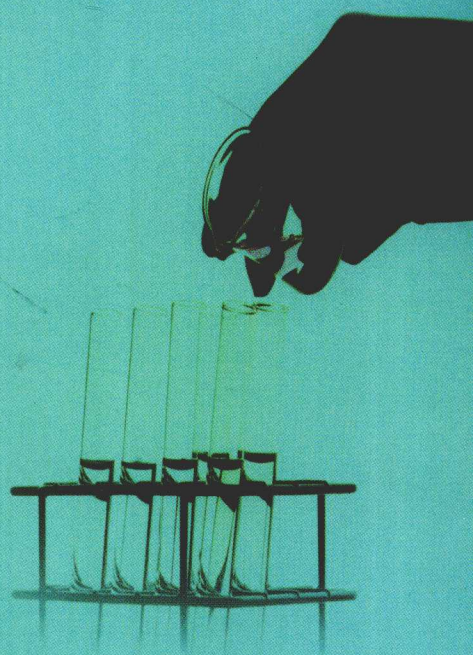


LINCHUANG LIUXINGBINGXUE

临床流行病学

主 编 叶冬青
副主编 姚应水 苏 虹 张秀军



安徽大学出版社

临床流行病学

主 编 叶冬青

副主编 姚应水 李 虹 张秀军

安徽大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床流行病学/叶冬青主编. —合肥:安徽大学出版社,
2009. 11
ISBN 978—7—81110—690—6

I. 临... II. 叶... III. 临床流行病学 IV. R181.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 199711 号

临床流行病学

叶冬青 主编

出版发行 安徽大学出版社
(合肥市肥西路3号 邮编 230039)
联系电话 编辑室 0551—5108458
发行部 0551—5107784
电子信箱 ahdxcps@mail.hf.ah.cn
责任编辑 徐建
封面设计 孟献辉

经 销 各地新华书店
印 刷 合肥现代印务有限公司
开 本 787×1092 1/16
印 张 17.25
字 数 386 千
版 次 2010 年 1 月第 1 版
印 次 2010 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978—7—81110—690—9

定价 25.00 元

如有影响阅读的印装质量问题,请与出版社发行部联系调换

前 言

临床流行病学是将现代流行病学、医学统计学和社会医学的原理和方法应用到临床医学领域,从患病个体的临床诊治扩大到患者群体特征的研究,以探索疾病的病因、诊断、治疗、预防和预后等规律的一门方法学。临床流行病学强调严谨的临床研究中的设计、测量和评价(design、measurement and evaluation on clinical research ,DME),从患者群体角度出发,研究疾病的病因及其影响因素、临床诊断、治疗和预后评估,并为临床决策提供科学的证据,通过排除各种主、客观偏倚的影响,有助于保证研究结果的准确性和可靠性。尤其是将循证医学的原理和方法应用于临床实践,强调临床医疗决策都应建立在新近、最佳临床科研证据的基础上,为临床诊断、治疗、预防和筛检、预后评价、不良反应分析以及医疗质量评估的科学化提供最可靠的证据。临床流行病学作为一门多学科相互渗透、相互结合而发展起来的新兴学科,深化了人们对疾病发生、发展和转归的整体认识,对于提高临床医学研究水平、改善临床实践工作,具有重要的指导作用。因此,临床流行病学是临床医学重要的基础课程和科学研究必需的方法学科。

本书编写过程中,突出三点:注重实用性;突出“三基”(基础理论、基本知识和基本技能);密切联系实际,加强基本技能的培训,以提高科研水平。本书详尽阐述临床流行病学的基本原理和方法,力求具有系统性、新颖性和实用性。

本书可供高等医学院校各专业本科生、研究生教学之用;也可供各级医院、医学科研机构、疾病预防控制和卫生监督等部门的工作人员学习参考之用。临床流行病学的学科发展迅速,知识更新更是与时俱进,加之学术水平有限和编写时间仓促,书中错误和不妥之处在所难免,真诚地希望广大读者予以批评和指正。

叶冬青

2009年8月于安徽合肥

目 录

第一章 绪 论	1
第一节 临床流行病学发展简史	1
第二节 临床流行病学的定义和特点	2
第三节 临床流行病学的主要研究内容	4
第四节 临床流行病学的研究方法	7
第五节 临床流行病学的展望	11
第二章 临床科研的选题和设计	13
第一节 临床科研的选题原则	13
第二节 临床科研设计的概述	16
第三节 临床科研设计的内容	20
第四节 临床科研中的依从性	28
第三章 疾病频率的测量指标和效应指标	32
第一节 率与比的基本概念	32
第二节 疾病发生频率的测量指标	33
第三节 测量患病频率的指标	38
第四节 疾病死亡频率的测量指标	40
第五节 生命质量的评价指标	42
第四章 临床科研常用设计方案	51
第一节 临床流行病学研究概述	51
第二节 描述性研究	53
第三节 分析性研究	62
第五章 疾病的病因学研究	86
第一节 病因与危险因素研究的意义	86
第二节 病因与危险因素研究的基本概念	87

