

MANXING GANBING

慢性肝病

MANXING GANBING

主编 张顺财 石碧坚 王伟岸



科学技术文献出版社

慢性肝病

主 编 张顺财 石碧坚 王伟岸
参加编写人员 (以姓氏笔画为序)
丁建国 牛伟新 王文平
王伟岸 王吉耀 乐 凡
石碧坚 任 重 任卫英
刘 杰 刘天舒 刘红春
刘厚钰 孙剑勇 余伟民
张希德 张顺财 李 蕾
陈世耀 周朝晖 倪燕君
涂传涛 傅志君 程洁敏
董 玲 蒋 炜

科学技术文献出版社

Scientific and Technical Documents Publishing House

北 京

图书在版编目(CIP)数据

慢性肝病/张顺财等主编.-北京:科学技术文献出版社,2005.8

ISBN 7-5023-5061-6

I. 慢… II. 张… III. 慢性病:病毒性肝炎-诊疗 IV. R512.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 054813 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路 15 号(中央电视台西侧)/100038

图书编务部电话 (010)68514027,(010)68537104(传真)

图书发行部电话 (010)68514035(传真),(010)68514009

邮 购 部 电 话 (010)68515381,(010)58882952

网 址 <http://www.stdph.com>

E-mail: stdph@istic.ac.cn

策 划 编 辑 张金水

责 任 编 辑 张金水

责 任 校 对 唐 炜

责 任 出 版 王芳妮

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京高迪印刷有限公司

版 (印) 次 2005 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 787×1092 16 开

字 数 551 千

印 张 24

印 数 1~5000 册

定 价 38.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

前 言

肝病尤其慢性肝病是危害我国人民健康的重要疾病,尽管乙型肝炎病毒感染的防治在我国取得了举世瞩目的成就,但慢性乙型肝炎的防与治仍是目前医学界面临的挑战。血源性传播的慢性丙型肝炎也已成为重要的公共卫生问题。同样,在慢性乙肝和慢性丙肝演变的过程中,存在的以水、电解质平衡紊乱和神经内分泌失调为特征的并发症及继发病是临床处理的重点和难点,如肝硬化、门静脉高压、肝肾综合征等;此外肝炎病毒的重叠感染等增加了治疗的难度。肝癌的防治在我国仍具有十分重要的意义。同时,以前不被重视的慢性肝病对我国人民健康的影响也日益凸显,如酒精性肝病、脂肪肝、自身免疫性肝炎以及原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎。还有一些疾病在病程的某一阶段以慢性肝病症状为主要表现,如妊娠相关性肝病、威尔逊病等。显然,慢性肝病有着丰富的内涵和外延。

近几年来,慢性肝病相关的基础研究借助现代科学技术的进步有了明显的发展,比如乙型肝炎病毒感染过程中的免疫耐受、自身免疫性肝病乃至病毒性肝炎发展过程中的分子模拟(molecular mimicry)以及发病的分子机制研究,极大地推动了现代慢性肝病临床研究的进展,如隐性乙型肝炎病毒(HBV)感染的临床意义研究、病毒性肝病的免疫治疗、威尔逊病的基因筛查等。但是,尽管近几年我国学者撰写了一些慢性肝病的相关专著,但是缺乏对上述最新临床研究进展的详细阐述或根本未提及。因此,本书结合最新权威文献,以与临床密切相关的基础研究进展为切入点,以建立在这些理论成果基础上的临床诊断和治疗新概念为重点,遵循循证医学的原则展开论述,要求理论进展部分简明扼要,重点突出有临床应用价值的基础理论;对临床应用则遵循循证医学的要求展开,而常规处理内容则简明扼要,新方法、新技术要详细介绍细节。对有争议的新观点要提出正反两方面的观点,目前认为可能性的观点先论述。比如在本书第六章慢性乙型病毒性肝炎诊治新概念中,将重点阐述乙型肝炎病毒感染过程中的免疫应答、HBsAg 阳

性或阴性慢性乙型肝炎的治疗、隐性乙型肝炎病毒(HBV)感染的临床处理以及重叠感染问题。同时也将重点介绍一些疾病诊治概念方面的进展,比如轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)的命名取代亚临床肝性脑病的问题、威尔逊病诊断评分系统的临床应用等。新的诊疗技术是慢性肝病临床进展的标志,本书将扼要介绍相关诊疗技术的临床应用,如体外白蛋白透析(extracorporeal albumin dialysis, ECAD)技术、颈静脉肝内门体分流(TIPSS)等。全书 33 章,涵盖慢性肝病的诊断基础、疾病进展、并发症处理、现代介入治疗、慢性肝病的中西医结合治疗。

