

• 循证医学与中医 •

专家临证验案与经验的报告方法

——病例系列研究的设计和评价

于 河 杨 红 刘建平

(北京中医药大学循证医学中心,北京市朝阳区北三环东路 11 号,100029)

[摘 要] 病例系列作为循证医学证据之一,经过方法学的不断改进,已经日臻成熟。在我国,病例系列是中医药专家临证验案与经验的主要报告方法,大部分无对照的中医药临床研究也属于病例系列。就病例系列的概念、沿革、范畴、设计、报告和质量评价进行了阐述,重点介绍了如何设计和报告高质量的中医药病例系列研究,并以中医经方桂枝茯苓丸治疗子宫肌瘤的病例系列为例进行质量评价,旨在提高中医药病例系列研究的质量,并促进病例系列研究在中医药领域的应用。

[关键词] 病例系列;中医药;质量评价;循证医学

1 概述

1.1 概念与沿革

病例系列(case series)是对曾经暴露于某种相同干预(防治)措施的一批患者的临床结果进行描述和评价的报告方法,包括两种类型:仅有治疗后结果的病例系列和有治疗前后对比的病例系列^[1]。

传统认为,病例系列是相对于单个病例报告的一种回顾的描述性研究方法,是指发生目标疾病或治疗结局的多个病例资料的归纳和总结,并被沿用至今。20 世纪 90 年代,病例系列方法被赋予了新的含义,即不同于传统意义上的多个病例报告的综合,特指自身对照病例系列方法(self-controlled case series method),简称病例系列方法(case series method)^[2]。它从病例对照研究和队列研究演化而来,采用自身对照,只观察病例组的相对事件发生率。病例系列分析(case series analysis)用来估计在事先定义好的时间范围内,经过某种干预(或暴露)后临床事件的相对发生率,与自身另一非暴露时段进行比较^[3]。自身对照病例系列始于英国麻疹、风疹、腮腺炎(MMR)三联疫苗接种和无菌性脑膜炎关系的研究。当时发现 1~2 岁儿童无菌性脑膜炎发病率升高,迫切需要明确是否与他们接种 MMR 疫苗有关。观察性研究中病例对照研究(case control study)设计会受许多不可避免的偏倚和混杂的影响,而队列研究(cohort study)设计需要较大的样本量和较长的观察时间才能保证较高的信度,这两种研究方法在当时都不合适^[4]。于是在病例对照研究和队列研究基础上

改良的病例系列方法应运而生,通过使用这种方法,发现 MMR 疫苗接种与腮腺炎和无菌性脑膜炎的发生有明确的正性关联,从而改变了 MMR 疫苗在英国的使用。随后这种方法还被陆续用于 MMR 疫苗和发热惊厥、儿童孤独症、特发性血小板减少性紫癜的关系的研究。当前的病例系列研究大多仍为传统意义上的病例系列。

病例系列中有一种“全或无病例系列”(all or none),是指病例系列中报告的病例在治疗与不治疗之间发生了非常显著的差异。包括两种情况:一种是若该病不进行如此治疗,患者全部(或绝大部分)会死亡,但接受治疗后,一部分或很多患者会存活;另一种情况是若该病不进行如此治疗,大多数患者会死亡,接受治疗后,没有或几乎没有患者死亡。“全或无病例系列”设计属于循证医学的 I 级证据。最典型的例子就是青霉素的使用。青霉素出现前,肺炎被视为绝症,而青霉素开始使用后,大多数病例得以存活。在拥有高质量的“全或无病例系列”结果时,不需要再进行随机对照试验(randomised controlled trial, RCT)证明其疗效。目前尚缺乏高质量的中医药全或无病例系列研究。

1.2 范畴

病例系列适宜于在以下范畴内应用:(1)疗法的潜在危害和不良作用。目前国外发表的中医药的病例系列大多数为中药的不良反应。例如在《柳叶刀》杂志上先后发表了多个中草药不良反应的病例系列。1999 年 Lord 等^[5]报告了两例由于服用中草药治疗湿疹引起的晚期肾功能衰竭病例系列。2000 年 Berman^[6]总结了中草药与其他药物合用可能产生不良反应的病例系列和病例报告。(2)描述一种新出现的疾病或罕见病的临床表现和诊治措施、新的手术方法、护理方法或其他保健

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目
(2006CB504602)

