

· 思路与方法学 ·

多源证据体在中医药循证临床实践
指南中的整合运用高一城^{1, 2, 3} 冯玉婷^{1, 2, 3} 曹蕊^{1, 2} 刘芷含^{1, 2, 3} 柴倩云^{1, 2, 3}
罗懿婧^{1, 2, 3} 夏如玉^{1, 2, 3} 费宇彤^{1, 2, 3}

摘要 临床实践指南在指南整体、临床问题、推荐意见影响因素及干预方案操作细节不同层面有不同的证据体概况。针对目前证据不足的困境,本文提出中医药临床实践指南多源证据体的构建。多源证据体包括研究证据、古籍证据、专家经验性证据、专家意见和研究建议。多源证据体在应用时需要充分考虑证据来源多样性、推荐意见影响因素及干预方案操作细节多维性、证据组合辩证性及证据运用多阶段性。多源证据体的理念和方法可以在指南制订主要阶段如临床问题构建、推荐意见形成等进行整合运用。

关键词 多源证据体;证据状态;专家经验性证据;证据谱;方法学;临床实践指南

Integrated Application of Multi-source Evidence Body in Evidence-based Clinical Practice Guidelines of Chinese Medicine GAO Yi-cheng^{1, 2, 3}, FENG Yu-ting^{1, 2, 3}, CAO Rui^{1, 2}, LIU Zhi-han^{1, 2, 3}, CHAI Qian-yun^{1, 2, 3}, LUO Min-jing^{1, 2, 3}, XIA Ru-yu^{1, 2, 3}, and FEI Yu-tong^{1, 2, 3} 1 Centre for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 2 Institute for Excellence in Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 3 Beijing GRADE Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029)

ABSTRACT Clinical practice guidelines have different evidence profiles for overall guidelines, clinical questions, influencing factors of recommendations and operational details of interventions. To address the challenge of insufficient evidence when developing the Chinese medicine clinical practice guidelines, this paper proposes the construction of multi-source evidence body (MSED), which contains research evidence, ancient literature evidence, expert experience evidence, expert opinions and research suggestions. To construct and apply MSED, four major aspects need to be considered: diversity source of evidence, multiple influencing factors of recommendations and detailed implementation requirements of interventions, dialectical structure of multi-dimensional evidence combination and multi-phased application of evidence. MSED could be used in formulation of clinical questions and recommendations.

KEYWORDS multi-source evidence body; circumstances of evidence; expert evidence; evidence spectrum; methodology; clinical practice guidelines

一部可信赖的循证临床实践指南需经过系统的证据审查^[1],整合运用目前最佳的证据应当被重点强调。指南制订中不同临床问题,不同推荐意见影响因素(如疗效性维度、安全性维度)及干预方案操作细

节证据会存在不同的证据概况^[2, 3],如证据来源类型、研究设计即证据类型种类、证据多或少、证据质量高或低等,证据概况的不同构成了其所对应的“证据状态”,指南、临床问题、推荐意见影响因素及干预方案操作细节四个层面均可存在不同的“证据状态”。

目前中医药循证临床实践指南制订面临两大难点:其一,指南制订中普遍的证据概况是无证据、证据少或证据质量极低所形成的证据不足状态^[4, 5]。虽然证据不足时也可以做出强推荐,但必须在特定情况下才合理的,否则将严重影响指南的可信度^[6, 7];其二,中医学具有经验依赖性、辨证论治、处方加减

基金项目:新疆维吾尔自治区重点研发计划(No.2021B03006-4)

作者单位:1.北京中医药大学循证医学中心(北京 100029);2.北京中医药大学国际循证中医药研究院(北京 100029);3.北京中医药大学北京 GRADE 中心(北京 100029)

通讯作者:费宇彤, Tel: 010-64286757, E-mail: yutong_fei@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20230911.156

等学科特色性诊疗思维,使指南制订对于证据的来源、质量、证据运用及特色性思维的整体考量要求更高^[8,9],因此笔者提出多源证据体构建,考虑证据不同来源、不同类型及组合运用的同时兼顾中医药循证特色,将其整合融入到指南制订全程,辅助指南制订者做出最佳临床推荐决策。

1 多源证据体的构建 多源证据体是中医药循证临床实践指南制订中的证据整合及应用模式,“多源”为复合概念,主要有四方面含义,其一,“多源”表示支撑证据到推荐意见形成环节证据的多来源性、多样性;其二,对推荐意见多个影响因素及干预方案操作细节的考虑即多维性;其三,针对临床问题、推荐意见影响因素及干预方案操作细节,不同的证据来源、证据类型之间存在多变的组合形式,体现了多源证据体的辩证性;其四,多源证据体应用应当是贯穿指南制订始终的,体现多源证据体的多阶段性。

