

# 共病管理中指南推荐意见的适用性挑战与优化策略



朱淑琼<sup>1</sup>, 帕尔温阿依·它力甫<sup>1</sup>, 阮思媛<sup>1</sup>, 高峰<sup>2</sup>, 尤良震<sup>3</sup>, 王永博<sup>1</sup>, 阎思宇<sup>1</sup>, 黄桥<sup>1</sup>, 任相颖<sup>1</sup>, 靳英辉<sup>1</sup>

1. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
2. 武汉科技大学计算机科学与技术学院 (武汉 430065)
3. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室 (北京 100700)

**【摘要】** 共病已成为全球老龄化背景下医疗卫生体系的核心挑战。本文系统探讨了共病管理中临床实践指南推荐意见面临的适用性挑战及其优化策略。当前多数指南仍以单一疾病为核心, 导致在复杂共病情境下出现推荐意见冲突、证据外推性受限、决策复杂性增加、指南更新滞后及真实世界执行困难等问题。针对这些挑战, 本文提出应从指南制定方法革新入手, 通过纳入“共病考量”、融合真实世界证据、推动指南可计算化与模块化转型, 提升其针对性与适应性。同时, 建立推荐意见冲突处理机制, 结合多维度分析与人工智能辅助决策, 实现个体化治疗推荐。在临床实践中, 可采用多准则决策分析、处方精简、“一药多病”策略及中西医结合路径, 优化共病患者的治疗方案。未来应加强以患者为中心的指南制定, 推动证据向实践的转化, 以提升共病管理的质量与效率。

**【关键词】** 共病; 临床实践指南; 推荐意见; 真实世界证据; 人工智能

**【中图分类号】** R-3 **【文献标识码】** A

## Applicability challenges and optimization strategies of guideline recommendations in multimorbidity management

ZHU Shuqiong<sup>1</sup>, TALIFU Paerwenayi<sup>1</sup>, RUAN Siyuan<sup>1</sup>, GAO Feng<sup>2</sup>, YOU Liangzhen<sup>3</sup>, WANG Yongbo<sup>1</sup>, YAN Siyu<sup>1</sup>, HUANG Qiao<sup>1</sup>, REN Xiangying<sup>1</sup>, JIN Yinghui<sup>1</sup>

1. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. School of Computer Science and Technology, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

3. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Corresponding author: JIN Yinghui, Email: jinyinghui0301@163.com

**【Abstract】** Multimorbidity has emerged as a central challenge to global healthcare systems in the context of global population aging. This article systematically examines the applicability challenges and optimization strategies of clinical practice guideline recommendations in multimorbidity management. Most existing guidelines remain predominantly single-disease-oriented, leading to conflicts between recommendations, limited evidence generalizability, increased

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202510097

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174230)

通信作者: 靳英辉, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: jinyinghui0301@163.com

decision-making complexity, delayed guideline updates, and implementation difficulties in real-world settings when applied to complex comorbid conditions. To address these challenges, this study proposes methodological innovations in guideline development through incorporating "multimorbidity considerations," integrating real-world evidence, and advancing computable and modular transformation of guidelines to enhance their relevance and adaptability. Additionally, establishing mechanisms for resolving recommendation conflicts, combined with multidimensional analysis and artificial intelligence-assisted decision-making, can facilitate personalized treatment recommendations. In clinical practice, strategies such as multi-criteria decision analysis, deprescribing, "one-drug-multiple-diseases" approaches, and integrated traditional Chinese and Western medicine pathways can optimize treatment for patients with comorbidities. Future efforts should prioritize patient-centered guideline development and promote the translation of evidence into practice to improve the quality and efficiency of multimorbidity management.

**【Keywords】** Multimorbidity; Clinical practice guideline; Recommendation; Real-world evidence; Artificial intelligence

多病共存即共病 (multimorbidity) 是指同一个体同时存在两种或两种以上的慢性疾病<sup>[1]</sup>。随着全球人口老龄化进程的加快, 共病问题日益突出, 据统计, 超过一半的 65 岁以上人群存在两种或以上慢性疾病, 其健康管理愈发成为公共卫生领域的重要挑战<sup>[2]</sup>。共病不仅显著加重社会医疗负担, 也对现有以单一疾病为核心的医疗服务体系提出严峻考验<sup>[3-4]</sup>。

在临床实践中, 共病患者的治疗往往面临多重困境, 例如, 多重用药增加了药物不良反应和相互作用的风险; 不同疾病之间的治疗目标可能存在冲突, 这使得决策过程复杂化, 难以确定治疗的优先顺序; 长期、多方案的治疗流程显著降低患者依从性, 影响整体治疗效果与生活质量<sup>[5]</sup>。这些问题使得共病患者置身于更为复杂的医疗环境中, 承受更高的健康风险和不确定性。

推荐意见是临床实践指南(以下简称“指南”)的核心内容, 通过将证据转化为临床行动以指导实践, 对规范诊疗行为、减少医疗差异、提升医疗质量具有重要意义<sup>[6-7]</sup>。尽管近年来对共病的关注有所提升, 但专门针对共病患者的指南仍十分有限<sup>[8]</sup>。现有大多数指南依然以单一疾病为中心, 其推荐意见缺乏针对共病情境的系统性证据和整合策略, 因此在复杂临床实践中的适用性受限<sup>[9]</sup>。本研究旨在系统梳理推荐意见在共病情境下的适用性问题, 总结当前针对共病患者的优化策略与未来发展方向, 以为共病管理提供理论支持与实践指导。

## 1 共病管理中指南推荐意见面临的核 心挑战

单病种指南在共病患者管理中, 其推荐意见的适用性面临诸多挑战。这些挑战不仅源于证据外部有效性的局限, 还涉及不同指南之间的协调困难、临床决策的复杂性及指南更新与实际应用的滞后性。系统性梳理这些问题, 是制定优化策略的前提, 下文将重点分析这些挑战。

