



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等医学院校教材

循证医学基础

主编 唐金陵 Paul Glasziou



北京大学医学出版社



教育部“十一五”国家级规划教材

全国高等医药院校教材

循证医学基础

主编 陈惠敏 副主编 陈惠敏



人民卫生出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等医学院校教材

循证医学基础

北京大学医学出版社

XUNZHENG YIXUE JICHU

图书在版编目 (CIP) 数据

循证医学基础/唐金陵, (英) 格拉席欧
(Glasziou, P.) 主编. —北京: 北京大学医学出版社,
2011. 4

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-5659-0120-1

I. ①循… II. ①唐… ②格… III. ①临床医学—高等
学校—教材 IV. ①R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 039944 号

循证医学基础

主 编: 唐金陵 Paul Glasziou

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 然 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 13 字数: 391 千字

版 次: 2010 年 12 月第 1 版 2010 年 12 月第 1 次印刷 印数: 1-2000 册

书 号: ISBN 978-7-5659-0120-1

定 价: 28.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

参编人员名单

陈 洁	复旦大学
陈 楚	浙江大学
陈 坤	浙江大学
陈 薇	北京中医药大学
Glasziou P	牛津大学, 邦德大学
李兰娟	浙江大学
廖苏苏	北京协和医学院
刘建平	北京中医药大学
秦 颖	香港中文大学
唐金陵	香港中文大学, 北京大学
田新平	北京协和医学院
汪 涛	北京大学
王 波	北京协和医学院
王 丽	北京协和医学院
王吉耀	复旦大学
王卫中	中国医学科学院
吴 东	北京协和医学院
吴 炜	浙江大学
吴一龙	广东省人民医院
严雪敏	北京协和医学院
杨祖尧	香港中文大学
余 海	浙江大学
詹思延	北京大学
张 扬	浙江大学
钟文娟	香港中文大学, 武汉工业学院
朱 瑜	浙江大学

前言

2010年11月23日。

南纬8度，东经115度，巴厘岛，奴沙杜瓦，西斯廷酒店，开始为本书做前言。

这里，太平洋和印度洋两洋交汇，造就了宽阔的海域、奇异的海湾、美丽的沙滩。漫步在海边小径上，一边是湛蓝的大海，一边是青绿的丛林，头顶是热辣辣的太阳，四周是穿着五颜六色比基尼的男女。

晚上，好奇地填了一肚子不太适应的巴厘岛海鲜，入神地看了一场没弄明白的卡查舞（Kecak Dance）。回到酒店读了不经意带回的剧情说明，才知道这一晚上森林中美女与野兽的荒唐戏，原来是一个王子救妻的动人故事。

今天的循证医学，好像奴沙杜瓦这条新的、亮丽的风景线。她是一个多学科的汇合，构成了一幅美丽的图景，引来无数人“观光游览”。对很多人来说，它就像海边穿着比基尼的男女，很容易引起人们的注意，但很少人会进一步接触和了解他们。循证医学又像那几十个舞者的卡查舞，说着一个美丽的故事，而游人则有意无意地看着，呷着啤酒，时而做着调侃。观看舞蹈的心情是轻松的。但我现在却觉得，我和我的作者就像那些跳着卡查舞的舞者，心情突然有点沉重。

莎士比亚对生活的诠释是：事无善恶，思想使然。科学真理同样带着科学家主观意识的烙印。由于视角的不同，人们可能对同一问题做出不同的解释和结论。什么是循证医学？就如同问“什么是西湖”？你可能临断桥看西湖残雪，你可能游白堤望平湖秋月，你可能进曲院风荷见接天莲叶，你可能登雷峰塔顶叹爱情凄美，你也可能泛舟三潭映月说观音香炉镇黑鱼……正是这无数穿越时空的面相的综合，相互补充，而非相互排斥，构成了西湖完整的图像，就像拼图游戏。在本书里我们也试着提供了一块循证医学的图像，希望它是重要的一块，五彩缤纷的一块，不可缺少的一块。

Robert Merton 认为科学就是有组织的怀疑。循证医学给医学带来的重要启示莫过于怀疑和不确定性：怀疑我们现在所做的东西的正确性，认识我们已知道的东西的不确定性，承认我们的知识还有很多盲区。因此，我们没有理由认为我们已经知道了一切，也没有理由相信我们知道的一切都是正确的，更没有理由断言我们现在所做的一切都是合理的、永恒的，否则医学就再不需要任何进步了。

2002年，在谈到伊拉克是否存在大规模杀伤性武器时，美国国防部长拉姆斯菲尔德向媒体说：“我向来对未发生的事情的报道都很感兴趣。因为如大家所知，我们知道有些事情我们已经知道；我们也知道有些事情我们还不知道；但是还有一些事情我们根本不知道我们不知道它们。”

他还说：“证据不存在不等于事实不存在的证据。”也就是说，不能因为你没有显示某事情存在的证据，就认为你掌握了该事情不存在的证据。因此他告诫人们：要学会说“我不知道”。当你不知道时，一定要承认不知道，而且这应该是经常发生的事情。也许你不喜欢这位老练的政治家这种外交式的辞令，并认为这不过是一种狡黠和诡辩。但是，我们不能否认这些话里含着深刻的道理和智慧：已知的、未知的以及未意识到的未知，都会影响我们的决策及其结果。决策时应充分掌握已有的知识，认识知识的盲区，正是循证医学希望传达的信息之一。

