



柏愚

### 作者简介

柏愚，临床医学博士、第二军医大学长海医院消化内科副教授、副主任医师、硕士研究生导师。目前担任《中华消化内镜杂志》通讯编委、《中华胰腺病杂志》通讯编委、海峡两岸医药卫生交流协会消化病学青年专家委员会常务委员、上海市消化病学会青年委员暨青年学组副组长、上海市青年科技启明星、上海市晨光学者、第二军医大学临床流行病学与循证医学中心副主任；第二军医大学优秀青年学者；美国消化内镜学会会刊 *Gastrointestinal Endoscopy* 等 10 本 SCI 杂志审稿专家；国家自然科学基金委评议人。主编《消化内科病例分析：入门与提高》、副主编《患者咨询常见问题（消化分册）》；近年来在 *Hepatology*、*Gut*、*Am J Gastroenterol*、*Endoscopy* 等杂志发表临床 SCI 论文 44 篇，合计 IF >203 分，被引用超过 250 次。

自从 2006 年我对循证医学有所了解并开始自学相关知识以来，在这近 9 年的时间里面，我一共在 SCI 杂志上发表了 9 篇系统评价、Meta 分析及 2 篇 Special Article，以及数篇与循证医学相关的读者来信等（Letters to the editor 或 Correspondence）小文章，回顾这段时间的工作，心中有点感触，特写成一篇拙文与大家共享。

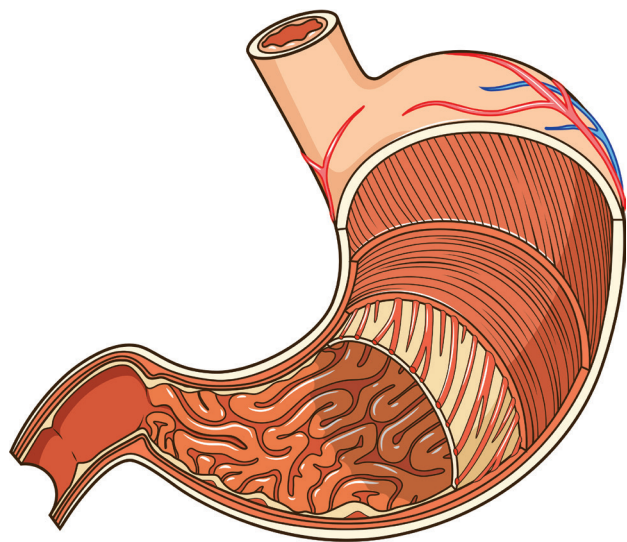
### 系统评价和荟萃分析的临床价值

现代临床医学的一个重要发展，就是改变了以往单纯依靠医生的个人临床经验来进行临床决策的局面，而更多地最佳的临床研究证据与医生的经验和患者的期望结合在一起做出诊疗决策。其中，非常重要的一个部分就是临床研究证据的总结。随着医学技术的飞

速发展和医学信息的爆炸式增加，临床医生很难完全了解自己所关心领域的进展；而且现代医学中，也很难有一项临床研究能够彻底改变临床实践，因此有必要采取某种形式，把针对某个临床问题的研究证据进行汇总，站在一个更高的层次来看待所有的研究结果，从而避免只见树木不见森林的尴尬。

以我 2010 年发表在 *Digestion* 杂志上的 A Systematic Review on Intrapyloric Botulinum Toxin Injection for Gastroparesis 这篇文章为例，以往对于胃轻瘫常常采用在幽门区域注射肉毒素的方法进行内镜下治疗，很多的个案报道以及回顾性的病例总结都得出了有效的结论，但前瞻性的队列研究却认为这种治疗方案没有确定的效果，那么注射肉毒素对于胃轻瘫的临床疗效到底如何呢？这个问题用传统医学的方法是很难回答的。但是通过临床流行病学的原则和方法就可以对这些临床研究证据进行汇总和质量分析，然后给出定性和定量的结论以确定其疗效。

我检索了包括 PubMed、EMBASE 和 Cochrane Library 以及 Science Citation Index 等生物医学数据库，总共纳入了 15 项临床研究，通过



