

中医药临床实践指南中临床问题的确定

陈薇¹ 郭宇博² 方赛男¹ 白雪¹ 冯雪² 刘建平¹

摘要 确定临床问题是临床实践指南的制订中最重要的一步,因为它直接决定了文献检索的范围以及推荐意见的数量,进而决定整个指南的大小。目前,由于中医药研究的特殊性,中医药临床问题相比西医临床问题要更为复杂,使得中医药临床实践指南制订者对如何确定中医药临床问题感到困扰。为了帮助指南制订者们明确临床实践指南中临床问题形成的过程,本文对临床实践指南中临床问题的提出、构建及优化的流程进行了介绍。

关键词 临床实践指南; 中医药; 临床问题

Formulating Clinical Questions in Clinical Practice Guidelines for Traditional Chinese Medicine
CHEN Wei¹, GUO Yu-bo², FANG Sai-nan¹, BAI Xue¹, FENG Xue², and LIU Jian-ping¹ 1 Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 2 Standardization Department, China Association of Chinese Medicine, Beijing (100029)

ABSTRACT Determining clinical questions is the most important step in the development of clinical practice guidelines (CPGs); it directly determines the scope of the literature search and the number of recommendations, and therefore determines the size of the content of CPGs. Due to the particularity of traditional Chinese medicine (TCM) research, the clinical questions of TCM are more complicated, which makes it more difficult for TCM CPGs developers to formulate clinical questions in CPGs. This article introduces the process of proposing, constructing and optimizing clinical questions in CPGs to provide as a reference for CPGs developers in TCM.

KEYWORDS clinical practice guidelines; traditional Chinese medicine; clinical question

确定临床问题是指南制订的第一步,也是非常重要的一步。临床问题是指南的枢纽,是进行系统综述的核心,问题的数量直接决定了指南覆盖的范围和推荐意见的数量,也决定了临床证据搜寻的范围和广度,因而确保这一步的正确性至关重要。笔者在参与指导中医药临床实践指南制订时发现,中医药指南制订者们常为临床问题是什么以及如何形成临床问题感到困扰。因此,本文综合了国内外指南制订经验,介绍了临床问题形成的来源及方法,同时从中医学角度对 PICOS 问题进行了拓展,目的是使形成的临床问题能更符合中医药指南的需求,更体现中医药的特色。

1 临床问题的来源及确定方法

指南中的临床问题应该围绕临床决策的需要,临床问题可以来源于临床的各个方面,如病因危险因素、疾病预后、筛查诊断、预防、治疗、康复、疾病分布,以及临床经济学问题等。目前,中医药临床实践指南关注的主要是疗效评价的问题。

确定指南中的临床问题有多种方法,国外的指南制作组织如国家卫生与保健卓越研究所(The National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、苏格兰院间指南网络(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)等均在其指南制订手册中描述了它们形成临床问题的过程。

NICE 主要由工作组、专业委员会成员或专家顾问等负责确定临床问题,主要经过七个步骤:(1)广泛的文献检索;(2)了解相关疾病背景;(3)确定目标人群和优选关键问题;(4)检查与其他 NICE 指南重叠的内容;(5)确认利益相关群体的意见;(6)形成草案进

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(No. 81603451); 中华中医药学会研究与评价专项课题(No. CACMRE2017-A-02)

作者单位: 1. 北京中医药大学循证医学中心(北京 100029); 2. 中华中医药学会标准化办公室(北京 100029)

通讯作者: 刘建平, Tel: 010-64287002, E-mail: jianping_l@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190809.252

行公开咨询;(7)协商确定指南范围。这样得出临床问题的初步清单,然后会根据指南范围内容进行细化,最终确定可供进行系统综述的临床问题^[1]。

SIGN 通过患者相关的文献检索(包括关注患者的护理、心理学文献)以及指南检索,并结合了原始指南提案,确定指南大致涵盖的问题,再经过对 **P**(patient /population, 患者/人群)、**I**(intervention, 干预)、**C**(comparison, 对照)、**O**(outcome, 结局)的分别确定最终形成临床问题,其中原始指南提案由个人或组织提交到 **SIGN** 理事会经过审批确定采纳^[2]。

