

中枢性性早熟临床实践指南的质量评价

郑薇薇, 郑斌, 刘茂柏^{*}(福建医科大学附属协和医院, 福州 350001)

摘要: 目的 了解中枢性性早熟临床实践指南与共识的现状, 评价和分析其质量, 为中枢性性早熟临床决策和指南共识的修订与完善提供参考。方法 计算机检索 PubMed、OVID、中国知网、万方数据库、国际指南联盟、Guidelines International Network(GIN)、National Institute for Health and Care Excellence(NICE)、Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN)、American Society of Clinical Oncology(ASCO)、American Urological Association(AUA) 等中英文数据库和相关网站; 检索时间从建库到 2021 年 5 月; 由 2 名研究人员严格按照纳入与排除标准进行文献筛选, 纳入临床实践指南。运用指南研究与评价工具 (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II, AGREE II) 评价和分析其质量, 对药物治疗推荐意见进行比较总结。结果 本研究共纳入指南 5 篇。AGREE II 质量评价结果显示, 6 个领域的平均标准化得分: 范围和目的 86.6%、参与人员 43.9%、严谨性 22.3%、清晰性 75.5%、应用性 40.0%、独立性 40.8%; 4 篇指南推荐等级为 B 级, 1 篇为 C 级。结论 中枢性性早熟临床实践指南总体方法学质量中等偏低, 应严格按照循证指南的制定标准及 AGREE II 各领域要求, 制定高质量中枢性性早熟循证临床实践指南。

关键词: 中枢性性早熟; 指南; AGREE II; 质量评价

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)01-0119-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223176

引用本文: 郑薇薇, 郑斌, 刘茂柏. 中枢性性早熟临床实践指南的质量评价[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(1): 119-125.

Quality Evaluation of Clinical Practice Guidelines for Central Precocious Puberty

ZHENG Weiwei, ZHENG Bin, LIU Maobai^{*}(Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To understand the status of clinical practice guidelines and consensus on central precocious puberty, evaluate and analyze its quality, and to provide reference for the revision and improvement of clinical decision-making and consensus on central precocious puberty. **METHODS** PubMed, OVID, CNKI, Wanfang database, International Guideline Alliance, Guidelines International Network(GIN), National Institute for Health and Care Excellence(NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN), American Society of Clinical Oncology(ASCO), American Urological Association(AUA) and other Chinese and English databases and related websites were searched with computer. The retrieval time was from the establishment of the database to May 2021. Two researchers rigorously screened the literature according to inclusion and exclusion criteria, and included clinical practice guidelines. The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II(AGREE II) was used to evaluate and analyze the quality, and the recommendations for drug therapy were compared and summarized. **RESULTS** Five guidelines were included in this study. The quality evaluation results of AGREE II showed that the average standardization scores of the six fields were 86.6% for scope and purpose, 43.9% for participants, 22.3% for rigor, 75.5% for clarity, 40.0% for application, and 40.8% for independence. Four guidelines were recommended for grade B and one was recommended for grade C. **CONCLUSION** The overall methodological quality of clinical practice guidelines for central precocious puberty is moderately to low. High-quality evidence-based clinical practice guidelines for central precocious puberty should be developed strictly in accordance with the formulation standards of evidence-based guidelines and the requirements of each domain of AGREE II.

KEYWORDS: central precocious puberty; guidelines; AGREE II; quality evaluation

中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP) 是指由于下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA) 的功能提前启动而

导致的一种常见儿科内分泌疾病, 主要表现为女孩 8 岁前、男孩 9 岁前出现内外生殖器官快速发育及第二性征提早呈现。发病率约为 0.01%~

基金项目: 福建省卫生健康科研人才培养项目 (2019-1-36)

作者简介: 郑薇薇, 女, 硕士, 主管药师
liumaobai@163.com

E-mail: 823194943@qq.com

^{*}通信作者: 刘茂柏, 男, 硕士, 主任药师

E-mail:

0.02%，女孩约为男孩的 5~10 倍^[1]。CPP 患儿由于 HPGA 的过早启动，加快了骨骼成熟，使骨龄大于实际年龄而骨骺提前愈合，最终导致患儿的成年身高受影响，同时出现一系列心理问题以及早恋、怀孕等异常的社会行为^[2]。近年来，随着各国儿童青春期提前发育的趋势越来越明显，人们对 CPP 的治疗愈发重视^[1]。

