

LINCHUANG LIUXING BINGXUE

临床流行病学

(第二版)

主编 王家良

——临床科研设计、衡量与评价

**LINCHUANG LIUXING
BINGXUE**

LINCHUANG KEYAN SHE JI
HENG LIANG YU PING JIA

上海科学技术出版社

临床流行病学

临床科研设计、衡量与评价

(第二版)

主 编 王家良

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床流行病学：临床科研设计、衡量与评价/王家良
主编. —2版. —上海：上海科学技术出版社，2001.8
ISBN 7-5323-5932-8

I.临... II.王... III.临床流行病学
IV.R181.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 034092 号

上海科学技术出版社出版发行

(上海瑞金二路450号 邮政编码 200020)

苏州市望电印刷厂印刷 新华书店上海发行所经销

1990年9月第1版

2001年8月第2版 2001年8月第3次印刷

开本 787×1092 1/16 印张 34.25 字数 797 000

印数 5 501 -9 500 定价：59.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题，
请向本社出版科联系调换

内 容 提 要

内容包括临床科研选题的选题,医学文献的检索、评价,临床科研设计的原则、常用的设计方案及应用,临床研究对象的选定及其样本含量的估计,临床科研中常见误差的控制方法,统计方法的正确抉择,临床流行病学在病因学、诊断学、治疗学、药理学、肿瘤学、中医学中的应用,卫生经济学在临床医学中的应用,健康相关生存质量的测定,临床科研课题计划书与标书的撰写方法。本次修订有大幅度的增改,重点是重视人民疾病的负担,关注国家的主要健康问题;强调任何科研的设计、测量和评价都要贯穿科学、真实、实用的精神,始终坚持完整的严格评价的原则;注重个体与群体、宿主与环境、宏观与微观相结合的原则;注重研究实施的质量控制、资料分析与数据处理的科学性,增加医学文献的系统评价及 meta 分析的内容。

主 编 王家良

编写组成员 (以姓氏笔画为序)

王吉耀 (复旦大学医学院附属中山医院)

王觉生 (华西医科大学)

王家良 (华西医科大学)

王滨有 (哈尔滨医科大学公共卫生学院)

史宗道 (华西医科大学)

刘关键 (华西医科大学)

李 静 (华西医科大学)

李宁秀 (华西医科大学公共卫生学院)

李良寿 (中国人民解放军第四军医大学)

李绍忱 (山东医科大学公共卫生学院)

余 海 (浙江大学医学院)

林果为 (复旦大学医学院附属华山医院)

陈 彬 (华西医科大学)

郑素萍 (华西医科大学)

康德英 (华西医科大学)

傅荫宇 (中南大学医学院)

雷秉钧 (华西医科大学)

赖世隆 (广州中医药大学)

前 言

(第 二 版)

《临床流行病学——临床科研设计、测量与评价》第一版于 1990 年出版后,在我国临床医学领域里接受了近十年的实践考验,证明了本书对推动我国临床流行病学的学科建设、发展和促进临床科学研究与医学人才的培训,作出了应有的贡献,获得了令人鼓舞的效果,得到了我国医学界的广泛关注和支 持。作为创建临床流行病学新学科,培养高质量医学人才的内容之一,于 1992 年荣获了国家级一等优秀教学成果奖;作为我国科技图书宝库(医师文库)中的一员,于 1992 年荣获国家优秀科技图书二等奖;作为加强卫生研究能力的工具或方法学、促进我国临床医学研究进步,于 1996 年荣获卫生部科技进步二等奖。这些奖励足以标志本书的科学价值和学术地位以及它的社会效益。

临床流行病学是一门新兴的临床医学学科,近十年来发展十分迅速,用其原理与方法学指导临床医疗科研实践,发展了循证医学(evidence-based medicine, EBM);用以对卫生技术评估(health technology assessment, HTA),促进了健康管理 与卫生决策的科学化;用以对医学信息科学的严格评价,促进了 Evidence-based Medicine 杂志以及国际 Cochrane Collaboration 项目的诞生与发展,其对国际临床随机对照试验以及其他范围成果的系统评价,为临床医疗、卫生管理和决策提供最佳证据。同时,在这些发展中,对临床流行病学本身又推向了一个新的科学高度。