因此 Muir Gray 说，证据就是疾病的敌人，医学研究证据对健康的价值将大于未来十年内可能出现的任何一个新药。20世纪，生物医学科学发生了突飞猛进的发展，1950年以来公开发表的生物医学文献近两千万篇，如果一个人每天24小时不吃不喝不睡，每小时读10篇文章，读完这些文章需要228年，更不用说还有很多问题尚不存在任何科学研究。作为一个个体，的确有太多的新东西我们不知道，我们不知道它们的存在，甚至不知道我们不知道它们的存在。循证医学呼吁医生了解这些信

息，以此为据做好临床实践。

庄子讲，吾生也有涯，而知也无涯。以有涯随无涯，殆已；已而为知者，殆而已矣。人生是有限的，而知识是无限的，用有限的生命去追逐无限的知识，注定是不可行的。然而，两千多年后的今天，出现了计算机和互联网，再面对无限的知识，庄子也许会有新的感悟：我们无需追求无限的知识，只须需时取而用之即可。

即使你对现代医学信息的发展尚不了解，你也一定用过自来水。为了使人们方便地得到洁净的饮用水，我们首先需要寻找和确定优质的饮用水源，然后对水源进行净化、处理和储存，最后将可以直接引用的洁净水通过管道网络送到千家万户。对于医学信息，循证医学工作者做了同样的工作，他们首先寻找和确定优质、相关的信息，然后把它们梳理、浓缩和整合，最后通过互联网送到医院、病房和诊所，送给千千万万个医生和病人。这些信息就像自来水管里的饮用水，等着你送给干渴的病人。

面对知识，科学教我们怀疑。医学越进步，我们知道的就越多，能够做的也就越多，如何利用知识的问题就变得越迫切。这个问题在生命的两端显得尤为突出，将一个大脑严重发育不全的新生儿的生命维持到一岁的意义有多大？把一个晚期癌症病人的生命再延长十天的价值又如何评估？能够做的不等于应该做的。什么是医学应该介入的时候？哪里该是生命顺其自然医学可以止步的地方？谁的答案又是正确的？因此有批评者担心，现代医学的主要问题不是它不能为的地方，而是它能够做得更好的地方，是它不需要介入而介入的地方，是它该止而不止的地方。

科学也教我们无知时克制。但是，面对垂危的生命，面对痛苦折磨中绝望的病人，理性的力量似乎是渺小的，无论效果如何，我们都仍会不遗余力。“赶快做点什么啊，什么都行！”可能是全世界任何一个医院里都不陌生的呼喊声。可多少次，结果都是人财两空。

当医学无为时如何行动？当医学有为时何时为止？如何将新的医学知识转换成生命的价值？这是循证医学对医学实践提出的另一个重要议题。

上士闻道，勤能行之；中士闻道，若存若亡；下士闻道，大笑之。弗笑，不足以为道。相信本书会找到那些善闻且勤能行之的大夫。

唐金陵

2010年11月25日

Foreword

Why should you bother reading this book? If you do, it will provide the background and skills needed in the new discipline of Evidence-Based Medicine. As the former director of the Centre for Evidence-Based Medicine in Oxford, I have had an ongoing interest in how evidence-based practice is evolving beyond “medicine”, into surgery, dermatology, pediatrics, physiotherapy, nursing, and social work—to name only a few. Why this interest by so many fields in evidence based practice? One driving force is the increased, and increasing, complexity of all branches of medicine. Research provides us with new information and new tools, which we must either reject or master. But those riches require some work in sifting and learning. Part of the puzzle of managing the resulting complex decision making is the ability to appraise, understand and master the research evidence. Of course, “evidence” is but part of the decision making process, which also involves practicalities, clinical loads, costs, and many other factors. But with the growth in the range and number of treatments and tests, understanding evidence about them has become critical to both clinical policy and clinical practice. No modern undergraduate should emerge from medical school without these skills.

Two important reasons for learning about evidence-based medicine are to cope with the constant flood of new research information (most of which can be ignored!) and to cope with uncertainty. The flood of research information (more than 2, 000 new research articles are published each day!) means that modern medical practice is undergoing constant change and evolution. Those working in any field of medicine must be skilled at navigating these changes. This means not being swept away by current fashion but rather being about to take a critical view of the research and evaluations of new treatments and tests and new roles of old ones. Newer is necessarily better. So an hour of searching and critical appraisal may save months of work and years of regret in using an appropriate treatment or tests. This is where evidence-based medicine plays a vital role.

Evidence-Based Medicine also addresses the inevitable issue of uncertainty in clinical decisions. As the proverb says: “To be uncertain is to be uncomfortable, but to be certain is to be ridiculous.” Uncertainty is one of the unavoidable difficulties of clinical practice. We can curse it, or try to ignore it, but the best approach—taken by this book—is to make uncertainty explicit. This exposure to the daylight of probabilistic reasoning makes the demons of uncertainty less threatening. More importantly, it is an aid to better decision making and hence to better care of our patients. It won’t make uncertainty go away, but will help make it manageable.

