

消化系统疾病 循证治疗

Evidence-based Treatment of
Digestive Disease

主编 董卫国



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

消化系统疾病 循证治疗

Evidence-based Treatment of
Digestive Disease

主 编 董卫国

副主编 吕晓光 施华秀

编 委 (按姓氏笔画排序)

- | | |
|--------------------|------------------|
| 王 静 (武汉大学人民医院) | 宋 佳 (武汉大学人民医院) |
| 王 璐 (武汉大学人民医院) | 张 玉 (滕州市中心人民医院) |
| 田 珍 (荆门市第一人民医院) | 张 锦 (武汉大学人民医院) |
| 吕晓光 (武汉大学人民医院) | 张建新 (武汉大学人民医院) |
| 朱文倩 (武汉大学人民医院) | 范 楷 (广州军区武汉总医院) |
| 朱俊勇 (武汉大学人民医院) | 林丹丹 (武汉大学人民医院) |
| 华 影 (郑州大学第三附属医院) | 季梦遥 (武汉大学人民医院) |
| 刘 娜 (武汉大学人民医院) | 施华秀 (厦门大学附属中山医院) |
| 刘 蒙 (武汉市第三医院) | 姚 萍 (武汉大学人民医院) |
| 刘启胜 (咸宁市中心医院) | 郭绪峰 (武汉大学人民医院) |
| 关 超 (武汉大学人民医院) | 彭秀兰 (武汉大学人民医院) |
| 许 昱 (武汉大学人民医院) | 董卫国 (武汉大学人民医院) |
| 杨子荣 (武汉大学人民医院) | 雷晓斐 (武汉大学人民医院) |
| 吴 娜 (河北北方学院附属第一医院) | 廖 斐 (武汉大学人民医院) |
| 吴建红 (武汉市医疗救治中心) | 谭小平 (荆州市第一人民医院) |

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

消化系统疾病循证治疗/董卫国主编. —北京:
人民卫生出版社, 2011. 10
ISBN 978-7-117-14738-5

I. ①消… II. ①董… III. ①消化系统疾病-诊疗
IV. ①R57

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 171697 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

消化系统疾病循证治疗

主 编: 董卫国
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷: 北京人卫印刷厂 (宏达)
经 销: 新华书店
开 本: 889×1194 1/16 印张: 33
字 数: 1068 千字
版 次: 2011 年 10 月第 1 版 2011 年 10 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-14738-5/R · 14739
定 价: 79.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言

循证医学(evidence-based medicine,EBM)是近年来形成和发展、派生于流行病学的一门新兴学科。循证医学的诞生被认为是医学发展史上的一个里程碑。循证医学强调“遵循最佳证据进行治疗”的理念,并为检索、甄别证据提供了系统和科学的方法。循证临床实践(evidence-based clinical practice,EBCP)是运用循证医学理论,参考最佳证据,结合临床医师技能,同时考虑患者价值观和个人意愿而制订出最佳诊疗方案的一种新的临床实践方法。

《消化系统疾病循证治疗》一书正是运用循证医学理论对 53 种不同的消化系统疾病在诊断和治疗等方面进行最佳临床证据检索、评价,并结合医师临床技能和患者意愿对每一种疾病给出诊疗推荐意见。同时本书介绍了循证临床实践的基本概念、方法,GRADE 系统以及临床经济学评价在循证临床实践中的应用。另外,本书还收集和精选出目前国内外最新消化系统疾病临床诊疗指南,以方便临床医师临床决策时查阅。本书是目前国内第一本较全面运用循证医学理论对消化系统疾病进行循证诊疗方案推荐的参考书,不但应用最新的证据评价系统 GRADE,使证据评价更为科学,临床决策更加简便、准确,而且在临床决策中引入了临床经济学评价,这些都成为本书特色和亮点。本书条理清晰,内容丰富、科学性和实用性强,可供消化内科及相关领域临床医师在临床实践中参考。

本书在编写过程中得到了四川大学吴泰相教授和兰州大学陈耀龙老师的热情指导,在此一并表示衷心感谢!编写过程中虽然我们做了诸多努力,但由于循证医学是一门新兴学科,循证临床实践在我国刚刚起步,运用循证医学理论较全面地对消化系统疾病诊疗进行阐述也是一种尝试,因现代医药发展迅猛,诊疗手段不断更新,而且患者个体存在差异,加之我们学识水平有限,书中不足之处,恳请同道批评指正!

