

(内部资料 免费交流)

醫學信息

MEDICAL INFORMATION

2014 年第 10 期

(总第 510 期)

1976 年创刊

卷首语 近年，循证医学理念在我国已迅速推广。而随着我国循证医学实践的开展，出现了一些认识上的误区及不足，需要临床工作者进行再认识和理解。围绕如何走出循证医学误区，更好地发挥循证医学对医学发展的推动作用，本刊采访了复旦大学临床流行病学/循证医学中心王吉耀教授。本期内容还包括转化医学专题、实践与思考、科教动态、新闻速读等。



上海市医学科学技术情报研究所

醫學信息

MEDICAL INFORMATION

1976 年创刊 2014 年第 10 期 (总第 510 期) 2014 年 10 月 25 日出版

主 管

上海市卫生和计划生育
委员会

主 办

上海市医学科学技术
情报研究所

编辑出版

《医学信息》编辑部

上海市建国西路 602 号

邮编: 200031

电话: 021-33262033

021-33262011

传真: 021-33262049

E-mail:

qbsyxxx@163.com

网 址:

www.shdrc.org

刊名题字:

王道民

主 编:

沈晓初 瞿介明

常务副主编:

张 勘

副主编:

王剑萍

编辑部主任:

王贤吉

编 辑:

杨 翎

上海市连续性内部资料

准印证 (K) 0663 号

目 次

专家访谈

走出误区, 更好地推广循证医学理念

——访复旦大学循证医学中心主任王吉耀教授

..... (5)

转化医学专题

发达城市领先建立转化医学服务平台的路径——上海为例 (二)

..... (9)

实践与思考

循证医学在临床实践中存在的问题和思考..... (12)

科教动态

关于举办病原微生物实验室生物安全培训班的信息..... (16)

医学伦理督导信息..... (17)

新闻速读 (18)

◀专家访谈▶

走出误区，更好地推广循证医学理念

——访复旦大学循证医学中心主任王吉耀教授



王吉耀教授、博士生导师。曾任复旦大学附属中山医院内科教研室主任、消化科主任。现任复旦大学校学术委员会委员、复旦大学上海医学院内科学系主任、复旦大学临床流行病学培训中心/循证医学中心主任、中华医学会临床流行病学学会前任主任委员、中国临床流行病学工作网主席、国际临床流行病学工作网 (INCLIN) 常务理事、上海肝病研究所学术委员会副主任、美国消化学会资深委员 (AGAF)、美国肝病学会会员及“Frontiers of Medicine”、复旦大学学报(医学版)、“胃肠病和肝病学”3本杂志副主编。

长期从事胃肠病及肝病的临床和研究工作。发表论著200余篇，SCI收录40余篇，包括发表在Lancet, Hepatology, J Hepatology 等国际著名杂志上。研究成果分别获国家科技进步二等奖、上海市医学科技一等奖、教育部科技进步二等奖、中华医学科技三等奖、上海市科技进步三等奖等10余项。授予发明专利三项 (第一完成人)。

随着循证医学 (EBM) 理念的推广，“循证医学”已经成为临床工作者耳熟能详的一个词汇。然而，在这个熟悉的词汇背后，却依然存在着人们对于某些概念的混淆、片面的理解及认识的误区。在临床实践中，我们究竟距离真正的“循证医学”还有多远？还存在哪些问题需要彻底弄清楚？对此，很多人似乎还并不了解。

今年1月，《英国医学杂志 (BMJ)》则发表了一篇题为“循证医学体系正在崩溃 (Evidence based medicine is broken)”的述评。其作者认为，“循证医学”常常强迫医生去做未必正确的事情，可能是导致过度医疗的推手。“一石激起千层浪”，此文一出瞬间引发无数争论。循证医学体系正在建立完善之时就受到诟病，并首次遭到如此强烈的质疑与挑战。那么，这个曾经被视为金科玉律的体系确实如此文所述，在走向崩溃吗？

带着关于“循证医学”的诸多问题，我们走访了复旦大学循证医学中心主任王吉耀教授，请她为大家答疑解惑。

正确认识循证医学，合理看待不同级别的证据

本刊：请您简单介绍一下循证医学理念及其发展过程？

王教授：循证医学强调临床医生运用当前所获得的最佳证据，与临床经验、患者的意愿相

结合, 给患者最有效的诊治措施和最准确的预后估计。因此, 循证医学是一种理念, 是一个将最佳证据、医生临床经验及患者需求和价值观3者结合, 从而对患者进行最有利的临床决策的过程, 而不是某一特定的内容。如果用3个圆圈分别代表最佳证据、临床经验及患者意愿, 那么3个圆圈交集所代表的就是循证医学。目前, 循证医学理念和方法已经从最初的临床医学逐步扩展到医疗卫生的其他领域, 涵盖了多种学科, 并形成了循证思维为主体的多个分支学科群。

从循证医学的发展来看, 临床流行病学的崛起, 促进了循证医学的诞生。循证医学需要运用临床流行病学研究提供的可靠证据来进行医学实践和卫生决策。1992年, “循证医学”术语首次出现。1993年, 成立了国际性组织——Cochrane协作网, 旨在通过制作、保存并传播医疗卫生领域干预措施效果的系统综述, 为医疗管理提供外来最佳证据, 帮助人们制定科学的医疗决策。目前, Cochrane协作网站在全球30个国家和地区共建立了14个中心和16个中心分支, 使循证医学理念系统化地向全世界推广。

我国在20世纪80年代派出了一批医生到加拿大、澳大利亚、美国等学习临床流行病学。这些医生回国后, 在1989年成立中国临床流行病学网, 1993年成立中华医学会临床流行病学学会。1996年, 由我首次将“evidence-based medicine”翻译成“循证医学”。1997年原卫生部批准了在华西医科大学成立中国循证医学中心, 1999年3月成立中国Cochrane中心。2004年, 复旦大学循证医学中心正式挂牌成立, 至今已有10年。

本刊: 请您谈谈您在临床工作中应用循证医学证据方面的体会? 我们应如何看待循证医学证据的级别, 并加以运用?

