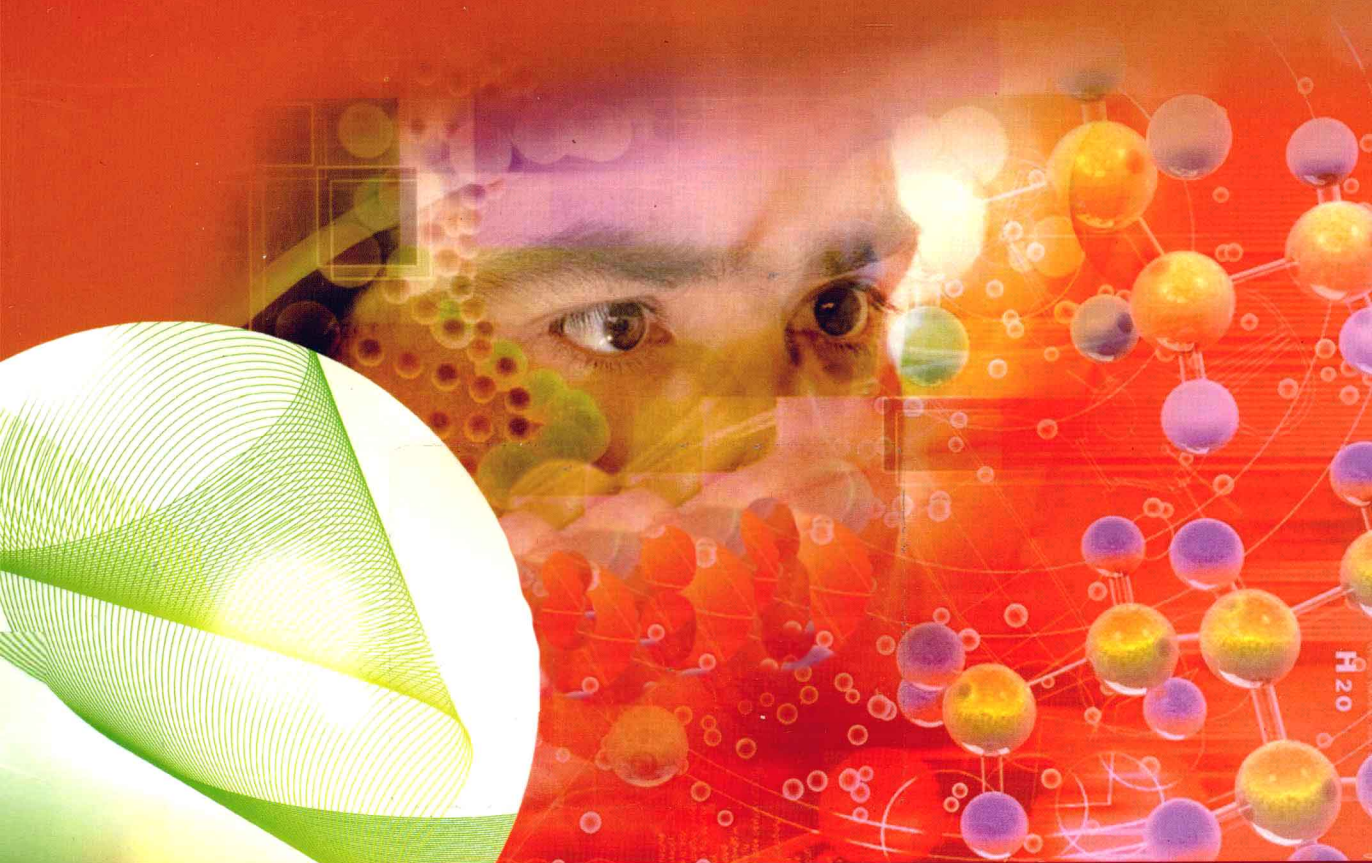


临床研究思路指导手册

白靖平 主编



科学出版社

临床研究思路指导手册

主 编 白靖平

副主编 朱 琳

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 岩 王秀梅 白靖平 朱 琳

朱俊宇 刘新亚 何祖胜 张 茜

张 婕 阿布都沙拉木·依米提

顾晓芬 曹明芹 锡林宝勒日

秘 书 王 岩

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本书将分散在医学各专业中所涉及的与临床科研相关的知识重新进行系统化和完整性融合,涵盖循证医学、临床流行病学及医学统计学等内容。着重阐述了临床医学科研中涉及的原则、方法和评价标准,讨论为保证研究和医疗的质量应该注意控制随机误差及预防系统误差等问题。此外,还重点介绍了有关统计学方法的选择及应用注意事项。本书特点体现在“图表”和编写思路方面,其外在是以形象具体的图表替代了繁杂的文字赘述,以使读者按图索骥,一目了然;其内在则是以提出问题、寻找证据、评价证据、应用证据、验证证据及创造证据的方式取代平铺直叙的写法。旨在深入浅出,读了能懂,懂了能用。我们的初衷,是使本书能在科学性、可读性和实用性方面具有自己的特色,成为临床实践和科研过程中随时可方便查阅的有益“工具”。

