

实用临床科研方法学

设计、衡量、评价

傅荫宇 主编

DME
DESIGN MEASUREMENT EVALUATION

北京医科大学
中国协和医科大学

联合出版社

实用临床科研方法学

设计 · 衡量 · 评价

主	编	傅荫宇	
编	者	傅荫宇	李海平
		谭晓霞	孙振球
		熊金平	郑延平

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

实用临床科研方法学

设计·衡量·评价

主 编 傅荫宇

责任编辑 余桃贞

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
人民卫生出版社长沙发行站发行

湖南医科大学印刷厂印刷

787×1092 1/32 11.5 印 张 262千字

1990年10月第一版 1990年10月第一次印刷

印数：01—5000册

ISBN 7—31034—951—4/R·52 定价：4.00元

前 言

《实用 临床 科研 方法学——设计、衡量与评价》是为临床医师而写的。我在三十多年的临床工作中，深感临床科研需要正确的理论和方法学的指导才能不断提高临床科研的水平。近十年来，在我国改革开放的条件下引进了不少现代医学科研方法学的内容，特别是临床流行病学这一新的专业在我国的发展，对推动临床科研方法学的研究起到了不可估量的作用。也正是上述这些感受和形势的要求以及同仁专家的敦促和合作，驱使我把写这本书的愿望变成了现实。

本书顺应医学模式转变的要求，写了社会心理因素研究的基本方法一章，这是一种社会科学的方法学，对临床医师也是很有用的。卫生经济的分析与评价，虽是卫生行政管理领导人员研究的主要课题，但对临床医师的规划科研工作也是不无裨益的。医学多因素综合评价在近几年中方兴未艾，故特专章介绍。电子计算机软件种类繁多，不可能全面介绍，我们仅就医学研究方法领域中较为实用的 Systat 软件作了介绍，希望能对读者有所帮助。

本书的作者们都是所写专题的专家，没有他们的大力支持，本书的诞生也是不可能的。我对他们这种通力合作的精神表示钦佩和感谢。最后衷心感谢北京医科大学中国协和医科大学联合出版社为本书的出版和审查所给予的巨大帮助。

由于编著者水平有限，经验不足，不当或错误之处恳请广大读者和国内同道不吝批评指正。

傅荫宇

一九九〇年十月于湖南医科大学

目 录

前言

第一章 绪论	(1)
第一节 现代科学技术的发展对现代医学发展的影响	(1)
第二节 现代医学科学研究方法的发展	(2)
第二章 临床医学科研的设计	(5)
第一节 描述性研究与分析性研究	(5)
第二节 分析性研究设计的主要关键	(6)
第三节 研究课题的选择	(12)
第四节 常用的临床医学科研设计方案	(16)
第三章 临床科研常见的偏倚及防止方法	(27)
第一节 防止偏倚的重要性	(27)
第二节 偏倚的分类	(28)
第四章 临床诊断试验研究的策略和评价	(42)
第一节 临床诊断试验的常用指标	(42)
第二节 有关指标的相互关系及临床应用	(53)
第三节 临床诊断试验的策略	(63)
第四节 临床诊断试验的评价	(69)
第五章 病因学研究的设计与评价	(76)
第一节 病因学的概念	(76)
第二节 病因学研究的设计	(79)
第三节 临床病因学研究实例及评价	(97)
第六章 临床治疗与疗效研究	(103)

