

# 制定 / 修订《中成药临床应用循证指南》的方法与程序

## The methods and procedures of formulating and revising the evidence-based guidelines for clinical use of chinese medicine

### 《中成药临床应用循证指南》制定 / 修订工作组

**摘要** 中成药的临床应用是现代医学实践中疾病防治的重要干预手段之一。为促进中成药在临床安全、有效、合理应用,各学科临床专家、药学专家、循证医学和药物经济学专家、医院管理学专家等共同制定《中成药临床应用循证指南》,推动中医药独特优势和价值的发挥,确保中成药使用的临床价值、患者价值、经济价值与社会价值的体现。制定/修订《中成药临床应用循证指南》运用循证医学的原理及方法,基于系统评价,注重引用我国本土的医学资料,避免偏倚。通过规划、工作组构建、编制内容框架、专题培训、证据评价与分级、达成共识、编写及评审等程序,保证制定/修订《中成药临床应用循证指南》的流程化、标准化,确保该指南的权威性、规范性、可信性、可用性和时效性。

**关键词** 中成药;循证指南;制定修订;方法;程序

**Abstract** Chinese medicine is one of the most important interventions for disease prevention and treatment in modern medical practice. In order to promote the safe, effective and rational use of Chinese medicine and demonstrate its unique advantages and values, clinical experts, pharmaceutical experts, evidence-based medicine and pharmacoeconomics experts, experts in hospital management jointly formulated the *evidence-based guidelines for clinical use of Chinese medicine*, to ensure that the use of Chinese Patent Medicine clinical value, patient value, economic value and social value can be reflected. In this article, the methods and procedures of formulating and revising the *evidence-based guidelines for clinical use of Chinese medicine* are standardized to ensure its quality. Principles and methods of evidence-based medicine were utilized in formulating and revising the *evidence-based guidelines for clinical use of Chinese medicine*. Based on the systemic evaluation, the native medical evidences are valued to avoid bias. Through working panel grouping, content framework constructing, special trainings, evidence evaluation and classification, writing and reviewing, the formulating procedure are standardized to ensure the authority, normativity, credibility, practicability and timeliness of our guideline.

**Key words** Chinese medicine; Evidence-based guidelines; Formulate and revise; Method; Procedure

中成药是现代医学的重要组成部分。中成药有着悠久的历史,临床应用广泛,在防病治病、保障人民群众健康方面发挥了重要作用,在新型冠状病毒肺炎疫情防控救治中也作出了重要贡献。然而,许多中成药由于多种原因并没有得到真正安全、合理、有效的应用,存在辨证用药不准确、用药错误、用药不规范等诸多问题,这些问题一方面导致中成药不能发挥应有的防病治病效果,另一方面造成中成药引起的不良反应增多,安全性问题日益突出<sup>[1]</sup>。

为促进中成药在临床安全、合理、有效的应用,在

国家中医药管理局中医药标准化办公室的指导下,中国中医科学院中医药标准研究中心、中华中医药学会相关专业分会、中国标准化协会中医药标准化分会等共同策划,组织各学科临床专家、药学专家、方法学专家等制定《中成药临床应用指南》<sup>[2]</sup>,汇编成书,指导临床医生在临床实践中合理使用中成药,推动中医药的独特优势和临床价值作用的发挥。

在指南开发制作过程中,恰当的方法学和严格的制定策略对于保障指南的质量是非常重要的,采用循证方法制定指南已经成为国际上临床实践指南制定的主流趋

DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2020.03.022

通信作者:林丽开, E-mail:linlikai\_1963@163.com; 王燕平, E-mail:wangyanping4816@163.com

共同第一作者:冯佳佳,董子洵,史楠楠;其他作者按拼音排序,见文末

势与共识, 指南的作用大小与潜在受益取决于指南本身质量的高低<sup>[3,4]</sup>。为进一步贯彻落实《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》和全国中医药大会精神,《中成药临床应用指南》将全面采取循证方法制修订,更名为《中成药临床应用循证指南》。通过引进循证医学最新的证据、金字塔评价等级<sup>[5]</sup>及药效评价标准,通过循证医学研究,评价中成药的疗效和安全性,遴选出让医生认可和最佳适合患者的临床药物。