WHO 与 **NICE** 的形成过程较接近,总体概括为以下步骤:(1)起草提议范围;(2)精简优选范围;(3)检索指南、系统评价及卫生经济评估报告;(4)产生初始问题清单;(5)起草 **PICO** 格式的临床问题;(6)列出相关结局;(7)由指南制订组及利益相关方进行评审和修订;(8)对关键问题和结局进行优先级排序;(9)最终确定临床问题和结局^[3]。

综上所述,国外指南制作组织在形成临床问题时,会在一些步骤上不完全一致,比如:(1)文献检索:**NICE** 首先便进行广泛的文献检索,结合利益相关人群反馈,再由工作组协商确定;**SIGN** 在已提交的原始指南提案基础上,再进行患者相关的文献检索;**WHO** 则先由指导小组起草内容范围,再进行文献检索。(2)**PICO** 结构化:**NICE** 在细化出临床问题之后再行 **PICO** 化;**SIGN** 最终通过 **PICO** 化的过程确定临床问题;**WHO** 在对临床问题 **PICO** 化后还需进行评审修订及排序才能确定临床问题。但是均主要由指南制订专家主导并决定指南中的临床问题。

国内目前并没有专门的指南制订机构,在确定临床问题的方法上,也会有多种不同的方法。比如某些指南制订者采用对临床医师进行调研的方法,收集整理纳入指南的原始临床问题^[4]。由指南制订专家提出原始问题,或通过文献检索最后协商确定临床问题的方法,优点是执行起来比较简单,容易达成共识,但是缺点是会对指南使用者的需求考虑不周。对临床医师调研来收集临床问题,优点是最大程度地考虑了指南将来使用人群的需求,缺点是执行起来比较困难,意见分歧可能会比较大,确定最终临床问题的过程比较困难。总的概括来说,一种是由小范围扩大最后再缩小的过程,另一种是大范围缩小的过程。

对于中医药领域的指南制订来说,由于中医药领域覆盖范围广,临床治疗方式多样,而临床研究却相对缺乏,直接广撒网的调研方式可能会造成很多临床问

题面临无证据可循的难题,临床问题的筛选过程会增大很多无谓的工作量。因此笔者认为,先经过相关指南、系统综述等的检索来确定临床问题可能更为便捷有效。

另外,对于临床问题中患者的参与程度,国外有些指南制作机构要求有患者代表参加,如 **WHO**、**NICE** 及 **SIGN** 均提出在指南制订过程中,患者参与指南范围及临床问题的形成,可有助于确保指南待解决的问题与患者相关^[2,3,5,6]。美国医学科学院(**Institute of Medicine, IOM**)在“制订可信任指南的步骤(**Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines**)”中表示至少在临床问题制订和对指南草案审查时,患者/消费者组织代表应该参与进来^[7],但国际指南协作网(**guideline international network, GIN**)也认为,虽然患者的看法可能很有价值,但若患者缺乏循证医学的培训或科学素养不足,也可能会阻碍循证的过程^[8]。**Eccles MP** 等^[9]提出患者/消费者参与指南制订的两种策略:(1)以适当的标准挑选患者代表加入指南制订组,如 **NICE**。(2)不加入指南制订组,以利益相关者的身份参与指南的审查或者相关会议去分享个人观点。笔者认为,各指南工作组可根据实际情况,决定是否让患者参与以及在什么阶段参与。

2 PICOS 原则

确立临床问题应围绕研究问题的五个要素进行构建,即研究对象(**participants**, 患者或某一具体病症, **P**)、干预措施(**interventions**, 所施加的干预措施, **I**)、对照措施(**comparisons**, 相比较的干预措施, **C**)、结局指标(**outcomes**, 有关的临床结局, **O**), 和研究类型(**study design, S**), 也就是 **PICOS** 原则。

在指南中,构建问题时最具挑战性的决策是如何把握患者和干预措施界定的广度。在涉及的人群和干预措施的所有变化范围内,重要效果的效应值应相似,并且可以合理解释其相似性。否则,指南对至少部分患者和干预措施亚组将会得出误导的估计。

西医指南中临床问题 **PICOS** 的确定相对简单,对于中医药指南来说,由于中医药自身研究的特点,中医药临床问题 **PICOS** 的确定相对西医临床问题可能更为复杂,主要体现在 **P**、**I**、**O** 三个方面。

