

MEDICINE

实用临床

流行病学

主编 洪军



吉林大学出版社

JILIN UNIVERSITY PRESS

实用临床

流行病學

实用临床流行病学

主 编

洪 军

编写者(按姓氏笔画排序)

于雅琴 孙平辉 孙凤钦 李 波

洪 军 韩中明 盖学良

吉林大学出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

实用临床流行病学/洪军主编. —长春: 吉林大学出版社, 2003.10

ISBN 7-5601-2920-X

I. 实... II. 洪... III. 临床流行病学
IV. R181.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 086412 号

实用临床流行病学

主 编 洪 军

责任编辑、责任校对: 陈 铮

封面设计: 孙 群

吉林大学出版社出版
(长春市明德路 3 号)

吉林大学出版社发行
长春市永昌福利印刷厂印刷

开本: 787×1092 毫米 1/16

2003 年 11 月第 1 版

印张: 19.5

2003 年 11 月第 1 次印刷

字数: 490 千字

印数: 1—2 000 册

ISBN 7-5601-2920-X/R·25

定价: 26.00 元

前 言

临床流行病学是一门新兴的边缘学科,近20年来在国内外得到了飞快的发展,为了适应高水平临床医学人才培养的需要,我们编写了《实用临床流行病学》这本教材。

实用临床流行病学的实质是临床科研设计、测量和评价的方法学。是在当代临床医学研究和医疗实践中,应用流行病学和医学统计学的原理和方法来解决临床科研和实际工作中遇到的具体问题,使之成为理论和实践最完美结合的产物,在促进临床医学的进步和发展起到了重要作用。本书重点介绍了临床科研的实施步骤和影响科研质量的因素、有关病因和危险因素研究的方法、诊断试验的研究和评价、临床疗效和预后研究与评价、循证医学的基本概念、医学文献的评阅标准、临床经济学和社会医学在临床中应用、临床科研中常用的统计方法和计算机统计软件的介绍等内容,适合于医学七年制、医学研究生和临床医师在职培训的必备教材,书后附有实例和习题,便于理论联系实际和对内容的消化吸收。

本书虽然现在才出版,但编者们从事临床医学研究生、医学七年制和本科生的临床流行病学的教学实践已有十几年的历史。在长期的教学工作中积累了大量的经验和素才,根据我校学生的实际情况,编写的内容经过了反复的推敲和修改,并添加了许多最新的内容,因此取名为《实用临床流行病学》。虽然编者们在教材的编写过程中付出了大量辛勤的劳动,但因经验和阅历有限,对临床流行病学这一新兴学科的理解和看法会有不当之处,错误和不足是难免的,衷心希望同仁们批评指正。

本书在吉林大学十五规划教材已立项,编写过程中受到了吉林大学校级有关部门和公共卫生学院领导的大力支持,在此深表感谢。

洪 军

2003年5月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 临床流行病学的发展史	(1)
第二节 临床流行病学的学科特点	(4)
第三节 临床流行病学与 DME	(5)
第四节 临床流行病学在临床医学中的作用和价值	(8)
第二章 临床科学研究	(11)
第一节 临床科研的选题和立题	(11)
第二节 选题、立题的步骤和方法	(13)
第三节 临床科研常用的设计方案	(15)
第四节 影响临床科研质量的因素与控制	(17)
第五节 临床科研设计中存在的共性问题	(30)
第三章 疾病诊断试验的评价	(33)
第一节 概述	(33)
第二节 诊断试验评价的设计方法	(34)
第三节 评价诊断试验的指标和意义	(36)
第四节 提高诊断质量的方法	(46)
第五节 诊断试验正常值的确定方法	(50)
第六节 有关诊断试验文献的评价标准与常见的错误	(51)
第四章 病因及其危险因素的研究与评价	(55)
第一节 病因机制	(55)
第二节 现况研究	(60)
第三节 病例对照研究	(65)
第四节 队列研究	(78)
第五节 有关病因和危险因素研究文献的评价标准	(87)
第五章 临床疗效研究与评价	(90)
第一节 临床疗效评价研究的设计要点	(90)
第二节 临床疗效研究设计的三原则	(93)
第三节 临床疗效研究常见的设计方案	(99)
第四节 疾病防治研究文献的评价标准	(110)
第五节 临床疗效研究论文中的常见错误	(113)
第六节 药物不良反应研究与评价	(114)
第六章 疾病预后研究与评价	(122)
第一节 概述	(122)
第二节 疾病预后研究常见的设计方案与评价指标	(125)

