

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.06.008

循证中医药

运用混合方法研究构建中医疗效评价指标体系初探

陈千吉¹, 陈红², 张英¹, 万颖¹, 翁志文², 孙亚男³, 于长禾²✉

1. 北京中医药大学第一临床医学院, 北京市东城区海运仓胡同 5 号, 100700; 2. 北京中医药大学东直门医院; 3. 北京首都医科大学宣武医院

摘要 中医疗效评价指标体系由患者健康状态相关的核心结局指标集和干预措施相关的特色结局指标集构成, 前者是针对特定健康领域的所有临床研究中应当报告的最小集合, 后者是针对具有代表性中医干预措施的特色结局指标集合。中医疗效评价指标体系的核心基础是结局指标及其测量工具, 满足测量学性能是构建中医疗效评价指标体系的前提条件。混合方法研究是一种将定性研究与定量研究有机地结合在一起的研究范式, 符合中医疗效评价指标体系关于目标人群主观选择与临床客观测量的研究内容, 让研究者从不同角度去分析问题, 丰富研究证据以深入诠释研究问题, 提高体系中结局指标的普遍性和特异性。运用混合方法研究构建国际公认、临床可行、反映中医特色结局指标的中医疗效评价指标体系, 有利于为临床试验或实践提供结局指标, 突出中医干预措施的特色, 提高患者参与循证决策的能力, 增强中医疗效评价指标体系的全面性、科学性, 并为其提供新的方法学思路。

关键词 混合方法研究; 结局指标; 中医疗效评价指标; 定性评价; 定量评价

人的健康状态受到自然、社会、身心等多因素影响, 而中医学就具有自然科学和社会科学的双重属性^[1]。如何准确有效地测量健康状态变化, 反映出中医不同干预手段的疗效特点是中医疗效评价指标体系的关键问题^[2]。中医疗效评价指标体系指在所有结局指标中, 选择最能反映某人群健康状态或中医干预特点的结局指标所形成的集合或系统。受现代科学研究思维的影响, 大多中医药研究者陷入了“以病解证, 重病轻证”的误区^[3], 忽略患者的价值观和意愿^[4], 缺少适合中国本土化的评价工具或评价方法^[5]。因此, 构建包含国际公认、临床可行、反映中医特色结局指标的中医疗效评价指标体系, 有利于为临床试验或实践提供结局指标, 突出中医干预措施的特色, 提高患者参与循证决策的能力。

混合方法研究是一种将定性研究与定量研究有机地结合的研究范式, 整合了定性研究和定量研究的优点, 解决了单独应用定性或定量研究难以反映中医疗效评价双重属性的瓶颈问题, 包括促进中医

药研究方法学质量的提升和评价工具的优化, 丰富中医药临床疗效评价的内容等^[6]。因此, 引入混合方法研究对中医疗效评价指标体系的构建具有现实意义。本文根据中医疗效评价指标体系的构成特点, 分析混合方法研究在中医疗效评价指标体系构建中的必要性。

1 中医疗效评价指标体系的要求

1.1 结局指标测量工具的基本条件

结局指标测量工具是用来评价结局指标变化程度的, 在临床实践和临床试验中具有重要地位, 是反映干预措施与受试人群因果关系的关键因素^[7]。国际循证医学领域专家成立“基于共识标准选择健康测量工具”工作组 (consensus-based standards for the selection of health measurement instruments, COSMIN), 旨在评估结局测量工具的质量, 为结局测量工具的测量属性制定方法学标准, 包括内容效度、结构效度、内部一致性、信度、测量误差、假设检验、跨文化效度、效标效度、反应度^[8]。临床实践还需要考虑测量工具的操作者负担, 权衡测量工具的利害等; 有别于群体测量, 患者个体治疗前后的疗效测量采用最小变化差异或最小临床有

基金项目: 国家自然科学基金(81803956)

✉ 通讯作者: yakno2@163.com, (010) 84015820

意义差异评价^[8]。测量学性能合格的结局指标及其测量工具是纳入中医疗效评价指标体系的必需条件。

1.2 中医结局指标的要求

中医强调“以人为本”，“病的人”是治疗或研究的目标人群，结局指标应该反映人群健康状态的变化^[9]，因而中医评价指标体系必须包含体现人群健康状态的最重要、国际公认、临床可行的结局指标。“公认”指具有国际认可测量学性能的测量工具，而不仅仅指临床研究中常用或者顶级期刊发表的研究中的结局指标和测量工具。另外，结局指标和测量方法可行性是临床应用的重要因素，如死亡率是所有疾病最公认的结局指标，尤其对于癌症、重大传染病、严重外伤等，但是由于死亡率的观察时长导致其对非特异性腰痛、偏头痛等患者的临床可行性差。

