

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.09.005

思路与方法

糖尿病足中医药临床研究核心指标集的研制

代欣玥¹, 訾明杰¹, 刘春香², 孙明月¹, 王一名¹, 高蕊¹✉

1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场1号, 100091; 2. 天津中医药大学循证医学中心

[摘要] 目的 构建糖尿病足中医药临床研究核心指标集, 为相关研究疗效评价指标的选择及报告提供参考依据。方法 系统检索中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (WF)、维普网中文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、EMbase 数据库及临床注册平台, 检索时限为各数据库建库至2020年4月30日。收集中医药治疗糖尿病足的随机对照试验及注册方案中使用的结局指标; 通过患者及陪护人员半结构化访谈及专家深度访谈收集补充条目, 构建结局指标条目池; 采用德尔菲问卷调查及共识会议层层筛选指标并达成共识。结果 共纳入72项随机对照试验 (RCT) 研究及12项临床注册方案, 有30名患者及陪护人员、6名糖尿病足专家参与访谈, 指标合并整理后条目池包括127个备选条目; 两轮德尔菲问卷调查初步纳入34项结局指标, 通过共识会议最终确定29个结局指标。结论 初步建立了糖尿病足中医药临床研究核心指标集, 可减少同类研究异质性, 提高该领域不同研究中测量结果的可比性和相关性。

[关键词] 糖尿病足; 中医药临床研究; 核心指标集; 临床评价

糖尿病足是糖尿病患者踝关节以远的皮肤和深层组织破坏, 通常合并感染和 (或) 下肢不同程度的动脉闭塞症, 严重患者会累及肌肉和骨组织^[1], 属于中医学“筋疽”“脱疽”范畴^[2]。糖尿病足不仅是糖尿病患者致残、致死的常见病因^[3], 也因其较高的患病率及卫生经济负担成为社会重大公共卫生问题。《中国糖尿病足防治指南 (2019版)》^[1]及《国际糖尿病足病预防与管理临床指南 (2019版)》^[4]中均提出在糖尿病足的治疗中要充分发挥中医药治疗的特色优势。

结局指标的选择对于一项研究而言尤为重要, 它需要将待研究因素的效应客观且精确地反映出来^[5]。团队前期对中医药治疗糖尿病足的临床研究进行分析发现, 目前相关研究中疗效评价选择的结局指标存在指标选择差异大、组合随意性较大, 结局指标名称表达不规范、定义不清晰, 结局指标维度不够全面等系列问题^[6-7], 导致相关临床研究异质性较大, 研究质量不高, 缺乏科学性及实用性, 制约了高等级证据的产生。研制中医药临床试验核

心指标集 (core outcome set of traditional chinese medicine, COS-TCM) 可规范中医药临床试验结局指标, 是解决中医药临床研究中指标问题的关键^[8]。本研究依照中医药临床试验核心指标集研制技术规范^[8]构建糖尿病足中医临床研究核心指标集, 以期规范相关研究评价指标的选择及报告, 减少同类研究异质性, 提高该领域不同研究中测量结果的可比性和相关性。本研究已在COMET数据库中完成注册 (www.comet-initiative.org/Studies/Details/1553)。研究中涉及的访谈及德尔菲调查均获得中国中医科学院西苑医院临床研究伦理委员会批准 (审批号2020XL013-2)。

1 研究方法

1.1 成立工作小组

工作组包括咨询组及研究工作组。咨询组包含参与全程指导的行业权威专家 (正高级职称) 及参与访谈、德尔菲调查及共识会议的不同利益群体, 即包括临床医生、患者、陪护人员、循证方法学专家、科研人员、药企代表等。研究工作组负责研究任务的完成及相关会议的召集, 包括糖尿病足专家3名、循证方法学专家2名、研究生1名。

基金项目: 国家重点研发计划 (2019YFC1709300)

✉ 通讯作者: ruigao@126.com

1.2 结局指标条目池构建

条目池指标的收集包括文献研究、注册方案研究、半结构化访谈及深度访谈4个途径。

1.2.1 文献研究 计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (WF)、维普网中文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、EMbase 数据库中中医药治疗糖尿病足的临床随机对照试验 (RCT)。检索时限为各数据库建库至 2020 年 4 月 30 日。中文检索词包括糖尿病足、糖尿病足溃疡、糖尿病肢端坏疽、中医药、随机对照; 英文检索词包括 diabetes foot、diabetic foot、traditional Chinese medicine、TCM、randomized controlled trial、RCT。由两名研究者独立筛选文献, 并用预先制定的 Excel 2016 表格完成数据提取, 提取信息包括结局指标名称、测量方法、测量时点等。

