

• 标准与规范 •

骨与关节退行性疾病中医临床研究质量控制*

魏戌,尹逊路,朱立国,高景华,于杰,杨克新,冯敏山,银河,唐彬,孙凯

中国中医科学院望京医院/北京市中西医结合骨伤研究所/中医正骨技术北京市重点实验室,北京 100102

摘要:在骨与关节退行性疾病中医临床研究中,访视时点多与随访时间长、技能型操作技术的统一实施、主观测量指标评价的客观化、影像学指标测量的精确性是质量控制面临的主要挑战。针对实际问题,成立专家指导与质量控制小组、建立操作技术培训与考核程序、形成主观数据采集标准、规范影像学数据测量流程是质量控制环节的重要保障。在实施与效果评价方面,结合实践经验做好二级监督是保证研究质量最有效的方法。制定针对不同病种个性化的质量控制方案,探索并形成一套完整的、符合中医骨伤科的多中心临床研究质量控制模式,以期为今后中医骨伤科临床科研国际化、科学化管理提供借鉴。

关键词:骨与关节退行性疾病;质量控制;中医骨伤科;多中心临床试验

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.05.212

中图分类号: R274 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2021)05-0998-04

Quality Control of Clinical Research of Chinese Medicine for Degenerative Diseases of Bone and Joint

WEI Xu, YIN Xunlu, ZHU Ligu, GAO Jinghua, YU Jie, YANG Kexin, FENG Minshan, YIN He, TANG Bin, SUN Kai

Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences/Institute of Orthopaedics of Beijing Integrative Medicine/
Beijing Key Laboratory of Palasy Technology, Beijing China 100102

Abstract: Chinese medicine clinical research of bone and joint degenerative diseases, the main challenges of quality control are more visit time and long follow-up time, the unified implementation of skill based operation technology, the objectivity of subjective measurement index evaluation, and the accuracy of imaging index measurement. In view of the actual problems, the establishment of expert guidance and quality control group, the establishment of operation technology training and assessment procedures, the formation of subjective data acquisition standards, and the standardization of imaging data measurement process are the important guarantee of quality control. In the aspect of implementation and effect evaluation, it is the most effective method to do the second level supervision with practical experience. To develop personalized quality control plan for different diseases, explore and form a complete and multi center clinical research quality control mode which is in line with the department of orthopedic of Chinese medicine, in order to provide reference for the internationalization and scientific management of clinical research in orthopedic department of Chinese medicine.

Key words: bone and joint degenerative diseases; quality control; orthopedics and traumatology of Chinese medicine; multicenter clinical trial

骨与关节退行性疾病是以脊柱与关节退行性病

变为代表的一类疾病,常见病种包括颈椎病、肩关节周围炎、腰椎间盘突出症、退行性腰椎滑脱症、腰椎管狭窄症、髌骨关节炎、膝骨关节炎等。目前,该类疾病既是骨科领域国内外研究的热点,也是中医药临床治疗的优势病种^[1-3]。近年来,中国中医科学院望京医院联合国内优势资源团队,围绕该类疾病开展了一系列多中心临床研究工作^[4-10]。其中,质量控制作为临床研究课题设计与实施的关键环节,

* 基金项目: 国家科技部“十二五”科技支撑计划项目(2014BAI08B06); 国家中医药管理局中医药行业专项项目(201107004, 201407001-11); 中华中医药学会(2017-2019年度)青年人才托举工程项目(CACM-2017-QNRC2-A03); 中国中医科学院“十三五”重点领域科研项目(ZZ10-015, ZZ10-022)

可有效减少偏倚风险、保证研究结果的真实可靠^[11]。鉴于此,研究团队针对此类疾病临床研究的特点制定了相关质量控制方案,经过专家论证、现场实施、实施效果评价等阶段,有效保证了课题的顺利实施及研究质量。本文主要探讨多中心临床试验质量控制的实施要点,为中医骨伤科临床研究提供借鉴和参考。

