

循证医学

《华夏医药》
编辑委员会 编

——医学发展的新纪元

EVIDENCE-BASED MEDICINE

——A new era of medical development

循证
医学

——医学发展的新纪元

循证医学

——医学发展的新纪元

EVIDENCE-BESED MEDICINE

——A new era of medical development

《华夏医药》编辑委员会 编

天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

循证医学:医学发展新纪元 /《华夏医药》编辑
委员会编. - 天津:天津科学技术出版社,2001.2

ISBN 7-5308-3002-3

I.循 II.国… III.医药学 IV.R-0

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 88210 号

责任编辑:周喜民

版式设计:雄桂芬

责任印制:张军利

天津科学技术出版社出版

出版人:王树泽

天津市张自忠路 189 号 邮编 300020 电话(022)27306314

天津新华印刷二厂印刷

新华书店天津发行所发行

*

开本 787×1092 1/32 印张 7.5 字数 185 000

2001 年 2 月第 1 版

2001 年 2 月第 1 次印刷

印数:1-3 000

定价:11.50 元

内 容 提 要

循证医学是现代医学发展的一个全新模式,它正在“冲击”着医学的各个领域。2000年10月在我国济宁市举办的“2000国际华夏循证医学研讨会”,拉开了循证医学在我国深入研讨和广泛交流的序幕。本书以该会议上各专家演讲材料为基础,并收入了部分其他专家有关循证医学论文,经加工并系统化而成。书中以专题讨论的形式,不仅讨论了循证医学的基本概念,发展背景,发展趋势,如何在我国发展循证医学等问题,还详细论述了在循证医学的指导下,对心血管疾病、脑卒中、糖尿病、肾脏疾病的对策和全新的治疗方法,其内容新颖、实用,对临床诊疗实践有重要指导作用。此外,还介绍了循证医学在药品的规范管理,医学成本-效益分析,药物经济学和医院管理中的应用等全新内容。

作者名单

(依文章次序排列)

- 胡大一** 北京大学教授、博士生导师、北京大学人民医院心血管病研究所所长、心内科主任、首都医科大学心血管病研究所所长
- 吕卓人** 西安交通大学教授、博士生导师、医学院副院长兼心血管病研究所所长、西安交通大学第一医院心内科主任
- 薛小临** 西安交通大学第一医院心内科教授
- 屈会起** 天津医科大学总医院内科博士生
- 张金钟** 天津医科大学教授、社会科学部主任
- 邱明才** 天津医科大学教授、博士生导师、天津医科大学总医院副院长兼内分泌科主任
- 包仕克** 苏州大学教授、博士生导师、神经科学研究所所长
- 刘梅颜** 北京大学人民医院心内科医师
- 谌贻璞** 北京中日友好医院肾内科主任、教授、博士生导师
- 向红丁** 中国协和医科大学北京协和医院内分泌科教授、

中华医学会北京分会糖尿病专业委员会主任委员

林 珊 天津医科大学总医院肾内科主任、主任医师

曲 毅 上海第二医科大学仁济医院老年病科主治医师

田少雷 中国国家药品监督管理局药品认证管理中心副研究员

胡善联 上海复旦大学公共卫生学院教授、博士生导师、
国家卫生部卫生经济研究所副所长

序 言

2000年10月在中国济宁市举办的“'2000国际华夏循证医学研讨会”,拉开了循证医学在我国开展较大规模研讨交流的序幕。国内率先倡导循证医学的胡大一教授等几位知名专家的精湛演讲,博得了与会者深挚的共鸣和极高的评价。我们在众多同仁积极建议并征得原作者允诺的情况下,将专家讲演及有关的循证医学材料,加以整理、编纂,荟集成此册献给广大的读者,以资在更大的范围提供借鉴、交流与参考。

循证医学的起源,可追溯到19世纪的中期,而作为新观点、新概念和新模式的出现,则是20世纪80年代以后逐步形成并完善的。近10年来,循证医学的进展愈益加快,从临床医学的一些专业引申到预防医学,药品研究、开发和评价,卫生经济学,医学教育,医院管理,以及政府对有关法规的决策和制定等各领域,成为当今医学发展的一个制高点,大有全方位铺开之势。特别是1999年8月在巴塞罗那召开的“第21届欧洲心脏病学会”上,正式发布了HOPE试验研究成果,使循证医学享誉为“医学发展史上一座新的里程碑”而引起轰动,从而走进循证医学的时代。我们的心愿,就在于及时传播这一领域最新的信息和动态,努力推动对循证医学的深入研究和普及应用,不断促进知识的更新与扩容,以创新时代的矫

