



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

博
學



博学·临床医学系列

现代临床流行病学

(第三版)

主编 林果为 王小钦 陈世耀

LINCHUANG
YIXUE
XILIE



复旦大学出版社

www.fudanpress.com.cn



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



博学·临床医学系列

现代临床流行病学

(第三版)

主编 林果为 王小钦 陈世耀

主审 沈福民 王吉耀

编者 (按姓氏笔画排序)

王小钦 (复旦大学附属华山医院)

王吉耀 (复旦大学附属中山医院)

严卫丽 (复旦大学附属儿科医院)

沈福民 (复旦大学公共卫生学院)

张博恒 (复旦大学附属中山医院)

陈世耀 (复旦大学附属中山医院)

陈波斌 (复旦大学附属华山医院)

范维琥 (复旦大学附属华山医院)

林果为 (复旦大学附属华山医院)

金丕焕 (复旦大学公共卫生学院)

姜林娣 (复旦大学附属中山医院)

袁源智 (复旦大学附属中山医院)

L I N C H U A N G

Y I X U E

X I L I E



复旦大学出版社

现代临床流行病学(第三版)林果为,王小钦,陈世耀主编. —3版. —上海:复旦大学出版社,2014.6
(复旦博学·临床医学系列)
ISBN 978-7-309-10448-6

图书在版编目(CIP)数据

现代临床流行病学/林果为,王小钦,陈世耀主编.—3版.—上海:复旦大学出版社,2014.6
(复旦博学·临床医学系列)
ISBN 978-7-309-10448-6

I. 现… II. ①林…②王…③陈… III. 临床流行病学-高等院校-教材 IV. R181.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第050260号

现代临床流行病学(第三版)

林果为 王小钦 陈世耀 主编
责任编辑/傅淑娟

复旦大学出版社有限公司出版发行
上海市国权路579号 邮编:200433
网址:fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com
门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853
外埠邮购:86-21-65109143
常熟市华顺印刷有限公司

开本 787 × 1092 1/16 印张 20.75 字数 505 千
2014年6月第3版第1次印刷

ISBN 978-7-309-10448-6/R · 1373
定价:58.00元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。
版权所有 侵权必究

A large, faint watermark of the Fudan University seal is centered on the page. The seal is circular and contains the university's name in Chinese characters '復旦大學' and the founding year '1905'.

“博学而笃志，切问而近思。”

(《论语》)

博晓古今，可立一家之说；
学贯中西，或成经国之才。



林果为，1959年毕业于上海第一医学院医疗系本科。毕业后在华山医院内科教研室和血液科工作，历任内科学教研室副主任、诊断学教研室主任和临床流行病学培训中心主任。现为复旦大学上海医学院内科学教授、博士生导师、华山医院终身教授。1982~1983年赴美国宾夕法尼亚大学附属医院普内科进修临床流行病学，取得硕士学位。曾任中华医学会第二届全国临床流行病学分会主任委员，上海市首届临床流行病学专科委员会主任委员，第六届全国血液学分会常务委员，上海市第四、五届血液学专科委员会副主任委员。

《实用内科学》主编，《中华医学杂志（英文版）》、《中国实验血液学杂志》、《中国循证医学杂志》、《上海医学》及《内科学理论与实践》编委。长期从事临床血液学和血液病临床流行病学研究，共获得市级以上科技成果奖7项及市级以上教学成果奖3项，并获得宝钢及普康优秀教师奖。培养博士生16名，硕士生9名，博士后1名。在国内外期刊上发表论文近200篇，主编专著7部，参编16部。



王小钦，医学博士，复旦大学附属华山医院血液科教授，博士生导师。现任复旦大学循证医学中心副主任，上海医学会临床流行病学分会候任主任委员，中华医学会血液学分会红细胞学组委员。研究方向为血液学、临床流行病学和循证医学。负责多项大型国际合作课题、国家级和省部级课题。发表论文120余篇，其中SCI收录论文20篇，主编和参编医学专著10部，科研成果获得上海市科技进步三等奖和上海市医学奖三等奖。



陈世耀，医学博士，复旦大学附属中山医院消化科主任医师。现任复旦大学中山医院内科学教研室主任，消化科副主任，内镜中心副主任，复旦大学循证医学中心副主任。兼任上海医学会理事，上海医学会临床流行病学和循证医学分会主任委员。中华医学会临床流行病学分会候任主任委员。发表论文130余篇，其中第一或通信作者60余篇，SCI收录论文10篇。参与国家科技支撑计划、国家自然科学基金、国家“863”项目等课题研究。曾获国家科技进步二等奖、上海市科学技术三等奖、上海医学科技一等奖、恩德思医学科学技术一等奖等荣誉。