临床实践指南是针对特定临床问题，基于系统评价形成的证据，对各种备选干预措施进行全面的利弊平衡分析后，提出的最优指导意见^[3]；是连接复杂科研成果与临床医疗实践之间的桥梁。然而，只有高质量的指南才能为临床医师、患者及其他利益相关者提供可靠的决策依据^[4]，因此评价其质量具有重要意义。

目前，世界各国、各学术组织针对 CPP 制定了多个相关指南，为更好地了解 CPP 临床实践指南的现状 & 质量，规范 CPP 的诊断和治疗，本研究采用目前国际公认的指南研究与评价工具 (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II, AGREE II)^[5] 对 CPP 指南进行质量评价，并对指南中儿童 CPP 治疗的主要推荐意见进行整合及分析，为临床决策和医疗实践提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 制定纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①指南类型为 CPP 的诊断和治疗临床实践指南或共识，可获得全文完整版；②对已修订/更新的指南或共识，选择最新版指南或共识纳入；③干预措施包括药物治疗；④语种为中文或英文。

1.1.2 排除标准 ①国外指南的翻译版以及同一机构制定的旧版指南；②非完整版指南，如指南的执行摘要、技术报告等；③多个机构重复发表的指南；④指南的解读、综述等非原始指南。

1.2 制定文献检索策略

计算机检索 PubMed、OVID、中国知网、万方数据库、国际指南联盟、Guidelines International Network(GIN)、National Institute for Health and Care Excellence(NICE)、Scottish Intercollegiate Guidelines Network(SIGN)、American Society of Clinical Oncology(ASCO)、American Urological Association(AUA) 等中英文数据库和相关网站；检索时间从建库到 2021 年 5 月；采用主题词与自由词相结合的方式检索，英文检索词包括

“centralprecociouspuberty” “precocious” “puberty-guidelines” “ practice guidelines” “ guide” “consensus” “common understanding” “common view” “shared understanding” 等，中文检索词包括：“中枢性性早熟” “性早熟” “指南” “实践指南” “共识” 等。以 Pubmed 检索式为例，见表 1。

表 1 Pubmed 文献检索策略
Tab. 1 PubMed literature retrieval strategy

检索步骤	检索策略
#1	Search "Puberty, Precocious"[Mesh]
#2	Search: (((((((((((((((((((((((((((((((Precocious Puberties) OR (Puberties, Precocious)) OR (Pubertas Praecox)) OR (Praecox, Pubertas)) OR (Precocious Puberty)) OR (Precocious Puberty, Central)) OR (Central Precocious Puberties)) OR (Central Precocious Puberty)) OR (Precocious Puberties, Central)) OR (Puberties, Central Precocious)) OR (Puberty, Central Precocious)) OR (Sexual Precocity)) OR (Precocities, Sexual)) OR (Precocity, Sexual)) OR (Sexual Precocities)) OR (Idiopathic Sexual Precocity)) OR (Idiopathic Sexual Precocities)) OR (Precocities, Idiopathic Sexual)) OR (Precocity, Idiopathic Sexual)) OR (Sexual Precocities, Idiopathic)) OR (Sexual Precocity, Idiopathic)) OR (Familial Precocious Puberty)) OR (Familial Precocious Puberties)) OR (Precocious Puberties, Familial)) OR (Precocious Puberty, Familial)) OR (Puberties, Familial Precocious)) OR (Puberty, Familial Precocious)) OR (Precocious Puberty, Male-Limited)) OR (Male-Limited Precocious Puberties)) OR (Male-Limited Precocious Puberty)) OR (Precocious Puberties, Male-Limited)) OR (Puberties, Male-Limited Precocious)) OR (Puberty, Male-Limited Precocious)) OR (Precocious Puberty, Male Limited)) OR (Testotoxicosis)
#3	#1 OR #2
#4	(((Practice Guidelines as Topic[Mesh Terms] OR Practice Guideline[Pubilcation Type]OR Guideline[Pubilcation Type]) OR (guide)) OR (consensus)) OR (common understanding)) OR (common view)) OR (shared understanding)
#5	#3 AND #4