● 临床流行病学

第三节 疾病病因与危险因素研究的基本过程与方法	94
第四节 疾病病因与危险因素研究的评价原则	101
第六章 诊断试验的设计与评价	105
第一节 诊断试验概述	105
第二节 试验方法的建立	108
第三节 筛检和诊断试验的评价指标	110
第四节 筛检和诊断试验判断标准的确定	116
第五节 提高试验效率的方法	118
第七章 治疗性研究与评价	122
第一节 治疗性研究概述	122
第二节 治疗性研究的设计	124
第三节 影响治疗性研究的常见因素及其控制	141
第八章 疾病预后研究与评价	147
第一节 疾病预后研究的基本概念	147
第二节 疾病预后研究的影响因素	151
第三节 疾病预后研究的方法	154
第四节 疾病预后的判断	156
第五节 疾病预后研究的常见偏倚及其控制	160
第九章 临床经济学评价	165
第一节 临床经济学评价概述	165
第二节 临床经济学评价的方法	167
第三节 临床经济学评价的基本内容与基本步骤	175
第四节 临床经济学评价的标准	176
第十章 临床科研资料的整理与分析	179
第一节 临床科研资料的整理	179
第二节 临床科研资料的分析	181
第十一章 临床科研中常见的偏倚及其控制	199
第一节 概述	199

第二节 选择偏倚·····	202
第三节 信息偏倚·····	207
第四节 混杂偏倚·····	210
第十二章 循证医学	216
第一节 循证医学概论·····	217
第二节 系统综述·····	225
第三节 Cochrane 协作网	235
第十三章 临床科研论文的撰写	240
第一节 临床科研论文概述·····	240
第二节 综述的撰写·····	242
第三节 临床科研论文的撰写·····	248
参考文献	267

第一章 绪 论

临床流行病学 (clinical epidemiology, CE) 是一门研究临床医学的方法学 (methodology), 即在临床医学领域中, 引入现代流行病学和生物统计学的基础理论和方法, 去发现和解决临床问题。临床流行病学强调严谨的临床研究中的设计、测量和评价 (design, measurement and evaluation on clinical research, DEM), 从患者群体的角度出发, 研究疾病的病因及其影响因素、临床诊断、治疗和预后评估等, 为临床决策提供科学的依据。临床流行病学作为一门多学科相互渗透、相互结合而发展起来的新兴学科, 它是临床科研中的方法学, 也是临床医生必须掌握的基础学科。临床流行病学的兴起, 深化了人们对疾病发生、发展和转归的整体认识, 对于提高临床医学研究水平、改善临床实践工作, 具有重要的指导作用, 极大地推动了临床医学的发展, 为临床医学界所瞩目。

第一节 临床流行病学发展简史

一、国际发展概况及趋势

临床流行病学的概念首先由美国耶鲁大学 John Paul 教授于 1938 年提出, 他认为临床流行病学是为临床医生和临床医学科研工作者服务的重要的方法学学科, 是从病人群体着手来研究各种临床问题。但在其后的 30 余年里, 这一学说未得到临床医学界的重视。直到 20 世纪 70 年代后期和 80 年代初期, 在 Sackett DL、Feinstein AR 和 Fletcher RH 等学者的艰苦努力下, 通过创造性地将流行病学和生物统计学的原理和方法, 与临床医学有机地结合, 深化了人们对临床医学的宏观认识, 丰富和发展了临床科研的方法学, 创建了现代临床流行病学。

Sackett DL 称临床流行病学为临床医学的基础学科; Fletcher RH 认为它是一门宏观地研究临床问题、科学地解释和观察临床问题的方法学; Feinstein AR 则称其为临床研究的“建筑学 (architecture)”, 明确指出临床流行病学是临床研究的方法学, 是取得临床结局基本数据所进行的群体研究。

20 世纪 80 年代初, 在美国洛克菲勒基金会 (Rockefeller Foundation) 卫生部主任 Kerr White 和 Sott Halstead 博士等的发起和支持下, 于 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)。该国际性学术组织, 致力于推动全球临床流行病学的发展, 实施总体计划。它的第一期项目 (phase I of the project) 是在美国、加拿大和澳大利亚率先建立 5 个国际临床流行病学资源和培训中心 (Clinical Epidemiology Resource and Training Center, CERTC), 为全世界尤其是

