

• 方法学与临床评价 •

循证性临床实践指南的制定程序与方法研究

赵 静 韩学杰 王丽颖 史楠楠 吕爱平 王永炎

中国中医科学院临床基础医学研究所,北京市东直门内南小街 16号,100700

【摘要】通过对英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)、苏格兰院际间指南协作网(SIGN)以及指南研究和评价国际协作组织(AGREE)等国际临床实践指南开发与评价机构关于指南制定方法学的研究,介绍循证性临床实践指南的制定程序与方法,以期对中医相关指南的制定提供方法学支持。

关键词】 循证医学; 临床实践指南; 方法学

ZHAO Jing, HAN Xuejie, WANG Liying, et al

[illegible]

Through methodological study on development of clinical practice guideline (CPG) from international organizations of CPG research and appraisal such as National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) of England, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Appraisal of Guideline Research and Evaluation (AGREE), we give a brief introduction to the programs and methods of evidence based practice guideline so as to help the development of evidence based practice guidelines of Chinese medicine.

□ ○ □ □ □ Evidence based medicine Clinical practice guideline (CPG); Methodology

20世纪80年代,随着临床流行病学与循证医学的发展以及大规模临床研究的开展,循证性临床实践指南开始出现。循证性指南强调良好的临床研究证据,并遵循一定的方法进行制定。许多国家专业机构及指南制定团体对循证性指南的开发进行了专门的方法学研究,如英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)^[1]、美国医疗保健研究与质量局(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)^[2]形成了系统的指南制定方法学支持,苏格兰院际间指南协作网(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SGN)、新西兰指南制定组(New Zealand Guidelines Group, NZGG)制定了专门用于指南开发的手册^[3,4],都对指南制定方法与程序进行了详细介绍。世界卫生组织(WHO)也在综合各个指南制定机构方法的基础上发布了循证性指南开发手册^[5]。并且,国际上还成立了专门的指南研究和评价的国际协作组织(Appraisal of Guideline Research and Evaluation, AGREE)对指南开发与质量进行系统评估。

这些组织的成立对于规范指南制定方法,提高指南质量具有重要的推动作用。尽管不同指南制定机构所属的卫生保健体系不同,但经过十几年的发展与总结,指南制定的程序与方法越来越趋向一致^[6]。因此,本文希望通过对上述指南制定机构方法学的研究,对循证性指南制定程序作一简要介绍,从而为中医相关循证性指南的制定提供有价值的参考。

循证性指南的制定主要有以下几个步骤,由 SIGN 的流程图可以大致了解各程序之间的关系(图 1)。

1 确定指南的主题和目的

指南制定的总体目的是确保正确的临床实践^[7]，而每一个指南的具体目的则根据需解决的临床问题而具体制定。明确指南的主题和目的是指南制定早期的重要步骤，这可以帮助指南制定小组明确需解决的临床问题并给出合理的制定策略。AGREE关于指南主题与目的的标准有 3 条“明确阐述指南的总体目的，明确阐述指南所涵盖的临床问题，明确阐述指南所应用的患者”^[7, 8]。

1.1 明确阐述指南的总目的

即一个指南要解决的总体目标,也就是指南制定的主题,是对所要解决临床问题的整体概括。如A-GREE所举的关于糖尿病与心肌梗死指南的总体目的

基金项目:国家中医药管理局中医药标准化共性技术研究项目

[ZYYS 2008] (0974101) 中国博士后科学基金资助项目Electronic 的主题, 是对所要解决临床问题的整体概括。如 A (20070420504): 中国中医科学院自主选题项目 (Z02109)

