

第四章

预后与循证医学

本章要点

- 了解疾病预后、预后因素、疾病自然史、疾病病程等概念。
- 预后的研究涉及三方面内容,包括定性、定量和时序。
- 预后研究常用的设计方案和预后分析中常用指标,及统计方法。
- 预后评价的 EBM 框架,解释如何判定预后研究结果的真实性,包括研究对象的代表性,资料的完整性,分析的合理性;结果估计的精确性;和结果的应用性。

教学目的

- 掌握: ① 队列研究;② 生存分析的内涵;③ 预后研究的评价。
- 熟悉: 生存率的计算方法。
- 了解: ① 预后研究基本概念;② 疾病预后因素的分析方法。

一旦患者被诊断后,首先关心的是该疾病对身体的影响,其发展进程和结局,即疾病的预后。顾名思义,预后(prognosis)是指疾病发生后对病情发展的预测,即疾病发生后各种结局的发生概率。预后研究是关于结局发生概率的估计及其影响因素的研究,实际上是指疾病发生后实际进程和状况,包括疾病的痊愈、好转、恶化、复发、伤残、死亡等的预测。医生和患者都希望能对所患疾病未来的情况作出估计和判断,并想了解哪些因素能改善结果。

一、与疾病预后相关的基本概念

1. 预后因素(prognostic factors)和危险因素(risk factors) 凡是能影响疾病结局的所有因素都可称为预后因素。预后因素研究对象为患者,强调疾病发生后有哪些因素能改变其结局发生的概率。预后因素和危险因素是不同概念。危险因素是指能影响疾病发生的因素,其研究对象为健康者。具有某些危险因素的健康人群被称为高危人群。

对于同一种疾病而言,有些因素既可以是危险因素,又可以是该病的预后因素。但在更多的情景下,一个疾病的危险因素和预后因素差异很大,有时甚至可以相反。比如高血

压能增加急性心肌梗死的发病率,即高血压是急性心肌梗死的危险因素,但当已经发生急性心肌梗死的患者,低血压却是预后不良的征兆,是急性心肌梗死的预后因素。

危险因素通常代表着一个低概率事件,其每年发生率为千分之一到十万分之一,甚至更低,所以这种联系强度很难在日常临床诊疗工作中得到证实。而预后因素,所反映相对常见的事件,其每年发生率可以达到百分之几以上。

2. 临床病程(clinical course)和自然病程(natural history) 疾病自然病程是指患者没有任何干预的情况下,疾病自发生直至最终结局所经历的过程,包括从生物学发展期、临床前期、临床期和结局发生期等几个阶段。临床病程指疾病的临床期,即首次出现症状和体征到最后结局所经历的全部过程。在此过程中,患者会接受各种治疗,从而使病程发生一定的改变。不同疾病的临床病程是不同的;同一疾病不同患者其临床病程也会不同。而不同的临床病程与疾病预后关系密切。

二、疾病预后研究常用方法

1. 疾病预后研究常用设计方案

(1) 队列研究(cohort study): 它是预后研究的最佳设计方案,队列研究的设计是通过随访有无某个暴露因素两个队列人群,即暴露组和非暴露组,经过随访比较两组预后结局的差异,以证明该暴露因素是否为疾病的预后因素(图 2-4-1)。

