

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.18.010

方法学与临床评价

基于真实世界中医临床数据构建原发性肝癌临床疗效评价方法探索

张强¹, 邵明义^{2*}, 刘奕兵¹, 王琳琳¹, 符宇², 马素平²

(1. 河南中医药大学, 河南省郑州市郑东新区金水东路 156 号, 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院)

摘要 中医药治疗原发性肝癌存在大量有效的临床个案, 但相关临床数据数据量大、异质性高、分散性强, 难以形成高级别的临床证据, 因此, 原发性肝癌的中医疗效评价需要创新研究模式。真实世界研究 (RWS) 是根据患者的实际病情和意愿选择干预措施并对其疗效开展长期评价的研究方法, 其注重临床实际应用的特点与中医整体观念相契合, 适用于原发性肝癌中医疗效评价。但真实环境下基于中医个体化治疗原发性肝癌产生的临床数据存在较多的混杂因素和偏倚, 同时肝癌的长期多次治疗容易造成数据缺失, 影响 RWS 结果的科学性和真实性。针对以上问题, 提出通过倾向性评分法和工具变量法处理原发性肝癌数据的混杂因素和偏倚, 运用多时点随访解决 RWS 数据的完整性问题, 以期原发性肝癌中医疗效评价提供思路。

关键词 原发性肝癌; 真实世界研究; 中医疗效评价; 倾向性评分法; 工具变量法; 多时点随访

原发性肝癌是我国第四位常见的恶性肿瘤及第三位肿瘤致死病因^[1]。中医临床治疗原发性肝癌能够改善患者的相关症状、提高生活质量、延长生存期^[2], 但传统的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 要求病例同质性强、干预标准化, 这与原发性肝癌中医治疗的证据体数据量大、异质性高、分散性强的特点不相符。真实世界研究 (real-world study, RWS) 是利用实际诊疗的临床数据, 经严格和规范设计、测量和评价, 以获取高质量的临床证据的研究方法^[3], 更适用于原发性肝癌的中医疗效评价。但目前原发性肝癌中医个体化治疗的临床数据标准化程度较低, 不利于临床证据的构建。因此, 本文基于原发性肝癌的中医临床数据特点, 对 RWS 数据的混杂因素和偏倚处理方法及数据的不完整性等关键问题进行探索, 以期对真实世界中医疗效评价的完善和优化提供参考。

1 原发性肝癌中医治疗的证据体特点

肿瘤是一种多因素参与、多步骤发展的全身性、系统性疾病, 目前越来越强调综合治疗、个体

化治疗^[4]。临床多学科综合诊治模式是实现原发性肝癌个体化、最优化治疗的有效手段^[5-6]。中医学以整体观念、辨证论治与审证求因、治病求本的优势, 成为综合治疗中不可缺少的手段之一, 可贯穿于原发性肝癌干预治疗的始终。而原发性肝癌的中医临床治疗强调病症结合, 症证相参, 所产生的临床数据主要特征是数据量大、分散性强、异质性高。

1.1 数据量大

原发性肝癌发病率、死亡率均较高, 并且有逐年上升的趋势^[7]。原发性肝癌的中医临床电子病历和个人案例数据包括一般人口学信息、病史、医嘱、实验室检查、中医四诊、中医证候、处方用药等信息。早期的临床数据是纸质储存, 不便于访问和分析。随着医院信息化和电子病历的普及, 海量的临床数据进入了电子化存储和利用的阶段。但是由于大多数临床数据仍采用文本格式存储, 不便于后期的分析挖掘, 仍无法满足科研数据快速分析的要求。

1.2 异质性高

原发性肝癌致病因素复杂, 多由乙型肝炎、肝硬化等基础疾病发展而来, 且不同程度地合并黄疸、腹水等症。原发性肝癌患者采用中医治疗时,

基金项目: 国家自然科学基金 (81574101); 河南省科技攻关计划项目 (162102310108); 河南省 2016 年科技发展计划 (豫科 (2016) 19 号)

* 通讯作者: shmy1016@163.com

多经过西医不同方式进行了干预,患者病情轻重、是否伴合并症、分级、分期等因素导致中医临床辨证不同、治法各异,出现同病不同方、同方不同剂量等现象,所产生的中医临床数据异质性高。

1.3 分散性强

中医药个体化治疗原发性肝癌的临床数据分散在临床电子病历和个人案例中。中医医院就诊患者不但要经过辨证论治的个体化治疗,还要经过各种理化检查,由此产生的医疗数据种类繁多、体量庞大、基础业务数据分散、规范化结构化的数据少,致使大量的中医临床数据未能得到很好的应用。