1 骨与关节退行性疾病中医临床研究质量控制的挑战

首先,骨与关节退行性疾病属于骨科慢性疾病,具有发病率高、复发率高、生活质量低等特点,主要有中药治疗、中医手法、针灸、功能锻炼等干预措施。考虑到该类疾病症状变化是一个渐变且反复的过程,因此在临床研究时设立访视次数相对较多,部分疾病研究周期较长,故在治疗结束后通常进行多次、长期随访。对于访视与随访次数较多的临床研究项目,如何保证临床数据的完整性、真实性以及受试者、研究者的依从性,是质量控制的首要工作。

第二,部分中医非药物干预措施属于技能型操作技术,临床医师的经验与技能与治疗效果紧密相关,某些技术操作不当甚至会产生严重不良反应,如中医手法、针刺治疗^[12-13]。在质量控制时,不仅要进行严格的培训与考核,而且应关注不同研究者操作的实施情况,如何保证各中心研究者在“同质”的水平下开展治疗与临床评价是验证中医药干预措施疗效的关键。

第三,大多数骨与关节退行性疾病可选择非手术治疗,具有严格手术适应证的患者建议首选手术治疗^[14-15]。与重大心脑血管疾病的结局事件不同,骨退变疾病一般缺乏像“死亡”“残疾”等硬结局指标,临床疗效评价指标以主观疗效指标为主,如症状改善。该类症状程度的变化难以进行定量评价,一般以定性评价为主;为系统、规范、相对客观评价该类指标,增强研究的可信度,临床多采用量表形式半定量研究症状的变化程度。以颈椎病最常见的类型——神经根型颈椎病为例,北美脊柱外科协会推荐颈椎功能障碍指数(neck disability index, NDI)量表、生活质量量表、视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS)作为其评价指标^[16]。在访视与随访过程中,如何保证主观评价指标相对客观化,是研究结果能否受到公认的重要环节。

第四,骨与关节退行性疾病多有骨、关节及周围软组织的异常改变,在临床研究过程中一般会采用影像学资料进行诊断与疗效评价。影像学数据库的建立与有效管理,一方面能够使研究者方便快捷地核查受试者真实信息,完成影像学数据的溯源,提高

数据分析的可靠性;另一方面有利于积累同一病种的影像学信息,为临床真实世界评估提供基础数据^[17-18]。在临床疗效评价中,如何减少影像学指标的测量误差,是提高研究的真实性和可靠性的重要挑战。

2 骨与关节退行性疾病中医临床研究质量控制的保障

针对骨与关节退行性疾病研究课题,成立专家指导与质量控制小组,建立操作技术培训与考核程序,形成主观数据采集与影像学数据测量标准是质量控制的有效保障。

2.1 成立专家指导与质量控制小组 本研究团队相继主持了国家科技部“十五”“十一五”与“十二五”科技支撑计划项目,构建了稳定的专家队伍,专家指导小组通常由临床专家(中医专家、西医专家4~5名)、临床流行病学与循证医学方法学专家(2名)、医学统计学专家(1~2名)等构成,全程参与方案优化、中期评估、课题总结过程。除方案优化外,临床专家主要负责对临床事件的解读与判断,方法与统计学专家主要负责对数据质量的评估。在实施国家中医药管理局中医药行业专项“脊髓型颈椎病中医综合方案防治研究”课题时,考虑到该类疾病患者在研究中有实施颈椎手术的可能性,因此专家指导小组在方案实施前明确规定:在研究全程,因疾病变化且符合颈椎手术指征的情况下,受试者转向手术治疗定义为结局事件,并充分随访手术预后。在实施阶段,与结局密切相关的研究病例需要重点监查,必要时提交专家指导小组讨论。

多中心临床试验中,分中心主要研究者的重视程度、研究秘书的工作态度往往决定了临床试验的成败。基于前期多项临床研究的实施经验,研究实施前形成质量控制小组至关重要,一般包括课题承担单位2人,课题参加单位至少1人。在临床研究实施方案、研究者手册与病例报告表确定后,该小组成员在临床方案实施前负责制定质量控制方案,确定其内容、具体考核指标、质量控制时间等。在组织开展国家中医药管理局中医药行业专项“脊柱失稳中医手法治疗方案及推广应用研究”课题时,鉴于各分中心较多,由各分中心成员共同参与的质量控制小组在课题开始前即组织制定了一系列质量控制监查计划与流程,包括《退行性腰椎滑脱症课题质控监查计划》《退行性腰椎滑脱症课题现场质控监查流程》《退行性腰椎滑脱症课题现场质控监查标准》等,加深了各分中心研究者对课题的理解和认识。

