

## · 指南解读 ·

## 2020 AHA 心肺复苏指南解读(五) ——证据评价和指南编制

黄煜 何庆

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院重症医学科, 四川 成都 610031)

### A Brief Interpretation of 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care(Part V) —Evidence Evaluation and Guidelines Development

HUANG Yu, HE Qing

(Department of Critical Care Medicine, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.01.022

《2020 年美国心脏协会心肺复苏及心血管急救指南》(简称《2020 指南》)的所有内容及推荐意见均基于全面的证据评价基础之上。需指出的是,《2020 指南》的证据评价工作是随《2020 年国际心肺复苏及心血管急救指南及治疗建议》(简称《2020 CoSTR》)的证据评价工作共同进行的。《2020 CoSTR》由国际复苏联络委员会(ILCOR)编制并同时发表于 2020 年 10 月的《循环》和《复苏》期刊中。ILCOR 成立于 1992 年,目前由美国心脏协会(American Heart Association, AHA)、欧洲复苏协会、加拿大复苏与卒中基金会、澳洲和新西兰复苏委员会、南非复苏协会、美洲心脏基金会和亚洲复苏协会组成。《2020 指南》中不同的临床问题很多都在 2020 年进行了最新的证据评价,而通常在这些组块中都有“该建议由《2020 CoSTR》的证据评价支持”类似的表述。《2020 指南》和《2020 CoSTR》在编制理念和编写结构等方面均有很大的不同。若作为指导不同人群临床实践的床旁工作,《2020 指南》具有明显的优势,而在证据评价过程中,AHA 是和 ILCOR 的任务小组及其他机构一起共同进行工作的<sup>[1-2]</sup>。

各指南编写小组的人员构成具有专业性和多样性兼具的特点。《2020 指南》有完善的编制、同行评审和最终审校的制定过程,并且采用严格的利益冲突政策以最小化偏倚风险及其对指南制定造成的影响。

#### 1 证据评价

《2020 指南》的证据回顾包括三种类型:系统综述(systematic review)、范围综述(scoping review)和证据更新(evidence update)<sup>[1]</sup>。

##### 1.1 系统综述

系统综述是进行现有证据收集及评价的基本方法。基本过程包括提出临床问题、文献检索、文献筛选、数据采集、文献质量评估和得出结论几个部分。2020 年 ILCOR 对证据的系统综述遵循 GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) 原则;各个 ILCOR 任务小组按照 PICOST 模式 (population, intervention, comparator, outcome, study design, time frame) 提出临床问题;随之进行详细的文献检索,主要数据库包括 Medline、Embase 和 Cochrane Library databases 等;每个相关研究的偏倚风险评估由两名研究人员共同进行,偏倚评估的工具包括 Cochrane 和 GRADE 的随机对照试验偏倚风险标准、诊断性研究的 QUADAS-2 标准、预后问题的观察性研究的 GRADE 标准等;研究人员对所有研究中各个结局指标进行评估和总结;最后基于 GRADE 原则对每个结局指标的证据质量进行分级(高、中、低和非常低),见图 1<sup>[3]</sup>;如研究人员的评估结论存在分歧,将进行更大范围研究小组的讨论并形成共识。

基金项目:国家自然科学基金(81501640)

