



高等院校“十三五”规划系列教材
高等院校数字化融媒体特色教材



CLINICAL RESEARCH DESIGN

临床科研设计

陈 坤 / 主编

配 60 个数字资源

其中, 11 个教学 PPT, 28 篇延伸阅读

10 篇讨论文献, 11 份测验题



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

国家一级出版社
全国百佳图书出版单位

CLINICAL RESEARCH DESIGN

高等院校“十三五”规划系列教材

- 临床流行病学（第二版）
- 临床科研设计



立方书

“一本书”带走“一个课堂”



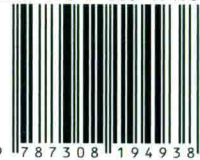
立方书

“浙大教材服务”



微信公众号

ISBN 978-7-308-19493-8

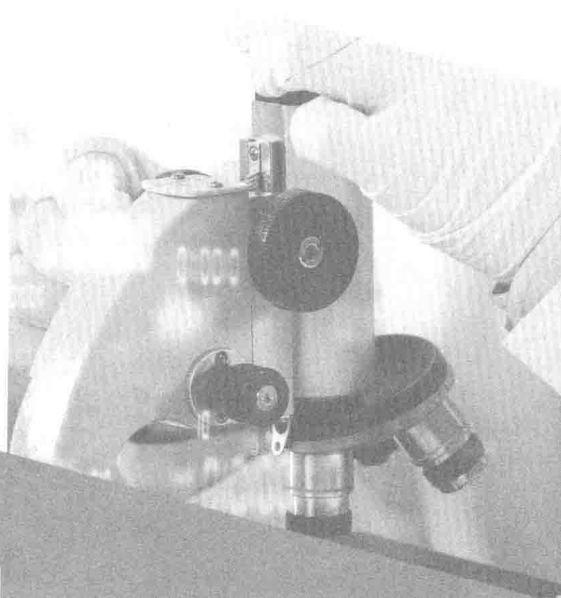


9 787308 194938 >

定价：49.00元



高等院校“十三五”规划系列教材
高等院校数字化融媒体特色教材



CLINICAL RESEARCH DESIGN

临床科研设计

陈 坤 / 主编



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

此为试读, 需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

图书在版编目(CIP)数据

临床科研设计 / 陈坤主编. —杭州: 浙江大学出版社, 2019. 9
ISBN 978-7-308-19493-8

I. ①临… II. ①陈… III. ①临床医学—科学研究
IV. ①R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 178389 号

临床科研设计

主 编 陈 坤

责任编辑 阮海潮(1020497465@qq.com)
责任校对 陈静毅 陈 翩
封面设计 春天书装
出版发行 浙江大学出版社
(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)
(网址: <http://www.zjupress.com>)
排 版 浙江时代出版服务有限公司
印 刷 绍兴市越生彩印有限公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 13.25
字 数 331 千
版 次 2019 年 9 月第 1 版 2019 年 9 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-308-19493-8
定 价 49.00 元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社市场运营中心联系方式 (0571)88925591; <http://zjdxcbbs.tmall.com>

高等院校“十三五”规划系列教材

高等院校数字化融媒体特色教材

临床科研设计

编委会名单

主 编 陈 坤

副 主 编 朱益民 苏 虹 杨新军 吴思英

范春红 贾存显

编 委 (以姓氏笔画为序)

马晓光(浙江大学)

王建炳(浙江大学)

朱益民(浙江大学)

苏 虹(安徽医科大学)

杨新军(温州医科大学)

吴思英(福建医科大学)

余运贤(浙江大学)

陈 坤(浙江大学)

范春红(杭州医学院)

金明娟(浙江大学)

贾存显(山东大学)

编写秘书 王建炳(兼)

