

文章编号:1673-5501(2006)01-0002-04

## 循证医学对现代儿科学的重要意义



桂永浩 教授



王吉耀 教授



朱启镛 教授



霍泰辉 教授

**桂永浩教授:**循证医学(evidence based medicine, EBM)是20世纪后期迅速发展起来的一门新兴的交叉学科。他之所以引起西方现代医学的高度重视是因为EBM提出:医务人员在对患者进行的诊治中必须基于当前可得到的最佳的临床证据,并结合医生个人的经验和来自患者的临床资料,在充分尊重患者的选择和意愿的基础上,使患者得到当前最好的治疗效果。这一崭新的思维方式完全打破了传统医学的陈旧观念,把群体的证据、个人的经验和患者的价值取向有机结合起来,以此来指导临床的决策过程,故又有学者称之为“21世纪的医学”。应该说,在EBM的起源和发展过程中现代临床流行病学的一些基本理论对其的发展起了重要作用。

**朱启镛教授:**20世纪60年代著名流行病学家Sackett DL最先提出临床流行病学的概念。他创造性的把传统的流行病学和医学统计学的原理和方法与临床医学结合起来,很快得到许多流行病学专家和临床医学专家的重视、研究和推广。其重点是如何使广大临床医生能掌握规范的临床科研设计(design)、测量(measurement)和评价(evaluation or critical appraisal)。此后世界多所著名大学医学院相继成立了临床流行病学培训中心,由此组织和发展了全球性的临床流行病学工作网(INCLEN),培训了一大批临床医生,运用临床流行病学这门方法学来解决临床各科、各专业的各类临床问题。

**作者单位** 桂永浩 复旦大学附属儿科医院(E-mail:yhgui@shmu.edu.cn) 王吉耀 复旦大学附属中山医院(E-mail:Jiyao\_wang@hotmail.com) 朱启镛 复旦大学附属儿科医院(E-mail:qrzhu@shmu.edu.cn) 霍泰辉 香港中文大学医学院(E-mail:taifaiok@cuhk.edu.hk)

**桂永浩教授:**EBM的发展与临床随机对照研究方法学的发展密切相关。1979年英国学者Archie Cochrane提出:总结和不断更新各领域内随机对照研究(randomized control trial, RCT),并进行系统综述(Meta analysis),这对改变世界临床实践和指导临床研究课题的方向产生了巨大影响力,1993年世界Cochrane协作网的建立使系统综述的生产、保存、传播和更新得以系统化。Cochrane协作网的建立,使EBM的开展以及证据的获得有了可靠的保证。

**朱启镛教授:**临床流行病学之精髓是解决医学循证问题,虽然循证并不是现代医学的新名词和新发现,祖国医学几千年至今仍然着重望、闻、问、切,西医也极为重视望、触、叩、听,这些都是循证最必须和最基本的要求,然而医学发展到现在仍有许多医生以经验性治疗为理由,大量滥用抗生素,甚至乱用激素,或凭某项检查结果作出诊断或确定干预方案,危害患儿健康。如何用最恰当的临床科研设计,获取最正确的研究结果来指导临床实践,提供最有效的治疗措施和预防策略,这是近20多年来逐步形成EBM的由来,EBM已被广泛应用到医疗卫生事业的各个领域,循证儿科学(evidence-based pediatrics)就是其中之一。

**霍泰辉教授:**正如朱教授所谈的一样,EBM普遍为医学界接受是近10年来的事,EBM被认为是现代临床医学一门重要的学科,亦是医生作出诊断和制订治疗方案时应该采用的重要手段。此外,EBM也被广泛应用于估计患者预后,以及制订公共卫生政策。以往,医学知识和技术的承传,主要是师徒制,老师的权威很大,他的意见和判断不容弟子晚辈质疑,更遑论挑战。为什么老师这么权威呢?原因之一是医学修为主要靠经验,老师曾为若干名患上某种病症的患者诊治,他的经验便成为弟子传人的理据

所依。但是,个人的经验有限,所经历过的案例不一定能代表全部,即使是一代一代累积下来的经验,对疾病的认识,可能只是管中窥豹,甚至是盲人摸象,以偏概全。

**桂永浩教授:**EBM应用在儿科临床实践中,已经被证明有着重要的临床指导意义。1972~1989年共有7项RCT研究均显示用泼尼松龙治疗早产孕妇可降低早产儿的病死率达30%~50%,但在1989年以前未对该试验综合信息进行系统综述,大多数产科医生并不知道该方法的有效性,结果有1%的早产儿没有得到及时相应治疗而死亡。由此可见临床证据对临床实践的意义之重要。