本书适用于本科实习生、临床研究生及低年资临床住院医师,也可供其他医学研究人员在工作中查阅。

图书在版编目(CIP)数据

临床研究思路指导手册 / 白靖平主编. —北京:科学出版社,2012.5

ISBN 978-7-03-034059-7

I. 临… II. 白… III. 临床医学-手册 IV. R4-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 070760 号

责任编辑:秦致中 李国红 / 责任校对:宋玲玲

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012年5月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012年5月第一次印刷 印张:10 1/4

字数:237 000

定价:29.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



前 言

临床医学属于实践科学的范畴,临床实践及临床科研是促进其发展的必由之路。一方面,临床工作者所遇到的临床疑难和重要的问题是复杂的,有时又是令人困惑的;另一方面,是否能成功地解决这些问题既取决于实践者的创新性思维、扎实的知识功底及一定的科研工作环境,更重要的是具有缜密与严谨的科研思路。

迄今为止,临床医学尚有许多未解决的难题,在临床实践中,如何确定疾病的原因,如何早期发现、诊断和治疗疾病,如何确定疾病的预后,如何确定预防干预措施,以及如何使得医学实践更具有成本效益等决策问题,已经摆在我们的面前。

临床实践及临床科研活动有其固有的规律和逻辑思维定式,而且需要综合应用各方面的知识,然而在医学教育中我们所学到的或所教的这些知识是按人们所谓学科体系分散在不同的学科课程中,这就使临床实践中所需的综合知识体系被割裂成不同的部分,其内在的固有联系被忽视了,其结果是学以致用困难。

从医 30 年,无论在大学学习期间或在医院参加工作以后都不断地遇到令人困惑的问题,并采取学习、实践、思考、再学习、再实践,周而复始。从对医学一无所知到成为较成熟的医务工作者,经常思考的问题是如何正确、高效地进行临床实际工作——当一名合格的医生;如何通过不断地总结经验,不断地研究实际临床问题,使自己变成一个知其然、知其所以然,并有所专长的专家。

医学的研究对象是人,人属于生物,生物最大的特点是变异,故其规律是以概率的形式表达的,因此不存在绝对的真理。其任何规律、理论及观点等均存在真实性与可靠性问题,也就是误差问题。误差分为随机误差和系统误差。如何避免及控制这些误差并进行正确的诊断和治疗,如何应用以往的经验 and 文献,如何开展临床科研工作成为我们经常面对的问题。

统计学和流行病学,不论学习的时间或次数,都应该够长够多了,但如何应用或曰如何正确的应用,确实对每个人或者大多数临床医务工作者都是难题。近些年,循证医学热兴起,它和临床流行病学、流行病学及统计学的关系如何也是不得不思考的问题。但有一点是明确的——它们都是与临床医学密切相关的临床基础学科,都是经常需要应用于临床工作的,也是临床工作者应当掌握的内容。

如何将这些知识重新组织起来,如何高效正确地应用于临床实际工作,是非常值得我们思考的。这些原本属于一个知识的整体,人们为了便于学习及研

究这些知识,将它们分为不同的学科,造成了人们理解及应用上的困惑。

现相关专著较多,但按临床医务工作者思路或工作流程将各种前述临床基础学科综合一体,并以图表形式撰写出版的尚未见到。为此,我们以提出问题 and 解决问题的思路将相关的知识重新进行系统化和完整性融合,编写成本书。

各位编委所在的医院成立临床流行病学与循证医学教研室已数年,平时分成循证医学小组、临床流行病学小组和统计学小组,分别给本科生和研究生上课,给临床医生提供咨询辅导,并帮助研究生开展循证医学系统评价工作。

在以往讲稿和交流过程中形成的思考,以及在同道专家的帮助下,经过三年多的反复酝酿、讨论、写作、修改、再讨论及再修改的过程,将我们的想法变成现实。尽管心已尽,但受水平、时间及条件的限制,肯定有不足之处,希望同道指正。