董卫国

2011 年 6 月于武汉大学人民医院都司湖畔

目 录

第 一 部 分

第一章 循证临床实践概述	3
第一节 循证临床实践基本概念	3
第二节 循证临床实践基本要素	4
第三节 循证临床实践的方法和步骤	5
第二章 GRADE 在循证临床实践中的应用	7
第一节 GRADE 基本概念	7
第二节 GRADE 主要特点	8
第三节 GRADE 证据分级和推荐强度	9
第三章 临床经济学评价在循证临床实践中的应用	12
第一节 临床经济学评价基本概念	12
第二节 临床经济学评价基本方法	12
第三节 临床经济学评价在循证临床实践中的应用	16

第 二 部 分

第四章 食管相关疾病循证治疗	21
反流性咽喉炎的循证治疗	21
初诊胃食管反流性疾病的循证治疗	28
贲门失弛缓症的循证治疗	34
食管良性狭窄的循证治疗	41
Barrett 食管的循证治疗	45
食管中段癌的循证治疗	51
第五章 胃相关疾病循证治疗	60
慢性萎缩性胃炎伴不典型增生的循证治疗	60
非甾体类抗炎药相关性溃疡的循证治疗	66
老年消化性溃疡的循证治疗	72
脑卒中后应激性溃疡的循证治疗	78
胃溃疡合并上消化道出血的循证治疗	83
胃 MALT 淋巴瘤的循证治疗	90
胃泌素瘤的循证治疗	97

胃肠道间质瘤的循证治疗·····	103
早期胃癌的循证治疗·····	109
进展期胃癌的循证治疗·····	115
第六章 肠道相关疾病循证治疗·····	123
溃疡性结肠炎的循证治疗·····	123
克罗恩病的循证治疗·····	135
初诊肠易激综合征的循证治疗·····	141
腹泻型肠易激综合征的循证治疗·····	147
功能性消化不良的循证治疗·····	153
慢性便秘的循证治疗·····	159
急性肠系膜缺血的循证治疗·····	165
结肠癌的循证治疗·····	172
低位直肠癌的循证治疗·····	184
第七章 肝、胆、胰腺相关疾病循证治疗·····	195
药物性肝损害的循证治疗·····	195
肝脏多发囊肿的循证治疗·····	199
非酒精性脂肪性肝病的循证治疗·····	204
初诊酒精性肝病的循证治疗·····	210
妊娠期急性脂肪肝的循证治疗·····	220
慢性乙型病毒性肝炎的循证治疗·····	226
慢性丙型病毒性肝炎的循证治疗·····	234
自身免疫性肝炎的循证治疗·····	240
原发性硬化性胆管炎的循证治疗·····	244
原发性胆汁性肝硬化的循证治疗·····	251
乙型病毒性肝炎肝硬化代偿期的循证治疗·····	256
日本血吸虫性肝硬化的循证治疗·····	263
肝硬化食管静脉曲张出血的循证治疗·····	269
乙型病毒性肝炎相关性急性肝衰竭的循证治疗·····	275
晚期原发性肝癌的循证治疗·····	280
肝豆状核变性的循证治疗·····	287
肝硬化顽固性腹水的循证治疗·····	291
肝性脑病的循证治疗·····	297
肝肾综合征的循证治疗·····	302
胆囊切除术后并胆总管结石的循证治疗·····	307
晚期胆管癌的循证治疗·····	314
急性胰腺炎的循证治疗·····	319
慢性胰腺炎的循证治疗·····	329
原发性胰腺癌的循证治疗·····	335
第八章 其他消化系统疾病循证治疗·····	341
Hp 阳性患者首次根除失败后的循证再治疗·····	341

