

· 综 述 ·

医生报告结局研究进展

张艳宏¹ 刘保延² 李 君³ 张润顺⁴ 朱文增⁴ 许家杰⁵

“结局”是由干预措施所引起的,需要测量的事件、变量或体验^[1]。有关结局的研究最初源于政策决策者、保险经纪人和公众,因为给予患者的干预或保健方案,对于改善患者生活和成本等结局,需要客观的衡量和评价。同时,人们所制定的临床实践指南,又要求有充分的证据证明医疗活动中的具体行为和结果。与健康 and 医疗活动相关的各类人群,都需要有充分的证据证明自己“要做什么,结果是什么”,这些都促使了人们对结局研究的重视。近 20 年来,随着循证医学的兴起,有关结局的研究也如雨后春笋般涌现。循证医学要求医生对临床问题有明确地阐述,将人群、干预、对照和结局组合在一起形成 PICO 框架。PICO 即疾病和病人(patient)、研究的干预(intervention)、比较的干预(comparison)和临床结局(outcome)。结局作为临床试验设计的一个要素,其本身的临床价值是衡量某项试验是否具有临床意义和能够推广应用的首要条件。

结局的来源有多方面,每种结局都从不同角度为干预措施的效果提供了重要的、可靠的证据支持。本文围绕医生报告结局(Clinician-Reported Outcomes, CROs),对概念内容、与其他结局的关系以及研究方法进行介绍,并对 CROs 在中医学的应用进行初步探讨。

1 CROs 的基本内容

CROs 的提出与患者报告结局(Patient-Reported Outcomes, PROs)的研究密不可分。2000 年 3 月,美国和欧洲有关健康结局专业研究机构共同成立了 PROs 研究协作组(Harmonization Group, PRO),

该协作组旨在对 PROs 的测量和解释,尤其是用于药物评价过程中涉及到的研究方法学问题达成共识。2001 年 2 月 15 日,该协作组在马里兰州罗克维尔市召开了会议,并于次日向美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)提交了关于 PROs 研究问题的报告。报告提出^[2],评价药物有效性和安全性的数据潜在来源有多方面,诸如医生报告(Clinician-Reported)、生理报告(Physiological)、照顾者报告(Caregiver-Reported)、患者报告(Patient-Reported)等,每种来源都会对疾病和治疗的有效性提供独到的、有价值的观点。该报告还指出,医生报告更注重从临床角度看待疾病和治疗。2004 年,Willke RJ 等^[3]通过回顾 1997 年—2002 年美国 FDA 审批的药品标识,将研究有效性的指标分为三大类:CROs, PROs, 实验室检测和器械测量(Laboratory Tests and Device Measurements)。该研究通过对 215 例药品标识进行分析发现,CROs 是最普遍(62%)的观察有效性的指标。Turk DC 等^[4]认为,CROs 不仅包括能够被医生观察到的信息、需要由医生解释和判断的信息,还包括用于查探医生观点的量表。

1.1 能够被医生观察的信息医生通过观察获得反映治疗效果的症状或体征,如风疹、荨麻疹、牛皮癣等皮肤病的病损面积,患肢截肢或保留,骨折愈合情况,器官移植排斥反应及生存情况等;一些症状和体征还需要通过医生与患者之间的交流获得,比如干燥综合征的口渴、干燥等症状,更年期综合征的发热、潮红、烦躁等表现,消化性溃疡出现的心痛、厌食、腹胀等。除了观察和交流之外,触诊和听诊也是检验疗效的常用方法,如判断胸、腹腔积水情况。

1.2 需要由医生解释的信息实验室检测和器械测量结果也需要临床医生进行判断或解释。诸如感染情况、营养状况、各种瘤体大小与变化、心电图、肺功能、内窥镜、超声检查结果等这些所谓的客观测量,在临床应用和决定治疗决策方面,同样离不开临床医生的经验判断或解释。

1.3 医生完成的量表只能由医生完成,其内容多是与疾病密切相关的特异性指征,注重患者的形态结构和机能之间的联系。如 Ashworth 痉挛量表

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(No. 81001583); 国家高技术研究发展计划(863 计划)(No. 2012AA02A609); 国家科技支撑计划(No. 2013ba102b10s)

