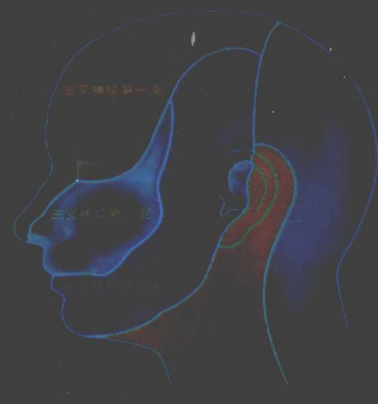




神经

系统疾病治疗学

SHENJING XITONG JIBING ZHILIAOXUE

主编 赵 瑛 徐 运 丁素菊



第二军医大学出版社

Second Military Medical University Press

神经网络系统建模与仿真

神经网络系统建模与仿真

神经网络系统建模与仿真

神经系统疾病治疗学

SHENJING XITONG JIBING ZHILIAOXUE

主 编 赵 瑛 徐 运 丁素菊
副主编 夏 斌 贺 斌 王文昭

第二军医大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

神经系统疾病治疗学/赵瑛,徐运,丁素菊主编.

—上海:第二军医大学出版社,2009.11

ISBN 978-7-81060-956-2

I. 神… II. ①赵…②徐…③丁… III. 神经系统
疾病—诊疗 IV. R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 125206 号

出 版 人 石进英

责任编辑 王 楠

李睿旻

陆义群

神经系统疾病治疗学

主 编 赵 瑛 徐 运 丁素菊

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码: 200433

发行科电话/传真: 021-65493093

全国各地新华书店经销

江苏南通印刷总厂有限公司印刷

开本: 880×1230 1/16 印张: 29.25 字数: 1016 千字

2009 年 11 月第 1 版 2009 年 11 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-81060-956-2/R·768

定价: 85.00 元

编写人员名单

主 编 赵 瑛 徐 运 丁素菊

副主编 夏 斌 贺 斌 王文昭

编 者 (按姓氏笔画排序)

丁素菊	王中魁	王文昭	王静华	牛丰南	尹 又	卢正娟
朱海荣	刘明媛	李玲玲	吴 帅	张 兵	张 萍	张永巍
陈 峰	陈小燕	陈志斌	邵 渊	赵 玫	赵 瑛	赵明霞
姜亚华	贺 斌	夏 斌	倪耀辉	徐 运	徐 耀	章 玲
常蕾蕾	彭 华	蒋 辉	管得宁	黎佳思		

序

神经系统疾病学是一门综合性很强的学科,涉及精神医学、老年医学、神经外科学、骨科学、眼科学、耳鼻喉科学以及内科学各专业。神经精神疾病具有隐匿性、复杂性及特殊性,其临床病因复杂、较难确诊,尤其治疗更加困难。随着社会的发展和生活水平的提高,人类寿命逐渐延长,人口老龄化的进程加快,神经精神疾病的发病率也逐渐升高,脑血管病、帕金森病、痴呆症等老年病,焦虑、抑郁、恐惧等心理精神疾病,疼痛、瘫痪等残疾严重危害人类健康和影响生存质量,广大医护工作者正在积极研究处置措施。

《神经系统疾病治疗学》一书,全面地阐述了神经系统疾病的治疗,包括预防治疗、治疗学方法、最新进展、治疗指南(包括欧美各国和中国)等,对不同学科、不同领域及不同层次的专科医师均有一定的参考作用和帮助。

神经内科教授赵瑛、徐运、丁素菊,还有夏斌、贺斌和王文昭,以及参与写作的各位医师,都长期从事神经和(或)精神疾病学临床工作,积累了丰富的临床工作经验,他们查阅了国内外新进展,融合自己的治疗经验,使得本书内容更充实、更完善、更实用。在此,我很高兴地向从事神经精神病学的广大医师推荐此书。

陈世弟

2009年4月22日

目 录

第一篇 总 论	
第一章 神经系统疾病治疗的循证医学	3
第一节 循证医学概论	3
第二节 循证医学证据的正确评价和使用	6
第三节 神经病学领域循证医学的应用	7
第二章 神经系统疾病预防医学	10
第一节 环境污染	10
第二节 环境因素与神经系统损害	11
第三节 人群健康研究与流行病学	18
第四节 社区卫生服务	19
第五节 疾病预防与控制	20
第三章 神经系统疾病治疗学方法	22
第一节 药物治疗	22
第二节 卒中单元	35
第三节 血液疗法	36
第四节 介入疗法	38
第五节 心理治疗	39
第六节 高压氧疗法	41
第七节 神经康复治疗	42
第八节 立体定向放射疗法	42
第九节 基因治疗在中枢神经系统的应用	43
第十节 神经干细胞移植	45
第四章 神经系统疾病治疗的药物不良反应	49
第一节 药物不良反应的相关概念	49
第二节 药物引起的神经精神不良反应	53
第三节 药源性疾病	62
第四节 药物相互作用	62
第五节 药物依赖与防治	65
第五章 病人教育	69
第六章 神经系统疾病护理治疗	71
第七章 神经系统疾病的康复治疗学	79
第一节 康复医学概论	79
第二节 康复治疗技术	80
第三节 神经系统常见病损的康复	82
第二篇 症状学治疗	
第八章 头面痛治疗	89
第一节 概述	89
第二节 原发性头痛治疗	89
第三节 继发性头痛治疗	91
第四节 脑神经痛、中枢性和原发性面痛及其他头痛治疗	92
第五节 头痛治疗进展	93
第六节 头痛治疗药物汇总	94
第九章 眩晕治疗	113
第一节 概述	113
第二节 眩晕治疗	113
第三节 眩晕治疗指南与进展	114
第四节 治疗眩晕的常用药物	115
第十章 昏迷治疗	125
第一节 概述	125
第二节 治疗	125
第三节 治疗进展与指南	126
第四节 药理学	127
第十一章 谵妄治疗	131
第一节 概述	131
第二节 治疗	131
第三节 谵妄治疗进展	132
第四节 谵妄治疗药物汇总	132
第十二章 痴呆治疗	141
第一节 概述	141
第二节 治疗	141
第三节 痴呆治疗指南	141
第四节 痴呆治疗进展	144
第五节 改善认知功能的药物	145
第十三章 耳鸣治疗	152
第一节 概述	152
第二节 治疗	152
第三节 耳鸣治疗进展	153
第四节 药理学	153
第十四章 呃逆治疗	161
第一节 概述	161
第二节 治疗	161
第三节 呃逆治疗进展	162
第四节 呃逆治疗的药理学	163

