

## 临床研究:为什么一定要学好基础

唐金陵

广州市妇女儿童医疗中心 510623

通信作者:唐金陵, Email: jltang@cuhk.edu.hk

**【摘要】** 学习临床研究方法,一定要学好基础。所谓基础,就是那些让一个学科之所以成为这个学科的东西,那些万变不离其宗的东西,那些一旦不存在了整个学科就会塌陷的东西。首先,基础是最持久最可靠的东西;其次,基础解决的是最重要的问题;第三,基础是使用频率最高的东西;第四,基础是懂得如何灵活运用的前提。流行病学是临床研究的方法论,其基础不外乎八个字:因果关系、控制偏倚。基础的东西往往有深刻的理论背景,经常是哲学思辨,很抽象很晦涩,是最难琢磨透彻和熟悉掌握的东西,需要用多种方法来揣摩和体悟,最终才会由掌握而诚服。

**【关键词】** 临床研究; 临床流行病学; 研究设计

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200930-01216

### Clinical research: why we must master the essentials

Tang Jinling

Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China

Corresponding author: Tang Jinling, Email: jltang@cuhk.edu.hk

**【Abstract】** Learning clinical research methods, we must master the essentials. Essentials are the theories, principles and methods that make a discipline a unique discipline, without which the discipline will no more exist. Essentials are those things that are long-lasting and reliable, those that address the most important issues, those that are most frequently used in practice, and those that normally should not be compromised. The core underlying theories of epidemiological research are causation and errors control. The essentials often have profound theoretical underpinnings and difficult to grasp. We will truly believe the theories and observe the principles only when we have truly grasped them.

**【Key words】** Clinical research; Clinical epidemiology; Study design

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200930-01216

最近我们通过“临床研究与循证医学”微信公众号推送了几篇关于流行病学数据分析基础的旧文<sup>[1]</sup>,发现读者对最新进展和实际操作尤其关注,颇有些感触,因此想给大家分享一点自己学习的经历和体会。

20世纪80年代中,我从刚刚改革开放的中国来到伦敦的校园,第一次出国,求知若渴。我博士学习的联席导师(co-supervisor)是英国临床试验大家 Stuart Pocock 教授,从他那里我第一次接触到随机对照试验<sup>[2]</sup>,觉得这是一个天才的想法,振奋不已,逢人便讲。那时,对我震撼最大的是有太多的东西需要补课和追赶,而且杂志还在不断推出新东西。我把重要专业杂志一期一期地翻阅,发现每一篇方法学最新进展文章都很惊喜,八年多时间里积攒了几百篇,满满的十几个文件夹。还花血本买了几本新出炉的流行病学专著,其中包括 Rothman 的 *Modern Epidemiology*<sup>[3]</sup>, Feinstein 的 *Clinical Epidemiology*<sup>[4]</sup> 和 Kleinbaum 的 *Epidemiologic Research*<sup>[5]</sup>。

1995年,我带着这几百篇文章和几本专业“圣经”,来到中国香港中文大学执教,自以为这就是我未来几十年可以不断学习、不断进步、大有作为的秘密武器。很可惜,直到今

天,那些辛勤收集的文章绝大部分都没有派上用场。在我30多年的教学和科研经历中,用的最多的、来回反复的还是老师教过的那些基础的东西,合起来不过薄薄的一小本。退休之年,才领悟到老师们为什么总强调基础的重要性。

什么是基础?所谓基础,就是那些让一个学科之所以成为这个学科的东西,那些万变不离其宗的,那些一旦不存在了整个学科就会塌陷的东西。

为什么说基础很重要?

一、基础是最可靠最持久的

基础的东西都是经过长期考验、充分证明可靠可信的。比如,对照和比较,是流行病学研究的基础,其实也是所有科学研究的基础。除非它们背后的原理错了,否则很难被改变。因此,基础学好了,受用一辈子。

相反,新的、枝节的、局部的东西则不然,多是锦上添花,经常翻新,隆重现世,却又时常被否定。如临床试验里的随机分组,就此一招,简单、粗暴,但十分有效。相反,在没有随机分组的情况下,控制混杂的方法有很多种,尤其是五花八门的统计调整方法,但哪一项都不能保证彻底完美地解决

问题。

## 二、基础解决的是最重要的问题

基础解决的都是重要的核心的问题,解决了这些问题,就解决了主要矛盾,解决了根本问题。剩下的则是枝节的、次要的、局部的,即使做的不完美,也不会出现致命的错误,不会从根本上动摇研究结果的正确性。

比如,队列研究里从暴露到结局的先后顺序,以及暴露与结局间的关联关系,解决的是判别因果关系存在与否的两个基本准则。如果关于这两个准则上的证据不足,抽样、征募、测量、随访、分析、比较、控制混杂等,做的再好,也不能确保因果关系的存在。反之则不然,如果时间顺序存在,且关联关系很强,那么其他方面即使存在小错也无伤大雅。

