

构建桡骨远端骨折中医临床研究 核心结局指标集的探索与思考

张桐桐¹, 李多多¹, 蒋科卫², 王朝鲁³, 成永忠⁴

(1. 北京中医药大学东直门医院推拿疼痛科, 北京 100700; 2. 中国中医科学院望京医院关节二科, 北京 100102; 3. 中国中医科学院望京医院骨伤综合科, 北京 100102; 4. 中国中医科学院望京医院创伤一科, 北京 100102)

【摘要】 桡骨远端骨折(distal radius fractures, DRF)相关研究中存在结局指标与测量工具不统一、疗效评定标准不一致等问题,导致研究存在偏倚风险,临床上无法提供高质量的证据。为了解决这些问题,国外研究者达成共识,构建桡骨远端骨折核心结局指标集(core outcome sets of DRF, COS-DRF)。考虑到国外现有 COS-DRF 不能体现中医诊疗的特点,我国目前缺乏关于 DRF 临床研究相关结局指标及测量工具的标准,并未建立中医临床研究的 COS-DRF。因此,在目前国内已有 COS 研究的基础上,通过查阅文献、专家共识等提出 DRF 临床研究的结局指标和测量工具清单,在桡骨远端骨折的中医临床研究中,将开展核心结局指标集的构建,并通过临床实践优化更新。COS-DRF 或桡骨远端骨折核心指标测量工具集(CMS-DRF)将会经过 2~3 轮专家共识或德尔菲法的构建,总结出适合中医临床研究、为临床提供优质证据的方法学过程。

【关键词】 核心结局指标; 中医; 疗效评价; 临床研究; 桡骨远端骨折

中图分类号:R683

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2023.09.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Exploration and consideration on establishing a core outcome set of Traditional Chinese Medicine clinical trials in distal radius fracture

ZHANG Tong-tong¹, LI Duo-duo¹, JIANG Ke-wei², WANG Chao-lu³, CHENG Yong-zhong⁴ (1. Department of Tuina and Pain Management, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. The Second Joint Department, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 3. Orthopaedics Trauma Department, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical sciences, Beijing 100102, China; 4. The First Trauma Department, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical sciences, Beijing 100102, China)

ABSTRACT There are inconsistencies in treatment outcomes, measurement instruments, and criteria for assessing clinical effectiveness in studies related to distal radius fractures (DRF), resulting in potential biases and failing to provide high-quality clinical evidence. To address these challenges, international researchers have reached a consensus on developing the core outcome indicator set for distal radius fractures (COS-DRF). However, it's important to note that the existing COS-DRF framework could not reflect the unique characteristics of Traditional Chinese Medicine (TCM) treatment. Currently, there are no established standards for treatment outcomes and measurement instruments specific to TCM clinical research, nor has a COS-DRF been established for TCM clinical studies in China. In light of these gaps, our research team aims to construct a core set of treatment outcomes for TCM clinical research on distal radius fractures. This involves compiling a comprehensive list of treatment outcomes and measurement instruments, initially derived from a thorough literature review and expert consensus, which will then undergo further refinement and updates based on real-world clinical experiences, incorporating feedback from 2 to 3 rounds of expert consensus or Delphi questionnaire surveys. Our goal is to establish a COS-DRF or CMS-DRF that aligns with the principles and practices of TCM, and provide high-quality evidence for clinical practice.