内容提要

《现代临床流行病学》（第三版）内容实为临床科研设计和评价的方法学。本书共分16章，分别介绍临床流行病学的性质和任务、临床科研设计的思路和方法、描述性研究、诊断试验的评价、临床疗效和预后的评价、病因和危险因素的确立、临床科研中偏倚的识别和控制，以及临床经济学、生命质量、临床决策、系统综述、伦理学及统计方法的选择等临床科研中的常见问题。书后附有严格评价实例练习，可供讨论用。

本书内容丰富、资料新颖、实用性强，附有大量临床科研的实例，有利于繁忙的临床医师理解和应用。可供本科生、研究生作为教材，亦可供临床医师、进修医师、医学期刊编审人员作为继续教育的参考书。

（本书配有教学课件可供教师免费使用）

前 言



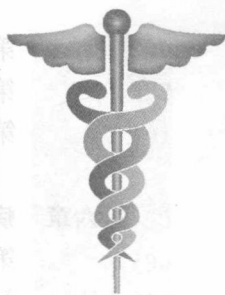
本书历史悠久,最早系在原上海医科大学编写的《临床流行病学讲义》(1988年)基础上改编,于2000年出版了第1版。2007年第2版做了较大的修改。主要读者对象为临床研究生和各级临床医师。本书出版后深受广大师生好评,多次印刷,印数达3万册。本书曾入选普通高等教育“十一五”国家级规划教材,并获得2003年度上海市优秀教材三等奖及2005年复华优秀教材奖。

第2版出版8年来,国内外临床流行病学无论在理论上还是实践上都有很大进展,且我校临床流行病学科研和教学也取得很大成绩,盼望在第3版修订中反映这些成就。此外,为和我校王吉耀教授主编的《循证医学与临床实践》有所分工,本书着重介绍临床科研方法学。为此,第3版做了大幅度的修订,在章节安排上,将第2版原“普查和抽样调查”改为“描述性临床研究”,突出大系列病例分析和以人群为基础的临床研究;将原“循证医学概论”改为“系统综述和Meta分析”,突出临床科研方法学。为使本书更切合教学所需,将第2~7章定为重点章节,宜在课堂上重点讲解,后附选择题以助学生思考,其他章节以自学为主。将原附录改为“临床论文严格评价实例练习”,列举已发表的不同类型临床流行病学研究论文,供学生课堂讨论用;训练严格评价(clinical appraisal)技能,为日后评审稿件打下基础。

我们深信修订后的第3版将会受到全国同道们的欢迎,有不足之处,希望同道们批评指正。

林果为 王小钦 陈世耀

2014年1月



目 录

第一章	临床流行病学概论	1
第一节	临床流行病学发展简史	1
第二节	临床流行病学的性质和任务	4
第三节	DME 和临床流行病学	6
第四节	循证医学与临床流行病学	14
第二章	临床科学研究的选题和设计	17
第一节	我国临床科研的现状和选题原则	17
第二节	临床科研设计的重要性和基本类型	20
第三节	常用临床科研设计方案	23
第四节	临床科研质量的控制	30
第三章	描述性研究	35
第一节	以人群为基础的发病率和患病率研究	35
第二节	病例报告和病例分析	44
第四章	诊断试验的研究与评价	48
第一节	诊断试验评价的重要性及其临床应用	48
第二节	诊断试验研究设计的方法	50
第三节	诊断试验的结果评价指标和临床意义	52
第四节	诊断试验结果测量的一致性评价	60
第五节	参考值确立	62
第六节	提高诊断试验效率的方法	64
第七节	疾病早期诊断	66
第八节	诊断试验研究的发表标准及常见的偏倚	67
第五章	临床疗效的研究与评价	74
第一节	临床疗效评价的重要性和分类	74

