

· 思路与方法学 ·

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

梁 宁¹ 陈雅馨¹ 李慧珍¹ 李晓玲² 王晶亚¹ 焦丽雯¹ 刘国秀³ 刘 斌¹
张海力¹ 宗星煜¹ 王燕平¹ 史楠楠¹

摘要 鉴于新型冠状病毒肺炎疫情下证据呈现快速累积和动态变化的特点,在制订中医循证指南时需借鉴 WHO 快速指南方法并充分体现中医药证据特色。其中,在构建指南证据体时需系统检索新冠肺炎相关及间接疾病相关研究证据,并充分收集古籍文献和名老专家共识等经验证据,以最大程度发掘中医治疗的特色和优势。在形成指南推荐意见时,需要按照证据质量“就高不就低”原则,对直接与间接、研究与经验证据共存状态下的多来源证据进行择优综合与推荐。快速制订中医指南并实现动态化更新是应对新冠肺炎临床需求不断变化的必要措施,是中医参与突发公共卫生决策的重要依据。

关键词 快速指南;快速系统评价;动态系统评价;中医药;新型冠状病毒肺炎

Reflections on Development of Rapid and Living Evidence-Based Chinese Medicine Guidelines for Coronavirus Disease 2019 LIANG Ning¹, CHEN Ya-xin¹, LI Hui-zhen¹, LI Xiao-ling², WANG Jing-ya¹, JIAO Li-wen¹, LIU Guo-xiu³, LIU Bin¹, ZHANG Hai-li¹, ZONG Xing-yu¹, WANG Yan-ping¹, and SHI Nan-nan¹ *1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 2 First School of Clinical Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi (712046); 3 School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029)*

ABSTRACT As evidence is rapidly accumulated and updated during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, rapid and living guidelines are needed to guide the clinical practice of Chinese medicine (CM), for which the WHO handbook of rapid guideline development should be referred to, and the characteristics of CM should be addressed. When constructing the body of evidence, we need to systematically search the studies related to COVID-19 (direct) and indirect diseases, and to collect the experience evidence from ancient documents and expert consensus, thereby maximumly presenting the advantages of CM. When the recommendations are developed, the co-existing direct and indirect evidence, as well as the co-existing research and experience evidence should be fully considered and synthesized by taking priority on whichever higher level evidence it is. The development of the rapid and living CM guidelines meets the ever-changing clinical needs during COVID-19 pandemic, and can provide CM evidence supports for decision making during public health emergencies.

KEYWORDS rapid guidelines; rapid systematic review; living systematic review; Chinese medicine; coronavirus disease 2019

基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(No.ZZ14-YQ-039);中医国际标准研制与评价研究(No.2019YFC1712000);中国中医药循证医学中心建设项目(No.GZYYGJ2020002)

作者单位:1.中国中医科学院中医临床基础医学研究所(北京100700);2.陕西中医药大学第一临床医学院(陕西712046);3.北京中医药大学中药学院(北京100029)

通讯作者:史楠楠, Tel:010-64087789, E-mail:13811839164@vip.126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.2021101.187

新型冠状病毒肺炎(以下简称“新冠肺炎”)自暴发以来,全球共累计确诊病例约2.02亿人,死亡428.53万人^[1]。国内采用中西医结合的诊疗方案,充分发挥了中医药自古以来在疫病防治领域的优势^[2]。在疫情早期,来自于古代经典名方挖掘和既往突发传染病救治的经验是中医药组方用药的主要依据;此后随着证据和经验的不断更新,中医药临床指导性意见随之动态调整。针对新冠肺炎疫情下证据体快速变化

