

中医药领域开展社区横断面研究的实例分析

章轶立^{1,2}, 魏戌^{3*}, 谢雁鸣¹, 申浩⁴, 支英杰¹, 许爱丽³

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号; 2. 北京中医药大学; 3. 中国中医科学院望京医院; 4. 北京市丰台区长辛店社区卫生服务中心)

摘要 分析中医药领域开展横断面研究的实例及问题, 为后续研究提供思路与借鉴。结合多项基于社区人群的横断面研究范例, 回顾分析研究过程中的相关问题。认为横断面研究过程中的主要问题涵盖问卷研制、现场调查、数据核查清理及数据库构建等方面。实施过程中应注意调查问卷的信度、效度与可操作性间的平衡; 通过多种途径提高居民参与度与依从性; 充分培训并合理架构调查人员的组成; 注意生物样本储存运输时的规范性; 研究数据的管理与质量控制应贯穿于研究的整个过程。基于社区开展横断面调查研究, 对于慢病防控具有重要意义, 期望通过不断优化实施过程中的细节问题, 最终形成符合我国发展需求、适宜推广应用的社区横断面研究实施技术规范。

关键词 横断面研究; 调查问卷; 现场调查; 真实世界研究; 临床流行病学

横断面研究 (cross-section study) 又称现况调查, 该种试验类型可将疾病或健康状况以地区、时间、人群间的断面分布情况展现出来, 为病因不明的疾病研究提供线索, 有助于建立病因假设^[1]。同时当出于特殊目的针对特定人群进行典型调查时, 可充分聚焦研究目的并大大缩减研究成本, 节约资源, 故其作为观察性研究的主要方法被广泛使用。

随着医疗理念的更新和医疗手段的丰富, 中医药开始由以个人经验为主的传统医学模式向以科学证据为基础的现代医学模式转化^[2]。近 30 年来, 中医药临床试验研究逐步开展, 并在过去 10 年中显著增加^[3-4]。中医学整体观念及辨证论治的诊疗特点, 使得临床采集患者信息全面丰富、治疗手段复杂多变。在中医药领域采用横断面研究方法可充分运用该试验设计类型的时效性和灵活性, 最大限度地保证研究对象信息采集的完整性和疾病分布描述的全面性, 以此衡量人群健康水平变动的趋势。

现结合课题组前期开展的多项基于社区人群的

横断面研究实例, 尝试按照研究流程中涉及的关键环节, 即问卷研制、现场调查、数据核查清理及数据库构建等方面, 归纳过程中存在的若干问题并提出解决思路与策略, 以期在设计、测量与评价等方面为后续基于社区人群开展的横断面研究提供参考与借鉴。

1 调查问卷应兼具信度效度及可操作性

问卷是横断面研究中的常用工具, 其作为掌握并记录研究对象相关信息的原始资料主要涵盖两方面内容: 一方面是研究对象的一般情况, 包括姓名、性别、身份证号码、家庭住址等身份信息, 该部分内容的设置应注意患者个人信息搜集的完备性、可溯源性; 另一方面是依据研究目的设置的不同问题即研究变量, 该部分作为整张问卷的核心内容, 设置问题时应注意措词准确、简练、易于回答, 避免引起被调查者的误解, 不同问题的排列顺序应考虑层次性、逻辑性、关联性, 同时需要考虑将主观性描述项目与客观性定量指标进行结合。

调查问卷是横断面研究的原始凭证, 其所含内容和条目设置须有一定的灵敏性、特异性、可操作性, 故在投入使用前需要一定标准先行判断。一般来说, 问卷的研制首先应根据研究目的, 基于前期大量文献及其他相关资料的储备, 通过反复的专家

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项 (JDZX2015076); 中华中医药学会 (2017—2019 年度) 青年人才托举工程项目 (CACM-2017-QNRC2-A03); 中国中医科学院“十三五”第二批重点领域科研项目 (ZZ10-022)

* 通讯作者: weixu.007@163.com

(临床学家、统计学家、流行病学家、患者代表等) 会议讨论, 根据量表学和临床流行病学公认方法拟定初稿^[5]; 其次通过信度(常用方法有重测信度、折半信度和克隆巴赫系数 α)、效度(主要包括表面效度、区分效度和结构效度)的统计学检验, 以及客观检查法(预调查)、主观评价法(专家评价)等措施评价问卷质量后确定终稿。

