

主编 · 王家良

第三版

临床流行病学

—— 临床科研设计、测量与评价

LINCHUANG
LIUXING
BINGXUE

上海科学技术出版社

临床流行病学

临床流行病学是流行病学在临床医学中的应用

临床流行病学

临床科研设计、测量与评价

(第三版)

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、测量与评价/王家良
主编.—3版.—上海:上海科学技术出版社,2009.12
ISBN 978-7-5323-9911-6

I. 临... II. 王... III. 流行病学 IV. R18

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 111374 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路71号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 35.5

字数:180千字

1990年9月第1版 2001年8月第2版

2009年12月第3版 2009年12月第5次印刷

ISBN 978-7-5323-9911-6/R·2689

定价:78.00元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

本书第三版的出版作为——

中国临床流行病学网成立

二十周年的献礼！（1989—2009）

内容提要

临床流行病学是以临床医学为基础的、多学科交叉结合的临床基础科学。是从群体的层面,采用量化的科学方法对临床疾病研究的现代临床研究方法学,是创造临床最佳研究成果的有力工具。本书系统科学地阐述了根据国家疾病负担的状况如何确立研究课题、选定研究的重点、进行科学的设计、选择最佳与可行的研究设计方案、定量地选择合格研究对象、确立最佳的试验与对照性干预措施、选定科学测量的终点指标及其合理的统计分析方法等,制定防止偏倚因素干扰的方法,以确保研究的真实性和可靠性。再结合临床病因、诊断、治疗、预后、生存质量、临床经济以及临床决策等研究,在如何进行具体科学设计与评价方面,更予以深入地阐述,有利于读者联系实际,以指导自己的临床科研与医疗实践。

此外,本书在现代医学科技信息资料的收集、整理、质量的严格评价、综合分析以及知识的科学管理与运用和学术论文撰写方面,进行了一些新的系统论述,为读者吸收最佳知识(证据),以及进一步地创新与发展新知识提供十分有力的工具。可作为全国高等医学院校开设临床流行病学课程的教师参考书,临床医生和临床医学研究工作者从事临床科研的工具书,以及临床医学各个专业的研究生学习教材。

主 编 王家良

副主编 许良智 魏 强 康德英

编写组成员 (以姓氏笔画为序)

王 波 第四军医大学
王小钦 复旦大学医学院附属华山医院
王吉耀 复旦大学医学院附属中山医院
王觉生 四川大学华西医院
王家良 四川大学华西医院
王滨有 哈尔滨医科大学公共卫生学院
史宗道 四川大学华西口腔医学院
许良智 四川大学华西第二医院
李 静 四川大学华西医院
李宁秀 四川大学华西公共卫生学院
李良寿 第四军医大学
李绍忱 山东大学公共卫生学院
陈 彬 四川大学华西公共卫生学院
陈世耀 复旦大学医学院附属中山医院
陈英耀 复旦大学公共卫生学院
林果为 复旦大学医学院附属华山医院
赵家良 北京协和医学院
郭新峰 广州中医药大学
康德英 四川大学华西医院
赖世隆 广州中医药大学
雷秉钧 四川大学华西医院
魏 强 四川大学华西医院

学术秘书 康德英 洪 旗

前 言

(第三版)

近 10 多年来,临床流行病学在国际临床医学领域的发展更加令医学界重视,其亮点更加令人耀眼,促进临床医学发展的贡献更加突出!主要表现在:

第一,临床流行病学的研究方法学,被公认为指导临床研究的最为合理的方法学。

第二,临床流行病学对临床科研质量的评价标准,被国际顶级医学杂志,Cochrane 协作网,ACP 杂志俱乐部,BMJ 的 *Clinical Evidence* 等所应用,作为研究论文质量评价的标准。