1.1 证据来源多样性 多源证据体中证据来源是多样的,主要存在研究证据、古籍证据^[10,11]、专家经验性证据^[12-16]、专家意见^[17,18]、研究建议^[19,20]五个证据来源。其中,研究证据是优先使用的证据来源,主要指现代临床研究证据,包括随机对照试验、队列研究、病例对照研究及二次研究如系统评价、Meta 分析等,研究证据不足时,较多指南会使用专家意见等其他证据来源辅助作出决策。古籍证据是具有证据学意义的中医特色证据来源,其依赖于古籍中医案、医理或医案医理结合的相关文献证据。专家经验性证据是收集临床医生对于病例和结局相关的观察结果数据^[12],通过结构化的形式将客观数据证据化,源于专家经验但在证据客观化、结构化方面高于专家经验,是将中医特色与循证理念相结合的一种创新的证据来源形式。专家意见是专家对临床经验技能知识进行理论升华和加工后形成的主观性较强的观点性证据,带有较大的认知偏倚。研究建议是证据来源的特殊形式,其产生是由于指南制订过程中发现缺乏证据的情况即研究差距,为给临床研究人员提供未来优先研究的建议,所以由共识专家组根据证据差距提出建议优先研究的问题。研究建议可以产生于指南制订各个阶段,前一阶段可为后一阶段更为细化和深入的证据检索、综合、评价提供证据层次的参考,并可作为整部指南多源证据体中证据概况的总览和为未来指南制订、更新及临床试验选题提供参照。

1.2 推荐意见影响因素及干预方案操作细节多维性 指南是以临床问题为导向的推荐意见决策过程,需考虑多个影响因素(表 1),同时也需确定干

预方案操作细节如剂量、疗程,而影响因素和操作细节均是通过证据的形式呈现出来,辅助共识专家从多个维度考量做出推荐决策。另外,不同影响因素的重要性权重存在不同,一般情况下,疗效性、安全性、卫生经济学作为推荐意见影响因素的主体,其他影响因素可作为辅助。不同的临床问题可能存在差异,例如部分临床问题患者价值观和偏好敏感,需要重点考虑,可将其作为主体的影响因素之一,所以在对各影响因素的综合考量时又分不同重要性层次。因此,笔者认为多源证据体中对推荐意见影响因素及干预方案操作细节的考量是多维的、多层次的。

表 1 推荐意见影响因素——以 GRADE-EtD 框架为例

序号	影响因素
1	问题优先性
2	有利效果
3	不利效果
4	总体证据质量
5	价值观
6	利弊平衡
7	资源花费
8	资源花费证据质量
9	成本效益比
10	健康公平性
11	可行性
12	可接受性

1.3 证据组合辩证性 多源证据体在构建和运用过程中,并非完全固定的证据组合模式,而是根据指南、临床问题、推荐意见影响因素及干预方案操作细节四个视角层次进行多情景、适应性、灵活多变的证据来源组合、证据类型组合、推荐意见影响因素及干预方案操作细节的维度组合。例如,针对推荐意见层面,可考虑疗效、安全性、卫生经济性等影响因素,针对每个影响因素证据的“丰满度”不同,证据很充足时,可只采用随机对照试验的证据,证据比较充足时,也可采用其他研究证据类型如队列研究、病例对照研究,证据不足时,可采集专家经验性证据、古籍证据等,因此每个因素有不同的证据来源、证据类型,由此针对每条推荐意见更有不同的证据来源及类型组合形式,对其辩证性选择和运用是多源证据体多元价值的体现。

1.4 证据运用多阶段性 从整体来看指南是各种证据汇总及应用的过程,因此多源证据体的构建及综合运用也是贯穿指南制订始终的,笔者认为其应当重点运用于主题优先性选择及范围界定、临床问题构建、文献检索及证据综合、推荐意见形成(图 1),