The team of authors for this book is probably the strongest you could assemble in China. The key authors are all identified from lead experts in the most prestigious universities and hospitals in China. The authors include one Fellow of the Chinese Academy of Engineering, and three Cheung Scholarship Professors (one of the most prestigious chair professorships in China). And most importantly for the translation of the methods of evidence-based medicine to the real world of clinical care, there are also several leading clinicians.

This book takes the reader through all the traditional steps of evidence-based medicine: asking clinical questions, learning to efficiently search the research literature, learning to appraise and apply studies. You will learn how to be a careful and critical reader of all the basic types of research study:

clinical trials on effectiveness, observational studies on harms, studies on test accuracy, cohort studies on prognosis, studies on cost-effectiveness. In addition, there are chapters on critically appraising systematic reviews and practice guides, which are now an essential part of daily clinical practice. Other chapters of the book help set these skills in the context of clinical practice, clinical decision making, and health policy decision making.

So I assume if you have read this foreword, you will read the book (or indeed may have already read it!) . So what then? I would suggest you quickly move to regularly trying the methods. Keep a list of issues and questions that come up each week, and then aim to do searches and appraisals on some of the most important ones. If these turn out to be important, you might like to share your findings in a team “journal club” . But this shouldn’t consist of a haphazard scan of the journals in your library but rather a filtering and focus on important clinical issues. Evidence-based medicine is a tool for better decision making, and that needs practice. So I wish you well with this endeavor, and trust you will find how it benefits your own learning, your clinical colleagues, and-most importantly that your patients will receive better care.

Paul Glasziou
Professor and Director
Centre for Evidence-Based Medicine
University of Oxford, UK & Bond University, Australia

目 录

第一部分 循证医学概论

第一章 循证医学概论	1	五、评估结果的真实性	54
一、从流行病学到循证医学	1	六、评估结果的外推性	55
二、循证医学的发展和演变	5	七、依据证据进行决策	56
三、循证卫生决策	7	第五章 循证决策实例：心血管病药物预防策略背后的证据和逻辑	59
四、广义的循证医学	10	一、高血压的重要性	59
五、循证医学的启示和挑战	13	二、高血压的药物治疗策略	59
第二章 临床实践问题与临床研究方法	17	三、心血管病的综合预防策略	64
一、概述	17	四、确定开始治疗的心血管危险阈值	65
二、病因和危险因素及其研究方法	19	五、实施心血管病预防的综合策略	66
三、诊断试验准确性及其研究方法	26	六、我国心血管病预防策略中的问题	67
四、治疗效果及其研究方法	28	第六章 医学决策及其模式的演进	71
五、疾病的预后及其研究方法	30	一、决策的基本概念	71
六、药物副作用及其研究方法	32	二、决策的特征和分类	72
第三章 研究证据的收集、整理和传播	35	三、医学决策的目标和结果	75
一、证据的收集、评估和总结	36	四、医学决策模式的演进	80
二、证据演进的5S模式与证据金字塔	39	五、医学管理理念的演进	81
三、获取证据的策略	41	六、以病人为中心的服务	83
第四章 医学文献评估概论	45	第七章 临床指南和临床路径	87
一、确定临床实践问题	45	一、循证医学与规范化服务	87
二、检索有关研究	46	二、临床指南	87
三、文献评估的内容	50	三、临床路径	94
四、评估研究的结果	50		

第二部分 评估医学文献各论

第八章 如何解读关于诊断方法准确性的研究	104	四、解读疾病预后的前瞻性研究	120
一、临床情景描述	104	五、解读实例	125
二、诊断方法的准确性及其意义	104	六、研究预后的其他方法	126
三、描述诊断方法准确性的指标	105	第十章 如何解读关于防治措施效果的随机对照试验	129
四、解读诊断方法准确性的研究	109	一、临床情景描述	129
五、解读实例	113	二、防治措施效果评价及其重要性	129
第九章 如何解读关于疾病预后的前瞻性研究	119	三、评价防治措施效果的方法	129
一、临床情景描述	119	四、解读防治措施效果的随机对照试验	130
二、疾病的预后及其重要性	119	五、解读实例	135
三、研究疾病预后的方法	119	六、评价干预效果的其他方法	136