第三,临床流行病学研究方法学的精髓,被国际医学期刊组织接受,并发展制订了国际临床医学研究报告的统一标准 CONSORT Statement,现被广泛应用。

第四,临床流行病学的理论知识与方法学用于指导临床实践——应用最佳证据于临床医疗的诊治决策,发展了循证医学(evidence based medicine),越来越受临床医学界的欢迎。

第五,世界卫生组织针对以上主要的贡献,于 2004 年在全球卫生研究论坛大会的专题文件中,对临床流行病学给予了极高的评价,指出“临床流行病学的建立及其在群体水平对疾病的研究和临床干预,作出了十分惊人的贡献,其创造性地在群体水平所建立的量化测量疾病的研究方法,使之在各种群体水平上能够可信地评价干预治疗的结果”。

我国临床流行病学的创建与发展,业已经历了 20 余年的艰辛旅程,对促进我国的临床医学的研究、高等医学的教育和人材培训,以及促进循证医学实践,都发挥了积极的作用,并且也获得了一些可喜的成果,但是与国际水平相比,虽然具有发展同步性的特点,但仍有一定的差距,为此,本书第三版的撰写,力争在学术理论水平与方法学上,继续保持先进性、科学性和实用性,与时俱进地汲取了国际新进展的最佳成果(证据),特别是联系了我国的临床研究实际以及国家几个“五年计划”对重大疾病研究的某些经验,作了颇大的丰富与更新发展,以不让同道们公认本书乃我国本学科经典之著所失望,为此:

第一,鉴于临床对某些复杂的重大疾病难以单一性干预的研究需要,创新地增写了“综合性干预研究方案的设计”。

第二,鉴于人类社会环境及全球生态环境的变化,时有突发疾病(公共卫生事件)的发生,临床医生为应对或研究,需要结合临床实际具备有关公共卫生的知识和技能,为此,从临床医学角度增编了“突发公共卫生事件的研究与干预”。

第三,鉴于当代“知识爆炸”,为了汲取精华,弃其糟粕,取其最佳证据用于医疗决策和创新,特增编了“医学文献评价要素”一章,有助于读者从知识的真实性、重要性和实用性的角度,以批判性的方式择优所取知识,防被误导;同时还新编了“知识的科学管理”一章,从临床专业文化的角度,如何科学积累、管理与应用有用的知识,指导临床医学实践。

第四,为了与国际更好接轨,促进医学成果的国际交流,在医学论文撰写方法的专章中,系统扼要地介绍了 CONSORT Statement,帮助读者如何更好地撰写临床医学论文。

2 前 言

为了适应学科发展的需要,我们在第三版编写中,除新邀了我国著名的学者北京协和医院赵家良教授外,还诚邀了一些本专业国内年轻有为的精英,壮大和发展了编写队伍,通过集体的努力,使得本书更加充实和完善。本书可作为全国高等医学院校开设临床流行病学课程的教师参考书,临床医生和临床医学研究工作者从事临床科研的工具书,以及临床医学各个专业的研究生学习教材。诚然,鉴于知识的局限性和学术水平的因素,谬误之处,坦诚地期望同道们批评指正。

在本书第三版的编写中,正遇到 2008 年 5·12 四川大地震,在十分困难的情况下,得到了四川大学华西医院领导的关怀与支持,同时也得到上海科技出版社的热情关心,仅致以崇高的致谢!

全书文字资料的录入与图表绘制和内容编排,全赖于学术秘书康德英和洪旗两位老师的夜以继日和创造性的奉献,仅致以诚挚的感谢!

