

· 理论探讨与文献研究 ·

慢性心力衰竭中医患者报告结局量表的研制思路探讨

邓佳妮¹, 黄尉威¹, 冼绍祥², 陈洁²

(1. 广州中医药大学, 广东广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510405)

摘要: 探讨研制慢性心力衰竭中医患者报告结局(PRO)量表的思路。认为慢性心力衰竭中医PRO量表的研制可依照成立工作小组、定义适用范围、构建理论框架、建立及筛选条目、评价量表科学性等基本步骤;以患者为中心,基于中医心力衰竭理论及临床特征,采用多种统计学方法结合临床实际对量表进行条目筛选和评价;引入计算机自适应系统(computerized adaptive testing, CAT)和最小临床重要性差值(the minimal clinically important difference, MCID)可提高慢性心力衰竭中医PRO量表的临床应用的实用性及可操作性。

关键词: 慢性心力衰竭中医患者报告结局(PRO)量表;计算机自适应系统(CAT);最小临床重要性差值(MCID);思路探讨
中图分类号: R256.2; R541.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-3213(2021)11-2521-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.11.039

Discussion on Developing Traditional Chinese Medicine Patient-reported Outcome Scale for Chronic Heart Failure

DENG Jia-Ni¹, HUANG Wei-Wei¹, XIAN Shao-Xiang², CHEN Jie²

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: The thoughts of developing the traditional Chinese medicine (TCM) patient-reported outcome (PRO) scale for chronic heart failure (CHF) were explored. It is suggested that the development of TCM PRO scale for CHF can be achieved by the basic procedures of setting up a working group, defining the scope of application, constructing a theoretical framework, establishing and screening out the items, and evaluating the scientific features of the scale. The screening and evaluation of the items can be realized by patient-oriented method, following the TCM theory of heart failure and clinical features, using a variety of statistical methods combined with clinical practice. The introduction of computerized adaptive testing (CAT) and the minimal clinically important difference (MCID) can improve the practicality and operability of the clinical application of the PRO scale in CHF.

Keywords: traditional Chinese medicine (TCM) patient-reported outcome (PRO) scale for chronic heart failure (CHF); computerized adaptive testing (CAT); minimal clinically important difference (MCID); thoughts discussion

慢性心力衰竭(简称慢性心衰)在我国是仅次于癌症之后的第二大常见死因^[1]。中医药治疗慢性心衰有多途径、多靶点、副作用小、受众广等优点^[2]。然而目前有关中医药治疗慢性心衰效果的评

价,仍缺乏统一、规范、客观的标准。患者报告结局(patient-reported outcome, PRO)量表是指患者报告的结局指标测评量表,是直接来自患者的关于自身健康状况的报告,不经过临床医生或其

收稿日期: 2021-03-05

作者简介: 邓佳妮(1994-),女,在读硕士研究生; E-mail: 401072970@qq.com

通讯作者: 陈洁,女,博士,副主任医师; E-mail: 2287550@qq.com

基金项目: 国家中医药管理局中医临床研究基地重点病种研究项目(编号: 2017YFC1700304)

他任何人的解释^[3]。PRO量表的多维度(生理、心理、社会)理念与中医的整体观念(人体自身、人与自然、人与社会)不谋而合。引入PRO可以更加客观、系统地评价中医药临床疗效,并突显中医药治疗慢性疾病的优势^[4]。现有广泛运用于心衰疗效评价的量表未能基于中医慢性心衰理论进行研制,突出中医特色的条目仍明显不足,未能反映中医药改善慢性心衰的优势及特色。本研究在阐明慢性心力衰竭中医PRO量表的研制思路的基础上,提出运用计算机自适应系统(computerized adaptive testing, CAT)、最小临床重要性差值(the minimal clinically important difference, MCID)等方法提高慢性心力衰竭中医PRO量表在临床应用的实用性、适用性及客观性,现阐释如下。

1 慢性心力衰竭中医PRO量表研制思路的基本步骤

慢性心力衰竭中医PRO量表研制可按照美国食品及药物管理局(FDA)规定的PRO量表的制作原则与流程^[5],研发具有中医特色的慢性心衰PRO量表,其步骤如下:

1.1 成立研究小组 参照国际量表研制模式和设计方法^[3],成立慢性心衰患者、中医心血管专家、中医心血管护士、统计学专家、量表专家组成的议题小组及核心小组。

1.2 定义量表的适用范围及性质 慢性心力衰竭中医PRO量表为特异性量表,适用于符合《美国纽约心脏病协会的慢性心力衰竭诊断标准》^[6]的慢性心衰患者,但需排除患有呼吸衰竭、肾功能衰竭、严重感染性疾病、精神障碍等疾病患者。