	第二节	临床疗效评价研究设计的三大要素	77
	第三节	临床疗效评价设计的内容和原则	85
	第四节	临床试验的现状和问题	91
第六章		病因与危险因素的研究与评价	96
	第一节	基本概念	96
	第二节	病因的确定	98
	第三节	从疾病到暴露的研究方法——病例对照研究	102
	第四节	从暴露到疾病的研究方法——队列研究	109
第七章		疾病预后的研究与评价	118
	第一节	疾病预后的概念	118
	第二节	疾病预后研究中常用的结局指标	120
	第三节	疾病预后研究设计方案	123
	第四节	疾病预后研究基本步骤	125
	第五节	预后研究中常见的偏倚及其处理方法	130
第八章		临床经济学分析与评价	135
	第一节	临床经济学概念	135
	第二节	临床经济学分析的基本元素	136
	第三节	临床经济学分析的要求和基本类型	138
	第四节	临床经济学分析的评价标准	145
第九章		生命质量量表的建立和生命质量评估	147
	第一节	概述	147
	第二节	生命质量量表的建立	150
	第三节	西方量表译本的评价	157
	第四节	如何实施生命质量试验	158
	第五节	生命质量评价中的问题	159
第十章		临床决策分析	161
	第一节	基本概念	161
	第二节	循证决策依据	162
	第三节	循证决策过程与决策分析研究	164
	第四节	决策分析模型	166
	第五节	循证临床决策分析案例	173
	第六节	怎样阅读和评价有关决策分析研究的文献	175
第十一章		系统综述和 Meta 分析	179
	第一节	系统综述的概述	179

	第二节 系统综述的价值和步骤	181
	第三节 Meta 分析的统计方法	187
	第四节 系统综述的报告及质量评价	191
第十二章	临床科研中常见的偏倚及其防止方法	195
	第一节 概述	195
	第二节 临床科研中常见的偏倚	200
	第三节 偏倚的防止和处理	210
第十三章	临床科研统计方法的选择、解释和常见错误	214
	第一节 临床科研统计方法的选择	214
	第二节 统计结果的解释	234
	第三节 临床科研中统计方法应用上常见的错误	239
第十四章	临床研究中的伦理学和依从性问题	244
	第一节 临床研究中伦理学问题	244
	第二节 临床研究中的依从性问题	249
第十五章	临床医学文献的严格评价和利用	255
	第一节 严格评价和利用临床医学文献的意义和步骤	255
	第二节 有关诊断试验文献的严格评价和利用原则	257
	第三节 有关治疗效果文献的严格评价和利用原则	261
	第四节 有关预后研究文献的严格评价和利用原则	269
	第五节 有关病因研究文献的严格评价和利用原则	271
第十六章	临床科研设计报告书、论文和综述的撰写	276
	第一节 临床科研设计报告书的撰写	276
	第二节 论文的撰写	283
	第三节 综述的撰写	290
附 录	临床医学文献评价实例练习	293
参考答案		322



第一章 临床流行病学概论

临床流行病学(clinical epidemiology)是20世纪70年代后期在临床医学领域里发展起来的新兴学科,是一门研究临床医学的方法学,采用近代流行病学、生物统计学、临床经济学及医学社会学的原理和方法来改善临床科研和临床工作。经过 David L. Sackett、Alvan R. Feinstein 和 Robert H. Fletcher 等博士的艰苦工作,临床流行病学已成为研究临床医学的一门重要的方法学。1982年在美国洛氏基金会的资助下,建立了国际临床流行病学网络,大大地推动了全世界临床流行病学的发展。我国于1980年引入该学科,经过我国临床流行病学工作者30余年的艰苦工作,在卫生部和中华医学会的领导下,该学科得到了长足的发展。目前这一新学科正在临床医学领域内发挥越来越大的作用,显示出强大的生命力。

第一节 临床流行病学发展简史

一、临床流行病学概念的提出及国际临床流行病学网络的建立和发展

临床流行病学的概念最早是在1938年由美国耶鲁大学 John R. Paul 教授首先提出来,他认为传统的流行病学是研究人群中疾病的分布和影响因素,而临床流行病学则是为临床医师和临床研究者服务的重要的方法学,临床流行病学家从患者中着手研究问题。经历了30多年,未为临床医学界所重视。直到20世纪70年代后期和80年代初期,通过 David L. Sackett、Alvan R. Feinstein 和 Robert H. Fletcher 等人的努力,在临床研究和医疗实践中,创造性地将流行病学及医学统计学的原理和方法,有机地与临床医学相结合,发展和丰富了临床研究方法学,创建了现代临床流行病学。

David L. Sackett 精辟地分析了基础医学、临床医学和流行病学之间的相互关系,他认为在20世纪中期,几乎所有基础医学研究和绝大多数流行病学研究都是与临床密切结合的,能解决患者存在的实际问题,而以后在生物医学中出现了分子生物学的革命,流行病学研究中出现的近代计算机信息革命,这两场革命使得基础医学和流行病学研究越来越脱离临床,不能直接为患者解决实际问题。如何解决这个问题,使临床研究能更深入地发展?他认为,只有发展临床流行病学,使直接为患者服务的临床医师经过严格训练掌握生物医学科学,又将流行病学和医学统计学的原理和方法应用到临床的诊断和治疗过程中去,这样才能使临床研究获得深入发展。