作者单位:1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所(北京 100700); 2. 中国中医科学院(北京 100700); 3. 中国中医科学院中国医史文献研究所(北京 100700); 4. 中国中医科学院广安门医院(北京 100053); 5. 美国加州大学洛杉矶分校东西医学中心(USA CA90024)

通讯作者:刘保延, Tel: (010) 64014411 - 2820, E-mail: liuby@ mail.cintcm.ac.cn

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 06. 0764

(Ashworth Spasticity Scale, ASS), 根据肌张力增高程度将痉挛分为不同级别, 依靠医生徒手操作进行观察判断; 欧洲卒中量表 (European Stroke Scale, ESS), 用于对大脑中动脉中风患者的疗效评价以及与其他患者的比较研究。还有一些量表, 由医生根据患者实际情况完成, 但完成人员不仅限于医生。如阿尔茨海默病评价量表 (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog)、精神病等级评价简表 (Brief Psychiatric Rating Scale)、消极症状评价量表 (Scale for Assessing Negative Symptoms)、世界卫生组织功能等级 (WHO Functional Class) 等。

资料还显示, 药物不良反应 (adverse reaction, AR)^[5]、不良事件 (adverse events, AE)^[6,7]、严重不良事件 (severe adverse events, SAE)^[8] 也应属于 CROs 的内容, 因为这些内容既是医生报告的, 又是来源于干预措施的结果。Basch E 等^[9] 利用美国国立癌症研究所制订的通用不良反应术语标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 比较医生报告和患者报告的不良反应在临床结局中的关系, 发现医生报告能够更好地预测临床不良事件, 患者报告更好地反映了患者日常的健康状态, 他们之间是互补的, 都为临床治疗提供了有意义的信息。Bilimoria KY 等^[10] 设计了一套网络系统, 用于追踪不良事件或未遂事件, 通过建立一种自动的确认事件的方法, 评价医生对不良事件的报告行为。

“CROs”顾名思义, 是来自医生的关于患者健康状况和治疗结果的报告, 是从医生的角度考察干预措施作用于人体的反应。“医生报告”的内容相当广泛, 而只有反映干预措施效果的信息才称为“结局”。对于干预措施的有效性和安全性的评价是 CROs 的主要内容。同时, 医生对于干预措施的满意度, 即干预措施与医生治疗的理想预期期间的比较, 也会影响医生的临床决策。所以, 笔者认为 CROs 包含有效性、安全性、满意度三大领域, 每个领域又有具体内容, 见图 1。

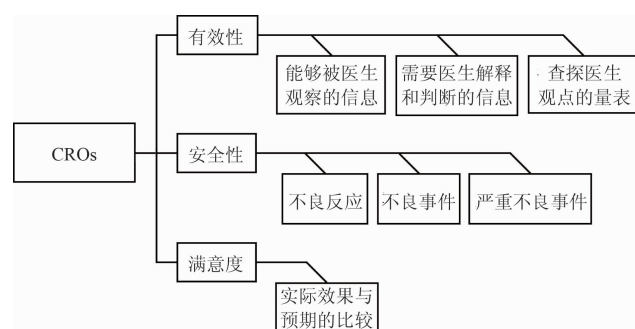


图 1 CROs 的内容

2 CROs 与其他结局的关系

CROs 是以医生为主导的, 部分内容要以生理报告结局为基础, 还有些内容与患者报告结局相互关联与影响。生理报告结局, 是通过实验室进行物理或化学检查来确定送检物质的内容、性质、浓度、数量等特性, 根据所获得的资料指导临床疾病诊断和治疗。生理报告是西医最常见的结局来源, 日常的化验检查都属于生理报告结局的内容。患者报告结局, 美国 FDA 将其定义为“直接来自患者的关于自身健康状况和治疗结果的报告”。临床上, PROs 既包括各种症状表现, 如疼痛、疲劳、活力等; 也包括躯体、精神和社会领域的功能和健康状态, 如健康相关生活质量 (health-related quality of life, HRQL); 还包括健康行为, 如药物依从性、烟草使用、参与体育锻炼等; 还体现在表达他们对各类健康保健形式的偏爱, 以及期望参与到哪些健康保健项目; 患者对治疗的满意度, 医疗氛围和谐, 医疗服务便利等也都包含在患者报告范围之内^[11]。