核心结局指标集 (core outcome sets, COS) 指特定健康领域的所有临床研究中必须报告的最小指标集合，即业界公认的临床结局、结局指标及其测量方法和测量时间点等的最小集合^[10]。COS 能规范化、标准化结局指标及其测量工具，充分考虑最重要、国际公认、临床可行等特点，其结局指标适合中医评价指标体系，且 COS 仅与患者的“特定健康”相关，与患者接受的干预措施无关，因此可定义为人群健康状态核心结局指标集 (participant-related core outcome sets, Pa-COS)，即特定健康领域的所有临床研究中的最小结局指标集^[11-12]。

1.3 纳入可反映中医特色的结局指标

一方面，结局指标的中医特色应该满足作为一种结局评判尺度的基本功能，必须用公认的终点指标加以证实，因此，西医结局指标也可能是体现中医药特色的结局指标。另一方面，要体现中医的特色性、代表性^[13]。辨证论治是中医学的精髓，是保证中医疗效的重要前提。证候疗效评价作为中医的特色结局指标，是证候评价的难点与重点。基于“证候疗效回归其本来定位”观点的证候疗效是指通过辨证论治、针对证候进行疾病防治所产生的效果^[14]，通过构建体现辨证论治效果的干预措施相关特色结局指标集来评价证候疗效。因此，中医特色疗效就是对不同中医疗法干预后特定结局指标的变化。中医药治疗是整体、多靶点干预，疗效评价也可全面、多靶点，不同干预的侧重点不同，至少可以评价中医不同侧面上的疗效变化。

我们提出了干预相关特色结局指标集 (intervention-related specific outcome sets, In-SOS) 概念，

将其定义为针对具有代表性干预措施类别的特色结局 (指标) 的集合，要求干预措施要有独立代表性，可以代表一类干预措施的主要特点。在 In-SOS 基础上，我们又提出中医干预特色的结局指标集 (traditional Chinese medicine specific outcome sets, TCM-SOS) 概念，将其定义为针对中医药具有代表性干预措施特色的结局指标变化的集合，要求干预措施可以代表一类干预措施的主要特点，即 TCM-SOS 是反映某一类干预措施 (如辨证论治、针刺、推拿等) 特色的结局指标集，而不是反映某一个方剂或者一组穴位针刺方案的结局指标集，其反映了干预特点的结局指标，可以是重要的结局指标，也可以是非核心的结局指标。

2 采用混合方法研究构建中医疗效评价指标体系

2.1 混合方法研究的常用设计与方法

混合方法研究的设计类型较多，其中聚敛式设计、解释性设计、探索性设计是 3 种基础的核心设计方案^[15]，其设计流程如图 1。探索性设计 (exploratory sequence design) 指先收集定性资料来探索研究问题，在定性研究探索的基础上，再进行量化数据的收集和分析。解释性设计 (explanatory sequence design) 指先收集定量数据，然后使用定性数据来深入解释定量研究的结果。聚敛式设计 (convergent design) 指同时收集和定量数据，比较两种结果或相互验证两种结果；其中嵌套设计 (embedded/nested design) 是聚敛式设计的特殊情况，将一类研究数据嵌套至另一类研究数据中，可以是定性数据嵌套入定量数据框架中，也可以是定量数据嵌套入定性资料框架中。

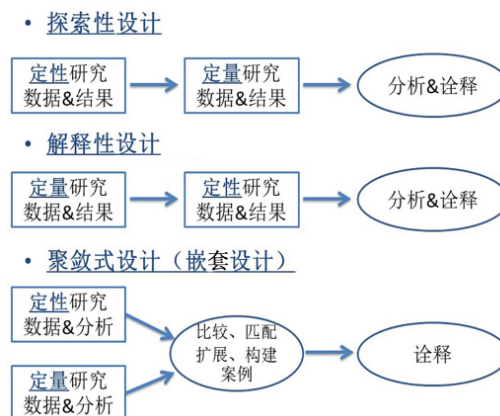


图 1 混合方法研究的核心设计流程图

2.2 研制测量学性能合格的结局指标测量工具

结局指标对应测量工具的测量学性能决定了中医疗效评价指标体系的质量，如果结局指标不能有

效、准确的被测量,那就失去了其临床的价值,因此结局指标测量工具的性能是构建中医疗效评价指标体系的基石。按照结局指标发展进程,测量工具分为研制开发期、验证应用期和优选比较期^[6-17],混合方法研究贯穿整个研究流程,如图 2。