白靖平
2011年12月

目 录

前言

第一章 绪论	(1)
第二章 怎样在临床实践中发现和提出问题	(8)
第一节 如何发现临床问题	(8)
第二节 如何提出临床问题	(9)
第三章 临床研究证据及其文献检索	(11)
第一节 临床研究证据的分类	(11)
第二节 临床研究证据的分级	(12)
第三节 临床研究证据的来源	(14)
第四节 临床研究证据检索	(17)
第四章 如何严格评价临床研究证据	(20)
第一节 真实性的严格评价	(21)
第二节 临床意义的严格评价	(23)
第三节 临床适用性的严格评价	(23)
第五章 临床研究证据的应用及注意事项	(25)
第一节 临床研究证据的应用	(25)
第二节 临床研究证据应用的个体化原则	(26)
第六章 临床实践指南——连接临床证据与临床实践的桥梁	(28)
第一节 临床实践指南概述	(28)
第二节 临床实践指南的评价	(29)
第三节 临床实践指南的应用原则	(30)
第四节 临床实践指南的应用方法	(30)
第七章 临床科研概述	(32)
第一节 临床医学研究的特点	(32)
第二节 临床医学研究的方法	(33)
第三节 临床医学研究的作用与价值	(37)
第四节 选题、立题及研究对象的来源与选择	(37)
第五节 临床医学研究测量指标及相互关系	(39)
第八章 临床科研设计原则、基本内容及常用设计方案	(43)
第一节 临床研究设计的基本原则	(43)
第二节 临床研究设计的基本要素	(45)
第三节 常用临床科研设计的类型	(46)
第四节 常用实验设计的类型	(53)
第九章 临床科研统计方法的选择及注意事项	(57)

第一节	数据的类型	(57)
第二节	数据的统计描述	(58)
第三节	数据的统计推断	(58)
第四节	相关性分析	(60)
第五节	回归分析	(61)
第六节	其他多元统计分析方法	(65)
第十章	临床科研常见的偏倚与防控措施	(67)
第一节	研究结果的真实性和可靠性	(67)
第二节	误差	(68)
第三节	偏倚的概念、方向、产生的原因及分类	(70)
第四节	选择偏倚	(70)
第五节	信息偏倚	(72)
第六节	混杂偏倚	(73)
第十一章	临床科研中应注意的几个问题	(75)
第一节	基线资料	(75)
第二节	依从性	(76)
第三节	临床研究中软测量指标的量化技术	(77)
第四节	样本含量的估计	(78)
第五节	交互作用	(79)
第六节	假设检验的解释	(80)
第七节	多中心临床试验的组织与设计	(81)
第十二章	临床研究中的伦理问题	(82)
第一节	临床研究中的伦理法规	(82)
第二节	伦理学的基本原则	(82)
第三节	伦理委员会审批和知情同意	(83)
第四节	研究者的伦理方面责任	(84)
第十三章	系统评价的方法与原则	(85)
第一节	系统评价(SR)概念	(85)
第二节	系统评价与叙述性文献综述的区别	(85)
第三节	制作系统评价的方法	(86)
第四节	Cochrane 系统评价与非 Cochrane 系统评价的区别	(91)
第五节	系统评价的原则	(91)
第十四章	病因与危险因素的研究	(92)
第一节	病因与危险因素的概念、病因模型	(92)
第二节	因果关系的推断	(94)
第三节	病因研究的步骤及因果论证强度	(96)
第十五章	诊断试验的研究	(99)
第一节	诊断试验与筛检试验的基本概念	(99)
第二节	诊断试验研究的设计	(100)

第三节	诊断试验常用的评价指标	(101)
第四节	提高诊断试验准确度的方法	(106)
第五节	诊断试验研究常见的偏倚	(108)
第十六章	临床治疗性试验研究	(109)
第一节	临床治疗性试验研究的决策基础	(109)
第二节	临床治疗性试验设计	(109)
第三节	临床资料的收集、整理和分析	(111)
第四节	临床治疗性试验的质量控制	(112)
第十七章	疾病预后的研究	(114)
第一节	疾病预后研究的相关概念	(114)
第二节	疾病预后研究方法	(115)
第三节	疾病预后的评定方法	(117)
第四节	疾病预后研究中常见的偏倚	(119)
第十八章	健康相关生存质量的研究	(121)
第一节	生存质量相关概念	(121)
第二节	健康相关生存质量测定方法和测定量表	(122)
第三节	健康相关生存质量量表的评价	(124)
第四节	健康相关生存质量研究的设计、实施和分析	(125)
第五节	生存质量评价在医学中的应用	(127)
第十九章	临床决策分析	(128)
第一节	概述	(128)
第二节	临床决策分析的方法	(130)
第三节	临床决策分析的研究过程	(133)
附录一	随机研究流程图	(136)
附录二	临床试验报告指南(2000年修订版)	(137)
附录三	医学科研设计报告书及论文的撰写原则与方法	(138)
第一节	医学科研设计报告书的撰写原则与方法	(138)
第二节	医学科研论文写作概述	(141)
附录四	中英文词汇对照	(150)