第十五章 睡眠障碍治疗	170	第五节 脑内寄生虫病治疗	273
第一节 概述	170	第六节 神经系统螺旋体感染治疗	275
第二节 治疗	170	第七节 艾滋病神经综合征治疗	276
第三节 治疗进展和指南	172	第二十四章 癫痫治疗	277
第四节 药理学	174	第二十五章 脊髓疾病治疗	287
第十六章 颅内高压症治疗	183	第一节 急性脊髓炎治疗	287
第一节 概述	183	第二节 运动神经元病治疗	288
第二节 治疗	183	第三节 脊髓空洞症治疗	290
第三节 治疗进展	184	第四节 脊髓蛛网膜炎治疗	290
第四节 降低颅内压力的药物	184	第五节 放射性脊髓病治疗	291
第十七章 颅内低压症治疗	189	第六节 脊髓型颈椎病治疗	291
第一节 概述	189	第七节 脊髓蛛网膜下隙出血治疗	292
第二节 治疗	189	第八节 脊髓前动脉血栓形成治疗	294
第三节 治疗进展	189	第二十六章 脱髓鞘疾病治疗	295
第四节 改善颅内低压症的药物	190	第一节 多发性硬化治疗	295
第十八章 不自主运动治疗	192	第二节 视神经脊髓炎治疗	298
第一节 概述	192	第三节 急性播散性脑脊髓炎治疗	298
第二节 治疗	192	第四节 急性坏死性出血性脑脊髓炎治疗	299
第三节 治疗进展	195	第五节 脑桥中央髓鞘溶解症治疗	299
第四节 不自主运动的药物治疗学	196	第二十七章 锥体外系疾病治疗	301
第十九章 腰腿痛治疗	202	第一节 帕金森病治疗	301
第一节 概述	202	第二节 肝豆状核变性治疗	306
第二节 治疗	202	第三节 肌张力障碍治疗	308
第三节 治疗腰腿痛药物	210	第四节 Huntington 舞蹈病治疗	309
第二十章 肌肉无力治疗	239	第二十八章 遗传性共济失调治疗	311
第一节 概述	239	第一节 Friedreich 共济失调治疗	311
第二节 治疗	239	第二节 脊髓小脑性共济失调治疗	311
第二十一章 抑郁症状治疗	242	第三节 遗传性痉挛性截瘫治疗	312
第一节 抑郁的生物学基础及临床表现	242	第四节 多系统萎缩治疗	313
第二节 抑郁症状治疗学	242	第二十九章 周围神经疾病治疗	316
第三篇 疾病学治疗			
第二十二章 脑血管疾病治疗	249	第一节 总论	316
第一节 缺血性脑血管病治疗	249	第二节 头面神经痛治疗	318
第二节 颅内静脉系统血栓形成治疗	262	第三节 面神经炎治疗	319
第三节 出血性脑血管病治疗	262	第四节 末梢神经炎治疗	319
第四节 蛛网膜下隙出血治疗	264	第五节 急性感染性脱髓鞘性多发性神经根神经病治疗	320
第二十三章 颅内感染性疾病治疗	267	第六节 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病治疗	321
第一节 病毒感染治疗	267	第七节 脊神经根炎治疗	322
第二节 细菌感染治疗	269	第八节 坐骨神经痛治疗	323
第三节 神经系统真菌感染治疗	272	第九节 糖尿病周围神经病治疗	323
第四节 朊蛋白病治疗	273		

