

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.03.005

建立中医药治疗缺血性卒中核心结局指标集的初步研究



谢倩文¹, 肖晶旻¹, 邓雪仪², 陈雪吟¹, 康福琴³, 赖佳琪¹,
杨丽虹¹, 刘少南¹, 冯梅¹, 蔡业峰¹, 孙景波¹, 郭新峰¹✉

1. 广州中医药大学第二附属医院, 广东省广州市越秀区大德路 111 号, 510120; 2. 中山大学附属第一医院; 3. 广州中医药大学第二临床医学院

[摘要] **目的** 初步建立中医药治疗缺血性卒中临床试验核心结局指标集, 为缺血性卒中的中医药临床研究提供参考。**方法** 系统检索中国生物医学文献服务系统 (CBM)、中国知网期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (WF)、维普中文科技期刊全文数据库 (VIP)、PubMed、The Cochrane Library、Embase 及临床研究注册平台, 收集中医药治疗缺血性卒中的随机对照试验、系统评价及注册方案中包含的结局指标, 构建结局指标条目池, 通过患者调查对条目池进行补充, 最后采用德尔菲专家咨询和共识会议筛选结局指标并达成共识。**结果** 共收集到 9805 篇文献和 1139 项研究方案, 最终纳入 719 篇已发表文献和 196 项研究方案, 452 位卒中患者参与调查, 整理指标收集结果, 共有 72 项结局指标进入德尔菲法专家咨询; 两轮调查初步纳入 24 项结局指标; 通过共识会议, 最终确定 6 项指标域的 12 项结局指标, 包括临床终点指标 (全因死亡率、病死率、复发率、心脑血管事件发生率)、身体功能受损评价 (残疾水平、神经功能缺损、运动功能障碍、认知障碍)、身体结构受损评价 (脑血管病变、颈动脉和椎动脉病变)、活动与参与受限评价 (包括日常生活活动能力评价)、安全性 (不良事件) 和中医证候评价。**结论** 根据有效性试验核心结局指标计划工作组 (COMET) 手册, 初步建立了中医药治疗缺血性卒中临床研究核心结局指标集, 方便相关研究者选择合适且规范的结局指标, 有利于研究结论的推广与同类研究的比较与合并, 进而提高研究结果的证据质量。

[关键词] 缺血性卒中; 结局指标; 核心结局指标集; 中医药疗法

缺血性卒中又称脑梗死, 是指脑组织局部因血液循环障碍, 缺血、缺氧而发生缺血性坏死或软化, 进而出现相应的神经功能缺损^[1]。目前因卒中死亡的人数占我国居民病死率的 20% 左右^[2], 卒中已经超过恶性肿瘤成为我国导致死亡和残疾的第一大原因^[3]。

中医学对卒中的认识由来已久, 《黄帝内经》中就有对“中风”的记载^[4]。近年来, 随着对卒中病因病机的探索, 中医药治疗卒中的理论体系进一步发展, 中药、针灸、推拿、熏洗等中医药疗法治

疗卒中的临床实践中也得到广泛应用^[5-9], 部分中医药特色疗法治疗相关的卒中临床实践指南推荐使用^[10]。既往研究^[11-13]和文献检索发现, 大量中医药治疗卒中的临床研究中, 报告的结局指标存在较大差异, 如采用不同的实验室指标、影像学指标等替代结局, 或者采用未公认或缺乏质量评价的量表甚至自拟评价标准, 这些问题限制了同领域研究间结果一致性比较、证据合并以及结论的认可与推广。基于此, 在对中医药治疗缺血性卒中进行疗效评价时, 研究者如何选择结局指标、如何测量结局指标、选择怎样的测量工具、何时测量^[14-15], 成为亟待解决的问题。核心结局指标集是在特定领域的临床研究中应当报告和测量的结局指标的最小集合, 并且应该是公认的、有标准测量方法的结局指

基金项目:国家重点研发计划 (2019YFC1708601, 2018YFC1705002); 广东省卫生健康委员会 2018 年度卫生计生适宜技术推广备案项目 (粤卫办函[2018]532 号)

✉ 通讯作者: guoxinfeng@gzuem.edu.cn

标^[16],被认为是一种减少结局指标异质性、提高临床研究质量的有效方法^[17]。因此,目前国际上采用建立核心结局指标集来解决上述结局指标应用及测量的问题。

本研究参考“有效性试验核心结局指标计划”(core outcome measures in effectiveness trials, COMET)工作组制定的核心结局指标集研制方法^[16],运用混合方法研究(文献研究、临床调查、专家咨询、共识会议),构建适合中医药治疗缺血性卒中临床研究的核心结局指标集,为中医药治疗缺血性卒中临床研究选择结局指标提供参考。

1 研究方法

设立核心结局指标集的研究工作组,负责本课题研究过程的规划、指导和监督。核心结局指标集通过四个阶段完成:1)系统评价:收集临床研究中应用的结局指标;2)患者调查:收集患者关心的结局指标;3)德尔菲法(Delphi)专家咨询:评价结局指标的重要性,筛选结局指标;4)共识会议:对Delphi法专家咨询达成共识,确定核心结局指标集。