1.3 指南筛选与资料提取

由 2 位研究者分别独立参照纳入标准进行指南检索。经人工筛查、阅读题目与指南网及相关机构网提供的相关信息，选择与本研究相关的指南下载。对文献数据库检索出的文献，通过导出题录，经 EndnoteX 7.8 查重，删除重复指南或共识，先后阅读题目与文献摘要，下载符合本研需求的指南或共识。对已下载的指南进行查阅，浏览全文，确定是否有重复、是否符合纳入与排除标准，最终确定入选指南或共识。然后提取信

息，交叉核对，对不一致意见，讨论解决，必要时交由第三方决定。提取内容：国家或国际组织、更新时间(版次)、发布机构、研究方法、证据是否分级等。

1.4 指南质量评价

由 2 位研究者运用 AGREE II 对指南进行评价，AGREE II 是国际公认的评价指南质量的重要工具。该工具包括 6 个与质量有关的领域(含 23 个评价条目)和 2 个总体评价条目；每个领域针对指南质量评价的一个特定问题，即指南的适用范围与目的(3 个条目)；利益相关人员是否参与(3 个条目)；指南制订的严谨性(8 个条目)；推荐意见表述是否清晰(3 个条目)；指南的可行性(4 个条目)和指南编写独立性(2 个条目)。2 个全面评价条目包括对指南质量的全面评估和对指南的推荐意见。AGREE II 针对每一个条目都设计了用户指南，帮助使用者更好地理解这些条目和其中的概念^[5]。

AGREE II 的所有条目均按下列 7 分等级量表进行评分^[5-6]，每个条目的可能得分从 1 分到 7 分：

1 分(很不同意)：如果指南没有与 AGREE II 条目相关的信息或者报道的概念非常差，则为 1 分；

2~6 分：条目报道不能满足全部标准或条件，则根据不同情况给予 2~6 分。分值分配取决于报道的完整性和质量；

7 分(很同意)：如果报道的质量很高，满足用户手册要求的所有标准和条件，则为 7 分。

2 位评价者分歧较大的评价结果交由第三方进行最终评价。

各领域标准化百分比得分=[(该领域实际得分-该领域最小可能得分)/(该领域最大可能得分-最小可能得分)]×100%，得分越高，说明指南或共识在该领域的方法学质量越高。

该领域最小可能得分=1(很不同意)×该领域条目数×评价者数量。

该领域最大可能分值=7(很同意)×该领域条目数×评价者数量。

指南的全面评价有 2 个条目，即需要全面考虑评价过的所有领域条目，对指南的整体质量做出准确的综合判断，并明确最终是否推荐使用该指南。结合指南各领域的得分情况及综合评价的结果，可将指南的推荐分为 3 级，即 A 级(推

荐)、B 级(不同程度修改完善后推荐)、C 级(不推荐)^[7]。具体推荐分级内容见表 2。

1.5 依据循证指南对 CPP 治疗进行用药推荐

分析纳入的循证临床实践指南对 CPP 治疗推荐意见及其证据依据，比较各指南推荐的治疗方案差异。根据循证指南对治疗药物的推荐等级推荐 CPP 治疗用药。

表 2 指南推荐分级
Tab. 2 Recommended levels of guidelines

分级	分级标准及说明	推荐意见
A 级	指南 6 个领域得分均≥60%，为高质量指南，可直接推荐	推荐
B 级	得分≥30%领域数≥3 个，有得分<60%的领域，需不同程度修改完善	修改完善后推荐
C 级	得分<30%领域数≥3 个，指南制定方法较差或证据质量差，暂不推荐	不推荐

1.6 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件对指南评价结果进行一致性检验。2 位研究者利用 AGREE II 评价的 6 个领域 23 个条目以及指南总体质量评价结果的一致性检验，采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)检测评价者内和评价者间的可靠性，ICC 值为 0~1 之间。若 ICC≥0.75，提示一致性好；若 0.4≤ICC<0.75，提示一致性一般；若 ICC 值<0.4，提示一致性较差^[8]。

2 结果

2.1 文献检索结果

经检索数据库及相关指南网站共获得 365 篇文献。利用 EndNote 软件去除重复文献 89 篇；阅读标题和摘要，剔除不符合纳入要求的文献 243 篇；阅读全文复筛，排除 31 篇，最终共纳入 5 篇 CPP 诊疗指南。2 篇英文指南，3 篇中文指南。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入指南的基本特征

