

• 实践与交流 •

# 关节腔注射治疗膝关节骨关节炎的临床实践指南计划书



王斌<sup>1#</sup>, 邢丹<sup>1#</sup>, 侯云飞<sup>1</sup>, 陈耀龙<sup>2</sup>, 林剑浩<sup>1</sup>

1. 北京大学人民医院关节病诊疗研究中心(北京 100044)  
2. 兰州大学循证医学中心, GRADE中国中心(兰州 730000)

**【摘要】** 目的 制订中国关节腔注射治疗膝关节骨关节炎临床实践指南的计划书。方法 基于 IOM 最新指南定义、WHO 指南制订手册、GRADE 工具、AGREE II 工具以及 RIGHT 的标准和要求, 来构建临床指南小组和制订临床实践指南的计划书。结果 指南工作组于 2016 年 12 月成立, 确定了指南制订小组、指南指导委员会、指南秘书小组、外部评审小组的人员和任务。指南计划书确定了利益声明与处理、PICO 问题、检索策略、证据质量评价、患者意愿调查、推荐意见的产生、指南推荐意见的同行评审、指南的形成、发表以及更新、指南的传播、实施与评价、指南的使用者及目标人群等关键问题的处理和操作步骤。结论 中国关节腔注射治疗膝关节骨关节炎的临床实践指南将是基于循证医学证据生成的, 适用于中国人群的膝关节骨关节炎治疗的临床实践指南。

**【关键词】** 骨关节炎; 注射; 临床实践指南; 计划书

## Protocol of clinical practice guideline for the intra-articular injection for knee osteoarthritis

WANG Bin<sup>1#</sup>, XING Dan<sup>1#</sup>, HOU Yunfei<sup>1</sup>, CHEN Yaolong<sup>2</sup>, LIN Jianhao<sup>1</sup>

1. Arthritis Clinic & Research Center, Peking University People's Hospital, Peking University, Beijing, 100044, P.R.China  
2. Evidence-Based Medicine Center, Chinese GRADE Center, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China

Corresponding author: LIN Jianhao, Email: linjianhao@pkuph.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To establish a protocol for developing a clinical practice guideline (CPG) for the intra-articular injection of knee osteoarthritis. **Methods** Based on the definition of IOM about CPG, the WHO handbook, the GRADE instrument, the AGREE II instrument, and the RIGHT for publishing the CPG, we established this protocol before producing CPG. **Results** The guideline working groups were established in December 2016, group members and missions of the guideline development group, the guideline steering group, the guideline secretary group and the external experts were also set up. The progresses and procedures of declaration of interests and funding support, formulating questions and choosing outcomes, databases searched, evidence assessment, patients' values and preferences, developing recommendations, peer review of guideline, reporting publication and updating of the guideline, promotion, implementation and evaluation of guideline, guideline target users and target population, such mentioned above could be found from this protocol. **Conclusion** This protocol for developing a CPG for the intra-articular injection of knee osteoarthritis is based on the clinical evidences, and we hope it will be the most suitable guideline for Chinese population.

**【Key words】** Osteoarthritis; Injection; Clinical practice guideline; Protocol

膝关节骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种影响广大老年人的慢性疾病,以膝关节疼痛、肿胀、功能受限为特征<sup>[1]</sup>,约 8.1% 的中国老年人患

有症状性膝关节骨关节炎<sup>[2]</sup>,对患者及国家造成巨大的负担<sup>[3]</sup>。KOA 与全因死亡率密切相关<sup>[4,5]</sup>。目前,对于膝关节骨关节炎早期多采用镇痛药物治疗,晚期可行关节置换。不同机构的骨关节炎指南对于关节腔注射治疗膝关节骨关节炎的推荐意见,推荐强度不一<sup>[6-10]</sup>,个别推荐意见甚至相左,且未考虑患者价值观和偏好。因现有关于关节腔注射治