第一节	临床治疗·····	(103)
第二节	诊断标准与疗效标准·····	(116)
第三节	生存率分析·····	(120)
第四节	医疗决策·····	(127)
第七章	卫生经济学分析与评价·····	(137)
第一节	卫生经济学分析与评价的意义及其基本方法·····	(137)
第二节	成本效益分析与成本效果分析·····	(139)
第三节	临床医学科研的经济合理性与决策·····	(151)
第八章	社会心理因素研究的基本方法·····	(174)
第一节	社会心理因素在临床医学研究中的地位·····	(174)
第二节	社会心理因素研究的基本特点·····	(175)
第三节	心理测定量表设计方法和评价指标·····	(178)
第四节	怎样选择适当的社会心理测定工具·····	(186)
第九章	医用统计方法的选用·····	(211)
第一节	计量资料的分析·····	(212)
第二节	计数资料的分析·····	(229)
第三节	等级资料的分析·····	(237)
第四节	角度资料的分析·····	(238)
第五节	多元统计分析方法的医学应用·····	(242)
第十章	医学多因素综合评价概论·····	(252)
第一节	多因素综合评价的概念·····	(252)
第二节	评价因子的选择·····	(263)
第三节	评价因子的权重估计·····	(269)
第四节	多因素综合评价的常用方法·····	(288)
第五节	多因素综合评价方法的回顾与展望·····	(319)

第十一章 医学统计学软件系统	(324)
第一节 怎样建立运行SYSTAT系统	(324)
第二节 怎样编辑数据文件	(327)
第三节 绘图与制表	(335)
第四节 统计学功能	(336)
主要参考文献	(350)

第一章 绪 论

第一节 现代科学技术的发展对 现代医学发展的影响

随着现代科学技术的迅猛发展，我们正面临一场新技术革命的严峻挑战。一方面，标志着现代科学技术发展的电子计算机、生物工程、纤维光学、激光技术、超声技术、新材料科学研究等领域的成果已广泛应用于现代医学各专业领域。在现代化的医院里，电子计算机断层扫描、核磁共振成像、各种电子仪器设备、各种纤维内腔镜、激光设备、各类超声诊断及治疗机等正在普遍地使用着。生物工程领域内的基因工程、遗传工程、细胞融合、细胞培养等理论与技术已渗入到基础医学和临床医学的有关学科，对疾病的诊断与治疗发挥了巨大的作用。另一方面，由于现代科学技术的进步和现代社会的发展，造成了科学知识的进一步分化和专业化，与此同时，学科与学科之间的横向联系加强了，于是产生了许多跨学科联系的新的专业学科。这些新建的专业学科的主要任务乃是应用科学知识整体化和综合性的特点来正确地反映客观世界和正确地认识客观世界。我们应当认真地学习和研究这些科学技术的新成就和新动向，并结合我国的实际情况，使它们更好地为我国的“四化”建设服务。

现代科学技术的发展促进了现代医学的发展，给现代医学带来了“灿烂的春天”，但也给现代医学带来了新的问

题。例如严重的环境污染带来了许多“公害病”和新的职业病；过去严重威胁人类健康的烈性传染病和营养不良症已成为历史，心血管疾病、脑血管疾病和恶性肿瘤这三种主要疾病已成为当前主要的疾病和死亡的主要原因。这三种主要疾病的发生，不仅有社会的原因，而且还有心理方面的原因。因此，现代医学的发展使我们认识到：人体的健康和疾病不仅受自然因素的影响，也同时受各种心理因素和社会因素的影响。全面地认识和研究现代医学就必须从生物、心理、社会诸种因素的相互联系和相互制约方面入手。

第二节 现代医学科学研究方法学的发展

临床医师每天都要处理许多病人的诊断和治疗问题，通过询问病史和体格检查以及各种不同的检查诊断手段，对病人的疾病作出诊断，最后制定出治疗方案。他们面对的是个体病人。他们在进行临床医学研究时总是通过对个体病人处理的工作中积累起来的经验和知识加以分析提高的。这些临床经验和知识的积累又是在医院中进行的。所以叫做“以医院为基础的医学”（hospital-based medicine）。这样的研究方法需要时间，人们说医生越老经验越多，知识越广，就是根据这个道理。但是，以医院为基础的医学知识有其局限性，因为临床观察结果可因某些主观因素或客观因素的影响而被歪曲，从而导致错误的结论。许多临床医师常遇到的一些有争议的问题，例如长期每天服用阿斯匹林能否降低心肌梗塞和猝死的危险性？严格地控制血糖对胰岛素依赖型糖尿病病人能否改善其远期预后？扁桃体切除术能否减少喉炎或中耳炎的复发率？这样的一些问题很难通过“以医院为基础的

