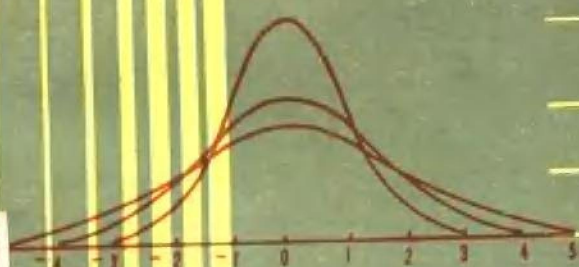


临床医学科研设计指南

王家良 主编



四川科学技术出版社

责任编辑：史兰英

封面设计：李勤

版面设计：杨丽娜

临床医学科研设计指南

王家良 主编

出版：四川科学技术出版社

印刷：四川新华印刷厂

发行：四川省新华书店

开本：787×1092毫米1/32

印张：8

字数：150千

印数：1—2,000

版次：1986年3月第一版

印次：1986年3月第一次印刷

书号：14298·78

定价：1.80元 (平装)

前 言

临床医学科学研究的目的，在于推陈出新，发展医学，造福于人类。其研究的质量和水平，必然会直接影响到临床医疗和医学教学水平的提高。因此，做好临床医学科学研究工作，对我国医药事业的兴旺发达是十分重要的。

近十余年来，在国际、国内，临床医学正在发生着一场新的变革。临床医疗正在从医院面向社会；从个体患者的单纯治疗，转向兼对社会人群的防治。对危害人类的某些严重的疾病如心血管疾病、肿瘤、传染病和地方病等，正进行着有计划的病因、诊断、预防、治疗、预后，以及社会经济效益等方面的研究。为了使我国临床医学科研工作取得高质量、高水平和高效率，研究者除了具备良好的医学基础理论知识和较丰富的临床经验外，同时还应掌握和运用正确的卫生统计学的知识和方法。在这个基础上，才能正确地选择临床医学的科研课题，进行科学的研究设计，提出有价值的试验措施，选择合适的量度指标，应用统计学方法作分析和衡量，从而对临床医学研究的结果，作出实事求是的评价，并得出科学的结论。这些就是临床医学研究中的设计、衡量和评价 (Design Measurement and Evaluation in Medical Research简

称DME)的基本实质,也是近10余年来为解决这些问题而诞生和发展着的一门新兴学科——临床流行病学的中心内容。

本书的作者们曾先后参加了国际DME培训中心的专门学科培训和有关的国际学术会议。我们从中援引了某些主要的内容,并结合我国的临床医学实际,编著成本书。其目的在于帮助我国临床医师提高临床医学研究水平,进而促进临床医疗和教学的改善。因此,本书以疾病的病因、临床诊断、治疗为重点,就如何正确地选择和确定医学研究课题、进行研究方案的设计、试验性措施确定原则、试验效应的衡量、偏差因素的识别和防止、有关临床和统计学分析方法、样本含量的估算以及有关卫生经济学的评价等,从理论上和临床实践的有效性和适用性诸方面作了扼要的论述。此外,还简要地介绍了应用图书资料、高效率地阅读医学文献的方法、正规的科研计划书和论文的书写原则和方法等。上述内容,经过了我校主办的全国医学院校临床科研设计、衡量和评价学习班以及临床医学研究生班的教学实践,证明了本书不仅对临床各科医师进行科学研究有较大的参考价值,而且对如何正确地阅读分析医学文献,作到去粗取精,去伪存真亦有很大的帮助。

本书的主要读者对象,是临床医师和高等医学院校的临床各科研究生,此外,对医学院校本科毕业生从事临床科研工作,亦有指导价值。

本学科是一门新兴的临床学科,在我国仅有二三年的历史,由于我们知识水平有限,在编著本书过程中,虽然作了

较大的努力，但是缺点错误在所难免，希读者们批评指正。

王家良

于华西医科大学

一九八五年五月

3

目 录

第一章	绪论	1
一、	临床医学科研的基本出发点	2
二、	临床医学研究的特点	2
三、	临床医学研究的重要性和必要性	6
四、	良好的临床医学研究标准	8
五、	书写正规的临床医学科研计划书	11
第二章	临床医学科研中的选题与立题	12
一、	临床医学科研的目的	12
二、	选题的重要性	13
三、	立题的重要性	14
四、	立题前应考虑的问题	15
五、	选题范围	17
第三章	查找医学文献的方法	20
一、	向医学专家请教	21
二、	查阅研究者平时积累的卡片	21
三、	查找引用原文的出处	22
四、	利用检索工具	23
第四章	如何阅读临床医学杂志	36