Robert H. Fletcher 认为,临床流行病学是将流行病学的原理和方法应用于临床,以解决临床上碰到的问题。因此,临床流行病学是一门科学地解释和观察临床问题的方法学。他认为流行病学是研究群体中的问题,而临床流行病学是应用群体研究方法解决患者个体的问题,包括诊断、治疗、预防、病因和预后等问题。临床流行病学是应用来自流行病学的科学的研究方法,从一组相似的患者中统计临床事件(clinical events)的概率,避免系统误差和机遇,从而获得正确推论的科学。

要提高临床医学研究的水平,必须有科学的方法学。Alvan R. Feinstein 在他的专著《临床流行病学》中将临床流行病学称为临床研究的“建筑学(architecture)”,意即临床研究的方法学,因此,临床流行病学也可理解为研究临床问题的科学的方法学。至于 David L. Sackett 在他的专著中将临床流行病学称为“临床医学的基础科学(a basic science for clinical medicine)”,我们理解他这里所指的基础科学是临床医学工作者除了需要生物医学的基础知识,还需要将临床流行病学作为一门基础课。因此,每位临床医师都需要有临床流行病学的基本知识。综上所述,David L. Sackett、Alvan R. Feinstein 和 Robert H. Fletcher 从理论上阐明了临床流行病学的定义、范畴和内容。

20 世纪 80 年代初,在美国洛氏基金会卫生科学部前任主任 Kerr White 和 Scott Halstead 医学博士等的发起和支持下,于 1982 年建立了国际临床流行病学网络(International Clinical Epidemiology Network, INCLIN)组织,她的第一期项目(phase I of the project),就是在美国、加拿大和澳大利亚建立了 5 个国际临床流行病学资源和培训中心(Clinical Epidemiology Resource and Training Center, CERTC),包括美国的宾夕法尼亚大学、北卡大学,加拿大的马克马斯特大学、多伦多大学,以及澳大利亚的纽卡斯尔大学。加上以后建立的共 7 个 CERTC,为全世界,尤其是发展中国家培养了大量临床流行病学高级专业人才,然后通过他们在 34 个国家 84 所著名的医科大学建立了临床流行病学单位(Clinical Epidemiology Unit, CEU); CEU 主要分布在亚洲、非洲和拉丁美洲发展中国家,包括我国的 6 所大学,即原上海医科大学(复旦大学上海医学院)、原华西医科大学(四川大学华西医学院)、协和医科大学、原湖南医科大学(中南大学湘雅医学院)、第四军医大学和浙江大学医学院。CEU 所分布的大学都是该国重点大学,通过各国 CEU 的努力在所在国进行了大量临床流行病学的普及工作,在研究生和本科生中开设了临床流行病学新课程,应用临床流行病学的新方法在临床各专业中进行了大量临床研究工作,大大提高了所在国临床研究的水平。按照 INCLIN 的要求,每所 CEU 是由 6 位临床流行病学家(即经 INCLIN 培养的临床医师)、1 位统计学家、1 位经卫生经济学培训的临床医师、1 位医学社会学家及 1 位高年资辅助人员组成的功能组织。

在各国 CEU 的积极努力下,INCLIN 在所在国扩大了影响,相继建立了各自的临床流行病学网络,如东南亚临床流行病学网络(South East Asia Clinical Epidemiology Network, SEACLIN),中国临床流行病学网络(China Clinical Epidemiology Network, CHINACLIN)等。INCLIN 组织每年召开学术年会一次,并建立了通信刊物(INCLIN Newsletter),并将《慢性病杂志》改编为《临床流行病学杂志》,对临床流行病学的任务及对临床流行病学培训的目的在《临床流行病学通讯》中都作了明确的阐述。临床流行病学的任务是:①临床论据的评价;②评价筛检项目的效能;③建立评价临床防治措施质量的方法;④为卫生保健实施经济学评价。对临床医师进行临床流行病学培训的目的是:①增强临床医师解释医学文献中容易混淆和互相矛盾结论的能力;②为临床医师提供确立诊断、治疗和预后决策更为合理的依据;③指导临床医师对临床措施的评价;④给临床医师提供方法,通过对临床工作来调查疾病的

