

面向21世纪高等医药院校教材

# 现代临床流行病学

Xiandai Linchuang Liuxingbingxue

主编 林果为 沈福民



復旦大學出版社

□ 上海研究生教育用书

# 现代临床流行病学

主编 林果为



编写者 (按章次顺序排列)

林果为 朱启镔 王吉耀 范维琥  
沈福民 龚幼龙 金丕焕 赵耐青  
王卫群 王 倩

复旦大学出版社

### 图书在版编目(CIP)数据

现代临床流行病学/林果为,沈福民主编. —上海:复旦大学出版社,2000.2(2002.5重印)  
面向21世纪高等医药院校教材  
ISBN 7-309-03183-0

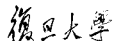
I. 现… II. ①林…②沈… III. 临床流行病学-医学院校-教材 IV. R181.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2002)第021793号

### 现代临床流行病学

林果为 沈福民 主编

---

出版发行  出版社

上海市国权路579号 邮编200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65109143(邮购)

fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

---

责任编辑 傅淑娟

装帧设计 周进

总编辑 高若海

出品人 贺圣遂

---

印刷 江苏句容市排印厂

开本 787×1092 1/16

印张 19.25

字数 468千

版次 2005年3月第一版第六次印刷

印数 15 601—18 700

---

书号 ISBN 7-309-03183-0/R·506

定价 30.00元

---

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

# 序

上海医科大学校长 姚 泰

在近代临床医学研究和医疗工作中,应用流行病学的原理和方法,使之与临床医学研究紧密结合,并使临床医学研究能得到进一步的完善和发展,这就是现代临床流行病学。近十多年来,临床流行病学已日益显示出它的强大生命力,在医学科学研究、医学教育及临床工作中产生了深远的影响。

上海医科大学将临床流行病学作为临床研究生及七年制医学生的一门正式课程已有十余年历史。这本教材是由上海医科大学临床流行病学培训中心的教师集体编写而成的,它的出版将进一步促进本科生、研究生的临床流行病学教学以及继续教育的发展。一个新兴学科的建立和发展决不会一帆风顺,一本新教材的完善也需要经过长期艰苦的多次修改补充。我希望有志于临床流行病学研究的临床医师们继续发扬成绩,开拓求实,不断将本教材修改完善,逐步成为具有中国特点的现代临床流行病学的新教材。

2000年2月1日

# 前 言

林果为

《现代临床流行病学》实为临床科研设计和评价的方法学。本书着重介绍临床科研设计的思路、诊断试验的评价、临床疗效和预后的评定、普查和抽样调查的方法、病因和危险因素的调查、临床科研中的偏倚识别和控制方法、文献评阅方法、临床科研设计报告和论文撰写方法、临床经济学及医学社会学在临床医学中的应用、临床科研中统计分析方法及计算机统计软件的应用等。书后还附有实例讨论供初学者理论联系实际用。

本书是在上海医科大学 1988 年编写的《临床流行病学讲义》基础上重新编写而成的,该讲义在上海医科大学临床研究生、七年制医学生中使用已近十年,深受学生欢迎,并已反复印刷多次,近年来还作为国家级继续教育临床流行病学短训班及住院医师规范化培养的教材。本书是在积累了十多年教学经验基础上修改而成的,增加了不少新的内容,使教材内容更完整。编写者均系上海医科大学临床流行病学培训中心的资深教师,大多曾在美国、加拿大、澳大利亚的国际临床流行病学培训中心获得临床流行病学硕士学位。

本书的编写受到上海市学位委员会的领导和资助,纳入上海市研究生教材建设计划,由 1998 年度上海市研究生教学项目专项经费资助,特此表示感谢。

由于临床流行病学是一门新兴学科,对其内容、范围、性质都可能不同看法,再加上我们经验有限,尤其是结合我国具体情况更有不足之处,因此肯定有错误和不足的地方,希望同道们批评指正。