的特点, 本文将对如何采用循证医学的方法快速开展指南制订并充分凸显中医药证据特色进行探讨, 以快速响应新冠肺炎临床预防、诊断、治疗、康复需求的不断变化。

1 中医防治新冠肺炎指南现状分析 截至目前, 国家卫健委共发布了 8 版试行《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》, 其中推荐的中医诊疗方案也不断变化^[3]。从第 3 版开始, 国家诊疗方案中加入了中医药治疗的具体意见, 将新冠肺炎归属于中医学“疫病”范畴, 并从湿邪郁肺、邪热壅肺、邪毒闭肺、内闭外脱四个证型给予辨证方药推荐。在第 4 版中, 增加了对疾病全过程的分期, 包含医学观察期、治疗初期、中期、重症期和恢复期, 并对原有处方和中成药进行了调整, 同时对处方中药物剂量进行了详细描述, 增加了中药注射剂的推荐。在第 6 版中, 将确诊病例分为轻型、普通型、重型、和危重型进行辨证论治, 增加了清肺排毒汤作为所有证型的通用方药, 并对不同证型的处方和中成药用法用量进行了具体说明, 尤其对注射剂的用量进行了规定。第 7 版和第 8 版指南基本延续了 6 版指南的推荐意见, 除了在第 7 版中增加了应对危重型患者机械通气伴腹胀便秘或大便不畅等情况的中药推荐。

在国家方案的基础上, 各省市根据当地特点研制并发布了地方性中医诊疗方案^[3]。此外, 不同学术机构和医疗团体也对中医新冠肺炎诊疗方案进行了探索并发布了指南和专家共识。随着疫情的不断发展, 指南版本在不断更新^[4,5], 指南意见也越来越详细和具体。Li Y 等^[6]对截至 2020 年 4 月发表的 45 篇中医新冠肺炎指南进行了总结和评价, 其中 3 部指南仅推荐了中医预防方案, 其他指南包含了中医治疗方案; 针对特殊人群的指南包括 2 部儿童新冠肺炎中医指南和 2 部老年人新冠肺炎中医指南。

2 快速指南基本概念及步骤 新冠肺炎疫情下, 采用循证医学的方法制订临床实践指南对于指导中医诊疗具有重要意义。而遵循传统的临床实践指南制订方法往往需要较长的制订周期, 无法满足紧急卫生事件下制订循证决策的需求, 因此需要寻求一种快速而高效的指南制订方法^[7,8]。

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 于 2006 年提出了快速建议指南的概念, 是指为了应对突发公共卫生事件, 在 1~3 个月内以循证指南的形式提供的快速及时的全球性指导。WHO 将快速建议指南分为紧急阶段和快速应答阶段, 并规定了制订快速建议指南的流程和方法^[9,10]。快速建议指

南的制订包括计划、制订、发布和更新 3 个阶段。计划阶段需要评估快速建议指南制订的必要性并完成计划方案的撰写。制订阶段需要组建成立指南制订工作组, 按照确定临床问题、开展证据评价、形成推荐意见、完成指南撰写、提交专家外审的步骤开展指南制订工作。发布之后需要及时监控证据发布情况, 以进一步更新完善指南。与标准指南相比, 快速指南制订的步骤基本相同, 但指南范围通常更小更具体, 且在证据综合评价时需要采用快速系统评价的方法, 以节省时间^[9-11]。此外, Cochrane 协作网、G-I-N 等机构也开展并发布了关于加速指南制订周期和简化指南制订流程的方法学研究^[12,13]。

3 中医治疗新冠肺炎快速指南制订关键技术探究 此次疫情暴发之后, 本课题组依据 WHO 快速指南制订的方法, 制订了中医和中西医结合诊疗新冠肺炎快速指南^[8,14-17]。在制订指南过程中, 发现如何构建中医证据体并形成推荐意见是完成指南制订的关键点^[8]。