因果关系。在 20 世纪 90 年代初,INCLLEN 提出了其宗旨:“在最可靠的临床依据和有效使用卫生资源的基础上,促进临床医学实践,从而改善人民健康。为此目的,本工作网内各国临床医师、统计师及社会学家须共同奋斗,以建立和维持科学研究和医学教育最佳的和可靠水平的能力。”从 20 世纪 90 年代初起,INCLLEN 进入其总体计划的第二期项目(phase II of the project),不少有条件的 CEU 升格为第二期的 CERTCs,称为地区性培训中心(R-CERTC),招收该地区的临床医师进行硕士学位的临床流行病学培训,然后再通过他们去建立第二期的 CEU,从而使临床流行病学事业不断扩大。我国的复旦大学上海医学院和四川大学华西医学院两所 INCLLEN 的 CEU 也于 1996 年通过 INCLLEN 的评审,正式升格为第二期的培训中心,至今全世界共有 11 所 R-CERTC。通过 INCLLEN 的第二期项目,使得 INCLLEN 组织不断发展和壮大,这是我国临床流行病学发展的强大的组织保证和人力、技术资助的源泉。

二、我国临床流行病学的建立和发展

我国临床流行病学的引入可追溯到 1980 年,在洛氏基金会资助下,在英国剑桥为发展中国家高年资临床医师举办的为期一个月的临床流行病学研讨会,我国有 4 位德高望重的医学教授参加了该研讨会,在他们学习回国后就把临床流行病学的原理和方法介绍到原上海医科大学和原华西医科大学。在 1982~1983 年间两校先后派遣高年资临床医师赴美国、加拿大的临床流行病学培训中心进行为期 1~2 年的临床流行病学的培训,这批高年资医师学成回国后就成为原上海医科大学和原华西医科大学建立 INCLLEN CEU 的骨干力量。与此同时,在原卫生部的领导下,我国 13 所部属院校接受了世界银行的教育贷款,该贷款项目中有一项非常重要的项目,即临床研究的设计、测量与评价(design, measurement and evaluation on clinical research, DME)。DME 已成为临床流行病学的核心内容,其目标针对目前临床医学研究中存在的问题,为提高临床医学研究水平提供科学的方法学。

世界银行贷款 DME 项目在 13 所院校中成立了 DME 组织,并在卫生部贷款办公室领导下,在原上海医科大学、原华西医科大学和广州中医学院建立了 3 个国家级 DME 培训中心,共举办了 8 次全国学习班,为全国重点医学院校培训了大量临床流行病学骨干教师,培训的师资力量来自 INCLLEN 第一期的培训中心以及原上海医科大学、原华西医科大学经 INCLLEN 培训的高年资临床医师。此后,原上海医科大学和原华西医科大学在 INCLLEN 支持下培训了相当数量具有一定能力的临床流行病学家,两家 INCLLEN 的 CEU 不断完善,原华西医科大学建立了正式临床流行病学教研室,原上海医科大学继续保持“功能组织”的形式,建立了临床流行病学培训中心,两校已成为发展我国临床流行病学事业的骨干力量。此后,原北京医科大学、协和医科大学、原湖南医科大学、原山东医科大学、中国医科大学、原中山医科大学、原同济医科大学、白求恩医科大学、第四军医大学等 20 余所医学院校相继建立了各种形式的临床流行病学 DME 单位,有实体的,也有松散的。另外,还对研究生和本科生开设了临床流行病学课程,不少院校编写了相应的教材,建立了住院医师、主治医师临床流行病学继续教育短训班。世界银行教育贷款 DME 项目的实施为临床流行病学在我国的普及奠定了基础。

1989 年 4 月在原卫生部直接领导下,由原华西医科大学和原上海医科大学发起,在成都召开了首届临床流行病学/DME 学术会议,会议期间成立了 CHINACLEN,选举原华西医科大学为执行委员会主任委员单位,原上海医科大学、广州中医学院、中国医科大学和第四军医大学为副主任委员单位,参加 CHINACLEN 的医学院校及相应机构共 44 所。CHINACLEN 的建立是我国临床流行病学发展史上的一个里程碑,它将有组织、有领导地发展我国临床流行

病学事业。执行委员会决议每两年召开一次全国性学术会议,每年召开一次执委会会议。第2届临床流行病学/DME学术会议于1991年4月在上海举行,参加CHINACLEN的单位已达130个。1992年4月,经中华医学会第20届常务理事会第12次会议审议,同意组建中华医学会临床流行病学学会,并于1993年4月在广州举行的第3届全国临床流行病学/DME学术会议上正式成立了中华医学会临床流行病学学会。至此,我国临床流行病学的学术活动已正式纳入中华医学会的统一领导,全国临床流行病学的发展又有了长足的进展。

