

• 方法学与临床评价 •

基于类风湿关节炎患者报告的临床结局 测量量表的初步构建

刘宏潇¹ 姜 泉¹ 刘保延² 訾明杰³ 母小真¹ 王海隆¹

(1 中国中医科学院广安门医院,北京市宣武区北线阁 5号,100053;

2 中国中医科学院; 3 中国中医科学院针灸研究所)

摘要 目的 建立基于类风湿关节炎(RA)患者报告的临床结局(PRO)测量量表,从患者报告的角度为RA临床疗效评价提供一个新方法。方法 采用文献资料查询、病历回顾、临床访谈、头脑风暴法、专家咨询等构建量表条目,确立躯体状态、心理状态及社会健康3方面域体系,并确立量表条目;参考患者日常就诊时描述的常用语言,结合国内外成熟的中文版量表的条目,形成PRO量表;现场调查获得137例有效测试数据,对量表信度、效度进行统计分析。结果 信度分析中内部一致性信度克朗巴赫系数 α 为0.878,折半信度系数为0.793;效度分析中,利用主成分的方法进行因子分析,得出躯体功能和社会健康、心理状态、躯体功能及躯体感觉4个领域。条目分析中,各条目区分度较好,能区分所调查条目的不同程度。结论 本量表信度、效度较高,可用于类风湿关节炎患者报告的临床疗效评价。

关键词 患者报告结局;类风湿关节炎;量表;临床疗效评价

LIU Hongxiao¹, JIANG Quan¹, LIU Baoyan², et al

(1. 中国中医科学院广安门医院,北京市宣武区北线阁5号,100053; 2. 中国中医科学院; 3. 中国中医科学院针灸研究所)

To compile the measurement scale based on patient reported outcomes (PRO) of rheumatoid arthritis (RA) patients to provide a new way of evaluation of clinical effect from the viewpoint of patients' report. Literature consulting, case reviewing, talking with patients, brain storming and consulting to experts were adopted to establish domain system containing body status, mental status and social health and then set up the items. The patients' language was taken as reference and the mature items used in China and abroad were taken in combination for the compilation of PRO Scale. We obtained the valid data from 137 patients in the field investigation and did the statistical analysis on the reliability and validity of the scale. In the reliability, the Cronbach's Alpha coefficient was 0.878 and the coefficient of split half reliability was 0.793. In the validity, the main ingredients were used for the factor analysis and the four fields were obtained, including body function, social health, mental status and body function and somatosensory. The item analysis showed a good item discrimination, able to distinguish the different degrees of investigated items. The very PRO Scale is high in reliability and validity and can be used to evaluate the therapeutic effect of RA patients.

PRO: Patient reported outcomes (PRO); Rheumatoid arthritis (RA); Questionnaire; Clinical efficacy evaluation

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)使众多的患者长期遭受痛苦,但迄今尚没有一个有意义的测量手段可作为“金标准”评价类风湿关节炎患者的疾病状态^[1]。现有的临床和疾病状态功能测量不能完全获取患者疾病状态以及对其治疗后的个体化影响的信息^[2]。目前,RA临床疗效评价方法如美国风湿病学会ACR20^[3]、疾病活动积分(Disease activity score,

DAS)等,不能完全获取包括RA患者主观感受及疾病痛苦程度在内的疾病状态信息,亦不能全面反映药物干预对RA疾病状态的调整程度^[3]。本研究旨在建立基于RA患者报告的临床结局(patient reported outcomes, PRO)的测量量表,从患者报告的疾病状态评价角度为RA临床疗效评价提供新方法。

1 资料与方法

1.1 查阅中文文献

检索中国生物医学文献数据库、中国医院数字图书馆、维普资讯网、万方数据资源统一服务系统等电子

期刊数据库, 主题词为“类风湿关节炎”、“痹病”、“痹症”、“临床分析”、“临床特征”、“临床表现”、“症状”、“证候”; 收集相关症状名词, 初步筛选类风湿关节炎 PRO 条目指标, 最终整理出症状名词 46个; 通过文献回顾方法收集的症状名词多雷同, 作用局限, 难以摆脱教材限制; 多局限于诊断标准中的症状描述, 除“生存质量”相关文献, 文中所述患者主观症状很少。