综合上述特点可见,在各种混杂因素作用下,由真实医疗环境下电子病历和个体案例所产生的数据标准化程度极低。

2 RCT 设计在原发性肝癌中医临床疗效评价中的局限性

近年来,围绕着中医药的临床疗效评价开展了大量的 RCT,但由于中医学独特的诊疗体系,在进行 RCT 研究时会产生较大的变异性和偏差^[8-9]。相关研究^[10]表明,近年来中医药 RCT 研究质量不高,基于 RCT 的中医药循证研究的方法仍需改进。究其原因,RCT 模式是在理想条件下,采用盲法、随机对照的设计方法,其干预措施固定,试验人群同质性好,研究时间短,研究结果的内部有效性高。国外也有研究者认为,传统医学是结合多种方式进行个性化治疗,但 RCT 研究模式解决个性化需求的能力是有限的^[11]。

原发性肝癌的中医治疗根据不同个体辨证施治,且往往需要长期治疗,患者间异质性较高,同时临床也没有较为统一的治疗方案,因此,若按照 RCT 要求,基于个体化诊疗所形成的数据难以构建高级别的临床证据^[12],原发性肝癌的中医临床疗效评价就更需要创新的研究模式。

3 RWS 在原发性肝癌中医临床疗效评价中的适用性与可行性

RWS 是在常规医疗条件下,利用日常医疗实践过程中产生的医疗信息所开展的科研活动^[13]。其模式的本质是基于临床数据,以患者为核心,通过开放性设计、广泛受试对象、多样干预措施、海量数据动态产生的研究模式^[14-15]。近年来,RWS 日益得到认可和共识,并逐渐运用到临床医疗决策领域。在真实世界基础研究方面,研究类型选择^[16]、混杂因素及偏倚的处理^[17]、伦理审查^[18]等

问题都得到了充分讨论,促进了真实世界临床研究的实施。在临床研究方面,有研究^[19-20]基于医院信息系统的数据进行的回顾性研究对上市后药物的实际疗效性和安全性进行监测。美国 2016 年颁布的《21 世纪治愈法案》^[21]旨在加速创新药物的研发,鼓励把创新药物和先进疗法更有效地带给患者,并关注了 FDA 将真实世界数据作为审批决策的依据。2017 年我国制定了《中国临床医学真实世界研究施行规范》^[22],对指导和规范中医临床 RWS 有很大参考价值。基于中医临床真实数据开展 RWS 是中医临床疗效评价未来发展的新模式。

4 倾向性评分法和工具变量法是处理原发性肝癌证据体中混杂因素的可行方法

中医治疗原发性肝癌是根据患者的实际情况综合辨治的,干预措施不固定,数据的混杂因素较多。而临床研究中常用的控制混杂因素的方法,如多元回归、Logistic 回归和分层分析等,在混杂因素较多时不太适用^[23]。

倾向性评分指在一定协变量条件下,一个观察对象可能接受某种处理(或暴露)因素的可能性,其作为一种处理非随机数据的分析方法,常用来处理观察研究的数据偏差和混杂变量,能够克服研究对象非随机分配引起的偏倚^[24],已被广泛应用于大样本、非随机的临床观察性研究中^[25-26]。有研究者应用倾向性评分评价两种不同的介入方法治疗肝癌临床疗效的差异^[27]。还有研究者通过分析倾向性评分法和中医药临床个体化诊疗特点,认为倾向性评分适合中医药真实世界的临床特点,有广阔的前景和应用价值^[28-29]。

工具变量法是解决模型内生性问题的根本性方法,用于控制选择性偏倚,提高非随机临床试验的科学性和可信性^[30]。有研究^[31]使用工具变量代替研究的变量,观察其与结局的关系。另一项观察吸入妥布霉素对慢性铜绿假单胞菌感染患者 FEV1 下降的有效性研究^[32]中,使用中心特定的处方率作为工具变量确定了治疗的有效性,有效纠正了观察性引起的治疗条件偏差。对于原发性肝癌中医临床数据中已知的混杂因素(如患者年龄、性别、疾病分期、肿瘤状态、肝功能分级等),倾向性评分法和工具变量法均可处理;而对于未知的混杂因素,工具变量法则可较好地解决未知混杂的效应,可采用 Cox 比例风险模型回归分析,探索中医药对原发性肝癌的疗效。因此认为,倾向性评分法和工