在INCLLEN的资助下,原上海医科大学从1993年开始在国内首次建立了临床流行病学硕士生培训项目。原华西医科大学从1994年开始建立了该项目,两校每年招收8名硕士研究生,临床流行病学硕士研究生培训项目的建立为我国培训临床流行病学高层次专门人才奠定了基础。两校在教学过程中还引进了国外师资力量,如医学社会学是我国比较薄弱的学科,美国北卡大学和澳大利亚纽卡斯尔大学的医学社会学家亲自前来授课,已举办3期医学社会学短训班,1期临床经济学短训班。1997年INCLLEN派代表团来我国协助挑选了4所符合条件的医学院校成为INCLLEN第二期的CEU(协和医科大学、原湖南医科大学、第四军医大学和原浙江医科大学),至此INCLLEN的CEU在我国已有6所大学,原上海医科大学和原华西医科大学两所R-CERTC的硕士研究生培训项目主要为上述4所CEU培养临床流行病学高级人才。1997年卫生部批准原上海医科大学建立了国内首家国家级继续教育项目临床流行病学短训班,专门负责培训各科高年资临床医师。这些都反映了我国临床流行病学正向纵深发展。

中华医学会临床流行病学分会成立以后,在学会领导下完善了学术组织,各地分会相继建立,开展了全国性和地区性学术活动。历届学会为普及临床流行病学作出了重要贡献。随着循证医学在临床医学界不断深入,复旦大学建立了临床流行病学、循证医学中心。中华医学会已将循证医学视为临床流行病学原理和方法在临床医疗实践中的具体应用,也成为学会的中心工作。

第二节 临床流行病学的性质和任务

一、临床流行病学和临床医学专业的关系

临床流行病学的基地是临床医学,是在临床医学基础上建立起来的一门方法学。它的目的和任务是解决各种临床问题,包括疾病的诊断和治疗、疾病预后的评定和预后因素的研究、疾病病因和危险因素的研究以及疾病分布规律的研究等,因此,临床流行病学的研究基地应在临床各科,临床流行病学家首先必须是不脱离临床实践的,并且有一定临床实践经验的临床医师,这样才能在临床实践和研究过程中,不断应用临床流行病学的方法学解决临床各科中的具体问题,从而促进临床医学的发展。临床医师在每日临床实践中面临着许多临床决策问题:面临日新月异、种类繁多的临床检验项目,如何选择灵敏度、特异度高的诊断试验应用于临床,淘汰那些真实性不高的检验项目;如何合理用药,选择经过科学方法验证的高效价廉的治疗方法给所经治的患者应用;对有关疾病预后估计问题能够给予科学的、正确的回答。这些临床决策不能单凭经验,应该应用循证医学(evidence based medicine)的原则获得科学正确的结论,应用于临床。因此,有人将临床流行病学称为“床旁流行病学(*bed side epidemiology*)”,其意义

即是要解决临床具体问题。学习临床流行病学科学的方法学,如果不应用于临床各科去解决临床实际问题是没有生命力的。临床流行病学的方法学具有普遍意义,因此可以广泛应用于临床各专业,各科临床医师在学习临床流行病学时没有专业的限制。

Robert H. Fletcher 在他编写的专著《临床流行病学》第 5 版前言中指出每位临床医师需要有临床流行病学的基本知识,其理由是:①临床医师每天的工作就是进行临床决策,决定他所经管的患者诊断试验的选择、治疗方案的决定、预后的估计等,这些临床决策都需要有最佳证据为基础,各种文献上获得的证据,都需要经过临床流行病学严格的评价。②临床医师必须从事临床科研工作,才能使临床工作跟上临床医学前进的步伐。要从事有效的临床科研工作就必须具备临床科研的方法学——临床流行病学的基本知识。要申请科研经费、评审科研成果和医学杂志的审稿都需要具备临床流行病学的基本知识。③临床医师要跟上临床医学前进的步伐就必须阅读大量文献资料,包括各种参考书、综述、循证指南,这些文献资料数量很大,且不断更新,并且有些证据互相有矛盾,繁忙的临床医师需要决定哪些文献资料值得阅读,如何解释那些互相矛盾的结论等,都需要有临床流行病学的基本知识。

