

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材

全国高等学校配套教材

供8年制及7年制（“5+3”一体化）临床医学等专业用

临床流行病学 学习指导及习题集

主 编 孙业桓
副主编 詹思延 谭红专

Medical science
humanism

Medical professional
attitude, behavior and ethics

Clinical Skills

MEDICAL
ELITE EDUCATION

Information management capacity

Critical thinking

Group health and health system

Communication skills

人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材
全国高等学校配套教材

供8年制及7年制(“5+3”一体化)临床医学等各专业用

临床流行病学 学习指导及习题集

主 编 孙业桓

副主编 詹思延 谭红专

编 委 (以姓氏笔画为序)

马红霞(南京医科大学公共卫生学院)

刘建平(北京中医药大学循证医学中心)

孙 凤(北京大学公共卫生学院)

孙业桓(安徽医科大学公共卫生学院)

李 静(四川大学华西医院)

时景璞(中国医科大学第一医院)

何 耀(解放军总医院老年医学研究所)

沈洪兵(南京医科大学公共卫生学院)

张志华(安徽医科大学公共卫生学院)

张彩霞(中山大学公共卫生学院)

张博恒(复旦大学附属中山医院)

陈 薇(北京中医药大学循证医学中心)

陈维清(中山大学公共卫生学院)

赵 冬(首都医科大学附属安贞医院)

赵一鸣(北京大学第三临床医院)

赵亚双(哈尔滨医科大学公共卫生学院)

唐金陵(香港中文大学公共卫生及基层
医疗学院)

黄悦勤(北京大学第六医院)

康德英(四川大学华西医院)

詹思延(北京大学医学部公共卫生学院)

谭红专(中南大学公共卫生学院)

秘 书 张志华(安徽医科大学公共卫生学院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床流行病学学习指导及习题集 / 孙业桓主编. —北京:
人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21914-3

I. ①临… II. ①孙… III. ①临床流行病学 - 高等学校 -
教学参考资料 IV. ①R181.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 001110 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

临床流行病学学习指导及习题集

主 编: 孙业桓

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 7 插页: 2

字 数: 179 千字

版 次: 2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21914-3/R · 21915

定 价: 25.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

参编人员(以姓氏笔画为序)

- 马红霞(南京医科大学公共卫生学院)
王胜锋(北京大学公共卫生学院)
王海龙(中国医科大学第一医院)
朱琳(哈尔滨医科大学公共卫生学院)
刘森(解放军总医院老年医学研究所)
刘建平(北京中医药大学循证医学中心)
孙凤(北京大学公共卫生学院)
孙业桓(安徽医科大学公共卫生学院)
李静(四川大学华西医院)
杨祖耀(香港中文大学公共卫生及基层医疗学院)
时景璞(中国医科大学第一医院)
何耀(解放军总医院老年医学研究所)
沈洪兵(南京医科大学公共卫生学院)
张志华(安徽医科大学公共卫生学院)
张彩霞(中山大学公共卫生学院)
张博恒(复旦大学附属中山医院)
张婷婷(北京大学第六医院)
陈薇(北京中医药大学循证医学中心)
陈维清(中山大学公共卫生学院)
尚莉莉(北京大学第六医院)
赵冬(首都医科大学附属安贞医院)
赵一鸣(北京大学第三临床医院)
赵亚双(哈尔滨医科大学公共卫生学院)
唐金陵(香港中文大学公共卫生及基层医疗学院)
黄悦勤(北京大学第六医院)
康德英(四川大学华西医院)
詹思延(北京大学医学部公共卫生学院)
谭红专(中南大学公共卫生学院)

临床流行病学既是临床医学的一门基础学科,也是流行病学的一个重要的分支,在医学快速发展的今天,越来越受到临床医学工作者的青睐,解决了很多临床上亟待解决的问题,是一个非常重要的工具。

该书的内容与全国高等学校八年制临床医学专业国家级规划教材《临床流行病学》第2版相匹配,每章的内容包括重要名词术语、需掌握知识点、案例讨论题、参考答案四个部分,通过对各种案例和文献的讨论,使学生进一步加深对理论课堂中讲授内容的理解,着重培养学生对问题的分析、思考能力。教材有一些特点,包括:坚持以临床问题的解决为出发点,注重介绍解决临床问题的思路和方法;坚持理论联系实际,主要方法的应用有临床实例,以便于学生理解;坚持循证医学的基本思想,培养学生的批判性思维能力。