健步伐迈向 21 世纪。

本书之能在短时间内面世,承蒙天津科学技术出版社领导及责任编辑从整体策划、编辑加工到付梓出版,给予了鼎力支持和提携,在此谨致衷心谢忱。但限于我们的水平和能力,难免存在疏漏或不当,敬盼读者同仁不吝指正。

《华夏医药》总编辑 **林浩瑾**

常务副总编辑 **钟燕祥**

2001 年 1 月 1 日

目 录

循证医学概论	(1)
一、前言	(1)
二、循证医学的基本概念	(4)
三、循证医学的发展趋势	(6)
四、循证医学还有待完善	(10)
循证医学治疗学概论	(12)
一、循证医学的概念	(12)
二、循证医学诞生与发展的背景	(13)
三、循证医学与传统模式的区别	(18)
四、循证医学治疗学	(20)
五、循证医学的局限性	(23)
循证医学之管见	(25)
一、循证医学的起源	(25)
二、什么是循证医学	(27)
三、发展中的循证医学	(28)
循证医学是临床医学发展的必然	(31)
一、参考书的诊疗原则不能适应临床工作需要	(31)
二、循证医学解决临床具体问题举证	(33)
三、循证医学与临床诊疗原则制定和执行	(33)
四、循证医学与基础医学研究成果的临床应用	

.....	(34)
五、循证医学与选择医学发展	(36)
如何在我国发展循证医学	(39)
一、形成可供系统评价的证据	(39)
二、搜集和整理证据并进行系统评价	(40)
三、根据 EBM 证据对现行临床诊疗原则进行调整	(40)
四、运用 EBM 证据和新的临床诊疗原则指导临床	(43)
循证医学在医学科学化进程中的作用	(46)
一、循证医学促使临床医学发展科学化	(46)
二、循证医学使医疗卫生工作处于同一知识技能 平台上	(48)
三、循证医学为医学的整体发展开辟道路	(50)
四、循证医学与医学发展中一些问题的思考	(52)
循证医学的系统评价方法	(55)
一、形成需要解决的临床问题	(55)
二、检索文献及搜集原文	(56)
三、各研究的质量评价	(58)
四、收集数据	(58)
五、数据分析	(59)
六、数据分析结果的解释	(60)
七、系统评价的完善与应用	(61)
循证卒中学	(62)
一、脑卒中的流行病学调查	(64)
二、脑卒中的诊断方法	(73)

三、脑卒中后的病理生理动态变化	(76)
四、急性脑梗死的治疗指南	(77)
缺血性脑卒中防治中的整体与个体观念	(86)
循证心血管医学	(91)
一、概述	(91)
二、心律失常的药物治疗对策	(96)
三、慢性心力衰竭的治疗进展	(113)
四、急性心肌梗死的溶栓疗法和 PTCA	(132)
循证医学指导下心力衰竭的药物治疗	(150)
一、洋地黄和其他正性肌力药	(150)
二、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)	(152)
三、阻滞剂	(153)
四、利尿剂	(154)
五、钙拮抗剂	(155)
六、胺碘酮	(156)
七、血管紧张素 II 受体拮抗剂	(156)
HOPE 试验——心血管疾病预防的新里程碑	(158)
一、HOPE 试验	(159)
二、SECURE 试验	(177)
雷米普利的临床研究	(181)
一、雷米普利的药物动力学及药效学特点	(181)
二、雷米普利的肾脏保护作用的研究——REIN 试验	(183)
糖尿病与循证医学	(187)
一、糖尿病概述	(187)
二、糖尿病与循证医学	(192)

循证医学与医疗技术标准的制定	(197)
一、循证医学与经验医学在医疗技术标准制定过程 中的作用	(197)
二、医疗技术标准制定的具体过程	(200)
循证医学成本—效益分析的临床应用	(203)
我国药品临床研究的规范性管理	(207)
一、国际上 GCP 的产生与发展	(208)
二、我国 GCP 的产生和实施现状	(210)
三、在我国实施 GCP 的重要意义	(213)
四、我国实施 GCP 的目标、方法和步骤	(218)
五、加强对我国药品临床研究基地建设规范性管理	(219)
六、结语	(222)
循证医学在药物经济学与医院管理中的应用	(223)
一、循证医学在药物经济学中的应用	(224)
二、循证医学在医院管理中的应用	(225)