1.2 查阅国外文献

查询 PubMed 和 MEDLINE Database 主题词: “PRO”、“rheumatoid arthritis”、“arthritis”、“clinical character”、“clinical symptom”。查阅文献为 2005年~2008年 3月, 共有相关文献 115篇, 共有 63个 PRO 调查表被应用, 涉及 14个健康状态域。被应用频率高的域包括关节功能占 83%, 患者总体评价占 61%, 疼痛占 56%, 晨僵占 27%。另外, 疲劳、心理应对或睡眠障碍方面的报道较少。由此可见, 国外近年发表的 RA 相关 PRO 存在较大的异质性, 涉及 RA 远期疗效评价的 PRO 条目少, 因此需要开展更多的工作来完善。

1.3 病历回顾

分析 1995年 1月~2006年 12月中国中医科学院广安门医院类风湿关节炎住院患者 412例, 对“现病史”中患者主诉的起病经过、症状及主观感觉进行整理, 共收集到相关症状名词 68个; 广安门医院记录住院病历中, 1995~2001年为手写病历, 症状记录简单; 2001年之后改为电子病历, 症状记录多带有医生的主观评价, 提供患者的症状描述信息量有限。

1.4 临床访谈

访谈对象为 2006年 5~7月在中国中医科学院广安门医院风湿免疫科 RA 门诊及住院患者 42例; 访谈内容: RA 患者主观感觉的不适症状。共收集、整理到相关症状名词 92个, 我们体会到临床访谈收集信息量大, 患者主观感觉的主诉症状往往在传统的门诊及住院病历中记录很不全面。

1.5 头脑风暴法

参加人员为本科临床医师, 均为主治医师职称以上, 讨论内容主要为既往治疗的 RA 患者表达的主观症状; 结果发现, 比日常就诊病历中记录的症状全面, 但具体医生的回顾性描述带有一定的主观性, 重复罗列较多, 掺杂中医色彩, 描述的症状未超出临床访谈所获取的信息。

综合、整理归纳, 确立躯体健康、心理状态及社会健康为量表的域体系, 其中躯体状态又分为躯体感觉和躯体功能两个方面, 并确立指标 37项: 关节疼痛、关节肿胀、关节发热、关节怕风怕凉、关节僵硬、口苦、关

节发胀、口干、疲乏、食欲差、关节酸困、汗出、口淡无味、眼干、头痛、头晕、肢体麻木、关节屈伸不利、握拳困难、蹲起困难、生活不能自理、易患感冒、精疲力尽、消瘦、烦躁易怒、心情沮丧、绝望感、恐惧、紧张、自卑感、情绪低落、性格改变、对目前身体状况不满意、不愿与人交往、对周围环境不满、不能坚持日常工作。

1.6 专家咨询

咨询中西医风湿病领域内专家 16名, 筛选、确立可用于判断疗效的条目指标共 13条。其中躯体健康域包括关节状况和全身状况两个亚域, 关节状况亚域中包括关节疼痛、关节肿胀、关节发热、关节僵硬、关节活动不利 5个指标; 全身状况亚域中包括怕风怕凉、疲乏、肌肉酸痛、食欲差 4个指标。心理状态域中包括焦虑和抑郁两个亚域, 分别包括烦躁易怒和心情沮丧两个指标。社会健康域中包括生活不能自理和不能坚持日常工作两个指标。

1.7 量表的初步形成

参考患者日常就诊时对疼痛描述的常用语言, 结合临床医生关节疼痛 VAS评分、生活质量综合评定量表—74、关节炎影响测量量表 2 (Arthritis Impact Measurement Scale 2, AIMS2)、贝克抑郁自评量表 (Beck Depression Inventory, BDI)、自测健康评定量表 (Self Rated Health Measurement Scale, SRHMS)、癌症行为特征量表 (Cancer Behaviors, CB)、欧洲癌症研究与治疗组织生命质量测定量表 (EORTC QLQ C30) 等相关量表, 形成 PRO 量表。具体条目见附表。

1.8 量表的初步测试及统计学方法

1.8.1 量表调查 调查 2007年 3~7月中国中医科学院广安门医院、西苑医院、望京医院 3家中医院及北京大学人民医院、北京协和医院两家西医院就诊的 RA 患者, 发放量表 145份, 共收回 137例有效量表。