总之,本书以消化专科医生和研究生为主要读者对象,兼顾高年资内科其他专业医生和全科医生的临床需要,突出对临床诊治有指导意义的新进展。

本书作者以复旦大学附属中山医院(原上海医科大学附属中山医院)肝病研究中心(含复旦大学肝癌研究所,中山医院消化科和影像医学科)学者为主,并邀请了广东、四川等地的消化专业学者,以及中山医院影像、介入专业的学者参加。这些作者直接从事相关疾病和技术研究、应用的工作,均是经过系统临床和基础研究培训的临床专科医师,既有国际知名的权威学者,又有崭露头角的学科新秀,老中青结合足以保证本书的质量。

此外,我们要感谢两位知名教授的支持。上海市医学会消化分会主任委员、复旦大学附属中山医院消化科刘厚钰教授编写了“肝性脑病”一章;中华临床流行病学学会上海分会主任委员、复旦大学上海医学院内科学系主任、复旦大学附属中山医院消化科主任王吉耀教授为本书编写的“循证医学理论在肝病临床研究中的应用”,不仅对于肝病研究而且对于其他医学学科的研究也具有指导意义。

由于编者水平有限,时间仓促,书中错误难免,请广大读者批评指正。

张顺财 石碧坚 王伟岸

目 录

第一章 循证医学理论在肝病临床研究中的应用	(1)
第一节 循证医学概论	(1)
第二节 循证医学在肝病临床研究中的应用	(4)
第二章 肝功能试验的评价	(10)
第三章 慢性肝病的现代影像学诊断概要	(22)
第一节 慢性肝病的超声诊断	(22)
第二节 慢性肝病的 CT 和 MRI 诊断	(26)
第四章 肝穿刺活检的临床应用	(39)
第五章 黄疸的诊断程序和鉴别诊断	(44)
第一节 黄疸的病因与发病机制	(44)
第二节 黄疸的临床特点和表现	(48)
第三节 黄疸的诊断与鉴别诊断	(52)
第六章 慢性乙型病毒性肝炎诊治	(55)
第一节 乙型肝炎病毒及其常见的基因突变	(55)
第二节 流行病学	(63)
第三节 自然进程及其影响因素	(63)
第四节 慢性乙型肝炎的诊断	(69)
第五节 慢性乙型肝炎的治疗	(69)
第七章 慢性丙型肝炎临床及疫苗研制	(89)
第一节 HCV 基因结构	(89)
第二节 HCV 慢性感染与体液免疫	(91)
第三节 HCV 慢性感染与细胞免疫	(93)
第四节 丙型肝炎实验室诊断	(94)
第五节 丙型肝炎的临床诊断	(97)
第六节 丙型肝炎与肝细胞癌	(100)
第七节 丙型肝炎的治疗	(103)
第八节 对丙型肝炎治疗良好反应的预示因素	(107)

第九节 丙型肝炎疫苗的研究现状	(109)
第八章 自身免疫性肝炎	(114)
第九章 胆汁郁积的基础与临床	(120)
第一节 正常胆汁的形成和分泌	(120)
第二节 胆汁郁积发生的分子机制	(123)
第三节 胆汁郁积的诊断	(125)
第四节 胆汁郁积的治疗	(130)
第十章 原发性胆汁性肝硬化	(133)
第十一章 原发性硬化性胆管炎的诊断与治疗	(139)
第十二章 非酒精性脂肪肝	(144)
第十三章 药物性肝病	(153)
第一节 药物性肝病的发病机制	(153)
第二节 药物性肝病的临床特点及病理类型	(156)
第三节 药物性肝病的诊断	(159)
第四节 药物性肝病的处理	(161)
第十四章 酒精性肝病	(162)
第十五章 肝纤维化	(168)
第一节 概述	(168)
第二节 肝纤维化的诊断	(168)
第三节 肝纤维化的治疗	(177)
第十六章 原发性肝癌的诊断和治疗	(187)
第十七章 妊娠相关性肝病	(197)
第一节 妊娠对肝脏的影响	(197)
第二节 常见肝病与妊娠	(198)
第三节 妊娠特有肝病	(200)
第四节 妊娠肝病的诊断与鉴别诊断	(202)
第十八章 遗传性血色病	(206)
第十九章 肝豆状核变性	(210)
第二十章 糖原累积病	(219)
第二十一章 肝硬化与电解质紊乱	(225)
第一节 肝硬化与钠代谢紊乱	(225)
第二节 肝硬化与钾代谢紊乱	(228)
第三节 肝硬化与镁代谢紊乱	(232)
第四节 肝硬化与钙、磷代谢紊乱	(233)

