

· 论著 · 二次研究 ·

儿科超说明书用药指南/共识的循证评价



潘振宇^{1,2}, 王兆洁³, 成 华^{1,2}

1. 西安市儿童医院药学部 (西安 710003)
2. 陕西省保健学会 (西安 710061)
3. 陕西能源职业技术学院药学系 (陕西咸阳 712000)

【摘要】目的 系统评价儿科超说明书用药指南和共识的质量, 比较指南和共识间的差异, 为临床应用提供参考。**方法** 计算机检索 TRIP、GIN、NICE、PubMed、CNKI、WanFang Data、医脉通等指南与文献数据库和网站, 纳入儿科超说明书用药指南/共识, 使用 AGREE II 工具评价纳入指南/共识的方法学质量, 分析各指南/共识推荐的异同, 比较指南与共识、国外与国内指南/共识间各领域得分差异。**结果** 共纳入 7 部指南/共识, 其中指南 3 部、共识 4 部; 1 部来自奥地利, 6 部来自中国。AGREE II 评分结果显示, 在六大领域的评分中, 各指南/共识的范围和目的、参与人员得分均 > 60%, 在制定的严谨性、清晰性、编辑的独立性和适用性 4 个领域中得分差异较大, 各指南/共识不足的条目有差异。范围和目的领域的得分指南显著高于共识。此外, 各指南/共识证据分级推荐系统不一致, 包括 GRADE 标准、Micromedex 标准、牛津循证医学中心标准和自定义标准。总体评价与推荐结果显示, 3 部指南/共识为推荐, 3 部为在不同程度上进行修改后推荐, 1 部为不推荐。**结论** 现有儿科超说明书用药指南/共识数量较少, 质量存在差异, 证据质量和推荐强度标准不一致。

【关键词】 超说明书用药; 儿童; 指南; 共识; 系统评价

【中图分类号】 R 951 **【文献标识码】** A

Evidence-based evaluation for guidelines or consensus on pediatric off-label medication

PAN Zhenyu^{1,2}, WANG Zhaojie³, CHENG Hua^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China
 2. Shaanxi Province Health Care Association, Xi'an 710061, China
 3. Department of Pharmacy, Shaanxi Energy Institute, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China
- Corresponding author: CHENG Hua, Email: chhyjk@163.com

【Abstract】Objective To systematically review the quality of pediatric off-label medication guidelines and consensus, compare the differences among guidelines and consensus, and to provide recommendations for clinical application. **Method** Searching the guidelines and literature databases and websites such as TRIP, GIN, NICE, PubMed, CNKI, WanFang Data, MedLink, to collect off-label drug use guidelines or consensus. The AGREE II was used to evaluate the methodological quality of the included guidelines or consensus, and the differences among the recommendations

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412055

基金项目: 陕西省保健学会药学服务科研基金 (KY-2023-01-YX-01); 陕西省自然科学基金基础研究计划 (2020JQ-929)
通信作者: 成华, 主任药师, Email: chhyjk@163.com

of guidelines and consensus were analyzed and compared. The differences in scores between guidelines and consensus and international and domestic guidelines and consensus were compared in each domain. **Results** A total of 7 papers were included, comprising 3 guidelines and 4 consensuses, 1 from Austria and 6 from China. The AGREE II results showed that the scores of 2 domains, "Scope and Purpose" and "Stakeholder Involvement", were above 60%. There were significant differences in scores in the remaining four domains (Rigour of Development, Clarity of Presentation, Applicability, and Editorial Independence). There were differences in the insufficient items of the guidelines and consensus. The "Scope and Purpose" of the guidelines scored significantly higher than the consensus. In addition, the grading of evidence and grading of recommendations of the guidelines and consensus were different, including GRADE, Micromedex, Oxford Centre for Evidence-based Medicine standards, and custom methods. According to the AGREE II, among the 7 guidelines and consensus, 3 were recommended, 3 were recommended after modification, and 1 was not recommended. **Conclusion** There are relatively few existing pediatric guidelines and consensus on off-label medication. At present, there are differences in the quality of guidelines and consensus, with inconsistent standards for evidence quality and recommendation strength.

