

· 指南 ·

制定中成药治疗优势病种临床应用指南的指导意见

田金洲¹ 张伯礼^{2,3} 高学敏⁴ 沈志秀^{5,6} 胡镜清^{6,7} 张俊华^{6,8}
李磊^{6,9} 王桂华⁹ 房书亭⁹ 陈可冀¹⁰

摘要 自从 2015 年 10 月国家中医药管理局批准设立中成药治疗优势病种临床应用标准化研究项目 (SATCM-2015-BZ[402]) 之后, 承担单位中国中药协会 (CATCM) 指南工作组在首席专家指导下制定了中成药治疗优势病种临床应用指南的建议 (国中药协[2016]96 号)。经过首批立项的 14 个优势病种工作组近一年的实践和探索, 这些建议已经被修订和更新, 形成了更加统一的指导原则 (循证为主、共识为辅、经验为鉴) 和报告标准 (目的、方法、结果、推荐等 12 项), 以及指南的科学证据类别 (I、II、III、IV 类) 和推荐水平 (A、B、C、D 级)。这些指导原则和报告标准应该用于旨在推荐中成药治疗优势病种临床应用指南编制研究的专题小组。

关键词 指南编制; 中成药; 指导意见

Recommendations for the Preparation of Clinical Application Guidelines of the Chinese Medicines for the Treatment of Common Diseases TIAN Jin-zhou¹, ZHANG Bo-li^{2,3}, GAO Xue-min⁴, SHEN Zhi-xiu^{5,6}, HU Jing-qing^{6,7}, ZHANG Jun-hua^{6,8}, LI Lei^{6,9}, WANG Gui-hua⁹, FANG Shu-ting⁹, and CHEN Ke-ji¹⁰ 1 Department of Brain Disorders, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700); 2 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 3 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193); 4 School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 5 Secretariat Department, China Association of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100061); 6 Standardization Project Management Office of China Association of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100061); 7 Institute of Basic Medical Sciences, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 8 Evidence-Based Medicine Centre, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193); 9 Centre for Drug Research and Evaluation, Chinese Association of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100101); 10 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT Since October 2015, the State Administration of Traditional Chinese Medicine approved the establishment of the project of clinical application guidelines of Chinese medicines for the treatment of common diseases (SATCM-2015-BZ[402]), recommendations for the preparation of guidelines for the clinical application of Chinese medicines were issued by a commitment unit, China Association of Traditional Chinese Medicine (CATCM) Guideline Working Group (GZYX[2016]96). More than a year of exploration and practice by a total of the first 14 working groups on guidelines for the common diseases, these recommendations for the preparation of guidelines have now been updated and revised. More unified guiding principles and standards of reporting are set up, which include principles of the compilation (evidence-based, consensus, supplemented by experience), classes of scientific evidence (I, II, III, IV) and predefined levels of recommendation (A, B, C, D). These principles and standards as well as others

基金项目: 国家中医药管理局中成药治疗优势病种标准化项目 (No. SATCM-2015-BZ[402])

作者单位: 1. 北京中医药大学东直门医院脑病科 (北京 100700); 2. 中国中医科学院 (北京 100700); 3. 天津中医药大学 (天津 300193); 4. 北京中医药大学中药学院 (北京 100029); 5. 中国中药协会秘书处 (北京 100061); 6. 中国中药协会标准化项目管理办公室 (北京 100061); 7. 中国中医科学院中医基础理论研究所 (北京 100700); 8. 天津中医药大学循证医学中心 (天津 300193); 9. 中国中药协会药物研究评价技术中心 (北京 100101); 10. 中国中医科学院西苑医院 (北京 100091)

通讯作者: 田金洲, Tel: 010-84013380, E-mail: jztian@hotmail.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20171204. 294

listed below should be used for all working groups that aim at recommending Chinese medicines within the framework of the CATCM working group.