第二十二章 肝肾综合征	(238)
第二十三章 门脉高压性胃肠病	(244)
第二十四章 肝脏的血管和出凝血功能障碍	(247)
第一节 肝脏的血管	(247)
第二节 肝脏出凝血功能障碍	(252)
第二十五章 肝性脑病的诊治	(256)
第一节 肝性脑病的发病机制	(257)
第二节 肝性脑病的诊断	(260)
第三节 肝性脑病的治疗	(264)
第二十六章 门静脉高压症	(269)
第二十七章 肝硬化腹水的基础与临床	(274)
第一节 肝硬化腹水的病理生理及处理	(274)
第二节 自身腹水浓缩静脉回输术治疗难治性腹水	(287)
第二十八章 自发性细菌性腹膜炎和肝病内毒素血症	(291)
第二十九章 慢性肝病现代介入治疗	(300)
第一节 肝癌的介入治疗	(300)
第二节 肝病的介入性超声诊治	(308)
第三节 经颈静脉肝内门腔静脉分流术的临床应用	(311)
第三十章 食管静脉曲张出血的治疗	(317)
第一节 食管静脉曲张出血的急诊处理和药物治疗	(317)
第二节 食管静脉曲张的内镜疗法	(324)
第三节 食管静脉曲张的外科手术疗法	(330)
第三十一章 人工肝临床应用	(335)
第三十二章 肝移植内科问题与处理	(347)
第一节 肝移植的适应证和禁忌证	(347)
第二节 肝移植前准备	(351)
第三节 术后并发症与处理	(353)
第四节 免疫抑制剂	(360)
第五节 原发疾病的复发与处理	(362)
第三十三章 肝硬化的临床治疗矛盾与对策	(363)
参考文献	(369)

第一章 循证医学理论在肝病

临床研究中的应用

第一节 循证医学概论

一、循证医学的定义

循证医学(evidence-based medicine, EBM)是最好的临床研究证据与临床实践(临床经验、临床决策)以及患者价值观(关注、期望、需求)的结合。EBM 是运用最新、最有力的科研信息,指导临床医生采用最适宜的诊断方法、最精确的预后估计和最安全有效的治疗方法来治疗病人。EBM 强调医师应认真地深思熟虑地将目前所得到的最佳证据,用于对每一个病人进行健康服务时的决策。使我们提供的医疗服务建立在目前所能获得的证据基础上。

传统医学是以经验医学为主,即根据医师的经验直觉或病理生理等来处理病人,根据经验和生物学知识阅读教科书、请教专家或阅读杂志。现代医学模式是在经验医学的同时强调循证医学,在仔细采集病史和体格检查基础上,要求临床医师进行有效的文献检索,运用评价临床文献的正规方法,发现最有关和正确的信息,最有效地应用文献即证据,根据证据解决临床问题,制定疾病的预防措施和治疗措施。

二、循证医学的历史起源

随机对照试验是循证医学证据的主要来源。20 世纪初,人类疾病的诊断与治疗往往处在对动物的科学理论及试验工作基础上,而二者之间缺少充分科学的相关联系。随着临床医学近几十年的迅速发展,人们越来越认识到动物试验不能取代人体试验,因为人体远较动物复杂,而且人体受思维、语言、社会、心理等的特殊影响,因此对长期以来单纯根据病理生理机制指导临床治疗的状况发生了疑问。许多学者认为临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)在医学上的广泛开展可与显微镜的发明相媲美,根据临床研究结果来处理病人的观点已经形成。大样本、多中心的 RCT 取代了以前分散的个别的观察性研究以及临床经验总结。RCT 的出现是临床医学研究新纪元的里程碑,临床医学研究方法的显著进步已导致临床实践的巨大变化。

由于以下六个方面的需要,人们对开展循证医学越来越感到兴趣。

1. 每日临床工作的需要 日常临床工作中,在对某一疾病做出诊断或对病人提供治疗方

案时都需要有根据。

2. 需要好的证据 如果没有最好、最新的证据,则可能采用过时或有害的治疗诊断措施。以往常将教科书上的意见或某位专家的意见作为指导意见,实际上许多教科书上的意见已经过时,而专家的个人意见也并不一定正确。

3. 需要好的方法来整理文献提供的资料 现在世界上有 2 万多种医学杂志,每年有 200 多万篇文章发表。有人曾统计,如每天阅读 19 篇文献则需要 365 天才能将相关领域的最新资料看完。由于临床医师工作繁忙,没有许多时间来搜索证据、整理资料。因此,希望有人能对不同临床问题收集资料,进行整理,提供证据。