1.1 系统评价

检索中国生物医学文献服务系统(CBM)、中国知网期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WF)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、Pubmed、The Cochrane Library、Embase,系统收集中医药治疗缺血性卒中的随机对照试验及系统评价所使用的结局指标,检索时间范围为2017年1月1日至2019年4月3日。

检索中国临床试验注册中心网站(www.chictr.org.cn)和美国临床试验数据库(Clinical-Trials.gov),收集中医药治疗缺血性卒中随机对照试验的注册方案中所包含的结局指标,检索时间范围为2014年7月11日至2019年7月11日。

1.2 患者调查

基于“卒中慢病管理平台建设及在基层医院的推广应用”项目,调查缺血性卒中患者在中医治疗过程中的需求以及治疗后的评价,补充患者认为重要的结局指标。调查对象为缺血性卒中患者或其家属/照护者,内容为患者在治疗或康复中最受困扰或最想解决的问题,从中提取相关的结局指标。

1.3 Delphi法专家咨询

本研究设计了两轮Delphi法专家咨询,并在正式实施第一轮调查之前先在广东省中医院进行预调

查(调查对象包括循证医学、临床研究方法学、神经病学、中医学专业的专家及研究生20人)^[18],测评调查问卷完整性、合理性、可操作性,以及条目之间的逻辑性,根据预调查的结果反馈对调查问卷进行完善和修改。

根据课题的研究目的,遵循权威性、代表性以及地域性的原则,邀请50位左右神经病学相关方向的中西医临床医生、护士、方法学专家参与两轮的Delphi法专家咨询。第一轮专家调查结束后,工作小组进行数据整理、统计分析,根据第一轮的调查结果,制定第二轮调查问卷,两轮Delphi法专家调查问卷均通过电子邮件或微信的形式向专家发放,且在15天内收回。结局指标重要性评分采用GRADE工作组推荐的Likert评分系统(1~9分,分值越大越重要)^[19],具体为:1~3分代表结局指标“不重要”,4~6分代表结局指标“重要”,7~9分代表结局指标“非常重要”。

采用Microsoft Excel 2016和SPSS 25.0软件,对专家的基本信息进行描述性分析,包括专家的职称、专业领域、学历、工作年限等,以了解专家咨询的权威性。采用积极系数、权威程度、协调程度检验专家咨询的可靠程度和数据可信度。积极系数采用专家对调查问卷的应答率来表示^[20],应答率包括问卷的回收率和有效率两个方面;回收率=(收回的问卷数量/发出的问卷数量)×100%,有效率=(有效回答的问卷数量/收回的问卷数量)×100%。专家的权威性用权威程度(Cr)来表示^[21],一般由两个影响因素决定,一个是判断依据(Cn),一个是熟悉程度(Ca); $Cr = (Cn + Ca) / 2$ 。协调程度采用肯德尔和谐系数(Kendall's W)和变异系数(CV)来表示^[22-23]。采用均数(Mj)和满分频率(Kj)评价专家评分的集中程度。

结局指标重要性评价及筛选原则:若专家对结局指标重要性评分为7~9分的比例超过70%,且专家评分的可靠程度和数据可信度较高,则此结局指标进入下一轮的Delphi法调查^[20]。

1.4 共识会议

邀请20名完成两轮Delphi法专家咨询的专家进行共识会议,对两轮Delphi法专家咨询初步纳入及排除的结局指标进行讨论并投票以达成共识。达成共识的标准为超过70%的专家投票为“纳入”并且少于15%的专家投票为“不纳入”和“不确定”;排除结局指标达成共识的标准为超过70%的专家投票为“不纳入”并且少于15%的专家投票

为“纳入”和“不确定”^[16]。共识会议采用在线问卷调查形式开展。

1.5 研究注册和伦理审查

本研究遵循核心结局指标集研制标准 (Core Outcome Set-STAndards for Development, COS-STAD)^[24]和报告规范 (Core Outcome Set-STAndards for Reporting, COS-STAR)^[25], 在“有效性试验核心结局指标” (the Core Outcome Measures in Effectiveness Trials, COMET) 的数据库 (<http://www.comet-initiative.org/studies/details/1282>) 中注册, 详细方案已发表^[26]。本研究于2019年4月获得了广东省中医院伦理委员会批准 (项目批号: YM2019-095)。

2 研究结果

系统评价纳入了719篇文献和196项研究方案, 整理出11项指标域, 包括277项结局指标/测量工具。452位卒中患者及家属参加了问卷调查, 收集到9项指标域。整合不同来源的结局指标 (已发表文献、研究方案、患者调查) 后编制的Delphi专家咨询调查问卷包含10项指标域、72项结局指标。两轮调查之后初步纳入7项指标域、24项结局指标; 经过共识会议, 最终6项指标域、12项结局指标进入中医药治疗缺血性卒中临床研究核心结局指标集。详细过程如下。