第三十章 肌肉疾病治疗	325	第三节 消化系统疾病的神经系统	
第一节 重症肌无力治疗	325	并发症治疗	365
第二节 肌营养不良症治疗	328	第四节 呼吸系统疾病的神经系统	
第三节 周期性瘫痪治疗	330	并发症治疗	368
第四节 强直性肌病治疗	331	第五节 内分泌、代谢病的神经系统	
第五节 多发性肌炎治疗	332	并发症治疗	369
第六节 包涵体肌炎治疗	333	第六节 恶性肿瘤的神经系统转移治疗	373
第七节 线粒体肌病治疗	333	第七节 中枢神经系统淋巴瘤治疗	374
第三十一章 神经系统营养缺乏性疾病治疗	335	第八节 神经系统副肿瘤综合征治疗	375
第一节 维生素 B ₁₂ 缺乏治疗	335	第九节 一氧化碳中毒性脑病治疗	375
第二节 叶酸缺乏治疗	335	第十节 缺氧性脑病治疗	376
第三节 维生素 B ₁ 缺乏病治疗	335	第十一节 自身免疫疾病的神经系统	
第四节 烟酸缺乏病治疗	336	并发症治疗	377
第五节 维生素 B ₆ 缺乏病治疗	336	第十二节 中枢神经系统血管炎治疗	378
第六节 营养障碍性视神经病治疗	337	第十三节 器官移植的神经系统并发症治疗	379
第七节 维生素 E 缺乏病治疗	337	第十四节 多器官功能衰竭治疗	379
第八节 维生素 A 缺乏病治疗	337	第十五节 输血并发症治疗	381
第九节 维生素 D 缺乏病治疗	337	第三十五章 药物诱发神经系统损害治疗	384
第三十二章 自主神经系统疾病治疗	339	第三十六章 中枢神经系统化学、物理性	
第一节 红斑肢痛症治疗	339	损害治疗	388
第二节 雷诺病治疗	339	第一节 概述	388
第三节 原发性直立性低血压治疗	341	第二节 治疗原则及基本措施	388
第四节 发汗异常治疗	341	第三节 食物中毒治疗	389
第五节 急性全自主神经病治疗	342	第四节 药物中毒治疗	391
第六节 家族性自主神经功能失调治疗	342	第五节 生物毒素中毒治疗	400
第三十三章 神经症治疗	343	第六节 农药中毒治疗	401
第一节 神经衰弱治疗	343	第七节 工业毒物中毒治疗	404
第二节 强迫症治疗	345	第八节 放射损伤治疗	409
第三节 焦虑症治疗	347	第九节 酒精中毒治疗	410
第四节 躯体形式障碍治疗	349	第十节 热损伤治疗	411
第五节 心境恶劣障碍治疗	350	第十一节 高山病治疗	413
第六节 惊恐障碍治疗	351	第十二节 减压病治疗	413
第七节 神经性贪食症治疗	353	第十三节 化学、物理损害治疗	
第八节 创伤后应激障碍治疗	354	特效药物汇总	414
第九节 恐惧症治疗	354	第三十七章 神经系统外伤	425
第三十四章 内科疾病的神经系统并发症治疗	357	第一节 概述	425
第一节 循环系统疾病的神经系统		第二节 颅脑外伤治疗	425
并发症治疗	357	第三节 脊髓损伤治疗	432
第二节 泌尿系统疾病的神经系统		第四节 周围神经损伤治疗	437
并发症治疗	362	附 神经系统疾病指南	439

第一篇

总 论

第一章 神经系统疾病治疗的循证医学

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)是一门新兴学科,意为“遵循证据的医学”,提倡防病、治病、卫生决策和医学研究科学化,但并不排斥医师的个人经验。作为循证医学创始人之一的 David Sackett 教授在其 2000 年出版的著作《怎样实践和讲授循证医学》中,再次定义循证医学为“慎重、准确和明智地应用当前所能获得的最好的研究依据,同时结合医师的个人专业技能和多年临床经验,考虑病人的价值和愿望,将三者完美地结合,制订出病人的治疗措施”。

循证医学包括两个方面:一是作为研究者(doer)去提供证据(进行研究,尽可能提供高质量的证据);二是作为应用者(user)去应用证据(将证据用于临床实践,尽可能使用高质量的证据)。实际上,很多临床医师既做研究又当医师,既是证据的提供者又是证据的应用者。医师要正确地诊疗病人,必须不断积累临床经验和掌握医学理论知识技能,不断发掘、掌握和应用当前研究的最佳证据,同时不断地产生最佳证据。也就是说,循证医学实际上是临床医师诊治病人的一个不断实践、认识提高的过程。强调医师应经过深思熟虑后,认真地将目前所得到的最佳证据灵活地用于对每一个病人进行健康服务时的决策。

二、循证医学发展的背景

David Sackett 的最新著作指出,最早的循证医学思想可能起源于中国的乾隆时期。当代循证医学概念和命名的正式形成,以 1992 年加拿大麦克玛斯特大学的循证医学工作组发表在 JAMA 上的第一篇循证医学文章为标志。同年在英国牛津大学, Iain Chalmers 及同事们正式创建了英国 Cochrane 中心,次年成立了国际 Cochrane 协作网,正式开始了为循证医学实践提供可靠证据—系统评价(systematic review, SR 或 Meta 分析)的协作工作。然而,循证医学并非突然出现,早在 20 世纪 70 年代和 80 年代,临床流行病学的发展及其对提高临床科研和医疗质量的贡献就为循证医学的兴起奠定了重要基础。因此,循证医学是临床流行病学的应用和发展。同时, Archie Cochrane 等始于 20 世纪 70 年代的系统评价实践以及卫生技术评估(HTA)和管理

医疗(managed care)的出现均为循证医学的迅速发展起了重要的推动作用。

三、循证医学的基础

临床医师、科学证据、临床流行病学的基本知识、病人的积极参与和高度依从以及现在高度发达的信息技术和计算机互联网技术构成循证医学的基础。

临床医师是实践循证医学的主体。医师的水平,包括医学理论知识和实践技能以及临床经验尤为重要。现代临床医师应终生学习,随时更新知识,跟踪本领域最新研究进展,才能保证为病人提供高质量的医疗服务。同时,医师必须具备崇高的医德、高度的责任心、全心全意为病人服务的精神。

最佳的临床研究证据是指对临床研究的文献,应用临床流行病学的原则和方法以及有关质量评价的标准,经过认真分析和评估获得的真实、可靠且有临床重要应用价值的研究成果,或称证据(current best evidence),包括对诊断性试验准确性和精确性的研究,对预后因素预测强度的研究,对治疗、康复和预防措施效果及安全性的研究等。新的、更好的证据常常推翻和代替以前的证据。应用这些证据指导临床医疗实践,将会取得更好的临床效果。