第一章 绪 论

医学的基本任务是防止健康向疾病转化(预防医学),促进疾病向健康转化(临床医学),加强身心的功能恢复(康复医学),认识健康和疾病相互转化的规律(基础医学),探讨物质因素、心理因素及社会因素对健康的影响及其与疾病的关系(流行病学、医学心理学及医学社会学等)。

一、科学研究

科学研究是一种认识活动,有赖于实践观察获得感性认识,并由感性认识通过理论思维上升为理性认识,进而揭示未知事物的本质和规律。因此实践观察和理性思维是构成科学研究的两大基本要素,而且必须在正确的观点指导下严格按照科学的方法来进行。

(一) 科学研究的基本方法

科学研究的基本方法包括哲学、逻辑、非逻辑和技术等方法,如图 1-1 所示。

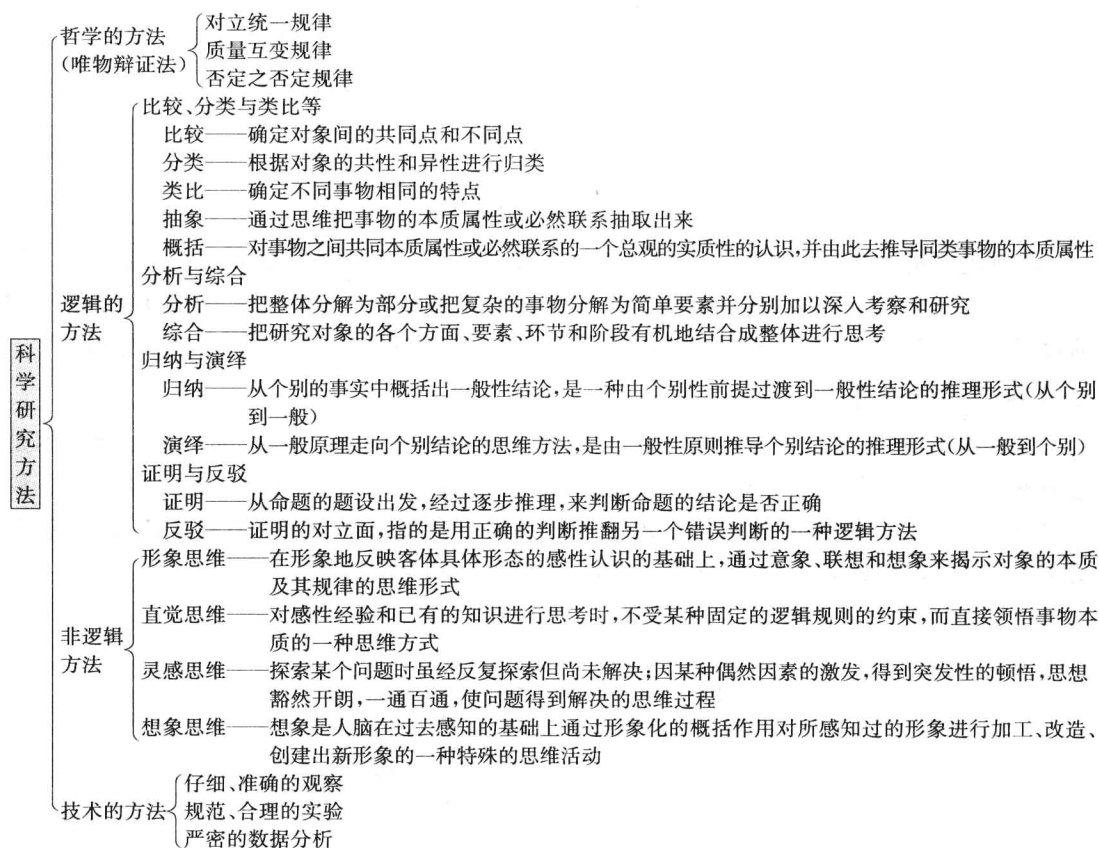


图 1-1 科学研究方法

(二) 科学研究中的创造性思维

创造性思维是科技工作者在原有知识和经验的基础上,运用与探索对象及探索过程相

匹配的、独特的科学思维形式把握对象的本质和规律,从而获得新思想、新观点、新理论及新方法的思维过程。

1. 创造的表现形式(图 1-2)