4. 学习途径改进上的要求 常规的继续教育项目常常不能适应临床医师对个别病人处理碰到问题时的需要。

5. 希望站在该领域前沿,不断用新的知识武装自己,消除诊断技能及临床判断之间的距离。

6. 为繁忙的临床医师节约时间 为他们每天在处理病人中碰到的问题提供简单的程序,得到正确的答案。

三、开展循证医学的可能性

20 世纪 70 年代后是知识爆炸时代,为循证医学的开展提供了可能。

(一) 临床流行病学提供了评价证据的方法

临床流行病学是一门科学地解释和观察临床问题的方法学,其对临床研究进行设计、测量、评价的方法在 20 世纪 70 年代起由 David Sackett 为首的加拿大 McMaster 大学临床流行病学组制订。他们对诊断、治疗、病因、预后等临床研究和医学文献评估制订的标准已广为出版,这些标准成为日后评估证据科学性的标准,为开展循证医学奠定了基础。

(二) 开创了获得证据的方法

1. Meta 分析 Meta 分析(Meta-Analysis) 由 Glass 在 1976 年首次命名。Meta 分析对已发表的和未发表的资料进行综合分析、评价,并用正规的统计学方法综合各研究的结果,是一种对已有的资料最佳利用的方法。

Meta 分析通过综合多个目的相同的研究结果,以提供量化结果来回答根据临床情况提出的研究问题,这是目前进行系统综述的一种研究手段和方法。Meta 分析的结果常被用作开展循证医学的证据。

2. 系统综述 又称系统评价(systematic review),是系统全面地收集全世界已发表或未发表的临床研究结果,筛选出符合质量标准的文章,进行定量综合,得出可靠的结论。系统综述的方法基本同 Meta 分析,但比 Meta 分析更为严谨,需事先订方案,进行预审,并在发表后不断更新。系统综述为临床提供了质量高、科学性强、可信度大、重复性好的证据,以指导临床实践,也为临床科研提供重要信息。

3. Cochrane 中心和 Cochrane 协作网 英国 Cochrane 网络查询系统早在 1979 年就发起

一项制备和保存所有随机试验结果的调查,旨在为医学界提供至今为止所有有关医学保健治疗手段的全球文献,以利于临床医生用科学的方法认识、评价及系统总结这些文献。

Archie Cochrane 鉴于以下的事实,提出各专业应将所有的 RCT 收集起来进行系统综述,并据新试验结果的出现随时更新,为临床治疗实践提供可靠的依据。事实:从 1972—1989 年起共有 7 项 RCT 研究显示用氢化可的松治疗早产孕妇可降低早产儿的死亡率达 30%~50%,在 1989 年前未见过该试验系统性综述的大多数产科医师不知道该疗法有效,结果 1% 的早产儿没有得到相应治疗而死亡。Cochrane 指出,我们没有由专业人员定期对相关的 RCT 进行严格总结是我们职业上的一个大的失误。他对上述 RCT 做了系统综述,并建议其他专业仿效这种做法。80 年代末出现了跨国合作,对某些常见重要疾病(心血管疾病、癌症、消化道疾病)的某些疗法做了系统综述,它们对改变世界临床实践和指导临床研究课题的方向产生了划时代的影响,被认为是临床医学发展史上的一个重要里程碑。于 1992 年首先在英国成立 Cochrane 中心,系统综述为临床提供质量高、科学性强、可信度大、重复性好的医疗措施,以指导临床实践,也为临床科研提供重要信息和前景。由于现有的系统综述在数量、质量上都不能满足临床实践和医学决策的需要,为了生产、保存、传播和更新临床医学各领域防治效果的系统综述以满足临床实践的需要,各国临床医学专家决定联合起来建立 Cochrane 协作网。自 1993 年由 Cochrane 协作网志愿者提供的电子数据得到迅猛发展,并取名为《Cochrane 图书馆》被出版。

90 年代成立的 Cochrane 中心以及随后成立的 Cochrane 协作网,生产、储存、传播、更新医学各领域防治效果的系统综述,为循证医学开展提供最新证据,保证了循证医学的顺利开展,为其迅速发展提供了最有力的支持。

4. 二次性医学杂志的出现 90 年代起全世界出现的二次杂志,是在收集原创性文献基础上,对其科学性进行评价,按照 Meta 分析和系统综述原则进行综合并予以发表。通过查找二次性杂志及其网络也很容易找到所需要的证据,为开展循证医学提供了资料。

例如由 American College of Physicians 和 American Society of Internal Medicine 于 1991 年创办的 ACP Journal Club 就是二次杂志,它从 100 余种生物医学期刊中,按循证医学文献要求选择论著,对其进行摘要,并对该文献的临床应用价值进行评论。该刊为双月刊,可免费获取全文。其网站(<http://www.acponline.org/journals/acpjclub/jclubmenu.htm>)包括三种网络版循证医学期刊:① ACP Journal Club (1991 年至今);② Evidence-Based Medicine (1995 年 11/12 月至今);③ Annals of Internal Medicine (1994 年至今)。

