

脱疽病患者报告的结局指标在疗效评价体系中的应用

余威 庞鹤 金潇 张凡帆

【摘要】 脱疽病是中医外科常见疾病,为慢性病程,发病后严重影响患者的生活质量、心理状态,中医治疗脱疽病的临床疗效满意,但尚缺乏高质量的临床研究报道。患者报告的结局(patient reported outcomes,PRO)是疗效评价的重要内容之一,在脱疽病的临床研究中广泛使用。本文通过对脱疽病临床研究文献中PRO指标进行分析,了解所用指标的敏感性、特异性、可行性。PRO指标与医生报告指标、实验室指标等其他结局指标互相补充,构成目前临床研究常见的疗效评价体系,在证候疗效评价体系中使用仍在初步探索阶段。脱疽病PRO指标是疗效评价的主要指标之一,目前在PRO指标选择、表达方式、使用等方面有待完善,以适应疾病的特点与不同观察目的的需要。以现有疗效评价体系为基础,进一步规范化研究,以期建立客观的脱疽病的疗效评价体系,提高中医临床研究质量,推动中医客观化发展。

【关键词】 脱疽病; 患者报告结局; 疗效评价; 文献分析

【中图分类号】 R261 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.07.020

基金项目:北京中医药大学2013年自主课题(2013JYBZZJS175)

作者单位:100029 北京中医药大学[余威(博士研究生)];北京中医药大学东方医院外四科(庞鹤、金潇、张凡帆)

作者简介:余威(1988-),女,2013级在读博士研究生。研究方向:中医外科学。E-mail:bmwanmvv@163.com

通讯作者:张凡帆(1984-),女,博士,主治医师。研究方向:中医治疗周围血管疾病。E-mail:fanfandoc@163.com

脱疽病是中医外科病名,多发于四肢末端,初起患肢发凉、麻木,可伴有间歇性跛行,继则疼痛加重,严重时趾节坏疽脱落,影响患者的生活质量。患者报告的结局(patient reported outcomes,PRO)是患者对自身症状、功能状态等的评价^[1],与医生报告的结局、检查报告的结局、照顾者报告的结局一同,是评估治疗效果的重要组成部分^[2]。目前脱疽病临床观察研究中PRO指标应用广泛,但选取随意、测评方法不统一。临床研究文献中疗效评价指标的应用分析是疗

效评价研究的基础,以掌握脱疽病 PRO 指标应用现状及疾病诊疗特点,有助于规范脱疽病的疗效评价。本文通过对临床观察类文献中使用的指标进行提取与分析,了解 PRO 指标在疗效评价体系中的使用情况。

1 基于文献的脱疽病患者报告结局指标研究

1.1 文献检索

检索中国知网、维普中文科技期刊数据库和万方医学网的期刊全文数据库,2009 年至 2013 年脱疽病临床疗效观察的期刊文献。脱疽病临床上常见于动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO)、血栓闭塞性脉管炎(thromboangiitis obliterans, TAO)和糖尿病足(diabetic foot, DF)患者,所以文献检索以这三个病种为主,提高可操作性。首先以“动脉硬化闭塞症”“血栓闭塞性管炎”“糖尿病足”或“脱疽”为检索词进行首次检索。将检索到的文献去除相同文献,阅读摘要、全文进行人工筛选。

纳入标准:公开发表的以下肢动脉硬化闭塞症、血栓闭塞性脉管炎、糖尿病足或脱疽为研究对象的文献;以临床研究类文章为主要纳入范围,包括中医及西医治疗方法的研究,个人经验报道或个案报道须有反映治疗效果的观察指标。

排除标准:基础实验性研究报道;在治疗前后仅以单一症状、体征为观察指标的研究;虽为疗效观察研究,但报道内容不涉及疗效指标的文献;以介绍护理经验为主要内容的文章;重复发表的文献保留其中一篇。

1.2 数据提取

1.2.1 提取信息 记录文献篇名、发表年份、观察对象、试验组样本量、治疗方法、观察时间、观察指标。其中观察指标是患者可以进行自评的指标,以症状指标为主,同时记录患者较关注的简单体征指标,如肤温、肤色、溃疡面积等,不包括专业性较强的体格检查指标和实验室检查指标,如舌象脉象、纤维蛋白原含量、踝肱指数等。

