整个临床医学模式的变革和各种新兴学科的出现和发展。临床医学也从单纯个体的医疗诊治,进而扩大到人群疾患的防治。

在现代临床医学的研究和医疗中,由于应用了现代流行病学和统计学的方法,并使之紧密结合,完善和发展,而成为现代的临床流行病学。近10多年来,它作为一门独立的学科,在发展临床医学方面,已经显示出强大的生命力,为临床医学界所瞩目。

1.1 什么是临床流行病学

1.1.1 定义

临床流行病学是在临床医学领域内,引入现代流行病学和卫生统计学方法,从患者个体的诊治,扩大到群体特性的研究,以探讨疾病的病因、发病机理、临床表现、诊治、预防及预后等临床规律,并进行严格的设计、衡量和评价的临床基础科学。

临床流行病学主要的研究基地是临床各个学科,它不受专业特点及病种的限制,因而临床实践是本学科的知识源泉和宝库,脱离了临床实践就失去了临床流行病学的特点。

由于就医条件和患者病情不一,同种疾病的不同表现的患者,不可能都集中于医院,因此从单一的医院内临床医疗角度来认识有关疾病的全貌,特别是疾病的早期,几乎是不可能的。为此,临床医生就必须面向社会的特定患病群体,方能比较全面地研究某一疾病的病因、临床表现、诊治、预后和预防的整体性规律,这就是本学科的流行病学的特点。

因此,作为临床流行病学家,应具有良好的临床医学理论基础和实践经验,熟练地掌握临床医学研究的方法学,方能将医院内患者个体的诊治研究成果,用于社会患病群体的早期诊治和预防,从而达到既使临床医学为社会人群的健康服务,同时,通过有效地服务和对群体的研究,又可以促使临床医学的进步。

1.1.2 简史

临床流行病学是70年代后期,在国际医学领域里发展起来的一门新兴学科,它是适应当代经济和科技发达的产物。

在本世纪30年代,由John R Paul首先提出了临床流行病学的概念。当时他的主导思想是引入临床概念于流行病学领域,以打破传统流行病学对疾病发生率的调查和局限于传染病的有限范围,使之扩大研究疾病在什么环境里发生及发展,什么条件下又不发生疾病等。虽然有些临床色彩,但仍属流行病学范围。

继后的几十年间,特别是在70年代,通过Dr. Alvan Feinstein, Dr. David L Sackett等辛勤的创造性工作,使得临床流行病学在国际上得以建立和发展。在洛克菲勒基金会(Rockefeller Foundation)和世界卫生组织(WHO)等的支持下,1982年建立了国际临床流行病学工作网,现有5个国际临床流行病学资源和培训中心,18个国家的有关医学

教育机构加入了该网, 作为临床流行病学单位 (CEU), 我国华西医科大学和上海医科大学均是 INCOLEN 的成员单位。

我国自 1980 年引进该学科以来, 在有关医学院校中, 相继开设了临床流行病学课程, 培养了专业人材, 在国内外广泛进行了学术交流。于 1989 年, 在卫生部的领导和支持下, 建立了中国临床流行病学工作网 (China Clinical Epidemiology Network)。自此, 本学科会更加有计划、有目的地在我国发展, 促进我国临床医学的进步。

1.1.3 研究对象

临床流行病学的研究对象, 是患病个体及其相应的患病群体。这与基础实验医学、生物化学、病理学、分子和细胞生物学的研究是不同的; 也与传统的流行病学以人群为其主要研究对象有所差别。

临床日常的医疗, 注重患者个体的基本属性和特点, 强调的是正确的诊断, 合理而有效的治疗, 促进康复, 减少病残和死亡。而对于同种疾病处于自然病史的不同程期、不同病情及转归等群体性的共同规律, 临床的日常医疗是不可能系统地涉及的。对后者的正确认识, 确实关系着正确的早期诊治和预防。

传统的流行病学, 注重着人群的健康与发病, 强调的是群体健康的基本属性和特点, 以及对重要疾病的预防。而对患病个体的特点以及诊断和处理, 也是不可能作深入的研究的。

为了全面地研究危害人类健康的重要疾病, 认识它们的发病、发展和转归, 并进行正确的诊断和处理, 作为临床流行病学, 将临床个体患者及其相应的特定的患病群体, 作为研究对象, 这既可以达到认识临床个体的特性, 也有利于达到研究其群体规律的目的。