该书的编委都是八年制临床医学专业国家级规划教材《临床流行病学》第2版教材各章的原作者,包括了国内临床流行病学教学一线的专家、熟悉医学研究方法学的临床专家。教材在内容设计上立足于临床、临床科研。不仅可作为教师教学及学生学习的参考书,也可供从事临床医学工作者提高临床科研能力的参考书。

本书的编写工作得到各院校、医院的教授、专家鼎力支持,他们在完成国家级规划教材《临床流行病学》第2版编写任务的同时,利用繁忙的教学、临床、科研任务之余完成了本书书稿的撰写。在此谨表示深深的谢意。

本书的编写和出版还得到《临床流行病学》第2版教材主编詹思延教授和人民卫生出版社的支持,在此也深表谢意。编写工作中还得到北京大学公共卫生学院王胜锋老师的热心关注与大力支持。本书编写秘书张志华老师逐字逐句、逐题进行校对修改,为保证本书的质量作出了努力,也一并致以谢意。

本书在编写过程中限于编者的水平和时间紧迫,可能尚有许多不妥之处,望读者和同道不吝批评指正。

孙业桓

2015.08.01

目 录

第一章 临床研究问题的提出和选题·····	1
第二章 临床研究中的常见误差和控制·····	5
第三章 临床研究中的伦理学·····	9
第四章 诊断方法的评价·····	11
第五章 筛查项目的评价·····	18
第六章 预后研究·····	27
第七章 治疗 / 预防效果评价·····	33
第八章 病因与危险因素研究·····	39
第九章 疾病频率研究·····	43
第十章 临床经济学分析·····	47
第十一章 临床决策分析·····	50
第十二章 临床流行病学数据的分析与结果解释·····	52
第十三章 文献阅读与评价·····	56
第十四章 系统综述与 meta 分析·····	62
第十五章 临床科研论文的撰写原则和方法·····	76
参考答案·····	87

第一章 临床研究问题的提出和选题

【需掌握知识点】

1. 什么是临床研究问题?
2. 临床研究问题的主要类型有哪些?
3. 诊断相关研究主要由哪方面研究问题构成?
4. 治疗相关研究主要由哪方面研究问题构成?
5. 预后相关研究主要由哪方面研究问题构成?
6. 哪些途径对提出好的研究问题有帮助?
7. 构建研究问题的 PICOT 方法的要点是什么?
8. 选择研究问题的原则?
9. 一项研究可行性的评价主要包括哪几个方面?

【讨论题】

请根据以下 5 项研究题目和论文摘要,对本章所学知识进行应用练习。鼓励阅读全文和相关参考文献。练习具体要求如下。

1. 写出各个研究的主要研究问题。
2. 对研究问题进行分类。
3. 评价研究问题的重要性。

研究一

题目:Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial

作者:O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Lukas MA, Tarka E, Steg PG, et al.

发表期刊:JAMA, 2014; 312(10): 1006-1015.

论文摘要:

Importance:Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) has been hypothesized to be involved in atherogenesis through pathways related to inflammation. Darapladib is an oral, selective inhibitor of the Lp-PLA₂ enzyme.

Objective:To evaluate the efficacy and safety of darapladib in patients after an acute coronary syndrome (ACS) event.

Design, Setting, and Participants:SOLID-TIMI 52 was a multinational, double-blind, placebo-controlled trial that randomized 13 026 participants within 30 days of hospitalization with an ACS [non-ST-elevation or ST-elevation myocardial infarction (MI)] at 868 sites in 36 countries.

Interventions:Patients were randomized to either once-daily darapladib (160 mg) or placebo on

a background of guideline-recommended therapy. Patients were followed up for a median of 2.5 years between December 7, 2009, and December 6, 2013.

Main Outcomes and Measures: The primary end point (major coronary events) was the composite of coronary heart disease (CHD) death, MI, or urgent coronary revascularization for myocardial ischemia. Kaplan-Meier event rates are reported at 3 years.