王教授: 循证医学是遵循证据的临床医学, 核心思想是医务人员应认真、明智、深思熟虑地把通过科学方法获得的最佳证据运用到临床决策中。然而, 临床决策又不仅仅是简单地把已发表的研究结果照搬到临床。医生在做出决策之前, 还需要从不同来源获取信息, 包括患者的临床资料、患者的要求、自己的临床经验、外部的规定和限制等。并不是证据说什么, 医生就必须做什么, 而是医生需要自己去评价证据是否正确、是否适用于自己的患者。综合了所有信息做出的临床决策每时每刻也都会发生变化, 这依赖于信息及决策者。在临床工作中, 每次出诊或查房之前, 我都会在UpToDate、BMJ Best Practice等国际专业网站查找证据的系统评价。根据这些证据, 再结合自己对于患者情况的分析去做事情。这其实就是运用循证医学理念进行临床实践。由于我曾经跟随循证医学创始人之一、我的导师戴维·萨基特 (David Sackett) 进行了1年的查房, 因此深刻理解了其所提出的循证医学理念的内涵。

当然, 对于循证医学证据强度的认识存在一个渐进的过程。开始, 国际上通用的证据分级标准中, 1类证据包括随机对照试验 (RCT) 的系统综述、大样本质量较高的单项RCT、全或无 (传统治疗全部无效) 是最真实的, 不需要再做进一步研究来证实, 临床上的推荐强度为A, 也就是可以直接运用于患者。近年, 循证医学工作小组提出了GRADE质量测定标准, 以评估证据分级水平和推荐意见的强度: 即使是RCT, 如果研究中存在严重或非常严重的缺点, 证据强度会降低1~2级; 而即使是观察性研究, 如果存在较强或非常强关联的直接证据, 证据强度也会升高1~2级。因此, 不同级别的证据在推荐运用于患者时, 要根据具体情况加以考虑, 并

不是说某一个级别的证据就一定是最好的。虽然, RCT被认为是评价临床干预最有价值的资料, 但并不排斥其他研究方法。在某些情况下, 尤其是病因学研究中, 运用RCT既不可能, 也缺乏伦理道德, 必须改用其他方法来观察。一个好的队列或病例对照研究比一个设计很差、且执行过程中存在较多缺点及解释结果也很差劲的RCT可能要好得多。

消除循证医学实践中存在的误区和不足

本刊: 请您谈谈循证医学对于临床实践模式带来的影响? 目前, 主要存在哪些误区?

王教授: 循证医学的确改变了我们的行医模式和理念, 并对改善人们的健康做出了巨大的贡献。目前, 循证医学的临床应用主要在于临床决策。作为专业人员, 医生总希望提供最好的治疗; 作为患者, 也总希望获得最好的治疗。只有了解一种干预措施是否真正有效, 并很好地权衡了不同治疗或诊断方案的风险和收益, 才能提供更有利于患者健康和利益的、科学的临床决策。实践循证决策的过程包括以下6个步骤: 提出需要解决的临床问题, 并转化为可以回答的科学问题; 进行文献检索, 筛选出能回答科学问题的证据; 找到一个能回答这个问题最好的研究证据, 测定其作用大小和结果精确性; 评价该证据真实性及找到引起错误结果的偏倚来源; 如果该证据可靠有效, 考虑如何将结果用于自己的患者; 最后进行后效评价, 检验方案实施后的临床结果。

目前, 存在这样一种现象。某些药厂把循证医学作为幌子, 以循证医学的名义做他们自己需要做的事情。比如, 他们称某种药物的证据是RCT, 就推荐患者必须要用这种药物。其实, 患者完全可以不这样去做。因为, 尽管RCT所提供的证据可信度最高, 但也不意味着根据某个RCT结果治疗患者就是循证医学。首先要对RCT的质量进行评估, 而前瞻性队列研究也可能是高质量证据。同时, 还应考虑患者的获益程度、经济状况等, 最后做出是否适用该药物的决策。此外, 某些药厂只是宣传对自己有利的临床试验的阳性结果, 过度放大最佳证据; 抑或根本就是宣传缺乏科学性的证据, 这些研究往往重复多次发表、选择性发表利于药厂的结果, 不发表不利于药厂的阴性结果和药物不良反应。由此可见, 某些药厂只是在炒作循证医学, 并想利用循证医学去绑架医生, 绑架专家。这种现象也就是BMJ那篇述评所提到的情况, 但我并不完全同意其作者的观点。我也立即针对这篇文章写了“Evidence-based medicine will not be broken”在线发表在BMJ open上。我认为, 这种现象并不是循证医学本身的问题, 而是那些炒作的人的问题, 真正懂得循证医学理念的人是不会被某些药厂误导的。同样, 如果我们能用好循证医学证据, 真正按照循证医学理念进行临床实践, 也不可能造成过度诊断、过度治疗等, 反而会以最少的花费做最好的事情。循证医学决策包括患者的感受和所想, 如果某种操作引起患者感觉不适, 那么医生就应该考虑这种操作是否合理了。这也就是循证医学所要讲的东西, 即临床诊疗结果不仅要看肿块是否切除了, 还要看患者的生活质量是否提高。我们对患者做出的所有决策必须“以患者为中心”, 应该找到最佳证据、根据医生最好判断、结合患者最佳状况进行临床实践。我想, 循证医学做好了, 医患矛盾也会减少很多。证据并不等同是循证医

学,循证医学是一种理念和做法。

本刊:近年,我国一些学者热衷于发表荟萃(Meta)分析文章。请您谈谈对此现象的看法?

