

高等医药院校研究生教育教材

临床流行病学

C L I N I C A L E P I D E M I O L O G Y

(第二版)

★ 主编 刘爱忠 黄民主

 中南大学出版社
www.csupress.com.cn

临床流行病学

主 编 刘爱忠 黄民主

副主编 赵亚双 庄贵华 郑 铃 陈立章

中南大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床流行病学/刘爱忠,黄民主主编. —长沙:中南大学出版社,
2010.8

ISBN 978-7-5487-0068-5

I. 临... II. ①刘... ②黄... III. 临床流行病学 IV. R181.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 143493 号

临床流行病学

主编 刘爱忠 黄民主

☐ 责任编辑 李 娟

☐ 责任印制 文桂武

☐ 出版发行 中南大学出版社

社址:长沙市麓山南路

邮编:410083

发行科电话:0731-88876770

传真:0731-88710482

☐ 印 装 长沙市宏发印刷厂

☐ 开 本 787 × 1092 1/16 ☐ 印张 24 ☐ 字数 590 千字

☐ 版 次 2010 年 8 月第 1 版 ☐ 2010 年 8 月第 1 次印刷

☐ 书 号 ISBN 978-7-5487-0068-5

☐ 定 价 40.00 元

图书出现印装问题,请与经销商调换

《临床流行病学》编写委员会

主 编 刘爱忠 黄民主
副主编 赵亚双 庄贵华 郑 铃 陈立章
编 者 (以编写章节先后为序)
刘爱忠(中南大学)
黄民主(中南大学)
白华民(包头医学院)
杨土保(中南大学)
郑 铃(福建医科大学)
赵亚双(哈尔滨医科大学)
陈 新(南华大学)
周 价(中南大学)
Shi Wu Wen(渥太华大学)
吴尚洁(中南大学)
陈裕明(中山大学)
陈立章(中南大学)
庄贵华(西安交通大学)
邓 静(中南大学)
王乐三(中南大学)
史静铮(中南大学)
李杏莉(中南大学)
杨新军(温州医学院)
李登清(中南大学)
秘 书 邓 静(中南大学)

前言(第2版)

随着现代医学和循证医学的快速发展,临床流行病学越来越被流行病学工作者和临床医生所重视,其原理和方法在临床医学领域中广泛应用并得到了迅猛发展。研究生教材《临床流行病学》第一版已经使用了6年,为了适应临床流行病学的发展和研究生教育的需要,有必要对该教材进行修订再版。

基于以上原因,结合作者多年来的教学和科研实践以及学生经常遇到的问题,该版从形式和内容上进行了较大的改动,避免了与本科流行病学教材和临床流行病学教材内容过多的重复。本教材从整体上进行了修订和增补。具体有以下5大特点:①总的章数增加了3章,由第一版的15章扩展为18章;②增加了4章新内容:“流行病学测量”、“健康相关生存质量的测定与评价”、“医学文献的阅读、评价与应用”和“临床研究中的常用综合评价方法”;③取消了“循证医学”、“疾病负担”、“药物经济学评价”等3章,其内容在其他有关章节进行体现;④每章都增加了实际案例,并渗透到各章节内容中;⑤对原有内容进行了充实:第一版的第三章“临床医学科研常用流行病学研究方法”分为了“描述性研究”、“分析性研究”和“临床试验”3章;“诊断试验的研究与评价”改为“诊断试验与筛检试验”;“临床科研中偏倚的控制”改为“临床研究中常见的误差及其控制”;“统计方法在临床医学研究中的应用”改为“临床研究中的典型错误辨析”。第二版全书内容按设计、测量和评价的思路并参考国内外优秀教材的编排顺序进行编排。其具体编排为绪论和设计(1、2章)、测量(3、4章)、常用的临床流行病学研究方法(5、6、7章)、评价(8、9、10、11章)、其他研究方法(12、13、14章)、质量控制(15、16章)、文献理解和论文写作(17、18章)。