第十一章 如何解读关于治疗效果的随机**对照试验的系统综述**..... 140

一、临床情景描述..... 140

二、系统综述的必要性..... 140

三、解读治疗效果的随机对照试验的系统综述..... 140

四、解读实例..... 148

第十二章 如何解读关于治疗效果的、使用**替代结局的临床试验**..... 153

一、临床情景描述..... 153

二、替代结局及其意义..... 153

三、解读使用替代结局的临床试验..... 154

四、解读实例..... 158

第十三章 如何解读关于治疗不良反应的前瞻**性研究**..... 161

一、临床情景描述..... 161

二、不良反应及其重要性..... 161

三、研究不良反应的方法..... 162

四、解读治疗不良反应的前瞻性研究..... 162

五、解读实例..... 165

六、研究不良反应的其他方法..... 165

第十四章 如何解读关于治疗的经济学评价**研究**..... 168

一、临床情景描述..... 168

二、治疗的经济学评价及其重要性..... 168

三、治疗的经济学评价方法..... 169

四、解读医疗服务经济学评价的研究..... 171

五、解读实例..... 173

附录一 中-英对照专业词汇 (索引) 177**附录二 英-中对照专业词汇 (索引)** 180**附录三 循证医学基础英文读物**..... 183**附录四 临床实践与研究证据背离的干预措施举例**..... 185**附录五 常用网上循证医学资源及其主要内容**..... 187**附录六 如何估计自己病人的需治人数**..... 188**附录七 循证医学常用名词解释**..... 189

第一部分 循证医学概论

第一章 循证医学概论

Knowing is not enough; we must apply. Willing is not enough; we must do.

——Goethe (歌德)

循证医学是 20 世纪 90 年代以来医学界最炙手可热的话题，西方媒体称它为一项震荡世界的构想，一场发生在医学实践里的革命，正如抗生素的发现对医学的冲击一样，循证医学正在改变着沿袭千古的基于经验的医学实践模式。20 世纪是科学突飞猛进的世纪，如果说 DNA 结构的发现揭开了生命最深的奥秘，那么循证医学则是一场触动医学实践基础的革命。

20 世纪中叶，作为研究医学实践的方法论，现代流行病学开始兴起，其以后几十年的发展、应用和取得的成果，成为循证医学形成的原始动因。循证医学的核心就是关于利用流行病学研究结果进行医学实践的学问。因此，作为循证医学一书的开篇，本章将首先回顾从现代流行病学到循证医学的发展轨迹，以追溯循证医学的起源和了解其早期思想的特征，进而阐述循证医学的概念、范畴、意义、方法、应用以及其后的发展和演变，最后分析循证医学给医学带来的机会、启示和挑战。

教科书的目的是介绍一个领域的基本知识、原理、方法和技能。然而，在知识飞速更新和世界互联网高速传播信息的今天，一本教科书的使用寿命也变得越来越短。因此，本章也希望通过历史的回顾和未来的展望，为读者打开一个更宽广的视窗，使读者在学好基本知识的同时，能够体会一个学科变革的重要性和必然性，用发展的眼光看待一个学科，不断跟上学科发展的步伐。

怀疑随知识的增加而增加。任何知识都是不完善的，怀疑是一种必然，怀疑也是一种必要，怀疑是新知识产生的开端，而独立思考正是怀疑的开端。我们也希望通过一些鲜明的个性化的见解和分析鼓励读者勇于怀疑知识和独立思考的精神。另外，循证医学作为一个新生事物，它的内涵和外延还在不断发展和完善，因此，我们也希望读者能够以发展的眼光看待循证医学，把握甚至主动地参与它的发展过程，而不是简单地学习一些僵硬的概念和技能。

一、从流行病学到循证医学

(一) 古典流行病学的发展

直到 20 世纪初，人类的平均寿命一直徘徊在 30~40 岁以下，癌症和心脑血管病是罕见病，高血压、高血脂、糖尿病、老年性痴呆更鲜为人知，引起人类疾患和死亡的主要疾病是传染性疾病。在 14 世纪中期的鼠疫大流行中，约 30%~60% 的欧洲人口因此丧生。20 世纪初的西班牙型世界流感大流行导致近亿人口死亡。数千年来，与传染病的斗争是人类医学发展的主线。

造成这些疾病在人群中发生、传播和流行的原因是什么？探索传染病发生、传播和流行的因素是人类对疾病病因认识的开始，也是人类能够针对病因采取措施预防和控制疾病的开端。流行病学的英文是 epidemiology，epidemic 是流行的意思，epidemiology 就是关于疾病流行的学问，早期的流行病学就是探索传染病流行原因的科学，流行病学是人类与传染病斗争中产生的最早的学科之一^[1]。

英国麻醉医生约翰·斯诺 (John Snow) 对 1854 年伦敦霍乱爆发原因的调查，也许不是流行病学

家最早的探索，却是现有记载详细的早期流行病学调查范例。1853 年伦敦爆发了一场前所未有的霍乱流行，斯诺怀疑可能与饮用水有关。他比较了伦敦市中心不同水井周围居民的霍乱死亡人数，发现宽街水井附近的居民死亡人数远远高于其他水井区，从而提出了饮水可能与霍乱爆发有关的假设。基于这个推测，斯诺拿走了宽街水井取水的把手，使人们不能在那里继续取水，从而控制了宽街霍乱的流行，进一步提供了饮水可能传播霍乱的证据。

