

循证医学在检验医学中的应用

詹思延

作者单位:100083 北京市,北京大学循证医学中心

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.02.012

循证医学 (evidence-based medicine, EBM) 强调临床诊治仅凭经验是不够的,还要利用现有最好的研究证据,并考虑患者的选择来综合制定诊疗决策。20 世纪 90 年代以来,这种从经验走向循证的理念已成为席卷全球的浪潮,《柳叶刀》杂志把 EBM 比作临床科学的人类基因组计划,称其为一项震荡世界的构想,一场发生在病房里的革命,正在彻底改变着沿袭千古的医学实践模式。作为临床医学的重要组成部分,检验医学担负着为大部分疾病的诊断、鉴别诊断、治疗和预后提供证据的重任。临床检验又是一个复杂的过程,涉及分析前、分析中和分析后诸多环节,而且,随着现代医学科学和高新检验技术的发展,与疾病相关的检测指标不断涌现,供临床医生选择的检验项目,包括项目组合也愈来愈多。这些检测指标是否有临床价值、目前开展的检验项目和实验组合是否合理,如何保证检验各环节的质量,如何避免项目的误用和滥用都是迫切需要解决的问题。将 EBM 的思想和方法引入检验医学领域,不仅有助于回答上述问题,而且能加强检验医学与临床的结合,发挥其在临床决策中的作用,促进检验医学自身的发展。

1 检验医学领域的一些 EBM 问题

检验全程质量保证始终是检验医学面临的重要问题。从医生根据患者的临床问题选择检验项目、开具化验单,到采集、储存、运送标本,再到实验室中的标本处理、分析、发出检验报告,最后回到医生手里解读结果、对患者进行诊断、治疗,整个检验过程包括诸多环节,发生错误的可能性无处不在。调查^[1]显示,美国家庭医生及其助手报告的初级保健医疗错误中 15%~54% 与检验过程有关,涉及多个环节,尤其是实验室分析和结果报告过程,虽然这些错误没有给患者身体带来严重的伤害,但还是引起了一些不良的后果,如时间和金钱的损失、治疗延误、疼痛不适等。文献^[2]分析表明,导致这些错误的原因包括检验过程未完成、延误、交流隔阂、结果判断和理解错误、少数民族和语言的影响、检验界的实践文化、缺乏以患者为中心的理念等。

检验项目不合理也是许多国家和地区都存在的问题,且由来已久,资源浪费严重。van Walraven 等^[3]对 1966~1997 年

发表的 44 篇临床检验文章进行了系统综述,发现在项目选择、检验频次、时机等方面不恰当的比例范围在 4.5%~95.0% 之间,半数以上集中在 10%~50%;该作者^[4]2002 年在加拿大开展的人群调查显示,在 1w、1 个月、3 个月和 1 年中,成人 8 个常规项目重复检验率分别为 6.5%、10.1%、15.6% 和 22.6%,由此导致的年花费为 13.9~35.9 百万元;Eva 等^[5]对意大利一家综合医院 2005 年全年 116 例急诊肺栓塞出院患者的数据进行分析表明,不恰当的检验高达 21.7%。对美国退伍军人数据库 2006~2007 年 130 538 名新诊断的糖尿病患者的分析研究^[6]显示,1 个月内糖化血红蛋白重复检测的比例高达 8.4%。对 1402 名接受妇科手术的妇女术前各项检验项目合理性的评价表明,90% 的妇女至少接受了一项非循证指南推荐的项目,不恰当的术前检验导致直接费用超过 41.8 万美元^[7]。

国内学者^[8,9]近年来也指出,由于国内目前还没有统一制定各项目的组合标准规范,各级医院间的项目组合还较为杂乱,有些医院片面注重经济效益,在项目组合上大做文章,损害了患者的利益。如何及早地制定较为合理的、统一的项目组合,使临床能根据患者的具体情况、依据病情科学地选择组合项目检测,是目前较为突出的问题,也是卫生行政主管部门及临床检验中心关注的问题。因此,十分有必要开展循证检验。