【Keywords】 Off-label medication; Children; Guidelines; Consensus; Evidence-based evaluation

超说明书用药也称药品未注册用法,是指药物的应用超出了国家药监部门认可的生产厂家提供的药品说明书界定范围,包括超出了适用年龄、剂量、剂型、给药途径或适应证等^[1]。相较于医学实践的发展,药品说明书的注册信息涵盖范围有限且具有一定滞后性,超说明书用药正是在医学实践发展与说明书停滞的矛盾中产生,而儿科超说明书用药现象尤其普遍^[1]。超说明书用药总体上可以产生两方面作用,合理的超说明书用药在临床实践中确实发挥着重要作用,然而不合理的超说明书用药会危害患者健康甚至生命安全。研究^[2-3]显示儿科超说明书用药发生不良反应的风险显著高于在说明书范围内用药。来自四川大学华西第二医院的数据显示,超说明书用药在门诊及住院患儿中均为普遍现象(发生率 76.59%~83.89%)^[4],住院患儿更为突出(发生率 88.05%~98.00%)^[5]。来自首都医科大学附属北京儿童医院门诊数据显示,按处方数、用药医嘱数、药品总数、基本药物品种数以及非处方药品种数计,超说明书用药发生率分别为 53.0%、29.6%、65.0%、67.0% 及 79.8%^[6]。然而,目前儿科超说明书用药相关指南/共识较少且质量不明,使得临床医生在进行超说明书用药决策时面临挑战。因此,系统地评估当前儿科超说明书用药的指南/共识,不仅可以为临床提供可靠的依据,也有助于推动指南的标准化。

本研究旨在通过对各类儿科超说明书用药指南/共识进行汇总评估,使用临床指南研究与评估系统(The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II, AGREE II)对其方法学质量进行分析,揭示不同指南/共识之间的异同,为进一步完善儿科用药指导提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

①文献类型:指南或共识;②涉及内容:儿童超说明书用药;③语言限定为汉语和英语。

1.1.2 排除标准

①指南/共识的综述、译本等非原始文献;②指南的旧版本。

1.2 检索策略

计算机检索 Turning Research Into Practice (TRIP)、国际指南联盟(Guidelines International Network, GIN)、英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、PubMed、CNKI、WanFang Data、医脉通等指南与文献数据库和网站,检索时限均为建库至 2025 年 4 月 9 日。阅读相关指南的参考文献,在数据库中手工检索潜在的符合纳入标准的参考文献作为补充。英文检索词包括:off-label、off-label use、guideline、guidance、guide、recommendation、consensus、handbook;中文检索词包括:超说明书、

指南、共识、指引、推荐。以 PubMed 数据库为例，检索策略见框 1。

```
#1 "Off-label Use" [Mesh] OR "Off-label"
#2 "guideline*" [TI] OR "guidance*" [TI] OR
"guide*" [TI] OR "recommendation*" [TI] OR
"consensus*" [TI] OR "handbook*" [TI]
#3 #1 AND #2
```

框 1 PubMed检索策略

Box 1. Searching strategies in PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

由 4 名评审员依据纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧，则进行讨论以达成共识。按照事先设计的资料提取表进行信息提取，提取内容包括指南/共识的名称、出版时间、类型、发布机构及国家、涉及领域、适用人群、目标读者、证据质量与推荐强度标准。

1.4 质量评价

采用 AGREE II 对纳入的指南/共识进行质量评价^[7-8]，评估内容涉及六个主要领域，包括范围与目的（3 个条目）、参与人员（3 个条目）、制定的严谨性（8 个条目）、清晰性（3 个条目）、应用性（4 个条目）以及编辑的独立性（2 个条目），总计 23 个条目。完成对 23 个条目的评估后，对指南/共识进行总体评价，包括总体质量评分和“是否推荐使用该指南”的判断。推荐等级分为三个层次：A 级（推荐），在六个领域中得分均达到或超过 60%，可直接推荐而无需修改；B 级（在不同程度上进行修改后推荐），至少有三个领域的得分 $\geq 30\%$ ，并有低于 60% 的领域，需进行不同程度的修订和完善；C 级（不推荐），至少有三个领域的得分低于 30%，由于指南/共识的制定方法不佳或证据质量较低，暂时不推荐^[9]。

4 名评估员根据 AGREE II 的英文使用手册，采用 7 分制对每个条目及指南/共识的总体评价进行评分。评分标准：7 分表示极为同意，代表可能的最高质量；1 分表示缺乏该项内容，代表可能的最低质量；其余评分范围为 2~6 分。各领域的标准化得分计算公式：标准化得分 (%) = (实际得分 - 可能得到的最小得分) / (可能得到的最大得分 - 可能得到的最小得分) $\times 100\%$ 。领域的标准化得分越高，表明该领域在指南/共识制定过程中的方法越为完善，报告的完整性也越高。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件计算组内相关系数（intraclass correlation coefficient, ICC）以评估 4 名评估员在六个领域（23 个条目）及指南和共识总体质量得分上的一致性。ICC 范围为 0~1，其中 $ICC < 0.4$ 时表示一致性较差，0.4~0.75 时表示一致性一般， ≥ 0.75 时表示一致性良好；通常 ICC 应在 0.7 以上^[10-11]。通过中位数和全距分别表示纳入指南/共识各领域标准化得分的集中趋势和离散程度。用 Student's *t* 检验比较共识与指南、国外与国内指南/共识间的各领域得分差异， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共收集到 1 775 篇相关文献，经逐层筛选，最终纳入了 7 部儿科超说明书用药相关指南/共识^[12-18]，其中指南 3 部，共识 4 部。文献筛选的具体流程及其结果见图 1。