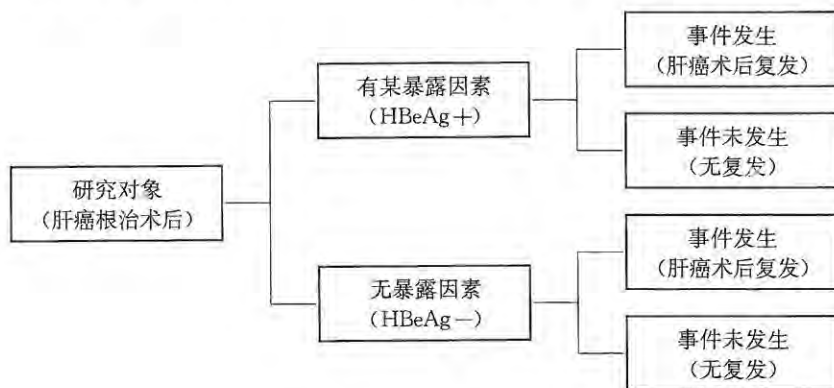


图 2-4-1 队列研究的设计

(2) 随机对照研究(randomized controlled trial, RCT): RCT 在第二章中已有详细介绍,它通常被用来研究临床疗效,有时也可用于预后研究,这是 RCT 可以看做一种特殊类型的队列研究,暴露因素即为干预措施不同。但 RCT 中这两个队列是人为地通过随机方法进行分组,在队列研究中,两组是自然形成的。在肿瘤等慢性病研究中,RCT 常常被用于长期疗效的评价及其预后。

(3) 病例对照研究(case-control study): 病例对照研究根据某组患者有无发生临床结局,将其分为病例组 and 对照组,然后寻找两组患者在之前是否存在预后因素的不同。

2. 预后研究常用的指标 评价疾病的预后因素主要包括死亡、疾病、伤残、不适、不满。因此,用于预后评价的指标可以很多,常用的有如下:

(1) 生存率(survival rate): 患者自某一时间点(通常是确诊时间、接受治疗时间)开始,一段时间随访后存活的病例数占观察病例的百分比。生存率用于慢性致死性疾病的

预后描述,如癌症,可用1年、3年、5年生存率表示预后。生存率的计算可用直接法,更常用的是寿命表法或Kaplan-Meier点估计法。

与生存率相类似的指标有无病生存率(disease-free survival)、无进展生存率(progression-free survival),前者是指疾病经过治疗达到临床缓解后,没有出现临床复发或死亡的患者占有所有临床患者的比例;后者是指疾病经治疗后没有出现进展或死亡的患者占有所有临床患者的比例。

(2) 病死率(fatality rate),是指一定的时期内,某患病总人数中,死于该疾病的患者所占的比例。主要用于短时期内可以发生死亡的疾病,如急性传染病、急性中毒、脑卒中、心肌梗死急性期和迅速致死的癌症等。

(3) 治愈率(cure rate),是指患病治愈的人数占该病接受治疗患者总数的比例。与之相类似的有缓解率(remission rate)、复发率(recurrence rate)。在癌症研究中,复发率常与无瘤生存率相混淆,误认为两者是对立的关系。其实不然,前者是指癌症经过治愈后又重复发生的患者比例,事件的结局只看是否复发。后者是指癌症经过治愈后,没有出现临床复发或死亡的患者占有所有临床患者的比例,事件的结局考虑了复发和死亡。

3. 预后研究的分析方法 生存分析是预后分析的基本评价方法。它是将研究对象的随访结果和随访时间结合在一起进行分析的。通常涉及三方面内容:①定性的:会有什么样的结果发生?②定量的:这些结果发生的可能性有多大?③时序的:这些结果大约过多久会发生?不同疾病有不同研究终点,但医师和患者都希望能对疾病的发展和转归有一客观和准确的估计与判断。

(1) 生存分析的基本概念

1) 生存时间(survival time):广义地认为从某个“起始事件”开始到患者出现某个“终点事件”所经历的时间,又称为失效时间(failure time)。如从肿瘤的切除时间作为起始事件,观察肿瘤的复发作为终点事件。

2) 完全数据(complete data)与截尾数据(censored data):生存分析中完全数据是包括患者的起始事件点和终点事件点。截尾数据由于某种因素(如失访,死于其他原因,随访时间结束等)不知道终点事件时间点,其生存信息是不完全的。

