

• 思路与方法 •

老年期痴呆疗效评价的一种新理念

韩振蕴¹ 张允岭¹ 金香兰¹ 陈宝鑫¹ 高 芳¹ 刘保延²

(1. 北京中医药大学东方医院神经内科, 北京市丰台区方庄芳星园一区 6 号, 100078; 2. 中国中医科学院)

[关键词] PRO; 轻中度痴呆; 疗效评价

老年期痴呆是人类在衰老过程中的一种常见、多发、难治性疾病,也是一组大脑智能损害的慢性进展性疾病。随着世界人口老龄化的加速,痴呆在老年人的疾病谱和死亡谱中已占有十分重要的地位,并成为老年人死亡的第 4 位原因和严重威胁中老年人身体健康和生活质量的重大疾病。北京市 55 岁及以上老年人调查结果显示,痴呆患病率为 4.6%^[1]。痴呆发病率随年龄增长而增多,到 80 岁可达 20%^[2]。痴呆患者随疾病的发展,最终导致生活不能自理,生活质量严重下降,给家庭、社会带来沉重的负担。近年来,国家已投入大量的人力、物力展开痴呆的临床研究,然而,直至今日,学术界尚无研制出痴呆临床疗效评价标准化方案。

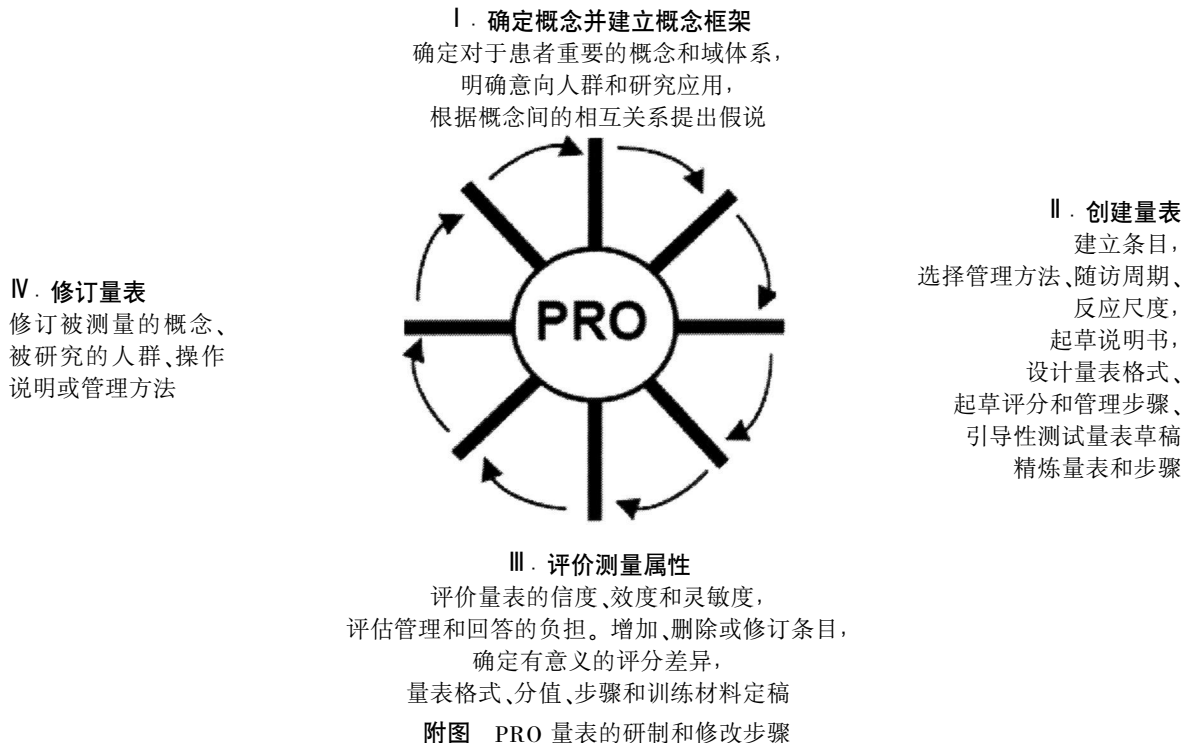
1 痴呆临床研究常用量表分析

众所周知,在新药的临床疗效研究中,均会参考一定的量表、生化指标的前后分值的改变来进行评价。痴呆的药物研究也不例外。目前痴呆临床研究常参考的量表有很多,我们检索 1994~2006 年 7 月万方数据库、MEDLINE、CNKI 等期刊数据库,查阅痴呆相关文献 400 余篇,总结目前痴呆治疗评定时多采用以下方法。(1) 临床疗效评价:多采用《ADAS-Cog 量表》,该量表中文版对轻、中度老年性痴呆具有较好的区分能力,该量表也可用于评估药物对中国老年性痴呆患者认知功能的疗效。(2) 认知功能评定:可从《简易精神状态检查表》(MMSE)、《长谷川痴呆量表》(HDS) 或《修订长谷川智能量表》(HDS-R) 中选择一个或多个量表,对治疗前后认知功能进行评分;采用《韦氏记忆量表》(Wechsler) 计算其记忆商(MQ),对患者治疗前后记忆进行评价。(3) 生活能力评定:采用《日常生活能力量表》(ADL) 对患者治疗前后生活能力进行评分。(4) 临床痴呆程度评定:可用《临床痴呆程度量表》(CDR) 检测患者的痴呆程度。(5) 中医证候疗效判定标准:依据