● 临床流行病学

发展中国家培训了大量的临床流行病学高级专业人才,并通过他们在 22 个国家多所医科大学建立了临床流行病学单位(Clinical Epidemiology Unit,CEU),担负着本地区或本国的人才培训和研究工作,其中包括我国的原上海医科大学和华西医科大学。各国 CEU 的积极努力,在当地进行了大量的普及工作,并相继建立了各自的临床流行病学网络,如东南亚临床流行病学网络(South East Asia Clinical Epidemiology Network,CEACLEN)和中国临床流行病学网络(China Clinical Epidemiology Network,CHINACLEN)等。

20 世纪 90 年代初,INCLLEN 进入总体计划的第二期项目(phase II of the project),并提出其宗旨:“在最可靠的临床依据和有效使用卫生资源的基础上,促进临床医学实践,从而改善人民健康。为达此目的,本工作网内各国临床医师、统计师、社会学家须共同奋斗,以建立和维持科学研究和医学教育最佳的和可靠水平的能力。”若某个 CEU 成绩卓著,也可升格为 phase II 的 CERTCs,也称地区性培训中心(R-CERTC)。我国原上海医科大学和华西医科大学的 CEU 于 1996 年通过评审,正式升格为 R-CERTC。随着 INCLLEN 的发展壮大,临床流行病学的事业不断壮大。

二、国内发展概况及趋势

我国临床流行病学的引入可追溯到 20 世纪 80 年代,在洛氏基金会的帮助和卫生部的支持下,通过世界银行的卫生教育贷款项目的资助,我国派遣 4 位相关医学专家参加了为期 1 个月的临床流行病学研讨会,他们学成回国后,成为国内 CEU 中的骨干力量。与此同时,我国 13 所部属医学院校也接受了世界银行的教育贷款,成立了 DME 组织。通过开设临床流行病学课程、编写相关教材、建立临床医师继续教育培训班等,为我国医学院校培养了大量的临床流行病学专业人才。此后,1989 年在成都召开了首届全国流行病学 DME 学术会议,并成立了 CHINACLEN,全国 44 所医学院校、医学研究所和医院踊跃参加。中国临床流行病学工作网的成立,是我国临床流行病学学科发展的重要里程碑。1993 年又成立了中华医学会临床流行病学学会,为学科的发展打下了坚实的组织基础。

目前,我国有 20 余所医学院校建立了临床流行病学教研室,已将临床流行病学的学术活动发展为全国性的正规化活动,对于促进临床科研的发展,提高学术水平起到了积极的推动作用。

第二节 临床流行病学的定义和特点

一、临床流行病学的定义

临床流行病学一词来源于它的前身学科,即临床医学和流行病学。著名临床流行病学专家 Fletcher RH 认为,临床流行病学通过建立和发展能够减少系统误差(systematic error)和随机误差(random error)的严格的临床研究方法,对许多类似病人加以测量,以保证对单个病人预测的准确性,以及临床研究结论的真实性和可靠性,使临床医生能立足于证据,做出正确的临床决策。临床流行病学就是取得这种证据的重要方法。有关临床流行病学的定义,目前国内尚无统一的阐述。

王家良在《临床流行病学——临床科研设计、衡量与评价》(1985年)一书中将临床流行病学定义为“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”。王家良在《临床流行病学》(2008年,第3版)一书中提出:临床流行病学是在临床医学的领域内,引入了现代流行病学及统计学的有关理论,创新了临床科研的严格设计、测量和评价的方法学,用宏观的群体观点及相关的量化指标,从患者的个体诊治并扩大到相应特定患病群体的研究,探讨疾病的病因、诊断、治疗和预后的整体性规律,力求排除或防止偏倚因素的干扰,确保研究结果的真实性和科学性,获得研究的结论有充分的科学依据,并对防病治病的循证实践有重要实用价值。

林果为在其主编的《临床流行病学》(2000年)一书中提出:临床流行病学是20世纪70年代后期在临床医学领域里发展起来的新兴学科,是一门研究临床医学的方法学,采用近代流行病学、生物统计学、临床经济学及医学社会学的原理和方法来改善临床科研和临床工作。

李立明在《临床流行病学》(2002年)一书中提出:临床流行病学是将现代流行病学及生物统计学的原理和方法引入临床医学领域,研究患病群体的疾病自然史、诊断方法和治疗效果的交叉学科。