本教材从研究生毕业课题研究和临床医学研究的实际需要出发进行编写,重点解决临床医学研究中的有关方法学问题,使临床医学研究生和临床医生能够更好地掌握和运用临床流行病学方法,解决在毕业论文研究和其他临床医学研究中的实际问题。因此,该教材可作临床医学专业研究生、七年制和八年制学生的临床流行病学学习教材,也可作为临床医学、口腔医学、精神卫生、医学检验、护理、药学和预防医学等专业学生的选修课用书,还可作为临床医师及医学研究人员的工具书或继续医学教育的教材。

该教材由来自于全国8所知名高等院校和加拿大渥太华大学的19位流行病学和临床医学专家教授精诚合作,精心编写而成。在编写过程中得到了中南大学公共卫生学院和中南大学出版社领导的关心和支持,中南大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系孙振球教授、谭红专教授对该书的编写提出了指导性建议;邓静老师担任本教材的秘书,做了大量的工作。在此,一并致以衷心的感谢。

临床流行病学的原理和方法仍在迅速的发展之中,且涉及的学科越来越多。由于主编的水平有限,书中差错和不妥之处在所难免,欢迎广大读者和同行专家指正。

主编 刘爱忠 黄民主

2010年7月10日

前言(第1版)

临床流行病学是20世纪70年代后期发展起来的一门流行病学与临床医学相结合的交叉学科。随着临床科研和医疗工作的需求,临床流行病学越来越被临床医疗工作者所重视和应用。临床医学发展的要求和流行病学研究方法的迅猛发展使临床流行病学得到了不断的发展和完善,逐渐成为了一门独立的学科。临床流行病学从宏观的、群体的角度研究和评价临床问题,在临床医学和预防医学之间起着一种桥梁作用,并将二者有机地结合起来。因此,临床流行病学是临床医学的一门重要的应用学科和方法学。

本教材在总结我们多年临床流行病学教学经验,参考国内外优秀教材的内容编排,吸取本学科的最新进展和有关研究的基础上编写而成。主要内容包括临床流行病学的设计、测量和评价(第二章至第七章),从深度和广度上拓展了决策分析(第八章)、循证医学(第九章)、疾病负担(第十章)、临床经济学评价(第十一章)、药物经济学评价(第十二章)的有关内容,以满足临床科研和发展的需要。最后该书还介绍了临床科研中的质量控制(第十三章)、统计学方法在临床科研中的应用(第十四章)和如何正确规范地书写医学论文和综述(第十五章)。本教材结合实例进行讲解,具有实用性和操作性强等特点,易于理解和进一步的应用。

本教材可作为高等医学院校研究生、七年制临床医学专业学生用书,也可以作为预防医学、临床医学、口腔医学、精神卫生、医学检验、药学和护理等专业学生的选修课用书,还可作为临床医师及医学研究人员的工具书或继续医学教育的教材。

本教材得到了学校研究生院领导的关心和支持,承蒙各位编者的精诚合作,严谨、认真编写而成。在此,表示衷心的感谢。

临床流行病学在不断的发展和完善,加之编者的水平有限,编写中的差错和不妥之处在所难免,诚恳地期望同行专家、读者、使用本教材的老师和同学提出宝贵意见及批评,以便再版时予以完善。

主编 黄氏主 刘爱忠
2004年2月8日

目 录

第一章 绪论 (Introduction)	(1)
第一节 定义与发展史	(1)
第二节 临床流行病学研究常见的设计类型	(7)
第三节 临床流行病学的主要研究范畴	(9)
第二章 临床流行病学研究设计 (Clinical Epidemiological Research Design)	(12)
第一节 临床流行病学研究设计的基本步骤	(12)
第二节 临床流行病学研究的选题和立题	(17)
第三节 临床流行病学研究设计书的撰写与申报	(22)
第四节 临床流行病学研究调查表的设计	(24)
第三章 流行病学测量 (Epidemiological Measurement)	(30)
第一节 暴露的测量	(30)
第二节 疾病测量	(36)
第三节 疾病负担的测量	(40)
第四节 效应的测量	(46)
第四章 诊断试验与筛检试验 (Diagnostic Test and Screening Test)	(51)
第一节 基本概念	(51)
第二节 诊断试验的研究设计	(52)
第三节 诊断试验的评价	(56)
第四节 提高诊断试验效率的方法	(66)
第五章 描述性研究 (Descriptive Study)	(70)
第一节 病例报告与病例分析	(70)
第二节 现况研究	(74)
第三节 纵向研究	(90)
第六章 分析性研究 (Analytic Study)	(96)
第一节 队列研究	(96)
第二节 病例对照研究	(108)
第三节 多阶段复合研究设计	(124)