《中成药临床应用循证指南》的制定与修订过程参照《中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法》<sup>[6-17]</sup>和《世界卫生组织指南制定手册》<sup>[13]</sup>等国内外经验,并在中医药基本理论的指导下,从中医药的临床优势和特点出发,建立充分反映中医药临床疗效优势的临床研究评价方法、综合指标体系和标准。强调在回顾和评价现有临床证据的基础上,通过严格研讨与论证,对相关中成药达成一致推荐意见。本文就本指南系列制定修订的方法与关键程序进行规范,形成共识,以使整个过程透明清晰,将偏倚、利益冲突最小化。

## 1 总则

### 1.1 适用对象

本“《中成药临床应用循证指南》制修订方法与程序”适用于《中成药临床应用循证指南》制定/修订的领导者、编写者、评审者和所有关注《中成药临床应用循证指南》制定/修订者。

### 1.2 《中成药临床应用循证指南》的定义

本指南系列涵盖19个临床学科,每个学科遴选临床常见的具有中成药治疗特色的优势病种,采取以病(西医疾病)为纲、以药(中成药)为目的方式,将中医药理论与中成药选用紧密结合,重点阐述不同病种中成药使用的异同、同一疾病不同证型中成药选用的区别,以及同一疾病不同证型中成药的现有证据的综合评价和推荐意见,形成医师版指南,指导临床医生在临床实践中合理使用中成药。

### 1.3 制定/修订《中成药临床应用循证指南》的方法

制定/修订《中成药临床应用循证指南》必须运用循证医学的原理及方法,基于系统评价,同时结合我国国情,注重引用我国本土的医学资料,避免偏倚,符合便于临床使用的需求。《中成药临床应用循证指南》的内容均应基于对现有证据进行的系统评价,并对各种可选的干预措施进行利弊评估之后提出的最优指导意见,尤其对于中成药的推荐,必须有高质量的循证医学证据。

### 1.4 《中成药临床应用循证指南》的质量要求

通过明晰的制定/修订程序,保证制定/修订《中成药临床应用循证指南》的流程化、标准化,保证所有发布《中成药临床应用循证指南》的权威性、规范性、

可信性、可用性和时效性。

## 2 方法与程序

### 2.1 指南规划

为确保《中成药临床应用循证指南》的制定修订过程科学合理、公开透明、质量和进度可控,加强各个指南工作小组间的协作,本指南系列采取统一规划与管理。在制定指南前,由组织机构指南项目组下设指南秘书组,负责起草一个明确、全面且可按照项目进展来完成整个指南的计划书,包括指南将要解决的问题和具体目标、指南项目组的成立、检索并评价证据的方法、就推荐意见达成共识的方法、任务安排、时间表等。指南计划书需提交指南指导委员会进行评审并批准,无特殊情况经批准的计划书不得随意改变<sup>[8]</sup>。

### 2.2 指南工作组构建

制定《中成药临床应用循证指南》时建立以下4个小组:指南指导委员会、指南共识专家组、指南秘书组、指南外部评审组<sup>[9]</sup>。

指南指导委员会在国家中医药管理局中医药标准化办公室的指导下,由中国中医科学院中医药标准研究中心、中华中医药学会、中国标准化协会中医药标准化分会和出版社组织建立,共50余名成员,包括具有丰富指南制定经验的中医或中西医结合临床专家和方法学专家,各成员根据指南制定的要求保证有足够的时间全力完成工作。指南指导委员会的主要职责是:①确定指南主题和范围;②组建其他小组,管理利益冲突;③审核批准指南计划书;④监督指南制定流程;⑤批准推荐意见,审核指南全文;⑥监测评估指南更新需求。