2 循证检验医学 (evidence-based laboratory medicine, EBLM) 的概念和意义

将 EBM 的原则运用到检验医学中就形成了 EBLM。1999 年 Moore^[10]首先提出了 EBLM 的概念和原理,EBLM 旨在提供最佳检测结果以协助临床作出预防、治疗和诊断的抉择;证实与评估检验结果的准确、可靠、有效与经济性能;对实验研究和文献进行评估,不断改进现行检验医学技术。2000 年 Price^[11]就 EBLM 如何实践,以及这些实践在检验专业人员培训和教育、开展研究、支持临床决策中的作用进行了深入的阐述。国内学者^[12]也在 2001 年撰文介绍了相关的概念。

开展 EBLM 具有十分重要的现实意义。首先,通过严格的循证评价,可以帮助实验室确定恰当的检验项目及其组合,从而为临床诊治决策提供充分的科学依据,还可以节约

费用。对新的实验室检测只有在充分评价其准确性、可靠性、是否有助于医疗决策,以及经济有效后才能运用于医疗实践。缺乏严格的评价之前不能推向临床应用,避免给临床医疗工作造成错误导向,也避免阻碍新的检验技术的推广使用及检验医学的发展。其次,通过对证据的总结,可以发现研究与实践的裂痕,从而指导检验医学领域的科研方向和科研活动,帮助提出问题、解决问题、验证结论,促进学科发展;第三,有助于加强检验医学领域的管理工作,包括质量管理工作,促进新实验方法建立、新实验项目开展等多种医疗活动的科学化、规范化。

虽然 EBLM 提出至今已经十余年,检验医学界也开展了很多工作,但与临床医学领域相比,将循证纳入日常检验医学实践的步伐仍然是缓慢的。2012 年 Price^[13] 撰文分析了 EBLM 的现状,指出检验医学领域观察到许多矛盾的现象,例如,一方面是检验项目过多,另一方面在疾病诊治中又迫切需要新的、特异性强、灵敏度高的检验项目;检测费用是昂贵的,而实验室又被期望带来收入;检验结果似乎对临床结局的影响很小,但对临床决策又是至关重要的。到底检验项目是多是少、检验在医疗总费用中的合理比例是多少、检验结果如何影响临床结局,目前都缺乏有说服力的证据。在这种情况下,尤其需要将 EBM 的原理整合到检验日常实践中,来回答医护人员分析前选择什么检验项目、分析后正确理解和应用检验结果指导临床诊治的困惑;在引入新的检验项目或剔除老的项目时给出充分的循证评价依据;以及回答质量保证和检验策略制定中的一些疑问。

3 检验医学领域近年来的一些循证实践

3.1 检验医学最佳实践 为了保证临床检验的质量,检验医学界针对分析前、分析中和分析后多个环节都采取了改进措施,但这些措施是否有效并不清楚。2006 年美国疾病预防控制中心检验部门发起了检验医学最佳实践项目,该项目采用统一规范的系统综述方法,通过提出问题(Ask)、寻找证据(Acquire)、评价证据(Appraise)、分析证据(Analyse)、应用证据(Apply)和评估审计(Assess)的 6A 环,通过多学科的团队合作,对改进检验医学质量的各种措施的效果进行系统评价,由此形成推荐建议,为检验医学的质量保证提供循证依据^[14]。2012 年 9 月该项目组在 Clin Biochem 杂志发表了 4 篇系统综述和 meta 分析^[15-18],研究分别针对临界值结果报告、患者标本识别、血培养污染和急诊室血标本溶血问题进行汇总分析,并推荐采用自动通知和客户服务电话中心、条形码、静脉穿刺和新式直针头静脉穿刺作为解决上述问题的“最佳实践”。

3.2 检验项目临床效应的循证评价 EBLM 是应用大量可得到的临床资料和检验以及在证据的基础上,研究检验项目的临床应用价值,为临床诊断、疗效观察、病情转归提供最