1.1 研究对象(**P**)

目标人群是谁?疾病的诊断标准是什么?研究对象最重要的特征是什么?是否需要考虑某些相关的人口学特征(如针对儿童的指南和针对成人的指南)?对人群特征的限制一定要有合理的生物学、社会学根据,否则,应尽量避免对研究对象的年龄、性别、种族、

地域等特征加以限制。

中医药的研究对象,除了诊断标准,还需要包括如辨证等因素。例如中医里的“月经病”,研究对象需要包括人(就诊患者:少女、青年女性、中年女性、更年期女性)、病(西医疾病、中医月经病、是否合并其他病)、证(证候、单一证候、复合证候)、症(单一症状、复合症状)、时(就诊的时间、经前、经后、经期)等内容。这需要指南制订小组在前期反复沟通讨论后确定。

1.2 干预措施(I)

指南中考虑的干预方案是什么?干预措施是否存在变异(比如:剂量、给药方式、给药次数和给药疗程的不同),这些变异是否会对结局有不同的影响?如,不同剂量的药物产生的疗效会有所不同。另外,还需要明确怎样处理所关注的干预措施和其他干预措施相结合的试验(比如中西医结合治疗与西医治疗比较的试验)?

对于中医药研究,如果干预措施为中药,需要界定药味组方及其产地、收获季节、药用部位、加工处理方式、质量控制方法等,中药复方要对其中的成分进行界定。若干预措施为非药物疗法,如针刺,需要对穴位、手法、针灸师资质等加以界定。

1.3 对照措施(C)

对照组的选择是解释两组治疗效果差别或等效性的关键。合理的对照包括阳性对照(肯定有效且效果已知的治疗措施,如某阳性药物对照)和阴性对照(肯定无效的治疗措施,如安慰剂对照和无治疗对照)。以下比较的结果将无法解释:治疗 A 与效果不明的治疗 B 比较,治疗 A 加辅助治疗与无治疗或效果已知的治疗 B 比较,治疗 A 与效果已知的治疗 B 加辅助治疗比较。

1.4 结局指标(O)

指南中应明确指出纳入哪些结局指标,应该尽量纳入对患者、临床医师、管理者和决策者有意义的结局指标,避免纳入琐碎的或对决策者没有意义的结局指标,否则会潜在地误导读者。结局指标不宜过多,不仅要包括有效性结局,还要包括安全性结局,分别评价干预措施的获益和风险。循证医学强调终点结局,如生存率、致残率、生活质量等^[10]。其他相关的结局指标,如间接指标(实验室检查),这些指标虽然没有临床终点结局指标重要,但对于解释疗效或决定干预的完整性上会有帮助。此外,还需要考虑结局的测量方式和时间。

对于中医药指南来说,在确定结局指标时,除了要考虑指标的临床重要性,还要体现中医药治疗的特色优势。对有些疾病来说,中医药在防治上或整体上并

不具有优势,但在某些环节上具有一定的优势,这应该在结局指标上体现出来。比如,减轻和防止西药的毒副作用,或提高西药的疗效。

最后,结局指标的确定应该在进行文献检索之前,一定要避免事后根据原始研究使用的结局指标来确定指南中使用的指标。

1.5 研究类型(S)

应当针对不同临床问题和研究目的,选择能回答研究问题的方法学质量高的研究设计类型。由于大多数中医药指南关注的临床问题仍然是干预措施的疗效,而随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)是回答此类问题的主要研究设计类型,因此,大多数中医药临床实践指南纳入的是 RCT。但是如果研究目的是评价某一诊断方法的准确性,最适合纳入的应该是诊断性试验和横断面研究。而如果研究关注的病因或危险因素,病例对照研究或队列研究则是比较适合的研究设计类型。

以“中成药治疗感冒的循证临床实践指南”为例,形成的临床问题如表 1。

表 1 以感冒为例的 PICOS 问题的形成

问题及示例
人群(推荐接受干预措施的目标人群是谁?)
普通感冒成年患者(包括不同中医证型)
干预(潜在的干预措施有哪些?)
国家食品药品监督管理总局批准上市的中成药
对照(其他可选的干预措施有哪些?)
不治疗、安慰剂、对症治疗
结局(推荐措施拟解决的临床问题是什么?)
1)临床症状(发热、咳嗽、流涕等)缓解及缓解时间
2)不良反应
研究类型
RCT