2.2 纳入指南/共识的基本特征

纳入指南/共识的基本特征见表 1。纳入的 7 部指南/共识中 4 部用中文编写，3 部用英文编写；发布（更新）时间在 2013—2023 年；6 部来自中国，1 部来自奥地利。7 部指南/共识涉及领域各不相同，包括精神疾病治疗、儿科超说明书用药、国家重点监控药品超说明书用药、抗

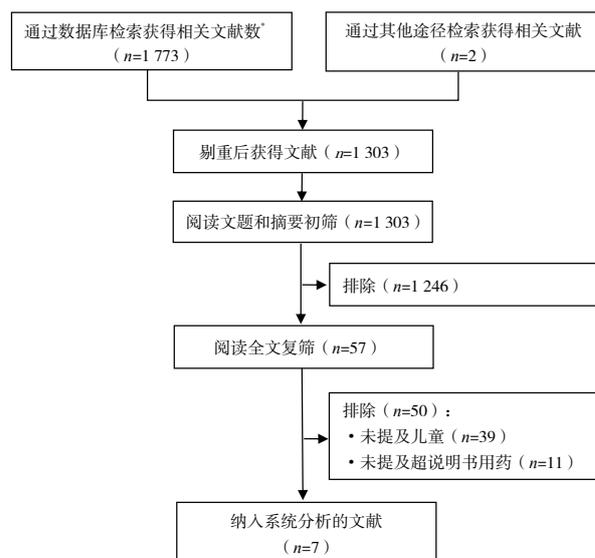


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Screening process diagram for papers

注：*所检索数据库及检出文章数具体如下：TRIP (n=946)、GIN (n=0)、NICE (n=435)、PubMed (n=52)、CNKI (n=187)、WanFang Data (n=39)、医脉通 (n=114)。

表 1 纳入指南/共识的基本特征
Table 1. Basic characteristics of inclusion in guidelines and consensus

序号	指南/共识名称	出版时间	类型	国家	发布机构	涉及领域	人群	目标读者	证据分级和推荐强度方法
1	Guideline for off-label use of psychotropic drugs in children and adolescents ^[12]	2013年	指南	奥地利	维也纳医科大学	精神疾病治疗	儿童	未提及	未提及
2	中国儿科超说明书用药专家共识 ^[13]	2016年	共识	中国	中华医学会儿科学分会临床药理学组、《中华儿科杂志》编辑委员会	儿科超说明书用药	儿童	未提及	未提及
3	国家重点监控药品超说明书临床应用专家共识 ^[4]	2023年	共识	中国	四川省医学科学院·四川省人民医院、个体化药物治疗四川省重点实验室、电子科技大学医学院、中华医学会儿科学分会、中国药学会药物流行病学专委会、四川省药学会循证药学专委会	国家重点监控药品超说明书用药	成人和儿童	临床工作者	证据质量, GRADE标准; 指南的制定与实践》的建议, 将推荐级别分为强推荐和弱推荐
4	山东省超药品说明书用药专家共识 (2021年版) ^[15]	2021年	共识	中国	山东省药学会循证药学专业委员会	抗菌药物、儿科药物、妇产科及生殖类药物、肾内及风湿免疫类药物、心血管药物、精神及神经类药物、抗肿瘤药物、其他药物	成人和儿童	医师、药师	Micromedex标准
5	Recommendations on off-label use of intravenous azithromycin in children ^[16]	2021年	指南	中国	中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会、国家呼吸疾病临床研究中心、中华医学会儿科学分会呼吸学组	感染治疗	儿童	儿科临床医生、药师和护理人员	证据质量, GRADE标准; 指南强度, 通过德尔非法给出超说明书用药建议的推荐强度
6	山东省超药品说明书用药专家共识 (2022版) 系列——儿科超药品说明书用药专家共识 ^[7]	2022年	共识	中国	个人	儿科药物	儿童	医师、药师	Micromedex标准
7	Guideline for the management of pediatric off-label use of drugs in China (2021) ^[18]	2022年	指南	中国	个人	超说明书用药管理	儿童	儿科医生、药剂师、医疗管理人员、决策者和初级保健医生	证据质量, GRADE标准、Micromedex标准、牛津循证医学中心标准; 推荐强度, 根据证据质量自定义推荐强度