1.1.4 研究任务

临床流行病学的主要任务, 是研究那些为害人类健康较大的、常见、多发疾病的病因及危害因素, 以认清疾病的本质和得到准确的诊断, 并为有效的防治提供依据; 探索新的诊断性试验和方法, 以不断提高临床诊断水平; 开展试验性治疗研究, 以发现和评价治疗措施或药物是有益的或无益的, 从而提高临床治疗水平; 研究疾病的自然病史和有关干预措施, 以探索如何改善患者的预后等。企求研究的结果和结论可靠性和真实性好, 社会及经济效益高, 并能为卫生工作的决策, 提供某些有价值的信息和科学的依据。

上述任务单纯依靠临床医学或流行病学研究都是不可能完成的。这就需要临床流行病学发挥主干桥梁作用, 应用多专业知识和技能, 组织多学科协同研究, 以担负提高临床医学水平的重任。

临床流行病学的研究, 可以用于指导临床医疗实践和临床医学的床旁教学, 培养临床医生、研究生和医学本科生学习和应用临床科学研究的基础理论和方法, 培养和锻炼从事科学研究的能力。

近 10 多年来, 由于临床流行病学的发展和在临床医学各方面的应用, 现在起着推动医学进步的作用。例如吸烟与肺癌, 乙型肝炎病毒与肝癌等相关病因的研究, 已促使在人群中采取一系列的预防措施。诊断性试验采用了金标准进行比较研究和评价, 使得许多有价值的诊断性试验被肯定。治疗性研究中采取了随机双盲对照试验, 能够比较客观地肯定或否定某些治疗性措施, 使临床治疗不断地进步。特别应该强调的是, 由于科技进步, 新的诊断仪器、新的治疗药物和措施日新月异地出现, 为了研究评价其科学性和实用价值, 临床流

行病学正面临着巨大的挑战。毫无疑问,在迎接这些挑战中,临床流行病学必将获得更快的发展,同时也会赢得临床医学的更大的进步。

1.1.5 研究方法

临床研究的基本资料,是源于患者个体的病征观察和有关实验检查结果。鉴于患者病后的主观感受、病情的严重程度、病期处于自然病程中的不同阶段、内外环境的不同影响、治疗的条件、经治医生的水平和素养等等,均可能有所差别,这就构成了临床反应的错综复杂。由这些患者的个体观察,扩大到特定的患病群体,上述的临床状况,无疑更加复杂化。因此,应用科学的研究方法,对临床疾病进行研究,是为取得正确认识所必须解决的关键问题。

在研究实践中,对研究对象的诊断标准,重要临床特点和影响预后的基线状况(baseline),可能发生的各种偏倚(bias)、机遇(chance),和混杂(confounding)的干扰,患者对诊治措施的依从性(compliance)等等,均可能影响或歪曲临床观察和研究的结果,而导致错误的结论。因此,研究者首先应该认识这些干扰因素,并应能采取若干方法来消除和避免它们的影响,确保研究结果和结论的正确性。于是,就发展了临床流行病学研究的方法学。

简单地归纳,临床流行病学的方法学,是根据研究课题的性质,进行科学的设计(design)、衡量(measurement)和评价(evaluation)。它们具有丰富的内容。

1.1.5.1 设计

(1) 根据研究课题的性质,抉择最佳设计方案:设计方案的正确抉择,关系着临床研究的水平,是设计的科学基础。因此,一定要根据研究的性质来选择最佳设计方案。当然,也要结合自己工作的环境和具体条件,注意设计方案执行的可行性(feasibility)。

(2) 设置合理的对照:现代的前瞻性临床研究,一定要设置合理对照,进行有比较的研究。对象的分配,宜用随机法(randomization)。对重要的临床特点和影响转归的有关因素,在试验与对照组分布上的基线,应相对一致以增强可比性。对照组和试验组的试验措施和实验条件要明确规定。

(3) 研究的试验措施,要有创新性:研究的试验措施,一定要有创新性和科学价值,忌盲目地重复,以避免作无用功。

(4) 试验措施的反应,要能被量化:任何试验研究措施,用于患者以后要有客观反应,且能被定量和对定性指标进行量化。其数据则为研究效应的依据。例如:发病率、患病率、病死率、致残率、痊愈率、有效率等以及反应定量指标的均值和标准差等。