第三节	随访资料的生存分析	(126)
第四节	生存率分析	(130)
第五节	预后研究中常见的偏倚及控制	(133)
第六节	疾病预后研究的文献评价标准	(134)
第七节	生命质量与评价	(136)
第七章	循证医学	(140)
第一节	循证医学概论	(140)
第二节	循证医学证据的来源	(145)
第三节	Meta-分析	(157)
第四节	Meta-分析中的统计方法	(161)
第五节	Meta-分析实例	(164)
第六节	临床过程中的循证医学	(170)
附录 1	Cochrane 协作网的历史回顾	(181)
附录 2	Cochrane 肝胆组发表 Cochrane 图书馆 2001 年 1 期系统综述 及研究方案目录	(184)
附录 3	临床试验报告指南(2000 年修订本)	(185)
第八章	卫生经济学在临床医学中的应用	(187)
第一节	概 述	(187)
第二节	临床经济分析的类型	(189)
第三节	临床经济学评价的标准	(192)
第九章	社会心理因素的研究方法	(194)
第一节	社会心理因素研究的基本内容	(194)
第二节	社会心理因素调查方法	(195)
第十章	临床科研常用的医学统计方法	(200)
第一节	医学统计的意义及基本内容	(200)
第二节	医学统计工作的基本步骤	(202)
第三节	医学统计资料的类型	(203)
第四节	计量资料的统计描述	(204)
第五节	正态分布及其应用	(214)
第六节	计量资料的统计推断	(218)
第七节	计数数据的统计方法	(228)
第八节	医学统计检验中的两类错误	(232)
第九节	多元统计分析方法及其软件包简介	(233)
附 I	统计用表	(240)
附 II	样本含量用表	(244)
附 III	随机数字表	(261)
习题集		(262)
第一部分	临床科研的基本方法	(262)
实习一	临床研究常用的统计学方法	(262)
实习二	疾病频率的测量	(265)

实习三 现况研究	(266)
实习四 诊断试验的评价	(267)
实习五 分析性研究	(268)
实习六 开放型质反应序贯试验	(272)
实习七 临床科研设计	(274)
第二部分 医学文献评价	(277)
一、女性非吸烟者中被动吸烟与肺癌关系的探讨	(277)
二、深圳市居民糖尿病危险因子与Ⅱ型糖尿病发病关系的分析	(280)
三、成都地区女性乳腺癌危险因素的病例对照研究	(284)
四、米力农治疗严重充血性心力衰竭患者的心功能及临床观察	(289)
五、食管粘膜全层吻合——贲门成形术后抗胃食管反流功能的 临床流行病学研究	(292)
六、调整血脂对冠心病预后的影响	(295)
七、恶性肿瘤特异性生长因子(TSGF)对小儿恶性肿瘤的诊断价值	(299)
八、比较复方丹参滴丸与丹参片治疗冠心病心绞痛的疗效	(302)

第一章

绪 论

临床流行病学(clinical epidemiology)是近代临床医学发展起来的新兴学科,之所以叫做临床流行病学是源于它的两个前身学科——临床医学和流行病学。所谓“临床”是因为它为临床问题寻求答案,并以目前所能得到的最佳证据来指导临床决策;之所以称为“流行病学”是因为用于回答这些问题的方法,是由流行病学家们建立发展起来的。在 20 世纪 70 年代,临床流行病学已发展成为临床医学的基础科学。它不仅将现代流行病学和医学统计学融合在一起,还将社会医学和社会经济学等学科的有关理论和方法引入临床医学领域内,从而充实了临床科研的理论和方法,创立了临床工作的新理念。在普及和推广临床流行病学的过程中,使得临床医生从只关心患病的个体诊治,扩大到注重相应患病群体的研究,并试图从群体的角度出发来探讨疾病的病因及危险因素、疾病的诊断、防治和预后的规律,力求研究结果的真实性和可靠性。近 20 余年来,在美国洛氏基金会(Rockefeller foundation)的大力资助和各国临床流行病学专家的共同努力下,这一新兴的学科越来越被广大的临床医师所接受,在指导临床实践工作中取得了令人瞩目的成果。

