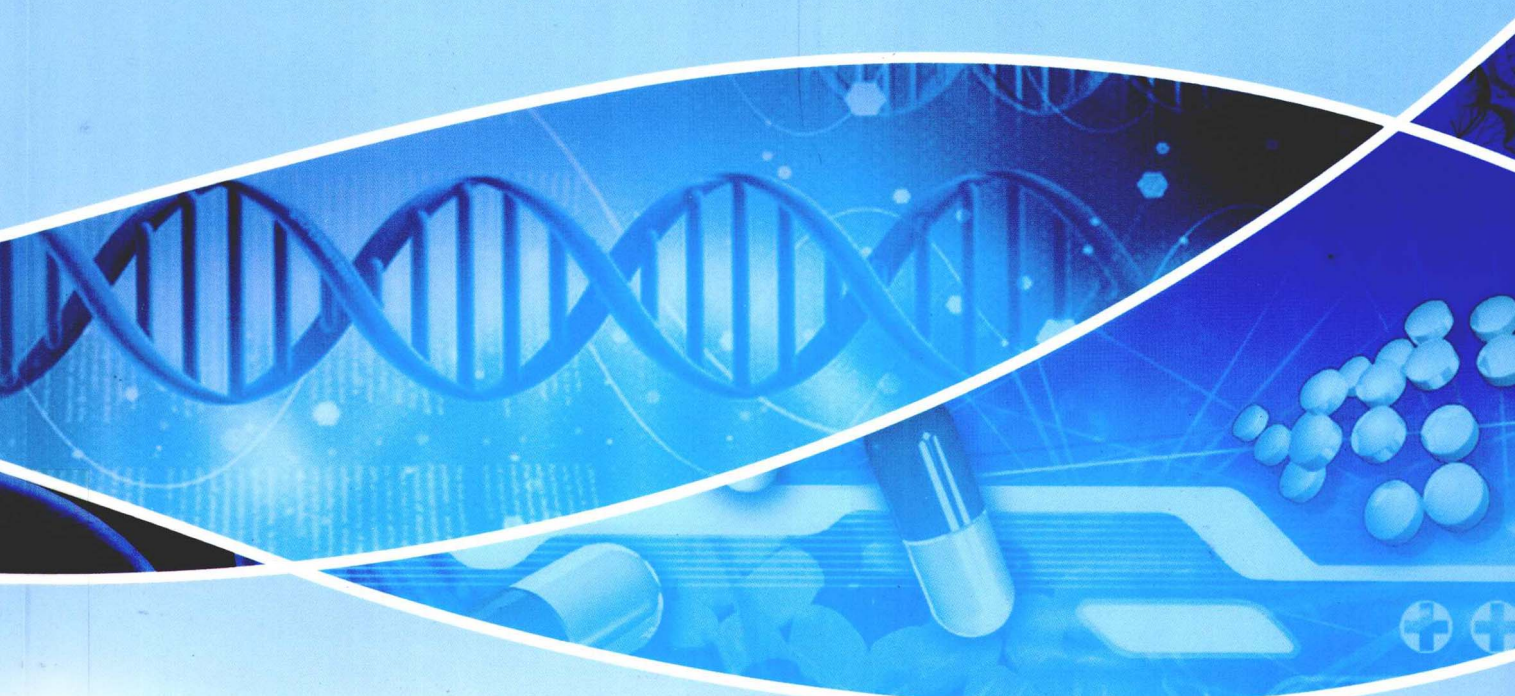


实用循证医学 方法学

APPLIED METHODOLOGY
FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

循证医学是20世纪90年代以来在临床医学领域内迅速发展起来的一门新兴学科，是一门遵循科学证据的医学，其核心思想是“任何医疗卫生方案、决策的确定都应遵循客观的临床科学研究产生的最佳证据”，从而制订出科学的防治对策和措施，达到预防疾病、促进健康和提高生命质量的目的。循证医学的宗旨就是慎重、准确、合理地使用当今最有效的临床依据，对患者采取正确的医疗措施。