王家良

中华医学会临床流行病学分会 名誉主任委员
中国临床流行病学网

2009 年 5 月

于四川大学华西医院

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(附件1、2、3)。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、医疗及医学人才培养的理论性、实践性和实用性,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5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的较为全面的认识;

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药学、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。

为了进一步地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原中华医学会原常务副会长曹泽毅教授的热情关注与鼓励(附件4);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、上海科学技术出版社的滕淑安编审、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委员会(INCLEN)委员
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

前 言

(第一版)

临床流行病学是 70 年代后期,在国际医学领域里发展起来的一门新型临床医学基础学科,它是现代医学适应于当代科学技术革命及经济高度发达和人类要求更加健康的产物。本学科对于改进临床医学的研究、教学和医疗,推动临床医学的发展,具有重要的意义。

现阶段的医学模式,正从传统的生物医学转为社会—心理—生物医学模式,临床医学必然会以医院为基地,面向社会与人群,扩大其服务的对象和范围,对为害人类健康的疾病,逐步地从单纯的医院内的诊治,转向人群中特定的患病群体,对疾病的病因、危险因素、诊断、防治以及疾病的预后等一系列的问题,进行综合性研究,以期达到全面深入地认识与掌握疾病的发生、发展和转归的规律,并探讨早期诊断和有效防治措施,不断地改进临床诊治和提高临床医学水平,并通过医学服务,从根本上改善人类的健康,保护劳动力,促进社会生产的发展。在如此重任的面前,传统的单纯的医院内临床医疗方式,显然是无能为力的。这就导致了以临床医学为基础的,多学科的互相渗透和协作的发展,于是创立了临床流行病学这一新型学科和相应的临床研究方法学。

临床流行病学的兴起,已为国际医学界所注目,在 1982 年,正式成立了国际临床流行病学工作网(International Clinical Epidemiology Network,简称 INCLEN)。世界卫生组织(WHO)也给予了大力支持,现有 5 个国际培训中心,成员单位遍及 18 个国家,且仍在继续发展中。我国华西医科大学及上海医科大学参加了 INCLEN,成为该网的最早的正式成员单位之一。

我国于 1980 年开始引进了该学科,卫生部将其列入了世界银行医学教育贷款的重点项目之一;我国有关医学院校自 1983 年开始,先后对临床研究生及医本科生开设了临床流行病学课程。在卫生部科教司和贷款办公室的领导与支持下,由华西医科大学和上海医科大学面向全国高等医学院校和科研单位,举办了多期的正规学习班,培训了本学科的大量的医学教育和科研骨干力量。同时在国际上开展了广泛的学术交流,取得了良好的效果。在此基础上,于 1989 年 4 月,由华西医大负责筹备并协同上海医大,北京医大,中国协和医大,中国医大以及广州中医学院负责组织召开全国首届临床流行病学学术会议,广泛地交流了学术成果与工作经验,讨论了本学科的发展战略,并在卫生部科技司和贷款办的直接领导下,建立了全国性的学术组织——中国临床流行病学工作网,全国已有 44 所医学院校,医学研究所和医院参加。这将是本学科在我国发展的重要里程碑!全国的专业技术力量凝聚一体,无疑将会闪烁智慧之光,并不断释放出巨大的科技力量,为推动我国临床医学的现代化,促进人民的健康事业作出相应的贡献。

为了适应在我国健康地发展临床流行病学的需要,本书的作者们通过在国际临床流行病学培训中心系统正规的培训,吸收、消化并引进了临床流行病学的精华内容,结合我国的

临床医学科研、教学和医疗的实际,经过多年的反复实践和经验的总结,编著了本书。

本书的核心内容,强调了在临床医学的研究、医疗和教学的实践中,学会应用现代临床科研的方法学——临床科学研究的设计,衡量和评价(design, measurement and evaluation,简称DME),以提高自己的科学研究质量和学术鉴别批判能力,提高科研、教学及医疗水平。