5. 制订和应用有效方法进行终生学习和改进临床实践 90 年代初在国际杂志 JAMA 上发表的系列文章“使用者指南”帮助临床医师进行终身学习并指导改进临床实践。

总之,临床医学与日益完善并走向实用化的信息学、计算机技术和信息传输术、网络技术的交叉融合,使传播证据和更好的开展循证医学有了可能。循证医学的具体概念目前已被医学界主流思潮、病人和各级政府、卫生部门所接受,其开展必将对临床医学的发展起不可估量的作用。当代的临床医师应该学会在自己临床工作中开展循证医学。

四、实施循证医学的步骤

1. 结合临床上碰到的各种疾病诊断、防治、预后上的问题,以一个可以回答的问题形式提出来。

2. 收集有关问题的资料 根据上述临床问题上网检索相关文献,尤其可以检索针对这个临床问题的系统综述(systematic review)和实践指南(practice guideline)。

3. 评价资料的准确性和有用性 如没有找到有关的系统综述或 Meta 分析则可输入关键词,寻找原始文献,根据科学标准、自己判定此证据可信度的级别,决定应用与否。

根据证据性质分为 5 个等级: A 级:设计良好的随机对照试验;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。从至少一项“全或无”高质量队列研究中获取数据,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);用传统方法使许多患者死亡或治疗失败,而用新疗法无一死亡或失败病例(如用青霉素治疗肺炎球菌感染)。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。至少一项 RCT 提供的证据。

B 级:设计较好的队列或病例对照研究;至少一项高质量非随机分组观察治疗结果的队列病例研究数据;至少一项病例对照研究;至少一项高质量病例系列研究。

C 级:有缺点的临床试验或分析性观察性研究。

D 级:系列病例分析和质量较差的病例对照研究。

E 级:专家个人意见、个例报告。

4. 在临床上应用这些有用的结果 结合自己的临床情况,决定是否将此证据用于自己的病人。在上述确定资料提供研究结果是否正确可靠的基础上,了解结果是什么,以及这些结果对处理自己的病人有无帮助,考虑到应用该推荐措施的利与弊,将获得的证据与临床实践及病人的要求结合起来做出临床决策。临床实践中,医师应该根据循证诊断、循证决策的原则对疾病进行防治,并用有效的新技术替代那些繁琐、落后、效果低、不经济的治疗方法。

5. 将上述 4 步骤进行总结,总结采用了此方法后对病人最终结局的利弊,从而总结经验,指导今后更有效地开展循证医学。

第二节 循证医学在肝病临床研究中的应用

目前广大临床医师对于在临床工作中开展循证医学的必要性及其意义都有所认识,循证医学的概念已被广大临床医师及政府部门所接受。20 世纪 70 年代后期开始,肝胆系统疾病疗效研究方面的 RCT 文章逐年增加,从 70 年代初的每年 10 多篇到 2000 年已达到每年 500 篇以上。2001 年由 Cochrane 中心发表的系统综述已有 14 篇,并有 51 个准备进行系统综述的题目和方案。许多肝病治疗方面的临床指南也是在 Meta 分析和系统综述的基础上产生的。

例如 Lok ASF 发表在 Hepatology 上的慢性乙型肝炎的指南,就是根据目前所能提供的证据制订的。文章在每一条指导性意见后均标明该证据所属等级,供读者参考。其中治疗指南

部分如对 HBsAg 阳性的慢性乙肝病人,当 ALT 大于正常值 2 倍,肝活检有中-重度肝炎时,需要进行治疗。治疗后可以产生病毒、生化病理指标的改善(证据 I 级);可能改善临床结局(证据 II 级);抗病毒治疗可用干扰素- α 或拉米夫定。如病人的 ALT 持续正常或轻度升高(小于正常值 2 倍),可不必治疗,除非在肝活检时显示有明显的坏死炎症(证据 II 级)。又如:对于失代偿期肝硬化病人可考虑拉米夫定治疗(证据 III 级),治疗时应与肝移植中心合作。干扰素- α 不能用于失代偿期肝硬化(证据 II 级)。当然在这篇文章中还包括应如何对慢性乙型肝炎病人进行估价,如何随访(证据均为 IV 级),如何预防乙型肝炎的传播(证据 I ~ IV 级)等,这些诊疗指南均是应用循证医学的方法产生的。根据这些诊疗指南来诊疗病人,可能得到最好的疗效,而又花费最小的费用。当然在应用到病人身上时也要遵循循证医学的原则因人而异,最后总结经验,对于证据尚为 III 级的指南,可以设计和开展一些高质量的临床试验,以提供 I 级的证据补充指南。