通过对文献的预处理,对文献中近义、多义的观察指标名称进行规范。“发凉、凉感、冷感”统一为“冷感”,“畏寒、怕冷”统一为“怕冷”,“酸胀、肿胀、沉胀”统一为“酸胀”,“红肿”记录为“皮色变化、水肿”两个指标。“静息痛”和“间歇性跛行”都是下肢疼痛的相关表现,但是各文献中的表达不同,而静息痛和间歇性跛行是脱疽病的两个特征性临床症状,故以原文献中的表述为准,对于“针刺样疼痛”“压痛”“灼痛”等具体疼痛性质,则不分项统计,统一记录为“疼痛”。“感觉异常”临床上包括感觉减退和感觉敏感的症状,如套袜感、麻木、烧灼感、蚁行感、皮肤瘙痒等患者可描述出的症状,部分文献未明确交待“感觉异常”“感觉减退”的内容,则按原文献表达记录。通过以上原则来规范临床描述,方便统计。

1.2.2 数据处理方法 采用 EpiData 3.1 软件建立数据库,由两人分别独立进行数据录入,数据录入后进行二次检验,

再由另外两人分别进行修改,直至两个数据库完全吻合。导入数据至 SPSS 17.0 软件,进行统计分析。

以数据库为原始资料,统计指标出现频次,分析各指标的出现频次的百分比,从总出现频次、不同观察周期文献中的出现频次两个方面对 PRO 指标调查数据进行归纳总结。

1.3 结果

经过计算机检索与人工阅读筛选,最终纳入文献 410 篇,其中 ASO 文献 150 篇,DF 文献 150 篇,TAO 文献 104 篇,脱疽病文献 6 篇。

1.3.1 患者报告的结局指标的分布情况 收集纳入文献使用的 PRO 指标 40 个,临床最关注的指标是疼痛、间歇性跛行和溃疡大小,所占百分比比较大。各指标的出现频次及其占总频次的百分比。见表 1。

1.3.2 不同观察时间选取的指标分布情况 在所纳入的文献中,观察周期为 1 个月以内的有 146 篇,观察周期为 1 个月至 6 个月的有 166 篇,观察随访半年以上的 24 篇,另 74 篇未明确交待观察时间。不同观察周期的文献中主要指标(百分比大于等于 1%)的使用情况。见表 2。

2 脱疽病患者报告结局指标的选择与使用

2.1 从敏感性与特异性角度选择

作为疗效评价指标的 PRO,要求能有效地对所研究疾病进行评估,即敏感度和特异度^[3],但单一的评价指标是不够全面的^[4]。敏感性指对患者感受的变化如实反应,而不会出现测量遗漏的情况。特异性是所测疾病特有的变化指标,能够区分出所需测量的内容与非所测内容。

本次文献分析结果显示,常用的脱疽病的 PRO 指标有下肢疼痛、间歇性跛行、溃疡等,均是评价脱疽病疗效敏感性较好的指标,这与临床实践相符合。但是如下肢抽搐等临床常见且见效快的症状指标,却少有关注,有的文献仅以单一症状为评价指标,如疼痛、溃疡面积,提示指标选择欠全面,影响评价指标的敏感性。

少数研究关注了患者生活质量、心理改变,使用 SF-36 生活质量量表或疾病专用量表进行评估^[5],生活质量与心理健康指标是 PRO 的重要内容之一,目前有待提高临床观察的重视。

2.2 从可操作性角度选择

PRO 指标是由患者进行评价,故指标应是多数患者易于理解、平时关注较多的症状或简单体征,如下肢疼痛、麻木、肤温异常等,而不是复杂的查体结果,如肢体抬高试验,也不是检查结果,如血脂水平、踝肱比值等。另一方面,指标的用词及表达方式应通俗易懂,如“间歇性跛行”不适合做患者报告使用,而转化为“下肢发酸感出现的行走距离”则更易被患者接受。此次文献分析发现,可用于 PRO 的指标在脱疽病的临床观察中使用广泛,但少有文献提及结局资料报告者的限定情况,故而在表达方式上并没有相应的要求。

表 1 患者报告的结局指标的使用频次

指标名称	出现频次	百分比(%)	指标名称	出现频次	百分比(%)
下肢疼痛	309	16.78	溃疡面积、深度	218	11.84
间歇性跛行	196	10.65	下肢麻木	156	8.47
下肢皮色改变	139	7.55	下肢静息痛	133	7.22
下肢冷感	122	6.63	下肢皮温改变	122	6.63
下肢动脉搏动	78	4.24	溃疡新鲜肉芽量	46	2.50
对患者生活的影响	43	2.34	溃疡脓液量	42	2.28
下肢坏疽范围	39	2.12	下肢烧灼感	30	1.63
全身或下肢乏力	20	1.09	下肢酸胀	19	1.03
下肢水肿	17	0.92	下肢怕冷	16	0.87
溃疡腐肉量	12	0.65	患者精神状态	10	0.54
感觉减退	9	0.49	睡眠的影响	8	0.43
溃疡愈合时间	7	0.38	溃疡脓液异味	5	0.27
食欲减退	5	0.27	感觉异常	5	0.27
溃疡触痛	4	0.22	溃疡脓液颜色	4	0.22
蚁行感	4	0.22	汗出异常	3	0.16
口渴	3	0.16	心悸胸闷	3	0.16
下肢皮肤干燥	3	0.16	排便困难	3	0.16
小腿汗毛脱落	2	0.11	下肢抽搐	2	0.11
趾甲增厚	1	0.05	下肢肌肉萎缩	1	0.05
套袜感	1	0.05	皮肤瘙痒	1	0.05
			合计	1841	100.00