医学”研究来找出答案。需要通过“以人群为基础的医学”(population-based medicine)研究方法才能回答这类问题。流行病学工作者就是在人群中研究疾病的规律的。由于他们是通过对人群的研究,包括无病的或因某种原因而未就医的人群,来了解疾病的发病情况和探讨发病的原因的,所以他们不可能像接触个体病人的临床医师那样关心发病的机理、诊断、预后、治疗结果等临床问题。越来越多的临床医师认识到,在临床医学科研中不仅需要应用以医院为基础的研究方法而且也需要应用以人群为基础的研究方法。临床医师的临床研究领域和流行病学工作者的研究领域是有着紧密的联系。在这种形势下,产生了一门临床医学的新的学科——临床流行病学(clinical epidemiology)。

临床流行病学乃是应用流行病学的方法和生物统计学的方法来研究临床问题的一门学科。因此,它是临床医学科研的方法学(又称方法论methodology)。所谓方法学,是指临床医学科研过程中所应用的基本原理,包括科研的设计、衡量和评价的方法和研究者用来解释资料,分析资料和引出结论的标准或准则。换句话说,方法学是用来指导临床研究者怎样提出假说,怎样选择必需的证据来说明自己的理论观点,以及怎样论述不同的事件(用数学的语言说即变量)间的关系。这种方法学不是建立在单纯临床经验的基础之上,而是建立在定量的数理科学基础之上,是一种与现代最新科技发展相紧密联系的方法学,我们称它为“临床医学的规范方法学”,因为所有不同的临床专科的科研都离不开这一规范方法学的指导。概括地说,这个方法学包括的范围是:设计(Design)、衡量(Measurement)和评价(Evaluation),简称为DME。

设计就是指对病人（或人群）的疾病情况用科学方法进行调查研究，对诊断、治疗、预后等问题提出科学的见解，对临床研究工作提出科学的设计。衡量就是采用数学或统计学的定量分析方法来衡量人群健康情况和疾病的征象、疾病的结果，从而对不同的诊断或治疗方法进行科学性比较。评价就是指运用上述的原则和方法来研究和评定科研设计和临床资料等数据的价值，客观地确定其真实性、适用性、可行性和最优化选择，以及评价医疗费用和经济效益等。临床医师若能熟悉和运用DME的原理和方法，则如鱼得水，如虎添翼，便能更好地提高科研、教学和医疗的质量。医疗卫生管理干部特别是领导干部若能掌握DME的原理与方法，则能提高医疗卫生管理的水平。

（傅荫宇）

第二章 临床医学科研的设计

第一节 描述性研究与分析性研究

临床医学科研的设计可分为两大类：一类是描述性研究 (descriptive study)，包括病例报告、病例分析。作者根据一组病人的临床表现进行诊断分析和治疗结果分析，没有对照组，因此这种分析是单纯根据经验的积累而总结概括出来的。描述性研究的对象需要有高度的选择性，要求包括完整的病史、体格检查、实验室检查以及特殊的组织生化免疫等检查资料，为进一步的分析性研究提供宝贵的线索，其结论不反映普遍地、真实的结果，因此科学性较差。另一类是分析性研究 (analytic study)，其特点有：

