DOI：10. 13288/j. 11-2166/r. 2024. 03. 011

中医药快速动态指南的制定方法（四）
——证据监测与动态更新

晏利姣[1△]，梁宁[1△]，张钰菁[1]，胡紫腾[1]，陈雅馨[1]，李晓玲[2]，曹文杰[1]，
李慧珍[1]，宗星煜[1]，赵晨[1]，吕诚[1]，史楠楠[1✉]，王燕平[1]

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京市东城区东直门内南小街16号，100700；2. 陕西省汉中市中医医院

［摘要］ 在制定突发公共卫生事件相关中医药快速动态指南时，由于疾病发展变化较快，而新证据不断产生，因此必须对指南进行持续证据监测并在必要时更新临床问题和推荐意见。首先应确定中医药快速动态指南需要动态更新的范围；然后从临床研究情况、领域内指南或法律法规情况、疾病发展情况，以及推荐意见在临床使用情况及临床需求四个方面进行证据监测；最后根据证据监测的结果，做出不同的处理方案，包括修订临床问题、更新证据基础和推荐意见、撤销指南。

［关键词］ 临床实践指南；快速动态指南；中医药；证据监测；指南更新

基于最新、高质量研究的系统评价证据形成推荐意见是保证指南质量的关键[1]。然而，在突发公共卫生事件暴发之初，由于高质量证据尚未产生，而医疗实践又亟需指南提供决策指导，因此为了满足快速决策需求而制定的第一版快速动态指南往往都是缺乏高质量证据支持的；与此同时，新的临床问题也在不断产生，证据的更新速度也不断加快。面对快速增加的证据，快速动态指南制定者理应对证据进行不断监测并对指南进行更新，以保证指南的有效性。标准指南通常为每2~3年开展一次证据审查，然后根据是否有新证据出现确定是否启动指南更新工作，亦有指南机构将每4~5年作为开展证据审查和指南更新的周期[2]。与标准指南相比，快速动态指南的更新应该更频繁，通常为每周[3]或每月更新一次[4]，基本不会超过6个月[5]，这种更新可以称为“动态更新”。动态更新在提供快速、高质量的指导方面具有重要作用，因此值得进一步探讨关于指南动态更新的范围大小、如何进行动态更新才能产生最大的效益，以及如何在中医药快速动态指南领域进行操作等问题。本文基于现有文献[5-6]以及前期制定中医药治疗新型冠状病毒感染（COVID-19，简称新冠）快速动态指南的经验[7-9]，对开展中医药快速动态指南的更新进行介绍，以期为快速动态指南制定与更新提供相应参考。

1 中医药快速动态指南动态更新范围

快速动态指南中所有的推荐意见理应都是基于最新证据和研究结果，但并不是所有的推荐意见都有必要进行动态更新。进行动态更新应符合以下3个标准[5]：1）该推荐意见所回答的临床问题是重要的临床决策问题：该问题在临床中存在较大争议、是大众或媒体关注的“热点话题”；2）预计会出现新的证据：当已知快速动态指南中的某个或多个临床问题正在进行各项研究，包括正在进行的试验、试验可在注册登记库查询但暂未发表等，这些问题可以纳入持续更新的范畴；3）新的证据可能会改变原来的推荐意见：通常新证据可能会改变原有推荐意见的情况多是因为原有的推荐意见存在不确定性、不公平问题等。

指南制定小组判断哪些推荐意见可能会被新证据所影响时，可以从以下5个方面考虑：1）该推荐意见是共识建议，或弱推荐的建议；2）该推荐意见是间接证据支持的建议；3）该推荐意见对某

基金项目：国家自然科学基金（82105053）；中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金（ZZ14-YQ-039；Z0722）；国家中医药管理局青年岐黄学者项目（Z0841）