给予肝病病人有效、安全、经济的治疗,是为了达到以下目的:① 治愈或根治疾病;和/或 ② 预防疾病的复发和防治并发症;和/或 ③ 缓解症状、改善脏器的功能状态、提高病人的生命质量。

如何权衡治疗措施的利和弊,如何获得最可靠的证据,以指导对具体病人提供最好的治疗,这些都是每个医师在日常临床工作中经常碰到的问题。

在实施有关肝病治疗措施的循证医学时可参照以下步骤。

一、根据临床问题找出最恰当的相关的研究文章

首先将临床实践中有关治疗的问题以一个可以回答的方式加以提问。例如在临床实践中碰到的一例肝硬化病人,内镜检查发现其有粗大重度的食管静脉曲张,并有红色征。测定门脉压力为 18 mmHg。按照指南该病人有指征应用药物预防食管静脉首次出血。临床问题为:什么药物可以预防该病人重度曲张的食管静脉发生出血?该措施对病人的利弊如何?然后用恰当的主题词进行计算机资料的检索,可以用以下主题词在 PubMed 中进行检索:“第一次食管静脉曲张出血”和“药物预防”和“临床试验(病人)”,这样就把范围局限于在人类(病人)身上应用药物预防第一次食管静脉出血的范围内。找到的文献中绝大多数是用 β 受体阻滞剂进行预防的。进一步缩小检索范围可应用:“预防第一次食管静脉曲张出血”和“ β 受体阻滞剂”和“临床试验(病人)”。也可输入“Meta 分析”以迅速查到已有的经过评价和综合的结论,输入 Meta 分析后,共检索到 3 篇文献。对于检索到的原始文献,必须应用下面陈述的标准,评估文章的科学性。

二、评价治疗试验文章的科学性

1. 是否实行隐藏随机分组? RCT 是用正规的随机化方法将研究的病人分组,使每一位对象都有同等机会进入治疗组和对照组,然后治疗组给予需要评价的干预措施,对照组则不予,并尽量使其他所有的非干预因素(如年龄、性别、种族及对于干预因素可能有影响的其他因素)均等可比。再比较两组结果的差别,从而得出该干预措施是否有效的结论。这样做可以排除病例分配中存在的选择偏倚,平均两组已知和未知的预后因素,使两组在治疗前有可比性。

隐藏随机分组(concealed random allocation)是保持随机化过程完整性和保证预后因素在两组均衡相等的一项措施。在隐藏随机分组中,医师不知道进入试验的下一个病人会被分配到治疗组还是对照组。可以避免:①病人主观要求进入某组;②医师的主观愿望。从而可以消除选择偏倚。没有隐藏的随机分组,医师可能根据病人情况决定其进入哪一组。已有研究表明,没有隐藏的随机对照研究得到的某药物的治疗作用,大于使用隐藏随机分配的试验所得出的结果。

2. 对病人的分组、医师和病人是否双盲?指病人、医师或研究者不知道病人接受的是治疗药还是对照药。盲法对于判断的结果是主观评价的指标时(如腹痛、乏力)尤为重要,采用盲法可以消除病人和医师的期望偏倚,因此最好采取双盲。但当双盲不可能实行时,例如评估预防食管静脉再出血所采用的内镜下圈套和硬化剂治疗的不良反应发生率(治疗后出现的溃疡和狭窄情况)。由于内镜医师在内镜检查时知道病人以前做过哪项治疗,而内镜的观察也有一定程度的主观性和可变性。这种情况下可将内镜检查时同步录下来的录像带集中在一起,让一组不知道这些病人采用什么方法的专科医师进行盲法评定,得到的结果将更可靠。

当评价结果是客观性指标时,双盲仍有许多优点。例如评估用普奈洛尔预防食管静脉首次出血的例子中,虽然评价的结果是客观指标,即食管静脉是否出血,但如果不用双盲的话,对照组病人或医师怕不服药会发生出血,有可能服已有报道可以降低门脉压力的硝酸盐类药物,致使两组差异缩小。

3. 除了需要评估的治疗措施外,两组是否得到相同的治疗?当治疗组对象额外地接受了有利的治疗,结果可夸大该治疗措施的有效性。例如在考核促肝细胞生长素对重症肝炎的治疗中,给予治疗组较对照组多的血制品,影响了疗效的真实性。如果对照组额外地接受了治疗组措施或其他有利的治疗,可人为地夸大对照组的疗效。例如在比较硬化剂疗法与 β 受体阻滞剂预防食管静脉再出血时,后一组病人出现出血时,也被送去做硬化剂注射止血,有可能影响疗效的真实性。