新的结局指标或者现有测量工具不能测量的结局指标,则进入测量工具的研制开发期和验证应用期,这是一个循环反复的环形: 1) 建立测量目标人群关注的理论框架,并依据目标人群在理论框架下的特点草拟量表条目(以定性为主的医患访谈研究),形成草稿量表; 2) 在确认量表内容效度的基础上,进行临床调查,分析量表的测量学性能、筛选条目(以定量为主的临床测量研究),形成初步量表; 3) 对初步量表进行大样本的纵向测量研究,积累测量学性能的证据(定量研究),解释临床最小差异值或临床最小变化差异(定性或定量); 4) 根据临床需求对测量工具进行改良、修正、简化、扩展时,测量工具则重新进入第一步。测量工具的完善是一个循序渐进的过程。

测量工具的优选比较期指当某结局指标包含很多备选的测量工具,且临床医生、研究者面临选择,此时建议: 1) 根据系统评价的理念和方法,检索该结局指标的所有测量工具及其测量学性能的研究,应用 COSMIN 清单^[7,18]对测量工具的测量学性能进行评价(以定量为主的研究者评价研究); 2) 组织测量学专家、医生和目标患者对筛选出测量学性能较高的测量工具进行重要性、可行性等因素的判断(以定性为主的访谈/焦点小组研究); 3) 如果筛选出合适的测量工具则直接应用

于临床研究或临床实践,如果现有测量工具不适合研究目标人群(如糖尿病量表不适合糖尿病肾病患者测量)或现有测量工具的测量学性能不足以测量目标人群(如新研发的量表缺少内容效度和反应度证据),则返回研制开发期或验证应用期进行研究; 4) 即使筛选出合适的测量工具应用于临床,仍需要积累其测量学性能的证据等。

据此,结局指标及其测量工具作为最小单元,如果满足了测量学性能基本要求,则可以根据不同人群特征、不同干预措施开展中医疗效评价指标体系的研究。

2.3 采用混合方法研究构建中医疗效评价指标体系流程概述

中医疗效评价指标体系指在所有结局指标中,选择最能反映某人群健康状态或中医干预特点的结局指标所形成的集合或系统。收集、评价所有结局指标及其测量工具是建立体系的第一步,并在此基础上建立具有人群状态特征的核心结局指标集,以及不同中医干预的特异性结局指标集,整个研究流程贯穿着混合方法研究,如图 3。

构建所有结局指标及其测量工具集合需要采用聚敛式设计: 定性研究通过疾病相关医患人员的访谈数据或者其二次研究结果,获得目标人群在临床中的感受、经历或者关注的结局等,以此得到相关指标或测量工具等; 同时,定量研究收集已发表的临床研究或即将开展/进行中临床研究中报告的结局指标和测量工具; 最后混合两者结果,通过剔除、合并、拆分等形式形成所有结局指标及其测量工具的集合。研究过程中,根据对疾病的认识和临床研