通讯作者:赵静, hhzhaojing@hotmail.com, (010) 64014411转 2810

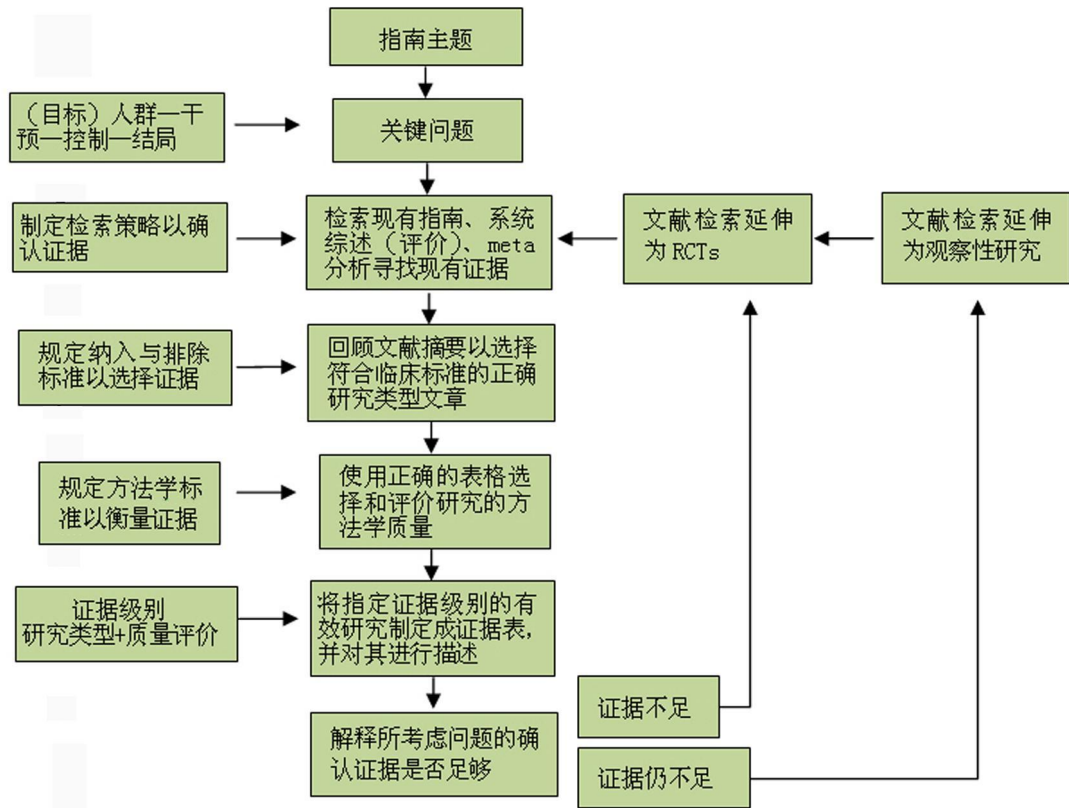


图 1 SIGN 指南检索证据检索与评价流程图

是“预防糖尿病患者 远期的)并发症”、降低既往心肌梗死患者发生血管事件的风险”。对于何种主题适合制定成指南, NZGG 提出了一定的参考: 指南主题具有临床重要性, 如所涉及的人群发病率和死亡率居高不下; 有证据表明, 在现行的和适当的卫生保健措施之间存在差异; 当前无可用的可靠的指南; 当前有足够的可用证据; 推荐意见具有可接受的潜在用户; 指南有实施的可能, 指南的实施不会过分消耗社区资源, 同时临床问题并不是很难解决^[4]。当然, 由于不同国家、机构与医生所关注的临床问题不同, 每一选题不一定完全符合上述所有标准, 但是为确保指南制定的必要性, 在指南制定之前应对上述问题给予充分考虑。并且, 在确定指南主题后, 应对确定的主题进行相关检索, 如果相关主题的指南已经存在, 就没有必要开发新的指南, 而应将重点放在指南的评估与修改上。

1 2 明确阐述指南所涵盖的临床问题

临床问题是临床实践中亟待解决的关键问题, 与指南的总体目的相比更加具体。针对上述糖尿病与心肌梗死的主题, 其相关临床问题可以为“糖尿病患者一年应该测多少次糖化血红蛋白 (HbA_{1c})”, “急性心肌梗死患者每日应服阿司匹林的剂量是多少”。这些临床问题通常由临床专家提出, 然后通过不同背景的指南开发小组成员讨论后确定。然而, 临床问题在指南制定

过程中并不是一成不变的。通常情况下, 在经过文献检索获得证据后可能会对最初设定的临床问题进行修改或在原有问题上衍生出新的问题。在问题改变后, 需要指南开发小组对新的问题进行再次确认。需要指出的是, 临床问题的确定应该有明确的方法, 并应对选择程序做出详细记录。