第一节 临床流行病学的发展简史

临床流行病学这一概念,早在 20 世纪 30 年代由美国耶鲁大学 John Paul 教授首先提出。在他的著作《临床流行病学》中详细地阐明了他的观点,认为流行病学是研究疾病在人群中的分布及其影响因素的,而临床医师是从患病群体入手,来探讨和解决遇到的临床实际问题,流行病学为此提供了非常重要的方法学。这就揭示了临床流行病学与临床医学的内在联系,遗憾的是,在当时没有引起医学界的重视。直到 1969 年 Sackett D L 博士在美国流行病学杂志发表评论,认为临床流行病学是将流行病学和医学统计学的原理方法应用于临床的疾病诊断、治疗和预后研究之中。临床医师不仅应具备不断更新的临床医学知识,而且需要接受流行病学和医学统计学的培训。在以后发表的论著中 Sackett D L 精辟地分析了基础医学、临床医学和流行病学三者之间的关系,认为在解决病人的实际问题时,三者的目标应该是一致的,将流行病学工作者分为临床和非临床是不恰当的。临床医学和流行病学是结伴而生的,流行病学的创始人大多数是临床医师。只是在 20 世纪初,这两个学科才逐渐分离,有了各自的学院、培训课程、杂志和就业机会。近年来,临床医师和流行病学家都越来越认识到,他们的学科是互相关联的,缺少一方必然会限制另一方的发展。克服两者分离的最好办法是发展临床流行病学,即临床医师不仅要掌握临床医学知识,而且能应用流行病学和医学统计学的原理和方法来解决疾病的诊断、治疗和预后等实际问题。Fletcher R H 博士认为,临床流行病

学既然是将流行病学和医学统计学的原理和方法应用于临床日常工作中,以解决临床上遇到的实际问题,临床流行病学应是一门科学解释临床医学研究结论和观察、解决临床问题的方法学。临床医学与其他医学的根本区别在于,研究的对象是患病的群体,关心的是临床事件(clinical events)在病人群体中的概率变化,分析资料时是以完整的个体为统计单位,而不是将组织培养、细胞膜或基因序列作为观察单位。所以,临床流行病学的研究是宏观的,研究的对象是患病的群体。这与动物实验相比最大的区别是,研究对象的个体差异、研究条件的难以控制和容易产生各种偏倚(bias)等。为了提高临床医学研究的真实性和可靠性,必须有科学的研究方法来做保证。因此,Feinstein A R在他的著作《临床流行病学》中,称临床流行病学为临床医学研究的“建筑学”。上述四位世界知名学者的精辟论述,深刻地阐明了临床流行病学的学科特点,为临床流行病学的发展奠定了坚实的基础。

20世纪80年代初,在美国洛氏基金会卫生科学部主任 Kerr White 和 Scott Halstead 医学博士等有关人士的发起和支持下,于1982年建立了国际临床流行病学网络(International Clinical Epidemiology Network, INCLEN)组织。INCLEN的宗旨是:“在最可靠的临床依据和最有效使用卫生资源的基础上,促进临床医学实践,致力于改善人民的健康水平。为达此目的,本网内的各国医生、卫生统计医师及社会学家要共同努力,以建立和维护最佳的医学研究和医学教育的能力和水平,这是致力于改善人民健康的最重要的条件。”INCLEN的第一期项目(phase I of the project)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),为全世界,尤其是为发展中国家培养了大量的高级临床流行病学人才,然后通过他们的努力工作,在本国建立了临床流行病学单位(Clinical Epidemiology Unit, CEU),为普及临床流行病学做了大量的开创性的工作。随着各国临床流行病学工作者的努力和富有成效的工作,这一新兴的学科越来越被广大的临床工作者所接受。INCLEN组织每年召开一次学术年会,并建立了刊物《临床流行病学通讯》,在“通讯”中对临床流行病学的任务和培训目的作了详细、明确的说明。

临床流行病学的任务是:①评价临床证据;②评价筛检指标的效能;③建立评价临床防治措施效果的方法;④对卫生保健措施进行经济学评价。

对临床医生进行培训的目的是:①增强临床医生解释医学文献结论的能力;②为临床医生提供确立诊断、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进行评价;④鼓励临床医师更多地进行疾病因果关系的探讨。

1980年在洛氏基金会的资助下,我国原华西医科大学和原上海医科大学有多名医学教授,参加了在英国剑桥大学为发展中国家的临床医师举办的临床流行病学研讨会,学成回国后,把临床流行病学这一新学科引入他们的母校。在1982年~1983年两校先后派遣多名富有经验的临床医师赴美国、加拿大的临床流行病学培训中心学习深造。这批人才成为我国 INCLEN 和 CEU 的骨干力量。与此同时,在卫生部的领导下,当时的13所部属医学院校接受了世界银行医学教育贷款,其中就包括临床科研设计、衡量与评价(design、measurement and evaluation on clinical research, DME)这一重要项目。在原华西医科大学和原上海医科大学的带动下,13所部属重点医学院校相继成立了临床流行病学教学组织。在卫生部的大力扶持下,在原华西医科大学、原上海医科大学和广州中医学院成立了3个国家级的临床流行病学培训中心,为我国培养了大量的临床流行病学教学骨干和临床流行病学专家,为临床流行病学在我