2.1 系统评价

通过检索数据库和临床研究注册平台, 共收集到9805篇文献和1139项研究方案, 通过EndNote X7 软件进行文献查重, 根据PICOS原则 (P: 缺血性卒中, I: 中医药, S: 临床研究, 以及与其相关的其它检索词) 进行文献题录和全文的筛选, 收集中医药治疗缺血性卒中相关的随机对照试验、系统评价、注册方案。最终纳入719篇文献和196项研究方案, 提取的结局指标经汇总、拆分、统一命名、合并后, 确定了277项结局指标, 分类为11项结局指标域: 终点指标、身体功能、身体结构、活动与参与、生活质量、中医证候、影像学、实验室指标、安全性、卫生经济学、其他指标。

2.2 患者调查

通过对452位卒中患者及家属进行问卷调查, 整理其治疗期间最受困扰和最想解决的问题 (数据来自课题组“卒中慢病管理平台建设及在基层医院的推广应用”项目的调查结果^[27]), 最后确定的患

者关注结局指标共9项, 患者最关心的两个是身体功能恢复 (神经、运动、语言等功能障碍的改善) 和复发, 其余7项是患者满意度、日常生活活动能力、住院期间总费用、心理健康 (抑郁/焦虑)、护理满意度、并发症、生存质量。这些结局指标均在文献系统评价中得到了体现。

2.3 专家咨询

结合文献研究和患者调查, 汇总所有结局指标, 经过拆分、合并、分类之后, 整理出结局指标初始遴选清单, 包含9项指标域、66项结局指标。根据预调查的结果, 完善问卷的结构, 调整指标条目, 修改后第一轮调查问卷包含10项指标域、72项结局指标, 主要为: 临床终点指标 (全因死亡率、病死率、复发率、心脑血管事件发生率等)、身体功能受损评价 (如残疾水平、神经功能缺损、运动功能障碍、认知功能、焦虑抑郁等)、身体结构受损评价 (脑血流量、脑血流速度、血管阻力指数、血管搏动指数、颈动脉内膜中层厚度、再灌注评价、梗死面积/体积)、活动与参与受限评价 (日常生活活动能力评定)、生活质量 [健康状况调查简表 (SF-36)、欧洲五维健康量表 (EQ-5D)]、实验室指标 (凝血功能、血液流变、血脂、血管内皮功能、炎症标志物等)、影像学评价 (磁共振、电子计算机断层扫描、血管造影、颈/椎动脉彩超等)、安全性、中医证候评价和其他 (住院时间和住院费用等)。详细的指标域及其对应的结局指标和测量工具见附件1 (请扫描本文二维码获取)。

2019年12月16日开展第一轮Delphi法专家咨询, 共调查了来自全国的56名专家, 全部专家完成本轮调查, 回收率和有效率均为100%。地域分布在北京、河北、广东、广西、四川等省市, 专业领域包括中医/中西医临床专家、西医临床专家、护士、方法学专家。56位专家中46人 (82.1%) 具有研究生学历 (硕士及以上学位); 54人 (96.4%) 具有中级及以上职称; 35人 (62.5%) 具有10年以上的专业工作经验。权威程度为0.804; 协调程度为0.5; 变异系数范围在0.14~0.41, 均值为0.28; 所有结局指标的评分均值在5.38~8.36之间, 满分比在1.96%~67.62%之间。专家调查的权威程度、积极程度较好, 专家评分的一致性和集中性尚可, 结局指标重要性评分具有一定的客观性。

根据第一轮Delphi法调查的结果, 对结局指标进行修改与调整, 制定第二轮Delphi法调查问卷,

2020 年 1 月 16 日开展第二轮 Delphi 法调查, 向参与第一轮调查的专家发放问卷, 48 位专家完成第二轮调查, 回收率 85.71% (48/56), 有效率为 100% (48/48)。地域分布在北京、河北、广东、广西、四川等省市, 专业领域包括中医/中西医临床专家、西医临床专家、护士、方法学专家。48 名专家中 40 人 (83.3%) 具有研究生学历 (硕士及以上学历); 46 人 (95.8%) 具有中级及以上职称; 29 人 (60.4%) 具有 10 年以上的专业工作经验。权威程度为 0.794; 协调程度为 0.672; 变异系数范围在 0.11~0.29, 均值为 0.17; 所有结局指标的评分均值在 6.23~8.48 之间, 满分比在 13.33%~70.45% 之间。专家调查的权威程度、积极程度以及专家评分的一致性和集中性较好, 结局指标重要性评分的客观性、可靠程度较好。