指南共识专家组和指南秘书组以学科为单位共同组成编委会,由各学科相关领域临床专家、药学专家、循证专家、药物经济学专家等组成,每个学科的编委会由1名主编、3~5名副主编、20~30名编委及10~15名参编人员构成。编委会的主要职责是:①确定指南计划书;②组织编委会和共识会;③完成系统评价、证据分级和形成决策表;④撰写指南全文并提交指导委员会审核;⑤处理外审意见。

指南外部评审组由对指南主题感兴趣的技术专家、终端用户及会用到推荐意见的其他利益相关者等外部专家组成,主要职责是对评审指南的合理性、清晰性和透明性,提出修改完善意见。

### 2.3 指南内容框架

本指南系列按照统一的内容框架进行编制,此内容框架由指南共识专家组提出,经专题研讨后,由指南指导委员会批准。

对于每一疾病(西医病名)的中成药临床应用循证指南应包含但不限于以下内容:①范围:简要说明本

指南规定的内容及适用范围；②术语和定义：明确本指南所使用的术语及其定义，并指明相应西医疾病在中医中的病证归属关系；③流行病学；④病因病理：扼要介绍西医病因病理与中医病因病机；⑤临床表现：描述疾病全过程的主要症状及体征；⑥诊断：诊断标准需有权威出处；⑦鉴别诊断；⑧治疗：首先简述西医治疗原则，然后详解中成药用药方案，包括基本原则、辨证要点、治法和中成药，并进一步阐释每个中成药的药物组成、功能主治、用法用量、不良反应、系统评价和推荐意见等；⑨预后；⑩参考文献：每一疾病的指南文后需列出主要参考文献。

## 2.4 指南工作组专题培训

指南工作组成立后，在开展《中成药临床应用循证指南》制定/修订工作前，就流程及管理原则、编写总体框架、编写体例、共性技术、意见征询反馈流程、发布注意事项、推广和实施后效果评价等方面，对工作组全体成员进行专题培训。

## 2.5 证据获取、评价与分级

### 2.5.1 检索证据的策略与方法

指南的推荐意见需基于当前可获得的最佳证据，证据的检索是一个“从高到低”逐级检索的过程，即从方法学质量高的证据向方法学质量低的证据逐级检索<sup>[18]</sup>。首先，在Cochrane协作网、PubMed、EMBASE、中国知网、万方等数据库查找、获取与本指南主题有关的系统评价，如果有最近两年内相关的高质量系统评价，可直接利用；如果没有，则进一步检索是否有相关的随机对照试验和真实世界研究等其他类型证据，并可进一步通过系统评价/ Meta分析的方法进行二次评价作为证据。尊重中医药学科特点，在检索现代文献的同时应重视古代经典医籍、名老中医专家经验（辑）、医案医话等相关文献；关注学术团队或组织发布的在临床与研究广泛应用的指南、规范等。系统评价的制定程序与要求应在指南计划书中呈现，由指南指导委员会中的方法学家进行审核，并通过专题培训确保每一位编写人员可以按要求完成系统评价。

### 2.5.2 证据质量评价

证据质量直接影响指南的推荐与质量，证据获取后需要严格评价证据质量并进行分级后使用。系统评价的质量评价工具有AMSTAR（系统评价/ Meta分析方法学质量评价工具）、R-AMSTAR、ROBIS清单、Oxman及Guyatt系统评价质量标准<sup>[11]</sup>。以上工具仅提供应该被评价的条目清单，一篇系统评价是否为高质量要基于对所有条目的综合判断，重要的质量指标包括：①PICO问题和纳入排除标准；②信息资源和原始文献的检索；③研究筛选和数据提取；④研究质量和偏倚风险；⑤综合和报告结果<sup>[11]</sup>。RCT的方法学质量可使用Cochrane风险偏倚评估工具评价。QUADAS工具用于评价诊断性

试验的方法学质量<sup>[19]</sup>，NICE清单、SIGN清单或CASP清单用于评价药物经济学研究的方法学质量。证据使用优先选择基于我国人群的高质量研究，对于拟采用的非基于我国人群的研究，应由指南指导委员会制定证据适用性评价标准，并依照执行。