不明原因消化道出血的循证治疗·····	347
急性有机磷中毒的循证治疗·····	354
经皮内镜胃造瘘的循证治疗·····	361

第 三 部 分

American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease ·····	371
Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ·····	386
中国慢性胃炎共识意见·····	390
胃癌预防亚太地区共识指南·····	397
2010 年世界胃肠病学组织关于炎症性肠病诊断和治疗的实践指南 ·····	409
中国消化不良诊治指南·····	424
中国慢性便秘的诊治指南·····	428
Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment ·····	432
酒精性肝病诊疗指南·····	438
慢性乙型肝炎防治指南·····	442
Primary Biliary Cirrhosis ·····	455
肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治共识·····	470
Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: Consensus statements ·····	478
中国急性胰腺炎诊治指南·····	486
第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告·····	490
急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南·····	495
内镜下逆行胆胰管造影术(ERCP) 诊治指南 ·····	500
主要术语索引·····	517

消化系统疾病循证治疗

Evidence-based Treatment of
Digestive Disease

第一部分

第一节 循证临床实践基本概念

一、循证医学起源

循证医学是一门近年来在临床医学领域发展迅速的新兴学科,其核心思想为:任何对患者医疗作出的临床决策都要根据当前最佳的临床研究证据。与传统临床实践模式中以医师个人经验、教科书等作为诊疗的依据不同,循证医学注重医师自身临床技能与当前最佳临床证据的有机结合,用于指导相关临床决策。

追溯循证医学发展史,其进程可分为“种子期—萌芽期—成长期—成型期”4个阶段:

(一) 种子期

循证的思想理论可追溯到《圣经》,体现在宗教信念上。《圣经》上记载, Daniel 将包括自己在内的 4 名战士作为试验对象,每天只食用水和蔬菜,10 天后与正常战士对比,发现试验组的战士身体更为健康。然而这一时期循证思想并没有广泛应用于医学领域。

(二) 萌芽期

文艺复兴时期,外科学的发展极大地促进了医学发展,使人们有了循证医学的意识,但是当时的教育条件与社会发展没有促进循证医学的发展。1747 年,苏格兰航海外科医师 Lind 首次进行“坏血病”治疗对照试验,比较了应用橘子、柠檬及其他干预治疗的疗效。1816 年 Alexander Hamilton 首次报道爱丁堡的一项大型对照试验,评价放血疗法的效果,这是采用交替法产生对照组的最早记载之一。此时的循证医学研究只是单纯的观察性研究,既没有大样本采集,也没有严谨、科学的方案。但是通过客观的研究结果来证明临床疗效的研究方法正逐步为人们接受,并开始应用于医学研究。

(三) 成长期

这一时期可从 19 世纪末延续到 20 世纪 70 年代。Codman 提出了简单但具革命性的循证理念——“最终结果”。他认为应对医院的每一位住院患者进行长期追踪观察,以明确治疗是否有效,并找到相关原因,总结经验,从而改进以后的治疗措施。随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、队列研究(cohort study)等流行病学研究方法的广泛应用导致循证“证据”产生。临床证据的出现为循证医学的发展奠定了基础。

(四) 成型期

1992 年, Sackett 教授提出循证医学这一概念,并于 1996 年正式定义为“正确明智地应用现有的最佳临床研究证据对每一个患者作出相应治疗措施”。1992 年,第一个循证医学研究机构 Cochrane 循证医学中心在英国牛津成立。1993 年国际循证医学研究组织 Cochrane 协作网(the Cochrane Collaboration)正式成立。随后地区循证医学中心相继成立,如 EAST, the Society of Critical Care Medicine, Infectious Disease Society of America 等。循证医学学科的成立以及相关研究机构的建立极大地促进了循证医学的发展。

中国循证的哲学思想可追溯到宋朝时期。《本草图经》中记载:为评估人参的疗效,用两人进行试验,其

中一人服用人参,而后发现服用人参的人比未服用的人更不易发生气促。我国真正意义上的现代循证医学发展始于20世纪90年代:1996年在刘鸣教授等学者努力下,中国循证医学中心/Cochrane中心正式成立;1999年我国正式成为国际Cochrane协作网的第14个成员国。在国内相关学者的努力下,循证医学逐渐被临床医师和研究人员所接受,并得到广泛应用。目前,国内已有60余种医学杂志刊登循证医学文章,越来越多的临床医师采用循证医学方法指导日常临床工作。目前中国循证医学已进入了蓬勃发展的黄金时期,这门新兴学科正在为我国的临床研究、诊疗工作作出巨大贡献。