**朱启镛教授:**总览儿科学的发展是从临床实践中不断积累、提升和总结而成的,个人的实践、经验的累积和总结,虽有临床参考价值,但往往偏于个人的经验,受时空、地域的局限,易产生主观判断等片面的缺憾。于是前辈们把各地多人的实践,累积和总结汇总共性现象和结论,不乏有许多知名儿科学家为我们留下了宝贵的遗产。随着医学科学的发展,影像学、分子生物学、临床免疫学和遗传工程学日新月异,儿科学也从宏观发展到了应用微观为基础理论来解释许多临床的现象和原理,但缺乏的是如何正确运用和综合分析。

**霍泰辉教授:**最常见的现象是当医生使用一些疗法为患者诊治时,往往只着眼于实时的疗效,却忽略了疗法的潜在害处,尤其是当这些害处要经过一段时间才浮现出来。这些例子,在医学史上俯拾皆是。我从事的是新生儿科专业,新生儿科的典型例子,莫过于上世纪的40~50年代使用氧气治疗新生儿疾病,在那个年代,新生儿,特别是早产儿,病死率很高,其中当然有一部分是因为肺发育不全,或是肺部积水,或是感染而导致缺氧致死。后来有人发现,让这些婴儿吸氧,可以改善呼吸,甚至保全生命。于是儿科医生便一窝蜂地、常规性地给新生儿吸氧,仅在美国,便有10000例新生儿因早产儿视网膜病(ROP)而双目失明,当时医学界还不明就里,直到1954年, Silverman做随机对照研究,才证实了是血氧过高导致ROP。有经验的新生儿科医生都知道,在新生儿重症监护病房里,许多治疗方案都只是经验性的,未必有科学证据支持,有些更可能是习惯用法,对患儿有害有益无从说起。例如我们惯常给患呼吸窘迫综合征的早产儿输血,把他们的红细胞压积比保持在0.4以上,但这个做法,并没有科学证据支持,没有人知道输血的潜在危害,好像病毒感染、过敏、移植植物抗宿主反应等,是否比潜在利益更大。另外一个常用的例子,是使用液体静脉注射来医治新生儿低血压,早产儿,尤其是极度早产儿,出生后数小时内常患缺血性低血压,需静脉补充液体,以往我们惯用血清蛋白,以为好处是静脉注射后液体可以保存在血管里面,能够更有效地改善血压,这是在英国、欧洲其他国家和澳大利亚等常规使用的方法,后来我去了加拿大工作,任职的医院却常规使

用生理盐水,向专家求证,都只能说出血清蛋白或生理盐水理论上的好处,科学证据却都欠奉。后来我回到香港,进行了一个随机对照研究,研究结果是两者对改善血压效果相差不多,但生理盐水组比起血清蛋白组有趋势显示较少水肿,以及较少患慢性肺病,但由于观察例数不够多,未能显示统计上有意义的差异。文章在英国儿科杂志发表后,国际新生儿科界反应热烈,生理盐水成为了治疗新生儿低血压的主流。但我们的研究基于例数不多,随访时间不够长以及其他原因,并未能毫无疑问地肯定生理盐水一定比血清蛋白好,由于其他同类型研究只有一个,也是例数不多,Meta分析的证据也不够强。需要进行大规模、随访时间足够长的随机对照研究,才能让证据更翔实。