1、将研究的对象分为研究组和对照组，并根据两组资料结果进行比较分析。

2、两组资料的比较分析最简单的形式就是可构成一个四方格表：

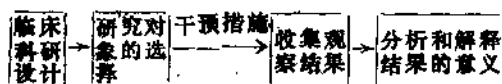
		结 果	
		坏	好
暴露因素	有	a	b
	无	c	d

根据四格表的数据（变量）可进行统计学计算处理，找出暴露因素与结果之间的关系。

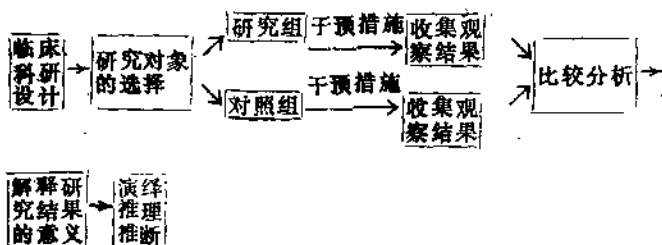
3、在计量资料对比的基础上解释结果的意义，这样的结论具有一定的科学性。

为了使读者便于了解描述性研究和分析性研究两者的差异，可用下列框图来说明。

描述性研究的设计路线：



分析性研究的设计路线：



第二节 分析性研究设计的主要关键

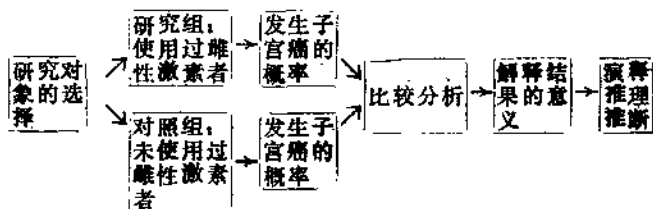
分析性研究设计有三个主要关键问题必须考虑：即设计的方向、研究对象（样本）的选择、研究组和对照组的分配。

一 设计的方向

疾病的自然发展过程是：病因→发病→治疗→结局（好的或不好的结果）。按此自然发展过程的方向来设计的研究

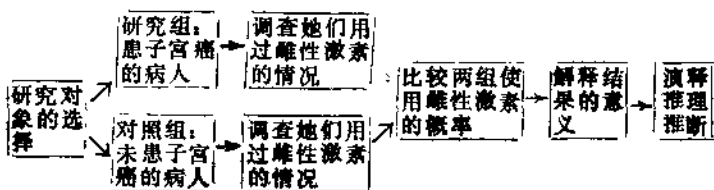
称为前瞻性研究 (prospective study)。反此方向的设计称为回顾性研究 (retrospective study)。

例如我们要研究使用雌性激素与子宫癌发病的关系, 可采用前瞻性研究计如下:



以上框图是一种前瞻性的群组研究或称队列研究 (cohort study) 设计。所谓群组研究或队列研究是指对具有共同表现或特征的人群进行病因或其他临床研究。因为它是前瞻性的设计, 比较合理, 只要研究组和对照组在重要条件上是可比的 (例如年龄、生产频率等), 在观察过程中避免发生人为的偏差因素的干扰 (这一点将在第三章中详细论述), 则研究的结果便是可信的。

对于雌性激素与子宫癌发病关系这个课题也可以采用回顾性研究设计如下:



以上框图则是一种回顾性的病例-对照研究 (case-con-

trol study) 设计。这种设计方法省人、省时、省钱、并有对照组可比。缺点是不容易控制某些混杂因素的影响(详见第三章), 容易产生错误的结论, 因此它的研究结果的可信度大大低于群组研究的可信度。

除了上述的群组研究(前瞻性) 和病例-对照研究(回顾性) 两种设计以外, 还有一种界于两者之间的设计, 称为横断面研究(cross-sectional study)。是对病因和结局在同一时间内进行研究的设计方法, 在设计的方向问题上, 它既不是前瞻性的也不是回顾性的, 而是病因与结局同时进行研究的一种设计方法。