3.1 中医证据体构建方法现状 证据体是指针对某一临床问题, 由多种研究方法和多种来源证据构成的证据集合^[18]。最为熟知的是牛津大学证据金字塔的概念, 其将不同证据的研究类型与其论证强度相结合, 从内部真实性角度考虑, 提出随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 和基于 RCT 的系统评价是疗效评价中的最高级别证据。此外也有学者提出证据体要弱化等级的概念, 而强调不同证据存在各自优势, 相互之间互为补充关系^[19]。既往已有学者研究过中医证据体构成的问题, 如刘建平^[18]于 2007 年提出了基于传统医学证据体的构成及证据分级建议, 将古籍医案和名医验方等中医传统证据类型纳入证据体中。该建议于 2019 年更新, 除细化更多研究类型之外, 进一步细分专家共识这一证据类型, 同时考虑到不同证据类型适合回答的临床问题不同, 分别按照有效性和安全性进行了分级推荐^[20]。针对中药注射剂上市后安全性这一热点问题, 廖星等^[21]提出上市后中药安全性证据体模式图, 除了文献研究证据之外, 丰富了证据来源的形式, 包括药品不良反应自发呈报系统 (spontaneous reporting system, SRS) 分析、真实世界医疗电子病例数据分析等。而针对中医传统经典文献在证据体中的表现形式, 袁敬柏^[22]按照诊断类问题和干预类问题不同进行了分级推荐。

3.2 中医新冠肺炎证据体构建方法 直接研究证据的产出需要一定时间, 而新冠肺炎防治刻不容

缓。这种情况下, 间接研究证据和专家经验证据也是重要的证据来源。考虑到疫情的迅速变化和大量证据的不断更新, 需要对证据体进行实时动态化监控。因此, 在构建突发公共卫生事件下中医指南证据体时, 需要把握及平衡三个关键点: (1) 直接证据 vs. 间接证据; (2) 研究证据 vs. 经验证据; (3) 动态变化调整^[8]。

3.2.1 系统查找直接和间接研究证据 采用系统文献检索的方法, 查找已经发布的文献研究证据, 并参照快速系统综述 (rapid review) 的方式进行评价^[11]。对于治疗性相关问题应首先查找高质量系统评价、Meta 分析、随机对照研究 RCT; 诊断性问题需要查找高质量系统评价、Meta 分析、诊断准确性研究; 如果未发现可用的系统评价和 RCT 等高级别证据, 或者仅有极低质量的 RCT 证据时, 需要考虑进一步查找高质量的临床观察性研究^[14]。新冠肺炎疫情暴发初期, 已经发表的新冠肺炎文献量相对不足, 由国际组织和国家权威机关发布的指南和政府报告可以作为应急指南制订的重要参考, 如国家卫生健康委员会和国家中医药管理局联合发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》。如果直接证据不足, 可收集既往类似疾病诊断和防治的证据, 如防治“非典”“流感”“中东呼吸综合征”等呼吸道传染疾病的研究证据可作为防治“新冠肺炎”的间接证据。

除了可以检索到的研究证据, 还需要考虑未发表的灰色文献证据。临床一线专家在参与新冠肺炎救治过程中累积了一定的临床数据和诊疗经验, 但是由于临床研究的发表需要经历从数据收集、整理、统计分析、撰写到投稿、外审、修回等漫长过程, 因此在疫情暴发后的短时间内可能大量一手资料并未发表和被检索到。但是这类未发表的灰色数据在合理设计和严格方法学指导下, 在选用了合适的统计学方法分析之后, 仍然可以作为快速指南编制的重要证据来源。

3.2.2 充分整合研究证据与经验证据 新冠肺炎属于中医学“疫”病范畴, 我国已有至少 3000 年文字记载的疫病抗争历史, 中医学对于疫病的认识, 经历了不断探索和深入的过程, 产生了大量古代医籍和名医验案, 对中医防治疫病的理论体系和丰富经验进行了记录^[2,23]。基于中医疗法的独特性, 考虑到指南需要对病因病机及辨证分型等中医特色内容给出分析和指导, 需要将来源于中医古籍的证据纳入参考范围。此外, 来源于名老中医专家的共识意见在突发疫病下也非常重要, 尤其是在疫情早期, 缺乏现代研究证据, 既往经验积累形成的古籍、名家验方值得借鉴