通信作者:何庆, E-mail: kk555888@126.com

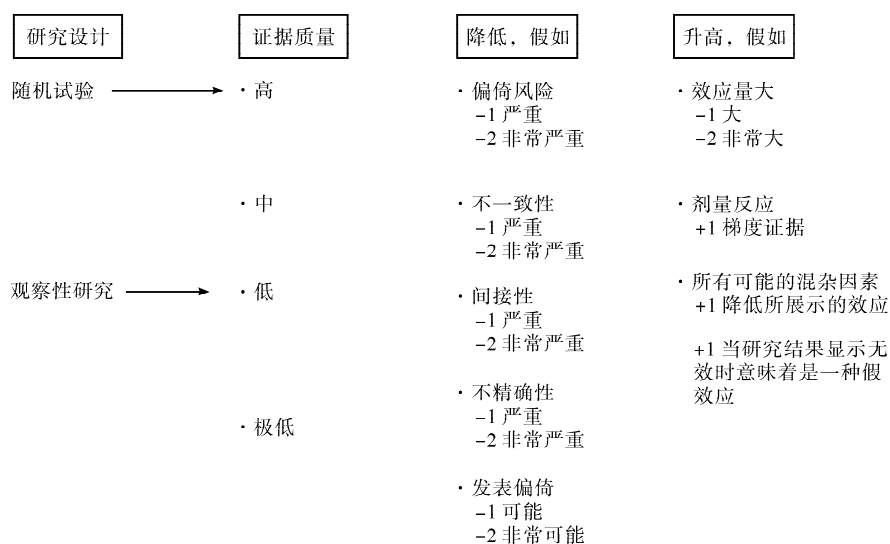


图 1 GRADE 证据质量评价标准

近年来随着循证医学的发展,在开展临床研究、分析研究证据和进行推荐各个方面的方法学都有了很大的进展。而循证医学方法学的更新,直接导致在不同临床指南中,对于现有证据质量的认知、根据现有证据作出临床决策时的考量以及有待进一步研究的问题等方面都有了较大的变化。比如关于同一临床问题,在证据质量评价方法学更新后,对于现有临床证据的证据质量可能产生更多的质疑,在进行推荐或临床决策时考虑的问题可能更为详细和全面(包括证据质量、平衡利弊、价值观与偏好和资源使用多个方面),可能会更多地发现现有研究的局限,并对进一步的研究产生更迫切的需求。在心肺复苏领域,总体仍然存在高质量研究相对缺乏的问题,因而上述各个方面的问题体现得也较为明显。GRADE 系统是当前较为先进的证据质量评价方法,近十余年被各临床指南广泛采用,也是《2020 指南》和《2020 CoSTR》在系统综述中所采用的方法学工具。

在系统综述完成后,ILCOR 任务小组会通过讨论对每个结局指标的临床证据形成共识,进而给出相应的推荐意见,包括建议或反对某种治疗方法、预后工具或诊断实验等。《2020 CoSTR》中对于单个的临床问题,可看到详细的 PICOST 信息、对现有证据的科学陈述、临床建议、在从证据到决策的过程中的重要考量问题和当前存在的问题几个方面的详细内容(图 2)<sup>[4]</sup>。

## 1.2 范围综述

范围综述是近十余年逐渐发展的一种文献综述形式和方法。2009 年 Grant 等对 14 种不同类型的综述进行了总结,其中包括范围综述。Joanna Briggs 研究所在 2015 年提出系统综述和范围综述都是循证过程中提供科学系统证据的方法。Arksey 和 O'Malley 在

2005 年发布了第一个范围综述的方法学结构,其后范围综述的方法进行了不断的更新和发展,包括提出研究问题、检索文献、筛选文献、提取数据、整理和分析数据以及提出结论几个步骤<sup>[5]</sup>。和系统综述相比,范围综述在上述各个环节都存在较大的不同。

在提出研究问题方面,与系统综述明确的 PICOST 结构不同,范围综述的临床问题较为宽泛,有时会以 PCO 形式(population, concept, outcome)提出,包括研究对象、概念和结局指标。在筛选文献时,范围综述通常会纳入正在进行的尚未完成的研究。在整理分析数据过程中,范围综述对各个研究的研究设计、实施环境、抽样方法、样本特征、研究方案和结局指标的测量方法、各结局指标主要结果等都会进行详细的采集和分析。范围综述通常不会进行证据质量评价,也不会进行数据合并。因此,与系统综述不同,范围综述通过系统的检索与综合特定领域的相关研究,以描绘当前研究开展现状及其获取知识的范围,其主要目的在于以下方面:识别相关领域中可用证据的类型;进一步澄清现有研究中的关键概念;比较和总结不同类型研究的研究结果;为是否进一步进行系统综述提供依据;提示未来的研究方向等。

《2020 指南》明确提出进行范围综述的目的在于提供一个关于特定话题的现有研究概况,以及明确是否有充足研究以建议进行系统综述<sup>[1]</sup>。ILCOR 基于 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) 原则进行范围综述。需注意的是,范围综述不会直接促成新的 ILCOR 推荐意见或现有 ILCOR 建议的更新。