Results: During a median duration of 2.5 years, the primary end point occurred in 903 patients in the darapladib group and 910 in the placebo group [16.3% vs 15.6% at 3 years; hazard ratio (HR) 1.00, 95% CI, 0.91~1.09; $P=0.93$]. The composite of cardiovascular death, MI, or stroke occurred in 824 in the darapladib group and 838 in the placebo group (15.0% vs 15.0% at 3 years; HR 0.99, 95% CI, 0.90~1.09; $P=0.78$). There were no differences between the treatment groups for additional secondary end points, for individual components of the primary end point, or in all-cause mortality [371 events in the darapladib group and 395 in the placebo group (7.3% vs 7.1% at 3 years); HR 0.94, 95% CI, 0.82~1.08; $P=0.40$]. Patients were more likely to report an odor-related concern in the darapladib group vs the placebo group (11.5% vs 2.5%) and also more likely to report diarrhea (10.6% vs 5.6%).

Conclusions and Relevance: In patients who experienced an ACS event, direct inhibition of Lp-PLA₂ with darapladib added to optimal medical therapy and initiated within 30 days of hospitalization did not reduce the risk of major coronary events.

研究二

题目:原发性干燥综合征 2012 年美国风湿病学会分类标准的临床验证

作者:魏攀;卢松鹤;付静雅;闫志敏;华红

发表期刊:北京大学学报(医学版),2014;2期:306-310.

论文摘要:

目的:验证 2012 年美国风湿病学会提出的新的原发性干燥综合征(primary Sjogren's syndrome, pSS)分类(诊断)标准在中国 pSS 患者中的敏感度和特异度。方法:对 2008 年 1 月至 2012 年 12 月于北京大学口腔医院口腔黏膜科就诊的临床怀疑为 pSS 的患者,共 291 例进行回顾性分析。凡经 2 位以上专家根据其临床表现和实验室检查结果认为是 pSS 者列为 pSS 组,凡不符合 pSS 诊断标准的其他患者列为非 pSS 组。结果:共有 239 例 pSS 患者(160 例完成唇腺活检,79 例未做活检)和 52 例非 pSS 患者(9 例完成唇腺活检,43 例未做唇腺活检)分别纳入 pSS 组和非 pSS 组,两组年龄匹配。根据 2012 年美国风湿病学会诊断标准对纳入该研究的受试者进行诊断验证,经验证该诊断标准的敏感度为 90.37%,特异度为 88.46%,阳性似然比为 7.83,阴性似然比为 0.109。进一步按照是否行唇腺活检进行分层分析,显示该标准对行活检的 pSS 患者诊断敏感度和特异度分别为 88.75% 和 88.89%,对于未进行活检的 pSS 患者诊断敏感度和特异度分别为 93.67% 和 88.37%。该标准的 3 个单项条目中,敏感度最高的一项为角结膜染色,达 85.77%;特异度最高的一项为唇腺活检,达 88.89%。结论:2012 年美国风湿病学会 pSS 诊断标准在中国患者中具有较高的敏感度和特异度,将其用于临床诊断和研究具有一定价值,但是该标准仍有待于进一步修订和完善。

研究三

题目:磁共振减影技术在乳腺良恶性肿瘤鉴别诊断中的应用

作者:孙剑宁;卞读军;肖恩华;司徒卫军;贺忠;李华兵;袁术文

发表期刊:中南大学学报,2013年第10期,997-1002.

论文摘要:

目的:评价 3.0T 磁共振动态增强结合减影技术对乳腺良恶性肿瘤鉴别诊断的意义。**方法:**收集 78 例经病理确诊的乳腺肿瘤患者,恶性 45 例,良性 33 例,采用三维容积内插快速扰相梯度回波序列进行动态扫描,使用磁共振减影技术回顾性分析 MRI 动态增强图像,减影图由延时强化最显著的图像减除早期增强图像获得,分别计算使用减影图与不使用减影图诊断乳腺良恶性肿瘤的敏感度和特异度。**结果:**参考减影图,乳腺癌诊断敏感度由 0.889 提高到 0.933,特异度由 0.867 提高到 0.911,使用与不使用减影图的两次诊断结果有显著差异($Z=2.023$, $P=0.043$);乳腺良性肿瘤诊断敏感度由 0.879 提高到 0.939,特异度由 0.818 提高到 0.909,使用与不使用减影图的两次诊断结果有显著差异($Z=2.294$, $P=0.021$)。参考减影图后重新设置感兴趣区(ROI),病灶动态增强时间信号曲线(TIC)由流入型到平台型 8 例,由平台型到流出型 10 例,5 例由流入型变为流出型。55 例 TIC 曲线无显著改变。**结论:**MRI 减影技术简便易行,有助于精确设定 TIC 曲线 ROI 的位置,可提高乳腺良恶性肿瘤的检出率。

研究四

题目:入院血糖水平对糖尿病和非糖尿病 ST 段抬高急性心肌梗死患者预后的影响

作者:刘尧;杨艳敏;朱俊;谭慧琼;梁岩;刘力生;丽英

发表期刊:中华心血管病杂志,2009 年第 37 卷,590-594.

