

LOGO

# 循证医学



# 第一节 从科学研究到循证医学

## 一个极少被人关注的重要问题

医学实践知识的主要范围

谁第一次把这些知识放到教科书里的？

依据什么标准选择记载了这些知识？

这些记载到书本里的知识未来还有可能会改变吗？

如果改变了，怎么才能快速地接受到新知识？

哈佛大学医学院院长**Sydney Burwell**教授曾对学生说过这样一段话：

在十年内，你们现在学习的知识有一半会证明是错误的，更糟糕的是我们不知道哪一半是错的。

## 医疗防治知识中的谬误

- ◆ 放血疗法曾作为灵丹妙药用了几百年
- ◆ 乳房切除用于孕妇产子痫所致的惊厥
- ◆  $\beta$ 胡萝卜素用于预防心脏病
- ◆ 维他命E用于预防肺癌

在我们视若宝典的医学临床教科书里  
怎么会这样严重的错误？

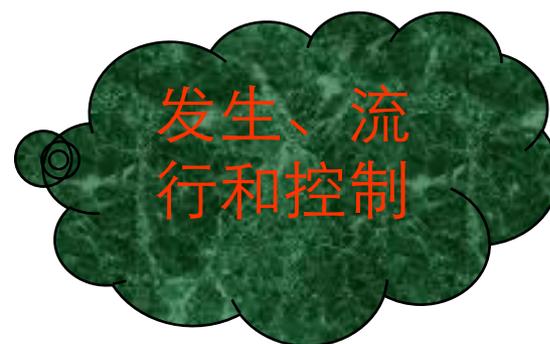
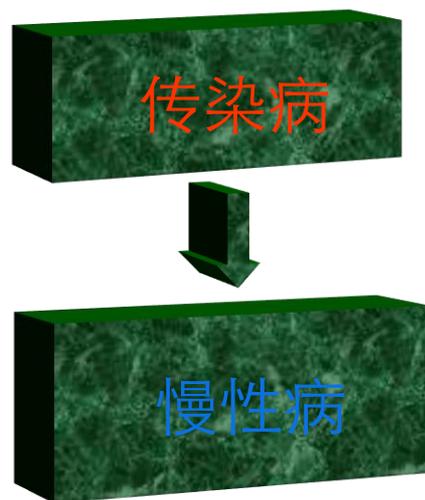
**A wise man once said: “Medicine is a science,  
acquiring a practice an art.”**

一位西哲曾说：“医学是一门科学，但要  
成为一位医术高超的大夫却是一门艺术。”

# 从流行病学到循证医学

## 一、早期的流行病学探讨

### (一) 流行病学产生和发展的背景

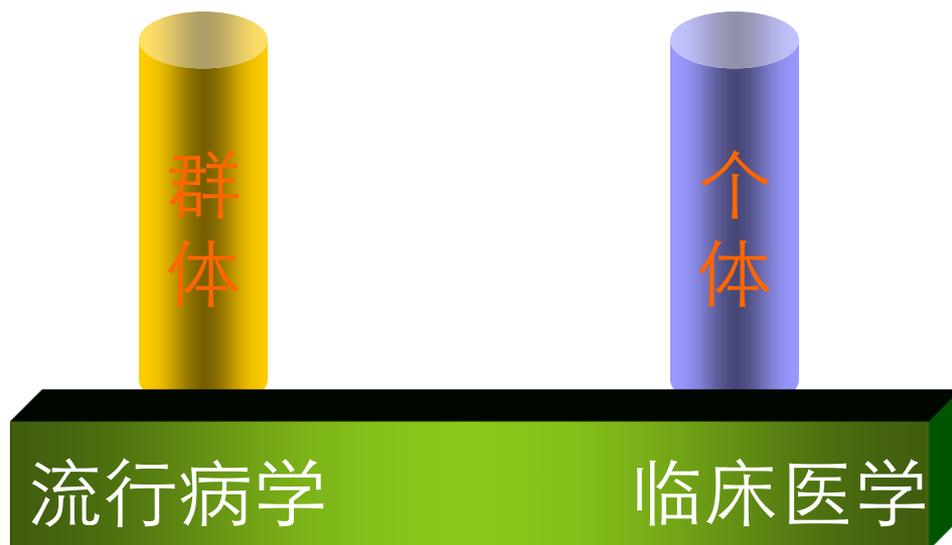


## （二）早期流行病学的特征

- 1、通过研究疾病的分布探索病因，属于观察性研究；
- 2、所关注的病因是人体的外部环境；
- 3、结论来自群体，暗示结论适用于群体；
- 4、研究方法为群体的手段；
- 5、干预研究是最完美的研究手段。

### （三）早期流行病学的局限性

- 1、局限于病因探讨的观察性研究
- 2、认为公共卫生干预措施和临床干预措施的研究方法不同



## 二、现代流行病学的蓬勃发展

### (一) 三大支柱

- ❖ 吸烟和肺癌关系的病例对照研究
- ❖ 20世纪的前瞻性研究
- ❖ 1948年链霉素治疗肺结核的随机对照临床试验研究



## （二）现代流行病学的成熟

## （三）观察性因果关系研究的局限性

《科学》刊登**1**篇论文提出对流行病学方法的质疑

正确地使用观察性研究，并慎重地解释观察到的结果

## 三、临床流行病学异军突起

### (一) 随机对照临床试验

随机化分组  消除混杂

### (二) 总结随机对照试验的研究结果

临床流行病学

以随机对照试验为研究方法的旗舰，为研究各种临床问题提供了科学的方法论。

## 现代流行病学--应用性研究的方法论

从二十世纪中叶起，流行病学已开始从一种研究传染病的学问逐步发展成为一种研究各种临床问题的科学方法论

临床实践中的问题主要集中在以下四个领域：

- 评估医学干预措施的效果
- 研究疾病病因和治疗的副作用
- 评估诊断方法和诠释诊断结果
- 预测疾病的预后和转归

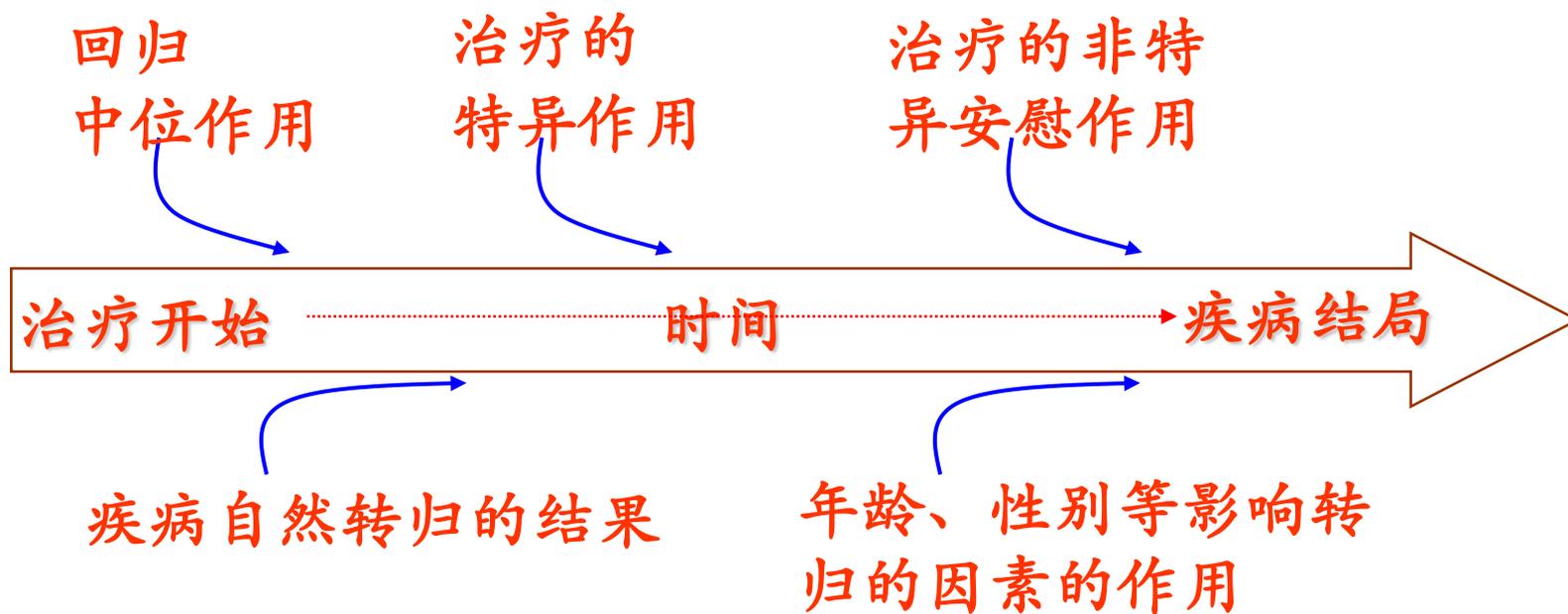


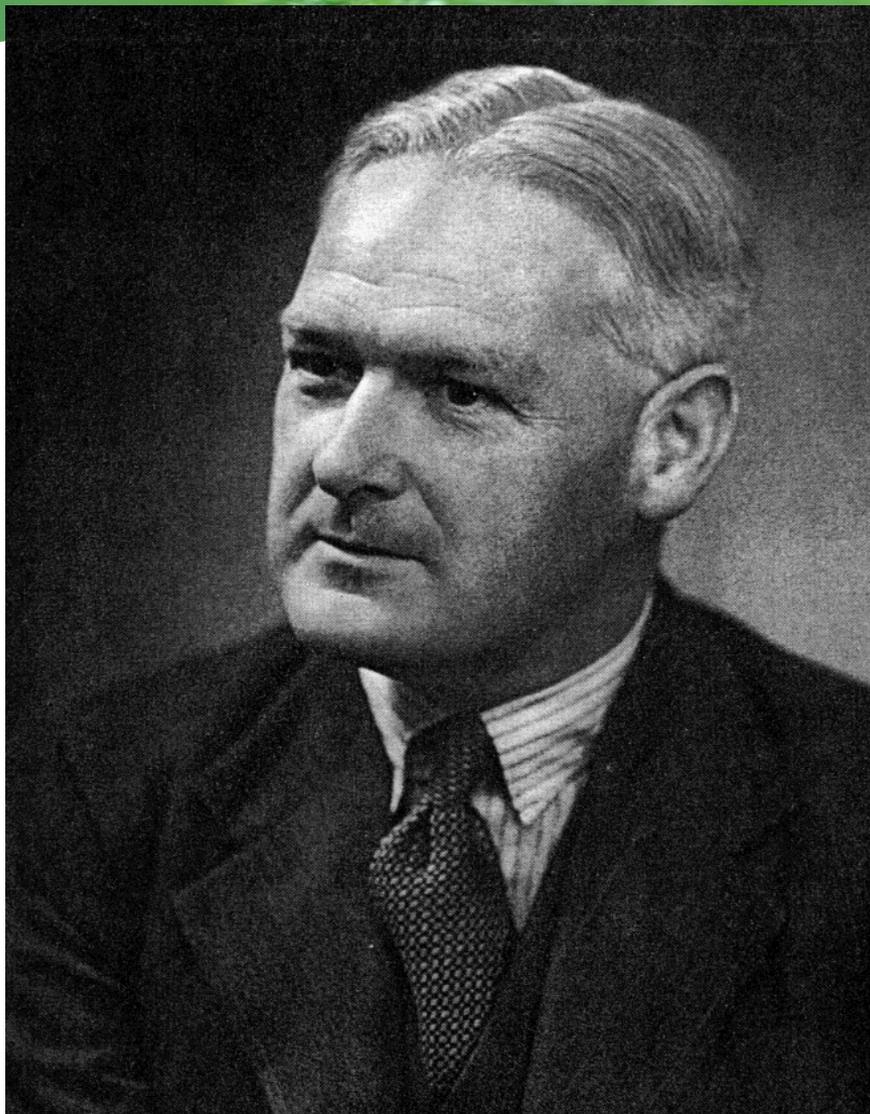
图18-1 影响治疗后疾病转归的因素

表1 流行病学研究方法及其主要应用领域

研究方法	主要研究领域
随机对照试验	干预、筛检、诊断和管理革新的效果、副作用
前瞻性研究	病因、副作用、疾病预后、诊断、疾病的机理
病例对照研究	病因、副作用、诊断
现况调查	卫生服务需求、诊断
系统综述	各种研究结果的总结和整理

## 随机对照试验 评估医学干预措施的金标准

- ◆ 随机分组 (random allocation)
- ◆ 分组隐匿 (allocation concealment)
- ◆ 安慰对照 (placebo control)
- ◆ 盲法 (blinding or masking)
- ◆ 维持原随机分组分析 (intention to treat analysis)
- ◆ 适当的样本量



布拉福德·希尔 爵士  
(Bradford A. Hill, 1897-91)  
英国著名医学统计学家  
流行病学家  
世界第一个随机对照临床  
试验的设计者

## 随机对照临床试验的发展和应用 Randomized Controlled Clinical Trials

- ◆ **1948年** 世界上第一个RCT诞生
- ◆ **1950年代** 方法学上进一步完善
- ◆ **1960年代** 开始应用于临床各个学科
- ◆ **1970年代** 已完成大量随机临床试验