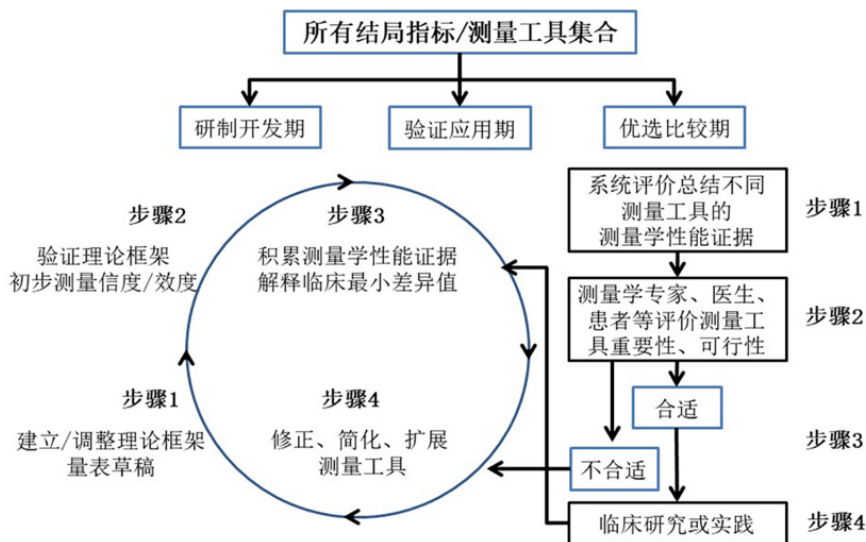


图 2 结局指标测量工具发展过程中的混合方法研究应用流程图

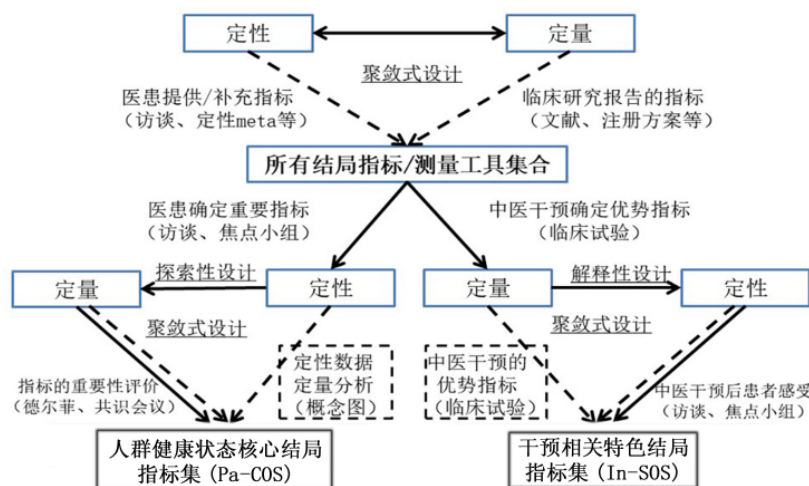


图3 采用混合方法研究构建中医疗效评价指标体系流程图

研究的情况，定性研究和定量研究可以各有侧重，形成嵌套设计，如新型冠状病毒肺炎初期，对疾病认识不清，都是观察性研究、个案报告或病例系列研究等，采用以定性研究为主的嵌套设计；随着临床研究的增多，对疾病的认识增加，队列研究、随机对照研究等逐渐增多，可以采用以定量研究为主的嵌套设计。

构建人群状态特征核心结局指标集可以采用探索性设计或聚敛式设计。探索性设计通过定性研究目标人群对疾病认识选择自认为重要的结局指标，并采用层次分析法^[9]、GRADE 评分^[10]等方式量化，最后通过分值选择较为重要的指标为核心结局指标集，此研究可通过“定性-定量-定性-定量”等反复循环的方式来不断完善。聚敛式设计则采用概念图（concept mapping）的混合方法研究^[11]，将不同的利益相关者定性的数据集合在一起，通过结构化群体过程（如非结构化思想排序和评级）与复杂多元统计方法的形成共同的框架。

构建反映中医干预特色的结局指标集可以采用解释性设计或聚敛式设计。定量研究通过纵向干预性研究，观察干预前后不同结局指标的变化是否达到最小临床差异值，或者干预组的疗效是否优于对照组且差异具有统计学意义等，进而判断此类干预措施干预该患者群体的特异性结局指标；在此基础上，将有效、无效（或效果大小不同）分组进行访谈（或焦点小组）研究等，解释接受此类干预措施前后的感受、经历及其认为干预的优势特点等。聚敛式设计则指在临床收集结局指标数据的同时，采用纵向访谈研究，收集患者在不同时间点对干预前后的感受、经历和治疗期望等，进而整合定性和定量数据分析出干预措施的特异性疗效。

2.4 混合方法研究在中医疗效评价指标体系构建中的优势与不足

混合方法研究以哲学实证论为理论基础，以研究问题为核心，注重定性和定量研究优势互补，全面深入地回答研究问题^[2]。构建中医疗效评价指标体系包含测量学性能合格的结局指标及其测量工具、基于人群健康状态的核心结局指标集，以及反映中医干预特点的特异性结局指标集 3 个研究内容。结局指标及其测量工具是基础，可以测量目标人群健康状态的变化；Pa-COS 应选择最重要的反映目标人群健康状态的结局指标，而 TCM-SOS 则应选择最能反映中医干预特点的结局指标。因此，研究内容针对结局指标测量人群健康状态、状态变化的性能，结局指标重要性、特异性等；研究方法涉及目标人群的主观选择与临床的客观测量，符合混合方法研究的哲学观点与方法论要求，整合两者的优势，提高研究的信度和效度。

