

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.23.008

基于真实世界中医电子病历数据的原发性肝癌疗效评价难点及解决策略

赵瑞霞^{1,2}, 邵明义^{1,2*}, 符宇^{1,2}, 杜冰壘^{1,2}, 王琳琳³, 刘奕兵³

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市金水区人民路 19 号, 450000; 2. 河南省中医药循证医学中心; 3. 河南中医药大学)

摘要 中医临床治疗原发性肝癌具有独特优势, 但目前临床疗效研究中未得到充分体现, 故亟需更适用于中医药临床疗效评价的方法。近年来, 基于临床数据的真实世界研究受到了业内人士的广泛重视。通过借助中医临床电子病历数据开展的原发性肝癌的真实世界研究, 针对中医临床疗效评价中遇到的核心问题, 如研究设计中样本量估算、原发性肝癌中医治疗如何界定中药复杂干预的标准、原发性肝癌结局指标的选取及生存时间起点时间的界定、提高研究实践过程中数据采集与录入质量、后期随访阶段数据的丢失以及数据统计分析对混杂因素的控制方法的选取等问题进行了分析, 并提出相应的解决方法, 可为开展真实世界的中医临床疗效评价研究提供借鉴。

关键词 中医临床疗效评价; 真实世界研究; 原发性肝癌; 电子病历

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, 严重威胁我国人民的生命和健康^[1]。中医药在改善原发性肝癌中晚期患者症状、提高生活质量、延长生存期等方面具有明显的优势^[2-3]。然而, 中医辨证论治、综合疗法、个体诊疗的特点决定了原发性肝癌的证据体数据量大、异质性高、分散性强^[4-5], 进而其疗效和优势很难通过严格的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 彰显出来。目前, 多学科综合治疗是原发性肝癌的主要模式, 中医治疗原发性肝癌的数据主要来源于以电子病历 (electronic medical record, EMR) 为核心的医疗卫生服务记录。EMR 作为数据的载体, 同时又是具有法律文本效应的医疗文件, 在数据真实性和可靠性上优于其他数据信息^[6]。真实世界研究 (real-world study, RWS) 依据临床实际数据, 对实际诊疗的临床数据进行测量和评价, 以获取高质量的临床证据^[7], 其关键环节正是挖掘病历隐藏的数据信息, 进而形成循证证据^[8]。RWS 研究的模式更符合中医药个体化诊疗的特点。基于此, 本文基于真实世界电子病历数据

对原发性肝癌中医疗效评价研究中的实践与体会进行梳理, 并对实践中遇到的难点进行分析。

1 研究设计阶段

1.1 样本量估算

真实世界研究中研究对象的纳入往往采用较宽泛的纳入、排除标准, 样本量的估算常在根据传统研究设计确定最小样本量的基础上, 尽可能扩大样本量以保证其能够覆盖更广泛的患者群体, 并将较长随访时间而导致失访的可能性考虑在内^[9]。研究者需要根据自己具体的研究问题来确定样本量的大小, 并且要充分考虑在试验实施过程中的一些客观条件, 如疾病种类、受试者范围、临床试验单位的医疗水平以及研究经费等^[10]。中医药治疗原发性肝癌主张辨证论治及个体化治疗。临床中肝癌数据量大, 分散性强, 异质性高, 根据传统的临床研究设计样本量估算方法确定最小样本量难度较大, 且无法把握最小样本量的扩大程度。基于真实世界中医电子病历数据的原发性肝癌疗效评价研究选用回顾性队列研究设计, 在研究设计阶段样本量估算困难。经过相关领域专家讨论, 采取连续样本设计^[11], 选取当地 5 家三级甲等医疗机构 2015 年至 2017 年已被确诊为原发性肝癌 (包括病理学或影像学诊断为肝细胞癌) 的患者作为研究对象, 获

基金项目: 国家自然科学基金 (81574101); 河南省中医药科学研究专项 (2019ZYD03)