国的普及与发展起到了人才储备和培养的作用。

1984年4月由原华西医科大学和广州中医学院共同组织举办了第一次全国性的临床流行病学讲习班,13所部属重点医学院校主管教学的校长和专家70余人到会。会上由世界银行首席医学顾问 Dr John Evens 和国际临床流行病学创始人之一的 Dr David Sackett 等9位国际知名专家讲学,这次讲习班拉开了临床流行病学在我国发展的序幕。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、原白求恩医科大学、原同济医科大学、中山医科大学、第四军医大学等多所医学院校相继成立了不同形式的临床流行病学教学单位。在研究生和本科生教学中开设了临床流行病学课程,不少的学校还编写了相应的教材,并对在职的临床医师进行临床流行病学的定期培训。

1988年由原华西医科大学王家良教授首先提出了在我国建立中国临床流行病学网(China Clinical Epidemiology Network, China CLEN)的建议。一方面为了组织全国的力量,促进临床流行病学这一新兴学科的健康发展;另一方面与 INCLEN 接轨,跟上临床流行病学在世界范围内的发展潮流。这一具有远见的合理建议,得到部属医学院校的赞同,上报卫生部很快得到了批准。1989年4月在原华西医科大学召开的首届全国临床流行病学/DME 学术会议上,正式成立了中国临床流行病学网(China CLEN),其中包括以部属重点医学院校为核心的44所院校、科研部门和医疗单位,此时,临床流行病学在我国的发展已初具规模。在 China CLEN 的领导下,有计划、有目的地在国内、外开展了广泛的学术交流,不断引进国外的新知识和新成果。规定每两年举办一次全国性的学术交流会议,培训人才,普及并推广临床流行病学的基础知识,为不断提高我国临床科研设计水平打下了坚实的基础。

1992年在我国临床流行病学发展日趋成熟的条件下,由 China CLEN 主任委员王家良等建议并申请成立中华医学会临床流行病学学会。在卫生部的鼓励和支持下,于中华医学会第二十届常务理事会上这一建议获得了批准。经过精心的筹备,1993年4月在广州举行的第三次全国临床流行病学/DME 学术会议上,正式成立了中华医学会临床流行病学学会。此后,在全国范围内各省、市的临床流行病学分会或学组,像雨后春笋一样迅速成立起来。到目前为止,已有近20个省、市成立了自己的医学会组织,为本学科的建设和发展打下了巩固的组织基础。随着临床流行病学在我国发展的不断壮大,为满足进一步发展的需要,1996年 INCLEN 在我国实施了其总体计划的第二期项目(phase II of the project),同意将原华西医科大学和原上海医科大学的 CEU 上升为 INCLEN 的中国地区临床流行病学资源与培训中心(CERTCs),也称为地区培训中心(R-CERTC),目前世界范围内已有11所 R-CERTC。地区培训中心的工作重点是为临床流行病学的进一步发展,培养具有硕士学位的临床流行病学高级人才。同时,在 INCLEN 认真的考核下,批准在我国新成立了四个 CEU,他们是:协和医科大学、原湖南医科大学、浙江医科大学和第四军医大学。这足以证明我国临床流行病学的发展以达到了一个新阶段。

近十几年来,随着临床流行病学的发展,临床医学领域内又产生了新理念,这就是循证医学(Evidence-based Medicine, EBM)。目前,国际 Cochrane Collaboration 项目、《循证医学杂志》和美国内科医师学院(American College of Physicians)组织的杂志俱乐部(ACPJC)相继建立,他们广泛收集了全球临床科研的成果,进行科学分析、综合和系统评价,提出最新、最佳研究成果(current best evidence)予以发表并推荐临床使用。这一新的发展趋势吹响了向传统经验医学挑战的号角,说明在新的世纪里,临床医学将逐渐远离经验医学逐步走向遵循最佳科学证据的循证医学。