1 3 明确阐述指南所应用的患者与指南的使用者

为了确保指南的正确使用, 需要规定其所应用的患者群, 主要应规定患者的年龄范围、性别、临床类型及患病情况。如一个针对抑郁症的管理指南将目标人群定义为“按 DSM IV 标准分类的抑郁, 不包含精神症状和儿童^[5]”。并且, 在明确患者群的同时, 还应指出指南的使用者, 这样可以使他们很快确定该指南是否与其相关, 如 SIGN 针对腰背痛的指南指出其目标用户可能包括全科医生、护士、神经科医生、整形外科医生、风湿科医生以及理疗师等。

2 成立专门的指南制定小组, 进行指南开发

在明确指南的主题与目的后, 就要选择合适的人员组建专门的指南开发组开始指南的编写。为确保指南的质量, 开发小组应包括所有相关领域的人员, 主要有 3 类: ①医学专业人士。包括指南涉及主题的所有相关专业人员, 如医生、护理人员、药剂师、康复医师等。这些人员应对医疗保健服务各个阶段可能遇见的临床

问题进行识别及处理。②相关领域专家。主要包括方法学专家、流行病学专家、文献学专家、统计学专家、卫生经济学专家、公关专家、临床或社会心理学家以及编辑人员等,以确保与指南制定相关方法与程序的选择与操作。③患者代表。越来越多的指南制定组包含了患者成员,以考虑患者对卫生服务的体验与期望。这不仅可以提高指南的可操作性,同时也可以保证其客观性与公正性。AGREE也将患者是否参与作为衡量标准之一^[9]。小组成员一般有 10~20 人左右^[6]。以 SIGN 风湿病指南制定小组为例,该小组共有 20 位成员,其中包括 4 位风湿病顾问医生(其中 1 位任组长),2 位内科顾问医生(其中 1 位为方法学家)、2 位患者代表、1 位主任药师、1 位高级功能康复师、1 位高级理疗师、1 位会诊(顾问)医生、3 位全科医生、1 位公共健康顾问、1 位护师、1 位专业记录者、1 位足病医生和 1 位营养学家^[10]。在小组成立之后,要对有关人员进行分工、明确职责,进行严格的培训,进而着手开发、编写工作。

3 指南严格制定

循证性指南的开发要严格按照一定程序制定,随着方法学的发展,循证指南的制定程序逐渐成熟并趋向一致^[6],主要包括证据的检索与筛选(评价)和推荐意见的形成两个部分。

3.1 证据的检索与筛选

3.1.1 证据的检索 首先确定检索词,即根据已确定的临床问题,分别针对患者或人群、干预措施或暴露因素、结局等方面提取关键词。然后,由文献专家制定科学的检索策略进行系统检索。目前检索的方式主要以电脑检索为主,但不应排除手工检索^[7]。检索的来源可包括公认的医学文献数据库、重要的专业协会(学会)数据库以及需要手工检索的期刊、会议论文和未发表的研究报告、会议记录等灰色文献。SIGN 指出系统文献检索的电子数据库要包括 MEDLINE、EMBASE、CINAHL 以及系统评价数据库,如 Cochrane Library、DARE 等。同样,指南要对于文献检索的各个细节进行清楚的描述,包括关键词的选择与使用、检索策略的制定、检索的数据库、检索的时间跨度等等。

3.1.2 证据的筛选 许多检索到的文献可能与关键问题并不直接相关。因此,要制定相应的纳入与排除标准对文章进行筛选。纳入排除标准可以是对研究类型或大小、地理位置、时间或特定的临床标准等方面的限定。进行筛选时,可以先通过阅读题目与摘要排除一些与指南制定无关的文章,对于符合标准和无法判断的文献再获取全文进行仔细阅读与再次评估^[11]。再评估时可以使用相应的表格控制研究的方法学质量。表格的内容包括方法学问题(如样本量、随机、隐藏等方

法)、结果评定、定量发现等。SIGN 就采用一系列的标准表格^[12]以衡量不同类型的研究(从系统评价和 RCT 到队列研究和病例对照研究)是如何完成和报告的^[11]。为了避免选择证据的偏倚,要由(至少)两人定期随机筛选摘要。在这一过程中,文献选择的过程、纳入与排除的细节要清楚描述。