2.1 生理报告结局离不开医生的判断与解释生理报告结局可以作为临床上许多疾病的诊断和疗效评价的“金标准”, 虽然相对来讲比较客观, 但它只是根据患者局部表现反映治疗效果, 缺少对患者整体功能状态的评价。此外, 生理报告结局与患者体验有时也可能不同步^[12]。通常情况下, 生理报告结局需要医生主观判断结果的临床意义和价值, 同时, 这种判断并不是绝对的, 需要结合患者报告结局, 综合评估干预措施的效果, 不能仅凭生理报告结局的内容制定临床决策。

2.2 CROs 与患者报告结局常常不一致同一结局指标, 医生和患者对其临床意义理解上的差异, 可能导致二者报告的结局并不一致。比如“便秘”, 医生根据患者每周大便 <3 次作为评价依据; 而对于患者自身来讲, 虽然每周大便 <3 次但没有感觉到任何不适, 他们可能并不认为自己有“便秘”; 而有些患者, 超过 1 天才大便 1 次, 他们就可能认为自己便秘很严重了。医生根据既定标准对患者健康状态进行评价, 而每位患者对自身健康状态的体验可能各有不同。

CROs 和生理报告结局是既往临床试验中常用的测量终点。由于临床试验的终点取决于研究目的、临床意义和每一具体测量的重要性及彼此的关系, CROs 测量是否充分, 就要依赖于 CROs 在终点模型中的地位及与其他终点之间的关系。例如, 治疗目的是缓解患者的肢体痉挛, 医生徒手操作或仪器检查等 CROs 内容可以作为主要终点, 而患者获得的其他受益则可以作为次要终点; 如果治疗目的是消除感染, 生

理报告内容作为主要终点,辅助的相关症状和体征则作为次要终点。近年来,人们也逐渐发现临床医生不可能得到患者的所有信息,尤其对于慢性疾病,症状严重程度与患者感受没有逻辑相关性,症状缓解并不意味着患者感受会好,例如病情缠绵对患者的心理负担也会影响患者的整体健康状态。事实上,各类结局之间是密切关联的,临床试验的终点更应该为多种结局的综合评价。

3 CROs 量表的研究方法

由于医生可以观察的信息和需要医生解释的信息涉及到更为详细的医学分科,这部分研究已经非常深入。在此主要阐述量表作为 CROs 结局测量工具的研究情况。

3.1 测量学理论指导下的性能评价研究结局的测量需要在测量学理论的指导下,进行信度、效度和反应度的评价。Bohannon RW 等^[13]利用手工测试肘屈肌痉挛状态评价改良 Ashworth 量表的评判者间信度; Nasrallah H 等^[14]使用个体和社会功能量表(Personal and Social Performance Scale, PSP)评价稳定期精神分裂症患者的个体和社会功能失调测量的测量特征;Bardwell WA 等^[15]从疾病活动度、功能损伤、躯体损害三方面研制了医生用于评价类风湿性关节炎严重程度的简表(Rheumatoid Arthritis Severity Scale, RASS),并与患者完成的健康评估问卷(Health Assessment Questionnaire, HAQ)进行了比较;Banks JL 等^[16]通过文献回顾和综合分析,评价改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)在中风病的临床试验中应用的信度和效度,为临床决策者在治疗新发中风病方面提供有效的评价信息。

3.2 CROs 与患者报告结局的比较研究 CROs 与 PROs 的量表都是以测量学理论为基础,研究者也常常将二者进行比较。Cheville AL 等^[17]在对社区转移性乳腺癌患者的躯体功能进行观察性队列研究发现,患者报告侧重于患者完成某项功能活动的难度体验,医生则是注重观察患者做这项活动时是否需要帮助、动作的稳定性等。这反映了 PROs 和 CROs 的测量结构不同,医生报告在患者躯体功能方面具有更好的区分能力,推荐在类似研究和临床实践中要更重视 CROs。Chassany O 等^[18]考察了慢性静脉疾病、肠易激综合征和外周动脉闭塞性疾病在 PROs 和 CROs 方面的一致性,结果发现 PROs 和 CROs 在内容方面是不一致的,考虑到疾病的完整性,PROs 是非常有必要的。然而, Bardwell WA^[15]认为,有时候一些患者为了获得额外的医疗服务,会将他们的病情描