本团队在国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题“中医综合干预方案预防原发性骨质疏松症骨折的前瞻性队列研究”中使用了《全国骨质疏松症病证结合前瞻性社区队列研究》调查问卷收集骨质疏松高危患者“身体健康状况”的信息。方案论证时会考虑选用美国医学局研究组(medical outcomes study, MOS) 开发的健康调查简表(SF-36 量表), 该量表对于所要研究内容的代表性、公认性方面具有权威性, 但因其包含 8 个领域共 36 个条目, 即使简化版也含有 10 余项内容, 加之本研究对象多为中老年人群, 在实际现场调查过程中调查者的操作性及患者的依从性不能完全保证。后经专家讨论后最终更换为欧洲多维健康量表^[6](仅含有 5 个条目), 兼顾了该研究内容的可操作性和结果的代表性。

在课题准备期设置问卷内容时应注意, 在追求研究结果公认性、代表性的同时, 应重视实际调查中的可操作性。鉴于中医学学科特点, 如在病证结合研究中, 不同疾病的中医证候较为繁杂, 调查者在现场调查过程中做出的判断和记录可能受其既往知识储备、学术派别、临床经验等影响而出现较大差异, 对后期数据库构建及统计分析带来一定影响。因此, 对于中医类问题的设置, 建议在充分参照现行指南、国家或行业标准、教科书等公认学术资料基础上, 结合专家经验采取封闭式问题设置。

2 研究资料收集过程中的细节问题及对策

横断面研究的资料收集主要依靠调查者深入研究人群所在实地进行获取, 但基于不同的研究目的、研究人群和研究地域范围等因素, 相关实施方案及细节存在差异。现结合课题组近年来研究工作, 以对社区 45~80 岁骨质疏松症高危人群的调查(骨质疏松研究)为例加以总结。

2.1 研究人群一般信息应精确详实备案

考虑到社区人口流动性因素, 当横断面研究地点既包含人口流动性较小的社区(如老城区等), 也涉及零散人口较多地区及人口流动性较大的社区

(如城区近郊、安置房小区)时, 应尤其重视该类信息的备案和记录。骨质疏松研究前期方案设计时, 考虑到样本人群的代表性, 选取了北京市朝阳区(城区)、丰台区(城乡结合部近郊区域)共 9 个社区进行现场调查。

研究人群的一般信息是判别其是否符合研究纳入排除标准的基本指标, 也是后期溯源研究对象的重要保证。对于基础设施建设较完备的社区, 可在课题开展初期通过工作协调会、自媒体等方式, 多次对接社区主任或卫生专员, 充分利用社区已经建立的居民信息系统进行备案登记, 确保纳入研究的居民信息准确、无误、可溯源; 对于人口流动性大、基础建设较落后的社区, 研究者在充分联系社区项目负责专员的同时, 还应在调查过程中尽可能详细记录居民相关信息, 如预留多个居民联系方式(患者本人及家人电话)、详细家庭住址、可能的搬迁地址等。

2.2 采取多种方式提高研究人群依从性

调查者与社区居民间的信息不对称是阻碍现场调查顺利实施的重要原因, 尤其当调查问卷问题较多或调查项目较繁杂, 或采集样本信息包含有创检测等情况时, 社区居民往往因对研究项目背景及意义了解不深刻而出现抵触情绪, 造成参与度低且依从性差。

在这一环节中, 我们依据经验总结出“三部曲”策略, 即调研前期通过召开项目通气会(社区主任、卫生专干、居民楼楼长等)、印制宣传画册、社区健康宣讲、建立患者微信群等措施, 从各个维度针对社区不同人群, 多次宣传本研究的背景、目的及意义; 在现场调查过程中, 通过合理安排检查项目流程以减少患者等待时间, 可购买早餐方便居民及时就餐, 在各检查项目衔接处安排专人引导, 对血液学及骨密度检查报告单及指标含义的及时反馈与解答等各项措施, 增强居民对于整个研究的理解与支持; 在调研结束后, 及时反馈居民检测结果, 义务提供相关健康问题咨询服务等, 确保课题任务的按时、按质、按量完成。

2.3 问卷调查人员须严格培训合理搭配

骨质疏松研究拟定了一套详实的临床试验标准操作规程(SOP)进行临床试验研究: 签署知情同意书、病例筛选、收集、记录临床资料等, 以保证研究任务的完成质量^[7]。在人员搭配方面, 充分考虑居民性别因素, 合理搭配了调查人员的男女比例、博士硕士比例等。