临床流行病学的基本理论和临床研究的方法学在循证医学的发展中起重要作用。临床科研设计、测量与评价是临床流行病学研究的核心内容,也是循证医学所必备的基本理论、基本知识和基本方法。掌握和应用临床流行病学研究的方法是卓有成效地实践循证医学的关键之一。

病人的参与和友好合作、医患间平等友好的关系和医师诊治决策的正确与否是成功实践循证医学的又一关键。没有病人的合作与接受,任何医疗决策都是不可能奏效的。

日益完善并走向实用化的信息学、计算机技术和网络技术与临床医学的交叉融合使证据的传播、综合成为现实,有利于更好地开展循证医学实践。

四、循证医学实践的方法

循证医学实践的方法分为五步:

(一) 提出临床实践中的问题

对于临床研究人员来说,提出一个好的问题并用可靠的方法去回答这个问题是提高临床研究质量的关键。

在进行研究的设计时,提出的问题是否恰当关系到其研究课题是否具有重要的临床意义并决定着整个研究设计方案的制订。对于临床医师,在准确地采集病史、体格检查及收集有关实验结果,经过仔细分析论证后,方能准确地找出临床存在而且需要解决的疑难问题。

问题源于临床实践,前提是临床医师应随时准备承认自己对一个问题答案的不确定性及知识的缺乏。随着医学研究的进展,新的研究结果有时否定以前的结论而使我们某个临床问题的认识不断升华并更加接近现实。例如,急性缺血性卒中的溶栓治疗,过去因并发出血的概率多而很少应用。现在认为,只要掌握好适应证和严格用药时间,应尽可能应用溶栓治疗。临床医师应随时保持好奇心,善于在临床实践中认真观察、发现问题和提出问题。当面临的问题多而复杂的时候,要抓住主要矛盾,确定优先需要解决的主要问题。试图一次解决所有的临床问题是不可能的。确定问题范围应考虑所具有的资源条件和条件、临床意义和研究质量等问题,在提出问题时还应该考虑病人的要求,这样可帮助我们收集或提供真正有利于病人的证据,以病人为中心,提高医疗服务的质量。

总之,临床医师需要深入临床实践,具有扎实的临床专业知识和技能,勤于动脑思考问题,跟踪本专业研究进展,并经常与同事及上下级医师讨论,从病人的角度考虑问题,这样才能逐步提出好的问题,然后查询证据。

(二) 寻找证据

检索有关医学文献是最有效的途径。收集研究证据的目的就是通过系统检索得到最全面的证据,为循证医学实践获得最佳证据奠定基础。根据提出的临床问题,确定有关关键词,应用电子检索系统和期刊检索系统检索相关文献,从这些文献中找出与临床问题关系密切的资料,供分析、评价时使用。目前,世界上有大量医学证据来源,包括数据库(互联网在线数据库、公开发行的 CD、循证医学中心数据库等)、杂志、指南及专著等。值得注意的是,一些可能有益的诊疗措施目前尚无科学实验证据,但临床医师不可能等到有了证据才对病人进行处理。没有有效的证据并不等于有无效或有害的证据,专家或医师的共识、经验等也是临床决策的重要依据。

(三) 严格评价证据

严格评价指的是对一个研究证据的质量作科学的鉴别,分析它是否真实可靠。如果是真实可靠的话,要进一步评估临床医疗是否有重要价值。如果既真实,又有重要的临床价值,最后要看这些证据是否能适用于具体的临床实践,即是否能应用于病人的诊疗实践以解决实际问题。严格、正确地评估证据要基于临床流行病学的基本理论与方法。证据的水平高低与其论证有关,与偏倚和混杂因素被控制的程度有关。可提供最强有力证据的研究控制偏倚和机遇的能力强,这并不意味着较弱类型的证据是不可靠的,而仅仅是表示在控制偏倚和

随机效果方面较为困难(表 1-1-1)。

表 1-1-1 治疗的证据级别和推荐级别

证据级别和推荐级别	说 明
证据级别 1 级	联合随机对照实验(RCT)所作出的具有同质性的系统评价 SR(1a)或可信区间窄的单个 RCT(1b)
证据级别 2 级	联合队列研究作出的具有同质性的 SR(2a)或单个队列研究(包括低质量的 RCT,如随访率小于 80%) (2b)或预后研究(2c)
证据级别 3 级	联合病例-对照研究作出的具有同质性的 SR(3a)或单个病例-对照研究(3b)
证据级别 4 级	系列病例观察(包括低质量的队列和病例-对照研究)
证据级别 5 级	专家意见或基于生理、病理生理和基础研究的证据
推荐级别 A 级	由 1 级证据支持
推荐级别 B 级	由 2 级证据支持
推荐级别 C 级	由 3、4 级或 5 级证据支持

任何拟被采用的医学证据,首先必须是真实的。影响证据真实性的主要因素包括研究的设计方案、研究对象、观测结果、资料的收集与整理和统计分析等。对研究结果所提供的证据进行严格的评估,所获得的真实性的结论,叫做内在的真实度(internal validity)。与之相对应的还有证据外在的真实性(external validity),是指研究的证据具有普遍的代表性。临床试验是不同于基础医学研究的,其复杂和困难的程度相当大,表现在病人的病情程度、病人数量和来源、社会和经济状况、医学研究人员的素质和研究工作的条件等方面。同一疾病的同一或类似的多个研究所获得的研究结果,必定有所差异,而差异的程度可能大小不一。为了对多个不同的临床研究所采用的同一种疗法治疗同一种疾病的结果及证据归纳在一起进行分析评估,以求得他们的外在真实性,于是发展了另一种严格评估的方法,称为系统评价。这是将各个单一的研究证据,在经过严格评估确定了具有良好的内在真实性的基础上,进行综合评估的一个高质量的系统评估结果,所获得的证据自然具有良好的外在真实性,有普遍的指导价值。