KEYWORDS guideline preparation; Chinese medicines; recommendations

中成药是我国临床治疗学不可或缺的重要组成部分,根据临床定位,中成药存在着不同程度的不合理使用和不容易使用的风险。既往的中医各科常见病诊疗指南(2008 年版)关注了辨证使用中药方剂^[1],国家基本药物临床应用指南(2013 年版)也依辨证施治原则介绍中成药^[2]。至于西医临床治疗指南(49 个分册,2009 年版)既无中药方剂推荐,也无中成药推荐,更无中西药联合使用推荐信息^[3],中成药的合理应用成为亟待解决的科学问题。

中成药的适应症绝大多数以证候或病证结合为主,使用者以综合医院医生为主体,普遍存在按病种选药和辨证施治经验不足的问题,不仅给中成药临床应用带来一定风险,而且存在降低中成药临床应用价值的隐忧。至今为止,既符合西医疾病诊断、分型、分期、分症用药的临床思维模式又兼顾中医辨证施治原则的中成药临床应用指南仍然缺乏,迫切需要针对综合医院医生的中成药临床应用指南。

1 指南的目的和意义

国家中医药管理局批准设立中成药治疗优势病种临床应用标准化研究项目(编号: SATCM-2015-BZ [402]),旨在为未接受系统中医药理论教育和缺乏辨证施治临床经验的西医生提供合理使用中成药的循证指导。这对于降低临床风险和提高临床疗效具有重要意义。

中成药治疗优势病种临床应用指南将提供由承担单位中国中药协会(China Association of Traditional Chinese Medicine, CATCM)任命的指南工作组的观点。它代表经过同行评议的基于可获得最佳证据指导实践的最低期望标准,并不意味着在个别情况下具有法律约束力。西医医生可以参考本指南提供的针对某种疾病或该病的某个阶段、某个亚型或某个证候、某个症状的中成药使用证据提示,在临床上合理使用中成药,从而提高疗效水平,减少滥用和浪费。

2 指南的科学依据

该项目所谓“优势病种”是指中成药在疗效、安全、依从等方面可能具有“相对优势”的病种。例如对于病毒性感冒或病毒性感冒的某个阶段、某个亚型或某个证候、某个症状,有些中成药可能具有替代和(或)补充西药的作用,有些则可能对西药发挥减毒和(或)增效作用。

该项目所涉及的绝大多数指南通常按照病种来制

定。这意味着一种疾病可能会涉及多种中成药的选择性推荐。对于少数有多个适应症的中成药而言,也可以按照药品来制定。这意味着一种药品的应用推荐可能会涉及多个适应症,这种多适应症的推荐可能会与药品说明书有出入,但都必须遵循以下原则。

CATCM 任命的指南工作组发布了制定中成药治疗优势病种临床应用指南的建议(国中药协[2015] 58 号)^[4],经过首批立项的 14 个病种专题小组近一年的实践和探索,这些建议现在已经更新和修订,形成了更加统一的指导意见。这些指导意见包括指导原则(循证为主、共识为辅、经验为鉴)和报告标准(目的、方法、结果、推荐等 12 项)等。

2.1 “循证为主”是评审各个病种指南的核心标准。循证定义为:根据预先设定的确证性水平评估科学证据的质量,并根据现有的科学证据质量推荐应用强度^[5,6]。

例如,根据欧洲神经病学学会联盟开发的证据分类和推荐等级的建议^[7,8],将证据水平分为 4 类(I 类、II 类、III 类、IV 类),并根据证据水平和目标使用者情况给予推荐强度(A 级、B 级、C 级、D 级)(表 1)^[9]。

欧洲神经病学学会联盟在《证据分类和推荐等级的准备指南》中也采纳了《证据推荐分级的评估、制订与评价》(GRADE)系统^[10],以提高评估质量和推荐强度过程的透明度,使所选择的结果更为合理,更加以患者为导向,更易于转化为简单的推荐意见。因此,本指导意见也推荐 GRADE 系统的分级方法(表 2),并应用 GRADEpro 软件对证据等级进行编辑、分析和制图。对于不同病种也可以选择所在专业的证据分类分级标准^[11]。

2.2 “共识为辅”有两个含义:一是对基于临床证据水平的推荐意见采取小组投票方式取得共识,根据 GRADE 系统,进行证据质量评估并取得推荐共识(X 质量证据, X 级推荐)^[10]。可以说,这种共识是基于临床证据质量评估的推荐。二是对于缺乏高质量证据的重要临床问题,通过德尔菲调查方式取得共识。按照通用做法,无论赞成率多高,都属于 IV 类证据, D 级推荐。共识形成通常包括三个步骤:(1)成立共识小组。(2)制定共识意见表。将需要形成共识的主题做成结构性调查问卷,通常采用 PICOS 原则构成^[12]。PICOS 是英文 Participants(研究对象)、Intervention(干预)、Control(对照)、Outcome(结局)、Study design(研