对 15 项研究进行全面的方法学分析，我们发现一个有趣的现象：在 15 项研究中，有 13 项为非随机对照研究，这些研究的结论都惊人的相似：几乎所有患者的主观感受和客观检查结果在治疗后都有明显的改善，但是这些研究均缺乏对照组；而另外 2 项研究为高质量的随机对照研究，结果显示内镜下注射肉毒素后，患者的主观感受和客观检查结果有改善，但与假手术组相比，这种改善是没有明显统计学差异的，也就是说以前研究所得出的疗效更多是来源于治疗本身带给患者的安慰剂效应。这项研究发表之后，被美国胃肠病学院（American College of Gastroenterology）2013 年发表的胃轻瘫诊治指南引用，成为指导临床实践的高质量依据。

## 如何选择合适的题目？

可以毫不夸张地说，选好一个题目就是成功的一半（A good topic is half way to success），但是如何选准题、选好题？却没有现成的模版可以遵循，不过大体来说，好的选题来源于深入的临床实践和 / 或大量的文献阅读。

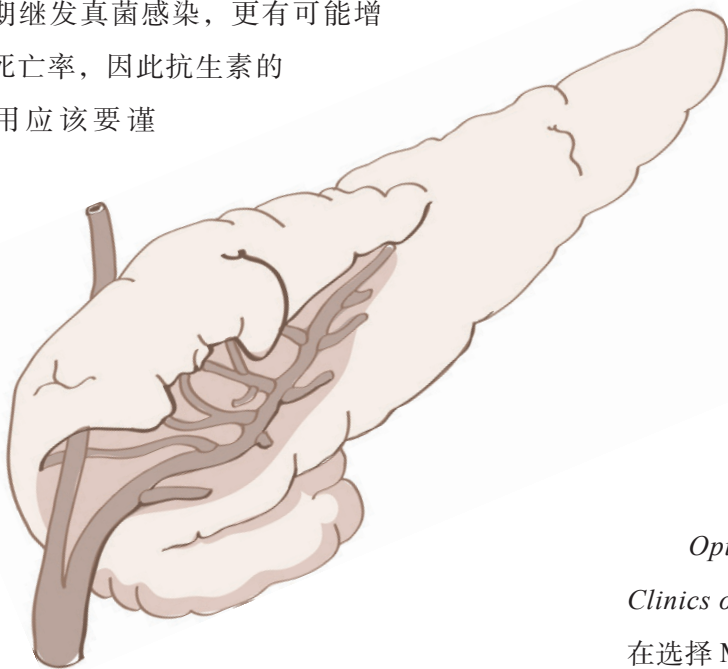
### 临床实践

选题应该来自于临床工作的实践需要。我 2008 年发表在 *American Journal of Gastroenterology* (IF = 6.1) 上面的 Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials 这篇文章来说，选题

的灵感就来源于我的日常工作。

那是在 2007 年的 2 月，我们消化内科的重症胰腺炎监护室收了一个 35 岁的男性，由于大量后突发中上腹痛，伴恶心呕吐 10 小时入院、患者呈现急病病容，体温 38.5 度、心率 120 次 / 分、呼吸 25 次 / 分、血常规：WBC  $13.0 \times 10^9/L$ ；血淀粉酶 1200 U/mL（正常范围：20 ~ 120 U/mL）、肝肾功能基本正常、尿量正常。临床考虑急性胰腺炎可能性大，申请了胰腺 CT，扫描结果提示胰腺渗出明显，伴胰腺实质少量坏死。于是给予卧床休息、禁食、补液、监测重要脏器功能等处理措施。

第二天的全组大查房时，在是否应该给予患者抗生素上出现了争议，上级医生有的认为患者体温高、伴 WBC 升高，胰腺有坏死，要用抗生素预防后期的继发感染。而另外的医生认为患者此次发病病因为酒精，理论上属于化学性胰腺坏死，现在也没有证据表明坏死的胰腺已经发生感染，一旦过度使用强效抗生素，可能导致后期继发真菌感染，更有可能增加死亡率，因此抗生素的使用应该要谨慎。



