

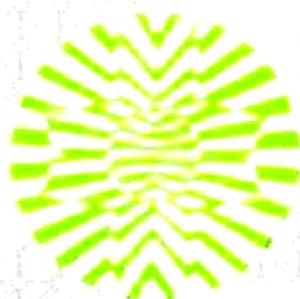
LINCHUANGYIXUEYANJIUYUANLIYUFANGFA

临床医学 研究原理与方法

主 编 李良寿
副主编 孙长生 李远贵
审 阅 徐德忠

•2

陕西科学技术出版社



(陕)新登字第 002 号

责任编辑 宋宇虎

作者简介

- | | | |
|-----|-----|---|
| 主编 | 李良寿 | 中国临床流行病学工作网副主任委员
中华临床流行病学学会常务委员
第四军医大学军队流行病学教研室教授 |
| 副主编 | 孙长生 | 第四军医大学军队流行病学教研室教授 |
| | 李远贵 | 第四军医大学军队流行病学教研室副主任、教授 |
| 审阅 | 徐德忠 | 第四军医大学军队流行病学教研室主任、教授 |
| 编者 | 万志恒 | 第四军医大学军队流行病学教研室高级实验师 |
| | 韩成龙 | 第四军医大学军队流行病学教研室副教授 |
| | 徐勇勇 | 第四军医大学卫生统计学教研室副主任、教授 |

临床医学研究原理与方法

主编 李良寿

副主编 孙长生 李远贵

陕西科学技术出版社出版发行

(西安北大街 131 号)

西安重型机械研究所印刷厂印刷

787×1092 毫米 16 开本 15.5 印张 40 万字

1995 年 1 月第 1 版 1995 年 1 月第 1 次印刷

印数:1-4 000

ISBN 7-5369-2182-9/R·510

定 价: 15.00 元

序 言

临床流行病学的发展,近年来已被国内和国际临床医学界所重视。其精华的研究方法学——临床科研设计,测量与评价,正被临床医学研究工作者日益认识、理解和应用,客观的效果不仅表现在促使临床诊治,从经验型向科学型的升华,而且在实践中也增强了人们对医学文献严格评价(critical appraisal)的能力,从而逐步地提高临床医学研究的质量,促进临床医学的进步。

由第四军医大学流行病学教研室李良寿教授主编的《实用临床流行病学》一书,自1988年出版以来,受到了广大读者的好评,对促进临床研究和教学,起到了很好的作用。作者们本着实践——认识——再实践和再认识的理论联系实际的认识论原则,在认真地总结该书对教学和研究影响的基础之上,将原书的内容进行了新的修改和补充,增添了对疾病的预后研究、药物流行病学、遗传流行病学、临床实验(基础)研究和有关统计学的方法等,从而在原有的基础上有了新的发展和提高,并定名为“临床医学研究原理与方法”问世。这本新书着重面向临床医师的研究工作,有着良好的科学性和实用价值。

在党的改革开放的方针和政策的指导下,坚持科学技术是第一生产力的真理,促使了科学技术的发展,犹如百花争艳,欣欣向荣!在科学的实践中人们需要学习和应用科学的方法去辨别真伪,从而有效地开展“百家争鸣”,以求得认识真理,改造自然,提高人们认识自然的本领和水平。在这一认识自然和有效地改造自然的洪流中,李良寿教授主编的这一新书的问世,在经过广大临床医学工作者拜读并且应用之后,无疑在临床医学科研、教学和医疗实践中,会有助于提高认识和解决问题的本领,产生巨大的社会效益,预期会取得更大的成功。对于我国临床流行病学的学科发展以及医学事业的进步,必能作出应有的贡献。

应主编之邀,略述本人的一孔之见,谨此以作本书序言。

中华医学会临床流行病学学会
中国临床流行病学工作网委员会

主任委员 王家良教授

华西医科大学

1994年6月

前 言

临床医学运用流行病学原理与方法于临床研究,由来已久,并在疾病病因研究等领域获得许多重要进展。但临床流行病学作为一门独立分支学科,作为临床医学的一门基础学科或科学方法学,则主要兴起于近十几年。我国自1980年引进该学科以来,各医学院校在积极普及、发展这一学科方面,做了许多有益的工作,在临床医学界有良好反映。正如国际临床流行病学工作网在成立十周年报告中指出,10年时光,作为评价一门新学科的意义和作用,为时尚早。但“工欲善其事,必先利其器”,可以预期临床科研方法学的普及和完善,将标志着临床医学科学研究发展的新起点,对于我国这样的发展中国家,尤为如此。