共纳入 5 篇 CPP 临床实践指南，涵盖 3 个国家，包括中国、美国、希腊。指南内容涉及 CPP 的筛查、诊断、治疗及疗效监测等方面。这 5 篇指南均未进行全面的证据质量分级，其中 1 篇指南无参考文献。纳入指南与共识的基本信息见表 3。

2.3 指南质量评价结果

2.3.1 评价员一致性检验结果 2 名评价员使用 AGREE II 对 5 篇指南评价结果的 ICC 值为 0.972~0.991，均>0.75，F 检验结果 P<0.05，表明 2 名评

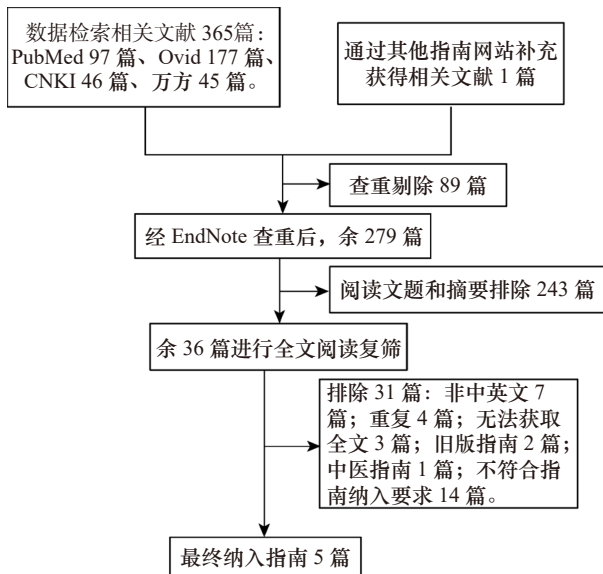


图 1 指南筛选流程图

Fig. 1 Guidelines filtering flowchart

表 3 纳入指南基本特征

Tab. 3 Basic features of inclusion guidelines

编号	指南名称	年份	发表机构	国家	文献数量	是否资助	证据是否分级
1	中枢性性早熟诊断与治疗共识 ^[1]	2015	中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组	中国	37	是	无
2	女性性早熟的诊治共识 ^[9]	2018	中华预防医学会妇女保健分会青春期学组	中国	13	否	无
3	性早熟诊疗指南(试行) ^[10]	2010	中华人民共和国卫生部	中国	-	否	无
4	A Pediatrician's Guide to Central Precocious Puberty ^[11]	2014	个人	美国	47	是	无
5	Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children: Update by an International Consortium ^[12]	2019	个人	美国/希腊	163	否	无

价员对条目的理解及评价结果一致性较好。结果见表 4。

2.3.2 AGREE II 各领域得分情况及指南质量总体评价 在 AGREE II 的 6 个领域中，“范围和目的”“清晰性”这 2 个领域平均得分 $\geq 60\%$ ；而“参与人员”“应用性”和“独立性”3 个领域得分相对较低；得分最低的是“严谨性”领域，平

表 4 ICC 一致性检验结果

Tab. 4 ICC consistency test results

指南编号	ICC	95%CI	P值
1 ^[1]	0.985	(0.965, 0.994)	<0.000 1
2 ^[9]	0.988	(0.973, 0.995)	<0.000 1
3 ^[10]	0.991	(0.979, 0.996)	<0.000 1
4 ^[11]	0.981	(0.955, 0.992)	<0.000 1
5 ^[12]	0.972	(0.933, 0.988)	<0.000 1

均分为 22.3%。5 篇指南各领域具体得分情况见表 5。

表 5 CPP 指南的 AGREE II 评价结果

Tab. 5 AGREE II evaluation results of CPP guidelines

指南编号	各领域标准化得分/%						得分 $\geq 60\%$ 领域(n)	得分 $\leq 30\%$ 领域(n)	推荐等级
	范围和目的	参与人员	严谨性	清晰性	应用性	独立性			
1 ^[1]	91.6	55.6	20.8	69.4	31.3	20.8	2	2	B
2 ^[9]	88.9	30.6	6.3	77.8	39.6	0	2	2	B
3 ^[10]	91.6	30.6	5.2	72.2	25.0	20.8	2	3	C
4 ^[11]	72.2	50.0	26.0	75.0	50.0	62.5	3	1	B
5 ^[12]	88.9	52.8	53.1	83.3	54.2	100.0	3	0	B
均数	86.6	43.9	22.3	75.5	40.0	40.8	-	-	-