定性和定量数据的混合可以发生在设计、数据收集、数据分析和结果解释的各个阶段，混合方式包括合并数据、连结数据和嵌套数据三种^[23]。多元化的特点使得混合方法研究的运用比单一研究方法的运用更丰富，更符合研究实际情况。研究者根据研究的人群状态特点、干预类别特点、结局指标研究现况等因素选择不同研究设计、资料合并方式、分析诠释方法等，可以更好地理解定性和定量数据之间的联系和区别，从不同角度去分析问题，丰富研究证据以深入诠释^[24]，提供更有力的结论，增加结果的普遍性^[25]。

混合方法研究的局限性主要体现在：1) 本质上，混合方法研究没有消除定性、定量研究固有的缺陷，只是在最大限度减少弱点使优势最大；2)

混合方法研究的成本较高,包括科研经费、跨学科团队合作等^[24]; 3) 混合方法研究要求跨学科交叉,对研究者要求极高,而且设计类型复杂多变,理论基础仍存在争论而有待完善; 4) 混合方法研究的质量标准是薄弱环节,有待进一步深入研究^[27]。

3 小结

中医疗效评价指标体系由人群健康状态的核心结局指标集和中医干预措施的特色结局指标集构成,前者针对特定健康领域的所有临床研究中应当报告的最小集合,后者针对具有代表性中医干预措施的特色结局指标集。中医疗效评价指标体系的核心基础是结局指标及其测量工具,满足测量学性能是构建中医疗效评价指标体系的前提条件。混合方法研究是一种将定性研究与定量研究有机地结合在一起的研究范式,符合中医疗效评价指标体系关于目标人群主观选择与临床客观测量的研究内容,让研究者从不同角度去分析问题,丰富研究证据以深入诠释研究问题,提高体系中结局指标的普遍性和特异性。

参考文献

- [1] 于丹丹,廖星,章轶立,等. 混合方法研究及其在中医药领域应用的意义 [J]. 中医杂志,2019,60(13):1089-1094.
- [2] 罗智博,张哲,张会永,等. 以系统论为指导构建中医临床疗效评价指标体系 [J]. 中华中医药学刊,2008,26(2):257-259.
- [3] 罗超应,罗磐真,王贵波,等. 基于复杂性科学论中医药学特色与优势 [J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(10):1368-1372.
- [4] LOCKWOOD S. "Evidence of me" in evidence based medicine? [J]. BMJ, 2004, 329(7473): 1033-1035.
- [5] 侯政昆,刘凤斌,梁颖瑜,等. 在中医理论指导下建立生存质量量表的必要性分析 [J]. 中西医结合学报,2011,9(5):468-482.
- [6] NORMAND SL. Some old and some new statistical tools for outcomes research [J]. Circulation,2008,118(8):872-884.
- [7] MOKKINK LB, TERWEE CB, KNOL DL, et al. The COSMIN checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties: a clarification of its content [J]. BMC Med Res Methodol,2010,10(1):22.
- [8] 黄新萍,翁敏,万崇华,等. 慢性肾衰竭患者生命质量测定量表 QLICD-CRF 得分的临床最小有意义差异研究 [J] // 国际生活质量研究学会亚洲华人分会. 2012 亚洲华人生存质量学术研讨会暨第五届全国生存质量学术交流会议论文集. 广州: 国际生活质量研究学会亚洲华人分会,2012:182-187.
- [9] HUBER M, VAN VLIET M, GIEZENBERG M, et al. Towards a "patient-centred" operationalisation of the new dynamic concept of health: a mixed methods study [J]. BMJ Open,2016,6(1):e10091.
- [10] TUGWELL P, BOERS M, OMERACT, Conference on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials [J]. J Rheumatol,1993,20(3):527-591.
- [11] 孙亚男,于长禾,陈文强,等. 中医临床疗效评价中核心结局指标集理论初探 [J]. 国际中医中药杂志,2017,39(8):676-680.
- [12] 于长禾,孙亚男,何丽云,等. 建立中医药临床研究核心结局指标集 [J]. 中华中医药杂志,2016,31(7):2526-2529.
- [13] 刘战国,刘志斌. 获得性免疫缺陷综合征中医疗效评价指标体系构建的思考 [J]. 中医临床研究,2013,5(18):61-62.
- [14] 刘保延,李洪蛟,何丽云,等. 证候疗效评价的研究进展 [J]. 中医杂志,2009,50(5):397-399.
- [15] CRESWELL J. A concise introduction to mixed methods research [M]. Los Angeles: SAGE Publications, 2015: 34-40.
- [16] REEVE BB, WYRWICH KW, WU AW, et al. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research [J]. Qual Life Res, 2013,22(8):1889-1905.
- [17] MOKKINK LB, TERWEE CB, PATRICK DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes [J]. J Clin Epidemiol,2010,63(7):737-745.
- [18] PATRICK DL, BURKE LB, POWERS JH, et al. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective [J]. Value Health, 2010, 10(s2):S125-S137.
- [19] 李心怡,代倩倩,陈荷清,等. 医患共建平行病历在针刺治疗偏头痛临床研究中的构建及应用 [J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(1):1-7.
- [20] WILLIAMSON PR, ALTMAN DG, BAGLEY H, et al. The COMET Handbook: version 1.0 [J]. Trials,2017,18(Suppl 3):280.
- [21] ROSAS S, CAMPHAUSEN L. The use of concept map-