### 1.1 指导共病诊疗的指南推荐意见冲突

共病患者的管理常需参考多个单病种指南, 然而, 不同指南之间可能会出现推荐意见不一致甚至冲突的现象, 这已成为实现安全、有效共病诊疗的核心挑战。以 2025 年美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC) / 美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) / 多学会 (multisociety) 指南<sup>[10]</sup>与 2023 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 指南<sup>[11]</sup>关于急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的管理为例, 两者在 ACS 管理路径上存在明显差异 (表 1)。这些差异直接影响临床决策的关键节点, 同时也可能导致不同地区或机构的临床医师面对相同患者时, 因所依据指南不同可能制定出迥异的治疗方案, 尤其在合并糖尿病、慢性肾脏病或心房颤动等共病的情况下, 进一步放大了临床不确定性, 影响诊疗质量与患者预后。

表1 2025年ACC/AHA/多学会指南与2023年ESC指南关于ACS管理的推荐意见差异  
Table 1. Differences in recommendations for ACS management between the 2025 ACC/AHA/multisociety guidelines and the 2023 ESC guidelines

	2025年ACC/AHA/多学会指南	2023年ESC指南
P2Y12受体拮抗剂选择	推荐替格瑞洛或普拉格雷优于氯吡格雷 (Class I, LOE A)	推荐普拉格雷优于替格瑞洛 (Class I, LOE B)
DAPT时长与策略	默认 $\geq 12$ 个月; 可个体化缩短; $\geq 1$ 个月后可转为替格瑞洛单药 (Class I, LOE A; Class IIa, LOE A)	默认12个月; 高出血风险者可缩短至3~6个月或转P2Y12受体拮抗剂单药 (Class I, LOE A; Class IIa, LOE B)
P2Y12受体拮抗剂预处理	不推荐常规预处理; 若介入延迟 $> 24$ h可考虑 (Class IIb, LOE B)	不推荐冠脉解剖未知者常规预处理 (Class III, LOE A)
去强化/单药化 (de-escalation)	支持从强效药降级或 $\geq 1$ 个月后退替格瑞洛单药 (Class IIa, LOE A)	可根据出血风险进行降级或单药化 (Class IIa, LOE B)
高出血风险管理	强调使用质子泵抑制剂、早期单药化等策略 (Class I-IIa, LOE A-B)	明确缩短DAPT至3~6个月或转P2Y12受体拮抗剂单药 (Class I-IIa, LOE A-B)

注: LOE. 证据等级 (level of evidence); DAPT. 双联抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy); 冠脉解剖未知者. 指患者还没有做冠状动脉造影或血管影像评估前。

### 1.1.1 临床证据外推性不足导致推荐适用性受限

临床研究证据外推性不足是指指南推荐意见在共病情境下适用性受限的重要根源。大多数随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 将高龄、共病或多重用患者排除在外, 研究人群呈现低复杂性, 与真实临床中复杂患者群体存在显著差异, 尤其是 $\geq 65$ 岁患者入组不足20%, 削弱了试验结果向真实临床场景的转化能力<sup>[12-13]</sup>。当证据外推性受限、研究人群代表性不足时, 指南推荐意见可能无法适用于真实临床人群, 甚至引发学术争议。例如, *BMJ* 发布的《非癌性慢性脊柱疼痛介入治疗指南》中“不建议使用关节射频消融术”的结论, 遭到34个医学协会的质疑, 认为其在Meta分析中不当合并了不同患者数据, 忽视了共病患者的特殊性, 从而可能导致具有误导性的推荐<sup>[14-15]</sup>, 这是因为共病状态可能显著影响治疗反应与预后<sup>[16]</sup>。

### 1.1.2 不同指南制定方法下的推荐分歧

不同机构或协会在指南制定方法上亦存在显著差异, 这些方法学差异进一步放大了推荐意见间的不一致性。尽管推荐分级的评估、制定与评价体系 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 已被广泛采用, 但在证据评价、推荐形成、经济学分析及利益冲突管理等方面仍缺乏统一标准。英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 注重可实施性与成本-效益, 世界卫生组织 (World Health

Organization, WHO) 强调全球适用性, 而各类学会发布的指南多依赖专家共识<sup>[17-18]</sup>。这导致面对缺乏针对复杂共病人群的高质量研究, 指南制定小组往往依赖专家经验或间接证据, 由于主观性偏差在证据取舍、价值观权重及推荐强度判定等方面存在差异, 增加了临床决策的不确定性。

### 1.2 共病患者多目标管理下推荐决策的复杂性与不确定性

单病种指南主要关注单一疾病指标的最佳管理, 如血压、血糖控制等。然而, 共病患者, 尤其是老年共病患者, 其治疗目标往往是多维度和个性化的, 如维持功能状态、提升生活质量及减少治疗负担等, 并非追求疾病指标的严格达标<sup>[19]</sup>。但现有国内外共病指南数量有限, 未涵盖复杂多样的共病模式, 其推荐意见多为原则性和框架性指导, 对具体药物选择、剂量调整及相互作用处理缺乏可操作性<sup>[20]</sup>。

受限推荐适用性不足及患者间显著差异, 临床医生在多重指南建议下缺乏明确优先级, 难以实现真正个体化的治疗决策<sup>[21]</sup>。目前, 仅有少数国际指南如NICE的 *Multimorbidity: clinical assessment and management*<sup>[22]</sup> 与美国老年医学会的 *Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity*<sup>[16]</sup> 提出了较为明确的优先级设定框架, 强调应基于患者偏好与健康目标, 在治疗冲突或资源受限时进行“问题优先化”决策。相比之下, 国内外多数指南仅以“存在共病时需个体化”或“应根据患者情况调整”等笼统表述代替具体指导<sup>[23]</sup>, 对于不同共病模式应遵循怎样的优先级

