

# 系統性回顧與實證醫學應用

## Systematic Reviews to Support Evidence-Based Medicine

陳杰峰

台北醫學大學萬芳醫院 實證醫學中心

台北醫學大學 公共衛生學科

### 前 言

在處理爭議時，會有不同等級的文獻“證據”呈現在眼前，有些證據是系統性文獻回顧，有的是隨機對照試驗或者是病例報告，此時那一種文獻較值得採信，就形成了爭議中的爭議。呈現在我們手中的文獻有可能是系統性回顧、臨床診療指引或臨床試驗報告，差異性頗大，此時，要如何應用手中的文獻呢？

### 系統性回顧及五級文獻結構 (5S) 之介紹

系統性回顧 (systematic review) 是一種整理醫學文獻的研究報告，運用明確的方法進行完整的文獻搜尋和個別研究的嚴格評讀，再運用適當的統計學技巧結合這些有效的研究。系統性回顧通常包含了五個活動，分別為“形成一個回顧的問題”、“找出研究的證據”、“選擇適當的研究”、“評估研究的品質”、“萃取出當中的資料以及統整做出結論” (Khan, Ter Riet, Glanville, Sowden, & Kleijnen, 2001)。

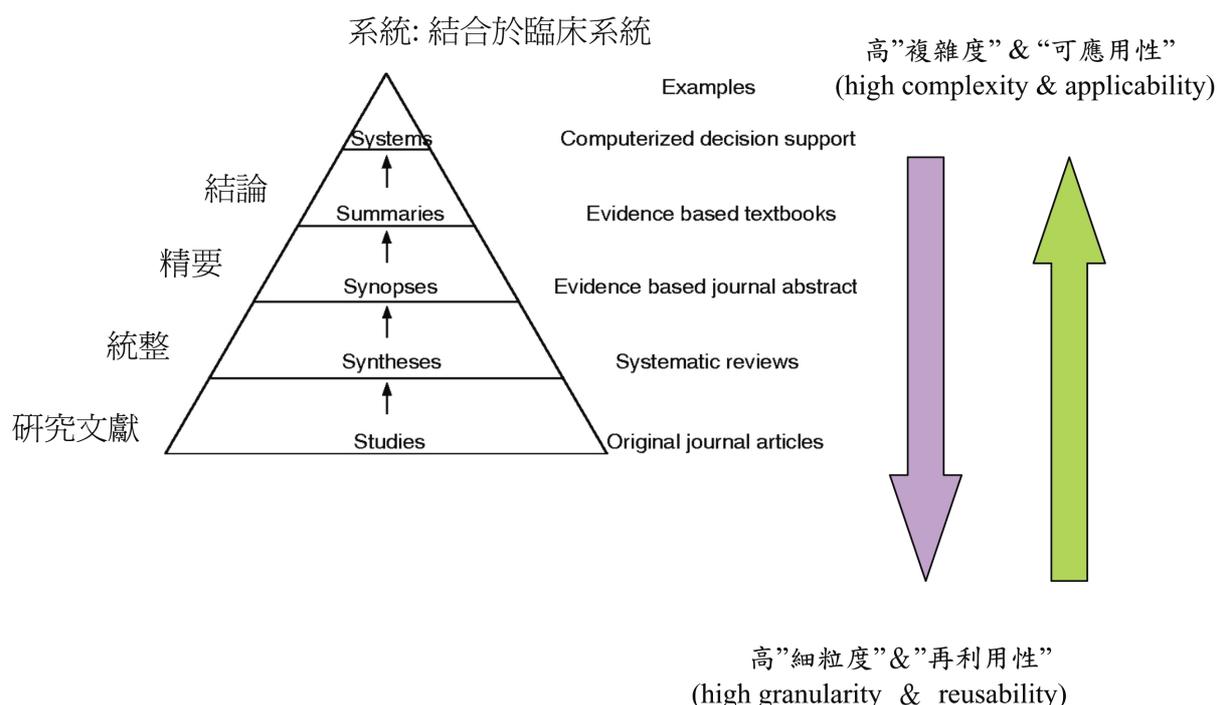
系統性回顧可以說是一個提煉證據的

過程，最基本的證據是一些動物試驗或個案報告或病例報告 (case series) (Haynes, 2006)，如圖一，此金字塔底層的資料是由龐大的訊息所組成，其細粒度 (granularity) 大，像是建築物的原料，其再利用性 (reusability) 也較高。然而，這些資料較為瑣碎，因此在做決定時，其應用性較有限。世代研究 (cohort study)，以及臨床對照試驗 (Randomized Control Trial, RCT) 是這一層的研究報告中，較為可信的證據。在這知識爆炸的年代，每天幾乎會有數十篇臨床對照試驗發表，Medline 每天也登錄 2000 篇新的文獻，因此這麼多的資料需要有專門的彙整技術，好讓決策者 (decision maker) 能夠較容易做判斷，而以系統性回顧整理文獻做結論的技術，則應運而生。系統性回顧在圖一金字塔中，屬於較高一層的文獻，其複雜度亦較高。5”S”中 Synopses 層 (evidence based journal abstract) 之代表雜誌為大英醫學雜誌 (British Medical Journal, BMJ) 發行之 EBM 系列雜誌，各研究文獻均整理成 1-2 頁的摘要，可以讓讀者更省力有效地獲取知識。而 Summaries 層 (evidence based

textbooks) 為整理好之教科書，代表刊物為 Clinical Evidence (<http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp>) 或 PIER (Physicians' Information and Education Resource) (<http://pier.acponline>.)

