

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.22.005

思路与方法

基于混合方法探讨中药注射剂 临床疗效评价指标的筛选

李春晓^{1,2,3}, 杨玉晴^{1,4}, 凌霄^{1,2,3}, 邢冬梅¹, 刘向哲¹, 李学林^{1,2,3}✉

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. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心/河南省中药临床药学中医药重点实验室; 3. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心; 4. 河南中医药大学

[摘要] 目前中药注射剂疗效与风险证据严重不足, 现有中药注射剂临床疗效评价指标难以全面、真实、客观地评价中药注射剂, 急需构建能有效反映中药注射剂疗效的评价指标体系。核心指标集(COS)研究在中医药疗效评价指标筛选中发挥了重要作用, 但尚存在疗效指标差异大、不规范、缺乏中医药特色疗效指标等问题。混合方法研究(MMR)具有从定量、定性两种研究视角综合性分析问题的优势。据此提出, 在借鉴COS研究模式的基础上, 采用MMR模式, 从中医药干预角度出发, 探索建立既充分考虑中药注射剂自身干预特色、又突出中药注射剂干预治疗的疗效和优势的临床疗效评价指标体系, 并形成以MMR优化COS研究模式的指标筛选方法, 以期对中药注射剂的临床疗效指标研究提供思路。

[关键词] 中药注射剂; 疗效评价指标; 混合方法研究; 核心指标集

中药注射剂是我国独创剂型, 是中医药现代化的代表产物, 因其具有起效迅速、生物利用度高等特点, 在多种急危重症的治疗中发挥了重要作用^[1]。相对于西药化学成分单一及作用途径、机制等相对清晰的特点, 中药注射剂具有复方成分复杂, 多靶点、多途径发挥疗效的综合效能^[2-3]的优势。但是同时, 中药注射剂成分复杂、作用靶点多的特点也导致其疗效评价存在诸多难点。近年来, 中药注射剂相关不良事件^[4]的发生也触发了业界重新审视中药注射剂疗效与风险证据严重不足的问题。因此, 科学、严谨的中药注射剂临床疗效评价研究势在必行。

目前部分中医药临床研究存在疗效指标差异大、不规范、中医药特色疗效指标及代表性指标不足等问题^[5-6]。核心指标集(core outcome set, COS)研究为中医药疗效评价指标的筛选提供了较为科学的方法及操作流程, 在指标筛选中被广泛应用。但COS主要是基于某一特定疾病而形成的疗效评价核

心指标集^[7], 借鉴到中医药临床疗效评价指标中, 往往忽略了辨证论治下不同中医药干预措施自身所具有的潜在复杂疗效的影响, 不能全面、真实、客观地反映不同中医药干预措施, 尤其是中药注射剂这类效应较为复杂的干预方式的临床有效性。因此, 寻找更为符合中药注射剂疗效特点的指标筛选方法以科学反映中药注射剂临床有效性是当前亟需解决的问题。混合方法研究(mixed method research, MMR)可实现定量和定性研究的深度结合^[8], 故而我们提出采用MMR方法构建中药注射剂疗效评价指标筛选方法, 以解决目前中医药特色疗效指标体现不足等方面的问题。

1 中医药干预特色疗效评价指标筛选方法的研究现状与问题

为解决临床研究中评价指标存在差异性较大、不规范等问题, 国际方法学专家成立了有效性试验核心结局指标(core outcome measures in effectiveness trials, COMET)工作组, 并提供了COS的科学操作流程^[7]。2013年COS被引进国内并应用于中医药领域^[9], 成为中医药临床疗效评价指标筛选的主流研究模式^[10-11]。然而随着COS研究在中医

基金项目:国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2017YFC1703400);河南省科技发展计划(232102310476);河南省科技攻关项目(202102310182);河南省中医药拔尖人才培养项目(2022ZYBJ05);河南省中医药科学研究专项(2022ZY1049)