3 临床结局重要性排序

指南中推荐意见的目的在于使指南用户在最重要的结局指标上获益。因此,确定最重要的结局指标对于制订一部有价值的指南至关重要。指南制订小组应起草一份相关结局指标的清单,包括有利和不利的结局,并同时让指南指导委员会和外部评审小组确定是否还有被遗漏的临床相关结局。一旦形成可行的结局指标清单,可由各小组组员对这些结局指标进行分级并有效排序^[11]。要求各组员在 1~9 分的范围内对结局指标进行打分,7~9 分表示该结局指标对临床决策起至关重要的作用,4~6 分表示该结局指标重要,1~3 分表示该结局指标不重要。形成的临床指南问题汇总表如表 2。

表 2 “某措施治疗某病”临床实践指南临床问题汇总表

序号	患者/人群	干预措施	对照措施	结局		
				关键结局 7~9 分	重要结局 4~6 分	不重要结局 1~3 分
1						
2						
3						
...						

4 临床问题优化和最终确定

最初形成的临床问题可能有很多,而一个指南中不可能纳入太多的临床问题,一般来说,指南制订小组须采纳指南指导委员会和外部评审小组的意见,对临床问题清单进行优先性排序,确定哪些问题需要纳入指南。

最终临床问题的确定一般要通过专家共识的方法来达成。目前常用的正式共识方法有德尔菲法(Delphi method)^[12]、名义群组法(the nominal group technique, NGT)^[13]、共识形成会议法(consensus development conference, CDC)^[14]和改良德尔菲法^[15]等。指南制订小组可根据具体情况选择适合的共识方法,但是无论选择哪种方法,均应在指南中进行记录和描述(例如,如何确定和达成共识,是否进行投票等),并保留相关文件如意见反馈表等。

总之,对于指南中临床问题的确定,无单一的固定的方法,中医药指南制订者需要根据自身实际情况选用合适的方法,提出明确的临床问题,以指导接下来指南的制订。

参 考 文 献

- [1] National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual: Developing review questions and planning the evidence review [EB/OL]. (2017-04) [2018-12-29]. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/developing-review-questions-and-planning-the-evidence-review>.
- [2] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [M]. 3rd ed. Edinburgh: SIGN, 2015: 18-19.
- [3] Susan LN, Laragh G, Charles P, editors. WHO handbook for guideline development [M]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2015: 21-31.

- [4] 廖星,于丹丹,谢雁鸣,等.如何撰写一份清晰透明的临床实践指南编制说明——实例分析[J].中国中药杂志,2017,42(23):4520-4528.
- [5] The National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual [EB/OL]. (2018-10-31) [2018-12-29]. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources>.
- [6] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 100: a handbook for patient and carer representatives [M]. 2nd ed. Edinburgh: SIGN, 2015: 13-14.
- [7] Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust [M]. Washington: DC The National Academies Press, 2011: 1.
- [8] Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines [J]. Ann Intern Med, 2012, 156(7): 525-532.
- [9] Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P, et al. Developing clinical practice guidelines: target audiences, identifying topics for guidelines, guideline group composition and functioning and conflicts of interest [J]. Implement Sci, 2012, 7(1): 60-68.
- [10] 张宏伟,刘建平,万霞,等.临床干预结局评估指标的分类及效应表达[J].中西医结合学报,2007,5(5): 497-501.
- [11] WHO. Handbook for Guideline Development-2nd Edition [EB/OL]. (2017-12-06) [2018-12-29]. http://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1.
- [12] Norman D, Olaf H. An experimental application of the Delphi method to the use of experts [J]. Manage Sci, 1963, 9(3): 458-467.
- [13] Delbecq A, Ven A. A group process model for problem identification and program planning [J]. J Appl Behav Sci, 1971, 7(4): 466-492.
- [14] Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. Consensus methods: characteristics and guidelines for use [J]. Am J Public Health, 1984, 74(9): 979-983.
- [15] Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies [J]. Int J Technol Assess, 1986, 2(1): 53-63.

(收稿:2019-01-19 在线:2020-10-18)

责任编辑:汤静