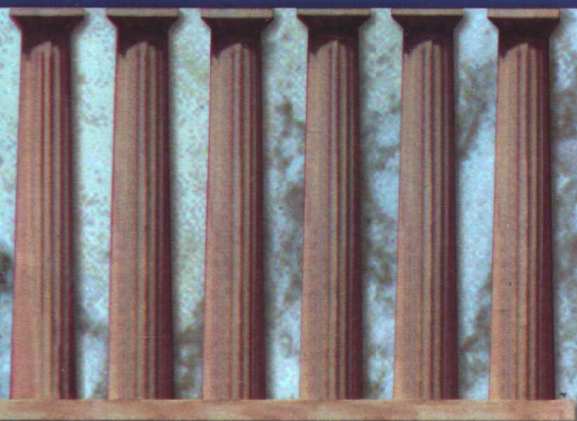


【 循证心血管病 】

概念和证据评价分册

GAINIAN HE ZHENGJU PINGJIA FENCE

主 编 胡大一 许玉韵



人民军医出版社

Renmin JunYi Chubanshe

· 循证心血管病 ·

——概念和证据评价分册

GAINIAN HE ZHENGJU
PINGJIA FENCE

主 编 胡大一 许玉韵

副主编 和渝斌 吴永全

编 者 (按姓氏笔画排列)

王吉云 赵秀丽 倪祝华

彭建军

人 民 军 医 出 版 社

北 京

内 容 提 要

本书对循证的概念和证据评价进行了由浅入深和全面地叙述。书中重点将证据的确立及在此基础上对心血管疾病病史及体格检查的严格评估、诊断过程中的信息采集、最佳证据的寻找和对心血管临床实践进行评估等作了系统阐述,并对生活质量概念理解、卫生经济学相关概念认识、决策分析法的最新理论进行了介绍。其内容充实,科学性强。适合心内科医师及医学院校师生阅读。

责任编辑 张怡泓 王 宁

目 录

第一章 评价证据的方法	(1)
一、什么是循证心脏病学	(2)
二、什么不是循证心脏病学	(4)
三、心脏病学中的证据	(6)
四、有关预后的证据	(18)
五、有关治疗或预防的证据	(21)
六、有关干预汇总的证据	(30)
七、源自试验及观察性信息的综合信息	(34)
八、结论	(36)
第二章 心血管疾病病史及体格检查的严格评估	(37)
一、查找临床检查文献的策略	(38)
二、如何认真评价关于临床检查的文献	(39)
三、心血管病史的临床特点	(40)
四、心血管疾病体格检查的临床特点	(46)
五、结论	(55)
第三章 从诊断检查中进一步获取信息	(57)
一、引言	(57)
二、临床评估	(59)
三、评价进一步检查价值的方法	(62)
四、临床意义及价效	(67)

五、结论	(70)
第四章 寻找目前最佳证据实践循证心脏病学...	(71)
一、前言	(71)
二、(美)联机医学文献分析和检索系统(MEDLINE)	(73)
三、特殊的临床信息来源	(78)
四、其他信息来源	(80)
五、教科书	(81)
六、因特网	(82)
七、期刊	(83)
八、结论	(83)
第五章 生活质量概念的理解	(85)
一、什么是 HRQL?	(85)
二、为什么要测试 HRQL?	(86)
三、HRQL 测试的框架	(86)
四、好的 HRQL 手段需满足的条件	(87)
五、HRQL 测试手段的类型	(90)
六、疾病特异的测试在心力衰竭中的应用——慢性 心力衰竭问卷调查	(93)
七、心力衰竭的其它测试手段	(95)
八、冠状动脉疾病	(99)
九、高血压病	(101)
十、结论	(101)
第六章 卫生经济学相关概念的认识	(102)
一、概念	(103)
二、确定费用支出	(104)
三、费用和收费	(106)

四、费用评价	(107)
五、国际热点	(111)
六、费用-效益(Cost-effectiveness)分析	(114)
七、评价疗效	(117)
八、费用-效益计算	(119)
九、患者选择和费用-效益关系	(121)
十、诊断试验与费用-效益关系	(123)
十一、结论	(125)
第七章 决策分析法介绍	(126)
一、决策分析实例	(127)
二、决策分析在心脏病学中的应用	(137)
三、结论	(156)
第八章 评估并改变心血管临床实践	(158)
一、引言	(158)
二、原始资料或二手资料	(160)
三、诊疗过程的研究	(161)
四、医疗过程审查在医疗政策制定中的应用 ...	(171)
五、评估结果	(174)
六、改变医疗实践模式	(179)
七、结论	(189)
参考文献	(191)