- ping for scale development and validation in evaluation
[1] . Eval Program Plann, 2007, 30(2) : 125 - 135.
- [2] 褚红玲, FETTERS MD, 李楠, 等. 混合方法研究及其在临床研究中的应用 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(12) : 950 - 953.
- [3] CRESWELL J, PLANO C. Designing and conducting mixed methods research [M]. 2nd. Los Angeles: SAGE Publications, 2011: 34.
- [4] SHORTEN A, SMITH J. Mixed methods research: expanding the evidence base [J]. Evid Based Nurs, 2017, 20(3) : 74 - 75.
- [5] MIGIRO S, MAGANGI B. Mixed methods: a review of literature and the future of the new research paradigm [J]. Afr J Bus Manage, 2011, 10(5) : 3757 - 3764.
- [6] O'CATHAIN A, MURPHY E, NICHOLL J. Multidisciplinary, interdisciplinary, or dysfunctional? Team working in mixed-methods research [J]. Qual Health Res, 2008, 18(11) : 1574 - 1585.
- [7] 张培. 混合方法研究: 范式、设计与质量标准 [J]. 天津大学学报(社会科学版), 2011, 13(5) : 441 - 444.

Developing Traditional Chinese Medicine Outcome Indicator System for Effectiveness Evaluation through Mixed Method Research

CHEN Qianji¹, CHEN Hong², ZHANG Ying¹, WAN Ying¹, WENG Zhiwen², SUN Yanan³, YU Changhe²

1. First School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Xuanwu Hospital, Capital Medical University

ABSTRACT Traditional Chinese medicine (TCM) effectiveness evaluation system is consisted of patient health-related core outcome sets and TCM-specific outcome sets. The core outcome set is a minimum set of outcomes that should be measured and reported in all clinical trials in specific areas of healthcare, while TCM-specific outcome set complies the outcomes that can reflect the specific characteristics of TCM. Outcome indicators and measurement tools lay the foundation of the TCM effectiveness evaluation system, while the measurement property is a prerequisite for system construction. Mixed methods research obeys a research design whereby qualitative and quantitative data collection and analysis are organically integrated in the same study. It satisfies the needs of subjective selection of target population and objective measurement of clinical research content, allowing researchers to analyze problems from different perspectives, enriching research evidence for further interpretation, and improving the universality and specificity of outcome indicators in the system. Mixed method research can be used to build an internationally recognized, clinically feasible, and TCM-specific effectiveness evaluation system, which will provide outcome indicators for clinical trials or practice, highlight the characteristics of TCM interventions, promote patients' involvement in evidence-based decision-making, enhance the comprehensiveness and scientificity of TCM effectiveness evaluation, and provide new methodological ideas.

Keywords mixed method research; outcome indicators; effectiveness evaluation indicators in traditional Chinese medicine; qualitative evaluation; quantitative evaluation

(收稿日期: 2020 - 05 - 31; 修回日期: 2020 - 08 - 17)

编辑: 焦 爽