

体现中医药干预特色的结局指标集的构建

孙亚男¹, 刘雅莉², 郭俊明³, 万颖⁴, 张英⁴, 陈千吉⁴, 于长禾^{3✉}

1. 首都医科大学宣武医院, 北京市西城区长椿街 45 号, 100053; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院; 3. 北京中医药大学东直门医院; 4. 北京中医药大学第一临床医学院

摘要 基于患者或其疾病状态的核心结局指标集 (Pa-COS) 的概念, 提出从体现中医药干预特点出发, 构建体现中医药干预特色的结局指标集 (TCM-SOS)。TCM-SOS 是反映中医药某一类干预 (如针刺、推拿、中药等) 特色的结局指标集。从方法论角度, Pa-COS 与 TCM-SOS 的关系体现共性与个性的辩证观, Pa-COS 强调特定健康状态下结局指标的共性特征, 而 TCM-SOS 突出某类干预措施对特定健康状态下的特异性效果。研究方法上, 前者强调结局指标对特定健康状态的重要性、可行性, 后者强调结局指标反映措施干预后效果的特异性、显著性。以慢性腰背痛为例, 阐述如何根据“反映干预措施特点”的研究目标, 采用混合研究方法构建 TCM-SOS 的研究方法、流程及结果, 从而建立一个以人群状态核心结局指标集为核心模块和能体现中医药干预特色为特异模块的模型。该模型既可以满足最小报告结局指标的要求, 又可以体现中医药干预特点结局指标的诉求。

关键词 核心结局指标集; 特色结局指标集; 中医药疗法; 干预措施; 慢性腰背痛

核心结局指标集 (core outcome sets, COS) 是指特定健康领域的所有临床研究中必须报告的最小指标的集合^[1]。COS 能规范化、标准化结局指标及其测量工具, 减少发表偏倚或结局指标选择性报告, 可被用于不同干预横向比较及不同研究纵向 Meta 分析^[2-3]。中医药存在结局指标多、指标测量工具混乱、缺少终点指标等问题^[4], 因此国内很多学者提出建立中医药相关疾病的 COS^[5-8]。前期我们通过系统评价和专家共识方法, 建立了中西医结合干预慢性乙型肝炎的核心结局指标集^[9]。对比国外慢性乙型肝炎相关指南, 中医证候积分是中医药有别于西医学结局指标的关键。但是, 中医证候积分作为疗效评价指标尚存在争议, 中医疗效评价的内容、积分方式等尚不统一或未标准化^[10], 积分表的信度、效度未做评价或说明^[11]等。还有学者提出中医药干预慢性乙型肝炎的特点是“减毒增效”^[12], 即降低抗病毒药的不良反应, 提高患者服用抗病毒药物的依从性。据此, 我们认为针对该病应选择患者服用抗病毒药物的依从性、不良事

件发生率作为主要结局, 而不仅仅是病毒或者影像学指标等。因此, 我们提出, 应该基于患者或其疾病状态的核心结局指标集 (participants-related core outcome sets, Pa-COS) 来构建能体现中医药干预特色的结局指标集 (traditional Chinese medicine specific outcome sets, TCM-SOS)。

1 体现中医药干预特色结局指标集的内涵

TCM-SOS 是指可以反映中医药干预特色的结局指标变化的集合, 它要求干预措施具有代表性, TCM-SOS 即是反映某一类中医相关干预措施 (如针刺、灸法、推拿、中药方剂等) 特色的结局指标集, 而不是反映某一个方剂或者一组针刺方案特色的结局指标集。COS 为针对所有干预对应患者特定健康状态的最小结局指标集合, 而 Pa-COS 也是针对所有的干预措施, 是特定健康领域的所有临床研究中应当报告的最小结局指标集合。结合上述概念, 我们提出建立一个以人群状态 COS 为核心模块, 以不同干预措施 (如中医药) 特点为特异模块的模型, 即结合 COS 与特色结局指标集 (specific outcome sets, SOS) 的模型。

SOS 与 COS 区分的意义在于: 1) 进行临床试

基金项目: 国家自然科学基金 (81803956)