为了丰富本书的科学内涵,并且强调对临床科研、医疗及医学人才培 训的理论性、实践性和实用性,本次修订在第一版的基础上,结合了国内外的新近进展,经过总结和分析,在内容的设置上作了大量的调整和补充,并且注重了以下五项原则。

1. 重视我国人民疾病的负担(burden of disease),关注国家的主要健康问 题,探讨了如何选择和确定研究重点的原则与方法。

2. 强调了任何临床科研的设计、测量和评价以及医疗实践,都要贯穿科学 性、真实性、重要性以及实用性的红线,始终坚持完整的严格评价(critical appraisal)原则,以利于读者或研究者掌握和应用,提高鉴别与决策能力。

3. 根据生物、心理、社会医学模式的观点,注重了患者的个体与群体、宿 主与环境、宏观与微观相结合的原则,因而第二版增加了社会医学、分子流 行病学与临床流行病学相关的内容,以及健康相关生存质量的研究与评价, 以利于临床医生研究疾病发生和防治规律时有较为全面的认识。

4. 鉴于临床流行病学的基础是临床医学,覆盖了临床各个学科,结合我国 的医学实际,在第二版中增添了临床流行病学在中医学、肿瘤病学以及药物流 行病学等领域中的应用。

5. 注重了研究实施的质量控制、资料分析与数据处理的科学性,强调正确 应用统计学方法,增加了医学文献的系统评价(systematic review)以及 meta 分析的内容,从而有利于读者

或研究者对研究成果的综合评价和更准确地应用最佳的研究证据指导临床实践。

为了进一步加强本书的学术价值和权威性,在第二版修订中,特增邀了创建我国临床流行病学的第一代专家:第四军医大学的李良寿教授、山东医科大学的李绍忱教授、湖南医科大学的傅荫宇教授,以及广州中医药大学的赖世隆教授;此外,还邀请了浙江大学的余海教授、哈尔滨医科大学的王滨有教授、上海医科大学的王吉耀教授以及华西医科大学的史宗道和李宁秀教授作为新的作者参与了本书有关新增内容的编著。为了培养学术梯队,在老专家的指导下,充分地调动了中青年学者的积极性,使之参加有关章节的编写,促进事业的后继有人。

临床流行病学在我国的建立和发展,始终得到了我国卫生部和中华医学会各级领导的关心和支持,特别是卫生部原部长、中华医学会会长[陈敏章]教授和中华医学会原常务副会长曹泽毅教授的热情关注与鼓励;同时也得到了国际临床流行病学网(International Clinical Epidemiology Network)和美国洛氏基金会(Rockefeller Foundation)的大力支持与帮助。在本书第二版问世之际,特向国内外关注与支持本学科发展的领导和朋友们致以衷心的感谢!

最后向全方位支持本书修订的华西医科大学附属第一医院的领导,华西医科大学临床流行病学教研室负责本书的录入、制图、制表、排版、复印等繁重工作的吴泰相、洪旗、俞红吉等同志,一并致以衷心的感谢。

王家良

中华医学会临床流行病学学会首任主任委员
中国临床流行病学网主任委员
国际临床流行病学网董事会(INCLEN)成员
华西医科大学临床流行病学和内科学教授

2000年8月

于华西医科大学

目 录

第一章 绪 论	1
一、临床流行病学的简史与现况	1
二、临床流行病学的特点	3
三、临床流行病学的任务	3
四、临床流行病学研究的方法学	4
五、临床流行病学对临床医学的作用和价值	6
第二章 疾病的负担与国家的主要健康问题	8
第一节 疾病负担的概念.....	8
第二节 我国及全球疾病负担现状.....	8
第三节 测量疾病负担的指标.....	9
一、发病指标	10
二、死亡指标	11
三、残疾失能指标	11
第四节 疾病负担的调查方法及疾病危害的测量	16
一、疾病负担的调查方法.....	16
二、依据疾病负担的指标测量疾病危害的类型与程度	19
第五节 国家主要健康问题研究重点的确定	20
一、确定重点疾病	20
二、确定高危人群	22
第三章 临床科研选题与立题的原则与方法	26
第一节 如何确定临床研究的重点	26
第二节 选择与确定临床科研的课题	27
第三节 立题研究的重要条件	28
第四节 立题研究的评价标准	30
第四章 医学文献的检索、评价与应用	32
第一节 医学文献的检索	32
一、医学文献检索概论	32
二、常用检索工具的特点	34
三、计算机检索	36