第一章 评价证据的方法

作为医生,无论是服务于具体患者还是人群,在作出决定和采取措施时总是尽可能以证据为基础。随机临床试验及类似的严格策略在决定治疗的效果、诊断试验的精确性及预后决策的有效性方面具有优势,因而使确立诊断、预后和治疗临床基础的方式产生了根本的改变。在选择某个治疗时,以前我们认为理解了疾病的病理生理过程并处方药物或其它治疗方式来阻断或改变这种过程就已足够。然而,我们越来越意识到这些方法还不够,在接受某项新的疗法前,必须证明其对患者具有临床获益。例如,观察到心肌梗死后频发室性期前收缩患者具有较高猝死风险,同时证实这些室性期前收缩能被特殊药物所抑制,因而认为对心肌梗死后心律失常患者广泛予以抗心律失常药物治疗是合理的。然而,随后的随机试验对最后结果而不是过程所作的检验发现,这几种药物增加了,而不是降低了这类患者的死亡风险,因而目前不主张使用。

另一方面,临床医生拒绝盲从同样具有说服力的病理生理观点,即赞成对怀疑心肌梗死患者应用溶栓药物的观点;而坚持以有足够规模的严格随机临床试验的证据来决定该治疗是否可降低病死率。而且,这些试验的资料量应足够大,可以定量评估风险和获益的程度。在包括 5000 例患者的一系列里程碑试验完成之后,目前在世界范围内该疗法被广泛用于医院内外的治疗。

更有讽刺意味的是,在这两个例子中,我们发现应用溶栓疗法治疗心肌梗死挽救一条生命所治疗的患者数目,与应用氟卡尼和恩卡尼治疗心肌梗死后期前收缩丢失生命所治疗的患者数目相同。在合适的患者中通过应用最佳医学思维和最佳研究方法,产生有效客观证据的需要,导致循证心脏病学(Evidence based cardiology, EBC)的诞生。

一、什么是循证心脏病学

循证心脏病学是指在处理心脏病患者的临床问题时,认真、准确、谨慎地应用当前的最佳证据作出决定。循证医学实践要求把临床专业知识、技能与系统研究得来的最有效的外部临床证据有机地结合起来。专业知识(或技能)是临床医生个人在临床实践和临床经验中获取的对疾病的判断力和精通程度。专业知识的提高反应在许多方面,但

最主要反应在诊断的有效性及其效率、对每个患者病情的全面的认识把握,以及作出临床决定的倾向等方面。最有效的外部证据指的是临床相关的研究,常见于心脏基础科学研究,但更常见于有关诊断实验(包括临床检验)的精确性、预后标志的力度及治疗、康复和预防方案的有效和安全性等方面的以患者为中心的临床研究。

一个好的医生能很好地利用个人临床专业知识和有效的客观证据,缺一不可。没有专业知识,临床实践有可能转变为证据奴隶的风险,再好的证据也不可能恰当地用于患者。同样没有当前客观证据的支持,即便最富同情心和业务专长的医生也会很快落后于时代,最终危害患者。因此,循证心脏病学实践是一个终生自我指导和学习过程。在此过程中,对患者的诊治产生对诊断、预后、治疗及其它临床和健康保健问题的重要临床信息的需求。此时,我们应做到:①把这些信息的需求变为可回答的问题;②以最大效率跟踪最佳外部证据,从而有效回答这些问题;③严格评价证据的有效性(是否接近真实情况)和有用性(是否有临床应用价值);④把这些评价与我们的临床专业知识相结合,并把结果应用到临床实践中;⑤评价我们的实践。

循证医学(Evidence based medicine, EBM)是从临床流行病学和严格评估发展而来的数个学

科之一。同样以具体患者为主要研究对象的其它临床学科也同时产生,如循证外科、循证护理及循证口腔科等。其它循证学科以社会而不是具体患者为研究对象(循证公共卫生),或加入明确的经济元素,或致力于购买或提供综合健康服务,使某些人群或公众利益达最大,如循证购买(evidence based purchasing)。对所有这些学科的一个恰当的总名称为“循证健康服务(Evidence based health care, EBHC)”。

二、什么不是循证心脏病学

循证心脏病学恰当地描述,也有助于明确什么不是真正的循证心脏病学。循证心脏病学既不是陈旧的概念,也不是无法实践的深奥理论。证据显示各种新的资料被不断总结,并改变心血管疾病的临床实践,速度之快,令人吃惊,因而认为,我们每个医生已经在按循证医学来诊治疾病的观点是不恰当的。相反,认为循证心脏病学只可能由“象牙塔里的医生”或少数“精英”来执行的观点亦同样受到一级临床医生的驳斥,因为在英联邦国家已有内科住院医师队伍对绝大多数患者(大部分为心血管疾病患者)采取循证的治疗;在加拿大CCU患者治疗中,循证疗法的应用不断增加,而无证据的疗法不断下降;南印度的14家医院的注册研究显示,它们亦在应用循证的方法处理急性