两轮专家咨询后, 经过修改与增减, 24 项结局指标/测量工具初步纳入中医药治疗缺血性卒中临床研究核心结局指标集, 见表 1 (初表)。

34 项排除的结局指标需要经过共识会议讨论, 分别为: 斯堪地那维亚卒中量表 (SSS)、脑卒中患

者临床神经功能缺损程度评分标准 (CNDS)、中国临床神经功能缺损程度评分标准 (CSS)、神经功能缺损评分 (NDS)、改良 Ashworth 量表 (MAS)、Berg 平衡量表 (BBS)、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、汉密尔顿焦虑抑郁量表 (HAMA/HAMD)、脑血流量、脑血流速度、颈动脉内膜中层厚度、健康状况调查简表 (SF-36)、欧洲多维健康量表 (EQ-5D)、1996 年国家中医药管理局脑病急症科研协作组制定的《中风病诊断与疗效评定标准》、2002 年国家食品药品监督管理局修订的《中药新药临床研究指导原则》、2004 年广东省中医院研制的中风中医症征积分 (SSTCM)、2004 年广东省中医院研制的阴阳类证辨证方法、舌象、脉象、凝血功能 (PT、TT、APTT、FIB、INR)、同型半胱氨酸 (HCY)、糖化血红蛋白、D-二聚体、胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、血清一氧化氮 (NO)、血管内皮生长因子 (VEGF)、经颅多普勒 (TCD)、心电图、住院时间、PHQ-9 抑郁筛查量表、SPIEGEL 睡眠量表、血压。

表 1 中医药治疗缺血性卒中临床研究核心结局指标集 (初表)

指标域	结局指标	测量工具
终点指标	全因死亡率 ^[28]	Essen 卒中风险评分量表 (ESRS) ^[32] TIA 早期卒中风险预测工具 (ABCD2) ^[33]
	病死率 ^[28]	
	复发率 (卒中 1 年内) ^[29]	
	心脑血管事件发生率 (心肌梗死、脑出血等) ^[30]	
	症状性颅内出血 ^[31]	
	卒中风险	
身体功能受损评价	残疾水平	改良 Rankin 量表 (mRS) ^[34]
	神经功能缺损	美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) ^[35-36]
	运动功能障碍	格拉斯哥昏迷评分量表 (GCS) ^[37]
	认知障碍	简化 Fugl-Meyer 运动功能评分量表 (FMA) ^[38]
身体结构受损评价	梗死体积 ^[41]	简易智力状态检查量表 (MMSE) ^[39-40]
		MCA 供血区的缺血性改变
		Alberta 卒中项目早期 CT 评分 (ASPECTS) ^[42-43]
实验室指标	再灌注评价	脑血管再灌注分级 (TIMI) ^[44-45]
	低密度脂蛋白 (LDL) ^[46]	
影像学指标		磁共振 (MRI、MRA、DWI、PWI、fMRI) ^[41]
		电子计算机断层扫描 (CT、CTA、CTP) ^[41]
		血管造影 (DSA) ^[41]
		颈/椎动脉彩超 ^[41]
活动与参与受限评价	日常生活活动能力评价	日常生活活动能力评定量表 (BI) ^[47-48]
安全性指标	不良事件 ^[49]	
	不良反应发生率 ^[50]	
	出血事件发生率 (非颅内出血) ^[51]	

2.4 共识会议

根据两轮 Delphi 法专家咨询的调查结果, 2020 年 3 月 26 日召开专家共识会议, 由 11 位具有高级职称的中西医脑病与方法学专家对两轮 Delphi 法专家咨询的结果进行了投票。

超过 70% 的专家投票为“纳入”并且少于 15% 的专家投票为“不纳入”和“不确定”的结局指标见表 2。

超过 70% 的专家投票为“不纳入”并且少于 15% 的专家投票为“纳入”和“不确定”的结局指标见表 3。

针对以下中医证候相关指标进行投票时, 结果发现投票为“不纳入”和“纳入”的专家比例均低于 70%, 投票为“不确定”的专家比例在 27%~36%, 包括: 1996 年国家中医药管理局脑病急症科研协作组制定的《中风病诊断与疗效评定标准》、2002 年国家食品药品监督管理局修订的《中药新

药临床研究指导原则》、2004 年广东省中医院研制的中风中医症征积分 (SSTCM)、2004 年广东省中医院研制的阴阳类证辨证方法、舌象、脉象。根据 Delphi 调查和共识会议, 专家对中医证候评价指标是否纳入核心结局指标集的意见为不确定, 暂时未找到专家普遍认可的证候疗效评价测量方法和工具, 因此暂时保留中医证候评价指标域, 但是在中医证候评价指标域中暂无推荐的结局指标及测量工具。

根据共识会议收集整理的专家意见与建议, 增加肌力和肌张力评定^[52]; 将颈/椎动脉病变 (通过颈/椎动脉彩超测量) 归类到身体结构受损评价中; 将不良事件、不良反应发生率和出血事件发生率 (非颅内出血) 合并。

最终形成的中医药治疗缺血性卒中临床研究核心结局指标集包括 6 项指标域: 终点指标、身体功能受损评价、身体结构受损评价、活动与参与受限

表 2 对初步纳入的结局指标专家评分情况

[人(%)]