1.3 建立理论框架 根据国际量表研制规范,结合中医基础理论,前期需建立量表的理论框架。根据中医整体观,人是一个有机的整体,人与环境之间密切相关,“阴平阳秘”,“天人相应”,即为健康。它涵盖了世界卫生组织(WHO)的健康定义,即“健康不仅是没有疾病和虚弱,而且是身体、心理和社会上的完好状态”,这也是中医健康理论的基础和核心,其维度包括“形神统一”“七情相关”“天人合一”^[7]。基于以上有关健康的定义,提出慢性心力衰竭中医PRO量表也应包括“形神统一”“七情相关”“天人合一”3个维度,分别对应生理、心理、社会、治疗、独立性这5个

领域。生理领域的理论框架构建根据慢性心衰的病因病机。慢性心衰主要是由于外邪入侵、饮食偏嗜、情志所伤、先天不足、年老体衰等因素所致,久病则伤气,心气虚弱,气不行血,血不利则为水,瘀水互结,损及心阳、心阴,气血衰败,发展为心衰。心衰多为本虚标实之证,本虚为心气虚、心阳虚、心阴虚,标实为血瘀、水停、痰饮,虚实夹杂。心气虚是发病基础,气虚血瘀是基本病机,贯穿于心衰始终。心气的正常运行离不开肺之宣降,脾之统摄,肝之疏泄,肾之温养,故心衰的病变亦涉及肺、肝、脾、肾等脏腑^[8]。

1.4 建立条目池 条目池的建立需预先访谈至少20名慢性心衰患者以获取临床相关信息,再结合病例回顾性症候分析、查阅相关文献^[9]、参阅中医十问歌内容、参考其他生存质量量表(包括普适量表及特异性量表)等,形成条目池,并组织研究小组专家进行专项讨论及专家重要性评分^[10],根据评分结果初步筛选条目,形成初始量表。初始量表一般包括前言(说明进行该项研究的背景及意义,承诺保守患者个人隐私)、一般人口学特征资料、疾病诊断、量表条目4个部分。

1.5 文化适应性调查 选取慢性心衰患者对条目的内容进行咨询,删去患者无法理解、认为没有必要的条目,增加患者认为最想改善的症状及关心的问题,使条目能被不同文化程度的患者所理解,并且可适用于慢性心衰患者。

1.6 大规模临床调查及条目筛选 研究前招募调查人员,并进行统一的培训。根据条目数确定研究样本量^[11],严格根据量表的使用范围筛选患者,将收集的量表条目资料录入到数据系统,一般采用双人分别输入。调查资料可采用离散趋势分析、相关系数法、判别分析法、因子分析法、克朗巴赫系数法、专家重要性评分等统计方法进行分析,筛选出相关指标,经研究小组专家讨论后决定删除或保留,将剩余条目组成正式量表。

1.7 量表的科学性评价 量表的科学性评价包括信度考核、效度考核及可行性分析。(1)信度考核。信度分析指向量表的稳定性,包括内在信度与外在信度。信度涉及量表(问卷)测验结果的一致性和稳定性,其目的是控制和减少随机误差的产生^[12],包括重测信度、分半信度、内部一致性信

度等^[13]。(2)效度考核。效度是测量值与真实值接近的程度,在量表的考核中,它是指量表的测量结果与预期设计目标的契合程度。测验的效度越高,表示它所测量的结果越能代表所测行为的真实特征,包括内容效度、结构效度、标准效度等^[14]。内容效度指量表是否能够很好地反映所要测的内容,可通过大量查阅文献、分层访谈患者、总结及分析症状,以及组织相关领域专家进行讨论和深入反复的论证,保证量表内容效度。结构效度又称构想效度,是指量表研制所依据理论的程度,主要考核量表的项目设置是否符合理论构想。当拟合优度指数(CFI)大于0.9时,可以认为模型与数据是拟合的。标准效度也称准则关联效度(效标效度)、经验效度。效标效度是说明问卷得分与某种外部准则之间的关联程度,是衡量测验有效性的参照指标^[15]。可选择健康调查简表(SF-36)、明尼苏达慢性心衰量表作为标准参照,计算慢性心力衰竭中医PRO量表与SF-36、明尼苏达慢性心衰量表的相关系数。若 $P < 0.01$ 及相关系数 $r > 0.7$,则可以认为慢性心力衰竭中医PRO量表具有良好的标准效度。(3)可行性分析。可行性分析涉及量表接受率、回答时间、完成率3个指标。量表接受率是指量表被测定对象接受的情况,实际操作中以量表的回收率表示,通常要求达85%以上^[14]。回答时间是指量表的完成时间,一般控制在15 min之内。完成率是指量表被测定对象完成的比例,通常要求达90%。如果过低说明量表内容过于复杂,被测试对象难以理解作答。

