

·方法学研究·

中医临床研究过程质量控制评估指标的筛选及建立

李睿¹, 翁维良¹, 易丹辉², 李淞淋², 徐宁²(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 中国人民大学, 北京 100872)

摘要: **目的** 建立中医临床研究过程质量控制评估指标, 以实现对中医临床研究质量控制的量化评价。**方法** 通过核心小组讨论、专家咨询法, 同时结合实地检查发现的问题, 在中期量化评估指标的基础上将指标体系扩充至 21 个, 并依此指标体系进行数据采集。以所采集的数据为基础数据, 根据专家主观权重意见结合数据特征, 通过聚类分析、相关性分析等统计方法进一步筛选和优化指标, 最后通过因子分析方法验证最终筛选指标理论层次构建的合理性及评估指标的可用应用性。**结果** 确定了 14 个量化评估指标进行质控量化评价。**结论** 确定的评估指标在主观认识与数理依据之间基本一致, 依此对中医临床研究进行质控评估是可行的。

关键词: 中医临床研究; 质量控制; 指标筛选

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2015)01-0128-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.01.032

Screening and Establishment of Process Quality Control Evaluation Indexes for Chinese Medical Clinical Research

LI Rui¹, WENG Weiliang¹, YI Danhui², LI Songlin², XU Ning²(1. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Renmin University of China, Beijing 100872, China)

Abstract: Objective To establish the process quality control evaluation indexes for Chinese medical research in order to realize the quantitative evaluation of Chinese medical research quality control. **Methods** Through leader group discussion, expert consulting and on-site inspection findings, the process quality control indexes developed into 21 based on mid-term evaluation indexes. According to the developed index system, we collected the evaluation data. The process quality control evaluation indexes were further screened and optimized on the basis of data characteristics, with the statistical method of cluster analysis and correlation analysis, together with the subjective weight. The rationality of theory structure and the applicability of the selected indexes were verified by factor analysis method. **Results** Fourteen indexes were confirmed as the process quality control evaluation indexes for Chinese medical research. **Conclusion** The results of project ranking between expertise and mathematical analysis are basically consistent, indicating the feasibility of applying this indicators set for quality control evaluation of Chinese medical clinical research.

Keywords: Chinese medical clinical research; Quality control; Index screening

中医临床研究过程质量控制是对临床研究实施过程各环节的质量监管, 涵盖了方案设计, 研究执行, 方案依从, 真实性, 伦理审核, 研究数据采集、记录

和监查等。评估质控水平是依据既定的质量管理要求, 从多方面综合考量研究主体实施规范管理和操作的能力和水平, 因此不易直接进行测量获得数据。

收稿日期: 2014-08-19

作者简介: 李睿, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 中医临床研究质量控制、中药早期临床研究。Email: crystal005@163.com。通讯作者: 翁维良, 研究员。Email: ww6488@126.com。

基金项目: 中医药行业科研专项(201107006); “重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303-010-002)。

建立科学的指标体系是评估工作的关键。科学合理的指标体系要求定义明确,反映实际量化兼具可比性^[1-2]。本文针对“十一五”国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”项目 39 个课题的质控水平,尝试构建一系列能够反映出课题研究质量控制水平,符合实际并具有可比性的指标,客观评价课题执行的规范性以及结论的科学性和可信性。

1 材料与方法

1.1 质控评估指标的初步建立

在课题组前期建立的 10 个中期量化评估指标的基础上^[3],通过核心小组讨论、专家咨询法,同时结合实地检查发现的问题,有针对性地指标体系进行扩充和完善,初步建立了 21 个针对中医临床研究全过程的量化评估指标,见表 1。

表 1 初步建立的中医临床研究过程质控评估指标描述及解释

Table 1 The explanation and description of preliminarily established quality control evaluation indexes for Chinese medicine research