述得比实际情况严重;还有些患者不接受他们目前的健康状况或者为了取悦医生,往往会低估他们的症状。医生完成的测量虽然带有主观性,但相比患者报告,受个人情感状态或性格特点的影响的可能性要小得多。值得注意的是,医生管理与医生填写的量表是有区别的:HRQL 量表属于 PROs 测量量表,由医生完成的 HRQL 量表不同于医生管理的 PROs,前者需要医生的判断和解释,探查医生的观点;而后者涉及到记录的准确性,并不对患者的回答做出修改或纠正^[3]。

3.3 CROs 的临床应用研究对于医生观察和判断的信息,一直被广泛应用于医疗实践。医生完成的专用量表、HRQL 量表也在临床中大量使用,作为疗效评价的一个重要组成部分。Waters EB 等^[19]编写了由 8 个问题组成的问卷,用于医生评价急性淋巴性白血病患儿的健康状态;van den Boom LG 等^[20]以膝关节学会临床评分系统(Knee Society Clinical Rating System, KSS)作为 CROs 比较后十字韧带保留全膝关节置换术与后稳定型设计的全膝关节置换术的结局;Vermersh P 等^[21]使用 Karnofsky 得分作为医生描述患者临床状态的工具,评价那他珠单抗联合进行性多灶性白质脑病的临床结局。

4 CROs 在中医学的应用

中医诊治的基本原则是辨证论治,其实质是根据疾病病机在不同阶段的演变特点概括出不同的“证”加以论治,而不是始终用一方一法的治疗。而这种诊治特色,就蕴含着 CROs 在阶段性疗效评估和再次辨证论治过程中所发挥的作用。我们曾对中医古籍医籍中含有治疗效果评估的描述进行抽提整理,发现古代中医主要有两种疗效评价的方法^[22]:一种是通过治疗前后的证候表现进行对比评价疗效,另一种为医生根据病机变化判断疗效。治疗前后的证候表现主要是指疾病症状体征好转或加重,或是出现了治疗前没有的变证,这种方法可以评价中医药干预措施的短期疗效,也可以评价长期疗效。据病机变化判断疗效主要由中医医生围绕病机有针对性地对患者进行观察、询问和检查,从中捕捉患者服药后体现病机变化的症状或体征,以指导进一步治疗,这种方法主要是治疗过程中的阶段性评价,是前者的辅助和补充,更能体现中医辨证论治个体化治疗特点。临床上,这两种疗效评价的内容可能有重叠,常常结合运用。

以上两种疗效评价方法是中医学千百年来沿用的、共同的评价方法,保持着辨证论治个体化治疗的特点。既往对于这两种疗效评价方法的具体运用,一方面侧重于患者服药后自我感受和体验的主观判断,一方面很大

程度上依赖于中医医生的个人经验。目前,对于患者服药后的体验必受到西方学者的关注,提出了 PROs 的理念,形成了一套结果可信、方法实用并具有可操作性的量表测评方法。而针对以病机变化为依据的预见性评价方法,尚未受到足够的重视,也未用现代科学的方法加以研究。如何客观反映病机变化是中医辨证论治疗效评价体系的重要内容。

综上所述,CROs 已经被广泛地应用于临床实践。如何对医生从事医疗活动后所产生的、源于医生自身的报告结局进行检验和评价,是一项值得探索的课题。尤其是 CROs 与医生的临床经验具有一定的相关性,对其进行客观的评价,减少临床实践过程中产生的分歧,引导疾病向好的方向发展,都有重要的现实意义。目前,中医界对于 CROs 的研究工作尚处于起步阶段。保持中医自身评价特点的基础上,结合现代评价理念和方法,研究基于中医 CROs 的测评方法,对建立和完善符合中医自身发展规律的疗效评价体系有重要的现实意义和应用价值。