## 阿奇·考科伦

(Archie Cochrane, 1909-1988)

英国著名流行病学家

英国著名流行病学家阿奇·考科伦医生看到了这些研究证据对临床实践的巨大的潜在意义和价值，尖锐地指出了整个医学界对这些研究成果的忽视，从而唤起了社会对系统总结、传播和利用临床研究证据的重视。

## 1989年一项震惊整个医学界的研究

在产科使用的226种方法，经临床试验证明：

20% 有效的，即疗效大于副作用

30% 有害或疗效可疑

50% 缺乏高质量的研究证据

伊恩·查默斯 (Iain Chalmers)

## 无效干预措施典型实例

从上世纪**50**年代起，医学教科书均推荐利多卡因为心肌梗塞后各类室性心律失常的首选药。

**60**年代到**90**年代的**9**个随机对照试验**8745**人的研究结果证明，该治疗无效甚至可能是有害的。

陈敏章主编

中华内科学

人民卫生出版社

**1999**版第**947-5**页

张继平主编

临床内科学

天津科学技术出版社

**1999**年版第**1376**页

## 延误有效干预措施使用的典型实例

表2 链激酶治疗急性心肌梗塞: 延迟使用20-30年

时间	RCT数	病人数	无效的概率	教科书
70年代	6	2540	<1%	无推荐/试用
80年代中	12	6125	<1‰	无推荐/试用
80年代末	15	21059	<1/10000	偶有推荐
90年代 荐	19	48154	<1/100000	仍有无推

## 这些研究的重要启示

- ◆ 实践经验和理性推理是不完全可靠的
- ◆ 医学干预，不管新旧，都应接受严格的临床评估
- ◆ 有意识、积极和系统地采取措施，淘汰医学实践中无效的干预措施，并防止新的无效措施引入医学实践
- ◆ 所有医学实践的决策都应基于严格的研究证据之上

**“Science increases our power in proportion  
as it lowers our pride.”**

当科学刺痛我们自尊的时候，也赋予了我们更大的力量。

**Bernard**

## 第二节 循证医学的概念及范畴

### 1992年 循证医学的诞生

美国医学会杂志 (JAMA) 1992刊登了加拿大McMaster大学循证医学工作组一篇题名为“循证医学：医学实践教学的新模式” (Evidence-Based Medicine – A New Approach to Teaching the Practice of Medicine) 的文章，循证医学第一次在医学文献中亮相。

“一种新的医学实践模式正在兴起... ..”

(Source: JAMA 1992;268:420-5)



**In the years after you graduate, two things will happen:**

- 1、 Your memory of what you learned in medical school will lose its freshness**
- 2、 New treatment methods will be found that they never taught you about in school because they didn't exist.**

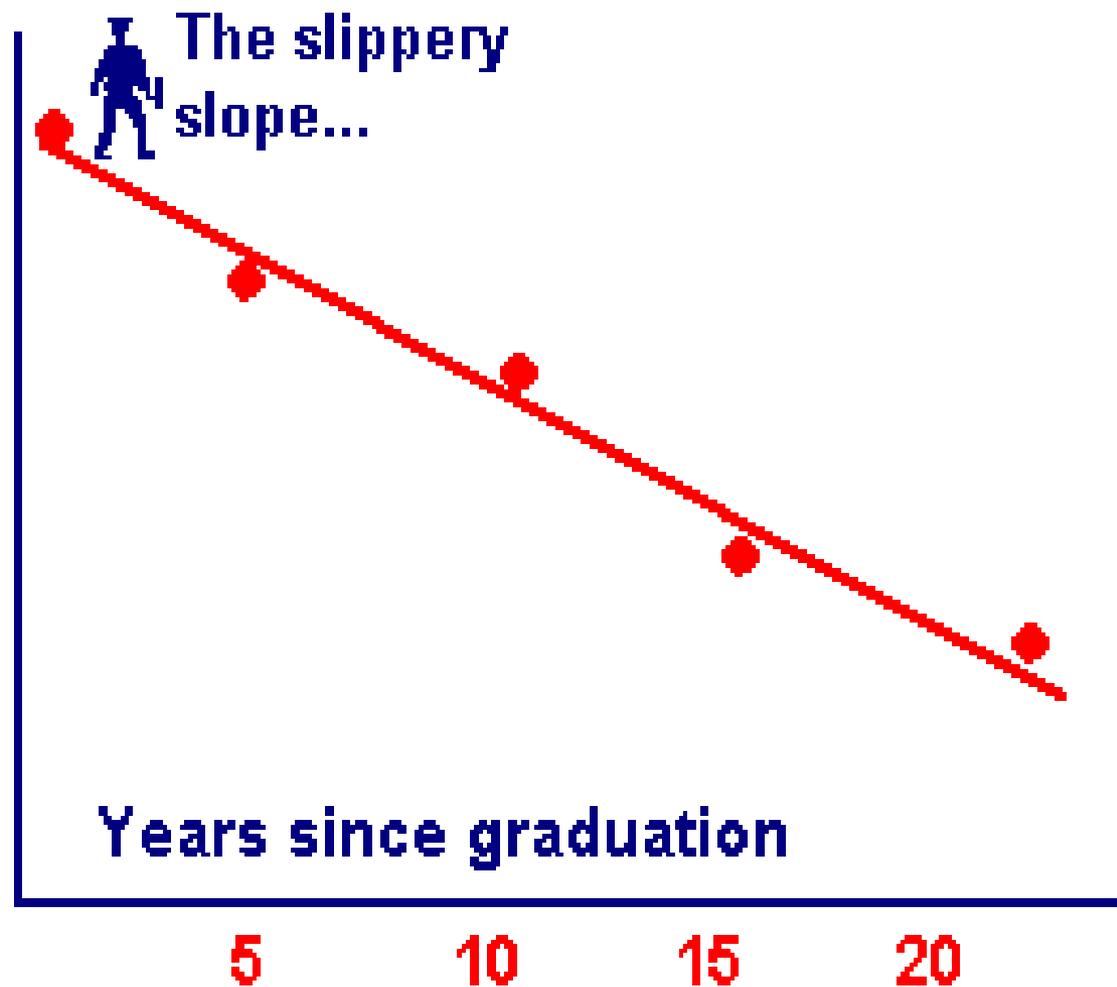
**If you are to remain a good doctor, or become a better one, you need to stay on top of new developments as they occur. Evidence Based Medicine provides you with the tools you need to find important new medical research quickly and easily, and to work out its implications for your practice.**



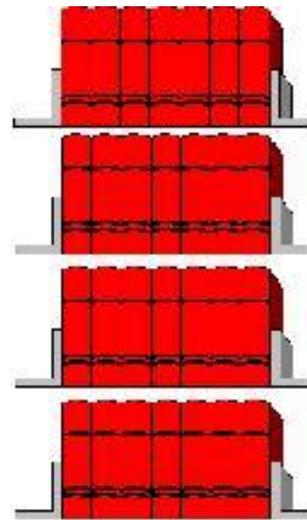
Knowledge  
of best  
hypertension  
care

Shiri et al,  
CMAJ, 1993

$r = -.54$   
 $p < 0.001$

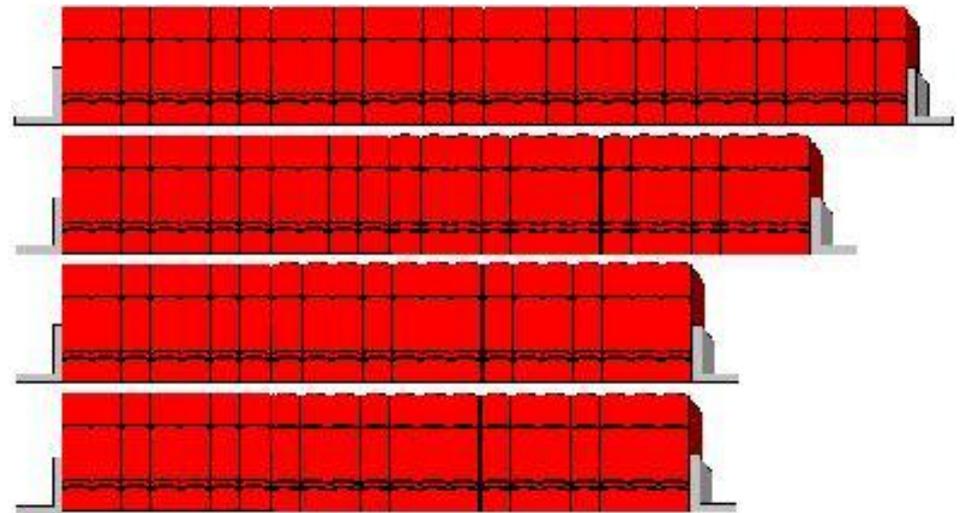


- It is no longer your job to know everything, even in your chosen specialty. It IS your job to be able to find the information as and when you and your patients need it.



Journals on  
Aging in  
1974: 28

Journals on  
Aging in  
1994: 95





## 第二节 循证医学

**(Evidence-based Medicine,EBM)**

## 一、EBM产生的背景

- (一) 信息与网络的迅猛发展
- (二) 人类疾病谱发生变化
- (三) 临床科研方法学兴起
- (四) Meta分析引入临床研究
- (五) 临床经济学的发展对临床医疗实践提出新的要求
- (六) 制药业的蓬勃发展给临床决策带来困惑
- (七) 临床证据的出现

## 临床证据的出现

1. 心肌梗死后心律失常是否应常规应用I类抗心律失常药
  - ❖ 过去的临床药理实验表明，恩卡尼(Encainide)和氟卡尼(Flecainide)能降低AMI（Acute Myocardial Infarction）病人室性心律失常的发生率。
  - ❖ 1987—1988年，欧美多中心合作进行了著名的“心律失常抑制试验”，从选择的2315例研究对象的结果发现，服药组病死率明显高于安慰剂对照组(分别为4.5%和1.2%)，从而否定了这一疗法，美国随即禁止恩卡尼的生产，并限制了氟卡尼的应用。

## 临床证据的出现

### 2. 阿司匹林对急性心肌梗死的疗效

- ❖ 阿司匹林对冠心病心肌梗死的疗效直至80年代初期仍有较大争论。
- ❖ 欧美等多国组织了ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) 多中心临床试验, 观察了17000例病人, 结果证实口服阿司匹林 (162. 5mg / d×4周)可显著降低AMI患者发生心肌梗死后35天的病死率, 减少非致命再梗死。
- ❖ 1988年, ISIS-2多中心临床试验结果发表以后, 在世界范围内开始广泛使用阿司匹林治疗AMI, 使用率高达70%-80%, AMI临床治疗水平无疑大大提高。

## 临床证据的出现

### 3. 胺碘酮对恶性心律失常的预防作用

- ❖ 对3个关于胺碘酮预防性用于心肌梗死和心力衰竭的临床试验的逐个病人资料进行Meta分析表明，与安慰剂相比，胺碘酮可使与心律失常相关的猝死降低30%，并使总病死率下降13%，从而明确了胺碘酮作为心肌梗死或心力衰竭病人恶性室性心律失常预防性用药的益处。