为了适应这一新形势,也为了将我校流行病学教学改革推向“按专业、分层次”发展,我们于1985年首先在研究生班开设这一课程,以后又陆续推广至本科生,特别是临床医师在职教育;1987年编印了《实用临床流行病学》讲义。几年来这本讲义在普及临床流行病学方面,发挥了教材和参考书作用。为了不断总结提高,我们在十年教学实践基础上对该讲义内容进行了较大的调整与充实,将原“机遇与偏倚”、“临床依从性与不一致性”二章编入相关章节,去掉“医院内感染及其预防”一章,新增“疾病预后研究”、“药物流行病学”、“遗传流行病学”、“临床实验(基础)研究”和“临床研究常用统计方法”五章,以期能全面反映临床科研方法学的进展。在编写过程中,我们始终注意面向临床,着重实用。谨成此书《临床医学研究原理与方法》,以飨读者。并希望它与前不久出版的《临床科研方法与实例评价》成为这一领域理论和实践结合的姊妹篇。

中国临床流行病学工作网主任委员、中华临床流行病学学会主任委员、华西医科大学王家良教授亲自为本书作序,使本书大为增色,谨致衷心感谢。

由于编者们的水平、经验有限,本书不当之处,欢迎同道和读者批评指正。

李良寿

1994年6月

目 录

第一章	概 述.....	(1)
第二章	流行病学病因概念	(12)
第三章	现况调查	(25)
第四章	病例对照研究	(35)
第五章	群组研究	(70)
第六章	筛检与诊断试验的评价	(93)
第七章	临床治疗试验.....	(113)
第八章	序贯试验.....	(136)
第九章	疾病预后研究.....	(153)
第十章	药物流行病学.....	(165)
第十一章	遗传流行病学.....	(181)
第十二章	临床决策分析.....	(200)
第十三章	临床实验研究.....	(215)
第十四章	临床研究常用的统计方法.....	(225)

第一章 概 述

临床医学研究的原理与方法,本书指临床流行病学(clinical epidemiology),是流行病学的一个分支,是流行病学基本原理和方法在临床医疗实践、科学研究乃至医院管理等方面的应用,它是流行病学与临床医学相互渗透、相互结合的产物。

临床流行病学作为一门独立边缘学科,主要兴起于近十几年,但流行病学原理和方法应用于临床,则由来已久,并已有过许多卓著的成就。

如早在 1775 年,英国医师 Pott 发现临床阴囊癌就诊患者增加,通过临床周密观察和调查,结果扫烟尘工人人居多,并见患者阴囊皱壁有许多煤烟尘,乃首先提出煤烟尘可能为致癌物,成为化学致癌学说的先驱。

又如,Herbst 关于阴道腺癌的病因研究。

表 1-1 阴道腺癌病例与对照几项变量比较

病	母亲年龄③	母亲吸烟	此次怀孕 出 血	以往流 产 史	此次怀孕时 使用过雌激素	母亲哺乳	妊娠该病例期 间照射过 X 线
例 病	4 个对照	病 对	病 对	病 对	病 对	病 对	病 对
号 例	平均年龄	例 照	例 照	例 照	例 照	例 照	例 照
1	25 32	有 2/4	否 0/4	有 1/4	有 0/4	否 0/4	否 1/4
2	30 30	有 3/4	否 0/4	有 1/4	有 0/4	否 1/4	否 0/4
3	22 31	有 1/4	有 0/4	否 1/4	有 0/4	有 0/4	否 0/4
4	33 30	有 3/4	有 0/4	有 0/4	有 0/4	有 2/4	否 0/4
5	22 27	有 3/4	否 1/4	否 1/4	否 0/4	否 0/4	否 0/4
6	21 29	有 3/4	有 0/4	有 0/4	有 0/4	否 0/4	否 1/4
7	30 27	否 3/4	否 0/4	有 1/4	有 0/4	有 0/4	否 1/4
8	26 28	有 3/4	否 0/4	有 0/4	有 0/4	否 0/4	有 1/4
合计		7/8 21/32	3/8 1/32	6/8 5/32	7/8 0/32	3/8 3/32	1/8 4/32
平均	26.1 29.3						
X ²	(1 df)①	0.53	4.52	7.16	23.22	2.35	0
P 值		0.50	<0.05	<0.01	<0.00001	0.20	
		(不显著)②	(不显著)			(不显著)	(不显著)

注 ①用 Pike 与 Morrow 方法的配对对照 X² 检验。

②配对 t 检验, Sx=1.5 岁。

③病例出生时母亲年龄。

1966~1969年间,妇产科医生Herbst在波士顿地区发现8例女青年阴道腺癌,包括其他医生提供的-一个病例,他注意到:

1. 阴道腺癌是一种罕见病,一般约占妇科癌症的1%~2%;
2. 8例病例均为15~22岁,即青春女性,以往病例年龄均大于25岁;
3. 这种罕见的阴道腺癌有相对的地区和时间聚集性。