二、临床流行病学的特点

(一)临床流行病学必须以临床医学为主体

临床流行病学是在临床医学基础上建立起来的一门方法学,是将多个领域的基本理论和方法应用于临床医学研究中,目的是解决各种临床问题,包括疾病自然史、病因和危险因素研究、诊断方法、疗效分析以及疾病预后研究等。由此可见,临床流行病学工作者首先必须是不脱离临床实践、具有良好临床知识和经验的临床医生,临床研究基地是在临床各个学科,它不受专业和疾病种类限制。只有将临床流行病学方法正确地应用于临床科研和诊疗实践中,才能获得科学的结论,用以指导临床实践工作,进而实现临床流行病学的宗旨。因此,有人将临床流行病学称为床旁流行病学(*bed-side epidemiology*)。只有将临床流行病学方法用于临床实践,才能使其焕发出强大的生命力。

Sackett DL教授在精辟地分析了基础医学、临床医学和流行病学之间的相互关系后,提出了临床流行病学是一门临床医学的基础课。由于临床医学的主要研究对象是病人,除了生物学因素外,其他诸如社会、心理因素都会对临床实践工作产生影响。临床现象千变万化,临床医生每天都会面临许多临床决策,而单靠一个临床医生是不可能亲身经历所有临床实践。因此,借鉴科学的方法来总结临床规律则显得尤为重要。临床流行病学正是在这样一个背景下应运而生的。

为促进临床流行病学的发展,临床医生应与流行病学、生物统计学工作者紧密结合、取长补短,以提高临床科研水平和改善诊疗实践。

(二)临床流行病学的研究对象是病人群体及其对应的正常人群体

临床医学研究包括微观和宏观两个方向,微观方向发展迅猛,现已进入分子生物学和

● 临床流行病学

基因时代,但临床医学的宏观研究仍停留在病例报告等描述性研究阶段。临床医生的日常工作往往是对单个病人的诊断、鉴别诊断和疗效分析等,这些工作常依赖于各自的临床经验,并在临床实践中得以逐渐积累,这种研究模式称为“基于医院的医学研究”(hospital-based medicine on research)。但是,这种基于医院的研究成果会受到各种主客观因素的影响,且具有某种局限性,例如,因不同疾病在不同医院的入院率不同,且能够收入医院的病人往往临床表现较重等,由此可产生入院率偏倚。因此,仅从患者个体出发,则无法认识疾病的全貌,尤其是在疾病的早期,几乎是不可能的。许多临床医学专家日益认识到群体观念在临床医学中的重要地位,必须从流行病学角度引入科学的方法,才能改变临床医学宏观研究的落后局面。因此,“基于群体的医学研究”(population-based medicine on research),即临床流行病学,便成为临床医生从事临床科研和实践的方法。临床流行病学将患者个体及其特定的患者群体作为研究对象,达到既认识个体患者的特征,又认识患者群体规律的目的,这就是临床流行病学形成和发展的根本基础。

临床流行病学是以个体病例为基础,再扩大到患病群体,乃至其对应的正常人群体;从医院中对个体病人的诊治扩大到在社区中对人群疾病的防治;从疾病的早期发现、早期诊断和早期治疗,发展为对疾病的发生、发展和转归规律的全面而深入的阐述;并使临床医学由经验医学转为循证医学(evidence-based medicine,EBM),对于临床医学的发展具有重要的意义和价值。

(三)临床流行病学的精华是强调质量控制,力求研究结果的真实、可靠

临床研究与动物研究的情况迥然不同,人是最复杂的生命体,人类的疾病与健康既受到生物因素的影响,又受到社会、心理因素的干扰,且三者相互作用、互为影响,尤其是存在某些难以控制和预料的因素,而这些因素往往影响研究结果的真实性与可靠性。例如临床研究常常从总体目标人群中抽取一部分样本进行研究,并以样本结果来推论总体水平,由此可产生因抽样造成的误差。再如,在临床疗效分析中,患者不遵从医嘱,即临床依从性差,由此产生的偏倚会严重影响治疗效果的正确评价。

临床流行病学正是强调了在临床医学研究中,应用流行病学和生物统计学的原理和方法,强化科研设计,重视质量控制,排除各种误差和偏倚对研究结果的干扰,并选择适当的量度指标,确保临床研究结论的真实性和可靠性。同时,应用临床流行病学,还可将研究成果用于临床决策,即引入循证医学,推动临床医学朝科学化的方向发展。

第三节 临床流行病学的主要研究内容

一、探索疾病的病因及危险因素

应用临床流行病学方法阐明疾病的病因,对于认清疾病的本质、准确地诊断疾病以及有效防治提供了科学的依据。近20余年来,临床流行病学在临床医学研究中得以广泛应用,尤其是在探索疾病病因与危险因素中已获得长足进步。临床医生处在诊疗工作的第一线,直接面对患者,往往能及时获得最新的信息。通过应用科学的研究方法,例如临床观察、描述性研究、病例对照研究、队列研究及实验性研究等多种方法,在合理利用信息的