围绕这些争论，就产生了一个临床问题：对于还没有发生胰腺坏死感染的重症胰腺炎患者，使用抗生素能否预防后期的感染、降低死亡率？带着这个问题，我检索了相关的临床研究证据，发现以前的很多临床研究以及 Meta 分析都认为预防性使用抗生素可减少后期的感染和死亡率，但近几年的好几项高质量研究报告中抗生素的效果并不比安慰剂显著，这些结果不一的研究报告导致了最近几年颁布的美国、英国、日本的重症胰腺炎的诊治指南里面对是否预防性使用抗生素结论不一，因此我决定按照循证医学的原则，在对文献的证据等级进行严格评估后再进行定量分析，得出了与以前的结论截然相反的结果，对预防性使用抗生素的合理性提出了质疑。

这篇 Meta 分析投稿到 *American Journal of Gastroenterology* 后，得到了编辑和审稿人的高度评价，（Reviewer 1: This is a very nice meta-analysis. I have no concerns. Reviewer 2:

I enjoyed reading this paper and fully agree with the result of your analysis. Nevertheless

I have some points that should be clarified），仅用了一个半月的审稿过程就接收发表，而且自文章发表以后，已经被 *Lancet*、

*Journal of Gastroenterology*

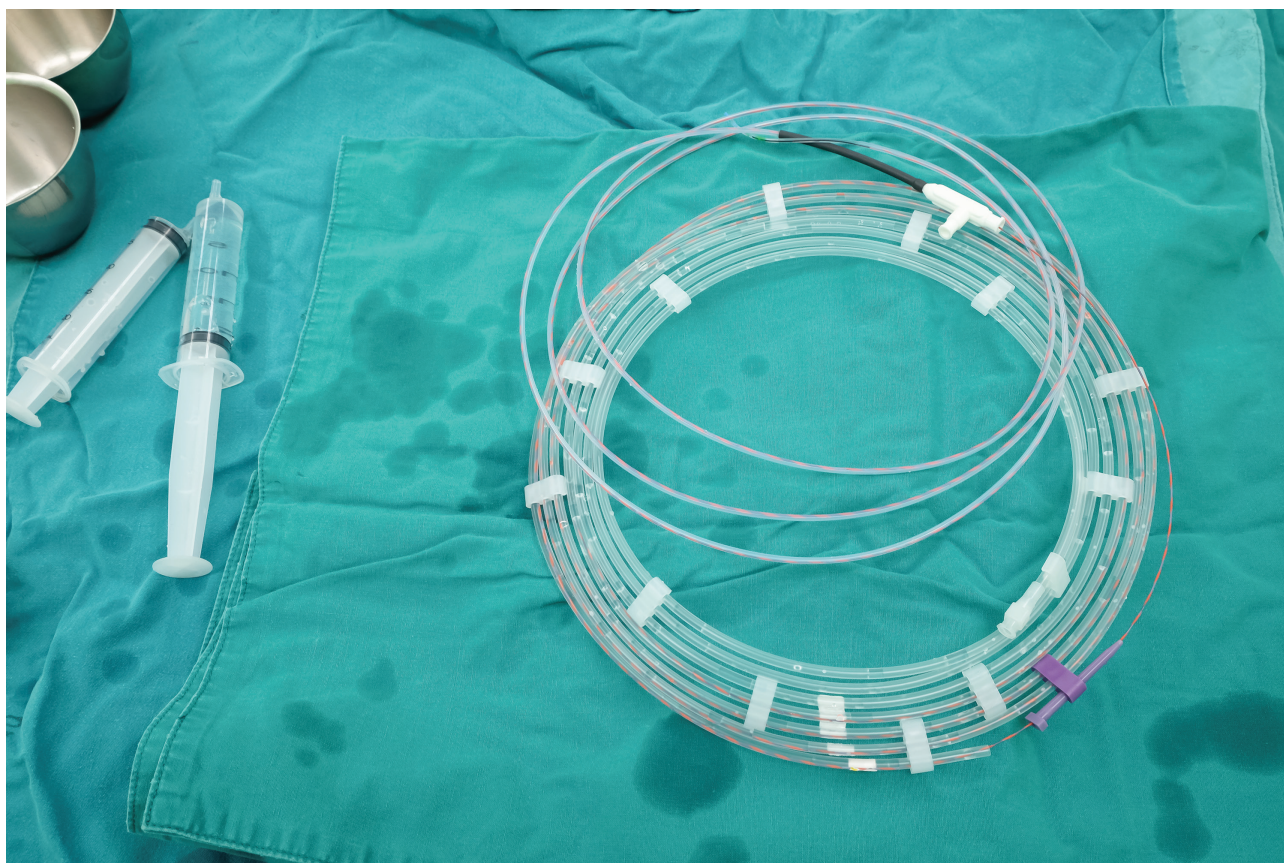
& *Hepatology*、*Scandinavian*

*Journal of Gastroenterology*、*Current*

*Opinion in Critical Care*、*Infectious Disease*

*Clinics of North America* 等杂志引用 171 次。可见，在选择 Meta 分析的题目时，应该紧贴临床实践、选择临床工作中的疑点和难点问题，这样才能获





得国际同行的认可并得到编辑的垂青。

## 文献阅读

作为一个消化科的医生，经常更新自己的知识是必需工作之一。我们科的一个强处在于 ERCP 操作，因此我也时不时的上 Pubmed 查看一下最新的进展。