指标	指标描述	解释
x1	纳入病例数 / 总病例数	得分 = 纳入病例数 / 总病例数 × 10 分。
x2	完成治疗例数 / 总病例数	得分 = 完成病例数 / 总病例数 × 10 分。
x3	研究药物的回收记录, 受试者接收药物记录	抽查 10 份记录, 满分 10 分, 最低 0 分。发放记录和回收记录各占 5 分。每份记录发药人或受药人缺少一次及以上签名扣 0.5 分, 有一人无药物回收记录扣 0.5 分。
x4	盲法的执行	(定性指标) 10 或 0 分。试验遵照盲法得 10 分, 盲法破坏得 0 分, 若试验设计中无盲法设计, 则得 10 分。
x5	随机设计的执行	(定性指标) 10 或 0 分。查看发放药物记录表, 以确定是否按照入组时间的先后顺序发放相应序号的药物, 若严格按照随机设计执行得 10 分, 若有随机破坏得 0 分。
x6	研究病历的不合理涂改	抽查 10 份病历, 满分 10 分, 最低 0 分。每份病历只要有不合理涂改即扣 1 分。不合理涂改如疗效评分修改或涂改。
x7	研究病历完整性	抽查 10 份病历, 满分 10 分, 最低 0 分。每份病历中的重要信息有漏填项则扣 1 分。重要信息如不可回顾性疗效评价及理化指标。
x8	不良事件的记录和严重不良事件报告	抽查 10 份病历, 满分 10 分, 最低 0 分。每份病历只要有不良事件未记录或严重不良事件未报告即扣 1 分。每份病历最多扣 1 分。
x9	受试者真实性的核实	电话访问受试者 10 位, 满分 10 分, 最低 0 分。每位受试者空号、无此人或与研究病历不符扣 1 分。如果不接听或拒绝访问, 顺延抽查新病历, 但抽查总病例数不得超过 15 位。第 15 位仍不能完成电话访问, 即视为剩余任务不能完成, 扣除相应分值。
x10	实验室理化检查溯源	抽查 10 份病历, 满分 10 分, 最低 0 分。与疗效或安全性相关的化验检查, 未提供有效证据或不能溯源扣 1 分。提供有效证据或能溯源是指在实验室信息系统可以打印化验单。
x11	理化检查及时性	抽查 10 份病历, 满分 10 分, 最低 0 分。按随访时点查看相应的理化检查报告, 若每份病历中的检查报告时间超过访视规定时间窗则扣 1 分。
x12	理化检查完整准确性	抽查 10 份病历, 满分 10 分, 最低 0 分。对照实验室信息系统原始数据, 若理化检查报告重要信息缺失或错误, 如姓名、性别、疗效评价检查和安全性指标检查, 则扣 1 分。
x13	脱落率	得分 = (1 - 脱落病例数 / 纳入病例数) × 10 分。
x14	到诊率	抽查 10 份病历, 满分 10 分, 最低 0 分。每份病历中患者于规定时间窗内到诊率在 75% 以下则扣 1 分。
x15	电子研究数据上报	满分 10 分, 最低 0 分。上报电子病例数 / 全部纳入病例数 × 10 分 = 得分。上报电子病例是指数据已经上报 (不考虑访视点)。
x16	在规定的时间内填报电子数据	抽查 10 份病历, 满分 10 分, 最低 0 分。每份病历不在规定的时间内填报电子数据则扣 1 分。
x17	电子病例报告表与研究病历关键指标的一致性核对	抽查 10 份病历, 满分 10 分, 最低 0 分。每份病历关键指标中的一项或一个指标不一致扣 1 分。关键指标如主要疗效指标、安全性指标和不良事件。每份病历最多扣 1 分。
x18	一级检查	全部按照《规范》要求完成, 满分 10 分, 最低 0 分。缺少 1 个访视点检查报告或单位科管部门的检查扣 0.5 分, 报告质量不合格扣 1 分。检查报告质量是指检查的内容、病例数、检查员提出问题或问题的解决。
x19	二级监查	全部按照《规范》要求完成, 满分 10 分, 最低 0 分。缺少 1 个访视点的监查报告扣 1 分, 监查报告质量不合格扣 1 分。监查报告质量是指监查的病例数、监查员提出问题或问题的解决。
x20	知情同意书签署完整规范性	抽查 10 份知情同意书, 满分 10 分, 最低 0 分。每份知情同意书无研究者或受试者(监护人)签名、时间或联系方式, 或填写时间在入组之后则扣 1 分。
x21	伦理委员会批件	定性指标(有或无)