参考。名老中医 (如国家中医药管理局评选的国医大师) 及参与过 SARS、流感等疫病救治的中医专家, 其丰富的诊疗经验可以为本次新冠肺炎抗击提供参考意见^[24]。靳英辉等^[12]制订的新冠肺炎快速建议指南中, 将武汉大学中南医院诊疗过程中整理的 170 份病例, 以专家证据的形式作为证据资料, 并以医生共识过程参与及典型案例报告的形式呈现。Luo H 等^[25]在新冠肺炎流行早期按照中医古籍文献、循证间接证据以及专家经验相结合的方式提出了采用中药进行新冠肺炎预防的方案。本课题组在前期制订中医新冠肺炎系列指南时提出了按照国家诊疗方案推荐、专家证据 (基于临床一手资料并经过专家论证)、名老中医专家共识以及临床研究等证据类型相结合的快速指南证据体框架, 并将获得专家证据支持和国家诊疗方案推荐作为最高证据等级^[8,15,16]。2021 年 1 月 22 日国务院办公厅印发了《关于加快中医药特色发展的若干政策措施》, 其中就明确提出了要建立中医药理论、人用经验和临床试验相结合的决策体系^[26]。

3.2.3 动态调整中医治疗新冠肺炎推荐意见 随着新冠肺炎疫情下证据的快速变化, 指南制订小组需要对不同来源证据进行实时监控, 采用动态系统评价 (living systematic review) 的方法不断更新证据体构成, 进而评估是否需要推荐意见进行更改^[25]。动态系统评价是指持续更新并不断纳入新证据的系统评价, 其与传统系统评价的主要区别体现在四个方面: 为了动态持续呈现证据整合结果, 发表形式只能以网络发表; 制作整体过程, 包括文献检索、筛选、评价、提取和统计分析等需要按照一定频次进行定期更新; 作者团队需要保持一定的稳定性, 以完成长期跟踪监测的工作; 统计方法需要进行一定调整, 避免重复测量带来的随机误差风险^[27]。在本次疫情中, Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/>) 和 LOVE (<https://iloveevidence.com/>) 等专门针对新冠肺炎建立的研究数据库, 在大数据、人工智能等技术的加持下能够助力新冠肺炎指南证据库的不断更新, 从而实现证据实时采集和动态化监测。

证据体动态变化除了数量的不断累加之外, 还体现在证据以间接证据 (既往相似疫病治疗经验和证据) 为主逐渐过渡到直接证据, 和以观察性研究证据为主到以干预性研究证据为主, 这一特点在突发疫情下尤其明显。针对证据特点的改变, 在形成推荐意见时, 尤其是处在转折点前后会出现同时存在直接证据和间接证据, 以及观察性研究证据和干预性研究证据的情况, 如针对同一个干预措施, 可能既存

在观察性研究的直接证据,也存在干预性研究的间接证据,那么在使用证据质量和推荐强度(grading recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法进行证据综合并形成推荐意见时,建议以直接证据为主,如果直接证据内容非常少,建议同时参考间接证据的信息,分别对两类证据进行整合和评价,按照“就高不就低”的原则,最终以推荐级别更高的意见作为最终推荐意见。

4 小结 考虑到新冠肺炎疫情下证据呈现快速累积和动态变化特点以及中医治疗特色,建议在构建循证指南证据体时应系统检索相关直接和间接研究证据并充分参考古籍文献和专家验方等中医经验证据;采用 GRADE 方法形成推荐意见时,需充分考虑直接与间接证据以及观察性研究与干预性研究证据共存状态下证据的综合。开展新冠肺炎中医快速动态指南方法探究能够为未来中医参与突发公共卫生决策提供方法学支持,促进中西医结合公共卫生服务体系及时有效的构建。