判断标准、采取何种治疗方案简化路径,当前指南尚未提供明确答案,导致临床医生在共病决策中仍面临巨大的不确定性。

### 1.3 当前指南推荐难以适应共病动态管理需求

疾病是动态变化的,共病之间的关系和优先级也会随时间推移而改变<sup>[24]</sup>。然而,现行指南更新周期较长,一般 2~5 年更新一次<sup>[25]</sup>,难以及时反映最新证据。有研究<sup>[26]</sup>显示,从某项干预的首次人体试验到被纳入指南推荐平均需约 9 年,在临床广泛应用甚至更久。当某种药物在共病患者中出现新的风险或获益证据时,不同指南由于更新时间差异,可能产生不一致的推荐意见。以钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 抑制剂为例,其最初获批用于降糖,但后续多项 RCT<sup>[27-28]</sup> 结果表明,SGLT2 抑制剂对心力衰竭和慢性肾脏病也有显著益处,无论患者是否罹患糖尿病。因此,糖尿病、心脏病和肾病指南需协同更新<sup>[29-31]</sup>,才能形成一致推荐,但更新滞后仍可能导致临床应用延迟和混乱。

### 1.4 推荐意见在真实世界环境中的执行难度

指南推荐意见通常是“理想化”的,假设拥有足够的资源和可支持的医疗系统。但在现实世界中,尤其是资源有限的基层医疗机构,实施共病管理推荐意见面临巨大障碍<sup>[32]</sup>。首先,管理 1 例共病患者需要更长的问诊时间<sup>[33]</sup>,以协调多种用药(包括评估相互作用)并进行患者教育;其次,共病常需多重用药,导致药费升高,而指南推荐的“首选药物”可能不在医保范围内或患者难以负担,在按病种付费体系下,这一矛盾尤为突出,致使有效治疗方案难以落实<sup>[34]</sup>;再者,有效的共病管理需要多学科团队(医生、护士、药师、营养师等)和不同专科之间的高效协作<sup>[35]</sup>。指南提供了“做什么”的建议,但很少提供“如何做”的系统性解决方案,即如何建立和实施有效的协调照护模式。

## 2 应对挑战的优化策略

为有效应对上述指南推荐意见在共病管理中面临的一系列挑战,亟须从指南制定、冲突整合到临床实践层面,系统性地采纳相关优化策略。

### 2.1 指南制定方法的革新

指南制定方法本身的革新是优化共病管理的驱动力,其核心在于增设共病考量、引入多元证

据并推动指南的可计算化与模块化转型。

#### 2.1.1 纳入“共病考量”

近年来,越来越多的高质量指南重视并尝试多种方式整合共病因素,但往往分散于不同章节,缺乏系统性和可操作性。为提升指南对共病患者,尤其是老年共病患者的适用性,建议在未来的指南制定与更新中,适当纳入“共病考量”,明确列出与本指南疾病高频共存的其他疾病,指出哪些药物可以减少多重用药风险,如 SGLT2 抑制剂对糖尿病、心力衰竭、慢性肾脏病均有益,制定糖尿病、心力衰竭、慢性肾脏病推荐意见时可优先考虑此种药物。此外,应明确本指南推荐药物与共病治疗常用药物之间的绝对禁忌,特别指出哪些药物组合可能显著增加不良反应风险,如低血糖、低血压、急性肾损伤等,并提供替代方案或加强药物监测的建议。摒弃“一刀切”的严格目标,为共病患者提供目标调整的循证框架。传统上,大部分糖尿病患者糖化血红蛋白应控制在  $< 7.0%$ <sup>[36]</sup>,然而有研究<sup>[37]</sup>表明老年共病患者过度强化血糖控制会增加低血糖、跌倒、认知下降风险,基于证据到决策(evidence to decision, EtD)框架,建议将患者的糖化血红蛋白控制目标适度放宽至 8.0%~8.5%。

#### 2.1.2 引入真实世界证据与多学科参与

缺乏 RCT 证据的共病人群,应建立大型前瞻性研究数据库,如疾病登记数据库,系统收集来自电子健康记录、医保数据库等来源中关于治疗、安全性及结局等的真实世界数据(real-world data, RWD),为指南更新和临床决策提供关键的真实世界证据(real-world evidence, RWE)。但必须认识到,由于存在无法完全控制的混杂偏倚,RWE 本质上属于观察性证据,其可靠性与 RCT 的严格因果推断仍有差距,因此它不能完全替代 RCT,而是作为其重要且必要的补充<sup>[38]</sup>。

在组建多学科指南制定小组时,除原有成员外,还应包括全科医生、老年病医生、药学家及患者。在共病管理中,患者的目标和价值观对推荐意见制定至关重要。GRADE 体系也强调,推荐意见的制定不仅要考虑证据质量,还应纳入患者因素<sup>[39]</sup>,凸显了患者参与的必要性。

#### 2.1.3 可计算化指南:提升共病患者推荐意见的可执行性与灵活性

传统以自然语言撰写的指南在面对共病患者

时存在表述模糊、难以在共病情境下进行权衡及融入临床决策支持系统 (clinical decision support system, CDSS)、更新滞后等问题, 导致对共病患者的临床支持不足。可计算化指南通过结构化、标准化和机器可执行的形式, 将推荐意见直接嵌入 CDSS, 实现实时决策支持。例如, 在糖尿病合并冠心病与慢性肾病的患者中, 糖尿病指南推荐 SGLT2 抑制剂以改善心肾结局, 而慢性肾脏病指南对其在不同估算肾小球滤过率水平下的使用加以限制, 冠心病指南则强调强化他汀类药物治疗但需关注肾功能受损患者的安全性。在可计算化指南框架下, 相关推荐可被转化为结构化、机器可执行的规则并嵌入 CDSS, 系统可根据患者的共病组合与关键指标自动整合多指南建议, 生成个体化治疗方案, 并呈现推荐依据与冲突权衡逻辑, 从而提升复杂共病管理中指南应用的可操作性与一致性。