初步纳入的结局指标	1-3 分	4-6 分	7-分
全因死亡率	1 (9%)	0	10 (90%)
病死率	0	0	11 (100%)
复发率 (卒中 1 年内) ^[29]	0	0	11 (100%)
心脑血管事件发生率 (心肌梗死、脑出血等) ^[30]	0	1 (9%)	10 (90%)
症状性颅内出血 ^[31]	2 (18%)	2 (18%)	7 (64%)
Essen 卒中风险评分表 (ESRS) ^[32]	2 (18%)	2 (18%)	7 (64%)
TIA 早期卒中风险预测工具 (ABCD2) ^[33]	2 (18%)	2 (18%)	7 (64%)
改良 Rankin 量表 (mRS) ^[34]	0	2 (18%)	9 (82%)
美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) ^[35-36]	0	0	11 (100%)
格拉斯哥昏迷评分量表 (GCS) ^[37]	2 (18%)	1 (9%)	8 (73%)
简化 Fugl-Meyer 运动功能评分量表 (FMA) ^[38]	1 (9%)	1 (9%)	9 (82%)
简易智力状态检查量表 (MMSE) ^[39-40]	0	0	11 (100%)
梗死体积 ^[41]	2 (18%)	0	9 (82%)
Alberta 卒中项目早期 CT 评分 (ASPECTS) ^[42-43]	1 (9%)	1 (9%)	9 (82%)
脑血管再灌注分级 (TIMI) ^[44-45]	2 (18%)	1 (9%)	8 (73%)
低密度脂蛋白 (LDL) ^[46]	3 (27%)	2 (18%)	6 (55%)
磁共振 (MRI、MRA、DWI、PWI、fMRI) ^[41]	2 (18%)	1 (9%)	8 (73%)
电子计算机断层扫描 (CT、CTA、CTP) ^[41]	2 (18%)	2 (18%)	7 (64%)
血管造影 (DSA) ^[41]	2 (18%)	1 (9%)	8 (73%)
颈/椎动脉彩超 ^[41]	1 (9%)	2 (18%)	8 (73%)
日常生活活动能力评定量表 (BI) ^[47-48]	0	0	11 (100%)
不良事件 ^[49]	0	1 (9%)	10 (90%)
不良反应发生率 ^[50]	1 (9%)	1 (9%)	9 (82%)
出血事件发生率 (非颅内出血) ^[51-52]	0	2 (18%)	9 (82%)

表 3 对不纳入的结局指标专家评分情况 [人数(%)]

不纳入的结局指标	1-3 分	4-6 分	7-9 分
致残率	8 (73%)	3 (27%)	0
斯堪地那维亚卒中量表 (SSS)	9 (82%)	2 (18%)	0
脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准 (CNDS)	9 (82%)	2 (18%)	0
中国临床神经功能缺损程度评分标准 (CSS)	10 (91%)	1 (9%)	0
神经功能缺损评分 (NDS)	11 (100%)	0	0
Hachinski 缺血指数量表 (HIS)	11 (100%)	0	0
改良 Ashworth 量表 (MAS)	9 (82%)	2 (18%)	0
Berg 平衡量表 (BBS)	9 (82%)	2 (18%)	0
蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)	9 (82%)	2 (18%)	0
汉密尔顿焦虑抑郁量表 (HAMA/HAMD)	10 (91%)	1 (9%)	0
PHQ-9 抑郁筛查量表	11 (100%)	0	0
SPIEGEL 睡眠量表	11 (100%)	0	0
脑血流量	11 (100%)	0	0
脑血流速度	11 (100%)	0	0
颈动脉内膜中层厚度	9 (82%)	1 (9%)	1 (9%)
凝血功能 (PT、TT、APTT、FIB、INR)	11 (100%)	0	0
同型半胱氨酸 (HCY)	8 (73%)	2 (18%)	1 (9%)
糖化血红蛋白	10 (91%)	1 (9%)	0
D-二聚体	11 (100%)	0	0
总胆固醇 (TC)	11 (100%)	0	0
甘油三酯 (TG)	11 (100%)	0	0
高密度脂蛋白 (HDL)	11 (100%)	0	0
血清一氧化氮 (NO)	11 (100%)	0	0
血管内皮生长因子 (VEGF)	11 (100%)	0	0
血压	10 (91%)	1 (9%)	0
经颅多普勒 (TCD)	8 (73%)	2 (18%)	1 (9%)
心电图	11 (100%)	0	0
健康状况调查简表 (SF-36)	10 (91%)	1 (9%)	0
欧洲五维健康量表 (EQ-5D)	10 (91%)	1 (9%)	0
住院时间	7 (64%)	4 (36%)	0

评价、安全性指标、中医证候；12 项结局指标：全因死亡率、病死率、复发率、心脑血管事件发生率、残疾水平、神经功能缺损、运动功能障碍、认知障碍、脑血管病变、颈动脉和椎动脉病变、日常生活活动能力评价、不良事件，所推荐的测量工具或定义见表 4。

3 讨论

目前 COMET 数据库收录的 4 项“缺血性卒中”核心结局指标集具有特定的适用范围（如儿童卒中核心结局指标集^[53]、适用于溶栓或血管成形术等特定干预措施^[54-55]），其制定过程多采用文献系统评价、患者调查等单一研究方法^[54,56]。本研究遵循 COMET 手册^[16]，纳入缺血性卒中患者代表、多领域专家，采用混合方法研究，制定了中医药治疗缺血性卒中领域的核心结局指标集，符合 COS 建设