前 言

医学研究是在医学专业理论的指导下,围绕人类身心健康,对尚未研究或尚未深入研究的健康相关事件、现象进行探讨,旨在揭示矛盾的内在联系与客观规律,从而比较客观、正确地提出新的观点、理论、技术和方法,并对其功效进行评价。医学研究是提高对疾病、健康的认识和比较各种医疗保健方法效果的重要途径,其目的是为不断改进医疗和保健措施等提供科学依据。临床科研设计则是针对有关临床(实践)的问题所进行的现象描述、规律探索、因果判断以及效果评价等的未来行动方案的计划。

医学模式已经经历了单纯医学模式→生物医学模式→社会、心理、生物医学模式等三个阶段。人类健康理念已由单纯的无病,到社会、心理、身体的完美状态,再到社会、心理、身体、智力、环境的全面健康方向转变。医疗卫生服务范围正不断扩大。大卫生观念、三级预防保健得到了更多的提倡;健康管理逐步平民化、个体化;加强环保意识、提倡合理膳食和适当运动的良好生活习惯等已成为现代健康领域的重要内容。医学科研工作也朝这一模式转轨,无论是从宏观观察还是从微观分析都需顺应这种模式的转变。临床科研设计涉及选题、方案抉择、实施、数据处理与分析等多个环节,为了提高医学工作者的科研思想和理论水平,更好地开展临床研究工作,我们编写了《临床科研设计》一书。

本书共分为十一章,从临床研究的一般理论扩展到各类研究方案的设计、实施和评价等方面逐一作系统介绍。内容主要包括绪论(第一章),临床科研资料的来源、整理和分析(第二章),临床科研设计的基本要素与原则(第三章),临床研究的各类设计方法(第四、五、六章),病因研究方法(第七章),临床诊断试验的评价(第八章),疾病预后研究(第九章),临床研究中的误差与偏倚(第十章),以及循证医学与 Meta 分析(第十一章)。

参加本书编写的人员都是正在从事医学科研设计和方法教学的教师,他们不但自身都有医学领域的科研经历,而且在平时教学和科研活动中积累了大量材料。

在编写过程中,我们力求语言表达通俗易懂,内容贴近临床科研实际需要。本书不仅可作为医药卫生各专业学生的教材,也可作为中高级医务人员继续教育和科研实践中的参考书。

由于编写时间仓促和水平有限,书中难免会有错漏、疏忽之处,敬请读者批评指正,以便我们在今后的修订中予以改正和完善。

编 者

2019 年 8 月于紫金港

目 录

第一章 绪 论	1
第一节 医学与医学研究	1
一、医学模式的改变与临床研究	1
二、医学科研的基本要求	2
三、临床科研设计课程的演变	3
第二节 临床科研的基本步骤	3
一、科研选题	3
二、科研方案设计	4
三、科研方案实施	4
四、数据统计与分析	4
五、总结	4
第三节 临床科研的类型	5
一、医学科研的分类	5
二、临床科研设计的基本方案	5
第四节 医学科研的伦理与道德	7
一、医学科研的伦理学原则	7
二、学术不端及其防范	9
小 结	9
思考题	9
第二章 临床科研资料的来源、整理和分析	10
第一节 临床资料的来源与管理	10
一、资料的来源与种类	10
二、临床资料的采集与整理	11
三、临床资料的管理及质量控制	14
第二节 问卷编制	15
一、问卷的一般结构及设计原则	16
二、问卷编制的基本步骤及注意事项	17
三、问卷信效度资料的收集和分析	20
第三节 临床科研资料的统计分析概要	23
一、临床研究资料的分析前准备	23
二、临床研究资料的常用统计描述方法	24

三、临床研究资料的统计推断	28
小 结	29
思考题	29
第三章 临床科研设计的基本要素与原则	30
第一节 概 述	30
第二节 临床科研设计的基本要素	30
一、研究因素	30
二、研究对象	31
三、研究效应	32
第三节 临床科研设计的基本原则	33
一、随机化原则	33
二、对照原则	39
三、盲法原则	42
四、重复原则	43
小 结	45
思考题	45
第四章 描述性研究	46
第一节 概 述	46
一、概念	46
二、用途	46
三、类型及定义	46
第二节 现况研究	48
一、概述	48
二、研究设计方法与步骤	51
三、优缺点	56
第三节 个案调查	57
一、特点	57
二、用途	57
三、研究设计方法与步骤	58
四、优缺点	58
第四节 病例报告与病例系列分析	59
一、病例报告	59
二、病例系列分析	61
小 结	62
思考题	63
第五章 分析性研究	64
第一节 概 述	64