在排除了发病前性生活史、阴道用药史,根据患者年龄、癌症的一般潜伏期推论,认为此8例阴道腺癌最可能是母亲妊娠时,胚胎经受某种有害因素所致。

严密设计了一项病例对照调查,主要结果如表1-1。

调查结果认为,母亲在妊娠期使用己烯雌酚,一种用于防止流产的雌激素,增加了她们女儿在青春发生阴道腺癌的危险性,同时还有其它因素参与。

一位妇产科医生只有8个病例,配以32个对照,经过严密设计的病例对照调查,未采用什么精密仪器就获得令人信服的病因线索,成为临床流行病学的范例。

一、临床流行病学产生的背景

(一)流行病学研究范围扩大,理论、方法有相当发展

随着人类疾病谱的明显变化,以及人类对卫生保健需求的提高,流行病学已经从以往的以研究传染病为主,逐步发展成为一门“研究人群中疾病和健康动态分布及影响因素、借以探索病因和流行规律,拟定并评价防制疾病,增进健康的对策和措施的科学”。关于疾病发生的基本条件——致病因子、宿主和环境的理论、疾病自然史的概念以及调查研究中机遇(chance)、偏倚(bias)、及混杂因素(confounding factor)及其控制等方面,已有相当发展,形成了描述流行病学、分析流行病学、实验流行病学等系统方法。对医学其他专业而论,流行病学已成为一门方法学。

(二)流行病学教学改革深入

传统的流行病学主要是作为一门预防医学讲授,与临床医学联系较少,医疗系学生常感用途不大,重视不够。在调查研究的基础上,提出医疗系流行病学的教学改革应遵照学以致用的原则,着重加强与临床联系,重点讲授流行病学原理、方法在临床的应用。国内外经验表明,这种改革可以明显提高学生的兴趣和教学效果。

(三)临床医疗实践和科学研究的需要

临床医学近年来,无论在理论或实践方面,确有很大发展,但在诊断、治疗等方面仍然有不少问题,单靠临床医学本身难以很快解决,诸如各项诊断概率指标的建立、诊断方法的合理选择、治疗效果评价的设计等。

现代医学已形成了基础医学、临床医学和预防医学(包括流行病学)三大领域。这三个领域的共同目标是防治疾病,增进健康。在这个总目标的指引下,既各有分工,各有侧重;又相互联系,相互补充。

临床医学以解决临床单个病人的诊断、治疗为己任,其服务、观察、研究对象主要是单个病人,可称之为个体领域的医学。基础医学则偏重于探讨疾病在器官、细胞、亚细胞结构乃至分子水平的发生、发展机理及防治基础,故属医学的微观领域。流行病学则研究疾病的人群

现象(分布)及其原因、相关因素、疾病的病因,以为疾病防治提供科学基础。近年也有人主张将健康问题列入流行病学研究内容。流行病学研究疾病和健康的宏观领域,属宏观医学。(图 1-1)

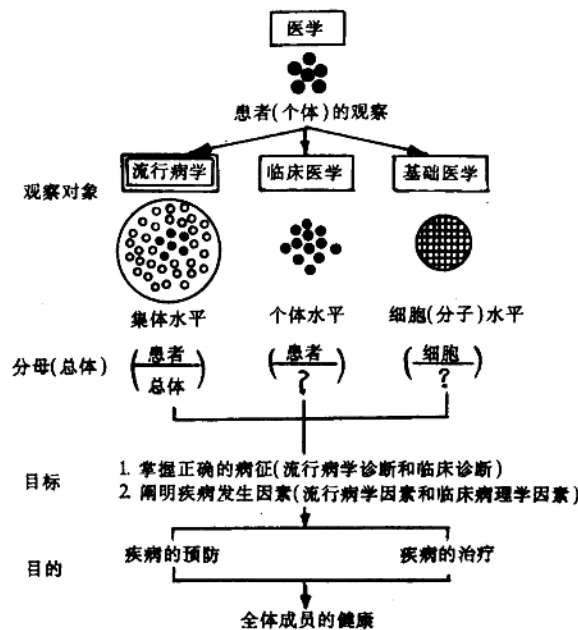


图 1-1 流行病学观察方法的特征
(与临床医学、基础医学比较)

基础医学、临床医学的基本理论和方法,都是流行病学必需的基础;另一方面,流行病学也为基础、临床各学科提供从人群、从宏观角度研究医学问题的理论和方法。古今中外无数事例说明,临床医生如能掌握、运用包括宏观医学在内的综合理论和方法,则其分析、研究、解决临床问题的思维和能力都将大为提高。正如日本学者重松逸造指出,临床医学唯有树立流行病学的观点,才能正确理解疾病的自然史,现在需要从综合的观点出发,在日益扩展的临床和流行病学领域互相合作。