二、循证临床实践基本概念

传统医学强调临床实践的重要性,强调在临床实践中寻找证据,并据此解决问题。传统医疗模式注重医师个人经验的积累,但是缺乏科学的临床试验方法进行验证。循证医学的出现改变了传统临床决策过程,并形成了一种独特的临床诊疗方法,即循证临床实践。其定义为:整合患者价值观、临床医师专业技能、最佳证据和临床经济学,从而制订出最佳诊疗策略。这种医疗模式的转变要求临床医师既要有寻找和获取最佳研究证据的能力,又要有相应的专业知识以及临床工作经验;既要追求最佳的治疗效果,又要考虑患者的价值观和经济承受能力,最后作出最佳的个体医疗决策。循证医学强调“根据最佳证据指导临床实践”,但应当避免绝对化。机械地搬用临床研究的结论,不考虑患者的价值观,无视医院的客观条件和本人的临床技能,直接按照“最佳证据”进行临床实践的行为是非常危险的,在临床诊疗活动中应当摒弃。

循证临床实践的出现将有利于推广经济、有效的治疗措施,淘汰昂贵、无效甚至有害的治疗方案,节约卫生资源,减轻患者经济负担,提高卫生服务质量及人民健康水平。

第二节 循证临床实践基本要素

循证临床实践是一种全新、科学的临床诊疗模式,整合了患者的价值观、临床医师的专业技能、最佳证据和临床经济学,将其结合而制订出最合适的治疗措施。临床技能、最佳证据、患者价值观以及临床经济学是循证医学临床实践的基本要素,相互依存,缺一不可,既体现了医学追求最佳疗效的原则,同时也体现了尊重患者的人文关怀,此外还符合我国民众要求减轻医疗费用的社会需求。在临床实践中,偏废上述任何一个因素都不能称为完美的临床决策。

一、临床技能

临床技能是临床实践的基本条件、循证医学的首要因素,主要包括医师临床经验,对医疗条件、患者意愿、收益等三方面进行临床决策的能力,以及良好的医患沟通能力。

二、临床证据

临床证据是循证医学最基本的特征,具有真实性、可靠性以及适用性三个特点。循证医学的核心内容是应用最佳证据解决临床问题。证据的评估方法依照研究设计的不同而改变。例如:治疗性试验的最佳证据是系统评价以及多中心随机对照试验;病因和预后的最佳证据是来自多个队列研究的系统评价及队列研究;诊断性试验主要从研究对象、设计方案、金标准试验、敏感性、特异性等指标进行评价。检索证据时若没有发现理想的最佳证据,则能够利用的证据也是当前最佳证据,对临床工作具有重要应用价值。例如:检索“肝豆状核变性患者的药物不良反应”的证据时,搜索结果只有队列研究及病例报告而没有系统评价和随机对照试验,那么对于这一临床问题而言,上述证据对临床工作依然具有指导作用,为当前可使用的最佳证据。

三、患者价值观

临床实践的最终落脚点是患者。患者的个体差异性也是循证临床实践的重要影响因素。不同患者对疾病的体验、行为习惯、价值取向、选择偏好和对风险的态度均有所不同,因此总体平均价值观的治疗方案并不

一定具体适用于每一位患者。随着医学与社会的不断进步,治愈率已不再是制订治疗方案的唯一指标,在临床决策中需要充分考虑患者的价值观和意愿。患者与临床医师的价值观可能存在差异,甚至不同患者的价值观可能相差很大。患者需要在充分了解自己病情、预后、治疗收益与风险的前提下参与临床决策。医师则应尽可能为患者提供有关治疗费用、利弊、并发症及各种治疗方案产生的后果等方面的信息。研究表明,患者越是参与临床决策,理解所获得的证据,作出的选择就越能代表自己的价值观。

四、临床经济学

虽然我国医疗卫生事业发展飞速,目前医疗资源紧缺的局面并没有得到根本改变。因此如何合理、高效利用有限卫生资源成为临床实践待解决的重要问题。临床经济学是临床医师应用经济学原理和方法评价临床诊断、治疗和康复技术的经济学效果,找出合理利用有效资源的方法,指导临床医护人员在临床实践中作出决策。临床医护人员在选择诊疗措施的同时,不仅要关注临床结果,如有效率、治愈率、特异性,更需要注意患者生活质量的提高以及所花费的医疗成本。临床经济学也成为临床实践中的重要因素。

