

· 述 评 ·

循证医学的反思

宋 军 陈可冀

随着循证医学(evidence-based medicine, EBM)在世界范围内受到越来越多人们的关注,近几年国内也掀起了如何开展、应用循证医学的热潮,现在鲜有不涉及循证医学方面的学术论著。以收录中医药与中西医结合资料最全的中国中医药期刊文献数据库为例,我们于 2003 年底以“循证医学”为检索词,从网上检索了该数据库的内容,结果 1984—1998 年检出 0 条,1999 年检出 2 条,2000 年检出 27 条,2001 年检出 145 条,2002 年检出 116 条,2003 年检出 43 条。同时,我们还以“系统评价”为检索词检索了该库内容,1984—1999 年检出 0 条,2000 年检出 5 条(经翻阅原文,仅 2 篇为相关文章),其后相关文章也迅速增加,总体趋势与前者相同,因其中混杂有较多无关论文,在此就不列出具体数字。

1 循证医学对中医、中西医结合的推动作用
首先,我们应该肯定的是,循证医学带给我们的理念是先进的,其方法是科学的,循证医学的引入将给中医及中西医结合医学的发展带来巨大的推动作用^[1]。

与现代医学相比,中医学有其独特之处,中医学的发展源于临床实践经验的不断积累,中医研究与临床实践、临床研究难以割裂,历代中医医家都极其重视临床证据,重视临床实践中的发现。随着中西医结合的不断深入,越来越多的研究人员将现代医学临床研究方法 and 循证医学的思想理念引入了中医及中西医结合的临床研究之中,中医及中西医结合临床研究方法学方面的进步也是有目共睹的。我们从对中医、中西医结合核心期刊的有关统计内容^[2]中就不难看出上述现象。1981—1988 年间,中国中西医结合杂志在 192 期杂志中共发表了 6 782 篇论文,其中,临床治疗性文章为 4 678 篇,占有所有论文的 68.98%,在临床治疗性文章中,随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文章 1 134 篇,占 24.24%,临床对照试验(controlled clinical trial, CCT)文章 637 篇,占 13.62%。1980—1984 年间,RCT 文章仅占 3.52%,1985—1989 占 11.53%,1990—1994 占 29.86%,1995—1998 达到

47.08%。1999—2003 年间,中国中西医结合杂志的临床治疗性论文占全部论文的 64.72%~71.43%,基本保持在 67%左右,CCT 论文占临床治疗性文章的 10.37%~17.67%,近 5 年来基本保持在 12%左右;RCT 占 57.33%~77.93%,近 5 年来基本保持在 75%左右。由此也不难看出中医及中西医结合工作者对方法学问题的逐渐重视。

循证医学对中医、中西医结合的积极推动作用已是大家有目共睹的。我们根据近年来我国和国际上在开展和运用循证医学方面存在的某些问题,提出一些与之相关的思考,希望在今后的实践中引起大家足够的重视。

2 重视 RCTs 结果的可靠性 RCT 是评价临床疗效的金标准方法。高质量的 RCT 研究结论本身就可以是最高级别的临床证据,同时,它也是包括系统评价、临床实践指南、临床决策分析、临床证据手册、卫生技术评估和卫生经济学研究等在内的二次研究证据的重要素材。上述证据共同成为临床实践、卫生决策、资源配置和医学教育的重要基础。因此,RCTs 研究结论的真实性、可靠性和科学性就显得尤为重要,它将影响到循证医学的各个环节。

目前大多数的临床研究均为制药厂家资助的,即使是一些重大的国家研究项目也可以看到厂家的身影,药厂的介入能否保证结果的公正,特别是循证医学的基础 RCTs 结果的可靠性,一直是人们关注的焦点,也是人们最担心之处。一旦金钱操纵了结果、操纵了政策、操纵了教育,那后果是非常可怕的。

在 2003 年 5 月最后一期的《英国医学杂志》中同时就刊登 2 篇有关厂家赞助与研究结果和可靠性方面的文章,其研究发现是非常惊人的。以往的研究已经发现,厂家资助研究常常会得出有利于资助厂家的结论。为了找寻其原因,Lexchin 等^[3]比较分析了不同资助来源的研究,结果发现,与其他来源的资助相比,厂家资助的研究更容易得出有利于厂家的研究结果(OR 值为 4.05,95%可信区间为 2.98~5.51),该问题不能用研究方法学质量来解释,可能是因为对照选择不当和发表偏倚造成的。我们知道,重复发表、选择性发表和选择性报告可以导致系统评价和荟萃分析的偏倚。

作者单位:中国中医研究院西苑医院(北京 100091)

通讯作者:宋军, Tel: 010-62875599 转 6107, E-mail: junsong86

@sohu.com

Melander 等^[4]为了探究重复发表、选择性发表和选择性报告对厂家资助研究发表偏倚的影响,他们以 5 种选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂(SSRI)生产厂家报往瑞典药管部门,申请上市的材料和实际发表的文章相对比,结果发现,不同产品间存在不同程度的重复发表、选择性发表和选择性报告,其中,选择性报告是引起偏倚的主要原因,而资助者似乎并无意改变上述状况。同时,他们还认为,任何根据公众可获得资料对 SSRI 的推荐都是基于偏倚的证据。当然,相关的文章仍有许多,结论也颇为相似。限于篇幅我们就不一一列举。