第七章 临床试验 (Clinical Trial)	(137)
第一节 概 述	(137)
第二节 临床试验设计	(138)
第三节 常用的临床试验方法	(149)
第四节 新药的临床试验	(155)
第八章 临床疗效研究与评价 (The Studies and Evaluations of Clinical Therapies)	(159)
第一节 概 述	(159)
第二节 临床疗效研究设计的基本内容	(160)
第三节 疗效评价指标	(164)
第四节 临床研究中常见问题和处理	(168)
第五节 疗效研究的评价原则	(170)
第九章 疾病预后研究与评价 (The Studies and Evaluations of Clinical Prognosis)	(172)
第一节 概 述	(172)
第二节 疾病预后研究评定方法	(173)
第三节 疾病预后因素研究方法	(176)
第四节 疾病预后研究的评定标准及原则	(177)
第十章 健康相关生存质量的测定与评价 (Assessment and Evaluation of Health-related Quality of Life)	(186)
第一节 概 述	(186)
第二节 常用健康相关生存质量量表及其功能介绍	(188)
第三节 生存质量测量量表的评价	(193)
第四节 量表的研制与评价实例	(197)
第十一章 病因学研究 (Etiological Study)	(206)
第一节 概 述	(206)
第二节 病因学研究的步骤与方法	(210)
第三节 因果关系推断的原则	(213)
第十二章 临床决策分析 (Clinical Decision Analysis)	(217)
第一节 概 述	(217)
第二节 临床决策分析的评价指标	(221)
第三节 决策树模型	(226)
第四节 Markov 模型	(230)
第五节 灵敏性分析	(233)

第十三章 临床经济学评价 (Clinical Economics Evaluation)	(236)
第一节 临床经济学评价基本概念	(236)
第二节 临床经济学评价的基本步骤	(241)
第三节 临床经济学评价常用方法	(243)
第四节 临床经济学评价应该考虑的问题	(253)
第十四章 临床研究中的常用综合评价方法 (Frequently Used Synthetical Evaluation Methods in Clinical Research)	(255)
第一节 概 述	(255)
第二节 综合评分法	(264)
第三节 层次分析法	(266)
第四节 TOPSIS 法	(268)
第五节 秩和比法	(272)
第十五章 临床研究中的典型错误辨析 (Discriminate the Typical Fault in Clinical Research)	(276)
第一节 临床研究设计典型错误辨析	(276)
第二节 临床研究资料整理和预处理典型错误辨析	(278)
第三节 临床研究资料统计学分析典型错误辨析	(282)
第十六章 临床研究中常见的误差及其控制 (Control the Common Errors in Clinical Research)	(291)
第一节 真实性和可靠性	(291)
第二节 选择偏倚	(293)
第三节 信息偏倚	(297)
第四节 混杂偏倚	(299)
第十七章 医学文献的阅读、评价与应用 (Medical Literature Review, Appraisal and Application)	(305)
第一节 概 述	(305)
第二节 医学文献的阅读	(309)
第三节 医学文献的评价	(311)
第四节 医学研究文献评价举例	(314)
第十八章 医学论文的写作 (Writing Articles for Medical Research)	(321)
第一节 概 述	(321)
第二节 综述的写作	(322)

第三节 医学科研论文的写作	(326)
第四节 医学英文论文的写作	(334)
第五节 医学学位论文写作	(343)
附表 1 健康状况调查问卷(SF-36)(第一版)	(349)
附表 2 WHO 生存质量测定量表简表(QOL-BREF)(中文版)	(352)
附表 3 EORTC QLQ-C30(第三版)生活质量调查问卷	(355)
参考文献	(357)
中英文对照	(360)

第一章 绪论

(Introduction)