3.1.3 制作证据表 证据表是在筛选文献表格的基础上详细描述证据特征的表格,其主要项目可根据指南的需要进行调整,包括作者及资料来源、发表时间、研究类型、研究的质量等级、样本数、干预组或对照组情况、临床结局、效应量、置信区间或 P 值、试验场所、随访时间、特异度、灵敏度、纳入标准、评注等^[3]。SIGN 指出证据表的制作是指南制定记录中重要的一部分,包含多学科专家的开发小组将在全面评价每一证据表的基础上考虑证据的数量、质量、信度,从而获取相关研究的大体信息并判断其是否适合指南针对的目标人群^[13]。证据表在推荐意见形成的过程中经常被使用,是确保推荐意见形成过程透明的重要基础。

3.2 证据分级与推荐意见的形成

3.2.1 证据分级 由于目前临床研究的种类很多,提供研究证据的可靠性也不尽相同,全球指南制定者一直对证据质量和推荐强度如何分级各持己见,使指南使用者难以理解各种分级系统所要提供的信息^[14]。目前被广泛接受和使用的证据等级划分标准主要是牛津大学循证医学中心(Oxford Centre for Evidence Based Medicine)的证据等级标准^[15],以及将各个分级标准综合而形成的 GRADE 标准^[14]。很多指南制定者根据这些标准将证据进行分级。对于明显符合上述标准的证据,可直接判定级别。然而,由于研究类型与质量不同等原因,仍有一些证据难以判定,或难以达成统一的意见,对于这些证据要进行多次讨论以达成共识。证据级别判定的方式有很多种,常用的是投票、正式的共识会议(如 Delphi/Glaser 方法)等。

3.2.2 推荐意见的形成 证据全面检索与严格评价的目的就是要形成针对临床问题可靠而有意义的推荐意见。因此,一旦指南开发小组对证据进行检验并讨论其与临床问题的符合程度后,就需要将证据转化成推荐意见。NICE 指出如果是强有力的证据(一级证据),则这一转化过程就很简单,即证据可以直接转化为推荐意见^[13]。然而,与证据级别判定的过程一样,推荐意见的形成也并不简单,对于许多证据能否转化为推荐意见要经过反复的讨论。同时,推荐意见还需考虑到证据情况,说明研究的类型与质量,以及干预措施的利弊、局限性、适宜人群、成本和卫生保健有关的其他因素^[8,16]。

3.2.3 推荐强度的确定 在形成推荐意见后,要根据推荐意见所支持证据的质量对不同推荐意见给出相应的推荐强度,推荐强度的级别根据证据的级别进行确定(参考 Oxford 的推荐标准^[15])。这样做的目的是使指南使用者快速获得关于证据的相关信息以提高指南使用的效率。因此,指南和推荐意见中必须明确指出:证据是否为高质量,干预措施是利大于弊或利弊相当还是利弊关系不确定。一个简洁、透明的推荐强度能有效提供这些重要信息。虽然在将某些推荐意见进行“强”或“弱”分级时,难免带有一些主观性的问题,但大多数指南制定组织认为,制定出明确的推荐意见的价值远大于它的不足^[8]。

同样,指南也应对证据级别判定与形成推荐意见及强度的方法进行清楚的描述,并指出意见不一致的地方和解决的方法。此外,AGREE指出推荐意见要与支持证据直接关联(链接)^[17]。也就是明确推荐建议和支持证据之间的关系,每条推荐建议都应当附 1 证据来源的主要参考文献清单,以显示陈述的推荐意见有无证据的支持。同时,这种链接对于使用者自身判断推荐意见的强度也大有好处。

4 指南起草

很多指南制定机构有固定的专职人员进行指南的编写工作^[6]。SIGN 指出,由于指南的特殊性,要求指南的语言要清楚、明确,对于涉及的术语要精确定义,从而确保指南的清晰、可读^[3]。最好的指南表达形式应根据患者、主题以及使用者的不同有所变化。尽管由于不同国家、不同组织在编写指南时所采用的结构不尽相同,但通常都包括以下几方面内容:①编写目的说明。②相关信息及其开发情况介绍:主要包括背景信息介绍、指南开发组织及其人员简介、适用范围(患者与使用者)介绍、相关说明与致谢。③指南正文:主要包括摘要、引言、流程图及其要点说明、详细的推荐意见与推荐强度、支持的证据链接,并提供证据摘要与证据表、附录与相关说明。④参考资料:需要提供参考文献以及进行文献检索与综述中使用的其他资料。需要指出的是,推荐意见的撰写既要注重科学性,也要注意语言表达的方式。因为这是导致推荐意见可接受和便于实施的一个重要影响因素。