1.2 质量控制评估指标的主观权重确定 用若干指标进行评估时, 其对评估对象的作用并非同等重要, 在指标体系确定后, 必须对各指标赋予不同的权重系数^[4]。就中医临床研究过程质量控制评估指标而言, 某一指标的权重是指该指标在整体评价中的相对重要程度^[5]。本研究主要通过层次分析法 (Analytic Hierarchy Process, AHP) 计算指标主观权重。邀请 21 位长期从事中医临床研究及相关研究工作的中医专家、临床流行病学专家、统计学专家、循证医学专家对指标的重要程度打分。分析整理专家对指标重要程度的赋值, 先计算专家对每个层次指标重要程度赋值的平均值, 再将单一层次下 (要素层和指标层) 平均值进行归一化处理, 得到每一层指标的权重。最后, 将各层指标的权重进行连乘积计算, 得到最末一层评价指标的组合权重。

1.3 质量控制评估数据的采集 数据采集对象为“十一五”科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”项目 39 个课题, 其中有 35 个课题 (占课题总数的 89.74%) 采用随机对照试验 (RCT) 设计, 采用盲法设计的课题有 20 个, 占 RCT 设计课题的 57.14%; 其次为前瞻性队列研究设计。首先, 根据评估课题的数量、地域分布, 数据采集的时间要求确定采集者人数, 再根据数据采集者的测评经验进行分组, 尽可能使每组数据采集者测评的水平均衡。在进行评估前, 对数据采集者进行培训, 使采集者对评分标准的理解趋于一致, 尽可能消除由于对指标内涵认识不足或理解偏差而产生的测量偏倚。

评估数据的采集以听取汇报、约见主要研究人员结合现场查看研究资料等方式, 重点是对研究记录的核查。依据监查分工不同, 监查人员将检查的原始情况分别填写在原始检查记录中, 再据此计算被检查课题在每一条目下的得分。监查结束后, 每位测评者依据过程质控评估指标, 现场就课题的质控水平进行打分。同时将监查发现及时反馈给被检查机构和研究者, 听取被检查者意见。

1.4 数据整理及指标筛选 现场监查结束后对采集后的数据进行整理分析, 将 39 个课题的质控评估数据录入 excel 表中, 一人录入, 一人核对, 以保证数据录入的准确性。根据专家主观权重意见结合数据特征, 通过聚类分析、相关性分析等统计方法进一步筛选和优化指标, 最后通过因子分析方法验证最终筛选指标理论层次构建的合理性及评估指标的可用性。