的国际规范和循证医学中“考虑患者的价值和意愿”的核心思想。

本研究发现，在中医药治疗缺血性卒中临床研究中，结局指标种类繁多，名称不统一，部分指标应用率极低，主要结局指标定义缺乏或混乱，有效率的判定标准和方法混杂多样，或者采用诊断标准作为有效率判定标准。结局指标的选择和应用上缺乏共识^[57]，急需按国际标准进行该领域 COS 的研究，因此我们按照 COMET 手册制订严格的研究设计方案^[15]，在 COMET 国际数据库进行注册，并完成 IS-CM-COS 的初稿。根据“Core Outcome Set-STAndards for Development: The COS-STAD recommendations”的建议^[24]，我们的 IS-CM-COS 经评估符合 COS-STAD 的 11 项最低报告标准，可认为其具有一定的合理性。

表 4 中医药治疗缺血性卒中临床研究核心结局指标集

指标域	结局指标	测量工具/定义
终点指标	全因死亡率	研究期间因各种原因导致的死亡人数比例 ^[28]
	病死率	研究期间因卒中导致的死亡人数比例 ^[28]
	复发率	一年内再次发生卒中的人数比例 ^[29]
	心脑血管事件发生率	研究期间由于心脏和脑血管病变产生急性特发性疾病（包括心肌梗塞，脑出血，脑栓塞，脑血栓形成等等）的人数比例 ^[30]
身体功能受损评价	残疾水平	改良 Rankin 量表（mRS） ^[34]
	神经功能缺损	美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS） ^[35-36]
	运动功能障碍	简化 Fugl-Meyer 运动功能评分量表（FMA） ^[38] 肌力和肌张力评定 ^[53]
	认知障碍	简易智力状态检查量表（MMSE） ^[39-40]
身体结构受损评价	脑血管病变	Alberta 卒中项目早期 CT 评分（ASPECTS） ^[42-43]
	颈动脉和椎动脉病变	颈/椎动脉彩超 ^[41]
活动与参与受限评价	日常生活活动能力评价	日常生活活动能力评定量表（BI） ^[47-48]
安全性指标	不良事件	包括出血事件、头晕等事件的发生率或与干预措施相关的不良反应的发生率 ^[49-51]
中医证候评价	无	无

本研究存在一定的不足：Delphi 咨询与共识会议中临床与方法学专家对中医药治疗缺血性卒中作用点与优势的理解存在差异，可能导致部分核心指标反映中医药疗效的敏感度不足（更适合评价溶栓、介入治疗等西医治疗方法）；未纳入医保等其他政策制定与利益相关人员，参与调查和共识的专家数量以及地域和专业的代表性也有一定局限，可能会影响到结局指标的全面性；未充分收集结局指标测量工具和测量时点，不能推荐结局指标测量工具集。研究内容上，如果能够按卒中的分型、分期以及疾病阶段，评价结局指标的重要性，制作包含不同亚集的核心结局指标集，其实用性可能会更好；虽然专家共识认为中医证候很可能是中医药临床试验的核心指标，但暂未找到符合要求的证候疗效评价标准；可能需要将中医证候相关的评价指标单独评分，建立中医证候相关的核心结局指标集，以亚集的形式包含在 IS-CM-COS 中。期望尽快建立流程科学、操作性好的中医证候疗效评价工具，积极探索中医证候疗效评价指标与缺血性中风临床终点的相关性，以明确诊断类的证候相关指标在疾病疗效评价体系中的地位 and 作用^[58-59]；同时参考 COMET 工作组和 COSMIN 工作组联合发布的《How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a “Core Outcome Set”—a practical guideline》^[60]，对本研究建立的工具进行质量评价、试用和完善。

参考文献

- [1] 刘丽萍, 陈玮琪, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版): 缺血性脑血管病临床管理[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(7): 709-726.
- [2] 国家卫生健康委员会. 2018 中国卫生健康统计提要[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2018: 30-40.
- [3] WANG Y, LI Z, ZHAO X, et al. Stroke care quality in China: Substantial improvement, and a huge challenge and opportunity. [J]. International Journal of Stroke, 2017, 12(3): 229-235.
- [4] 张隐庵. 黄帝内经灵枢集注·卷九刺节真邪第七十五[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1990: 642-660.
- [5] 徐鹏, 张冬梅, 吕志国, 等. 补阳还五汤治疗缺血性中风恢复期疗效的系统评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(11): 1911-1923.
- [6] 姚钰宁, 周波, 付高爽, 等. 星蒌承气汤加减治疗急性缺血性脑卒中痰热腑实证效果的系统评价[J]. 北京中医药, 2020, 39(1): 50-55.
- [7] 王列, 马帅, 马铁明, 等. 针刺刺激痛点结合康复训练治疗缺血性中风后肩手综合征 I 期临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(1): 8-12.
- [8] 王慧敏. 针刺治疗脑卒中并发症循证与临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [9] 张丹丹, 富苏, 马雪颜, 等. 真实世界中通络化痰胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀阻络证的疗效与安全性评价[J]. 中医杂志, 2020, 61(1): 42-47.
- [10] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.
- [11] 刘子悦, 朱以诚. 脑卒中干预试验中功能结局指标的发展[J]. 华西医学, 2020, 35(6): 637-641.
- [12] 李慧敏, 廖星, 胡瑞学, 等. 中医药治疗急性缺血性脑卒中 RCT 结局指标的现状分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9): 2210-2220.
- [13] 谢倩文, 肖晶旻, 刘少南, 等. 卒中后构音障碍随机