DOI: 10.7507/1672-2531.201701005

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81501919, 81672183)

通信作者: 林剑浩, Email: linjianhao@pkuph.edu.cn

#共同第一作者

疗膝关节骨关节炎指南质量较低<sup>[11]</sup>,且中国当前没有该领域的临床实践指南,缺乏来自中国本土的证据,国外指南直接用于临床的适应性可能较差。为解决上述问题,我们运用推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)方法<sup>[12]</sup>,制订关节腔注射治疗膝关节骨关节炎的中国临床实践指南。本文是制订该指南的计划书,报告如下。

## 1 指南制订方法

本指南基于临床实践指南构建方法学,符合美国医学科学院(Institution of Medicine, IOM)<sup>[13]</sup>、指南研究与评价工具(Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, AGREE II)<sup>[14]</sup>及WHO指南制订手册<sup>[15,16]</sup>对于临床实践指南构建的概念与过程框架。其已在国际实践指南注册平台(International Practice Guidelines Registry Platform)上进行注册,注册号为IPGRP-2016CN016。

### 1.1 指南发起单位

本临床实践指南于2016年11月,由中华医学会骨科学分会、《中华骨科杂志》、北京大学人民医院关节病诊疗研究中心共同发起,由GRADE中国中心提供技术支持与指导。其题目为《中国关节腔注射治疗膝关节骨关节炎的临床实践指南》。

### 1.2 指南工作组

2016年12月成立的指南工作组下设4个小组,包括指南制订小组、指南指导委员会、指南秘书小组、外部评审小组。

**1.2.1 指南制订小组** 为保证性别和地域的代表性,由19名不同学科的专家及患者组成指南制订小组,包括:11名骨关节炎领域医师、1名风湿科医师、1名脊柱科医师、1名骨肿瘤科医师、1名循证医学专家、1名统计学专家、1名卫生经济学家、1名伦理学专家和1名患者。他们分别来自5个省份,女性占1/6。指南小组的任务包括:①依照PICO原则,确定指南范围;②对于证据质量进行分级;③起草可能的推荐意见;④撰写指南初稿;⑤推动指南进展。

**1.2.2 指南指导委员会** 指南指导委员会包括7名成员,分别为:6名骨科医师和1名循证医学专家。指南指导委员会的任务包括:①采用PICO原则制订指南范围方案;②监督系统评价的检索;③评价系统评价的质量;④通过Delphi法得到最终的推荐意见;⑤批准指南的发表。

**1.2.3 指南秘书小组** 指南秘书小组包括5名成员,分别为:1名统计学专家和4名骨科医师。秘

书小组的任务包括:①完成系统评价的文献检索;②患者意愿调查;③协调各组的其余相关事宜。

**1.2.4 外部评审小组** 外部评审小组由专家和利益相关者组成,共8名,分别为:2名循证医学专家、2名骨科医师、2名医学科学家、2名膝关节骨关节炎患者。外部评审小组的任务包括:①评估指南的范围及涵盖的问题;②决策重要结局的选择;③评审完整的指南草案。

### 1.3 利益声明与处理

所有参与指南制作的成员均需在会前声明与会议有关的任何利益关系,并填写利益声明表,且必须同意在指南中发表。从确定利益声明人员、处理利益声明、评价利益冲突、报告利益冲突4个方面规范中国关节腔注射治疗膝关节骨关节炎的临床实践指南利益冲突声明处理方法和过程,降低指南制订过程中因利益冲突所导致的偏倚风险,提高指南制订的客观、公平性。若成员有相关的利益冲突,则排除其参与证据评价和推荐意见的讨论与形成。