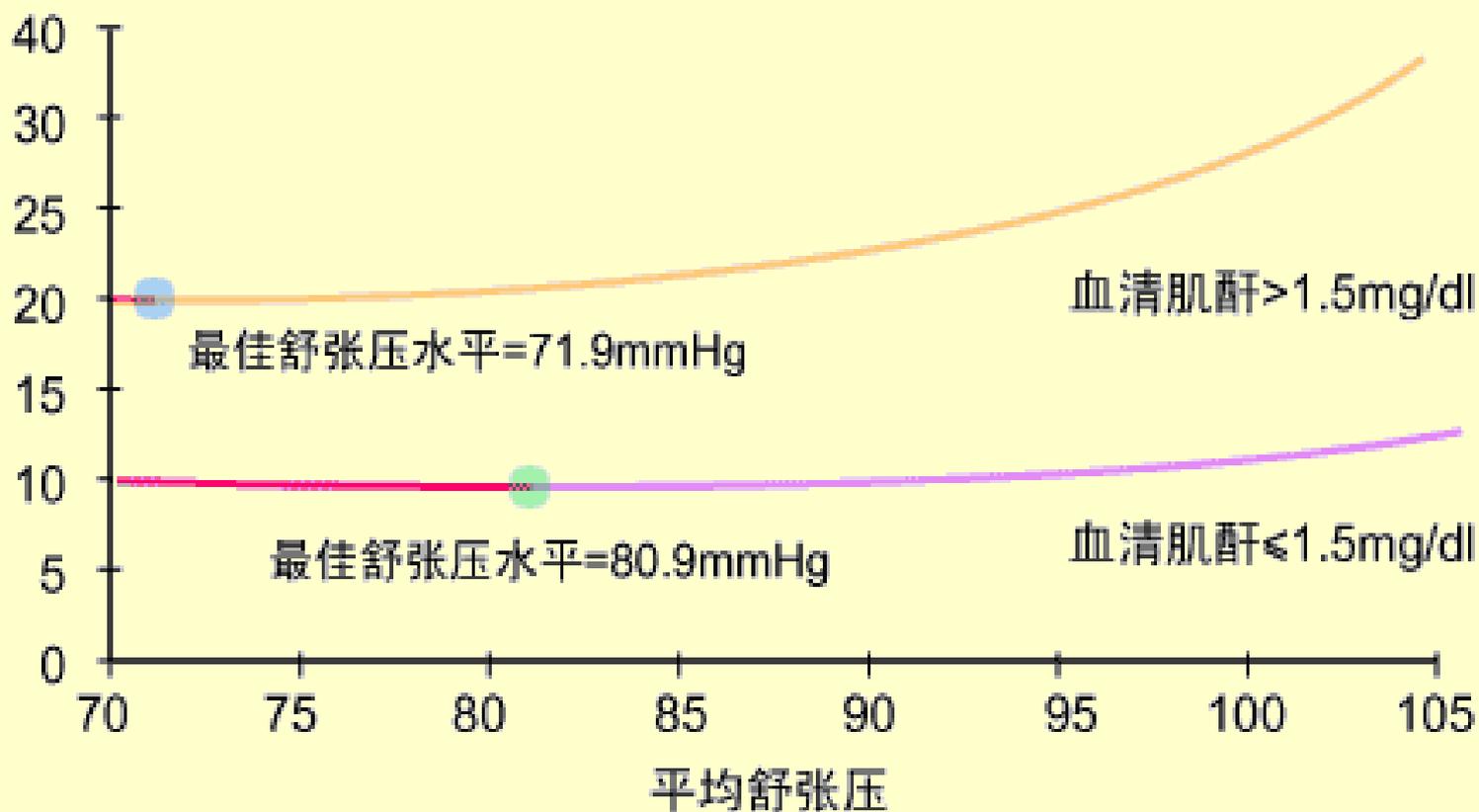
## 临床证据的出现

### 4. 高血压最佳治疗方案——HOT-PLendil随机试验

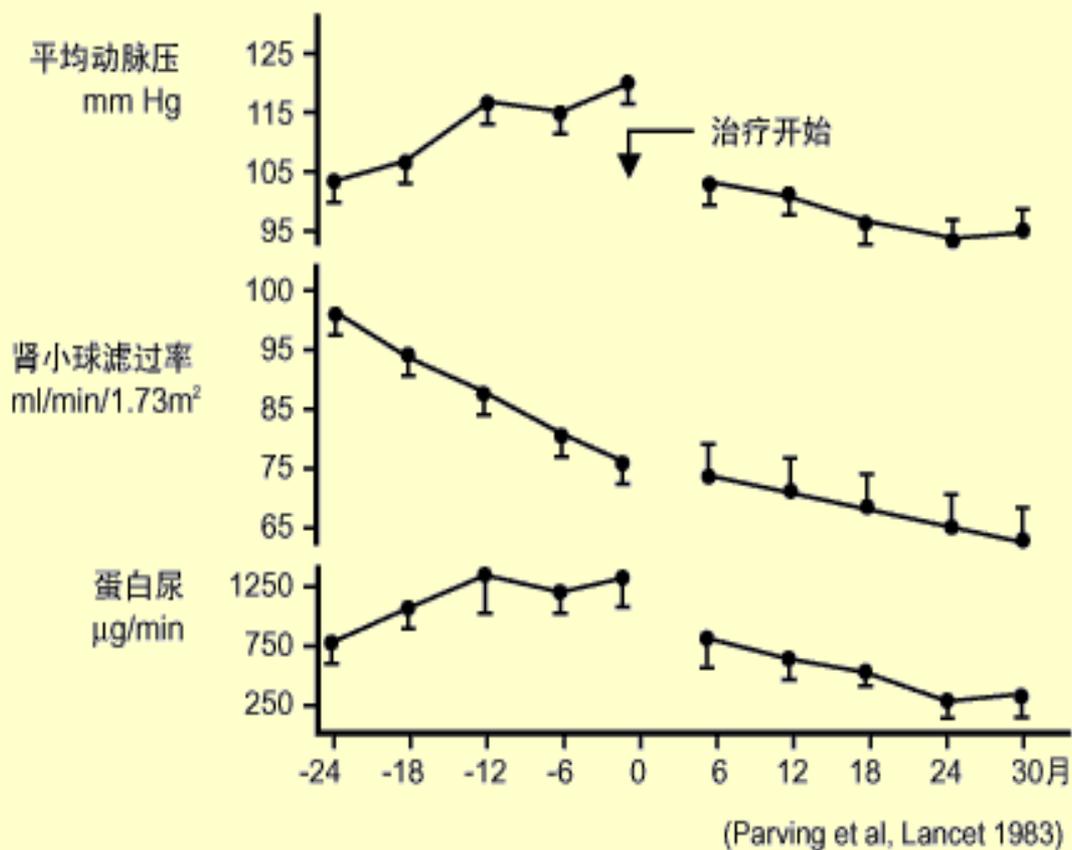
#### ❖ HOT, Hypertension Optimal Treatment

- ❖ 该试验是迄今世界上最大规模的高血压治疗试验研究，研究目的是为了寻找一个最佳的降压水平，即血压降到一个怎样的最合适水平，才能把心血管疾病的危险性降到最低。HOT的试验设计较以往的临床试验设计更严谨，研究结果表明，在一个合理降压范围内，血压降得越低越好。

# 主要事件/1000病人年



## 降压治疗对血压和肾功能的影响

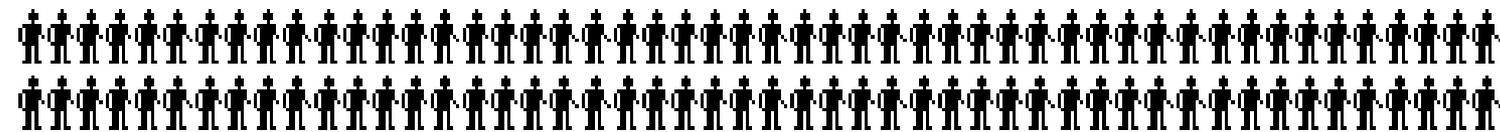


❖ HOT的研究结果还表明，要想达到满意的血压控制，往往需要联合用药。长效钙拮抗剂 (CCB) 降压效果较肯定，血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 对降压之外的其它临床指标可能起较大的作用，但在达到理想血压方面不足，常常需要联合用药，高血压病人的靶器官保护必须经过有效降压和改善其它临床指标两种途径来达到。

## 临床证据的出现

### 5. 颈总动脉内膜切除术是否能降低缺血性脑卒中的发生率

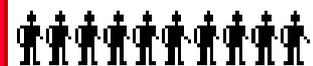
- ❖ 曾有报道认为，颈总动脉内膜切除术可降低缺血性脑卒中的发生率。为验证这一手术的疗效，20世纪80年代初先后开展了以下三个多中心临床试验：
  - ❖ ①欧洲颈动脉手术试验 (ECST)，有80个中心，1150例患者参加；
  - ❖ ②北美颈内动脉剥离术临床试验(NASCET)，有50个中心，659例患者参加；
  - ❖ ③美国退伍军人医疗中心试验(VA)，有50个中心，189例患者参加。
- ❖ 这几个多中心临床试验的最终结果肯定了手术的疗效，使之得以推广。



Out of 100 patients with severe symptomatic stenosis:



19 will suffer a major stroke or death if a carotid endarterectomy is not performed.



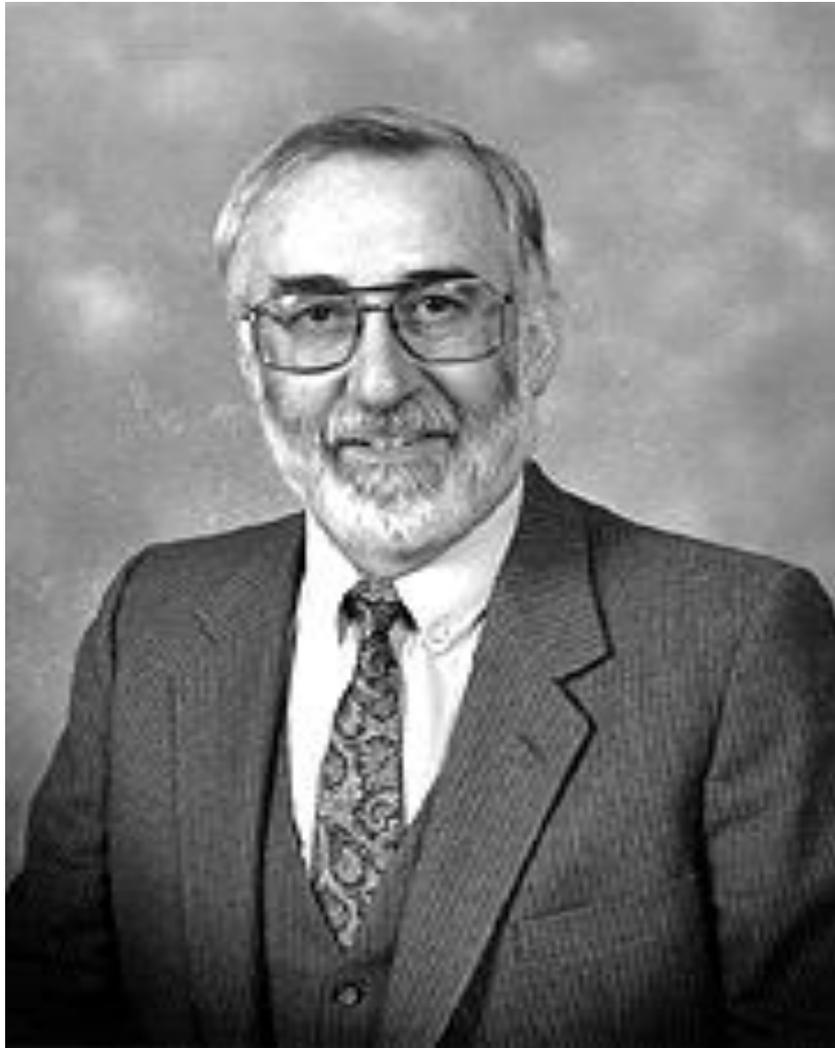
Only 10 will suffer major stroke or death if the operation is performed.

Yet only 20% of all primary care surgeons and internists would recommend the operation.

## 临床证据的出现

### 6. $\beta$ 受体阻滞剂与充血性心力衰竭

- ❖ 药理实验证明， $\beta$ 受体阻滞剂可抑制心肌收缩，不利于充血性心力衰竭的改善。
- ❖ 多中心临床试验肯定了 $\beta$ 受体阻滞剂的疗效，使临床决策由不用 $\beta$ 受体阻滞剂转为合理使用 $\beta$ 受体阻滞剂。



大卫·萨基特

(David Sackett)

加拿大临床流行病学家

循证医学的先驱

英国牛津大学循证医学  
中心首任主任

## 二、对循证医学的置疑

难道过去医学实践不是遵循证据而行的吗？

那么过去医学实践遵循的是什么？

临床经验不是证据吗？

循证医学中临床经验的作用是什么？

如何将临床研究的平均结果用于个体病人的诊治？

证据是决定病人诊治原则的唯一因素吗？

基础研究证据在循证医学中的地位是什么？

### 三、循证临床实践

循证医学是有意识地、明确地、审慎地利用现有最好的研究证据制定关于个体病人的诊治方案。

实施循证医学意味着医生要参酌最好的研究证据、临床经验和病人的意见进行临床决策。

英国医学杂志 1996

## 循证医学

依据现有最好的证据进行医学实践的学问

## 循证临床实践

针对个体的实践

## 循证医疗卫生决策

针对群体的决策

## 四、循证医学

- ❖ EBM是有意识地、明确地、审慎地利用当前的最佳证据制定关于个体病人的诊治方案。实施循证医学意味着要参酌最好的研究证据、临床经验和病人的意见。
- ❖ EBM实践就是通过系统研究，将个人的经验与能获得最佳外部证据融为一体。
- ❖ EBM强调，任何医疗决策的确定都要基于临床科研所取得的最佳证据，即临床医生确定治疗方案、专家确定治疗指南、政府制定卫生政策都应根据现有的最佳证据来进行。

## 循证医学里证据的含义

- (一) 过去的医学实践也是基于证据的，但这个证据不是循证医学所特指的“现有最好的证据”。
- (二) 经验也是证据，但他们是不可靠的、低质量的证据。
- (三) 循证医学是一种有组织、有计划的集体行为。
- (四) 在应用证据时，要考虑病人的特殊性，并根据自己的临床经验，综合考虑各种因素，作出最合适的选择。
- (五) 当高质量的研究证据不存在时，前人或个人的实践经验是最好的证据。

## 贯彻和实施循证医学的具体方式

- 医疗卫生立法
- 医疗卫生政策的制订
- 公共卫生策略的制订
- 医疗卫生技术准入
- 医疗卫生组织和管理
- 医疗保险计划的制订
- 新药审批
- 临床指南
- 规范化的临床服务
- 临床医生自发的尝试
- 病人的选择
- 医疗法律诉讼