2.2 建立操作技术培训与考核程序 中医非药物

疗法是治疗骨与关节退行性疾病的有效手段,其中手法治疗较为常用,但手法的培训、量化、考核、传承一直是业内广泛关注的重要课题,因此手法治疗颈椎、腰椎疾病的临床与基础研究一直是本团队的研究方向之一。在国家科技部“十二五”科技支撑计划课题“中医骨伤的规范手法传承模式及推广应用研究”中,对不同培训传承模式下手法教学效果进行了对比分析。结果表明,教学仪器培训传承模式在旋提手法治疗神经根型颈椎病手法考核时合格率较高,其传承效果优于视频教学和师承模式^[19]。该课题中采用规范的旋提手法及旋提手法智能教学机器人,提高了手法操作的可重复性和安全性,避免了因医生旋转力超出生理范围而造成的损伤。该教学系统对学员进行量化考核,进一步规范了手法操作,降低了因研究者手法操作误差所引起的偏倚,提高了手法研究课题实施的可靠性。

2.3 形成主观数据采集标准 为保证研究方案的统一实施,除制定一系列标准操作规程之外,在骨与关节退行性疾病疗效观察指标中,诸如疼痛等主观评价尤为常见。以最常使用的疼痛测量工具 VAS 为例,该评分法主要用以评估治疗前后疼痛程度的变化,虽然为国际公认测量工具,但该指标测量时也存在主观性。为降低测量性偏倚,首先是保证负责治疗的研究者与疼痛指标采集人员分离,由受试者相对客观地在标尺中记录疼痛变化,每一次治疗后签字确认。其次,颈肩痛或者腰腿痛的测量,疼痛程度可能会存在不同部位或者不同时间段不一致的情况,故研究过程中统一采用治疗前后疼痛的最大值进行记录。

2.4 规范影像学数据测量流程 在国家中医药管理局中医临床研究基地课题“旋提手法治疗椎动脉型颈椎病的多中心随机对照研究”中,为提高定量指标研究的客观性及可信度,减小直尺测量所造成的误差,课题组应用公认的 Image J 软件对相关数据进行测量,该软件能够在一定程度上降低数据测量误差所造成的偏倚,提高结果的精确性。同时,针对同一份影像学资料的测量,采用独立双人、多次测量的方法,以减少人为因素所造成的偏倚,对不同测量人员记录的数据采用取平均值的方法确定最终测量值。

3 骨与关节退行性疾病中医临床研究质量控制的实施与效果评价

在多中心临床试验中,质量控制主要分为4级:一级质控(自查)、二级质控(监查)、三级质控(稽查)、四级质控(视察)^[20]。结合实践经验,做好二级监查是保证研究质量最有效的方法。监查人员主

要由课题承担单位人员构成,包括研究秘书、研究者以及一定数量的研究生。所有人员在进行监查前仍然需要进行系统培训,必须详细阅读分中心自查报告,了解分中心研究进度,同时必须熟悉研究病例纳入流程、访视与随访等相关内容^[21]。中国中医科学院翁维良首席研究员对国家科技部“十一五”科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”项目42项课题“二级质控”与课题总体执行质量进行检查、量化评估,结果表明所有课题二级质控与课题总体执行质量良好,但检查频次、规范性、有效性及检查问题的及时修正仍需进一步改善^[22]。基于此认识,本研究团队作为国家中医药管理局中医药行业专项“中医慢病防治临床科研实施质量体系保证的研究与建立”项目的参与单位之一,积极参与慢病项目质量评估指标体系的构建。在此过程中,质量控制实行量化指标考核,并规定了具体的考核内容及形式,实现对临床研究质量达到自我评价的目的^[23-24]。