可喜的是,我国在国家基本用药目录品种调整的过程中也开始尝试着运用循证医学的方法对有关药物进行遴选。体现了政府在决策过程中更加注重证据、重视科学依据,采用较为先进的科学决策方法,并为政府最终向科学决策转化提供了实践积累。但是,需要注意的是,在决策中一旦采用或较多地采用上述“偏倚的医学证据”,它将由于决策依据的不可靠,误导政府决策,导致决策失误,后果更是不堪设想。

3 重视中医临床研究的方法学问题 近年来,我们已经可以看到越来越多有关中医药和其他传统医学临床疗效方面的系统评价文章,不同的研究者在结论上的差异是惊人的。从事中医药工作的研究者的结论常是比较积极的,而西医专家或专门从事临床流行病学研究者常因为中医药临床研究方法学方面的问题,而持否定或不肯定的态度。我们单单从下面几篇文章中的结论就可以窥见一斑。

郭新峰等^[5]认为,清开灵治疗急性中风有较确切的疗效,并有降低患者病死率的趋势。尽管其在讨论中还提出,应进行严格的、多中心的随机双盲试验,以提供更具说服力的证据。临床设计中存在诸多问题,如随机和盲法的严格正确实施,疗效指标的选择,随访及不良反应观察等;发表偏倚应引起重视,临床的报告应规范化等。除上述问题外,我们认为,清开灵注射液的不利反应也应引起人们的足够重视。希望能够通过我国不断完善的药物不良反应报告制度和监测体系及今后的大样本、多中心的随机对照试验中对其安全性方面有一个较为客观的评价。郭建文等^[6]认为,活血化瘀法治疗急性脑出血可能有效,有降低脑出血患者病死率、严重致残率的趋势。大黄、水蛭和三七是治疗急性脑出血的主要药物。同时,他们在文中也提出,应按照国际中风研究的标准设计临床方案,进行严格的、多中心、大样本的随机双盲对照试验,以提供更具说服力的证据。李玉红等^[7]采用中医药辨证治疗脂肪

肝疗效确切,值得进一步推广。但是在其文中也提到了该研究尚有一定的局限性和偏倚性,资料的收集不够完全,如未发表文献中许多是阴性结果,存在发表偏倚。

与上述文章不同的是,刘建平等^[8]认为,由于存在发表偏倚及普遍低质量的随机对照试验,中草药治疗慢性乙型肝炎目前尚无充分的证据。潜在的疗效亟待设计严格的随机双盲安慰剂对照试验予以证实。刘建平等^[9]在“中草药治疗乙型肝炎病毒无症状携带者的系统评价”中认为,由于小样本及低质量的随机对照试验,中草药治疗乙型肝炎病毒携带者的证据不够充分,需要进一步的随机双盲安慰剂对照试验。刘建平等^[10]在“草药叶下珠治疗慢性乙型肝炎病毒感染的系统评价”中认为,根据该系统评价,某些叶下珠属可能具有抗乙型肝炎病毒和改善肝功能的作用。然而,由于试验的方法学质量普遍较低以及该草药使用的变异性大,目前尚无足够的证据支持它的治疗应用,需要进一步的大样本试验。

从上述发表的文章中不难看出,不同学者对类似的临床研究材料所下结论的差异。我们可以说,重视研究方法学方面的问题已经是中医药临床研究中不可避免的问题了。

目前,公开发表的论文多为阳性结果,究其原因有多方面的,有出版部门的原因,有研究者的原因,也有管理部门的原因,更有“作”者的原因。发表偏倚也会使系统评价的结果发生偏倚,产生误导作用。因此,客观反映临床研究结果也是循证医学的重要环节之一。

4 重视证据的多源性、多层次性 目前,循证医学中的证据主要来源于临床实践,但也不应该忽略其他领域的科学发现,否则青霉素将无缘于世。因此,我们认为,源于临床的证据固然重要,但决不应该忽略其他来源的证据,如生理学、病理生理学、药理学及其他基础研究的成果,甚至还应当包括生物学、化学、经济学等其他领域的研究成果。

受历史条件及当时科学技术发展水平的限制,中医药学理论及其诊疗方法存在着一定的局限性,尽管中医药学为中华民族的繁衍昌盛发挥了不可替代的作用,在数千年的时间里为我国人民提供了可靠的健康保障,并在科学技术如此发达的今天,为众多发达国家的民众提供了越来越多的医疗和卫生保健作用。但是,从循证医学的观点来看,迄今为止,中医药学证据的级别还是相对较低的,多属于专家经验之类的,无法得到专业人士,尤其是西医从业人员的高度认同,妨碍了中医药学在更广泛的范围推广应用。去年颁布并开