一、概念	64
二、类型	64
三、用途	64
第二节 病例-对照研究	65
一、概述	65
二、研究设计与实施	66
三、资料整理与分析	70
四、常见偏倚及其控制	72
五、优点和局限性	74
第三节 队列研究	74
一、概述	74
二、研究设计与实施	77
三、资料整理与分析	80
四、常见偏倚及其控制	83
五、优点和局限性	84
六、队列研究和病例-对照研究的特点比较	84
第四节 分析性研究的衍生类型	85
一、巢式病例-对照研究	85
二、病例-队列研究	85
三、病例-病例研究	85
四、病例交叉研究	86
小 结	86
思考题	86
第六章 实验性研究	87
第一节 概 述	87
一、概念	87
二、基本特征	88
三、主要类型	89
四、用途	91
第二节 随机对照试验研究方法	92
一、概述	92
二、研究设计与实施	92
三、资料整理与分析	100
四、应注意的事项	101
五、优缺点	102
第三节 其他临床试验研究方法	103
一、交叉试验	103
二、前后对照试验	105

三、多中心临床试验	106
小 结	107
思考题	107
第七章 病因研究方法	108
第一节 概 述	108
一、病因的认识历程与定义	108
二、疾病因素模型	109
三、病因的分类	111
四、病因的作用方式	112
第二节 病因研究的方法与步骤	113
一、病因研究的方法	113
二、病因研究的主要步骤	114
第三节 因果推断	116
一、因果关联推断的步骤	116
二、因果关联的推断标准	117
三、应用实例	119
第四节 孟德尔随机化方法	120
一、MR 研究设计的原理	120
二、MR 研究的可靠性评价和局限性	122
三、应用实例	123
小 结	124
思考题	124
第八章 临床诊断试验的评价	125
第一节 概 述	125
一、诊断试验的定义	125
二、诊断试验与筛检试验的联系和区别	125
三、诊断试验评价的基本过程	125
第二节 诊断试验的评价	128
一、真实性评价	128
二、可靠性评价	130
三、连续性测量指标的阳性截断值确定	131
四、受试者工作特征曲线	132
五、诊断试验评价有关指标的统计分析	133
第三节 诊断试验的临床应用	134
一、临床参考值的确定	134
二、预测值	135
三、提高试验效率的方法	137

四、诊断试验评价中常见的偏倚	138
小 结	139
思考题	139
第九章 疾病预后研究	140
第一节 概 述	140
一、疾病自然史	140
二、疾病预后的概念	140
三、影响疾病预后的因素	141
四、预后评价常用的指标	142
第二节 预后研究方法	144
一、描述性研究	144
二、分析性研究	144
三、实验性研究	145
第三节 生存分析	146
一、生存分析的基本概念和特点	146
二、生存率计算方法	147
三、生存率的比较	150
四、Cox 比例风险模型	151
小 结	154
思考题	154
第十章 临床研究中的误差与偏倚	155
第一节 概 述	155
一、误差的概念与分类	155
二、随机误差的控制	156
三、偏倚的来源与种类	156
第二节 选择偏倚	157
一、选择偏倚的概念及常见类型	157
二、选择偏倚的控制	160
第三节 信息偏倚	161
一、信息偏倚的概念及常见类型	161
二、信息偏倚的控制	163
第四节 混杂偏倚	163
一、混杂偏倚的概念	163
二、混杂偏倚的控制	164
小 结	166
思考题	166