问卷调查人员是整个横断面研究原始资料的记录者,其记录的准确性、全面性、真实性直接影响研究质量和研究结果的意义。对于现场调查人员来说,最基本要求是实事求是的科学工作态度和高度的责任心。调查员须具有一定的与研究课题相关的基础知识储备,防止在调查过程中掺入自己的假设和看法,诱导性地提出问题而产生信息偏倚。故对参与现场调查的人员须经过统一培训以从宏观和微观上充分理解项目及问卷相关内容。

2.4 生物样本采集运输须严格规范

疾病相关的人体生物样本是转化医学研究的重要资源,是实现转化医学的核心环节^[8]。同时生物样本也是精准医疗产业运行的物质基础,生物样本信息则贯穿整个产业链,发挥着十分关键且无法替代的作用^[9]。精准医疗技术研发和临床治疗中的生物标记物分析和靶向药物研发,均须完成生物样本的采集、制备、储存等环节,每个步骤的操作也应严格规范^[10]。

骨质疏松研究对社区 45~80 岁骨质疏松症高危患者进行血液样本的采集,以探究国际公认的骨代谢指标与骨密度、中医证候等信息的匹配度。在实际操作中,课题组拟定了详细的生物样本采集、保存和运输 SOP。样本采集时,主要考虑了采血所用医疗用品、所需最终样本(全血、血清、血块等)、血样采集量、采血程序等;血样保存时,针对本研究采集的血液样本类型选定冻存温度为 -80°C ,入库过程中填写“血样采集、冻存登记卡”,存取时根据血样的位置信息和存取记录明确其位置及存样情况,再打开冰箱迅速存取,避免其他血样的温度波动;血样运输时,前期充分考虑运输所需物品,在运输过程中,将样本放置于保温的干冰保温盒中并用胶带进行密封,并确保样本在完整的大体积干冰冷链(-40°C)中运输,运输过程控制在最短时间内(全程不超过 72 h);交接样本时,对照血液样本详单中样本数量与冻存盒中血液样本数量,核对样本编号信息是否一致,填写血液样本交接单,并将交接时间填写清楚,由双方交接人签字。

3 原始数据核查及数据库构建过程中的细节问题

数据核查是临床研究从医学语言转化为统计语言的数字化、数据化和标准化过程,是统计结论科学性来源的关键环节^[11]。近年来,随着临床研究数量的增加,国家逐步认识到数据管理及质量控制

的重要性,2016 年国家食品药品监督管理总局颁布了《临床试验数据管理工作技术指南(2016 年第 112 号)》^[12]和《药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则(2016 年第 113 号)》^[13],加强了对临床试验数据的管理与质量控制。临床研究的数据管理整体上分为 3 个阶段,包括研究设计阶段、研究实施阶段以及研究数据整理阶段^[14]。现结合课题组前期相关项目课题,在实施阶段和数据整理阶段的实例加以总结分析。

3.1 研究实施阶段的数据管理与质量控制

数据采集过程,在有知情同意的情况下,通常由经统一培训的研究者按照事先制定的研究者手册及 SOP 进行采集。为便于后期数据查对,所有数据的填写与修改均应留痕。根据临床试验数据来源和获得途径分为两类^[15]:1)数据通过采集设备如影像、检测仪和探测器等的测量值获得,采集设备输出的记录称为元数据;2)数据来自研究者对从参试者处采集到的临床证据进行分析判断后记录于病例报告表(CRF)。

近年来,中医诊疗数字化、客观化、仪器化趋势明显,具有中医特色的临床数据信息采集也对研究人员提出了更高的要求。回顾课题的实施过程,我们认为,对于中医特征信息的采集,总的原则应在中医理论指导下,基于国家认可、行业认证的结构原理清晰、临床使用成熟的现代化检测仪器,在充分掌握仪器使用方法、严格遵守采集流程的前提下进行信息获取。本研究中患者的中医舌诊、脉诊信息均采用了国内相关领域内的先进仪器,实现了舌脉信息的数据化、可视化,为后期相关内容统计分析奠定了基础。

3.2 数据整理阶段的数据管理与质量控制

3.2.1 数据核查与清理 由 Epidata 等专业数据库软件录入后的数据可自动导出至 SPSS、Excel 等文件格式,但并不可以直接用于数据统计分析,此时需通过一定周期的数据核查与清理,以保证数据质量。数据核查与清理的主要内容大致包括错误的数据取值、异常值数据、数据逻辑错误、缺失数据等^[16]。例如:在骨质疏松课题数据核查清理过程中,出现了某 45 岁女性居民“绝经状况”一项空缺(缺失数据),该种情况需要进一步通过电话追踪进行数据核实;另有一例男性居民,“骨折部位”一项填写为“半月板损伤”(数据逻辑错误),此时也应回访居民并经问卷调查员核实确认后修改。