KEYWORDS Core outcome; Chinese medicine; Efficacy evaluation; Clinical trial; Distal radius fracture

基金项目:中国中医科学院科技创新工程(编号:CI2021A02008);北京中医药薪火传承“3+3”工程刘寿山名家研究室(编号:2022-SZ-A-50)

Fund program: Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine (No. CI2021A02008)

通讯作者:成永忠 E-mail: bless518@139.com

Corresponding author: CHENG yong-zhong E-mail: bless518@139.com

桡骨远端骨折(distal radius fractures, DRF)发病人群多集中于青少年和中老年。由于桡骨处于骨密质和骨松质交界处属于力学薄弱点,因此骨质较为疏松的老年人在受到间接暴力时易发此病。高处跌落、交通事故等高能量损伤事件的发生是导致青少年 DRF 发病率上升的主要原因。目前临床常用治疗

方式分为手术治疗和保守治疗。其中手术切开内固定是常用的手术方式之一,虽然手术治疗效果明显,但考虑到患者年龄、治疗费用等问题,多采用保守治疗结合康复锻炼,选择一些中医药方法作为补充和替代疗法辅助治疗。除严重粉碎性 DRF 外,临床一般选择手法闭合复位后外固定的方式进行治疗。流行病学调查显示,选择保守治疗占 64.95%,手术治疗占 35.05%^[1]。

1 DRF 临床研究的不足

DRF 临床研究存在纳入数据与有效指标不统一,结局指标、测量工具选择不一致,研究样本数量偏少等问题。在 Cochrane 图书馆搜索桡骨远端骨折随机对照试验的系统评价,截至 2023 年 2 月共有 661 个,归纳出目前存在以下问题:(1)有些研究符合纳入的原始数据不足^[2],没有完整的报告结局指标,测量的结局指标样本量偏低,疗效判定标准不一以及结局测量工具性能偏低等^[3],导致结果存在不精确性的风险。(2)在分组过程中,由于数据之间的异质性^[4],患者选择标准之间存在误差^[5],缺少基于年龄分组进行的分析^[6]。有临床试验的系统评价^[7]显示 10 项研究中只有 5 项报告了测量工具,测量工具和标准的不一致导致符合纳入的研究数量不够,研究证据等级不足,结果不可用。(3)在观察后续有关并发症、持续干预和长期功能结果方面的研究数量不足^[8],无法为临床实践应用提供高质量证据,造成研究会受到缺少结果的影响,增加研究难度。(4)我国临床试验没有开始之前进行方案注册,研究报告缺乏完整性,存在潜在的报告偏倚^[9]。(5)当前缺乏相关结果报告指南^[10],临床研究分组时针对疾病分型不够明确,针对干预方式的不同缺少具体分析。此外,大多数研究关注老年人群^[11],忽略了在当前社会背景下,青少年 DRF 发病率不断上升,造成研究结果不适合年轻人群,降低了临床医疗的决策可靠度。故此,研究样本量的选择、报告结局指标的完整性、测量工具性能的标准度、研究分组的全面性等都会影响 DRF 临床研究证据等级的评判,造成疗效判定标准和结局测量工具的不一致。因此,通过建造一个标准来指导研究人员选择恰当的核心指标、测量工具,或者标准化研究所需的结局指标和测量工具是很有必要的解决手段。

2 核心结局指标集(core outcome sets,COS)现状

COS 是应对结局指标、测量工具与其性能等不统一情况的有效解决方法,有效性试验核心结局指标 (core outcome measures in effectiveness trials, COMET)倡议将 COS 定义为临床结局、结局指标、测量工具等能获得业界一致认可的最小集合,即指临

床试验在某种健康状态下应报告的最小指标集合^[12]。COS 并没有要求试验只对核心结局进行观察,也没有对其他结局的研究应用进行限制。自 1992 年首次提出 COS 的概念后,COMET 工作组会定期收集 COS 的应用反馈,使 COS 在结局指标增加和测量工具迭代的同时也在不断更新。随着 COS 研究的逐步发展完善,COMET 工作组致力于 COS 的建立、更新、完善及传播,并将 COS 报告标准规范化^[13]。在这个基础上发表了《COMET 操作手册 1.0 版》^[14],以进行 COS 研究。同时,基于共识健康测量工具的选择标准 (consensus-based standards for the selection of health measurement instruments, COSMIN),通过评价患者报告结局指标测量工具的方法学质量及测量性能,提高测量工具的适用性^[15],从而在帮助构建 COS 检索资源库的同时,保证临床研究质量。随着研究的不断完善,通过 COS 可以规范、统一结局指标,标准化测量工具的选择,减少潜在的报告偏倚。