参 考 文 献

- [1] WHO. International clinical trials registry platform. Trial registration data sets [OL]. <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html>.
- [2] Acquadro C, Berzon R, Dubois D, et al. Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001 [J]. Value Health, 2003, 6(5): 522 - 531.
- [3] Wilke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in approved product labels [J]. Control Clin Trials, 2004, 25(6): 535 - 552.
- [4] Turk DC, Dworkin RH, Burke LB, et al. Developing patient-reported outcome measures for pain clinical trials: IMMPACT recommendations [J]. Pain, 2006, 125(3): 208 - 215.
- [5] Patten SB, Francis G, Metz LM, et al. The relationship between depression and interferon beta-1 α therapy in patients with multiple sclerosis [J]. Multiple Scler, 2005, 11(2): 175 - 181.
- [6] Weingart SN, Ship AN, Aronson MD. Confidential clinician-reported surveillance of adverse events among medical inpatients [J]. J Gen Intern Med,

2000, 15(7): 470 - 477.

- [7] Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey using the internet to assess drug safety worldwide [J]. Br J Ophthalmol, 2006, 90(11): 1344 - 1349.
- [8] Peinemann F, Grouven U, Bartel C, et al. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localized prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials [J]. Eur Urol, 2011, 60(5): 881 - 893.
- [9] Basch E, Jia X, Heller G, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(23): 1624 - 1632.
- [10] Bilimoria KY, Kmiecik TE, DaRosa DA, et al. Development of an online morbidity, mortality, and near-miss reporting system to identify patterns of adverse events in surgical patients [J]. Arch Surg, 2009, 144(4): 305 - 311.
- [11] Fung CH, Hays RD. Prospects and challenges in using patient-reported outcomes in clinical practice [J]. Qual Life Res, 2008, 17(10): 1297 - 1302.
- [12] Hahn EA, Cella D, Chassany O, et al. Precision of health-related quality-of-life data compared with other clinical measures [J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82(10): 1244 - 1254.
- [13] Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity [J]. Phys Ther, 1987, 67(2): 206 - 207.
- [14] Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the personal and social performance scale in patients with stable schizophrenia [J]. Psychiatry Res, 2008, 161(2): 213 - 214.
- [15] Bardwell WA, Nicassio PM, Weisman MH, et al. Rheumatoid arthritis severity scale: a brief, physician-completed scale not confounded by patient self-report of psychological functioning [J]. Rheumatology, 2002, 41(1): 38 - 45.
- [16] Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis [J]. Stroke, 2007, 38(3): 1091 - 1096.
- [17] Cheville AL, Basford JR, Troxel AB, et al. Performance of common clinician- and self-report measures in assessing the function of community-dwelling people with metastatic breast cancer

- [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2009, 90 (12): 2116-2124.
- [18] Chassany O, Le-Jeunne P, Duracinsky M, et al. Discrepancies between patient-reported outcomes and clinician-reported outcomes in chronic venous disease, irritable bowel syndrome, and peripheral arterial occlusive disease [J]. Value Health, 2006, 9(1): 39-46.
- [19] Waters EB, Wake MA, Hesketh KD, et al. Health-related quality of life of children with acute lymphoblastic leukaemia: comparisons and correlations between parent and clinician reports [J]. Int J Cancer, 2003, 103(4): 514-518.
- [20] Van den Boom LG, Brouwer R, van den Akker-Scheek I, et al. Retention of the posterior cruciate ligament versus the posterior stabilized design in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled clinical trial [J]. BMC Musculoskel-et Disord, 2009, 10: 119.
- [21] Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. Neurology, 2011, 76(20): 1697-1704.
- [22] 李君, 刘保延. 古代中医临床疗效评价方法研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(4): 383-385.
- (收稿: 2013-03-25 修回: 2014-03-20)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2014 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖; 2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2003—2012 年连续 10 年被评为“百种中国杰出学术期刊”; 3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助; 4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”。并被多种国内外知名检索系统收录, 如: 中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引 (MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM) 等; 为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 被编入《中文核心期刊要目总览》, 每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本, 月刊, 128 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 25.00 元/期。全年定价: 300.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370, 国内统一刊号: CN 11-2787/R, 国内邮发代号: 2-52, 国外代号: M640。国内外公开发售, 在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62874291; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: http://www.cjim.cn。