**朱启镛教授:**循证儿科学是以研究所取得的科学证据为基础,应用到儿科的医疗、教学和科研,因此循证儿科学是对儿科遇到的各类问题,提出问题,寻找证据,确定证据的正确性、可靠性和可操作性,并能及时有效解决所需解答问题的一门方法学。儿科医生学习循证儿科学必须成为自己解决疑难临床问题的一种态度和境界,以获取当前的最佳的证据,理性地、仔细地分析疾病的病因、确定疾病的病原,找出疾病发生、发展的规律和可能存在的严重性或并发症。根据证据来确定治疗措施的适应证及禁忌证,接受诊断治疗的依从性,患儿的耐受性及不良反应,还必须对可能获得的效果与风险进行评估,并对家长及患儿进行沟通和宣传教育,使之有知情权,有可能满足当前家长及患儿期望值不断增高的要求,既要有效、又要安全和最经济的医疗服务。可喜的是运用EBM的方法、理论和证据在儿科临床实践中的应用,并总结发表的论文越来越多,如“应用循证医学理论评价麻-风-腮三联疫苗与儿童孤独症的关系”、“合成及天然肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征效果和安全性Meta分析”、“微生态药物对急性感染性腹泻效果的循证评价”、“Cochrane图书馆中儿童心血管疾病的证据”和“循证医学关于儿童哮喘治疗中的一些问题探讨”等。如“微生态药物对急性感染性腹泻效果的循证评价”的结论指出:现有资料不能提供人群特定感染下微生态药物治疗的种类、剂量等指南。今后微生态药物方面的研究需采用标准化的概念,如急性腹泻的诊断治疗方案;微生态药物的种类、剂量都要明确,研究的亚组资料需要清楚写明;另外微生态药物对于腹泻、脱水是否有影响尚未见报道,因为脱水是急性腹泻的一个重要并发症;尤其重要的是对于营养不良、免疫抑制等特定儿童,微生态药物的安全性、以及降低迁延性腹泻的潜在效果都需要进一步研究;基础研究应该对微生态药物治疗急性腹泻明显疗效的机制进行研究。这种循证评价对儿科临床用药非常有益。又如,儿童哮喘是儿科的常见病,在吸入标准剂量的皮质醇不能得到有效控制时,可采用那些方法,其效果又如何呢?①加大吸入皮质醇剂量在临床上已被广泛应用,其效果显示:



0~6岁患儿吸入双倍剂量的倍氯米松与吸入标准剂量倍氯米松和安慰剂相比,在肺功能和症状评分的改善、恶化的概率或支气管的反应上没有显著差异。但使用双倍剂量组患儿1年内生长速率降低,因此不应推荐使用。②长效 $\beta_2$ 受体激动剂:1项6~16岁患儿的随机对照试验指出:添加长效 $\beta_2$ 受体激动剂后可使头几个月呼气高峰流速明显增加,但在1年后差异没有显著性。另1项4~16岁患儿的RCT也指出:在加用长效 $\beta_2$ 受体激动剂后3个月内患儿晨间呼气流速明显增加,无症状的天数也明显增加。因此加用长效 $\beta_2$ 受体激动剂可短期改善症状,长期效果有待进一步观察。③口服白三烯受体抑制剂:经检索与加用口服白三烯受体抑制剂相比,可显著改善肺功能并降低4周内的哮喘恶化率。这些差异在统计学上是有意义的,但在临床症状上表现不明显。儿童哮喘的治疗很多方面仍存在许多需要进行探讨的问题,对出现的新方法和新药物进行衡量和评估,就可以利用循证医学的方法,能更为客观的评价每一种治疗措施的效果和不良反应,为临床工作者提供更大的帮助。

**桂永浩教授:**讨论EBM与临床实践,我们必须对前面多次提到的Meta分析有一个了解。为了获取最佳的临床证据,EBM重视将多个相同研究资料合并进行统计学的再分析,通过系统收集全世界所有已发表或未发表的相关临床研究文章,用统一的科学评价标准,筛选出符合标准、质量好的文献,用统计学方法综合,得到定量的结果,并随新的临床研究结果的出现及时更新。引起全球儿科医生高度关注的川崎病急性期的治疗,其目的是控制全身非特异性血管炎,防止冠状动脉瘤形成和血栓性阻塞。阿司匹林作为首选药,具抗炎、抗血小板作用,早期应用对减轻急性期症状有效。对阿司匹林是否具有预防冠状动脉病变(CAA)作用一直存在争议,Durongpisitkul 1995年发表的基于多中心大样本(4 000多例)的随机对照研究的Meta分析,揭示了阿司匹林并没有预防CAA的作用。而急性期静脉注射大剂量丙种球蛋白(IVIG)治疗方案对CAA的预防作用,得到多中心随机对照研究的确认,从1984~1997年多次临床RCT研究的Meta分析结果均表明 $2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 单剂治疗具有最好的预防CAA的临床效果,所有IVIG治疗均应在发病10 d内应用。如今大剂量IVIG的早期治疗已经成为普遍公认的治疗常规,由此而使川崎病CAA的发生率从原来的25%降低到5%左右。