当前世界各国不论是发展中国家或发达国家都面临着医疗费用日益上涨的现实,费用上涨与治疗效果并不成正比,许多国家政策决策者都日益意识到合理使用医疗资源的重要性,迫切需要用强有力的科学方法来筛选诊断和治疗措施。许多临床医学专家也日益意识到单靠临床经验作临床决策常不可靠,因为临床现象千变万化,一个临床医师不可能把所有临床问题都实践到,还必须借鉴科学的方法来总结临床规律。这些单靠生物医学的基础课是不够的,还需要有另一门基础课来解决上面所提的问题,这就是临床流行病学。作为临床医师都必须学习这门临床医学的基础课,这样才能成为一名优秀的临床医师。

二、临床流行病学和传统流行病学的关系

传统流行病学的定义经过长期的争议,自 20 世纪 80 年代以来已逐渐统一,认为流行病学是一门研究疾病、健康及卫生事件(health event)在人群中的分布及其决定因素的科学。通过流行病学的研究,从而提出合理的预防保健对策和措施,并评价这些对策和措施的效果。传统流行病学在长期发展中形成的科学的方法学日益在医学科学许多领域里起着十分重要的作用,流行病学已渗入到临床、基础和预防医学各个领域,与各有关学科相互结合、相互渗透,进而逐渐交融,产生了不少边缘学科,使流行病学的分支学科与日俱增,至今不下三四十门,即分子流行病学、遗传流行病学、职业流行病学、药物流行病学、临床流行病学等。从这个角度看,临床流行病学也可以看成是流行病学的一个分支。

临床流行病学和传统流行病学的关系还在于临床流行病学的原理和方法是来自传统流行病学。研究临床医学总的说来有微观和宏观两种方法:微观方法发展迅猛,现在已进入分子生物学时代,起着越来越重要的作用;但是宏观研究临床医学,长期以来停留在病例报告和病例分析等描述性的研究阶段,处于十分落后的状况,越来越不能与微观研究相比,许多临床医学专家日益意识到需要从流行病学引进科学的方法学来改变宏观研究的落后局面,说明流行病学作为一种方法学在临床医学研究中将起着十分重要的作用。随着临床流行病学的发展和在临床医学中的应用,流行病学的方法学也有了一定的发展,例如临床流行病学中有关诊断试验的评价方法来自流行病学筛检试验评价方法,但至今已获得更丰富的内容,包括受试者工作特性曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)、似然比的应用等;流行病学中有关评价的方法,加拿大麦克马斯特(McMaster)大学的临床流行病学家制定出许多规则来评价有

关诊断试验、治疗效果、预后评定、病因推论等,直到 Sackett 教授发展成系统的循证医学(evidence based medicine);随着医学模式由单纯的生物医学转向生物学、心理学和社会学相结合的模式,临床流行病学的方法学还引进了医学社会学和临床经济学的原理和方法,逐渐形成了现代临床流行病学的方法学。

由于临床流行病学的原理和方法是来自传统流行病学、医学统计学、临床经济学与医学社会学,因此在临床流行病学发展过程中还须依靠流行病学家、医学统计学家、临床经济学家和医学社会学家帮助和共同努力。来自临床医师的临床流行病学家本身并不是方法学家,他们只不过是运用这些方法在各自的临床专业中研究各自的临床问题。发展方法学还得依靠流行病学家、临床经济学家、医学社会学家、医学统计学家和临床流行病学家在一起共同努力才能取得成功。

三、临床流行病学和临床医学研究的关系

临床流行病学强调研究结论的科学性和研究结果的真实性(Validity),真实性有内部真实性(internal validity)和外部真实性(external validity)。内部真实性是通过严格的科研设计、正确地收集数据和分析数据、排除各种偏倚(bias)和干扰因素的影响,从而使研究结果获得可靠的结论。外部真实性指抽样研究所获得的结论是否与总体一致,亦即研究结果推广到总体中的其他病例是否也是适用的,因此研究结果要经过实践的检验。临床流行病学不仅介绍临床医学各种研究方法,还比较各种方法的优缺点,评价研究结果的真实性和实用性,对临床医学研究的选题原则、科研设计报告的撰写、论文的撰写和综述的撰写等都有详细的介绍,临床流行病学的内容涉及临床医学研究的各个方面。因此,临床流行病学也可以看作临床医学研究的方法学。

总之,临床流行病学是一门在临床医学的基础上发展起来的研究临床问题的方法学,它的原理和方法主要来自流行病学,它的目的和任务主要是提高临床科研的水平,提高研究的真实性和实用性,以促进现代临床医学的发展。因此,我们可以将临床流行病学看成是一门临床医学的基础课,是流行病学的一个分支,是研究临床医学的方法学。