心肌梗死患者；在中国近年来在胡大一教授等专家的大力提倡下，循证的观点已逐渐深入人心专科医生心目中，应用方面也有良好的开端。研究显示，只有那些不断对证据作有选择的、有效的评价并能把有效的证据与实践结合的医生，能很好地按循证心脏病学办事。

外部临床证据能提供个人临床专业知识所需的最新消息，但不能代替专业知识。只有具有一定的专业知识才能最终决定这些外部证据是否可应用于每个患者及如何应用。同样，在决定外部指南是否和如何适应患者的临床情况，并最终决定其应用效果等方面，必须与临床医生的个人专业知识有机地结合。

有些人害怕循证心脏病学被某些人员和机构用以削减卫生经费，是因为把循证心脏病学与上述循证购买学等相混淆的缘故。医生确定并应用有效的干预手段来最大限度地改善患者的生活质量并延长寿命，因而有可能增加而不是减少卫生经费。在循证心脏病学的实践中，临床医生应与从事循证购买的人员合作，采取能最大限度使患者和社会双方都获益的治疗措施（摒弃无用的治疗方法，采用较便宜但同样有效的干预手段，或采取未来可降低费用的有效疗法）；遵循以科学为依据的指南，接受经济方面有益的条款而不让患者作无谓的冒险；公开陈述患者个人利益与社会利益

之间的利害关系,以循证的手段找到最恰当和合理的解决途径。

循证心脏病学不限于随机临床试验和荟萃分析。它是不断跟踪最佳的外部证据来解决临床实际问题的过程。下面将概括最佳证据所特有的临床和方法学因素。

三、心脏病学中的证据

本章开始时,我们列举了实例并阐述了在处理临床实际问题时(特别是作为专家组或协作组成员,需要制订一般的建议或创作指南时),为什么需要方法学上严格的研究的有效证据的支持。随后的部分,我们探讨临床中遇到的不同问题,并提示寻找每一问题的一级水平的证据的方法。我们总结了适用于多种情况的一般方法。无论是对哪一类临床问题(病因、诊断、预后、治疗或预防),这些“应用者指导”有着共同的格式,对每一具体情况,需问及三个大的方面的问题:①研究结果有效吗?②研究结果是什么?③如何应用这些结果指导我们处理具体患者。除这3个大的方面的问题之外,还必须问及一些更加详细的问题,如特殊的研究设计及结果分析。

(一)有关病因的证据

假设你们想知道充血性心力衰竭最常见的病因,依据你们在心血管病方面的经验,认为冠心病

可能是其原因,于是就开始着手证实这一观点。首先提出问题:什么是充血性心力衰竭产生的最可能病因?带着这个问题,迅速查找有关医学文献库,你会发现 Levy 等的报告似乎能回答这一问题。

此时,你必须回答第 2 个问题,即研究结果是否有效。评估疾病病因研究的有效性需要了解有关试验设计的基本知识,这些将在下面作简要概括。

探讨疾病病因最常用的研究设计是病例对照(case-control)研究。在该研究设计中,研究者确定了已产生感兴趣终点(outcome of interest)的人群,如充血性心力衰竭患者,同时确定无感兴趣终点的人群,然后调查导致该终点的可能危险因素,如高血压。因已存在感兴趣终点,因而在一个相对短的时期内可获得答案,从这个意义上说,这种研究是有用的。该研究设计的缺点是调查取向在时间上是非前向性的,因而有时很难提示感兴趣的病因和终点之间的因果关系。另外,完全依靠患者回忆或医疗记录来探究患者的过去,很难寻找到可能的病因。最后,病情或治疗可能影响感兴趣的危险因素,因而解释因果关系时应倍加小心。例如,因为心肌梗死可能降低血压,因此,如果想知道高血压是否引起心肌梗死,应在心肌梗死前而不是之后测量血压。队列研究(cohort study)是

一个有力的研究设计,该研究设计中,研究者依据个体是否暴露于假设的致病危险因素而将患者分为两组,然后随访确定感兴趣终点的出现频率。该研究设计的优势是研究取向在时间上是前向性的,而且危险因素的测量通常并不复杂。然而,如果疾病发生率较低,或需要很长时间才能发生,该研究将无法实施。

第3个有潜力的研究设计是所谓的分析性调查或生态性研究(analytic survey or ecologic study),在关键危险因素有明显差异的不同人群间,比较感兴趣终点的发生率。该研究的优势是人群间存在较大危险因素差异,劣势是增添了繁琐(confounder)程度,测量比较困难。