5 临床指南的修改、评审及定稿

为了确保指南的质量,指南在发表前必须经过修改与外部评审。指南修改的方法很多,可以通过会议、邮件以及网络等多种方式进行。SIGN 的做法是将指南草案放到网站上,或者通过开放的会议听取意见。开放性会议邀请全国相关机构与组织的人员参加,在会上由指南小组展示指南初稿并解释指南的构思,与

者可以口头或书面的形式对指南的内容提出修改意见和建议,也可以在会后一定时间内进一步提供书面意见。修订后的指南将被送至同行专家进行进一步评审。与之前的讨论不同的是,评审是要征求公认的权威性机构和专家的意见并得到他们的认可。评审人员应是指南制定小组以外的独立成员,包括临床领域和方法学专家。他们就推荐意见的合理性和用于实践的可行性进行判断并对指南内容进行完善。在最终稿件中应对于指南修改和外部评审的方法应给予描述,并提供评审者名单及所属单位。同时,修改过程中还要反复听取使用者和患者的意见。

此外,由于临床研究的不断增多,支持指南的证据也在不断变化,而临床指南应反映最新的研究证据。因此,需要对指南进行定期更新和完善,要清楚说明指南更新的程序,以确保根据最新的临床研究对指南进行不断更新。例如,给出(更新)时间表,或者一个接受定期更新的文献检索及按照要求做出改变的标准模板。

综上所述,循证性指南的制定是一个复杂的过程,每一步骤的实施都应严格按照相应的方法来进行,这是确保临床实践指南质量的关键。而对指南开发程序与方法的了解,不仅对规范中医临床实践指南的制定,提高相关指南的质量具有积极的促进作用,对规范临床治疗,提高临床疗效更具有重要的现实意义。

参考文献

- [1] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual [DB/OL]. London: NICE. [2009 03 06]. <http://www.nice.org.uk>
- [2] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Methodology [DB/OL]. Rockville: AHRQ. [2009 04 02]. <http://www.ahrq.gov/clinical/index.htm#methodology>
- [3] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50 A guideline developer's handbook [DB/OL]. Edinburgh: SIGN. [2009 03 15]. <http://www.sign.ac.uk>
- [4] New Zealand Guidelines Group (NZGG). Handbook for the preparation of explicit evidence based clinical practice guidelines [DB/OL]. Wellington: NZGG. [2009 01 14]. <http://www.nzgg.org.nz>
- [5] World Health Organization (WHO). WHO Handbook for guideline development [DB/OL]. Geneva: WHO. [2009 06 02]. http://www.searo.who.int/LinkFiles/RPC_Handbook_Guideline_Development.pdf
- [6] Burgers JS, Groer R, Kitzing NS, et al. Towards evidence based clinical practice: an international survey of 18 clinical guideline programs [J]. Int J Qual Health Care. 2003; 15 (1): 31-45.
- [7] A process of guidelines research and evaluation (AGREE). Scope and Purpose [Electronic library for guidelines developers] [DB/OL]. London: AGREE. [2009 06 02]. <http://www.agree.ac.uk>