具变量法有助于解决原发性肝癌中医临床数据非随机、混杂因素多的问题,是构建原发性肝癌中医临床证据的可行性方法。

5 多时点随访是解决原发性肝癌 RWS 的数据完整性关键环节

由于原发性肝癌的中医药治疗多为长期、多次治疗,因此,仅通过电子病历并不能完整获得其真实世界中医临床数据。而患者的非住院数据主要通过随访获得,控制患者在随访过程中的脱失率则是随访成功的关键。传统的随访方式是由人工通过电话、信件、门诊复查的方式进行,其工作量大、效率低、患者依从性差,容易造成数据误差和流失。病历随访系统是根据大量电子病历建立随访信息库并以此为基础对有价值的信息进行数据挖掘,既对患者病情发展作后期追踪调查,也可对同类疾病作预防性治疗方案^[3]。国外研究者应用病历随访系统进行临床治疗后的疗效评估和慢性病的系统治疗及疗效评估,达到了预期的效果^[4-5]。近年来,国内开始了随访系统的设计与应用研究,将随访系统与医院的各类信息系统做了信息接口,实现了对患者出院后随访数据信息的储存和分析,如基于 PC 端随访系统^[6]、基于 Android 平台随访系统^[7]。随访系统的设计相对传统随访方式更系统化、规范化、个性化,能够定期及时随访并能给予患者健康指导和人文关怀,提高了患者的依从性,降低了随访患者的脱失率。有研究者^[8]将 RWS 范式运用于中医药的临床研究,建成动态数据库,长期随访观察依从性好的患者,客观系统地记录中医药诊疗的临床数据,通过数据挖掘技术和针对肾脏临床和中医特点的多因素分析,评价中医药治疗的疗效、安全性及相关因素。

根据原发性肝癌疾病进展规律,判定合适的时间对患者用药治疗、生存预后等信息进行随访监测,一般在确诊治疗后可选择 6 个月、1 年、3 年、5 年作为时点随访。如有研究者^[9]采用电话、门诊复诊等方式对肝癌根治术后治疗原发性肝癌患者的术后生存率及预后进行随访,将随访获得的数据运用统计学方法分析,得出了患者中位生存时间及不同时间阶段的生存率。随访系统的应用实现了患者出院后临床数据信息的获取,保证了临床数据结果分析的完整性,可为原发性肝癌 RWS 提供保障。

6 小结

综上所述,原发性肝癌真实世界中医临床数据

量大、异质性高、分散性强,传统的临床评价方法不足以解决以上问题,影响临床证据的构建,而真实世界中医临床数据不完整、混杂因素多等亦影响客观的疗效评价。应用倾向性评分法和工具变量法是处理原发性肝癌临床数据混杂因素的可行方法,而通过随访系统可以尽量弥补数据不充分的问题。随着信息技术的发展,基于电子病历的科研数据的直接生成技术,可以实现电子病历的数据的直接转化利用。

然而在基于真实世界原发性肝癌中医临床证据构建过程中,仍存在着一些问题有待解决。首先,由于真实世界原发性肝癌的患者临床用药情况非常复杂,如何界定用药时间、用药特点及合并用药等问题对临床证据的构建产生了一定的影响;其次,原发性肝癌作为一种恶性肿瘤疾病,患者的生存状况、生存时间和卫生经济学因素,影响随访数据获取的完整性。虽然基于真实世界原发性肝癌的中医临床数据构建临床证据,能为中医药临床研究提供了一个新的科研模式,但不能解决中医临床疗效评价面临的所有问题。此外,在研究过程中制约研究水平的因素如数据完整性和准确性、受试者的依从性都是亟待解决的问题。因此,开展真实世界中医药临床研究应充分正视这些困难,通过不断努力为基于真实世界的临床疗效评价提供好的样本,有助于中医药临床研究的疑难问题的解决。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.
- [2] LIAO YH, LIN CC, LAI HC, et al. Adjunctive traditional Chinese medicine therapy improves survival of liver cancer patients [J]. Liver Int, 2015, 35(12): 2595-2602.
- [3] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式 [J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [4] 程海波. 癌毒病机理论探讨 [J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1711-1715.
- [5] 陈孝平, 朱鹏. 以手术治疗为主的肝癌个体化综合治疗 [J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(6): 596-598, 602.
- [6] SOARES KC, COSGROVE DC, HERMAN JM, et al. Multidisciplinary clinic in the management of hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(4): 1059-1061.
- [7] 张玥, 曲春枫, 任建松, 等. 中国肝癌发病与死亡数据集 [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(9): 705-720.
- [8] WANG JW, CUI M, JIAO HG, et al. Content analysis of