**1998.7.4** 英国**财经时报** (Financial Times) 认为循证医学是医学领域的又一伟大构想

**2001.9.9** **纽约时报** (The New York Times) 循证医学当选为当年八十个震荡世界的伟大思想之一, 是一场发生在病房里的革命

**2002.8.4** 美国**华盛顿邮报** (Washington Post) 将循证医学称为医学史上又一最杰出成就

## 第二部分 循证医学的三要素

1. 最佳证据
2. 临床经验
3. 患者的参与

# 循证医学的三原则

- ◆ 当前可得的最佳证据为决策依据
- ◆ 医生的专业知识为技术保证
- ◆ 患者的利益和需求为医疗的最高目标

## 第三部分 循证医学的应用

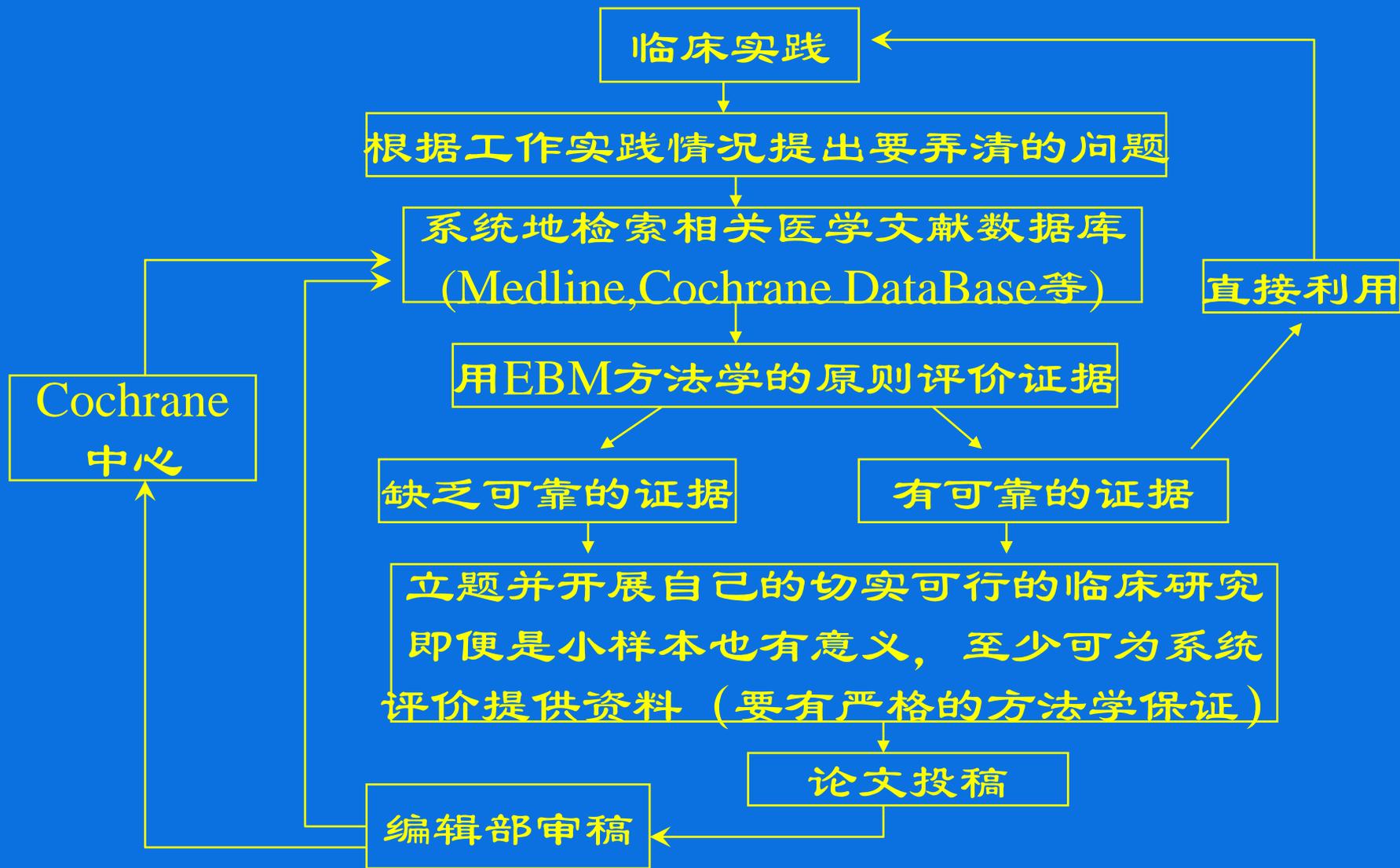
- ◆ 应用于个体临床患者
- ◆ 应用于患者群体和一般人群

## ◆ 应用于个体临床患者

- 病因学研究：研究设计方案
- 疾病诊断：循证诊断
- 疾病防治：临床效果和不良反应
- 疾病预后：循证预后
- 循证个体决策：上述四方面的综合行动方案

## ◆ 应用于患者群体和一般人群

- **临床指南**：以循证临床实践为基础，由官方政府机构或学术团体撰写的有权威性的医疗文件
- **临床经济学分析**：成本确定分析、成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析
- **卫生技术评估**：对技术特性、安全性、有效性(效能、效果和生存质量)、经济学特性和社会适应性(社会、法律、伦理、政治)进行系统评价
- **循证群体决策**：用循证医学的思想处理和解决群体的医疗卫生问题，即循证医疗卫生决策



## EBM与临床实践的关系

## 循证医学实践类型

	证据提供者	证据应用者																		
确定临床问题	+++	+++																		
任务	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 收集与评价文献</li> <li>● 提供最佳证据</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 正确地应用证据</li> </ul>																		
专业基础与技能	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">临床实践</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">+++</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">临床流行病学方法学(DME)</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">+++</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">临床统计学</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">++</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">卫生经济学</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">++</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">社会医学</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">++</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">计算机技能</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">++</td> </tr> </table>	临床实践	+++	临床流行病学方法学(DME)	+++	临床统计学	++	卫生经济学	++	社会医学	++	计算机技能	++	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">+++</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">+</td> </tr> </table>	+++	+	+	+	+	+
临床实践	+++																			
临床流行病学方法学(DME)	+++																			
临床统计学	++																			
卫生经济学	++																			
社会医学	++																			
计算机技能	++																			
+++																				
+																				
+																				
+																				
+																				
+																				
技术力量	团队力量	个体																		

## 第四部分 循证医学实践的步骤

### ❖（归纳为“五步曲”）

1. 确定临床实践中的问题
2. 检索有关医学文献
3. 严格评价文献
4. 应用最佳证据，指导临床决策
5. 评估1-4项的效果和效率，不断改进

## 1. 确定拟弄清的临床问题

I ● 疑难 ● 重要 ● 发展 ● 提高

## 2. 检索有关的医学文献

II ● 关键词 ● 期刊检索系统 ● 电子检索系统

## 3. 严格的文献评价

III ● 真实性 ● 可靠性 ● 适用性

## 4. 应用最佳成果与临床决策

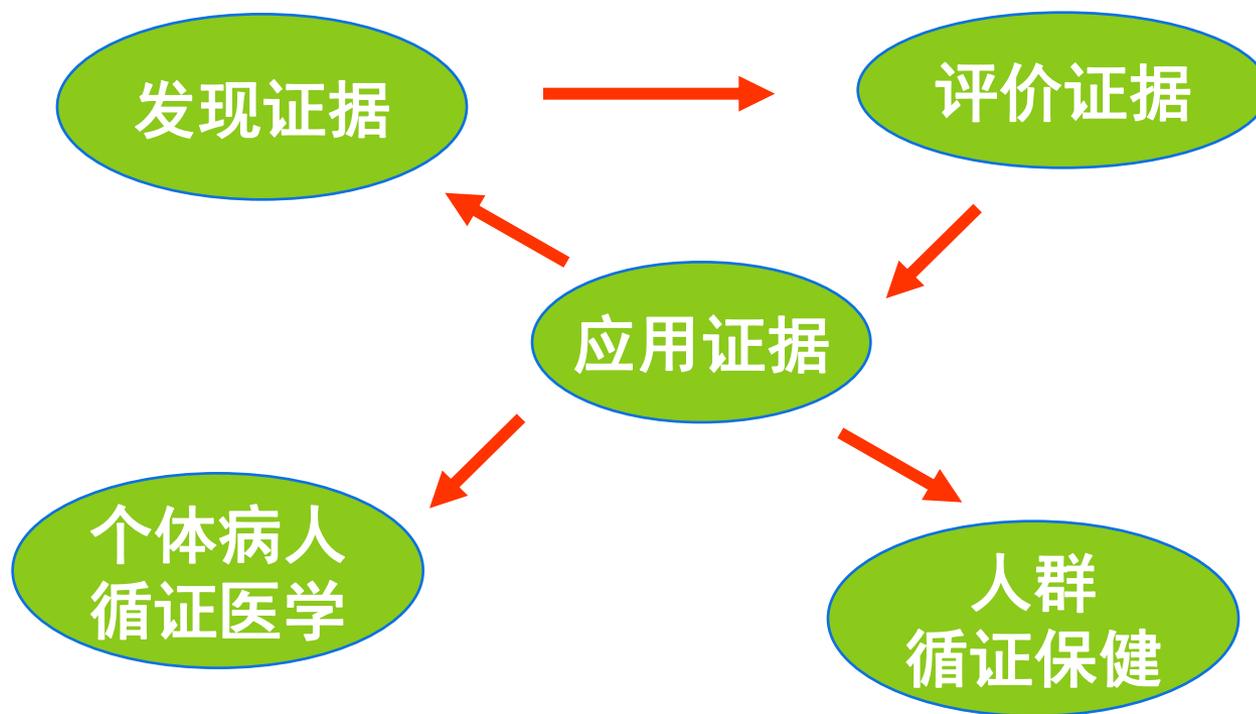
IV ● 肯定最佳证据：临床应用  
● 无效或有害：停止/废弃→临床应用  
● 难定的证据：提供进一步研究

## 5. 评估效果、不断改进

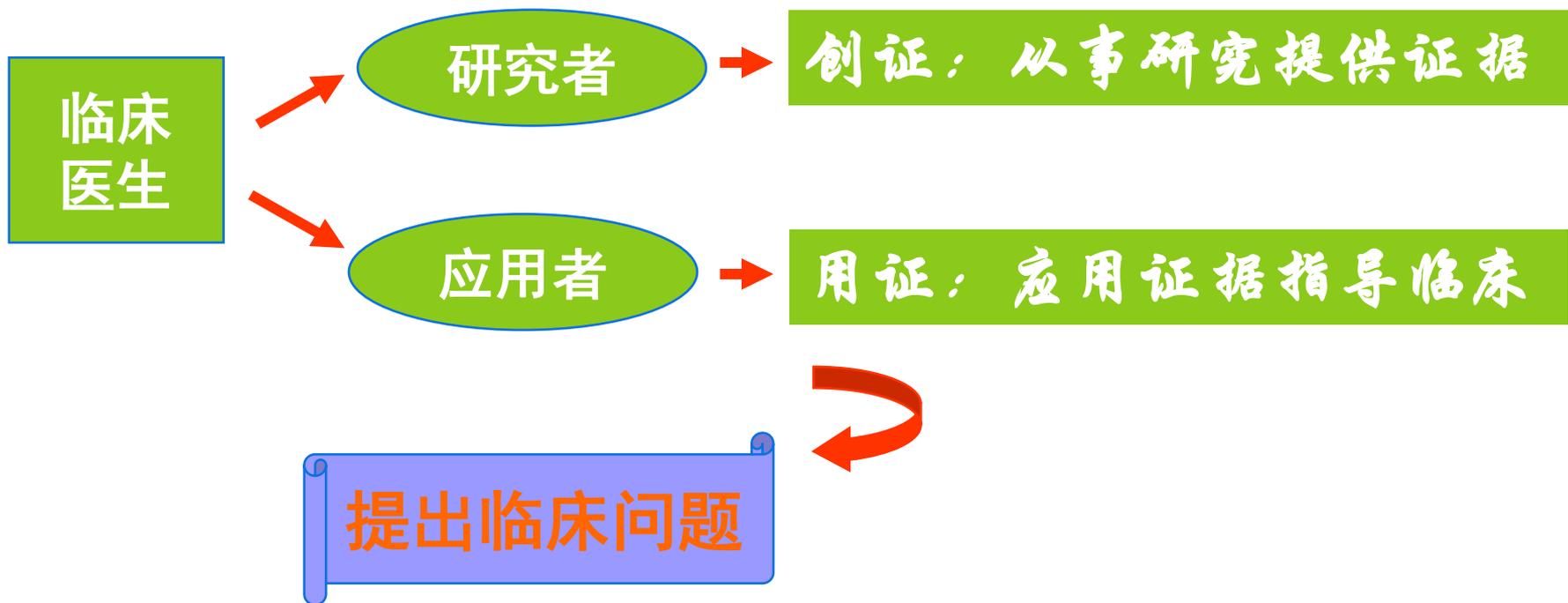
V ● 终身继续教育  
● 提高临床水平  前后比较评价

实践循证医学“五步曲”

## 循证医学实践的步骤



# 一、提出临床问题的重要性



## 提出临床问题意义：

- ◆ 循证医学临床实践的起点
- ◆ 提高临床研究质量的关键
- ◆ 决定临床研究的临床意义、可行性及研究方案的设计和制定

**原则：以患者为中心，以解决患者所患疾病存在的重要临床问题为中心**

## 提出临床问题应具备的条件：

- ★ 救死扶伤的责任心和同情感
- ★ 丰富的基础医学知识和临床医学知识
- ★ 一定的人文科学及社会、心理学知识
- ★ 扎实的临床基本技能
- ★ 临床综合分析的思维和判断能力

必要基础

关键

必备条件

## 二、怎样提出临床问题

### ● 临床问题的来源

病人问题1: “我患的是什麼病?”