2 慢性心力衰竭中医PRO量表研制注意事项

2.1 注重患者的全程参与

PRO量表基于患者不适为主要内容而建立,因此,研制过程中需注重患者的参与,并进行分层研究。条目池构建时需预先通过访谈患者来获得基本条目,再参考文献、病例回顾性症候分析结果、专家经验等补充条目。形成初始量表后,访谈患者进行文化适应性调查,提出条目的修改建议。在大规模临床调查中,调查员也要及时根据患者的反馈,不断修正量表存在的问题。在注重患者的全程参与前提下,为保证代表性及有效性,邀请患者参与条目池构建、文化适应性调查、大规模临床研究时,需考虑征集不同文化程度、年龄、性别、心功能

程度患者并进行分层研究。

2.2 理论框架的构建需基于中医心衰理论与临床

理论框架的构建是整个量表最关键的技术步骤。慢性心力衰竭中医PRO量表的特色在于基于中医理论及临床而构建。前期研究根据国际量表研制规范,结合中医基础理论,提出慢性心力衰竭中医PRO量表的3个维度,即“形神统一”“七情相关”“天人合一”,分别对应生理、心理、社会、治疗、独立性这5个领域。中医心衰的基本病机为气血阴阳虚衰,脏腑功能失调,心失所养,心血不运,血脉瘀阻。心衰虽病位在心,但实则与五脏皆相关:肺为气之主,气血亏虚,肺失肃降,则表现为气促、气短或者咳嗽;心血亏虚,脾阳不振,则水饮内停,表现为纳呆、口中黏腻等;肾为气之根,气血不足则肾蒸腾气化水液功能失常,表现为尿少、水肿、性欲低下等;心行血,肝藏血,心阳亏虚则心血瘀阻,肝失疏泄则藏血异常,血不上荣则可表现为乏力、面色苍白。若气血亏虚,运行不畅,则痰、瘀、饮等病理产物也必将随之而产生,故可表现为胸闷、眩晕、气促、水肿等。在慢性心力衰竭中医PRO量表构建中,以上病因病机及临床表现均应纳入,以体现中医的特色和优势。

2.3 多种统计学方法的结果需结合临床进行取舍

在量表研究中,运用了多种统计学方法进行分析,如条目筛选运用了离散趋势分析、相关系数法、判别分析法、因子分析、克朗巴赫系数法、专家重要性评分等。经不同的统计方法而筛选得到的指标可能会不一致,这时指标的筛选就不能仅仅依靠统计学判断,需要专家结合临床特点进行论证取舍。

3 提高慢性心力衰竭中医PRO量表研制实用性和可操作性的思路

3.1 引入最小临床重要性差值(MCID)研究慢性心力衰竭中医PRO量表

2018年版的《证候类中药新药临床研究技术指导原则》建议引入患者报告结局指标,将患者“自评”与医生“他评”相结合。目前开展的中医理论基础上的相关生活质量特色量表的研制数量逐年增加^[15]。在大部分慢性心衰临床研究中,PRO成为重要评价指标。然而判断是否有效则没有详细规定,一般通过是否有

统计学意义来判断,而样本量足够大时, P 值一般都会显示统计学意义^[16],这就涉及有统计学意义不一定代表有临床意义的问题。因此,慢性心力衰竭中医 PRO 量表研究中,除考虑研制符合中医临床特点、敏感突出中医疗效的 PRO 量表之外,还要探讨 PRO 量表评分改善多少才算有效,是否可基于 PRO 量表评分为预后及疗效评价寻找一个合适的指标。而最小临床重要性差值(the minimal clinically important difference, MCID)的引入可能为提高慢性心力衰竭中医 PRO 量表的实用性、适用性及客观性提供思路。MCID 首先由加拿大学者 Jaeschke R 定义为在不考虑副作用和成本的前提下,被患者认可的最小问卷维度得分的变化值^[17];之后, Meltzer E O 等学者定义 MCID 为患者认为重要的临床结果的最小的变化^[18]。目前对于计算 MCID 的最佳方法还未达到共识,主要的计算方法有锚定法、分布法、相应累计分布函数、多元线性回归、标准化平均差异、专家调查法(即德尔菲法)、文献分析法等,最常用的方法则有锚定法、分布法、德尔菲法^[18-20]。每种方法都有其优点及缺陷,目前比较理想的方法是将两种方法结合使用。MCID 在临床研究及医药研究中运用较广,临床研究人员可依此确定样本量,制药公司可据此解释试验结果,临床医生也可凭此指导临床诊疗^[21]。将 MCID 引入慢性心力衰竭中医 PRO 量表研究可让研究者或医生更容易判断研究结果的意义和干预措施的效果,完善疗效的评价体系^[22]。

