

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.004

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.004>

· AME 科研时间专栏 ·

专栏导读: AME Groups 旗下出版了 *Journal of Thoracic Disease* (《胸部疾病杂志》)、*Annals of Cardiothoracic Surgery* (《心胸外科年鉴》)、*Chinese Journal of Cancer Research* (《中国癌症研究》) 和 *Annals of Translational Medicine* (《转化医学年鉴》) 等近 20 本英文医学学术期刊。2014 年, AME Groups 中文平台——“科研时间”的诞生, 为广大从事临床和基础研究的科研工作者带来了福音, 提供了更多科研交流和学习分享的机会。欢迎广大读者关注我们“AME 科研时间专栏”, 订阅我们的公众微信号(科研时间: amegroups), 给我们提出宝贵的建议和意见, 以便于将这个专栏建设得更好, 成为读者喜闻乐见的一个栏目。

AME循证杂谈04 | 正确认识系统评价/meta分析在医学科研和临床实践中的作用

胡志德¹, 周支瑞²

(1. 济南军区总医院实验诊断科, 济南 250031; 2. 复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 上海 200032)

笔者近几年在国际杂志上相继发表过一些 meta 分析/系统评价, 也因此结识了不少志同道合的同行。在和这些同行交流的过程中, 大家总感觉目前系统评价/meta 分析在我国地位很“尴尬”, 比如某单位规定: 系统评价/meta 分析不能作为职称晋升的依据。前段时间, 大名鼎鼎的 *Science* 杂志揭露了中国地下论文交易市场, Meta 分析/系统评价更是躺着中枪。在工作中, 笔者也经常遇见一些同行对系统评价/meta 分析存有偏见, 甚至完全不屑于顾。对此, 笔者要不就是欲言又止, 要不就是有口难辩。的确, 这个世界上有两件事最难办: 把自己的思想装进别人的脑袋; 把别人的钞票装进自己的钱包。在此, 笔者借科研时间这个平台, 谈谈自己对系统评价/meta 分析的几点肤浅认识。

1 诊治疾病靠什么?

这个问题看起来很简单, 答案却五花八门。有人靠教科书看病, 教科书上说咋办就咋办; 有

人靠上级医生看病, 上级医生说咋办就咋办; 有人靠指南看病, 指南说咋办就咋办; 有人靠文献看病, 文献上说咋办就咋办; 有人靠专家看病, 专家说咋办就咋办; 有人靠经验看病, 经验告诉我该咋办就咋办。这些看病方式都没错, 问题在于你信哪种方式多一点。当然, 在很多情况下, 临床医师还是力求上述看病方式的统一, 即: 什么都信, 但也不完全信。那么问题就来了, 如果上述看病方式本身是矛盾的, 医生该如何处理呢?

下面这种情况在临床上是很常见的: 一个 60 多岁的男性, 无任何临床症状而就诊, 因为他观察身边很多人都得了前列腺癌, 他惧怕自己也患前列腺癌, 所以来就诊, 希望医生能够给予帮助并提出一些建议。问题来了: 这个病人该做前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)检查吗? 答案可能有以下三种: 1) 上级医生说: PSA 检查也不贵, 本身也是前列腺癌的肿瘤标志物, 病人这么主动要求排除前列腺癌, 那就做吧。2) 专家说: 这类病人不推荐做 PSA 检查, 因为假阳性太多, 存在过度治疗的风险。3) 个人临床经验告诉

收稿日期 (Date of reception): 2014-12-30

通信作者 (Corresponding author): 胡志德, Email: hzdlj81@163.com; 周支瑞, Email: zrz3711@163.com

自己：很多人做了PSA检测也都是阴性嘛，这个检测可能真的意义不大。To be or not to be? 这是一个艰难的决定!

本段写到这里原本可以停笔，但很显然，笔者正在兴头上，索性冒着枪林弹雨继续写下去，好让读者有更多思考的空间。由于我国当前的医疗环境较为特殊，很多时候无法实现规范化的诊疗，上述案例的情况通常只有一种选择：做PSA检测！其他选择也仅仅是停留在几行辛酸的文字上。因为只要当班医生选择不做，一旦患者以后患了前列腺癌，患者找上门来，小医生就吃不了兜着走。这说明了什么问题？证据是证据，现实归现实。有时无论多牛的证据也敌不过医闹！好像扯远了，言归正传，我们继续往下侃……