- 对照试验结局指标的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(6): 708-712.
- [14]王恒和, 毛静远, 王贤良, 等. 中医药整体效应综合评价方法的建立[J]. 中医杂志, 2009, 50(11): 1036-1038.
- [15]符宇, 邵明义, 赵瑞霞, 等. 基于中医证据的中医临床疗效评价方法探讨[J]. 中医杂志, 2020, 61(13): 1124-1129.
- [16]WILLIAM PR, ALTMAN DG, BAGLEY H, et al. The COMET Handbook: version 1.0 [J]. Trials, 2017, 18 (S3): 280.
- [17]PAULA RW, DOUGLAS GA, JANE MB, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider [J]. BioMed Central, 2012, 13(1): 132-132.
- [18]王静云. 基于德尔菲法的 PPH 治疗痔病中西医结合护理路径研究[D]. 北京中医药大学, 2013.
- [19]GRADE. GRADE Handbook. [2021-03-20]. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
- [20]THELMA S. The Delphi technique: An adaptive research tool [J]. Br J Occup Ther, 1998, 61 (4): 153-156.
- [21]卞丽芳. 临床护理教师胜任力模型的初步构建[D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [22]邢禾, 何广学, 刘剑君. 德尔菲法筛选结核病防治知识调查指标的研究与预试验评价[J]. 中国健康教育, 2006, 22(2): 91-95.
- [23]林清然. 应用德尔菲法构建预防住院患者跌倒的护士培训课程[D]. 广州: 暨南大学, 2014.
- [24]KIRKHAM JJ, DAVIS K, ALTMAN DG, et al. Core Outcome Set-STAndards for Development: The COS-STAD recommendations [J]. PLoS Med, 2017, 11(14): e1002447.
- [25]KIRKHAM JJ. Core Outcome Set: STAndards for reporting: The COS-STAR Statement [J]. PLoS Med, 2016, 13 (10): 1-11.
- [26]XIE Q, DENG X, XIAO J, et al. Protocol of the development of a core outcome set for ischemic stroke in clinical trials of Chinese medicine [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020(Suppl 1): 1-7.
- [27]黄时华, 邝卓然, 倪小佳, 等. 广东省脑卒中患者对心理服务需求的现状调查[J]. 中国卫生事业管理, 2021, 38(2): 146-150.
- [28]王建华. 流行病学. 7 版[M]. 北京: 人民卫生出版社: 2008: 17-19.
- [29]林果为, 沈福民. 现代临床流行病学[M]. 上海: 复旦大学出版社: 2000: 107-109.
- [30]厚磊, 吴静, 张明涛, 等. 急性心脑血管事件的定义和国际疾病分类编码[J]. 中华医学杂志, 2019, 99 (37): 2951-2954.
- [31]中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2010, 2 (4): 50-59, 69.
- [32]王伊龙, 王春雪, 赵性泉, 等. 非心房颤动缺血性卒中患者卒中复发的预测模型: Essen 卒中风险评分量表 [J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(5): 440-442.
- [33]JOHNSTON SC, ROTHWELL PM, NGUYEN-HUYNH MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack [J]. Lancet, 2007, 27, 369(9558): 283-292.
- [34]中国卒中中心联盟. 改良 RANKIN 量表 (Modified Rankin Scale, mRS) [EB/OL]. (2015-01-01) [2022-1-7]. http://china-stroke.cscadata.com/files/materials/20200825/20200825155430003_460.pdf
- [35]KWAH LK, DIONG J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. J Physiother, 2014, 60 (1): 61.
- [36]中国卒中中心联盟. 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIH Stroke Scale, NIHSS) [EB/OL]. (2015-01-01) [2017-1-12]. http://china-stroke.cscadata.com/files/materials/20200825/20200825161904308_0.pdf
- [37]ENRIQUEZ CM, CHISHOLM KH, MADDEN LK, et al. Glasgow Coma Scale: Generating Clinical Standards [J]. J Neurosci Nurs, 2019, 51(3): 142-146.
- [38]陈瑞全, 吴建贤, 沈显山. 中文版 Fugl-Meyer 运动功能评定量表的最小临床意义变化值的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(4): 519-522.
- [39]FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
- [40]中国卒中学会, 卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识 [J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(6): 519-531.
- [41]霍晓川, 高峰. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018 [J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(7): 706-729.
- [42]BARBER PA, DEMCHUK AM, ZHANG J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy [J]. The Lancet, 2000, 355 (9216): 1670-1674.
- [43]王崇, 董瑞国. Alberta 卒中项目早期 CT 评分系统及其应用 [J]. 国际脑血管病杂志, 2010, 18(11): 854-859.
- [44]洪涛. 冠状动脉 TIMI 血流分级 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2003, 11(3): 154.
- [45]彭海林, 崔英杰, 赵香梅, 等. TIMI 危险评分对脑血管病合并急性心肌梗死患者预后的评估作用 [J]. 中