效、最实用的检验项目及其组合。在检验项目及其组合的循证评价中,按证据等级依次涉及到技术性能、诊断性能、临床效应和经济效益的评估。检验学界对技术性能、诊断性能评价的方法很熟悉,也开展了大量的研究工作。即使一项检验项目本身有很好的技术性能和诊断性能,但用于临床能否改善诊断、治疗和预防策略,使患者得到了最佳健康服务的结果,即检验项目的临床效应如何仍不清楚,而这恰恰是 EBM 最为关心的问题。Madsen 等^[19]对 2005-2006 年 4 个杂志的回顾分析发现,仅有 7 篇(0.8%)文章为诊断性生化检验的结局研究。可见,相关的 EBM 证据还很少,迫切需要与临床结合,开展此类研究。

3.2.1 随机对照临床试验 对检验项目临床效应的评价首选随机对照临床试验。随机对照临床试验的基本原理是将人群随机分为实验组和对照组,实验组接受待评价的检验项目,对照组接受传统方法。在相同的条件下,随访并比较两组人群的结局以判断检验项目的临床效果。例如,在 1993-2001 年期间,76 693 例 55-74 岁的美国男性被随机分为两组,主动干预组接受定期的前列腺特异性抗原筛查(38 343 例),而对照组(38 350 例)只是因症就诊检查,经过 7-10 年随访,通过比较两组前列腺癌的病死率来评价前列腺特异性抗原筛查是否能降低前列腺癌的病死风险^[20]。在这种设计中,由于实验研究对象对处理因素的暴露是由研究者分配的,研究者在分配处理因素时是随机的,可控制各种外部因素的影响,结论可靠,因此能够验证因果关系假设,是 EBM 中干预效果评价的最高等级的证据。

3.2.2 队列研究 队列研究设计也可以用来评价检验项目的临床效应,但证据等级略低。队列研究的基本原理是追踪观察接受检验项目组与未接受组某种结局的发生情况,以评价检验项目与结局之间的关联。例如,Whiteley 等^[21]为了了解急性炎症标志物(白细胞数、血糖、IL-6、C-反应蛋白和纤维蛋白原)是否与卒中后的不良结局有关,进而评价增加这些检测指标能否更好地预测卒中患者的不良结局,开展了队列研究。他们于 2002-2005 年期间前瞻性募集 844 名卒中急性期患者,并抽血检验各种炎症标志物,之后利用邮寄问卷和死因监测系统随访这些患者卒中后 6 个月时的功能情况和是否死亡;在调整各种混杂因素后发现,虽然急性炎症标志物,尤其 IL-6 与卒中后的不良结局有关,但增加这些检测项目对卒中后不良结局的预测并没有临床意义的贡献,对此,还需要进一步的研究。

队列研究可以是前瞻性的,也可以是回顾性的。回顾性队列研究是根据已掌握的历史记录确定研究对象是否接受某种检验项目,并从历史资料中获得有关结局的发生情况,这样一来,检验项目与结局虽然跨越时期较长,但资料搜集与分析却可在较短时期内完成。

3.3 检验项目的卫生经济学评价 在检测项目临床效应评价的基础上,为了控制诊疗费用过度上涨,十分有必要进行临床经济评价,即评估投入产出比。评价其是否减少了患者的住院时间、减少了工作人员、节省了有关设施和资源,患者结果如何等。但这方面的研究更为匮乏,即使有些研究结果,也很少为指南所采用。Brunetti 等^[22]分析了慢性心衰患者推荐脑钠肽和脑钠肽前体检测的情况,发现所有的指南都推荐在条件允许的情况下检测脑钠肽。虽然文献中已有相关的经济学分析报告,但没有一个指南包括了清晰的经济评价。

在进行经济学评价时,首先需要明确经济评价的目的或者出发点,是单纯从患者的角度出发,还是从医疗费用的实施者(医院)、提供者或者全社会的角度出发。其次,要选择合适的经济学评价类型以及准确估计各种成本,采用合理的临床结果测定单位。常用的经济学评价包括:(1)最小成本分析即比较结果相似的各种诊疗方法,并根据成本提出最佳策略;(2)成本-效果分析是将成本和效果结合在一起考虑,测定某项措施的净成本以及成本消耗后得到的效果。其表示方法为每一效果单位所耗费的成本(成本效果比),或每一个增加的效果所需要耗费的增量成本(增量比)等。这就使两种不同的诊疗措施在进行比较选择时,有了相同的评价单位,从而为临床决策单位提供科学的依据。(3)成本效用分析是成本-效果分析的一种特殊形式,即以质量调整生命年作为效果指标来分析。(4)成本效益分析是将医疗服务的成本和效果都用货币单位来表示,用相同的单位来分析所花的成本是否值得,常用效益成本比或净效益(效益-成本)来表示。