临床科学研究水平的进一步提高,尤赖于综合基础、临床、流行病学的多学科理论和方法。临床研究结合基础医学、流行病学的趋势日益明显。

当前,许多有远见的临床学家,都在积极倡导并亲自参与临床流行病学的研究,许多有经验的临床工作者正在相当广泛的范围内开展临床流行病学研究。临床流行病学已被认为是医疗系学生、临床医生都应学习的一门基础学科课程。

临床流行病学这一概念最先是由美国流行病学家 John Paul 正式提出(1938),但当时并未引起临床学家的重视。60 年代后,临床学家应用流行病学原理、方法取得的系列成果,引起了临床医学界的兴趣。在几位熟知流行病学的临床专家如 Feinstein A ,Sackett DL 等

的积极倡导下,临床流行病学有了较快的发展。70年代后,国外一些医学院校相继成立了临床流行病学教研室,1982年成立了国际临床流行病学工作网(International Clinical Epidemiology Network),积极为第三世界国家培养人才,推广临床流行病学。据认为,在卫生资源不足、临床医疗和科研水平较低的第三世界,普及临床流行病学尤为必要。

我国自1980年引进临床流行病学后,部分医学院校相继为研究生、本科生以及在职临床医师开设临床流行病学课程,组织临床流行病学研究。1989年成立了中国临床流行病学工作网(China Clinical Epidemiology Network),1993年成立了中华临床流行病学学会。可以预期,我国临床流行病学将在有组织、有领导的条件下,健康蓬勃的发展。

二、临床流行病学的定义

临床流行病学作为一门新兴学科,各家对其理解不一,定义的描述也不尽相同,但大同小异。华西医科大学王家良教授提出:“临床流行病学是在临床医学领域内,引入现代流行病学和卫生统计学的方法,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。”

为了区别临床流行病学与一般流行病学,我们认为:“临床流行病学是主要以医院病例为研究对象,以人群中的病例为目标人群;运用临床与流行病学结合的方法,探讨疾病病因、诊断、治疗、预后及其防治规律,研究临床科研设计、测量和评价方法的临床基础科学。”

鉴于临床流行病学研究主要由临床医务工作者组织、实施,因此其主要研究对象应是医院病例,虽然有时也扩及社区病例,研究结果应能推及人群病例,故人群病例为目标人群。因此,选为研究对象的医院病例应能代表人群病例,犹如样本对于总体。

作为边缘学科,其方法学应是主要相关学科的结合;设计、测量和评价是临床流行病学的方法要领,也是临床流行病学的研究内容之一。

由此可见,临床流行病学作为一门独立分支学科,有其独特的研究对象、研究内容和研究方法。

三、临床流行病学研究内容

(一)疾病诊断

由于各种新的临床检查、化验方法的不断出现,现代临床诊断对检查、化验的依赖性明显增加。但是,除少数外,一般诊断试验的准确性均非百分之百,并不具有严格的确定诊断或排除诊断的意义,而只能提供一个可能患有某病或可能不患有某病的概率。临床流行病学从群体观点出发,强调临床医师对诊断试验必须建立诊断概率的观念,并利用概率观念合理评价与选择诊断方法或方法组合,以期通过较少项目的检查、化验,达到临床诊断的目的。

例如据报告,冠状动脉造影、心电图(包括负荷试验),对有心肌缺血的病人,两种诊断方法的敏感性分别为95%和100%,而对于无症状的病人,其敏感性则分别为90%与40%。

因此,对有症状的病人,可主要利用心电图检查,因其敏感性高,费用低廉,安全性高。但对无症状型病人,心电图检查的敏感性则偏低,应与其他高敏感方法结合。冠状动脉造影虽然对两类病人的敏感性都很高,且能确定狭窄部位和程度,但由于其费用很高,并有一定风险,只在某些特殊情况下使用。

当前国内外在临床实践中采用诊断检查项目过多的现象较普遍。许多事实表明,无临床指征的检查项目对诊断并无裨益,且由于假阳性、假阴性项目增多,反而导致难以解释的结果,增加诊断的困难。

在进行诊断方法的评价研究时,应注意三个基本方面:

1. 在确定研究对象时除试验病例组外,必须要有对照组,对照组应注意选择在诊断上容易与试验组混淆的对照病例;或采用内对照法,选取一批疑似病例,通过金标准法区分为病例组与对照组,以便更严格地考核一种诊断方法的特异性和敏感性。正常对照意义不大。

2. 应该有诊断方法对照,最好是高度准确的所谓金标准(gold standard)的方法。否则,也应有一种公认的准确性较高的方法作为对照。只有这样,才能对所研究的诊断方法进行比较性评价,并使试验病例组与对照组的划分建立在可靠基础上。

