

· 论 坛 ·

中西医结合临床实践指南制定原则和流程

陈 薇 刘建平

中西医结合是我国独有的，也是我国医疗卫生体系的一大特色和优势。中西医结合的构建给中国人民提供了具有“中国特色”的有力的医疗保健体系。虽然中西医两种医学体系存在着明显差异，但两者有机结合往往会起到意想不到的效果。新冠肺炎疫情阻击战中，中医药的介入，不仅提高了新冠肺炎的治愈率，还有效地降低了病死率。2022 年，国务院办公厅印发《“十四五”中医药发展规划》^[1]，明确指出要制定并实施一批能体现“宜中则中、宜西则西”的中西医结合诊疗方案。加快中西医结合临床指南的研发，充分挖掘中医、西医和中西医结合在疾病诊疗过程中的优势，是促进中医药走向世界，构建人类命运共同体贡献“中国方案”的重要环节。

目前，虽然中医学与中西医结合指南数量众多，但是还存在很多问题，如编写成员单一、制定方法不规范、未能体现中医学/中西医结合的特点等^[2]，这些问题导致的后果就是中医指南在临床的实施并不理想，有研究表明，中医医师对指南的依从率只有大约 50%^[3]。如何制定一个科学规范、贴合国情、体现其自身特点、在临床上易于推广的中西医结合指南，是所有指南制定者需要考虑的问题。

目前已有一些有关中医指南编制的规范发布，如中华中医药学会发布的团体标准“中医临床指南编制通则”和“循证中医药临床实践指南制定流程和规范”，但均针对中医指南，未对中西医结合指南特点进行深入探讨。中西医结合指南应该突出其自身的特点，虽然目前尚无“中西医结合治疗”的标准定义，但是中西医结合绝不仅仅是把中医和西医两种治疗手段叠加在一起，因此中西医结合指南也绝不是简单地把中医指南和西医指南的内容叠加在一起，如何在指南中突出中西医结合的优势，实现中医与西医优势互补、相

互融合，是研究的难点。本文介绍了中西医结合临床实践指南的制定原则，并对中西医结合指南的整个技术流程进行了详细描述。希望能够为中西医结合临床实践指南制定者们提供参考。

1 中西医结合临床实践指南的制定原则

虽然中西医结合医学是近几十年来提倡与发展的学科，从目前本学科自身特点来讲，中西医结合医学还不是一种真正意义上的学科，至今还未有一套体现自己特点的学术理论体系，尚处在探索与摸索阶段。但是，从临床诊疗角度以及医务人员本身与患者治疗效果而言，采用中医与西医两套方法进行诊疗是可取的，而如何使患者获得的利益最大化，如何趋利避害，是应该深入研究的问题，也是制定中西医结合循证医学指南的宗旨所在。为了使中西医结合临床指南更具科学性、权威性、规范性和实用性等特点，在制定时应该遵循以下原则。

1.1 多学科团队成员参与

指南的制定应由一个多学科的团队来完成，原则上应该包括中医临床专家、西医临床专家、中西医结合临床专家、循证医学专家、卫生经济学家，以及除了卫生保健领域的人员以外其他与指南利益相关的各方代表。

临床专家应该熟悉指南相关疾病的诊疗过程，并具有不同年限的临床经验。临床专家的职责包括：确定指南的主题和范围；确定中西医结合治疗的临床优势问题；对指南中涉及的临床问题进行指导；形成推荐意见；进行指南撰写等。

循证医学专家的职责包括：全程负责或指导方法学相关环节，包括临床问题的构建、检索策略的制定、证据的综合和评价等。

由于中西医结合比单纯中医或西医治疗多了一种治疗方法，医疗费用支出相对增多，因此在制定推荐意见往往还需要评价该方法的经济性，所以中西医结合指南往往需要卫生经济学家参与。卫生经济学家的职责包括：与指南指导组讨论相关潜在经济问题，形成经济性相关的临床问题；进行经济分析并总结经济性证据；对经济性证据进行质量评估等。