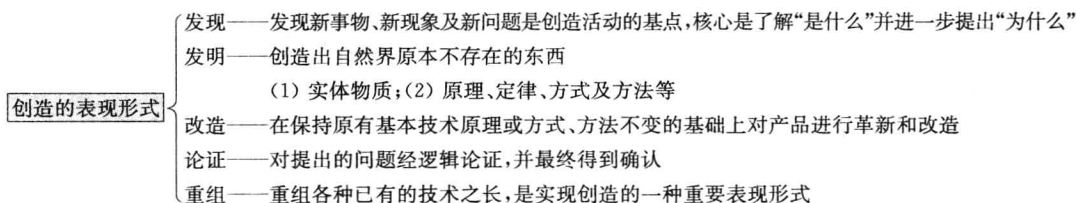


图 1-2 创造的表现形式

2. 创造的过程和阶段(图 1-3)

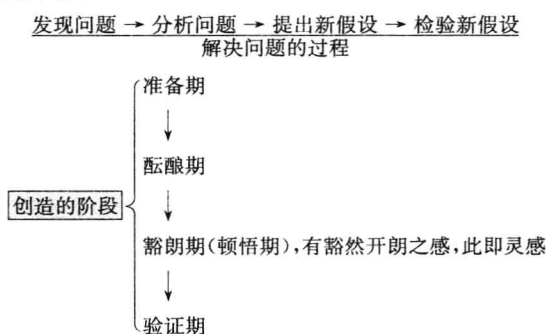


图 1-3 创造的过程和阶段

单纯的逻辑思维取得创造成果的几率较低,而非逻辑思维取得创造成果的几率较高。但一个足以完成科学创造过程的创造性思维方法,必定是逻辑思维与非逻辑思维的辩证统一的综合应用。逻辑思维与非逻辑思维是创造性思维得以发挥的两翼,相互补充、相互协同。

(三) 科学研究假说

爱因斯坦说过,“提出一个问题往往比解决一个问题更重要”。科学研究的发展基本是遵循下列规律发展起来的,即假设——理论——新的假设——新的理论,如图 1-4 所示。科学假设可使实验与观察避免盲目性,理论性的科学研究命题就必须要有科学假设形成,否则就不明白到底要探索什么,要证明什么,要发展什么和要解决什么问题。

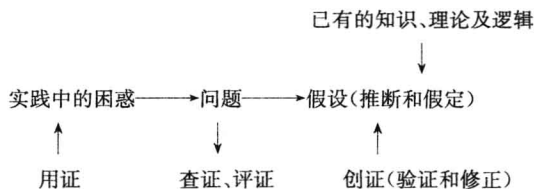


图 1-4 医学科学研究假设提出过程

二、医学科学研究

医学科学研究是获得关于人体及其疾病的知识和创造防病治病技术的科学实践活动。其对象是人的生命现象与疾病过程,其任务就在于揭示人体生命本质和疾病机制,创造防病治病的各种技术手段。

(一) 医学科学研究的分类(图 1-5)

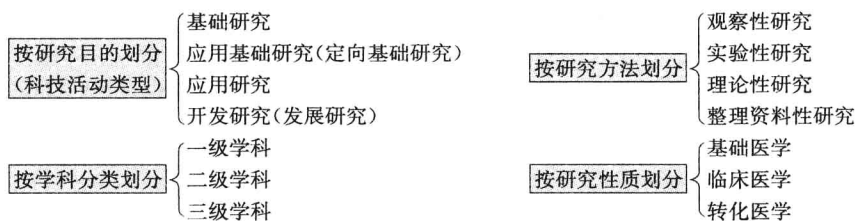


图 1-5 医学科学研究的分类

(二) 医学科学研究的基本过程(图 1-6)

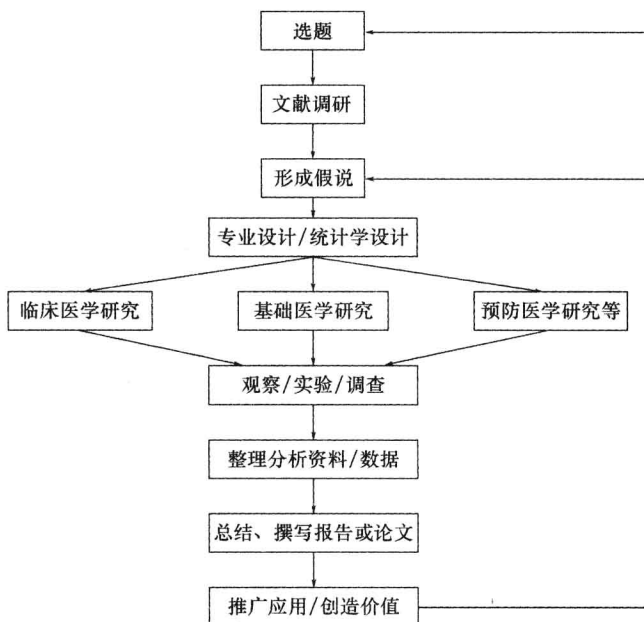


图 1-6 医学科学研究的基本过程

(三) 医学科学研究的基本方法(图 1-7)