病人问题2: “我为什么会得这种病?”

病人问题3: “我用什麼药比较好?”

病人问题4: “这种病可以治好吗?”

## ● 临床问题的来源

- ◆ 病史和体格检查
- ◆ 病因
- ◆ 临床表现
- ◆ 鉴别诊断
- ◆ 诊断性试验
- ◆ 治疗
- ◆ 预后
- ◆ 预防

善于发现问题、提出问题：好奇心

## ● 临床问题的种类

- ◆ **背景问题：**关于患者及所患疾病的一般性知识问题；**以疾病为中心的问题**。如抑郁症多发生于什么年龄、性别的人群？症状及临床表现是什么？
- ◆ **前景问题：**临床医生在诊治过程中从专业角度提出的问题，**以患者为中心的问题**，通常包括4个要素：患者、干预、对比、结局。如诊断与鉴别诊断，检查项目的选择、检查结果的解释，病因、病理及危险因素暴露干预，病人的心理状态、依从性等等。

## ● 临床问题的构建

### 背景问题：

- ★ 问题词根(谁、什么、何处、何时、怎样、为何)加动词构成；
  - 通过询问病史和体格检查得到；
  - 如动词“呕血”：谁(性别、年龄)、性质(颜色、量、次数)、何时、何地、原因？
- ★ 疾病或疾病的某一方面：如“胃痛的原因是什么？”  
“运动治疗对心肌梗死有什么好处？”

## ● 临床问题的构建

### 前景问题：

#### ★ 诊断与鉴别诊断

- 各检查项目的意义、灵敏度、特异度、安全性等
- 如“急诊胃镜检查对患者会有什么风险？”

#### ★ 干预措施：如何选择利大于弊的干预措施？

#### ★ 病因：病因、发病危险因素、发病机制

#### ★ 预后：临床病程、并发症、结局

## 前景问题的构建

患者(patient)	干预(intervention)	对比(comparison)	结局(outcome)
腹泻儿童	口服补液	静脉滴注	需留院或护理时间
普通门诊患者	口头筛查提问	综合面谈	诊断抑郁症的准确度
心肌梗死康复患者	运动	不运动	复发率

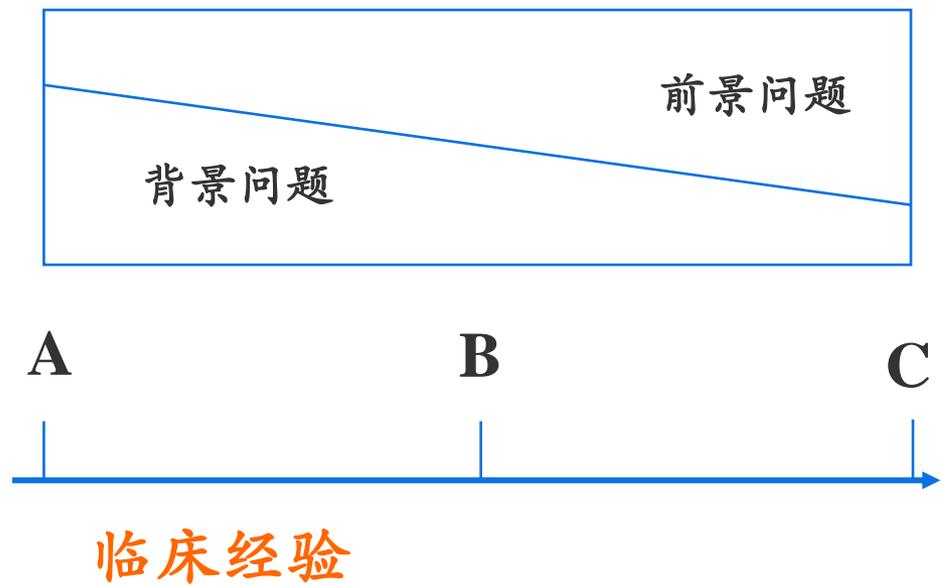


图 背景问题和前景问题与临床经验的关系

## ● 注意的问题

- ★ 抓住主要问题，突出关键问题
- ★ 确定问题的范围
- ★ 关注患者所关注的问题
- ★ 为临床科研提出问题

## 循证医学中的证据

- ◆ **循证医学的关键点就是证据：**当前最新的、最好的证据作为临床决策的依据
- ◆ **证据的范畴：**主要指人体临床研究的证据

## 一、证据的分类

### ◆ 按研究方法分

原始、二次临床研究证据

### ◆ 按研究问题分

病因、诊断、预防、治疗、预后证据

### ◆ 按用户需要分

系统评价、临床实践指南、临床决策分析、临床证据手册、卫生技术评估、健康教育资料

### ◆ 按获得渠道分

公开发表、灰色文献、在研的、网上信息

# 按研究方法分类

## ◆ 原始研究证据

随机对照试验

前后对照研究

病例对照研究

叙述性研究

队列研究

交叉试验

横断面研究

## ◆ 二次研究证据

系统评价

临床实践指南

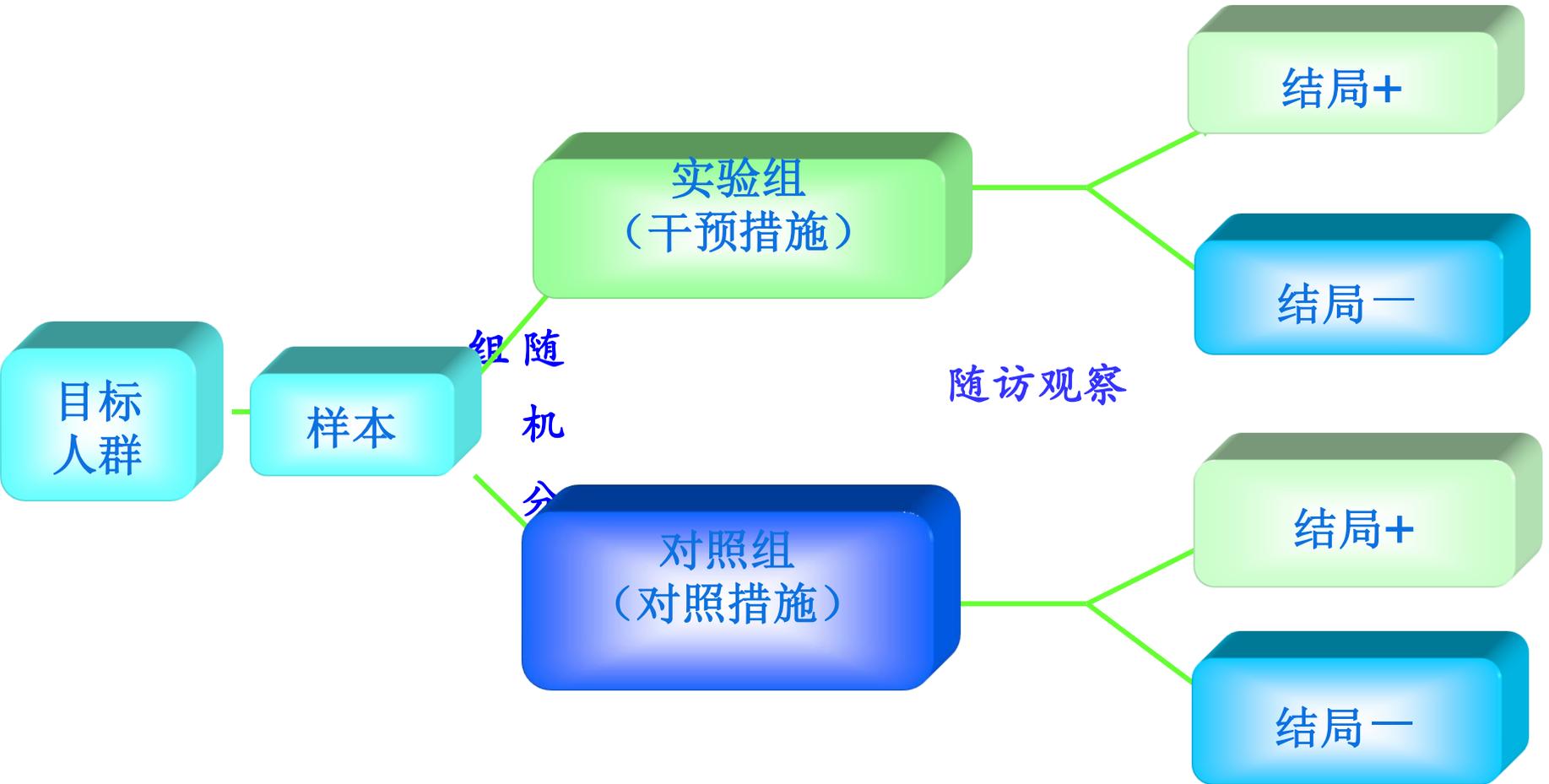
临床决策分析

临床证据手册

卫生技术评估

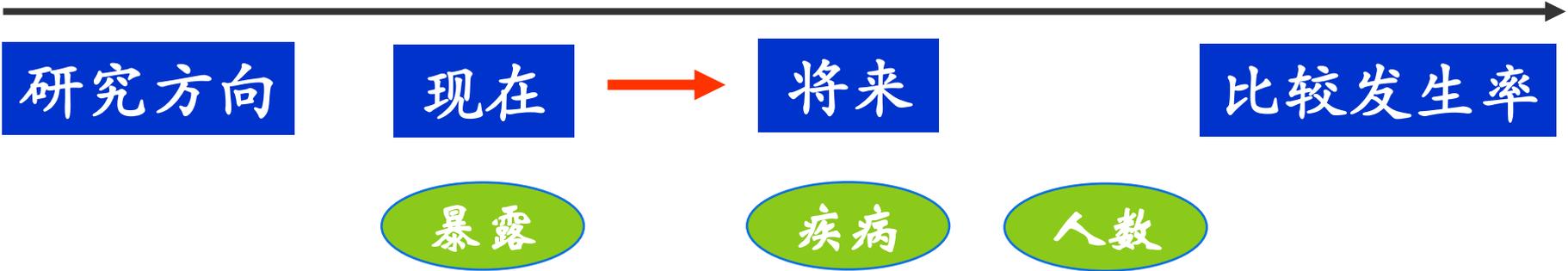
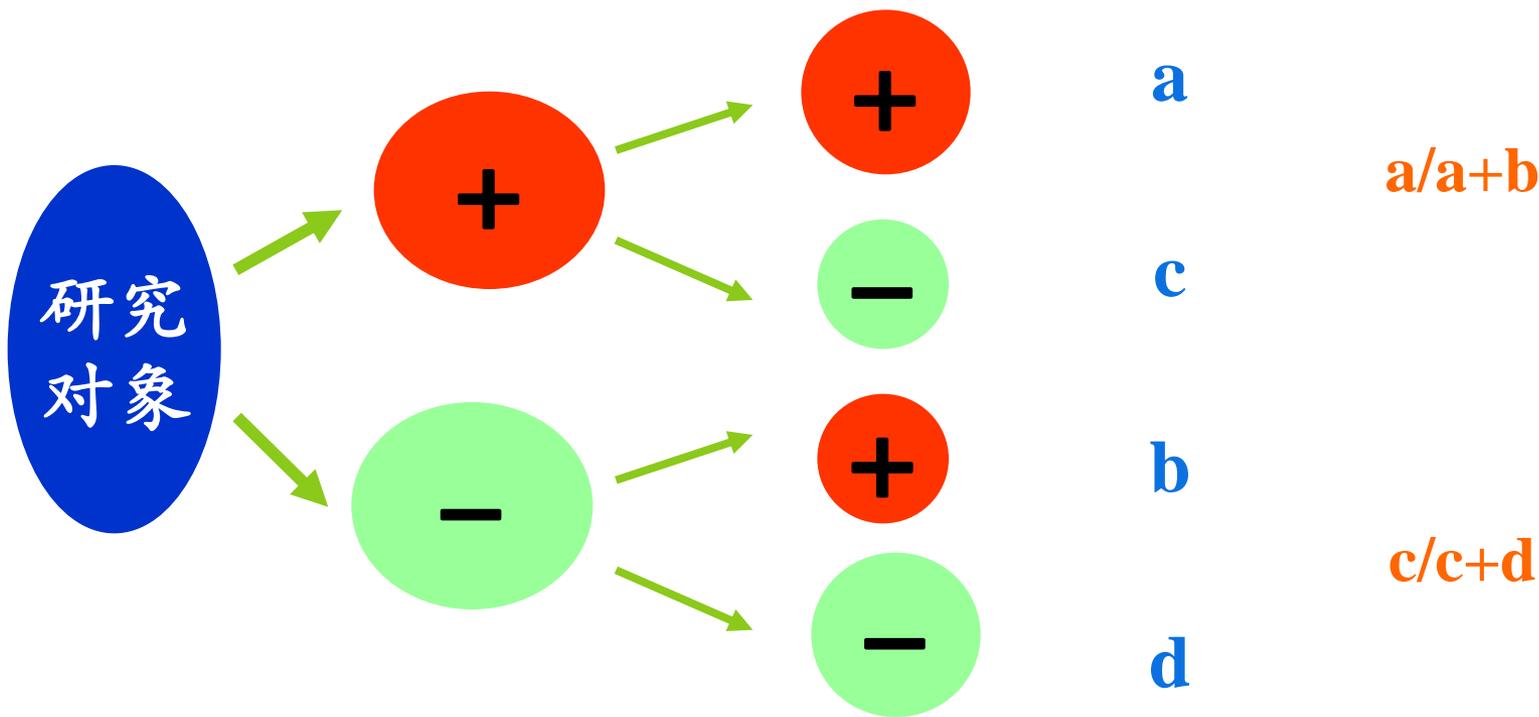
卫生经济学研究