论文摘要:

目的:探讨入院时血糖水平与糖尿病和非糖尿病患者 ST 段抬高急性心肌梗死(STEMI)患者近期病死率的相关性。**方法:**观察性分析国际性随机对照临床试验中 7446 例出现症状 12 小时内 STEMI 的中国患者,以入院血糖不同水平将已知糖尿病和非糖尿病的患者分组:入院血糖水平 $<6.1\text{mmol/L}$ 组(2018 例), $6.1\sim 7.7\text{mmol/L}$ 组(2170 例), $7.8\sim 11.0\text{mmol/L}$ 组(1929 例), $11.1\sim 13.0\text{mmol/L}$ 组(465 例)和 $>13.0\text{mmol/L}$ 组(864 例),后 3 组定义为入院高血糖组。分析各组患者 30 天的病死率。**结果:**在入院高血糖患者中有相当比例无既往的糖尿病史;各血糖水平组内,非糖尿病的患者使用胰岛素的比率均明显低于糖尿病患者。随血糖水平升高,非糖尿病患者病死率呈逐渐增加趋势(血糖 $<6.1\text{mmol/L}$ 组 6.8%, $6.1\sim 7.7\text{mmol/L}$ 组 8.3%, $>13.0\text{mmol/L}$ 组 18.6%, $P<0.001$),而糖尿病患者的病死率呈先降低后升高的变化(血糖 $<6.1\text{mmol/L}$ 组 16.7%, $6.1\sim 7.7\text{mmol/L}$ 组 8.2%, $>13.0\text{mmol/L}$ 组 22.0%, $P<0.001$);除显著高血糖(血糖 $>13.0\text{mmol/L}$)外,非糖尿病的高血糖患者病死率高于相同血糖水平的糖尿病患者(均 $P<0.05$)。多变量 Logistic 回归分析显示,在非糖尿病患者中,随血糖升高死亡危险逐步增加[血糖 $7.8\sim 11.0\text{mmol/L}$ 组:OR=1.85,95%CI(1.45~2.34, $P<0.001$);血糖 $<13.0\text{mmol/L}$ 组:OR=2.69,95%CI:1.97~3.66, $P<0.001$];而糖尿病患者中,除显著高血糖组外(血糖 $>13.0\text{mmol/L}$ 组:OR=3.08,95%CI:1.16~8.17, $P=0.024$),其他组近期死亡危险均无明显增加(均 $P>0.05$),结论与糖尿病患者相比,无既往糖尿病史的 STEMI 患者入院血糖水平升高也很常见,但接受治疗的比率较低,并且是与近期预后不良更密切相关的危险因素。

研究五

题目:Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive

patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial

作者:McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM et al.

发表期刊:JAMA, 2014; 312: 799-808.

论文摘要:

Importance: Self-monitoring of blood pressure with self-titration of anti-hypertensives (self-management) results in lower blood pressure in patients with hypertension, but there are no data about patients in high-risk groups.

Objective: To determine the effect of self-monitoring with self-titration of antihypertensive medication compared with usual care on systolic blood pressure among patients with cardiovascular disease, diabetes, or chronic kidney disease.

Design, Setting, and Participants: A primary care, unblinded, randomized clinical trial involving 552 patients who were aged at least 35 years with a history of stroke, coronary heart disease, diabetes, or chronic kidney disease and with baseline blood pressure of at least 130/80 mmHg being treated at 59 UK primary care practices was conducted between March 2011 and January 2013.

Interventions: Self-monitoring of blood pressure combined with an individualized self-titration algorithm. During the study period, the office visit blood pressure measurement target was 130/80 mmHg and the home measurement target was 120/75 mmHg. Control patients received usual care consisting of seeing their health care clinician for routine blood pressure measurement and adjustment of medication if necessary.

