

临床医学研究 基本方法

吕海清 刘西桦 主编
钱正松 扈传午

湖北科学技术出版社

临床医学研究 基本方法

吕海清 刘西桦 钱正松 扈传午 主编

湖北科学技术出版社出版

鄂新登字 03 号

临床医学研究基本方法

吕海清 刘西桦 钱正松 扈传午主编

湖北科学技术出版社出版 新华书店湖北发行所经销

武汉城建学院印刷厂印刷

787×1092 毫米 16 开本 24.625 印张 567 千字

1991 年 9 月第 1 版 1991 年 9 月第 1 次印刷

ISBN7-5352-0798-7/R·166

印数:1-6000 定价:9.70 元

主 编 吕海清 刘西桦 钱正松 扈传午
副主编 刘学锋 李亢宗 王永升 李汝霖 聂绍平
主 审 董传仁 李辉葦
编 委 (以姓氏笔画为序)

王永升 付良慧 刘西桦 刘学锋 关春保 吕海清
许满意 李文科 李亢宗 李国义 李汝霖 陈天宝
张 平 张彦林 张莉娜 张新华 黄丕创 周 毅
钟世聪 钱正松 聂绍平 杨元恒 扈传午 曾 毅
熊丹青

协编医学院校

广西医学院	广州医学院	河南医科大学
湖北医学院	衡阳医学院	湛江医学院
福建医学院	右江民族医学院	遵义医学院
昆明医学院	泸州医学院	湖北医学院咸宁分院
河北医学院	兰州医学院	首都医学院
贵阳医学院	大理医学院	桂林医学院
汕头医学院	云南中医学院	

序

詹炳炎

不少临床医务工作者想从事一些临床医学方面的研究工作，但苦于不知从何下手。不少同仁向我求助、询问有关开展临床医学研究的基本方法问题，正值踌躇之时，欣悉全国20所医学院校协作组吕海清等同志编写了《临床医学研究基本方法》一书，读后受益匪浅。此书集现代医学研究、临床流行病学和生物统计学等方面的理论和方法于一体，初步形成了适应我国目前情况的临床医学研究方法体系的雏型，具有突出基本、注重实用、刻意求新、操作性强等特点，不失为一本学习和提高临床医学研究方法的好书。它将可以满足广大临床医务工作者从事临床医学研究的迫切需求，对我国临床医学研究的发展和提高起到积极的促进作用。

我作为一名从事临床医学研究工作几十年的过来人，向各位同仁推荐此书。同时希望此书的作者们再接再厉，使此书日臻完善，以期再版。

1991年5月19日于湖北医学院

臨床實踐辯證思維科學知識
高尚医德正確方法是臨床
研究的基礎

辛未吳階平



中国科协副主席吴阶平教授的题词

加強臨床醫學研究
提高醫學科學水平

李濟泉

九年五月

湖北省衛生廳廳長李濟泉教授的題詞

臨床與基礎醫學
相結合
開創醫學研究
新局面

楊家齊 辛未冬

湖北医学院院长杨家齐教授的题词

前 言

临床医学研究是直接以患者和可能成为患者的人群作为主要研究对象，以疾病的病因、诊断、治疗、预后等临床现象为主要研究内容，以提高临床医疗水平，保护人民健康为最终目的，通过临床医疗活动来进行的一个医学研究范畴。由于临床医学研究自身具有的特殊的规律和作用，使它在医学科学研究中始终处于中心地位，不仅临床医学的自身发展与水平的提高需要临床医学研究才得以实现，而且诸如基础医学、预防医学等许多研究课题的提出和成果的证实与应用，都离不开临床医学研究。

在我国，从事临床工作的科技人员将近占卫生系统科技人员总数的80%，多年来，临床医学研究虽然取得了较大的发展和可喜的成绩，但临床科研的总体水平还不高，临床科研的体系还没有完全建立，多数研究在立题思想、研究设计、分析方法诸环节还存在不少问题，许多临床研究片面追求病人加“先进的”技术仪器以取得不同于他人的“新”结果。这种模式，缺乏科研设计、思维分析方法的基本训练和解决问题的实际价值，还没有建立一套适合我国国情的临床医学研究模式体系，临床医学研究还远不能适应医疗卫生事业发展的需要。

要搞好临床医学研究，不仅要有良好的医学基础知识、丰富的临床经验和高尚的医德，而且还要懂得科学研究的基本方法。由于科学研究知识教育，特别是对临床医学研究基本方法的研究开展较晚，且范围较小，因而给临床医学工作者从事研究工作带来了许多困难。作者在自己长期的科研及其管理的实践中，深感编写一本较为系统的、实用的临床医学研究方法的书籍势在必行。