第三节 循证临床实践的方法和步骤

循证临床实践分为5个步骤:第一步,发现和提出临床问题;第二步,检索相关的研究证据;第三步,严格评价证据;第四步,应用证据指导决策;第五步,通过实践进一步提高。

一、发现和提出临床问题

医师在临床工作中往往会遇到以下问题:某疾病的众多诊断方法中哪一种最有价值?哪一种治疗方法疗效最好,不良反应最少?哪一种因素可以影响到患者预后?仅仅凭借固有的知识体系,往往无法得到满意的答案。而循证医学“与时俱进”的核心精神要求我们必须不断更新知识,改变临床实践模式,依据最佳证据指导临床工作。

临床问题主要包括以下几个方面:①病因问题:探讨暴露因素与损害的相关性;②诊断问题:明确诊断性试验能否准确区分有病和无病状态,哪一种方法诊断价值更高,费用更低;③哪一种治疗方法疗效更好,花费更少;④患者预后如何评估。

二、检索相关的研究证据

1. 首先应明确临床问题的类型,并针对性检索最佳证据。例如:抑酸剂治疗消化性溃疡是否有效?此类治疗性问题应检索系统评价和随机对照试验等论证强度最佳的证据。
2. 根据研究类型选择恰当的数据库、期刊等。
3. 制订检索策略,依据 PICO(P, patient; I, interference; C, comparison; O, outcome) 原则将临床问题提炼为循证问题,制订恰当的检索策略。
4. 评估检索效果,平衡查全率和查准率之间的关系。必要时对检索策略进行适当调整,以免遗漏重要证据。

三、严格评价证据

医学研究由于设计、实施、统计方法、撰写等方面的差异,质量良莠不齐。如果临床医师不加辨别贸然应用于临床,将给患者和医务人员带来极大的风险。因此检索完成后,还应对证据的真实性、临床应用价值进行评估,必须保证将真实的、能够适用于本地区(医院)的证据用于指导临床事件和决策。

(一) 证据的真实性

研究证据的真实性分内在真实度与外在真实度。内在真实度越高,价值越大,其评价内容包括科研设计的科学性、诊断标准及纳入/排除标准的合理性、资料的全面性、观测方法和指标的正确性、患者的依从性等;

外在真实度越高,表示一种研究的证据具有普遍的代表性。

(二) 证据的临床应用价值

在证据真实的前提下,研究所采用的统计方法是否正确,结果是否有统计学意义,这是该研究具备临床应用价值的前提。

(三) 临床适用性

必须判断该患者的基本情况与证据中的研究对象是否吻合,如年龄、性别、病情、并发症等是否一致?该患者对所患疾病的价值观如何?本院的医疗条件如何,有无条件实施该治疗方案?患者经济条件如何,能否承受相应的经济负担?等等。综合众因素后方能考虑研究结果是否适用于指导自己的临床实践。上述问题都是临床决策者需要考虑的重要因素。

四、应用证据指导决策

获得真实可靠、有临床应用价值的证据后,临床医师需要结合自身临床经验、当地医疗条件向患者提供建议,并结合其价值观,共同进行临床决策。

五、通过实践进一步提高

完成临床实践后,医务人员需要进行后效评价。成功范例可以吸收为本地临床经验,规范治疗;疗效不佳者可以产生新的临床问题,指导科研探索解决办法,最终导致新证据产生。

循证医学的发展,导致临床实践模式发生了革命性变化。它颠覆了以往利用自身固有的知识体系指导临床工作,转变为新的医疗模式:综合最佳证据、临床经验以及患者价值观指导临床实践,并且产生具有临床应用价值的新证据。

(董卫国 吕晓光)

GRADE在循证临床实践中的应用

第一节 GRADE 基本概念

GRADE(grading of recommendations assessment, development and evaluation)即推荐分级的评价、制订与评估,是包括 WHO 在内的 19 个国家和国际组织于 2000 年共同创立的工作组,由一群有志于克服当前卫生保健分级系统缺陷的指南制订者、系统评价作者和临床流行病学专家组成,致力于制订和传播一套关于证据质量和推荐意见的评级系统。

