

夯实临床研究 迈进循证指南新时代*

Improving clinical research and stepping forward to a new era of developing evidence-based guidelines

李华伟¹ 吴沛霞¹

[关键词] 临床研究;指南;循证指南

Key words clinical research; guidelines; evidence-based guidelines

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.04.001

[中图分类号] R762 [文献标志码] C



专家简介:李华伟,教授,博士生导师,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科研究院院长兼耳鼻喉科主任。“973 项目”首席科学家,教育部长江学者特聘教授,国家杰出青年基金获得者,国家卫计委突出贡献中青年专家,教育部创新团队带头人,上海市领军人才,上海市优秀学科带头人。中国医师协会耳鼻咽喉头颈外科医师分会副会长,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会耳科组组长,上海市医师协会耳鼻咽喉头颈外科医师分会会长,上海市医学会耳鼻咽喉头颈外科分会候任主任委员。

回望世纪之交二十年,我们无比欣喜地看到我国耳鼻咽喉学科取得的骄人进步。临床诊疗效率和水平大幅度提升,临床应用和基础研究屡传佳讯,部分成果比肩国际,走进全球视野。这些成绩源自业界同仁的聪慧与不懈努力。欣喜之余,我们也清醒地意识到,在全球耳鼻咽喉学科领域有影响力的诊疗指南制订过程中,鲜见有中国学者的席位,更少见有中国研究被纳入到指南制订的证据体之中,这与我国拥有着世界上最丰富临床资料的现状极不相称,一定程度上折射出我国虽为医疗大国却非医疗强国的窘境。这背后的原因错综复杂,但临床研究质量不尽人意,循证指南缺位可能是根因之一。本文尝试分析我国耳鼻咽喉科领域诊疗指南发布的现况,探寻开启循证指南时代的策略。

1 对我国耳鼻咽喉科领域诊疗指南发布情况的反思

检索中国临床指南文库(China Guideline Clearinghouse, CGC)及中文四大数据库(中国知网、万方、维普、中国生物医学文库),近 5 年(截至 2018 年 12 月)在中华医学会系列期刊上发表的耳鼻咽喉科及其交叉学科诊疗指南共计 21 份,见

表 1。分析可见,这些指南涵盖了耳鼻咽喉科疾病领域的重要方面,如常见疾病诊断、治疗、干预、筛查、辅助检查等,对临床重点问题进行了详尽说明,为临床实践决策提供了有力指引。制作过程多为中华医学会专业委员会或著名学术期刊牵头组织,发动全国知名专家参与,较充分地参考相关文献,集中学术权威的意见和智慧,制作过程的科学性不断增强,在趋势上逐渐与国际接轨。这些共识性文件对规范我国耳鼻咽喉科临床实践中不恰当的决策行为,减少变异,降低成本,在全国范围内均质化提高诊疗水平和服务质量,发挥了重要作用。

近年我国耳鼻咽喉学科领域诊疗指南的数量和质量虽有提升,但不足之处也不容忽略。首先,在方法学上,21 份指南全部属于专家共识,没有一份真正意义上的循证指南。在制定的严谨性方面,未严格遵循证据检索方法,也未见对证据进行质量评价和分级。在参与人员方面,几乎所有的指南都仅列出了执笔人员与参与讨论人员的姓名,对其具体分工和擅长专业没有提及,可能不能真正体现多学科和集体共识的特点;制订过程中也未考虑目标人群即患者和公众的意见。在利益冲突方面,几乎没有对利益冲突的声明报告。由于没有经过系统的检索就有可能遗漏重要文献^[1];由于没有对成员组成及分工的明确要求,就难以避免编写者倾向,

*基金项目:上海市科委 2018 年度“科技创新行动计划”(No:18411951900)