(2) 生存率的计算方法:上面提及了生存率的定义,在生存分析时,通常有计算方法有三种:直接法、Kaplan-Meier点估计和寿命表法。

直接法又称粗生存率法,在病程的某一时间点(起始事件点)收集病例队列,而后随访至患者出现终点事件。直接法生存率计算公式:

$$P = \text{随访满 } n \text{ 年存活病例数} / \text{随访满 } n \text{ 年病例总数} \times 100\%$$

如肿瘤1年生存率=活满1年例数/总的随访例数。

Kaplan-Meier点估计是应用乘积极限法估计生存率。它以时间 t 为横轴,生存率 P 为纵轴,表示时间和生存率的关系曲线,利用曲线估计某患者预期生存时间大于 t 的概率。寿命表法与Kaplan-Meier法有点相似,但它将观察时间转化为时段为单位,计算这个时段内事件发生率,再应用乘法定律估计特定随访时期患者生存率。

在生存分析中经常会用到中位生存时间(median survival time)概念,表示只有50%的患者活过了这个时间。在生存曲线中,纵轴的生存率为0.5时,所对应横轴上的时间 t ,即为中位生存时间。

(3) 生存分析: 在预后研究中, 需要对比不同病情、不同治疗对预后的影响, 需要用到生存分析。生存分析其基本内容是对生存率进行比较。最常用的方法是时序检验(Log-rank test)。它可以用来比较两组或多组生存率, 运用 χ^2 检验分析实际观察到终点事件发生数与理论数之间的差别意义。时序检验是单因素分析方法, 但临床上更多的是情景是多个因素共同影响预后, 需要应用多因素分析法, 常用 Cox 风险比例模型, 它是一个半参数的统计方法, 可以同时计算多个预后因素的风险比(hazard ratio, HR)。生存分析中生存率计算, 单因素、多因素分析可以应用统计软件可简单地完成, 这里不介绍具体算法。

三、预后研究的循证医学应用

预后研究的结论在用于临床实践时, 需要有循证医学的理念来。表 2-4-1 是有关预后的循证医学框架, 介绍如何对预后的文献进行分析和应用。

表 2-4-1 有关预后的 EBM 步骤

1. 这些文献结果是否真实?
 - (1) 是否有一个具有代表性的而且定义明确的患者样本群, 都在病程相同起点开始随访?
 - (2) 随访时间是否足够长, 随访是否完整?
 - (3) 对结果的评定标准是否客观, 没有偏倚?
 - (4) 是否对重要因素进行校正?
2. 研究的结果是什么?
 - (1) 在一段特定时间内, 所研究结果发生的可能性有多大?
 - (2) 对所研究结果发生的可能性的估计是否精确?
3. 研究结果对我的患者是否有帮助?
 - (1) 文献中的患者是否与我的患者相似?
 - (2) 研究结果是否可以直接用于临床, 有助于向患者解释?

1. 文献结果是否真实

(1) 样本的代表性: 文献结果的真实性的要求研究样本明确定义, 具有良好的代表性, 而且都是在病程某特定时间点开始随访。

理想情况下, 预后研究应从其发病开始进行研究。所以一个好的研究, 其对象应明确定义, 对象能良好地代表该类疾病的患者人群。对诊断标准以及这些对象是如何被挑选出来的应有明确的交代, 也就是文献中应包括明确的诊断标准、纳入标准和排除标准。其次, 要分析研究对象是否都从病程中的一个相似的、定义明确的点上开始随访, 对所研究对象在疾病的哪一阶段进入研究应该有清楚的描述。对预后研究通常强调从疾病的早期进入研究, 但实际上可以从任一时间点开始, 只要明确就可以, 如疾病出现症状、确诊、手术切除等。但对有些疾病, 如恶性肿瘤, 对一个生存的队列(尤其研究晚期患者)会存在生存者偏倚。对于很多来自大的医疗中心报道, 会存在转诊偏倚, 应予以重视。造成样本选择性偏倚的因素包括样本是一个非随机样本, 如志愿者、住院患者等; 忽略了比较难随访的患者; 入组时很多患者拒绝参加研究; 研究期间很多患者失访等。

(2) 随访的完整性: 理论上要求所有患者从开始纳入研究进行观察, 直至其完全恢复或是发生其他疾病或死亡。由于预后因素常常起始于不良结果事件发生之前的一段较长的时间段, 只有随访时间足够长, 才能保证所研究结果的发生与否。即使随访时间足够长