2.3.2.1 范围和目的 该领域得分为 72.2%~91.6%，平均得分为 86.6%，是得分最高的领域，各指南与共识在该领域得分较一致，均对总目的、涵盖的卫生问题及适用人群(患者、公众等)进行了较为清晰明确的描述。

2.3.2.2 参与人员 该领域得分为 30.6%~55.6%，平均得分为 43.9%，主要考察指南制订小组是否包括了所有相关专业人员、是否收集目标人群的观点和意愿、是否明确规定指南的使用者。3 篇^[1, 11-12]得分 $>50\%$ ，除了 1 篇^[10]没有描述指南制订小组成员相关信息，其他指南都详细地说明了制作小组成员的姓名、工作单位及适用人群，但制作小组成员的研究领域、相关职责和工作内容等信息需要进一步完善。5 篇指南^[1, 9-12]皆未收集目标人群观点和意愿，指南制定的过程若有患者参与，则有利于指南意见的推行以及增强指南的全面性^[5]。

2.3.2.3 严谨性 该领域得分为 5.2%~53.1%，平均得分为 22.3%，是得分最低的领域，主要涉及证据的检索、筛选、分析，推荐意见的形成方法，指南外部评审和更新等内容。各指南在该领域的得分普遍较低，都未给出收集证据时完整的检索策略、纳排标准和指南更新计划，除 1 篇^[12]明确

提到指南在发布前经过外部专家评审,其余4篇^[1,9-11]均未提及外部评审的情况。

其中有2篇指南^[9-10]在严谨性领域得分<10%,未提供证据来源、推荐意见的形成、指南更新等严谨性领域的相关信息,制定推荐意见时也未提供数据阐述不良反应和风险。

仅有1篇^[12]指南在严谨性领域得分>50%,该指南对各章节引用的文献采用证据水平(levels of evidence, LoE)进行分级,大多数文献引用的LoE分为1级(同质随机对照试验)、2级(meta分析或异质性前瞻性试验)、3级(病例对照研究和回顾性队列)、4级(不受控制的队列和案例研究)和5级(专家意见、案例报道和个人观察)^[7],最终取LoE均值对各章节总体质量和建议的强度进行分级。

2.3.2.4 清晰性 该领域得分为69.4%~83.3%,平均得分75.5%,是得分较高的领域,要求指南推荐意见的表述应清晰明确且容易识别,应对每条推荐的适用人群及其临床状态进行说明。除2篇指南^[1,10]的推荐意见不易识别外,其余指南的重要推荐意见均采用表格、流程图、加粗和下划线等形式表现,明确列出不同的卫生问题,表述清晰不含糊,但各指南在形成推荐意见证据支持方面仍然欠缺。

2.3.2.5 应用性 该领域得分为25.0%~54.2%,平均得分40.0%,是得分较低的领域,各指南^[1,9-12]仅在监督或审计标准方面进行了阐述,未考虑推荐意见应用时潜在的经济效应,未提供推荐意见实施的配套工具,不利于指南的使用和推广。

2.3.2.6 独立性 该领域得分为0~100.0%,平均得分40.8%,指南^[9,12]间得分差距较大。4篇指南^[1,10-12]明确指出赞助机构资助情况,1篇^[10]未提及赞助机构信息;2篇^[11-12]明确声明制定小组成员之间无利益冲突,其余3篇^[1,9-10]均未披露或未声明利益冲突情况。

2.3.2.7 指南的总体评价 5篇指南中4篇^[1,9,11-12]推荐等级为B级(修改完善后推荐),1篇^[10]为C级(不推荐)。其中,得分较高的领域是“范围与目的”和“清晰性”,能够较好地达到该领域的要求;“严谨性”领域得分最低,距离AGREE II的条目要求还有较大差距,指南制定过程的方法学质量有待进一步提高;“参与人员”“应用性”和“独立性”这3个领域平均分≥30%,指南