表 1 干预性证据水平和推荐强度标准

证据水平	标准	推荐强度	标准
I 类	典型人群进行的高质量前瞻性随机对照盲法试验,或对典型人群进行的前瞻性随机对照盲法试验的高质量系统综述。需符合下述标准:1. 随机隐藏,2. 有明确定义的主要结局,3. 有明确定义的纳入排除标准,4. 详细记录脱落病例,交叉设计的脱落病例不至于造成明显偏倚,5. 详细记录了基线特征且组间具有可比性或存在差异但进行了统计学校正	A 级	(肯定有效、无效或有害)至少一个 I 类研究,或至少两个结果一致的 II 类研究
II 类	典型人群进行的前瞻性组间匹配的队列研究,结局评估采用了盲法,符合上述 2-5 的标准;或典型人群的随机对照试验,但上述 1-5 标准有一项不符合	B 级	(很可能有效、无效或有害)至少一个 II 类研究,或大量的 III 类研究
III 类	典型病例中进行的所有其他对照试验(包括良好的自然病程对照或患者自身对照)证实,结局评估与患者治疗应该独立	C 级	(可能有效、无效或有害)至少两个 III 类研究
IV 类	非对照研究、病例系列、病例报告或专家观点	D 级	(不确定有效、无效或有害)至少两个 IV 类研究或专家共识

表 2 GRADE 证据质量分级

证据分级	说明	分级标准
高质量 ⊕⊕⊕⊕	非常确信真实的效应值接近效应估计值	随机对照试验,或具有 2 个升高证据质量因素的观察性研究
中等质量 ⊕⊕⊕○	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性	具有 1 个降低证据质量因素的随机对照试验,或具有 1 个升高证据质量因素的观察性研究
低质量 ⊕⊕○○	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同	具有 2 个降低证据质量因素的随机对照试验,或观察性研究
极低质量 ⊕○○○	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同	具有 3 个降低证据质量因素的随机对照试验,或具有 1 个降低证据质量因素的观察性研究

究设计)的缩写,通过 PICOS 几个维度,把“临床问题”这个不容易被定位的问题,用标准化的方法表述出来。(3)形成共识意见。通过名义群体法形成共识意见。尽管有时候“真理在少数人手里”,但标准是服从大多数(≥75%),同时关注少数人的重要意见。

2.3 “经验为鉴”是指对于缺乏证据(包括德尔菲调查结果)的重要临床问题,则根据专题小组的经验,采用“专家观点:E 级推荐”方式表达推荐意见。例如中风后血压波动且无需强力降压的情况下选择使用某种中成药,但不容易收集到大量的随机研究证据。对此,可以根据专题小组的经验,写成“建议 XX 药用于 XXX 情况”(专家观点:E 级推荐)。但是,这种“专家观点”不应暗示它们是基于 IV 类以上的证据,因为这意味着很大的临床不确定性,不应该以这种“专家观点”作为具体推荐意见的追求而贬低或回避随机对照临床试验。

值得关注的是:由于中成药的有效性研究绝大多数是采取“辨证施治”或“病证同治”模式而设计的主要终点和次要终点,对于一些问题,如将来自大型、随机、对照试验的次要终点分级为第 I 类、第 II 类证据。如果将它们作为高等级证据而推荐用于证候、症状、病期、亚型治疗,一定要仔细分析主要终点和次要终点之间的相关性。因为这些次要终点通常不具有与主要终点相同的科学份量。当主要终点和次要终点均为正(或负)时,这一点是相关的,意味着它们都有统计学

显著性意义的结果,有利于(或有悖于)推荐。即便如此,次要终点的价值份量也不可高估。例如:许多具有脑血管终点的干预试验(如脑梗塞)也具有继发性认知终点(如认知损害)。假设两者都是阳性,并不意味着治疗对于具有相同科学确定性的脑血管和认知终点都是有效的,因为诊断标准、纳入参数和终点定义在两个终点的精准度和绝对数上都有量的不同,且通常会大大地偏向于主要终点。因此必须引起重视。

3 科学数据的收集

获取中成药治疗某种疾病临床应用指南的支持证据是一项繁重而细致的工作,包括检索、遴选、评价分析等重要环节,涉及检索策略、纳排标准、资料提取、偏倚风险评估、数据分析等方法。

3.1 检索策略 通过计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(维普,VIP)、万方医学数据库(WANFANG DATA)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、美国国立医学图书馆(MEDLINE)和荷兰医学文摘数据库(EMBASE)。中文、英文文献检索都可采用主题词和自由词结合的方式,检索截止时间依指南研究周期而定。

3.2 研究筛选 在文献检索基础上,参照《Cochrane 干预措施系统评价手册 5.1.0 版》,按照如下步骤进行研究筛选:(1)将不同数据库的检索结果导入文献处理软件 Endnote;(2)初步阅读标题和摘要,删除