斯诺的研究有两个重要特征：一是对人体外部因素的关注，二是对不同特征人群的比较。斯诺是古典流行病学的先驱，通过对不同特征人群的比较来发现影响疾病流行的外部环境因素是古典流行病学的核心思想。这两个特征至今还是人们用来区别流行病学与临床医学和基础医学的主要方面。临床医学关注的是个体而不是群体；基础医学关注的是人体内部的和微观的世界而不是外部的和宏观的因素。细菌的发现为病因提出了新的假说，给流行病学的病因论提出了挑战，使医学开始关注传染病的直接病原体，并向人体内部的微观世界寻找疾病的原因。细菌学说的提出使医学开始向微观方向发展，微观研究的巨大成功很大程度上分散了人们对人群流行病学研究的兴趣，推迟了它在其他医学领域的应用，分割了临床和预防的联系。

针对外部病因采取措施预防和控制疾病形成了预防医学的基本思想，而用于探索外部病因的流行病学就是预防医学的基础，因为没有预先对病因的了解就无法预防和控制疾病。流行病学从群体的观念出发研究病因，预防医学从群体的观念出发控制疾病，群体的思想成了现今预防医学和公共卫生的核心思想。群体的疾病控制方法固然不同于临床个体病人的诊治。然而，群体的研究方法不适用于关注个体病人的临床研究却是一个长期的广泛的误解。直到 20 世纪中叶，由于在评估治疗效果问题上的突破，流行病学的群体思想和方法开始全面进入临床实践问题的研究，再次得到关注。

（二）临床流行病学的崛起

1799 年 12 月 4 日，美国第一任总统乔治·华盛顿因嗓子发炎，经放血疗法治疗医治无效，与世长辞。在生命的最后一刻，华盛顿总统对他的医生说：“请你们不要再费心了，让我安静地走吧。”足见放血疗法在当时医学实践中的地位和这位身经百战的将军对其有效性的怀疑。然而，当时的医学却没有可靠的方法来证明这项治疗是否真正有效。

1828 年，法国医生路易斯 PCA（Pierre-Charles-Alexandre Louis）用对照比较的方法，证明放血疗法（bleeding）治疗肺炎反而会增加死亡的危险。然而，放血疗法毕竟被奉为灵丹妙药用了几百年，一项研究远不足以彻底否定它，不足以阻止其使用。1923 年美国权威临床教科书仍然推荐放血疗法为治疗肺炎和心脏衰竭等疾病的常规治疗。也许更重要的是，由于当时科学的局限性，人们无法肯定地回答 Louis 两组之间死亡的差别是由于放血的作用还是两组之间其他因素（如年龄和病情）的区别造成的。这些因素的作用与放血疗法的作用交织在一起的现象在现代流行病学里叫混杂，混杂困扰着所有类似这样的对照研究。有记载显示，从 17 世纪开始，人们已开始使用对照研究评估治疗方法的效果，在之后的几百年里，医学在其他方面有了突飞猛进的发展，人们发现了细胞，发现了细菌，发现了病毒，又发现了可以克制这些细菌和病毒的疫苗和抗生素，然而却始终没有找到满意地解决人群对照研究中组间比较的混杂问题。

直到 20 世纪中叶，生物医学领域出现了两项 20 世纪最重大的科学突破，一项是 1948 年随机对照试验的诞生，另一项是 1953 年 DNA 双螺旋结构的发现。1948 年，英国医学杂志刊登了一篇题目为“链霉素治疗肺结核的随机对照试验”。这篇当时不太起眼的研究，用一种极为简单优美的方法，彻底解决了几百年来困扰临床研究中比较组之间不可比的问题，这个方法就是随机分组（random allocation）。

用随机的办法将病人分配到不同的比较组，就能实现比较组之间所有可能影响疾病转归的因素完全可比的梦想。随机分组的思想简单、朴素，简单得根本不像一个伟大的构想，丝毫没有许多科学思想那种不可思议的深奥，一个受过基础教育的人几分钟之内就能够理解它。随机分组的

方法又十分优美。它不须要收集任何资料，不需任何复杂的统计方法，甚至不需知道混杂因子是什么、有多少，随机分组会无选择性地平衡两组间所有可能的混杂因子。这种用随机分组的方法将病人分到各比较组来比较不同治疗作用大小的研究方法，叫做随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）。

随机对照试验很快就被医学界接受，并奉为评估医学干预疗效的金标准。60 年后的今天，在每一个像《柳叶刀》和《新英格兰医学杂志》这样顶级医学杂志里几乎每期都会看到随机对照试验的报告。以随机对照试验为研究方法的旗舰，研究临床实践问题的临床流行病学（clinical epidemiology）在 20 世纪后叶异军突起，对流行病学的发展和循证医学的产生发挥了巨大的作用。

（三）现代流行病学的形成

群体观是流行病学研究的核心。其实，任何科学研究都不可能通过对单个个体的观察而完成，规律的发现需在多个个体中重复观察和确认。因此，群体的研究方法不是流行病学特有的，也不是预防医学和公共卫生特有的，更不是预防医学研究与临床医学研究的区别所在。恰恰相反，群体的方法是一切科学研究方法的共性，临床研究也不例外。比如，看到一例出现黄疸的高血压病人决不能说高血压病人易出现黄疸或黄疸是高血压的特有体征。显然，肝病和黄疸的关系必然是在观察了很多病人之后得出的结论。任何有意义的临床发现都是建立在群体的观察和比较的基础之上。因此，在群体的概念上，临床实践和公共卫生的区别在于：临床实践将来自群体研究的结果用于个体病人，而公共卫生则将同一研究结果用于群体。其实，基础研究的对象也是群体，区别在于它们研究的不是人的群体，而是“一群”细胞、“一群”分子或“一群”动物。