2 目 录

四、如何快速查寻相关的最佳文献资料	39
第二节 医学文献的阅读和评价	41
一、高效率阅读医学文献的方法	41
二、临床医学文献的评价	42
第三节 医学文献的应用	44
一、医学文献与临床医疗实践	44
二、医学文献与临床科研	44
三、医学文献与医学教育	45
四、医学文献与卫生决策	45
第五章 临床科研设计的原则与方法	47
第一节 随机化	47
一、概述	47
二、随机化的方法	47
三、随机化分配的优缺点	53
四、随机化的应用	53
五、非随机分配	53
第二节 对照	54
一、概述	54
二、对照组的类别	54
三、无对照的前瞻性研究	57
第三节 盲法试验	57
一、概述	57
二、盲法的分类	57
三、非盲法评定	59
第六章 临床研究常用的设计方案与应用	60
第一节 随机对照试验	61
一、概况	61
二、应用范围	62
三、随机对照研究的特点	62
四、试验设计模式	63
五、随机对照试验设计中的重要因素	64
六、随机对照试验设计常用的统计学方法	66
七、随机对照试验的优缺点	67
八、随机对照试验设计质量的评价标准	68
九、其他形式的随机对照试验	69
第二节 交叉试验	73
一、概述	73

二、应用范围	73
三、设计方案	74
四、统计分析方法	75
五、优缺点	76
第三节 队列研究	77
一、概述	77
二、应用范围	77
三、设计方案的类型	78
四、设计方案	79
五、统计分析方法	84
六、优缺点	85
七、思考题	86
第四节 前-后对照研究	87
一、特点	87
二、应用范围	87
三、设计方案的类型	87
四、统计分析	91
五、优缺点	92
六、思考题	93
第五节 病例-对照研究	93
一、概念	93
二、特点	93
三、应用范围	93
四、设计方案	94
五、偏倚及控制方法	97
六、优缺点	99
七、统计分析方法	100
第六节 非传统病例对照研究	103
一、巢式病例对照研究	103
二、病例-队列研究	107
三、病例-病例对照研究	108
四、病例交叉(自身)对照研究	113
第七节 横断面调查设计	119
一、概念和特点	119
二、目的和用途	119
三、调查类型和方法	120
四、调查设计	121
五、常见偏倚及其控制	125
六、资料的分析	125

第八节 非随机同期对照试验	126
第九节 叙述性研究	127
一、特点	128
二、叙述性研究的分类	128
三、设计和结果	129
四、优缺点	130
第七章 研究对象选定的原则与方法	131
第一节 样本的来源	131
一、人群	131
二、医院和专门的防治机构	132
第二节 样本的抽样方法	132
一、组群随机抽样	133
二、个体的随机抽样	133
三、系列样本	133
四、非随机抽样	133
第三节 诊断标准	133
一、诊断的广义概念	134
二、制订诊断标准	134
第四节 纳入与排除标准	135
一、纳入标准的制订	135
二、排除标准的制订	135
第五节 样本对总体代表性的影响因素	136
一、样本含量	136
二、随机原则	136
三、无应答和失访	136
四、选择偏倚	137
第八章 研究对象样本含量的估计方法	138
第一节 概述	138
一、样本含量估计的基本条件	138
二、样本含量估计的注意事项	138
第二节 检验效能	139
第三节 数值变量的样本含量估计	140
一、总体均数的估计	140
二、样本均数与总体均数比较	141
三、配对资料	141
四、两均数比较	141
五、多个样本均数比较	142