4. 被研究病人的随访是否完整?被研究病人随访是否完整,对于决定结果评定的可靠性十分重要。失访的含义是在试验某一时间点上,需要测定病人的结果时,却不能找到该病人。对于这种情况可以有多种解释:①治疗有不良反应,病人不愿继续接受治疗,或者病人在随访这段时间中已经死亡,因此找不到病人;②由于症状已缓解,病人不愿继续治疗或随访;③病人由于搬迁离开原地址;④拒绝接受某些检查,特别是创伤性检查,例如肝活组织检查等。在判定失访对于结果评定的影响时,如果研究结果为阳性(治疗组优于对照组),可以按照下列方法重新计算一次,即将治疗组失访的人都算作无效,而将对照组失访者都算作有效。在重新计算后,如果仍旧是治疗组疗效优于对照组,则说明失访并未对最后的结论产生影响。一般而言,如失访率超过20%,则重新计算的结果会发生改变,因此EBM杂志和ACP杂志对于失访超过20%的文章不予以发表。随访的完整性还体现在随访时间应该根据不同疾病有足够的长度,例如观察药物对于预防首次食管静脉出血的研究,观察时间2个月是不够的,至少应1年。

5. 资料的总结是否采用意愿治疗分析?意愿治疗分析(intention-to-treat analysis, ITT)是所有纳入随机分配的病人,不管他是否最终接受分配给他的治疗,在最后资料分析中都应被

包括进去。ITT 分析可以防止预后较差的病人,在最后分析中被排除出去,可以保留随机化分配的优点,即两组可比性,使结论更可靠。按方案(per protocol, PP)分析是通过将研究对象限定于那些完全遵循医嘱的对象来确定进入最终资料分析的,因此在 PP 分析时需剔除失访者的资料,计算时的人数仅为随访完整的病人。两者不同的是计算疗效时的分析在 ITT 时为所有的人选人数,而 PP 仅为剔除失访以后的人数。

PP 分析时剔除了由于不依从试验而没有完成试验的人,可能会过高地估计治疗结果。因为不依从者常由于药物不良反应或治疗后疗效差而离开试验。

例如,在一项比较内镜下硬化剂注射疗法和断流手术对食管静脉曲张破裂出血治疗作用的 RCT 中,部分病人在随机化分配到外科组去后,由于病情较严重或拒绝手术没有做断流术。这些不依从或拒绝手术的病人常常预后较差。如果按照 PP 分析在最后总结时,将这些病人剔除出去,那么最终的结论将会使其其实并无多大优点的外科手术组看上去比硬化剂组疗效好。实际上仅从一个组内排除预后较差的病人,而不是同时从 2 组中一起剔除这些病人,将会导致有利于某一疗法的偏倚。失访者越少,PP 与 ITT 的结果越接近。

三、临床上和统计学上有显著意义的结果

1. 估计治疗效果的大小 在临床试验结果测定的评价中,不仅需要考虑到治疗的中间结果,例如 HBeAg 阴转率,还应考虑到病残率、死亡率、生活质量、功能状态等健康指标。某些药物临床观察对症状和化验指标有改善,但最终并不能延长生命,甚至缩短生命。因此要确定药物的有效性,除了观察短期疗效外,还应随访其长期生存率和生活质量的优劣。

治疗结果的表达方式:

(1)相对危险度 即治疗组相对于对照组的危险度, $RR < 1$ 说明治疗组的干预能降低不良事件发生的危险度, $RR > 1$ 说明干预措施是有害的。

(2)相对危险度的减少(RRR) 表示治疗组与对照组相比,其不良事件减少的相对数。即治疗组比对照组减少的危险度除以对照组危险度。

(3)绝对危险度减少(ARR) ARR 为对照组事件发生率(危险度)减去治疗组事件发生率(危险度)。

(4)需要治疗的病人数(number needed to treat, NNT) 为了预防 1 例不良结果事件需要治疗的病人数, $NNT = 1/ARR$ 。

(5)造成伤害所需病人数(number needed to harm, NNH) NNH 指“需要多少患者被治疗才能产生 1 例额外的不良反应”。

2. 样本大小的评价 如果一项临床试验的研究结果不能显示统计学上的显著差异,此时要检查样本大小,即是否有足够的病人进入了研究。研究结果没有统计学上的意义,称它为阴性结果试验。也就是说治疗组与对照组相比,并不能降低不良事件的发生率。但是不管该治疗措施是否有效,为了证实统计学上的显著意义,必须有足够的病人入选,以避免假阴性结果,即实际上治疗措施是有效的,但由于样本量不够,把握度(power)太小,使其与对照组之间的差异在统计学上显示不出来。因此当判定一项研究结果时,一定要分清统计学上无显著意义是治疗措施的确无效,还是因为病人数字不够出现的假阴性。大样本使统计检验的有效性得以