张天嵩 钟文昭/主编



中南大学出版社
www.csupress.com.cn

丁香园
WWW.DXY.CN

实用循证医学方法学

APPLIED METHODOLOGY FOR
EVIDENCE-BASED MEDICINE

主 编 张天嵩 钟文昭



中南大学出版社
www.csupress.com.cn



图书在版编目(CIP)数据

实用循证医学方法学/张天嵩,钟文昭主编. —长沙:中南大学出版社,2012.7

ISBN 978-7-5487-0555-0

I. 实... II. ①张...②钟... III. 临床医学-方法论 IV. R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 147430 号

实用循证医学方法学

张天嵩 钟文昭 主编

☐责任编辑 彭敏宁

☐责任印制 周颖

☐出版发行 中南大学出版社

社址:长沙市麓山南路

邮编:410083

发行科电话:0731-88876770

传真:0731-88710482

☐印装 长沙市华中印刷厂

☐开本 880 × 1230 1/16 ☐印张 32.25 ☐字数 997 千字

☐版次 2012 年 7 月第 1 版 ☐2012 年 1 月第 1 次印刷

☐书号 ISBN 978-7-5487-0555-0

☐定价 82.00 元

图书出现印装问题,请与经销商调换

顾问及主编简介

顾问 吴一龙 肿瘤学教授，博士生导师，美国外科学院院士，广东省医学科学院(GAMS)、广东省人民医院(GGH)副院长，广东省肺癌研究所(GLCI)所长；广东省循证医学科研中心主任；中国抗癌协会(CACA)常务理事、临床肿瘤学协作中心(CSCO)候任主任委员、肺癌专业委员会(CSLC)第三届委员会主任委员、广东省临床试验协会(GACT)会长、世界华人胸外科学会(ICSTS)会长；中央、省、市保健委员会专家组成员，国际肺癌研究会(IASCL)国际分期委员会委员，美国临床肿瘤协会(ASCO)国际事务部委员；国内外多家中英文杂志主编、副主编、编委，为国务院特殊津贴享受者。曾在国内外核心期刊上发表学术论文300余篇，被SCI、EI、Medline收录的学术论文80余篇；作为主编、副主编或编委出版著作19部；拥有发明专利3项；获得各级科学技术进步奖9项。

主编 张天嵩 医学博士，主任医师，上海中医药大学兼职副教授，上海市静安区中心医院(复旦大学附属华山医院静安分院)科教部部长，上海市中西医结合学会循证医学专业委员会委员、中西医结合学会心身医学专业委员会委员，上海市中医药学会呼吸分会委员，中华中医药学会学术流派研究专家委员会委员，《中医杂志》《中国中医药信息杂志》审稿专家。主持和以主要研究者参与上海市卫生局、上海市科委等研究课题6项，主持与循证医学有关的国家级继续医学教育项目1项。目前已发表学术论文70余篇，合著、参加编写、参加翻译医学著作8部。擅长呼吸系统疾病的中西医结合治疗，致力于循证医学方法学的研究和推广。

主编 钟文昭 医学博士，副主任医师。中国抗癌协会肺癌专业委员会青年委员，CSCO肿瘤生物标志物专家委员会委员，国际肺癌联盟成员。曾在丹麦和德国进修学习，专注于ⅢA期N2肺癌的多学科综合治疗、细支气管肺泡细胞癌、肺部孤立结节的诊断治疗，在靶向治疗耐药机制/肿瘤异质性和数据库检索等方面取得较大进展，并分别获得第7届、第10届CSCO中国临床肿瘤学会基金三等奖和二等奖；主持国家自然科学基金青年基金、广东省自然科学基金和广东省医学科学技术研究基金科研课题多项；共同主编《细支气管肺泡癌》，主译《非小细胞肺癌治疗》等专著，在SCI类期刊发表多篇论文。

《实用循证医学方法学》编委会

顾问 吴一龙

主编 张天嵩 钟文昭

副主编 李 博 熊国兵 吴学勇

编委 (按姓氏汉语拼音为序)

柏建岭 博士 南京医科大学公共卫生学院

陈 东 博士 中山大学附属第一医院

陈耀龙 硕士 兰州大学基础医学院

李 博 硕士 中国中医科学院西苑医院

刘江波 博士 广东省惠州市惠阳区第一人民医院

刘世建 博士 上海第二军医大学

邱立新 硕士 复旦大学附属肿瘤医院

邱明星 学士 四川省医学科学院 四川省人民医院

文 进 博士 四川大学华西医院

吴学勇 硕士 上海市静安区中心医院(复旦大学附属
华山医院静安分院)

肖青川 硕士 武警四川总队医院

熊国兵 博士 四川省医学科学院 四川省人民医院

熊 茜 硕士 上海市静安区中心医院(复旦大学附属
华山医院静安分院)

徐同成 博士 山东省农业科学院原子能农业应用研究所

杨学宁 博士 广东省人民医院

殷嘉辉 硕士 同济大学

张海峰 硕士 中山大学孙逸仙纪念医院

张天嵩 博士 上海市静安区中心医院(复旦大学附属
华山医院静安分院)

郑明华 硕士 温州医学院附属第一医院

钟文昭 博士 广东省人民医院

序

应张天嵩和钟文昭两位博士的邀请，忝为《实用循证医学方法学》一书顾问，实为惭愧，因为我的那点所谓循证医学知识，在这群年轻学者面前，只可谓之凤毛鸿爪，不值一提，更要我为之作序，则有江郎才尽之感。因此，一再而拖，断断续续，竟不能一气呵成。

循证医学的精髓，可以概括为3点：一是证据的分级，即根据可信度，将所有临床上可采用的证据进行分级，使得一般的读者对证据的判断和应用十分方便；二是建立起一套基于数理统计方法获取证据的研究体系，使得近年来高可信度的临床证据越来越多；三是强调了最佳证据、医生经验和患者需求三方面紧密结合，缺一不可。特别是患者需求，这一以人为本高度闪耀着人道光辉的精神，是循证医学等腰三角形的基石之一。通览全书，三大精髓，俯拾皆得，真可谓“处处闻芳草”。

20世纪末，循证医学开始在我国流行，近20年的时光，先从民间的努力，到政府的重视，直到堂而皇之进入高校殿堂，循证医学算是被学院派的医生们所接受和应用了，也在一定程度上改变了我国临床医学的实践，但至今总有点曲高和寡的尴尬，特别在基层，尤其如此。两极分离的原因之一，在于缺乏实用和普及的书籍，在这点上，《实用循证医学方法学》一书的问世，就有其十分独特的意义了。正如编者所说的，该书突出易用性，“让读者按图索骥，不需高深的数学知识，就可完成相关的工作”。