范围综述对于心肺复苏具有十分明显的价值。首先,在心肺复苏的研究中,各个研究之间存在明显的异

质性,包括研究设计不同、纳入人群的特征各异和具体干预方法细节差异显著等问题,研究质量也参差不齐,因此,要进行数据合并或直接进行系统综述存在很

多局限,而适时地进行范围综述能很好地对现有研究现状进行了解,避免进行不必要的系统综述工作。

### Double Sequential Defibrillation (ALS 2003: SysRev)

#### Rationale for Review

This is a new topic in response to the increasing use of double (dual) sequential defibrillation (DSD). At least 20% of patients with ventricular fibrillation (VF)/pulseless ventricular tachycardia (pVT) will remain in a shockable rhythm after 3 shocks.<sup>25-28</sup> Survival decreases as the number of defibrillation attempts required increases. DSD, or the use of 2 defibrillators to deliver 2 overlapping shocks or 2 rapid sequential shocks, one with standard pad placement and the other with either antero-posterior or additional anterolateral pad placement, has been suggested as a possible means of increasing VF termination rates.

#### Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design, and Time Frame

- Population: Adults with cardiac arrest in any setting (in-hospital or out-of-hospital) with a shockable rhythm
- Intervention: DSD
- Comparator: Standard defibrillation
- Outcome: Favorable neurological outcome at hospital discharge, survival to hospital discharge or admission, ROSC, or termination of VF
- Study design: RCTs and nonrandomized studies (non-RCTs, interrupted time series, controlled before-and-after studies, cohort studies with 5 patients or more) are eligible for inclusion.
- Time frame: There was no date restriction, and the literature search was updated to September 27, 2019.
- International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) Registration: CRD42020152575

#### Consensus on Science

For the critical outcomes of survival with favorable neurological outcome<sup>29-31</sup> and survival to hospital discharge<sup>29-34</sup> and the important outcomes of survival to hospital admission,<sup>29,30,32,33</sup> ROSC,<sup>29-35</sup> and termination of VF,<sup>31,34,35</sup> we identified only observational studies. The overall certainty of evidence was rated as very low for all outcomes, primarily because of a very serious risk

#### Treatment Recommendation

We suggest against routine use of a DSD strategy in comparison with a standard defibrillation strategy for

cardiac arrest with a shockable rhythm (weak recommendation, very low-certainty evidence).

#### Justification and Evidence-to-Decision Framework Highlights

The evidence-to-decision table is included in Supplement Appendix A-1. There is no strong evidence to favor one intervention compared with the other. The evidence available (very low certainty) suggests lower rates of survival and neurological outcome for patients treated with DSD, but any odds ratios (ORs) or other results reported are difficult to interpret given the very high risk of bias.<sup>36</sup> There is no consensus standardized approach to double defibrillation, in that a double-dose strategy could be 2 overlapping shocks or 2 sequential shocks. The ALS Task Force discussed whether any potential benefit might arise from increased shock energy, the fact that 2 shocks were delivered sequentially, different pad placement and vector for the second shock, or some other reason. The task force is aware of recently published data from a small pilot RCT comparing standard defibrillation to DSD (adding a second set of defibrillator pads in the anteroposterior position) or to vector change defibrillation (replacing anterolateral pads with anteroposterior pads).<sup>37</sup> The study found differences in VF termination (DSD 76%, vector change 82%, and standard placement 66%) and ROSC (DSD 40%, vector change 39%, and standard defibrillation 25%). This pilot RCT was not designed to formally test differences between the groups, and no survival data were reported. These results have informed a larger, ongoing RCT (NCT04080986) that will provide further data about DSD.

Implementation of DSD requires training of staff and availability of defibrillators. It is important to monitor the intervention to determine effectiveness, and to track adverse events such as harm to the patient, defibrillator damage, and the increase in resource utilization.

#### Knowledge Gap

- High-quality studies comparing DSD with standard defibrillation in terms of survival and neurological outcome at hospital discharge

图 2 《2020 CoSTR》中关于“双重除颤”问题的建议

其次,近年来关于心肺复苏的研究数量较之前也有很大的提高,不过关于特定的临床问题,对于不同的特定人群,干预方式具体细节的不同,结局指标观察和检测方法的具体细节的不同等,都会影响临床结局并会最终影响到对于干预方法效应的判断和如何对临床救治提供建议。比如,对于神经电生理在心搏骤停幸存者神经预测中的价值,不同研究中,研究人群的基线特征存在差异,具体的电生理检测和分析策略等(包括开始时间、持续时长、具体监测和分析标准)存在差异,这会削减现有证据的适用范围和价值。范围综述能以较高的效率发现上述问题,并对下一步的研究设计提出重要的指导,比如更好地明确研究人群范围,在