1995 年中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药治疗老年病的临床研究指导原则》、1990 年 5 月中国中医药学会内科学会北京全国老年痴呆专题会议讨论修订的《老年痴呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准》评定。(6) 尚存在部分没有注明标准或自己拟定的评定方法:这些量表在痴呆筛查、诊断、治疗过程中发挥着非常重要的作用,医生在通过量表提问的过程中,对患者的病情、疗效可进行初步判定。但痴呆量表各有其侧重点,迄今为止没有敏感性和特异性均达到 100% 的量表,因此,评价时常采用多个量表联合应用。而痴呆患者存在明显的记忆力、注意力、理解力降低及语言障碍等表现,量表往往所涉及的题目较多,使痴呆患者一一给予答复比较困难,大部分需要家人或护理人员回答或协助回答。再加上量表的术语化及医生的参与,使得患者自身或家属的很多真实体会没有很好地体现出来,也就失去了一部分很重要的可评价信息。既往临床疗效评价注重指标体系,忽略或轻视了患者的主观自我感受,而患者生存质量的优劣很重要的体现恰好正是主观感受。另外,若以生化指标作为评价内容,对药物安全性的监测当然是必不可少的,但作为疗效的评价指标就很难讲清楚了,而且目前可检测的痴呆生化指标尚难以寻求。

2 痴呆疗效评价新理念的引出

那么,我们是否可从患者真实的自身感受入手,将其用药前后症状体征的改变运用其自己的语言来评价呢? 2006 年 2 月美国国家食品药品监督管理局(FDA) 在《Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: USE in Medical Product Development to Support Labeling Claims》(以下简称《指南》) 中正式提出了 PRO(Patient Reported Outcomes) 的概念,并试探性的把它作为新的疗效评价指标引入医学领域。《指南》中将其解释为是一种直接来自于患者的对于患者健康状况的各个方面的测量,那么,如何实现其在药物疗效评价中的作用呢? FDA 提出了《PRO 量表》的概念,并详细介绍了整个量表形成的规范化过程。由此