明显无关的文献;(3)尽可能获取相关研究报告的全文,阅读原文全文,根据报告内容,删除无法使用的研究;(4)排除不符合纳入标准的研究和符合排除标准的研究;(5)若存在数据缺失的情况,通过联系主要研究者,以获得缺失数据;(6)做出研究入选的最终决定。以上筛选过程由 2 名研究员独立完成并相互核对,如遇分歧,通过讨论或征求第 3 位研究者的意见解决。

研究筛选中所采用的纳入标准是:(1)原始临床研究,包括随机临床试验(RCT)、非随机对照研究(NR controlled study)、病例系列(case series)、病例报告(case report);(2)荟萃分析(meta analysis)、系统综述(systematic review);(3)指南(guideline)和专家共识(consensus)或专家观点(expert opinion)。排除标准是:(1)非原始临床研究,如理论探讨、文献综述、经验总结等类型文献;(2)非人体研究,如动物和细胞等实验研究报告;(3)其他排除情况,如同一研究的多篇报道、雷同数据的研究等。专题小组可更加具有情况调整和细化纳排标准。

3.3 资料提取 对于拟通过荟萃分析和系统综述产生的干预性临床证据,通常需要对原始研究进行资料提取。提取资料包括:作者、发表时间、研究设计、研究对象、样本量、采用的诊断标准以及病例的纳入排除标准、随机化方法、盲法、治疗和对照措施、试验周期、用药剂量、结局评价指标、安全性评价指标等。如果原文中对同一结局指标提供了不同分析方式的结果数据,则取 ITT 分析的数据。

3.4 偏倚风险评估 使用《Cochrane 干预措施系统评价手册 5.1.0 版》的偏倚风险评估工具,对最终纳入的研究进行风险评估,制作偏倚风险评估图。这种偏倚风险评估图会直观地显示不同研究的偏倚风险水平,以帮助判断推荐意见的确定性水平。如果推荐意见来源于偏倚风险较高的研究,其推荐强度必须降低,反之则升高。

3.5 数据分析 采用 Cochrane 协作网提供的 Revman 5.3.5 软件进行干预性临床证据荟萃分析。首先对相同干预措施及相同疗效指标的研究进行异质性评价,采用固定效应模型进行分析,如果 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$,表示研究间异质性较小。如果 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,表示研究间异质性较大,应先分析异质性的来源,如研究设计、研究对象或干预措施等的差别,可根据差异可能的来源进行亚组分析,如仍具有较大的异质性,可采用随机效应模型合并结局指标。计数资料采用风险比率(risk ratio, RR)来表示效应量的大小,计量资料采用均值差表示(MD),所有资料均采用

95% 的可信区间(CI)表达。

以上过程参照 Amstar 及 PRISMA 声明,以减少系统评价过程中偏倚的产生,提高系统综述报告的质量。

4 提出、计划和编写指南过程的建议

4.1 由 CATCM 指南工作组制定“中成药治疗优势病种临床应用指南”。

4.2 中成药治疗某种疾病的临床应用指南课题 申请应由专题小组提交给 CATCM 指南工作组办公室,办公室收集整理后,报请 CATCM 指南工作组的指导委员会进行会议评审。

通过评审的课题申请,由 CATCM 指南工作组报请 CATCM 批准立项。CATCM 通常根据指南工作组提出的建议做出立项决定和专题小组任命。

各个病种的中成药临床应用指南由 CATCM 指南工作组授权的专题小组承担,专题小组接受指南工作组指导委员会的指导和评审。

课题申请应填写《中成药治疗某种疾病临床应用指南课题申请表》,内容包括标题、目标、小组成员、利益冲突、简要阐述需要编制该指南的理由(100~300字)、现有的相同或相关主题指南、搜索策略、达成共识的方法和完成的时间周期。

4.3 专题小组 通常可由中西医各 1 名担任组长,至少 6 名但不超过 12 名成员组成,原则上任何一个省市自治区不超过 2 人。如果可行的话,该小组应该包括中医、西医等专业人士和其他有关专家(如循证医学专家)以及患者代表(通常来自国内患者组织的工作人员)。如果小组有预算,必须提名副秘书和司库,并向管理委员会提交年度帐目。

4.4 专题小组负责检索、遴选与分析,在研究报告中应包括采用的搜索策略和一个包含主要结论的结构摘要。在适当情况下,有关中成药干预的证据必须基于全面的系统文献检索和评估。小组成员之间不可调和的差异应通过组长转交指南工作组指导委员会。