此外，指南项目组还应根据实际情况纳入药专

基金项目：国家自然科学基金资助项目（No.81830115）

作者单位：北京中医药大学循证医学中心（北京 100029）

通讯作者：刘建平，Tel:010-64286760，E-mail: jianping_l@hotmail

com

DOI: 10.7661/j.cjim.20221010.030

家、临床护理专家、患者代表,以及卫生政策专家等。

1.2 病证结合,以病统证,合理确证

疾病的证候是中医学理论体系的重要组成部分,是中医辨证的结果和论治的依据,这是西医临床指南所不具备的内容,也是中医药治疗的特色。在中西医结合指南中,建议在现代医学的疾病名的基础上进行证候分类,目前是较为可行的办法。需要注意的是,证候标准必须规范。中医证型目前尚无公认统一的标准,常用的证候标准包括国际疾病分类第十一次修订本(ICD-11),国家中医药管理局发布的中医病证诊断疗效标准、国家食品药品监督管理局发布的中药新药临床研究指导原则、全国性学术组织制定的标准、政府主管部门组织专家编写的诊疗规范、全国中医药统编教材,和地方性学术组织制定的标准等。

指南制定者需要尽可能采用行业中相对认可的相关标准,并根据临床实际合理选择证型。证型的数量不宜过多,以满足临床治疗需要为主,尽量纳入典型证型,以及中西医结合治疗具有优势的证型。对于证型的描述应简明准确,并尽量使用西医临床医生能理解的文字。不管采用哪个标准,指南中证型的确定都需要通过指南制定专家组进行充分的讨论达成共识后才能确定。

1.3 明确临床诊疗中体现中西医结合优势的关键问题

最能体现中西医结合指南特点的就是中西医结合优势的关键问题。中西医结合优势可以体现在以下几个方面。

1.3.1 优势人群 指中西医结合治疗适用的人群,可以理解为单用中医或西医疗法效果不佳,或虽然单用中医或西医有疗效,但是中西医结合治疗效果更显著的人群。如下面的例子:“中重度活动期溃疡性结肠炎(*ulcerative colitis*, UC)的患者,有一部分患者单用英夫利昔单抗效果不佳,这时联合中药经典方剂口服可以改善腹痛、腹泻和脓血便症状”。“肺癌接受放化疗的人群,当出现疲乏状态时,可加用中药,有效缓解患者的疲乏”。优势人群就分别是对英夫利昔单抗效果不佳的中重度活动期 UC 的患者,以及放化疗后出现疲乏状态的肺癌患者。

1.3.2 优势环节 中西医结合指南关注的并不是疾病治疗的全面概况,不一定要纳入疾病的全病程治疗,而是要聚焦在中西医结合优势环节。指南制定组需要在指南中明确说明中西医结合治疗在疾病的哪一个环节或分期更有优势。比如是预防的作用还是治疗的作用?是在疾病的早期阶段有优势还是晚期阶

段?或者是在标准西医治疗进程中的某一个具体环节具有优势?如下面的例子:“乳腺癌化疗导致的不良反应,通过中药的调理能够得到有效的缓解”。缓解化疗后的不良反应就是中药的优势环节。

1.3.3 优化的干预方案 指南中需要说明具体采用的中医和西医治疗措施。此时需要注意的是采用的西医治疗措施应该是目前正在使用的最有效的治疗手段。比如对于 UC 的治疗,虽然制定小组找到了中西医结合对比柳氮磺胺吡啶的临床研究,但是柳氮磺胺吡啶属于氨基水杨酸制剂的一种,是比较早期的治疗肠道炎症的药物,由于其临床安全性不高,目前临床上已不再使用,所以不能在指南中推荐中药联合柳氮磺胺吡啶进行治疗。其次,当有多个中药纳入时,需要在指南中明确说明如何根据不同情况使用不同的中药,而不是把相关的中药全部罗列出来。最后,纳入指南的应是有长期临床使用经验和确切效果的经方以及有高质量临床研究证据支持的上市中成药,院内制剂和专家个人经验方原则上不应纳入中西医结合指南中。