¹复旦大学附属眼耳鼻喉科医院(上海,200031)
通信作者:李华伟, E-mail: hwli@shmu.edu.cn

无法保证达成“集体共识”；由于没有纳入患者代表,指南的终端用户之一——患者,其偏好与价值观就无从体现；由于缺乏对利益冲突声明的严格监管,专家意见就有可能被利益相关方或赞助商挟

持^[2-3]。鉴于在科学性、规范性和透明性方面存在的缺陷,专家共识做出的推荐意见是否可能存在偏倚?是否可能误导?值得拷问。

表 1 2013—2018 年我国耳鼻咽喉学科领域指南发布情况

例序	文题	发表年份	制作机构/学会/学组	参考文献/篇
1	人工耳蜗植入工作指南	2013	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会;中国残疾人康复协会听力语言康复专业委员会	70
2	喉癌外科手术及综合治疗专家共识	2014	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈学组	51
3	听神经瘤诊断和治疗建议	2014	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会	46
4	听器冲击伤临床诊疗规范(建议)	2014	参与专家共 8 名	15
5	鼻出血诊断及治疗指南	2015	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组	16
6	咽喉反流性疾病诊断与治疗专家共识	2015	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会咽喉组;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组	21
7	先天性外中耳畸形临床处理策略专家共识	2015	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会耳科组	51
8	变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015,天津)	2015	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组	145
9	头颈部鳞状细胞癌颈淋巴结转移处理的专家共识	2016	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组;中国医师协会耳鼻咽喉分会头颈外科学组	30
10	突发性聋诊断和治疗指南	2015	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会	44
11	听神经瘤多学科协作诊疗中国专家共识	2016	中国颅底外科多学科协作组	14
12	中国体检人群听力筛查专家共识	2016	中华医学会健康管理学分会;中华健康管理学杂志编辑委员会	28
13	良性阵发性位置性眩晕诊断和治疗指南	2017	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会	44
14	梅尼埃病诊断与治疗指南	2017	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会	55
15	鼻部 CT 和 MRI 检查及诊断专家共识	2017	中华医学会放射学分会头颈学组	14
16	耳部 CT 和 MRI 检查及诊断专家共识	2017	中华医学会放射学分会头颈学组	14
17	中国儿童气管支气管异物诊断与治疗专家共识	2018	中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组	58
18	喉气管狭窄诊断与治疗专家共识	2018	中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会嗓音学组;中华医学会中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会咽喉组	10
19	咽鼓管功能障碍专家共识	2018	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会;中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会	9
20	中国半侧颜面短小畸形·先天性小耳畸形临床诊疗指南	2018	公益性行业科研专项项目组;中华医学会整形外科学分会	32
21	成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南	2018	中国医师协会睡眠医学专业委员会	43

2 基于循证方法学制订指南是未来的必然趋势

2011年,美国医学科学院,现更名为美国医学学会(Institute of Medicine, IOM)在时隔20年后对指南的定义进行了更新:指南是基于系统评价的证据和平衡了不同干预措施的利弊,在此基础上形成的能够为患者提供最佳保健服务的推荐意见^[3]。相较最初IOM对指南的定义,更新之处突出体现在:①基于系统评价;②平衡不同干预措施的利弊。

需要指出的是,循证指南的缺位并非耳鼻喉学科领域之特有现象,国内各学科都普遍存在。2018年BMJ杂志发表的“Clinical practice guidelines in China”一文中指出,中国指南的质量普遍偏低^[4]。其主要表现在,中国的指南制订者较少采用系统评价的证据来支撑推荐意见。有研究结果显示,中国期刊发表的指南平均引文量为35.6篇/份,51.2%的指南引文数量集中在1~20篇;而国际上指南平均引文近400篇/份^[5]。此外,专家共识相较于循证指南的比例奇高也是不争的事实,以心血管领域为例,186份专家共识,指南仅为14份,占比不到10%^[6]。