### 1.4 构建问题与选择结局指标

为进一步了解临床上对于关节腔药物(包括但不限于:透明质酸、糖皮质激素、富血小板血浆PRP、间充质干细胞、几丁糖等)注射治疗膝关节骨性关节炎方面存在的主要问题(包括但不限于适应症、疗效、安全性、经济学等方面),我们共进行了二轮临床问题的收集。指南秘书小组,包括骨科医生及统计学专家,对收集的问卷组建PICO问题。指南制订小组,包括骨关节炎、风湿免疫、脊柱外科、骨肿瘤科、卫生经济学、循证医学、伦理学各领域的专家以及患者代表,进行结局指标的选择并将其按照重要程度进行分级。一旦形成可行的结局指示清单,可由指南制订小组对这些结局指标进行分级并有效排序。要求在1~9分的范围内对结局指标进行打分,7~9分表示该结局指标对决策起至关重要的作用,4~6分表示该结局指标重要,1~3分表示该结局指标不重要<sup>[12]</sup>。

例如:关节腔注射透明质酸是否适用于症状性膝关节骨关节炎患者? P:所有症状性膝关节骨关节炎患者; I:患者接受透明质酸关节腔注射; C:患者不接受透明质酸关节腔注射; O:VAS评分, WOMAC评分, SF-36评分以及是否有副作用。

### 1.5 检索策略

**1.5.1 检索数据库** 我们以2016年11月31日为截止日期,对MEDLINE, Embase, The Cochrane Library, WanFang Data, CNKI, CBM进行数据库检索。

**1.5.2 检索主题词** 英文主题词和自由词包括: osteoarthritis、knee、intra-articular、drugs、hyaluronic acid、corticosteroids、mesenchymal stem cells、platelet-rich plasma、autologous conditioned serum; 中文主题词和自由词包括: 骨关节炎、膝关节、关节内、药物、透明质酸、皮质类固醇、间充质干细胞、富血小板血浆、自体血清。相关检索步骤得到循证医学专家的肯定, 并进行预检索, 同时对于灰色文献信息进行手动检索。以 hyaluronic acid/玻璃酸钠的检索策略为例, PubMed 和 CBM 检索见框 1、2。

**1.5.3 预检索** 为达到文献检索的稳定性与一致性, 我们进行了预检索, 以使所有成员对于文献的纳入与排除标准能达到统一。

**1.5.4 文献检索** 我们对于所有相关文献进行检索, 文献筛选流程如图 1, 纳入文献类型包括系统评价、Meta 分析和原始研究。通过阅读目录及摘要排除不相关的文献, 对于剩余的纳入全文进行阅读。所有指南秘书组成员分为三组进行文献的选择, 如果检索到 2 年内的高质量系统评价, 则直接使用, 如果超出 2 年的高质量系统评价则去更新; 如果系统评价质量低或没有相关系统评价, 则指南秘书组将制作新的系统评价来进行证据综合。

## 1.6 证据质量评价

运用 GRADE 工具对系统评价中检索和综合的证据进行质量评价。GRADE 五个降级因素: 偏倚风险、一致性、精确性、发表偏倚、间接性; GRADE 三个升级因素: 效应量大、混杂因素偏倚、剂量效应, 形成并报告推荐意见。证据质量分为高、中、低和极低。推荐强度分为: 强、弱。方法学专家负责证据评价、起草证据总结并在指南制订小组会议上进行报告, 指南制订小组在这些证据总结的基础上进行讨论并形成推荐意见。当确实未有相关的系统评价, 则采用原始研究的证据来制作新的系统评价。原始研究 RCT 的质量评价采用 Cochrane 协作网推荐的 RCT 质量评价标准进行。

## 1.7 患者意愿调查

患者对于关节腔注射治疗骨关节炎的意愿将通过调查膝关节骨关节炎患者得到。一般在审阅证据之后将会进行患者价值观与偏好的调查, 可采用横断面研究或者 RCT、病例对照/队列研究、半结构化访谈等, 调研人员通过让受访者了解相关的医学词汇、背景知识及利弊分析后, 对相关问题进行问答并记录结果, 诸如关节腔注射治疗临床有效