2000 年 2 月 1 日

# 目 录

## 序 前言

<b>第一章 临床流行病学概论</b> .....	[ 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 在临床各学科发展临床流行病学的意义 .....	[14]
<b>第二章 临床科研的选题和设计</b> .....	[16]
第一节 临床科研的选题原则 .....	[16]
第二节 临床科研设计的重要性和基本类型 .....	[18]
第三节 常用临床科研设计方案 .....	[20]
第四节 临床科研质量的控制 .....	[28]
<b>第三章 普查和抽样调查</b> .....	[31]
第一节 普查的目的 .....	[31]
第二节 普查的方法 .....	[32]
第三节 普查效果的评价 .....	[39]
第四节 变通普查方法 .....	[40]
<b>第四章 临床疾病诊断研究及其评价</b> .....	[42]
第一节 对诊断试验进行评价的重要性 .....	[42]
第二节 诊断试验研究设计的方法 .....	[44]
第三节 诊断试验评价的指标和意义 .....	[46]
第四节 提高诊断试验效率的方法 .....	[58]
第五节 疾病早期诊断 .....	[61]

第六节	诊断试验正常参考值的确立方法 .....	[63]
第七节	诊断试验研究中常见的偏倚 .....	[64]
<b>第五章</b>	<b>临床疗效的评价 .....</b>	<b>[67]</b>
第一节	临床疗效评价的重要性 .....	[67]
第二节	临床疗效评价设计的内容和原则 .....	[70]
第三节	临床疗效评价研究设计的三大要素 .....	[73]
第四节	多中心临床试验 .....	[82]
第五节	对有失访及不依从资料的处理和分析方法 .....	[82]
<b>第六章</b>	<b>病因和危险因素的调查 .....</b>	<b>[87]</b>
第一节	基本概念 .....	[87]
第二节	病因的确定 .....	[93]
第三节	病因研究方法的设计 .....	[97]
<b>第七章</b>	<b>疾病预后的研究和预后的评定 .....</b>	<b>[112]</b>
第一节	疾病预后的概念 .....	[112]
第二节	疾病预后评定方法及其指标 .....	[114]
第三节	疾病预后因素的研究方法 .....	[120]
第四节	疾病预后研究常用设计方案及若干注意事项 .....	[121]
第五节	预后研究中常见的偏倚及其处理方法 .....	[122]
第六节	健康相关生命质量 .....	[124]
<b>第八章</b>	<b>临床经济学评价 .....</b>	<b>[126]</b>
第一节	临床经济学的概念与重要性 .....	[126]
第二节	成本的种类及其测定方法 .....	[129]
第三节	成本及其效果经济学评价的要求 .....	[130]
第四节	临床经济学分析评价的类型 .....	[131]
第五节	临床经济学评价的标准 .....	[138]
<b>第九章</b>	<b>社会心理因素的调查方法 .....</b>	<b>[140]</b>
第一节	社会心理因素调查的基本内容 .....	[140]
第二节	社会心理因素的调查方法 .....	[142]
<b>第十章</b>	<b>临床科研中常见的偏倚及其防止方法 .....</b>	<b>[157]</b>
第一节	概述 .....	[157]
第二节	临床科研中常见的偏倚 .....	[162]
第三节	偏倚的防止和处理 .....	[178]

<b>第十一章 临床科研统计方法的选择、解释和常见错误</b> .....	[182]
第一节 临床科研统计方法的选择 .....	[182]
第二节 统计结果的解释 .....	[202]
第三节 临床科研中统计方法应用上常见的错误 .....	[207]
<b>第十二章 计算机在临床流行病学研究中的应用</b> .....	[211]
第一节 STATA 软件常用操作命令摘要 .....	[211]
第二节 举例应用 .....	[213]
<b>第十三章 临床医学中的依从性</b> .....	[225]
第一节 临床依从性的基本概念 .....	[225]
第二节 衡量依从性的方法 .....	[226]
第三节 改善依从性的对策 .....	[230]
<b>第十四章 循证医学、Meta 分析和 Cochrane 协作网</b> .....	[232]
第一节 循证医学 .....	[232]
第二节 Meta 分析 .....	[236]
第三节 Cochrane 协作网 .....	[242]
<b>第十五章 怎样阅读、评价和利用临床医学文献</b> .....	[244]
第一节 阅读、评价和利用临床医学文献的步骤 .....	[244]
第二节 有关诊断试验文献的评价和利用原则 .....	[246]
第三节 有关治疗效果的文献评价和利用原则 .....	[251]
第四节 有关预后研究的文献评价和利用原则 .....	[258]
第五节 有关病因研究文献的评价和利用原则 .....	[261]
<b>第十六章 临床科研设计报告书、论文和综述的撰写</b> .....	[266]
第一节 临床科研设计报告书的撰写 .....	[266]
第二节 论文的撰写 .....	[272]
第三节 综述的撰写 .....	[277]
<b>附录 实例练习</b> .....	[282]