基础上,探索疾病的病因与危险因素,对于阐述疾病与病因之间的因果关系具有重要的作用。与传统流行病学病因学研究方法相比,临床病因学研究还包括临床实践中的病例分析和个案报告,有助于及时提供研究线索。此外,临床流行病学较传统流行病学病因学研究更侧重于疾病致病机制的研究,对于疾病的早期诊断、有效防治、改善预后和提高患者的生存质量具有重要的现实意义。

例如有学者采用病例对照研究方法探讨胃病患者幽门螺杆菌(Hp)感染的危险因素,选择 561 例经胃镜检查的胃病患者为研究对象,以胃组织病理切片经美蓝染色法和嗜银染色法均发现 Hp 者为病例组,反之为对照组。采用双盲法收集被调查者的相关资料。结果显示,对男性而言,人均每日重体力劳动时间、同胞数量、有肝病家族史、喜欢吃辣的食物、吸烟等为危险因素;喜欢吃豆类食物、饮井水、平时定时吃饭、经常饮茶、文化程度较高等为保护因素。对女性而言,喝含咖啡因的饮料为危险因素。多因素回归分析显示,喜欢吃蛋类食物和喜欢吃辣的食物为 Hp 感染的危险因素,而喜欢吃豆类食物和饮茶年限长则为保护因素。又有研究报道,采用前瞻性队列研究,分析 5 年随访根除 Hp 感染对胃粘膜病变的作用。病例为某市 7 家企业在某院定点体检进行胃镜检查的病人,入选时确定 Hp 感染状态,30 例为阴性,45 例为阳性。结束随访时,24 例 Hp 阴性病人无变化(另 3 例失访,1 例变为阳性,2 例可疑),作为对照组;45 例阳性者中 1 例失访,16 例经 4 周治疗后转阴,作为 Hp 阴性观察组,28 例 Hp 仍为阳性的病人,作为阳性观察组。经过 5 年随访,对照组仅 17%~33%的病人炎症有进展;Hp 阳性观察组炎症加重病人占 43%~57%,Hp 阴性观察组有 50%的病人炎症减轻,仅 25%的病人炎症加重,明显低于持续 Hp 感染组。同时,对照组有 16%~25%的病人肠化生加重,但 50%~67%的病人无明显变化;Hp 阳性观察组肠化生加重病人增至 43%~57%,而 Hp 阴性观察组无一例加重,75%的病人维持原状。由此得出结论,根除 Hp 感染不仅可减轻病人的炎症程度,同时能阻止肠上皮化生的发展。

二、筛选合理的诊断试验或方法

随着医学科技的发展,新的临床诊断试验层出不穷。面对日新月异、种类繁多的临床检验项目,如何对同一疾病的多种诊断性试验进行分析评价,筛选和推荐灵敏度高、特异度高、可靠性好的最佳诊断试验或方法,以较少项目的检查和化验获得对疾病的正确诊断,用来指导临床实践,则显得尤为重要。同时,临床医生应认识到,大多数诊断试验的正确性并非是绝对的,只是提供患病与否的概率,这就要求临床医生应树立诊断概率的观念。临床流行病学方法通过分析各种诊断试验的灵敏度、特异度、预测值、似然比及受试者工作特征曲线(receive operator characteristic curve, ROC),为临床研究提供科学的方法。

例如,为探讨血清纤维化指标透明质酸(HA)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)定量对肝组织纤维化不同阶段诊断的临床应用价值,以病理诊断为金标准,应用放射免疫法(RIA)检测 253 例慢性肝病患者血清 HA、PCⅢ、CⅣ水平,采用 ROC 曲线确定 HA、PCⅢ、CⅣ诊断肝纤维化(分期 $\geq S_2$)和肝硬化(分期 S_4)的截断值及其诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值。结果血清 HA、PCⅢ、CⅣ诊断肝纤维化的截断值分别

● 临床流行病学

为 $90\mu\text{g/L}$ 、 $90\mu\text{g/L}$ 、 $75\mu\text{g/L}$ ，其诊断灵敏度分别为 80.4%、82.0%、63.1%，特异度分别为 70.2%、60.8%、83.8%，阳性预测值分别为 86.7%、83.5%、90.4%，阴性预测值分别为 59.8%、58.4%、48.4%。HA、PCⅢ、CⅣ 诊断肝纤维化的截断值分别为 $210\mu\text{g/L}$ 、 $150\mu\text{g/L}$ 、 $90\mu\text{g/L}$ ，其诊断灵敏度分别为 96.2%、76.4%、80.0%，特异度分别为 85.3%、68.7%、75.8%，阳性预测值分别为 65.4%、40.4%、47.8%，阴性预测值分别为 98.8%、91.3%、93.2%。表明测定血清 HA、PCⅢ、CⅣ 水平可以对肝纤维化不同阶段做出相对准确的诊断，其中以 HA 对肝硬化诊断的临床应用价值最大。