### 2.5.3 证据分级与推荐标准

为了避免偏倚风险较高的观察性研究的荟萃分析同等于低偏倚风险的良好RCT的荟萃分析的情况发生，在本《中成药临床应用循证指南》中，中成药的证据级别评价采用改良后的证据推荐分级的评估、制订与评价（grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE）的证据分级原则与方法<sup>[20]</sup>。

GRADE分级的改良主要有两点：①系统评价/ Meta分析不作为初始级别的最高证据，初始级别根据原始研究定；②系统评价/ Meta分析作为初始级别升降级的最重要的判断依据<sup>[5]</sup>。如果原始研究是RCT，则起始级别为高，依次考察降级因素；如果原始研究为观察性研究，则起始级别为低，考察是否存在升级因素，通过系统评价综合判断升级及降级因素，其中升级因素有3个：大效应量、剂量效应关系和负偏倚；降级因素有5个：偏倚风险、间接性、异质性、不精确性和发表偏倚<sup>[12]</sup>。

根据指南制定的具体情况，亦可由指南指导委员会制作统一的证据分级及推荐标准，或采用牛津大学循证医学中心等其他机构制定推出的证据评价和推荐强度体系<sup>[18]</sup>。

## 2.6 达成共识

指南制定过程中，基于证据检索、系统评价、证据质量评价及分级的相应结果，各学科指南编委会通过一次或多次的专家共识会议，综合考虑证据质量、利弊平衡、资源配置及患者偏好和价值观等因素，最终达成一致的意见。目前常用的共识方法有德尔菲（Delphi）法、名义群体法、共识促进会议法等，根据具体情况可选择一种共识方法或先后采用不同的共识方法，直到达成共识<sup>[13]</sup>。

## 2.7 指南编写与评审

根据已达成的共识，各学科指南编委会按统一的指南内容框架，形成完整、准确的指南初稿，提交指南指导委员会进行内容审核，讨论修改后形成指南征求意见稿。在指南发布之前，需进行一轮同行专家评审，由指南外部评审组提出专业修正意见，指南秘书组汇总专家评审意见，由各学科指南编委会进行修改完善，经指南指导委员会审核批准后形成终稿。

## 2.8 指南出版

指南终稿形成后，汇编成各学科分册，统一由出版社出版。

## 2.9 指南更新

指南出版后，为保持其适用性和有效性，指南工作

组成员应对相关证据进行长期跟踪，当出现不适用情况或出现足够的新证据时，各学科指南工作组需及时启动指南的更新程序。国际上普遍推荐的更新周期为 2 ~ 5 年<sup>[16]</sup>，指南工作组应对指南推荐意见的有效期进行预估，设定指南复核的日期。

### 3 利益冲突声明与管理

利益冲突是指指南制定过程中潜在的重要偏倚来源，可能对指南工作组成员的决策的独立性、客观性和公正性产生影响<sup>[17]</sup>。参照国际指南制定手册并结合国内情况，从利益声明处理、利益冲突评价、利益冲突报告 3 个方面有效管理《中成药临床应用循证指南》的利益冲突。

在指南制定工作开始之前，参与指南制定 / 修订的所有成员都必须填写利益声明表，声明与《中成药临床应用循证指南》有关的利益关系。对利益冲突的声明，包含经济、学术和社会地位 3 个层面<sup>[21]</sup>。经济利益包括个人经济收入（工作报酬、咨询费或酬金）或研究、财产利益以及专利，与指南主题或结果有利益关系的商业机构所提供的补助或奖金，相关商业机构的股份或债券，雇佣关系或咨询服务关系等<sup>[21]</sup>。学术利益冲突和社会地位利益冲突相对不易识别，但利益声明原则是：与指南工作相关被认为会影响个人客观性和独立性的任何利益关系都要纳入<sup>[21]</sup>，例如，参与了相关研究和发表工作、优先公开与指南相关的观点或立场、与相关文章的作者、编辑、评价者等有私人关系等<sup>[17]</sup>。工作组的负责人应无重大的利益冲突。