## 三、基础是使用频率最高的

基础的东西解决的是最普遍的问题,因此是实践中最能派上用场的。学好基础就能应付实践中所需要的大部分东西,就如“学好数理化,走遍天下都不怕”想说的道理一样。

比如,流行病学的设计类型及其科学性和使用原则,是每项研究都必须慎重考虑的基本问题,而辛普森悖论、伯克森偏倚、倾向性评分则不然。再如,几乎所有研究都必须设置对照并保证组间的可比性,而随机抽样和交互作用分析则并非每次都能派上用场。

## 四、基础是懂得如何灵活运用的前提

风来了,树的枝叶会动,但根不会动;飓风来了,根动了,被连根拔起,整棵树则不复存在了。做研究也是这样,世界上没有两项临床研究是完全相同的,必须“随风而动、因地制宜”;但它们的基本原理、原则和方法都是一样的,是不能随便变动的部分,否则就动摇了一个良好流行病学研究的基础。

可见,灵活的原则是不能动摇最根本的东西,不能在重要的地方犯错误。因此,灵活的前提是知道什么可以变什么不可以变,知道什么时候需要变什么时候不能变,然后才能“因地制宜”把研究做好。例如,保证组间可比是不变的原则,但是如何保证组间可比则是可变的,且必须因研究不同而采取不同的措施,比如不能要求病因的队列研究做随机分组,也不能要求病例系列研究做控制混杂的分析。

没有对基础的深刻理解,容易人云亦云,迷失在眼花缭乱的新概念、新方法、新技术里,另一方面则在需要变通的时候不懂得变通。认为现实世界大数据研究可以替代随机对照试验在评估疗效中的作用,认为中医药疗效评估可以绕过随机对照试验而另辟蹊径,认为大样本就是大科学,等等,是缺乏对临床研究基本原则应有的坚持。相反,在没有随机对照试验证据时,认为不应该推荐戴口罩预防新型冠状病毒肺炎,认为锻炼可以预防冠心病的队列研究不足信,甚至怀疑降落伞可以救命等,是死搬教条不懂变通的表现。

基础很重要,这是科学发展的内部规律决定的。科学每天都有进步,有大突破也有小突破,但它们的意义不是等同的<sup>[6]</sup>:大突破偶尔出现,但却是奠定一个学科基础的东西,而小突破层出不穷,则多是解决局部问题的东西,或是补充和

解释,或是改善旧方法,或是替代方法,或有待时间考验。大突破使一种工具之所以成为这种工具,小突破则是对这种工具性能的改善。每个人毕竟时间有限,要下功夫学好的是大突破。如随机分组的理念是大突破,是随机对照试验之所以成为评估医学干预金标准的关键,但各种随机分组的方法则是小改善,是细节上的改进。

因此,学习临床研究方法,一定要把基础学好。但是,基础的背后往往有深刻的理论背景,经常是哲学思辨,很抽象很晦涩,是最难琢磨透彻和熟悉掌握的东西,决不是背下来就等于学会了。背下来不等于弄懂了,弄懂了不等于会用了,会用了不等于可以灵活运用。既能把稳基础又能灵活应用,才是学习可达到的最高境界。

在当今这个时代,学好基础变得更加重要和紧迫。最近读到 James Bridle 的新书 *New Dark Age: Technology, Knowledge and the End of the Future*<sup>[7]</sup>。他说:“我们生活在一个日益无法预测的时代。我们所接触的信息总是充斥着未经证实和无法求证的种种臆测,而其中许多都是由匿名软件自动产生的。其结果就是,我们并不总能理解身边所发生的事。而这些新趋势的背后是一个简单的概念:我们曾相信量化数据可以提供解读这个世界的严密模型,我们曾相信可计算的信息能够有效提供信息范围内的实操性。但是,今日我们能获取的庞大的信息量并不能达到我们所希望的效果。相反,信息爆炸所预示的是一个暗黑新时代:一个不可知性与日俱增的世界”<sup>[7]</sup>。

James Bridle 的意思是,通讯和技术的发达似乎事与愿违,反而使我们更难看到事物的本质。美国诗人、评论家、诺贝尔文学奖得主 T. S. Eliot 早在 70 年前就表达过这个担忧:我们已迷失于数据里,信息在哪里? 我们已迷失于信息里,知识在哪里? 我们已迷失于知识里,智慧在哪里? 我们已迷失于生活里,生命在哪里?

在资讯如此发达的今天,弄清楚哪些东西是核心的、哪些是重要的,却变得越来越困难。在不清楚什么是根本的、什么是重要的、什么是正确的情况下,我们如何能学好基础?