第十一章 循证医学与 Meta 分析	167
第一节 循证医学概述	167
一、循证医学产生的背景	167
二、循证医学的定义	168
三、循证医学实践的目的与意义	169
第二节 循证过程	170
一、循证医学的基础	170
二、循证医学实践的一般过程	172
三、循证医学的决策分析	174
四、循证医学的临床应用	174
第三节 循证医学的证据评价	175
一、医学研究证据的分级	175
二、医学研究证据的评价内容	176
第四节 系统综述与 Meta 分析	178
一、系统综述概述	178
二、Meta 分析的一般过程和步骤	180
三、Meta 分析实例介绍	187
四、网状 Meta 分析基本原理	190
小 结	191
思考题	191
参考文献	192
图 书	192
论 文	193
专业术语索引	194



二维码 1-1
教学 PPT

第一章 绪 论

医学研究是在医学专业理论的指导下,围绕人类身心健康,对尚未研究或尚未深入研究的健康相关事件、现象进行探讨,旨在揭示矛盾的内部联系与客观规律,从而比较客观、正确地提出新的观点、理论、技术和方法,并对其功效进行评价。医学科研是提高对疾病、健康的认识 and 比较各种医疗保健方法效果的重要途径,其目的是为不断改进医疗和保健措施等提供科学依据。

医学科研设计是根据具体的研究目的,遵循随机化、对照、盲法和重复的原则,对研究因素、研究对象和研究的效应指标进行抉择所形成的未来行动方案的过程。

第一节 医学与医学研究

20 世纪 70 年代中期,计算机技术、通信技术等的飞速发展,引起了以信息技术为主的新技术革命,使产业结构、经济结构和社会结构发生了深刻的变化。“人类基因组计划”的实施和推进促进了生命科学和信息科学等学科的结合,使医学的环境进一步发生了巨大的变化,21 世纪以来,健康大数据、人工智能等新的发展浪潮正日益向我们逼近,对医学科研提出了新的挑战。临床研究是医学科研范围内的一个重要方面,其主要针对临床问题展开探索。

一、医学模式的改变与临床研究

医学模式是在医学的发展和医学实践活动中逐步形成的,是医学科学发展的历史总结,也是医学科学思想的高度概括。在不同的历史阶段,由于受当时哲学思想的影响,在特定医学发展水平以及人们对健康和疾病的认识状况的基础上逐步形成了观察和处理医学领域中有关问题的基本思想与方法,于是形成了历史上的各种医学模式。医学模式是医学科学发展的结果,同时又对医学科学的发展产生重大的影响。

医学模式已经经历了单纯医学模式→生物医学模式→社会、心理、生物医学模式等三个阶段。近年又有人提出生物、心理、社会、生态环境医学模式。相应地,临床医疗模式也由经验模式→循证医学(evidence-based medicine, EBM)模式转变;护理模式由生理护理→责任制护理→系统化整体护理模式转变;模式的转变也必然引起健康观念的扩展,由无病即健康发展到社会、心理、身体的完美状态,再到社会、心理、身体、智力、环境的全面健康。医疗卫生服务范围也不断扩大。大卫生观念、三级预防保健得到了更多的提倡;医疗不仅要进行生理服务,还要重视心理服务;社区医疗服务和全科医学崛起;健康管理逐步平民化、个体化;加强环保意识、提倡合理膳食和适当运动的良好生活习惯;等等。以上这些均已成为现代健康领域的重要内容。医学科研工作也朝向这一模式转轨,无论是从宏观观察还是从微观分

析,都需顺应这种模式的转变。

直接或间接针对临床问题所提出的医学研究风起云涌。近年来,临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)依然受到推崇,人群队列、临床专病队列和母婴队列的建设正在全国遍地开花,临床科学研究正处于一个繁荣的时代。