1.3.4 优势结局 中西医结合治疗的优势最后要体现在临床结局的改善上。指南的使用者需要明确知道采用指南中的治疗方案可以改善患者的哪些结局,并且在指南中具体说明。优势结局可以包括很多种:如提高疗效,改善症状,降低西药使用量,减少不良反应等。比如在下面例子中:“急性咽炎的患儿,在常规抗生素治疗的基础上,使用中药喷雾,可以快速缓解咽部疼痛”,优势结局就是疼痛的缓解,而不是疾病的治愈。需要注意的是,如果指南采用中西医结合治疗的目的是提高疾病疗效,则需要在分析证据时,考虑中西医结合对比单纯西医治疗所提高的疗效,是否有临床实际“优势”的差异。比如,某指南制定小组在前期文献证据综合中,发现中西医结合对比西医治疗贫血,可以提高血红蛋白值 1 g/L,可能临床推广应用的价值就不大。

1.4 在坚持原则性的基础上兼具灵活性

临床指南有其原则性,比如要遵守科学规范的制定方法。但也应具有一定的灵活性,以适应临床实际情况。比如说指南编制中所采用的证据本身具有不确定性,有些来源于经典古籍的经方,虽然在临床上有很长时间的使用,效果也得到了中医师的认同,但却缺乏临床试验的证据。此时就不能只盯着“临床研究”,只纳入有临床研究文章发表的中成药,而忽略掉有临床实际效果的方药。项目组可以根据实际情况,以临床治疗和产生临床实际疗效为目的,制定指南中纳入和评价经方的标准。

另外,当古籍文献与现代研究证据质量不高或稀缺的时候,专家的经验往往会起到举足轻重的作用。如果专家在参与指南制定过程可以提出合理的、有中医理论支持的观点和长期实践的经验性证据,也可以考虑作为指南中的证据酌情使用。

最后,对于是否推荐药物的判断也要有一定的灵活性。比如,虽然疗效大小是判断是否推荐某干预措施的一个重要标准,但是在某些情况下,如针对某疾病的某个阶段,目前西医无有效的治疗方法,如果此时有一种中医干预措施有潜在的疗效,只要这种中药安全性较好,仍然可以考虑推荐使用。

1.5 注重指南的实用性

在制定指南时,需要兼顾不同级别医院的客观条件,考虑指南的不同使用人群。如推荐使用人群是中医师还是西医师?是三级综合医院还是社区医院?不同级别的医院在硬件条件和药物覆盖范围上面均有差别。比如对社区医院来说,更多使用的是中成药而不是辨证论治的汤药,复杂的辨证施治的针灸可能也无法在社区医院开展。

此外,不同级别的医院收治的患者情况也不相同,社区医院患者病情相对较轻,可能更多的是开展疾病的一级或二级预防,而三级综合医院患者的病情相对较重也更复杂,为了保证治疗效果,此时需要采用一些更复杂的治疗方法。

2 中西医结合临床实践指南的制定流程

中西医结合临床实践指南需要采用科学规范、且体现中西医结合特点的制定方法和流程。主要应该包括成立项目组、确定优势临床问题、进行证据检索和综合、对证据质量进行评价与分级、形成推荐意见以及发布、推广与传播几个阶段。

2.1 筹建指南项目组

指南项目组的总体职能包括监督、制定和评议3个方面^[4-8]。笔者建议中西医结合指南项目组可以包括3个小组,即专家指导组、工作组和外部评审组。

2.1.1 专家指导组 专家指导组主要工作为:(1)确定指南主题和范围;(2)选择工作组成员,管理相关利益声明,协调利益关系;(3)审核批准指南计划书;(4)监督指南制定流程,提供相关技术支持;(5)形成推荐意见;(6)撰写指南内容;(7)制定指南宣贯方案和修订计划;(8)监测评估指南的更新需求。