3. 一项好的诊断试验研究应通过四格表分析提供各种诊断概率数据,如敏感性、特异性、符合率及在具体条件下的阳性预告值、阴性预告值等。

(二)疾病治疗

关于各种新药物、新疗法的临床疗效评价研究,属于临床流行病学的专门一章——临床试验(clinical trial),也是临床研究的一个重要领域。

严格的临床试验是现代临床治疗学发展的基础,当前国内外临床实践中,许多新的药物、新的疗法有的未经临床试验或未经严格临床试验评价。如英国1976年由Sainsburg委员会组织的两个专家组鉴定了2657种制剂中,不合格的占35%。美国曾对16500种自称有效的药物进鉴定,仅434种(2.6%)确实有效。

轻易推广未经临床试验的新药物、新疗法可能带来不良后果,乃至严重后果。如国外一度对早产儿实行高浓度氧治疗,以弥补早产儿呼吸功能的不足。但随后发现,高浓度氧治疗使早产儿眼晶体后纤维增生症发病率明显增加。

因此,对任何一种新药物、新疗法在人群中推广前,都应进行多次随机对照乃至随机双盲对照试验,以检验其疗效和副作用。对经有关部门批准生产、市销的药物,进行市销后药物监测和药物流行病学研究仍很重要。

至于临床试验与医德的关系,是国内外临床学家所关心的问题,也是一个至今认识仍未完全统一的问题。但值得注意的是,临床试验是在一定的前提、条件下才进行的,即药物疗效未经验证,试验必须确保病人安全。不经临床试验而轻易推广,无异于是在对更多的人实施不认真、不严格的试验。最后,不给病人实行某种未经临床验证的新疗法,并不一定意味着给病人的治疗造成什么损失。

一般认为除了严密设计的临床试验,并无其他捷径可以科学地评价一种新药物、新疗法的临床效应。有学者认为,“如果没有对照的治疗试验,治疗医学就难以有重大进步”。

(三)病因研究

对疾病的特异性诊断、针对性的治疗和预防都是建立在对病因了解的基础上的。因此,关于疾病的病因研究,始终是医学各领域,包括临床流行病学研究的重点。

临床医师长期工作在临床第一线,能随时掌握人群中的疾病发生动态,及时获知新的信息,在病因研究中亦能得到病人的较好合作,因此具有许多有利的工作条件,这也是临床医师在病因研究中做出了许多有益贡献的原因之一。

临床流行病学病因的研究方法,基本上仍然是病因流行病学研究的一般方法,包括:

1. 描述流行病学方法:即一般的疾病普查或抽样调查,主要获得疾病分布特征的资料。如能结合危险因素调查,往往也能获得有价值的病因线索或验证以往的病因假说。
2. 分析流行病学方法:包括病例对照研究(回顾性调查)、群组研究(前瞻性调查)。
3. 实验流行病学方法:即针对可疑致病因素采取措施以观察对预防疾病是否有有效的干预性研究或疾病预防效果研究。

一项病因研究的全过程,应包括描述流行病学、分析流行病学、实验流行病学三个部份。

举例:关于反应停与先天短肢畸形事件研究。

1959年至1961年间,在西欧一些国家,尤其是前西德和英国发生一起灾难性新生儿短肢畸形流行,病例近万例,除部分短期死亡外,遗留残废儿数千例。

对于这一悲剧性事件,先是临床医生发现,并先后报道指出可能与孕妇服用一种用于治疗妊娠呕吐症的药物反应停(thalidomide 酞胺哌啶酮)有关。

儿科医师 Lenz 的调查发现,不同国家发生短肢畸形病例数与反应停的销售量有明显的关系(表 1-2)。

Davis 和 Dobbling 发表的资料表明,反应停的销售量与短肢畸形在时间上的分布也密切相关,该药在前西德是 1959 年开始市售,1960 年达高峰。1960 年短肢畸形发病开始上升,1961 年中短肢畸形发病达高峰,两条曲线高峰相隔三个季度,相当于这些病例母亲妊娠初期至分娩时间。1961 年 12 月反应停从西德市场撤销,1962 年下半年出生的儿童便很少发生这种畸形(图 1-2)。

表 1-2 反应停销售量与短肢畸形的关系

国 家	反应停销售量(公斤)	短肢畸形病例数
西 德	30 099	5 000
英 国	5 769	349
比利时	258	26
奥地利	207	8
荷 兰	140	25
挪 威	60	11
瑞 士	113	6
葡萄牙	37	2
美 国	25	17 *

* 7 例的反应停从国外购入。

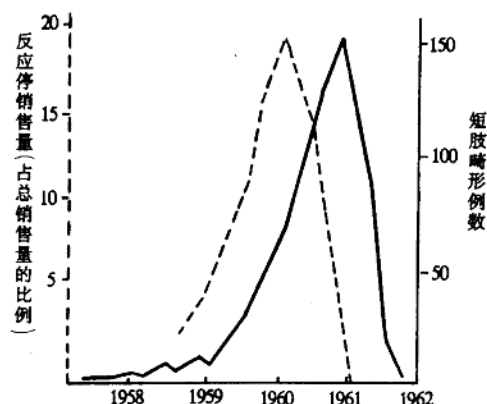


图 1-2 前西德反应停销售总量(虚线)与短肢畸形病例数(实线)的时间分布

此期间,一些临床医生还先后进行了若干次回顾性研究和前瞻性研究,证实了反应停与短肢畸形的关系。(表 1-3,表 1-4)