2008 年的下半年，我在查阅文献的时候，看见在 *Endoscopy* 杂志上发表了一篇关于硝酸甘油预防 ERCP 术后胰腺炎的 RCT (Intravenous nitroglycerin for prevention of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiography: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial)，因为我以前就对 ERCP 术后胰腺炎的药物预防比较关心，所以我就仔细阅读了

这篇文章，发现结论还是阴性的。

根据临床研究设计的原则，要观察到某种药物有效减少 ERCP 术后胰腺炎这种发生概率较低（1~5%）的事件，必须有相当大的样本量（>900 例以上），而此前发表的所有的 RCT 样本量都较小，不过这些研究几乎都显示硝酸甘油组患者 ERCP 术后胰腺炎的发生率有下降的趋势，但是没有统计学差异，原因就在于样本量小，发生 II 类错误的概率较大。因此我预感到如果把这些研究进行汇总，其样本量应该能够显示出统计学差异，于是把 8 项 RCT 进行荟萃分析后，的确发现硝酸甘油可以显著降低 ERCP 术后胰腺炎的发生率，最后文章被 *Endoscopy* 杂志 (IF = 6.0) 接受发表。所以，平时对自己专业领域的杂志发表的研究，尤其是 RCT 进行一定的关注，这样时不时的能发现一些可以进行荟萃分析的题材。



## 国内展望

在国内，随着循证医学概念的逐步普及，循证医学相关的研究如 Meta 分析和系统评价等将会如雨后春笋般大量涌现，但是现在已经出现了一些不好的趋势：由于 Meta 分析的准入门槛较低，对资金、仪器、人力资源等几乎没有要求，许多人将此作为论文写作的一条捷径，甚至出现一些对临床知识一知半解，尚未真正成为临床医生的本科生也对写作 Meta 分析乐此不疲；而某些人甚至将国外杂志上已经发表的 Meta 分析直接翻译成中文后投稿。实际上，由这些对临床知识缺乏深入研究、对循证医学的内涵不甚了解的作者产生的 Meta 分析质量大多堪忧；而国内杂志审稿人对循证医学及 Meta 分析知识的欠缺导致了大量质量参差不齐的 Meta 分析发表，这些 Meta 分析对临床医师的医疗实践起不到应有的推动和促进作用，反而会误导那些对循证医学及 Meta 分析不甚了解的普通读者。

另一方面，纯国内学者完成，能够在国际顶尖或者权威杂志上面发表的 Meta 分析数量极少。因此，今后国内杂志的编辑和相关专业的审稿人可能需要加强对循证医学和 Meta 分析的了解，严格把关，避免这些粗制滥造的研究在杂志上发表；同时，对真正有志于循证医学的临床医生（包括我自己在内），只有甘于寂寞并长期深入探索，才有可能在国际顶尖杂志发表我们的研究，让世界了解中国循证医学学者的水准！■