第三节 DME 和临床流行病学

临床研究的设计、测量与评价简称 DME,实质上是临床流行病学的核心内容,由加拿大 McMaster 大学的临床流行病学家所归纳,已获得国际上临床流行病学家的公认。

一、设计

设计(design)系指临床研究方法和观察方法的设计,是临床科研实施前最重要的内容。科研设计好与坏直接影响科研的结果,要不断提高临床科研水平就必须强调科研设计的重要性。科研设计应当包括下列 7 个方面的内容。

1. 科研目的和科研假设的确定 这是属于选题和立题的范围。选题的来源可以从临床观察所遇到的问题,也可以是从文献资料启发获得的思路;立题一定要具体、明确,要以问题为基础,并对解决此问题提出假设;整个科研过程就是论证所提出的假设。

2. 科研设计方案的确立 根据不同性质的临床研究课题及各种科研设计方案的科学性

和可行性来选择相应的设计方案。各种研究设计方案的论证强度各不相同,如病因和危险因素研究系根据论证强度排列,最强的是随机对照试验,依次为前瞻性队列研究、回顾性队列研究、病例对照研究、横断面调查,叙述性研究论证强度最弱。各种设计方案都有一定的局限性和优缺点,要根据课题选择最合适的科研设计方案。

3. 研究对象的选择 要考虑目标人群和样本人群。目标人群是指涉及该研究项目的患该病的所有患者;临床研究不可能将目标人群都拿来研究,必然是从目标人群中抽取一部分病人来进行研究,这部分人就组成了样本人群,抽取样本的过程叫抽样。在研究对象确定过程中还必须考虑纳入标准和排除标准、抽取样本人群的方法、抽样误差的大小、抽取的样本人群是否具有代表性等。研究对象确定后,还须计算样本大小,应根据有关研究设计的假设条件以及拟订的 α 错误及 β 错误出现的概率,计算合适的样本量,以防因样本量不足而造成假阴性的错误结论,同时也可避免样本量过多造成的不必要的浪费。研究对象的确定必须符合公认的诊断标准。

4. 研究对象分组方法 一项合格的临床研究都须将研究对象分成观察组和对照组进行比较,有比较才能说明问题。分组的方法可以是随机分配,也可以是非随机分配,后者如按不同时间不同地点分组或按某些特征配对分组等。只有真正的随机分组才能使两组除研究因素之外其他影响因素分布均衡可比。分组方法的设计最重要的原则是使两组在研究前的基线(base line)状态可比,否则将影响研究结果的正确性。

5. 研究指标的确定 如进行干预研究需设计干预试验的方法,危险因素的研究须确定暴露于危险因素的标准,诊断试验的评价须确定选择哪种检查项目作为金标准,疾病预后的研究须决定在病程的哪一点作为观察的起始点等,这些都必须在研究前进行认真设计。如何测定结局,什么时间测定结局也必须预先规定好。

6. 资料收集和数据的处理方法 临床研究的对象是患者,因此在收集资料时会遇到意想不到的问题。为保证研究结果的正确性,研究资料的收集必须客观,切忌主观,为了保证资料收集的客观性,尽可能实行盲法,即收集资料者不知道研究对象的分组情况和应回答什么科研问题。数据的处理必须符合医学统计学的原理和方法。

7. 研究质量的控制 临床研究与动物研究情况很不相同,临床研究的影响因素很多,有些是难以控制的,这些因素都会影响研究结果的正确性。临床研究不可能对目标人群都进行研究,而只能抽取一部分样本来研究。因抽样造成的偶然误差,即机遇。临床研究在研究对象的分组、观察指标的测量以及数据分析处理过程中都会产生人为的误差使结果与真实情况相背离,即偏倚。在临床研究中患者执行规定的研究试验措施时所接受和执行的行为程度称为依从性。上述影响研究结果正确性的因素都必须在研究前进行估计,并设计一些措施加以控制。

科研设计内容很多,其中最重要的是科研设计方案,采用研究方法的不同有时会获得不同的结论,在临床科研中这些例子是非常多的。例如,以往有人认为脾切除治疗可延迟慢性粒细胞性白血病急变的发生,可延长患者的生存期,但这是未用对照的研究方法获得的结论,以后有5篇文章报道,采用随机对照临床试验却获得不同的结论,认为脾切除治疗并不能延缓其急变的发生,也不能延长患者的生存期。因此,临床科研设计不但要学习怎样应用这些科研方法,而且要研究各种科研设计方法的优缺点,从而使研究者对所获得结论的正确性有一个较全面的估价。