# 随机对照研究示意图

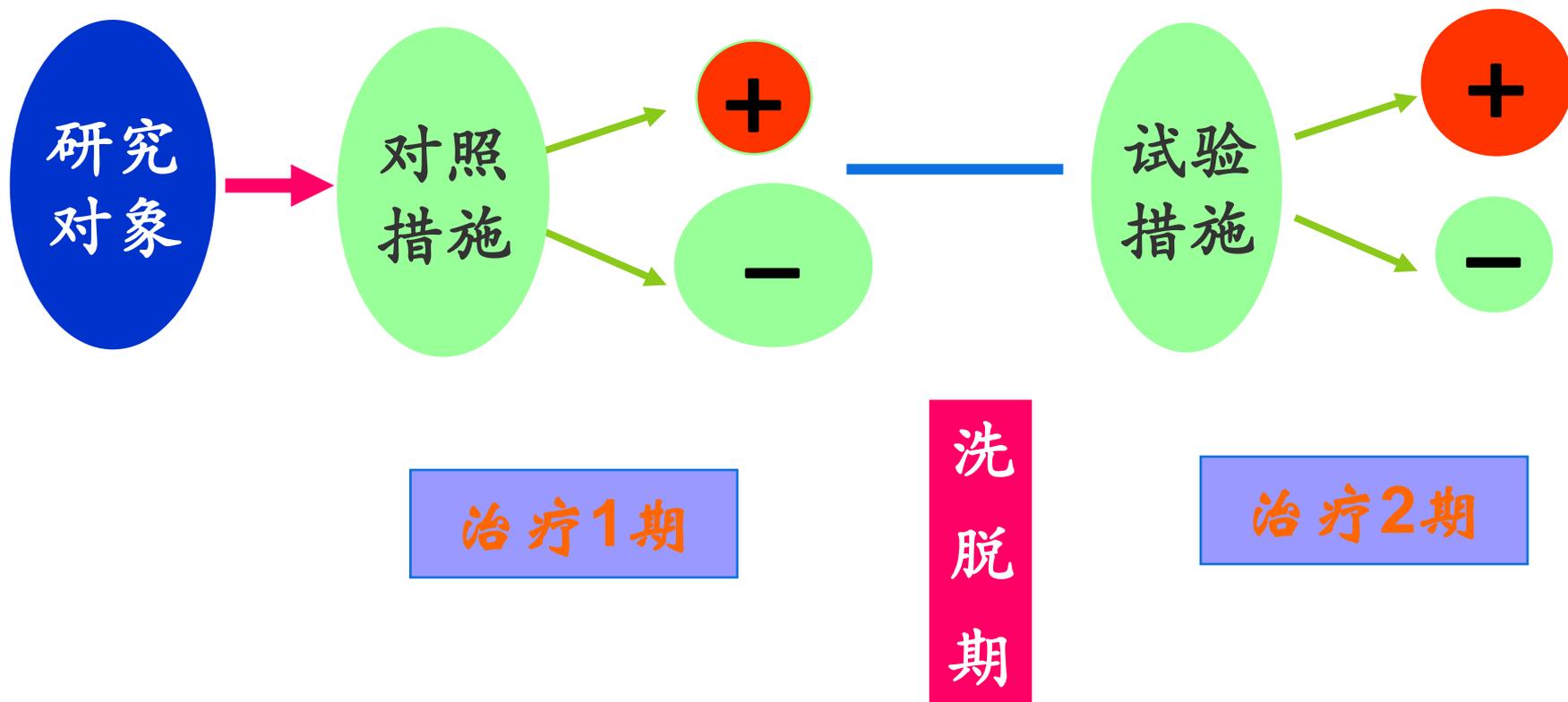


特点：随机抽样、随机分配、同步进行

# 队列研究示意图

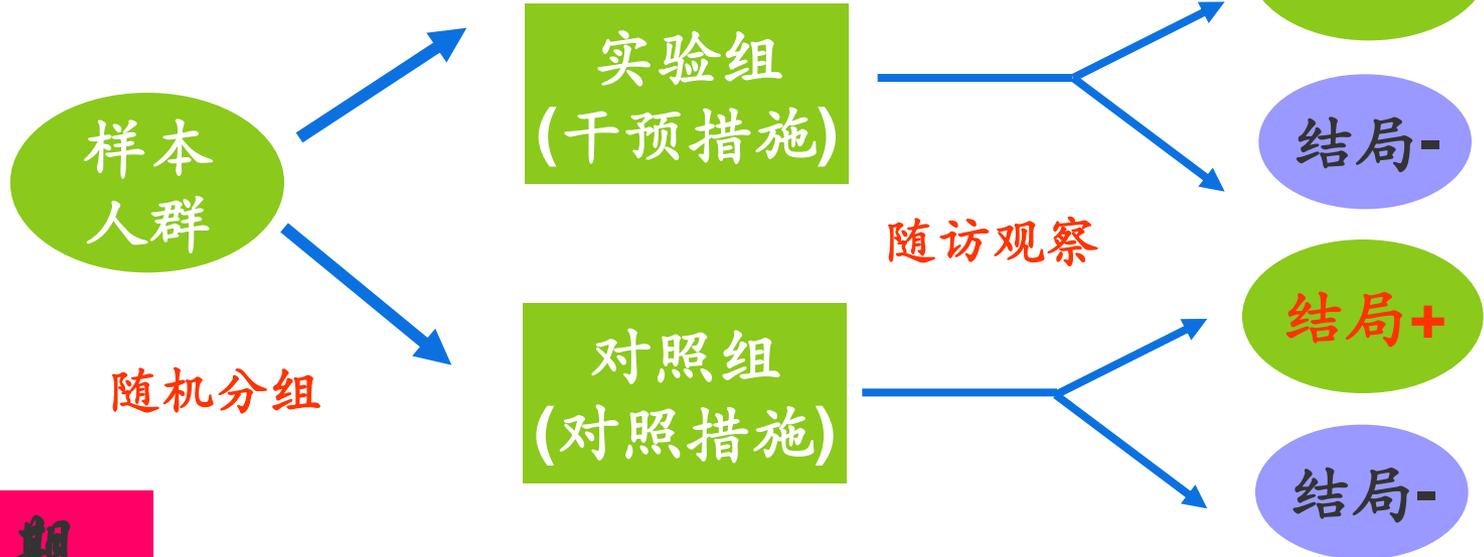


# 前后对照示意图

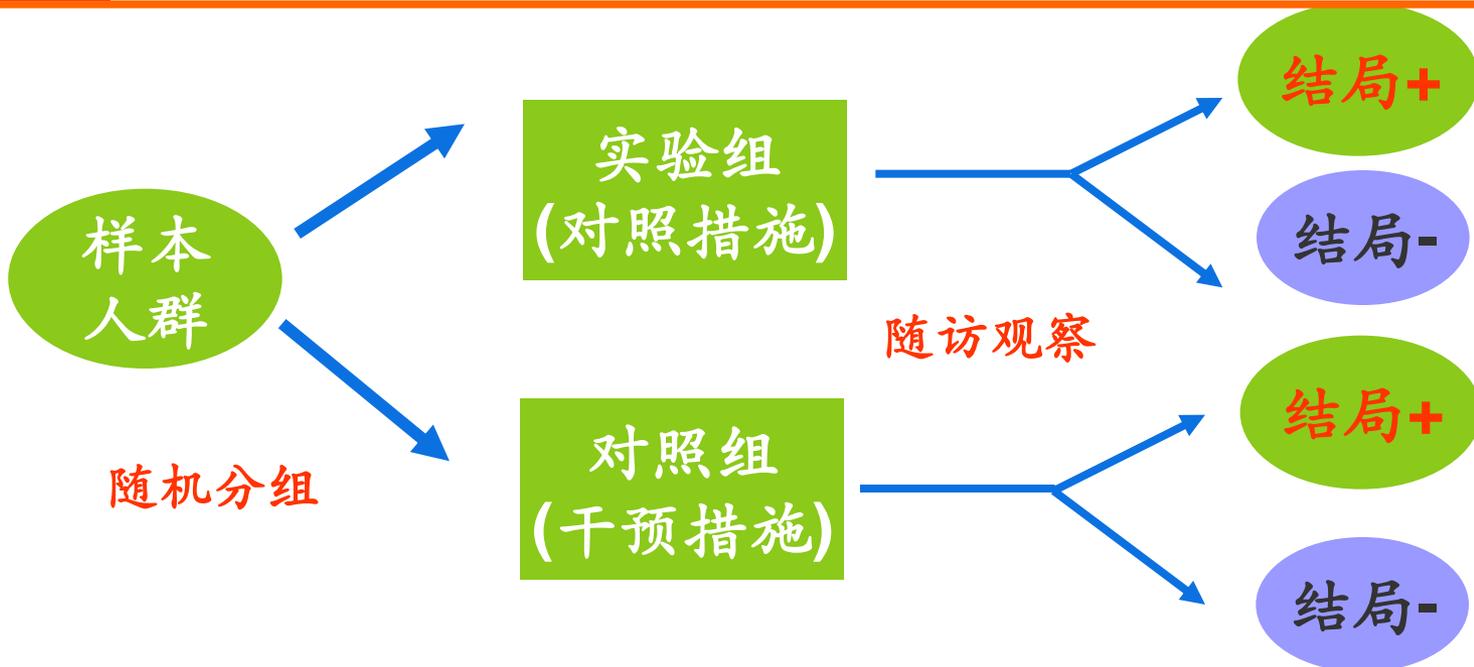


# 交叉试验示意图

第一阶段



第二阶段



## 二、证据的分级

### ◆ 按证据的可靠程度分为五级：

**一级：**按特定病种的特定疗法收集所有质量可靠的随机对照试验结果所进行的系统评价或meta分析

**二级：**单个的样本量足够的随机对照试验结果

**三级：**设有对照，但未用随机方法分组的研究

**四级：**无对照的系列病例观察

**五级：**专家意见

◆ 牛津循证医学中心评价标准：世界循证医学领域的广泛认可和采用 (水平分级及推荐级别)

将临床研究推荐使用的级别分为4个级别，其中

一级证据的推荐级别为A，

二级、三级证据的推荐级别为B，

四级证据的推荐级别为C，

五级证据的推荐级别为D

### 三、证据的来源

- ◆ **原始文献：** Medline, Embase, CBM(中国生物医学文献数据库), Cochrane Library, 英国国家研究注册数据库(NRR)
- ◆ **二次文献：**  
数据库： Cochrane Library, Clinical Evidence,  
临床实践指南： National Guideline Clearinghouse  
卫生技术评估： INAHTA, HSTAT