性、不良反应、负担、花费、潜在获益等。同样这部分反馈结果将会递呈到指南领导小组与指南制订小组。

## 1.8 推荐意见的产生

当完成 GRADE 评价后, 指南制订小组将基于证据质量、利弊平衡、患者的意愿以及卫生经济学的评估形成初步的推荐意见。指南制订小组将通过 2~4 轮的 Delphi 投票得到进一步的推荐意见, 并将其递呈到指南领导小组以供最终决定。GRADE 网格将有助于达成共识。5 种推荐意见强度, 包括: 强推荐、弱推荐、不清楚、弱不推荐、强不推荐, 将通过投票形式得到。一个推荐意见被列为强推荐或非弱推荐, 需要得到至少 70% 的参与者认可。对于持续存在分歧的部分, 推荐或反对某一干预措施至少需要 50% 的参与者认可, 少于 20% 选择替代措施。未满足此项标准将不产生推荐意见<sup>[17]</sup>。

框 1 PubMed 检索策略

- #1 hyaluronic acid
- #2 acid, hyaluronic
- #3 sodium hyaluronate
- #4 hyaluronate, sodium
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 injection, intra-articular
- #7 intraarticular injections
- #8 #7 OR #6
- #9 #5 AND #8
- #10 knee osteoarthritis
- #11 knee osteoarthritides
- #12 #10 OR #11
- #13 #9 AND #12

框 2 CBM 检索策略

- #1 中文标题=透明质酸
- #2 中文标题=膝关节
- #3 中文标题=骨关节炎
- #4 中文标题=关节内
- #5 中文摘要=透明质酸
- #6 中文摘要=膝关节
- #7 中文摘要=骨关节炎
- #8 中文摘要=关节内
- #9 中文主题词=透明质酸
- #10 中文主题词=膝关节
- #11 中文主题词=骨关节炎
- #12 中文主题词=关节内
- #13 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

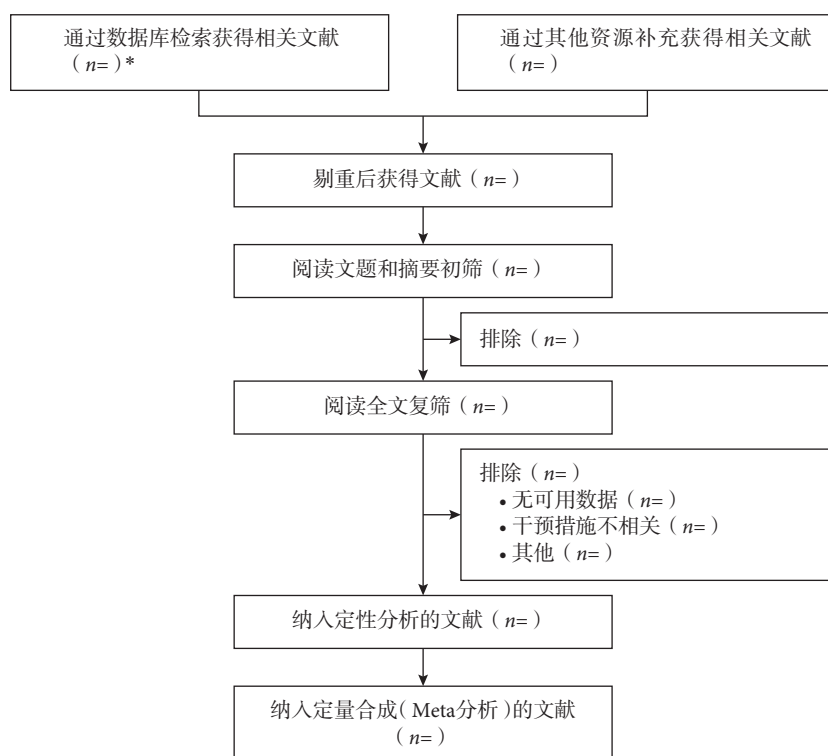


图1 文献筛选流程 \*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=)、EMbase (n=)、The Cochrane Library (n=)、CNKI (n=)、CBM (n=)、WanFang Data (n=)