王教授:正如前面所说,在循证医学的推广过程中,临床医生还存在很多概念上的混淆和认识的误区。我们也发现,尽管现在有一些医生时常把“循证医学”这个词挂在嘴边,但其实只是认为写“循证医学”的文章好发表,可以有助于自己升职称。他们把概念都搞错了,他们所谓“循证医学”的文章实际上就是meta分析。循证医学和meta分析完全是两件事情,不可混淆。

我们做meta分析的目的是为了要做某项课题研究,必须收集资料,了解已经做到哪种程度。只有方法学正确的meta分析结果才是可信的证据。而国内有些人却不是基于这些原因做meta分析,只是认为这是发文章的捷径,为了做而做。他们往往不是本专科医生,对该专科知识也不甚深刻了解,却自定一个题目。既不去Cochrane注册,也无专科医生指导就收集文献。收集的文献还以国内为多,在研究设计上也存在较大问题。如果进行meta分析时,没有严格的纳入标准,没有对纳入研究进行质量评定;或者虽然进行了评定,在评分时已知文章质量很差,但最后还是把这些质量较差的文章结果综合起来,得出一个结论,将造成“垃圾”进,出来也是“垃圾”的情况。这种情况是相当危险的。因此,我也呼吁国内学者不要将时间浪费在做低质量的meta分析或系统综述上,而应把精力花在根据临床需要,设计和实施大样本高质量的临床研究上,以提供可信的证据。

加强循证医学实践,发挥其对医学的推动作用

本刊:您认为循证医学在研究型医院建设中的作用是什么?

王教授:循证医学在研究型医院的发展中也可大有作为。循证医学是进行临床研究的,而研究型医院必须开展临床研究。因为有了临床研究才可能发表好的文章,在国际上才会被认可,人家才会跟着学和做。所以,在临床工作中,应充分利用好患者的资源,可以留心设计观察性研究或者RCT研究,用这些方法去制造出好的证据。

本刊:请您谈谈临床工作者在将循证医学证据运用于临床时还须注意哪些问题,如何才能进一步加强循证医学实践?

王教授:循证医学理念与临床实践紧密结合,每位医生每天在给患者做诊疗过程中就要用到循证医学理念。循证医学理念包括3个方面:最佳的证据、患者的意愿及医生的临床经验。如果仅说证据就等于循证医学是很片面、不正确的。证据要依靠医生去做决策,结合患者自身状况、了解患者需求和经济情况,最后给出最好、最合理的诊疗措施。现在,好好去理解什么是循证医学、并且好好去做的医生太少了。很多医生也只是人云亦云,自己不作判断,仅听信药厂说好的东西就当作循证医学的证据。因此,我们还必须把真正的循证医学理念更好地进行推广,尽可能避免循证医学实践中的各种误区,把正确的东西认识清楚,错误的东西彻底否定。希望大家不要再是为了达到个人的某些目的而去使用“循证医学”这个名称!

(市医情所 杨翎 整理)

◀转化医学专题▶

发达城市领先建立转化医学服务平台的路径——上海为例 (二)

张 勤 上海市卫生和计划生育委员会科技教育处

三、上海转化医学研究体系的前期铺垫

全国卫生科技“十二五”规划中提出,以转化医学为核心,大力提升医学科技水平,强化医药卫生重点学科建设。上海研究型医院和临床医学中心的前期建设,已逐步建成了相关临床大样本库及研究队列等,奠定了上海转化医学发展的基石。上海卫生系统在制定“十二五”规划时,充分考虑了转化医学研究。在上海市卫生局设立的科技发展项目中,除原有的面上项目、青年项目外,还增加了转化医学专项并相应予以加大力度资助。除临床领域外,还特别关注预防医学、公共卫生领域的转化医学,及时将研究成果转化为卫生政策。在上海市公共卫生三年行动计划(2010-2012)中,就以能力提升为目标,重点突出对常见多发疾病的社区干预措施研究和推广应用。

1. 建设研究型医院

上海在卫生“十二五”规划中提出了建设若干所临床和基础医学研究紧密结合、转化医学机制完善、临床新技术不断涌现、疑难重症诊治技术优势明显的现代化研究型医院的任务。研究型医院是医疗、教学和科研功能并重的综合性医院或专科医院,是区域、国家卫生科技发展规划的落实单位,是地方或国家的重大、重点研究项目的依托单位。研究型医院应根据医学模式的转变和疾病谱的变化,以解决社会重大健康问题为己任,以临床需求驱动原始科技创新。通过有目的地组织和开展基础研究、转化研究和应用研究,阐明疾病的发病机理、流行病学特征、三级预防方案,占据业务水平与学术地位的双重制高点,源源不断产生医学创新成果并推广应用,从而实现医院的可持续发展,成为上海建设亚洲医学中心城市之一的标志性医院。