一、为什么要阅读临床医学杂志	37
二、阅读医学文献的四条指导原则	39
第五章 临床诊断性试验的评价方法与原则	42
一、评价诊断性试验常用的方法	42
二、评价诊断性试验的原则	47
第六章 临床医学科学研究的设计方案	53
一、临床医学研究设计中的三大要点	53
二、设计方案的分类原则	55
三、设计方案的分类	55
四、常用的设计方案	56
第七章 病因学的研究设计与分析	87
一、病因学研究的试验设计	88
二、病因研究中确定病原的九条原则	90
三、根据病因学的判断, 决定医学行动	98
第八章 临床疗效的研究设计与评价	101
一、临床治疗直接关系着病人的安危	101
二、临床疗效评价的六条原则	104
第九章 医疗实践中的依从性	118
一、依从性的定义	119
二、关于依从性的标准	120
三、衡量患者依从性的方法	121
四、科学研究、临床和预防医学中依从性的重要性	125
五、研究与改善患者依从性的基本前提	127
六、导致非依从性的可能原因	128

七、改善患者依从性的若干措施	129
八、结语	131
第十章 临床不同意见的分析和防止	133
一、不同意见的种类	133
二、不同意见的发生率	134
三、不同意见的原因	139
四、临床不同意见的防止方法	141
五、不断总结临床工作中的经验教训	143
第十一章 混杂因素的识别和防止	147
一、混杂	147
二、混杂因素	148
三、危险因素	150
四、混杂因素的判断	151
五、判断混杂因素举例	152
六、防止混杂因素的方法	156
第十二章 多医学中心协作研究	158
一、多中心协作研究的必要性	159
二、如何组织多医学中心的协作研究	160
第十三章 卫生经济评价的基本原则	166
一、经济评价的重要性	166
二、经济评价的基本内容	167
三、经济评价的特征	170
四、经济评价的分类	170
五、四种完全经济评价的目的和方法	172

六、经济评价标准	175
七、经济评价的限制性	179
第十四章 样本含量的估计	180
一、几个基本概念	181
二、估计样本含量时必须具有的条件	182
三、估计样本含量时可以解决的几个问题	184
四、常用估计样本含量的方法	186
第十五章 生存率的分析	200
一、生存率的计算	201
二、生存率的比较	208
第十六章 序贯试验	215
一、质反应开放型单向配对序贯试验	217
二、质反应开放型双向序贯试验	219
三、质反应闭锁型双向序贯试验	222
第十七章 临床医学科研计划书和论文的书写	224
一、临床医学科研计划书的书写	224
二、医学论文的书写	231
主要参考文献	236

第一章 绪 论

随着当代新的技术革命在世界范围内的兴起，它正在促进着生命科学的飞跃发展，在不久的将来，临床医学亦将出现令人振奋的局面：许多未知的病因，将被人们认识；被定为不治之症的疾病，必然会被征服；人类自然会更加健康和长寿。这些将反作用于社会，从而有可能促进科学技术，人类社会和经济更快地发展。

当前，一些先进国家的医学界，对于临床医学科学研究的方法，正作为一门特殊的学科——医学研究的设计、衡量和评价，进行研究，并且在不断地发展着。其目的在于提高临床医学科研质量和学术水平。其重要意义，正越来越被国际医学界重视。

为了适应新形势的需要，促进我国临床医学的现代化，使临床医学在防治人类疾病，增进人民健康和为社会主义“四化”建设作出更大的贡献，作为临床医生来说，学习、掌握、熟悉和应用现代临床医学研究的方法学，就显得十分重要了。因为它可能使我们的研究工作作到科学可靠和水平提高，避免或少走弯路，避免或少犯错误，这样就能使医学研

究的结果，经得起社会实践的检验，显示出其科学的价值。编写本书的主要目的，就是力求帮助读者解决这些问题。

一、临床医学科研的基本出发点

临床医学科学研究最基本的出发点，在于对某些疾病的病因、诊断、治疗、自然病程及其预后等方面的有关重要问题，进行探讨和研究，从而认识疾病的本质，并进行有效的防治，达到保障人民健康和促进社会发展的目的。

因此，作为临床医学研究，必须准确地选定研究课题，同时对于所探讨的问题，进行严格的研究设计，确定研究的试验性措施，并且要选择可以反映出试验性措施客观效应变化的严谨的量度指标；要有恰当的临床和统计学的分析，以作为客观评价其研究结果的效果和效益，最后才能作出科学的结论。这些都是高水平临床医学研究中的基本环节，同时也是科研设计的最本质的内容，有了它们，就有可能使我们的医学科学研究从基本出发点开始，有计划有步骤地达到预期的目的。

二、临床医学研究的特点

(一) 临床医学科学研究，应该是属于前瞻性的研究 (prospective study)。被纳入科研的患者，在某一试验措施的作用下，需要经过一段时期的观察，然后才能获得其相