研究设计时更多地考虑到合理的亚组分析,规范所采用的检测方法等。再如,对于体外循环心肺复苏(extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR),《2020 指南》的证据总结和推荐意见都比较简单。ECPR 在现今的临床抢救工作中已得到较为广泛的运用,病例数量也不少,然而,关于启动 ECPR 的时机,筛选合适的患者进行 ECPR,选择合适的研究人群均待明确,因此进行系统综述可能意义不大,而范围综述对于明确 ECPR 的实施人群,开展进一步的大规模高质量的临床研究,具有很大的提示价值。

再次,在心肺复苏的研究中,现有指南虽然对各个主题都提出了较为详尽的临床问题,但客观上很

多具有很大临床价值的问题仍无相应的临床推荐。其原因包括相关干预措施尚缺乏理论基础,临床研究尚未广泛开展;相关概念尚不明确或未得到足够重视;现有临床研究十分缺乏;甚至有前景的研究方向也不明朗等。比如,在心肺复苏的呼吸支持中,有创机械通气的使用,在心肺复苏指南中一直未进行过明确的临床指导。而在实际临床医疗中,有创机械通气是 ICU、手术室和急诊室都十分常用的呼吸支持方法,并且在心肺复苏中也可能会有实际运用。关于机械通气在心肺复苏中的运用,包括基本原则、通气模式的选择、具体参数的设置和报警设置等,现有临床研究已给予了一定的关注,这也是提高心肺复苏临床医疗质量的重要环节。当然,目前存在研究质量和具体研究方案等各方面的局限性。进行范围综述能极大地帮助研究人员发现具有价值的临床问题和新的研究方向,进一步明确该临床问题的相关概念,并且制定具体的进一步研究计划。在实验室研究特别是体内研究中,现阶段也发现了一系列可能具有治疗作用的治疗方法,如新的复苏药物和新的体温控制方法等,但可能临床研究的开展仍十分局限或几乎尚未进行临床研究。范围综述能很快地发现上述问题并促使进一步研究的进行。另外,当针对特定研究人群的临床研究数据有限时,相关领域的研究可能仍存在较大的提示价值。比如限制性输血策略在消化道大出血救治中的作用,现有临床研究仍较为局限,然而,限制性输血策略在创伤出血救治中的作用有更为充足的临床证据进行证实,基于上述证据,现有的临床共识也考虑在消化道大出血中采取限制性输血策略可能会获益<sup>[6]</sup>。这类问题在心肺复苏中可能更为明显。比如在自主循环恢复后的呼吸和循环支持中,现有研究对于自主循环恢复后特定人群的临床证据仍十分有限,而更多的可能是结合其他危重症如脓毒症休克等患者的呼吸、循环支持相关研究结果进行考虑或临床推荐。与之类似,虽然 ECPR 的临床证据较为有限,但在除心肺复苏外的其他濒临死亡的危重症救治中,体外生命支持技术得到了广泛的运用,而对相关研究结果的分析对 ECPR 的运用也具有重要的提示价值。范围综述能全面地对特定问题的相关研究(包括相似领域的研究、实验室研究以及目前指南尚未关注或总结的研究等)进行了解和总结,并基于上述过程为现有临床诊疗提供思路,以及为进一步的研究提供重要的线索和方向。

### 1.3 证据更新

《2020 指南》和《2020 CoSTR》的另一种证据回顾

方式是证据更新,证据更新针对那些未进行过系统综述或范围综述的问题。一些研究问题在过去几年里并未进行正式的证据回顾,而研究人员会从最后一次进行正式的证据回顾的时间开始,对在此时间之后发表的文献进行检索和信息采集。文献检索主要在 Medline 数据库中进行,是否进行其他数据来源的文献检索由研究人员自行决定。根据证据更新的结果,如有必要再进行系统综述等证据回顾工作。

证据更新是有效的获取临床证据更新的方法。同 Cochrane 系统评价的更新策略相似,在有充足的临床证据以更新系统综述时,需进行新的系统综述,可能进一步导致指南推荐的更新。当无新的临床证据或新的临床证据不足以为新的系统综述提供依据时,无需进行更多的系统综述或指南更新工作。