1.2.2 注册研究分析 分别在中国临床试验注册中心 (<http://www.chictr.org.cn/index.aspx>) 和美国临床试验注册中心 (<https://clinicaltrials.gov>) 检索中医药治疗糖尿病足干预性临床研究, 检索时间从各数据库建库到 2020 年 5 月 6 日; 中文检索词为糖尿病足、糖尿病足溃疡、糖尿病肢端坏疽, 英文检索词为 diabetes foot、diabetic foot。由两名研究者独立筛选, 并用预先制定的 Excel 2016 表格完成数据提取, 提取信息包括结局指标名称、测量方法、测量时点等。

1.2.3 患者及陪护人员的半结构化访谈 于 2020 年 10—12 月在中国中医科学院西苑医院、北京中医药大学东直门医院、天津中医药大学第二附属医院对血管外科或内分泌科招募就诊或住院的糖尿病足患者及陪护人员。访谈提纲由研究工作组讨论拟定, 并通过小范围预调查修改完善。依据既往研究经验, 预计 30 名研究者基本上可以达到饱和度, 若在访谈中仍有新观点出现, 则加大样本量^[9]。在获取受访者同意的前提下对访谈内容录音, 由两名研究者完成对录音的文字化记录和信息提取。通过半结构化访谈, 获取患者及陪护人员对糖尿病足结局指标的看法, 收集患者及陪护人员认为重要的结局指标。

1.2.4 专家深度访谈 在全国范围内采用目的性抽样方法, 选择具有高级职称以上且有至少 5 年糖尿病足相关工作经验的临床或者科研专家进行深度访谈。访谈采用直接与间接访谈相结合的形式, 优先采用面对面现场访谈, 条件不允许的情况下采用

微信语音或文字访谈。访谈提纲由研究工作组讨论制定, 并通过预调查修改完善。深度访谈的样本量不是关注的重点, 重点在于能对所研究问题较为完整、准确地回答^[10], 故依据信息饱和原则^[9] 确定最终的样本量。通过深度访谈, 了解专家对于糖尿病足中医临床研究结局指标的选择及分类方式的看法, 收集医务人员维度补充的结局指标并确定指标的分类方式。

1.3 指标域确定

对原始条目池所获取的指标进行规范和合并整理, 通过研究工作组参考预先设定的整理方法共同商议决定。具体整理方法包括删除/合并重复指标, 仅保留一个表达含义相同且表达规范的结局指标; 将英文结局指标翻译为恰当的中文指标名称; 将可拆分的复合指标拆分为单个指标。并将规范后的指标按照深度访谈确定的分类方式, 将各指标逐一归类, 形成糖尿病足中医药临床研究结局指标域。

1.4 德尔菲法调查

采用德尔菲法对指标进行遴选, 调查采用问卷星电子调查问卷形式, 问卷包括研究简介、基本信息采集、指标重要性评分、自评共 4 个部分。其中指标重要性评分部分包括开放性问题的, 由参与者补充认为重要但未纳入的指标。参与群体包括糖尿病足专业相关的中医与中西医结合临床医生、科研人员、方法学专家及药企代表。评分采用 Likert 9 分法, 即 1~3 分为不重要, 4~6 分为重要但不关键, 7~9 分为关键^[8]。德尔菲调查将进行两轮, 第一轮预计邀请 100 位左右专家, 第二轮预计 50 位左右。两轮问卷结果均采用 Excel 2016 及 SPSS 25.0 软件, 对专家的基本信息、指标评分情况进行描述性及定量分析。在第二轮问卷中, 会反馈第一轮问卷结果, 以便于促进共识达成^[11]。两轮条目变动原则均为: 若参与者对于指标评分为 7~9 分的比例 $\geq 60\%$, 则指标进入下一轮。

1.5 共识会议

完成德尔菲调查确定该核心指标集的候选条目后, 邀请完成两轮德尔菲调查的部分专家召开共识会议。参与群体包括糖尿病足专业相关的中医与中西医结合临床医生、科研人员、方法学专家及药企代表。共识会议内容包括对研究流程及结果的简要回顾, 由专家对指标进行评分、讨论, 最终对结果达成共识。评分采用 Likert 9 分法, 共识标准为: 如果某个指标取得了 $>70\%$ 的“关键”评分 (7~9 分) 支持, 则优先推荐^[12]。会议采用线上会议及