值得注意的是,通过双人双录入数据,数据录

入错误的情况大大减少,但也应警惕因原始资料本身的信息错误而带来的问题。

3.2.2 数据库构建 数据库的基本功能是记录和储存数据。研究^[5]表明,我国临床试验中数据库的使用水平普遍偏低,仅 28.23% 描述了正确的数据管理制度。多数研究者采用表格式数据库(如 Excel、SPSS、SAS 等),但远远不能满足临床试验数据管理的要求。在构建数据库的过程中,主要内容包括但不限于生成关键新变量、医学编码等。

骨质疏松课题只设计了对社区居民的身份证信息的调查,故只能获取居民出生日期,而在一般统计分析过程中,患者年龄因素是需要考虑的重要研究变量,故此时需进行数据整理并生成关键新变量:由出生日期计算出年龄。类似地还可通过身高、体重计算出身体质量指数等。

当问卷中涉及开放性问题,如日常服用药物名称、合并疾病种类等变量,在数据库构建过程中需进行统一的医学编码,通常建议遵循国际公认的医学参考字典,如国际医学用语词典^[6]、WHO 不良反应术语集^[7]等。对于某些中医病名、中药名称,也需参考国内相关指南共识、标准规范等编码。

4 中医药横断面研究的问题及对策

随着老龄人口的不断增多,慢性非传染性疾病已成为我国居民健康的首要威胁,对于社区人口慢病的有效控制也成为实施健康中国战略和实现全民卫生服务全覆盖的关键所在^[8]。整体观和辨证论治是中医药学的重要理论和特色。整体观决定了中医干预措施的复杂性以及对具有重要临床意义结局如发病率、死亡率等捕捉的依赖性,该类结局指标通常需要较长时间随访及较大信息量的指标采集给予支撑。而辨证论治理论又强调根据患者的具体情况结合所处的环境、气候,给予个性化的方证,体现了中医药个体化诊疗的特点,是中医药有别于现代医学诊疗体系的特色和优势^[9]。故在中医药领域开展横断面研究时,应注意对海量数据与精准数据的综合把握。

在实际开展中医药横断面研究中,参与调查的人员偏倚是特殊性问题之一。一方面,对于中医药领域的横断面研究,研究者往往受自身专业派别、辨证论治思路风格的影响,对研究方案中涉及到的中医药内容(证候判别标准、舌脉采集方法、疾病中医诊治规律等)有不同见解,易产生调查人员偏倚;另一方面,中医药横断面研究过程

中采集指标信息的多样性也会给测量结果的准确性、一致性带来一定困难,如脉诊仪、舌诊仪等仪器校正、测量方法等条件造成的测量偏倚。此外,中医药领域临床研究收集信息较为广泛,体质、证候、症状等变量信息的概念容易混淆,采用的描述性语言也千差万别,如何在信息采集、数据录入及数据清理过程中做到规范统一也是亟待解决的重点问题。

5 小结

社区常见健康问题的研究内容较为广泛。基层社区涉及所有性别、年龄患者的保健,且较之于医院患者,社区人口的流动性相对较小,病种相对固定,以慢性非传染性疾病为主,涉及所有器官系统的疾患。开展横断面研究时,因社区人口相对庞大的特点,使得研究者可观察到患者从健康、疾病形成期、亚临床、临床期、康复期以至终末期的各种状态,这是高质量、全方位医学研究的基础保障,但也更要求研究者从生物、心理和社会各个角度观测、探讨患者的健康问题。社区作为基层医疗卫生机构的首要载体,是构建国家慢病综合防治网络的重要组成部分与核心环节。基于社区开展横断面调查研究,对于慢病防控具有重要意义,期望通过不断优化实施过程中的细节问题,最终可以形成符合我国发展需求、适宜推广应用的社区横断面研究实施技术规范。