- systematic reviews on effectiveness of Traditional Chinese Medicine [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(2): 156-163.
- [1] 刘保延. 中医临床疗效评价研究的现状与展望 [J]. 中国科学基金, 2010, 24(5): 268-274.
- [2] SONG PP, GAO JJ, NORIHIRO, et al. Standardization of traditional Chinese medicine and evaluation of evidence from its clinical practice. [J]. Drug Discov Ther, 2011, 5(6): 261-265.
- [3] TAN C, UTLEY M, PASCHALIDES C, et al. A prospective randomized controlled study to assess the effectiveness of CoSeal® to seal air leaks in lung surgery [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40(2): 304-308.
- [4] 邹冲, 蒋萌, 蒋卫民, 等. 构建基于临床大数据真实世界的中医药临床科研模式 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4113-4116.
- [5] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 重新认识真实世界研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(2): 126-130.
- [6] 邵明义, 魏明. 临床实际与中医疗效评价的差异 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1442-1443.
- [7] KARANICOLAS PJ, MONTORI VM, DEVEREAUX PJ, et al. A new mechanistic-practical framework for designing and interpreting randomized trials [J]. J Clin Epidemiol, 2009, 62(5): 479-484.
- [8] 康德英. 浅议真实世界研究 [J]. 中国癌症防治杂志, 2017, 9(2): 100-103.
- [9] 明丹丹, 李军, 许璇, 等. 真实世界研究的方法及其在临床研究中的应用 [J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2138-2143.
- [10] 李洪, 魏来, 郭晓蕙, 等. 真实世界研究伦理审查初探 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1198-1202.
- [11] 刘亚欣, 谢雁鸣, 张寅, 等. 复方苦参注射液治疗食管恶性肿瘤临床应用特征: 一项基于医院信息系统电子医疗数据的真实世界研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2877-2882.
- [12] 杨薇, 谢雁鸣, 庄严. 基于 HIS “真实世界”数据仓库探索上市后中成药安全性评价方法 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2779-2782.
- [13] BARLAS S. The 21st century cures act: FDA implementation one year later: some action, some results, some questions [J]. P T, 2018, 43(3): 149-179.
- [14] 杨松, 马龙腾, 张菁菁. 中国临床医学真实世界研究施行规范 [J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(6): 521-525.
- [15] 郭顺全, 吴聘, 贺佳. 倾向性评分匹配法在多分类数据中的比较和应用 [J]. 中国卫生信息管理杂志, 2013, 10(5): 448-451.
- [16] HEINZE G, JÜNI P. An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses [J]. Eur Heart J, 2011, 32(14): 1704-1708.
- [17] HUANG KT, HAZZARD M, THOMAS S, et al. Differences in the outcomes of anterior versus posterior interbody fusion surgery of the lumbar spine: a propensity score-controlled cohort analysis of 10,941 patients [J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(5): 848-853.
- [18] DAWES AJ, SACKS GD, CRYER HG et al. Intracranial pressure monitoring and inpatient mortality in severe traumatic brain injury: A propensity score-matched analysis [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 78(3): 492-501.
- [19] TROELLER A, YAN D, MARINA O et al. Comparison and limitations of DVH-based NTCP models derived from 3D-CRT and IMRT data for prediction of gastrointestinal toxicities in prostate cancer patients by using propensity score matched pair analysis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(2): 435-443.
- [20] 叶晓勤, 杨伟, 谢雁鸣, 等. 基于倾向性评分的中医复杂干预临床疗效评价 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(2): 218-220.
- [21] 张颖, 李迅, 费宇彤, 等. 倾向指数用于中医药非随机设计临床疗效评价的思考 [J]. 世界中医药, 2014, 19(10): 1272-1273, 1277.
- [22] 安洪庆, 王素珍, 孔雨佳, 等. 基于倾向指数匹配法的肝癌疗效评价分析 [J]. 现代预防医学, 2013, 40(19): 3529-3531.
- [23] 张伟, 冯萍, 袁佳英, 等. 药物流行病学中统计方法的应用 [J]. 药物流行病学杂志, 2013, 22(1): 39-42.
- [24] VANDYKE RD, MCPHAIL GL, HUANG B, et al. Inhaled tobramycin effectively reduces FEV1 decline in cystic fibrosis. An instrumental variables analysis [J]. Ann Am Thorac Soc, 2013, 10(3): 205-212.
- [25] 王卫东, 屈洋. 数据挖掘理念在医院病历随访系统中的应用 [J]. 计算机技术与发展, 2010, 20(7): 199-202.
- [26] AARSTAD J. Instrumental variables in epidemiological research: an assessment of the adoption rate and future trends [J]. Int J Epidemiol, 2011, 40(6): 1738-1739.
- [27] SILVETTI MS, SAPUTO FA, PALMIERI R, et al. Results of remote follow-up and monitoring in young patients with cardiac implantable electronic devices [J]. Cardiol Young, 2015, 26(1): 53-60.
- [28] 王忱玉, 贾羽丰, 申展. 恶性肿瘤患者随访管理系统的设计与实现 [J]. 中国病案, 2014, 15(5): 41-43.
- [29] 林先念, 王伟全. 基于 Android 平台的医患沟通 APP 研究与实现 [J]. 微型电脑应用, 2017, 33(6): 17-19.
- [30] 曾宪涛, 朱风雷, 任学群, 等. 基于临床科研一体化技术的临床研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(10): 1156-1161.
- [31] 谭妮, 郑海平, 欧超. 肝癌根治术治疗原发性肝癌患者的术后生存率及预后影响因素分析 [J/OI]. 现代肿瘤