✉ 通讯作者:lixuelin450000@163.com

药疗效指标筛选中的广泛应用,其中存在的问题也需要重新考量。

COS 被定义为特定病种临床研究均需报告的最小指标合集,其仅与目标疾病有关,未考虑治疗疾病所采用的干预措施^[12-13],而中医疗效评价的复杂性决定了单从疾病角度考虑是非常不全面的。对中医药 COS 研究^[6,14-15]进行分析发现,指标池构建过程中中医特色疗效指标纳入较少,证候疗效、症状、体征等具有典型中医特色的评价指标明显不足。中医注重整体观念和辨证论治,临床根据患者个体疾病的动态演变,辨证施治选择不同的干预措施,所以中医药干预的证候疗效需要通过辨证施治下不同干预措施所获得的动态疗效来体现^[16]。因此,中医疗效评价必须考虑在辨证施治下干预措施(包括药物及其他手段治疗)对疗效指标的影响,筛选具有全面性、代表性的中医药特色疗效评价指标。评价指标选择的恰当与否会直接影响有效性研究结果的价值以及实用性^[17]。国家药品监督管理局《中药注册管理专门规定》中提到,中医药疗效研究应当结合中医药临床治疗特点,确定与中医药临床定位相适应、体现其作用特点和优势的疗效评价指标^[18]。然而,目前随机对照试验及其系统评价在选择疗效评价指标时多从现代医学的疾病相关指标考虑^[1],以实验室检查、生化指标、影像学指标、西医学量表为主要指标^[19],而诸如证候改善的平均起效时间、中医证候积分等证候疗效的相关指标^[20-21],以及症状改善程度及时间、并发症缓解率等中药干预优势指标的体现均有不足。

此外,COS 研究中常用的几类定性研究方法难以适应于中医药的疗效评价的复杂性,定量和定性研究结合不够紧密,获取的核心指标难以全面、客观、科学地体现中医药特色和疗效评价的复杂性,对中医干预的有效性敏感度不足。现有大部分 COS 研究多针对随机对照试验,对其他几类临床研究设计如病例对照研究、历史性队列研究等回顾性研究的自身特点考虑不足。COS 研究中一旦纳入随机对照试验外的研究类型所选择的结局指标后,简单的一轮或多轮德尔菲法、共识会议法等均不足以解决不同研究类型指标、数据融合过程中产生的各类问题,因此需要更加复杂、严谨的定量和定性结合模式的研究方法。再者,COS 研究也需要随着研究的不断补充和更新,定期复核与更新,以保证实用性和先进性。

通过上述分析可见,目前 COS 研究中普遍采用的简单方法不能满足中医药复杂干预的疗效评价

需求。再结合中药注射剂成分复杂、作用靶点多的特点,我们认为需采用先进的定量和定性结合研究的混合方法研究模式,构建能够体现中药注射剂疗效的评价指标。

2 中药注射剂的疗效评价指标筛选方法构建思路

2.1 MMR 可实现定量和定性研究的深度结合

中药注射剂上市后有效性研究类型针对的群体、采取的具体方法及最终获取的数据均存在多方面的差异,考虑到疗效评价指标的复杂性以及相互之间的关联性,单一研究范式下很难对其进行准确评价。MMR 的定义为“研究者在单个研究或者某个研究方案中同时使用定性和定量研究方法来收集、分析数据资料,整合研究发现以及做出推断”^[8],可以解决一些单独使用定性或定量研究无法科学、合理、全面解释的问题^[22],并具有从定量、定性两种研究视角综合性分析问题的优势^[23]。MMR 通过反复定量、定性研究,以及二者的结合研究,可实现不同中药注射剂上市后临床疗效研究数据的全面收集、融合及有效分类;同时在多轮定性研究中关注到各个利益群体,实现既兼顾西医疾病,又可从干预方式如中药注射剂角度出发,筛选出具有代表性且能体现中医药特色的疗效评价指标,从而建立融合各研究类型特点的、兼具定量和定性研究综合视角的临床疗效评价指标的筛选方法。

2.2 解决多维度指标综合赋权的关键问题

中药注射剂疗效评价指标不仅包括症状体征、影像学表现、中医证候、生活质量等复杂的非量化指标,还包括西医生化指标以及中西医相关量表等可量化数据构成的客观指标,以及不同研究方法类型的差异、患者主观感受差异、患者报告结局等主观指标,具有整体复杂性。因此,中药注射剂疗效评价指标筛选研究需要解决的关键问题是对指标的分层评价并综合赋权。权重能够反映各指标对中药注射剂疗效评价的贡献度,对提高疗效评价指标体系的信度、效度、反应度起着至关重要的作用,保证指标体系的实用性^[19,24]。故在 MMR 定量研究部分引入常用于指标赋权与综合评价研究的层次分析-模糊综合评价法^[25],将各中药注射剂上市后疗效评价指标要素进行分层比较,明确各级评价指标权重后进行综合评估,以实现多属性的评价对象从多个方面进行系统性、整体性的评价。层次分析-模糊综合评价法可通过专家的经验判断各评价指标之间的相对重要程度,构建各指标的两两比较矩阵,赋予各个评价指标在整个指标集中的排序权

重;再通过构建指标评语集与模糊评价矩阵,根据层次分析获得的各个评价指标排序权重(作为模糊综合评价法的权向量),确定各个评价指标对最终评价指标集的影响程度,最终实现中药注射剂疗效评价指标体系的构建。