应的结果。经分析比较后，才能获得某些结论。而回顾性的研究 (retrospective study)，仅仅是回顾性的经验总结，它可以为前瞻性研究提供一些有价值的参考信息，或作为某些参考性的认识基础。例如，临床回顾性的经验总结，发现原发性肝癌病人中，以慢性肝炎——肝硬化者为多。而慢性肝炎病人中，又以乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性者为多。因此，这就提示了是否乙型肝炎病毒可致肝癌？于是就使临床医学界对乙型肝炎病毒致肝癌的效应，展开了前瞻性的研究，也只有进行这种科学的前瞻性的研究，才能作出科学的结论。

临床医学的前瞻性研究，是要有一段观察反应的时期的，而这个时期长短的决定是十分重要的，这要依据所探讨的某种疾病和其研究的问题性质而定。确定的原则，是多数被研究的患者对试验性措施出现了反应，这个反应过程所需要的时间，将作为前瞻性研究的观察期限的参考，这里专业知识水平将是十分重要的。因为它将帮助研究者作出正确的判断和决定。

临床医学研究的对象，主要是病人。因此，往往不可能在同一个时期内，接纳全部被研究的对象，而且在一定研究时期内，有的病人可能死亡，有的可能中途退出，有的又被新近纳入，这样研究项目可能出现种种参差不齐的状况。为了保证医学研究结果的可信性和可靠性，这就需要作某种统计学的处理。

(二) 临床医学研究，应根据所探讨的问题，选定一

个或几个试验性措施，这种措施被应用于所研究的对象后，要能反映出客观的效应来。例如，一种新型抗痨药物用于结核病病人之后，如能显效，则其结核病灶范围缩小或被吸收；又如某种被研究的致病因素与试验对象接触后，确可引起其特异性的病变等。此外，这种试验研究的效应，可用某些技术指标，进行定量性的衡量，这是分析效应的重要基础，否则任何研究结果是毫无意义的。

为了保证临床医学科研结果的可靠性和可信性，原则上在一个科研课题中，试验性措施不要多而杂，一般以一种试验措施为宜，否则研究的结果容易被歪曲。

(三) 必须设置对照组，进行比较性的研究。为了探讨试验性措施的客观效果，一定要设置对照组，进行同步的对比研究。当其结果反映出显著的临床与统计学差异时，这样才有可能肯定试验措施的意义和价值。

对照组与试验组的病人，应该是保持相对的一致性，必要时应用某些重要的分层因素(stratifying factors)进行分层处理，这样就能维持两组病人的影响其预后诸因子之相对平衡性，其结果的可比性和可信性就有说服力了。

对照组的试验措施，根据探讨的课题内容而异。例如，对某一新的治疗措施的研究，在对照组可以采用安慰剂(placeholder)，也可以采用当前被公认的有效药物或措施，用以和试验组的试验措施相比较，两组之间的效果差异，就能作为疗效评价的依据。

在探讨一种新的诊断性试验研究时，可以用当前公认的

最准确的标准诊断(gold standard)相比较,根据其敏感性、特异性和准确性,来肯定或否定这种被研究的新的诊断性试验。例如,冠状动脉造影作为对冠心病的标准诊断,为了研究心电图负荷试验对冠心病的诊断价值,可以在同一病人的身上,施行这两种诊断措施。试验的结果,两相比较,就可以达到评价心电图负荷试验的目的。又如,为了评价X线电子计算机断层扫描摄影(CT)对颅脑占位病变的诊断价值,可以对临床疑诊此病的病人,施行这种检查术。然后,这些病人被施行外科手术,而手术的诊断结果,则作为标准诊断,用以和CT检查的结果进行比较,从而就可以客观地评价CT对颅脑占位性病变的诊断价值了。

(四) 在研究中一定要防止某些偏差因素的干扰,从而使研究的结果可靠。尤其要注意的是那些最常见而重要的偏差因素,例如:

1. 沾染(contamination): 即对照组的患者接受了试验组的试验措施,从而使对照组的結果与试验组的结果相似,使两组间本来可能出现的差异没有了,这就是沾染偏差。

2. 干扰(co-intervention): 即试验组的病人接受了与试验措施相似的额外措施,致使其结果可能更优于本来的效应,这样,试验组和对照组之间的差异因干扰而人为地扩大了,于是就出现了干扰偏差。