**霍泰辉教授:**上述这些例子,说明了科学证据在医学上的重要,怎样运用EBM,许多文献及EBM的教科书都有很好的阐述。善用EBM,的确可以帮助我们使用最好的治疗方案,或利用最准确的诊断检查,或为患者作出最可靠的预后预测。但在运用EBM时,我们也不要过分迷信EBM是万能的。首先,许多前人经验累积所得的治疗方案,虽未有EBM证据支持,但不表示一定没有用,很可能

是非常适用的方案,所欠的只是设计良好的研究。所以欠缺证据支持,并不等同有证据证实他是不好的方案。此外,我们一定不要误会,以为只要运用EBM,基本的临床技术,如询问病史和体检等便不重要了。因为运用EBM,重要的是能够提出切题的临床问题,跟着是搜寻有关的资料,然后批判性地审查这些数据。若医生未能掌握足够的临床技术,根本没有可能提出切题的临床问题,更谈不上运用EBM了。还有一点我们不要忘记的,就是科学证据通常都是很机械的,缺乏应有的灵活性,但医治患者,不但是治他的病,更要照顾患者及家属的感受和价值观,医生要有敏锐的触角,慈悲的心肠,拥有为患者做全面照顾的胸怀,这都不是一纸证据可以涵盖的。要兼顾这些方面,有时医生不一定能跟随EBM的指引,只能运用自己的判断力和经验。

**桂永浩教授:**在学习和掌握EBM的过程中要注意EBM并不等同于RCT。因为即使是RCT也必须经过评价来确定其设计的合理性和科学性,并要根据自己患者的实际情况来决定是否适用。RCT和Meta分析并非证据来源的唯一途径。

**王吉耀教授:**21世纪的现代医学是EBM的时代,那么实施EBM为何可提高临床医疗水平呢?一是知识的增长,EBM实践能使临床医生能紧跟医学文献快速增长的速度,保持知识更新;二是技巧的改进,EBM的实践改进了临床医生在提出临床问题,找到最佳证据和解决这些问题的技巧;三是EBM的实践鼓励和促进临床医生将科学性、有效的证据与他们的临床经验及患者需求结合起来,做出正确的判断,使临床医生能将获得的证据用于实践,提高他们的医疗水平。

EBM目的是为了将当前较好的研究证据与临床决策和实践相结合。而临床医生在寻找发现、测定解释和应用证据时有一定困难。

**桂永浩教授:**归纳起来,进行EBM可分为如下4个步骤:①从患者存在的问题提出临床要解决的问题;②收集有关问题的资料;③评价这些资料的真实性和有用性;④在临床上实施这些有用的研究成果。

**王吉耀教授:**提出合适的临床问题:提出一个临床需要解决的具体问题时可应用PICO模式。P(population)指临床情况及患者人群,I(intervention)为干预措施,C(comparison/control)为对照组,O(outcome)为结局,每个问题均由PICO的4个部分组成。

快速获得证据的捷径:寻找证据时,往往费时较多,就是找到相关的文献,由于内容多,研究复杂,不能立即用于需解决的临床问题,因此可先寻找综合和评价好的信息、摘要等,用于需解决的临床问题。以下的4S步骤有助于找到最佳证据。①System(系统):是针对某一专门临床问题综合出版的最新循证信息的电子教科书,计算机决策支持

系统(computerized decision support system, CDSS)。例如内科的临床问题可通过电子教科书网站 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 搜索获得。② Synopses(概要)是由二次杂志将原始文献评价提炼出来的纲要式摘要,如没有 CDSS,则可用此途径寻找,例如由 BMJ 出版的循证医学(Evidence Based Medicine)杂志以及网站 [www.clinicalevidence.com](http://www.clinicalevidence.com)。③ Syntheses(综合),例如 cochrane 的系统综述,如没有找到上述二次杂志,则可以从 cochrane 图书馆的 CD-ROM 中找到或从 OVID 数据库中的 Evidence Based Medicine Review(EBMR)或 Best evidence 寻找某一临床问题的系统综述。④ Studies(研究文献):即原始文献。如果找不到某一临床问题的系统综述,则只能用关键词在 pubmed 中查找,对于查不到的首次应用的新技术、新方法则可通过 google 查找([www.google.com](http://www.google.com))。