指南指导委员会需对所有利益声明进行监督与评价，若存在利益冲突，需根据其严重程度确定最终处理方式。利益冲突严重者，排除参与指南制定的所有过程；利益冲突严重，但只与指南制定工作的某些特定领域相关，可排除这些特定领域的参与，允许参与与利益冲突不相关的领域的工作<sup>[17]</sup>。

每位成员都有机会更新或修改其利益声明。在指南相关工作会议上需公开呈现并报告所有成员的利益声明、利益冲突评价和利益冲突处理结果，指南制定完成后，总结利益冲突及其处理措施，在指南终稿文件中进行报告。

### 4 结语

本文就本指南系列制定修订的方法与关键程序进行规范，形成共识，以使整个过程透明清晰，将偏倚、利益冲突最小化。

工作组成员：1 冯佳佳，1 董子洵，2 史楠楠，3 曹

恩祥，4 程虹，5 杜惠兰，6 何立群，7 胡元会，3 金明，1 李晓娜，6 刘平，8 罗颂平，2 吕诚，9 马融，10 裴晓华，8 阮岩，11 唐启盛，12 田振国，7 仝小林，7 王承德，13 王贵强，14 王永炎，15 严道南，16 杨志波，3 张洪春，2 张华敏，17 张声生，1 林丽开，2 王燕平（除第一作者和通信作者外，其他作者按拼音排序）

单位：1 武汉大学医院管理研究所；2 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 / 中医药标准研究中心；3 中日友好医院；4 武汉大学中南医院；5 河北中医学院；6 上海中医药大学附属曙光医院；7 中国中医科学研究院广安门医院；8 广州中医药大学第一附属医院；9 天津中医药大学第一附属医院；10 北京中医药大学第六临床医学院，北京中医药大学房山医院；11 北京中医药大学第三附属医院；12 辽宁中医药大学附属第三医院；13 北京大学第一医院；14 中国中医科学院；15 南京中医药大学附院；16 湖南中医药大学第二附属医院；17 首都医科大学附属北京中医医院

### 参考文献

- [1] 朱峰, 吕晓川, 高峰, 等. 中成药不良反应的诱发原因及热点问题分析 [J]. 中国临床保健杂志, 2018,(1):127-130.
- [2] 王永炎, 晁恩祥, 王贵强. 中成药临床应用指南·感染性疾病分册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [3] 蒋跃绒, 陈可冀. 关于中医药循证临床实践指南的制定和质量评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016,(1):11-15.
- [4] J.S.Burgers, B.Fervers, M.Haugh, et al. International assessment of the quality of clinical practice guidelines in oncology using the Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument [J]. J Clin Oncol, 2004,22(10):2000-2007.
- [5] M.H.Murad, N.Asi, M.Alsawas, et al. New evidence pyramid [J]. 2016, 21(4):125-127.
- [6] 姚沙, 卢传坚, 陈耀龙, 等. 中医 (中西医结合) 临床实践指南制修订方法——指南选题 [J]. 中华中医药杂志, 2016, (2): 542-546.
- [7] 李慧, 陈耀龙, 王琪, 等. 中医 (中西医结合) 临床实践指南制修订方法——计划与注册 [J]. 中华中医药杂志, 2016, (3): 903-906.
- [8] 王洋洋, 陈耀龙, 王小琴, 等. 中医 (中西医结合) 临床实践指南制修订方法——指南小组的形成与工作流程 [J]. 中华中医药杂志, 2016, (4):1313-1315.
- [9] 李慧, 陈耀龙, 韦当, 等. 中医 (中西医结合) 临床实践指南制修订方法——临床问题的构建 [J]. 中华中医药杂志, 2016, (6): 2202-2205.
- [10] 李慧, 陈耀龙, 王琪, 等. 中医 (中西医结合) 临床实践指南制修订方法——证据获取与系统评价 [J]. 中华中医药杂志, 2016, (6):2206-2209.
- [11] 李慧, 陈耀龙, 谢秀丽, 等. 中医 (中西医结合) 临床实践指南制修订方法——证据质量分级 [J]. 中华中医药杂志, 2016, (7):2652-2656.