3 MMR 在中药注射剂疗效指标筛选中的应用构想

在借鉴 COS 研究模式的基础上,我们提出采用 MMR,通过设计先后时序、交互程度不一的定量和定性研究结合模式,设计形成 MMR 多阶段模式应用到疗效评价指标筛选研究中。考虑到中药注射剂临床疗效评价既需遵循中医理论,体现中医药特色,同时还需参照现代医学的研究方法和原则。为了保证中药注射剂疗效评价指标筛选研究的科学性与全面性,我们拟以五种来源不同的疗效证据数据,即临床研究文献、临床注册登记试验数据、真实世界医疗数据、指南共识等相关标准规范、中药注射剂上市前实验室研究文献为基础,开展中药注射剂疗效评价指标筛选研究,探索基于 MMR 多阶段设计的中药注射剂疗效评价指标筛选研究。与 COS 研制规范推荐的数据来源相比,MMR 更加注重真实世界医疗数据带来的真实临床疗效的反馈,同时通过中药注射剂上市前实验室数据关注到中药注射剂上市前需考察的各种临床疗效指标,纳入的指标更加全面。

第一步,基于已构建的多维指标来源数据库,开展定量研究与定性研究同等重要且同时进行设计模式的聚敛式 MMR。采用 MMR 中聚敛式平行设计旨在获得一个涉及内容范围广、相对完整的指标条目池,在广泛收集数据库定量研究数据完成定量研究的同时,开展半结构访谈形式的定性研究,关注到诸如患者、临床医生、临床药师、方法学专家、政策制定者、期刊编辑等核心指标集利益相关群体,获取其最主要的感受以及最关注的疗效指标,再整合定性和定量研究数据结果,完成指标条目池的构建。

第二步,完成指标条目池构建后,开展以定性研究为先,定量研究为主的探索性时序设计模式,完成指标域划分。指标条目池确定后,对于指标的分类以及指标域的划分,不同利益群体必然会有不同意见。拟进行以焦点小组为主的定性研究方式,邀请疾病相关领域及方法学领域具有行业权威性的专家对于指标纳入情况以及指标域的初步划分进行合理性评议,为后续开展指标域问卷调研的定量研究奠定基础。通过定性研究发现问题,利用定性结果设计定量研究部分,二者数据进行互补、互证、

扩展及交互整合后,完成指标域的划分。

第三步,在指标域的基础上,采用以定量研究为先,定性研究为主的 MMR 解释性设计模式,解决多维度指标综合赋权这一关键问题。先通过定量研究根据指标重要性赋权,进行指标分层,并对各层指标进行综合赋权,打分赋权过程拟采用层次分析—模糊综合评价法。然后基于定量研究结果设计定性研究主题,如邀请相关利益群体进行共识会议,对定量研究形成的内容达成共识。通过定性研究解释定量结果,保证指标赋权过程的科学性,最终形成疗效评价指标体系。

通过设计反复循环定量研究和定性研究以及二者结合的方式研究构建 MMR 多阶段模式,形成以 MMR 优化 COS 研究模式的指标筛选方法。该方法有望为中医药治疗相关疾病的临床疗效评价指标的筛选提供借鉴,并进一步实现对中药注射剂临床疗效做出全面、真实、客观的评价。

4 小结

MMR 通过设计先后时序、交互程度不一的定量和定性研究结合模式,有望弥补 COS 研究中几类定性研究方法相对简单、定量和定性研究结合不够紧密的问题,最终实现不同来源数据的相互支撑与印证。同时 MMR 在反复定性研究中关注到各个利益群体,较易实现既兼顾西医疾病观又充分考虑到中医药复杂的干预特色,筛选出具有代表性,可以多层次、多角度、多维度反映中医药疗效特色的评价指标。在 COS 研究的基础上,采用 MMR 构建中药注射剂疗效评价指标体系,形成以 MMR 优化 COS 研究模式的指标筛选方法,有望做到充分考虑中药注射剂自身干预特色,突出中药注射剂干预治疗的疗效和优势,可为中药注射剂乃至其他中成药上市后有效性研究和评价提供参考。

参考文献

- [1]李春晓,陈玉欢,凌霄,等.基于真实世界大数据的中药注射剂比较效益研究方法的思考[J].中医杂志,2020,61(14):1234-1237,1241.
- [2]王丹丹,张虹.循证医学对中药注射剂临床再评价的指导作用[J].中国现代应用药学,2019,36(13):1716-1720.
- [3]刘远荣,詹淑玉,郑博鸿,等.近十年中药注射剂药代动力学研究进展[J].中国中药杂志,2021,46(7):1752-1762.
- [4]彭国平,李存玉.中药注射剂安全性的分析与思考[J].南京中医药大学学报,2019,35(6):744-751.
- [5]张明妍,李凯,蔡慧姿,等.临床试验核心指标集研究发展概况及其在中医药领域的关键问题[J].中医杂志,2021,62(2):108-113.