通讯作者:于河, yuhe221@yahoo.com.cn, (010)64286757

措施。例如,1981 年美国疾病控制中心(CDC)^[7]首次报告了 5 例洛杉矶同性恋男子诊断为间质性浆细胞肺炎的发病和诊治过程的病例系列。在该病例系列报告之前,美国的间质性浆细胞肺炎只发生于严重免疫抑制的患者,由于该病例系列的发表,发现男同性恋者也会发生这种罕见的疾病。(3)观察某药物或疗法效果的研究。国内发表的大量专家临证验案与经验总结或无对照的临床干预性研究均属于病例系列研究。病例报告和病例系列通常情况下被认为是一种新疗法的初级证据,之后要进行临床试验去验证。Albrecht 等^[8]回顾了 1996 年 1 月~1997 年 6 月发表在《柳叶刀》上的病例报告和病例系列,获得了 64 个病例报告和 39 个病例系列,随后有 24 个研究进行了后期临床试验。RCT 是临床干预性研究的“金方案”,病例系列研究能够为 RCT 提供立题依据,有助于提出或总结临床问题。

2 病例系列的设计

下面针对中医药病例系列的设计方法与注意事项进行详细论述,以促进病例系列的设计方法在中医药领域内的应用和规范。

2.1 研究类型

病例系列按照研究时间分为前瞻性和回顾性两种。回顾性的是指把现有的病例资料进行收集整理,总结临床诊治规律,或者观察疾病的变化规律,通常是无对照的。这种类型的研究在国内的中医研究中一直占有重要地位,例如现有的名老中医临床经验总结。前瞻性的是指不设对照组,有计划、前瞻性地对某病的患者使用同一种干预措施,观察一定的例数,进行前后比较,总结疾病发展变化规律或观察疗效。例如,中医药临床工作者在总结某些有效个案的基础上,发现一种治疗方法可能有效,并想进一步观察这种疗法的疗效时,可以有目的地设计前瞻性的病例系列研究,通过连续招募病例,观察这种疗法的疗效,作为今后对照研究的基础。

2.2 研究对象

2.2.1 病种选择 设计病例系列时要充分考虑对病种的选择。例如,自愈性疾病则必须有对照。自愈性疾病的病例系列不足以提供可靠的、令人信服的证据,因为不能排除疾病自身的发展对患者结局的影响。例如,中药治疗流行性感冒,病例系列不能提供可靠的临床证据,必须设置对照组以评价疗效。但如果是比较罕见的或者慢性疾病、符合“全或无”规律的疾病,或者涉及伦理学的问题而不能设置对照,可以使用病例系列方法。

2.2.2 招募病例 应该招募连续病例作为研究对象,

不能仅选择那些疗效好的病例,避免人为夸大疗效。如果为前瞻性设计,应该连续招募病例;如果为回顾性设计,应该选择某时间内接受该种疗法的全部病例。不能仅选取典型病例进行报告,也应该报告那些疗效不好或依从性不好的病例,并分析原因,从而发现治疗的不良反应或导致依从性下降的原因,也具有一定的临床意义。

2.2.3 诊断标准 应该提出明确的疾病诊断标准,最好采用现行公认的诊断标准。值得指出的是,诊断方法不等同于诊断标准,诊断标准包含了症状、体征、影像学、实验室检查等多项信息,是明确患者诊断为某种疾病的依据,有的中医药病例系列仅报告诊断方法,而没有报告诊断标准^[9~11]。

2.2.4 纳入标准 从复杂的总体中,选择相对单一的、具有某临床特征的对象进行研究。特别是多中心进行的临床试验,各个研究单位应该使用统一的纳入标准选择研究对象。纳入标准的制定应该简明扼要,不要制定过多的条件,否则会限制研究结果的推广应用。

2.2.5 排除标准 排除标准是指在符合纳入标准的受试对象中排除一些不适于参加本项研究的特殊的病例,比如孕妇、儿童、精神疾病患者、严重的合并症患者。

2.2.6 样本量 对于病例系列的样本量没有统一的标准或公式,大多数病例系列都没有描述样本量的计算过程,一般报告的病例数少则几十例^[9~13],多则上千例^[14]。Musonda 等^[15]对病例系列方法的样本量计算进行了探索,但是非常复杂。目前中医药的病例系列研究没有可供参考的样本量计算公式,建议参考横断面调查的样本量计算方法^[16]。

2.3 干预措施

病例系列虽然不要求将每一个患者的信息都详尽地描述,但是中医药病例系列应该描述辨证分型依据和加减原则,体现中医药的特点。应该详细描述干预措施的具体细节,以便其他中医师能够结合自己的临床实际借鉴或使用。中药需描述药物的组成、来源、制剂的质量、剂型、给药途径、剂量和疗程。

2.4 结局指标

病例系列结局指标的选择主要依研究目的而定,即通过病例系列研究想要回答什么临床问题。国内外中医药病例系列的结局指标多选取疗效指标和安全性指标。治疗性的中医药病例系列应选择医生和患者最为关心的临床事件作为结局指标,尽量选取可以获得的终点结局指标,在无法获得终点结局指标的时候可以选择替代结局指标(中间指标)。

