

第一章

循证医学概论

本章要点

- 循证医学的理念是医生将最佳的临床研究证据、临床医生的经验与技能和患者的价值观与愿望三者结合,对患者作出临床诊疗决策。
- 实施循证医学的步骤包括:① 提出临床问题;② 寻找证据;③ 评价证据;④ 应用证据;⑤ 后效评价。
- 证据分级水平根据研究的质量分级,而推荐应用时除了考虑证据质量,还应考虑对患者诊疗效果的利与弊以及成本效果和可行性。

教学目的

- 掌握:循证医学的基本概念与三要素。
- 熟悉:实施循证医学的步骤。
- 了解:证据分级水平推荐分级。

一、循证医学的概念

循证医学(evidence based medicine, EBM)即遵循证据的临床医学。其核心思想是医务人员应该认真地、明智地、深思熟虑地运用在临床研究得到的最新、最有力的科学研究信息来诊治患者。EBM 是运用最好的研究证据结合医师的临床技能和经验并与患者价值观相结合,在客观的科学研究证据基础上做出临床决策,将最适宜的诊断方法、最精确的预后估计及最安全有效的治疗方法用于对每个具体患者的服务。

二、实施循证医学的步骤

循证医学的实施步骤简言之包括三个方面:首先是找什么证据(如何提出临床问题);第二步是如何发现证据(如何决定所要寻找的资料来源及如何有效地使用它们);第三步是用这些证据做什么(如何迅速测定已找到证据的可靠性、真实性和可应用性,以及如何用于解决临床问题)。具体来讲可包括下面 5 个步骤:① 提出临床问题;② 寻找证据;③ 评价证据;④ 应用证据;⑤ 后效评价。

1. 提出临床问题 临床医师对患者的诊治过程是一个不断提出问题、寻找方法、最后解决问题的过程。对一个患者实施循证医学(EBM)的第一步就是找出临床问题,将在诊断、治疗、预防、预后、病因各方面的临床情况转换为一个可以回答的问题形式,问题提得越具体越易通过文献检索获得结果。可采用国际上常用的 PICO 格式构建临床问题。P 指特定的患病的人群(population/participants); I 指干预(intervention/exposure); C 指对照组或另一种可用于比较的干预措施(comparator/control); O 为结局(outcome)。每个临床问题均应由 PICO 四部分构成。

2. 寻找证据 系统检索相关文献,全面收集证据。根据上述临床问题的 PICO 作为关键词,上网检索相关文献,尤其可以检索针对这个临床问题的系统综述(systematic review)和临床实践指南(clinical practice guideline)。一旦在这些资源中没检索到相关文献,则应进入综合性生物医学文献数据库进行检索。综合性生物医学文献数据库收录文献范围广、数量大,而且质量参差不齐,因此必须编制合理的检索策略,才能检索到最佳证据。一些数据库如 PubMed 为方便医学专业人员检索,特设有 Clinical Queries 专栏,经由专家编制的检索策略来过滤筛选符合最佳证据的资源。如果在 Clinical Queries 中还未检索到有关文献,可将检索扩大至 PubMed 其他检索途径,或其他著名的生物医学数据库如 EMBASE、BIOSIS、OVID、ISI Web of Knowledge、中国生物医学数据库等,在如此大的文献范围中进行检索,应注意排除质量较低的文献。

一旦在这些数据库中仍没找到所需文献,则应将检索范围扩大至正在进行的科学研究中。

3. 评价证据 根据临床问题完成证据检索后,应用针对不同类型研究所制定的标准,根据研究要素对寻找到的文献的真实性和有用性进行快速评估(见本篇第 2~6 章对于治疗、诊断、预后、临床指南和系统综述的评价要点)。对是否存在偏倚进行客观分析,并根据证据的质量进行分级。

4. 应用证据 应用最佳证据指导临床实践。将目前能找到的最佳证据用于我自己的患者。要结合患者的具体情况,例如经济条件、依从性、有无并发症。权衡用于我自己的患者时是否利大于弊而值得应用。

5. 后效评价 在上述应用证据基础上,进行总结,即对实施结果进行追踪和再评估,修正错误,发现更好的方法,提出新的问题。

三、研究结果真实性的评估

评价医学文献时需要考虑两种真实性:内部的和外部的。内部真实性(internal validity)指的是计划要做的研究内容的科学性,外部真实性(external validity)是从这个研究推广到读者的患者的能力。对医学研究来说,进行全体人口普查常常是不可能的,习惯性的策略是选择一个样本进行研究,希望将结果外推到实践中去。

对于内部真实性,选择偏倚、信息偏倚和混杂是在所有观察性研究中或多或少都会出现的。研究应该避免偏倚(bias)即系统误差。内部真实性是临床研究的必要条件,研究的参加者得到的推论应该是准确的,不正确结果在更大人群的推广不但是不值得的也是危险的。选择偏倚是因为两组之间缺乏可比性。信息偏倚是对暴露、结局,或两者均而有的不正确的测定引起的。信息偏倚的影响与它的类型有关。如果在一组中信息的采集