2. 建设临床医学中心

临床医学中心设置在三级医院的优势特色学科,鼓励通过内联外合的工作机制实现多学科交叉整合,充分借助有关高校和科研院所的力量,以人类发病率高、死亡率高的重大疾病为研究重点,开展临床和转化医学研究,建立临床试验基地网络和临床研究技术支持和服务平台,开发评价和验证疾病发病机制、流行病学、早期诊治、药物治疗、个体化治疗等技术和方法,使最新的诊疗技术以群众负担得起的方式尽快用于临床实践,实现实验室与病床间的双向紧密联系。在相关专业公共卫生机构,可建立类似的转化医学研究中心,促进有效的防治手段从实验室尽快走向预防工作实践。临床医学中心将成为上海建设亚洲医学中心城市之一的标志性学科。

3. 建设上海医学科学研究院

组建上海医学科学研究院,可高效整合上海医学研究的各类资源,有利于实现在转化医学理念指导下对重要疾病的集成攻关。组建的模式为“虚实结合”：“虚”指遴选网络实验室、E-研究院、协约研究所等方式,以项目为纽带,整合本市现有的市级医学研究所、卫生部重点实验室、教育部重点实验室、临床医学中心和重点学科,而“实”则指上海医学科学院作为管理平台,提供资金、设备、数据库等各类科研资源及科研管理服务。同时,作为开放的平台将向长三角、全国乃至全世界开放,广泛开展国内外合作,整体提升上海的医学研究能力。

以上海医学科学研究院的协约研究所等机构为主,筹建不通类别的生物样本库。生物样本库是众多重要科研成果快速产业化、应用到临床,实现“转化医学”的重要保证。要利用我国人口资源优势,建立符合国际认证要求、标准统一的信息和生物样本收集、共享和质量保证体系。应搭建平台,统计学设计与分析、数据处理、系统评价、荟萃(Meta)分析、经济评价、临床试验、流行病学调查与分析、合作与管理模式、人才培养培训等。

四、上海转化医学研究体系的建立

在没有专门的机构负责适宜技术推广的时期,上海市以往的模式仅局限在各单位内部,医院、科研院所的科技创新在早期缺乏风险投资,中期缺乏孵化基金和基地,成功的技术团队遇到有实力、有眼光的企业家具有一定的偶然性,医学家所在的组织机构无暇或难以有效组织管理和提供服务,医学家与企业家的合作缺乏规范,发生纠纷缺乏调停机制,医学家容易成为利益受损一方。这些弊端导致:上海市医疗卫生领域大量的智力劳动凝结为论文、样品等滞留在各医院、临床医学中心、医学研究院所内。

为促进转化医学研发水平提升以及先进适宜技术的推广应用,上海市医学科学技术情报研究所于2011年成立了由政府主导、行业性、技术推广与转化并重,常年设立、开放的产学研用公共服务平台,即上海医药卫生技术转移服务平台。该平台能推导医学科研成果或适宜技术持有人与其他医疗机构、企业之间的围墙,搭建供方与需方的沟通平台,使具有市场眼光的医学家与具有科技眼光的企业家结成联盟,形成立足上海、面向长三角、辐射全国的“医药卫生技术转移平台”。业务范围包括专题讲座、会员沙龙、成果展示、信息发布、专业培训等活动形式,促进医药科技成果需求方、提供方、投资方、中介方之间的沟通、交流与合作;通过培训等方式,促进和培育医药领域科技成果交易经济人才队伍的成长;编印会刊、学术刊物及书籍。工作内容为大力组织卫生技术评估,积极遴选和推广一批先进适宜技术,提高基层社区卫生服务能力,逐步建立具有上海特色的先进适宜技术推广模式和体系,为城乡居民提供优质、合理、安全的医疗技术。拟在2011~2013年三年期间,推广80个先进适宜技术项目,加强培训和宣传,推广专利管理工程师和专利代理人的培养,普及专利工作者证书培训。

五、上海转化医学研究和管理的未来路线设计

1. 倡导转化医学研究

近年来基础和临床研究的论文每年都有一个显著的增长,但研究成果很少能应用到临床中。针对这一状况,应该提高临床医生和研究者转化医学的理念,鼓励对转化医学有兴趣的临床学生在完成学位过程中,积极参与基础研究,调动临床医生进行科学研究的积极性,推出新的专利或产品。针对卫生部门、医疗机构、医学生、医生和患者,建立教育培训体制,长短期培训相结合,可有短期几天的针对临床医生的短期培训,也可有 2~3 年的博士学位课程。

2. 畅通转化研究资助渠道

“医生是树叶、医院是树干、基础研究是树根”。重视基础研究的重要性,调动一切力量,推动医学成果转化。目前科学研究片面崇尚科学知识的深度和精细性,而牺牲其广度和综合性;基础与临床研究领域被划分成数量如此之多,相互间的篱笆又过于严实;转化医学中心应该是学院、医院、研究所、公司各个层面的合作,争取获得政府持续性支持,甚至设立转化医学相关基金用于推动转化历程。

3. 探索推进转化研究的系统建设

我们认为转化机构过大和过小都不合适,可以向法国的 INSREM 学习建立一个转化中心,促进各种资源的整合和运用。建立主要责任人下的管理委员会制度,该管理委员会决策生物统计、实验设计、转化方案运作等多项工作;多类型平台同时运行,如综合型平台和主题平台。具体的说,如肿瘤转化平台就是主题平台,而药物基因组学就是综合型平台。转化医学平台应有以下功能:团队设计实验的能力,确立新靶点,建立标准化动物模型,发现新的安全生物标志物,研究设计精细的人体试验,分析新药结构,评估后制定新的诊断与治疗策略,具有临床执行能力。这一系列功能可借助于医院或学校的中心实验室完成。