了,但仍有一些因素会影响结果的真实性,如失访率。

那么,如何来判断“随访完整”呢?所有的研究没有一个统一的答案。这里,我们给出两种判断方法。第一种方法是“5 和 20”。失访率 $<5\%$ 是认为结果可以被接受,也就是说,因失访导致的偏倚小;当失访率 $>20\%$,研究的真实性受到影响;失访率介于 5% 和 20% 之间,结果真实性的差异可能会相差很大。

另一种判断方法为敏感性分析。将失访的患者假设成极端的结果时(如失访者全死或全活),估计事件发生的概率范围,再结合临床去判断疾病的预后。

(3) 结果评定标准的客观性 疾病的预后有多种形式。预后可以表现为两个极端,即死亡或完全恢复,也可以表现为不易判断或测量,如残疾、生命质量等。为了减少测量这些结果的偏倚效应,研究者应该建立定义每个重要结果的特异性标准,并在随访中始终贯彻之;另外,应该使这些标准有足够的客观性。

(4) 影响预后的因素 一些重要的因素能影响预后,如肿瘤的分期、治疗的手段等。一项好的研究,其最终结果一般会描述不同亚组的患者的不同的预后。研究疾病预后,首先要判断研究报告中是否有对重要因素进行分析。对于重要的预后因素的可通过分层分析方法,或应用多因素回归分析来校正。因此在阅读文章的方法和结果部分时,应确定所感兴趣的亚组的预后结果。要明确所有的预后因素都是预测结果的发生,而非用于解释结果。

2. 研究的结果是什么

(1) 研究结果发生的可能性评估:确定研究结果因素后,需要了解在一段时间内该研究结果发生的概率。预后研究的定量结果是在一段时间内发生的结果的事件数,如生存率,通常用以下三种方法来描述:在某一特定时间点的生存百分数,如1年生存率或5年生存率,这种用简单的率来表示结果发生的平均概率;中位生存率,即研究中 50% 的患者死亡所需随访的时间;生存率曲线,即在每一个时间点,研究样本中没有发生该结果(死亡)的比例(通常以百分数来表达)。

(2) 研究结果发生概率的精确估计:预后的概率只是一个平均水平,但由于研究对象只是一个样本,需要对总体作出可信区间的估计。在大多数生存曲线中,随访期中较早的一段与较晚的一段相比,有随访结果的患者更多。其原因是因为失访,或是有些患者入组时间较晚,导致在整个研究的早期会有较多的所期望的结果。换言之,生存曲线的前一部分精确度较高,表现在生存曲线上,就是曲线左侧部分的点的估计值的可信区间较窄。

还有一种估计可能性大小的方法,就是通过对照后因素的相对危险度(RR),或风险比(HR)来计算可信区间。一般预后的研究结果都应提供 95% 的可信区间,区间越窄,可信度越高。如果文章中未提供可信区间,必要时应根据需要将文章中的数据按照相关公式计算可信区间。

3. 研究结果是否有助于解答患者的临床问题

(1) 文献中的研究对象与研究的患者比较:将文献中的研究对象与研究的患者比较,就要求研究者仔细阅读文献中有关患者的人口学特征及临床基本资料部分的描述。显然,要找到和自己的患者特征完全相同的文献是相当困难,或根本找不到,只能说你的患者的特征与文献研究中所描述的研究人群的临床特征越接近,将文献的研究结果用于自己的患者就越有把握。

(2) 研究结果是否可直接用于临床: 根据文献提供的预后, 有助于医生作出治疗决策。如果一项可信、精确而推广性高的研究结果显示疾病有良好的预后, 则十分有助于向焦虑的患者或其家属作出解释而使其放心。如果研究结果显示疾病预后不良, 就应该与患者与家属进行有关不良结局的讨论。

(张博恒)

【思考题】

1. 常用预后研究设计方案及其优缺点。
2. 如何评价一篇预后研究的论文?
3. 造成预后研究中的样本代表性不足常见的原因是什么?