2 医学：从经验而来，迈向循证的科学

再回到上述案例所述问题，PSA检测到底做还是不做，这是一个值得考究的问题。在从专业上探讨做不做PSA检测前，我们首先要去了解一个关于医学发展的问题。我们到医学院校学医，课本上会告诉我们一些基本的医学道理，比如三氧化二砷可以缓解M3(急性早幼粒白血病)。这种说法为什么会存在？它的依据是什么？如果你追根溯源，你就会发现这些写入教科书的知识大多是有出处的。一个偶然的的机会，某个医生发现三氧化二砷可以缓解M3，后来几个医生可能也有了类似的发现。再后来有前辈像模像样地做了一些临床试验，发现三氧化二砷可以缓解M3；这个试验后来不断被同行重复出来，于是人们才逐渐认识到：原来三氧化二砷是治疗M3的“良药”。这个观点逐渐深入人心，最终被写入指南和教科书，指导全世界的血液科医生治疗M3。这说明，医学是一门从临床经验而来，最终发展为一门遵循证据的科学。为什么没有人去用氯化钠治疗M3呢？因为没有临床经验，更没有证据表明氯化钠治疗M3有效。

再来回答PSA筛查前列腺癌这个问题。如果仔细查阅文献，就会发现到目前为止，国际上共有五项随机对照试验(RCT)报道了PSA筛查前列腺癌是否会降低前列腺癌的病死率，其中4项结果为阴性。2013年开展的Meta分析也表明，在普通人群中通过检测PSA的方式来筛查前列腺癌，无助于降低前列腺癌的病死率。考虑到这些

研究都是在欧美人群中开展的，这些国家前列腺癌的发病率较我国高很多，所以推测目前在我国开展PSA筛查可能对患者无益，因此没有必要进行PSA检查。看官请提起精神稍微注意下这里，笔者只是说是“目前”可能不需要，今后是否需要不好说。人类对世界的认知程度是不断改变的，医学证据也是不断发展的。我国经济文化处于高速发展之中，人们的生活方式、饮食结构也在发生着变化，如果不久的将来在一些发达城市发现前列腺癌的发病率与欧美类似而发病高峰年龄提前，那么这项检查可能就很有必要开展。此外，这仅仅是来自一个Meta分析的结论。在本案例中还要考虑患者的意愿和坐诊医师的临床经验，包括对患者症状、体征、病史、家族史的认识，以及本地区前列腺癌发病率的了解等。

看到这里，也许有读者会说：你这不是废话吗？绕了半天还是要靠个人经验！二者其实并不矛盾。循证医学的精髓并不是要求医生完全抛开个人经验，按照证据去看病，而是要牢固树立证据的概念，知道每个证据的分量，将证据作为临床决策的参考依据之一。当我们去否定证据的时候，我们应该清楚这需要多大的勇气；当我们采用证据的时候，我们也应该知道这个证据的可靠度能有几分。换言之，证据和经验并不是相互排斥的，而应该相互印证、互为补充。

3 循证医学证据也分三六九等

证据本身也分三六九等，有的证据说服力很弱，因此在临床实践中可以灵活运用；有的证据已经是公认的了，则在临床工作中应尽量遵守。比如三氧化二砷治疗M3，这已经是很公认的证据了，疗效确定无疑。这就提示我们，对于M3病人，选择三氧化二砷作为治疗方案是可行的，也是有效的。实际上，大家总是有意无意地遵循证据看病，不论是循证医学的实践者还是反对者。

问题又来了，既然证据分三六九等，那么谁来确定证据等级呢？最初级的证据大多是一些已经发表的文献，这些文献的质量良莠不齐，结果五花八门。同样一种治疗肺癌的药物，在国际上开展了20个RCT来评价其疗效，10个研究说无效，10个研究说有效，那这个药到底有没有效果呢？这些研究都不同程度存在设计缺陷，结论可

靠吗?这就需要循证医学工作者去梳理、分析这些文献,建立该药物治疗肺癌的最佳循证医学证据。这个循证医学证据是人类基于目前的认识所能得到的最可靠的证据,因为他充分考虑了目前人类对这个药物治疗肺癌的认识。单个研究也是循证医学证据,但是其可能具有一定的局限性,其说服力显然不如来源于多项研究的系统综合的循证医学证据。需要说明的是,确立这个证据的目的并不是强制临床医生必须遵守这个证据,而是将这个问题引向更深层次的讨论,让临床医师对这个问题有更深入的认识,在做临床决策时充分考虑这个证据的力度。循证医学强调的是证据、经验和患者意愿三者的结合。在临床诊疗中不能全靠循证医学的指导,但是也不能考虑循证医学的影响。时至今日,循证医学的影响已经日益广泛,一个典型的例子就是在制定疾病指南时,都会对从循证医学的角度对每一个临床决策的证据等级和推荐强度进行标识。