【案例】 患者，男性，29岁，因发热、乏力、淋巴结肿大、体重下降就诊于某医学中心。体查发现：体温 39.5℃，身体消瘦、全身浅淋巴结肿大。实验室检查发现，外周血淋巴细胞数下降。既往体健，经过全面的健康检查发现该患者同时合并有上消化道白假丝酵母菌感染、泌尿道巨细胞病毒感染和肺部卡氏肺囊虫感染。尽管使用了抗生素治疗，患者的病情仍未见好转。

临床医生面对该患者要考虑一系列复杂的问题：①解读临床资料(根据该病案资料，最可能的疾病是什么?)；②解释疾病(为什么会患该病?其病因是什么?)；③预测预后(病情是否严重?能否治愈?哪些是不良预后因素?)；④治疗决策，疗效判断(有无特效治疗方法?如何选择最佳治疗方案?)。

临床医生可以依据自己或同事的经验，以及查阅文献资料来回答这些问题。但正确可靠的答案必须来自于对过去类似病例的研究结果，即来自于临床流行病学的研究证据。

第一节 定义与发展史

人类在与疾病作斗争的过程中最早发展起来的是临床医学。随后为了了解疾病发生的内在机制，从微观和宏观两个方向发展形成了基础医学和预防医学。流行病学(epidemiology)是预防医学中的一门重要学科，最早用于揭示传染病流行的原因，随后，流行病学方法被成功地应用于对慢性病，如心血管疾病、肿瘤等病因的研究，现已应用于医学各个领域。流行病学的原理和方法应用于临床医学领域，并重点解决与患者照护有关的问题，就形成了临床流行病学。

一、流行病学的定义及发展史

流行病学是人类在预防疾病和促进健康的过程中发展起来的一门医学专业基础学科。由于在不同时期，人类面临的主要疾病和健康问题不同，人们对流行病学的认识和该学科的发展水平也就不同。

(一)流行病学的定义

流行病学的定义随着其研究范围的不断扩展和延伸而不断丰富和完善。

早期的流行病学被认为是研究疾病流行，尤其是传染病流行的科学。英国 Stallybrass (1931)提出：“流行病学是关于传染病的主要原因、传播蔓延以及预防的学科。”前苏联的流行病学教材(1936)中将流行病学定义为：“流行病学是一门研究传染病流行的科学，是研究流行发生的原因、规律及扑灭的条件，并研究与流行作斗争的措施。”

自20世纪中叶开始，随着传染病发病率和死亡率的大幅度下降，慢性非传染性疾病成

为当时的主要卫生问题。与之相适应,流行病学的定义也随之发展。苏德隆(1964)将流行病学定义为:“流行病学是医学中的一门学科,它研究疾病的分布、生态学及防治对策。”MacMahon(1970)提出:“流行病学是研究人类疾病的分布和疾病频率决定因子的科学。”Lilienfeld(1980)定义流行病学为:“流行病学是研究人群群体中疾病之表现形式(表型)及影响这些表型的因素。”这些定义不约而同地将流行病学的研究范围从传染病扩展到全部疾病。

20世纪80年代后,随着医学模式的转变、社会和经济的发展,人们对健康提出了新的要求。Last(1983)在《流行病学辞典》中将流行病学定义为:“流行病学是研究人群中与健康有关的状态及事件的分布及其决定因素,以及应用这些研究结果以控制健康的科学。”乔树民(1984)定义流行病学为“流行病学是主要运用现场观察和现场实验的方法,研究人群中疾病和健康的动态分布及其影响因素,借以探索病因和流行规律,拟订并评价防治疾病、增进健康的对策和措施的科学”,首次将流行病学的研究范围从疾病扩展到健康。随后,刘瑞璋(1986)将流行病学定义为“流行病学是研究人群中疾病或健康状态的分布及其决定因素和预防疾病及保健对策的科学”。该定义后经连志浩(1994)和王天根(1999)进一步完善。目前我国较为公认的流行病学定义是:“流行病学是研究人群中的疾病与健康状况的分布及其影响因素,并研究如何防治疾病及促进健康的策略和措施的科学。”这些定义均表明:流行病学不但研究临床疾病,各种健康状态以及健康相关的问题,而且研究怎样防治疾病和促进健康的问题。