任何临床研究的证据即使经过严格评估具有良好的内在真实性,其临床价值如何,还需要对其临床意义进行严格的评估。对于任何证据的临床意义或其重要性,已有一系列客观的指标加以考核,而且这些指标的临床意义需根据不同疾病的现实状况并结合专业的实际加以评估。

(四) 结合临床经验与最好证据对病人作出处理
应将经过严格评估的真实、可靠并有临床应用价值

的最佳证据用于指导临床决策,服务于临床;反之,对于经严格评估认定为没有效果甚至有害的治疗措施予以否定;尚难定论并有期望的治疗措施,则可为进一步研究提供信息。

临床实践指南是指人们针对特定的临床情况,系统地制定出的帮助临床医师和病人作出恰当处理的指导意见,是基于临床研究证据而制订的。好的以证据为基础的临床指南已经完成了证据的收集和评估,并将证据和临床实践相结合,对临床实践提出比系统评估证据更为具体和实际的指导意见,是连接证据和临床实践的桥梁。借助好的指南使临床实践更加合理、规范。指南包括证据的综合、概括及对如何将这一证据应用于具体病人提出详细的推荐意见。制订指南过程包括收集证据、评估证据、根据质量对证据进行分级和根据证据提出临床实践的推荐意见,并标记每条推荐意见的级别(与证据级别相对应)。临床医师应用指南时应注意指南的真实性、可靠性和适用性。指南的推荐意见是原则性的,应在指南的原则下根据个体化的病人情况及医疗环境和资源制订诊断或治疗措施。

临床决策分析是指根据科学特别是医学的最新发展,将提出的新方案与传统方案进行全面比较和系统评估,通过定量的分析取其优者进行实践的决策过程。制订和选择临床决策必须遵循以下的原则:第一,据以制订及评估决策的依据必须是真实的,经过科学证明的;第二,决策的全过程必须充分利用现代信息手段,必须在尽可能收集并严格评价国内外证据的基础上进行;第三,决策过程中应遵循选优汰劣的原则。在进行临床决策时,首先应当寻找系统评估文献、决策分析文献作为参考,因为系统评估收集了大量质量较高的临床研究报告,有严格的纳入、排除标准,并按严格规范的程序进行综合,对原始研究报告的方法学质量进行了严格的评估,应用统计学方法进行质量分析,从而为诊断治疗获益的情况或带来不良反应的危险进行了正确的评估。决策分析将最好的外部证据、个人临床经验与病人的选择整合为一,可以提高临床医疗水平。但是从文献中寻找和应用有关临床决策的信息,应进行真实性、重要性和适用性的严格评价。

系统评价是通过使用明确的方法进行全面文献检索,并对各个研究进行批判性评价,运用合适的统计学技术联合分析有效的研究,最终形成的临床文献。筛选出合乎标准的文献,进行定量或定性合成,并将合成的信息发表,推广应用,改进更新。其特点是大样本、纳入标准宽,注重广泛性、实用性,选用病人关心的临床终点指标,类似于结论性临床试验。荟萃分析是一种统计分析方法,它将多个独立的、可以合成的临床研究综合起来进行定量分析。正确地应用系统评估可以改进和提高由于样本太小对统计效能的影响,进一步确定某些研究结果不一致时的可能性,得出更能反映真实情况的结

论。然而,运用不当会导致错误的结论。系统评估的方法并不能取代大规模多中心的临床试验。因为后者属于真正的实验性研究,其论证因果关系的强度及可信程度高于前者。应用系统评价时应考察系统评估的研究设计、综合能力、偏倚控制、统计分析、灵敏度分析及结果应用等方面。

(五) 总结提高

将上述步骤进行总结,从而积累经验,指导今后更有效地开展循证医学,不断提高临床学术水平和医疗质量。

临床实践是个人临床经验与外部提供的最好证据的有机结合,外来的信息和证据仅仅起一定的作用,并不能取代医师的实践。医师首先要决定是否采用外部证据,如果要用外部证据,则应考虑如何与病人情况结合起来,制订疾病的预防、治疗措施。

五、循证医学实践的目的和意义

就临床医学而论,循证医学的目的是为了帮助解决临床医疗实践的实际问题,从而促进临床医学的发展。循证医学实践有利于临床决策科学化、卫生决策科学化及医师素质的提高。现代临床医师应在重视临床经验的同时结合科学证据,双管齐下。必须仔细、正确地收集病史,依据体格检查、物理检查和实验室检查结果,掌握病人的真实情况,方能发掘临床问题。必须进行有效的文献检索,运用评估临床文献的科学方法,发现最有价值的和正确的信息。最有效地应用文献,即证据,根据证据结合自身经验解决临床问题,制订疾病的诊断和防治措施。临床医师应结合自己的临床实际情况进行循证医学实践,不应滥用循证医学。目前我国实行举证责任倒置,应引起注意。将研究证据作为参考依据是正确的,但不应教条地将其作为判断医疗行为正确与否的唯一法律证据。在这种情况下,非随机对照研究、专家的共识或经验都可以是决策的参考依据。

六、中国的循证医学研究和培训中心

为在中国开展和普及循证医学,华西医科大学附属第一医院于1996年7月开始进行中国循证医学/Cochrane中心的筹建工作。1997年7月经卫生部正式批准建立中国循证医学中心,也称中国Cochrane中心。它于1999年3月被国际Cochrane协作网正式批准注册为全世界13个Cochrane中心之一。该中心是亚洲和中国的第一个循证医学/Cochrane中心。目前正在建立中文临床研究资料库(包括神经疾病),进行系统评价和卫生技术评价,开展高质量的临床研究,为中国临床实践和政府卫生决策提供可靠的临床研究依据;举办循证医学培训班,普及和推广循证医学知识,培养高质量临床研究证据的提供者和应用者。