- [6] 谢倩文, 肖晶旻, 邓雪仪, 等. 建立中医药治疗缺血性卒中核心结局指标集的初步研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(3): 220-228.
- [7] 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.
- [8] MOONEY-DOYLE K, DEATRICK JA, ULRICH CM, et al. Parenting in childhood life-threatening illness: a mixed-methods study[J]. J Palliat Med, 2018, 21(2): 208-215.
- [9] ZHANG Y, CHEN Y, NIU M, et al. Establishing a core outcome set for neurogenic bladder trials: study protocol for a scoping review and Delphi surveys[J]. Trials, 2022, 23(1): 485.
- [10] 张俊华. 中医药核心指标集研究进展与展望[J]. 中国药物评价, 2022, 39(2): 101-104.
- [11] QIU RJ, LI M, HU JY, et al. Methods for development of a core outcome set for clinical trials integrating traditional Chinese medicine and western medicine[J]. J Integr Med, 2021, 19(5): 389-394.
- [12] 于长禾, 张英, 万颖, 等. 基于结局指标重要性和中医药代表性构建中医临床疗效评价指标体系[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1238-1243.
- [13] 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.
- [14] 李凯. 中医药治疗肺癌核心指标集研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [15] ZHANG MY, ZHANG JH, CAI HZ, et al. Core outcome set for stable angina pectoris in traditional Chinese medicine (COS-SAP-TCM)[J]. Acupun Herb Med, 2021, 1(1): 39-48.
- [16] 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.
- [17] 张俊华, 王海南. 临床评价核心指标集研究方法与实践[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2021: 8.
- [18] 国家药品监督管理局. 中药注册管理专门规定[EB/OL]. (2023-02-10) [2023-06-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20230210173401120.html>.
- [19] 任丽丽, 戴国华, 高武霖, 等. 中医辨证论治个体化疗效评价指标构建思路与方法[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(2): 789-794.
- [20] 王少卿, 高颖, 吴圣贤. 证候类中药新药临床评价方法的思考[J]. 世界中医药, 2014, 9(8): 1093-1095.
- [21] 邱瑞瑾, 魏旭熙, 关之玥, 等. 中医药领域核心指标集研究现状及展望[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(2): 211-220.
- [22] 褚红玲, 石岩岩, 赵一鸣. 混合研究方法简介[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(7): 494.
- [23] 凌霄, 李春晓, 李学林等. 中成药上市后临床安全性再评价研究的思考[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5363-5367.
- [24] 冉川莲. 中医药多维评价疗效分析方法研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [25] 邱瑞瑾, 陈静, 雷翔, 等. 引入核心指标集概念构建中医临床疗效模糊综合评价方法[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(4): 528-534.

Screening of Clinical Efficacy Evaluation Indicators for Traditional Chinese Medicine Injections based on Mixed Method Research

LI Chunxiao^{1,2,3}, YANG Yuqing^{1,4}, LING Xiao^{1,2,3}, XING Dongmei¹, LIU Xiangzhe¹, LI Xuelin^{1,2,3}

1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000; 2. Henan Province Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine/ Henan Provincial Key Laboratory for Clinical Pharmacy of Traditional Chinese Medicine; 3. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan province & Education Ministry of China; 4. Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT Currently, evidence on the efficacy and risk of traditional Chinese medicine (TCM) injections is seriously insufficient, and it is difficult to evaluate TCM injections comprehensively, truly and objectively using available efficacy evaluation indicators. Therefore, establishing a clinical efficacy evaluation system that can effectively reflect TCM injections is imperative. Core outcome set (COS) has played an important role in screening TCM efficacy evaluation indicators, however, there are still certain problems, such as large differences in efficacy indicators, non-standardization, and lack of featured and specific TCM indicators. Mixed method research (MMR) has the advantages of looking at problems from both quantitative and qualitative perspectives. It is thereby proposed to use COS and MMR integrated model to establish a clinical efficacy evaluation indicator system that not only fully considers the characteristics of TCM injections, but also highlights the efficacy and advantages of TCM injections from the perspective of TCM intervention. Simultaneously, an indicator screening method using MMR to optimize COS research model is formulated, which can provide ideas for the research on efficacy evaluation indicators of TCM injections.

Keywords traditional Chinese medicine injection; efficacy evaluation indicators; mixed methods research; core outcome set

(收稿日期: 2022-12-19; 修回日期: 2023-09-11)

[编辑: 焦 爽]