问卷星电子问卷形式开展。

2 结果

2.1 结局指标条目池

2.1.1 文献研究结果 共纳入 72 项 RCT 研究，提取出 204 个结局指标。指标按照功能属性分为以下 7 个域^[7]：中医症状/证候（如：中医证候积分、跌阳脉搏动情况）、症状体征（如：创面闭合指数、感觉阈值等）、理化检查（如：血液流变学指标、血糖等）、生活质量（如：SF-36 生活质量评分）、远期预后、经济学评估（如住院总费用、治疗时间等）和安全性事件（如不良反应、实验室指标等）。

2.1.2 注册方案研究结果 共获取 12 项注册研究，提取出 29 个糖尿病足中医药临床研究结局指标^[6]。指标频率最高的分别为炎症因子（6 次）、溃疡面积变化（5 次）及溃疡愈合时间（4 次）。与文献研究结果比对后，补充 6 项指标：下肢血管内径、并发症减少情况、入院/就诊/住院、中药干预前后气虚毒损证的变化情况、骨组织病理、平均起效时间。

2.1.3 患者及陪护人员半结构化访谈结果 共访谈了 30 名受访者，其中患者及陪护人员各 15 名。通过对访谈信息的提取，共获取了 15 个指标，通过与文献研究及注册方案研究结果比对后，补充不再复发及改善情绪两个指标。

2.1.4 专家深度访谈结果 共访谈了 6 名高级职称糖尿病足专业相关专家，对专家关于指标补充、分类方式观点提取，并通过小组讨论对提取的观点进行分析。专家在现有条目基础上补充 5 项指标，

包括营养水平指标（红细胞计数、白蛋白水平）、伴随疾患指标（心功能、肺功能）及耐药菌/非耐药菌感染，同时建议将截趾/截肢率分为大截趾/截肢率及小截趾/截肢率。通过研究工作组讨论，获取一致同意后决定全部采纳。访谈中专家一致建议根据糖尿病足疾病特点及中医药干预特点，采用整体与局部、不同疾病病程的分类方式更便于临床准确而快速选择指标，具体采纳的分类方式见图 1。

2.2 指标域

综合文献研究、注册方案分析、患者及陪护人员访谈及专家深度访谈所获取的结局指标，通过研究小组预先设定的方法，完成对指标的规范整理，按照专家访谈后确定的指标分类方式，依次将指标归类，形成糖尿病足中医药临床研究结局指标域，该指标域共包含 127 个指标^[6]。

2.3 核心指标集

2.3.1 德尔菲调查结果 于 2021 年 3 月完成第一轮问卷调查，共发放电子问卷 110 份，回收有效问卷 101 份，有效率 92%，参与专家 62 名为高级职称，36 名为中级职称，工作时间≥10 年者 72 名。包含中医与中西医结合临床、科研、药企、方法学等不同学科背景；根据预先设定的条目变动原则删除 63 个条目，同时研究工作组对问卷开放性问题上专家补充意见整理及讨论，经过一致同意补充降钙素原及低血糖发生率两项指标，总计 66 个条目进入第二轮问卷调查。

于 2021 年 5 月完成第二轮问卷调查，共发放专家电子问卷 55 份，回收有效问卷 49 份，有效率 89%，

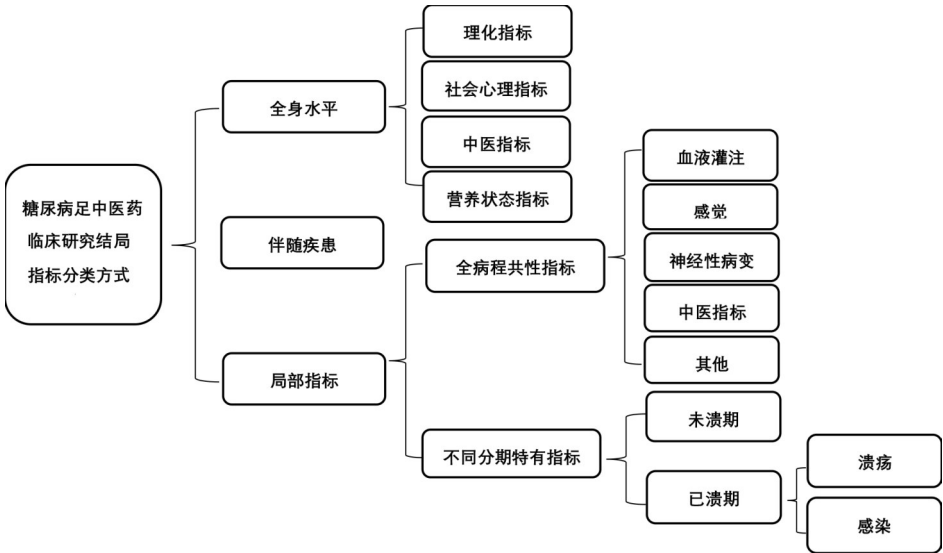


图 1 糖尿病足中医药临床研究结局指标分类方式
Figure 1 Classification of outcome indicators in clinical researches of traditional Chinese medicine for diabetic foot