看看作者群的组成，也是蛮有意思。借助丁香园网络平台，主编招募到一批来自临床、中医和公共卫生的年轻高学历作者，历经4年数易其稿终成该书。不敢说他们都是专业的佼佼者，但年轻、思维活跃，善于接受新思维、新理念却是他们的共性。于是，这本书就有了一种独特、锐气、新潮、引领的视角。我常常说过，从事临床医学专业的，须掌握英语、计算机和统计学三门基本技能，这是成就大师的基本。这群作者，让我看到了未来的曙光。

吴一龙

写于飞往芝加哥航班上

2012年5月31日

前言

虽然循证医学在成长与发展中不断受到批评,但事实上,它在近三十年来仍然得到迅猛发展,其理念已深入到临床医学界和卫生决策部门。所谓循证医学,引用最为广泛、最权威的定义是循证医学创始人和奠基人之一的 Sackett DL 教授提出的“在个体化病人的医疗决策中,自觉、明确、明智地使用目前好的证据”,但 Trisha Greenhalgh 和 Anna Donald 认为“循证医学是通过系统地列出可以回答的相关问题,并应用数学的方法评估其概率和危险性,进而改进临床医生在诊断、治疗、预防及相关领域中传统技能的一种方法。”

然而,正是这种“数学的方法”令临床医生颇为头痛,我们从著名医学网站丁香园的循证医学版问题咨询帖、从一些咨询来信中发现,目前广大的临床医生及医学科研工作者迫切需要一部全面系统介绍循证医学方法学方面的书籍,基于此,我们于 2007 年底开始筹备写作,并于 2008 年开始付诸行动。

首先由主编根据国内同道的需求、国内外循证医学方法学进展,确立写作内容,拓展知识更新、突出实用性;明确写作方式,图文并茂,构筑全书结构,显赫重点,令读者按图索骥,不需要高深的数学知识,就可完成阅读以及解决相关工作中的问题。其次,利用丁香园网络平台,募集优秀作者,参与本书编写。这些作者的共同特点是:来自西医、中医临床、公共卫生等不同专业,富有各自专业丰富的经验和学资,绝大多数是研究生,具有新理念、新方法;外语水平高,能够接触到国外循证医学方法新进展,他(她)们不但是循证医学的实践者,更是推广者,多数学者在国内外医学期刊上发表过循证医学方面的论文,在循证医学方法学方面都有较高的造诣。再次,根据每位编写人员的专长,分配写作任务,初稿完成后交叉审稿,最后由主编统稿,完成定稿。

经过四年的努力,终于完成本书的编写。之所以耗时较长,是因为基于循证医学证据“臻于至善”的理念,不少编者曾十数次易其稿,将国外循证医学新概念、新方法等纳入到本书中来,其目的是将一本最新内容的循证医学书籍呈现给读者。

本书分为四部分:第一部分,主要介绍循证医学的基础知识和基本方法,以及各种基本方法的具体实现,并介绍一些关于发表偏倚、敏感性分析等的新观点和新方法;第二部分,主要介绍各种临床设计、不同类型数据的 Meta 分析,特别是新近出现的网络 Meta 分析、贝叶斯 Meta 分析、个体参与者数据的 Meta 分析等;第三部分,主要介绍如何根据不同的情况,选用不同的软件进行 Meta 分析,读者可以按图索骥,完成相应的工作,即使是初学者也很容易上手;第四部分,作为本书的附录部分,介绍部分临床学科循证医学知识及如何进行临床决策,如何将循证医学网络资源运用于实践中解决问题。最后,为了便于查找,我们将部分循证医学名词术语作了中英文对照检索。为便于读者学习,本书中所举实例的数据都可以从丁香园网站下载。

虽然我们每位编写人员尽了自己最大的努力,对自己所编写部分文责自负,但由于通过网络组稿,沟通难以及时,编写经验欠缺,水平有限,错误在所难免。如果这本书能够得到大家的好评,那么荣誉属于各位编写人员;如果有任何批评意见,则由主编承担,并及时来信至 ztsdoctor@126.com 提出您的宝贵建议,以便于再版时修订。

张天嵩 钟文昭

2012 年 2 月

目 录

第一部分 方法篇

第一章 绪论	(2)
第二章 文献检索	(8)
第三章 研究选择与数据收集	(44)
第一节 研究选择	(44)
第二节 数据收集	(46)
第四章 纳入研究偏倚风险评估	(49)
第一节 概述	(49)
第二节 随机对照临床试验偏倚风险评估工具	(51)
第三节 其他领域的评价	(58)
第四节 偏倚风险评估的局限性	(72)
第五节 纳入研究偏倚风险评估示例	(73)
第五章 效应尺度指标的选择	(75)
第一节 基本概念	(75)
第二节 Meta 分析中效应尺度指标的选择	(77)
第六章 异质性评价	(83)
第一节 异质性检验	(83)
第二节 Meta 回归分析探索异质性来源	(88)
第七章 发表偏倚的识别和控制	(97)
第一节 漏斗图的绘制与不对称检验	(97)
第二节 失安全数法	(103)
第三节 剪补法	(104)
第四节 森林图和累积森林图	(105)
第八章 敏感性分析	(107)
第九章 证据质量和推荐强度的分级	(115)