第二节 临床流行病学的学科特点

任何一门科学能兴起、发展和逐步壮大都应有其独特的方面，临床流行病学这一新兴的临床基础学科也不例外。归纳起他的学科特点有如下三点：

一、研究对象的群体观点

每一位临床医师因多年的积累，都有一套自己的工作经验。因此，有时不同工作经历的临床医师，在处理同一个病人时会有很大的差异。总的来说，临床医师关心的是单个病人，他们比较了解自己的病人，并为每个病人的康复和疾病的归转承担着重要的个人责任。由于这些原因，他们多习惯于看到每个病人的独特之处，而不太愿意把病人按其危险因素、诊断和治疗等归为一些大致的类别，也不习惯用概率的方法来判断某事件发生的可能性。加上临床研究的对象是以就诊的个体病例为基础，由于不同等级临床医院的设备条件、医疗水平的差别，使得不同等级医院的就诊病人群体有很大的不同，如医疗条件较好的三级甲等医院的疑难病例和重病人较多。临床医师和临床科研工作者，如只以本院就诊的病人为研究对象来探讨疾病的病因或危险因素、评价某药物或疗法的预防、治疗效果必然会受到偏倚的影响。临床流行病学的研究对象虽然是以个体病例为基础，但是把单个病人的研究放在相同病人的群体背景下加以考虑的。所以，研究的结果可扩大到相应的患病群体，可从医院内的个体病人的诊治扩大到社会人群的防治。如果临床医师能站在人群的高度上来看待疾病发生、发展的规律，可以避免一叶障目、见木不见林的片面观点，使得研究更能得出全面、正确、深入的结论。

二、多学科相融合的特点

临床流行病学有人称它为“床旁流行病学 (bed-side epidemiology)”，其含义是指研究的基地在临床，不受疾病病种和临床专业特点的限制来解决各种临床具体问题，其中包括不明原因疾病病因及危险因素的探讨、疾病的诊断、治疗和预后的研究等。虽然临床实践是本学科的知识源泉，但在研究具体问题时涉及的知识面却很广。首先，临床医学是研究疾病的基础学科，但在探讨疾病病因和危险因素的过程中基础医学知识是不可缺少的。临床流行病学研究的基本方法来自传统的流行病学、医学统计学和概率论学。临床医学研究大体上可分为微观研究和宏观研究两种方法，近年来，由于医学生物技术的迅速发展，带动微观研究的迅猛发展，现已进入了基因研究的分子生物学水平。而临床医学的宏观研究，长期以来停留在简单地描述性研究的低水平上，许多富有远近卓识的临床医学专家，意识到急需从流行病学等学科引进科学的方法学来改变宏观研究的落后状态。在临床流行病学的实际应用过程中，流行病学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，来源于流行病学中的筛检试验的评价方法，但评价的内容有所充实，如似然比和受试者工作特性曲线的应用。加拿大麦克马斯特大学 (McMaster University) 的临床流行病学专家制定的评价有关病因推断、诊断试验、预防、治疗效果和疾病预后等研究的客观评价标准，直到 Sackett DL 教授倡导并已发展成型的循证医学 (evidence-based medicine)。随着医学模式由单纯的生物医学模式向生物、社会和心理医学模式的转变，临床流行病学的方法学又引进了医学社会学和临床经

济学的研究内容,使得临床流行病学的方法日趋完善,逐步形成了现代临床流行病学的理论和方法学。可以说临床流行病学的发展过程,就是不断汲取许多相关学科的精华不断自我完善的过程,也是多学科相互交叉、互相融合的必然结果。

三、强调研究的科学性和结论的真实性

临床流行病学十分强调临床研究全过程的科学性和结论的真实性,这也是临床流行病学的精华所在。在临床研究中,可根据所在医院的具体条件和本人的能力,应用科学的方法进行新的探索。强调科研设计的周密性,努力排除各种偏倚的影响和干扰,确保研究结果的真实性(validity)和可靠性(reliability)。真实性可分为内部真实性(internal validity)和外部真实性(external validity)。内部真实性可通过严密的科研设计、控制偏倚和干扰因素的影响,正确地搜集数据和分析数据而获得。外部真实性是指以抽样研究所获得的结论是否能代表抽样来源的总体,也就是当研究结果推广到总体中其他病例时是否也适用。因此,一项优秀的临床研究结果,不仅需要科学、周密的科研设计来保证其内部真实性,还需要经过实践的检验来验证其外部真实性,在临床研究过程中,这正是临床流行病学所要达到的最完美的状态。

第三节 临床流行病学和 DME

DME 是临床科研的设计、衡量与评价(design measurement and evaluation, DME)的缩写,它是由加拿大 McMaster university 的临床流行病学专家们概括、归纳和总结而成,现已获得国际临床流行病学界的赞同和认可。

一、设计(design)

临床医学研究最基本的出发点是探讨疾病或健康有关的未知问题。首先,应围绕着要探讨的问题,进行周密的科研设计,一个优秀的科研设计是临床科研成功的有力保证。科研设计的内容应包括以下内容:

(一) 确定研究目的建立科研假说

临床医师在日常的工作中会遇到许多亟待解决的问题,可以从阅读有关的医学文献中受到启示而确立研究目的。立题一定要具体、明确、新颖,决不能重复别人的工作,针对提出的问题建立假说,假说并不是瞎说,一定要有科学的依据。科研的全过程,就是充分论证研究者提出的假说的过程。