✉ 通讯作者：13811839164@vip. 126. com
△同等贡献

些亚组人群仍存在不确定性（如弱势群体）；4）该推荐意见的研究基础存在较高的偏倚风险；5）该领域尚无推荐意见，但具有高度优先性。

对于快速动态指南中现有临床问题的推荐意见，应在符合以上3个标准时方可纳入动态更新的范围。此外，针对快速动态指南在更新过程中是否考虑解决新的临床问题，也可能会被纳入指南动态更新的范围。换而言之，动态更新的范围包括对现有符合以上3个标准的推荐意见的更新，也包括对指南临床问题的更新。

2 中医药快速动态指南的证据监测

2.1 证据监测的频次

确定快速动态指南需要动态更新的范围后，应进行证据的持续监测，包括主动证据监测和被动证据监测。主动证据监测是指指南制定小组通过一定的检索策略在数据库平台，或者其他来源进行检索才获得的指南相关信息；被动证据检索是指通过关注某些公众号、订阅数据库检索新结果提醒或者利益相关者告知等被动关注指南相关信息。证据监测的频率（主要针对主动证据监测）受到证据及推荐意见本身特点的影响。快速动态指南制定小组可以从以下3个方面确定监测的频次：1）需要更新推荐意见的迫切性；2）新证据出现的速度；3）持续更新推荐意见所需资源和成本。目前没有严格规定应该多长时间进行一次证据的监测，但作为快速动态指南，建议证据监测应该至少每3个月进行一次[5]。对于某些关注度高、急缺强有力证据支持、新的研究证据可能在很短的时间内就会出现的临床问题，证据监测和更新也需要更频繁，如每天或每周基于该指南主题下的PICO问题（P，population，研究对象；I，intervention，干预措施；C，comparison，比较；O，outcome，结局）进行证据监测。具有中等不确定性证据支持的或没有大量研究开展的指南主题领域可考虑更长的监测间隔时间。

具体频率应由指南制定小组和指南共识组成员在指南发表前进行明确。快速动态指南共识小组在推荐意见共识会时应该确定指南临床问题证据监测的优先等级和频次：1）临床问题优先等级为高等级，证据监测频次为每周1次或每天1次；2）临床问题优先等级为中等级，证据监测频次为每月1次或每周1次；3）临床问题优先等级为低等级，证据监测频次为每3个月1次；4）临床问题优先等级为极低等级，证据监测频次为每6个月1次。如果确定整个快速动态指南都需要进行更新，则可直接按照指南主题进行范围检索，无需根据每个PICO问题进行检索，但是证据监测的频率也应在共识会上进行明确。

2.2 证据的监测范围

证据评价组应对可能影响快速动态指南范围和现有推荐意见的相关证据进行监测，监测的内容包括：1）临床研究情况：应通过数据库检索等主动监测方式了解是否有符合纳入标准的新临床研究。也可通过如利益相关者告知等被动监测的方式了解相关的临床研究，比如快速动态指南发布之后，临床医护人员在阅读指南时发现没有将某个研究纳入原推荐意见，然后将该信息反馈到快速动态指南制定小组。

2）领域内指南或法律法规情况：应通过关注媒体（如人民日报社、中央广播电视总台等）、官方机构信息发布渠道［如国家中医药管理局、世界卫生组织（world health organization，WHO）、国家疾控中心等公众号或官方网站］等被动监测领域内指南或法律法规情况；或通过检索指南传播平台（如医脉通、英国国家卫生与临床优化研究所、国际指南注册平台、文献数据库等）等主动监测方式了解该指南主题范围内其他指南情况。