制定小组成员的信息和工作任务有待完善,同时应多考虑指南实施过程中适合监测的指标,提高指南的可实施性,对资助机构是否影响指南观点和制定小组成员间的利益冲突两方面进一步细致阐述。

2.3.3 纳入指南的药物治疗推荐意见 对纳入指南的药物治疗推荐意见进行汇总分析,比较异同,各指南共识的治疗药物推荐意见见表6。

表6 纳入CPP指南的药物治疗推荐意见
Tab. 6 Recommendations for drug therapy included in CPP guidelines

指南编号	药物治疗推荐意见
1 ^[1]	①GnRHa; ②GnRHa+rhGH(目前不建议常规联合治疗,对预测成年身高严重受损者可考虑应用rhGH,但需密切监测); ③GnRHa拮抗剂(仍在开发研究中); ④观察未治疗
2 ^[9]	①GnRHa(与生长激素联合使用效果更显著); ②大剂量性激素的治疗; ③钙剂和维生素D的补充; ④观察未治疗
3 ^[10]	①GnRHa; ②GnRHa+rhGH(不推荐常规联合应用,尤其女童骨龄>12岁,男童骨龄>14岁); ③观察未治疗
4 ^[11]	①GnRHa; ②观察未治疗
5 ^[12]	①GnRHa; ②GnRHa+rhGH(适用于初始治疗身高<140 cm和预测成年身高远小于遗传靶身高的儿童); ③观察未治疗

注: GnRHa-促性腺激素释放激素类似物, rhGH-重组人生长激素。
Note: GnRHa-gonadotropin releasing hormone analogs, rhGH-recombinant human growth hormone.

综合5篇指南^[1,9-12]给出的药物治疗意见,主要有3种治疗方案,分别是GnRHa、GnRHa联合重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)、观察未治疗。国内外指南一致推荐使用GnRHa治疗CPP患儿,不建议常规联合rhGH(因尚缺乏大样本长期对照临床研究资料)。其中,中国2015年发布的共识^[1]建议在密切监测下,对预测成年身高严重受损的患儿可考虑应用rhGH; 2010年卫生部发表的指南^[10]不推荐骨龄>12岁的女童和骨龄>14岁的男童常规联合应用rhGH; 来自美国个人于2019年发表的1篇指南^[12]建议青春期末初始治疗身高<140 cm和预测成年身高远小于遗传靶身高的儿童考虑应用rhGH。5篇指南^[1,9-12]均提出并非所有CPP患儿均需要GnRHa,对于慢进展型性早熟(骨龄进展不超过年龄进展)以及骨龄虽然提前,但生长速率亦高于正常,预测成人身高无明显受损的CPP患儿,则不需立即治疗,应定期复查和评估。

综合国内外指南,可供选择的GnRHa药品目前主要有曲普瑞林、亮丙瑞林和组氨瑞林等几种药物,它们的规格、作用时间、给药途径等各

不相同, 见表 7。国内应用最多的 GnRHa 主要是 3.75 mg 的亮丙瑞林和曲普瑞林的 1 月缓释制剂。2020 年亮丙瑞林 3 月缓释制剂在中国获批用于治疗 CPP, 与其他 1 月缓释药物比较, 可减少患者就诊次数, 提高患儿及其家属的便利性。

表 7 促性腺激素释放激素类似物相关药品的特性
Tab. 7 Characteristics of gonadotropin-releasing hormone agonist analogs drug

药品	作用时间	规格/mg	给药途径
曲普瑞林	1个月	3.75/11.25	肌注/皮下
	6个月	22.5	肌注/皮下
亮丙瑞林	1个月	1.88/3.75/7.5/11.25/15	肌注/皮下
	3个月	11.25/30	肌注/皮下
组氨瑞林	12个月	50	植入

3 讨论

3.1 指南的基本情况

儿童 CPP 情况不断加剧, 只有制订高质量的临床实践指南才能指导儿科医师更好地为 CPP 儿童提供健康服务。目前, CPP 的临床实践指南还较少, 笔者检索国内外数据库及指南网站, 最终符合纳入条件的指南仅为 5 篇。仅有 1 篇共识^[9]的研究对象限定为女童, 其余指南未限制患儿性别。纳入的指南除 2 篇^[11-12]来自美国的是由个人发布的, 剩下 3 篇^[1,9-10]均由相关组织机构发布, 发布的时间为 2010—2019 年; 根据制定方法可知该 5 篇指南均非循证指南, 因此, 很有必要通过制订高水平的循证指南来提高当前主要临床实践指南的质量。