✉ 通讯作者: Yakno2@163.com

验方案设计时,采用核心模块 COS 可减少该试验与其他试验间的异质性;同时联合特异模块 SOS 强调了干预的特异性,主要改善的结局指标可以作为主要疗效评价指标并进行样本量估算,而且还根据干预特点设定干预与观察的时间。2) 解决当前中医药临床研究核心结局指标集制定过程中由于混淆 COS 和 SOS 而造成的资源浪费和 COS 临床使用率低^[6]的问题,进一步优化资源配置,为未来中医药临床研究中 COS 及 SOS 的制定提供理论基础。3) 如果出现针对某种疾病的新干预措施的时候,只要构建基于此干预的 SOS,或根据 COS 和 SOS 各自情况分别更新结局指标集,避免结局指标重复更新、资源浪费等问题。4) 可以突出干预措施的主要特点,反映其潜在的干预机制等;或关注不同干预措施的安全性差异。例如,以慢性乙型肝炎 COS 内容为核心模块(简称“慢乙肝 COS”),根据中药方剂干预慢性乙型肝炎可以改善患者疲劳、腹胀、胁痛等症状,可以降低抗病毒药物副作用、提高抗病毒药物依从性的特点,建立以中药方剂干预慢性乙型肝炎的 SOS 特异模块(简称“慢乙肝 SOS”),包括患者结局报告、服药依从性等。开展中医药治疗慢性乙型肝炎临床试验前,研究者必须报告慢乙肝 COS 中的结局指标,并从慢乙肝 SOS 中选择适合本研究中医药方剂干预特点的结局指标作为主要结局指标,以突出干预组优于对照组的疗效。

同一疾病状态 SOS 与 COS 的关系存在多种可能,即完全不重合、部分重合或完全重合。如上文中慢乙肝 SOS 中的指标不在 COS 中,则两者完全不重合;再如冠心病心绞痛,基于心绞痛的 COS 和中药治疗心绞痛的 SOS 都包含心绞痛程度、心电图或生活质量的变化,但是后者包括中医证候评价指标,前者包括心血管事件发生率等,则认为 SOS 与 COS 部分重合^[7];如果某治疗不存在特色结局指标,则两者完全重合。因此,我们认为应该先构建基于人群的 COS,在 COS 的基础上构建 TCM-SOS。如果 TCM-SOS 与 COS 完全重合则只保留 COS;部分重合则将该指标保留在 COS 中;完全不重合则 TCM-SOS 与 COS 两者同时存在。

根据研究者基于不同理论或概念,干预措施分类存在差异。以治疗慢性乙型肝炎为例,针刺和穴位点按都是基于穴位刺激的干预措施,两者的差别在于是否破皮或者刺激量大小等,但是两者在慢性乙型肝炎治疗中发挥的作用或者改变的结局指标相

似,因此应该作为同类干预措施进行 SOS 的构建;但针刺或灸法作为治疗慢性乙型肝炎的干预措施时,前者强调疏通经络,后者强调温阳补气,则可以作为不同类的干预措施进行 SOS 的构建。

2 构建体现中医药干预特色结局指标集的方法

从方法论角度,Pa-COS 与 TCM-SOS 的关系体现了共性与个性的辩证观,Pa-COS 强调特定健康状态下结局指标的共性特征,而 TCM-SOS 突出某类干预措施对特定健康状态下的特异性(个性)效果。研究方法上,前者强调结局指标对特定健康状态的重要性、可行性,后者强调结局指标反映措施干预后效果的特异性、显著性。从研究意义上,前者强调结局指标在临床实践和试验中的规范性、普适性;后者强调结局指标针对干预措施的主要性、代表性,即某干预措施临床试验的主要结局指标。有效性试验核心结局指标(core outcome measures in effectiveness trials, COMET)工作组制定的《COMET 操作手册 1.0 版》^[8]制定了 COS 的研究流程,但是缺少针对 SOS 研制方法学的讨论。本研究则着重考虑如何反映干预措施特点,探讨 SOS 制定的流程与方法。

如何“反映干预措施特点”是研究的核心。第一,干预措施的特点可通过接受治疗人群的感受体现,因此患者对干预后结局变化最有发言权;第二,干预措施的特点由其起效机制决定,故而相关干预措施的研究者、相关生产者也有发言权;第三,医生通过患者变化或者临床反馈,或对干预措施的临床使用心得等通过医学知识将其上升为理论,亦具有概括性和权威性。因此,接受干预的患者、实施干预的临床医生、临床科学家或专家、相关企业等是“反映干预措施特点”信息的重要来源,其中尤以临床一线医生和接受干预的患者对干预特点的描述最为重要。SOS 与 COS 研究中受访人员组成相同,但是访谈的内容不同。如 SOS 要求医生、患者回答“接受中医药干预后,患者哪些结局发生了较大的改变?”“您认为这些结局的改变多少程度是由此干预所带来的?”。因此,研究过程中始终体现以患者为中心、医患共建干预措施特色结局指标集的特点。