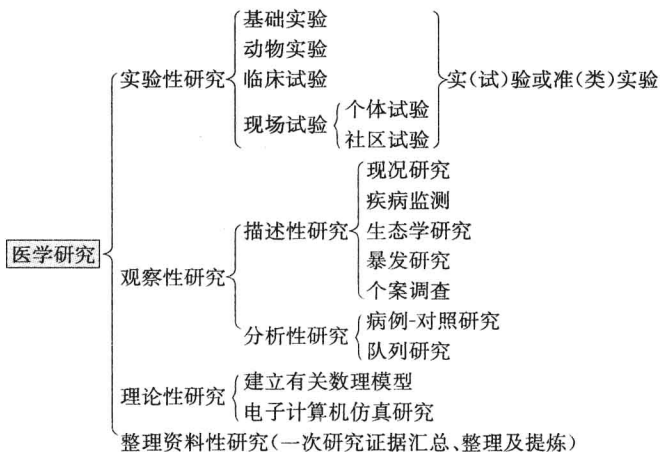


图 1-7 医学科学研究的基本方法

(四) 医学科学研究设计类型(图 1-8)

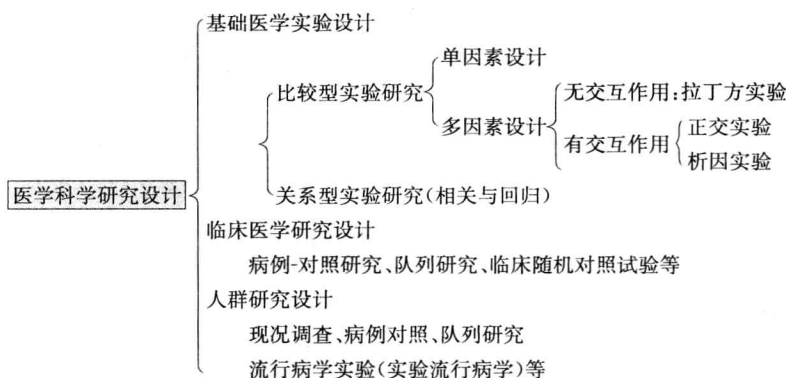


图 1-8 医学科学研究设计类型

三、临床医学科学研究

临床医学科学研究是探索人类疾病发生、发展和转归的规律,提高对疾病的诊断和防治水平,消除或减轻疾病对人体的危害,改善预后,提高人类的健康水平。

(一) 临床医学科学研究分类(图 1-9)

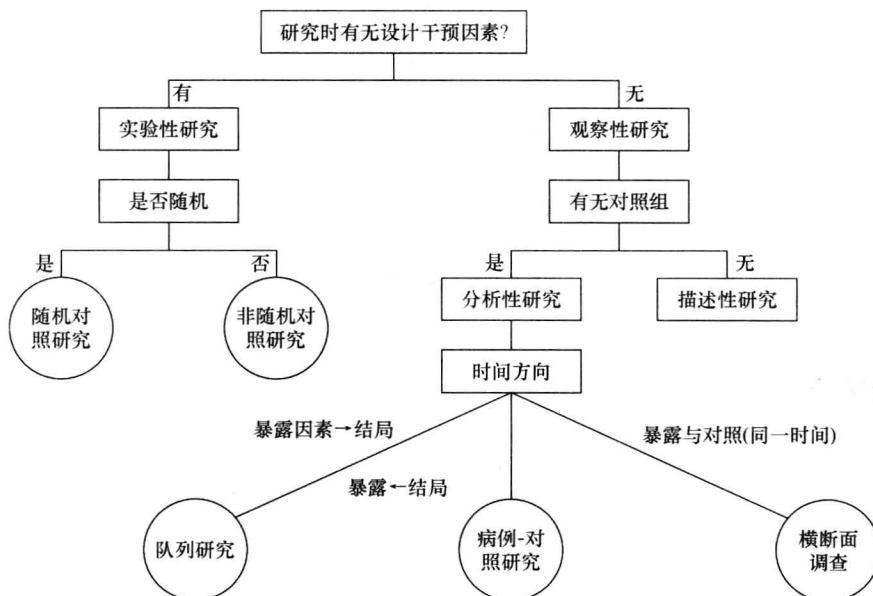


图 1-9 临床医学科学研究分类

(二) 临床医学科学研究方法(图 1-10)



图 1-10 临床流行病学方法要点

(三) 依不同性质的临床医学研究选择不同的研究方案(表 1-1)