表 2 不同观察周期的文献使用主要指标(百分比大于等于 1%)

1 个月			1~6 个月			6 个月以上		
指标名称	频次	百分比(%)	指标名称	频次	百分比(%)	指标名称	频次	百分比(%)
下肢疼痛	110	18.43	下肢疼痛	141	17.89	下肢疼痛	19	16.96
下肢麻木	71	11.89	溃疡面积、深度	91	11.55	溃疡面积、深度	16	14.29
间歇性跛行	63	10.55	间歇性跛行	88	11.17	下肢静息痛	14	12.50
溃疡面积、深度	59	9.88	下肢皮色改变	68	8.63	间歇性跛行	13	11.61
下肢冷感	44	7.37	下肢麻木	62	7.87	下肢皮色改变	9	8.04
下肢皮温改变	42	7.04	下肢静息痛	60	7.61	下肢冷感	7	6.25
下肢皮色改变	41	6.87	下肢冷感	56	7.11	下肢动脉搏动	7	6.25
下肢静息痛	39	6.53	下肢皮温改变	54	6.85	下肢麻木	5	4.46
下肢动脉搏动	31	5.19	下肢动脉搏动	30	3.81	下肢坏疽范围	5	4.46
下肢烧灼感	16	2.68	对患者生活的影响	21	2.66	下肢皮温改变	4	3.57
全身或下肢乏力	10	1.68	下肢坏疽范围	20	2.54	溃疡新鲜肉芽量	2	1.79
对患者生活的影响	10	1.68	溃疡新鲜肉芽量	12	1.52	溃疡脓液量	2	1.79
溃疡新鲜肉芽量	9	1.51	溃疡脓液量	11	1.40	患者精神状态	2	1.79
溃疡脓液量	9	1.51	下肢烧灼感	8	1.02	对患者生活的影响	2	1.79
下肢酸胀	7	1.17						
下肢坏疽范围	7	1.17						

2.3 不同观察周期的指标选择

在临床观察中,治疗周期不同时,观察指标也会有所不同。对不同观察周期的指标分析结果显示,随观察周期的延长,下肢静息痛、坏疽范围的使用频率逐渐升高。当病情发

展至后期阶段(Fontaine III、IV期)时,治疗周期相对较长,症状缓解的观察时间更长。脱疽病程慢,疾病的治疗是一个长期过程,目前的临床观察更多是关注治疗近期的干预效果,而远期观察不多,应增加疾病远期预后的可靠结论,筛选

临床远期治疗效果的观察指标也很重要。

2.4 疗效评价体系与患者报告的结局指标

疗效评价是临床决策的重要依据,现代医学模式下的疗效评价体系包括多个方面,如患者症状和体征评价、实验室及其他检查结果评价、安全性评价、卫生经济学评价等。根据评价资料的报告者的不同,可将资料分为临床医务人员报告结局、生理报告结局、患者报告结局(PRO)和照顾者报告结局。四者的报告内容有相关性又有区别,临床医务人员报告的结局是医务人员对疾病的观察内容或检查报告,生理报告的结局如实验室检查,多可用量化的方式进行评估,照顾者报告的结局是照顾者观察到的患者生活质量内容,PRO是患者对自身感受的描述,尤其评价患者自我感受的症状指标时,患者是唯一可真实描述自身感受的报告。

选取疗效观察指标时,可随疾病特点和观察目的的变化而改变。例如,头痛病是患者的主观感受更多的疾病,PRO更为重要,而评价高脂血症的治疗,生理报告结局或医务人员报告结局更加可靠,如心脑血管事件发生率、血清血脂水平等。而不同治疗目的所选择的观察结局也可能不同,如下肢动脉狭窄性疾病患者,药物治疗常观察患者跛行距离的改变,而介入治疗通常将血管通畅率作为主要指标进行评估。治疗性临床观察的结果分析,可以用多种形式表示,如有效率、复发率、病死率等^[6]。脱疽病常用的观察结果是有效率、截肢率,或是介入术后的支架通畅率等。在多数所纳入文献中,PRO指标是有效率计算的主要组成部分,包括症状指标、体征指标,部分疗效评价结合了实验室检查或超声检查等数据,通过尼莫地平法得出改善程度的数值^[7],或是其他自拟有效标准^[8]。PRO指标主观因素明显,量化评价有利于疗效评价的统计与比较。因此,疗效评价体系中的各类结局互相配合,互相补充,以此得到客观真实的疗效评价结论。