1.8.2 统计学方法 由未参与量表调查研制的专业统计人员采用 SPSS10.0 进行统计分析。信度分析采用克隆巴赫 α 系数 (内部一致性信度)、折半信度; 效度分析采用因子分析法; 问卷条目分析包括频数、相关性分析等。

2 结果

2.1 量表调查的一般背景学资料分析

性别比例中本病女性患者较多, 男性与女性之比为 1: 4.44; 婚姻状况中未婚占 5.1%, 已婚占 90.4%, 同居占 0.7%, 离异占 2.2%, 丧偶占 0.7%, 无人选分居; 学历调查中患者的学历以高中或中专 (40.3%) 与初中 (17.9%) 为最多, 其次为大专 (17.4%)、本科 (13.4%)、小学 (9.7%)、研究生 (1.3%); 职业分布中

附表 基于类风湿关节炎患者报告的临床结局测量量表

条目问题	条目答案选项
1 您目前关节的疼痛程度如何？	☐ 完全没有 ☐ 疼痛较轻 ☐ 疼痛较重,可以忍受 ☐ 疼痛很重,难以忍受
2 您感觉关节肿胀程度如何？	☐ 无 ☐ 很轻 ☐ 较重 ☐ 极重
3 您感觉晨起关节僵硬持续多长时间 活动多长时间关节僵硬可以缓解？	☐ 无 ☐ ≤ 1小时 ☐ > 1小时, ≤ 2小时 ☐ > 2小时
4 与其他关节相比,您的疼痛关节触摸是否发热？	☐ 不热 ☐ 触摸有热感,但不觉发热 ☐ 触摸热,且自觉发热 ☐ 触摸热,且关节局部红热
5 您平时端碗、提物有困难吗？	☐ 无困难 ☐ 有困难 ☐ 很困难 ☐ 完全不能
6 您是否能梳头？	☐ 无困难 ☐ 有困难 ☐ 很困难 ☐ 完全不能
7 您蹲起、上下楼梯是否有困难？	☐ 无困难 ☐ 有困难 ☐ 很困难 ☐ 完全不能
8 您在平地上行走是否有困难？	☐ 无困难 ☐ 有困难 ☐ 很困难 ☐ 完全不能
9 在日常生活、工作中,您疲劳吗？	☐ 无疲乏 ☐ 有疲乏 ☐ 很疲乏 ☐ 非常疲乏,不能干任何事
10 您是否怕风怕凉？	☐ 无 ☐ 稍感怕风怕凉,无需加盖衣被 ☐ 怕风怕凉,加盖衣被可缓解 ☐ 怕风怕凉,加盖衣被亦不缓解
11 您是否感觉肌肉酸痛？	☐ 无 ☐ 偶尔 ☐ 经常 ☐ 几乎总是
12 您感觉胃口如何？	☐ 很好 ☐ 有点差 ☐ 很差 ☐ 一点胃口都没有
13 您近期是否感到烦躁不安、容易发火？	☐ 几乎没有 ☐ 偶尔 ☐ 常常 ☐ 几乎总是
14 您感到心情不好、兴趣减少、情绪低落吗？	☐ 几乎没有 ☐ 偶尔 ☐ 常常 ☐ 几乎总是
15 您日常生活 (如吃饭、穿衣、洗澡、上厕所)是否需要别人帮助？	☐ 不需要 ☐ 偶尔需要 ☐ 常常需要 ☐ 完全需要
16 您是否能完成日常工作 (家务或学习)？	☐ 能 ☐ 有困难 ☐ 很困难 ☐ 完全不能

以工人最多 (27.9%),其次为行政工作者 (21.3%)、其他 (17.6%)、知识分子 (12.5%)、服务行业 (8.1%)、农民 (6.6%)、自由职业 (5.9%)。

2.2 量表的信度、效度分析

2.2.1 信度分析 内部一致性信度克朗巴赫系数 α 为 0.878,折半信度系数为 0.793,可以认为本量表的信度较高。各条目与总体相关分析显示,除条目 10 以外,其他各条目得分的高低与总分强相关。α10 的相关系数为 0.179,表示该题得分的高低与总分高低相关性不大,删除该项后总 α 系数可达 0.883。分析其原因,该题在难度设计上未区分出患者怕风怕凉的水平,但怕风怕凉为 RA 患者常见症状,故认为删除该项目也不合理,拟通过重新设计该项目选项来提高其区分水平。