菌药物、儿科药物、妇产科及生殖类药物、肾内及风湿免疫类药物、心血管药物、精神及神经类药物、抗肿瘤药物、其他药物、感染治疗，超说明书用药管理目标人群也有差异，2部针对成人和儿童，5部仅针对儿童。纳入指南/共识的证据分级和推荐强度各不相同，2部未提及证据分级和推荐强度，其他分别采用 GRADE (Grading

of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 标准、Micromedex 标准、牛津循证医学中心标准、自定义标准。

2.3 AGREE II评价结果

2.3.1 评价员一致性

4名评价员具有较好的一致性，ICC 及其检验结果见表2。

表2 ICC及其检验结果

Table 2. ICC and its statistical test

序号	指南/共识名称	ICC	F	P
1	Guideline for off-label use of psychotropic drugs in children and adolescents	0.896	35.83	<0.001
2	中国儿科超说明书用药专家共识	0.865	26.30	<0.001
3	国家重点监控药品超说明书临床合理应用专家共识	0.773	14.84	<0.001
4	山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)	0.831	20.43	<0.001
5	Recommendations on off-label use of intravenous azithromycin in children	0.765	13.95	<0.001
6	山东省超药品说明书用药专家共识(2022版)系列——儿科超药品说明书用药专家共识	0.895	34.74	<0.001
7	Guideline for the management of pediatric off-label use of drugs in China (2021)	0.881	33.33	<0.001

2.3.2 六个领域标准化得分和总体评价结果

在“范围和目的”领域，得分的中位数为76.4%，全距为22.2%，是得分最高的领域，显示出该领域的表现优异。这表明所纳入的指南/共识有效清晰地传达了其总体目标、涉及的健康问题及其适用的目标人群。

“参与人员”领域得分的中位数(全距)为69.4%(27.8%)，各指南/共识在该领域差异较大，除指南5和7外的其他指南/共识未详细反映本领域各条目内容。

“制定的严谨性”领域得分中位数(全距)为60.4%(73.4%)，各指南/共识在该领域的差异巨大，仅指南5和7在本领域有较高的质量，指南1和共识2在本领域得分均为21.4%。指南1在该领域得分较低的原因为以下内容未阐述：系统方法检索证据，检索证据的标准，形成推荐建议的方法，形成推荐建议时未考虑对健康的益处、不良反应和风险、推荐建议和证据之间的联系、指南更新的步骤。共识2在该领域得分较低的原因为未阐述系统检索证据、检索证据的标准、推荐建议和证据之间的联系、发表前是否经外部专家评审和指南更新的步骤。

“清晰性”领域得分中位数(全距)为70.8%(84.8%)。指南1在该领域的得分较低，因为它对本领域的各条目均未提及，包括指南的目的、涵盖的卫生问题和指南的应用人群。共识

2和4未明确列出针对某一情况或卫生问题的不同选择。

“应用性”领域得分中位数(全距)为63.5%(72.9%)，其中的指南1得分最低，仅为18.8%，在指南实施的促进和阻碍因素、是否提供了实施工具或建议、是否考虑实施中潜在的资源成本方面均未阐述。共识2未提供监测标准，得分56.3%。

“编辑的独立性”领域得分中位数(全距)为52.1%(62.5%)，是得分最低的领域，共识2、4和6在本领域得分较低，未详细阐述赞助单位的观点对指南内容的影响和指南制定小组成员间的利益冲突。

纳入的7部指南/共识的总体质量有较大差异，共识3、指南5和指南7的平均分均大于5分，推荐等级为A级；共识2、4和6的平均分分别为3.83、4.67和4.78，推荐等级为B级；指南1在制定的严谨性、清晰性和应用性这三个领域得分均低于30%，推荐等级为C级。具体见表3。

2.3.3 指南与共识的评价结果比较

纳入的指南与共识在各领域的得分比较见表4。在6个领域中，仅范围和目的这个领域指南的得分显著高于共识($P < 0.001$)，其他领域中，指南得分虽多数高于共识，但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 纳入指南/共识在AGREE II 各领域得分情况与推荐等级
Table 3. The scores for the included guidelines and consensus based on AGREE II

序号	纳入共识或指南名称	范围和目的 (%)	参与人员 (%)	制定的严谨性 (%)	清晰性 (%)	应用性 (%)	编辑的独立性 (%)	平均分	推荐等级
1	Guideline for off-label use of psychotropic drugs in children and adolescents	88.9	65.3	21.4	8.3	18.8	52.1	3.18	C
2	中国儿科超说明书用药专家共识	73.6	69.4	21.4	63.9	56.3	33.3	3.83	B
3	国家重点监控药品超说明书临床合理应用专家共识	76.4	65.3	60.4	76.4	65.6	89.6	5.12	A
4	山东省超药品说明书用药专家共识 (2021年版)	72.2	65.3	58.9	65.3	62.5	39.6	4.67	B
5	Recommendations on off-label use of intravenous azithromycin in children	94.4	93.1	94.8	93.1	91.7	83.3	6.57	A
6	山东省超药品说明书用药专家共识 (2022 版) 系列——儿科超药品说明书用药专家共识	72.2	69.4	61.5	70.8	63.5	33.3	4.78	B
7	Guideline for the management of pediatric off-label use of drugs in China (2021)	91.7	86.1	79.7	86.1	84.4	95.8	6.11	A
	中位数	76.4	69.4	60.4	70.8	63.5	52.1		
	全距	22.2	27.8	73.4	84.8	72.9	62.5		