总之,EBLM 的发展仍然面临很多挑战,但他山之石可以攻玉,只有以患者为中心,密切与临床交流合作,采取多学科团队攻关,才能促进这个领域的发展。

4 参考文献

- Hickner J, Graham DG, Elder NC, et al. Testing process errors and their harms and consequences reported from family medicine practices: a study of the American Academy of Family Physicians National Research Network. *Qual Saf Health Care*, 2008, 17: 194-200.
- Smith ML, Raab SS, Fernald DH, et al. Evaluating the Connections Between Primary Care Practice and Clinical Laboratory Testing: A Review of the Literature and Call for Laboratory Involvement in the Solutions. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137: 120-125.
- van Walraven C, Naylor CD. Do we know what inappropriate laboratory utilization is? A systematic review of laboratory clinical audits. *JAMA*, 1998, 280: 550-558.
- van Walraven C, Raymond M. Population-based study of repeat laboratory testing. *Clin Chem*, 2003, 49: 1997-2005.
- Eva F, Rosanna Q, Laura C, et al. Appropriate laboratory utilization in diagnosing pulmonary embolism. *Ann Clin Biochem*, 2009, 46: 18-

- 23.
- Laxmisan A, Vaughan-Sarrazin M, Cram P. Repeated hemoglobin A1C ordering in the VA Health System. *Am J Med*, 2011, 124: 342-349.
- St Clair CM, Shah M, Diver EJ, et al. Adherence to evidence-based guidelines for preoperative testing in women undergoing gynecologic surgery. *Obstet Gynecol*, 2010, 116: 694-700.
- 申子瑜. 关于临床检验存在主要问题及如何解决的建议. *中华检验医学杂志*, 2001, 24: 178-179.
- 魏让, 贾瑞清. 检验项目合理组合探讨. *临床合理用药杂志*, 2012, 5: 175.
- Moore RA. Concepts and principles of evidence-based laboratory medicine. *Am Clin Lab*, 1999, 18: 24-25.
- Price CP. Evidence-based laboratory medicine: supporting decision-making. *Clin Chem*, 2000, 46: 1041-1050.
- 吴泰相, 刘关键, 李萍, 等. 循证医学与循证检验医学的概念. *中华检验医学杂志*, 2001, 24: 50-52.
- Price CP. Evidence-based laboratory medicine: is it working in practice? *Clin Biochem Rev*, 2012, 33: 13-19.
- Christenson RH, Snyder SR, Shaw CS, et al. Laboratory medicine best practices: systematic evidence review and evaluation methods for quality improvement. *Clin Chem*, 2011, 57: 816-825.
- Liebow EB, Derzon JH, Fontanesi J, et al. Effectiveness of automated notification and customer service call centers for timely and accurate reporting of critical values: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*, 2012, 45: 979-987.
- Snyder SR, Favoretto AM, Derzon JH, et al. Effectiveness of barcoding for reducing patient specimen and laboratory testing identification errors: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*, 2012, 45: 988-998.
- Snyder SR, Favoretto AM, Baetz RA, et al. Effectiveness of Practices to Reduce Blood Culture Contamination: A Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Biochem*, 2012, 45: 999-1011.
- Heyer NJ, Derzon JH, Wings L, et al. Effectiveness of practices to reduce blood sample hemolysis in EDs: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*, 2012, 45: 1012-1032.
- Madsen JS, Nybo M, Magid E, et al. More studies on outcomes using biochemical diagnostic tests are needed: findings from the Danish Society of Clinical Biochemistry. *Clin Chem*, 2008, 54: 1254-1256.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1310-1319.