3 慢性腰背痛 TCM-SOS 的建立

以慢性腰背痛(chronic back pain, CBP)为例,建立 TCM-SOS。首先,采用质性研究和临床试验等系统评价方法^[12],结合定性访谈法^[13],如

焦点小组、半结构化访谈等,以 Williamson/Clarke 指标分类为框架^[4],采用主题分析方法将系统评价和访谈资料转换为结局指标,建立以患者为中心的医患共建 CBP 结局指标总集合,见图 1。

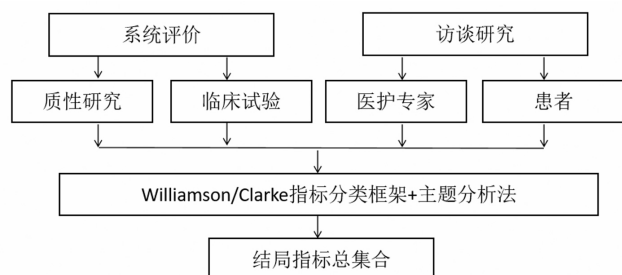
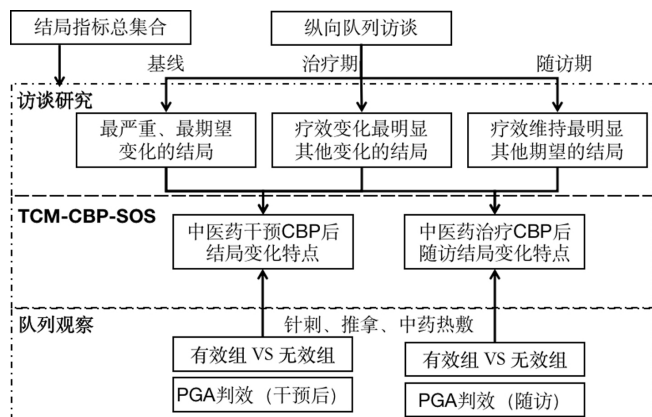


图1 建立以患者为中心医患共建的结局指标集示意图

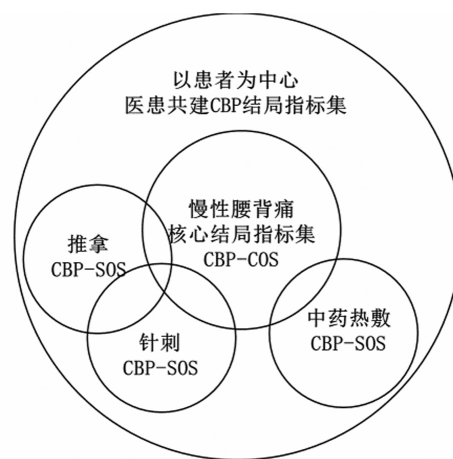
其次,在结局指标集基础上,采用混合研究方法:1) 不同时间序列(基线、治疗后和随访)的纵向队列定性访谈法;2) 不同中医干预措施(如针刺、推拿、中药热敷等)互为暴露因素的队列定量设计方案,观察接受不同干预后的患者报告结局指标,即患者整体疗效评价(patients global assessment, PGA)^[5]的变化。采用描述性统计方法分析不同干预队列的人群特点,并以PGA总分判定不同干预的疗效。根据PGA判定结果将患者分为有效组、无效组,访谈两组患者接受不同中医干预后变化最显著和最期望改变的结局指标,分析治疗不同阶段患者的期望是否发生变化,同时分析不同干预措施是否在指定结局指标上达到预期变化;总结不同中医干预措施的疗效特异性,建立体现CBP不同中医干预措施的诊疗优势、疗效特点,建立中医治疗CBP的特色结局指标集(TCM-CBP-SOS),见图2。



注:PGA,患者整体疗效评价;CBP,慢性腰痛;TCM-CBP-SOS,中医治疗慢性腰痛特色结局指标集。

图2 建立针刺、推拿、中药热敷治疗慢性腰痛特色结局指标集示意图

最后,在以患者为中心医患共建CBP结局指标集的基础上形成CBP-COS与不同干预措施的CBP-SOS,见图3。



注:CBP,慢性腰痛;SOS,特色结局指标集;COS,核心结局指标集。

图3 慢性腰痛核心结局指标集与中医治疗慢性腰痛特色结局指标集关系示意图

4 小结

综上所述,TCM-SOS有别于Pa-COS。Pa-SOS是以人群(状态)为基础,针对所有干预措施的结局指标集合,TCM-SOS强调在Pa-COS基础上,构建体现中医干预特点的结局指标集合。这样不仅可以明确干预在结局选择中的地位,而且解决了以往多个干预措施对应的COS存在交叉、重合等问题^[6],既满足了选择最小报告结局指标的要求,又反映了中医药干预特点结局指标的诉求,提高了研究者开展试验前选择结局指标的效率,也提高了结局指标集合的更新效率。