最后的研究设计是随机临床试验,该研究中,没有发生感兴趣终点的未经暴露(exposed)人群,随机分配成2组,其中一组暴露于假设的致病原因(或治疗),而另一组则不。虽然它是临床研究中少数几个真正的实验之一,但有目的性地把一组患者暴露于潜在有害的事物是不切实际和不人道的。在一组患者中诱发高血压是不可行的,替代方法应是选择一组高血压患者并随机分为2个治疗组,一组治疗高血压,另一组不治疗,然后重新观察感兴趣终点,如充血性心力衰竭的发生率。然而,如果明知某种疗法有益而不用于某人群,同样被认为是不合伦理的。

Levy 等的研究是一队列研究。对开始没有心力衰竭的两组进行前瞻性随访,确定心力衰竭的发生情况。一组有高血压(收缩压 $>18.5\text{kPa}$ 或舒张压 $>11.8\text{kPa}$,或在研究开始时应用药物治疗高血压),而另一组血压正常。典型地,除暴露于假设致病病因外,两组的情况应是相似的。该研究中,Levy 等通过对高血压和血压正常者重要的人口统计学和临床特征进行复习,发现高血压组年龄较大,具有其它冠心病危险因素或冠心病的可能性更大。这些因素校正后发现高血压是充血性心力衰竭发生的一个强有力的独立预测因子。

当考虑研究结果的有效性时,必须问几个问题(表 1),包括两组间暴露和终点的检测手段是否一致。病例对照研究中,确定暴露过程可能产生偏差。与对照者相比,感兴趣终点的个人更有可能回忆起暴露,或在访问者调查时承认有过暴露。在群体研究或随机临床试验时,在确定终点的过程中可能导致偏差,对于已明确暴露于假设致病因子的个人,研究者检查其疾病时可能会更加详细。在 Levy 等的研究中,制订了诊断心力衰竭的客观标准,并平等地应用于高血压和血压正常患者,努力使偏差达最小。对患者的随访期限必须恰当,并完成随访。随访期限应与暴露至终点之间的预期自然疾病病史长短一致。应尽可能记录所有入选患者的终点,因为失去随访的个体可能与仍

留在研究中的患者的终点不同。如果一组中失访者较另一组多,则研究结果的可靠性值得怀疑。

表 1-1 评价有关病因证据的途径

这些研究结果有效吗?

1. 患者是否是经过明确限定的、除暴露假设原因外其它所有重要方面均相似的患者群?如果不是,这些差异是否经过了分层分析或矫正分析进行了解释?
2. 两组间暴露和临床终点的测量方法是否一致?
3. 被研究的患者的随访是否完全并足够长?
4. 结果是否满足某些“病因诊断试验”?
是否明确暴露在终点发生之前?
是否存在剂量反应梯度?
研究与研究间关联是否一致?
这种关联是否具有生物学意义?
研究结果是什么?

An inception cohort study of the original Framingham Heart Study and Framingham Offspring Study participants aged 40 to 89 years and originally free of congestive heart failure. Those with (2502) and those without (2641) a diagnosis of hypertension were followed for a mean of 14.1 years and the subsequent development of congestive heart failure.

		充血性心力衰竭		总数
		有 (病例)	无 (对照)	
高血压	是 (队列)	357 a	2145 b	a+b 2502
	不是 (队列)	c 35	d 2606	c+d 2641
总数		a+c 392	b+d 4751	a+b+c+d 5143
队列研究中: 相对风险 (RR) = $[a/(a+b)]/[c/(c+d)] = 11$				

Levy 等的研究还发现,暴露(高血压)在终点(充血性心力衰竭)之前发生,呈剂量反应梯度,研究开始时具有较高收缩压或舒张压的患者,与收缩压或舒张压较低患者相比,充血性心力衰竭的发生机率升高。高血压与心力衰竭发生的这种关联与其它研究中的发现相一致,随着越来越多的证据显示,左心室肥厚和舒张功能不全在充血性心力衰竭症状的产生过程中起着附加作用,从而显示这种关联具有生物学意义。

研究结果是什么?Levy 等探讨从高血压到充血性心衰发展过程的研究结果见表 1-1。表达暴露与终点的关联度的一个有用的方法是相对危险比(the relative risk ratio),相对危险比是暴露组发生感兴趣终点的风险与非暴露组风险的比例。因为发生感兴趣终点的风险与终点的发生率相同,相对危险的降低只恰当地用于表示前瞻性研究结果。差异比(odds ratio)提供了相对风险降低的近似值,被用以表示回顾性研究,如疾病对照研究的结果。表 1-1 中的数据显示,2502 例高血压患者中,有 357 例充血性心力衰竭者,而血压正常者中只有 35 例(1.5%)。相对危险比 $[a/c]/[b/d]$ 为 11。也就是说,有高血压者产生充血性心力衰竭的比例是无高血压史者的 11 倍。应用可以更好描述 2 个或更多变量间相互关系的更为复杂的多变量统计技术,通过校正两组间年龄和