2 结果

2.1 主观权重结果 评估指标理论结构层次以及基于该结构的专家主观赋权值见图 1。

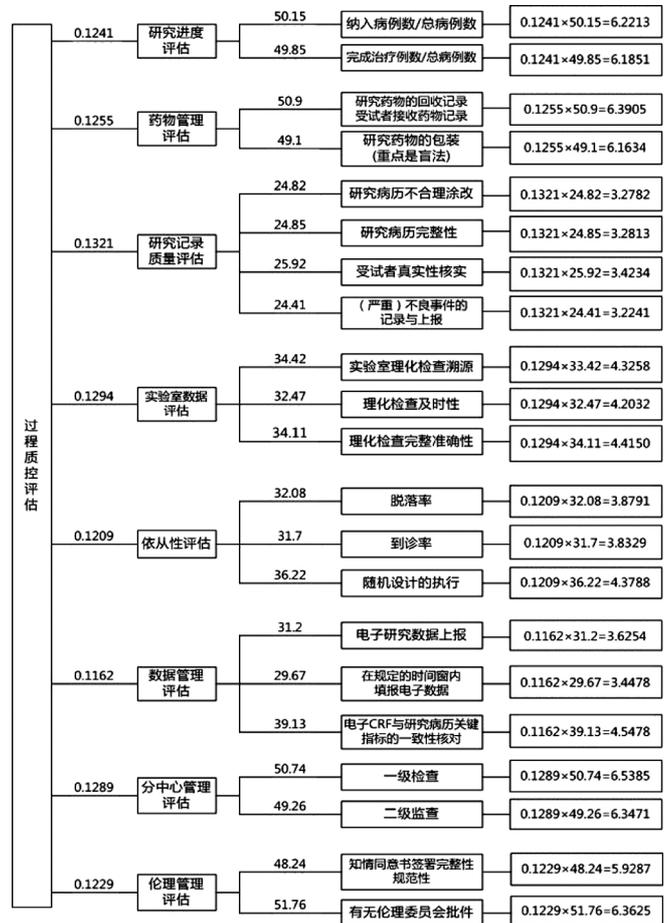


图 1 21 个指标的主观权重

Figure 1 Subjective weight of 21 quality control evaluation indexes

从全部指标的主观权重来看, 研究记录质量层下的指标权重相对最低, 而指标 x8 (不良事件的记录和严重不良事件报告) 在该层下权重值最低, 说明从专家角度认为该指标重要性低于该层下其他指标, 对评价结果影响相对较小。分析其原因, 所抽查的 10 份病历中能够涵盖不良事件机率很小, 依此评分标准进行评分不能完全反映课题不良事件和严重不良事件的处理情况。因此, 尽管该指标是反映药物安全性的重要指标, 但由于评分标准设置的不合理, 以该指标进行评估时不能反映药物安全性的真实水平, 因此考虑对评分标准加以修改后采用。

2.2 数理分析结果

2.2.1 指标数据描述 评估指标确立的一个重要原则是可测性, 即用某一指标评估不同对象, 能反映出其不同的水平和状态, 具有识别差异的能力。从采集数

据特征来看,在指标 x4(盲法的执行)上几乎所有课题得分均为满分(9.99 ± 0.25),结合现场监查的实际情况看,各课题组在研究过程中盲法执行规范,未发现盲法破坏。所以,以该指标来评估盲法执行不具有可区分性,几乎所有分中心在此指标上都是同质状态。但考虑到被评估对象多为 RCT 试验,且约半数采用盲法设计,因此该指标作为备选指标,此次评估指标体系中不纳入,在其他同类课题评估中根据数据的分布特征酌情采用。

另外,指标 x21(伦理委员会批件),39 个课题均为满分。质控监查发现所有课题参研单位都具有伦理委员会的批件,在此指标上是同质的,因此在进行数据分析时将该指标作为准入指标,不纳入数据统计分析。但考虑到指标分布的均衡性,伦理管理评估层下的另外一个指标 x20(知情同意书签署的完整、规范性)是受试者真实性核实的前提条件,鉴于其与指标 x9(受试者真实性的核实)的内在联系,故将指标 x20 与指标 x9 共同作为反映真实性核实的指标。

2.2.2 聚类分析结果 基于聚类分析的基本思想,指标(变量)之间存在着不同程度的相似性,关系密切的聚为一个小的分类单位,将所有指标聚合到不同的类中,使同一类中的个体有较大的相似性,不同类中的个体差异较大^[6]。将全部 21 个指标进行聚类分析,结果见图 2。

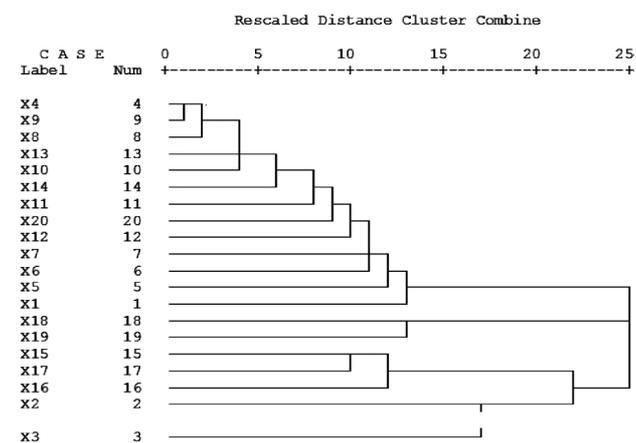


图 2 21 个指标聚类分析结果

Figure 2 Clustering analysis result of 21 indexes

对于过程质控评估指标来讲,理论结构划分在同一层下的指标应该具有较大的相似性,反映药物管理水平的指标 x3(研究药物的回收记录,受试者接收药物记录)和指标 x4(盲法的执行)应该具有较强的相似性。但聚类分析结果显示,指标 x3 不仅与指标 x4 相似度很差,且与其他指标的关系较为疏远,被聚合到