第二节 循证医学证据的正确评价和使用

一、正确看待和使用系统评价或 Meta 分析证据

所有 RCT 的系统评价/Meta 分析证据在循证医学中排位最高,但其前提是系统评价/Meta 分析的质量要高。并非所有的系统评价或 Meta 分析结论都是可靠的。同其他研究一样,方法学的正确与否严重影响结果,甚至导致错误的结论。系统评价/Meta 分析在没有经过相关临床流行病学、临床研究设计、统计学等基础知识培训及临床专业培训和经历的情况下是容易出现偏倚的。目前发表系统评价的作者大致分为三大类,即临床工作者、方法学人员(主要从事研究和教学工作)和其他(信息学、管理等)人员,并以前两类人员占大多数。目前系统评价/Meta 分析最普遍和最主要的误区是:①过分重视 Meta 分析的图表和数据的合成,忽视对所纳入研究质量的严格评价;②下结论太轻率;③文献收集不全面。这些问题都可能造成某种疗法的夸大效果。而其中临床工作者常出现的问题是对研究的方法学质量评价欠重视及统计学方法选择不恰当,而对临床背景及意义较了解;方法学家的问题是对临床背景及意义不熟悉以致于理论上的方法学与现实的临床可行性之间可能脱节,其优势是方法严格,但容易教条化。因此这两类人员在做系统评价/Meta 分析时应注意互相学习和讨论,取长补短。

对于如何正确看待和使用系统评价或 Meta 分析证据,David Sackett 等建议,评价一个有关治疗措施的系统评价主要看:①结果是否真实可靠,即是否为 RCT 的系统评价?是否收集和纳入了所有相关研究?是否对单个试验质量进行了评价?各试验之间的同质性是否好?②结果是否有意义,即效果的幅度和精确性如何?根据对系统评价结果真实性和意义的评估可以判断其结论的可靠程度和应用价值。目前国内 RCT 质量普遍较差,系统评价或 Meta 分析所纳入的试验多数质量不高,而且很多研究都未做到真正的随机分组。这样系统评价或 Meta 分析的重点不应是描述其结果,而应着重严格评价所纳入试验的质量问题,应讲明因为存在质量问题,其结果的可靠性较差,进一步的研究应该注意克服哪些问题。只有当所纳入研究的质量较高时,其得出有效或无效的结果才较可信。因此,目前使用系统评价或 Meta 分析证据时首要的问题是看其对纳入研究的质量评价是否严格。如果没有质量评价,那这个系统评价结论的可靠性应受到质疑。

二、正确看待和使用 RCT 证据

RCT 证据也是高级别的证据,但不是所有的 RCT

证据都可靠。目前国内的 RCT 最突出的质量问题在于很多研究自称为 RCT,但从方法的描述上可以判断不是真正的随机分组。首先,判断一个临床试验是否真正进行了随机分组,可根据是否采用了分配隐藏(allocation concealment)来确定。分配隐藏是指采用一定的方法对病人进行分组,使医师(试验实施者)和病人本人对将被分配在试验组或对照组不可预知,从而保证病人进入治疗组或对照组的机会均等。具体方法包括使用中心控制的电话或传真进行随机分组,用编码的药物容器或序列编号的、密封的、不透光的信封等进行随机分组等。其次,要看样本量,小样本的试验因机遇作用容易出现假阴性或假阳性结果,可信度低。另外,还要注意是否采用了盲法判断疗效,没有采用盲法判效者,极易夸大治疗组的效果。

三、正确看待和使用有对照但未随机分组的证据

由于随机分组是当前能使多种已知、未知的影响预后的因素在两组间达到一致,保证两组可比性的唯一方法,RCT 的系统评价或 RCT 证据是证明某种疗法的有效性和安全性的最可靠依据(金标准)。若当前尚没有这些金标准的研究证据,也可依次使用其他类型的证据,但应明确这些证据的可靠性较低,当以后出现更好的证据时应及时使用更好的证据。这就是循证医学概念中“依据当前可得到的最好的临床证据”的意思。在没有条件做 RCT 时,这些研究还是有一定价值的。对于非随机的临床对照研究,虽然可能控制已知的影响预后的因素,但却不能控制未知的因素,这样就很难区别两组疗效的差异是治疗措施的作用还是未知影响因素的作用。

四、怎样看待和使用无对照的病例观察

无对照的病例观察主要用于一些新的、有创伤的或少见病的初步研究。在这些情况下,设置对照组往往有困难,进行无对照的病例观察是初步的研究,其价值在于为进一步的深入研究奠定基础。例如介入治疗、外科手术方法的早期研究等。因为没有对照,可靠性较差,有待进一步研究。

五、正确看待和使用专家意见

有学者认为专家意见也是证据。的确,专家的经验,特别是专家将证据与经验结合而提出的观点也是很有价值的。判断专家意见是否可靠,主要根据其观点是否有充分的证据基础,如果没有证据,则可信性低。在缺乏研究证据时,多个专家达成的共识比个人的观点相对更可靠。对于没有研究证据的少见或复杂病情,专家意见有较重要的参考价值。