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	——随机对照试验	++++	—
	——队列研究	+++	+++
	——病例-对照研究	+	+++
	——描述性研究*	±	++++
诊断试验	——金标准方法对照, 系列诊断指标评价	++++	+++
防治性研究	——随机对照试验	++++	++
	——交叉试验	++	++
	——前后对照试验	+	++
	——病例-对照试验	±	+++
	——描述性研究	±	++++
预后研究	——队列研究	+++	++
	——病例-对照研究	+	+++
	——描述性研究	±	++++
	——疾病的现况调查	±	++++
	——叙述性研究	±	++++

* 含横断面研究

四、相关医学学科之间的关系

(一) 流行病学与其他学科之间的关系(图 1-11)

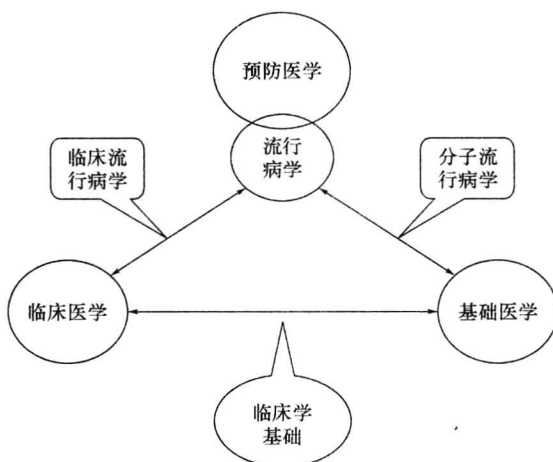


图 1-11 流行病学与其他学科之间的关系

(二) 传统流行病学与分子流行病学的关系(图 1-12)

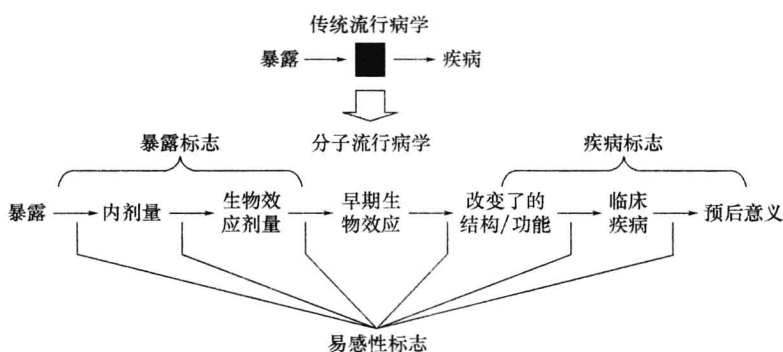


图 1-12 传统流行病学与分子流行病学的关系

(三) 统计学与其他学科之间的关系(图 1-13)

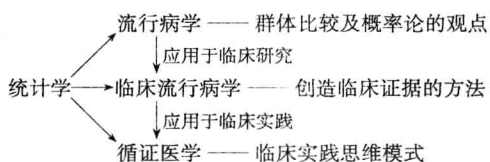


图 1-13 统计学与其他学科之间的关系

(四) 转化医学的含义(图 1-14)

狭义上说,在基础研究与临床实践之间建立更直接的联系。

广义上说,以患者为中心,从临床工作中发现和提出问题,由基础研究人员和临床工作者共同进行深入研究,再将基础科研成果快速转向临床应用,最终提高医疗总体水平。

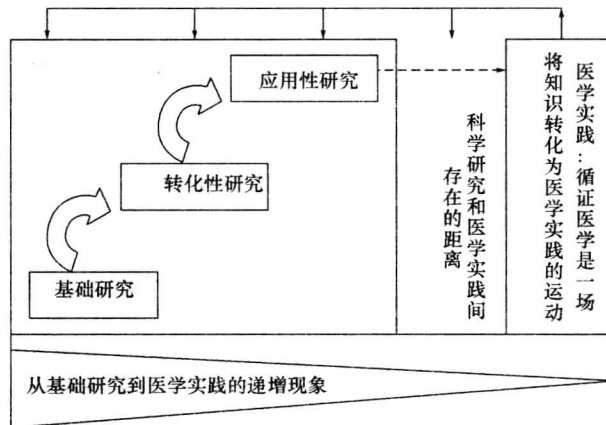


图 1-14 转化医学含义示意图

(白靖平)

参 考 文 献

- 唐金陵, 2010. 循证医学基础. 北京: 北京大学医学出版社
- 王家良, 2008. 临床流行病学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社
- 王建华, 2004. 流行病学. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社
- 徐德忠, 1998. 分子流行病学. 北京: 人民军医出版社

第二章 怎样在临床实践中发现和提出问题

第一节 如何发现临床问题

一、发现与提出临床问题的思路(图 2-1)