org)。最高一層為 Systems 層 (computer decision support) 更進一步把知識結合到電子醫令中，讓知識結合到工作流程，大大提高其可應用性。

The "5S" levels of organisation of evidence from healthcare research



圖一 健康照護研究的 5 級文獻結構 (adapted from Haynes, 2006)

### 系統性回顧和臨床對照試驗之間的關係是什麼呢?

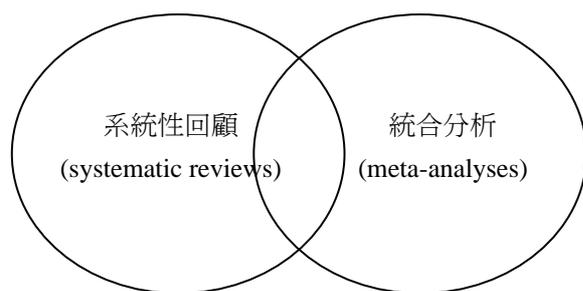
這就要先從什麼是臨床試驗開始談起。臨床試驗是一種收集安全性及有效性資料的研究方法，用來評斷新藥或是新的醫療器材。在歷史上其實早就有臨床試驗。”神農嚐百草”即是一種原始的臨床試驗，神農氏自己做臨床試驗的受試者，以身試草，可以說是一種類似單人交叉臨

床試驗 (N of 1 trial) 的方式。傳說中，神農氏最後因為嚐到了斷腸草而中毒身亡。從這個例子裡，就可以了解臨床試驗其實是有風險的，稍一不慎，其毒性就足以致命，因此臨床試驗對安全性的要求相當高。

什麼是隨機對照試驗，就是參加者被隨機分派到實驗組或對照組，在隨後的一段時間追蹤我們所關心的變因和結果。醫學史上第一篇正式發表的臨床隨機對照試驗文獻，是在 1948 年由 Bradford A. Hill

英國著名的醫學統計學家所發表（MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, 1948）。

若單一臨床試驗像一顆樹，系統性回顧則像森林，將很多的臨床試驗整合在一起做出綜合的判斷。若根據單一臨床試驗做決策，容易產生”見樹不見林”的風險。臨床對照試驗為單一的臨床試驗報告，是原始文獻（original articles）中較少偏差的報告，而統合分析（meta-analysis）和系統文獻回顧是二級文獻（secondary articles），為綜合整理原始文獻。統合分析常常會和系統性文獻回顧一起使用。統合分析是一種統計的技術，它通常用來組合量化研究的結果而獲得評估之結論。系統性文獻回顧和統合分析之間的差異是什麼呢？並非所有的系統性文獻回顧都用到統合分析的技術；反之，並非所有的統合分析都算是系統性文獻回顧，如圖二。



圖二 系統性回顧和統合分析的關係

統合分析重視數字之整合，而系統文獻回顧則注重納入所有相關文獻而評讀之。在系統性回顧裡最常見的統計圖是森林圖（forest plot），在統合分析常用此圖表展現彙整隨機對照試驗之結果。系統性

文獻回顧可以幫助我們在面對爭議時，較公正客觀做判斷。考科藍合作組織（Cochrane Collaboration）就是一個以製作系統性回顧為宗旨的國際組織，其資料庫”考科藍圖書館”（Cochrane Library），亦頗具參考價值。

### 系統性回顧之臨床應用

系統性回顧可以協助臨床決策。如臨床上心肌梗塞後的治療方式，如臨床上，抗凝血劑（anticoagulants）或溶血栓治療（thrombolytic therapy），能否改善心肌梗塞後的死亡率？這個臨床問題，在 1960 年代證據仍不足以做結論（Antman, Lau, Kupelnick, Mosteller, & Chalmers, 1992）。隨著統合分析累積的臨床對照試驗愈來愈多，當資料累積到產生統計意義（ $p < 0.01$ ）時，愈來愈多的文獻建議可治療，到了 1980 年代當統合分析  $p$  值小於 0.001 時，甚至於有愈來愈多的機構認為要例行性的執行溶血栓治療。

系統性回顧可以用大量資料的統計，協助釐清少量文獻可能的偏差。例如諾貝爾獎得主的生物化學家 Linus Pauling 認為維他命 C 可以幫助我們活的更久，而且感覺較好並且預防感冒（Pauling, 1986）。但是之後 Paul Knipschild 做了文獻回顧發現，其實只有一、二個臨床試驗強烈建議維他命 C 可以預防感冒，但是有更多的文獻顯示，維他命 C 並沒有如 Pauling 所描述的好處（Knipschild, 1994）。