第二部分 类型篇

第十章 随机对照试验的 Meta 分析	(124)
第一节 概述	(124)
第二节 随机对照试验 Meta 分析的统计学方法	(127)
第三节 整群随机试验的 Meta 分析	(132)
第十一章 非随机对照研究的系统评价	(136)
第一节 概述	(136)
第二节 观察性研究的 Meta 分析	(139)
第十二章 交叉试验的 Meta 分析	(148)
第一节 交叉试验概述	(148)
第二节 交叉试验的常见报告形式和分析方法	(150)
第三节 交叉试验的 Meta 分析方法	(154)
第十三章 生存资料的 Meta 分析	(160)
第十四章 遗传关联性研究的 Meta 分析	(166)
第十五章 诊断性试验的 Meta 分析	(176)
第十六章 累积 Meta 分析	(186)
第十七章 特殊类型数据的 Meta 分析	(199)
第一节 合并 P 值	(199)
第二节 稀有事件数据的 Meta 分析	(199)
第三节 有序数据的 Meta 分析	(203)
第四节 剂量 - 反应数据的 Meta 分析	(209)
第五节 缺失数据的 Meta 分析	(210)
第六节 单组研究数据的 Meta 分析	(215)
第七节 多组研究数据的 Meta 分析	(219)
第八节 多重测量结局数据的 Meta 分析	(225)
第十八章 个体参与者数据的 Meta 分析	(227)
第一节 概述	(227)
第二节 基于两步法的 IPD Meta 分析	(229)
第三节 基于一部法的 IPD Meta 分析	(234)
第十九章 贝叶斯 Meta 分析	(244)

第二十章 定性系统评价	(258)
第一节 定性研究	(258)
第二节 定性系统评价	(268)

第三部分 工具篇

第二十一章 RevMan: Cochrane 协作网 Meta 分析软件	(308)
第二十二章 Stata: 功能强大的 Meta 分析软件	(319)
第一节 Stata 应用入门	(319)
第二节 Stata 用于 Meta 分析的命令	(323)
第三节 Meta 分析在 Stata 中的实现	(327)
第四节 运用 Stata 进行 Meta 分析的注意事项	(345)
第二十三章 R: Meta 分析全才	(352)
第一节 R 软件入门	(352)
第二节 R 软件在 Meta 分析中的应用	(355)
第二十四章 Meta-Analyst: 免费的 Meta 分析专用软件	(380)
第二十五章 NCSS: 带 Meta 分析模块的综合性统计软件	(399)
第二十六章 MIX: 教学和实现 Meta 分析的自由软件	(410)
第二十七章 Meta-DiSc: 诊断性试验 Meta 分析工具	(421)
第二十八章 ITC: 治疗措施间接比较软件	(429)
第二十九章 WinBUGS: 贝叶斯 Meta 分析工具	(433)

第四部分 附录篇

附录 1 循证外科学	(444)
一、概况	(444)
二、证据的产生	(447)
三、文献检索	(450)
四、循证决策	(451)
五、外科和多学科综合治疗	(453)

附录2 循证中医	(455)
一、循证进入中医	(455)
二、循证医学进入中医的必然性	(455)
三、循证医学与中医融合的可行性	(455)
四、中医循证医学运用的尝试	(457)
附录3 网络循证医学资源	(459)
一、循证医学网站	(459)
二、循证医学数据库	(463)
三、其他与循证医学相关的资源	(464)
附录4 循证医学名词术语中文、英文对照索引	(466)
附录5 循证医学名词术语英文、中文对照索引	(479)
参考文献	(492)

第一部分 方法篇

“故有师法者，人之大宝也；
无师法者，人之大殃也。”

——《荀子·儒效》

第一章 绪 论

一、问题的提出

循证医学(evidence-based medicine, EBM)、Cochrane 等词汇在短短的十几年内风靡整个医学界,并且逐渐受到越来越多医生和科研人员的关注。我们为什么要引进循证医学,循证医学的目的和作用是什么?在关注这些问题之前,我们必须清楚地知道一个事实:只有很少的临床决策是根据现有的、最佳证据进行决策的。先让我们来关注一项震惊整个医学界的研究,一篇 1989 年 Iain Chalmers 发表的文章指出,在产科使用的 226 种治疗方法中,经严格的临床试验证明:只有 20% 的方法是有效的,即疗效大于不良反应;30% 是有害的或疗效可疑;而 50% 的治疗方法缺乏高质量的研究证据。

著名的 Cochrane 协作网标志展示的是一项短程价廉的激素类药物氢化可的松治疗可能早产的疗效的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)系统评价结果。其第一个试验是 1972 年报道。至 1991 年,另外 6 项试验结果也相继报道,但 7 项试验结果不一致,该疗法是否利大于弊,根据单个的临床试验结果难以确定。而系统评价结果明确肯定:氢化可的松的确可降低新生儿死于早产并发症的危险,使早产儿死亡率下降 30% ~ 50%。直至 1989 年,由于没有进行相关的系统评价分析和报道,多数产科医生并未认识到该项治疗措施的效果,成千上万的早产儿可能因其母亲未接受相应治疗而死亡(还耗费更多不必要的治疗费用)。在临床医学中,由于未能根据 RCT 制作出及时的、不断更新的系统评价而导致以生命为代价的这类例子,不胜枚举。以下列举两个实例。