3.2 引入计算机自适应测试(CAT)优化慢性心力衰竭中医 PRO 量表

计算机自适应测验(computerized adaptive testing, CAT)又称计算机自适应测试、计算机自适应考试,是一种适应被试者能力的测试。CAT 以项目反应理论(item response theory, IRT)为核心和指导,通过精心设计的计算机系统,依据被试者上一道题目的答题情况,主动适应被试者的能力水平,有针对性地、适应性地给出下一道题,直至能够精确地估算出被试者的能力水平或潜在特质的一种方法^[23]。在 PRO 量表应用方面,采用 CAT 能提高检测患者之间的 MCID^[24],缩短评估时间,减轻患者及医护人员负担,同时又可保留临床患者报告结局的准确性^[25],提供个性化及可行性较高的反馈^[26]。美国国立卫生研究院(NIH)研发的患者报告结局测量信息

系统(patient-reported outcomes measurement information system, PROMIS)的计算机自适应测验工具^[27],可适用于普通人群和不同病种的患者自我报告医疗结局,目前已被多个国家的医疗机构引进和应用^[28],其可行性也在广泛的实践中被证实^[29-31]。CAT 的引入,可使测试者在更少的施测时间及使用更少的施测条目情况下,实现更精准、更敏感的测量,有利于对患者的治疗结局实现标准化、常规化和个性化的监测。患者可以在医院或家中利用电子界面完成作答并得到及时的反馈,患者报告结局的数据也会被流线化地储存和管理^[32]。采用 CAT 后,可为不同病情、不同性别、不同年龄、不同文化程度慢性心衰患者,个体化地提供少而精要的条目,以进行全面的评估,从而有利于慢性心力衰竭中医 PRO 量表的优化。

综上,按照美国食品及药物管理局(FDA)规定的 PRO 量表制作原则与流程,从患者角度出发,根据中医对于慢性心衰病因病机及证候规律的认识,编制简明扼要、实用性及可操作性较强并具有较好的信度、效度和反应度的慢性心力衰竭中医 PRO 量表,可为中医临床医生及研究者在评价中医药治疗慢性心衰临床疗效方面提供客观化、标准化的测量工具。而 MCID、CAT 方法的引入,将提高其临床实用性及可操作性。

参考文献:

- [1] HUANG J, YIN H, ZHANG M, et al. Understanding the economic burden of heart failure in China: impact on disease management and resource utilization [J]. *J Med Econ*, 2017, 20(5): 549-553.
- [2] 卢健棋, 李苏依, 卢俊桑, 等. 中医药治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(12): 145-148.
- [3] Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2006, 4: 79.
- [4] 武志娟, 刘瑞芬, 师伟. 将 PRO 引入中医临床疗效评价初探 [J]. *江苏中医药*, 2016, 48(3): 73-75.
- [5] FEHNEL S, DEMURO C, MCLEOD L, et al. US FDA patient-reported outcome guidance: great expectations and unintended consequences [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2013, 13(4): 441-446.
- [6] VAN DER MEER P, GAGGIN H K, DEC G W. ACC/AHA versus ESC guidelines on heart failure: JACC guideline comparison [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(21): 2756-2768.
- [7] 刘凤斌, 王维琼. 中医脾胃系疾病 PRO 量表理论结构模型的构