因此,全书以临床科学研究为主线,贯穿了临床流行病学的原则和方法,详细地论及了临床科研中所涉及的疾病发病的病因、危险因素、诊断、防治、预后及卫生经济学等重要方面的内容和研究设计原则、方法以及评价的标准;较深入地讨论了为保证研究和医疗的质量,必须认识、分析和防止多种偏倚干扰因素的影响,确保研究结果的可靠性和可重复性,以及研究结论的真实性和可信性;根据研究课题的不同性质,系统地论述了按照科学性和可行性的原则,如何抉择与运用各类研究设计方案;为了对所获得的研究结果进行科学的分析和评价,得出可信度较高的研究结论,还重点扼要地联系临床实际,介绍了合理的临床及统计学的分析评价方法;为帮助读者合理地选择研究课题,系统地介绍了选题、立题的原则以及高效率地利用和阅读医学文献的方法,以准确地掌握科技信息,明确发展趋势;最后,还结合科研实际,介绍了如何书写研究计划,以及文献综述和论文撰写的原则与方法等。如果读者能够读完全书,并结合自己的实践加以应用和验证的话,无疑是可以达到提高学术水平的目的。

本书的主要对象为临床各科医生、从事临床医学研究的研究人员、高等医学院校临床教师以及临床医学各科的研究生,也可作为医学本科生临床流行病学教学参考书。

在我国,临床流行病学的发展,除了得到我国卫生部的大力支持、关怀和正确指导而外,还得到了国际临床流行病学工作网、美国洛氏基金会(Rockefeller Foundation),特别是医学部前任及现任主席 Drs Kerr White 及 Scott B. Halstead 在专业建设及专业骨干培训方面所给予的大力资助。此外,加拿大麦克玛斯特大学(McMaster University),澳大利亚新堡大学(University of Newcastle)和宾夕法尼亚大学(University of Pennsylvania)等三个国际临床流行病学培训中心,特别是临床流行病学创始人之一,著名的国际临床流行病学家、内科教授 Dr David L Sackett 等,更是为在中国发展临床流行病学倾注了大量的心血,除了在加拿大担任了我们许多医生的导师外,还先后六次来我国进行学术访问,结合了我国的临床医学实际,在科研、教学和医疗实践中,进行了十分可贵的具体学术指导,不断地向我们提供新进展的学术资料,可谓尽心尽力,全心全意。本书的问世,将作为献给关心、支持和帮助在我国发展临床流行病学的国内外朋友们的一份珍贵礼品!

此外,本书的统计学部分,蒙华西医大卫生统计学教研室教授祝绍琪审阅;何劲松、万朝敏等同志辛勤地输入计算机全书资料;陈彬副教授还担负了全书制图工作,特此致谢。

中国临床流行病学工作网
执行委员会主任委员

王家良(华西医科大学)

1989年8月

目 录

第一章 绪论	1
一、临床流行病学发展的简史	1
二、临床流行病学的国际学术地位与贡献	3
三、临床流行病学的特点	4
四、临床流行病学的任务	4
五、临床流行病学研究的方法学	5
六、临床流行病学对临床医学的作用和价值	8
第二章 疾病负担与国家基本健康问题	10
第一节 疾病负担的概念	10
第二节 我国及全球疾病负担现状	10
一、我国疾病负担现状	10
二、全球疾病负担现状	11
第三节 测量疾病负担的指标	11
一、发病指标	12
二、死亡指标	13
三、残疾失能指标	13
第四节 疾病负担的调查方法	18
一、疾病负担的调查方法	18
二、应用疾病负担的指标测量疾病危害的类型与程度	21
第五节 国家基本健康问题的研究	22
一、国家基本健康问题的确立	22
二、确定卫生研究重点的依据和方法	25
第三章 临床科研选题与立题的原则与方法	31
第一节 临床医学研究立题的特点	31
一、临床研究对象与条件的复杂性	31
二、临床研究有别于基础医学的研究	31
三、临床科研的实用性与渐进性	32
四、临床医学研究的大众性与稀少性	32
第二节 确定临床研究重点的方法	32
一、选定相关人员,建立研究重点设定的小组	33