WHO 的 SMART Guidelines、美国疾病控制与预防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 的 Adapting Clinical Guidelines for the Digital Age, 即 ACG 项目以及 GIN-McMaster 的“可计算指南扩展”等已提供了方法框架与实践路径, 推动指南从“纸面”走向“可执行”, 缩短“证据到实践”的周期, 增强指南在复杂共病患者管理中的可操作性与临床影响力<sup>[40-42]</sup>。因此, 指南撰写应依托这些方法, 实现推荐意见的可计算化与模块化设计, 使单病指南能够灵活组合、动态适配共病情境, 并建立完善的版本管理与更新机制, 确保指南能随新证据自动同步与持续优化, 从而更有效支持共病患者的个体化管理。然而, 可计算化指南在临床落地过程中仍面临数据标准化不足 (如 HL7 FHIR 结构化病历数据缺失)、系统间互操作性受限及算法决策路径可解释性不足等挑战。这些问题限制了指南模块的跨平台复用与监管透明度。未来需在统一数据语义标准、开放应用程序编程接口及可解释人工智能 (artificial intelligence, AI) 算法等方面协同推进, 以确保可计算化指南在复杂共病决策中安全、透明且可持续更新。

## 2.2 推荐意见冲突处理机制

当推荐意见出现不一致甚至冲突时, 一套系统化的多维度分析框架结合 AI 辅助工具, 能为临床决策提供清晰的解决路径。

### 2.2.1 冲突临床推荐意见的多维度分析与整合策略

处理冲突时, 应首先系统比较冲突推荐意见的以下几个维度: 发布机构的公信力与专业性; 指南的发布时间与更新周期; 制定方法 (如是否遵循 GRADE 体系); 证据基础 (研究类型、样本量、终点指标); 推荐强度以及是否明确考虑了患者价值观与成本效益差异。同时, 可借助指南研究与评估系统 (the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE) II 评价工具进行指南质量评估, 以客观判断其科学性与严谨性<sup>[43]</sup>。进一步追溯支持性证据, 识别核心临床试验的纳排标准, 并评估其与当前患者群体的匹配程度。在此基础上, 结合患者的具体意愿、价值观及本地医疗资源, 通过多学科讨论和医患共享决策, 最终选择最适合的临床方案, 从而实现冲突推荐意见的合理整合与应用。

### 2.2.2 AI在指南冲突处理与个体化治疗中的应用

在指南与证据快速迭代的背景下, 采用 AI 辅助文献筛选与证据整合是一个必然趋势<sup>[44]</sup>。AI 可通过自然语言处理技术, 实时提取并结构化比对各指南的推荐意见, 快速识别潜在冲突并提供差异分析。这有助于为临床医生提供即时、可靠的参考, 辅助临床决策, 同时显著减轻人工甄别与分析的工作量。例如, 在糖尿病合并心力衰竭与慢性肾脏病的患者中, 不同指南对 SGLT2 抑制剂和胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂的使用顺序、剂量调整及肾功能阈值存在差异。AI 可自动抽取并比对 ESC、美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 等指南的相关条目, 识别推荐差异, 并结合患者的估算肾小球滤过率、血糖控制及心功能分级, 生成冲突提示与优先级排序, 从而支持医生在多重推荐中快速选择最合适的方案。

此外, 将患者的相关信息结构化输入 AI 系统后, AI 可通过指南及知识库识别相应治疗方案, 利用风险-获益分析、多准则决策分析 (multi-criteria decision analysis, MCDA) 等模型生成个性化的推荐匹配排序, 模拟不同决策方案对患者短期与长期结局的潜在影响, 并以可视化方式呈现, 为医患共享决策提供直观支持。例如, 在老年冠心病合并糖尿病与高血压患者的多药物管理中,

AI 可根据患者的血压、血糖、肾功能与药物不良反应史，自动评估降压药与降糖药的交互作用风险，生成个体化用药组合建议，并动态预测不良事件概率。最后结合本地医疗资源可及性与患者偏好，动态更新推荐方案。重要的是，实时监测患者结局，可形成持续学习的闭环（见图 1），用于优化未来的 AI 模型和决策支持，从而在科学证据、患者特征与临床可行性之间实现更高效、更个体化的冲突推荐处理。但仍面临着数据标准化与跨系统互操作性的挑战。不同医院间电子病历数据结构不一、实验室指标单位与命名不统一，均可能影响 AI 模型的自动识别与对比分析。此外，AI 生成的差异分析结果若缺乏透明的算法可解释性，也可能削弱临床信任度，限制其推广应用。

### 2.3 推荐意见在临床应用层面的优化路径

在具体的临床决策环节，借助多准则决策分析、处方精简策略以及“一药多病”的数据挖掘，能够为共病患者制定出更加个体化、安全且高效的治疗方案。

#### 2.3.1 MCDA

在共病患者的临床管理中，因病情复杂与治疗方案多样，如何确定治疗的优先顺序成为关键挑战。MCDA 作为一种系统化工具有助于将患者价值观和多维临床结局纳入考量。该方法通过明确并量化各项决策准则，如患者偏好、治疗获益与风险的平衡、治疗负担等，构建出一个透明、可操作的决策框架，协助医患双方在复杂情境中

共同选择最优方案<sup>[45]</sup>，增强推荐意见的多维度适用性。MCDA 能系统性地地进行多因素权衡，并以可重复、可解释的方式提升决策的科学性及患者参与度，因此被视为共病患者实现精准医疗和个体化治疗推荐的重要工具。目前，MCDA 在慢性病管理、药物优选和卫生技术评估中已展现出良好的应用前景<sup>[46]</sup>。在此背景下，未来的重要发展方向之一是如何将 RCT 和 RWE 有效整合到 MCDA 框架中，从而为共病患者提供既科学可靠又贴近临床实际的个体化治疗决策。

#### 2.3.2 处方精简

随着共病患者长期接受多重药物治疗，其潜在在不适当用药和药物相关不良反应的风险显著增加。临床实践中应重视处方精简（deprescribing），即在专业指导下，评估并减少或停用不适当或不必要药物，以优化用药方案、管理多重用药、降低不良事件并提升患者生活质量<sup>[47]</sup>。具体而言，需基于用药收益与风险的个体化评估，结合患者功能状态、预期寿命、价值与偏好等因素优化处方，为推荐意见提供在药物优化中的具体化路径。目前已有多种工具和指南支持处方精简，如用于评估老年人潜在在不适当用药的 Beers 标准（Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults，简称 Beers 标准）、老年人潜在在不适当处方筛查工具 / 老年人潜在在遗漏处方筛查工具（screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert to