第四节 无序分类资料的样本含量估计	143
一、估计总体率	143
二、样本率与总体率比较	144
三、配对资料	145
四、两样本率比较	145
五、多个样本率比较	146
第五节 有序分类资料的样本含量估计	147
一、符号检验	147
二、配对比较的符号秩和检验	147
三、两样本比较的秩和检验	148
第六节 等价检验的样本含量估计	148
一、样本均数与总体均数比较	148
二、两样本均数比较	148
三、样本率与总体率比较	149
四、两样本率比较	149
第七节 其他设计的样本含量估计	150
一、诊断性试验的样本含量估计	150
二、疾病危险因素研究的样本含量估计	151
三、回归分析的样本含量估计	154
四、多因素分析的样本含量估计	155
五、重复观测设计样本含量估计	155
第九章 临床研究的基线资料	157
第一节 基线资料的来源	157
第二节 基线资料的分析	158
一、可比性分析	158
二、分层分组	159
三、变异因素的分析	160
第三节 对基线的要求	160
一、受试对象的选择条件	160
二、制定统一的检测标准	160
三、防止向均数回归的影响	161
四、减少基线资料的变异	161
五、保证基线的可比性	162
第十章 临床研究中的常见误差及其控制方法	163
第一节 偏倚	163
一、概述	163
二、偏倚的定义	163

三、偏倚产生的原因	164
四、偏倚在临床研究中的重要性	164
五、偏倚的类型	165
六、偏倚的特点和控制方法	170
第二节 机遇	172
一、概述	172
二、机遇对临床研究的影响	173
三、机遇与偏倚的关系	175
第三节 混杂	176
一、混杂因素必须具备的条件	177
二、混杂现象举例	177
三、混杂因素与交互作用	180
四、防止混杂因素的方法	182
第四节 临床意见分歧的分析和处理	183
一、临床意见分歧的产生原因	183
二、判断临床观察意见分歧的方法	184
三、防止和避免临床意见分歧的方法	186
第十一章 临床科研中正确抉择统计学方法	187
第一节 统计方法抉择的条件	187
一、概述	187
二、数据资料的描述	189
三、数据资料的比较	190
四、变量间的相关分析	194
五、生存分析与临床应用	194
第二节 医用多因素分析简介	201
一、概述	201
二、多元线性回归	202
三、多元逐步回归	203
四、Logistic 回归模型	205
五、Cox 比例风险模型	209
六、判别分析	212
七、聚类分析	215
八、主成分分析	216
九、因子分析	217
第三节 统计结果与临床意义	218
一、正确应用假设检验	219
二、正确应用可信区间	221
三、正确应用标准化率	225

四、小样本与大样本	227
第四节 等价检验	228
一、计量资料的等价检验	229
二、计数资料的等价检验	230
第十二章 临床多中心研究的组织与设计方法	232
第一节 组织工作	232
第二节 设计程序和方法	233
第三节 临床多中心研究质量评价标准	234
第十三章 临床科研中的伦理道德规范	235
第一节 医学伦理道德的社会性	235
第二节 医学目的和临床科研目的	235
第三节 医学伦理道德的基本原则	235
第四节 临床科研伦理道德的基本原则	236
第十四章 病因学研究与评价	238
第一节 病因学研究的基本概念	238
一、病因与病因学	238
二、病因的致病效应	238
三、病因的特性	239
第二节 病因学研究的基本过程与方法	240
一、从临床特殊病例的发现,提出病因假说	240
二、提出病因假说,作临床回顾性的对照研究	240
三、前瞻性的研究,证实病因	241
四、实验病因学研究	242
第三节 自然病史对病因学研究的意义	243
一、纳入病因的研究对象,要排除处于临床前期的早期病例	243
二、正确确定观察期,防止产生假阴性结果	243
第四节 病因学研究控制质量的措施	243
一、选择研究对象时要防止选择性偏倚	243
二、观测结果时要防止测量性偏倚	244
三、分析因-果效应时,一定要防止混杂因素	244
四、防止机遇因素的影响	245
第五节 病因学研究的设计方案	245
第六节 病因学研究的评价原则	245
一、病因学的研究结果,是否源于真正的人体试验	245
二、病因学研究的因-果相关性如何	246
三、在不同的研究中,病因学的结论是否一致	248