(未完待续)

《实践与思考》

循证医学在临床实践中存在的问题和思考

陈世耀 练晶晶 李 莹 复旦大学附属中山医院内科教研室, 复旦大学循证医学中心

一、循证医学与临床实践

循证医学 (evidence-based medicine, EBM) 系遵循证据的临床医学。其目的是为了临床医疗决策的科学化。循证医学不同于以往的医学实践, 其是将最佳证据与医师的临床经验及患者的需求和价值观三者结合起来, 对患者进行最有利的临床决策的过程。

循证医学临床实践的过程包括: 提出临床问题, 进行文献检索, 文献评价, 应用于临床实践与后效评价。在临床实践中, 发现临床问题, 并将临床问题转化为科学问题, 不仅是循证实践中文献检索的依据, 更是开展临床研究、建立循证医学证据的基础。

当需要了解某一疾病的进展或者处理方法时, 如局部进展期胃癌的处理, 可以通过阅读一般综述。一般综述通常能提供针对该患者一般问题的更多信息, 包括如何明确诊断并选择合适的方法 (如增强 CT) 进行正确的分期; 有哪些处理方法 (如直接手术治疗、术前辅助化疗 + 手术治疗、术前放疗等); 不同处理方法各自的优缺点是什么。

当我们需要为患者选择具体处理方法时, 系统综述 (Systemic review) 或者荟萃分析 (Meta 分析) 能够提供针对性证据。特定的问题是: 针对局部进展期胃癌患者, 与单纯手术治疗相比, 联合围手术期化疗可否带来更多获益 (延长生存期), 即 PICOS 原则, 包括 (1) 患者和 / 或疾病状况 (Population, Patient and/or Problem): 局部进展期胃癌患者的处理问题; (2) 治疗干预 (Intervention), 有时候是暴露 (exposure): 联合术前化疗。(3) 比较 (Comparison): 与单纯手术治疗比较。(4) 临床的结局 (Outcome): 手术切除率, 1~5 年生存率。(5) 研究类型 (Study): 可以查找的文献或者开展的研究, 包括随机对照试验 (RCT) 及 Meta 分析。

二、循证医学证据产生的基础: 临床研究

循证医学最新最佳证据来源于大样本、多中心随机对照研究, 系统综述或 Meta 分析, 临床实践指南等。系统综述和临床实践指南均基于高质量的临床研究。临床研究主要指以患者为主要研究对象, 以疾病的诊断、治疗、预后、病因为主要研究内容, 以医疗服务机构为主要研究基地, 由多学科人员共同参与组织实施的研究工作。临床研究的主要目的在于探索疾病发生、发展的规律。临床流行病学是产生最佳临床研究证据和评价研究质量的方法学基础, 其为高质量临床研究提供从设计到实施到结果分析的方法, 从而产生最佳的临床研究证据。

临床研究与基础研究最大的区别是研究条件受临床工作平台限制。临床研究的步骤包括发现临床问题, 形成研究假设, 设计研究方案, 实施研究项目, 分析研究数据, 合理解释结果,

最终为了解决临床问题。根据研究目的不同, 临床研究可以分为病因与危险因素研究, 诊断试验评价, 预防与治疗效果评价, 预后及预后因素研究。不同的临床问题需要不同的研究设计 (表 1)。合理的临床研究设计, 正确的研究实施与过程管理, 科学评价临床研究结果是保证实施高质量临床研究的基本原则。

表 1 临床问题与最佳研究设计

临床问题	最佳的研究设计
疗效评价	RCT(随机对照研究)
治疗的不良反应	大样本人群观察及报告
诊断或筛查试验	与金标准进行盲法比较
预后评价	队列研究
无法进行 RCT 或有伦理问题的疗效评价	足够长、明确终点的队列研究
暴露不良环境的危害	巢式病例对照研究

三、循证决策：理想与现实之间的距离

以最佳的循证医学证据指导临床实践的过程, 即循证决策。决策依据除了来源于临床疗效研究, 即以临床疗效与不良事件为结果变量的研究 (是否有效、疗效多大, 有无不良反应, 是否适用于我的患者), 还来源于临床经济评价和临床决策分析研究, 即同时考虑临床疗效、生命质量与成本效果等结果。

科学的循证决策, 需要在现有的证据下权衡不同的临床治疗或诊断方案的风险 (risks) 和收益 (benefits) 后做出。决策发生在临床实践的全过程中, 不仅诊断和鉴别诊断需要决策, 是否接受处理、接受何种处理、如何处理等同样需要决策, 目的是更有利于患者的健康。理想的目标是用最小的成本花费, 让患者有质量存活足够长时间, 获得更好的疗效。而现实的情况是花费较多成本, 而患者低质量存活且时间有限。理想的临床决策与决策现实之间的差距体现在以下几个方面: (1) 证据本身的科学性不足: 研究的科学性取决于研究设计方法是否合理, 研究过程管理和数据采集是否准确, 研究结果表达是否确当。即使科学性很高的研究结果, 临床应用中仍然有失败的概率存在。即最佳证据存在患者选择性, 实际个体化治疗困难。(2) 结果的大小: 结果仅有统计学意义, 临床意义不显著; 仅有临床结果 (疗效与不良反应), 缺少经济学结果、生命质量评价; 仅有中间结果而非最终结果, 仅有短期结果而非长期结果等; (3) 人群代表性: 临床实际与证据不符, 如存在证据缺失, 不具有适应证, 应用人群存在禁忌证, 存在影响疗效的合并症, 特殊人群 (老年、肝肾功能不全等), 证据本身外推困难等。(4) 实施证据的条件不具备: 医疗机构未开展相关检查; 患者价值取向差异; 患者不耐受、不依从等。