医学, 2019, 27(5): 826-829.

Exploration of Method Construction of Clinical Efficacy Evaluation of Primary Liver Cancer based on Real-World Traditional Chinese Medicine Clinical Data

ZHANG Qiang¹, SHAO Mingyi², LIU Yibing¹, WANG Linlin¹, FU Yu², MA Suping²

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine)

ABSTRACT There are a large number of effective clinical cases of traditional Chinese medicine (TCM) treatment for primary liver cancer, but the relevant clinical data has the characteristics of large amount data, high heterogeneity and strong dispersibility, and it is difficult to form high-level clinical evidence. Therefore, efficacy evaluation on TCM treatment for primary liver cancer requires an innovative research model. Real-world study (RWS) is a research method that selects interventions based on the patient's actual condition and willingness and conducts long-term evaluation of their efficacy. It focuses on the matching between characteristics of clinical practice and the holistic view of TCM. It is suitable for TCM efficacy evaluation in the treatment of primary liver cancer. However, there are many confounding factors and biases in the clinical data based on TCM individualized treatment of primary liver cancer in real environment. At the same time, long-term multiple treatment of liver cancer is easy to cause data loss, affecting the scientific and authenticity of RWS results. In view of the above problems, the confounding factors and biases of primary liver cancer data were analyzed by propensity score method and instrumental variable method. The multi-point follow-up was used to solve the integrity problem of RWS data, and provide ideas for medical efficacy evaluation in primary liver cancer.

Keywords primary liver cancer; real-world study; traditional Chinese medicine efficacy evaluation; propensity score method; instrumental variable method; multi-point follow-up

(收稿日期: 2019-01-27; 修回日期: 2019-05-04)

编辑: 焦爽

(上接第 1545 页)

值得注意的是, 以上两方均有紫河车、鹿角之属, 以大补先天, 通补奇经, 阳衰用鹿茸, 阴虚以鹿角胶, 又示其异。参用八珍汤气血双补, 以补后天。又用天麻、珍珠母、蒺藜、何首乌、黄精、黄芪、阿胶、石菖蒲、贝齿、五味子、白薇、砂仁等, 或养肝和血, 或安脑助神, 或清热养阴。

参考文献

- [1] 施小墨, 陆寿康. 中医临床家施今墨 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2001.
- [2] 王道瑞. 施今墨医学全集 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 514-515.

Compatibility Characteristics and Specific Application of SHI Jinmo's Pill Drugs

LU Shoukang¹, SHI Xiaomo²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029; 2. Beijing Tongrentang SHI Xiaomo Chinese Medicine Clinic)

ABSTRACT SHI Jinmo widely learn from famous prescriptions of ancient and modern, extracted effective prescriptions, and used multiple methods of compounds to form a variety of targeted pill-based Chinese patent medicine. The main features of its commonly used *Kanglao Yishou Pills* (抗老益寿丸) were summarized as simultaneously tonifying of essence, *qi*, spirit, blood, *zang*-organ and *fu*-organs, delaying aging and focusing on tonifying blood and consolidating essence. The drug compatibility is aimed at mutual aiding of motion and quietness, cold and warm integration, and focusing on the heart and kidney, and other mutual adjustment. For clinical treatment, when the pill drugs were used to treat specific diseases, it is reflected in the treatment of coronary heart disease by stages, regulating *qi* and activating blood circulation in the treatment of hyperlipidemia and arteriosclerosis, diabetes treatment from the spleen and kidney, and differentiation of *yin* deficiency and *yang* declining to treat neurasthenia.

Keywords pill prescription; *Kanglao Yishou Pills*; experience of famous doctor; SHI Jinmo

(收稿日期: 2019-05-30; 修回日期: 2019-06-06)

编辑: 崔京艳