二、医学科研的基本要求

医学外环境的巨大改变,对医学科研的发展产生了深刻的影响,也对医学科研提出了更高的要求。

(一)创新思维

研究应求新、求异、求真,要有独到的见解。因此,创新性是科学研究的灵魂,没有创新,就没有科研的生命力。创新体现科研的真正价值,一项研究如果没有创新,就不能算作真正意义上的科学研究,只是重复前人的工作。创新分为两大类:一是原始创新,即在所研究领域中建立或突破基本概念、建立新方法或向新的领域拓展。基础研究主要属于这一类。二是次级创新,即对现有概念、理论或方法等的补充和改良。大部分应用研究属于这一类。创新从立意途径上说有以下七种情况:否定成说、补充前说、提出新观点、宣布新发现、开辟新领域、采用新角度、运用新方法。也就是说,创新既可以是在前人研究的基础上,超越前人的观点、技术,也可以是否定、修正或补充前人的观点、技术,更可以是独辟蹊径,另选研究方向,通过坚持不懈的刻苦钻研,最终得到全新的研究成果。

要在科学上有所创造、有所发现,就要培养创新思维。一是具有前沿意识,时刻关注所从事学科、领域的研究特点和学术动态,把握最新研究成果。二是重视学术积累,即要有知识(专业及相关学科)、资料研究能力与研究方法的积累。三是善于思考,培养想象力,不迷信书本、权威。四是善于发现,尤其对无意中观察到的偶然现象要及时抓住,还要能捕捉灵感,把握机遇,如青霉素的发现就是一个很偶然的机遇。五是转变科研思路,如可将注意力从中心转向边缘,从主流转向支流,从经典学科转向交叉学科。

创新思维本身并不是一种具体的思维方法。创新思维最需要的是对世界、对事物保持一种追问的态度,是一种思的状态。应当培养这种追问的兴趣和勇气。

(二)科学思维

所谓科学思维,即在科学研究中应以唯物辩证的观点来思考问题,坚持社会普遍联系论、社会发展论和辩证法。

逻辑思维是科学的思维方式,应遵循严格的逻辑规律和规则,在概念与概念之间、概念与命题之间、命题与命题之间进行推演,证明或否定概念或命题。遵循逻辑思维的基本规律是人们正确思维的必要条件。任何科研成果都是正确进行思维的结果。医学概念、医学判断本身就具有较强的逻辑性,所以在医学科研中逻辑思维极为重要。

归纳、演绎和类比是逻辑思维的三大主要推理模式。归纳推理是从个别推出一一般,其显著特征是“以一推全”或“以少推全”;演绎推理是从普遍性的前提推出特殊性的结论,是应用最广的一种推理,其显著性特征是“以全推一”;类比推理是从特殊到特殊的一种推理,其显著特征是“以一推一”。归纳和演绎构成了一个“从个别到一般,从一般到个别”的辩证思维过程。

逻辑思维贯穿在医学科研的整个过程中,主要体现于假设形成和假设验证的过程中。假设(hypothesis)是根据已掌握的事实材料和科学原理对某一未知事物及其发展规律所作出的一种推测、一种科学解释。在假设形成过程中需要综合运用归纳和类比推理;而在假设的验证过程中,则需要通过对医学统计的描述和推断,发挥演绎推理的作用。

三、临床科研设计课程的演变

临床科研设计(clinical research design)课程的演变,与临床流行病学的发展密切相关。20 世纪 30 年代,John R. Paul 提出了“临床流行病学”的概念;30 年后,David L. Sackett 将流行病学、卫生统计学原理和方法与临床医学有机结合,在临床医生中开展科研设计、测量与评价(design, measurement and evaluation, DME)的实践;1980 年,四名国内著名临床专家在洛氏基金会的资助下参加了临床流行病学的培训学习,从此临床流行病学被引入我国。1989 年,在首届全国临床流行病学学术会议上,中国临床流行病学网(China Clinical Epidemiology Network, China CLEN)宣告建立,该网站的建立成为我国临床流行病学发展史上的里程碑事件;20 世纪 90 年代,随着循证医学这一临床决策方法学的系统发展,临床诊治水平不断提高,临床流行病学变革与发展也出现了新的契机。

临床流行病学(clinical epidemiology)是一门采用近代流行病学、生物统计学、卫生经济学和医学社会学的原理和方法去设计、测量和评价临床医学问题的医学交叉学科。也就是说,临床流行病学是以临床疾病和病人为基础,探索其所属群体中疾病分布的特征、可能致病因素、转归以及评价防治措施的效果和效益,为改进医疗和保健措施等提供依据的科学。