2.5 患者报告结局与证候疗效评价

PRO的概念是在生活质量研究中发展而来的,关注的是患者在医疗活动中的生理、心理、社会各方面的变化,是疗效评价中不可缺少的部分,也是其他三类报告者不能替代的结局类型。同时,中医的治疗更多地关注患者主诉不改变,PRO与中医治疗关注患者不适主诉的疗效评价思路一致,是中医药疗效评估有力的依据^[9]。

辨证论治是中医治疗的特点,证候的疗效评价应是中医药疗效评价的重要内容之一,并已有研究^[10-11]对证候疗效评价思路与方法进行探索。证候疗效评价需要对证候的诊断、演变与转归有深刻的认识,目前的中医药临床研究及疗效评价方法研究大多采用病证结合的模式,增加了概括、提取出全面且准确的证候疗效评价指标的难度。证候疗效评价方法研究还未成熟,尚没有形成共识,常用的证候疗效评价方法是对证候相关症状进行积分后再比较。在所纳入文献中,少数文献探索了多样的疗效评价方法,如使用了辨证分型相关的指标^[12-14],其中PRO指标是评价主要内容之一,多采用尼莫地平法评分,体现了中医的辨证论治特点,是脱疽病证候疗效评价方法的探索。

3 研究展望

疗效评价体系的建立常通过指标体系建立、评价方法、评价工具的建立与应用几步骤完成,因此指标体系的建立是疗效评价体系的基础。脱疽病的PRO指标在疗效评价中应用广泛,但是使用规范性有待提高,一方面,疗效评价指标的规范可以提高文献质量,另一方面,PRO指标的规范可提高疗效评价的客观性。目前脱疽病临床观察文献使用的PRO指标仍较局限,选取随意,一定程度上降低了结果的客观性。PRO指标的规范需经系统的研究,今后的研究工作,可以结合文献整理的结果,进一步进行患者访谈、专家咨询,分析提取脱疽病的PRO疗效评价指标,结合医生报告的结局、实验室报告结局等指标,建立客观的脱疽病的疗效评价体系,提高中医临床研究质量,推动中医客观化发展。

参 考 文 献

- [1] Nick Black. Patient reported outcome measures could help transform healthcare[J]. BMJ, 2013, 346: 167-171.
- [2] 李建生,余学庆. 病证结合模式下疗效评价指标体系建立和思考[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 1666-1670.
- [3] Gorecki C, Nixon J, Lamping DL, Alavi Y, Brown JM, et al. Patient-reported outcome measures for chronic wounds with particular reference to pressure ulcer research: a systematic review[J]. Int J Nurs Stud, 2014, 51(1): 157-165.
- [4] 刘建平. 循证中医药临床研究方法[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 158.
- [5] 帅记焱,徐江祥,黄小红,等. 糖尿病足综合康复治疗临床疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(2): 125-128.
- [6] 李立明. 临床流行病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 147.
- [7] 成海生,刘明跃,王超. 化瘀通络法联合前列地尔治疗下肢动脉硬化闭塞症临床观察[J]. 北京中医药, 2012, 31(11): 818-820.
- [8] 付国宝,朱其恩. 温阳益气活血通络法治疗下肢动脉硬化性闭塞症临床观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(9): 1581-1582.
- [9] 王玉贤,危剑安,宋春鑫. 我国中医药疗效评价标准化研究现状[J]. 北京中医药, 2010, 29(7): 559-562.
- [10] 姜承贤. 利用德尔菲法确立血瘀证证候诊断与疗效评价标准的研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2012.
- [11] 何庆勇,王阶,姚魁武,等. 以证候要素为内容的冠心病心绞痛中医疗效评价体系研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3809-3816.
- [12] 周小琳. 益气化瘀通痹方治疗糖尿病周围神经病变-气阴两虚夹瘀型[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(7): 1297-1298.
- [13] 高志生,王旭. 柔肝息风通络汤干预糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(9): 998-1000.
- [14] 季聚良,陈大舜. 滋阴益气活血熄风通络法治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(11): 1929-1931.

(收稿日期: 2016-03-31)

(本文编辑: 禹佳)