我们设想,是否可借鉴这一概念引入到痴呆的临床疗效评价中呢?也许有人会问,痴呆患者存在认知功能障碍,在没有他人的帮助下,很难表达出有关自身治疗前后真实的“结局”,以致无法体现PRO的真实内涵。《指南》中针对有认知障碍不能交流的患者特别提出了如下建议:FDA鼓励从研究一开始就将看护者的回答和患者的自我报告一同记录下来,分析评估患者的报告和看护者报告之间的关系。由此可知,《指南》对认知障碍的患者开展PRO的研究给予了指导性的建议,并明确地表示,评价认知障碍患者治疗前后的自身感受可纳入其密切看护者的信息进行综合评价。

3 基于新理念的《痴呆疗效评价量表》制作过程

鉴于以上思路,近1年来,我们展开了有关痴呆患者《PRO量表》的研究,研究过程严格按照FDA中提到的PRO量表制作程序进行,附图为《PRO量表》的研制和修改步骤。

附图介绍了制作PRO量表的4个关键步骤,步骤I中所谓确定概念和建立概念框架,有很多内涵,如鉴于痴呆患者认知功能下降的特殊性,我们经临床调研与多方讨论,商定建立基于痴呆患者临床报告结局的量表应从“轻、中度痴呆”患者着手将更加合理化,因重度痴呆患者几乎已没有完整、明确地表达语意的能力,若制定痴呆的《PRO量表》,却完全没有痴呆患者对于疾病的主观感受,那么就失去了这项工作的意义。也不乏有学者质疑,即便是针对轻中度痴呆患者进行PRO

研究工作,其可信度能有多少呢?针对这些问题,我们课题组协同合作组及专家也展开过讨论,最终达成共识,认为参照《指南》的精神,可以在一定的界定下展开针对痴呆患者《PRO量表》的研究,其界定的标准为:(1)研究对象为轻中度痴呆患者,因这类目标人群存在一定程度的认知功能,具有一定的表达主观感受的能力。(2)量表研制中加入其密切陪护者对于痴呆患者疾病感受的反馈信息,两方综合,可信度增高。(3)量表研制过程严谨,中期对量表的信度、效度和灵敏度的检验将最终验证痴呆《PRO量表》研制的科学性。

所谓建立概念框架,FDA中引出了“domains”——域的概念,所谓域换句话说,就是可以说明一个概念的几个方面。就痴呆来说,我们经文献调研、科学探讨及专家论证,确定了痴呆的域有以下几个方面:认知障碍,思维情感行为异常及社会活动和生活能力。这个域之下可存在次级域,如认知障碍又包括记忆障碍、语言障碍、视觉空间感知障碍、计算力障碍、判断力障碍、执行功能障碍6个次级域;思维情感行为异常则分为思维异常、情感异常、行为异常3个次级域;社会活动和生活能力则分日常生活能力和社会活动能力两个次级域。

当确立概念与概念框架之后,便是寻求每个次级域之下的条目,换句话说,便是可体现几个域的问题,而这个问题需是来自患者的对疾病的主观感受,完成

(下转第753页)

问题可以迎刃而解。同样,也可让学生自己就某一篇文章自己准备问题,拿到课堂上共同探讨,教师要指导学生正确搜集临床资料、文献检索,甚至可以允许学生提出理论假说,最终运用所获取的知识来解决此类问题。这种共同探讨的方法不仅可以让学生深化对所学内容的理解,而且也可以实现知识的迁移,从而把《金匱要略》学好、用活。教师在这种教学方法中合理的启发、引导和丰富的知识结构是非常关键的,教师和学生的思维都应保持在活跃的水平。