再如，扩张型心肌病目前临床上尚缺乏特异性诊断方法，有报道应用抗心肌 β_1 及 M2 受体自身抗体试验，检测了 52 例扩张型心肌病患者和 41 例正常供血者。结果 β_1 和 M2 的灵敏度分别为 42.3% 和 55.8%；特异度为 88.0% 和 97.6%，特异度较高与对照组选择正常供血者而无其他心脏病患者有关；阳性预测值为 81.5%。表明该试验方法对诊断扩张型心肌病有一定的参考价值。

三、评价临床疗效

临床医生在日常工作中，为患者提供安全有效的治疗措施或方法是极重要的一环。任何一种新药或治疗方法在正式推广应用之前，必须经过正规、严格的临床试验研究与评价才能做出判断。因此，对各种新药或新疗法进行临床疗效分析是临床流行病学研究中的一项重要内容。但是国内外的临床实践中，应用未经严格的临床试验考核的药物和治疗方法的情况屡见不鲜，非但不能达到预期的效应，还可能给患者带来不良反应，甚至造成严重的后果。

例如在多中心随机对照试验—中国心脏病研究：卡托普利对急性心肌梗死患者早期病死率和并发症影响的多中心临床试验中，纳入病例达 14962 例，其中实验组 7468 例，对照组 7494 例，两组在基础治疗的前提下，实验组给予卡托普利，对照组应用安慰剂，同时进行盲法随访。结果实验组病死率(9.1%)与对照组(9.7%)相比，差异无统计学显著性意义；实验组心衰发生率(17%)显著低于对照组(18.1%)($P < 0.01$)；实验组其他心脏事件发生率与对照组相比，差异亦无显著性。表明卡托普利治疗急性心肌梗死患者对降低早期心肌梗死病死率和并发症无显著的统计学意义。

四、研究疾病自然史，探索改善患者预后的因素

临床实践中必然会经常涉及疾病的预后问题，例如患者能否治疗、能否痊愈等，这些是临床医生、患者及其家属最为关心的问题。医生了解该病的预后，不仅有助于选择恰当的治疗方案，而且可以回答患者及其家属提出的各种问题。但是，若要对预后做出客观评价，必须采用严格的临床流行病学方法，尤其是针对目前还没有特殊治疗措施的疾病(如病毒性疾病或新发现的一些疾病)，这就涉及疾病自然史(natural history)的研究。疾病自然史是指在不给任何治疗或干预措施的情况下，疾病从发生、发展到结局的整个过程。对有特殊治疗措施的疾病(如细菌性感染疾病和多数外科疾病)，其研究重点应放在经干预后的转归与生存质量等问题上。

五、临床决策分析

临床医生在诊断和治疗疾病的过程中,经常要做出简单且重要的临床决策。为了提高临床决策的科学性,必须以策略论和概率论的理论为指导,以各种概率数量为依据,通过将复杂的临床问题数量化,才有可能选出最佳的临床决策方案。例如,冠状动脉搭桥术在美国曾风行一时,耗用了大量的人力、物力和财力。但是一些随机对照试验研究结果表明,虽然术后患者的生活质量得到改善,但并不能提高患者的5年生存率。对此,国内外仍有不同意见的争论,有待实施全面、深入且系统的临床试验加以验证。

六、循证医学

传统的临床医学对诊断、治疗和预后的决策是建立在临床医生个人的经验之上的,而循证医学是20世纪80年代在临床流行病学基础上诞生的一门新兴的方法学,其核心在于,它提供给病人的医疗方案是建立在目前所能提供的最佳证据的基础上的。循证医学要求临床医生通过多种途径,在充分利用直接证据和间接证据、运用评价临床文献的正规方法、保证证据的完整性和真实性的前提下,对病人的诊治和预后进行判断。在临床流行病学的学科建设中贯彻循证医学的思想,将促进和推动临床流行病学的发展。

第四节 临床流行病学研究方法

临床研究是在研究者与研究对象密切配合下进行的,由于患者的临床特点、病情的严重程度、病期处于自然病程中的不同阶段,以及心理状态和社会经济状况等内外环境各不相同,构成了不同疾病或同一疾病在不同患者中的临床状况的复杂性。再者,经治医生的理论水平、实践经验以及工作态度的差异,尤其是当患者个体的病征观察和有关实验室检查结果源于患者的主观感受,也可能造成临床医生在观察同一个病人时,做出不同的临床诊断和治疗方案选择上的差异。此外,临床工作还可能受到某些机遇或偏倚因素的干扰,从而导致临床研究中出现错误的结论。因此,面对病人的复杂临床状况以及临床资料的复杂性,解决这些影响因素的关键就是选择科学的研究方法来识别和防止各种因素的干扰。为此,经过多专业领域的科学家们的长期努力,逐渐形成和发展了临床流行病学的方法学。临床流行病学的宗旨就是面对复杂的临床医学研究,重点抓住和针对研究对象的选择、诊断标准的确立、重要的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)以及患者对诊治措施的依从性(compliance)等采取相应的质量控制方法,以消除和避免它们对研究结果的影响,确保结论的可靠性和真实性。