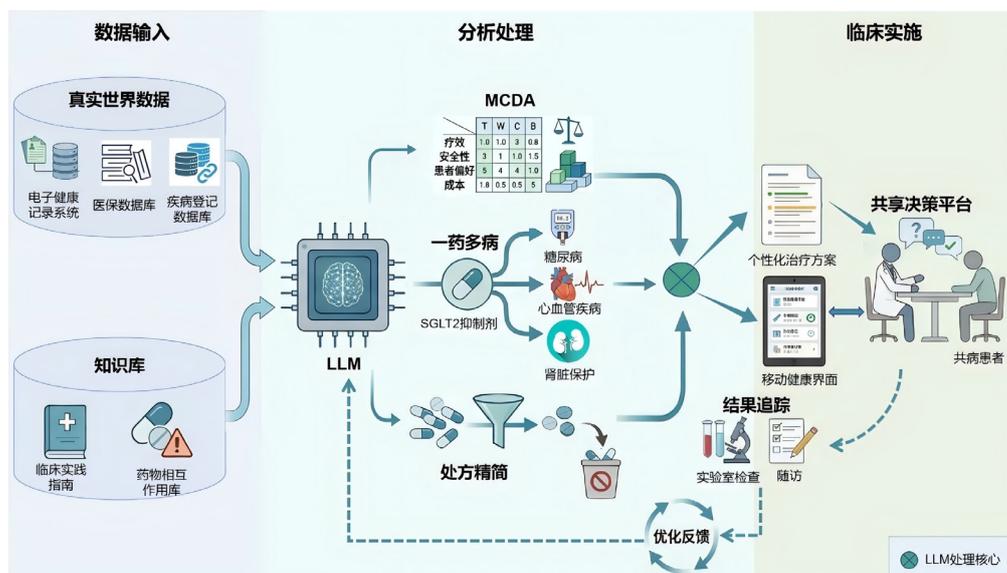


图1 整合共病管理的AI辅助决策环

Figure 1. AI-assisted decision-making loop for integrated multimorbidity management

注：LLM. 大语言模型（large language model）。

right treatment, STOPP/START) 等基于“药物清单 + 明确规则”的工具, 用于识别潜在不适当用药 (potentially inappropriate medications, PIMs); 此外如加拿大 deprescribing.org 指南、Deprescribing Algorithm 等基于循证指南和临床路径的工具, 明确停药时机、方法及监测步骤。在具体实践中, 可先收集完整用药信息, 利用上述指南评估药物适宜性, 识别可停用或调整的药物, 再与患者沟通制定个体化方案, 并按照指南逐步停药和监测相关指标, 以安全优化用药、降低不良事件风险并提升生活质量。不同工具适用于不同场景, 应根据患者特征、临床环境及研究目标进行选择<sup>[48]</sup>。

### 2.3.3 “一药多病”策略与数据挖掘支持

在共病管理方面, 应特别关注具有跨疾病疗效的药物。有研究<sup>[49]</sup>指出, 在罕见病领域, 如果能研发出单一药物用于多种罕见疾病, 不仅可以突破“孤儿药”高成本、小市场的经济困境, 还能大幅提升该药物的市场价值与可及性。这被称为“一药多病 (one drug for many diseases)”假说。在临床实践中, 已有不少药物体现了“一药多病”的观念 (表 2), 这类药物不仅能够简化治疗方案、减少多重用药, 还能降低潜在的不良反应风险, 提升治疗效率和患者依从性。推广至共病领域, 临床医生可通过总结此类药物的临床证据, 提出“一药多病”的优选原则, 从而优化整体治疗方案,

促进了推荐意见在共病管理方面的延展。借助机器学习等人工智能技术, 可对大型电子健康记录和医疗保险数据库进行挖掘, 识别在复杂共病人群中具有良好效果和安全性治疗方案, 发现潜在的“一药多病”优选药物或高风险药物组合, 为临床决策提供数据支持。

### 2.3.4 中西医结合: 共病干预的补充路径

老年共病患者常因多重用药和复杂治疗任务而面临显著的治疗负担, 亟须兼顾安全性、依从性与整体功能的低负担干预模式<sup>[66]</sup>。中西医结合通过辨证施治、药物配伍优化及非药物疗法 (如针灸、气功和情志干预等) 在减轻多药使用和药物不良反应的同时提高生活质量, 为共病管理提供了一种低治疗负担的补充方案。有研究<sup>[67]</sup>显示, 在代谢综合征及糖尿病合并心血管疾病等复杂病情中, 中西医结合方案较单纯西药治疗更有助于改善血糖和代谢指标, 并表现出良好的安全性。然而, 从指南推荐角度看, 中西医结合的证据总体质量仍然有限, 难以支持强推荐, 当前多以专家共识或良好实践声明形式出现。共病患者比单病患者更倾向于采用中医或中西医结合干预, 这为其在临床推广提供了现实基础<sup>[68]</sup>。未来指南制定应结合高质量研究与 RWE, 探索将中西医结合作为条件性或情境化推荐纳入共病管理框架, 以提升推荐意见在复杂人群中的适用性。

表2 “一药多病”药物示例

Table 2. Examples of "one drug for many diseases"

药物名称	最初/核心用途	新用途
GLP-1受体激动剂	降血糖 <sup>[50]</sup>	减肥 <sup>[51]</sup> (已批准)、心血管保护 <sup>[52]</sup> (已批准)、肾脏保护 <sup>[53]</sup> (尚未获批)
西罗莫司	免疫抑制 <sup>[54]</sup>	抗癌 <sup>[55]</sup> (已批准)、抗衰老 <sup>[56]</sup> (研究中)
氯胺酮	麻醉药 <sup>[57]</sup>	快速抗抑郁 <sup>[58]</sup> (部分已批准)
二甲双胍	降血糖 <sup>[59]</sup>	抗衰老 <sup>[60]</sup> (研究中)、抗癌 <sup>[61]</sup> (研究中)、多囊卵巢 <sup>[62]</sup> (超说明书用药)
SGLT2抑制剂	降血糖 <sup>[28]</sup>	心力衰竭治疗 <sup>[27]</sup> (已批准)、慢性肾病 <sup>[28]</sup> (已批准)
西地那非	治疗心绞痛 <sup>[63]</sup>	治疗勃起功能障碍 <sup>[64]</sup> (已批准)、肺动脉高压 <sup>[65]</sup> (已批准)