基于上述几方面的资料,以及停止销售反应停后短肢畸形即很少出现(干预性研究),并由某些小鼠、大鼠和猴子妊娠早期给予反应停的致畸作用的实验而获得肯定。反应停的研究,被认为是临床流行病学或药物流行病学研究的成功范例。

表 1-3 反应停与短肢畸形的回顾性研究

服用反应停史	病例组母亲	对照组母亲
有	12	2
无	38	98
合计	50	100
有服用反应停史的比例	24.0%	2.2%

表 1-4 反应停与短肢畸形的前瞻性研究

组	儿 童 数		合计	肢体缺陷 发病率%
	有肢体缺陷	无肢体缺陷		
妊娠初 8 周服用反应停	10	14	24	42.00
妊娠早期未服用反应停	51	21 434	21 485	0.24

(四)临床决策分析

即对临床诊断、治疗、管理措施的合理性、有效性进行事先或事后的分析,以便做出最佳决策,提高临床决策水平,亦即提高临床诊断、治疗、管理水平。

任何一项决策,至少在理论上都应该必要、有效、安全、经济的。但在临床实践中,不完

全符合乃至完全不符合这些原则要求的决策,并不少见。国际临床流行病学工作网对此问题甚为重视,并认为改进临床决策是积极推广临床流行病学的主要出发点,开展临床研究的最終目的是为改进临床决策提供依据。

例如,目前国内外放射诊断使用指征不严较普遍,腹部手术前的胸部 X 线检查在许多医院视为常规。但据统计,30 岁以下男性此项检查的异常率只有千分之一。因此对这项常规的合理性提出质疑。

我国不合理用药物占用药者的 12%~32%。武汉地区 9 所医院 2 000 例住院患者用药情况调查表明,药源性死亡占住院死亡者的 11%,多因不合理用药所致。

冠状动脉搭桥术在美国曾风行一时,1977 年为 7 万例,1981 年曾至 16 万例,每例手术费约 2 万美元,耗资 32 亿,术前检查费还不在于内。某些随机对照研究表明,手术对患者的 5 年活存率并无改善,非手术疗法也有相当进展,因而提出对此手术应规定严格的手术适应症。1985 年有文献报道,冠脉搭桥术对三支血管病变和射血分数低于 0.5,高于 0.34 的患者 7 年存活率得到提高,可见严格选择手术适应症对提高冠脉搭桥术具有重要意义。

对临床诊断、治疗决策的阈值分析法也有报告。

费用-效果分析、费用效益分析也是临床决策分析的重要部分。

树立临床决策的利弊得失观念,是使临床决策合理化的基础。

(五)其他

如临床不一致性、临床依从性分析、怎样阅读临床医学文献、临床科学研究中的设计、测量和评价,以及如何进行卫生保健服务分析等。

四、关于 DME

DME 系设计(design)、测量(measurement)和评价(evaluation)三字的缩写,由加拿大 McMaster 大学的临床流行病学家所提出,业已为国际上临床流行病学家所采纳,被认为是一种科学的方法学。对临床科研设计、测量和评价的基本理论和方法,徐德忠主编《临床科研方法与实例评价》一书中各有专章论述,这里仅作简单介绍。

(一)设计

临床设计即对各项临床决策、研究计划作周密科学的安排。疑难病例的综合性诊断措施,孰先孰后?在什么情况下作什么检查?均应经周密考虑和安排,以求经过较短时间较少项目检查,明确诊断。重危或复杂病例的治疗方案,孰主孰次?出现什么情况作何调整,应深思熟虑,做到胸中有数,方能临危不乱,并收事半功倍之效。

临床研究的设计尤为重要。由于临床研究多在人体进行,许多研究条件难以严格控制,样本数量往往偏小、偏倚、机遇经常存在,故尤应强调科学的方法学。微观研究要应用许多基础学科,如生物遗传、生化、免疫及药理学方法;宏观研究需要用流行病学和生物统计学方法,在更多的现代临床研究中,往往将微观方法与宏观方法相结合,尤应重视研究设计。

常用的临床流行病学研究方法有病例报告和临床分析、现况调查或横断面调查(cross-sectional study)、病例-对照研究(case-control study)、群组研究(cohort study)、随机对照临床试验(randomized clinical trial, RCT)和序贯试验(sequential test)等。在病因研究中,病