多阶段性的构建和运用特点可使临床实践指南的制订更加透明和严谨。

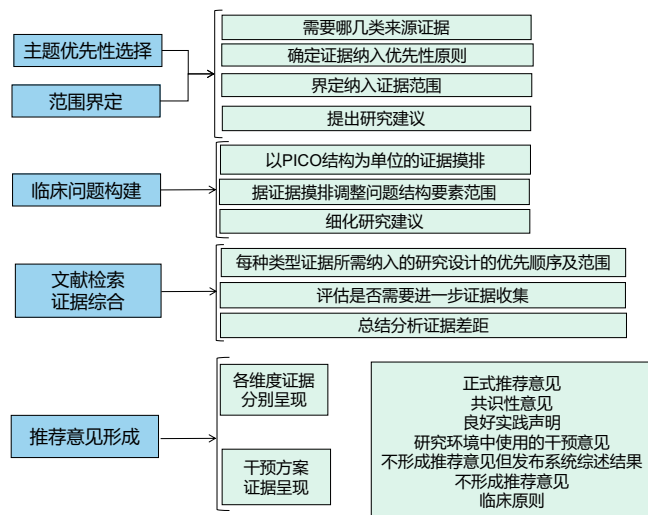


图 1 多源证据体在指南各阶段的整合运用

2 多源证据体在指南各阶段的整合运用 多源证据体在指南各个阶段的运用需要一定的证据逻辑——证据整合运用的原则、范围及标准。

2.1 主题优先性选择及范围界定 在主题优先性选择及范围界定阶段，需进行文献的初步梳理，综合考虑指南整体证据状态。一方面，初步确定需何种来源的证据。例如中医药指南，需考虑是否纳入古籍证据；另一方面，事先确定证据优先性纳入原则，优先纳入研究证据，研究证据缺乏纳入专家经验性证据还是采用其他来源证据；再者，界定纳入证据的范围，事先规定好证据质量和数量与共识组形成决策之间的关系。

若此阶段缺乏证据状态预测梳理及运用原则的确定，可能导致指南制订组对本指南整体证据状态、流行病学等背景信息、方法学难点把握不充分，在缺乏证据的情况不能条理清晰且统一规范的做出方法学应对，从而导致指南整体的质量和透明度下降。

2.2 临床问题构建 临床问题构建初始阶段，以 PICO (participants/population, interventions, comparisons, outcomes) 结构的临床问题为单位，初步梳理可能需要的研究证据，尤其是 PIC 三个要素结构相关的证据，进一步预测并初步摸排临床问题的证据状态，若证据状态整体较差，可对临床问题各结构要素的范围进行适度调整。同时将范围界定阶段确定的研究建议进行进一步结构化和内容的细化、补充及完善。另外，研究证据的文献梳理并不能确定临床困惑，需重视采用专家访谈和问卷调研的方式收集专家经验性证据和专家意见，作为临床问题构建的证据来源。

需要注意的是在中医药领域，干预要素的范围界

定是比较特殊的方法学难点。中医药干预措施众多，如外治法可分为针灸、推拿、外敷等几大分类，每一个分类下又有相当数量的细化干预措施，对于众多干预无法全部纳入，需要进行范围界定和优先性选择，并且很多干预和对照的比较无证据或证据少，因此专家经验性证据和专家意见在临床问题构建阶段也非常重要此种情况下可由专家根据临床实际情况进行评估，决定采用哪些干预措施、缺乏证据的原因、是否应该采用古籍证据或专家经验性证据或专家意见，采用哪种或哪几种证据来源以及运用原则等。

若此阶段缺乏对各结构要素的梳理，可能使得临床问题各要素范围界定过宽或过窄，过窄使得推荐意见外推性变差，而范围过宽导致证据检索重点不突出，推荐意见缺乏针对性。临床问题构建缺乏其他证据来源和证据类型的收集，容易导致形成的临床问题并不是最优先需要解决的困惑。

2.3 文献检索及证据综合 文献的检索和证据综合阶段是多源证据体构建的主要阶段，大致可分为两阶段进行。

第一阶段针对的是研究证据。根据范围界定阶段事先确定的纳入证据类型的优先顺序及范围，优先检索各维度研究证据中最佳研究设计类型，缺乏证据时再检索纳入其他类型证据；并且需要界定其他研究证据类型纳入的范围及标准，如疗效性证据优先纳入随机对照试验证据，其次纳入队列研究证据，其他类型证据不纳入，若缺乏则考虑其他证据来源；或安全性证据，由于伦理、试验可实施性限制，随机对照试验证据有一定局限性，可优先纳入高质量、大样本的观察性研究，缺乏证据是再考量纳入其他证据类型或证据来源。