表4 纳入的指南与共识各领域得分比较

Table 4. Comparison of scores in various fields between the included guidelines and consensus

领域	指南平均分 (%)	共识平均分 (%)	t	P
范围和目的	91.7	73.6	10.20	<0.001
参与人员	81.5	67.4	1.99	0.104
制定的严谨性	65.3	50.6	0.67	0.532
清晰性	62.5	69.1	-0.29	0.786
应用性	65.0	62.0	0.15	0.884
编辑的独立性	77.1	49.0	1.45	0.208

2.3.4 国外与国内指南/共识的评价结果比较

纳入的7部指南/共识中,国外指南仅有1部,由于样本量太小,所以无法进行差异的统计学检验。除了范围和目的这个领域,国内指南/共识得分均高于国外,见表5。

表5 国外与国内指南/共识间各领域得分比较
Table 5. Comparison of scores in various fields between international and domestic guidelines and consensus

领域	国外指南得分 (%)	国内指南/共识平均分 (%)
范围和目的	88.9	80.1
参与人员	65.3	74.8
制定的严谨性	21.4	62.8
清晰性	8.3	75.9
应用性	18.8	70.7
编辑的独立性	52.1	62.5

3 讨论

3.1 儿科超说明书用药指南/共识现状

儿科超说明书用药在全球范围内普遍存在,约有60%~80%的儿童患者在治疗中面临超说明书用药的情况^[17]。这主要源于儿童生理和代谢特征与成人的显著差异,导致成人药物在儿科应用时安全性和有效性往往缺乏充分验证^[19]。此外,药品监管政策的保守性和临床试验对儿童的关注不足,进一步限制了安全用药的研究和实践。医疗专业教育中儿科药物相关培训的缺乏,也使得医务人员在处理超说明书用药时面临挑战。本研究通过系统检索相关指南与文献数据库和网站,最终纳入7部相关的指南/共识,数量较为有限,与目前儿科超说明书用药的现状严重不符,反映出在儿科超说明书用药方面的临床指导非常稀缺,这一领域亟需更多的研究和实践成果。因

此，儿科患者的超说明书用药应是未来的研究趋势^[20]，并且推动对儿科药物研究的重视与政策改进，将有助于为儿童患者提供更安全、有效的医疗服务。

在纳入的7部指南/共识中，6部来源于国内，1部来源于国外，并不能说明国外儿科超说明书用药现象较少。文献^[21-23]报道国外儿科超说明书用药现象也普遍存在，如在美国，有21%已批准药品存在超说明书用药情况，其中，在成人用药中占7.5%~40%，在儿科用药中占50%~90%^[24]。一项针对欧洲5国（英国、瑞典、德国、意大利、荷兰）儿科病房用药的调查^[25]发现，46%的处方中存在超说明书用药的情况，67%的儿童患者至少接受过1次超说明书用药。而国外较少有关于儿科超说明书用药的指南，很大原因是国外超说明书用药在限定条件下是合法行为，如美国食品药品监督管理局明确表示不强迫医生必须完全遵守官方批准的药品说明书用法，药品说明书的信息往往滞后于科学知识和文献，若超说明书用药是根据合理的科学理论、专家意见或临床对照试验获得的，是为了患者的利益，没有欺骗行为，是可以进行的^[26]，所以超说明书用药的推荐意见分散在了各指南中，少有单独总结超说明书用药情况的指南。我国超说明书用药的合法性也在进步和发展，2021年通过的《中华人民共和国医师法》第二十九条规定，在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下，医师取得患者明确知情同意后，可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗，一定程度上明确了超说明书用药的合法性。随着超说明书用药研究的深入，相关法律法规会更加完善，超说明书用药行为可能会更加规范。

本研究是针对儿科超说明书用药指南/共识的系统性循证评价，采用国际公认的指南评价工具AGREE II进行方法学质量评价，填补了使用AGREE II对该类指南和共识系统性评价的空白，为后续相关研究提供了方法学参考；在内容方面，通过评价不同指南/共识，揭示了当前指南/共识的差异和不足，为指南/共识的更新和完善提供了直接证据；本研究为临床医务人员选择和使用指南/共识提供了科学依据，有助于提高儿科超说明书用药的规范性和安全性，并且其研究结果可为卫生行政部门制定相关政策提供证据支