循证实践作为一种理念、决策方式及实践方法,对全球医疗卫生保健的进步发挥了革命性的影响。循证指南制定有着严格的方法和程序,美国医学学会提出指南的制定应遵循六大原则^[3]:①应基于当前可获得证据的系统评价;②制定小组应由多学科专家组成,小组成员应纳入利益相关人群的代表;③恰当考虑患者的偏好;④制定过程应清晰、透明、最大程度减少倚赖和利益冲突;⑤详细阐述干预措施与健康结局之间的关系,并对证据的质量和推荐强度进行分级;⑥定期回顾更新。

2014年6月1日起,美国国立指南文库(National Guideline Clearinghouse, NGC)将指南是否基于系统评价作为其收录的必备条件^[7]。此后,各学术机构也纷纷响应,越来越多地基于循证方法学构建指南。美国耳鼻咽喉头颈外科学会(American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, AAO-HNSF)曾连续颁布了8份循证指南^[8],并在近几年内陆续更新,成为全球耳鼻咽喉头颈外科学界影响最为深远的系列指南,AAO-HNSF也因此进一步稳固了其业界翘楚的地位。我国中华医学会于2016年1月也适时发布了“制定/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序”^[9],要求指南的制订“必须严格采纳国际循证指南制定/修订方法,指南的推荐意见应基于对通过系统评价形成的证据及对各种可选的干预方式进行利弊评价后提出的最优指导意见”。由此可见,基于循证方法学规范地制订临床实践指南也将成为我国发布医学相关指南的必然趋势。

3 临床研究是通向循证指南的必经之途

反思现况,我们不禁要问:我国耳鼻咽喉科领域至今尚无循证指南发布,是因为对方法学的无知吗?显然不是。生产和传播高质量系统评价的Cochrane协作网和对系统评价与指南提供证据质量与推荐强度分级的GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)工作组,分别于1999年和2011年成立了Cochrane中国中心(兰州)和GRADE中国中心(成都),在循证医学、系统评价和指南制订方面,长期提供高质量的培训,源源不断地输出训练有素的方法学人才。

那么,是因为经费短缺吗?不尽然。近年来国家政策层面对于临床研究给予了大力支持(如国家卫健委行业基金项目、科技部临床重点专项等),为疾病诊疗指南的制订提供了新的不可限量的契机。

根本原因只有一个——缺乏高质量的临床研究,尤其是高质量的随机对照试验。方法学人才的储备并没有必然带来研究临床的繁荣,具体的原因值得深入分析和思考。缺少研究数据,正成为制约中国的临床治疗经验转化成可靠指南的巨大瓶颈。本土临床研究的缺乏导致循证指南赖以存在的证据体无法形成,循证也就成了无水之源、无本之木。由于文化、种族、易感基因、医疗资源分配、患者价值偏好等多方面的差异,国外的临床研究不可能取代我国自己的临床研究工作,国外的指南也无法全盘套用在我国人群中。

近年来我国耳鼻咽喉学科领域临床研究论文的数量迅猛增长,表明业界同道已充分认识到临床研究的重要作用,并迈出了坚实的步伐。但通过分析后,发现回顾性病例分析、横断面调查类论文占比较大,采用前瞻性、随机对照试验方法(Randomized clinical trial, RCT)的论文不多,由研究者发起的RCT更是寥寥无几。部分论文声称是RCT,却未必真正符合RCT的规范要求。通常表现为:未做到真正的随机和隐蔽分组,样本量未经过精确估算,试验组和对照组基线资料缺乏可比性,参试者纳入和排除标准不明,研究实施过程中缺乏严格的质控,统计分析方法不恰当,研究报告不规范等等。这些问题在其他疾病领域同样普遍存在^[10-12],一定程度上反映了我国临床工作者对于临床研究方法学理解上的偏差。

作为验证治疗理论或者干预手段的关键环节,临床研究是国际医学界公认的金标准,这也是耳鼻咽喉科同仁进入全球主流学术舞台必须要遵守的规则。通过临床研究获得坚实的循证医学证据,是向全球医学界证明我国耳鼻咽喉科诊疗水平的唯