临床流行病学(clinical epidemiology)是在 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。近十余年来,经过 Sackett DL、Feinstein AR 和 Fletcher RH 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。我国系 1980 年引入该学科,经过十余年来我国临床流行病学工作者的艰苦工作,在卫生部和中华医学学会的领导下,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,显示出了巨大的生命力。

## 第一节 临床流行病学发展简史

### 一、国际临床流行病学网络的建立和发展

临床流行病学在 1938 年由美国耶鲁大学 John 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的,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,临床流行病学家从病人中着手研究问题。经历了三十多年,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 Sackett DL、Feinstein AR 和 Fletcher RH 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。Sackett DL 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,他认为在本世纪中叶,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,能解决病人存在的实际问题,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,不能直接为病人解决实际问题。如何解决这个问题,使临床研究能更深入的发展?他认为只有发展临床流行病学,使直接为病人服务的临床医师,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,才能使临床研究获得深入发展。Fletcher RH 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。他认为临床流行病学区别于其他医学的最重要特征是其所研究的对象是病人群体,而不是动物,其所关心的是病人群体中临床事件(clinical events)的概率变化,分析临床事件是以一个完整的人体作为统计单位,而不是人体中神经递质、组织培养、细胞膜及基因序列作为观察单位。因此临床流行病学是宏观研究临床问题的科学。临床研究是在病人间进行,有别于动物实验,许多研究条件难以控制,经常发生各种偏倚(bias)。要提高临床医学研究的水平,必须要有科学的方法学,因此 Feinstein AR 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 Sackett DL 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,Sackett DL、Feinstein AR 和 Fletcher RH 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, INCLEN)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、多伦多大学及澳大利亚的纽卡斯尔大学。5 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材,据统计至少在 400 名以上,然后通过他们在 22 个国家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 2 所大学,就是上海医科大学和华西医科大学。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,在研究生和在校学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 INCLEN 的要求,每所 CEU 是由 6 位临床流行病学家(即经 INCLEN 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 位高年辅助人员组成的功能组织。在各国 CEU 的积极努力下,INCLEN 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, SEACLEN),中国临床流行病学网络(China Clinical Epidemiology Network, CHINACLEN)等。INCLEN 组织每年召开学术年会一次,并建立了通信刊物(INCLEN 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。为达此目的,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 phase II 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,我国的上海医科大学和华西医科大学两所 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上海医科大学和华西医科大学。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 年的临床流行病学培训,这批高年资医师学成回国后就成为上海医科大学和华西医科大学建立 INCLLEN CEU 的骨干力量。与此同时,在卫生部的领导下,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,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 phase I 的培训中心以及上海医科大学、华西医科大学经 INCLLEN 培训的高年资临床医师。此后,上海医科大学和华西医科大学在 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,华西医科大学建立了正式临床流行病学教研室,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,北京医科大学、协和医科大学、湖南医科大学、山东医科大学、中国医科大学、中山医科大学、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。并对研究生和本科生开设了临床流行病学课程,不少院校还编写了相应的教材,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 月在卫生部直接领导下,由华西医科大学和上海医科大学发起,在成都召开

了首届临床流行病学/DME学术会议,在会议期间成立了 CHINACLEN,选举华西医科大学为执行委员会主任委员单位,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。执委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。第二届临床流行病学/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,经中华医学会第二十届常务理事会第 12 次会议审议,同意组建中华医学会临床流行病学学会,并在 1993 年 4 月在广州举行的第三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,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。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材奠定了基础。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 所有条件的医学院校成为 INCLLEN phase II 的 CEU(协和医科大学、湖南医科大学、第四军医大学和浙江医科大学),至此 INCLLEN 的 CEU 在我国已有 6 所大学,上海医科大学和华西医科大学两所 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材。1997 年卫生部批准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。

## 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的关系

临床流行病学的基础是临床医学,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病人应用;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。

临床流行病学是一门临床医学的基础课,这是 Sackett 教授提出来的,我们如何来理解它的含意?大家都知道过去的临床医学是建立在单纯的生物医学的基础上,因此一提到基础课就想到解剖学、生理学、病理学、药理学等,但临床医师面临的问题十分复杂,因为临床医学的研究对象是病人,除了生物医学外,社会、心理甚至经济都对临床工作有影响,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,价格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,和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、临床经济学及医学社会学,因此在临床流行病学发展过程中还需要依靠流行病学家、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也是否是适用的,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,以促进近代临床医学的发展。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,系由加拿大 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。科研设计的内容应当包括下列内容。