Main Outcomes and Measures: The primary outcome was the difference in systolic blood pressure between intervention and control groups at the 12-month office visit.

Results: Primary outcome data were available from 450 patients (81%). The mean baseline blood pressure was 143.1/80.5 mmHg in the intervention group and 143.6/79.5 mmHg in the control group. After 12 months, the mean blood pressure had decreased to 128.2/73.8 mmHg in the intervention group and to 137.8/76.3 mmHg in the control group, a difference of 9.2 mmHg (95% CI, 5.7~12.7) in systolic and 3.4 mmHg (95% CI, 1.8~5.0) in diastolic blood pressure following correction for baseline blood pressure. Multiple imputation for missing values gave similar results: the mean baseline was 143.5/80.2 mmHg in the intervention group vs 144.2/79.9 mmHg in the control group, and at 12 months, the mean was 128.6/73.6 mmHg in the intervention group vs 138.2/76.4 mmHg in the control group, with a difference of 8.8 mmHg (95% CI, 4.9~12.7) for systolic and 3.1 mmHg (95% CI, 0.7~5.5) for diastolic blood pressure between groups. These results were comparable in all subgroups, without excessive adverse events.

Conclusions and Relevance: Among patients with hypertension at high risk of cardiovascular disease, self-monitoring with self-titration of antihypertensive medication compared with usual care resulted in lower systolic blood pressure at 12 months.

· (赵冬)

第二章 临床研究中的常见误差和控制

【重要名词术语】

误差、随机误差、系统误差(偏倚)、选择偏倚、信息偏倚、混杂偏倚

【需掌握知识点】

1. 误差的定义及其分类。
2. 临床流行病学研究中的常见偏倚类型包括哪些?
3. 如何采取措施对不同的偏倚进行预防和控制?

【讨论题】

课题一

1975年,Ziel等通过医院为基础的病例对照研究发现服用雌激素和女性发生子宫内膜癌之间存在关联。此外,也有一些其他病例对照研究得出类似结论。表2-1中列出了不同病例对照研究中对照的不同来源情况。后来,Horwitz和Feinstein等多位研究者对Ziel的结论提出质疑,并在同一医院不同科室中(肿瘤科和妇科)分别对服用雌激素与子宫内膜癌的关系重新进行了分析,发现关联的强度大大降低;并且,服用雌激素的病例中有79%为早期病例,而未服用者中只有58%为早期病例。

表 2-1 不同病例对照研究中对照的不同来源

类型 1			类型 2		
研究者	对照来源	OR	研究者	对照来源	OR
Smith	其他妇科肿瘤患者	7.5	Gray	子宫切除术后的妇女	3.1
Ziel	参加健康计划的人群	7.6	Dunn	阴道出血的膨宫术和刮宫术后妇女	1.1
Mack	退休社区人群	8.0	Pacheco	阴道出血的膨宫术和刮宫术后妇女	0.5
McDonald	同一医疗社区人群	4.9			

问题 1:如何解释表 2-1 中不同病例对照研究结果间的差异?可能的原因是什么?

问题 2:在 Ziel 进行的医院为基础的病例对照研究中,存在何种偏倚?出现的原因是什么?

问题 3:该偏倚对研究结果产生什么影响?

问题 4:如何对此类偏倚进行控制?

课题二

有研究者通过病例对照研究设计在不同来源的人群中探讨骨和运动器官疾病与呼吸道疾病之间的关系,一个以社区人群为研究对象(病例和对照均来自于社区人群),另一个以医院人群为研究对象(病例和对照均来自于医院)。表 2-2 为不同来源的病例对照研究的 OR 值。

表 2-2 不同来源的病例对照研究的 OR 值

呼吸系统疾病	一般人群骨和运动系统疾病			医院人群骨和运动系统疾病		
	+	-	合计	+	-	合计
+	17	207	224	5	15	20
-	184	2376	2560	18	219	237
合计	201	2583	2784	23	234	257
OR	1.06			4.06		

问题 5:如何解释表 2-2 中两个不同来源研究对象研究结果的差异?其可能的原因是什么?

问题 6:在流行病学研究过程中,如何控制该种偏倚?

课题三

有研究人员调查了美国西北部铁路职工冠心病的分布情况,结果发现一般职工有 73.6% 参加调查,冠心病患病率为 43%,而在扳道工中有 58% 的人参加,冠心病患病率为 24%,两者的患病率存在显著差异。

问题 7:一般职工和扳道工的情况能否反映铁路职工冠心病的总体分布情况?为什么?