中医药治疗疾病的潜力可能在于能够改善患者的生活质量,所以最好还要注意观察患者的生活质量。依从性也是结局评价的重要内容,通过评价患者对治疗的依从性,来判断干预措施实际应用的可行性。

3 报告撰写

病例系列不要求像病例报告那样详细地描述每个病例的资料,而是把这些病例作为一个总体,针对其总体特征进行描述。

病例系列的报告格式不像 RCT 那样有明确的标准。国内中医药病例系列撰写内容大多为:一般资料、治疗方法、疗效标准、治疗结果、讨论。国外病例系列作为临床观察性研究,基本遵循临床试验报告的格式,由前言、方法、结果、讨论组成。

建议中医药病例系列的报告格式参考观察性研究的报告格式,按照“加强观察性流行病学研究报告的质量”声明(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE)^[17]的要求进行报告,包括:(1)前言:主要报告背景和目标;(2)方法:包括研究设计、场所、对象(诊断标准、纳入标准、排除标准)、干预措施、测量方法、结局指标、样本量及计算、统计方法、研究资助来源;(3)结果:主要包括研究对象各个阶段的数量、研究对象的特征、主要结果、亚组分析结果;(4)讨论:包括重要或总体结果的解释与分析、研究的局限性、可推广性。

4 质量评价

同其他临床研究一样,病例系列研究的设计、实施、解释都是评价其质量的关键环节。当前没有非常明确、公认的病例系列的评价标准。英国国立临床优化研究所(National institute for clinical excellence, NICE)对病例系列的质量评价作如下推荐^[18]:(1)为了提高研究结果的代表性,病例系列中的病例最好来自不同级别的医疗机构,开展多中心的研究;(2)清楚明确地描述研究的假说或目的、目标;(3)清楚地报告纳入和排除标准;(4)对测量的结局做出明确的定义;(5)收集的数据应达到预期目标;(6)准确地描述患者是连续招募的;(7)清楚明确地描述研究的主要发现;(8)将结局进行分层分析及报告,如按照疾病分期、化验结果异常、患者的特征等。

Dalziel^[19]总结了 NICE 卫生技术评估(Health technology assessment, HTA)报告的病例系列,评价了 40 多篇外科疾病的病例系列研究,系统地总结用于评价病例系列真实性的方法学文献,探索了 HTA 计划中的病例系列研究的特征和结果。他们对以下研究特征进行鉴定,包括人口学特征、结局和方法学特征,方

法学特征包括样本量、前瞻或回顾性设计、连续招募病例、多中心或单中心、随访时间、结局测量和发表时间。提出当前还需更多的探索和研究以丰富病例系列质量评价的内容和方法。

5 实例分析

国内发表的许多中医药临床研究并没有明确地把研究类型定义为病例系列,但经过方法学鉴定后,专家临证验案与经验总结与大部分无对照的临床研究都属于病例系列。以桂枝茯苓丸治疗子宫肌瘤为例,截止到 2008 年 1 月 28 日,以“桂枝茯苓”、“子宫肌瘤”为检索词,在中文期刊全文数据库(CNKI)上可检索到 72 篇文章。经过鉴定,其中病例系列共 39 篇。现结合 NICE 评价要点描述并分析其各研究要素。

39 篇病例系列中,7 篇说明了研究目的;均属于回顾性设计;2 篇^[9,12]研究的作者来自不同医院,但未明确说明病例招募来源,不能确定是否为多中心研究,其他均为单中心研究;均未说明是否为连续招募病例;均未说明制定样本量的原则。

8 篇具有明确的诊断标准,24 篇仅描述了诊断方法,7 篇未提供任何诊断信息。其中一篇研究^[20]描述到:“行 B 超检查(均为同一人观察),提示子宫肌瘤”,说明该研究纳入的患者不是明确诊断为子宫肌瘤的患者。5 篇研究提供了纳入标准,8 篇提供了排除标准,其他均未论述。23 篇提供了疗效标准,其中仅 7 篇的给出了疗效标准的来源,1 篇^[10]疗效标准参考文献为《卫生统计学》,令人费解。3 篇研究对结果进行了分层分析,把子宫肌瘤直径^[11]、临床分型^[10]和病情^[13]等作为分层因素。病例系列设计可用来观察疗法的潜在危害和不良作用,但仅有 7 篇研究报告了不良反应。

观察桂枝茯苓丸治疗子宫肌瘤疗效的病例系列,属于循证医学 N 级证据^[21],低于有对照的临床研究方案。目前已经有许多桂枝茯苓丸治疗子宫肌瘤的 RCT 和中医药治疗子宫肌瘤的 RCT 系统评价发表^[22]。建议在进行中医药病例系列研究之前,系统检索在该领域是否有相关的临床研究已经获得了发表,如果已经有 RCT 甚至系统评价发表,没有必要进行相同疗法的证据等级低的病例系列研究。

综合以上,中医药病例系列研究作为常用的一种临床研究方案,应该注意方法学质量,确保研究结果的真实、可靠,使研究结果对临床实践起到一定的参考价值,为进一步的临床研究奠定基础。

参考文献

- [1]刘建平.循证中医临床研究方法学.北京:人民卫生出版社.2006:25~26.