正是群体思想和群体研究方法向临床的渗透，促成了临床流行病学的诞生，临床流行病学的成熟标志着现代流行病学的形成。20 世纪后叶，现代流行病学逐步成熟，成为“在人群中研究有关健康、疾病和医学实践一般规律的方法论”。不同于实验室基础研究，流行病学的研究对象（study subject）是人类，不是分子、细菌、病毒和实验动物，其基本研究单位是一个完整的个体，而不是他的一个部分，后者如器官、组织、细胞和生物学分子。作为研究方法论，流行病学本身没有临床和公共卫生之分，临床流行病学是流行病学理论和方法在研究临床实践问题中的应用。比如，随机对照试验既可以用于评估临床治疗的效果，也可以用于评估预防措施的作用；又如，病例对照研究常用于初步探索病因和危险因素，又可用于确定药物罕见的慢性不良反应。

如果把生物医学研究分为基础研究、转化性研究和应用性研究三类（图 1-1）。基础研究（basic bio-medical research）主要是关于机制的研究，是回答为什么的研究。转化性研究（translational

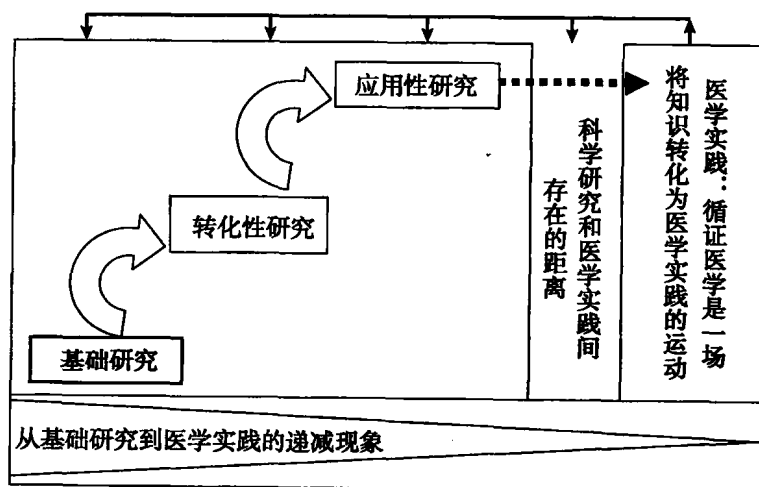


图 1-1 生物医学研究的分类和应用

research) 是将基础研究结果转化成可能用于医学实践的医学技术的研究, 是制药工业和医疗器械工业的主要兴趣。应用性研究 (applied research) 就是在人群中进行的、研究与医学实践直接相关的问题的流行病学研究 (表 1-1)。

表 1-1 医学应用性研究的特征

• 探索临床和医疗卫生实践直接相关的一般性问题 • 以人为基本 (或最小) 研究单位 (或研究对象) • 针对不同问题, 使用特殊的流行病学研究设计和方法 • 以重要的、相关的、病人关心的结局为研究变量 • 结果可以直接用于指导和改善医学实践和卫生决策
--

只有人群应用性研究的结果, 而不是基础研究和转化性研究的结果, 才能直接用于指导医学实践。比如, 乳腺癌相关基因的发现曾是基础研究的重要突破之一, 引起了《科学》和《自然》大量的报道。然而, 至今为止, 人们还没有看到如何利用这项惊人的基础研究的发现来改善妇女的健康。再如, 基础研究似乎已经肯定地证明, 维生素 E 可以通过“扑灭”人体内的过氧化物, 从而预防癌症的发生。维生素 E 作为预防癌症的有效方法, 已经作为公理写入了教科书。然而, 人群随机对照试验证明, 维生素 E 对健康人癌症发病的危险没有任何影响, 如果有什么作用, 很可能还会增加其危险。再如, 基础研究对利多卡因预防急性心肌梗死后室性心率失常的机制已经阐述得十分清楚, 然而随机对照试验证明, 利多卡因的确可以改善心率, 但很可能会增加病人死亡的危险。在应用性研究里, 对医学实践影响最大的莫过于随机对照试验。

至此, 流行病学已经成为研究医学实践问题的方法论, 其研究结果必将成为指导医学实践活动的基础^[1]。

(四) 循证医学的诞生

1. 科克伦的呼吁

到了 20 世纪 70 年代, 随机对照试验已被各个临床学科用来评估治疗措施的效果, 累积了大量的高质量的科学证据。然而, 研究结果仅仅在研究者之间轮转和徘徊, 似乎与医学实践无关, 与医生无关, 与决策者无关, 与病人无关。这些研究证据对医学实践影响甚微, 无效的措施继续广泛使用, 有效的措施迟迟不被采纳^[2]。英国流行病学家阿奇·科克伦 (Archie Cochrane) 看到了这些研究证据对医学实践的重要作用和意义, 指出整个医学界忽视了科学研究对医学实践重要的指导作用, 并提出了一个大胆的具有远见卓识的建议: 医学界应着手系统地总结和传播随机对照试验的证据, 并将这些证据用于指导医学实践, 提高医疗卫生服务的质量和效率^[3]。