- 国实用神经疾病杂志, 2021, 24(8):653-657.
- [46] 张晓丹, 姚源蓉. 脑梗死患者抗血小板二级预防后再发脑梗死的类型及危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(21):3415-3418.
- [47] QUINN TJ, LANGHORNE P, SOTT DJ. Barthel index for stroke trials: development, properties, and application[J]. Stroke, 2011, 42(4):1146-1151.
- [48] 蔡业峰, 贾真, 李伟峰, 等. 中文版 Barthel 指数对多中心测评缺血性卒中患者预后的研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2007(11):486-490.
- [49] 任明, 商洪才, 张伯礼, 等. 临床试验中不良事件的管理[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(5):452-454, 457.
- [50] 李幼平, 文进, 王莉. 药品风险管理: 概念、原则、研究方法与实践[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(12):843-848.
- [51] 吴燕子, 叶珊, 刘芳. 阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2020, 31(2):227-233.
- [52] 王玉龙. 康复功能评定学. 2 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:150-192.
- [53] ENGELMANN KA, JORDAN LC. Outcome measures used in pediatric stroke studies: a systematic review[J]. Arch Neurol, 2012, 69(1):23-27.
- [54] SCHUMACHER HC, MEVERS PM, HIGASHIDA RT, et al. Reporting standards for angioplasty and stent-assisted angioplasty for intracranial atherosclerosis [J]. Stroke, 2009, 40(5):e348-365.
- [55] HIGASHIDA RT, FURLAN AJ, ROBERTS H, et al. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2003, 34(8):e109-137.
- [56] SALINAS J, SPRINKHUIZEN SM, ACKERSON T, et al. An International Standard Set of Patient-Centered Outcome Measures After Stroke [J]. Stroke, 2016, 47(1):180-186.
- [57] 郭新峰, 赖世隆, 梁伟雄. 中医药临床疗效评价中结局指标的选择与应用[J]. 广州中医药大学学报, 2002, 19(4):251-255.
- [58] 聂慧, 王奇. 基于结局指标相关性的中医证候疗效评价[J]. 中医杂志, 2011, 52(2):111-113.
- [59] 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.
- [60] PRINSEN CA, VOHRA S, ROSE MR, et al. How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a "Core Outcome Set": a practical guideline [J]. Trials, 2016, 17(1):449.

Development of A Core Outcome Set (COS) for Ischemic Stroke in Clinical Trials of Chinese Medicine

XIE Qianwen¹, XIAO Jingmin¹, DENG Xueyi², CHEN Xueyin¹, KANG Fuqin³, LAI Jiaqi¹, YANG Lihong¹, LIU Shaonan¹, FENG Mei¹, CAI Yefeng¹, SUN Jingbo¹, GUO Xinfeng¹

1. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510120; 2. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; 3. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To establish a core outcome set (COS) for clinical trials of Chinese medicine (CM) in the treatment of ischemic stroke (IS), which could provide references for further clinical studies. **Methods** A pool of outcomes was firstly established by searching CBM, CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, Cochrane Library, EmBase, and the clinical trial registries for related randomized controlled trials, systematic reviews and registered protocols, and was then supplemented through questionnaire survey among patients; after Delphi survey and consensus meeting, the COS for IS was finalized. **Results** Totally, 9805 papers and 1139 protocols were collected, and 719 published articles, 196 clinical trials registration protocols were included, and 452 IS patients' opinion, 72 outcomes were assembled for Delphi survey. After two-round Delphi survey, 24 outcomes were included in the COS. Through the expert consensus meeting, the COS was finalized including 12 outcomes in six outcome domains, which were clinical endpoint outcomes (all-cause mortality, mortality, recurrence rate, incidence of cardiovascular and cerebrovascular events), body function impairment outcomes (level of disability, neurological deficit, motor dysfunction, and cognitive impairment), body structure impairment outcomes (cerebrovascular diseases, carotid and vertebral artery diseases), activity limitations and participation restrictions (activities of daily living assessment), safety outcomes (adverse events) and outcomes related to CM syndromes. **Conclusion** Following the core outcome measures in effectiveness trials (COMET) handbook, the COS of CM in the treatment of IS was established, which may help clinical researchers to select standardized outcomes, improve the application of research outcomes, promote the homogeneity between clinical researches for further comparison.

Keywords ischemic stroke; outcomes; core outcome set; traditional Chinese medicine

(收稿日期: 2021-04-01; 修回日期: 2021-11-05)

[编辑: 柴倩云]