证据是循证医学的核心。医学证据的分类、分级与推荐的标准和方法,就是帮助读者快速处理日新月异的海量信息的手段之一。证据分级评价系统的概念旨在减少在证据评价过程中可能出现的尤其是主观因素造成的偏倚,例如从个人意见、个人价值或个人利益角度出发作出非客观的证据选择。证据最佳分级评价系统非常重视研究设计,以此为标准筛选出在结论及对结论的解释上歧义较小的研究。

从 20 世纪 60 年代美国两位社会科学家 Campbell 和 Stanley 首次提出了对研究证据进行分级的思想起,一些旨在为发展证据分级评价系统的机构陆续成立。虽然这些机构在地理位置、学科领域、赞助机构等方面有所不同,但宗旨却都是为了运用证据分级评价系统评估证据的有效性或推荐方案的可信度。

为了更好更有效地预防疾病、促进健康,加拿大定期体检工作组于 1978 年制订了 CTFPHE(Canadian task force on the periodic health examination)标准。该标准是首个基于试验设计而评价证据的证据评价标准,但未将证据级别与推荐意见对应,且未考虑到样本量小和(或)质量低的 RCT、试验结果互相矛盾的 RCT、高质量的观察性研究的证据划分。基于 CTFPHE 标准的不足,各国专家们相继制订了 ACCP(American college of chest physicians)标准、AHRQ(agency for healthcare research and quality)标准、SIGN(the Scottish intercollegiate guidelines network)标准,证据分级评价系统逐渐趋于成熟和完善,但其仍局限于治疗方面,并不适用于诊断、预防等其他领域。2001 年牛津大学发布的牛津大学循证医学中心标准首次将分类的概念整合在证据分级的基础上,包括疾病的病因、危害、诊断、治疗、预后、预防、经济学分析 7 个方面。牛津标准较前述标准更具针对性和适应性,但由于过于复杂和烦琐,对初次接触循证医学的医师和医学生来说,难于理解和掌握。以上分级标准均具有针对临床、用于指南、推荐意见的强度与证据级别相对应的共同特点。但不足是标准各异、应用局限、内容复杂,在使用中不易统一。

针对当前证据的分级与推荐意见的不足,GRADE 工作组循证制订出一个国际统一的证据质量分级与推荐强度的系统,并于 2004 年正式推出。该系统突破了单从研究设计的角度考虑证据质量的局限性,它根据未来的研究是否改变使用者对目前治疗疗效评价的信心和治疗疗效改变可能性的大小将证据质量分为 4 个等级(高、中、低、极低)(表 2-1)。这是国际上第一个从使用者的角度制订的综合性证据分级及推荐强度标准的系统。该系统易于理解、方便使用,可用于制订临床医学各专业、临床护理的临床推荐意见,若能在执行

时严格按照 GRADE 系统提供的决策模式进行,将确保推荐意见符合循证理念。由于 GRADE 标准更加科学合理,过程透明,适用性强,目前包括 WHO、Cochrane 协作网等 28 个国际组织和协会已经采纳了 GRADE 标准,这已成为证据发展史上的一个里程碑事件。

表 2-1 GRADE 证据分级及推荐强度

证据水平	具 体 描 述	推荐级别
高	非常确信真实疗效接近估计疗效	强
中	对估计疗效信心一般:真实疗效有可能接近估计疗效,但也有可能差别很大	弱
低	对疗效估计的信心有限:真实疗效可能与估计疗效有很大差别	
极低	对疗效的估计几乎没什么信心:真实疗效与估计疗效可能有很大差别	

第二节 GRADE 主要特点

在医疗卫生保健决策时,医师和患者都需要权衡各种治疗方案的利弊。对治疗方案利弊的最佳估计和医疗决策者对这些利弊估计的信心均会影响医患的最终决定。对证据质量的认识不足可能导致不当的指南和推荐,从而造成对患者的伤害,因此正确认识证据的质量有助于医务工作者预防和减少这种伤害。推荐强度反映了医师对一项干预措施是否利大于弊的确定程度。干预措施的“利”包括降低病死率及发病率、提高生活质量、减少医疗资源消耗、降低医疗负担等;干预措施的“弊”包括增加病死率和发病率、降低患者生活质量或增加医疗资源消耗等。