本书是在综合国内外最新研究进展和总结作者自己的经验的基础上编写而成的，初步形成了适应我国目前需要的临床医学研究方法体系的雏型。全书可分为三个部分：1~4章为概论部分，重点讨论了临床医学研究的一般过程、规律、特点、原则及其思维方法，给读者一个全局性的概貌。5~12章介绍了临床医学研究的基本设计与分析方法。13~16章是从临床过程出发，论述了临床医学研究的基本理论、方法在病因、诊断、治疗、预后等方面的具体应用。

作为一个完整的、典型的研究方法，应具备五个基本要素：目的、知识、程序、格式与规则。目的就是方法要解决的问题，是方法的灵魂，它决定着其他诸要素。知识是方法的基础和依据，是方法的信息传播形式，它为目的、程序、格式和规则提供了经验和理论。程序是对实施方法过程的规定，它指出了方法所经过的途径。格式是为达目的由一程序过渡到另一程序的中介和桥梁。规则是方法中诸要素的公约，它规定着方法的适用范围，从总体上规范着方法的行为。作者正是从这五个基本要素出发，较为全面地介绍了每一种方法，为读者的学习理解与应用提供了方便。

全书有三个特点：注重实用，突出基本，刻意求新。实用就是使每一种方法具有可操作

性，对每一种方法不仅从五个基本要素上进行了详尽的阐述，而且还特别注重理论与实例的结合，这些实例都是经过精心挑选的，既有正面的，也有反面的。当读者学完之后，就会感到运用这些研究方法并不是象自己所想象的那么困难了。全书以教材式写作方法，深入浅出，详略得当。象论文写作、文献检索等内容，专著颇多，则略作介绍；对于一些目前使用较少、高深难懂的方法，不作介绍或只作一般介绍；对于那些烦琐的数理统计知识，力求简明扼要，突出基本环节。作者还尽力吸收国内外最新知识，著意追踪了国内外近十多年的研究进展，集方法论、生物统计学、医学科研设计、临床流行病学方法等于一体，在传统方法的基础上注入了许多新的内涵，有些在国内还是首次出现。这些研究方法尤其适合我国广大基层临床工作者开展科研工作。

值得指出的是，临床医学研究虽是医学研究体系中的一个相对独立的范畴，但又是与其他医学研究范畴，特别是基础医学研究紧密相连的。当今科学发展的显著特点之一是，在高度分化的同时又高度地集中，医学科学的发展也不例外。在医学科学研究中，顺应这种高度分化而又高度集中特点的趋势之一是，医学基础研究与临床研究相结合。现代医学研究已不再是单纯的经验医学，也不可能是脱离临床的纯理论发展，而是从实践和理论的结合上认识生命规律，研究解决疾病问题，并在相互促进中推动医学科学的前进。

本书是全国20所医学院校科研管理部门共同劳动的结晶。可作为广大临床医务人员、医学研究生、医学院校应届毕业生、专业科研人员及科研管理人员进行临床研究和学习临床研究基本知识的参考书和选修教材。

本书的编写只是一次尝试，不足和错误之处，敬请读者批评指正。

本书由湖北医学院的吕海清统稿，董传仁、李辉奉教授主审，除编委外，冯显威、左汉宾、张笑天、文冠华、祝耀辉、赵正安等也参加了编写工作，书中图稿由汪丹军所绘。

在本书的编写过程中，得到了各方面的支持。我国著名的医学家，中国科协副主席吴阶平教授为本书题名、题词；湖北省卫生厅厅长李清泉教授为本书题词；湖北医学院院长杨家齐教授为本书题词；我国著名的泌尿外科专家詹炳炎教授为本书作序。

在此，向以上各位专家及给予我们各方面支持的人们致以诚挚的谢意！

编 者

1991年5月 于湖北医学院

目 录

第一章 临床医学研究的一般问题	(1)
第一节 临床医学研究的基本类型	(1)
一、描述性研究.....	(1)
二、观察性研究.....	(2)
三、试验性研究.....	(2)
第二节 临床医学研究的一般过程	(2)
一、选题.....	(3)
二、研究计划与研究设计.....	(6)
三、资料搜集.....	(8)
四、统计和分析.....	(8)
五、临床医学研究论文写作.....	(8)
六、成果鉴定与推广应用.....	(13)
七、研究资料的归档.....	(14)
第三节 临床医学研究的基本特点	(14)
一、研究对象的特殊性.....	(14)
二、研究实施的道德性.....	(15)
三、研究方法的双向性.....	(15)
四、研究设计的对照性.....	(16)
五、研究过程的误差性.....	(16)
六、研究人员和对象的依从性.....	(16)
七、研究措施的标准性.....	(17)
第二章 临床医学研究的基本原则	(18)
第一节 数理原则	(18)
一、对照.....	(18)
二、随机化.....	(21)
三、重复.....	(21)
第二节 新医学模式原则	(21)
一、新医学模式.....	(22)
二、新医学模式原则的应用.....	(23)
第三节 盲法原则	(24)
一、单盲.....	(25)
二、双盲.....	(25)