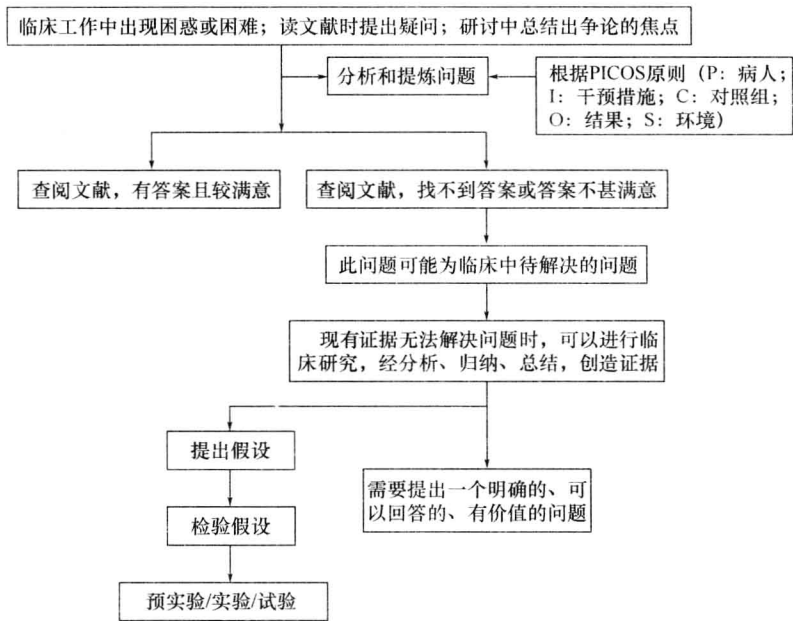


图 2-1 临床问题的提出

二、发现临床问题需要具备的条件(图 2-2)

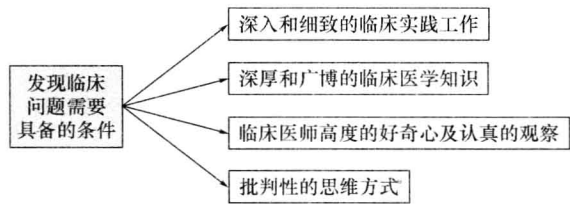


图 2-2 发现临床问题需要具备的条件

三、临床问题的来源(表 2-1)

表 2-1 临床问题的来源

来源	具体描述
(1) 临床结果	如何适当的收集和解释病史及体格检查的结果
(2) 病因学	如何确定疾病的病因或危险因素
(3) 临床表现	疾病临床表现的频度和时间,怎样应用这些知识来进行患者的分类

续表

来源	具体描述
(4) 鉴别诊断	当考虑患者临床表现的可能原因时,怎样鉴别出那些可能的、严重的并对治疗有反应的原因
(5) 诊断试验	怎样基于精确性、准确性、可接受性、费用及安全性等因素来选择和解释诊断试验,以便确定或排除某种诊断
(6) 预后	怎样估计患者可能的病程和预测可能发生的并发症或结局
(7) 治疗	怎样为患者选择利大于害并价有所值的治疗方法
(8) 预防	怎样通过识别和纠正危险因素来减少疾病的发生及如何通过筛查来早期诊断疾病
(9) 经历和价值	设身处地体会患者的经历,体会其价值观,理解此价值观是如何影响患者康复的
(10) 提高	如何跟上时代的发展,提高临床和实践技能,使疗效更好

四、临床问题的种类和结构(表 2-2)

表 2-2 临床问题的种类和结构

“背景”问题	
• 对一种疾病的一般知识提出问题	
• 包括两个基本成分	
1. 一个问题词(谁、什么、何处、怎样、为何)加上一个动词	
2. 一种疾病或疾病的一个方面	
实例:	
艾滋病是怎样传染的?	
什么原因引起的腰椎滑脱?	
“前景”问题	
• 对处理患者的特殊知识提出问题	
• 具体有以下 4(或 3)种基本成分:	
1. 患者和(或)问题	
2. 干预措施	
3. 对比措施(必要时)	
4. 临床结局	
实例:用抗凝剂与不用抗凝剂相比能降低急性缺血性脑卒中患者远期死亡或残疾的风险吗?	

第二节 如何提出临床问题

一、与提出临床问题相关的因素(表 2-3)

表 2-3 与提出临床问题相关的因素

因素	具体描述
1	哪个问题对患者的生命健康最重要?
2	哪个问题与我们临床工作的需要关系最大?
3	允许的时间内,哪个问题最具有能得到答案的可行性?
4	哪个问题最可能在临床实践中再次出现?
5	哪个问题最令人感兴趣?
6	提出来的这个问题以前是否被研究过?
7	伦理学上的可接受性?