## 1.9 指南推荐意见的同行评审

指南推荐意见在发表前都应首先进行同行评审。指南制订小组应对评审及回复的过程进行记录。指南制订小组在讨论同行评审意见后,一些推荐意见可能会被重新修定。另外,同行评审意见还将被递呈到指南领导小组。

## 1.10 指南的形成、发表及更新

指南形成与发表将严格按照国际实践指南报告标准 (Reporting Items for Practice Guidelines in healthcare, RIGHT) 的要求规范、系统、透明地进行<sup>[18]</sup>。预计全文的指南推荐意见将在1~2年发表。本指南将会以中文与英文的形式发表在多种期刊。同时我们计划将每2年进行指南的更新。

## 1.11 指南的传播、实施与评价

指南出版后,将通过中华医学会骨科学分会以及中国医师协会进行传播。具体方式:①本指南将在全国与骨关节炎相关的会议上传播3年。②将在全国范围内组织相关人员学习,包括:骨科医师、风湿科医师以及护士。③指南的简化版与标准版将以报纸、期刊、手册、小册子以及其它的形式出版。④本指南将以中、英文以及其它语种的形式出现在相关医学以及官方的网站。

## 1.12 指南的使用者及目标人群

指南终端使用者:骨科医师、康复医师、风湿

病医师、护士等。指南目标人群:适用于关节腔注射治疗的膝关节骨关节炎患者。

## 2 展望

本文是基于循证医学证据,而产生的关节腔注射治疗膝关节骨关节炎的临床实践指南计划书。未来的中国临床实践指南将会是中国骨科医师主导的,多学科参与,并基于IOM最新指南定义、WHO指南制订手册、GRADE工具、AGREE II工具以及RIGHT标准来制订的。我们预期,本指南将进一步规范关节腔注射治疗膝关节骨关节炎。

## 参考文献

- Smelter E, Hochberg MC. New treatments for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(3): 310-316.
- Tang X, Wang S, Zhan S, *et al*. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the china health and retirement longitudinal study. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648-653.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, *et al*. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1): 26-35.
- Liu Q, Niu J, Huang J, *et al*. Knee osteoarthritis and all-cause mortality: the Wuchuan Osteoarthritis Study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(7): 1154-1157.
- Xing D, Xu Y, Liu Q, *et al*. Osteoarthritis and all-cause mortality in worldwide populations: grading the evidence from a meta-analysis.



- Sci Rep, 2016, 6: 24393.
- 6 Conaghan PG, Dickson J, Grant RL, *et al.* Guideline Development G. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008, 336(7642): 502-503.
  - 7 Hochberg MC, Altman RD, April KT, *et al.* American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(4): 465-474.
  - 8 Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, *et al.* The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(20): 1885-1886.
  - 9 Jordan KM, Arden NK, Doherty M, *et al.* EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(12): 1145-1155.
  - 10 Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(4): 476-499.
  - 11 Feuerstein JD, Pelsis JR, Lloyd S, *et al.* Systematic analysis of the quality of the scientific evidence and conflicts of interest in osteoarthritis of the hip and knee practice guidelines. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(4): 379-385.
  - 12 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
  - 13 Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
  - 14 Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, *et al.* The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*, 2016, 352: i1152.
  - 15 Sinclair D, Isba R, Kredon T, *et al.* World Health Organization guideline development: an evaluation. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63715.
  - 16 杨克虎, 主译. 世界卫生组织指南制定手册, 兰州: 兰州大学出版社, 2013.
  - 17 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*, 2016, 353: i2089.
  - 18 Chen Y, Yang K, Marusic A, *et al.* A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132.

收稿日期: 2017-01-04 修回日期: 2017-03-25

本文编辑: 蔡羽嘉