从20世纪80年代后期开始,流行病学研究领域的扩展与研究方法的完善相互促进,使流行病学进入到飞速发展时期。流行病学方法在医学领域越来越受到重视,并不断向许多非医学领域渗透,如自杀、车祸、犯罪、管理及安全生产等。在此形势下,谭红专(2001)将流行病学定义为:“流行病学是研究人群中的卫生相关事件的分布及其影响因素,研究管理、决策与评价,以及研究如何防止事故,促进健康和提高效益的策略和措施的科学。”该定义将研究范围从疾病与健康扩展到其他人群不良事件,如自杀、车祸、犯罪和工伤等。

(二)流行病学的发展史

在流行病学的形成和发展过程中,许多临床医生起了非常重要的作用,如John Snow对伦敦宽街霍乱的研究,James Lind对坏血病的治疗研究,Ignaz Philipp Semmelweis对产褥热的研究,这些学者都是临床医生。从历史的角度看,流行病学的创始人大多为临床医生,如Haynes, Sackett等都是有名的内科医生。因此,早期的流行病学家同时也是优秀的临床医生。后来随着流行病学的进一步发展,涉及到大规模的人群研究,才有了专职的流行病学家。至此,临床医学与流行病学进入了分离的状态,出现了裂痕。这就导致许多人士认为流行病学与临床研究没有多大的关系,认为流行病学的研究对象是人群群体,而临床研究的对象是患者个体;认为公共卫生干预措施和临床干预措施的研究方法不同。其实流行病学是一切以人为基本研究单位的,研究疾病或健康普遍规律的医疗卫生服务相关问题的科学研究的方法论,流行病学的原理和方法不仅与公共卫生有关,同时与临床研究高度相关。直到20世纪80年代,越来越多的临床医生意识到只有依靠流行病学的知识和方法,才能更全面地解决临床上的问题。特别是20世纪90年代,随着循证医学的兴起,临床流行病学得到了前所未有的高度重视,使得流行病学与临床医学又重新紧密结合在一起,临床流行病学成为了弥补临床医学与流行病学之间裂痕的黏合剂。甚至可以说临床流行病学在临床

医学和预防医学之间起着一种桥梁的作用,并将二者有机地结合起来。流行病学为临床流行病学的发展提供了基本原理和方法,临床医学为临床流行病学提供了丰富的临床信息。

流行病学发展简史详见表 1-1。

表 1-1 流行病学发展简史

时 间	时期及事件
公元前 500 多年至 18 世纪	流行病学学科形成前期
2300 余年前	中国最早在《史记》中已用“疫”“大疫”等来表示疾病的流行
公元前 460—公元 377 年	古希腊著名医生 Hippocrates 用“Epidemic”来表示疾病的流行
公元 581—公元 618 年	中国隋朝设有“病人坊”以对麻风患者进行隔离
公元 960—公元 1279 年	中国宋朝峨眉山人已用人痘术预防天花
15 世纪中叶	意大利规定外来船舶必须在港外停留检疫 40 天
1423 年	成立了首家传染病隔离医院
1662 年	英国医生 Graunt 提出了在死亡研究中用生存概率和死亡概率代替绝对数和死亡比的方法,以及在流行病学研究中设立比较组
18 世纪末至 20 世纪初	流行病学学科形成期
1747 年	James Lind 建立了由于 Vit C 缺乏引起坏血病病因假说,将患病海员进行对比治疗试验,开创了流行病学临床试验的先河
1796 年	英国医生琴纳(Jenner)发明接种牛痘,使天花得到有效控制
19 世纪	英国统计总监 Farr 用生命统计来研究种种公共卫生问题,他对“特异危险度”“超额危险度”“人年”“生存概率”及“标化死亡率”等都有重要贡献
1848—1854 年	英国著名内科医生 John Snow 针对伦敦霍乱流行应用标点地图的方法进行了调查,论证了当年伦敦宽街霍乱流行与水井的关系
19 世纪中叶	Pierre C A Louis 引入统计学分析方法评价临床治疗措施放血疗法的治疗效果
1850 年	成立“London Epidemiological Society”,标志着流行病学学科的形成
19 世纪末到 20 世纪初	英国 Galton 创立了相关系数,Pearson 提出了卡方分布,Chapin 明确了二代发病率的概念
20 世纪四五十年代至今	流行病学学科发展期,称为现代流行病学(modern epidemiology)时期。此期又可分为 3 个阶段
20 世纪四五十年代	第一阶段
1948 年	英国的 Doll 和 Hill 证实了吸烟是肺癌的主要危险因素,开创了慢性病病因学研究
1948 年	弗明汉(Framingham)开展心血管病研究
1951 年	康费尔德(Cornfield)提出了相对危险度和比值比的概念与计算方法
1954 年	Jonas Edward Salk 进行脊髓灰质炎疫苗现场试验
1959 年	Mentel 和 Haenszel 提出了著名的分层分析法