* 通讯作者: shmy1016@163.com

得一组宽泛且具有代表性的目标群体。

1.2 干预或暴露因素的分类标准

回顾性队列研究中干预或暴露因素的确定需在研究设计阶段明确,基于真实世界电子病历开展原发性肝癌中医疗效评价研究中,中医作为干预手段或暴露因素,而中医治疗原发性肝癌方式多样,包括中药治疗、针灸、推拿、气功等,其中中药治疗又可分为中药注射剂、中草药、中成药等,服用途径不一,如口服、注射、外敷、熏蒸等,且治疗时间长短不一。目前以中医为干预或暴露因素的分类标准尚无统一标准,所以在研究设计阶段,对中医药干预的分类标准设定难以把握。基于真实世界中中医电子病历数据原发性肝癌疗效评价研究中,经广泛查阅文献^[13],并召开专家讨论会,将口服中药分为中成药和中草药,至少服用 3 个月者(高暴露)定义为中医治疗队列;将接受西医常规治疗基础上给予短期或间断中医药治疗者(弱暴露)及仅接受西医常规治疗的患者(无暴露)定义为非中医治疗队列。

1.3 结局指标

真实世界研究倾向于开展长期评价,结局测量主要针对有广泛临床意义的指标,包括生活质量的改善情况、疾病复发率、症状控制的稳定性等,而不是以一个特定的症状或体征为评价目标^[13]。原发性肝癌的评价指标有肿瘤大小、有效率、死亡率、生存率、卡氏评分(KPS)、生存期及术后不良反应发生率等,均可作为评价中医治疗的结局指标,长期疗效评价指标常采用患者总生存时间^[14]。基于真实世界电子病历原发性肝癌中医疗效评价研究中,纳入的原发性肝癌患者中部分在入组时已经接受中医药干预治疗,追溯其起点时间较为困难,故生存时间的起点时间应以患者接受中医药治疗为起点,还是以入组时间为起点,尚无定论。基于真实世界中中医电子病历数据原发性肝癌疗效评价研究中,我们邀请了十余名临床消化领域专家及统计学专家进行讨论分析,将确诊时间作为生存时间的起点。

2 研究实施阶段

2.1 基于电子病历的数据采集与录入

临床信息标准化程度低,数据采集困难。辨证论治是中医临床实践的核心思想,以患者状态调整为导向,证、治、效紧密相关的一种个体化、动态的复杂干预过程^[15]。临床医师治疗原发性肝癌多

按照个人临证经验对患者进行诊治^[16]。对患者症状、体征的描述,服药剂量及时间的设定等形成的临床数据标准化程度较低,从而导致数据复杂化和多样化,数据采集困难。

数据信息结构化程度低,数据录入费时费力。电子病历系统中患者临床数据信息来源于医院信息系统的各个环节,临床数据的结构化程度与医院信息化程度密切相关。结构化电子病历记录的数据可直接提取,非结构化电子病历数据录入主要采用双份人工独立录入的方法。由于数据量大、分散性强、异质性强,在录入过程中,时间及人力的消耗较大,且存在不同程度的偏倚。如数据录入时,对于无法精确随访到药物服用时间的情况,采用估算可能带来信息偏倚;电子病历只能获取医嘱用药时间,出院后服药情况难以确认,若默认前后两次医嘱时间的区间为临床用药时间,存在一定误差。

2.2 后期随访

原发性肝癌需要长期多次治疗,而院内治疗时间有限,花费高,院外治疗时间占比较大,但患者的实际疗效信息难以把握。随访是真实世界研究面临的极大挑战,患者的依从性、随访的连续性都是必须克服的难题。在后期随访中存在一系列问题,如患者失访,且无法追溯到家属信息;或家属所提供的用药信息准确度较低,甚至拒绝提供患者的相关用药信息,从而导致部分数据缺失。基于真实世界中中医电子病历数据原发性肝癌疗效评价研究中,后期随访采用了多时点随访,并与医院的随访系统相结合,在一定程度上改善了随访数据丢失的情况。