持，推动建立基于循证医学的儿科超说明书用药管理体系。这些结果可服务于临床实践，对提升儿科合理用药水平具有重要推动作用。

3.2 指南/共识的评价

根据AGREE II工具的评估结果，本研究纳入的指南/共识在方法学质量上表现出显著差异。纳入的指南/共识在“范围与目的”这个领域得分较高，表明这些指南在制定过程中明确了指南/共识的目的、所涵盖的卫生问题和目标人群。然而，在“参与人员”“严谨性”“清晰性”“编辑的独立性”和“适用性”方面的得分较低并且得分差异较大，提示当前的指南/共识在这些方面的不足。尤其在“编辑的独立性”这一项中，若指南/共识编撰过程没有足够的透明性，可能会影响其公信力和临床实施的可行性。另外，指南/共识的清晰性对临床医师的实际操作至关重要。研究结果显示，一些指南/共识存在术语模糊、指导意见不明确的问题，这在实际应用中可能导致医生在面对剂量、适应证及潜在风险时产生困惑^[27-28]。因此，未来的指南/共识需要在信息传达的简洁性和明确性方面下更大工夫，确保医务人员能够快速而准确地进行判断和决策。由于指南/共识的质量不同，导致纳入的7部指南/共识在推荐强度上也不一致，3部为强推荐，3部为在不同程度上进行修改后推荐，1部不推荐。不推荐的指南1发表于2013年，其后制定的指南/共识，评分整体上有增加的趋势，表明随着指南/共识制定的规范性增加，指南质量越高的认识，樊子娟等^[29]评估了中国骨科临床实践指南及共识的质量，发现骨科临床实践指南与共识方法学评分逐年增加，但本研究只纳入了7部指南/共识，数量较少，不能做评分和发表年份关系的研究。本研究对指南与共识、国外与国内指南/共识的评分进行了比较，结果仅在范围和目的这个领域指南得分显著高于共识，其他领域未出现显著差异的结果，可能因为纳入指南/共识较少，检验统计量无显著差异，未来如果儿科超说明书用药逐渐受到重视，该内容的指南/共识增多，可能会得出更确切的结果。7部指南/共识中有5部在推荐意见中有证据质量分级和推荐强度，但证据质量分级和推荐强度标准有很大差异，包括GRADE标准、Micromedex标准、牛津循证医学中心标准和自定义标准，不同指南/共识在推荐

意见上的证据质量分级和强度存在显著差异,这不仅影响了医疗决策,还可能增加医务人员使用指南的难度。因此,未来儿科超说明书用药指南/共识的证据质量分级和推荐强度应建立统一标准,以确保所有医疗工作者都能获得可靠且具有可操作性的指导,从而提高指南/共识的应用性。

目前涉及指南/共识质量评价的研究较为常见,但关于超说明书用药指南/共识的质量评价的研究较少,仅 2019 年的一项研究^[30]报道了关于卡培他滨超说明书用药治疗胰腺癌的指南的质量评价,该研究检索了 Epistemonikos、PubMed、Embase、Cochrane Library、美国国立指南文库(NGC)、SinoMed、WanFang Data 和 CNKI 等数据库,最后纳入 6 部指南,分别来自美国、中国、欧洲、西班牙,使用 AGREE II 工具评价后,得出结论:纳入的相关指南证据等级较低,整体质量有待提高。本研究与之相比,研究主题未聚焦在某一种具体药物,而是集中在超说明书用药比例较高的儿童人群;为了增加评价可靠性和本研究的应用性,研究方法上增加了 2 名评价员,给出了明确的指南推荐标准,并且比较了国内外指南与共识间的质量差异。当前超说明书用药现象普遍存在,但相关用药指南/共识的评价研究却相对匮乏,因此,未来亟需更多的同类研究加强对超说明书用药指南/共识的深入研究与系统探讨。

3.3 研究局限性

本研究仍有一些局限性,首先本研究只检索了一些常用和熟知的医学数据库,可能漏掉在其他数据库中的相关指南/共识;其次利用 ICC 对 4 名评审员的评价结果进行一致性检验时,虽然结果显示一致性较好,表明评审员的评分结果具有良好的信度,但并不能说明评分的准确性,其他团队或评审员对这些指南/共识评价时可能会与本研究的结果有一定的差异。