(二) 研究方案的确定

首先应根据临床研究的课题性质,结合当前临床科研的条件和能力来选择切实可行的设计方案。临床研究的设计方案笼统的可分为描述性研究、分析性研究和试验性研究,不同设计方案的论证强度、适用的范围、局限性和各自的优缺点有很大的差别,研究者一定要全面考虑,选择切实可行的研究方案,确保得出可靠的结论。

(三) 研究对象的选择

重点要考虑研究对象的代表性。临床研究的对象为病人,他可以是来自医院的就诊患者,也可以来自某自然存在的社区人群。从理论上推测,以某种疾病的全部病例为研究对象是最理想的,可以得到全面、完整、准确无误的结果,但实际结果确不尽然,在避免了抽样误

差的同时,却因为调查者和被调查者的人数众多而增加产生系统误差的机会。此外,全部病例来源的总体是一个相对的概念,例如,一个县、市某病的全部病例,对于地区和省来说只是一个样本。所以,在研究对象确定的过程中,必须要考虑纳入标准(inclusion criteria)和排除标准(exclusion criteria)、抽样的方法和抽样误差的大小。研究对象确定后,需根据影响样本量的因素来计算出合适的样本量,以避免因样本量不足造成假阴性的错误结论,或因样本量过大造成不必要的浪费。

临床研究一定要设置合理的对照,才能进行有比较的研究。研究对象的分配,多应用随机法(randomization),对重要的临床特征和影响疾病归转的有关因素,在试验组和对照组间的分布应相对一致,以增强组间的可比性。

(四) 研究因素的确定

临床科研中,因研究目的不同,研究的因素也会有很大的不同。如要探讨不明原因疾病的危险因素,首先要确定研究哪些危险因素,以及确定研究对象暴露危险因素的标准,也就是要明确何谓不暴露、暴露和暴露的不同等级。又如在疾病预防和治疗研究中,需要确定采用哪种防治措施、如何判断防治效果。要进行诊断试验的评价,首先需要确定“金标准”(gold standard)。在疾病预后的研究中,需要确定疾病随访的观察起点等。这些研究因素是临床科研设计的灵魂,必须要有创新性和科学价值,忌盲目地重复别人做过的工作。

(五) 研究资料的收集和处理

人是世界上最复杂的生物体,不仅具有生理、病理和心理的变化,在患相同疾病的群体中,个体间也存在着明显差异。因此,在资料的收集过程中,会遇到很多意想不到的问题。为保证研究结果的真实性,在收集资料的过程中,尽可能地采用盲法,避免人为因素的干扰。在资料的分析过程中,应分清资料的类型,根据医学统计学原理,正确的选择统计学方法。

(六) 临床研究的质量控制

影响临床研究结果的因素很多,有些是可以预见的,可通过严密的科研设计,加以控制使其影响降到允许的范围。有些因素是不可预见的,势必影响研究结果的真实性。常见的影响临床科研质量的因素有:抽样误差、人为的误差又称为偏倚(bias)、试验组与对照组的可比性和研究对象对试验措施的依从性等。为保证研究结果的真实性,这些影响因素必须在研究设计中预先想到,并采取有效的措施加以控制和克服,否则影响一旦产生,即无法加以弥补。

二、测量 (measurement)

测量就是采用定量和定性的方法来衡量和比较各种临床现象。临床试验开始后,试验组和对照组采用了不同的试验措施,经过一段效应期,必然会产生各种临床现象,如病因因子或危险因素所致的疾病的发生和归转;治疗措施表现出的有效、无效和恶化等。这些变化可以通过相应的临床表现和多种实验指标反映出来,以作为评价试验结果的效应指标。

评价试验结果的效应指标可分为硬指标和软指标。一般说来硬指标易于测量,可信度高,如心率、血压、血红蛋白含量、肝功能等。软指标因较难测量而影响其可信度,如病人的疼痛感、恶心、焦虑和疾病预后的生存质量等。临床科研工作者应潜心研究这些数据的测量方法,尽可能地将软指标量化,如疼痛量化表、症状自评量表、焦虑自评量表等,以保证测量的质量。

描述测量质量的基本概念为:真实性和可靠性,又叫准确度(accuracy)和可靠度(reliability)。

(一) 真实性

真实性系指测量结果与被测量事物真值的符合程度；可靠性又称为重复度和精密度。应用硬指标来评价试验结果，其真实性和可靠性的评价较易进行，而软指标测量质量的评价较为困难。对于这类测量指标可从三方面来考虑其真实性：

1. 内容的真实性，是指某个测量方法能在多大程度上把想要测量的内容全部包括在内，而不包含与设想无关的内容。例如，一个测量疼痛的的量表，包括了酸痛、跳痛、烧灼痛和刺痛等问题，而不包括压迫感、痒、恶心等问题，这个量表内容的真实性就较好。