(下转第295页)

参考文献

- [1] Bao Y, Chen J, Cheng L, et al. Chinese guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(11): 4607-4650.
- [2] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis[J]. *Allergy*, 2018, 73(4): 765-798.
- [3] Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(5): 855-873.
- [4] 程雷. EAACI变应性鼻结膜炎变应原免疫治疗指南(草案)要点解读[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(17): 1034-1036.
- [5] 程雷. 变应性鼻炎特异性舌下免疫治疗[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(3): 197-199.
- [6] 程雷. 舌下免疫治疗在中国的临床应用及若干问题探讨[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(8): 617-618.
- [7] 程雷. 同一气道,同一疾病:舌下免疫治疗的临床应用[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(1): 1-3.
- [8] Cheng L, Zhou WC. Sublingual immunotherapy of house dust mite respiratory allergy in China[J]. *Allergol Immunopathol(Madr)*, 2019, 47(1): 85-89.
- [9] Li H, Chen S, Cheng L, et al. Chinese guideline on sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and asthma[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(12): 4936-4950.
- [10] Lou H, Huang Y, Ouyang Y, et al. Artemisia annua-sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A randomized controlled trial[J]. *Allergy*, 2020, [Epub ahead of print].

(收稿日期:2020-03-18)

(上接第291页)

一方式。我国人口众多,疾病谱丰富,本应当是开展临床研究的沃壤。在此,笔者呼吁业界同道勇担重任,扎实规范地开展临床研究,走出量多质低的洼地。一方面为全球耳鼻咽喉学科领域指南的制作贡献中国智慧;更重要的是,为发展国内循证指南奠定基础,从而反哺我国的耳鼻咽喉疾病临床治疗,为广大患者谋福祉。我们翘首以待,在不久的将来,与各位同道一起开启我国耳鼻咽喉科领域循证指南的破冰之旅!

参考文献

- [1] Yang K, Chen Y, Li Y, et al. Editorial: can China master the guideline challenge? [J]. *Health Res Policy Syst*, 2013, 11(1): 1-3.
- [2] Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, et al. Conflict of interest disclosures for clinical practice guidelines in the national guideline clearinghouse[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e47343.
- [3] INSTITUTE OF MEDICINE. Clinical Practice Guidelines We Can Trust[M]. Washington, D. C: The National Academies Press, 2011: 4-9.
- [4] Chen Y, Wang C, Shang H, et al. Clinical practice guidelines in China[J]. *BMJ*, 2018, 360: j5158.
- [5] 陈耀龙,元博,孙丽娜,等. 中国大陆临床实践指南引文分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8(6): 467-470.
- [6] Jiang L, Krumholz HM, Li X, et al. Achieving best outcomes for patients with cardiovascular disease in China by enhancing the quality of medical care and establishing a learning health-care system[J]. *Lancet*, 2015, 386(10002): 1493-505.
- [7] 龙囿霖,张永刚,李幼平,等. 全球临床指南数据库运行机制的比较研究[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(10): 35-42.
- [8] Rosenfeld RM, Shiffman RN, Robertson P, et al. Clinical Practice Guideline Development Manual, Third Edition: a quality-driven approach for translating evidence into action[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148(1 Suppl): S1-55.
- [9] 蒋朱明,詹思延,贾晓巍,等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(4): 250-253.
- [10] Zhang D, Yin P, Freemantle N, et al. An assessment of the quality of randomised controlled trials conducted in China[J]. *Trials*, 2008, 9(1): 22-22.
- [11] Wu T, Li Y, Bian Z, et al. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? [J]. *Trials*, 2009, 10(1): 46-46.
- [12] Zeng N, Zou C, He Z, et al. Systematic review on the reporting quality of randomized controlled trials in patients with hepatitis B or C in China[J]. *Int J Infect Dis*, 2018, 67: 58-64.

(收稿日期:2019-06-04)