始施行的《中华人民共和国中医药条例》中进一步明确了中医药学应该遵循继承、发展的原则,并为该原则提供了法律保障。在临床实践中决不能因为其证据级别较低,而对其置之不理。要注意重视证据的多层次性,高级别的证据常源于其他较低级别的证据。

5 促进循证医学研究的一些设想和建议 目前,虽然我们对开展循证医学重要性已有了一定的认识,但尚缺乏足够的实践,缺乏高质量的 RCTs。改变上述状况一方面要靠有关从业人员以可靠的临床疗效吸引更广大的受众,扩大中医药乃至补充、替代医学在全球范围内所占的市场份额,进而得到政府和研究机构的重视;另一方面,要靠有条件进行该方面研究的国家,如中医药得以广泛应用的我国和周边国家,在相关政府和研究机构的支持下,拿出可以在其他地区验证和重复的 RCTs 结果。

为了进一步提高循证医学的研究水平,就我国而言,应当更广泛地开展临床科研人员临床流行病学的培训工作;尽快在我国实行临床研究的报备制度,并在前者的基础上,加强临床研究过程的监管、核查工作,在不影响核心机密和知识产权的情况下,尽可能地增加研究资料的透明度;科研部门也应该加大临床研究的有效投入;成立相对独立的临床研究基金,尤其是中医药方面的研究基金;成立独立于生产厂家的研究中心等以避免文中所提现象的再次重现。

循证医学在医学研究中具有一定的普适性,我们认为应当将其应用于中医及中西医结合的临床研究中。但是,中医诊疗有其自身的规律,在其临床研究及运用循证医学指导临床研究的过程中,应当给予中医诊疗规律以足够的尊重。应用循证医学于中医及中西医结合临床研究时,应尽可能小地影响中医诊疗行为,避免产生新的“偏倚”。

我们从循证医学定义的变化中就可以看出,循证医学也是在不断完善和发展的过程中,我们相信随着临床研究及评价方法的不断改进,监管手段的不断完善,上述问题一定会在不远的将来得到圆满解决。

希望开展循证医学不仅仅是一句时髦的话。

参 考 文 献

- 1 陈可冀,宋 军.循证医学的提出对中西医结合的启发.中国中西医结合杂志 1999;19(11):643—644.
Chen KJ, Song J. The raising of evidence-based medicine inspires the integration of traditional and western medicine.

- Chin J Integr Tradit West Med 1999;19(11):643—644.
- 2 李廷谦,毛 兵,常 静,等.中西医、中医核心杂志临床研究文献评价.华西医学 2000;15(3):266—269.
Li TQ, Mao B, Chang J, et al. An evaluation of clinical research literatures in core journals of traditional Chinese medicine integrated with western medicine or traditional Chinese medicine. West China Med J 2000;15(3):266—269.
- 3 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality. BMJ 2003;326:1167—1170.
- 4 Melander H, Ahlqvist Restad J, Meijer G, et al. Evidence biased medicine. BMJ 2003;326:1171.
- 5 郭新峰,赖世隆.清开灵注射液治疗急性中风的 Meta 分析.广州中医药大学学报 2000;17(1):9—14.
Guo XF, Lai SL. Meta-analysis of Qingkailing Injection for treating acute stroke. J Guangzhou Univ TCM 2000;17(1):9—14.
- 6 郭建文,刘明洁.活血化瘀中药及复方治疗急性脑出血的 Meta 分析.中日友好医院学报 2001;15(5):283—286.
Guo JW, Liu MJ. Meta-analysis of acute intracerebral hemorrhage treated with traditional Chinese medicine or/and composition of promoting blood circulation and removing blood stasis. J Chinese-Japan Friendship Hospital 2001;15(5):283—286.
- 7 李玉红,张伯礼,徐宗佩,等.脂肪肝中医辨证系统评价.辽宁中医杂志 2002;29(11):657—659.
Li YH, Zhang BL, Xu ZP, et al. Systematical review on treating fatty liver with TCM by differentiation of symptom. Liaoning J TCM 2002;29(11):657—659.
- 8 刘建平,林 辉,McIntosh H. 中草药治疗慢性乙型肝炎随机对照试验的系统评价.中国循证医学 2001;1(1):16—24.
Liu JP, Lin H, McIntosh H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B: a systematic review. Chin J Evidence-Based Med 2001;1(1):16—24.
- 9 刘建平,秦献魁,McIntosh H. 中草药治疗乙型肝炎病毒无症状携带者的系统评价.中国循证医学 2001;1(3):147—152.
Liu JP, Qin XK, McIntosh H. A systematic review on Chinese medicinal herbs for asymptomatic carriers of hepatitis B virus. Chin J Evidence-Based Med 2001;1(3):147—152.
- 10 刘建平,林 辉.草药叶下珠治疗慢性乙型肝炎病毒感染的系统评价.中国循证医学 2001;1(2):78—86.
Liu JP, Lin H. Genus Phyllanthus for chronic hepatitis B virus infection: a systematic review. Chin J Evidence-Based Med 2001;1(2):78—86.

(收稿 2004-02-09)