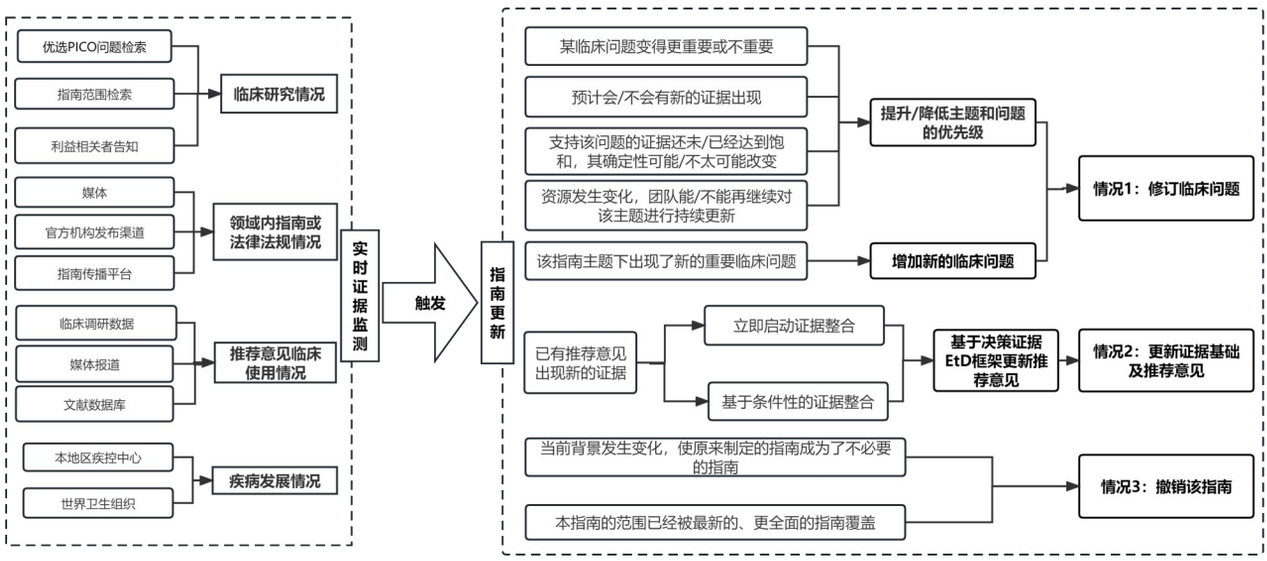
3）疾病发展情况：应通过主动或者被动监测方式了解WHO、本地区疾控中心发布的疾病相关动态数据，以了解疾病的进展情况，如疾病已经得到控制或是进一步发展。

4）推荐意见在临床使用情况及临床需求：首先，应通过临床调研、文献数据库等主动监测或媒体报道等被动监测推荐意见在临床中的使用情况，尤其关注与推荐方案有关的“安全性”数据，患者对推荐方案的价值观与偏好等信息。其次，通过主动或被动监测方式了解临床是否存在新的需求，比如本团队前期制定了新冠快速动态指南[8]后，通过与临床专家进行交流了解到他们只关注新冠的治疗，因为诊断已经基本明确，对诊断相关的推荐意见需求度已经大大降低。

总而言之，任何关于已发布快速动态指南的评论、该领域重要新证据的信息、该指南有关的安全性或公平性问题的证据都应进行监测，以便立即回应。

3 快速动态指南的动态更新路径

对证据进行监测后，快速动态指南制定小组需



注：PICO（P，population，研究对象；I，intervention，干预措施；C，comparison，比较；O，outcome，结局）；EtD：evidence to decision，证据到决策。

图1 中医药快速动态指南实时证据监测与指南更新路径图

Figure 1 Roadmap of real-time evidence monitoring and guideline updating for rapid and living guidelines of traditional Chinese medicine

要根据证据监测结果，给出不同的处理方案，包括修订临床问题、更新证据和推荐意见、撤销指南3种情况。指南实时监测证据的范围与基于监测结果进行处理的路径详见图1。

3.1 情况1：修订临床问题

3.1.1 降低临床问题的优先级 当存在以下情况时，快速动态指南制定小组可以降低临床问题的优先级：1）该临床问题不再被视为优先回答的决策问题，比如在新冠发生后的3个月，诊断已经不再是临床关注的主要问题，此时诊断问题则不被视为优先解决的临床问题，因此其动态更新的频次也就可能由原来的每月1次变为6个月甚至1年1次；2）预计不会出现新的证据；3）支持某些推荐意见的证据已达到饱和水平，其确定性不太可能改变；4）如果资源或资金发生变化，并且团队不能再继续对该主题进行持续更新，也可能需要降低优先级。当所有临床问题都降低了其优先级时，且指南共识小组讨论认为所有的证据监测频次可以超过3个月时，则认为该快速动态指南可以退出“动态”模式，如有必要，可采用标准指南的更新方法与频次。