保证,因此其论证强度最高,结果最可信。

正确的样本估计可提供更多的数据信息,在研究中试验者要注意 4 个变量:

- (1)第一类错误出现的概率。
- (2)第二类错误出现的概率。
- (3)用安慰剂治疗组中可能复发的患者比例。
- (4)试验者欲检出的组间差别大小。

3. 治疗作用的精确性 用 95% 可信区间(95% CI)评价:上述真正的治疗作用有 95% 的可能性落在该区间中。95% CI 越小,则研究结果越精确,能告诉有关研究结果的论证强度。

四、临床结果用于自己的病人

1. 研究结果是否可用于自己的病人? 比较个体的维持治疗与试验中被评估患者人口统计学特性是否相似;个体患者是否具有试验中缺乏的特点。

2. 这种治疗方法可否应用?

3. 治疗措施的好处与害处及费用相比是否值得应用? 在对病人进行一种新的治疗时,医师和病人都会考虑到这种治疗方法对病人的好处与害处,在考虑对病人的有益作用时,必须考虑到临床上所有重要的结果,在考虑治疗措施利和弊时,NNT 和 NNH 是较好的衡量指标。对于同一种疾病、同种结果的不同干预措施,NNT 有助于对治疗措施做出临床决策。当然在具体落实到每个病人时,应全面考虑各方面因素。如果治疗或预防措施费用较低,安全性大,使用方便,加上如果不用该项措施又可能出现严重后果,这种情况下,较大的 NNT 也可以接受。例如几百个人接种乙肝疫苗才能预防 1 例乙型肝炎感染,由于接种疫苗方便、副作用小、价格不高,而如果感染乙肝后果严重,因此虽然接种乙肝疫苗预防乙肝的 NNT 十分大,接种乙肝疫苗仍是值得的;而如果对肝硬化病人进行硬化剂注射,根除食管曲张静脉预防第一次出血,因为硬化剂需注射数次,加上费用高,又有一定的副作用,因此除非 $NNT \leq 2$, 否则很难被医师和病人接受。

在实施某项措施前,必须将治疗的必要性和治疗效果给病人交待清楚,还要交待不进行此项治疗可能会发生什么不良后果。再告知进行这项治疗可能发生的意外和不良反应以及费用,让病人自己做出决定。

在多种治疗方案中选择何种方案来控制某一患者病情。选择治疗方案的首要问题是:①所用疗法有害还是有益;②所用疗法是否较其他方法有效;③考虑其经济性。

总之,一个好的医师应该能够将个人临床经验与外部提供的最好证据结合起来,而不偏用其中之一。因为没有临床实践与经验,就是提供最好的证据,医师也不会应用或用错;而如果没有最好、最新的证据,则采用的治疗措施可能是旧的、过时的东西。另一方面外来的信息和证据仅仅起指导作用,并不能取代医师的实践,因此医师首先要决定是否用这些外部证据,如果要再用又如何与病人情况结合起来考虑,制定疾病的预防、治疗措施。

但必须指出的是目前对循证医学尚有片面的理解,有人认为用某项临床随机对照试验(RCT)结果作为治疗的依据和指南就是循证医学。实际上对 RCT 结果应根据治疗性试验的评价标准打分,如果试验设计合理,执行时科学性强,也应根据自己病人的情况分析是否适用;

其次循证医学并不局限于 RCT 和 Meta 分析的结果,某些情况下,对于致死性疾病的成功治疗就不一定需要 RCT。事实上一个好的队列或病例对照研究比一个设计很差、执行很差以及解释错误的 RCT 好得多,有时一个典型的个例报告在缺少其他更为重要的临床试验时是唯一可供使用的证据,从病例报告来的病人床边的第一手资料可作为补充证据。另一些人将循证医学与 Cochrane 中心划上等号也不恰当,Cochrane 中心产生的系统综述为循证医学开展提供了证据。循证医学并不是单纯的信息科学,不是单纯收集及评价资料,而需通过解决不同病人不同的临床问题,达到医疗资源的最佳使用。

今后一方面要提高国内发表的 RCT 文章质量,目前肝病临床研究中低水平重复性工作较多,不能提供可供使用的证据,仅少数得到国际认可;另一方面许多医师对循证医学概念不甚清楚,缺乏从文献中获取证据并对其分析评价的能力,医疗决策仍以临床经验及教科书或个别专家意见为主,少有利用最佳证据进行决策。因此今后要加强文献检索、网络学习,及时获取国际专家共识或诊治指南,再结合不同的病人进行诊治。

(王吉耀 复旦大学附属中山医院消化科教授 博士生导师)