专家指导组成员应包括具有丰富指南制定经验的中医临床医师、西医临床医师、中西医结合临床医师、护理专家、方法学家、卫生经济学家、药学专家等多学科成员,建议由20~30名高级职称专家组成。由

于中西医结合指南的特殊性,建议西医临床专家占全部临床专家的比例不少于1/3。

2.1.2 工作组 工作组由中级或以上职称人员5~10名组成,包含1名项目秘书。工作组的主要工作为:(1)调查并确定临床问题,列出结局指标清单并排序;(2)撰写指南计划书;(3)进行证据检索、综合及评价,并形成证据决策表;(4)组织指南评审,汇总评审意见;(5)记录指南制定过程,整合相关材料;(6)协调制定过程相关事项。项目秘书的工作为全程协调共识编撰的组织管理和业务管理工作,负责与学会的沟通和资料的报送工作。

2.1.3 外部评审组 外部评审组的主要工作为:(1)参与指南临床问题的优选;(2)参与指南正文的评审,确保指南的清晰性和透明性,评价指南可能产生的影响,给出反馈和修改完善意见,供指南工作小组解决。

2.2 确定中西医结合优势临床问题

确定中西医结合优势临床问题是中西医指南制定中最重要也最反映其特点的关键一步。中西医结合指南中的临床问题应该围绕临床诊疗中体现中西医结合优势的关键问题。

临床问题的确定可以有多种方法,如通过文献分析、对临床医师进行调研/访谈,对患者进行调研,或由专家指导组共识确定等。其中临床专家调研/访谈是确定中西医结合优势比较直接简单的方法,其结果也有较高的准确度。需要注意的是,针对中医临床医师和西医临床医师,调研/访谈的目的和内容是不同的。相对于中医临床医生,西医临床医生对于中西医结合的关键问题和优势领域往往更加清楚,这些潜在的优势往往存在于西医治疗效果不理想的环节。因此,调查西医医师的目的是在于了解中西医结合可能的潜在优势。而在这些潜在优势中,哪些是中医治疗确定有效果的,则需要通过调研/访谈中医医师来进一步遴选,最终形成初始的临床问题清单。在某些情况下,指南制定组也可以考虑对患者进行调研,因为很多患者是由于对西医治疗不满意,转而寻求中医或者中西医结合治疗。因此,了解就诊的患者对中医的需求和了解,也可以确定中西医结合的优势环节,同时也反映了患者的需求。

形成初始临床问题清单后,笔者建议按照PICO的原则构建临床问题,即研究对象(participants,患者或某一具体病症)、干预措施(interventions,所施加的干预措施)、对照措施(comparisons,相比较的干预措施)和结局指标(outcomes,有关的临床结局)^[9]。之后,可以由指南专家组通过名义群组法确

定最终临床问题。会议流程包括:(1) 指南主要起草人或秘书介绍临床问题形成的过程;(2) 主要起草人解读临床问题清单;(3) 专家组对临床问题进行投票;(4) 工作组对投票结果进行统计,公布本轮投票已确定的临床问题和待确定的临床问题;(5) 专家组逐一进行发言讨论;(6) 专家组对待确定的临床问题进行第二轮投票;(7) 工作组统计票数,公布确定的临床问题;(8) 若还有未达成共识的临床问题,则开展第二轮讨论和第三轮共识。最终明确该指南中中西医结合治疗的优势人群、优势干预措施和优势结局。

2.3 证据的检索

由指南工作组负责,根据确定好的 PICO 问题,系统梳理已有研究成果,制定详细的检索策略及文献纳入/排除标准。全面系统检索中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Cochrane Library 等文献数据源。

在检索顺序上,首先应该全面收集现有相关主题的指南。如果有相关的指南,则需要对现有指南进行评估,考虑拟制定的指南所关注的临床问题与现有指南所关注的临床问题是否匹配,并评估指南的质量。其次,检索相关的系统评价,比较系统评价和指南的 PICO 问题,以评价其相关性。若有最近两年内制定的高质量系统评价,则可直接应用。如果系统评价的发表年份到现在的时间间隔在两年以上,则需要考虑系统评价发表后是否有新的相关原始研究发表,如果有新的原始研究发表,且这些原始研究的结果会改变原系统评价的结果,则必须对原系统评价进行更新。最后,如果当前无系统评价可以利用,则工作组就需要直接检索原始研究,启动系统评价工作^[10]。