4 Meta 分析 / 系统评价的精髓是评价, 而不是简单的统计学分析

有人说,系统评价/meta分析其实就是把别人的研究拿来汇总下,用统计软件将结果合并下,这样就是一篇论文了。Meta分析只是一种统计方法,与t检验、方差分析等类似。面对已有的研究,到底该不该用Meta分析,能不能用Meta分析,这才是个最关键的问题。系统评价的范围较Meta分析更为广泛,其实际上就是采用规范的方法对已有全部研究进行评价。这种评价体现在多个方面,其中最重要的一环就是确定研究的质量。高质量的研究无疑具有极强的论证力度,因为也更容易影响临床。对于某一个话题,可能有几十篇文献进行了报道,如何在纷繁复杂的研究中探寻他们的一般规律?如何正确认识这些结果各异的研究对临床实践的指导作用?这些研究是否已经足够阐述这个问题了?总体结论到底是阳性还是阴性(有效还是无效)?这个结论是否可靠?这才是系统评价/meta分析的精髓。实际上,在系统评价/meta分析中,纳入的每个研究就好比是一名演员,系统评价/meta分析的目的就是利用这些演员演一出戏,将需要阐述的问题演示得淋漓尽致。这出戏能否演好,演得大家都满意,还得靠系统评价/meta分析的执行者精心的策划和全面的

分析。因此,系统评价/meta分析的精髓全在于评价!是将已有的证据进行精炼,提出自己的看法!

5 正确认识系统评价 /meta 分析在医学科研中的地位 and 作用

笔者接触过一些对系统评价/meta分析不齿的同行。这些同行的观点概括起来就是:系统评价/meta分析不是科研,真正的科研是RCT,是队列研究,甚至还有人认为临床研究都不是科研,只有跑PCR,做Western Blot,养细胞,做流式细胞检测才是科研。虽然我不清楚持有此类观点的同行的内心世界到底是什么样子,但是肯定存在下述的一种心理:国内有很多Meta分析高手,毫不夸张地说,他们甚至可以做到1周1篇Meta(有点夸张,但是如果前期准备充分,1周废寝忘食还是有可能的,笔者注)。想想那些做基础科研的同行,辛辛苦苦养了1年的细胞,杀了几十上百只老鼠,花了纳税人几十万,才勉强能发一个3分的论文。做临床研究的,从苦口婆心请求患者入组,一丝不苟的填写CRF表格,然后费尽心血随访病人三五年,最终才能发一个3分的论文。一个搞Meta分析的毛头小子,把自己关在家里读了1周的文献,没花一分钱,用空手套白狼的手段就搞了篇5分的论文,这让做基础研究和临床研究的同行情何以堪?当然笔者未必赞成一周写一篇Meta分析论文的做法。对于这个问题,笔者态度也不含糊:1)科研的价值不能用影响因子来衡量;2)科研的价值更不能以研究过程的复杂程度和研究者付出的劳动强度来衡量;3)科研是有分工的,不同分工的科研工作者之间不存在可比性。系统评价/meta分析虽然简单,但是却能实实在在地解决一个临床问题,所以能发表在学术杂志上。一篇CNS的文章,做得很深,很炫,讲述了一个新颖的,娓娓动听的分子生物故事,可能未来几年或者几十年引领分子生物学的时代,也有可能在未来经过转化以后变为改变医学实践模式的引擎,但当下确实未必能解决一个困扰大家已久的临床问题。当然,基础研究是临床医学进步的原动力,我们更不应该否认基础研究的巨大价值。

6 结语

写到此,真的该结束了,简言之,本文总结

了一些笔者对循证医学、系统评价/meta分析的肤浅认识。在这个领域，笔者也仅仅是一名刚入门的“新兵”，因此所阐述的观点不一定正确，而且极有可能是片面的，无论如何，笔者胸怀赤诚，希望俯下身来、侧起耳朵与各位同行共同探讨。

作者：胡志德，*Journal of Thoracic Disease* 学术沙龙委员、Section Editor (Systematic Review and Meta-analysis)，工作于济南军区总医院实验诊断科，现为第二军医大学临床检验诊断学博士研究生，以第一作者或通讯作者身份发表SCI论文十余篇，并主持国家青年科学基金一项。

作者：周支瑞，复旦大学附属肿瘤医院放疗科在读博士。AME学术沙龙委员。主要研究方向：恶性肿瘤放射治疗的放射生物学研究、循证医学/系统评价方法学研究。目前以第一作者及共同作者发表SCI论文10余篇，以第一作者在核心期刊发表论文4篇，参编学术著作2部。业余时间担任丁香园网站循证医学讨论版版主，*Journal of Thoracic Disease* 杂志的Section Editor，*Chinese Journal of Cancer Research* 杂志、《中国全科医学杂志》审稿人。

本文引用：胡志德, 周支瑞. AME循证杂谈04 | 正确认识系统评价/meta分析在医学科研和临床实践中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(3): 345-348. doi:10.3978/j.issn.2095-6959.2015.03.004

本文首先以中文发表在【科研时间】(doi: 10.3978/kysj.2014.1.381). 本文已获科研时间和作者同意将该文内容以中文在本刊发表。