2. 构思的真实性，某种临床现象可用多种方法来测量，用某种方法测量所得的结果与测量同样现象的其他方法所得的结果相比较，判定结果相一致的程度来表明构思的真实性。如研究者用一个测量疼痛的量表得到的测量结果，与出汗、呻吟、打滚、吃止痛药等反映疼痛严重程度表现的相关性如何，表示构思真实性的好坏。

3. 标准的真实性，是应用的测量方法能够确切预测可以直接观察到的临床现象的程度。还拿疼痛量表为例，疼痛有不同的严重程度，用量表测量的结果与一点擦伤的轻微疼痛、一般头痛、消化道溃疡的中度疼痛和胃绞痛的严重疼痛是否相对应。

由于定量和定性的测量指标自身的特点，多数临床医师愿意选择前者，而不愿意选择或避免使用后者，在研究中更是如此。但我们应看到，由于减轻症状、让病人满意或使其感到舒适，也是医疗工作的最主要的结果，也是医师和病人同样关心的中心问题。所以为了能够指导临床决策，临床研究中应包括这样的测量，否则，研究所描述的“医学形象”就会被歪曲。

(二) 可靠性

可靠性是指不同的人用不同的仪器，在不同的时间、不同的地点，反复测量同一稳定现象时，在多大程度上得到相似的结果。可靠性又叫可重复性(reproducibility)。实验室测量的可靠性，可由几个人或用多种不同的仪器反复测量来判定，如症状等定性指标的可靠性，可在不同情况下，不同的观察者描述这些症状的相似程度来确定。

真实性和可靠性的关系，可见图 1-1。从某种测量手段，如实验室检查或问卷调查收集来的大量研究数据的总体平均值来看，可能真实性是好的(准确)，但可靠性并不一定好，因为得到的各次测量结果广泛分散在真实值的周围。相反，一个测量结果可能十分可靠，但却系

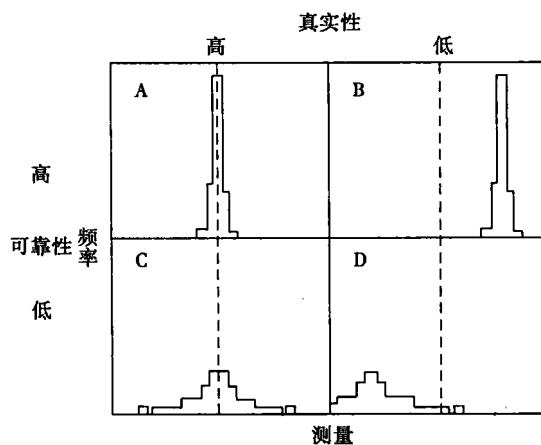


图 1-1 真实性和可靠性

A. 真实性好，可靠性好；B. 真实性差，可靠性好；
C. 真实性好，可靠性差；D. 真实性差，可靠性差。

统地整体偏离真实情况(不准确)。

一项好的测量指标应该既真实又可靠,但在实际工作中,有许多变异可影响研究结果的正确性。常见的变异有测量变异和生物变异两类。测量变异来自测量仪器性能的差别和实验者的操作水平,这种变异可通过改进仪器的性能和认真培训,并严格遵循操作规程来加以控制。当测量不是用仪器来完成,而是凭测量者的经验判定时,变异很难控制。如有 50 份 CT 片,两位 CT 医师的诊断意见不一定相同,即使是同一位医师,在不同的时间读片的结果也可以有差异。有时抽样误差也可导致测量结果的变异,如组织活检,由于病变为非弥漫性,一次活检很难获得阳性结果。生物学变异也相当普遍,同一种疾病,在不同个体身上的临床表现会有差异,同一个体,一项测量指标,在不同的时间测定其结果不一定相同。因此,临床科研者应认清各种测量指标的特点,认真克服影响测量质量的因素,以保证研究结果的准确性和可靠性。

三、评价(evaluation or critical appraisal)

《临床流行病学通讯》中指出:“评价”就是运用科学方法制定出某些规则,运用这些规则来评价各种临床数据(如症状、体征等)、实验室数据(包括实验室及其他各种诊断试验)、各种临床研究的结论(包括各种新的诊断试验和治疗方法、已建立的病因关系以及疾病的预后等),以检验其真实性(validity)和实用性(applicability)。评价是临床流行病学的重要内容之一,加拿大 McMaster 大学的临床流行病学家,系统地总结出针对不同研究类型的各种评价标准,在以后的有关章节将陆续讲解。总之,临床研究结果评价首先要注重研究结果的本身是否对改善人民健康、提高临床医学的水平有价值。在此基础之上,再评价其真实性和实用性。