3 数据分析阶段

控制混杂因素是数据分析阶段的关键。真实世界研究中,对混杂因素和偏倚的处理是其主要难点,也是需要重点分析的部分。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。但常见的控制混杂因素方式,如多元回归、Logistic 回归和分层分析等不太适用^[14]。倾向评分法^[17-19]和工具变量法^[20]被提出可用于解决中医临床数据非随机、混杂因素多的问题。基于真实世界中中医电子病历数据原发性肝癌疗效评价研究采用倾向评分法来平衡混杂因素的影响,倾向评分降低或控制混杂偏倚的具体方法主要有倾向评分配比、倾向评分分层、倾向评分回归调整和倾向评分加权^[21-22]。对于倾向评分的

计算方法是相同的, 差异在于如何使用倾向评分进行偏倚调整。虽然以上方法已经开始被广泛使用, 但其自身亦存在问题: 1) 需要严格的假设条件, 即尽可能纳入所有与预测变量和结局变量都有关的混杂因素, 无法消除未知混杂因素的影响; 2) 缺乏灵活性, 需要进行协变量选择。

4 讨论

将真实世界的理念应用于中医药临床研究, 具有理论和现实的优势, 并且既保持了中医特色, 又不失中医药科学的科学性^[23], 推动了中医药学在继承创新方面的发展。基于真实世界中医电子病历数据的原发性肝癌疗效评价研究在实践中除了以上几个难点外, 仍存在一些问题有待解决。首先, 在研究设计方法选择上, 目前真实世界研究所采用的研究方法主要是直接借用常规临床研究方法, 如广泛使用的观察性研究设计以及实效性临床试验。中医治疗原发性肝癌的临床数据与常规临床研究设计数据相比, 数据量大、非随机、非对照且混杂因素多, 直接借用常规临床研究方法是否妥当还有待进一步探讨。其次, 真实世界中医药治疗原发性肝癌患者的临床用药情况复杂, 研究中对用药时间、用药方式及合并用药等问题的界定标准可能对研究结果有一定影响。最后, 研究过程中原发性肝癌患者的生存状况、生存时间、用药情况等信息的失访及受试者依从性较差等问题仍亟待解决。

原发性肝癌中医真实世界研究作为一种研究方法, 虽然在临床研究中有其独特的优势, 但仍有较多的不可控因素, 我们仍需在实践中不断反思总结, 清醒地认识研究过程中可能存在的种种困难, 及时归纳总结, 并给出相应的对策, 同时我们也要不断摸索、完善与创新, 促使中医真实世界疗效评价研究取得突破性的进展。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 杨华升, 李秀惠, 钱英. 中医药治疗原发性肝癌的现状与思考 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(6): 373, 376.
- [3] 黄赞松, 仇仪英. 中医药治疗原发性肝癌的研究现状 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2851-2853.
- [4] 张强, 邵明义, 刘奕兵, 等. 基于真实世界中医临床数据构建原发性肝癌临床证据的关键问题探索 [J]. 中医杂志, 2019, 60(18): 1567-1571.

- [5] 盖国忠. 大数据是中医药真实世界研究的重大机遇: 推荐《中医药大数据与真实世界》[J]. 世界中医药, 2019, 14(2): 319.
- [6] 邵明义, 刘保延, 谢琪, 等. 中医药临床科研数据的发展现状和趋势探讨 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(8): 1743-1747.
- [7] 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.
- [8] 许鸣, 陆嘉惠. 基于真实世界研究的中医药临床数据挖掘方法浅探 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1640-1643.
- [9] 吴阶平医学基金会, 中国胸部肿瘤研究协作组真实世界研究指南 [EB/OL]. (2018-08-03) [2019-04-30]. https://www.sohu.com/a/252293718_777125.
- [10] 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.
- [11] 王小钦. 如何利用临床资料进行回顾性队列研究 [J]. 协和医学杂志, 2019, 10(1): 73-76.
- [12] 丘奕文, 林丽珠, 黄学武, 等. 多中心回顾性队列研究中医药对中晚期原发性肝癌生存期的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(5): 699-705.
- [13] WOUTERS H, THIJS V, ANNEMANS L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium [J]. J Med Econ, 2013, 16(3): 407-414.
- [14] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-648.
- [15] 刘保延. 有关辨证论治临床评价若干问题的思考 [J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 12-14.
- [16] 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.
- [17] HEINZE G, JUNI P. An overview of the objectives of and the approaches to propensity score analyses [J]. Eur Heart J, 2011, 32(14): 1704-1708.
- [18] 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.
- [19] 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): 492-502.
- [20] 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.