注: 表格中的药物相应用途旁标注的参考文献, 指向其在该用途中关键临床应用证据的文献来源。

## 3 结语

本研究揭示了指南推荐意见在共病管理中的三大核心局限: 单病种指南间存在推荐意见冲突; 基于 RCT 的证据因排他性设计而外部效度不足; 现有推荐缺乏对个体化与动态病程的考量。这些问题导致指南在复杂共病临床场景中的适用性大幅降低。

为应对上述挑战, 本文提出了系统性优化策

略。根本出路在于革新指南制定方法, 通过设立“共病考量”章节、融合 RWE 并推动指南的可计算化转型, 以增强其针对性与适应性。对于推荐冲突, 需建立多维度分析框架并引入 AI 辅助决策, 以实现方案的个性化筛选与动态优化。在临床落地层面, MCDA、处方精简与“一药多病”策略为权衡利弊、简化治疗提供了实用工具, 而中西医结合则为共病管理提供了具有整体观和低负担特征的补充路径。

尽管如此, 共病研究仍受制于 RCT 设计困难、RWE 与 RCT 融合缺乏统一规范, 以及 AI 决策系统可解释性与监管不足等问题。未来研究应在此基础上展开更具可操作性的探索方向: 一是构建多中心共病队列并嵌入式设计随机化试验, 以兼顾真实世界的复杂性与因果推断的严谨性; 二是推动 RWE 与 RCT 整合的标准化方法体系建设, 形成统一的数据接口与评价框架; 三是发展可计算化指南与智能决策支持的开放标准, 提升 AI 系统的可解释性与可监管性, 确保技术创新与临床实践的安全融合。通过上述努力, 有望实现从“单病种证据”到“共病智能决策”的范式转变。

综上所述, 共病管理要求指南推荐意见实现从“以疾病为中心”到“以患者为中心”的根本性转变。未来优化路径应聚焦于三方面: 其一, 基于真实世界和共病人群的数据以增强证据的外部效度; 其二, 坚持以患者为中心, 强化多维价值和个体化适配; 其三, 借助数字化与智能化工具, 实现推荐意见的动态更新与可计算化呈现。唯有如此, 推荐意见才能从“纸面”走向“实践”, 真正改善共病患者结局并推动医疗体系的可持续发展。

**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

- World Health Organization. Multimorbidity[R/OL]. (2016) [2025-09-14]. <https://iris.who.int/handle/10665/252275>.
- Chowdhury SR, Chandra Das D, Sunna TC, et al. Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: a systematic review and Meta-analysis[J]. *eClinicalMedicine*, 2023, 57: 101860. DOI: [10.1016/j.eclinm.2023.101860](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101860).
- You C, Zhao J, Fan T, et al. Navigating fragmented care: a qualitative study on multimorbidity management challenges in Beijing's tiered healthcare system[J]. *BMC Prim Care*, 2025, 26(1): 270. DOI: [10.1186/s12875-025-02967-y](https://doi.org/10.1186/s12875-025-02967-y).
- Tran PB, Kazibwe J, Nikolaidis GF, et al. Costs of multimorbidity: a systematic review and Meta-analyses[J]. *BMC Med*, 2022, 20: 234. DOI: [10.1186/s12916-022-02427-9](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02427-9).
- Nicholson K, Liu W, Fitzpatrick D, et al. Prevalence of multimorbidity and polypharmacy among adults and older adults: a systematic review[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2024, 5(4): e287-e296. DOI: [10.1016/S2666-7568\(24\)00007-2](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(24)00007-2).
- Dinh TS, Brueckle MS, González-González AI, et al. Evidence-based decision support for a structured care program on polypharmacy in multimorbidity: a guideline upgrade based on a realist synthesis[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(1): 69. DOI: [10.3390/jpm12010069](https://doi.org/10.3390/jpm12010069).
- Brignardello-Petersen R, Carrasco-Labra A, Guyatt GH. How to interpret and use a clinical practice guideline or recommendation: users' guides to the medical literature[J]. *JAMA*, 2021, 326(15): 1516-1523. DOI: [10.1001/jama.2021.15319](https://doi.org/10.1001/jama.2021.15319).
- 吕晓燕, 李蓉, 李雨欣, 等. 共病研究热点及趋势分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(4): 643-653. [Lyu XY, Li R, Li YX, et al. Research hotspots and trends of multimorbidity[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2022, 44(4): 643-653.] DOI: [10.3881/j.issn.1000-503X.14530](https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.14530).
- Millar E, Dowell T, Lawrenson R, et al. Clinical guidelines: what happens when people have multiple conditions?[J]. *N Z Med J*, 2018, 131(1472): 73-81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29565938/>.
- Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2025, 151(13): e771-e862. DOI: [10.1161/CIR.0000000000001309](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001309).
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(38): 3720-3826. DOI: [10.1093/eurheartj/ehad191](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191).
- Tan YY, Papez V, Chang WH, et al. Comparing clinical trial population representativeness to real-world populations: an external validity analysis encompassing 43,895 trials and 5,685,738 individuals across 989 unique drugs and 286 conditions in England[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3(10): e674-e689. DOI: [10.1016/S2666-7568\(22\)00186-6](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00186-6).
- Lau SWJ, Huang Y, Hsieh J, et al. Participation of older adults in clinical trials for new drug applications and biologics license applications from 2010 through 2019[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(10): e2236149. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.36149](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.36149).
- Ballantyne JC. Spinal interventions for chronic back pain[J]. *BMJ*, 2025, 388: r179. DOI: [10.1136/bmj.r179](https://doi.org/10.1136/bmj.r179).
- BMJ. Re: Common interventional procedures for chronic non-cancer spine pain: a systematic review and network Meta-analysis of randomised trials[EB/OL]. (2025-02-19) [2025-09-19]. <https://www.bmj.com/content/388/bmj-2024-079971/rr-5>.
- American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(10): E1-E25. DOI: [10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x).
- De Leo A, Blossome D, Bayes S. Approaches to clinical guideline development in healthcare: a scoping review and document analysis[J]. *BMC Health Serv Res*, 2023, 23(1): 37. DOI: [10.1186/s12913-022-08975-3](https://doi.org/10.1186/s12913-022-08975-3).
- Kim SY. Recent advance in clinical practice guideline