三、三盲·····	(26)
第四节 伦理学原则·····	(26)
一、医学伦理学的研究对象与范畴·····	(26)
二、医患关系·····	(27)
三、临床研究的若干伦理道德问题·····	(28)
第三章 临床医学研究与逻辑思维方法·····	(31)
第一节 比较—类比法·····	(31)
一、比较方法·····	(31)
二、类比方法·····	(32)
第二节 分析—综合法·····	(34)
一、分析方法·····	(34)
二、综合方法·····	(36)
第三节 归纳—演绎法·····	(37)
一、归纳法·····	(38)
二、演绎法·····	(40)
第四节 临床医学研究中的假说·····	(42)
一、假说的特点和作用·····	(42)
二、假说的形成和发展·····	(44)
第五节 假说的检验·····	(46)
一、假说的逻辑分析·····	(47)
二、假说的实践检验·····	(48)
第四章 临床医学研究常见误差·····	(50)
第一节 误差的分类·····	(50)
一、偶然误差·····	(50)
二、偏差·····	(51)
第二节 临床研究常见偏差·····	(51)
一、样本变异偏差·····	(52)
二、信息偏差·····	(55)
三、混杂偏差·····	(59)
四、因果倒置偏差·····	(60)
五、 α 与 β 错误·····	(60)
第三节 偏差的控制·····	(61)
一、测量质量·····	(61)
二、受试者的基础参数·····	(62)
三、客观指标与主观指标·····	(63)
四、受试者的均衡性·····	(63)
五、受试者的依从性·····	(63)
六、临床研究的协作·····	(66)

第五章 率与比	(68)
第一节 率的一般属性.....	(68)
一、率的概念.....	(68)
二、率的分子与分母.....	(69)
第二节 临床医学研究中的常用率.....	(69)
一、发病率与患病率.....	(69)
二、死亡率与病死率.....	(73)
三、误诊率与漏诊率.....	(74)
四、率的使用指南.....	(76)
第三节 率的分层与调整.....	(78)
一、率的分层.....	(78)
二、率的调整.....	(78)
第四节 抽样调查求率时样本的数量.....	(80)
一、估计样本含量的几个基本因素.....	(80)
二、应注意的几个问题.....	(82)
第五节 总体率的估计.....	(82)
一、率的抽样误差与率的标准误.....	(82)
二、总体率的估计.....	(83)
第六节 两率差别的比较.....	(83)
一、两独立率的比较.....	(84)
二、两不独立率的比较.....	(85)
三、 χ^2 检验.....	(86)
第七节 比.....	(87)
一、构成比与PMR.....	(87)
二、相对比与SMR.....	(88)
三、动态数列.....	(90)
四、率与比.....	(91)
第六章 横断面研究	(92)
第一节 设计的构成.....	(92)
一、设计的基本内容.....	(92)
二、暴露与结局.....	(99)
三、偏差的估计与控制.....	(99)
第二节 研究结果的分析.....	(101)
一、资料的整理.....	(101)
二、资料的分析.....	(101)
第三节 评价及其应用.....	(105)
第七章 队列研究	(107)
第一节 基本模式与分类.....	(107)

第二节 队列研究的基本要素	(108)
一、队列人群的选择	(108)
二、基线的确定	(108)
三、暴露因素的确定	(109)
四、暴露组与非暴露组的确定	(109)
五、追踪	(110)
六、样本数量估计	(110)
第三节 结果分析	(111)
一、暴露：离散变量，结果：连续变量	(112)
二、暴露与结果：连续变量	(112)
三、暴露与结果：离散变量	(115)
第四节 结果的分层与偏差分析	(119)
一、分层分析	(119)
二、Mantel—Haenszel分析	(119)
第五节 队列研究评价	(121)
一、队列研究与横断面研究的比较	(121)
二、队列研究评价	(122)
第八章 病例对照研究	(124)
第一节 研究设计	(124)
一、病例的选择	(125)
二、对照的选择	(125)
三、暴露因素的确定	(125)
四、研究样本大小的估计	(126)
第二节 结果分析	(128)
一、二分变量的基本分析模式	(128)
二、比数与比数比	(128)
三、目标人群的相对危险度与研究样本比数比	(129)
四、比数比的解释	(133)
五、分级资料的分析	(134)
六、人群特异危险度	(135)
七、配对病例对照研究	(135)
八、结果解释	(139)
第三节 偏差的估计和控制	(140)
一、样本选择偏差	(141)
二、信息偏差	(141)
三、错误分类偏差	(141)
四、混杂偏差	(142)
第四节 病例对照研究的评价	(144)