例分析的意义较小,但能提供病因线索;病例对照研究的论证作用中等,群组研究论证作用较强。随机对照临床试验和序贯试验是临床治疗效果的标准研究方法。

(二)测量

测量见于临床实践和临床研究的诸多环节中。各种临床症状、体征的定性和定量描述,各种化验、检查定性定量数据的获取,以及反映治疗效果、副作用、预后的各项指标,无不通过测量而得。临床研究中的精密测量甚为重要。临床流行病学常以个体为观察单位,进行人群中疾病分布的研究,此时需收集发病率、患病率、病死率、死亡率、标化死亡率、标化死亡比等定量指标。

在临床测量中,有些数据可通过客观方法或仪器较准确的测量,如心率、体重、身高,以及发病率、死亡率、病死率等,称为硬数据。而疼痛、恶心、食欲不振等主观感觉指标,以及老人、慢性病人治疗后的生存质量,较难定量测定,称软指标。临床测量应多用硬指标,并研究软指标的量化测定方法,如分级法,评分法等。

临床测量一般都是在病人或人群中由多个人完成,误差因素较多。如抽样误差(标本的代表性)、仪器误差、被测者误差,以及测量(观察)者误差等。例如血压是一项常测指标,有人将它列为硬数据。但据调查,不同的血压计,被测量者的不同状态,测量的经验与习惯的不同均可造成差异。同一批胸片由几位有经验的放射学家分别判读,其相符率也只有30%~87%(观察者间误差),更有甚者即使同一批胸片由一位有经验的放射学家在不同时间反复判读,其结果也不尽相同(观察者自身误差)。为了获得较准确的测量结果,实施严格的质量控制十分必要,其措施包括方法的标准化(含统一训练),仪器的校正,数据的校验等。必要时采取集体判读,盲法判读,在进行人群调查时要随机抽样,样本足够。

(三)评价

临床评价包括两种内含,一是在临床测量的基础上,运用科学方法对各项诊断措施的准确性和效益,各种治疗方法的近远期疗效等,做出切实评价,以便总结、改进和提高;二是临床研究报告文献繁多,但其方法的科学性、论据的可靠性则不一,阅读时必需持分析态度,才能去伪存真、去粗去精,认真评价。为了对各类研究报告的评价有所遵循,McMaster大学的临床流行病学家概括了各种研究报告评价的标准,可参考。

表 1-5 两位放射学家 A、B 独立判读相同 X 片的结果比较

A 的诊断	B 的诊断 (片数)						总计
	SV	OPSA	CV	NSA	NEG	TU	
SV	61	16	1	9	8		95
OPSA	70	1 320	63	861	367	33	374
CV	19	157	1 322	369	1 880	62	3 803
NSA	25	407	43	1 716	1 656	40	3 887
NEG	28	157	91	680	8 475	50	9 481
TU		2		4	47		53
总计	203	2 053	1 520	3 639	12 433	185	20 033

SV=可疑肺癌 OPSA=其它重要肺部异常 CV=心血管异常

NSA=无重要异常 NEG=阴性 TU=技术不满意

1. 诊断试验的评价: ①是否与公认、可靠的标准方法进行了盲法对照;②观察病例是否包括各种不同临床情况、轻重不等、治与未治及容易混淆的疾病;③是否介绍了观察组与对照组病例的来源;④试验测量的重复性(即精确性)如何?以及观察误差的大小;⑤正常值的确定是否合理;⑥如该试验是作为一组试验或作为序贯试验之一,应检验该试验在该组试验中的作用;⑦试验的操作方法及注意事项是否作了详细介绍;⑧试验是否经过效用(utility)分析。

2. 防治措施效果研究评价: ①是否采用真正的随机方法;②是否报告了所有有关结局;③是否详细介绍了研究对象的临床情况、诊断标准、病例来源等;④是否同时考虑了统计学和临床的意义;⑤所介绍的治疗措施是否具有实用性;⑥在下结论时是否考虑了所有的观察对象。

3. 预后研究的评价: ①所有观察的病例是否都是从最早出现症状开始观察的,即病程统一;②是否介绍了观察病例的来源;③是否随访了所有病例,失访率是多少?④是否有客观的预后指标;⑤是否应用了双盲法来估计预后指标;⑥对其他的预后因素是否经过统计学调整或标化。

4. 病因及因果关系推论评价: ①该推论是否从临床试验中获得;②暴露于该因素和发生疾病间关联强度如何?③不同作者、不同地区用不同研究方法所获结论是否一致;④暴露是否先于发病;⑤有无剂量——效应梯度;⑥关联的流行病学意义;⑦关联的医学意义;⑧关联的特异性;⑨关联是否与以前证实的关联类同。

总之,评价乃是对各项临床决策的效果、效益、临床研究报告的真实性(validity)和实用性(applicability)进行全面评定。它是 DME 的重要组成部分,既可用于评价他人的工作报告,也可用于评价自己的工作报告。