参考文献

- [1] 王家良. 临床流行病学: 临床科研设计、测量与评价 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 130.
- [2] 沈文娟, 刘建平, 吴效科, 等. 中医药临床试验研究的现状及提升策略 [J]. 中医药导报, 2016, 44(5): 1-5.
- [3] 刘建平, 曹卉娟. 从循证医学看国内发表的中医药临床研究现状及改进策略 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(1): 5-8.
- [4] 张伯礼, 张俊华. 中医药现代化研究 20 年回顾与展望 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3331-3334.
- [5] 谢雁鸣, 朱芸茵, 葛继荣, 等. 基于临床流行病学调查的原发性骨质疏松症中医基本证候研究 [J]. 2007, 9(2): 35-42.
- [6] KREIMEIER S, OPPE M, RAMOS-GONI JM, et al. Valuation of EuroQol Five-Dimensional Questionnaire, Youth Version (EQ-5D-Y) and EuroQol Five-Dimensional Questionnaire, Three-Level Version (EQ-5D-3L) Health States: the impact of wording and perspective [J]. Value Health, 2018, 21(11): 1291-1298.

- [[1]] 季聪华,曹毅,张颖,等. 12 个病种中医临床诊疗指南适用性评价 [J]. 中医杂志, 2015, 56(4): 293-296.
- [[2]] 程路,姜峰. 临床与基础研究中实验室生物样本对接管理的主要问题及对策 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(16): 2619-2624.
- [[3]] 王弋波. 精准医疗背景下生物样本信息的价值初探 [J]. 中国科技资源导刊, 2017, 49(4): 12-18.
- [[4]] 中国医药生物技术协会生物样本库标准(试行) [J]. 中国医药生物技术, 2011(1): 71-79. doi: 10.3969/cm-ba.j.issn.1673-713X.2011.01.018.
- [[5]] 高敬书,王宇,蔡汪宇,等. 不孕症大型临床试验的数据核查策略 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 223-226.
- [[6]] 国家食品药品监督管理总局. 临床试验数据管理工作技术指南(2016 年第 112 号) [EB/OL]. (2016-10-21) [2019-01-01]. <http://www.cfdi.org.cn/resource/news/8011.html>.
- [[7]] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则(2016 年第 113 号) [EB/OL]. (2016-10-21) [2019-01-01]. <http://www.cfdi.org.cn/resource/news/012.html>.
- [[8]] 潘岳松. 临床研究的数据管理与质量控制 [J]. 协和医学杂志, 2018, 9(5): 458-462.
- [[9]] 吴泰相,卞兆祥,李幼平,等. 促进我国临床试验数据管理规范化 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(6): 532-537.
- [[10]] 于永沛,朱赛楠,阎小妍,等. 新药临床试验数据管理常见疑问类型分析 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11): 1004-1011.
- [[11]] The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Medical Dictionary for Regulatory Activities (.ICH). (.MedDRA) [EB/OL]. (2018-10-06) [2019-01-01]. <https://www.meddra.org/>.
- [[12]] 刘晶,谢雁鸣,盖国忠,等. 药品不良反应术语集 WHOART 与 MedDRA 的应用探析 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(24): 4728-4733.
- [[13]] 张学本,战浩. 健康中国战略视角下我国社区慢病防治的优化策略 [J]. 行政与法, 2018(8): 69-78.
- [[14]] 李金根,姜众会,高铸烨,等. 真实世界研究在中医药临床研究中的应用 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(1): 78-82.

Case Analysis of Community Cross-sectional Research in the Field of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Yili^{1,2}, WEI Xu³, XIE Yanming¹, SHEN Hao⁴, ZHI Yingjie¹, XU Aili³

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. Beijing University of Chinese Medicine; 3. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 4. Changxindian Community Health Service Center, Fengtai District, Beijing)

ABSTRACT This paper analyzed the cases and problems in the process of cross-sectional research in the field of traditional Chinese medicine (TCM), to provide ideas and references for following research. Combining a number of cross-sectional studies based on community populations, related issues in the research process were reviewed and analyzed. The main problems in the cross-sectional study included questionnaire development, site survey, data verification and database construction. During the implementation process, attention should be paid to the balance between reliability, validity and operability of the questionnaire; increase participation and compliance of residents through multiply paths; adequately training and rationally structure the composition of investigators; pay attention to the specification of storage and transportation of biological samples. The management and quality control of research data should be carried out throughout the research process. Cross-sectional survey research based on community is of great significance for prevention and control of chronic diseases. It is expected that by continuously optimizing the details of the implementation process, the technical specifications for community cross-sectional research that meet the development needs of China and suitable for promotion and application will be formed.

Keywords cross-sectional study; questionnaire; site survey; real world study; clinical epidemiology

(收稿日期: 2019-01-05; 修回日期: 2019-04-05)

编辑: 柴倩云