1、RCT 的局限性

RCT 论证强度最高, 最真实地反映所研究药物的临床疗效和不良反应, 既是金标准, 也是循证医学证据的主要来源。但是 RCT 存在一些致命弱点, 其研究对象入选标准和排除标准很严格, 病例选择性高, 提高了研究对象的同质性, 提高了研究结果的科学性, 但人群代表性较

差, 研究结果普及推广的范围和价值受到限制; 有关不良事件的观察仅局限在很小范围; 且研究设计多用于治疗性研究, 病因学和诊断学研究多不适用。RCT 成本高, 实施过程困难, 对观察结果常常缺乏统一的评价标准, 不同研究缺乏可比性。同时, 当前临床研究整体质量有待提高, 尤其我国的临床研究质量普遍低下。

鉴于 RCT 的局限性, 为求临床研究贴近临床实践, 改进临床实践提供有价值的科学证据, 更多更新的临床研究设计根据患者实际的病情和意愿选用药物或其他治疗措施开展长期评价, 而不是采用随机的方法来安排对受试者的干预和用药, 并注重有临床意义的结局指标, 对实效资料进行系统评价和整合, 总结证据以供使用, 其目的是为患者、临床工作者和其他决策者发展与传播循证信息, 满足他们对不同特定条件的患者选择何种干预措施效果最好的需求, 从而改善医疗服务结果。

开展临床注册研究 (multicenter clinical registries): 临床注册研究是近期国内外学术界兴起的一种新的临床研究形式, 其采用多目标、多任务、多中心研究的设计方案, 与目前单一目标的临床研究方案完全不同, 有很强的挑战性。临床注册研究的本质是利用信息科学技术将多家医院中具有某些同质性特征的病例资料整合起来, 形成一个虚拟的多中心研究平台。临床注册研究得益于信息科学技术的发展, 其出现为多中心临床研究提供了一种新的形式, 为拓展临床研究的空间、时间和范围提供了新的机遇。

开展比较效果研究 (真实世界研究, Real world Research, RWR): 在真实临床情况下, 对不同干预措施和干预策略 (包括药物、手术或其他诊疗方法) 在预防、诊断、治疗和疾病监控方面的利与弊进行比较, 对实效资料进行系统评价和整合, 总结证据。表 2 显示了比较效果研究与 RCT 研究特征差异。

表2 理论疗效研究 (随机对照临床试验) 和实际疗效研究 (比较效果研究) 的特征

	理论疗效研究 (效率, efficacy)	实际疗效研究 (效果, effectiveness)
研究状态	临床试验—理想条件下	临床实践—实际条件下
比较组	治疗组与安慰剂组比较	多种治疗选择, 互相比较
研究人群	患单一疾病的患者	全体, 包括合并症、联合用药等
应用人群	实际使用人群可能会被排除	一般不对研究对象做任何限制
结果测量	通过测量替代终点、生物标志物等评估短期效果	通过测量临床状况改善、生命质量、残疾、死亡等指标评估长期效果

2、临床指南的局限性

原始的临床研究, 无论是病例对照研究、队列研究, 还是 RCT, 虽然能够不断更新, 但其样本量较小, 人群代表性不强; 虽然来源广泛, 容易获得, 但需要临床医师进一步评价。尽管 Meta 分析克服了上述缺点, 但常常针对某个特定的临床问题, 缺少对患者从诊断到治疗的综合处理, 不能从整体上指导临床实践。以循证医学为基础的临床指南收集和应用了最新多中心 RCT 所获得的研究结果以及 RCT 为基础的系统综述, 但并非所有临床问题都能收集到有关

RCT 和系统综述的研究结果, 临床指南的形成尚需要纳入专家的意见。据估计, 现有的临床指南多达数十万个, 对这些指南应当进行严格的评价, 达到优胜劣汰的目的。我们在利用指南的同时, 要评估指南的科学性、时效性、地区性。因此, 依据临床指南作出的处理决策, 并不总能满足临床需要。对于具体的临床问题, 尚缺乏真实世界临床研究、临床经济评价研究、临床决策分析研究的证据。

开展卫生经济学评价: 同时比较两种或者两种以上的措施, 在资源消耗之后获得的效益或者效用差别。常用的临床经济学评价方法为最小成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析。开展临床经济评价, 应用经济学的原理评价临床诊断、预防和治疗技术与措施的经济学效果, 找出影响合理利用有限资源的因素, 指导临床医生在临床实践中作出决策。临床医生在选择一项医疗措施的时候, 不仅要注意其临床结果, 如有效率、治愈率、敏感性、特异性, 更需要注意提高患者的生活质量以及所花费的医疗成本。尤其对于发展中国家来说, 健康投入占较低的国民生产总值 ($< 5\%$), 卫生资源短缺就更为明显, 所以必须对资源用于哪些项目作出选择, 并在考虑成本和效果的情况下作出更合理的决策。