与另一组不同就会产生偏倚。

临床研究可以分为实验性和观察性研究。实验性研究是有干预的,根据是否随机分为随机对照研究和非随机对照研究。观察性研究没有干预,根据有无对照组分为分析性研究和描述性研究。前者包括队列研究、病例对照研究和横断面研究;后者包括病例系列报告和个案报告。随机对照研究结果的真实性和可靠性最高。

四、循证医学证据的分级

1. 根据证据质量分为 5 个等级

I 级:设计良好的随机对照试验。① 从至少一项明确的大规模随机临床试验(RCTs)或多样本随机临床系统综述(包括 Meta 分析)中获取的证据;② 从至少一项“全或无”高质量队列研究中获取的数据,且必须满足下列要求:用传统方法治疗,全部患者死亡或治疗失败,而用新的疗法后有部分患者存活或治愈(如结核病、脑膜炎的化学治疗或心室颤动的除颤治疗);③ 从至少一项中等规模 RCT 或由中等数量患者参与的小规模 Meta 分析提供的证据。

II 级:① 设计较好的队列研究或同质性良好的队列研究的系统综述;② 高质量非随机分组观察治疗结果的队列病例研究数据。

III 级:同质性良好的病例对照研究的系统综述。

IV 级:病例系列研究或有缺点的临床试验或分析性观察性研究。

V 级:专家个人意见、个例报告。

2. 推荐意见 以往在临床应用时推荐强度是根据证据的质量而定, I 级证据意见为 A,即不需要再做进一步的研究就可以应用。 II 级和 III 级证据推荐强度为 B,进一步的研究可能对原来的研究结果有影响。 IV 级和 V 级证据推荐强度为 C 和 D,有必要做进一步的研究。近年来,“推荐分级的评估、制定与评价”工作组提出的推荐强度分级系统(Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation, GRADE)建议在证据质量的分级时可以根据标准进行浮动,例如虽然是 RCT,但是如果在应用推广上有非常大的局限性,可以从 I 级证据降级为 II 级证据;而观察性研究(队列研究)如果存在剂量反应梯度或两者关联非常强, II 级证据可以上升为 I 级。该分级系统同时提出在推荐强度分级时,除考虑证据质量外,其他一些因素也会影响推荐意见的强弱,包括患者价值观和意愿的不确定性或可变性、推荐措施的获益程度与风险以及成本比。例如,尽管该证据质量高,但不同价值观和意愿的患者选择会有不同,就不能确定为强推荐。 GRADE 系统将推荐意见分为“强”、“弱”两级。当明确显示干预措施利大于弊或弊大于利时,将其列为强推荐(用或不用)。当利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当时,则视为弱推荐。 GRADE 是目前最为得到专家共识的证据分级系统。

五、研究结果的报告标准

20 世纪 90 年代中期由临床试验者、统计学家、流行病学家和生物医学编辑分别独立发表了 2 篇有关改进临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)报告质量的文章,引起了医学界的重视,也受到许多医学杂志的支持。在分析现状后发现,RCT 报告问题很多,尚需要改进,当时由医学杂志国际委员会(international committee of medical

journal editors, ICMJE)、科学编辑理事会(council of science editors, CSE)、世界医学编辑学会(world association of medical editors, WAME)一起制订了 RCT 报告标准(consolidated standards of reporting trial, CONSORT),并于 2000 年 5 月修改发表在杂志上。修改过的 CONSORT 包括 4 个阶段(入选、分组、随访、结果分析)、22 个项目。过去的经验提示,如果报告上这些项目的缺失与治疗作用的偏倚发生有关。这些项目的信息可以保证 RCT 报告的可靠性。此后,其他研究的报告标准也相继出版。因此,在发表有关治疗效果的文章时,应该参照 CONSORT(临床试验报告的强化标准: www.consort-statement.org)。在发表有关诊断试验的文章时,应该参照 STARD(诊断试验报告标准: www.stard-statement.org)。在发表有关预后试验的文章时,应该参照 STROBE(观察性研究的报告标准: www.strobe-statement.org)。在发表系统综述时应该按照 PRISMA(www.prisma-statement.org)。上述网站及时更新标准的内容。

总之,循证医学将帮助培养当代的医生通过不同的临床学习方法得到知识更新,循证医学的开展为有选择性、有效率的、针对自己患者的检索,评价、综合、使用提供了可能,从而做出对患者最有利的临床决策。

(王吉耀)

【思考题】

1. 简述在临床上实施循证医学的步骤。
2. 简述循证证据的分级。
3. 举例说明如何用 PICO 方式构建临床问题。