综上,本研究旨在通过对各类儿科超说明书用药指南/共识进行汇总评估,使用 AGREE II 工具对其方法学质量进行分析,结果显示目前儿科超说明书用药指南/共识数量较少,指南/共识的方法学质量、推荐意见的证据质量和推荐强度存在差异,建议未来儿科超说明书用药问题进一步得到各方面关注,在制定儿科超说明书用药指南/共识时采用统一的证据分级与推荐体系,并提升其整体质量。

致谢

本研究感谢卜庆婷对指南和共识的评价。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 崔学艳,时银萍,时海燕,等.超说明书用药管理及药学服务模式探讨[J].中国医院药学杂志,2016,36(9):751-754.[Cui XY, Shi YP, Shi HY, et al. Investigation on modes of management and pharmaceutical service of off-label drug use[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2016, 36(9): 751-754.] DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2016.09.13.
- 2 Bouquet É, Star K, Jonville-Béra AP, et al. Pharmacovigilance in pediatrics[J]. Therapie, 2018, 73(2): 171-180. DOI: 10.1016/j.therap.2017.11.012.
- 3 Kuchenbuch M, Chemaly N, Henniene KM, et al. Off-label use and manipulations of antiepileptic drugs in children: analysis of the outpatient prescriptions in a tertiary center[J]. Epilepsy Behav, 2018, 82: 133-139. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.03.013.
- 4 张伶俐,李幼平,黄亮,等.四川大学华西第二医院 2010 年儿科门诊患儿超说明书用药情况调查[J].中国循证医学杂志,2012,12(3):267-273.[Zhang LL, Li YP, Huang L, et al. Survey on off-label drug use in pediatric outpatients of West China Second University Hospital in 2010[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2012, 12(3): 267-273.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2012.03.005.
- 5 张伶俐,李幼平,胡蝶,等.四川大学华西第二医院 2010 年儿科住院患儿超说明书用药情况调查[J].中国循证医学杂志,2012,12(2):161-167.[Zhang LL, Li YP, Hu D, et al. Off-label drug use in pediatric wards of West China Second University Hospital in 2010: a cross sectional study[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2012, 12(2): 161-167.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2012.02.007.
- 6 郭春彦,王晓玲.大型综合儿童医院门诊患儿超说明书用药情况调查[J].临床药物治疗杂志,2014,12(2):50-55.[Guo CY, Wang XL. A survey of off-label drug use prescriptions in outpatient of Beijing Children's Hospital[J]. Clinical Medication Journal, 2014, 12(2): 50-55.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2014.02.012.
- 7 韦当,王聪尧,肖晓娟,等.指南研究与评价(AGREE II)工具实例解读[J].中国循证儿科杂志,2013,8(4):316-319. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2013.04.017.
- 8 谢利民,王文岳.《临床指南研究与评价系统 II》简介[J].中西医结合学报,2012,10(2):160-165.[Xie LM, Wang WY. A brief introduction to *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II*[J]. Journal of Integrative Medicine, 2012, 10(2): 160-165.] DOI: 10.3736/jcim20120206.
- 9 崔世超,侯海燕,李幼平,等.不孕症临床指南的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(8):947-954.[Cui SC, Hou HY, Li YP, et al. Clinical practice guidelines on infertility: a systematic