参考文献

- [1] WILLIAMSON PR, ALTMAN DG, BAGLEY H, et al. The COMET Handbook: version 1.0 [J]. Trials, 2017, 18 (Suppl 3): 280.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 张明妍,李凯,蔡慧姿,等. 临床试验核心指标集研究发展概况及其在中医药领域的关键问题 [J]. 中医杂志, 2021, 62 (2): 108-113.
- [5] 邱瑞瑾. 中医临床研究核心指标集的方法构建 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

- [1] 孙亚男,何丽云,雒琳,等. 中医药治疗慢性乙型肝炎临床试验的核心结局指标集研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4684-4688.
- [2] 张明妍,张俊华,张伯礼. 2015 年中药治疗稳定性心绞痛临床试验结局指标文献研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 191-197.
- [3] 张云皎,严晓艺,贾丽燕,等. 中药治疗糖尿病视网膜病变临床试验结局指标现状及建议 [J]. 中医杂志, 2016, 57(15): 1292-1296.
- [4] 邱瑞瑾,张晓雨,李敏,等. 中医证候命名规范化研究在核心指标集构建中的意义及方法 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2240-2243.
- [5] 罗辉,廖星,王茜. 中医证候积分在疗效评价中的应用: 基于 240 项随机对照试验的比较研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(10): 1261-1266.
- [6] 李小科,叶永安,杜宏波. 基于 2015 年版慢性乙型肝炎防治指南谈中医药治疗的机遇与挑战 [J]. 世界中医药, 2016, 11(2): 364-367.
- [7] 张英,陈红,陈千吉,等. 基于结局指标框架主题综合性慢性腰痛患者体验质性研究 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(9): 179-184.
- [8] 陈千吉,陈红,张英,等. 运用混合方法研究构建中医疗效评价指标体系初探 [J]. 中医杂志, 2021, 62(6): 488-493.
- [9] IDZERDA L, RADER T, TUGWELL P, et al. Can we decide which outcomes should be measured in every clinical trial? A scoping review of the existing conceptual frameworks and processes to develop core outcome sets [J]. J Rheumatol, 2014, 41(5): 986-993.
- [10] ROHEKAR G, POPE J. Test-retest reliability of patient global assessment and physician global assessment in rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2009, 36(10): 2178-2182.
- [11] 万颖,刘长信,周彦吉,等. 从中医药核心结局指标集研究反观干预措施在核心结局指标集的地位 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2276-2281.

Establishment of Traditional Chinese Medicine Specific Outcome Sets

SUN Yanan¹, LIU Yali², GUO Junming³, WAN Ying⁴, ZHANG Ying⁴, CHEN Qianji⁴, YU Changhe³

1. Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100053, China; 2. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University; 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 4. First School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT With reference to the concept of participants-related core outcome sets (Pa-COS), this paper brought out new hypothesis that traditional Chinese medicine specific outcome sets (TCM-SOS) should be established based on the characteristics of TCM treatment. TCM-SOS was identified to the effective and safety outcomes related to the specific intervention that were categorized into the non-core outcomes sets, which described the feature about the treatment intervention such as acupuncture, Tuina, and herbal formulae. From the perspective of methodology, the relationship between Pa-COS and TCM-SOS belongs to the dialectical view of commonness and individuality. Pa-COS emphasizes the commonness of outcome indicators in a specific health state, while TCM-SOS highlights the specific effect of certain interventions on a specific health state. In terms of research methods, the former emphasizes the importance and feasibility of outcome indicators for specific health status, while the latter lays emphasis on the specificity and significance of outcomes to reflect the effects of intervention. Taking chronic low back pain as an example, this paper described the research method, process and results of constructing TCM-SOS by using a mixed method research with the goal of "reflecting the characteristics of interventions". To meet the requirements of the minimum reporting of outcome indicators and to address the characteristics of TCM interventions, a new system of outcomes sets should be established and introduced, of which the COS was regarded as the core model for population health condition, while the TCM-SOS as the specific model for TCM intervention feature.

Keywords core outcome sets; specific outcome sets; traditional Chinese medicine therapy; intervention; chronic back pain

(收稿日期: 2020-01-24; 修回日期 2020-06-07)

编辑: 柴倩云