六、正确看待和使用指南

在临床使用指南时,应对其真实性和可靠性进行评

价。评价的要点是：①指南的制订者是否在过去 12 个月内对文献进行了全面的复习？②对每一条推荐意见的支持证据是否标记了级别和注明了出处？

正确使用临床指南的方法为：①了解指南是怎样制订的，一个真正循证的指南较非循证的指南的可靠性更强；②阅读证据水平与推荐意见强度对照表的解释，了解其意义，以便判断推荐意见的可靠程度；③根据推荐意见强度确定临床应用的程度。如果一种疗法的使用为 A 级推荐，则基本上没有禁忌证就可以使用；如为 B 级推荐，可以使用但应注意其证据并不充分，在理由充分时可用或不用，应随时注意新证据的发表；如为 C 或 D 级推荐，则提示证据更加缺乏，具有更大的不确定性。总的原则是如果没有充分的理由，就应该参考指南的意见，因为即使是 B 级或 C、D 级推荐，也是大量复习文献和多人多次讨论的结果，比起个人有限的经验来说，其参考价值更大。

总之，循证医学中使用的各级证据，包括 RCT 和系统评价，均应该接受严格评价，并非标榜了循证医学的名词就是正确的。同时，对证据的使用不能教条化，理想的方法学、完美的证据在现实中是不多的。我们一方面应尽量提供高质量的证据，做当前有条件做的最好研究，促进产生更多的高质量证据；另一方面应当使用当前可得到的最好证据。只有这样，才能真正达到循证医学要求的目的。

第三节 神经病学领域循证医学的应用

一、循证神经病学发展简况

循证神经病学是随着世界循证医学和临床神经病学的进步而发展的。国际上将循证医学理念引入神经病学领域始于 20 世纪 90 年代初，并且最先是 from 脑血管病的循证防治开始的。英国爱丁堡大学神经内科于 1993 年成立了 Cochrane 脑卒中协作组，率先在神经疾病领域开展提供系统评价证据的工作，并于 1997 年发表了神经疾病领域最大的多中心随机对照试验 (international stroke trial, IST)。其基于社区的卒中登记项目 (OCSP) 为了解卒中自然病史和疾病规律提供了大量可靠的临床证据，为循证神经病学的发展起到了带头和示范作用。我国的循证医学研究是在 1996 年由四川大学华西医院神经内科最早引进国内的，他们创建了亚洲和中国第一个循证医学中心暨中国 Cochrane 中心，同时在华西医院神经内科率先开展循证临床实践。已发表关于脑卒中防治和针灸治疗 Bell 麻痹的 Cochrane 系统评价多篇，完成了世界上最大的针刺治疗急性缺血性卒中的多中心随机对照试验。迄今为止，已在全国各地培养了大量具有循证医学知识和技能的

临床医师和研究人员。

神经疾病领域的循证医学实践主要体现在两个方面：

(1) 提供证据：Cochrane 脑卒中协作组以及相继建立的 Cochrane 癫痫组、神经肌肉疾病组、运动疾患组、多发性硬化组、痴呆和认知障碍组及 Cochrane 神经疾患网络等，是为神经疾患领域提供高质量临床证据的主要国际组织。这些组织提供的 Cochrane 系统评价 (Cochrane systematic review) 证据是指导临床实践和研究的最好参考，常被作为制订临床实践指南的依据。

(2) 使用证据：美国神经病学学会质量标准分委会、美国心脏病协会及美国脑卒中协会是应用 EBM 证据的突出代表。20 世纪 90 年代以来，为促进研究证据尽快用于临床实践，提高医疗质量，美国神经病学学会质量标准分委会组织制订了多个以循证评价为基础的实践参数 (practice parameter, 相当于指南)，并陆续在《神经病学》(Neurology) 杂志上发表。其内容涉及帕金森病、癫痫、头痛、Bell 麻痹、格林-巴利综合征、多发性硬化、重症肌无力、痴呆和认知障碍等的诊断和治疗。

美国神经病学学会质量标准分委会制订实践参数 (指南) 的基本方法是：①检索文献，主要来源是 MEDLINE、EMBASE 和 The Cochrane Library；②分析评价文献 (证据)，并进行质量分级；③在证据的基础上形成推荐意见，并标注推荐意见强度。

二、神经病学领域应用循证医学的必要性

在神经科领域应用循证医学是非常必要的，因为在神经科领域存在以下问题：①一些有证据证明有效的医疗措施没有得到及时推广，如脑卒中单元 (stroke unit)；而一些尚无证据证明有效的措施却被广泛使用，如在缺血性卒中的急性期，国外常使用肝素，国内常静脉使用尼莫地平；②以病人为中心的、高质量的临床研究证据不多，大量临床研究的质量有待提高；③第一线的临床医师获取最新最佳研究证据困难等。因此，神经科的临床研究者有责任去进行高质量的研究，为神经疾病的临床决策提供真实、可靠的科学依据；神经科的临床医师有责任去应用高质量的研究结果，使自己为病人作出的各种决策更加科学、合理、有效、安全和经济。这就是实践循证医学的基本内容。

三、神经疾病临床研究证据来源

(一) 各种疾病治疗方法的随机对照试验证据

最好的来源是 Cochrane 协作网出版的电子期刊 The Cochrane Library (每年 4 期，每期 2 张光盘)，网址：Http://www.update.cochrane.co.uk；也可通过 Cochrane 神经疾患网络免费获得摘要，网址：Http://www.cochraneneuronet.org；通过 PubMed (MEDLINE) 也可免费查得摘要，网址：Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed。

(二) 美国神经病学会质量标准分委会实践参数(指南)

可通过上述 PubMed 网址免费查得摘要,或通过期刊 Neurology 获得全文,网址: [Http://www.neurology.org](http://www.neurology.org)。