【实例 1】 一名 49 岁的围绝经期妇女常规妇科检查后,医生建议她采用雌激素替代治疗。该患者拿出一份剪报,该剪报评论了一篇发表在国内著名医学杂志上的文章,提出反对使用雌激素,理由是应用雌激素,可增加乳腺癌的发病风险。为了说服她,医生与她讨论这篇文章,证明围绝经后妇女使用雌激素可降低严重缺血性心脏病的风险,她却指出该期杂志的另一篇文章发现使用雌激素增加心血管病的死亡率。

【实例 2】 一名 31 岁过敏性鼻炎患者拿给你一篇从因特网上查到的文章,该文章发现最新抗组胺药的疗效优于市场上现有的抗组胺药,因此他要求开这种新药。

像上述患者这样的要求医生应如何应对?这是我们临床医生经常面临的问题。

再让我们看一下当前的医学证据状况。世界上每年有 200 万篇医学文献发表在 2 万多种杂志上,而且年增长率为 6% ~ 7%,这样,内科医生每天需要阅读 19 篇医学文献才能看完这些研究报道。从这里我们可以看出,当前条件下,层出不穷的研究结果,医学成果与医务人员有限时间、精力之间已经存在着深刻的矛盾。

以上的临床问题,我们临床医生如何面对?我们如何从众多的良莠不齐的文献中辨别真伪?如何评价手中的文献的质量?我们如何面对我们的病人作出自信合理的解释?这是需要循证的根本所在。

综上所述,我们要引入循证医学,要推动医学循证化的发展,就是要在两方面得到肯定:①明确当前的各项治疗措施是否确实有利于某项疾病的治疗;②建立和运用循证的思维,更科学合理地使用证据来治疗、呵护我们的病人。

二、走进循证医学

1. 循证医学起源

循证医学是把最佳研究证据与临床专业技能与病人的价值整合在一起的医学。由 Archie Cochrane 及 Alvan Feinstein 从医学实践中的思考建立雏形,其概念在 1992 年由加拿大临床流行病学专家 Sackett 提出,由

加拿大 McMaster 大学的 Gordon Guyatt 教授领导的研究组于 1992 年率先启用循证医学这个学名,很快引起国际医学界广泛关注。有关循证医学方面的文章呈指数速度迅速增长,从 1992 年仅 1 篇论文发展到 1998 年 1000 多篇;有 6 种相关期刊出版并被翻译成 6 种语言,其发行量超过 175000 份(Sackett, 2000);并在世界及包括中国在内的 13 个国家的 13 个循证医学中心和涉及临床各科的 48 个系统评价小组,以及 Cochrane 图书馆先后成立并进行了高效运转。短短的几年,循证医学已经被学术界、政府部门、企业界等快速而广泛地接受。

虽然循证医学的提出及在医学领域得到广泛应用是在近十几年的事情,但遵循证据治疗疾病的思维由来已久,东西方有识之医学家循证思维的火花不断展现在医学史资料中。而循证医学在成长过程中,也不断受到批评,例如:

“当前出现并日益增多的时髦趋势是:一群年轻、自信、有较高数学水平的医学学院派,利用把临床流行病学学术语和统计学小技巧结合在一起的手段,轻视有经验的临床医生的实际技能。”

“循证医学似乎是用主观选定的、随心所欲总结的、漂洗过的、带有偏倚的尚不确定真实性和完备性的结论来取代原始的研究发现,这项工作由那些在使用方法方面缺乏能力、经验和技能的人员来进行,且使用的方法很含糊,而阻碍了对原始资料的评估。”

但是经过 Sackett 及其同事们的努力,不但使循证医学的理论得到普及,更让临床医生意识到循证医学是应该渗入到临床工作各个方面的一种思维方式。如果我们遵循以证据为基础的思维方式,与病人相关的任何诊断与治疗,都会促使我们提出一系列有关科学证据的问题,并用系统的方法去解答,惠及于病人。

2. 循证医学进入中国

国内于 1996 年引进循证医学,由四川大学华西医学中心(原华西医科大学)留学回国人员率先带回循证医学信息和技术,在华西医学中心创建了中国的循证医学与 Cochrane 中心。1997 年由卫生部批准正式成立了中国循证医学中心并申请注册中国 Cochrane 中心。1999 年经国际 Cochrane 协作网批准正式注册为中国 Cochrane 中心,成为亚洲目前唯一的循证医学 Cochrane 中心。10 年来,该中心在循证医学研究、人才培养及宣传、普及方面做了大量工作,为循证医学在中国乃至亚洲的发展做出了重要贡献。随后,上海大学及兰州大学循证医学中心、天津中医药大学循证医学中心、北京中医药大学循证医学中心相应成立。