4.5 指南的书写格式采用以下模板:

(1)标题。应该是:中成药治疗 XX 疾病临床应用指南

中国中药协会指南工作组 XX 专题小组

(2)专题小组成员:作者被列为专题小组成员,并按组长在前和其他作者的字母顺序排列。

(3)摘要:目的、方法、结果、结论(含局限性或缺陷说明);

(4)目的:指导西医专科医生、全科医生、临床药师和护理人员使用中成药治疗 XX 病;

(5)背景:与临床问题相关的中成药适应症(病、期、型、证、症)、证据质量及内容、临床应用的利与弊、患者的价值观与意愿等;

(6)方法:检索策略、研究筛选、资料提取、数据分析、证据分级及质量评价标准;

(7)达成共识的方法:采取小组投票方式形成对于基于临床证据水平的推荐意见的共识,或通过德尔菲调查方式对于缺乏高质量证据的推荐意见形成的共识;

(8)结果:这部分的主要内容是临床证据的描述,可采取问题引导的方式逐一描述,其中应包括检索结果与纳入研究的基本特征、纳入研究的偏倚风险评估结果、系统评价或荟萃分析的结果;

(9)推荐:分病、分期、分型或分证候、分症表述推荐意见(X类证据或X质量证据或专家观点,X级推荐);

(10)局限性:从证据质量和数量以及参与者的代表性等角度简述指南中推荐意见的局限性或缺陷;

(11)指南需要更新的可能时间的声明;

(12)利益冲突:利益冲突在成立小组时必须由成员宣布,各个成员不应存在利益冲突;

(13)参考文献。

特别需要注意的是:A.采用疾病名称应以 ICD-10 版的疾病名称及其分类名称为准,包括英文名称及其缩写,中医病名写在括号内。例如阿尔茨海默病(呆病)。B.采用中成药通用名称和法定计量单位,不得出现中成药生产企业相关信息。对于必须区别于其他同类品种时,可加注规格或临床证据来源或研究报告作者,以示区别。C.证据描述时,应注意说明中成药使用的时机或条件,单独应用或联合应用,使用的方法、剂量及疗程等。D.中成药使用时需要特别加以说明的其他事项,包括:诊断或辨证时需要特别注意的、可导致用药错误的事宜;具有相同功效或相似药物组成而不能重复使用的药物;含有配伍禁忌成分而不能同时使用的药物;根据疾病特点,使用中成药期间需要特别监测的指标等。

为西医临床医生制定中成药临床应用指南是一种全新的尝试。在研究思路,需要突破辨证施治的传统思维模式,找到西医易于理解的分病、分期、分型、分症使用中成药的支持证据。在研究方法上,需要淡化中医理论指导下的定性研究方法,采取原始研究的证

据分级和二次研究的荟萃分析等定量研究方法。在研究主体上,需要克服“我行我素”的单一知识体,采用“我主人随”的交叉知识体。以此制定一套西医易懂能用的中成药临床应用指南,从而促进中药产业及其临床应用健康、有序、可持续发展。

(致谢:本指导意见形成过程中,笔者多次从李幼平教授、刘建平教授等专家在研讨会上的发言中获得指导和启发,特致谢忱。)

参 考 文 献

- [1] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南 2008 年版[J]. 中医杂志, 2008, 49(10): 917.
- [2] 国家基本药物临床应用指南编委会. 国家基本药物临床应用指南(中成药)2012 年版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [3] 中华医学会. 临床诊疗指南 2009 年版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [4] 中国中药协会. 关于研究制定《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目立项申请报告[R]. 国中药协[2015]58 号文.
- [5] 刘建平. 传统医学证据体的构成及证据分级的建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(12): 1061-1065.
- [6] 陈耀龙, 李幼平, 杜亮, 等. 医学研究中证据分级和推荐强度的演进[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(2): 127-133.
- [7] Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2004[J]. Eur J Neurol, 2004, 11(9): 577-581.
- [8] Leone MA, Brainin M, Boon P, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2012[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(3): 410-419.
- [9] 田金洲, 王永炎, 张伯礼, 等. 中国痴呆诊疗指南 2012 年版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 6-11.
- [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] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol. 2017 Nov 7. pii: S0735-1097(17)41518-X. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.005. [Epub ahead of print]
- [12] 李雪迎. Meta 分析研究设计中的 PICOS 原则[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(11): 611-615.

(收稿: 2017-10-31 修回: 2017-11-30)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