对于证型的检索,由于同一证型在多篇文献中命名不完全一致,为保证检索的全面性,建议检索策略只纳入疾病名称、干预措施,以及研究设计类型,对于特定证型文献的选择主要在全文筛选阶段选进行。

2.4 文献筛选和资料提取

文献的筛选应分为三步进行:(1) 初筛:根据检索出的文章的题目、摘要等筛除明显不符合要求的文献;(2) 阅读全文:对可能合格的文献,应获取全文,逐一阅读和分析,以确定是否合格;(3) 与原作者联系:如果文章中的信息不全面或不能确定,或者有疑问和分歧,应与文章作者联系,获取相关信息,再决定取舍。为了避免选择偏倚,应该由至少两名研究人员对文献进行筛选,并明确记录检索及筛选的过程及结果,如有意见不一致的地方,应明确说明判断意见不一致时的处理方法。工作组应将文献检索、筛选过程记录

并制作文献筛选流程图,可参考 PRISMA 的流程图。

文献筛选结束后,需要从原始研究的全文或研究者提供的资料中收集所需要的相关数据,即进行资料提取。一般需要设计专门的资料提取表来帮助完成资料提取工作,资料提取过程应该尽可能全面、准确,避免偏倚、错误和重复劳动。资料提取过程也应该由至少两名研究人员独立进行,并对如何处理意见不一致的情况进行说明。

2.5 针对不同结局对证据进行综合

当各研究间研究对象相似、采用相同的干预、结局测量指标和测量方法时,可以采用 Meta 分析合并数据。而当各研究间存在较大差异,不能进行资料的定量综合即 Meta 分析时,则需要对单个研究的结果进行定性描述。

计数资料的效应值表达可以采用相对危险度 (relative risk, RR) 或比值比 (odds ratio, OR) 表示,计量资料的效应值表达采用均数差 (mean difference, MD) 或标准化的均数差 (standardised mean difference, SMD) 表示,并报告 95% 可信区间。

在进行 Meta 分析时,需要进行异质性检验。如果存在异质性,但其异质性在合理的解释范围且可用统计学方法予以处理时,可以用随机效应模型 (random effects model) 对不同研究间结果进行汇总。此外,需要对异质性产生原因进行探讨,常用的方法是亚组分析和敏感性分析。如果可以对异质性做出解释,如人群、干预措施、结局指标、研究方法等,则工作组需提供不同患者人群、干预措施和结局指标的不同效应量估计,而专家指导组则可能对不同患者人群和干预措施提出不同的推荐意见。

2.6 证据质量评价

工作组负责对证据进行质量评价和分级。目前,国际和国内有多个证据分级标准可以参考,工作组可以根据本课题组的技术力量和研究领域的特点选择适合的证据分级标准。可以选用 GRADE 证据分级标准^[11]和笔者既往提出的“基于证据体的中医药临床证据分级标准”^[12]。

2.7 推荐意见的形成

由工作组就临床问题,基于前期的证据检索、系统评价结果以及证据分级的评估,综合考虑利弊平衡、患者的偏好和价值观、资源投入等因素,初步形成推荐意见。形成推荐的考虑因素建议参考“中医药临床实践指南从证据到推荐意见形成要目和解读”^[13]。推荐意见的撰写是中西医结合指南的难点和重点。推荐意见是指南的灵魂,推荐意见的书写要贴合临床实