第九章 临床随机试验	(146)
第一节 随机方案的制定.....	(146)
第二节 随机抽样.....	(147)
一、单纯随机抽样.....	(147)
二、分层抽样.....	(148)
三、系统抽样.....	(149)
四、整群抽样.....	(150)
五、阶段抽样.....	(150)
第三节 随机化分组.....	(150)
一、简单随机化分组.....	(151)
二、随机区组设计分组.....	(152)
三、配对设计分组.....	(154)
四、拉丁方设计分组.....	(154)
五、分层随机化分组.....	(156)
第四节 研究顺序的随机化.....	(156)
第五节 样本含量的估计.....	(156)
一、样本含量估计的重要性.....	(156)
二、样本含量估计的前提.....	(157)
三、均数抽样调查时样本含量的估计.....	(158)
四、两样本均数比较时样本含量的估计.....	(159)
五、样本均数与总体均数比较时样本含量的估计.....	(159)
六、配对资料比较时样本含量的估计.....	(161)
第六节 临床随机试验的评价.....	(162)
一、临床随机试验与统计推断.....	(162)
二、随机抽样误差的估计.....	(163)
三、随机化分组评价.....	(167)
第十章 单因素临床研究设计与分析	(169)
第一节 完全随机设计与分析.....	(169)
一、成组比较设计与分析.....	(169)
二、多组比较设计与分析.....	(172)
三、完全随机设计的评价.....	(179)
第二节 配对设计与分析.....	(180)
一、配对设计方法.....	(180)
二、自身对照设计与分析.....	(184)
三、交叉设计与分析.....	(185)
第三节 随机区组设计与分析.....	(188)
一、随机区组设计原理.....	(188)
二、随机区组设计方法.....	(189)

三、结果分析·····	(192)
四、随机区组设计的评价·····	(195)
第十一章 序贯试验 ·····	(196)
第一节 序贯试验的特点·····	(196)
第二节 序贯试验的设计类型·····	(197)
一、开放型序贯试验·····	(198)
二、闭锁型序贯试验·····	(199)
第三节 序贯试验的设计与分析·····	(199)
一、质反应开放型单向序贯试验·····	(200)
二、质反应开放型双向序贯试验·····	(203)
三、质反应闭锁型双向序贯试验·····	(204)
四、量反应序贯试验·····	(205)
五、序贯t 检验·····	(206)
第十二章 几种常用的多因素试验设计与分析 ·····	(210)
第一节 概述·····	(210)
一、一般概念·····	(210)
二、设计与分析中应注意的几个问题·····	(211)
第二节 常用的多因素试验设计及分析方法·····	(216)
一、配伍组试验·····	(216)
二、拉丁方试验·····	(219)
三、系统分组试验·····	(224)
四、分割试验·····	(227)
五、析因试验·····	(230)
六、正交试验·····	(241)
第十三章 疾病病因的临床研究 ·····	(253)
第一节 病因及其模式·····	(253)
一、基本概念·····	(253)
二、疾病的因果模式·····	(254)
三、危险因素·····	(255)
四、病因途径·····	(257)
第二节 临床病因研究的基本过程·····	(258)
一、提出病因假说·····	(259)
二、回顾性病因探讨·····	(259)
三、前瞻性病因研究·····	(259)
四、实验病因学研究·····	(295)
五、干预性病因验证·····	(295)
第三节 临床病因研究及分析方法·····	(261)
一、研究方法类型·····	(261)

二、研究方法评价	(261)
三、危险因素的相关分析	(263)
第四节 临床病因研究的评价	(264)
一、可能性与因果联系	(265)
二、重要性与因果联系	(267)
三、特异性与因果联系	(267)
第十四章 疾病的诊断试验与筛检	(269)
第一节 诊断试验的类型	(269)
第二节 诊断试验的评价方法	(270)
一、评价的参照标准	(270)
二、评价方法及指标	(270)
第三节 复合诊断试验	(279)
一、结果判断方法	(279)
二、平行试验的评价	(280)
三、系列试验的评价	(281)
四、系列试验与平行试验的比较	(282)
第四节 正常值的确定	(283)
一、正常和异常分布	(283)
二、制定正常值的方法	(285)
三、ROC曲线	(287)
四、确定诊断界限的原则	(289)
第五节 疾病的筛检	(290)
一、筛检的意义	(290)
二、筛检的实施原则	(291)
第十五章 新药的临床研究	(293)
第一节 新药的分类	(293)
第二节 新药的临床前研究	(293)
一、临床前药理研究	(294)
二、不同类别药物的要求	(296)
第三节 新药临床研究概述	(297)
一、新药临床试验设计方法	(297)
二、临床试验	(298)
三、临床验证	(300)
第四节 几种常用新药的临床研究	(300)
一、抗菌药物的临床研究	(300)
二、抗肝炎药物的临床研究	(302)
三、抗癌药物的临床研究	(304)
四、心血管系统药物的临床研究	(308)