英国卫生系统对此做出了积极的反应, 在世界卫生组织支持下, 在伊恩·查默斯 (Iain Chalmers) 的领导下, 以产科为试点, 开始收集和总结产科各种方法临床效果的研究证据。经过 14 年努力, 该研究于 1989 年完成, 结果发现 226 种措施中, 50% 的措施没有随机对照试验的证据。在具有随机对照试验证据的措施中, 40% 是有效的, 60% 是无效的甚至是有害的。

临床使用的很多治疗可能是无效的, 这个结果震惊了医学界。人们开始认识到, 临床经验不足以可靠地回答一项治疗措施是否有效这个医学最根本的问题, 一个国家和地区的医疗卫生系统如果是建立在大量无效的治疗措施上, 它不会充分发挥治病救人促进健康的作用, 也不可能提供高质量高效益的医疗卫生服务。医学必须系统地总结来自随机对照试验的科学证据, 淘汰无效的治疗, 所有新的医学技术投入医学实践以前都必须经过严格的科学评估。至此, 循证医学的思想萌芽已经形成。

2. 循证医学的诞生

进入 20 世纪 80 年代末, 更多的学者看到了科学研究对医学实践的意义, 并开始寻找将这些研究

证据转化到医学实践的方法和途径。至此,循证医学已呼之欲出。

1992年加拿大 McMaster 大学的一批临床流行病学学者以循证医学工作组的名义,在《美国医学杂志》发表了一篇题为“循证医学:医学实践教学新模式”的文章,第一次在重要医学文献里提出了循证医学的概念^[4]。该文指出,由于医学科学的迅猛发展,医生应不断地直接地从科学研究中学习新知识,要做到这一点,医生首先必须掌握检索、阅读、理解和应用研究报告的能力。然而,传统医学教育正好缺乏对这些知识和能力的培养,此文提出循证医学的思想,正切中了医学教育中这一缺陷,随后《美国医学杂志》又刊登了该工作组“解读医学文献指南”(Users' Guides to the Medical Literature)的30多篇系列文章,为之后的循证医学教育提供了重要的资源。与此同时,该文也预示“一种新的医学实践模式正在兴起”。

二、循证医学的发展和演变

(一) 早期循证医学的概念

循证医学的早期倡导者多是医学院校临床流行病学的教授,他们的专业特征决定了他们对早期循证医学方向的把握,其用意在于呼吁提高对临床医生检索、阅读、理解和应用临床(流行病学)研究文献的意识和能力,加强有关能力的培养,并明确提出注重培养以下四个方面的能力(图1-2):①在临床实践中,能够根据实践需要提出问题,识别需解决的问题的性质、特征和构成,并依此制定出检索文献的方案;②针对具体问题,选择合适的文献库,检索和收集现有最好的相关证据;③评估收集到的文献的方法学质量,判断结果的可信性,总结和解释研究显示的结果,并分析结果的外推性;④依据现有证据的提示,兼顾现有资源的多寡和病人的价值取向,制定出合理的处理方案。

(二) 对循证医学的批评和讨论

循证医学呼吁,在临床重要的决策问题上,应首先从科学研究中获取必要的知识,这个呼吁背后隐藏着一个重要的假设,即科学研究是回答医学实践问题最可靠的方法,而不是临床经验和依据病理、生理等医学基础知识的推理。大量对循证医学的讨论和批评正是集中在这个问题上。

医学实践历来强调从经验中学习,注重经验的累积,作为一名医生,从业时间越长,经验就越多,知识也就越多,权威也就越高。循证医学则认为,解决很多临床

实践问题,经验是必要的,但却是不可靠的或不全面的,不足以有效地指导医学实践而不犯错误,有组织的严谨的科学研究才是可靠的方法。因此,从科学研究中学习新知识应该是第一位的,经验只能用于弥补科学知识的不足。

循证医学所引起的科学和传统的冲突是明显的、尖锐的,因为循证医学意味着医学教育的改革,意味着医学实践模式的转变,意味着医学权威的重新定位。变革必然与现存秩序冲突,阻力是必然的,而且许多阻力甚至是非科学的、非理性的。

20世纪90年代中期,更多的学科更多的学者参与了有关循证医学的讨论^[5,6],针对循证医学的核心观点提出了批评和质疑,焦点多集中在对证据的定义和诠释:①如果说循证医学倡导的是基于证据的医学实践,那么过去医学的实践所遵循的是什么?难道不是证据吗?②如果说医学实践必须遵循研究证据,那么临床经验在临床实践中的作用将是什么?③基础研究的证据在临床决策中的作用是什么?④研究证据是平均的一般性的结论,而医生所面对的是一个具体的病人,平均的研究结果如何用来有效地指导个体病人的诊治?⑤当研究证据不存在时,如何进行循证实践?⑥证据是否等于决

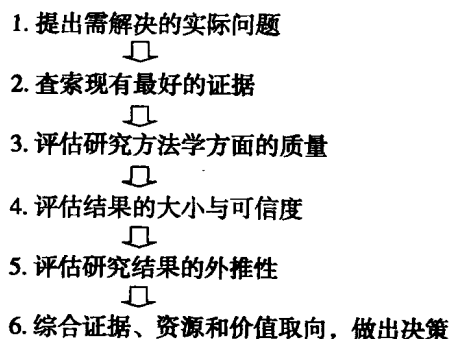


图 1-2 实施循证实践的步骤

策, 证据是否解决了医学决策的所有问题?