3.1.2 提升临床问题的优先等级 当证据监测中发现原来低优先级的临床问题正在被积极地开展临床研究，而且研究结果很有可能改变现有推荐意见，该临床问题则可能由原来的低优先级提升到高优先级，其证据监测频次也将发生相应改变。

3.1.3 增加新的临床问题 通过证据监测发现快速动态指南所关注的主题下有新的热点问题出现，那么指南制定小组可以将其作为新的临床问题纳入快速动态指南中进行解答。比如，新冠发生3个月之后，已治愈的新冠患者仍然存在遗留症状，严重影响患者的生活质量，此时患者的康复问题就成为临床关注的热点话题，原来重点关注治疗的《中医药治疗新型冠状病毒临床实践指南》[9]可能需要增加康复相关的临床问题，以提供全面的指导和建议。

3.2 情况2：更新证据基础及推荐意见

3.2.1 整合新证据的时机 在证据监测过程中，快速动态指南制定小组或多或少会发现一些新的证据，但是发现新的证据并不代表就应该马上启动新证据的整合工作（即将新证据整合到原来的证据体中，更新原来的证据基础）。指南制定小组需要根据不同情境选择不同新证据整合时间，包括立即启动新证据整合和基于触发条件的新证据整合时机。二者各有利弊，指南制定小组需要在过于频繁的新证据整合（资源耗费较大）和不够频繁的新证据整合（这可能会降低指南的相关性和实用性）之间考虑权衡。

1）立即启动新证据整合：在这种方法中，一旦一项新的研究被发现，则开始新证据的整合和推荐意见更新工作，这种方式可能适合非常高优先级

的临床问题。通常，在快速动态指南制定早期，由于疾病的不确定性高和证据更新速度较快，指南制定小组可能会选择这种新证据整合时机。比如，在新冠疫情高峰期时，关于新冠的中医药治疗方法正在不断产生，相关研究也在不断展开，因此很多治疗方法的疗效和安全性都存在不确定性，但是临床又亟需推荐意见。此时，一经发现有新证据的出现，就应该开展证据整合。但是，该方式很耗费资源，每次都需要进行系统评价和后续推荐意见更新的专家共识会。因此，如果在一些低优先等级领域，新证据对推荐建议的影响较小时，不建议选择立即启动新证据整合的时机。一般随着疾病逐渐进入稳定，指南制定小组会根据某些触发条件来判断是否开展新证据整合，即如下介绍的基于触发条件的新证据整合时机。

2）基于触发条件的新证据整合：由某些条件来触发证据的整合。在这种方法中，快速动态指南制定小组可以预先设定一些条件来决定何时合并新证据和更新推荐意见（如表 1 为澳大利亚快速动态指南工作组提出的新证据整合条件）。这些条件需要快速动态指南制定小组、共识小组成员和利益相关者商量决定，以避免在选择过程中引入偏倚。如果有符合纳入标准的研究被发现，但不值得触发合并新证据，应该透明地报告证据是怎么被发现和处理的。使用基于触发条件的证据整合方式可能会产生“积压”的研究，此时就需要一个明确地合并这些研究的时间表，比如当新发现的证据没有达到触发证据整合的条件，但是距离上次证据整合已经 6 个月，此时，为避免积压过多的文献，也可以开展新证据的整合（如有发现的新证据）及推荐意见的更新工作。