那么,什么是作为临床研究方法的流行病学的基础呢? 本质上讲,流行病学是哲学、逻辑学、数学、统计学、概率论等科学研究的一般原理和方法在人群中研究医学问题的综合应用<sup>[8]</sup>。简言之,流行病学的核心理论之一只有四个字:控制误差。科学研究的目的在于揭示真理,但真理会被误差掩盖甚至扭曲。因此,如何防止误差,是所有科学研究的基础。研究人群的代表性、测量的准确性、选择偏倚、信息偏倚、样本量、抽样误差、真实性、外推性,等等,是一般科学研究的基础,因此也是流行病学研究的基础。

流行病学的另一个核心理论是:因果关系。与其他学科一样,临床研究多是论证因果关系,因此因果关系理论和发现因果关系的法则就是临床研究的另一个基础<sup>[8]</sup>。什么是因果关系、因果关系成立的条件和判断准则、因果关联的时间顺序、关联关系、对照和比较、可比性、混杂,等等,以及事件的偶然性、多因多果的因果理论、因果关系的偶然性等,就

构成了流行病学研究设计、执行、数据分析和结果解释的另一块理论基础。

再拿数据分析来说,两个比较组某事件的发生率的差别以及这个差别的可信区间是基础的东西,每个研究都需要计算。其次是进行统计学调整控制混杂因素,最常用的方法是 logistic 回归。弄懂这两个,若再加上 Cox 模型,就可以应对大多数或绝大多数流行病学研究的数据分析。剩下的统计分析技术离基础二字就更远了。

然而,弄懂基础,谈何容易。如何计算事件的发生风险?如何表达两组之间事件发生率的差别?不同表达方法有什么本质异同? $P$ 值和可信区间如何解释?它们的临床意义是什么?基于同样的结果,为什么人们经常会做出了不同的决定?这些问题对临床研究反馈的价值又是什么?这些有关临床研究数据分析的基础问题,科学家和医学专家们一直都在争论,在很多问题上至今仍没有定论<sup>[9]</sup>。

如何学好基础?我的经验是,要读些理论讲得深讲得透的著作和文章,多读几本同类著作相互印证,多问为什么而不是简单地死记硬背,通过实例来琢磨,通过应用来体会,读一些相关性不太高的书籍,读一些科学哲学,用常识来考证。大道理是相通的,能用常识来考证,正是我们能触类旁通、融会贯通的证明。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 李立明. 流行病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.  
Li LM. Epidemiology [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2015.
- [2] Stuart J. Pocock. Clinical Trials[M]. Wiley-Blackwell, 1983.
- [3] Kenneth J. Rothman Space. Modern Epidemiology [M]. Lippincott Williams & Wilkins, 1995.
- [4] Alvan R. Feinstein. Clinical Epidemiology[M]. W. B. Saunders Company, 1985.
- [5] David G. Kleinbaum, Lawrence L. Kupper, Hal Morgenstern Format Hardback. Epidemiologic Research [M]. John Wiley & Sons Inc, 1982.
- [6] Thomas S. Kuhn. The Structure of Scientific Revolutions [M]. University of Chicago Press, 1972.
- [7] James Bridle. New Dark Age: Technology, Knowledge and the End of the Future[M]. Verso Books, 2018.
- [8] Jeremy Howick. The Philosophy of Evidence-Based Medicine [M]. Wiley-Blackwell, 2011.
- [9] Gordon Guyatt, Drummond Rennie, Maureen Meade, et al. Users' Guides to the Medical Literature [M]. McGraw-Hill Professional, 2015.

(收稿日期: 2020-09-30)

(本文编辑: 王岚)

## 本刊常用缩略语

本刊对以下较为熟悉的一些常用医学词汇将允许直接用缩写,即在文章中第一次出现时,可以不标注中文和英文全称。

OR	比值比	HBcAg	乙型肝炎核心抗原
RR	相对危险度	HBeAg	乙型肝炎 e 抗原
CI	可信区间	HBsAg	乙型肝炎表面抗原
$P_n$	第 $n$ 百分位数	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
AIDS	艾滋病	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
HIV	艾滋病病毒	抗-HBe	乙型肝炎 e 抗体
MSM	男男性行为者	ALT	丙氨酸氨基转移酶
STD	性传播疾病	AST	天冬氨酸氨基转移酶
DNA	脱氧核糖核酸	HPV	人乳头瘤病毒
RNA	核糖核酸	DBP	舒张压
PCR	聚合酶链式反应	SBP	收缩压
RT-PCR	反转录聚合酶链式反应	BMI	体质指数
$C_t$ 值	每个反应管内荧光信号达到设定的阈值时所经历的循环数	MS	代谢综合征
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	FPG	空腹血糖
PFGE	脉冲场凝胶电泳	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
$A$ 值	吸光度值	TC	总胆固醇
GMT	几何平均滴度	TG	甘油三酯
HBV	乙型肝炎病毒	CDC	疾病预防控制中心
HCV	丙型肝炎病毒	WHO	世界卫生组织
HEV	戊型肝炎病毒		

## 读者·作者·编者