- [12] 中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法——推荐意见与共识[J]. 中华中医药杂志, 2016, (7):2657-2661.
- [13] 谢秀丽, 姚沙, 韦当, 等. 中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法——报告规范[J]. 中华中医药杂志, 2016, (8):3153-3154.
- [14] 谢秀丽, 陈耀龙, 卢传坚, 等. 中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法——外部评审[J]. 中华中医药杂志, 2016, (8):3155-3157.
- [15] 谢秀丽, 姚沙, 陈耀龙, 等. 中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法——改编与更新[J]. 中华中医药杂志, 2016, (9):3610-3613.
- [16] 王洋洋, 陈耀龙, 王小琴, 等. 中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法——利益冲突声明与管理[J]. 中华中医药杂志, 2016, (9):3613-3616.
- [17] 王洋洋, 陈耀龙, 王琪, 等. 中医(中西医结合)临床实践指南制修订方法——经济学因素考虑[J]. 中华中医药杂志, 2016, (10):4099-4102.
- [18] 王行环. 循证临床实践指南的研发与评价[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2016.
- [19] Penny F Whiting, Marie E Weswood, Anne WS Rutjes, 等. QUADAS 评价: 一种用于诊断性研究的质量评价工具(修订版)[J]. 中国循证医学杂志, 2007, (7):531-536.
- [20] M.H.Murad, V.M.Montori, J.P.Ioannidis, et al. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature[J]. Jama, 2014, 312(2):171-179.
- [21] 杨克虎主译. 世界卫生组织指南制定手册[M]. 兰州: 兰州大学出版社, 2013.

责任编辑: 张晶晶 边林娜  
收稿日期: 2020年4月8日

## 制定 / 修订《县级医疗机构药品处方集》的基本方法与程序

### The methods and procedures of formulating and revising the Drug Formulary of country Medical Institutions

#### 《县级医疗机构药品处方集》制定 / 修订工作组

**摘要** 《县级医疗机构药品处方集》是对国家发布的《中国国家处方集》结合地方实际情况向县域医疗机构的下沉, 目的是促进规范化合理用药体系的构成, 提高县级医疗机构的合理用药水平。本文对制定和修订《县级医疗机构药品处方集》的方法和程序进行规范, 确立了处方集基本原则、疾病收录原则及药品遴选原则, 确定了编写标准程序, 包括组建制修订工作组、制定《编制说明》、召开专题培训及证据检索与评价等环节, 以保障制定 / 修订流程标准化, 内容具有专业性、可信性和适用性。

**关键词** 县级医疗机构; 药品; 处方集; 制定修订; 方法; 程序

**Abstract** The Drug Formulary of County Medical Institutions is the subsidence of The National Drug Formulary based on the actual local conditions, with the purpose of promoting the formation of a standardized rational drug use system and improving the level of rational drug use in county medical institutions. In this article, the methods and procedures of formulating and revising The Drug Formulary of County Medical Institutions are standardized to ensure its quality. The basic principles of the Drug Formulating and the diseases inclusion/exclusion criteria are established. Moreover, the revision procedure is standardized, including organizing editorial board, formulating writing statement, arranging special trainings, evidence retrieval and evaluation. Collectively, our work, with standard formulating and revising procedures, guarantee the profession, credibility and applicability of the Drug Formulary.

**Key words** County medical institution; Drug; Formulary; Formulate and revise; Method; Procedure

DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2020.03.023

通信作者: 林丽开, E-mail: linlikai\_1963@163.com

共同第一作者: 董子洵, 冯佳佳, 张晶晶; 其他作者按拼音排序, 见文末