问题 8:在流行病学调查研究过程中,可能产生无应答偏倚的原因有哪些?

问题 9:如何控制与处理无应答偏倚?

课题四

有研究者通过病例对照研究设计探讨家族史与类风湿关节炎发病风险的关联,采用相同调查表、相同培训的调查员、相同询问方式调查 100 例病例与 100 例对照的家族史情况。同时为了了解研究对象所提供家族史的准确性,也分析了上述 100 例类风湿关节炎患者同胞所提供的家族史,结果见表 2-3。

表 2-3 类风湿关节炎的家族史调查结果比较

关节炎史	对照	类风湿关节炎患者	类风湿关节炎患者的同胞
双亲均无	55	27	50
双亲之一有	37	58	42
双亲均有	8	15	8

问题 10:根据表 2-3 资料,分析不同情况下家族史与类风湿关节炎之间的关系。

问题 11:上述分析出现不同结果的原因是什么?

问题 12:在进行病例对照研究时,应如何避免此种偏倚?

课题五

有研究者进行了一项口服避孕药与心肌梗死关系的病例对照研究,病例组和对对照组各 100 例,调查所得研究因素的暴露情况与实际情况的资料整理如表 2-4。

表 2-4 调查所得暴露情况与实际暴露情况的分布差异

调查所得 暴露情况	实际暴露情况					
	病例组			对照组		
	+	-	合计	+	-	合计
+	50	10	60	25	17	42
-	10	30	40	5	53	58
合计	60	40	100	30	70	100

问题 13: 分别计算病例组和对对照组调查所得暴露情况的灵敏度和特异度,并判断错误分类的类型。

问题 14: 假定病例组和对对照组的灵敏度和特异度一致,计算校正的联系强度。

问题 15: 根据上述资料,对校正后的结果进行解释。

课题六

有研究者通过病例对照研究设计探讨饮酒与肺癌的关系,病例组为在当地某三甲医院就诊的肺癌患者 1000 例,对照组为该地区的一个随机样本 1000 例。在调查时病例组采取面访的方式,而对对照组则采用信函的方式,通过同样的调查表获得了研究对象过去饮酒情况,同时还调查了年龄、性别、吸烟等变量。考虑到在分析饮酒与肺癌之间的关系时,吸烟可能是潜在的混杂因素,故需对其加以分析判断,部分资料见表 2-5~2-8。表 2-5 是饮酒与肺癌之间关系的未分层资料;表 2-6 是按饮酒分层后吸烟与肺癌之间的关系;表 2-7 是按饮酒分层后吸烟与肺癌之间的关系;而表 2-8 是按吸烟史分层后饮酒与肺癌之间的关系。

表 2-5 饮酒与肺癌的关联分析

饮酒	肺癌	对照	合计
是	328	258	586
否	107	193	300
合计	435	451	886

表 2-6 吸烟和肺癌的关系

吸烟	肺癌	非肺癌	合计
吸烟者	309	208	517
非吸烟者	126	243	369
合计	435	451	886

表 2-7 吸烟与饮酒的关系

吸烟	饮酒者	非饮酒者	合计
吸烟者	416	101	517
非吸烟者	170	199	369
合计	586	300	886

表 2-8 按吸烟史分层后饮酒与肺癌的关系

	吸烟者		非吸烟者	
	肺癌	非肺癌	肺癌	非肺癌
饮酒者	260	156	68	102
非饮酒者	49	52	58	141
合计	309	208	126	243

问题 16: 在本研究的研究对象选择及调查过程中可能存在哪些偏倚?

问题 17: 请根据表 2-6 以及表 2-7, 分析吸烟与肺癌以及吸烟与饮酒的关系。

问题 18: 如果存在混杂因素必须具备哪些条件? 在本研究中吸烟是否具备了混杂因素的条件?

问题 19: 根据上述资料, 分析按吸烟史分层后饮酒与肺癌的关系。

问题 20: 在流行病学调查研究过程中, 如何分析和限制混杂因素的混杂作用?