续表 1-1

时 间	时期及事件
20 世纪 60 年代至 80 年代	第二阶段: 流行病学分析方法长足发展时期, 流行病学方法得到了深入发展
60 年代	Miettien 等发展了配比、偏倚、混杂及效应修饰等概念与研究技术
1970 年	MacMahon 出版了流行病专著《Epidemiology Principles and Methods》
1973 年	Mantel 提出巢氏病例对照研究
1979 年	Sackett 总结了 35 种潜在的偏倚
1980 年	Lilienfeld 出版了流行病专著《Foundations of Epidemiology (2nd ed.)》
1983 年	Last 出版了第一本流行病学辞典《A Dictionary of Epidemiology》
1985 年	Miettien 将偏倚分为选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚 3 大类
1986 年	Rothman 出版了流行病专著《Modern Epidemiology》
1986 年	Prentice 提出病例队列研究
20 世纪 90 年代至今	第三阶段: 随着医学模式及理念的更新, 流行病学应用领域不断扩大, 与其他学科交叉融合, 形成许多新的分支学科。流行病学研究方法得到进一步的发展
1991 年	Maclure 提出病例交叉设计
1994 年	Piegorsch 首先提出病例-病例研究, 又称单纯病例研究
1992 年	循证医学诞生
1995 年	Uissa 提出病例时间对照设计

(资料来源: 黄民主主编《临床流行病学》, 高等教育出版社, 2008, 有修改)

二、临床流行病学的定义及发展史

临床医生面临的问题十分复杂, 除了考虑生物学因素外, 还要考虑心理、社会经济因素等对临床工作的影响。许多临床医学家也日益意识到单靠临床经验进行临床决策是不可靠的, 还必须借鉴科学的方法来总结临床规律, 这个科学方法就是临床流行病学。

(一) 临床流行病学的定义

有关临床流行病学, 目前尚无统一的定义, 不同学者对临床流行病学的概念及其内涵有不同的理解。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, 解释和观察临床问题的一门方法学。临床流行病学的重要特征是其研究对象为患者群体, 所关心的是患者群体中临床事件 (clinical events) 的概率变化。Sackett 认为临床医学工作者除了需要生物学的基础知识外, 还需要临床流行病学作为一门基础课, 将临床流行病学称为“临床医学的基础科学”。Feinstein 将临床流行病学称为临床研究的“建筑学 (architecture)”, 即临床研究的方法学, 认为临床医生需要用临床流行病学的方法指导临床实践和临床研究。

国内以流行病学家为代表的学者认为临床流行病学是流行病学的一个分支, 是应用流

行病学的原理和方法解决临床诊断、治疗和预后判断等科学研究及医院管理等问题的一门学科;以临床医学家为代表的学者认为临床流行病学既是像其他生物医学一样的临床医学的基础学科,又是进行临床研究和临床实践的科学的方法学。