际、注重科学性和实用性。中西医结合指南中的推荐意见需要明确说明患者情况、中西医结合使用的环节及使用方法等。如下面的例子：“推荐意见：轻中度活动期 UC，可在西医治疗的基础上联合**胶囊、**丸、**散，有可能提高临床疗效”。这个推荐意见的问题是，首先未说明使用的是何种西医治疗；其次，未说明为何使用中西医结合治疗。是由于西医治疗轻中度活动期 UC 效果都不好？还是其中的某一部分患者西医治疗效果不好需要联合中药？再次，推荐意见中列举了多种中药，但是未写明在何种情况下使用哪种中药。最后，未写清楚中西医结合治疗的优势在哪里，因为“提高疗效”是一个非常不明确的结局。如果能改成：“推荐意见：轻中度活动期 UC，患者不接受或不耐受美沙拉秦，或美沙拉秦 4 周足量应答不良时，可联合服用五味苦参肠溶胶囊，每次*粒，每天*次，*天一个疗程，有助于改善患者腹痛、脓血便的症状。”就比较合适。

中西医结合指南中推荐意见也需要通过专家共识的方法达成，一般共识次≤3 次。如果超过 3 轮，仍然没有达成共识意见，则视为未达成共识，不宜写入推荐意见中。推荐使用目前临床医学实践中常用的正式共识方法，包括德尔菲法（Delphi method）、名义群组法（the nominal group technique, NGT）、共识形成会议法（consensus development conference, CDC）和改良德尔菲法等。项目组可根据具体情况选择适合的共识方法，但是不管选择哪种方法，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。

2.8 指南的评审

指南评审是指南制定的重要环节，是指南质量控制的关键，主要包括广泛的意见征集及同行专家评审两种形式。广泛的意见征集有利于多方面、多渠道获取指南相关方的意见，从而保证指南的适用性，有利于项目组向更广泛的人群介绍指南的初步结论及相关推荐意见，有利于指南的推广。而指南同行专家评审目的是通过同行专家的审阅，从专业角度对指南进行再次的审查及确证。指南同行专家评审由外部评审组执行。

2.9 指南的推广与传播

常见指南传播途径包括权威组织机构发布、期刊等纸媒出版，以及指南在线出版等。指南的推广和传播应注重指南获取的公开性和个性化。公开性指的是指南制定方有责任宣传、传播指南，考虑指南免费发行的范围。中西医结合指南可以通过中国中西医结合学会及其各个专业委员会进行传播推广，传播的方

式也包括继续医学教育的解读和住院医师规范化培训等。个性化指的是针对目标人群使用不同的传播途径及不同指南版本，如对专业人员可传播专业的完整版指南，对患者可传播简单易懂的患者版指南。

参 考 文 献

- [1] 国务院办公厅关于印发“十四五”中医药发展规划的通知[EB/OL]. (2022-03-03)[2022-03-29]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2022-03/29/content_5682255.htm.
- [2] 陈可冀, 蒋跃绒. 中医和中西医结合临床指南制定的现状与问题[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(4): 301-305.
- [3] Liu M, Zhang C, Zha Q, et al. A national survey of Chinese medicine doctors and clinical practice guidelines in China[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 451.
- [4] The National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual[EB/OL]. (2018-12-8)[2018-10-31]. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources>.
- [5] Susan LN, Laragh G, Charles P. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2015: 21-31.
- [6] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook[M]. 3rd ed. Edinburgh: SIGN, 2015: 6-8.
- [7] Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC). Canadian Task Force on preventive health care procedure manual[M]. 2nd ed. Edmonton: CTFPHC, 2014: 10-11.
- [8] Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise[J]. Can Med Assoc J, 2014, 186(3): E123-E142.
- [9] 陈薇, 郭宇博, 方赛男, 等. 中医药临床实践指南中临床问题的确定[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 220-223.
- [10] 陈薇, 郭宇博, 方赛男, 等. 中医药临床实践指南制订中的文献检索[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1250-1255.
- [11] Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group[J]. BMC Health Services Research, 2004, 4(1): 38.
- [12] 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.
- [13] 杨思红, 陈可冀, 刘建平, 等. 中医药临床实践指南从证据到推荐意见形成要目和解读[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(4): 494-498.

(收稿: 2022-09-14 在线: 2022-11-15)

责任编辑: 赵芳芳