- review[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2013, 13(8): 947-954.] DOI: [10.7507/1672-2531.20130166](https://doi.org/10.7507/1672-2531.20130166).
- 10 李春波, 何燕玲, 张明园. 一致性检验方法的合理应用[J]. 上海精神医学, 2000, 12(4): 228-230, 232. DOI: [10.3969/j.issn.1002-0829.2000.04.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2000.04.016).
 - 11 曾宪涛, 李胜, 龚侃, 等. 良性前列腺增生症临床诊治实践指南的循证评价[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(22): 1683-1687. [Zeng XT, Li S, Gong K, et al. Evidence-based evaluation of recent clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. National Medical Journal of China, 2017, 97(22): 1683-1687.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.22.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.22.002).
 - 12 Vesely C. Guideline for off-label use of psychotropic drugs in children and adolescents[J]. Neuropsychiatr, 2013, 27(3): 149-152. DOI: [10.1007/s40211-013-0071-9](https://doi.org/10.1007/s40211-013-0071-9).
 - 13 中华医学会儿科学分会临床药理学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿科超说明书用药专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(2): 101-103. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.02.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.02.007).
 - 14 四川省医学科学院·四川省人民医院, 个体化药物治疗四川省重点实验室, 电子科技大学医学院, 等. 国家重点监控药品超说明书临床合理应用专家共识[J]. 医药导报, 2023, 42(12): 1737-1751. [Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, et al. National key monitoring drugs (the second batch) expert consensus on rational clinical application for off-label drug uses[J]. Herald of Medicine, 2023, 42(12): 1737-1751.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2023.12.001](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2023.12.001).
 - 15 山东省药学会循证药学专业委员会. 山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(6): 9-40. [Evidence-Based Pharmacy Specialites of Shandong Pharmaceutical Association. Expert consensus on off-label drug use of Shandong Province(2021th)[J]. Clinical Medication Journal, 2021, 19(6): 9-40.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.002).
 - 16 Zhou P, Wang X, Zhang X, et al. Recommendations on off-label use of intravenous azithromycin in children[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(7): e14010. DOI: [10.1111/ijcp.14010](https://doi.org/10.1111/ijcp.14010).
 - 17 唐琳, 李碧, 武海艳, 等. 山东省超药品说明书用药专家共识(2022版)系列——儿科超药品说明书用药专家共识[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(11): 33-45. [Tang L, Li B, Wu HY, et al. Expert consensus on off-label drug use of Shandong Province (2022 edition): part of pediatric drug use[J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2022, 19(11): 33-45.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3327.2022.11.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2022.11.002).
 - 18 Meng M, Liu E, Zhang B, et al. Guideline for the management of pediatric off-label use of drugs in China (2021)[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 442. DOI: [10.1186/s12887-022-03457-1](https://doi.org/10.1186/s12887-022-03457-1).
 - 19 Gravelle BL, Hagen TW, 2nd. Metabolic characteristics of Appalachian children[J]. Clin Nutr ESPEN, 2017, 22: 36-42. DOI: [10.1016/j.clnesp.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.09.002).
 - 20 张明悦, 张馨, 徐彩花, 等. 我国超说明书用药的研究现状及热点趋势[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(4): 410-421. [Zhang MY, Zhang X, Xu CH, et al. Research status and hot trends of off-label drug use in China[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(4): 410-421.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202312093](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202312093).
 - 21 Leroux S, Elie V, Zhao W, et al. Principles and applications of pharmacometrics in drug evaluation in children[J]. Therapie, 2018, 73(2): 165-170. DOI: [10.1016/j.therap.2017.11.011](https://doi.org/10.1016/j.therap.2017.11.011).
 - 22 Pratico AD, Longo L, Mansueto S, et al. Off-label use of drugs and adverse drug reactions in pediatric units: a prospective, multicenter study[J]. Curr Drug Saf, 2018, 13(3): 200-207. DOI: [10.2174/1574886313666180619120406](https://doi.org/10.2174/1574886313666180619120406).
 - 23 Aamir M, Khan JA, Shakeel F, et al. Unlicensed and off-label use of drugs in pediatric surgical units at tertiary care hospitals of Pakistan[J]. Int J Clin Pharm, 2017, 39(4): 860-866. DOI: [10.1007/s11096-017-0485-8](https://doi.org/10.1007/s11096-017-0485-8).
 - 24 Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(9): 1021-1026. DOI: [10.1001/archinte.166.9.1021](https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1021).
 - 25 Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children[J]. BMJ, 2000, 320(7227): 79-82. DOI: [10.1136/bmj.320.7227.79](https://doi.org/10.1136/bmj.320.7227.79).
 - 26 Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, et al. Off-label use of drugs in children[J]. Pediatrics, 2014, 133(3): 563-567. DOI: [10.1542/peds.2013-4060](https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060).
 - 27 Yu F, Rafizadeh R, Mabasa VH, et al. Risk evaluation for antipsychotic agents used in elderly inpatients (REPAIR)[J]. Can J Hosp Pharm, 2018, 71(6): 370-375. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30626983/>.
 - 28 Fatokun O. Risk minimization measures in off-label drug use: a survey of community pharmacists in Malaysia[J]. Curr Drug Saf, 2020, 15(3): 181-189. DOI: [10.2174/1573403x16666200615144946](https://doi.org/10.2174/1573403x16666200615144946).
 - 29 樊子娟, 李帝均, 闫磊, 等. 中国骨科临床实践指南及共识的质量评价[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(7): 832-837. [Fan ZJ, Li DJ, Yan L, et al. Quality assessment of Chinese clinical practice guidelines and consensus in orthopedics[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2024, 24(7): 832-837.] DOI: [10.7507/1672-2531.202402052](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202402052).
 - 30 赵昕, 蒋静, 叶云, 等. 卡培他滨超说明书用药治疗胰腺癌的指南质量评价[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(10): 1082-1085. [Zhao X, Jiang J, Ye Y, et al. Quality assessment on clinical practice guidelines for off-label drug use of capecitabine for treatment of pancreatic cancer[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2019, 39(10): 1082-1085.] DOI: [10.13286/j.cnki.chinshopharmacy.2019.10.19](https://doi.org/10.13286/j.cnki.chinshopharmacy.2019.10.19).

收稿日期: 2024年12月10日 修回日期: 2025年03月20日
 本文编辑: 沈静怡 杨燕