虽然各家对临床流行病学的定义有各自不同的理解和描述,但对临床流行病学实质的理解应该是一致的,其实质就是应用流行病学的原理和方法研究与评价临床问题的科学。临床流行病学是应用流行病学的原理和方法,通过对疾病的诊断、治疗、预后和病因的研究,为临床决策提供科学依据的学科。该定义具有丰富的内涵:①临床流行病学研究的主要的实践者是临床医务人员。临床医务人员除了需要具有丰富的临床医学知识和临床经验,还需要具有扎实的临床流行病学知识,能够正确地应用临床流行病学的方法解决临床各学科中的实际问题;②临床流行病学研究的对象是患者群体;③临床流行病学研究的内容是各种临床问题,包括疾病的病因、诊断、治疗、预后以及影响因素等,并逐渐扩展到各种临床决策和临床经济学评价等方面;④临床流行病学研究的主线为设计、测量与评价(design、measurement and evaluation, DME)。

在理解临床流行病学的定义时,要避免把 DME 与临床流行病学等同起来。DME 的概念是由加拿大麦克马斯特大学(McMaster University, Canada)首先提出的,当时的出发点是为了培养和提高临床医务工作者的科研能力。但值得注意的是 DME 不是临床流行病学的全部,也不是临床流行病学所特有的内容。DME 是任何科学研究都必须考虑的问题,任何研究都要进行科学的设计,准确的测量和正确的评价。因此,在强调 DME 的同时我们更强调对临床流行病学基本原理的全面理解。临床流行病学强调群体,分布,比较,概率论和数理统计,社会、心理、经济,证据,决策分析和预防为主等理念。

临床流行病学是提供证据者(新的临床研究设计)和应用证据者(科学性地评价已有的证据)必须掌握的重要工具。临床流行病学为产生循证决策所需证据提供科学的研究方法,为决策者正确理解和利用证据提供所需的流行病学知识。因此,临床流行病学是临床医生从事临床医学科学研究和指导临床医疗实践十分有用的方法学,全球范围内都高度重视对临床医学生和临床医生进行临床流行病学知识的教育与培训。

(二)临床流行病学发展史

临床流行病学是 20 世纪发展最为迅速的学科之一。1938 年 Pual 教授首先提出了临床流行病学的概念,20 世纪 70 年代后期和 80 年代初期, Sackett、Feinstein 和 Fletcher 等人共同创建了临床流行病学。1980 年加拿大麦克马斯特大学率先建立了“临床流行病学资源与培训中心(clinical epidemiology resource and training center, CERTC)”;1981 年,美国、澳大利亚也相继成立了培训中心。1982 年在美国洛克菲勒基金会的发起与支持下建立了国际临床流行病学网络(international clinical epidemiology network, INCLEN)。20 世纪 90 年代开始,随着循证医学(evidence-based medicine, EBM)的兴起,临床流行病学得到了飞速的发展。

我国于 1980 年引进临床流行病学的概念,1983 年世界银行贷款在原上海医科大学、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。1989 年成立了中国临床流行病学网(China clinical epidemiology network, CHINA CLEN)。1993 年成立了中华医学会临床流行病学学会。全国现有 2 个地区临床流行病学资源和培训中心(复旦大学和四川大学),8 个临床流行病学组(中国协和医科大学、第四军医大学、中南大学、浙江大学、上