循证医学概论

一、前言

传统的临床医学模式是以经验和推理为基础。它评价药物或非药物治疗手段所用的指标是临床替代终点 (Clinical Surrogate) 或替代终点 (Surrogate end - point), 例如血压、血流动力学、血液生化指标 (血糖、血脂等)、心律失常 (室性早搏、非持续性室性心动过速、心房颤动) 等, 来推论其对疾病的治疗作用。进行这种有关药物的临床研究, 仅需一个或少数几个中心, 入选数十至几百名病人, 在数周至数月内即可完成。例如使用硝苯地平治疗高血压, 经观察它可以有效降低血压, 又无对肝、肾、骨髓等脏器的毒性作用, 大多数病人对药物可以耐受, 便可得出结论认为该药物是既安全有效又可以广泛应用的降压药。

但近年来国际上许多大规模多中心前瞻性双盲安慰剂对照的临床试验的结果表明, 不少治疗手段对临床替代终点的影响并不平行反应该手段对病人预后终点 (outcome end - point) 的影响, 并且一些对临床替代指标有明显“治疗效果”的药物, 反而增加病人的死亡率, 使病人的预后恶化。例如, 心律失常抑制试验 (cardiac arrhythmia suppression trial, CAST) 等研究结果的显示, I 类抗心律失常药物可能明显减少心肌梗

死后左室功能不良病人的室性早搏,但都显著增加猝死和总死亡率;氨力农和米力农等非洋地黄类正性变力性药物,短期应用对心力衰竭的血流动力学有明显改善,但长期使用则增加死亡率;应用短效硝苯地平口服或舌下含服治疗高血压或心绞痛,一直缺乏对此药造成重要心血管事件(如心肌梗死)和总死亡率影响的研究,1995 年根据病例对照研究和荟萃分析,提示该药可能增加心肌梗死和死亡的危险,而引起了有关钙拮抗剂安全性的一场争论。

80 年代以来,一个注重评价病人预后的全新概念——“循证医学 (Evidence - based Medicine, EBM)”被引入,基于循证医学的临床试验对临床医生的医疗实践起着重大的指导作用。循证医学即“以证据为基础”的概念和模式,它要求对病人疾病的防治干预,建立在有充分的科学证据的基础之上,它不但评价药物或非药物手段对替代终点的作用,而且强调评价它对预后终点(心血管主要事件、总死亡率、生活质量和成本—效益比等药物经济学指标)的影响。循证医学的模式强调的是科学规范防治疾病,科学规范的治疗既有效、又合理使用医疗费用。

1999 年 8 月,在巴塞罗那召开的“第 21 届欧洲心脏病学会议上,HOPE 研究——循证医学,又一个里程碑式的试验研究而在世界引起轰动。HOPE 研究一即“心脏转归预防评价 (the Heart Outcomes Prevention Evaluation)”第一次报道了 ACEI 类(血管紧张素转换酶抑制剂)——雷米普利抗高血压药物,能够使高危患者(包括正常血压患者)的各种心血管事件(包括心肌梗塞、脑卒中)和死亡危险性降低 22%。这一大规模临床试验以令人信服的证据表明,ACEI 类——雷米普利对于

冠心病、心力衰竭、脑卒中中的一级预防和二级预防均有重大作用。

HOPE 研究结果显示,该项研究纳入的人群中,80% 已患有心肌梗死及脑卒中等心血管疾病,20% 的病人有心血管疾病的危险因素但尚未患病。雷米普利对这两类病人的心血管疾病的预防作用是十分显著的。其结果显示即使 LVEF 正常的冠心病患者或冠心病高危人群,使用雷米普利可减少其心力衰竭的发生和发展,降低死亡率。雷米普利治疗组与安慰剂组比较,它仅使患者血压下降 3mmHg(收缩压)/1.5mmHg(舒张压),而心肌梗死和脑卒中发生率的下降幅度大大超出了这一血压下降预期的获益程度。因此,即使血压正常,但有其他心血管病危险因素,尤其是糖尿病的病人可从使用雷米普利中获益。换句话说,ACEI 类——雷米普利药物对心血管系统有降压之外的保护作用。