3.2.2 研究筛选、评价和更新系统评价结果 如果确定要整合最新的证据，应该按照原来设定的纳入标准和排除标准对所有检索的文献进行筛选。符合纳入标准后需要对其进行质量评价，并且更新原来的 Meta 分析结果以及证据等级结果。

3.2.3 更新推荐意见 随着证据基础的变化，决策证据（evidence to decision，EtD）框架[11]中的因素如果也发生了变化，意味着推荐意见也要做出相应的修改。推荐意见的更新不仅可能是由于干预有效性证据的变化，也可能是由于 EtD 其他元素的变化，例如治疗成本的变化。但是，并不是所有 EtD 框架元素的修改都是与推荐意见更新是同步的，最终需由快速动态指南共识会来决定推荐意见修订结果。

3.3 情况 3：撤销指南

指南的撤销对于在紧急情况或快速变化的条件下制定的快速动态指南，或有一个不断发展或迅速出现的证据基础时尤其重要。撤销快速动态指南可能有以下原因[12]：当前背景发生变化，使原来制定的快速动态指南成为不必要的指南，如出现新的治疗或预防措施，使指南的主题变得无关紧要；本快速动态指南被更近期或更全面的其他指南取代。对于在期刊发表的快速动态指南，撤销指南只需要终止对指南的更新即可，但是最好以公开发表的方式给出声明。对于在学会（如中华中医药学会）相关传播平台发布的指南，则应将此指南撤回，或者发布该指南停止更新的声明。

表 1 澳大利亚快速动态指南新证据整合的条件[5]

Table 1 Conditions for integrating new evidence in Australian rapid living guidelines[5]

参考指标	指标大小
规模大小	当单个或多个研究的规模（总样本量或者事件发生数）达到预设的临界值 N 时，则整合新的研究（例如指南制定者提前规定，只有出现样本量 N=100 以上的研究时才整合和/或纳入 Meta 分析的总事件数 N 达到 100 时才进行新证据的整合）
精确度	预计增加新的研究将提高当前 Meta 分析的精确性。因此，如果新估计值的置信区间与决策阈值（即“临床有效线”）的关系发生了变化（如原来的置信区间在决策阈值的左侧，增加新的研究后置信区间跨越了决策阈值），则更应该对新研究进行合并。此时要注意，当决策阈值为零时（即在无效线时），合并新研究的标准就是合并结果是否具有显著性
证据的确定性	使用 GRADE 系统来评估证据的确定性时，纳入的新证据会改变证据的确定性或效果方向，此时可以启动证据整合工作。例如，一项新的研究将改变总体死亡率证据的确定性，从低到中。快速动态指南制定小组可以选择“确定性”的阈值（例如，如果结果具有统计意义，将启动证据合并工作）
最小临床差异	专家组可能事先确定了某特定结局最小临床重要性差值（MCID，例如改变值是每 1000 个事件的死亡率减少 20 才有临床意义）。更新仅在出现规定效果时触发（可能结合基于显著性和确定性的方法）
其他考虑	临床专家还可能了解是否即将有重大的新研究结果出现，如果有，则建议推迟对其他新发现的但可能不太重要的新研究进行整合

4 小结

定期监测和及时、有效地更新是保证快速动态指南时效性和质量的关键，但是更新过程需要消耗很多资源，因此，在确定更新范围与频率时要充分考虑资源能否满足更新工作的开展，包括人员和经费、时间等。此外，为了确保更新工作的正常开展，建议团队成员应该稳定，并且由专人督促并组织团队进行快速动态指南更新的工作。

参考文献

[1]SHOJANIA KG，SAMPSON M，ANSARI MT，et al. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis [J]. Ann Intern Med，2007，147(4)：224-233.

[2]VERNOOIJ RW，SANABRIA AJ，SOLÀ I，et al. Guidance for updating clinical practice guidelines：a systematic review of methodological handbooks[J]. Implement Sci，2014，9：3. doi：10. 1186/1748-5908-9-3.