3. 循证医学进入中医

原华西医科大学中医科、广州中医药大学是在国内最早接受临床流行病学和 EBM 培训的中医科室或中医药大学。在国家卫生部和中医药管理局的高度重视下,循证医学已逐步走进各地中医院校、中医院的教学、科研与临床实践中。中国中医科学院还成立了中国循证医学中心中医循证医学分中心。随后,循证医学在中医学中的运用研究全面开展起来。近年来,天津中医药大学、北京中医药大学、广东省中医院等相应的中医高校医院机构,也成立了相应的循证医学中心。

三、认识循证医学相关概念的基本内涵

1. 循证医学

循证医学即遵循证据的医学,是国际临床领域近年来迅速发展起来的一种新的医学模式。其核心思想是:任何医疗决策的确定都应基于客观的、经得起评价的临床科学研究依据,是医生的临床判断以及患者的价值取向。

“任何临床的诊治决策,必须建立在当前最好的研究证据与临床专业知识和患者的价值相结合的基础上。”这是 David L. Sackett 教授对于循证医学的权威定义。这句话定义了临床医学的新模式,强调最佳证据、专业知识和经验、患者需求三者的结合,并且指出三者相辅相成,缺一不可,共同构成循证思维的主体。但这一定义忽略了循证医学重要的一点——利用数学的方法。因此,Trisha Greenhalgh 和 Anna Donald 更新了对循证医学的定义:循证医学是通过系统地列出可以回答的相关问题,并应用数学的方法评估其概率和危险性,进而改进临床医生在诊断、治疗、预防及相关领域中传统技能的一种方法。

循证医学的具体工作一是作出系统评价;二是利用证据,进行循证医学的实践。两者最核心的是循证

思维的运用。

2. 系统评价(综述)

系统评价(systematic review, SR)是“A summary of the medical literature that uses explicit methods to perform a thorough literature search and critical appraisal of individual studies and that uses appropriate statistical techniques to combine these valid studies.”——这是 David L. Sackett 等学者于 2000 年下的定义, 翻译成中文是:“系统评价就是全面收集全世界所有有关研究, 对所有纳入的研究逐个进行严格评价, 联合所有研究结果进行综合分析和评价, 必要时进行 Meta 分析(一种定量合成的统计方法), 得出综合结论(有效、无效、应进一步研究), 尽可能提供偏倚少、接近真实的科学证据。”

3. Meta 分析

Meta 分析(Meta-analysis)是由心理学家 Glass 1976 年首次提出的统计学方法, 并首次将其运用于教育研究领域中对多项研究结果的综合定量, 后来, 这一研究方法被应用于医学领域, 并日益受到重视。20 世纪 80 年代, 国际上有 50 种杂志发表各种介绍或应用 Meta 分析方法的论文。90 年代以来, 已发表数以千计的有关 Meta 分析的论文, 涉及医学研究的各个领域, 包括病因研究、诊断性试验、防治评价、预后研究等。Meta 分析的基础是建立在全面、系统地对文献研究质量评价基础上, 因此, 学术界也把对于医学文献的全面系统的评价称之为“系统分析”, 当应用特定的统计方法定量地进行系统分析时称之为 Meta 分析。

Meta 分析的定义目前尚有不同意见, 从狭义和广义的角度可分成以下定义:

狭义的定义在《The Cochrane Library》中, 定义为:“Meta-analysis is statistical technique for assembling the results of several studies in a single numerical estimate”, 即 Meta 分析是将系统评价中的多个不同结果的同类研究合并为一个量化指标的统计学方法。

广义的定义在《Evidence-Based Medicine》书中, 定义为:“A systematic review that uses quantitative methods to summarize the results”, 即运用定量统计学方法汇总多项研究结果的系统评价(定量系统评价)。

Meta 分析是一种系统评价, 而系统评价可以是 Meta 分析, 也可以不是 Meta 分析。

4. Cochrane 系统评价(综述)

Cochrane 评价是 Cochrane 协作网成员在 Cochrane 统一的 Handbook 指导下, 在相应 Cochrane 评价组编辑部指导和帮助下完成的系统评价, 其结果发表在 The Cochrane Library(光盘和因特网)上。因其质量措施非常严格, 其平均质量被公认为比普通系统评价更高。Lancet、JAMA 等权威杂志愿意同时或先后发表 Cochrane 评价。

Cochrane 评价平均质量高的原因: 拥有世界上权威统计学家和流行病学专家领导的方法学工作组进行方法学研究, 有不断更新的统一工作手册(Cochrane 协作网手册); 使用统一的系统评价软件(RevMan); 有完善的方法学培训体系; 有评价组健全的指导、审稿和编辑系统; 有发表后反馈及修改机制; 有完善的临床研究资料库及全面的检索策略以尽量减少发表偏倚。

在这里, 我们应当强调评价质量的重要性。制作系统评价首先要明白我们做的系统评价最重要的是评价, 首先要判定你阅读的文章水平高低, 再考虑其他方面。要有充足的证据证明你要纳入的文献都是金子, 都是高质量的。

没有金子并不可怕, 都是垃圾也没关系, 可怕的是一定要垃圾合并, 增强其论证性。垃圾与垃圾合并还是垃圾, 但是要有证据指出那些是垃圾, 而不合并, 你的文章就是金子。

在 Cochrane 图书馆(Cochrane Library, CL)中有许多定性的系统评价, 也是高质量的被 SCI 收录的文章, 具有重要的学术和实际意义。