3.2 留下问题自主研究

在共同探讨的基础上,教师在《金匱要略》的授课中,也适当留下一些问题,特别是与临床诊疗密切相关的问题,让学生自己去独立思考、自主研究。在实施这种教学方法时,教师不要把自己的学术观点强加给学生,任凭其自由发挥,充分发挥其想象力和自由学术空间,最大限度地施展个人才智,教师甚至不必要再继续此问题的讨论,不给正确、统一的答案。例如,笔者在讲授温经汤证时,结合自己给老中医整理的一则医案^[2],提出两个问题:一是为何患者嗜食生萝卜而予温经汤?一是《金匱要略》中瘀血的诊断要点是什么?这两个问题实际上是一个问题。提出问题后,笔者没有对学生说正确答案是什么,应该如何如何理解等等,而是把这个问题留给学生自己去思索。但是很多学生都利用课余时间查资料、看文献,相互之间讨论,有些学生还主动找到笔者,认为是怎样怎样,与笔者相互研讨。这种方法中,学生的思维是发散的,就是要让学生自己全面梳理已有的基础知识,合理运用课本以外的有益内容,挑

(上接第 746 页)

这项工作是一个繁杂而漫长的工作,首先,本课题组给临床一线的若干位医师布置了寻求痴呆患者主观感受条目的任务,方法为通过与患者及其陪护访谈来获取条目,之后汇集相关条目 615 条,将重复、语意模糊、术语化的条目进行反复的斟酌删减,再经小组讨论、专家论证等过程,剩下 119 条,并同时制定回答等级,将其排序,通过与痴呆患者及其陪护访谈来进一步了解条目是否代表了患者的真实感受,是否易于理解、是否是患者密切关心的问题,之后重复优化和访谈过程,最终确立经过专家论证的条目 38 条,其中患者回答 23 条,陪护回答 15 条,初步创建量表,同时制定量表操作说明书、临床操作管理办法等相关手册。

以上较为详细地介绍了开展痴呆 PRO 研究步骤 I 的过程,若完成一份成熟痴呆量表的制作,尚需经历

选出最适宜的答案。它不仅可以让学生领略到经方的神奇、诊疗的规范,而且更为重要的是激发学生的创新能力,活跃思维,从中学到不少知识,受益匪浅。

3.3 带着问题科学探索

毕竟《金匱要略》成书于东汉时期,距今年代久远,由于受当时生产力水平的制约,人类对疾病的认识还是宏观的,与现代医学对疾病的认知程度相去甚远,学生有时难免会产生“经方是否真的有效”等这样或那样的疑问,这也是可以理解的。要解决好这个问题,就是让学生参与到科学研究中去。中医的科研内容非常多,与《金匱要略》相关的基础和临床研究也是很重要的一个方面。通过让学生带着问题参与教师的科研活动,不仅可以让学生了解严谨缜密的科学精神,而且更可以使之掌握运用现代科学技术手段研究中医药的方法。最简单的一点,就是让学生在参加科研活动时,写一篇与《金匱要略》某方或某法运用、研究进展有关的综述,学生据此可以增加信息量,增强运用中医药诊治疾病的信心,消除部分疑虑。同时,可以运用先进的科学研究方法,将《金匱要略》的理论和实践紧密联系,以现代科学方法和手段来诠释、求证传统经典理论。

参考文献

[1]曹娟.关于高校实施研究性教学的理性思考.现代大学教育,2002,(6):111~112.
[2]朱虹.蒋家道经方治异食症二则.中医药研究,2002,18(6):36.

(收稿日期:2007-06-19)
[编辑:李巍]

步骤Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ的研究过程,甚至需 4 个步骤反复循环。由于以后三个步骤没有像步骤 I 那样存在新的概念,语言浅显易懂,这里不再赘述。

4 结语

按照以上思路,目前,我们已完成四个步骤的研究过程,初步制定的量表已通过信度、效度和灵敏度的检验。但量表的最终确定,尚需经历反复修订的过程,才可最终建立较为完善的基于轻中度痴呆患者临床报告结局的量表。

参考文献

[1]谭铭勋.神经病学进展.医学理论与实践,1991,4(4):17.
[2]张振馨,魏镜.北京市城乡痴呆及其主要亚型的患病率.中华神经科杂志,2001,34(4):1.

[编辑:黄健]