开展决策分析研究: 临床决策分析是帮助临床医生做出临床决策的定量统计分析方法, 它强调决策过程建立在有效的科学证据的基础上, 综合多种信息, 如临床疗效、不良反应、生命质量、成本效果、患者依从性等, 应用科学方法分析评价各种备选处理方案, 最终确定对患者最有益的临床选择。决策也体现在临床处理疾病的每个过程中, 通过决策分析为患者选择最佳诊断措施, 如是否进行该项检查或者是否选择该方案治疗, 避免模糊和经验的处理方式, 使临床决策更科学, 患者利益和社会利益最大化。临床决策需要考虑方案的有效性、安全性、易接受与成本效果等因素。当这些因素发生变化时, 决策分析的结论也随之变化。如患者的一般状态改变、合并的疾病改变, 治疗措施的成功把握度等均可能影响最终结果。因此, 循证决策需要结合循证证据、价值观及患者意愿等因素。将决策分析研究深入到个体化水平, 群体决策分析的循证医学证据越具有个体化处理的价值。个体化水平反映了循证决策的理想与现实之间的距离。

四、小结

总之, 循证医学理念尚未在临床广泛普及, 尤其是在基层医院, 很多临床医生对循证医学的理念尚不完全清楚, 医疗决策仍以个人经验为主。临床医生虽然知道要以最新的证据指导临床决策, 但缺乏必要的临床流行病学、统计学、卫生经济学等知识, 获取最新证据, 文献检索知识、技巧以及相关资源获取方法缺乏, 对文献及证据评价的能力不足, 也是影响循证医学证据在临床实践中应用的因素之一。同时, 国家对临床研究的重要性未得到充分重视, 经费投入不足, 适用中国人群的证据, 包括注册临床研究、经济学评价、比较效果以及决策分析等更有效的证据不足, 是当前循证医学发展中面临的重要问题。相反, 在市场经济的影响下, 部分专家和厂家对现有证据的不当解读和片面宣传也是循证医学推广应用面临的困惑。因此需要切实提高临床医生对循证医学理念的理解、加强循证实践中证据的科学评价和正确应用。

《科教动态》

关于举办病原微生物实验室生物安全培训班的信息

为了进一步加强病原微生物实验室的生物安全管理,提高生物安全意识,由市卫生计生委科教处主办、上海市预防医学会承办的两期病原微生物实验室生物安全培训班分别于 2014 年 9 月 25-26 日及 9 月 28-29 日在上海市第十人民医院举行。张勘处长出席开幕式,并讲话。他强调要进一步增强病原微生物实验室生物安全意识,加强实验室生物安全管理和质量管理,并对生物安全培训和实验室生物安全工作提出了具体要求。

本市病原微生物实验室生物安全培训分类分层组织开展,由市疾控中心对疾控条线工作人员开展培训,由市卫生计生委卫生监督所对卫生监督条线人员开展培训,由临检中心对医疗机构新进实验室负责人和检验科主任开展培训,由市科教处组织高校、研究机构的中心实验室、专科实验室和民办机构与体系外实验室人员进行培训。来自本市二级病原微生物实验室的负责人和专业技术人员 420 人(第一期 195 人,第二期 225 人)参加了本次培训,其中高校实验室、民办医疗机构实验室以及卫生系统以外的病原微生物实验室约占 30%,一、二级医疗机构的实验室占 50%。



张勘处长讲话并授课



培训班学员认真听讲

本次培训请到市卫生计生委科教处、市卫生监督所、市疾控中心及市临检中心的 8 位专家,在去年培训的基础上增加和强化了新的章节,分别是化学危险品管理,埃博拉病毒相关知识。主要包括病原微生物实验室生物安全概论、安全管理体系、化学实验室安全管理、生物安全法律法规、实验活动危险度评估、应急预案和演练、埃博拉相关知识、菌(毒)种和样品的管理与运输;生物安全实验室的设施设备要求,个人防护设备、操作技术规范与健康监护和实验室认可。根据国家卫生计生委科教司的部署,在培训班开展了“埃博拉病毒感染生物风险评估和风险控制”专项培训,并将相关视频上传至上海市医学科学技术情报研究所科教平台,供医疗机构开展学习。

培训结束后，对学员进行考核，今年的考试出勤率达到 99%。随后，还将根据考核成绩发放培训合格证书和继续教育学分。在培训效果评估中，绝大多数学员对培训内容满意，纷纷表示培训对提高生物安全意识、规范日常工作行为很有帮助。

（市卫生计生委科教处）

医学伦理督导信息

上海市卫生计生委科教处与上海市医学伦理专家委员会于 10 月 14 日、16 日、21 日及 23 日对本市瑞金医院、长征医院、岳阳医院、五官科医院等 8 所医疗卫生机构的伦理委员会工作进行了督导。本次督导主要针对机构伦理委员会的组织状况情况、伦理委员会的管理规范、伦理审查工作的管理状况开展、伦理教育与培训、存在的问题及对策建议等方面进行全方位考察和指导。各家医疗卫生机构就现运行情况、存在的问题及对策建议等，对机构伦理委员会工作情况进行了汇报和分析。本市医学伦理专家对各单位伦理委员会工作的开展情况及遇到的问题进行提问和交流，对医院的伦理工作进行点评并提出详尽的指导意见。市卫生计生委根据医院伦理委员会工作开展情况及专家的督导意见，整理分析本次医院伦理委员会工作督导情况报告，并进行书面意见反馈，对推进本市医疗机构伦理委员会规范建设起到了积极的作用。