- www.agreecollaboration.org/agreeguidelinescriteria.html
- [8] 北京大学循证医学中心. 临床指南评估系统中文版 [DB/OL]. 北京: (2005 05 06). [2008 09 07]. [http://www.agreetrust.org/docs/AGREE Instrument Translation/AGREE Instrument Chinese.pdf](http://www.agreetrust.org/docs/AGREE%20Instrument%20Translation%20AGREE%20Instrument%20Chinese.pdf)
- [9] Appraisal of guidelines research and evaluation (AGREE). Stakeholder Involvement Electronic library for guidelines developers [DB/OL]. London: AGREE. [2009 06 02]. <http://www.agreecollaboration.org/agreeguidelinescriteria.htm#stake>
- [10] Appraisal of guidelines research and evaluation (AGREE). Development of the guideline Electronic library for guidelines developers [DB/OL]. London: AGREE. [2009 06 02]. <http://www.agreecollaboration.org/agreeguidelinescriteria.htm#devgroup>
- [11] Appraisal of guidelines research and evaluation (AGREE). The criteria for selecting the evidence should be clearly described. Electronic library for guidelines developers [DB/OL]. London: AGREE. [2009 06 02]. <http://www.agreecollaboration.org/agreeguidelinescriteria.htm#notes7>
- [12] Appraisal of guidelines research and evaluation (AGREE). Methodology Checklist 2 Randomised Controlled Trials Electronic library for guidelines developers [DB/OL]. London: AGREE. [2009 06 02]. <http://www.agreecollaboration.org/agreeguidelinescriteria.htm#methodology>
- [13] Appraisal of guidelines research and evaluation (AGREE). The methods used for formulating the recommendations should be clearly described. Electronic library for guidelines developers [DB/OL]. London: AGREE. [2009 06 02]. <http://www.agreecollaboration.org/agreeguidelinescriteria.htm#notes8>
- [14] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. BMJ. 2008; 336 (7650): 924-926.
- [15] Oxford Centre for Evidence based Medicine (CEBM). Levels of Evidence [DB/OL]. London: CEBM. [2009 06 02]. <http://www.cebm.net/index.asp?of=1025>
- [16] Scalzitti DA. Evidence based guidelines: application to clinical practice [J]. Phys Ther. 2001; 81 (10): 1622-1628.
- [17] Appraisal of guidelines research and evaluation (AGREE). Rigour of Development Electronic library for guidelines developers [DB/OL]. London: AGREE. [2009 06 02]. <http://www.agreecollaboration.org/agreeguidelinescriteria.htm#rigour>

收稿日期: 2009-07-03 修回日期: 2009-09-04

编辑: 李春梅

2009

Please Subscribe to Journal of External Therapy of Traditional Chinese Medicine in 2009

欢迎订阅中医外治杂志, 全国各地邮局均可订阅, 本刊为双月刊, 64页
邮发代号: 22-126, 每期定价6元, 全年定价36元, 半年定价18元

中医外治杂志

面向家庭

面向临床

面向基层

一本实用性强, 发行量大, 可为基层医务工作者提供低风险医疗方案的学术期刊

《中医外治杂志》是以突出“中医外治”为特色的中医药学术期刊。本刊以“立足临床, 突出实用”为特点, 汇集全国优秀学术成果, 普及兼顾提高, 实践理论并重, 同时面向全国各地, 旁及海外, 广纳众言。本刊内容丰富, 质量高, 容量大, 是广大基层临床工作者、中医爱好者的良师益友, 亦是普通家庭的参考用书。

中医外治疗效独特、作用迅速、历史悠久, 具有简、便、廉、验之特点。包括针灸、按摩、熏洗、针刀、敷贴、膏药、脐疗、足疗、耳穴疗法、物理疗法等百余种方法。治疗范围遍及内、外、妇、儿、骨伤、皮肤、五官、肛肠等科, 与内治法相比, 具有“殊途同归, 异曲同工”之妙, 对“不肯服药之人, 不能服药之症”, 尤其对危重病症, 更能显示出其治疗之独特, 故有“良工(高明的医生)不废外治”之说。“工欲善其事, 必先利其器”, 广大中医工作者若能掌握一定的外治理论和方法, 则在常规治疗之外又增一技, 定能开阔思路, 提高临床疗效。

在目前医疗体制改革的背景下, 传统中医药正在形成以专病专科特色医疗为主的新热潮。创刊十余年来, 已有众多的基层临床工作者利用本刊走上了专病专科特色医疗的发展之路。

刊号: CN14-1195/R

ISSN1006-978X

国外代号: BM4605

国外总发行: 中国国际图书贸易总公司

欢迎投稿, 最快一周内给出用否意见。本刊支持网站、信箱投稿, 投稿邮箱: zywzzz@163.net
投稿网站: www.zywzzz.com



如果您错过订阅时间或者在订阅方面有任何问题, 请直接与中医外治杂志发行部联系

0356-2630030



www.zywzzz.com

地址: 山西省晋城市南大街周元巷中医外治杂志社

邮编: 048000

http://www.cnki.net