- development methodology[J]. *Korean J Fam Med*, 2022, 43(6): 347–352. DOI: [10.4082/kjfm.22.0178](https://doi.org/10.4082/kjfm.22.0178).
- 19 Tinetti ME, Green AR, Ouellet J, et al. Caring for patients with multiple chronic conditions[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(3): 199–200. DOI: [10.7326/M18-3269](https://doi.org/10.7326/M18-3269).
- 20 Wang Z, Zhu D, Zhang H, et al. Recommendations and quality of multimorbidity guidelines: a systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 102: 102559. DOI: [10.1016/j.arr.2024.102559](https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102559).
- 21 Rajput VK, Dowie J, Kaltoft MK. People living with multiple long-term conditions: meeting the challenges of personalized decision making[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2020, 273: 258–261. DOI: [10.3233/SHTI200652](https://doi.org/10.3233/SHTI200652).
- 22 NICE. Multimorbidity: clinical assessment and management[R/OL]. (2016–09–21) [2025–09–16]. [https://www.nice.org.uk/guidance/ng56?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.nice.org.uk/guidance/ng56?utm_source=chatgpt.com).
- 23 Wang Z, Zhu D, Zhang H, et al. Recommendations and quality of multimorbidity guidelines: a systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 102: 102559. DOI: [10.1016/j.arr.2024.102559](https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102559).
- 24 Lee JE, Lee J, Shin R, et al. Treatment burden in multimorbidity: an integrative review[J]. *BMC Prim Care*, 2024, 25: 352. DOI: [10.1186/s12875-024-02586-z](https://doi.org/10.1186/s12875-024-02586-z).
- 25 Vernooij RW, Sanabria AJ, Solà I, et al. Guidance for updating clinical practice guidelines: a systematic review of methodological handbooks[J]. *Implement Sci*, 2014, 9(1): 3. DOI: [10.1186/1748-5908-9-3](https://doi.org/10.1186/1748-5908-9-3).
- 26 Borchert F, Wullenweber P, Oeser A, et al. High-precision information retrieval for rapid clinical guideline updates[J]. *NPJ Digit Med*, 2025, 8(1): 227. DOI: [10.1038/s41746-025-01648-5](https://doi.org/10.1038/s41746-025-01648-5).
- 27 Gao M, Bhatia K, Kapoor A, et al. SGLT2 inhibitors, functional capacity, and quality of life in patients with heart failure: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(4): e245135. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2024.5135](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.5135).
- 28 Checa-Ros A, Okojie OJ, D'Marco L. SGLT2 inhibitors: multifaceted therapeutic agents in cardiometabolic and renal diseases[J]. *Metabolites*, 2025, 15(8): 536. DOI: [10.3390/metabo15080536](https://doi.org/10.3390/metabo15080536).
- 29 Martens FMAC, Visseren FLJ, Westerink J, et al. 2023 European Society of Cardiology guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes[J]. *Neth Heart J* 2025, 33(7–8): 216–225. DOI: [10.1007/s12471-025-01967-y](https://doi.org/10.1007/s12471-025-01967-y).
- 30 American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes—2025[J]. *Diabetes Care*, 2024, 48(Supplement\_1): S239–S251. DOI: [10.2337/dc25-S011](https://doi.org/10.2337/dc25-S011).
- 31 Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int* 2024, 105(4): S117–S314. DOI: [10.1016/j.kint.2023.10.018](https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018).
- 32 Kamarajah SK, Gopalan V, Khan Z, et al. Gaps and uncertainties in the management of acute pancreatitis: a scoping review and quality assessment of clinical practice guidelines[J]. *eClinicalMedicine*, 2025, 84: 103216. DOI: [10.1016/j.eclinm.2025.103216](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103216).
- 33 Tadeu ACR, e Silva Caetano IRC, de Figueiredo IJ, et al. Multimorbidity and consultation time: a systematic review[J]. *BMC Fam Pract*, 2020, 21: 152. DOI: [10.1186/s12875-020-01219-5](https://doi.org/10.1186/s12875-020-01219-5).
- 34 Li X, Ma D, Feng Z, et al. Preferences of patients with multiple chronic diseases for medication in rural areas of an eastern province China: a discrete choice experiment[J]. *Front Med*, 2024, 11: 1439136. DOI: [10.3389/fmed.2024.1439136](https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1439136).
- 35 Shi Y, Li H, Yuan B, et al. Effects of multidisciplinary teamwork in non-hospital settings on healthcare and patients with chronic conditions: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Prim Care*, 2025, 26: 110. DOI: [10.1186/s12875-025-02814-0](https://doi.org/10.1186/s12875-025-02814-0).
- 36 Wang P, Huang R, Lu S, et al. HbA1c below 7 % as the goal of glucose control fails to maximize the cardiovascular benefits: a Meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14(1): 124. DOI: [10.1186/s12933-015-0285-1](https://doi.org/10.1186/s12933-015-0285-1).
- 37 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会, 等. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024版)[J]. *协和医学杂志*, 2024, 15(4): 771–800. [National Center of Gerontology, Geriatrics Branch of Chinese Medical Association, Chinese Association of Geriatric Health Care, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of diabetes in older adults (2024 edition)[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2024, 15(4): 771–800.] DOI: [10.12290/xhyxzz.2024-0347](https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2024-0347).
- 38 施秀青, 阎思宇, 黄桥, 等. 真实世界研究: 弥合临床实践指南与临床决策之间的距离[J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(4): 859–867. [Shi XQ, Yan SY, Huang Q, et al. Real-world research: bridging the gap between clinical practice guidelines and clinical decision-making[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2023, 14(4): 859–867.] DOI: [10.12290/xhyxzz.2022-0217](https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2022-0217).
- 39 Kemp K. Core GRADE: a simpler, stronger approach to evidence assessment[EB/OL]. (2025–06–20) [2025–09–19]. <https://hei.healthsci.mcmaster.ca/core-grade-a-simpler-stronger-approach-to-evidence-assessment/>.
- 40 Michaels M. Adapting clinical guidelines for the digital age: summary of a holistic and multidisciplinary approach[J]. *Am J Med Qual*, 2023, 38(5S): S3–S11. DOI: [10.1097/JMQ.000000000000138](https://doi.org/10.1097/JMQ.000000000000138).
- 41 WHO. SMART guidelines[EB/OL]. (2021–04–01) [2025–09–19]. <https://www.who.int/teams/digital-health-and-innovation/smart-guidelines>.
- 42 Chehab C, Lathrop S, Harrod CG, et al. Development of computable guidelines: GIN McMaster guideline development checklist extension for computable guidelines[J]. *Clin Pub Health Guidel*, 2025, 2(3): e70023. DOI: [10.1002/gin2.70023](https://doi.org/10.1002/gin2.70023).
- 43 王宇, 饶友义, 郭军, 等. AGREE II 系统对现行国内外急性胰腺炎指南的评价分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(6): 1225–1230. [Wang Y, Rao YY, Guo J, et al. Evaluation of domestic and international acute pancreatitis guidelines using the AGREE II instrument[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2018, 34(6): 1225–1230.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2018.06.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2018.06.019).
- 44 Ge L, Agrawal R, Singer M, et al. Leveraging artificial intelligence