(三) 脑卒中的循证指南

可通过网址 [Http://www.strokecenter.org](http://www.strokecenter.org) 获得。

四、循证神经病学临床实践存在的问题与展望

循证医学在神经病学临床领域的应用尚不平衡。脑血管病、癫痫、帕金森病等领域的随机对照试验证据相对较多,而另一些少见疾病的证据则相对较少。与心血管领域相比,目前神经病学领域总体上高质量的临床证据还很缺乏,不能满足需要,这也是循证神经病学临床实践存在的最主要问题。其原因主要是:①可用于提供高质量证据的资源缺乏,如研究经费缺乏和专业人员的缺乏等;②掌握有限资源的研究人员缺乏循证医学及方法学的训练,导致其研究的设计和实施的欠规范,研究质量不高,结果的真实性和可靠性不强,从而浪费有限的资源。此外,对已有的证据使用也不够,其主要原因:①条件的限制使临床医师难以获得最新研究证据;②过分重视推理和个人经验,轻视证据和客观事实,对临床证据视而不见,不予应用;③一些商业利益的驱使也阻碍了循证用药的顺利实行。因此,循证神经病学在我国的发展虽然有了良好的开端,但仍面临巨大挑战。循证神经病学是临床神经病学发展的必然趋势,要想回避是不可能的。现代神经科医师应当将遵循证据进行疾病的诊断和治疗的观念变为日常工作的自觉行动,早日实现真正意义上的科学治病。

五、与神经系统疾病治疗有关的循证医学证据

(一) 美国神经病学会质量标准分委会实践参数的循证推荐举例

1. 帕金森病

帕金森病的起始治疗:针对症状治疗采用左旋多巴制剂或多巴胺受体激动剂(A级推荐,Ⅰ级和Ⅱ级证据)。左旋多巴制剂缓解症状的效果比多巴胺受体激动剂更好,但导致运动障碍的风险也更大;Selegiline(司来吉兰)有轻微的对症效果(A级推荐,Ⅱ级证据),尚无神经保护效果的证据;尚无证据支持缓释型左旋多巴优于即释型左旋多巴(B级推荐,Ⅱ级证据)。

2. 癫痫

(1) 儿童首次无诱因癫痫发作的处理:研究显示,首次无诱因癫痫发作后进行抗癫痫治疗可能降低再发癫痫的风险,但这些研究很少提供儿童的资料,几乎没有显示长期缓解癫痫发作的效果,抗癫痫治疗对儿童有特别明显的不良反应。因此,儿童首次无诱因癫痫发作后是否进行抗癫痫治疗应根据风险效益评估决定,应对再次发作的风险与用抗癫痫药引起不良反应的风险进

行权重比较,并考虑患儿家属的意愿。

(2) 无发作者终止抗癫痫治疗的指南:有下列特点者可考虑停药:①2~5年(平均3.5年)无发作;②单一形式发作;③神经检查或智商正常;④治疗情况下脑电图正常。具备这些特点的病人停药后复发率在31.2%(儿童)及39%(成人)以下。不完全具备上述特点的病人也可参照上述指南停药,但复发率可能高于31.2%(儿童)及39%(成人)。

3. Bell 麻痹

激素、阿昔洛韦和手术治疗效果均未得到充分肯定。但现有证据提示,激素,如泼尼松(强的松)加阿昔洛韦可能对改善面部功能有效。关于面神经减压术尚无证据可形成推荐意见,关于 Bell 麻痹的治疗还需更多严格设计的随机对照试验。阿昔洛韦可能是治疗该病较为理想的药物,但至今尚无全面评价此药在 Bell 麻痹中应用的报道。外科减压术的应用被限定在复合肌肉运动电位衰减超过90%且距发病2~3周的病人中。

国内何俐等人系统评价了3个小规模的临床 RCT 中针灸对 Bell 麻痹的治疗效果,结果显示针灸治疗 Bell 面瘫有一定疗效,但入选的3个随机对照试验规模小,质量不高,降低了这一结论的可靠性。

4. 格林-巴利综合征

免疫治疗:①血浆交换:出现神经症状4周内的成年卧床病人,或出现神经症状2周内的成年非卧床病人可选用;②静脉用免疫球蛋白:出现神经症状2或4周内的成年卧床病人可使用,与血浆交换效果相似;③激素:不推荐;④血浆交换或免疫吸附治疗后顺序使用静脉免疫球蛋白,不推荐;⑤儿童重症格林-巴利综合征可选用血浆交换或静脉用免疫球蛋白。

5. 重症肌无力

胸腺切除术:胸腺切除术对非胸腺瘤的自身免疫性重症肌无力的效果尚无 RCT 证据予以肯定。基于非 RCT 证据(2级证据),非胸腺瘤的自身免疫性重症肌无力病人可将胸腺切除术作为一种选择,以增加缓解或改善症状的可能性。

6. 痴呆和认知障碍

(1) 痴呆的早期诊断:关于是否在无症状老年个体中进行认知功能筛查,尚无足够证据作出任何推荐。与一般老年人群相比,有记忆损害但还未达到痴呆(轻度认知功能障碍)者,以后发展为痴呆或阿尔兹海默病的危险增加。已有足够证据推荐对轻度认知功能障碍者进行评价和临床监测。筛查工具,如简易精神状态量表、系列神经心理检查方法、专用的简要认知检查工具及某些结构性面谈等方法对临床医师评价认知损害的程度有用。对可能改变轻度认知功能障碍进展为痴呆速度的治疗研究正在进行。

(2) 痴呆的治疗:胆碱酯酶抑制剂虽然平均效果不大,但对阿尔兹海默病有效;维生素 E 可能延迟临床恶