二维码 1-2
延伸阅读

临床流行病学与临床科研设计既有一定的联系,又有一定的区别。临床流行病学的实质是临床研究的方法学,强调临床科学研究中的设计、测量与评价,是流行病学在临床科学研究中的应用,所以,也可将其看作临床医学中的科研方法学。临床科研设计课程内容包括如何选题、如何确定研究方案、如何采集研究数据和分析数据,以及如何就研究结果作出解释这样一个全过程。目前,在有关医学科研方法的课程设置中,临床流行病学作为本科生的课程,是临床科研训练的基础,进入研究生阶段后则设置了临床科研设计课程,以更系统和全面地进行科研训练。

第二节 临床科研的基本步骤

与其他学科研究的过程相似,临床科研也由 5 个阶段组成:科研选题、科研方案设计、科研方案实施、数据统计与分析、总结等。各个步骤环环相扣,紧密相连。其中科研选题、科研方案设计是关键的两个步骤,确定一个有创意、设计周密、指标合理、科学性强又切实可行的实施方案是取得高新成果的根本保证。

一、科研选题

医学科研的选题就是确定所要探索的题目。它是科研的起点,也是关系到科研成败和成果大小的关键性问题,其基本程序为:原始想法的形成或问题提出→文献评价→假设形成



二维码 1-3

延伸阅读

→选题确立。选题需要遵循创新性、科学性、可行性和实用性等原则。选题来源广泛,包括疾病的病因、诊断、治疗、预防和预后。治疗又包括手术改进、药物选用、疗效评价、新技术的应用、技术革新等。

二、科研方案设计

科研方案设计是对科学研究具体内容与方法的设想和计划安排,它是整个科研过程的纲领。科研方案设计的好坏不仅直接影响到科研的创新性、科学性和可行性,而且还决定了完成课题的速度与经费的开支等。科研方案设计主要包括专业设计和统计学设计。专业设计是运用专业理论和知识及技术来进行课题研究方案、研究内容和研究对象的取舍与安排等;统计学设计是运用数理统计学理论和方法来进行样本量、数据描述和分析的统计学方法等的科学安排。

三、科研方案实施

按照研究对象属性和实验场所的不同,医学科研实施方法一般可分为观察、实验和理论三大类型。这个阶段,也就是通常所说的资料收集阶段。

四、数据统计与分析

在大多数情况下,医学科研是在研究对象的总体中随机抽取部分即样本来进行研究的,通过样本的结果来推断总体的参数。这就需要运用医学统计学方法,它包括统计描述和统计推断。在医学科研中,研究者不仅应具备丰富的专业知识,还需具备流行病学和医学统计学等知识。

统计描述是指运用如统计表、统计图、统计指标等各种统计学手段对观测数据的数量特征进行客观的描述和表达,如集中趋势和离散程度、百分比(率)等。需要注意的是,这时描述的结果仅为局部(样本)的结果。

统计推断是指根据观测数据(样本)所提供的信息,对未知总体作出具有一定概率保证的估计和推断,包括假设检验和参数估计两个方面。在实际应用中要根据推断目的、资料的性质、实验设计的类型以及样本的大小,选择正确的统计方法。例如,成组设计的两样本均数比较可选用 t 检验,成组设计的多样本均数比较则选用 F 检验,对两组或两组以上计数资料的样本率比较需选用 χ^2 检验等。

五、总结

总结是科研过程中的最后一个步骤,即根据研究事实与统计分析结果,运用综合、归纳与演绎等方法,把感性认识上升为理性认识,得出科研结论。总结的基本形式是撰写科研论文和课题结题报告。在总结中,应注意两点:①推理要基于已有的研究数据。既要尊重研究证据和客观公理,不可天马行空、凭空捏造,又要不拘泥于传统观念,敢于怀疑,推陈出新。②重视研究对象的固有特征,即只能推断出科研设计的总体特征,切不可轻易外延推断。