- to enhance systematic reviews in health research: advanced tools and challenges[J]. *Syst Rev*, 2024, 13(1): 269. DOI: [10.1186/s13643-024-02682-2](https://doi.org/10.1186/s13643-024-02682-2).
- 45 Frazão TDC, Camilo DGG, Cabral ELS, et al. Multicriteria decision analysis (MCDA) in health care: a systematic review of the main characteristics and methodological steps[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2018, 18(1): 90. DOI: [10.1186/s12911-018-0663-1](https://doi.org/10.1186/s12911-018-0663-1).
- 46 Gongora-Salazar P, Rocks S, Fahr P, et al. The use of multicriteria decision analysis to support decision making in healthcare: an updated systematic literature review[J]. *Value Health*, 2023, 26(5): 780–790. DOI: [10.1016/j.jval.2022.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.11.007).
- 47 Reeve E, Gnjidic D, Long J, et al. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, 80(6): 1254–1268. DOI: [10.1111/bcp.12732](https://doi.org/10.1111/bcp.12732).
- 48 Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy[J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2015, 6(6): 212–233. DOI: [10.1177/2042098615613984](https://doi.org/10.1177/2042098615613984).
- 49 Pierzynowska K, Kamińska T, Węgrzyn G. One drug to treat many diseases: unlocking the economic trap of rare diseases[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(8): 1237–1240. DOI: [10.1007/s11011-020-00617-z](https://doi.org/10.1007/s11011-020-00617-z).
- 50 Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1696–1705. DOI: [10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5).
- 51 Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(11): 989–1002. DOI: [10.1056/NEJMoa2032183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183).
- 52 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 311–322. DOI: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827).
- 53 Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(2): 109–121. DOI: [10.1056/NEJMoa2403347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347).
- 54 Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action[J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(3, Suppl): S7–S14. DOI: [10.1016/S0041-1345\(03\)00211-2](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(03)00211-2).
- 55 Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(1): 9–22. DOI: [10.1016/j.ccr.2007.05.008](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.05.008).
- 56 Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice[J]. *Nature*, 2009, 460(7253): 392–395. DOI: [10.1038/nature08221](https://doi.org/10.1038/nature08221).
- 57 Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581[J]. *Anesth Analg*, 1966, 45(1): 29–40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5325977/>.
- 58 Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients[J]. *Bio Psychiatry*, 2000, 47(4): 351–354. DOI: [10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9).
- 59 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)[J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 854–865. DOI: [10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8).
- 60 Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, et al. Metformin as a tool to target aging[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(6): 1060–1065. DOI: [10.1016/j.cmet.2016.05.011](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.011).
- 61 Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients[J]. *BMJ*, 2005, 330(7503): 1304–1305. DOI: [10.1136/bmj.38415.708634.F7](https://doi.org/10.1136/bmj.38415.708634.F7).
- 62 Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, et al. Ovulatory and metabolic effects of d-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(17): 1314–1320. DOI: [10.1056/NEJM199904293401703](https://doi.org/10.1056/NEJM199904293401703).
- 63 Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(20): 13729–13732. DOI: [10.1074/jbc.274.20.13729](https://doi.org/10.1074/jbc.274.20.13729).
- 64 Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(20): 1397–1404. DOI: [10.1056/NEJM199805143382001](https://doi.org/10.1056/NEJM199805143382001).
- 65 Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(20): 2148–2157. DOI: [10.1056/NEJMoa050010](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010).
- 66 Lee JE, Lee J, Shin R, et al. Treatment burden in multimorbidity: an integrative review[J]. *BMC Prim Care*, 2024, 25(1): 352. DOI: [10.1186/s12875-024-02586-z](https://doi.org/10.1186/s12875-024-02586-z).
- 67 Zhao S, Hao R, Zhao J, et al. Efficacy and safety of combined Chinese and western medicine in the treatment of metabolic syndrome: a network Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Heliyon*, 2024, 10(16): e35811. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e35811](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35811).
- 68 Cao Y, Huang T, Deng H, et al. The current situation and factors influencing the use of traditional Chinese medicine therapies among patients with chronic disease in China: a cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 30947. DOI: [10.1038/s41598-025-16933-2](https://doi.org/10.1038/s41598-025-16933-2).

收稿日期: 2025 年 10 月 30 日 修回日期: 2026 年 02 月 23 日  
 本文编辑: 洗静怡 杨燕