本轮参与专家均为高级职称, 工作时间 ≥ 10 年者 46 名, 包含中西医临床、科研、药企、方法学等不同学科背景; 根据预先设定的条目变动原则删除 32 个条目, 最终共计 34 个条目进入共识会议阶段。

2.3.2 共识会议结果 共识会议参与专家共 19 名, 均为本领域高级职称专家, 包含中医与中西医临床及科研、循证方法学、药学等不同学科背景。在会议秘书介绍前期研究流程及结果后, 专家开展讨论并再次对备选条目进行重要性评分, 按照预先设定的共识标准, 删除 9 项指标, 同时通过讨论, 将问卷调查中争议性指标生活质量、治疗总费用、创面细菌培养情况及炎性浸润消失率 4 项指标重新纳入。最终会议对形成的糖尿病足中医药临床研究核心指标集入选条目达成共识, 包含 29 个结局指标, 具体见表 1。

3 讨论

糖尿病足中医药临床研究结局指标存在选择差异大、组合随意, 结局指标名称表达不规范、定义不清晰, 指标维度不够全面等系列问题, 导致研究结果脱离决策需求、选择性报告偏移、同类研究数据不能合并分析等浪费现象^[13], 急需相应核心指标集的制定。研究过程中, 发现不同利益群体对于结局指标重要性的认识存有差异, 从医生角度更关注患者的客观指标结果, 而患者及陪护人员则更为

重视自身症状的改善, 尤其是直接影响生活质量的指标。中医药核心指标集的构建是群体决策获得共识的过程, 多利益群体参与至关重要^[14]。同时中医整体观和复杂性也决定其疗效评价应具有多维性^[15], 故指标选择上考虑了整体与局部、主观与客观、医生和患者等多层次、多维度。专家共识会议中为防止有重要指标遗漏的情况, 对两轮中争议性指标(即第一轮评分为非常重要但第二轮排除)展开了讨论, 其中生活质量、治疗总费用、创面细菌培养情况及炎性浸润消失率 4 项指标被重新纳入。专家一致认为生活质量及治疗总费用直接影响了患者的主观幸福度和满意度, 在现代医学“生物-心理-社会”模式的发展及中医整体观思想下, 评价中医药临床疗效需要充分考虑到患者的主观意愿, 强调在疾病的诊疗过程中不仅仅注重疾病, 更要注重患病的“人”, 更强调对患者身心整体的调节^[16]。而创面细菌培养情况和炎性浸润消失率两项为感染相关的指标, 专家认为感染指标对于糖尿病足患者的整体评估至关重要, 感染在糖尿病足溃疡患者中极为常见, 首次就医时感染发生率高达 40%~70%^[17]。感染大幅度增加了糖尿病足患者就诊及住院的频率, 是糖尿病足发展恶化的最常见原因^[18], 合并感染的糖尿病足患者 5 年内的死亡率可增加到 57%^[19], 感染不仅影响创面愈合, 其炎症

表 1 糖尿病足中医药临床研究核心指标集

Table 1 Core outcome set for diabetic foot in clinical researches of traditional Chinese medicine

项目分类	指标
全身水平	
理化指标	糖化血红蛋白、C 反应蛋白
社会心理	生活质量
经济学效应	治疗总费用
中医指标	中医证候疗效、临床总疗效
营养状态指标	—
伴随疾患	—
局部指标	
全病程共性指标	
血液灌注	下肢血管改善情况、足部阻断后反应性充血、创周局部微循环、足部温度情况、踝肱指数、趾肱指数
感觉	疼痛情况
神经性病变	—
中医指标	临床症状情况
其他	大截趾/肢率、小截趾/肢率、再发生情况
不同分期特有指标	
未溃期	
已溃期	
感染	创面细菌培养情况、炎性浸润消失率
溃疡	创面深度积分、创面面积、创面愈合率、创面愈合时间、创面愈合速率、创面红肿程度、创面肿胀情况、创面肉芽组织覆盖率、首次健康肉芽出现时间、创面脱腐率