2.2.2 效度分析 结构效度是评价可观测变量之间的相关关系是否与理论预测一致的一个指标。本量表的因子结构效度采用最大方差正交旋转因子分析结构效度,按特征根值 > 1 提取其因子,利用主成分的方法进行因子分析,并进行最大正交旋转,根据构建量表时的理论结构确定因子个数,选取在相应的公因子上载荷较大的条目。量表 KMO 统计量 (Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy) 为 0.834,经 Bartlett 检验, $\chi^2 = 2200.924$ ($P < 0.0001$),说明各变量间信息的重叠程度较高,适合做因子分析。

利用主成分的方法进行因子分析,并进行最大正交旋转,选取特征值大于或等于 1 的公因子,前 4 个大于 1 的公因子可以解释总变异的 64.442%,所以只需

取出前 4 个主成分即可。纳入在相应的公因子上载荷较大的项目,项目在公因子上的负荷大于或等于 0.5 为入选因子矩阵的标准。第一个因子主要包括 6、7、8、15、16 条,主要与躯体功能和社会健康有关,第 6、7、8 条主要表现为躯体功能下降,第 15、16 条与患者的社会健康有关,结合临床我们认为,很多类风湿关节炎患者蹲起、上下楼梯、行走及梳头等躯体功能有困难时,一般情况下也同样不能完成日常工作,重者需要他人帮助,故这两个方面有较大的相关性。第二个因子包括 9、12、13、14 条,主要与患者心理状态有关,第 13、14 条与患者情绪有关,而在临床中患者情绪多能影响其食欲,很多有情绪不稳定的患者疲乏的感觉也较别的患者为重。第三个因子包括 3、5、6、11 条,主要与躯体功能有关,但与社会健康相关性不大。第四个因子包括 1、2、4、10 条,与躯体感觉有关,主要为关节局部症状。其中第 6 条与躯体感觉和躯体功能均有较强相关性。

2.3 条目分析

各条目区分度较好,能区分所调查条目的不同程度。

3 讨论

以往在医学研究中一直非常重视临床 (医务) 人员报告资料、生理报告资料 (实验室指标) 在疗效评估中的作用,多忽视患者的自觉感受,认为患者报告资料随意性大,可信性差。但随着医学模式的改变,人们开始注重患者的自我感受在临床评价中的重要性。国际药物经济与疗效研究协会等提出,临床疗效评估应包括 4 方面的内容:临床 (医务) 人员报告资料、生理报告

资料(实验室指标)、照顾者报告资料、患者报告资料或患者的自我感受(PRO)^[4]。2006年美国食品药品监督管理局(FDA)起草的“基于患者报告的结局测量:在支持医药产品开发标签说明中的应用指南草案”亦提出“将PRO量表应用于医学产品临床试验的研发将会对临床疗效评价有重要指导意义”^[5]。

PRO是一种直接来自于患者(即没有医生或其他任何人对于患者反应的解释)的对于患者健康状况的各个方面的测量,由PRO测量所得的数据可以从患者角度提供有关治疗效果的证据。RA患者报告的结局被定义为完全由患者完成的结局测量,包括疼痛、躯体功能和患者的总体评价。近10年中,患者报告的结局指标测量在ACR、EULAR和风湿界临床试验的PRO专家中已得到共识^[6]。这些专家形成了一个患者报告的核心体已应用于临床试验。这个核心体包括疼痛关节计数、肿胀关节计数、患者的疼痛评价、患者对疾病活动的总体评价、患者对躯体功能的评价等^[7]。但目前国际上尚没有一个完整的RA基于患者报告的临床评价量表。因此,构建基于中国RA患者报告的临床评价量表以评价RA疾病状态对RA临床疗效评价具有重要意义。

在本研究过程中,根据目前评价体系对患者自觉症状评价的缺陷,借鉴中医在临床诊疗过程中,关注患者自我评价结果、逐步调整治疗方案的成功经验,应用量表调查方法,针对RA患者自觉症状变化的特点,尝试并初步完成了适合中国RA患者群调查的量表。该量表操作简单、方便易行,从患者报告的一个侧面反映了疾病的状况,目前我们正进一步将该量表应用于疗效评价中,希望成为目前RA疗效评价方法学中的一个有力的补充。本研究从患者报告的临床结局评价角度设计RA评价量表,信度较高,是适合于类风湿关节