在现场监查中,除原始病历、研究进度、受试者纳入情况、原始资料核查、网络系统管理之外,针对中医临床研究课题还需要与分中心研究者,面对面访谈受试者接受手法或者针刺等操作技术的依从性、主观指标的采集方法、影像学资料测量方法。以现场查阅文件的形式重点监查结局事件、不良反应、严重不良事件的判断与跟踪,以及影像学资料的管理等。此外,对于研究进度缓慢、完成质量较差的分中心应积极沟通,了解问题存在的原因,与分中心负责人共同商量解决方案。

以国家中医药管理局中医药行业专项“脊柱失稳中医手法治疗方案及推广应用研究”退行性腰椎滑脱症临床课题为例,2012—2013年每年完成二级监查1次,但2013年底入组病例仅完成总数的35%,并且影像学资料欠完整。2014年召开中期协调会后,要求各分中心每月上报完成病例情况,二级监查每3个月1次,所有影像学资料从各分中心放射科 PACS 系统溯源,腰椎正侧、功能、双斜位片以电子储存形式提交至课题承担单位备份管理。通过严格的质量控制充分量化评估了各分中心的研究质量,并及时解决在研究过程中出现的问题,有利推动了整个课题的研究进程,提高了课题的研究质量。

4 骨与关节退行性疾病中医临床研究质量控制的经验

骨与关节退行性疾病多与骨及周围软组织异常等密切相关,影像学资料是重要的采集信息之一。在质量控制时,除监查一般资料外,通常也将影像学资料作为一项主要内容。为便捷高效管理影像学资

料,深入挖掘相关信息,影像学资料库的建立是质量控制与数据挖掘的重要载体。一方面,课题组能够有效核查患者真实信息,督促研究成员及时访视,提高研究的真实性和可靠性;另一方面,有利于深入发掘数据。此外,电子影像学资料库的建立,极大方便了研究者检索与查询,顺应了信息化发展的潮流。

该类疾病症状消除或减轻是一个渐变的过程,在治疗结束后开展随访很有意义,因此课题实施及执行、质量控制等环节均需要大量的人力支持。但由于课题研究者大部分为一线临床工作者,因此质量控制工作常常需要研究生参与。针对此问题,主要从两方面着手:一是由课题组骨干以及具有质量控制经验的高年级研究生定期讲授质量控制的内容、具体方法,以实例来分析质量控制的实施要点;二是由课题组骨干指导研究生撰写质量控制报告,以监查中发现的问题为导向,总结问题、提出解决问题的方法,由此提高研究生理论结合实践的能力。

5 结语

临床研究能够有效提升临床诊疗水平,对带动整体医疗水平的提高具有重要的意义,而质量控制是保障临床研究成败的重要环节。在骨与关节退行性疾病中医临床研究课题的实施过程中,针对疾病特点仍然要不断完善质量控制方法,通过提升研究人员对研究方案的依从性、受试者纳入与数据采集的真实性、数据记录的及时性与完整性,从而推动中医骨伤科临床研究的质量。

参考文献:

[1] JIN X Z, JONES G, CICUTTINI F, et al. Effect of vitamin D supplementation on tibial cartilage volume and knee pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: a randomized clinical trial [J]. JAMA 2016, 315(10): 1005-1013.

[2] WADA K, TANAKA T, KUMAGAI G, et al. A study of the factors associated with cervical spinal disc degeneration, with a focus on bone metabolism and amino acids in the Japanese population: a cross sectional study [J]. BMC Musculoskelet Disord 2018, 19(1): 153.

[3] 孙悦礼, 姚敏, 崔学军, 等. 慢性筋骨病的中医认识与现代理解 [J]. 中医杂志 2014, 55(17): 1447-1451.

[4] 朱立国, 于杰, 高景华, 等. 孙氏旋转手法治疗神经根型颈椎病临床规范化研究 [J]. 医学研究杂志 2007, 36(7): 71.

[5] 朱立国, 于杰, 高景华, 等. 神经根型颈椎病患者的疼痛和麻木观测 [J]. 中国中医骨伤科杂志 2009, 17(4): 1-3.