(下接第 116 页)

表 4 峰值超出有效浓度范围的患者调整给药剂量前后血药浓度结果(mg/L)

血药浓度	患者编号							
	1#		2#		3#		4#	
	峰值	谷值	峰值	谷值	峰值	谷值	峰值	谷值
剂量调整前	20.59	13.28	21.08	12.96	20.22	14.20	22.51	13.55
剂量调整后	18.48	11.52	19.22	10.89	17.45	11.10	19.53	13.28

表 5 谷值低于有效浓度范围的患者调整给药剂量前后血药浓度结果(mg/L)

血药浓度	患者编号									
	1#		2#		3#		4#		5#	
	峰值	谷值								
剂量调整前	14.96	6.88	15.38	6.29	12.86	7.48	15.44	8.56	16.03	9.21
剂量调整后	16.48	10.03	17.22	11.23	16.80	10.64	18.32	11.07	18.68	12.14

患者静脉口服联合给药达稳态后基本与文献^[5]的 10~20 mg/L 有效治疗浓度相一致,说明该给药剂量和方式能基本满足临床患者的需求。检测中发现,有 5 例患者稳态血药浓度谷值低于 10 mg/L,经过剂量调整后达到有效治疗浓度范围,疗效明显改善;4 例患者的稳态血药浓度峰值超过了 20 mg/L,其中观察到 2 例不良反应,分别为:窦性心动过速,调整剂量后症状消失;亢奋,调整剂量后得到缓解。另在观察中发现有 1 例伴有前列腺增生的男性患者虽稳态血药浓度峰值(17.52 mg/L)未超出有效治疗浓度范围,但出现尿潴留现象,这可能与茶碱类药物增加肾脏血流作用有关,从而引起尿量增加,但其前列腺增生导致排尿不畅,在给予对症治疗后得到改善。曾有文献^[8-10]报道,哮喘患者给予二羟丙茶碱治疗后出现过敏、快速型房颤等不良反应,在本文研究中未有此类情况发生。

本文通过人血浆中二羟丙茶碱测定的方法学确证,说明该方法符合生物样品的分析要求,操作简单、快速、准确、精密度好。二羟丙茶碱做为氨茶碱的替代药物,目前是临床用于治疗哮喘的常用药,由于其不良反应较氨茶碱为轻,临床常常忽略对其进行必要的药物浓度监测。我们通过初步的临床患者的稳态血药浓度测定及临床疗效、不良反应观察,认为监测二羟丙茶碱的血药浓度并结合临床及时调整用药剂

量以达到给药方案个体化还是很有必要的,尤其是对于合并其他一些疾病的患者。

5 参考文献

- 1 戴威,吴伟波.氨茶碱针与二羟丙茶碱针治疗支气管哮喘疗效比较. 海峡药学,2008,20:94-95.
- 2 李好枝.体内药物分析.第一版.北京:人民卫生出版社,2008,60.
- 3 国家食品药品监督管理局.化学药物临床药代动力学研究技术指导原则.2005.
- 4 国家食品药品监督管理局.化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则.2005.
- 5 陈秀兰,蔡乾铭,伦踪启.反相高效液相色谱法测定喘定血药浓度方法的研究.中国人民解放军军医进修学院学报,1990,01:86.
- 6 刘奕芳,沈维敏,沈杰,等.人血浆中茶碱和多索茶碱的 HPLC 法测定.中国医药工业杂志,2010,41:131-133.
- 7 林玳,郑怀宇.反相高效液相色谱法测定多索茶碱血浓度.药物研究,2010,19:15-16.
- 8 颜明.二羟丙茶碱致过敏 1 例.海军医学杂志,2004,25:117.
- 9 王泽华,陈燕,周义惠.肌肉注射二羟丙茶碱过敏反应 1 例的治疗及护理.现代医药卫生,2008,24:1394.
- 10 魏永春.常规量二羟丙茶碱致心房纤颤 1 例.中国现代医学杂志,2000,12:27.

(收稿日期:2013-03-01)

(本文编辑:陈淑莲)

(上接第 111 页)

21 Whiteley W, Jackson C, Lewis S, et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. PLoS Med, 2009, 6: e1000145.

22 Brunetti M, Pregno S, Schünemann H, et al. Economic evidence in decision-making process in laboratory medicine. Clin Chem Lab Med, 2011, 49: 617-621.

(收稿日期:2013-03-01)

(本文编辑:杨军)