以往关于 ACEI 类利用于心血管疾病防治的研究中,无关于它们对心脏性猝死影响的充分资料。HOPE 研究结果显示,无论是否事先使用 β 阻滞剂,雷米普利均可显著减少心脏性猝死。HOPE 研究入选的病人中,40% ~ 50% 或更多的病人已充分使用了 β 阻滞剂、钙拮抗剂和利尿剂等抗高血压药物,雷米普利是在联合使用这些药物的药物基础上获得重大预防效果的。但尽管 ACEI 类对心血管疾病防治作用显著,仍应注意与其他抗高血压药物和心脏保护药物的联合使用,满意降压不能忽视。

HOPE 研究的主要研究者 Yusuf 教授指出,如果全世界三分之一应该服用 ACEI 类的病人接受此类药物治疗,全球每年至少可减少 200 万起心血管事件,而我们中国每年可减少

心血管事件 10 万起以上。因此,我们完全有理由可以相信,基于循证医学的 HOPE 研究结果,将导致心血管病防治的变革,将帮助临床医生更加规范有效地治疗和预防心血管病,并最终将造福于我国患者,带来新的希望。

二、循证医学的基本概念

循证医学的概念是由加拿大临床流行病学家 Sackett 创立的。循证医学的概念是指“医生慎重、准确而明智地应用目前所能获得的最佳证据,为自己所面临的具体病人做出处理决策。”其内容包括 3 个基本要素,即有说服力的临床试验证据、临床医生的工作能力和病人的自身价值和愿望。

遵循客观证据是循证医学的本质所在。最有说服力的临床试验证据应来自于国际公认的大规模 RCT 研究以及 RCT 进行的系统评价和 Meta-分析。评价研究结果的真实性应具备以下几个基本条件:①治疗分配随机化。任何不用随机化分组方法进行治疗分配的研究,都可能表现出比随机分组研究更大(常常是假阳性)的疗效。②分析时应包括所有进入试验的病人,做到这一点需保证随访的完整性和按随机化分组进行分析。③盲法原则是避免医患所有偏倚的最好办法。④各治疗组在治疗开始时应具备可比性;⑤除所考核的治疗外,各组病人的非研究治疗措施(cointervention,合并治疗)应当相同。

临床医生的工作能力包括临床医生从事实际工作的熟练程度和判断能力。优秀的临床医生能够对不同的病人作出慎重、准确、明智的判断和处理,同时善于运用个人的临床经验

与来自他人的系统研究的最可信证据相结合。在临床实践中,临床医生常常需要结合临床病例查询资料,查阅资料必须注意以下问题:①直接查阅一级文献资料不够,应充分利用系统评价和二次摘要库,以达到快速有效地获取所需的最新证据。②在应用文献前对资料真实性、临床价值进行严格的评价。③研究证据不能取代临床判断,在将临床证据应用于具体病人时,应进行综合考虑和相应调整。

从病人的利益出发,要充分尊重病人的自身价值和愿望,亦是循证医学的基本要求。诊治过程中,要充分体现病人的自身价值和愿望,就要把病人始终处于医疗活动的中心位置,循证医学的概念要求,既把病人的疾病康复放在第一位,同时又尊重病人及其家属的意愿,尽量满足是他们的要求。因此,只有在某项治疗措施给病人带来疾病转归重要希望时,才考虑给予病人该项治疗。例如心肌梗死后抗心律失常药物疗效的研究(CAST)是一个明显的例子,在短期研究中,这些抗心律失常药物都能减少室性异位搏动,据此推论此类药物应该能够在长期应用中减少致命性心律失常的发生。但研究发现服用抗心律失常药物的心梗后患者的病死率都明显高于服用安慰剂者,于是 CAST 不得不提前终止。相反, β 受体阻滞剂在慢性心力衰竭的应用由禁忌而转为适用,是本世纪末心血管药物治疗学的最重要的进展。过去强调 β 受体阻滞剂减少心肌收缩力,阻抑神经激素作用,在循证医学的原则指导下,多个临床报告肯定了 β 受体阻滞剂在治疗慢性心力衰竭中的重要地位,也反映了心力衰竭症状候群是神经激素与血流动力学因素相互作用形成的新观念。