第二阶段针对的是缺乏证据的情况，尤其是价值观、可行性、干预方案的剂量等，需要考虑其他的证据来源，重新对古籍证据、专家经验性证据、专家意见等进行采集及系统评估。

文献检索及证据综合阶段是一个梳理多源证据体证据状态，并对其进一步优化的过程，不仅从各个层次和不同角度综合了多种证据来源形式，并能归纳总结证据状态的不足，通过各种证据来源形式的优势互补一定程度上缓解证据不足的窘境。

2.4 推荐意见形成 推荐意见形成阶段，主要是对多源证据体的运用过程。影响推荐意见的各影响因素及干预方案操作细节的证据整合完成，共识组专家需要对整合完成的证据进行综合的判断做出推荐决策。针对不同证据状态下的多源证据体对推荐意见的影响并不相同。基于证据状态较差的多源证据体可形

成正式的推荐意见、形成共识性意见、不形成推荐意见但是发布系统综述结果;不形成推荐意见等一种或多种决策形式或结果,其对于推荐意见形成的影响可根据指南制订组事先确定的原则而定。

中医药循证临床实践指南的特殊性在于正式推荐意见并不仅仅只是推荐或反对某一种干预,很多情况下还需要对干预措施的具体方案同步进行推荐^[21, 22]。关于干预方案推荐所需要的多源证据体与干预措施的推荐基本一致但有所不同,需要特别注意的是研究证据中干预方案异质性较大,需要进行进一步临床与理论合理性的筛选,可能导致纳入的研究证据中几乎没有可推荐的干预方案,此时干预方案的推荐对古籍证据、专家意见的依赖程度变得更高,此种情况下对古籍证据的检索和评价、专家意见的采集和评估以及共识技术有一定的方法学和技术要求。

在推荐意见形成阶段,此时多源证据体构建及运用基本完成,针对整部指南^[23-25]或每个临床问题^[26-30]会产生优先研究建议,虽然每个阶段都可根据确定的研究差距产生研究建议,但是本阶段产生的研究建议是对其他阶段研究建议的承接,并可进一步结构化和规范化。研究建议的本质是指南制订组认识到并承认证据状态的不足和局限性,并为此通过不同程度结构化、临床问题式的构建进行总结和呈现,提高指南透明度的同时,刺激未来证据不足领域的研究^[31]。至此多源证据体完成最终的构建和运用即关于本指南最终的证据状态确定,此时形成了一部指南的证据谱,证据谱中可从整部指南不同的角度展现目前证据状态,如针对指南中的某一干预措施,目前都有何种证据,证据多寡和质量高低如何,未来有何种研究建议等,证据谱可为未来临床研究以及后续指南的更新和同类指南的制订提供证据参考。

3 讨论 本文通过分析目前中医药临床实践指南在证据和中医特色方面所面临的难点提出多源证据体构建的必要性,充分介绍多源证据体在指南制订各阶段的具体整合运用,通过丰富和总结证据来源、厘清证据层次和角度、提高证据效用,为推荐意见的形成提供全面有效的决策信息,为中医药指南制订提供方法学技术支持。

国内外关于支撑推荐意见形成的证据体的研究较多,但均是针对某一种证据来源进行单独的研究和论述^[32],并未发现将指南制订中多种证据体来源进行归纳总结并整合嵌入运用的方法学研究和探索。多源证据体的构建及整合运用将切实提升指南制订的证据严谨性、透明度和可信赖性,但也存在一定的方法

学要求,基于证据不足状态下的多源证据体作为证据支撑来形成推荐意见时,应当更加严格地把控指南制订全过程的透明度和利益冲突,对于推荐意见的方向和强度需要更为审慎的态度。在多源证据体的证据谱中,不同证据对推荐意见的支撑证明方向之间存在多种关系,可证明方向一致互为补充,也可相互矛盾,也可有所重叠,本文暂未对此进行深入地探讨,后续有待进一步研究。另外,多源证据体构建涉及不同的证据来源,本文暂未对每一种证据来源检索、综合、评价未进行深入的方法学探讨。

多源证据体的构建是指南制订中证据整合和运用的方法学创新,未来笔者将在指南制订中进行更多的实例验证研究,并通过团体标准的形式进行进一步的规范和深化,为指南制订者提供的方法学指导和参考。