但是，統合分析難道就沒有什麼問題

嗎?統合分析獲得的答案或是結論,還是要進一步的分析。例如 2003 年 Richy 發表一篇統合分析相關文章中,就做出很漂亮的統合分析,認為葡萄糖胺 (glucosamine) 對退化性關節炎患者有好處,甚至於可以降低疼痛,減輕臨床症狀,因此鼓勵使用 (Richy et al., 2003),但是 2007 年 Vlad 做了更深入的分析其臨床研究試驗,發現若有和製藥工業參與的研究,其結果會傾向於較有療效 (Vlad, LaValley, McAlindon, & Felson, 2007),這個治療仍有爭議。最後,美國骨科學會 AAOS (American Academy of Orthopedic Surgeons) 在 2009 年發表代表該學會立場的臨床診療指引 (clinical practice guideline, CPG) (<http://www.aaos.org/research/guidelines/OAKrecommendations.pdf>),其中第十二條建議就是建議病人在有症狀的膝關節炎時,不要開立葡萄糖胺或者軟骨素 (chondroitin) 的處方 (“We recommend glucosamine and/or chondroitin sulfate or hydrochloride not be prescribed for patients with symptomatic OA of the knee.”),其證據等級 (level of evidence) 為 1,建議等級 (grade of recommendation) 為 A。此時的臨床診療指引,則是在系統性回顧文獻之外,再加入學會的共識而形成。美國國家的品質機構 The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),在 2009 年四月也發表相關的臨床指引,認為膝關節炎病人使用葡萄糖胺或者軟骨素,和安慰劑比較起來,其症狀並沒有得到緩解

(“Overall, people with OA of the knee do not have better relief of symptoms when using glucosamine and chondroitin than when receiving a placebo.”) ([http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/89/132/04082009\\_OsteoKneeConsumer.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/89/132/04082009_OsteoKneeConsumer.pdf))。2009 年美國骨科學會以及 AHRQ 所做出來的建議,和之前的系統性回顧的結論,有所差異。因此,系統性文獻回顧也可能有偏差,此時,可以用 Critical Appraisal Skills Programme (CASP) 的系統性文獻回顧評讀之工具進一步審視 ([http://www.phru.nhs.uk/Doc\\_Links/S.Reviews%20Appraisal%20Tool.pdf](http://www.phru.nhs.uk/Doc_Links/S.Reviews%20Appraisal%20Tool.pdf))。CASP 的系統性文獻回顧評讀工具主要從三個問題來審視系統性文獻回顧的優劣:

1. 這個研究的效度如何? (Is the study valid?)
2. 這個研究的結果如何? (What are the results?)
3. 這個研究的結果可以應用在本地嗎? (Will the results help locally?)

## 結 論

系統性回顧從眾多的文獻提煉出結論,就好像從礦砂中提煉黃金的過程一樣。系統性回顧就好像是純金,純粹在知識上形成較可信的結論。而臨床診療指引就好像是合金,雖然不是純金,但是因為加入了因時制宜的社會考量,其建議反而在當地會有較高的可應用性,就如同在不同的場合使用黃金時,會加入不同的金屬

以造成合金，提高其應用性。臨床診療指引應用在不同國家時，還是要經過當地的討論才能完全使用。臨床診療指引是複雜度較高的知識，根據 Haynes 的描述 (Haynes, 2006)，其等級是在 Summaries 之上。臨床診療指引最好是結合在電腦系統之中，才能到達最高的 Systems 等級。

從臨床試驗，系統性回顧一直到臨床診療指引，好像是從小的資料細粒 (granular) 組成愈來愈大而複雜的資料顆粒。因此，若能掌握應用性大的知識 (如圖一的 5S 中的 Syntheses 或 Summaries 層)，可以輔助臨床工作者有效率地做正確的決策。

### 參考文獻

1. Antman, E. M., Lau, J., Kupelnick, B., Mosteller, F., & Chalmers, T. C. (1992). A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Treatments for myocardial infarction. JAMA*, 268(2), 240-248.
2. Haynes, R. B. (2006). Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med*, 11(6), 162-164.
3. Khan, K.S., Ter Riet, G., Glanville, J., Sowden, A.J., & Kleijnen, J. (2001). *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for carrying out or commissioning reviews*: NHS Centre for Reviews and Dissemination.
4. Knipschild, P. (1994). Systematic reviews. Some examples. *BMJ*, 309(6956), 719-721.
5. MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J*, 2(4582), 769-782.
6. Pauling, L. (1986). *How to Live Longer And Feel Better* New York: Freeman.
7. Richey, F., Bruyere, O., Ethgen, O., Cucherat, M., Henrotin, Y., & Reginster, J. Y. (2003). Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*, 163(13), 1514-1522.
8. Vlad, S. C., LaValley, M. P., McAlindon, T. E., & Felson, D. T. (2007). Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum*, 56(7), 2267-2277.