- [2] Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, et al. Tutorial in biostatistics; the self-controlled case series method. *Stat Med*, 2006, 25(10): 1768~1797.
- [3] Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics*, 1995, 51(1): 228~235.
- [4] Farrington CP, Nash J, Miller E. Case series analysis of adverse reactions to vaccines; a comparative evaluation. *Am J Epidemiol*, 1996, 143(11): 1165~1173.
- [5] Lord GM, Tagore R, Cook T, et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet*, 1999, 354(9177): 481~482.
- [6] Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*, 2000, 355(9198): 134~138.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. 1981. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1996, 45(34): 729~733.
- [8] Albrecht J, Meves A, Bigby M. Case reports and case series from *Lancet* had significant impact on medical literature. *J Clin Epidemiol*, 2005, 58(12): 1227~1232.
- [9] 陈芝强, 陈小玲. 桂枝茯苓丸加味治疗子宫肌瘤 40 例. *福建中医药*, 2000, 31(4): 48.
- [10] 邱文山, 郭赛群, 谭春燕. 桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤 60 例. *广东医学*, 2005, 26(11): 1580~1581.
- [11] 陈银萍. 桂枝茯苓胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤 90 例. *实用中医药杂志*, 2006, 22(3): 152~153.
- [12] 王华, 史素兰. 桂枝茯苓汤加味治疗子宫肌瘤 75 例. *浙江中西医结合杂志*, 1998, 8(5): 312.
- [13] 康志平, 杨宏巍, 林慧. 桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤 86 例. *福建中医药*, 2004, 35(5): 23~24.
- [14] 石学敏. “醒脑开窍”针刺法治疗中风病 9005 例临床研究. *中医药导报*, 2005, 11(1): 3~5.
- [15] Musonda P, Farrington CP, Whitaker HJ. Sample sizes for self-controlled case series studies. *Stat Med*, 2006, 25(15): 2618~2631.
- [16] 万霞, 刘建平. 临床研究中的样本量估算: (2) 观察性研究. *中医杂志*, 2007, 48(7): 599~601.
- [17] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*, 2008, 61(4): 344~349.
- [18] NICE. Appendix 4 Quality of case series form (EB/OL) [2008-01-10]. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=29075>
- [19] Dalziel K, Round A, Stein K, et al. Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics? *Health Technology Assess*, 2005, 9(2): iii-iv, 1~146.
- [20] 宋宝君, 李建平, 姬宏宇. 桂枝茯苓丸加味治疗子宫肌瘤 130 例. *中国医刊*, 1999, 34(1): 55.
- [21] Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence (May 2001) (EB/OL) [2008-04-02] <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- [22] 杨红, 刘建平, Cardini F. 中药疗法治疗子宫肌瘤随机对照试验的系统评价. *中医杂志*, 2008, 49(1): 25~28.

(收稿日期: 2008-02-26; 修回日期: 2008-04-02)

[编辑: 李春梅]

行业内唯一通过ISO9001: 2000和ISO13485: 2003认证的企业



东华原医疗
DONGHUAYUAN MEDICAL



中医中药中国行公益事业杰出贡献奖
中医中药中国行特约赞助单位

YZN-50多功能真空(提取 分离 蒸馏)浓缩机

留驻精华, 留驻健康





适用范围

广泛适用于诊所、药店、中医院、综合医院、药物研发、临床应用、研究机构、食品饮料加工业、化工行业等及其分支行业的制剂室、实验室、中试阶段研究、小批量生产以及为终端客户服务。

主要功能

- 真空低温煎药;
- 蒸馏浓缩中药, 制作膏剂、粉剂;
- 有机溶媒提取(酒精、乙醇等);
- 果酱、凝胶体(成冻体)等的低温浓缩和提取;
- 芳香剂的提取、各种精油成分的分离;
- 红参制造功能(蒸熟和炖)等。

全国免费垂询热线: 800-810-0359

北京东华原医疗设备有限责任公司
电话: 010-89718013
传真: 010-89718021
地址: 北京市中关村昌平科技园区振超路1号
邮编: 102200
网址: www.donghuagroup.com