有关试验结果真实性的评价内容包括:试验设计的科学性,根据研究课题的性质,是否采用了最佳设计方案;对研究中可能产生的偏倚,是否有效地加以克服与控制;对研究对象的来源以及代表性和依从性是否进行了科学的评价。

临床医学是一门实用科学,临床研究的立项,就要考虑到新成果的实用性。一项优秀的科研成果不仅要有其先进性,还要适用于研究对象所代表的人群,并有条件予以推广应用,任何隔靴挠痒的不能给人民带来实际利益的研究都是不可取的。

第四节 临床流行病学在临床医学中的作用和价值

临床流行病学已在世界范围内普及和发展开来,它的实用价值越来越被广大的临床工作者所肯定,对医学生和临床医师科研素质和能力的培养起到了重要作用,为今后的临床研究工作打下良好的理论和方法学基础。临床流行病学对临床医学的价值可大体归纳如下几点:

一、科学地应用医学文献

当今是知识爆炸的时代,新知识和新理念的大量出现,使得知识更新的周期越来越短。哈佛大学医学院院长 Sydney Burwell 博士曾说过:“医学生在学校接受的知识,10 年后其中有一半可能是错误的,而可悲的是没有人能预料哪一半是错误的。”为了不被错误的知识所误导,就需要不断地查阅新的文献资料,以掌握本学科的发展现状和发展趋势,更新知识结构。临床医学文献可分为原始文献和综合文献两种,前者是关于病因的探讨、疾病诊断、治疗和

预后的研究；后者为文献综述、实践指南、决策分析和经济分析等。面对浩如烟海的医学期刊杂志，如何快速、有效地查找到需要的信息是我们面临的实际问题。首先，需要明确要解决的临床问题，带着实际问题尽可能地应用计算机检索、查询专业数据库等多种手段，查到切题的医学文献。对查到的文献进行阅读和评价，以确定文献的使用价值。确定文献使用价值包括三方面的内容：

1. 研究的结果是否真实；
2. 研究的结论是什么；
3. 研究的结果是否能应用于我的病人。

其中，结果的真实性最为重要，表 1-1 和表 1-2 列出关于主要临床研究结果真实性的判断标准。

表 1-1 关于原始研究结果真实性的判断标准

病因学研究	研究对象是否明确？组间基线是否可比？测量方法是否一致？观察时间是否足够长？是否存在剂量-效应关系？
诊断性试验	诊断试验是否与金标准进行独立、盲法比较？研究对象是否包括各类病人和易混淆的病人？
治疗性研究	研究对象是否随机分组？组间基线是否可比？是否盲法判定结果？分析结果时是否包括所有的研究对象？
预后研究	研究对象的代表性如何？随访的起点是否统一？随访时间是否足够长？是否采用客观的指标判定预后结果？是否校正了影响预后的重要因素？

表 1-2 关于综合性研究结果真实性的判定标准

综 述	是否对一个明确的问题进行了综述？所采用的论文入选标准是否合适？
实践指南	是否考虑了所有重要的方法和结果？是否采用科学的过程来识别、挑选和综合现有的证据？
决策分析	对临床重要决策是否进行可靠的决策模型分析？是否应用可靠的证据建立分析前概率和可用性？
经济分析	是否对两种或两种以上明确的方案进行比较？每种方案的预期结果是否均建立在可靠的证据基础上？

根据上述有关医学文献评价标准，对文献的价值给予公正、科学的评定，可以筛选出有实用价值的医学文献应用于临床、教学、科研和卫生决策的制定工作中，让其为我国的卫生事业作出应有的贡献。

二、为临床医学研究提供科学的方法

临床流行病学家发展的临床科研方法，正在世界范围内广泛地普及并指导着临床研究的实践。当前，随着疾病模式的转变，疾病对人类生命和健康的威胁也在不断地变化。当我们想了解疾病对人群在生物、心理、精神、社会和经济等方面所造成的危害和影响时，首先可通过描述性研究，了解有关疾病在不同人群、不同时间和不同地区中发生的频率，如发病率、死亡率、致残率等，以掌握哪些疾病对人群的健康损失最大、危害最重，而这些疾病就是急需研究和解决的重大公共卫生问题。为进一步了解疾病发生的原因和危险因素，多采用分析性研究中的病例对照和队列研究的方法，研究的结果经综合优化后，将最可靠的干预措施在人群中进行前瞻性的再研究和再评价，以验证其对疾病的预防效果，可为疾病的一级预防和二级预防提供可靠的科学依据。为了解疾病的治疗效果，可应用临床试验的方法来进行对比