[6] 张军, 韩磊, 王芃, 等. 分步斜扳手法治疗腰椎间盘突出症的临床疗效观察 [J]. 中国骨伤 2010, 23(2): 84-86.

[7] 高景华, 朱立国, 谢利民, 等. 旋提手法治疗椎动脉型颈椎病的临床研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志 2011, 19(7): 17-19.

[8] 李金学, 朱立国, 罗杰, 等. 腰痹颗粒治疗退行性腰椎管狭窄症的疗效观察 [J]. 世界中医药 2013, 8(11): 1305-1308.

[9] 于杰, 朱立国, 洪毅, 等. 中医综合疗法治疗神经根型颈椎病的疗

效评价与长期随访 [J]. 中国中医骨伤科杂志 2016, 24(9): 11-13, 17.

[10] 于杰, 朱立国, 高景华, 等. 退行性腰椎滑脱症治疗与康复方案的临床研究 [J]. 中国中医骨伤科杂志 2016, 24(11): 11-14.

[11] 翁维良, 易丹辉. 中医临床研究质量控制与评估 [M]. 北京: 人民卫生出版社 2015: 1-2.

[12] 潘璿, 于天源. 将技能型随机对照试验运用于推拿循证医学的思考 [C]. 深圳: 中华中医药学会推拿分会第十四次推拿学术交流会议论文集 2013: 25.

[13] 刘智君, 费宇彤, 邢建民, 等. 技能型随机对照试验方法及其在针灸临床研究中的设计与应用 [J]. 中国针灸 2012, 32(5): 455-458.

[14] KREINER D S, SHAFFER W O, BAISDEN J L, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal Stenosis (update) [J]. Spine J 2013, 13(7): 734-743.

[15] KREINER D S, HWANG S W, EASA J E, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy [J]. Spine J 2014, 14(1): 180-191.

[16] BONO C M, GHISELLI G, GILBERT T J, et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders [J]. Spine J 2011, 11(1): 64-72.

[17] 曹毅媛, 张寒菲, 朱冬勇, 等. 基于 PACS-HIS 资源的多层次医学影像学教学及评估数据库的建立及应用 [J]. 中国数字医学, 2017, 12(6): 42-45.

[18] BETZ M, BURGSTALLER J M, HELD U, et al. Influence of paravertebral muscle quality on treatment efficacy of epidural steroid infiltration or surgical decompression in lumbar spinal Stenosis - analysis of the lumbar spinal outcome study (LSOS) data: a Swiss prospective multicenter cohort study [J]. Spine 2017, 42(23): 1792-1798.

[19] 朱立国, 韩涛, 于杰, 等. 中医骨伤科旋提手法规范化操作传承模式初探 [J]. 中医杂志 2018, 59(11): 927-931.

[20] 沈文娟, 吴效科, 刘建平. 中医药多中心随机对照试验实施过程质量控制的经验体会 [J]. 现代中医临床 2014, 21(3): 23-26.

[21] 刘恒, 谢雁鸣, 翁维良, 等. 国家科技支撑计划课题的现场监查 [J]. 中医杂志 2010, 51(S1): 8-9.

[22] 程苗苗, 翁维良, 陆芳, 等. 中医临床研究二级质控: 监查的实施现状评估 [J]. 世界科学技术——中医药现代化 2016, 18(5): 744-748.

[23] 李睿, 翁维良, 易丹辉, 等. 中医临床研究过程质量控制评估指标的筛选及建立 [J]. 中药新药与临床药理 2015, 26(1): 128-132.

[24] 张菟桐, 翁维良, 陆芳, 等. 中医临床研究课题组长单位与分中心中期评估指标相关性分析 [J]. 中药新药与临床药理 2017, 28(2): 249-252.

收稿日期: 2020-12-20

作者简介: 魏戌 (1985-), 男, 四川绵阳人, 医学博士, 研究员, 研究方向: 中医药防治骨与关节退行性疾病。

通信作者: 朱立国 (1961-), 男, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师。E-mail: tcmspine@163.com

编辑: 纪彬