在中医药领域,构建中医临床研究核心结局指标集 (core outcome set of effectiveness trials of traditional Chinese medicine, COS-TCM)有助于提高中医药临床研究质量,便于在世界范围内推广中医药。国内学者对中医临床研究中存在结局指标与报告标准不统一、研究证据等级不高等问题进行深入研究与分析,于 2013 年提出了建立适合中医临床研究的 COS-TCM 的设想^[16]。并进一步开展 COS-TCM 的循证研究,初见成效^[17]。由于国内 COS 研究处于起步阶段,在具体试验过程中需要结合中医药的特点,制定具体规范的流程操作和适宜的方法学支撑。由于地区差异^[18]、文化差异、干预措施及测量工具不一致^[19]等因素,不同国家构建的 COS 体系在结局指标和测量工具等方面也存在区别,构建标准化的 COS-TCM 需要从中国国情出发,根据实际医疗情况,体现中医药诊疗特色,进而积累高质量的中医疗效证据,提高中医在世界医疗的应用率。

3 DRF 核心结局指标集 (core outcome sets of DRF, COS-DRF)研究现况

考虑到 DRF 临床研究中存在结局指标、测量工具及性能不统一的问题,我国目前仍未构建中医临床研究的 COS-DRF 或核心指标测量工具集 (core measurements sets of DRF, CMS-DRF)。国外虽然已有 DRF 相关的核心领域研究报告,但是现有测量标准不一致、测量工具的适用性不统一等问题没有得到解决,国内也没有针对测量工具进行的系统评价分析。以桡骨远端骨折、腕部骨折等关键词检索 COS-DRF 相关研究报告见表 1。KULSHRESTHA 等^[5]针对桡骨远端粉碎性骨折不同的干预方式,选

择以功能、影像学及并发症为主要标准的结局指标。JU 等^[11]在老年患者 DRF 研究中,通过对功能、疼痛、腕关节活动度、影像学 4 个结局指标的研究,对手术与非手术治疗的效果对比进行深入探讨。在对相关研究进行归纳分析的前提下,国际骨折修复协会(the international society for fracture repair,ISFR)和国际骨质疏松症基金会(the international osteoporosis foundation,IOF)^[20]为了寻求共识,通过召集国际参会者进行两轮会议,最终构建出了疼痛、生理功能、症状、并发症、患者满意度 5 类 COS-DRF 的结局指标,会议指出在具体测量工具的选择上要注意其适用性,在此基础上建立桡骨远端骨折有关的 COS 研究。此后,OCHEN 等^[6]在前人研究的基础上,根据研究方向选择以腕关节活动度和影像学作为次要结局指标。随着社会逐步进入老龄化,骨质疏松型 DRF 占比逐年上升,根据患者年龄特点,在结局指标的选择上以腕关节功能、疼痛评分和愈合时间为标准,并据此选择适当的测量工具,在一项关于手术治疗 DRF 的系统评价中^[21],广泛概括了 5 类结局指标,即关节功能、疼痛、愈合时间、腕关节活动度和不良反应发生率,通过对测量工具的分析,评估手术干预的疗效及安全性。这些为中医临床建立桡骨远端骨折相关 COS 提供了最新的高质量证据。

总结得出以下问题:(1) 基于西医临床研究的 COS 并不适用于中医药体系。(2)由于国外指南中不存在中医证候积分、生活质量等指标,因此除了重叠部分的结局指标外,需要将中医临床研究相关指标纳入。(3)国外 COS-DRF 具体方向不一致,不能直接翻译引进中医相关临床研究中。(4)目前缺乏关于