利益冲突:所有作者声明未有任何与本文相关的利益冲突。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Weekly Operational Update on COVID-19-9 August 2021[EB/OL]. [2021-08-09]. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---9-august-2021>.
- [2] 王永炎, 范逸品, 张华敏, 等. 从五运六气学说认识疫病流行的经验积累——读《黄帝内经·素问》遗篇《刺法论篇》《本病论篇》有感[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(6): 445-448.
- [3] 于明坤, 柴倩云, 梁昌昊, 等. 新型冠状病毒肺炎中医预防及诊疗方案汇总分析[J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 383-387.
- [4] 李建生, 张海龙. 新型冠状病毒肺炎中医康复专家共识(第一版)[J]. 中医学报, 2020, 35(4): 681-688.
- [5] 中国康复医学会, 中国康复医学会呼吸康复专委会, 中华医学会物理医学与康复学分会心肺康复学组. 2019 新型冠状病毒肺炎呼吸康复指导意见(第二版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43: E029-E029.
- [6] Li Y, Li J, Zhang Y, et al. Clinical practice guidelines and experts' consensus for treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with Chinese herbal medicine: A systematic review[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(10): 786-793.
- [7] 陈耀龙, 张先卓, 王玲, 等. 突发公共卫生事件下快速建议指南的制订[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(5): 504-510.
- [8] 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.
- [9] 王小琴, 陈耀龙, 杨楠, 等. 快速建议指南及其制订方法介绍[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(9): 1103-1105.
- [10] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M/OL]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [11] 冯雪, 刘建平, 陈薇. 循证医学快速评价方法在中医临床实践指南制订中的应用[J]. 北京中医药, 2017, 36(3): 236-241.
- [12] Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews[J]. J Clin Epidemiol, 2021, 130: 13-22.
- [13] Morgan RL, Florez I, Falavigna M, et al. Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations[J]. Health Res Policy Sys, 2018, 16(1): 63.
- [14] 靳英辉, 蔡林, 程真顺, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎诊疗快速建议指南(完整版)[J]. 医学新知, 2020, 30(1): 35-64.
- [15] 中国中医科学院中医临床基础医学研究所新型冠状病毒肺炎协作组, 武汉大学中南医院新型冠状病毒肺炎防治课题组. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中西医结合临床诊疗快速建议指南[J]. 中国研究型医院, 2020, 7(2): 51-64.
- [16] 中国中医科学院中医临床基础医学研究所新型冠状病毒肺炎协作组. 基于循证的新型冠状病毒肺炎中医治疗建议[J]. 中华医学杂志, 2020, (21): 1611-1616.
- [17] Liang N, Ma Y, Wang J, et al. Traditional Chinese medicine guidelines for coronavirus disease 2019[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(6): 891.
- [18] 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.
- [19] Tugwell P, Knottnerus J A, Tugwell P, et al. Is the

- 'Evidence-Pyramid' now dead?[J]. J Clin Epidemiol, 2015, 68 (11): 1247-1250.
- [20] 陈薇, 方赛男, 刘建平. 基于证据体的中医药临床证据分级标准建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39 (3): 358-364.
- [21] 廖星, 谢雁鸣, 王永炎, 等. 药品安全性证据分级分类探索研究——构建中药上市后安全性证据体[J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (24): 4723-4727.
- [22] 衷敬柏. 建立适合中医临床诊疗证据评价方法的建议[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31 (4): 1146-1148.
- [23] 范逸品, 王燕平, 张华敏, 等. 试析从寒疫论治新型冠状病毒肺炎[J]. 中医杂志, 2020, 61 (5): 369-374.
- [24] 刘子豪, 邢文龙, 曹新福, 等. 国医大师防治新型冠状病毒肺炎处方分析[J]. 北京中医药, 2020, 39 (3): 230-235.
- [25] Luo H, Yang M, Tang QL, et al. Characteristics of registered clinical trials on traditional Chinese medicine for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a scoping review[J]. Eur J Integr Med, 2021, 41: 101251.
- [26] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院办公厅印发关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知[EB/OL]. [2021-10-23]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-02/09/content_5586278.htm.
- [27] Elliott JH, Turner T, Clavisi O, et al. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap[J]. PLoS Med, 2014, 11 (2): e1001603.
- (收稿: 2021-03-03 在线: 2021-12-20)
责任编辑: 赵芳芳

欢迎订阅 2022 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床经验、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖; 2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2002—2020 年 18 次被评为“百种中国杰出学术期刊”; 2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”; 3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助; 4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”; 2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目; 2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录, 如: 中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等; 为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》, 每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本, 月刊, 128 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 30.00 元/期。全年定价: 360.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370, 国内统一刊号: CN 11-2787/R, 国内邮发代号: 2-52, 国外代号: M640。国内外公开发售, 在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62876547-815; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>。