大的分类单位中。对研究药物管理的检查目的是考察使用数量是否符合方案要求,是否存在多服或少服的问题,但该指标的评分为抽查 10 份发药记录,以缺少签名作为评判标准,会由于抽查数量的不足不能反映药物管理的实际情况,故考虑删除。

2.2.3 相关性分析结果 中医临床研究过程质控评估是一个多个方面的综合评估,而每一方面又由若干指标来反映。在既定的理论框架下,同一个维度下的测量指标应具有较强的相关性,可从不同角度共同反映临床研究某一方面的执行质量和水平。

2.2.3.1 实验室数据评估 从反映实验室数据评估质量的 3 个指标 x10(实验室理化检查溯源)、x11(理化检查及时性)和 x12(理化检查完整准确性)的偏相关系数矩阵看,3 个指标偏相关系数很小,相关程度很低,说明实验室数据层下设计的 3 个指标未能共同反映实验室数据管理的真实水平;同时指标 x10 与 x11, x11 与 x12 的相关系数均为负数,故考虑删除指标 x11,见表 2。

表 2 指标 x10, x11, x12 的偏相关系数矩阵

Table 2 Partial correlation coefficient of indexes x10, x11 and x12

指标	x10	x11	x12
x1 & x2 & x10 Correlation	1.000	-0.064	0.040
x3 & x4 & Significance(2-tailed)	.	0.169	0.398
x5 & x6 & df	0	456	456
x7 & x8 & x11 Correlation	-0.064	1.000	-0.006
x9 & x13 & Significance(2-tailed)	0.169	.	0.891
x14 & x15 & df	456	0	456
x16 & x17 & x12 Correlation	0.040	-0.006	1.000
x18 & x19 & Significance(2-tailed)	0.398	0.891	.
x20 df	456	456	0

从评分标准看,指标 x12 理化检查完整准确性涵盖指标 x10 理化检查溯源的内容,还增加了对实验室数据完整性的考评,内容更加全面。另外,从指标的主观权重看,指标 x12 在该层下权重值最高,说明基于数据相关性分析和专家主观认识一致。故删除 x10,保留 x12。但考虑到各层下指标数量的均衡性,且实验室数据的完整准确根本上反映了研究记录的质量,因此,将指标 x12 重新划分到研究记录质量评估层下。

2.2.3.2 依从性评估 反映依从性的 3 个变量指标 x5(随机设计的执行),x13(脱落率)和 x14(到诊率)偏相关系数矩阵结果显示,指标 x5 和 x13, x14 的偏相关系数很小,说明相关程度很低,而指标 x13, x14 的相关系数较强,同时指标 x5 与 x14 的相关系数为负

数, 因此将指标 x5, x13 和 x14 共同作为反映依从性的指标不合适, 故考虑将指标 x5 剔除, 见表 3。但鉴于该指标是评估 RCT 试验执行的重要指标, 因此, 该指标也作为备选指标, 此次评估指标中不纳入, 但可考虑在进行其他同类课题评估中采用。

表 3 指标 x5 和 x13, x14 的偏相关系数矩阵

指标		x5	x13	x14
x1 & x2 & x3 & x4 & x6 & x7 & x8 & x9 & x15 & x16 & x17 & x18 & x19 & x20 & x10 & x11 & x12	x5	1.000	-0.009	0.068
	x13		1.000	0.267
	x14			1.000
	Correlation			
	Significance(2-tailed)			
	df			