二 研究对象(样本) 的选择

临床医师是根据研究设计的目标来选择研究对象的。他只能在靶人群中选择一部分有代表性的作为研究对象。例如研究某一药物对高血压病的治疗效果, 你不可能把全部高血压病的病人都作为研究对象, 你只能根据你设计的研究目标来选择其中有代表性的部分(这一部分人群称为靶人群target population), 譬如把缓进型高血压病作为研究对象。如果你的目标是分析药物的降压效果, 则可选择一期高血压病人。如果你的目标是观察药物对心脏并发症的治疗效果, 则可选择二期高血压病人。如果你的研究目标是既观察降压效果又观察对心脏并发症的治疗效果, 则可以把一期和二期高血压病人都作为研究对象, 把一期和二期高血压病人作为两个亚组(subgroup)来进行分析, 这种把轻重不同层次的病人分为亚组的方法称为分层法(stratification)。为了更说明问题, 也可根据不同年龄组进行分层分析。将研究组和对照组

同一层次的亚组进行对比，称为配对（matching）。配对的方法在研究对象的选择中也很重要。假如研究组的病人平均年龄为30岁而对照组的平均年龄为50岁，这样不配对的两组比较所得的结论必然不会是正确的。

对研究对象的选择必须有一个正确的诊断标准，符合这个诊断标准的病人才可纳入到研究对象中来。这样做是为了保证所有的研究对象都符合纳入标准，不致掺杂纳入不符合标准的病人。我们曾经见到过把肺结核当成慢性支气管炎来研究，把腰部软组织损伤当成腰椎间盘突出症来研究，这就必然会导致错误的研究结论。对某一疾病能作出正确诊断的诊断方法称为诊断的金标准（gold standard），如病理活检、血管造影、尸体解剖、超声显像、CT等都是些常用的金标准。对某一疾病的诊断金标准是随着科学的进展而变化的，例如50年代确认脑血管造影为颅内肿瘤的诊断金标准，60年代应用了同位素扫描法，提高了诊断正确率，同位素扫描成为金标准。到70年代CT又取代了同位素扫描而成为颅内肿瘤的诊断金标准。在选择研究对象时若不用金标准来确认，其设计方法就失去了科学性，这一点在临床医学科研中是非常重要的。

三 研究组和对照组的分配

分析性研究的一个重要特点是要设对照组。没有对照就没有比较和鉴别。虽然越来越多的临床医师已逐渐地认识到设立对照组的科学意义，但是从我国的现状来看，国内主要的临床医学杂志所发表的治疗方法和效果的论文仍然很少设对照组，因而许多研究结果长期不能做出定论。根据国外三

个重要的和有世界影响的杂志（新英格兰医学杂志、柳叶刀杂志、美国医学会会刊）1966年~1976年的统计，无对照组的临床医学治疗方法和疗效分析的论文只占14%，86%都有各种不同的对照组。我国的情况正与此相反，86%的临床治疗方法和疗效分析的论文都没有对照组。由于没有对照，很容易得到某一治疗方法疗效很好的假象，从而盲目的推广这种治疗方法，这种例子是很多的。我们应该引以为戒，并努力提高临床医学科研的科学性。

对照的方法有许多种，常用的有：

（一）空白对照：研究组给予某种处理而对照组不给予处理。这种对照方法是最好的对照。在研究某些药物的效果时，研究组用药，对照组不用药或给予安慰剂（placebo）。安慰剂是用无药理作用的物质做成和研究药物相同的颜色和大小颗粒，给对照组用。这种对照用于动物实验研究是毫无问题的，但用于病人则有很大的问题，因为这里有个医德问题。

（二）标准对照：在临床研究中不便于使用空白对照的情况下，可用标准对照。用已被公认的标准处理方法或常规传统的处理方法作为对照，和研究者设计的新的处理方法进行比较，以评价新的处理方法的价值。这是临床医学研究中常用的对照组设立的方法。例如研究组用外科手术治疗，对照组用内科疗法；研究组用新的手术方法，对照组用传统的手术方法；研究组用一种药物，对照组用另一种药物，诸如此类的研究方法均可称为标准对照。

（三）历史对照：这是一种不完全性的和间接的对照比较方法，是用文献上别人的资料作对照组。用自己过去的资料作对照也属此类。应用时要注意研究组和对照组之间在许