2 目 录

二、分析健康状况与卫生系统的服务和研究资源与水平	33
三、确定重点研究的领域	33
第三节 选择与确定临床科研的课题	34
第四节 立题研究的重要内涵	35
一、充分地掌握研究课题的最新、最佳信息	35
二、研究的问题要明确具体	36
三、研究的设计方案与方法要科学可行	36
四、干预措施应有科学性和创新性	36
五、要考虑研究对象的来源和数量的要求	36
六、要预测研究的效果与效益	37
七、可行性	37
八、医德	37
九、经济支持	37
十、研究期限规定	37
第五节 立题研究的评价标准	38
一、研究的课题是否属于国家或地区确定的影响人民健康的重要问题	38
二、研究课题的目的与科学假设要解决的重点问题是否确切	38
三、是否掌握了研究课题所涉及的最新研究信息	38
四、研究的课题是否具有创新性	38
五、课题执行时的可行性如何	38
六、预期效果的估价	38
七、医德如何	39
第四章 医学文献的检索、评价与应用	40
第一节 医学文献的检索	40
一、医学文献检索的概论	40
二、常用检索工具的特点	42
三、计算机检索	44
四、如何快速查寻相关的最佳文献资料	48
第二节 医学文献的应用	50
一、医学文献与临床医疗实践	51
二、医学文献与临床科研	51
三、医学文献与医学教育	52
四、医学文献与卫生决策	52
第三节 文献检索实例	53
一、提出可回答的临床问题	53
二、将提出的临床问题按照 PICO 原则分解	53
三、根据 PICO 结果确定检索词和检索策略	53
四、确定拟检索的数据库并应用上述检索策略	53

五、评价和应用文献解决提出的临床问题	54
第五章 医学研究文献的阅读方法与评价要素	55
第一节 阅读与评价医学文献的重要性	55
一、医学文献的种类	55
二、阅读和评价医学文献的重要性	56
第二节 高效率阅读医学文献的基本步骤	57
一、明确阅读文献的目的	57
二、熟悉文献的基本结构	57
三、选择性地阅读文献	57
第三节 评价医学文献	58
一、初筛临床研究证据的真实性和相关性	58
二、确定研究证据的类型	60
三、根据研究类型评价医学文献	60
四、评价医学文献的一般原则	60
第六章 临床科研设计的基本原则与方法	63
第一节 随机化	63
一、概述	63
二、随机化的方法	64
三、随机化的隐匿	69
第二节 对照	70
一、设置对照的理由	70
二、对照组的类别	70
第三节 盲法	72
一、随机双盲法	72
二、单盲	73
三、三盲	73
第四节 验前基线可比性	73
第七章 临床研究常用的设计方案与应用	75
第一节 随机对照试验	75
一、概述	75
二、应用范围	77
三、随机对照研究的特点	77
四、试验设计模式	79
五、随机对照试验设计中的重要因素	80
六、随机对照试验设计常用的统计学方法	81
七、随机对照试验的优缺点	83

4 目 录

八、随机对照试验设计质量的评价标准	83
九、其他形式的随机对照试验	85
第二节 交叉试验	88
一、概述	88
二、应用范围	89
三、设计方案	89
四、统计分析方法	91
五、优缺点	92
第三节 队列研究	92
一、概述	92
二、应用范围	92
三、设计方案的类型	93
四、研究对象的选择	95
五、设计方案	95
六、统计分析方法	101
七、优缺点	103
八、思考题	103
第四节 前-后对照研究	104
一、概述	104
二、应用范围	104
三、设计方案的类型	104
四、统计分析	108
五、优缺点	109
六、思考题	110
第五节 病例-对照研究	110
一、概述	110
二、特点	110
三、应用范围	111
四、设计方案	111
五、偏倚及控制方法	114
六、优缺点	117
七、统计分析方法	118
第六节 非传统病例-对照研究	121
一、巢式病例-对照研究	121
二、病例-队列研究	124
三、病例-病例研究	125
四、病例交叉(自身)对照研究	127
第七节 横断面调查设计	130
一、概念和特点	130