炎患者报告的临床疗效评价量表,该量表的研制将为RA临床疗效评价提供一个新的方法。

参考文献

- [1] Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y, et al. An index of only patient reported outcome measures: routine assessment of patient index data 3 (RAPID3), in two abatacept clinical trials: similar results to disease activity score (DAS28) and other RAPID indices that include physician reported measures [J]. Rheumatology, 2008, 47 (3): 345- 349.
- [2] Pincus T, Segurado OG. Most visits of most patients with rheumatoid arthritis to most rheumatologists do not include a formal quantitative joint count [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65 (6): 820- 822.
- [3] Pincus T, Amara I, Segurado OG, et al. Relative efficiencies of physician and patient global estimates and patient questionnaire measures are similar to or greater than joint counts to distinguish adalimumab from control treatments in rheumatoid arthritis clinical trials [J]. J Rheumatol, 2008, 35 (2): 201- 205.
- [4] 方积乾. 生存质量测定方法及应用 [M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 3- 5.
- [5] U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, FDA Center for Biologics Evaluation and Research, FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: Patient reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance [J]. Health Qual Life Outcome, 2006, (4): 79.
- [6] Kiwian J, Heiberg T, Hewlett S, et al. Outcomes from the Patient Perspective Workshop at OMERACT 6 [J]. J Rheumatol, 2003, 30 (4): 868- 872.
- [7] Kiwian JR, Hewlett SE, Heiberg T, et al. Incorporating the patient perspective into outcome assessment in rheumatoid arthritis— progress at OMERACT 7 [J]. J Rheumatol, 2005, 32 (11): 2250- 2256.

收稿日期: 2009- 02- 02 修回日期: 2009- 02- 25

编辑: 李春梅

冬虫夏草高级鉴定师培训班通知

冬虫夏草是名贵药材,消费者多用其煲汤、泡酒、胶囊、配药。由于冬虫夏草资源限制,价格高居不下,假冒伪劣充斥市场。质量稳定、鉴别手段先进、品牌古老的同仁堂销售的冬虫夏草 36万元/kg,而有些药市销售价格为 8~ 9万元/kg。冬虫夏草的质量鉴定,对保障消费者利益、提升企业品牌与服务价值至关重要。为了使消费市场冬虫夏草的质量、品质、真伪达到一定高度,对消费者负责,国家食品药品监督管理局培训中心和中国药文化研究会将组织中国药品生物制品检定所、同仁堂、中山大学等从事冬虫夏草鉴别的专家对从事虫草的业务人员进行统一的培训,并通过药材市场和产区的现场鉴别等手段,提高从业及监管人员的鉴别水平。为此将于 2009年 7月下旬在云南省香格里拉冬虫夏草产区连续举办虫草鉴别师培训班。以后可以根据学员的需要到拉萨、新疆、四川、甘肃等产区;深圳、香港、上海、苏州等销区以及安国、亳州等药材市场举办连续的培训。

正式通知函请登陆国家食品药品监督管理局培训中心 (www. sdatc. com)、中国医药文化网 (www. cpcs. org. cn)查询、下载。培训班教

案以及大纲在培训班进行前陆续在以上两个网站刊登。热线电话: 010- 68359455 (王安江、李岩), 010- 63429266 (曹媛媛)

《中国民间优秀名中医》征稿通知

为迎接建国 60周年大庆,宣传优秀的民间名中医,北京聚英杰国际文化中心将编辑出版本大型彩色宣传画册,特征稿如下。1. 入编对象: 师承或具有一技之长或自学成才的民间名中医或民族医,医德医风良好,享誉一方者均可入编; 2. 稿件要求: 需提供 2寸登记彩照和 2张工作或生活彩照, 500字以内的文字介绍 (包括姓名、出生年月、技术职务、技术特长、通讯地址、邮编、电话); 3. 有关说明: 本画册为大 16开精装,拟于 2009年 10月出版后向入编者送样书 1本和入编证书、名医匾牌,同时在中国医疗卫生信息网上作宣传;收到来稿经评审后入编者即发入编通知。

来稿请于 2009年 7月 31日前邮寄至北京 100036: 98信箱编委会。江洪收,邮编 100036,电话 010- 63772051,详情请登录 www. ylw. sx. com 通知及公告”栏目。