注: —, 该部分未有指标纳入该指标集中, 因考虑想要展现出指标的完整分类, 故保留项目分类。

反应还会影响患者全身状态及疾病预后^[20-21]。

本研究参考中医药临床试验核心指标集研制技术规范^[8], 纳入不同利益群体意见, 采用混合方法研究, 形成主客观相结合、医患共建、维度全面的指标集, 期望为今后相关研究疗效评价指标的选择及报告提供科学参考依据, 以减少同类研究异质性, 提高该领域不同研究中测量结果的可比性和相关性, 从而提高临床研究质量、实用性及科学性。在该核心指标集具体应用中, 研究者应当根据研究目的在该集合中选择合适指标, 确定指标的主次, 例如可根据研究对象不同疾病病程选择相应指标, 必要时亦可根据具体研究添加其他相关指标。

本研究存在一定的不足。虽然在条目池构建过程中, 纳入患者及陪护人员开展半结构化访谈以获取指标, 但 Delphi 调查及共识会议阶段因邀请患者参与有一定难度, 因此未纳入该利益群体, 可能会影响结果的全面性^[14]。在核心指标集研究中, 除明确应当测量哪些指标外, 用什么工具、什么时间点及测量方法也同样重要^[22]。本研究中尚未完成该部分研究, 因此对于结局指标测量工具、测量时间点及测量方法等研究需要继续完善, 同时该核心指标集也将在后续进行试用、完善及更新。

利益冲突声明

本研究无任何利益冲突。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(I)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(2): 92-108.
- [2] 陈红风. 中医外科学[M]. 10版. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 314-315.
- [3] 谷涌泉. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1): 19-27.
- [4] 许樟荣. 糖尿病足病防治的关键: 解读 2019 国内外糖尿病足防治指南[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(12): 1259-1262.
- [5] 陶立元, 刘小莉, 赵一鸣. 临床研究中结局指标的选择与测量[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(1): 74.
- [6] 代欣玥. 中医药治疗糖尿病足临床研究核心指标集指标域构建研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [7] 王可仪, 欧益, 刘春香, 等. 中医药治疗糖尿病足临床研究结局指标分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(15): 4008-4015.
- [8] 张明妍, 张俊华, 张伯礼, 等. 中医药临床试验核心指标集研制技术规范[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 924-928.
- [9] HARMAN NL, BRUCE IA, CALLERY P, et al. MOMENT: Management of Otitis Media with Effusion in Cleft Palate: protocol for a systematic review of the literature and identification of a core outcome set using a Delphi survey[J]. Trials, 2013, 14(1): 70.
- [10] 孙晓娥. 深度访谈研究方法的实证论析[J]. 西安交通大学学报(社会科学版), 2012, 32(3): 101-106.
- [11] 张明妍, 牛柏寒, 蔡慧姿, 等. 中医药核心指标集(COS-TCM)Delphi实施要点[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8): 2569-2575.
- [12] SINHA IP, SMYTH RL, WILLIAMSON PR. Using the Delphi technique to determine which outcomes to measure in clinical trials: recommendations for the future based on a systematic review of existing studies [J]. PLoS Med, 2011, 8(1): e1000393.
- [13] 邢冬梅, 张俊华, 张伯礼. 中医临床研究核心结局指标集形成路径[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1352-1355.
- [14] 张明妍, 牛柏寒, 蔡慧姿, 等. 中医药核心指标集研究利益相关群体选择实施要点[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8): 2563-2568.
- [15] 代欣玥, 訾明杰, 杨巧宁, 等. 基于文献的中医药临床研究结局指标现状分析及思考[J]. 中医杂志, 2022, 63(12): 1122-1127.
- [16] 许卫华, 梁伟雄, 王奇, 等. 以患者报告结局为疗效评价指标时需注意的问题[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1135-1137.
- [17] 李永恒, 何利平, 王椿, 等. 糖尿病足合并感染患者 532 株病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(4): 296-300.
- [18] 魏晓伟, 朱平, 石鸿雁, 等. 糖尿病足革兰阴性菌感染风险与 Texas 分期的相关性[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(7): 656-661.
- [19] ARMSTRONG DG, SWERDLOW MA, ARMSTRONG AA, et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer[J]. J Foot Ankle Res, 2020, 13(1): 16.
- [20] MACDONALD A, BRODELL JJ, DAISS JL, et al. Evidence of differential microbiomes in healing versus non-healing diabetic foot ulcers prior to and following foot salvage therapy [J]. J Orthop Res, 2019, 37(7): 1596-1603.

(下转第 900 页)