显然, 不可否认医学历来都是强调尊重事实遵循证据的, 且千百年来医学实践的主要依据是临床经验。据此推理, 临床实践经验也是证据, 医学历来就是基于证据的医学, 循证医学声称是一场革命, 革命何在? 然而, 该推理的问题在于对不同来源的证据等同看待, 一视同仁, 认为它们都是同样可靠的, 同样相关的, 同等重要的。显然这是一个错误的假设。不同来源的证据的相关性和可靠性决然不同, 科学研究是回答医学实践一般性问题最可靠的方法。当各种来源的证据都存在时, 决策必须基于最相关最可靠的证据。然而, 科学研究往往只回答了一些关键性的普遍性的问题, 在细节问题上最好的证据往往只有临床经验, 而且在很多情况下, 在关键性问题上的研究证据也是缺乏的, 这时临床经验就是研究证据最好的补充, 就是现有最好的证据, 实践永远只能基于现有最好的证据, 而不是未来最好的证据, 也不是理论上最好的证据。基础研究的发现不能直接用来指导医学实践, 但是当临床经验都不存在时, 只能依靠基础研究的证据的提示进行分析和推论, 协助决策。

比如, 研究显示抗高血压药物可以降低高血压病人心肌梗死和脑卒中的风险, 这是一个平均的一般性的结论, 但这不等于说每一个用药的病人都避免心血管事件的发生。哪些病人会从中受益? 哪些病人用不用药结果是一样的? 哪些病人可能会产生副作用? 在这些问题上, 研究证据往往是缺乏的, 只能靠医生的经验或其他的知识来判断。由于细节问题是普遍的, 经常发生的, 即使研究证据存在, 经验也是必要的, 只有具有丰富经验的医生才能在科学研究的基础上灵活变通, 因人而异, 做得更好。在很多情况下, 任何研究证据都不存在, 临床经验就是现有最好的证据, 这时有经验的医生也必然会做得更好。

人群研究产生的平均的一般性的结论能否用来指导个体病人的诊治? 回答这个问题, 需要了解问题一般性和特殊性的关系。比如, 研究显示抗高血压药物可以降低心脑血管病的风险, 这是一般性规律; 但是在临床治疗时我们很难预判受治的某个病人未来是否一定不会发生心脏病和脑卒中, 这是特殊性的问题, 是个性的问题。对一个个体的观察不可能得出一般性的规律, 一般性的规律都是多次重复观察的结论, 即观察很多人之后得出的结论。而将一般性的结论用于一个个体时, 个体可能存在特殊性, 即个体可能反映出与一般结论不同的结果。除非个体之间不存在差别和变异, 否则我们永远只能用一般性的规律指导实践, 依据经验判断和处理特殊性的问题, 却不能准确地预测个体可能发生的结果。

循证医学强调决策必须基于证据, 但并不是说证据就等于决策, 证据只是决策必须考虑的重要因素之一, 但不是唯一的因素。证据提供的是关于行动(如治疗)可能产生的价值(收益与损失之差)的预测。同任何其他性质的决策一样, 除非可支配的资源是无限的, 否则单单知道一项东西有用是不够的, 决策还必须考虑现有资源的多少和人们的价值取向。比如, 看到一辆漂亮的汽车时, 你知道汽车对你是有用的, 但你未必就会去买那辆汽车, 因为你的资源是有限的, 你只会去买那些目前对你最有用(即最有价值)的东西, 哪些东西最有价值是由你的价值取向或价值观决定的。同理, 证据显示抗高血压药物可以降低心脑血管病的风险, 一个病人未必一定会接受这个治疗, 的确很多高血压病人根本没有接受过任何抗高血压药物治疗。

当然, 部分对循证医学的批评出于非理性的原因。比如, 很多人不能理解更难以接受为什么从来不受重视的流行病学怎么突然成了治病救人必须倚重的基础。这些批评多出于人们对科学研究和循证医学认识的不足, 另一方面则来自于对现行医学实践模式的留恋。尽管如此, 这些激烈的讨论纠正了早期循证医学思想的一些偏颇, 充实和完善了循证医学的概念、内容和方法, 使更多的人接触了循证医学和流行病学, 对临床经验的意义和局限性有了更多的了解, 加深了对循证医学重要性和必要性的认识和理解。

另外, 很多医生完全赞同循证医学提出的从科学研究中吸取知识的理念, 而且已经开始这么做了。他们经常参加学术会议, 订阅医学杂志, 定期或不定期地利用 MEDLINE 检索和使用研究文献。对于这些医生来说, 循证医学似乎没有新意。