GRADE 系统对证据质量和推荐强度的定义清楚地进行了阐述:证据质量指在多大程度上能够确信疗效评估的正确性;推荐强度指在多大程度上能够确信遵守推荐意见利大于弊。GRADE 系统将证据质量和推荐强度简单明了地整合,以方便专家、临床医师、患者、政策制定者使用。对证据质量和推荐强度明确、详尽的区分标准有助于更加透明化地使用指南和推荐。虽然很多分级系统在一定程度上都符合上述标准,但没有一个分级系统比 GRADE 系统全面。繁忙的临床医师需要的是透明、简洁和易于接受的证据摘要。GRADE 分级简化了证据摘要的制作,为临床医师的使用提供了方便。用 GRADE 方法制订的指南,明确地将证据质量和推荐强度进行了分级,能够为临床医师和患者提供最好的服务。临床一线医师或制订地方指南的医务工作者不需要重复这一由拥有更足够资源的指南制订者们已经完成的工作。

综上,与其他证据分级系统相比,GRADE 标准的特点是:①该标准对证据质量和推荐强度明确定义,即证据质量指在多大程度上能够确信疗效评估的正确性;推荐强度指在多大程度上能够确信遵守推荐意见利大于弊。②该标准统一使用“级别(GRADE)”代替“证据水平(levels of evidence)”。③该标准突破了过去主要从研究设计的角度考虑证据质量的局限性,综合考虑研究质量、研究设计、研究结果的一致性和研究证据的直接性。④从使用者而非从研究者角度制订标准,拓宽了该标准的应用范围,并随时更新。⑤根据当前可得证据的 3 种结论(肯定、否定、不确定)将推荐意见简化为强弱两级,既充分体现了循证医学立足于应用、后效评价的思想,又为其未来的发展以及可能的向其他领域拓展留下了一定的空间和接口。该标准代表了当前循证医学中对研究证据进行分类和分级的国际最高水平,其意义和影响重大。

第三节 GRADE 证据分级和推荐强度

一、GRADE 证据分级

为达到透明、简化的目标, GRADE 系统将证据质量分为四级:高质量、中等质量、低质量和极低质量。证据质量分级如下:

高质量:进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度。

中等质量:进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果。

低质量:进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变。

极低质量:任何疗效评估结果都很不确定。

二、影响证据质量的因素

在证据质量分级方法中, GRADE 系统将无严重缺陷的随机对照试验设为高质量证据,无突出优势或是有严重缺陷的观察性研究设为低质量证据,但同时将可能影响证据质量的因素列出。

(一) 可能降低证据质量的因素

1. 研究的局限性 研究的局限性包括盲法缺失、隐蔽分组缺失、未进行意向性分析、失访过多、观察到疗效就终止试验及未报道结果。

2. 结果不一致 不同研究之间差别很大的疗效评估表明各种研究中疗法的疗效确实存在差异。差异可能来自于干预措施、人群、结局指标。当不同研究的结果存在异质性但研究者未能意识到且未给出合理解释时,研究的证据质量亦降低。

3. 间接证据 间接证据有两类。第一类:如欲比较两种药物疗效时,若无对于两药直接比较的 RCT,但有同一安慰剂与两药比较的 RCT 时,便可进行两药疗效的间接比较,但与两药直接比较的随机对照试验比较,此种证据质量低。第二类:包括干预措施、人群、与其结局对照措施及相关研究中类似的因素。

