

中国需要高质量循证指南

▲ 兰州大学循证医学中心 /WHO 指南实施与知识转化合作中心 杨克虎 陈耀龙



临床实践指南是基于系统评价证据，平衡不同干预措施利弊，形成的能为患者提供最佳医疗保健的推荐意见。相比其他国家，指南对中国卫生保健事业的发展和医疗质量的提升尤为重要。中国作为全世界人口最多的国家，通过指南来实施具有成本效果的医疗干预措施和医疗保健策略，将有助于优化医疗资源的使用和提升患者的健康结局；中国不同地区和医院之间的临床实践差异非常大，指南通过提供规范化的诊疗措施，有助于减少这种诊疗上不必要的差异性；中国是全球唯一一个在初级、二级和三级诊疗体系上中西医并行的国家，中医药占中国医疗服务的比例约为 40%，指南有助于医务人员甄别和使用中医和西医中循证的推荐意见，从而让患者接受到更加安全有效的干预措施。但据估计，中国 95% 的诊疗标准来源于西方发达国家，这可能会导致对中国患者的不恰当诊断和治疗。（BMJ.2018;360:j5158）



杨克虎 教授



陈耀龙 教授

现状

共识是指南数量的十余倍

1993-2010 年，中国共有 256 个不同的指南制订小组在 115 种医学期刊上发布了 269 部指南。此后指南的数量仍然在快速增长。有近 1/3 的指南与中医药相关。值得一提的是，中国每年还发表了大量专家共识。一项研究发现，在心血管领域，有 186 部专家共识，但指南却仅有 14 部。这些专家共识通常并未详细交代其制订方法，对证据的检索和利用不够系统全面，对利益冲突也没有进行规范化管理，另一方面，虽然初级医疗保健对中国意义重大，但针对基层医务人员制订的指南却寥寥无几。

如何管理利益冲突是中国制订指南面临的

另一大挑战。相对于欧美国家，中国医药卫生管理部门或非营利性组织用于专项资助指南制订的情况很少。所以药厂资助成为中国指南制订的重要经费来源，这可能导致潜在的经济利益冲突，从而影响到指南的公正性和可靠性。另一方面，调查显示，高达 88% 的中国指南在正文中并未报告其是否存在利益冲突。

此外，对于中国指南的实施和依从性，目前尚无相对系统和全面的研究。有调查显示，中医药领域医务人员对指南的依从性约为 50%。另一项研究发现，痛风治疗领域患者的依从性仅为 20%-40%。

中国指南要考虑中国患者需求

鉴于大部分中国的指南质量较低，且指南制订需投入大量时间、经费和人力等资源，因此在中国要制订一部新指南，需充分考虑中国患者的实际需求，采用更加策略和实际的做法。直接采用或恰当改编国际上现有的高质量指南，可能是一种更加高效和更具有成本效果的做法。然而，国际指南也往往有其局限性，即使欧美发达国家的指南，也可能存在方法学缺陷。针

对同一疾病的指南，推荐意见也可能互相矛盾。此外，在指南主题的考虑，以及临床问题的确定方面，有可能忽视中国的国情和关注重点，如中医药。即使国际指南质量高，推荐意见一致，且与中国的临床实践相关，可能还有其他因素会影响到其在中国的实施。因此，在很多情况下，中国仍有必要制订新的针对中国患者和人群、符合中国国情的高质量循证指南。



新华社发 徐骏作

中外指南制订剑指 8 大差异

1 指南选题和临床问题优先性的差异 不同国家的疾病负担不同，关注的指南主题和临床问题也不同。中国指南制订者在选题的优先性方面，可能与其他国家存在差异。如 2016 年 1 月，中国政府全面实施两孩政策。调查显示，城市符合该政策的育龄女性中近 70% 年龄 > 35 岁，其中 25%~40% 有生育第二个孩子的意愿。然而，研究证实超过 35 岁的女性有着更低的生育力和更高的流产率，辅助生殖成为不少高龄女性的选择之一。高龄女性辅助生殖的诊断和治疗问题在其他国家并不突出，也没有直接相关的指南，因此中国有必要制订一部该领域的新指南。

2 诊断标准的差异 如 WHO 将成人超重定义为体质指数（BMI） $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ，将成人肥胖定义为 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 。但是，该诊断阈值低估了中国肥胖的发生率。一项基于 239 972 例中国成人的调查发现，当 BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 时中国人的高血压、2 型糖尿病和血脂异常发生的风险将显著升高。基于此，中国超重和肥胖防控指南当中，将 BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 定义为超重，将 BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 定义为肥胖。