- [1] 杨伟,唐进法,易丹辉,等. GBM 倾向评分加权法用于因果推断的研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(9): 1462-1472.
- [2] 杨伟,易丹辉,谢雁鸣,等. 基于 GBM 倾向评分法对疏血通注射液导致谷丙转氨酶异常变化的影响分析 [J].

中国中药杂志, 2013, 38(18): 3039-3047.

- [3] 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.

Difficulties and Solutions for Evaluating the Efficacy of Primary Liver Cancer Based on Real-World Traditional Chinese Medicine Electronic Medical Record Data

ZHAO Ruixia^{1,2}, SHAO Mingyi^{1,2}, FU Yu^{1,2}, DU Bingzhao^{1,2}, WANG Linlin³, LIU Yibing³

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000; 2. Henan Evidence-based Medicine Center of Traditional Chinese Medicine; 3. Henan University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Traditional Chinese medicine (TCM) has its unique advantages in the treatment of primary liver cancer. However, its clinical treatment effect on primary liver cancer has not been fully reflected, and method more suitable for evaluating Chinese medicine therapeutic effect is needed. In recent years, real-world study based on clinical data has received extensive attention. Based on the clinical electronic medical record of TCM, our research team carried out real-world research on primary liver cancer, and the key problems encountered in the evaluation of clinical efficacy of TCM, such as sample size estimation in research design, how to define the standard of complex intervention of TCM treatment, the selection of the outcome of primary liver cancer and the definition of the starting time of survival time, how to improve the data collection and data input quality during the research, the loss of data in the later follow-up period and the selection of the statistical analysis of the confounding factors. This paper analyzed the above issues and proposed corresponding solutions, to provide reference for the development of TCM clinical efficacy evaluation research based on real-world study.

Keywords clinical efficacy evaluation of traditional Chinese medicine; real-world study; primary liver cancer; electronic medical record

(收稿日期: 2019-01-27; 修回日期: 2019-08-06)

编辑: 焦爽

(上接第 2008 页)

- [1] 刘启泉,王志坤. 刘启泉胃病临证录 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 48-54.
- [2] 陈倩倩,李小江,孔凡铭,等. 贾英杰调气运中法治疗恶性

肿瘤经验 [J]. 中医杂志, 2019, 60(5): 373-375.

- [3] 张纳. 刘启泉医案医话集 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 26.

Idea and Method of Treating Chronic Atrophic Gastritis with the Theory of “Five Internal Organs Communicating”

ZHANG Nailin¹, ZHENG Xiaojia¹, SHI Fang¹, LI Jingyao¹, ZHAO Beibei¹, WEI Jingjing¹, LIU Qiquan^{1,2}

(1. Affiliated Hospital of Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang, 050200; 2. Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT The occurrence and development of chronic atrophic gastritis (CAG) is closely related to the five-*zang* organs, besides the cause of stomach. Failure of spleen *qi* ascending, and dysfunction of spleen transportation are the root causes of disease. The liver fails to regulate and wood depression with earth accumulation are the important pathogenesis. The heart lack of regulation and nourishment, obstruction due to depression and stagnation are the main disease causes. The lung fails to disperse and purification and disharmony of the lung and stomach are the important inducements. Inherent shortage, kidney deficiency and loss of nourishment are the key of difficult to recover. It is believed that in the clinical treatment, harmonizing and ascending stomach *qi* and using the method of “communicating and regulating five-*zang* organs”, five-*zang* organs can be harmonized, and CAG symptoms may significantly relieve.

Keywords chronic atrophic gastritis; five-*zang* organs communicating; communicating and regulating five-*zang* organs; harmonizing and ascending stomach *qi*

(收稿日期: 2019-05-29; 修回日期: 2019-06-28)

编辑: 黄健