[3]TENDAL B，VOGEL JP，MCDONALD S，et al. Weekly updates of national living evidence-based guidelines：methods for the Australian living guidelines for care of people with COVID-19[J]. J Clin Epidemiol，2021，131：11-21. doi：10. 1016/j. jclinepi. 2020. 11. 005.

[4]HILL K，ENGLISH C，CAMPBELL BCV，et al. Feasibility of national living guideline methods：the Australian stroke guidelines[J]. J Clin Epidemiol，2022，142：184-193. doi：10. 1016/j. jclinepi. 2021. 11. 020.

[5]Australian Living Evidence Collaboration. The living guidelines handbook：guidance for the production and publication of living clinical practice guidelines 1. 0[M/OL]. (2022-10-10)[2023-09-06]. https://static1. squarespace. com/static/5c1aeebd9f87705cde7498f1/t/6350e029-ddf0742f9c65d4fc/1666244654438/Living+Guidelines+Handbook+V1. 0. pdf.

[6]田晨，杨秋玉，孙铭谣，等. 快速动态循证指南制订方法[J/OL]. 协和医学杂志. (2023-06-08)[2023-10-18]. http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 5882. R. 20230607. 1029. 002. html.

[7]梁宁，陈雅馨，李慧珍，等. 新型冠状病毒肺炎疫情下快速动态化制订循证中医指南的思考[J]. 中国中西医结合杂志，2022，42(2)：218-222.

[8]NING L，YANFANG M，JINGYA W，et al. Traditional Chinese medicine guidelines for coronavirus disease 2019 [J]. J Tradit Chin Med，2020，40(6)：891-896.

[9]LIANG N，LI H，WANG J，et al. Development of rapid advice guidelines for the treatment of Coronavirus disease 2019 with traditional Chinese medicine[J]. Am J Chin Med，2020，48(7)：1511-1521.

[10]BALSHEM H，HELFAND M，SCHÜNEMANN HJ，et al. GRADE guidelines：3. Rating the quality of evidence [J]. J Clin Epidemiol，2011，64(4)：401-406.

[11]ALONSO-COELLO P，SCHÜNEMANN HJ，MOBERG J，et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks：a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1：introduction[J]. BMJ，2016，353：i2016. doi：10. 1136/BMJ. i2016.

[12]Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Rapid guideline methodology：a guideline developer's handbook[M]. Edinburgh：Scottish Intercollegiate Guidelines Network，2021：4-6.

Methodology for Developing Rapid and Living Guidelines of Traditional Chinese Medicine (RALIG-TCM) (Part 4)：Evidence Monitoring and Dynamic Updates

YAN Lijiao[1]，LIANG Ning[1]，ZHANG Yujing[1]，HU Ziteng[1]，CHEN Yaxin[1]，LI Xiaoling[2]，CAO Wenjie[1]，LI Huizhen[1]，ZONG Xingyu[1]，ZHAO Chen[1]，LYU Cheng[1]，SHI Nannan[1]，WANG Yanping[1]

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine，China Academy of Chinese Medical Sciences，Beijing，100700；2. Hanzhong Hospital of Traditional Chinese Medicine，Shaanxi Province

ABSTRACT In developing rapid and living guidelines of traditional Chinese medicine (TCM) in response to public health emergencies，it is important that evidence continue to be reviewed，and clinical questions and recommendations updated if necessary，due to the rapid changes in disease progression and the continuous generation of relevant research evidence. This paper proposed that the updating scope in dynamic mode should first be identified；then evidence monitoring should be carried out in four aspects，including clinical research，related guidelines or laws and regulations，disease progression，as well as clinical use of recommendations and clinical needs；finally，based on the results of the evidence monitoring，different options should be made，including revising the clinical questions，updating the evidence and recommendations，and withdrawing the guideline.

Keywords clinical practice guideline；rapid living guideline；traditional Chinese medicine；evidence monitoring；guideline updating

(收稿日期：2023-08-04；修回日期：2023-09-28)

[编辑：柴倩云]