- 建思路[J].广州中医药大学学报,2008,25(1):12-14.
- [8] 王萍,林碧秀,谭露,等.中医辨证治疗慢性心力衰竭研究进展[J].山西中医,2020,36(10):60-62.
- [9] 刘宏潇,姜泉,刘保延,等.基于类风湿关节炎患者报告的临床结局测量量表的初步构建[J].中医杂志,2009,50(6):503-506.
- [10] JORM A F. Using the Delphi expert consensus method in mental health research [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2015, 49(10): 887-897.
- [11] 姚静慧,余小萍.慢性咳嗽中医PRO量表的研制与条目筛选[J].中医药导报,2018,24(10):23-27.
- [12] PATRICK D L, BURKE L B, GWALTNEY C J, et al. Content validity-establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for medical product evaluation: ISPOR PRO good research practices task force report: part 1. Eliciting concepts for a new PRO instrument [J]. Value Health, 2011, 14(8): 967-977.
- [13] 刘佳文.不稳定心绞痛PRO量表的研制与MCID的估计及应用[D].太原:山西医科大学,2019.
- [14] 刘凤斌,方积乾.医学教育与生存质量[J].现代康复,2000,4(8):1149.
- [15] 于长禾,孙亚男,何丽云,等.中医普适性生活质量量表的系统评价[J].中华中医药杂志,2016,31(2):432-437.
- [16] BERNSTEIN J A, MAUGER D T. The minimally clinically important difference (MCID): what difference does it make? [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2016, 4(4): 689-690.
- [17] JAESCHKE R, SINGER J, GUYATT G H. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference [J]. Control Clin Trials, 1989, 10(4): 407-415.
- [18] MELTZER E O, WALLACE D, DYKEWICZ M, et al. Minimal clinically important difference (MCID) in allergic rhinitis: agency for healthcare research and quality or anchor-based thresholds? [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2016, 4(4): 682-688.
- [19] 薛红红,杨铮,万崇华,等.基于量表得分的最小临床重要性差值(MCID)制定方法[J].中国卫生统计,2019,36(3):436-440.
- [20] CROSBY R D, KOLOTKIN R L, WILLIAMS G R. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life [J]. J Clin Epidemiol, 2003, 56(5): 395-407.
- [21] KIRWAN J R. Minimum clinically important difference: the crock of gold at the end of the rainbow? [J]. J Rheumatol, 2001, 28(2): 439-444.
- [22] 杨铮.癌症患者生命质量测定量表共性模块(V2.0)研制及最小临床有意义差异制定[D].广州:南方医科大学,2015.
- [23] 蔡艳,苗莹,涂冬波.多级评分的认知诊断计算机化适应测验[J].心理学报,2016,48(10):1338-1346.
- [24] GIBBONS R D, WEISS D J, FRANK E, et al. Computerized adaptive diagnosis and testing of mental health disorders [J]. Annu Rev Clin Psychol, 2016, 12: 83-104.
- [25] GEERARDS D, KLASSEN A F, HOOGBERGEN M M, et al. Streamlining the assessment of patient-reported outcomes in weight loss and body contouring patients: applying computerized adaptive testing to the BODY-Q [J]. Plast Reconstr Surg, 2019, 143(5): 946e-955e.
- [26] HARRISON C, LOE B S, LIS P, et al. Maximizing the potential of patient-reported assessments by using the open-source concerto platform with computerized adaptive testing and machine learning [J]. J Med Internet Res, 2020, 22(10): e20950.
- [27] GRUBER-BALDINI A L, VELOZO C, ROMERO S, et al. Validation of the PROMIS® measures of self-efficacy for managing chronic conditions [J]. Qual Life Res, 2017, 26(7): 1915-1924.
- [28] KADRI O, JILDEH T R, MELDAU J E, et al. How long does it take for patients to complete PROMIS scores: an assessment of PROMIS CAT questionnaires administered at an ambulatory sports medicine clinic [J]. Orthop J Sports Med, 2018, 6(8): 2325967118791180.
- [29] LAPIN B, DAVIN S, STILPHEN M, et al. Validation of PROMIS CATs and PROMIS global health in an interdisciplinary pain program for patients with chronic low back pain [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2020, 45(4): E227-E235.
- [30] KOLLMORGEN R C, HUTYRA C A, GREEN C, et al. Relationship between PROMIS computer adaptive tests and legacy hip measures among patients presenting to a tertiary care hip preservation center [J]. Am J Sports Med, 2019, 47(4): 876-884.
- [31] BERNSTEIN D N, FRANOVIC S, SMITH D G, et al. Pediatric PROMIS computer adaptive tests are highly correlated with adult PROMIS computer adaptive tests in pediatric sports medicine patients [J]. Am J Sports Med, 2020, 48(14): 3620-3625.
- [32] 黄跃师,张雯,杨瑒,等.基于项目反应理论的计算机自适应测试系统在医护领域的应用思考[J].护士进修杂志,2020,35(1):34-38.

【责任编辑:贺小英】