3.2 指南的质量评价

CPP 临床实践指南共识的方法学质量有待提高, 纳入的 5 篇 CPP 临床实践指南整体质量中等偏下, 需进一步修改完善后推荐: 本研究采用 AGREE II 工具对纳入的 5 篇 CPP 相关的临床指南或共识质量进行评价, 推荐等级为 B 级的有 4 篇, C 级的有 1 篇。5 篇 CPP 相关指南和共识在 AGREE II 工具的 6 个领域中的平均得分分别为 86.6%, 43.9%, 22.3%, 75.5%, 40.0% 和 40.8%, 得分最高的领域为范围和目的 (86.6%) 与清晰性 (75.5%)。应着重从参与人员、严谨性、应用性和独立性等领域来促进指南质量的提高。

在参与人员领域, 纳入的指南均未考虑目标人群的观点和选择意愿, 指南制定过程中若有患者的参与, 则有利于指南意见的推行以及增强指

南的全面性^[7]。部分指南存在专家组成员的详细信息不完善的情况, 应详细提供专家组成员的信息, 包括姓名、专业、机构、地理位置及在指南制定过程中担任的角色。本研究纳入的指南或共识对于开发参与人员缺乏具体的职务和分工信息。

在严谨性领域得分最低, 且 <50 分。指南的制定是一项严谨的工作, 为保证指南制定的质量, 应记录证据详细的检索策略及纳排标准等; 制作证据概要表对证据进行展示; 对证据的强度和用于形成建议的方法进行详细描述, 在应用这些建议时, 应考虑到对患者的好处、不良影响和风险。这些建议在最终发表之前必须经过外部专家的审查^[13], 保证指南的严谨性。本研究大部分指南和共识不仅缺乏详细的检索策略及纳排标准信息, 也缺乏明确描述证据选择的标准, 此外, 其中一些指南自发表以来从未更新过, 较长的更新周期和过时的推荐建议可能已不再能够为临床实践提供正确的指导。通常, 临床循证指南需要每 2 年更新一次, 而世界卫生组织指南要求更新时间最长不应 >5 年; 对新出现的证据需进行再一次系统评价, 以补充和完善指南现有的证据。

与此同时, 很少被考虑到的方面除了指南的应用与推广, 推荐应用时潜在的促进和阻碍因素外, 还有资源投入的问题; 对于独立性, 大部分指南仅考虑了制订小组成员的利益冲突情况, 但很少报道赞助单位的观点对指南内容的影响, 也许是因为指南篇幅有限, 也可能是因为资源有限, 研究者未发现这部分信息^[14]。总的来说, CPP 指南质量有待进一步优化和提高, 以期临床问题提供可靠的意见。

3.3 CPP 患者药物治疗选择及使用

目前各指南公认的用于治疗 CPP 患儿的药物为 GnRHa, 但并非所有 CPP 患儿均需治疗, 当患儿骨龄进展不超过年龄进展以及骨龄虽然提前, 但生长速率高于正常, 预测成人身高不受明显影响情况下, 无需治疗, 定期复查和评估即可。

当使用 GnRHa 治疗中部分患儿出现明显的生长减速时, 有 4 篇^[1,9-10,12]指南提到联合 rhGH 改善生长速率和最终身高, 但因缺乏大样本高质量的临床研究资料, 不作常规推荐。