3. 误判(mistaken identity): 医生或病人要求对研究的措施任意增减,致使试验结果与实验设计的要求发生了

出入，从而歪曲了真实的效应结果。

4. 混杂因素 (confounder)：在研究过程中，某些可能与试验措施产生类似效应的因素，称为混杂因素。如不防止和排除它们的影响，研究的结果必被歪曲。例如，研究HBsAg作为肝癌的可能病因时，黄曲霉素则可作为HBsAg的混杂因素，因为后者也可能致肝癌，故应防止其混杂。

三、临床医学研究的重要性和必要性

在临床医疗实践中，由于受到人们的认识能力和科学水平的限制，致使某些疾病的病因，一时弄不清楚，缺乏特异性的诊断手段；在某些疾病的治疗中，更容易发生本来无效或甚至有害的药物，因研究水平的低劣，被宣称为灵丹妙药，而被广泛应用，给患者造成严重的损害。因此，为了科学地反映疾病的本来面目，并予以有效地防治，这就要寄托于高质量、高水平的临床医学科学研究。因为：

(一) 临床医学科研，可以用一种科学的方法和标准，来评价与确定某一疾病的病因，或某种诱因的效应，评价与确定一种新的诊断性试验，治疗和预防措施的价值与效果，这样就能使临床医学不断地发展和进步，并造福于人民。

(二) 临床医学研究，还可以确定某些防治措施，或药物的副效发生率，及其对患者影响的程度。再与有益的治疗效应相比较，就可以决定其取或舍。

(三) 通过对医学研究结果的分析、比较和评价，能进一步地肯定其价值，从而决定研究成果可否在临床实践中推广应用。这里既要认真地考虑研究的科学价值，又要充分考虑其社会实践中的效益。晚期心脏病病人，由于心脏病损严重，功能衰竭，临床处理十分困难。又由于心脏移植术的成功，以及人工心脏的研制，可能延长这类病人的一段时期寿命，就经济费用和耗费的人力来说，会给病人造成沉重的负担。这种接受心脏移植或人工心脏的病人，一般是不能自理生活，完全丧失了创造物质财富的能力。虽然这种新的治疗措施是有其科学价值，但是没有普遍推广的意义，至少在我国当前的经济和技术的条件下是这样。

近十余年来，由于临床流行病学的创立和发展，在人群中对某些严重危害人民健康的疾病，进行了病因学、防治等研究，并全面评价和分析其效果，以及经济效益等。临床流行病学研究的效应环（图1），为临床研究成果的评价推广和改进，提供了有用的参考。

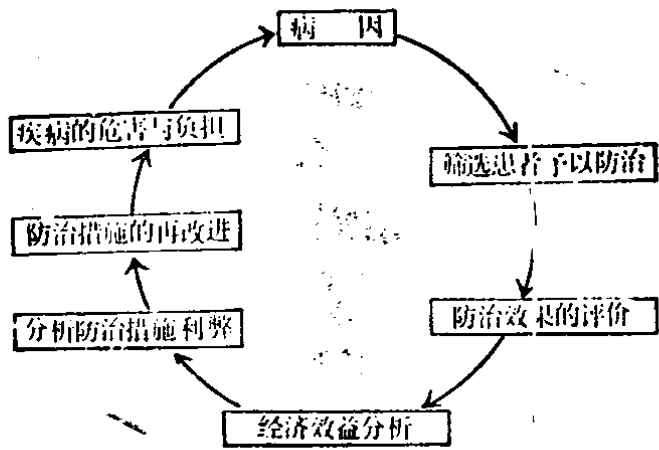


图1 临床流行病学研究的效应环

四、良好的临床医学研究标准

什么是良好的临床医学研究的标准，笼统地回答，是不太容易的，这里我们扼要地列出几点，供读者参考：

（一）正确的选题，是保证研究价值的关键。选定临床医学研究课题最基本的出发点，在我国应以保障人民的健康，有效地防治疾病，促进医学现代化，为社会主义经济和国防建设现代化服务。因此，应该选择那些多发的并对人民健康危害性大、预后差的疾病，如心血管疾病、肿瘤、地方病等，对它们有关病因、有效的防治措施，特异性高的诊断方法等，进行较深入的理论和应用性的研究，从中选定一两个主要问题即可，一定要防止太多太杂，否则互相干扰，不能保证质量。

当题目选定之后，应该进一步地搜集国内外有关文献，进行复习，以充分地掌握自己要探讨问题的历史状况、现代水平、存在的问题、研究的方向，以为自己的开拓提供信息和借鉴。在这一过程中，繁多的文献，真伪并存，无疑会带来一些困难。为此，我们将会介绍如何应用图书资料 and 如何阅读医学文献的方法，以帮助读者能去粗取精、去伪存真，高效率地工作。

（二）根据所研究的课题，选择最恰当的设计方案。如果涉及研究防治措施、病因或预后等课题的前瞻性试验，随机双盲对照试验（randomized controlled trial）是首