- ◆ **期刊**:循证医学杂志, Bandolier, 循证护理
- ◆ **需要手工检索的资源**: 会议论文集, 学术报告、学位论文等

# 循证医学常用的方法

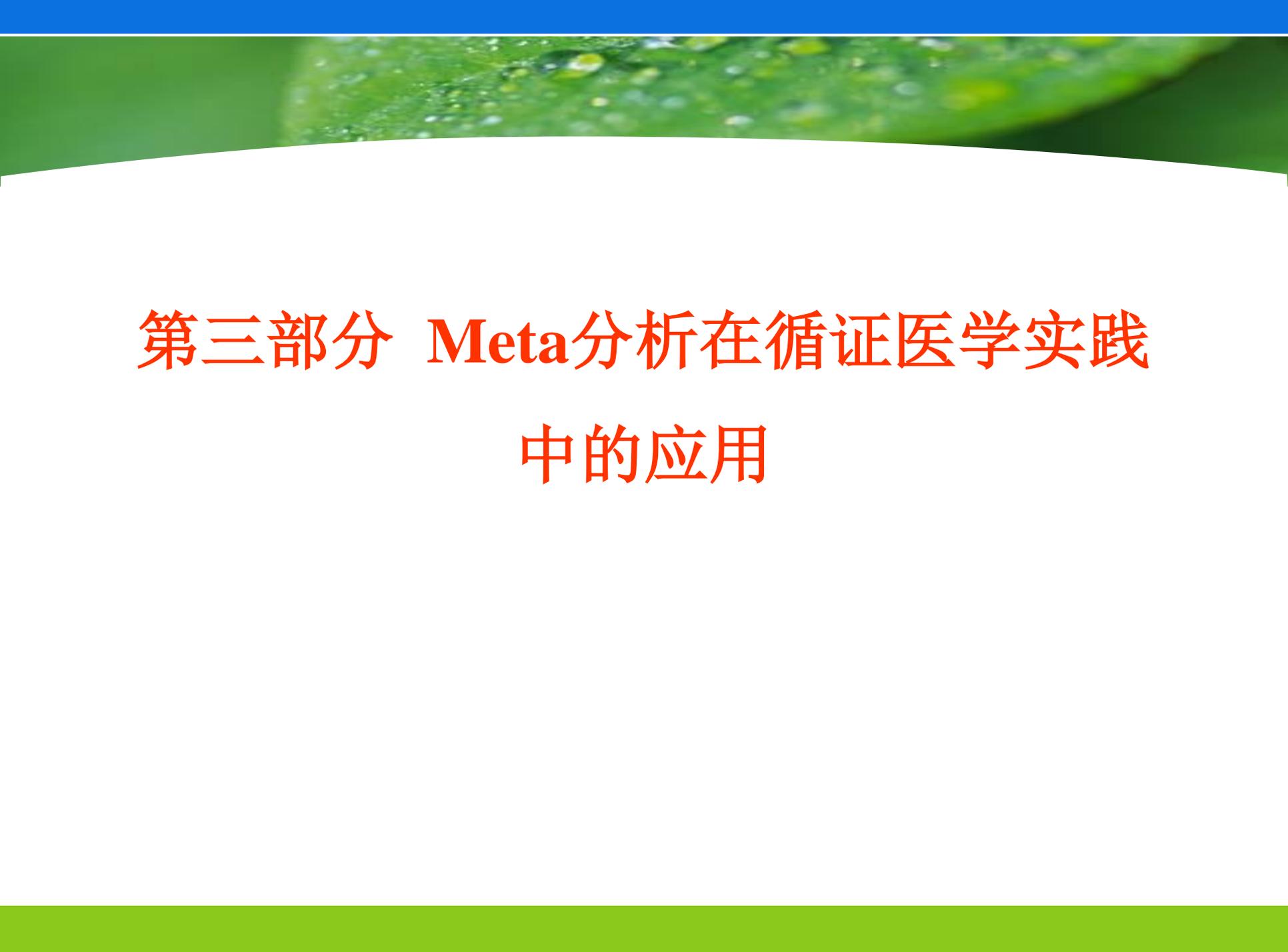
- ❖ 系统评价分析 (systematic analysis)  
    又称系统综述 (systematic review)
- ❖ 综合分析 (Meta analysis)

## ◆ 系统综述

- 针对某个主题进行的二次研究
- 在复习、分析、整理和综合针对该主题的全部原始文献的基础上进行
- 综述过程依照一定的标准化方法
- 是循证决策的良好依据

## ● 系统综述的主要特征

1. 清楚地表明题目和目的
2. 采用综合检索策略
3. 明确的研究入选和排除标准
4. 列出所有入选的研究
5. 清楚表达入选研究的特点, 对它们的方法学质量进行分析
6. 阐明所有排除的研究的原因
7. 如果可能使用meta 分析合并合格的研究的结果
8. 如果可能对合成的结果进行敏感性分析
9. 采用统一的格式报告研究结果



# 第三部分 Meta分析在循证医学实践 中的应用

# 一、Meta分析概述

## ● 简史

1. **Meta**(after, more comprehensive, secondary)希腊词
2. **1976年** 以综合研究结果为目的而对不同的研究结果进行收集、合并及统计分析的一种方法(**Glass**)
3. **1986年** 对先前研究结果进行统计合并和评述的一种新方法(**Sack**)
4. **1987年** 用以汇总众多研究结果的各种定量分析(**Hedge**)
5. **1991年** 是一类统计方法，用来比较和综合针对同一科学问题所取得的研究结果(**Fleiss和Gross**)

## ● 定义

以综合研究结果为目的，通过查阅文献收集与某一特定问题相关的多个研究并对这些研究的结果所进行的统计分析

## ● 与一般统计分析的区别

分析单位 { 经过统计分析的研究结果(**Meta**分析)  
原始数据(一般统计分析)

## ● 优点

几个、甚至上百个研究者在不同地区进行研究并发表研究结果进行整合后所得到的综合结果（证据）更有说服力

- 提高统计分析效能
- 分析多个同类研究的分歧与原因
- 节省研究费用
- 有助于循证医学的开展

## 二、为什么要进行Meta分析

- ◆ 海量信息需要整合
- ◆ 避免“只见树木不见森林”
- ◆ 克服传统文献综述的缺陷
- ◆ 连接新旧知识的桥梁

## ◆ 传统文献综述的缺陷

- 主观综合
- 缺乏共同遵守的原则和步骤
- 注重统计学是否“有意义”
- 等价对待每篇文献，无权重
- 定性而非定量

## ◆ Meta分析的功能

- 定量综合
- 提供系统的、可重复的、客观的综合方法
- 通过对同一主题多个小样本研究结果的综合，提高原结果的统计效能，解决研究结果的不一致性，改善效应估计值
- 回答原各研究未提出的问题

## 三、步骤与方法

- ✚ 拟定研究计划
- ✚ 收集资料
- ✚ 根据入选标准选择合格的研究
- ✚ 复习每个研究并进行质量评估
- ✚ 提取信息，填写过录表，建立数据库
- ✚ 计算各独立研究的效应大小
- ✚ 异质性检验
- ✚ 敏感性分析
- ✚ 总结报告

## (一) 拟定研究计划

- ◆ 明确研究目的
- ◆ 提出检验假设
- ◆ 特殊注意的亚组
- ◆ 确定和选择研究的方法和标准
- ◆ 提取和分析资料的方法和标准

## (二) 收集资料

- ◆ **原则：**多途径、多渠道、最大限度
- ◆ **途径：**利用多途径广泛收集资料
  - 多种电子资源数据库
  - 参考文献的追溯
  - 临床试验注册登记系统
  - 手工检索
- ◆ **注意** 未正式发表“灰色文献”（grey literature）——  
这些文献中可能包含阴性研究结果
  - 会议专题论文
  - 未发表的学位论文
  - 专著内的章节
  - 制药工业的报告

### (三) 根据入选标准选择合格的研究

- ◆ 检索大量的文献
- ◆ 根据入选和排除标准进行仔细的筛选
- ◆ 挑出合格的研究进行系统综述和Meta分析

## (四) 复习每个研究并进行质量评估

- ◆ 方法学质量：研究设计和实施过程中避免或减小偏倚的程度
- ◆ 精确度（随机误差的程度）：一般用可信限的宽度来表示
- ◆ 外部真实性：研究结果外推的程度

## 随机对照试验(RCT)的方法学质量考察:

- 受试者分组是否真正随机
- 随机方案是否隐藏
- 是否详细说明入选标准
- 组间基线是否可比
- 研究过程中是否使用了盲法
- 对失访、退出及不良反应病例是否进行了详细录，是否报告失访原因
- 是否采用意向分析法 (intention-to-treat,ITT) 分析结果
- 患者的依从性 (compliance) 如何

## RCT质量评价的Jadad 量表

记分为**1~5分**（**1或2分**：低质量，**3~5分**：高质量）：

### ◆ 随机化方法

- 恰当：如计算机产生的随机数字或类似的方法**(2分)**
- 不清楚：试验描述为随机试验，但没有告知随机分配产生的方法**(1分)**
- 不恰当：如采用交替分配或类似方法的半随机化**(0分)**

## ◆ 盲法:

- 恰当: 使用完全一致的安慰剂或类似的方法(2分)
- 不祥: 试验称为双盲法, 但未交代具体的方法(1分)
- 非盲法: 未采用双盲法或盲的方法不恰当(0分)

◆ 失访与退出:

- 具体描述了撤除与退出的数量和理由(1分)
- 未报告撤除或退出的数目或理由(0分)

## (五)提取信息，填写过录表，建立数据库

- ◆ 按事先制定的资料摘录表内容提取相应变量并填表
- ◆ 用meta分析软件MetaView或SPSS、SAS、EXCEL等建立数据库
- ◆ **注意**对计量资料必须注明单位
- ◆ 比较的两组有  $\bar{x}$  和S；计数资料要使用相同的率来表示
- ◆ 双重录入

## (六) 计算各独立研究的效应大小

### 通常两组间比较时

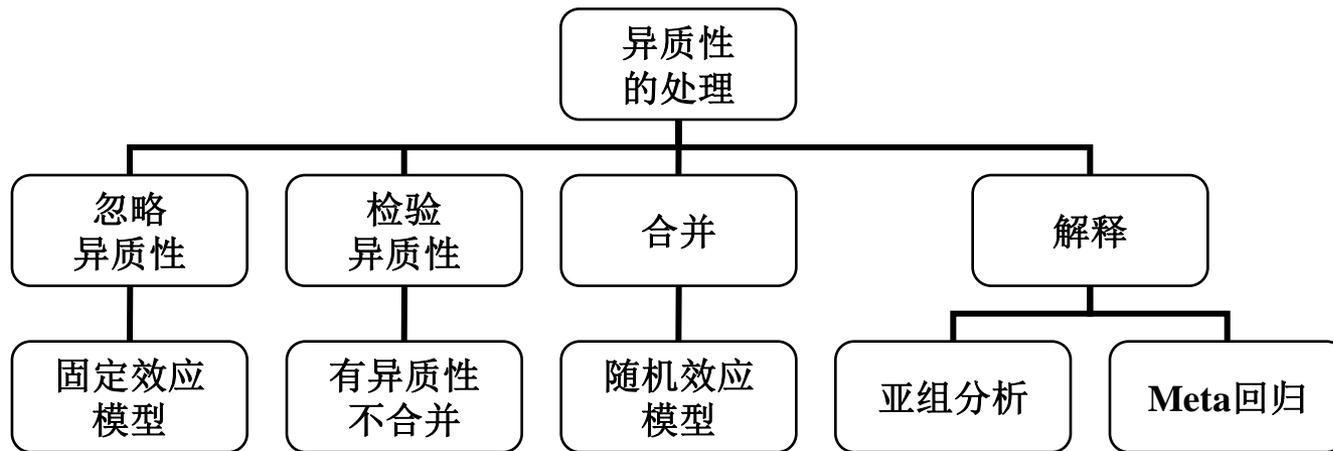
- 连续变量 平均差值

- 二分变量 {
  - 率差 (rate difference)
  - 比值比 (*OR*)
  - 相对危险度 (*RR*)

## (七) 异质性检验 (heterogeneity)

- ◆ **重要性:** Meta分析重要的环节
- ◆ **目的:** 检查各个独立研究的结果是否具有可合并性
- ◆ **产生异质性的原因:**
  - 研究设计不同                      试验条件不同
  - 试验所定义的暴露、结局及其测量方法不同
  - 协变量的存在
- ◆ **注意:** 资料的“可合并性”

## 图 Meta分析中异质性资料处理的方法



## (八) 敏感性分析

### ◆ 检查一定假设条件下结果稳定性的方法

#### ◆ 目的

- 发现影响meta分析研究结果的主要因素
- 解决不同研究结果的矛盾性
- 发现产生不同结论的原因

#### ◆ 分层分析

- 按不同研究特征，将各独立研究分为不同组
- 按Mantel-Haenszel法进行合并分析
- 比较各组及其与合并效应间有无显著性差异

# (九) 总结报告

可以用直观的图示方法表示

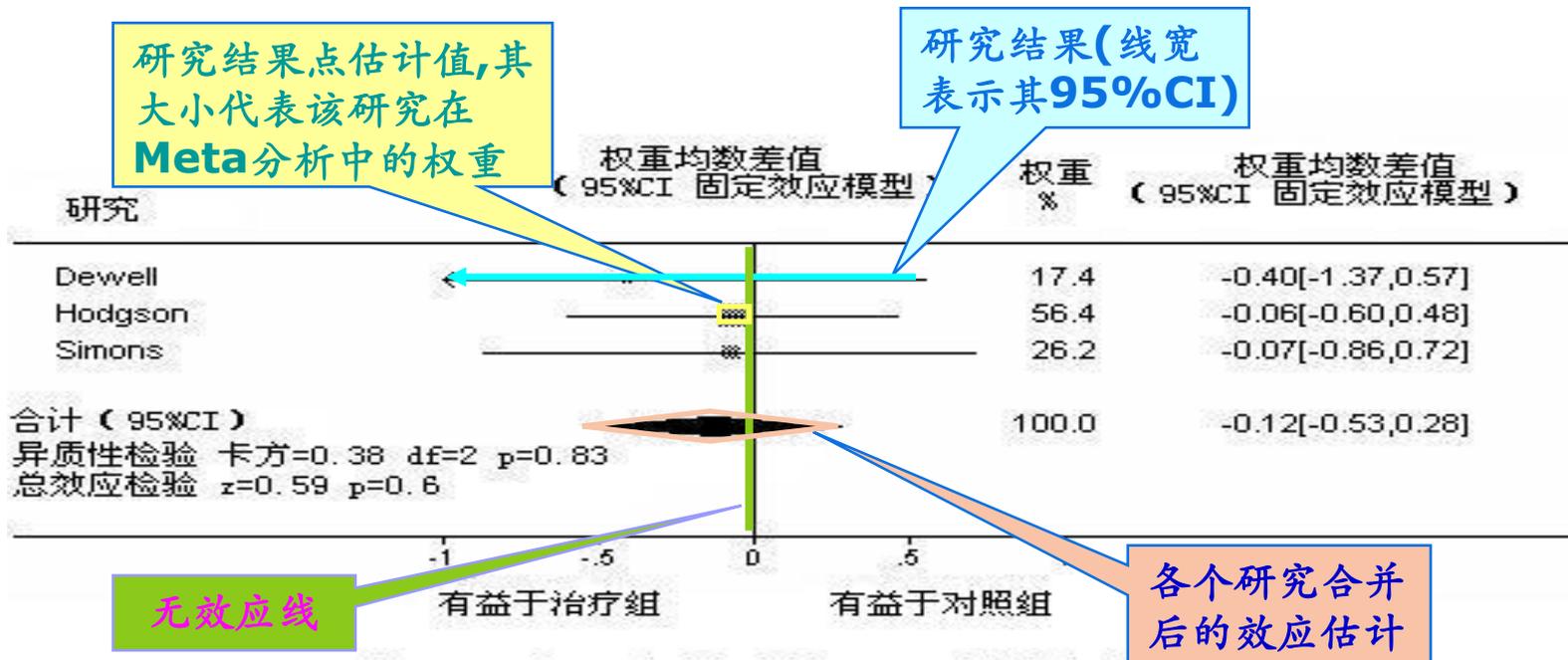


图8-2 大豆异黄酮片剂对总胆固醇影响的meta分析)