## 2 指南编制

各指南编写小组包括了多学科的专家。比如,“成人基础和高级生命支持”编写小组包括了急诊、重症医学、心血管病学、毒理学、神经病学、急救服务、教育、研究和公共卫生领域的专家;“儿童基础和高级生命支持”编写小组由儿童重症医学、儿童心血管重症、儿童心血管病学专科医生、急诊医生和护士组成;“新生儿基础和高级生命支持”编写小组成员包括具有临床医学、教育、研究和公共卫生背景的新生儿医生和护士;“复苏教育科学”编写小组由复苏教育、临床医学、护理学、院前救护和公共卫生及教育研究领域的专家组成;“救治系统”编写小组包括临床医学、教育、研究和公共卫生相关领域专家。

在制定临床指南时,各个 AHA 编写小组会回顾所有当前相关的 AHA 心肺复苏和心血管急救指南,相关的《2020 CoSTR》证据和建议,以及所有相关的证据更新结果,并决定现有推荐是否需再次确认、更新、取消或是重新加入新的推荐意见。在制定建议时,编写小组会赋予每项建议相应的推荐级别(见图 3)和证据等级<sup>[1]</sup>。

指南的每篇文章都会送予 5 名 AHA 指定的相关领域专家进行同行评议并遵循盲法。所有指南最终由 AHA 科学建议,合作委员会以及 AHA 执行委员会审阅并发表。ILCOR 证据评估流程和 AHA 指南制定流程均受严格的 AHA 披露政策约束,使与行业的关系及其他利益冲突完全透明,并保护这些流程免受不当影响。《2020 指南》“证据评价和指南制定”中有关于利益冲突原则的详细描述<sup>[1]</sup>。

需注意的是,指南的各项建议在撰写时所采用的表述和建议的推荐级别相对应。具体表述和关于各推荐级别内涵的阐述见图 3。

推荐级别 (强度)	
1 级 (强)	益处>风险
撰写指南建议时推荐采用的表述: · 是推荐的 · 是适用的/有用的/有效的/有益的 · 应实施/执行/其他 · 相对有效性的表述: - 推荐/需要使用治疗方案/策略A而不是治疗方案B - 优先选择治疗方案A而非治疗方案B	
2a 级 (中)	益处>风险
撰写指南建议时推荐采用的表述: · 是合理的 · 可以有用的/有效的/有益的 · 相对有效性的表述: - 可能推荐/需要使用治疗方案/策略A而不是治疗方案B - 优先选择治疗方案A而非治疗方案B是合理的	
2b 级 (弱)	益处≥风险
撰写指南建议时推荐采用的表述: · 可能/或许是合理的 · 可能/或许可以考虑使用 · 有用性/有效性尚未知/不明确或未获公认	
3 级: 无益 (中)	益处=风险 (通常仅用证据等级A或B)
撰写指南建议时推荐采用的表述: · 不建议 · 是不适用的/无效的/无用的/无益的 · 不应实施/执行/其他	
3 级: 有害 (强)	风险>益处
撰写指南建议时推荐采用的表述: · 可能有害 · 导致危害 · 与发病率/死亡率增加相关 · 不应实施/执行/其他	

图 3 《2020 指南》中临床建议的推荐级别

《2020 指南》的编制遵循严格的循证医学原则,有完整的建议指定流程,并有完善的政策避免利益冲突的影响。《2020 指南》在证据评价、指南更新模式和编制模式等方面都与以前有较大的区别,这些改变对指南指导临床救治和进一步研究所产生的影响,可能只有在之后的临床诊疗及研究过程中去体会。

## 参 考 文 献

- [1] Magid DJ, Aziz K, Cheng A, et al. Part 2: Evidence Evaluation and Guidelines Development; 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2020, 142 (16\_suppl\_2): S358-S365.
- [2] Nolan JP, Maconochie I, Soar J, et al. Executive Summary: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations [J]. *Circulation*, 2020, 142 (16\_suppl\_1): S2-S27.
- [3] Guyatt G, Oxman AD, Akl E, 等. GRADE 指南: I. 导论——GRADE 证据概要表和结果总结表 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11 (4): 437-445.
- [4] Berg KM, Soar J, Andersen LW, et al. Adult Advanced Life Support; 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations [J]. *Circulation*, 2020, 142 (16\_suppl\_1): S92-S139.
- [5] Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies [J]. *Health Info Libr J*, 2009, 26 (2): 91-108.
- [6] Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171 (11): 805-822.

收稿日期: 2021-01-15

欢迎投稿 · 欢迎订阅