临床流行病学通过提供严谨、系统的科学方法,创造性地建立了临床医学研究的设计、测量和评价(DME)的方法学,以应用于复杂的临床医学研究实践,是疾病的诊治、预后评价的强有力的科学工具,对于保证科研质量具有重要作用。

DME由加拿大McMaster大学的流行病学家所归纳,就是针对临床科研中存在的问题,为提高临床医学研究水平而提供的方法学。作为临床流行病学的核心内容,在临床医

● 临床流行病学

学研究中应用 DME,就是要正确地选择临床科研课题,应用科学的研究设计,选择恰当的度量指标,从设计和测量的角度对临床医学研究结果做出全面评价,以获得科学的结论。

一、设计

设计(design)是指临床研究方案和观察方法的设计,是临床科研实施前最重要的内容。研究设计的优劣直接决定科研的成败。因此,临床流行病学首先根据研究目的,结合临床实施的可行性进行研究设计,通过研究各种设计方案的特点、优点及其局限性,确定研究对象及其分配(分组)方式、计算样本含量、确定暴露或干预试验方法、收集资料、分析资料、测定结局以及防止和控制各种偏倚的措施等。只有在严格设计的前提下,才能不断提高临床科研水平。临床科研设计主要包括下列内容:

(一)研究目的和科研假设的确定

研究目的和科研假设属于选题和立题的范围。其来源可以是临床实践中遇到的问题,也可以直接通过查阅文献资料来获得科研思路。在保证科学性、创新性和可行性等的基础上,提出具体、明确的科研假设。

(二)科研设计方案的确立

应根据不同性质的临床研究课题、不同设计方案的特点以及实施的可行性,来选择相应的设计方案。表 1-1 提供了在不同性质研究课题下不同研究方案的选择,以及各种设计方案的论证强度。表内的“+”号数目表示论证强度及其可行性,“+”的数目越多则越佳。

表 1-1 依不同性质的研究课题选择不同的研究方案

研究性质	备选方案	论证强度	可行性
病因/危险因素 (causation/risk factor)	随机对照试验	++++	----
	(randomized controlled trial, RCT)		
	队列研究(cohort study)	+++	+++
	病例对照研究(case-control study)	+	+++
	描述性研究(descriptive study)*	±	++++
防治性研究 (prevention/treatment)	随机对照试验(RCT)	++++	++
	交叉试验(cross-over trial)	++	++
	前-后对照试验(before-after trial)	+	++
	病例对照研究(case-control study)	+	+++
	描述性研究(descriptive study)*	±	++++
预后研究 (prognosis)	随机对照试验(RCT)	++++	++
	队列研究(cohort study)	+++	++
	病例对照研究(case-control study)	+	+++
	描述性研究(descriptive study)*	±	++++

* 含横断面研究(cross-sectional study) 引自王家良主编《临床流行病学》。

(三) 研究对象的确 定

在临床流行病学研究设计中,应根据研究方案的不同,在不同的层面上选择研究对象。一般根据来源,将研究对象分为四个层次:第一层是目标人群(target population),第二层是源人群(source population),第三层是合格人群(eligible population),第四层是研究对象(study participants)。研究对象选定后,应根据课题设计的具体要求,确定研究对象的选择标准。任何一项临床研究都会涉及疾病诊断,故而在研究对象选择时,要求疾病的诊断标准应确切、可靠、准确无误,不但要符合临床公认的诊断标准,而且应明确研究对象的纳入和排除标准,以保证入选的研究对象具有统一的研究基础,确保结论的可靠性。

分析性研究和实验性研究(如随机化临床试验)中一定要设置合理的对照组,有比较才能说明问题。例如在随机化临床试验中,按随机化分配(randomization)方式,使得重要的临床特征和影响预后的相关基线状态(base line)在实验组和对照组间均衡、可比,保证研究结果的正确性。

由于研究对象是人,研究中必须遵循一定的道德规范,同时又要尽量保证研究对象有较好的依从性。因为依从性的 大小,直接影响研究质量,甚至关系到研究的成败。在设计时尤应考虑提高研究对象依从性的具体措施。