5. 临床流行病学与循证医学

临床流行病学(clinical epidemiology, CE)是在 1938 年由美国耶鲁大学 John Paul 教授首先提出; 发展到现代多被称之为 DME, 它由 design、measurement、evaluation 这三个词汇构成核心, 即设计、测量与评价。在科学研究中, 只有通过临床流行病学知识、技能的培训, 才能使从事临床研究的医生和医学生完成高质

量的临床 RCT 和其他类型的临床研究,并对前人的研究结果进行客观评价。这样, Cochrane 协作网 (Cochrane Collaboration, CC) 才能据此进行高质量的 SR, 才能使 EBM 从中寻找最佳证据, 最终利于循证医学的实施, 为患者造福。因此, DME 是 EBM 的基础, EBM 又是 DME 的进一步发展和运用。

6. Cochrane 协作网

Cochrane 协作网是以已故的英国著名流行病学家和内科医生 Archie Cochrane (1909—1988) 的姓氏命名, 在英国合法注册的一个非赢利性国际学术团体。Cochrane 协作网的宗旨是制作、保存和传播有关卫生保健措施的系统评价, 提高医疗保健干预措施的效率, 帮助人们制定遵循证据的医疗决策。为确保系统评价的质量, 协作网成立了由临床流行病学家、生物医学统计学家和医学编辑组成的 8 个方法学工作组, 制作了《Cochrane 系统评价手册》(如《Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions》等) 及相关软件(如 RewMan、GRADEpro 等), 并不断更新; 1996 年 Cochrane 图书馆以光盘形式正式发行, 每年出版 4 期, 从 2010 年开始每月出版 1 期, 可以在线免费获得摘要。

CC 内部的每一个中心和每一个成员, 都共同遵守 10 项原则, 即: ①合作; ②立足于每个参与者的热情和奉献精神; ③避免重复; ④减少偏倚; ⑤随时更新; ⑥开展与病人利益和临床实践相关的研究; ⑦推动发展; ⑧保证质量; ⑨可持续性; ⑩促进不同阶层、语言、文化、种族、地区、经济和技术水平的国家和人民的合作与广泛参与。大家共同努力, 保证为医疗保健各领域提供高质量、最新的 Cochrane 系统评价 (Cochrane systematic review, CSR), 促进 CSR 的生产、传播和使用。从 1992—1997 年, CC 的主要任务是收集、整理研究依据, 尤其是临床治疗的证据, 建立资料库——Cochrane 图书馆, 以光盘形式每年出版 4 期向全世界发行。Cochrane 图书馆已成为公认有关临床疗效证据最好的二次加工信息源, 是循证医学实践的可靠证据来源之一。从 1998 年起, CC 同时更加深入地进行方法学研究, 以提高研究依据的质量, 将研究依据应用于临床实践及医疗决策。目前 CC 正在加强与循证医学、卫生技术评估、上市药物后效评价等组织和研究项目的合作与相互渗透, 更注重 Cochrane 系统评价对临床实践、政府卫生决策产生的影响, 因而对循证医学的作用已更加深入广泛。

Cochrane 协作网标志(图 1-1)由一个圆形图以及围绕圆形图的两个粗体同心半环图共同构成。Cochrane 协作网所属成员国的 Cochrane 中心均采用此图作为中心的标志。

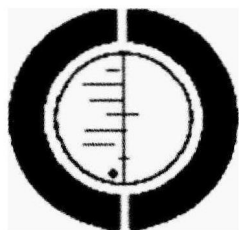


图 1-1 Cochrane 协作网标志

Cochrane 协作网标志的每一横线代表一个试验结果的可信区间, 横线越短则试验精度越高, 结果越肯定; 垂直线(代表 $OR = 1$)将圆一分为二, 可用于判断结果差别有无统计学意义, 以区别治疗效果, 一般来说具有疗效的试验结果分布于垂直线左侧; 若横线落在垂直线右侧, 则表明治疗结果无效。横线与垂直线相接触或相交, 则表明该 RCT 中的不同治疗措施间差异无统计学意义。圆形图内下方的菱形符号代表 7 个 RCT 的综合结果。符号位于左边表明治疗措施有效, 位于右边则表明治疗措施弊大于利。

7. Cochrane 图书馆

Cochrane 图书馆是国际 Cochrane 协作网的主要产品, 1996 年由牛津 Update Software 公司以光盘作为主要方式正式出版发行, 光盘内容每季更新, 更新后的光盘覆盖以前的内容。循证医学实践的基本过程就是结合临床经验与最好证据对患者进行处理。这个过程包括提出问题、检索证据、评价证据、结合临床经验与最好证据对患者作出处理、效果评价 5 个步骤。进行临床循证实践的重要步骤之一是寻找最佳证据。Cochrane 图书馆是获取高质量证据的重要来源之一, 通过光盘和因特网均可对 Cochrane 图书馆进行检索(图 1-2)。Cochrane 图书馆光盘包括以下内容:

(1) Cochrane 系统评价资料库 (Cochrane database of systematic review, CDSR): 该库分为以下两部分。

1) 系统评价全文资料库 (completed review): Cochrane 系统评价的全文资料库收集了由 Cochrane 系统评价各专业组 (目前有 51 个) 完成的系统评价全文。对已发表的系统评价, 评价者根据系统评价专业组的要求 (也是“Cochrane reviewer's Handbook”的要求), 并根据读者的建议和评价以及阅读和筛选新的临床研究