**1. 科研目和科研假设的确定** 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** 要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,根据论证强度排列,最强是随机对照试验,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

患该病的所有病人,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,还需要计算样本大小,应根据有关研究设计的假设条件以及拟订的 $\alpha$ 错误及 $\beta$ 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需要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** 如进行干预研究需要设计干预试验的方法,危险因素的研究需要确定暴露于危险因素的标准,诊断试验的评价需要确定选择哪种检查项目作为金标准,疾病预后的研究需要决定在病程的哪一点作为观察的起始点等,这些都必须要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** 临床研究的对象是病人,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要客观,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(bias)。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。

## 二、测量

测量(measurement)系用定量的方法来衡量和比较各种临床现象,包括:①疾病发生的频数,如发病率、患病率等;②疾病的后果,如死亡率、病死率、致残率以及并发症的发生率等;③症状和体征,如呼吸困难的程度:轻、中、重,扁桃体肿大的程度:I、II、III度,下肢水肿

程度: + ~ +++++ 等;④疾病造成体力和精神上的影响,如恶性肿瘤病人治疗后的生存质量(quality of survival)的测定等;⑤预后估计,如预后指数的测量等;⑥各种实验室数据的测量如血清胆固醇的量,心电图 Q 波深度和宽度,中性粒细胞碱性磷酸酶积分等;⑦卫生经济学分析如成本—效果分析(cost effectiveness analysis)等。各种临床现象的测量在临床科研中具有重要意义,临床科研离不开临床测量。

临床测量所获得的各种数据,有硬数据和软数据之分,有些数据比较容易测量,如上述各种疾病分布频数,某些症状和体征改变如心率、血压、体重等,以及费用消耗等,这些数据称为硬数据;而另一些数据则较难测量,如病人的主观感觉疼痛、恶心、忧虑以及肿瘤病人治疗后的生存质量等,这些数据称为软数据。临床流行病学家就要研究这些数据的测量方法,例如评价治疗关节痛药物的疗效,就需要有某些量的概念来衡量疼痛。对软数据常用问卷调查,采用积分方法进行测量,如疼痛的测量可以为“轻微的疼痛不影响工作”,“疼痛可以忍受”,“疼痛剧烈要在床上打滚、出冷汗”,不同程度的疼痛给予一定量积分,然后来进行比较。从统计学的角度还必须了解数据的种类:定量数据、等级数据和名义数据,还要知道数据的分布是正态分布或非正态分布,因为不同的数据采用统计处理的方法不同。

临床科研所获得的各种数据,研究者务必弄清其确切的含义以及数据的性质,不能误用,例如国内临床杂志所发表的论文常错用发病率和患病率的概念,错用死亡率与病死率的概念,误用率与构成比也是经常发生的。

描述测量的质量有两个概念:真实度和可靠度。真实度系指测量结果与测定事物的真实情况符合的程度;可靠度又称重复度和精密度。不论是用仪器测定或临床医师和研究者凭检查时自己感觉判断的,都应考虑其真实度和可靠度。

临床研究者必须研究临床测量所出现的各种变异,因为这些变异常影响科研结果的正确性。根据变异的来源不同可分为测量变异和生物学变异两类。测量变异来自测量仪器的性能差别和观察者的操作效能差别,这种变异可通过改进仪器性能和通过仔细操作并严格遵循操作规则而减少,但当测量是以凭检查者自己判断而不是用仪器时,变异则比较难控制,如 X 线片的读片,有时两位放射科医师意见不一致,即使同一位放射科医师不同时间读片也可不相同。有时抽取样本大小也可发生变异,如肝活检所取得的样本仅占肝脏的极小部分,如肝脏病变为非弥漫性者,则一次活检并不一定能获得阳性结果。生物学变异也相当普遍,不同个体之间的变异,同一个体不同时间所测定的结果不一定相同。如要评价一种新的治疗室性过早搏动药物的临床疗效,单凭用药前用药后两次有关心率、心律的记录进行比较下结论是非常容易获得错误结论的,因为室性过早搏动自然发生的频率可能在不同日期或一天内不同时间有所差别。

### 三、评价

评价(evaluation or critical appraisal)是 DME 重要的组成部分。《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(如症状和体征等)、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)。加拿大 McMaster 大学的临床流行病学家系统地总结了各种评价规则,现分述如下:



## 1. 如何评价有关介绍新的诊断试验的文章

(1) 是否与标准的诊断方法进行盲法对比? 新的诊断试验是否有价值, 应与标准诊断方法(所谓金标准)进行对比。标准诊断方法系指活组织检查、手术、尸体解剖、长期追踪或其他可靠的方法。例如胆石症的诊断, 公认的诊断标准当然是外科手术, 现在用 B 型超声波代替静脉胆道造影, 就必须与手术诊断来比较, 才能判断。并且在判断试验结果是阳性或阴性要采用盲法, 即判断试验结果的医师应当不知道谁是病人, 谁是对照。最后用四格表将结果进行分析对比。

(2) 研究对象是否包括轻的、重的、治疗过的、未治疗过的以及患有极易混淆的疾病的病例? 对新的诊断试验进行评价, 研究对象包括轻的、重的、治疗过的、未治疗过的病例, 并且还要包括患有易混淆疾病的病例。例如报道应用放射免疫法测定血中  $T_3$ 、 $T_4$  浓度诊断甲状腺功能亢进, 应当看文中所选用测定对象是否包括典型甲状腺功能亢进、不典型甲状腺功能亢进以及与甲状腺功能亢进有类似临床表现的神官能症, 如对  $T_3$ 、 $T_4$  诊断甲状腺功能亢进的诊断价值是从上述研究对象中获得的, 并且对上述对象的诊断和鉴别诊断具有特异性, 就说明  $T_3$ 、 $T_4$  测定是种较好的诊断试验。

(3) 是否讲清了病例和对照组的来源? 由于三级医院专科门诊和地段医院的普通门诊, 某些特殊疾病的患病人数有很大的差别。而且可供选择的病例数也会有很大差别。例如报道肾动脉造影对青年人高血压患者中的诊断价值, 如研究对象选用三级医院高血压专科门诊中原因不明的青年高血压患者, 则诊断价值很大, 因为在专科门诊中这类病人经肾动脉造影, 可查出大约 1/10 肾动脉狭窄者, 如放在地段医院普通门诊选用同样的高血压病例, 其诊断价值就不高, 因为在这类病人中查出肾动脉狭窄者寥寥无几。同样对照组的来源也必须交待清楚, 是实验室工作人员, 或是医学生等。

(4) 该诊断试验的重复性, 即精确性以及测量变异是否作了描写? 介绍诊断试验的文章, 必须要描写该试验的真实度和可靠度(即重复度), 报告有否测量变异, 操作者的技术水平如何。例如超声诊断, 不同水平操作者, 其诊断结果不尽相同。

(5) 正常参考值的确定是否合理? 是否可靠? 文章必须说明“正常”的含义, 如“正常”的含义不同, 可直接影响正常值的数据。一般正态分布的数据, 正常值为平均值  $\pm 2s$ , 包括 95% 正常范围, 双侧 2.5% 为不正常。非正态分布的数据, 可用中位数和百分位数表示。采用上述方法表示正常值的缺点是所有的疾病其患病率均相同, 而事实上是不可能的。采用诊断试验检测有病人群和无病人群, 测定数据常有重叠(图 1-1), 故一般以虚线  $N$  点表示正常值的上限, 并应确定一个  $Z$  点, 表示超过此数值则必须要进行治疗。如虚线移至  $X$  点,  $c$  近于 0, 灵敏度为 100%, 诊断的病例数最多, 但其中包括一部分正常人。反之如将正常值提高到  $Y$  点, 则  $b$  近于 0, 特异度为 100%, 也就是高于  $Y$  值的才是病人, 则必然有一部分病人被划入正常范围内。

(6) 如诊断试验系作为一组试验(平行试验或系列试验)之一应用于临床者, 除测定该组试验总的诊断价值外, 还应测定该试验在该组试验总的诊断价值中占多少价值。因为在平行试验或系列试验中, 一个试验是不能全面反映疾病的全貌的, 在很多情况下, 某种试验只能反映疾病的一个方面, 如检查深静脉血栓形成时, 可用  $^{125}\text{I}$  标记纤维蛋白原静脉扫描、阻抗体积图(impedance plethysmography)和静脉造影 3 种方法。静脉造影是“金标准”, 而阻抗体积图对诊断近端静脉栓塞较敏感, 而静脉扫描对诊断远端栓塞较敏感。如用阻抗体积图和