海第二医科大学、中国中医研究院、山东大学、北京中医药大学)。

临床医生与流行病学工作者的密切合作, 促进和推动了临床流行病学的发展。如 AIDS 的发现, 就是临床医生与流行病学家密切合作的例子。

临床流行病学发展简史详见表 1-2。

表 1-2 国际国内临床流行病学发展简史

时间	事 件
国际:	
1938 年	John Pall 首先提出临床流行病学是为临床医生和临床研究者服务的重要的方法学
20 世纪 70 年代后期和 80 年代初期	Sackett、Feinstein、Fletcher 等人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, 创建了临床流行病学
1980 年	加拿大麦克马斯特大学率先建立了“临床流行病学资源与培训中心 (clinical epidemiology resource and training center, CERTC)”
1981 年	美国、澳大利亚也相继成立了培训中心
1982 年	在美国洛克菲勒基金会 (Rockefeller Foundation) 的发起和支持下, 建立了国际临床流行病学网络 (international clinical epidemiology network, INCLEN)。第一期项目: ①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); ②建立了 22 个临床流行病学单位 (clinical epidemiology unit, CEU); ③INCLEN 组织每年召开一次国际学术年会; ④创建了国际临床流行病学网络通讯 (INCLEN Newsletter); ⑤出版发行了《临床流行病学杂志》
20 世纪 90 年代初起至今	INCLEN 进入总体计划的第二期项目 (phase II of the project), 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。为达此目的, 本工作网内各国临床医生、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。”有条件的 CEU 升格为 phase II CERTCs, 称为地区性培训中心, 至今全世界共有 11 所 R-CERTCs
国内:	
1980 年	引进临床流行病学概念
1983 年	世界银行贷款 DME 项目, 13 所院校成立了 DME 组织; 建立了 3 个国家级 DME 培训中心; 20 余所医学院校建立了 CEU
1989 年	召开了首届全国临床流行病学学术会议 成立了中国临床流行病学网 (China clinical epidemiology network, CHINA CLEN); 网络包括了 40 多所院校、研究及医疗机构; 每两年举办一次全国性的学术会议
1993 年	由原华西医科大学倡议、中华医学会审议, 成立了中华医学会临床流行病学学会
1997 年	被 INCLEN 接收为二期 CEU

(资料来源: 黄民主、刘爱忠主编《临床流行病学》, 中南大学出版社, 2004)

第二节 临床流行病学研究常见的设计类型

临床流行病学研究包括描述性研究、分析性研究和实验性研究。描述性研究通过对疾病或临床现象规律性的描述,产生出可供进一步研究的假设。分析性研究和实验性研究通过比较分析能够验证假设。由于实验性研究耗费较大的人力、物力和时间,而且由于伦理学等原因,许多研究课题无法实施。因此,分析性研究在临床流行病学研究中占有重要的地位。

一、病例报告研究

病例报告(case report),又称个案报告,是从医学的角度针对临床上一些罕见的疾病或以前没有的新病种进行全方位的详细的描述,是一种引起医学界注意的重要方法。病例报告可以为进一步研究该病的有效预防、诊断和治疗提供基础信息。重视和加强病例报告,可以提高对新病种的识别能力,缩短诊断周期,对该疾病的防治具有重要的意义。

病例报告需要临床医生有扎实的专业知识和敏锐的观察力。如某医学中心的医生在发现艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)这种新病例的过程中起了关键性的作用。医生们对在此前6个月内来该中心就诊的另外3个与案例中提到的相似病例(共4名患者)的症状、体征等临床资料和性别、年龄等非临床资料进行了详细的描述,并发表在新英格兰医学杂志上,从而引起了美国疾病预防控制中心(centers for disease control and prevention, CDC)的关注,通过医学界的共同努力,该病于1982年被命名为艾滋病。

二、病例分析研究

病例分析(case analysis)研究是利用已有资料对一组(几例、几十例、几百或上千例等)相同疾病的临床资料进行整理、统计、分析、总结并得出结论,能为临床诊治研究提供信息和方向,也是对该种疾病认识深化的过程。病例分析可以用来分析某种疾病的临床表现特征,评价某种预防、治疗措施的效果以及适时地总结临床工作中存在的问题,促进医疗质量的提高。

三、病例对照研究

病例对照研究(case-control study)是一种用于分析暴露和疾病(或临床事件)之间因果关系的分析性研究设计方案,是检验病因假设的一种方法。病例对照研究在早期艾滋病的病因研究中发挥了非常重要的作用,认识这种综合征后5个月内,美国CDC接到了70例艾滋病病例报告,其中50例男性同性恋患者(病例组)接受了调查,同时调查了120例没有感染艾滋病的男性同性恋者(对照组)。两组比较发现艾滋病患者拥有更多的性伴侣,同时梅毒的感染率也高,这些提示艾滋病可能是通过性传播感染的病原体造成的,随后被证明是由人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)引起。

此种设计是一种回顾性的并按照从果到因的时间顺序进行的研究。病例对照研究特别适用于罕见病(或事件)原因的探索并可以调查多个因素与疾病(或事件)的联系,具有省时、省力、省钱的特点。如1971年Herbst等应用病例对照研究方法,只用了8个病例和32