利益冲突: 所有作者均声明无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011: 75-108.
- [2] Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 76: 89-98.
- [3] 卢姝亚, 赵思雅, 吴守媛, 等. 2019 年期刊公开发表的中国临床实践指南文献调查与评价——证据质量和推荐强度[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(1): 130-137.
- [4] 杨楠, 陈耀龙. 2019 年期刊公开发表的中国临床实践指南现状评价[J]. 协和医学杂志, 2021, 12(3): 407-410.
- [5] Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night[J]. JAMA, 2009, 301: 868-869.
- [6] Miles KE, Rodriguez R, Gross AE, et al. Strength of recommendation and quality of evidence for recommendations in current Infectious Diseases Society of America guidelines[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8: 33.
- [7] 马勇. 膝关节关节炎的辨证分型和中草药治疗——《膝关节关节炎中医诊疗指南(2020 年版)》解读[J]. 中医正骨, 2021, 33(9): 1-2, 14.
- [8] 李新龙, 刘岩, 周莉, 等. 基于指南类文献的辨证论治知识体系顶层本体的构建[J]. 中医杂志, 2018, 59(13): 1154-1159.
- [9] 李焕芹, 邹忆怀, 姚钰宁, 等. 古籍循证在中医临

- 床实践指南制订中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18 (2): 225-229.
- [10] 段碧芳, 刘建平. 中医人文特征与循证医学评价方法[J]. 中医杂志, 2007, 48 (4): 314-316.
- [11] Legault K, Schunemann H, Hillis C, et al. McMaster RARE-Best practices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16 (8): 1656-1664.
- [12] Expert Evidence in Guidelines Group. Distinguishing opinion from evidence in guidelines[J]. BMJ, 2019, 366: l4606.
- [13] Mustafa RA, Garcia CAC, Bhatt M, et al. GRADE notes: How to use GRADE when there is "no" evidence? A case study of the expert evidence approach[J]. J Clin Epidemiol, 2021, 137: 231-235.
- [14] Nesrallah GE, Mustafa RA, MacRae J, et al. Canadian Society of Nephrology guidelines for the management of patients with ESRD treated with intensive hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62: 187-198.
- [15] Pai M, Santesso N, Yeung CH, et al. Methodology for the development of the NHF-McMaster guideline on care models for haemophilia management[J]. Haemophilia, 2016, 22 (Suppl 3): 17-22.
- [16] CEBM. Explanation of the 2011 OCEBM levels of evidence[EB/OL]. (2019-3) [2021-10-16]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxfordcentre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [17] SUNY Downstate EBM Tutorial. Guide to research methods: the evidence pyramid[EB/OL]. (2019-08-06) [2021-10-10]. <https://guides.downstate.edu/ebm>.
- [18] Ruxrungtham K. Guidelines to improve urticarial care and the remaining research gaps[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2016, 34 (3): 179-180.
- [19] Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA. Identification of research gaps from evidence-based guidelines: a pilot study in cystic fibrosis[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2011, 27 (3): 247-252.
- [20] 吕中茜, 郭义, 宋思敏, 等. 基于“多证合一, 辨证举荐”研制《刺络放血技术临床应用指南》[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33 (10): 4525-4528.
- [21] 吕中茜, 张姝婧, 郭义, 等. 针灸临床实践指南推荐方案的方法学研究——多证合一, 辨证举荐[A]. 2017 世界针灸学术大会暨 2017 中国针灸学会年会论文集[C]. 北京: 世界针灸学会联合会, 2017: 735-736.
- [22] Busse JW, Vankrunkelsven P, Zeng L, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline[J]. BMJ, 2021, 374: n2040.
- [23] Vermandere M, Aertgeerts B, Agoritsas T, et al. Antibiotics after incision and drainage for uncomplicated skin abscesses: a clinical practice guideline[J]. BMJ, 2018, 360: k243.
- [24] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 2 (4): 529-556.
- [25] Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism[J]. Blood Adv, 2018, 2 (22): 3292-3316.
- [26] Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2018, 2 (22): 3360-3392.
- [27] Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIH, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America[J]. Blood Adv, 2021, 5 (15): 3032-3046.
- [28] Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism[J]. Blood Adv, 2018, 2 (22): 3226-3256.
- [29] Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy[J]. Blood Adv, 2018, 2 (22): 3257-3291.
- [30] 刘辉, 兰慧, 赵思雅, 等. 2019 年期刊公开发表的中国临床实践指南文献调查与评价——研究空白[J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (3): 498-505.
- [31] 常文婧, 刘建平, 陈薇. 名老中医专家意见在中医药临床实践指南制订中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42 (9): 1118-1123.
- [32] Ferreira JC, Patino CM. Choosing wisely between randomized controlled trials and observational designs in studies about interventions[J]. J Bras Pneumol, 2016, 42 (3): 165.

(收稿: 2023-04-25 在线: 2023-10-08)

责任编辑: 赵芳芳