最后,根据研究目的和设计要求,按照不同研究类型的相应样本含量计算公式或查表,科学地估计所需的合适的样本含量。

(四) 研究因素的确定

研究因素包括生物性、理化性因素以及研究对象的人口学特征、遗传、心理因素、不良的行为和生活方式等。不同的设计类型,研究因素的确定有所差异。例如疾病危险因素的研究需要确定暴露于危险因素的标准,防治性研究需要设计干预措施的具体要求。但这些研究因素都应具有创新性、实用性和科学价值,这也是决定一项临床研究课题的先进性的关键。

(五) 观察指标和效应指标的确定

临床科研是通过观察研究因素在研究对象身上所产生的效应来反映疗效和因果关系,因此,观察指标和效应指标的选择应力求客观、定量和具有可操作性,这些在研究设计时必须明确,它们是进行资料分析的基础。常用的观察指标和效应指标有发病率、死亡率、治愈率、有效率、缓解率和临床体征及实验室指标的变化等。

(六) 资料的收集和统计学方法的选择

由于临床研究对象是人,在资料收集中常会受到人的主观因素影响和发生意想不到的问题,因此,资料收集的方法应客观,必要时可使用盲法。

临床研究的复杂性也决定了资料的多样性。临床研究资料有定量的、分类的;有配对的、非配对的;有需做单因素分析的、多因素分析的。因此,在设计中,应根据预期结果及观察指标,有针对性地选择正确且恰当的统计学分析方法。

(七) 质量控制措施

任何一项临床研究都有可能受到已知的或未知的各种偏倚的干扰,研究者在设计时就应对此有充分的认识,通过制定具有针对性的质量控制措施来防止各种偏倚对研究结果的影响,保证研究结果的真实性。质量控制实质上贯穿于临床研究的始终。

二、测 量

测量是指用定量的方法来度量和比较各种临床研究结果。主要包括:①疾病发生的频率测量,如发病率、患病率等;②疾病的结局测量,如病死率、致残率、死亡率等;③临床症状和体征,如呼吸困难的程度、体重指数等;④评估疾病对体力和精神的影响,如生活质量的测量等;⑤预后估计,如预后指数的测量等;⑥临床经济分析,如成本—效果分析等。

测量可分为个体测量与群组测量。个体测量是针对研究对象个体,按设计规定的测量方法、标准,收集研究设计中预期观察指标的相关信息的过程。例如测量患者的血压、血糖等。群组测量是指应用统计学方法,将个体测量数据进行分析比较的测量。群组测量常应用下述三类指标,即均数(如算术均数、几何均数、中位数等)、频率指标(如治愈率、病死率、生存率等)及效应测量指标(如绝对效应、相对效应和归因比例等)。

为了准确地反映临床效应,需要研究测量方法、数据的性质、各种测量变异和生物学差异等。

(一)暴露因素或试验措施的反应性和可度量性

临床科研中无论是进行病因学研究还是防治性研究,亦或预后研究,都需要采用有针对性的能客观反映暴露因素和试验措施效应的指标;同时,效应能被临床及实验室检测方法或指标等度量。

(二)测量方法的灵敏度和特异度

为降低误诊率和漏诊率,采用的测量方法应具有较高的灵敏度和特异度。

(三)测量指标的判断标准和临床意义明确

测量所获得的各种数据又分为硬数据和软数据,这些数据应有明确、公认的判断标准及临床意义。硬数据较容易测量,如血压、体重等;而软数据则不容易测量,如疼痛、焦虑等。对于软数据,常采用主观指标定量化的方法进行度量。如疼痛的测量可分为“轻微的疼痛,不影响工作;疼痛可以忍受,略微影响工作;疼痛剧烈,出冷汗,在地上打滚”,并以积分的方式进行测量。

三、评 价

临床研究结果是否真实可靠?有多大的临床价值?是否适用于疾病的诊治?患者是否可以承受其费用等?这些都是临床医学研究者评价科研成果时应予以考虑的。评价是指运用流行病学、生物统计学的理论和方法,结合临床实践,科学地制定出某些标准,再运用这些标准来评价各种临床数据、实验数据、临床研究结论、建立病因联系及预后估计及临床不一致性(clinical disagreement)等,并评价其真实性(validity)和实用性(applicability)。加拿大 McMaster 大学的临床流行病学家系统地总结了各种评价标准。例如应用 8 条标准来评价诊断试验,应用 9 条标准来评价因果联系的结论,应用 6 条标准来评价各种防治性研究,应用 6 条标准来评价预后分析的估价等。

评价是临床流行病学的重要任务之一,既可以对新出现的诊断方法和治疗方案进行评价,也可以对已报道过的老的诊断方法和治疗方案进行分析,尤其当杂志上已发表的论文有不同的结论时,则更需要经过客观且系统的评价。