资料,在规定的时间内将更新系统评价的内容。浏览 Cochrane 系统评价全文可单击桌面上的“Outline”按钮(大纲模式)浏览指定内容,大纲的内容包括:标题、背景、目的、筛选研究文献的标准、检索策略、评价方法、对研究内容的描述、方法学方面的质量、结果、小结和分析(提供 Cochrane 协作网制作系统评价专用软件进行 Meta 分析所作的图表,该图表能显示纳入研究的特点及研究结果等内容)、讨论、评价者的结论、致谢、参考文献以及评价者的信息(包括联系方式等)。

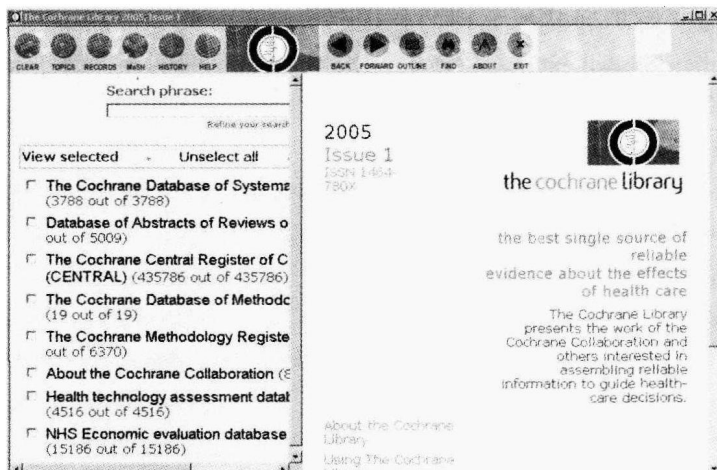


图 1-2 Cochrane 图书馆光盘检索界面

2) 研究方案(protocols): Protocols 收集了 Cochrane 系统评价各专业组的评价者在协作网注册的研究方案。研究方案需对拟进行的系统评价进行介绍,研究方案至少包括以下内容:标题、作者及作者联系地址、研究背景、研究目的、研究对象选择标准、检索策略和研究方法等。对 2005 年第 1 期 Cochrane 图书馆光盘的检索可以看出 Cochrane 系统评价收录情况增加较快。

(2) 疗效评价文摘库(database of abstracts of reviews of effectiveness, DARE): 该疗效评价文摘库分为以下两部分。

1) Abstracts of quality assessed systematic reviews: 该系统评价质量评估文摘库由英国国家保健服务(NHS)评价与传播中心(Centre for Reviews and Dissemination, CRD)的研究人员负责对已发表的系统评价(非 Cochrane 系统评价)进行收集、整理,对其方法学等内容的质量进行再评价,并按该中心规定的格式作出详细的结构式文摘。该结构式文摘除文摘的一般内容外,还包括作者的目的、干预措施类型、研究设计、检索策略、结果评价、作者结论以及该中心的研究人员对该系统评价所作的结论等多方面的内容。DARE 每月更新,可从因特网检索有关内容,其检索网址 <http://nhserd.york.ac.uk/darehp.htm>。

2) Other reviews: 其他具有学术性质的综述,仅有题录及 CRD 对这些综述进行整理的描述(record status)及检索用的主题词。

(3) Cochrane 临床对照试验资料库(cochrane central register of controlled trials, CENTRAL): 该资料库由 Cochrane 临床对照试验注册中心进行管理,其目的是为了向 Cochrane 协作网系统评价专业组和其他制作系统评价的研究人员提供信息。信息的收集来自 Cochrane 协作网各中心、各专业组及志愿者等,他们通过手工检索和计算机检索,从医学杂志、会议论文集和其他来源收集 RCT 或对照临床试验(controlled clinical trials, CCT)文献,并按规定的格式送到 Cochrane 协作网的对照试验资料库注册中心。中心对 RCT 和 CCT 的鉴别及质控有统一的规范。机检数据库包括从医学文献分析及检索系统(Medical Literature Analysis and Retrieval System, MEDLARS)和医学文摘资料库(Excerpta Medica Database, EMBASE)等收集的 RCT/CCT。

(4) Cochrane 协作网方法学评价数据库(Cochrane Database of Methodology Reviews): 该数据库是 Cochrane 图书馆新增加的内容,目前文献量较少,该库包括以下两个部分。

1) 完整的评价: 该评价制定的格式类似于 Cochrane 系统评价,也有研究背景、目的、文献纳入与排除标准、研究设计、检索策略、方法学质量、结果评价、评价者结论等多方面的内容。

2) 研究方案: 有研究背景、目的、文献纳入与排除标准、检索策略、研究方法、参考文献等。

(5) Cochrane Methodology Register: 该库又称作 Cochrane 协作网方法学文献注册数据库,收录与卫生保健提供证据方面的方法学文献(包括论文与书籍),以参考文献的格式入库,不少记录有摘要。

(6) About the Cochrane Collaboration: 该库收录了 Cochrane 协作网,协作网各专业组、网络和中心等