3 药物的剂量和疗程的差异 国外指南中对药物剂量和疗程的推荐并不一定适用于中国的患者。如美国和欧洲指南均推荐有溶栓指征的急性肺血栓栓塞症患者，使用重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）100 mg 持续输注 2h 方案（100 mg/2h）。然而，来自中国本土高质量的临床研究证据显示，对于中国的患者，50 mg 持续输注 2h 方案（50 mg/2h）不仅疗效与 100 mg/2h 方案相似，而且安全性更好。

4 药物不良反应的差异 某些药物对于中国患者而言，其不良反应发生率可能高于西方国家。2017 年英国的指南推荐别嘌醇作为降尿酸治疗的一线用药，因为其安全、有效、价格低廉。然而，2016 中国痛风诊疗指南却将其推荐强度定为弱而非强。原因是别嘌醇可能导致的严重超敏反应与汉族人携带的人类白细胞抗原基因 HLA-B*58:01 相关。汉族人携带该基因的比例高达 6%~12%，而高加索人则不到 2%。考虑到中国绝大多数医院尚不能开展该基因的检测，所以指南小组将其推荐强度降为弱。

5 偏好与价值观的差异 由于不同的环境和文化背景，中国患者的偏好和价值观可能与其他国家有所差异。如针灸在中国被广泛应用于治疗多种疾病，对于单纯性肥胖的患者，中国指南在进行了患者偏好与价值观调查的基础上，推荐进行针灸治疗。而美国指南则推荐进行药物治疗联合生活方式的调整。

6 医药市场和利润的差异 部分基本药物目录里面的药物近年来在中国越来越难买得到，原因之一是因为其价格过低，医药企业缺乏生产和销售的动力。如 2012 年美国指南推荐丙磺舒作为降尿酸的一线治疗药物，然而在中国，因为其低廉的价格，药厂生产的越来越少，风湿科医生也越来越少使用。所以，丙磺舒仅在 2004 年中国痛风指南中出现，更新后的 2011 版和 2016 版的指南均未再涉及和推荐该药。

7 卫生政策（如医疗保险覆盖和医疗资源分配）的差异 对于同一疾病的相同治疗药物，不同的医保政策可能导致不同的推荐意见。如美国指南推荐非布司他作为降尿酸药物的首选，每人每天 80 mg，治疗 1 年的费用为 500 美元。而这一花费在中国达 2 500 美元（约合人民币 16 500 元）。考虑到昂贵的价格，以及非布司他尚未纳入中国的医保，所以 2016 中国痛风诊疗指南小组将其列为弱而非强推荐。

8 药品、医疗器械上市审批的差异 2017 年英国痛风诊疗指南推荐苯溴马隆用于降尿酸治疗。但美国指南却未推荐该药。事实上，苯溴马隆没有在美国上市，原因是 FDA 认为其可能会导致严重的肝损害。CFDA 于 2000 年批准苯溴马隆上市，2016 年中国痛风诊疗指南小组在平衡其获益、风险和成本后，将苯溴马隆列为跟别嘌醇、非布司他同样等级的推荐，2017 年苯溴马隆的中国市场占有率已超过非布司他和别嘌醇，一方面是因为相对于别嘌醇，苯溴马隆不会引起严重的超敏反应，另一方面相对于非布司他，其价格更实惠。

与此相对，某些兼具安全性和有效性的药物，在欧美指南得到强推荐，但由于在中国尚未获得批准，所以无法在临床上广泛使用。如 2015 欧洲心脏病学会和欧洲呼吸学会联合制订的肺动脉高压指南中，强推荐利奥西呱（riociquat）和马西替坦（macitentan）两种药物，但因并未在中国上市，所以也未能在指南中得到推荐。

结语

综上，在中国，成功制订、改编和实施指南，取决于多重因素的影响，包括本土高质量的临床研究证据、严谨的指南制订方法、规范和高效的制订流程、充分的资源保障、严格的质控、广泛的传播、各级医疗机构对指南的落实以及指南实施后的评价与反馈。虽然对于中国的医疗保健事业而言指南并不是解决所有问题的灵丹妙药，然而毋庸置疑的是，制订和实施符合本国实际的高质量循证指南，却是帮助中国患者和医务人员战胜疾病最有效的武器。