临床医师在应用 GnRHa 治疗 CPP 患儿时, 因

个体差异明显,应强调个体化原则,需根据药物的剂型、种类和给药方式等调整治疗方案。

关于 CPP 的治疗仍有许多未证实的领域值得进一步研究,药物治疗持续时间、联合用药的指征等相关问题仍值得继续探究。

3.4 本研究的局限性

本研究基于 AGREE II 工具对当前国内外 CPP 循证临床实践指南与共识进行了质量评价,并基于指南治疗推荐的比较,全面分析 CPP 治疗药物的选择,具有较高参考价值。但仍存在不足之处:①由于语言限制,本研究仅纳入国内外中英文 CPP 相关的指南共识,没有纳入其他语种发表的指南,共纳入 5 篇指南,其中一篇仅针对女童,因此存在一定的发表偏倚。②由于仅检索了公开发表的指南,对于未公开发表的,没有全面纳入到本研究中,因此存在一定的选择偏倚。③纳入的指南排除了中医治疗指南,因此也存在一定程度上的选择偏倚。④AGREE II 侧重对指南共识方法学质量的评价,对证据质量及推荐内容评价不足,可能导致评价得分高的指南其内容不一定科学准确。但本研究纳入的各指南方法学质量评价结果中等偏低,且皆为非循证指南,直接影响指南证据质量和推荐内容的科学性,故本研究未再对指南证据质量及推荐内容进行评价。且 AGREE II 没有划分 6 个领域分数的权重以区分指南质量的高低,可能影响对指南总体质量的判断。⑤应用 AGREE II 工具进行指南评价时,评价人员的主观性可能会导致评价结果的差异。⑥限于指南篇幅,AGREE II 的某些领域在指南制定过程中可能符合要求,但指南中并未呈现相关信息,导致报道缺失,进而影响应用,造成投入在指南制订过程中的资源浪费。

4 结论

CPP 临床实践指南的总体质量中等偏下,均非循证指南,指南制订者须关注指南制订的严谨性,参与人员的全面性、指南的应用性和独立性等方面,从而提高指南总体质量。可参照 AGREE II 各领域评分要求,严格遵循循证指南的制订标准,制订适合中国国情的 CPP 循证临床实践指南,为中国广大临床工作者和患者提供诊疗指导意见。

REFERENCES

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗共识 (2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.
- [2] KIM E Y, LEE M I. Psychosocial aspects in girls with idiopathic precocious puberty [J]. *Psychiatry Investig*, 2012, 9(1): 25-28.
- [3] JIN Y H, WANG D Q, LI Y, et al. Methodology for clinical practice guidelines: Summary of global handbooks on clinical practice guideline development and implementation [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*(中国循证心血管医学杂志), 2018, 10(1): 1-10.
- [4] NUCKOLS T K, ANDERSON L, POPESCU I, et al. Opioid prescribing: A systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(1): 38-47.
- [5] AGREE Next Steps Consortium(2017). The AGREE II Instrument[EB/OL]. (2017-12) [2020-01-02].<https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>.
- [6] WEI D, WANG C Y, XIAO X J, et al. Interpretation of the tools of AGREE II [J]. *Chin J Evid Based Pediatr*(中国循证儿科杂志), 2013, 8(4): 316-319.
- [7] BURNS P B, ROHRICH R J, CHUNG K C. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 128(1): 305-310.
- [8] ZHANG L L, LI Y P, ZHANG C, et al. Analysis on status of clinical guidelines and evaluation on evidence-based guidelines of children in China [J]. *Chin J Evid Based Med*(中国循证医学杂志), 2011, 11(9): 991-999.
- [9] Adolescent Health Care Group of Women Health Care Society, China Preventive Medicine Association. Consensus on diagnosis and treatment of female precocious puberty [J]. *Chin J Woman Child Health Res*(中国妇幼健康研究), 2018, 29(2): 135-138.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 性早熟诊疗指南 (试行) [J]. *中国儿童保健杂志*, 2011, 19(4): 390-392.
- [11] KLETTER G B, KLEIN K O, WONG Y Y. A pediatrician's guide to central precocious puberty [J]. *Clin Pediatr:Phila*, 2015, 54(5): 414-424.
- [12] KRISHNA K B, FUQUA J S, ROGOL A D, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: Update by an international consortium [J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91(6): 357-372.
- [13] YANG J Z, JIA J H, LIU A P, et al. Methodological quality assessment of clinical practice guidelines for fractures[J]. *Chin J Med Guide*(中国医药导刊), 2018, 20(4): 199-203.
- [14] ZHOU Y P, YANG M, YAO P T, et al. Quality assessment of guidelines and consensus in lung cancer chemotherapy [J]. *Chin J Oncol*(中华肿瘤杂志), 2020, 42(12): 1025-1033.

收稿日期: 2022-09-09

(本文责编: 陈怡心)