(5) 被纳入的研究对象,诊断要确切:被研究的对象,设计中一定要有正确的诊断标准。对符合要求的合格纳入对象,应有明确的纳入标准(inclusion criteria);不符合要求的研究对象,也应有明确的排除标准(exclusion criteria)。这样就能保证纳入研究的对象既有正确诊断的标准,又有统一的研究基础。

(6) 科学估算合适的样本数量:在试验中,对被研究对象所需要的样本数量,应根据设计的要求,预期的效果,容许的 α -错误和 β -错误,进行科学的估算,求得合适的样本数量,以防止样本量过少不易说明问题,或结论稳定性不足;过多又造成不必要的浪费。

(7) 采取相应措施,防止干扰因素的影响:对研究中预期的或不能预测而可能发生的各类偏倚、机遇、混杂等干扰因素,设计中一定要采取相应的防止措施或方法,以防止或消除它们对研究结果的影响,确保研究的真实性。

(8) 要维持患者良好的依从性: 患者对研究措施的依从性, 可以不同程度地影响研究的质量, 甚至关系到研究的成败。因此, 在医德允许的基础上, 设计中要有改善患者依从性的相应措施。

(9) 分析处理方法要科学: 对临床研究资料的分析处理, 要有临床反应的评价标准, 要用临床和统计学分析的科学方法, 以保证建立在可靠的事实依据基础上的临床资料, 其结果分析的科学性, 结论的可靠性和真实性。

1.1.5.2 衡量 试验措施被试验对象接受, 经过一段时间的效应期后, 必然会呈现各种临床反应, 例如病原因子会使患者发病, 且有各种转归(病死、痊愈或伤残等); 治疗措施可呈现有效、无效、恶化反应, 会有相应临床症状、体征以及各类实验室指标的动态变化等。这些变化值可以采用各种计数指标和计量指标进行衡量, 以作为评价试验研究结果的效应依据。

1.1.5.3 评价 或称严格的评价(critical appraisal)

应用经过临床研究实践证明为正确的一系列标准, 来严格地评价所取得的临床各种证据或研究结果, 以探讨它们的正确性(validity)或接近真实的程度(closeness to the truth)和实用性(applicability)。

临床资料的严格评价是非常重要的, 因为临床资料产生偏差和干扰的机会较多。严格的评价就可以尽可能地排除偏差干扰, 使结果尽可能接近真实。

(1) 临床各种检查结果, 包括临床体征、各种实验化验及特殊影像性资料, 不同的检查者可能获得一致性结果或意见, 但是分歧也是常有的现象。那么, 重复性如何, 准确性如何, 这就需要对不同意见作分析处理, 对其准确性(程度)作出评价。这是研究资料的基础工作, 如果这些基础资料准确性差, 那么, 就会严重影响研究工作的质量。

(2) 诊断性试验的评价, 科学地设计新的诊断性试验一定要应用金标准, 并且要用敏感性(sensitivity), 特异性(specificity), 准确性(accuracy), 预检值(predictive value)以及拟然比(likelihood ratio)等指标予以评价, 从而肯定其诊断价值。

(3) 治疗性试验结果的利弊评价, 如新药与旧药究竟何者为佳, 是利大于弊或相反, 这就需要应用严格的标准作出客观评价而决定取舍。

(4) 疾病病因, 以及某些患病因素的致病的危险程度, 需用病因的因果判断标准进行评价, 以肯定病因和因果关系及其危险程度。

(5) 疾病预后的评价, 需要经历一定的时期。鉴于发病具有生物学反应期、亚临床期和临床期等不同阶段和特点, 且又受着各种环境因素及干预措施的影响, 对预后评价一般要复杂得多。但这对于认识疾病的发生, 发展和转归又十分重要, 评价预后也有客观标准。

(6) 卫生经济学评价, 即应用一系列经济学的评价方法, 对研究的结果进行成本-效果(cost-effectiveness), 成本-效益(cost-benefit)以及成本-效力(cost-efficacy)等分析, 以肯定研究结果的社会效益和经济效益。

总之, 临床流行病学的研究方法在于从设计、衡量和评价等各个环节着手, 排除各种主、客观的偏差干扰因素, 以保证研究结果和结论的准确可靠性而不被有意或无意地歪曲。

1.2 临床流行病学对医疗、预防决策的作用

由于科技发展及临床诊疗仪器设备的日新月异, 常常导致有限的资源大量地投入贵重