4. 精确度不够 当纳入研究的观察事件和患者相对较少而致可信区间较宽时,该研究的证据质量将降低。

5. 发表偏倚 当研究中的阴性结果未发表时会减弱证据质量。比较典型的情况是公开的研究证据仅限于由企业赞助的少数试验,这时可能存在发表偏倚。

(二) 可能增加证据质量的因素

1. 效应值很大 当观察性的研究方法学严谨且显示疗效显著或非常显著且结果一致时,其证据质量将提高。

2. 可能的混杂因素会降低疗效 当研究证据显示研究结果可能存在混杂因素时,研究的证据强度将降低。

3. 剂量-效应关系 药物剂量与其效应大小之间存在明显的相关。

观察性研究一开始被划为低质量,但若某干预措施的疗效显著、证据显示其存在剂量效应关系、可能存在于各种导致疗效的显著性降低的偏倚时,可能提高观察性研究证据的等级。在随机对照试验中如果存在可能降低研究证据质量的因素,则将其降为中等质量;如在观察性研究中有增加其证据质量的因素,则将其上升为中等质量,但在观察性研究中如有降低证据质量的因素,则将其降为极低质量。

三、推荐强度

(一) 推荐强度及其表达方式

推荐强度反映对一项干预措施是否利大于弊的确定程度。干预措施的有利方面包括降低发病率和病死

率、降低医疗负担、提高患者生活质量、减少医疗资源消耗。不利方面包括增加病死率和发病率、降低患者生活质量和增加医疗资源消耗等。GRADE 系统只有两级推荐即强和弱,用“强推荐”表示他们确信干预措施利大于弊,“弱推荐”表示他们对干预措施有可能利大于弊的把握不大。GRADE 系统为方便使用,提供了首选的符号描述法表述证据质量和推荐强度,也提供了首选的数字/字母描述法供偏好数字或字母形式的机构使用(表 2-2)。

表 2-2 证据质量与推荐强度的表达方式

证据质量	表达方式	推荐强度	表达方式
高质量	⊕⊕⊕⊕ 或 A	支持使用某项干预措施的强推荐	↑↑ 或 1
中级质量	⊕⊕⊕○ 或 B	支持使用某项干预措施的弱推荐	↑? 或 2
低质量	⊕⊕○○ 或 C	反对使用某项干预措施的弱推荐	↓? 或 2
极低质量	⊕○○○ 或 D	反对使用某项干预措施的强推荐	↓↓ 或 1

1. 强推荐的含义

对患者——在这种情况下,多数患者会采纳推荐方案,只有少数不会。此时若未给予推荐,则应说明。

对临床医师——多数患者应该接受该推荐方案。

对政策制定者——该推荐方案在大多数情况下会被采纳作为政策。

2. 弱推荐的含义

对患者——在这种情况下,绝大多数患者会采纳推荐方案,但仍有不少患者不采用。

对临床医师——应该认识到不同患者有各自适合的方案,帮助每个患者作出体现患者价值观和意愿的决定。

对政策制定者——制定政策需要实质性讨论,并需要众多利益相关者参与。

(二) 影响推荐强度的因素

1. 利弊平衡 利弊之间的平衡是决定推荐强度的第一个关键因素。利弊之间差别越大,越适合强推荐;利弊之间差别越小,越适合弱推荐。

2. 证据质量 证据质量是决定推荐强度的第二个关键因素。证据质量越高就越适合强推荐;证据质量越低就越适合弱推荐。

3. 价值观和意愿 患者的价值观和意愿的不确定性或者多变性是决定推荐强度的第三个关键因素。价值观和意愿间的差异越大或不确定性越大就越适合弱推荐。

4. 费用 费用是决定推荐强度的最后一个关键因素。一项干预措施的费用越高,即消耗的医疗资源越多就越不适合强推荐。

四、GRADE 网格的应用

GRADE 网格的发明与应用在帮助指南制订委员会制订及推荐指南方面起到了积极的作用(表 2-3)。GRADE 网格将推荐涉及的 5 种可能选择简明清楚地列出,并规定至少需要 50% 的参与者认可方可推荐或反对某一干预措施,少于 20% 的参与者认可则选择替代措施;一个推荐意见被列为强推荐需要得到至少 70% 的参与者认可。在具体使用 GRADE 网格时,首先进行明确定义需要解决的临床问题,并出示其相应证据;其次对各方负责人认为的存在潜在分歧的来源进行分析评价讨论,再匿名投票;如果参与成员认为该措施“可能利大于弊”,在其相应的格子做上标记;最后将投票结果列成图表后向小组公布结果。GRADE 网格可确保所有参与者均有机会发表意见并且影响讨论结果,使评审的过程更透明,可以快速高效地解决分歧、尽早结束争论不休但毫无结果的讨论。