综上, 通过指标的主观权重, 结合数据的特征分析, 借助聚类分析、相关性分析等方法, 最终筛选确定了 14 个定量指标进行中医临床研究过程质控评估, 见图 3。

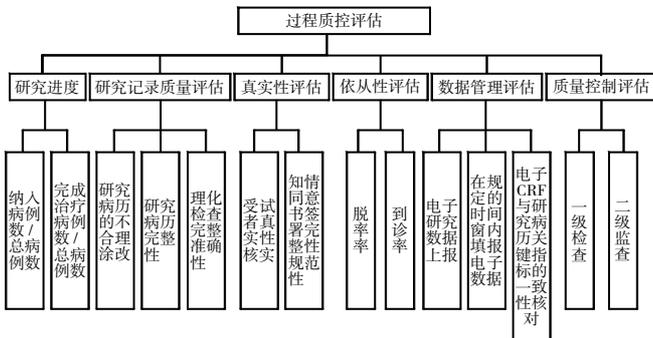


图 3 最终确定的 14 个指标层次结构

Figure 3 Hierarchical structure of confirmed 14 indexes

2.2.4 因子分析结果 将最终筛选的 14 个评估指标, 通过因子分析方法验证理论层次构建的合理性及指标的可应用性。结果显示综合特征根值(>1)和累积方差贡献率(>80%)两个因素, 提取了 6 个公因子; 以载荷系数>0.5 作为相关性临界值, 分析各公因子与测量指标的相关性, 即利用变量(指标)信息解释公因子反映的评估方面, 结果各公因子及其层下的指标基本与预设的理论结构层次相同。同时分别以各公因子的方差贡献获得的客观权重, 以及专家的主观权重计算 39 个课题的排名, 二者的吻合度较高^[7], 说明最终确定的评估指标在主观认识与数理依据之间基本一致, 依此对中医临床研究进行质控评估是可行的。

3 讨论

评价指标设置的合理性不仅要从其指标本身反映的内容来看, 评分标准也应制定得合理, 具有区分度和可操作。尽管在指标筛选时, 一些关乎临床试验质量的重要指标如 x4(盲法的执行), x5(随机设计的执行)和 x21(伦理委员会批件)由于采集所获数据的偏性较大, 几乎全部课题在这些指标上都接近满分, 无法有效区分课题间的水平, 以及指标 x8(不良事件报告)和 x10(实验室理化检查溯源)指标定义不明确, 评分标准不合理而没有被纳入到最终的指标体系中, 但在进行课题质量评估时仍要重视这些指标, 必要时应根据评估目的和评估对象, 增加指标或调整评分标准, 丰富和优化质控评估指标体系, 提升评估工作的客观性和准确性。

最终建立的评估指标主要针对设计类型为 RCT 的临床研究, 但在全部 39 个课题中仍有 10% 为前瞻性队列研究。队列研究具有不限定临床干预措施, 纳入和排除标准简化, 按照常规形成队列以及研究时限较长等特点。鉴于队列研究与随机对照研究的适用条件、设计特点、临床操作以及结局评价的差异性, 简单套用 RCT 研究质量控制评估方法评价队列研究, 显然不能客观全面地反映队列研究的执行质量, 因此, 有必要建立针对队列研究特点的评估指标, 根据试验设计类型不同选用不同的评估指标体系。

如欲将此套指标应用于其他同类在研项目的评估中, 需根据项目自身特点、过程管理水平和设计类型进行适当修正, 着重考虑到不同研究目标的方案质量控制重点的差异性。

参考文献:

- [1] 张迎辉, 张建霞, 房彤宇, 等. 科技评估基础理论介绍[J]. 中华医学科研管理杂志, 2003, 15(2): 73-75.
- [2] 陈光伟, 周世伟. 科研项目实施过程质量评价指标体系与模型研究[J]. 研究与发展管理, 2003, 15(3): 73-77.
- [3] 田元祥, 翁维良, 谢雁鸣, 等. 基于全程质量控制的中医临床研究课题中期评估量化指标及说明[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(12): 1552-1556.
- [4] 杜栋, 庞庆华, 吴炎. 现代综合评价方法与案例精选[M]. 北京: 清华大学出版社, 2008: 6-8.
- [5] 崔晓璐, 谢义飞. 公务员绩效测评评估指标权重研究[J]. 商情, 2008, (37): 26-28.
- [6] 李卫东. 应用多元统计分析[M]. 北京: 北京大学出版社, 2008: 210-219.
- [7] 李睿, 翁维良, 陆芳. 因子分析在中医临床研究质控评估中的应用及探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 22(1): 112-115.

(编辑: 梁进权)