五、临床流行病学对临床医学发展的影响

临床流行病学是临床医学的基础课程之一,也是一种科学的方法学,临床流行病学的发展与普及,将促进临床医学的发展和提高。

(一)促进临床诊断和治疗水平的提高

1. 随着临床决策分析的普及,临床流行病学关于诊断、治疗、研究、评价原理在临床中的应用,将使临床决策突破个人临床经验的局限性,使之更为合理、科学、高效和经济。

2. 根据临床流行病学关于疾病自然史的观点,强调要克服临床医学仅仅研究疾病临床期或临床型的局限性,要以认识疾病的全貌、重视临床前期和亚临床型的研究,以促进早期诊断、开展临床前期和亚临床型病例的筛检、治疗和预防,提高防治效果。

3. 临床流行病学研究临床不一致性,临床病人的依从性,以提高诊断的准确性和治疗效果。

(二)促进临床科研的繁荣和水平的提高

1. 临床流行病学研究可结合临床诊疗实践进行,研究条件可简可繁,且无专科限制,故有利于临床科研的普及与提高。

2. 临床流行病学为临床研究提供宏观医学研究方法,即以群体为研究对象通过群组定量对比,可以发现许多个体研究难以发现的现象和规律。

3. 临床流行病学关于临床研究设计的原理和方法,如研究对象的选择、随机分组、实验组和对照组观察等同等原则,使临床研究设计更为合理,结论更为可靠。

4. 关于研究中的机遇和偏倚,临床流行病学中规定了随机抽样、样本大小、统计检验以及各种减少偏倚的方法,可加强临床研究,使结论较为客观。

此外,临床流行病学对临床医学教育改革也有积极的意义。据认为评价医学生掌握医学知识的能力应包括三方面:寻找临床资料的能力,解决临床问题的能力以及评价文献及临床论据的能力。认为医学教育应当努力培养学生上述三种能力。许多国家临床流行病学已成为一门重要的课程,并在高年级学生和研究生及在职医师继续教育中讲授临床流行病学,指导培养医学生如何正确地开展临床研究,阅读医学文献以及评价各种临床结论的能力。

(李良寿)

参考文献

1. 重松逸造. 流行病学方法论(临床医学家用). 北京:人民卫生出版社,1985:2~5.
2. 钱宇平. 流行病学研究实例. 第1卷. 北京:人民卫生出版社,1984:128~133.
3. Sackett DL et al. Clinical Epidemiology. Boston/Toronto:Little Brown and Company 1985; 285~321
4. 王家良. 临床流行病学. 上海:上海科学技术出版社,1989:1~31.
5. Herbst AL et al. New Engl J Med 1971;284:878.
6. Lenz W. Am J Dis Child 1966;112:99.
7. Halstead SB et al. J Clin Epidemiol 1991;44(6):579.
8. Passamani E et al. New Engl J Med 1985;312(26):1665.
9. Morrow RH et al. Int J Epidemiol 1983;12(1):3.
10. Tobacman JK and Wenzel RP. J Clin Epidemiol 1990;43(7):633.

第二章 流行病学病因概念

病因(cause of disease, etiology)一直是医学各学科都很关心的研究重点之一,任何疾病的诊断、治疗和预防对策,只有建立在病因学的基础上才能取得更好的成效。

然而医学各领域对病因的理解和研究重点各不相同。基础医学偏重于病因的微观方面,临床医学主要关心发生于单个病人体内的发病机理。流行病学则从人群和生态学观点出发,探讨机体和环境各种因素在疾病发生中的作用。

在医学历史中,科克原则(Koch's Postulates)曾被认为是确定病因的经典模式,其要点是:

1. 该微生物经常见于同样疾病,其分布同病变和病期一致。
2. 这种微生物在其他疾病时见不到。
3. 从这种疾病的患者中所分离的微生物,经数代培养后,接种于易感动物能引起同样疾病。

科克原则在传染病病因学研究中,起过重要的作用。但随着隐性感染、携带状态、混合感染的发现,以及多因素病因概念的证实,这种建立在一因一病基础上的定律,显示了多方面的局限性,不足以再作为确定病因的经典模式,在非传染性疾病的病因研究中,情况尤其要复杂得多。

一、流行病学关于病因的概念

原因一词按字面意义,系指某种能引起一定效应或结果的事物。美国流行病学家 Lilienfeld(1980)对病因描述为:某些因素的存在能导致疾病发生频率上升,这些因素减少能降低疾病发生频率,则可以认为这些因素与疾病之间存在因果或病因联系。

苏德隆教授(1979)曾认为:相联系的两件事,变动一件事,另一件事不变,则变动的事件非因;如果变动一件事,另一件随着变动,则因果关系成立。总之,疾病的因和果,往往是复杂