(沈洪兵 马红霞)

第三章 临床研究中的伦理学

【重要名词术语】

risk, Ethics Committee, IRBsS, beneficence, justice, respect for persons, GCP

【需掌握知识点】

1. 临床研究必须符合伦理原则。
2. 临床研究伦理管理的基本要求。

【讨论题】

1. 伦理评估的核心是
 - A. 以受试者能否获得足够经济补偿为核心的伦理评估
 - B. 以受试者健康为基础的获益 / 风险评估
 - C. 将临床研究能否为科学发展和社会发展做出贡献作为伦理评估的主要依据
 - D. 以临床研究是否科学可行作为伦理评估的主要依据
2. 伦理委员会由下述人员组成
 - A. 临床研究课题 / 项目负责人、医院主要领导及非医务人员
 - B. 医学专业人员、法律专家及非医务人员
 - C. 医学专业人员、法律专家及医院主要领导
 - D. 临床研究课题 / 项目负责人、法律专家及医院主要领导
3. 知情同意是指
 - A. 研究医生对临床研究知情并同意参加研究
 - B. 患者家属对临床研究知情并同意参加研究
 - C. 医生、患者、患者家属对临床研究知情并同意参加研究
 - D. 受试者和(或)其监护人对临床研究知情并同意参加研究
4. 临床研究取血
 - A. 好不容易组织一次研究,多抽一点血留下来供今后研究使用
 - B. 不允许取血,会对受试者健康造成伤害
 - C. 可以考虑取血,在保证受试者健康安全的前提下允许抽取研究所需最小取血量
 - D. 要看抽什么人的血,成人可以,未成年人不行
5. 临床研究课题在实施前应该通过_____审查批准,在实施过程中应获得_____的_____。
6. 伦理委员会审查批准后将下发_____,此后临床研究方可在临床实施。
7. 伦理评估的核心是受试者参加临床研究的_____和_____是否相称。
8. 知情同意书包括_____部分和_____部分,后者需要_____亲笔签字。

9. 利用临床病历资料做的回顾性临床研究可以申请豁免_____。
10. 临床研究为什么一定要考虑伦理问题?
11. 简述国内外与临床研究伦理相关的重要文件及其应用范围。
12. 论文中伦理管理的内容在什么地方体现?

(赵一鸣)

第四章 诊断方法的评价

【重要名词术语】

诊断试验准确性(accuracy)、金标准(gold standard)、灵敏度(sensitivity)、特异度(specificity)、似然比(likelihood ratio)、阳性预测值(positive predictive)、阴性预测值(negative predictive)、ROC曲线(ROC curve)

【需掌握知识点】

1. 诊断试验的定义。
2. 诊断试验的四格表,诊断试验准确性评价指标的定义及计算公式。
3. ROC曲线及其意义。

【讨论题】

课题一

(选自: Yilei Mao, Huayu Yang, Haifeng Xu, et al. Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma. Gut 2010; 59: 1687-1693.)

一、论文摘要

Background and Aims: Golgi protein 73 (GP73) as a potential serum marker for hepatocellular carcinoma (HCC) has not been validated in large cohort studies. Furthermore, its significance in the assessment of tumour recurrence after HCC resection remains unknown. The aim of this study was to determine the value of serum GP73 in the diagnosis of HCC.

Methods: Serum GP73 and alpha-fetoprotein (AFP) were compared in a total of 4217 human subjects in this multicentre study, including 1690 healthy adults, 337 hepatitis B virus (HBV) carriers, 512 patients with cirrhosis, 789 patients with HCC, 61 patients with other malignant liver lesions, 206 patients with benign liver lesions and 622 patients with 14 different kinds of non-liver cancers. The main outcome measures were the specificity and sensitivity of GP73 in patients at risk for the development of HCC.

Results: Using 8.5 relative units as a cut-off value, the sensitivity and specificity of serum GP73 for HCC were 74.6% (95%CI, 71.5% to 77.6%) and 97.4% (95%CI 96.8 to 98.3%), compared with 58.2% (95%CI 55.2% to 62.1%) and 85.3% (95%CI 83.4% to 88.1%) for AFP ($P < 0.001$) using 35ng/ml as a cut-off value. The GP73 level was significantly increased in patients with HCC compared with healthy controls (14.7 vs 1.2, $P < 0.001$). Although GP73 levels in HBV carriers (2.9) and patients with cirrhosis (4.7) were somewhat elevated, they were much lower than that in patients with HCC ($P < 0.001$). GP73 decreased following surgical resection of HCC lesions and increased with tumour recurrence.