四、在病因学研究中,因果效应的时相顺序是否确切	249
五、致病因素有否剂量-效应的致病关系	249
六、病因学研究是否符合流行病学的规律	249
七、病因学效应的生物学依据是否充分	250
八、病因的致病效应是否特异	250
九、被研究的因-果效应,与其他研究有否雷同	250
第七节 病因学研究对医学决策的价值	251
第十五章 诊断性试验的研究与评价	258
第一节 评价诊断性试验的意义	258
第二节 诊断性试验研究的方法与评价条件	258
一、确定金标准	258
二、选择研究对象	258
三、盲法比较诊断性试验与金标准的结果	259
四、样本大小的估算	259
第三节 诊断性试验的评价指标及四格表的运算	259
第四节 诊断性试验的应用及其临床意义	261
一、诊断性试验指标的稳定性	261
二、似然比的临床应用	262
三、ROC 曲线	266
四、多项试验的联合应用	267
第五节 诊断性试验的评价原则	268
一、诊断性试验与全标准盲法比较和评价	268
二、纳入研究病例的分析与评价	268
三、病例的来源和研究工作的安排是否作了叙述	268
四、诊断性试验的重复性及其临床意义是否明确	268
五、诊断性试验所确定的正常值是否合理、可靠	268
六、在一系列试验中该诊断性试验是否最正确	269
七、诊断性试验的方法及重复性分析	269
八、诊断性试验的实用性如何	269
[附] 诊断性试验评价举例	270
第十六章 疾病的防治性研究与评价	273
第一节 防治性研究的重要意义	273
第二节 防治性研究的方法	274
一、立题	274
二、设计方案的选择	275
三、防治研究对象的选择	275
四、样本大小的估计	276

五、效果衡量的指标及终点的选择	277
六、防治性研究结果的分析 and 解释	280
第三节 影响防治性研究结果的因素	280
一、可比性	280
二、样本大小	280
三、对照及安慰剂效应	280
四、偏倚和机遇	281
五、沾染和干扰	281
六、依从性	281
第四节 防治性研究评价的六条参考标准	282
一、在试验研究中患者是否真正随机分配接受防治措施	282
二、是否观察和报告了全部临床有关的结果	282
三、被研究的对象是否有明确的限定	282
四、是否注意了统计学的和临床的重要意义	283
五、防治措施的具体内容是否明确可行	283
六、报道的结果是否包括了全部纳入的病例	283
第五节 防治性研究文献评价练习	283
第十七章 疾病预后的研究与评价	286
第一节 疾病预后的概念	286
一、疾病预后及其研究的意义	286
二、疾病的自然史	286
三、临床病程	287
四、预后因素	287
第二节 疾病预后评定方法及其指标	288
一、疾病预后的评定指标	288
二、生存分析	289
三、疾病预后因素的研究方法	291
第三节 疾病预后研究常用设计方案及若干注意事项	292
一、疾病预后研究常用设计方案	292
二、疾病预后研究设计若干注意事项	293
第四节 预后研究中常见的偏倚及其处理方法	294
一、预后研究中常见的偏倚	294
二、偏倚的处理方法	294
第五节 疾病预后研究的评价原则	296
一、被研究对象是否都处于疾病的早期或处于疾病的同一阶段	296
二、研究对象的来源是否作了详细叙述	296
三、是否随访了全部纳入的病例	296
四、是否采用客观的预后指标	296

五、判断结局是否采用了盲法	296
六、是否校正过影响预后的其他因素	297
第六节 预后研究的实例介绍	297
第十八章 系统评价的原则和方法	301
第一节 文献综述的类型与特点	301
一、叙述性文献综述	301
二、系统评价	302
三、叙述性文献综述与系统评价的区别和联系	303
第二节 系统评价的撰写方法	304
第三节 文献综述的评价原则	305
第十九章 Meta 分析在临床科研中的应用	307
第一节 Meta 分析的定义	307
第二节 Meta 分析及文献评价	307
一、文献评价的分类及其优缺点	307
二、Meta 分析与一般综述的区别与联系	308
第三节 Meta 分析的基本步骤	310
第四节 异质性检验	311
一、异质性检验方法	311
二、异质性来源	314
三、异质性处理	314
第五节 Meta 分析的统计分析方法	314
一、数据来源及分类	314
二、合并效应量估计	315
三、固定效应模型	316
四、随机效应模型	320
五、Meta 回归及混合效应模型	322
第六节 Meta 分析的统计结果评价	323
一、纳入研究质量	323
二、发表性偏倚与处理	323
三、敏感性分析	325
四、应用 meta 分析结果时的注意事项	325
第二十章 临床决策分析	326
第一节 概述	326
一、基本概念	326
二、决策分析的基本条件	327
第二节 决策树分析	327