快速评价方法:是否是最佳证据,取决于其获得证据的方法是否正确,后者又依赖于需要解决临床问题的类型。如果是治疗方面问题,最佳设计是随机双盲对照研究;病因研究,常应用队列研究或病例对照;发生频率的研究常为队列研究和现况调查;诊断试验研究是双盲金标准比较的随机入选患者的横断面的研究;预后研究应有代表性队列长期随访作生存研究。应用研究要素对寻找到的文献进行快速评估,例如评估 RCT 用 RAM 模式检查。R(randomization):检查分组是否随机,是否随机隐藏,有无代表性(representative)。除干预外两组其他治疗是否均等? A(ascertainment):确定追踪患者依从性,估计分析疗效时,是否用意愿分析,是否包括了绝大部分的患者。M(measurement):患者和医生是否都不知道治疗分组(盲法),测量方法是否标准化,评估的是否是客观指标。如果回答均为肯定的就是科学性强的 RCT。

将证据用于患者解决临床问题时应注意以下几点:① 缩小研究结果与实际应用之间的裂隙:将科学性强的研究综合起来的系统综述为不同治疗措施的有效性提供了最佳证据(I级),促进了研究结果的应用和医疗行为的改变。但事实证明,被动的公布这些信息是无效的,必须用专门策略。例如促进研究基础上推荐意见的应用是必要的,可以促进临床实践及医疗行为的改变。② 临床指南:临床实践指南是针对临床某一问题,在获得上述最佳证据基础上系统评定,以此来指导医生进行决策的推荐意见。当医生在循证决策有困难时,常可应用循证临床指南,一个有价值的临床实践指南应该收集了所有最新(过去的12个月内)的有关证据,对其分析评估并对其进行分级。均应标注其证据级别和相关文献出处。③ 研究与实际情况的差异:临床

试验实施时往往在三级医院,是最好的医生在条件最好的医院,这个医院又汇集了较多的求诊患者,因此会出现较理想的临床效果。该结果在一般的患者人群中使用时会受到各种因素影响,而使疗效打折扣。例如由于各个患者不同的服药时间(早上或晚上服),患者相伴的不同疾病,合并用药的差异,不同人群(东、西方),不同的医疗保健制度和依从性而产生不同的结果。④ 证据用于临床时的注意点:使用证据时应在正确的时间,正确的地点,用正确的方法。医生应对每个患者不同的情况有所了解,即患者本身的健康情况是否会影响到所学用的治疗措施的安全性和有效性。对患者临床情况的估计需要医生的经验,而不是阅读文献的多少。⑤ 患者的愿望:这一项更为重要,因此需要进一步改善医生与患者之间的关系。如果医生认为该方法肯定有效,而患者有顾虑,那么说服患者让其自愿接受该项治疗也是医生的职责和艺术;患者的依从性,依从治疗计划对疗效好坏十分相关,但有时会由于种种原因随访不密切,影响疗效,因此建立有效方案增强患者的依从性十分重要,可以采取健康教育指南。

桂永浩教授:以 EBM 为基础的临床指南的产生具有重要意义:① 可以给予经治患者最佳的和合理的治疗,因为临床指南上形成的诊断、治疗决策都是以 EBM 为基础,集中新近最佳临床科学研究和专家意见;② 由于诊断和治疗建议是以正式医疗文件形式在各医疗机构和临床医生中进行发布,因此可以改变临床医生的医疗行为,减少不同医疗机构和不同临床医生间由于素质不同造成医疗水平的差异;③ 可以减少医疗费用;④ 有助于继续教育,临床指南收集了所有相关文献,集中了新近最佳临床科研成果,并且不断更新,因此也是很好的继续教育教材;⑤ 可以作为官方政府部门对医疗机构医疗质量检查的依据,因为指南具有一定的权威性;⑥ 可作为医疗保险机构掌握医疗保险政策的凭据。

王吉耀教授:总之要提高医疗水平,必须不断加强 EBM 实践,目前许多医生还不习惯于碰到临床问题,马上去找证据,或根据临床实践指南去做,还是按过去的经验处置。随着英语和计算机网络的普及以及循证临床实践指南的不断更新,相信会有更多的医生按 EBM 模式对诊疗作出决策。此时,更重要的问题是不要教条,不要将“证据”生搬硬套,需要结合临床经验,正确判断,结合患者意愿和情况以及当时、当地所能得到的资源,运用“证据”真正解决患者的问题,提高我们的医疗水平。

(收稿日期:2006-03-02)

(本文编辑:丁俊杰)