(Zhan SY 2005 )

## 四、分析常用统计方法

- ◆ **一致性检验**：是对各研究结果进行的
- ◆ **加权合并**：是根据检验结果选用固定效应模型或随机效应模型对各研究的统计量进行的

## (一) 两均数之差的合并和一致性检验

### ◆ 加权合并

$$d_i = (\bar{x}_{2i} - \bar{x}_{1i}) / s_i \quad i = 1, 2, \dots, k \quad (k \geq 2)$$

$d_i$  为处理的效应大小

$\bar{x}_{1i}$   $\bar{x}_{2i}$  为第*i*项研究对照组和实验组的均数

$s_{1i}^2$   $s_{2i}^2$  为第*i*项研究对照组和实验组的方差

$s_i^2$  为两组的合并方差

假定第*i*项研究的总体效应为  $\delta_i$ ，其他随机效应为  $e_i$ ，可写成随机效应模型：

$$d_i = \delta_i + e_i \quad i = 1, 2, \dots, k$$

其加权均数为：
$$\bar{d} = \sum w_i d_i / \sum w_i$$

其估计方差分别为：
$$s_d^2 = \frac{\sum w_i (d_i - \bar{d})^2}{\sum w_i} = \frac{\sum w_i d_i^2 - \bar{d}^2 \sum w_i}{\sum w_i}$$

其中  $w_i$  为权数，可以是合计例数，也可以是合并方差的倒数  $n_{1i}n_{2i}/(n_{1i} + n_{2i})$ ，表示研究质量的评分。

## ◆ 一致性检验

检验的零假设为  $H_0: \delta_1 = \delta_2 = \dots = \delta_k$

当 $H_0$ 成立时，统计量为  $\chi^2 = \frac{kS_d^2}{s_e^2}$ ， $v = k - 1$  ；

计算 $\chi^2$ 值后，可以查 $\chi^2$ 值表得到相应的P值，

若  $P \leq \alpha$ ，则拒绝 $H_0$ ，支持随机效应模型的假定；

若  $P > \alpha$ ，则支持固定效应模型的假定。

## (二) 两率之差的合并和一致性检验

### ◆ 加权合并

设 $k$  ( $\geq 2$ ) 项研究报告中, 第 $i$ 项研究结果的两个率分别为  $p_{1i} = r_{1i}/n_{1i}$ ,  $p_{2i} = r_{2i}/n_{2i}$ , 其中 $r$ 为事件发生数,  $n$ 为观察人数, 合并率为  $p_i = (r_{1i} + r_{2i}) / (n_{1i} + n_{2i})$ , 率差  $d_i = p_{1i} - p_{2i}$ ,

其加权均数为:

$$\bar{d} = \frac{\sum w_i d_i}{\sum w_i}$$

估计方差分别为:

$$s_d^2 = \frac{\sum w_i p_i (1 - p_i)}{(\sum w_i)^2}$$

其中

$$w_i = \frac{n_{1i} n_{2i}}{n_{1i} + n_{2i}}$$

## (二) 两率之差的合并和 一致性检验

### ◆ 一致性检验

公式同两均数之差的合并和一致性检验中一致性检验公式：

$$\chi^2 = \frac{ks_d^2}{s_e^2}$$

## (三) 病例-对照研究OR值的合并和一致性检验

### ◆ 加权合并

设各个研究暴露组病例和对照人数分别为  $a_i$  和  $b_i$ ，非暴露组分别为  $c_i$  和  $d_i$ 。令  $y_i = \ln(OR_i)$ ，写成随机效应模型有  $y_i = \mu_i + e_i$ ，

其加权均数：

$$\bar{y} = \frac{\sum w_i^* y_i}{\sum w_i^*}$$

均数的估计方差分别为：

$$s_{\bar{y}}^2 = \left( \sum w_i^* \right)^{-1}$$

其中

$$w_i^* = \left( w_i^{-1} + s_{\mu}^2 \right)^{-1}$$

合并OR及其95%CI分别为:

$$OR_c = \exp(\bar{y})$$

$$95\% CI = \exp(\bar{y} \pm 1.96s_{\bar{y}})$$

各研究间差异的估计方差为:

$$s_{\mu}^2 = \begin{cases} \frac{Q - K + 1}{\sum w_i - \sum w_i^2 / \sum w_i} & s_{\mu}^2 > 0 \\ 0 & s_{\mu}^2 \leq 0 \end{cases}$$

$$Q = \sum w_i (y - \bar{y}_w)^2$$

$$\bar{y}_w = \frac{\sum w_i y_i}{\sum w_i}$$

其中

$$w_i = \left( \frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i} \right)^{-1}$$

## 三、病例-对照研究OR值的合并和一致性检验

### ◆ 一致性检验

检验的零假设为  $H_0: \delta_1 = \delta_2 = \dots = \delta_k$  ;

$H_0$  成立,  $Q$  值服从自由度  $\nu = k - 1$  的  $\chi^2$  分布;

若  $P \leq \alpha$  , 则拒绝  $H_0$  , 支持随机效应模型的假定, 必须用  $w_i^*$  计算  $OR_c$  及其95%CI;

若  $P > \alpha$  , 则支持固定效应模型的假定, 即使  $w_i^* = w_i$  , 也可令  $s_\mu^2 > 0$  , 计算平均效应大小及其95%CI。

## 四、偏倚及其控制

✚ 偏倚的种类

✚ 偏倚的检查

## (一) 偏倚的种类

- ◆ 发表偏倚 (publication bias)
- ◆ 定位偏倚 (location biases)
- ◆ 引用偏倚 (citation bias)
- ◆ 多次发表偏 (multiplepublication bias)
- ◆ 有偏倚的入选标准 (biased inclusion criteria)

## 1、发表偏倚

### ◆ 定义

具有统计学显著性意义的研究结果较无显著性意义和无效的结果被报告和发表的可能性更大。

### ◆ 产生原因

- 医学文献中发表偏倚的问题相当严重
- 如果meta分析只是基于已经发表的研究结果，可能会夸大疗效，甚至得到一个虚假的疗效

## ◆ 解决办法

- 好的meta分析应包括所有与课题有关的可获得的资料，但应尽最大可能收集未发表的研究
- 先将所有的RCT进行登记，通过这一系统随访并获得所有研究的结果是解决发表偏倚的根本途径
- 应用统计学方法，计算拒绝结论所需的未发表研究数量的大小，评估发表偏倚对研究结果的影响

## 2、定位偏倚

### ◆ 定义

在已发表的研究中，阳性结果的文章更容易以英文发表在国际性杂志，被引用的次数可能更多，重复发表的可能性更大，从而带来文献定位中的偏倚。

### ◆ 产生原因

- 英语偏倚（English language bias）
- 文献库偏倚（Database bias）

### 3、引用偏倚

#### ◆ 产生原因

- 支持阳性结果的研究比不支持的研究可能更多地被作为参考文献加以引用
- 杂志的知名度对文章的引用也会产生影响

## 4、多次发表偏倚

### ◆ 产生原因

- 阳性结果的研究更容易多次发表或作为会议报告，这就使得这些文章更容易被查到并纳入Meta分析中
- Meta分析中如果包括重复数据会高估疗效

## 5、有偏倚的入选标准

### ◆ 产生原因

- 通常文献入选标准由熟悉所研究领域的调查者来制定，那么这个标准就可能受调查者知识的影响
- 对入选标准的处理可能导致某些阳性结果的研究被选择，而阴性结果的研究被排除

## (二) 偏倚的检查

### ◆ Meta分析检查上述偏倚的最佳途径

- 先根据一个基本的入选标准收集全部的研究
- 再考虑不同的入选标准进行彻底的敏感性分析

### ◆ 检查偏倚的程度

- 漏斗图分析 (funnel plots)
- 计算失效安全数 (fail-safe number,  $N_{fs}$ )

## (1) 漏斗图分析

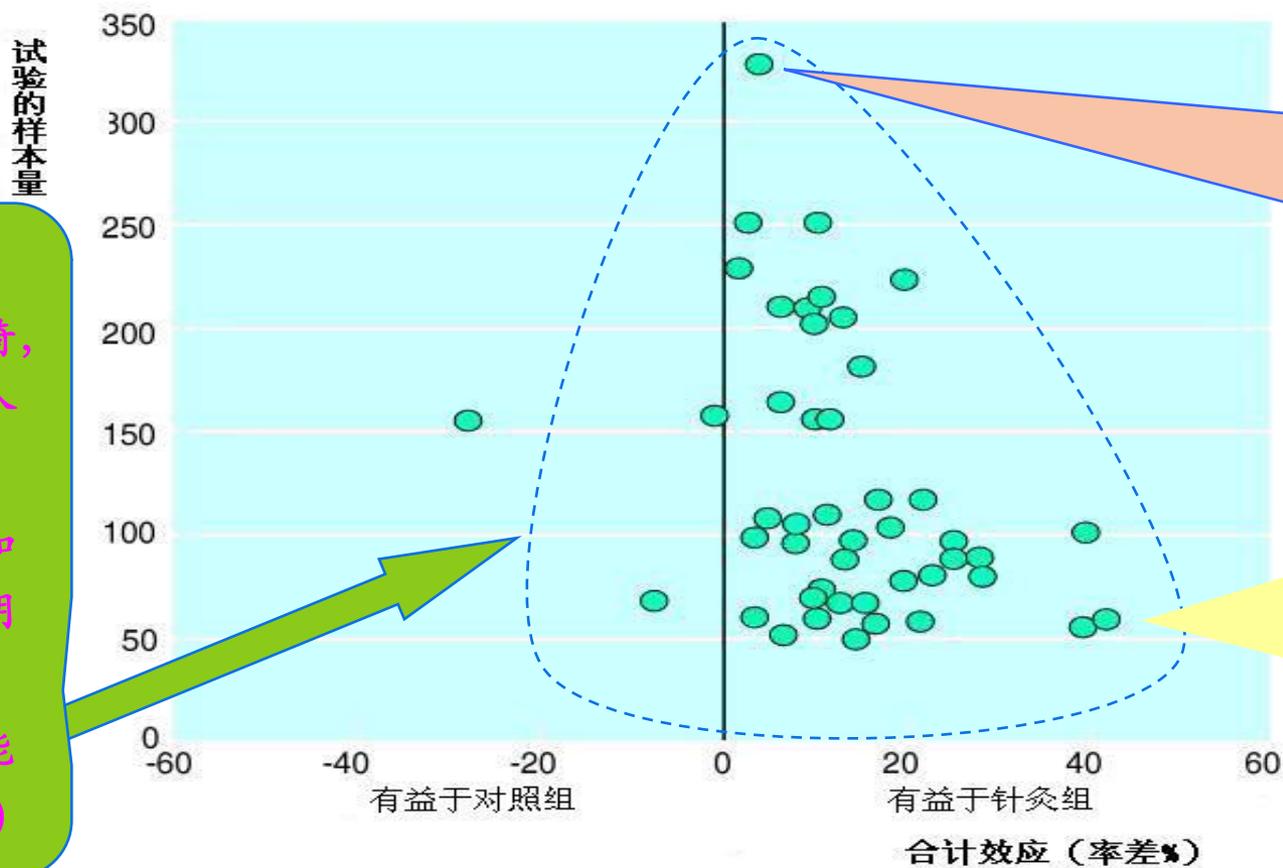
### ● 漏斗图

相对于样本量的效应值，是以研究的效应估计值作为横坐标，样本量作为纵坐标画出的散点图

### ● 漏斗图分析

- 1.根据图形的不对称程度判断Meta分析中偏倚有无
- 2.基于治疗效应的精确度随样本量增大而增加这一事实

# 图 针灸治疗中风的49个试验的漏斗图分析 ( Tang TL, 1999 )



如果Meta分析中没有偏倚，图形构成一个对称的倒置“漏斗”；如果图形呈现明显的不对称，表明偏倚可能存在(见右图)

样本量大的研究结果集中在图形上部一个较窄的范围内

样本量小的研究结果通常分散在图形底部很宽的范围