（市卫生计生委科教处）

◀新闻速读▶

我国医疗器械产业外部环境良好 近几年,我国高度重视与金砖国家的交流合作,虽然相关医疗器械出口贸易尚处于开发阶段,贸易额较小,但是这一领域极具发展潜力。数据显示:2014 年上半年,我国医疗器械贸易总体表现平稳,相关进出口总额 167.9 亿美元,同比增长 6.1%。其中,医疗器械出口额 92.9 亿美元,同比增长 3.15%,出口增势明显放缓;进口额 74.9 亿美元,同比增长 10.01%。医院诊疗用品是我国医疗器械贸易主要产品,占 56.2% 的贸易份额。未来 5 年将是我国医疗器械产业发展的关键期。

9 月 25 日《中国医药报》

中药饮片行业发展隐患亟待根除 近期,国家食品药品监督管理总局对大批中药材进行抽检,披露了一大批中药饮片染色等质量问题。有关统计数据显示,中药饮片的质量普遍较低,问题率远远高于西药和中成药,占据药品质量事件的 50% 左右。标准不全、监管不严等已严重阻碍了行业发展。因此,建立起统一完善的中药饮片标准化体系已迫在眉睫。

9 月 25 日中国制药网

医疗类 APP 崛起,“去买药”每天百人下单 9 月 26 日,记者从九州通集团旗下的网上 O2O 专业买药导购平台——去买药网获悉,该集团推出的“去买药”APP 运营近 1 周以来,下载量近万,注册新用户近 1 千,每天近 100 名消费者下单购药。数据显示,从 2010 年到 2011 年,App Store 中医疗类 APP 销售量上升 250%。预计到 2015 年,全球将有 5 亿人手机中至少安装一款医疗类 APP,实现医疗便携化。随着移动医疗的蓬勃发展,医疗类 APP 正在迅速崛起。

9 月 27 日《长江商报》

医药产业投资并购风起云涌 今年以来,医药产业投资并购“火力全开”,成为各路资本追逐的热门领域。近日,在国金证券主办的 2014 医疗健康产业投资高峰论坛暨中国和以色列医疗健康产业交流会上,与会者普遍认为,创新药研发、医疗器械和移动医疗三大细分领域将领衔打响新一轮医药投资战役。

10 月 8 日《中国医药报》

Facebook 也玩医疗健康了,你怎么看 据知情人士表示,Facebook 正在追随苹果和谷歌的脚步,进军医疗健康前景广阔的市场。Facebook 正在探索创建在线“支持社区”,把患有各种疾病的 Facebook 用户连接在一起。同时,公司内部还将开发一些“预防保健”类应用,帮助人们改善生活方式。当然,想要进入这个领域的 Facebook 依然需要面对隐私方面的挑战。

10 月 8 日搜狐网站

五新规实施，医药股集体飙升 据悉，由国家食品药品监督管理总局制修订的《医疗器械注册管理办法》、《体外诊断试剂注册管理办法》、《医疗器械说明书和标签管理规定》、《医疗器械生产监督管理办法》、《医疗器械经营监督管理办法》五部规章于 10 月 1 日正式施行。受此消息的影响，10 月 8 日医疗器械多只个股集体飘红，宝莱特、信邦制药、九安医疗、金陵药业涨幅均超 6%。

10 月 9 日《广州日报》

中国移动医疗市场规模将达 125.3 亿元 艾媒咨询发布的数据显示，预计到 2017 年底，中国移动医疗市场规模将达到 125.3 亿元。有机会的地方，当然少不了百度、阿里、腾讯（BAT）等互联网巨头，各种资本扎堆圈地。营造良好生态、打造一体化医疗服务是发展移动医疗的必经之路。但目前移动医疗的商业模式还未知。中国移动医疗行业要想在全球范围内取得长足发展，还必须与国际接轨，尤其需要符合国际医疗标准，并加强国际合作。

10 月 9 日《人民日报海外版》

药企大佬觊觎抗抑郁市场 根据 IMS 数据，全球精神疾病用药规模已超过 360 亿美元，占药品销售总额的 5%。2013 年，全球七大药市 500 强药品市场上，抑郁症用药总销售额为 95 亿美元。据预测，2020 年，该类药物市场规模将达 140 亿美元。虽然国内抗抑郁药市场总体规模偏小，但随着公众对抑郁症的认识逐渐提高，以及就诊观念改变，我国抗抑郁药市场连年攀升，未来抗抑郁药市场发展势头迅猛。国内优质企业早已看中该品类市场，正在紧锣密鼓地进行布局。

10 月 11 日《医药经济报》

基层市场成医疗器械新大陆 10 月 9 日，国家卫生计生委宣布，正起草分级诊疗制度相关文件，将逐步建立适合现时国情的分级诊疗制度。业内人士认为，这将使基层医疗机构进入设备采购期，医疗器械行业再度迎来政策利好。由于我国县乡两级医疗机构器械配置水平较低，设备较为陈旧老化，未来几年随着分级诊疗制度的试点与推广，将会成为中国医疗器械市场发展的重中之重。除此之外，西部地区的器械设备也进入更新换代期。

10 月 13 日《中国证券报》

电商暗战 3000 亿处方药网售市场 数据显示，如果网售处方药开放，市场预期值达 1 万亿的处方药将有 30% 转投线上，市场规模或达 3000 亿。面对如此庞大的市场，多家电商纷纷摩拳擦掌，意图在政策落地之际先发制人。目前，网售非处方药渠道已经基本成熟，从非处方药到处方药可能是一个顺理成章的过程。然而，如何监管网售处方药的“药品安全”问题仍是电商们面临的最大难题。

10 月 14 日《时代周报》



手机扫描此二维码，可进入上海卫生发展研究网情报研究（内刊）（<http://www.shdrc.org/shmst/category/yxxx.shtml>），获取本期《医学信息》电子版，并浏览更多精彩内容。