中医相关结果(舌象、脉象等)的统一评价标准。(5)构建中医临床研究 COS 的方法学流程尚未得到标准化构建。中医临床研究的 COS-DRF 需要能够体现目前我国诊疗情况以及中医诊疗特色,从而适应中国 DRF 的相关临床研究,解决其测量与结局指标不一致、测量工具不适配等问题。

4 构建高质量的 COS-DRF 或 CMS-DRF

笔者团队将开展桡骨远端骨折中医临床研究核心结局指标集的构建,目前已完成该项目的国际注册并已获得项目批准注册号码(<https://www.come-tinitiative.org/Studies/Details/2095>)。后续将通过系统评价近年来开展的有关 DRF 临床试验,参照已有的相关 COS 研究,对临床专家及研究人员进行访谈,建立中国 DRF 临床试验结局指标及测量工具的选择清单,通过 2~3 轮共识会议或德尔菲法,达成关于 COS-DRF 的专家共识,运用 COSMIN 评价结局指标相关测量工具及性能的适用性,并通过讨论标准化 DRF 的结局指标和测量工具。以国外 COS-DRF 为参照,通过对中医或中西医结合治疗 DRF 的前后对照试验进行评价,检测 COS-DRF 测量工具及性能的可靠度^[22],通过对比优化国内 COS-DRF 的测量工具。

在研究过程中分析归纳中医研究 COS-DRF 的不足,总结出适合中医临床研究的循证方法学流程,在已有的中医临床研究 DRF 试验的基础上,为构建 COS-DRF 提供更高级别的证据,在标准化结局指标、测量工具及性能的前提下,建立高质量的 COS-DRF,同时也是为中医药其他领域 COS 相关研究辅

表 1 桡骨远端骨折相关研究的结局指标与测量工具
Tab.1 Outcome indicators and measurement tools for studies related to distal radius fractures

文献	干预方式	COS 结局指标	COS 测量工具
KULSHRESTHA 等 ^[7]	动态和静态外固定干预	功能;影像学参数;并发症	DASH,Gartland-Werley 评分;3 个解剖评分;并发症发生率
JU 等 ^[13]	手术与非手术	功能;疼痛;腕关节活动度;影像学参数	Quick DASH;VAS;6 项客观功能评估;2 个影像学参数
GODLHAHN 等 ^[22]	所有干预	疼痛;生理功能;症状;并发症;患者满意度	NRS,PRWE-pain;Quick DASH;RWE-function;症状;一致记录;满意度量表
OCHEN 等 ^[8]	手术与非手术	功能;并发症;疼痛;腕关节活动度;影像学参数	DASH; 并发症发生率;VAS;6 项客观功能评估;5 个影像学参数
化昊天等 ^[23]	手术干预	关节功能优良率;骨折愈合时间;疼痛;腕关节活动度;不良反应发生率	DASH,Gartland-Werley 评分;骨折愈合时间;VAS;6 项客观功能评估;不良反应发生率

注:DASH,上肢功能评定表(quick disability of the arm,shoulder and hand questionnaire);VAS,视觉疼痛模拟评分(visual analogue scale);PRWE,膝关节患者自行评估量表(the patient-reported wrist evaluation);RWE,真实世界数据(real world evidence);NRS,疼痛数字评分表(nursing severity index)

COS-TCM 的关键方法,使具有中医特色的研究方法更能够得到国际上的认可。同时偏倚风险的降低保证了证据质量等级升高,临床医生在实践中得以更快地选择适当的测量工具及结局指标辅助诊断,缩短诊疗时间,改善患者就诊体验。

5 小结

为了提高中医疗效证据的等级,扩大中医药在世界上的推广范围,构建高质量的 COS-DRF 或 CMS-DRF,探索中医药领域 COS 的标准最小数据集,构建适合中医的循证学方法流程,简化、统一中医临床研究所应用到的结局指标、测量工具及性能等,降低研究的偏倚风险,提高中医临床研究的质量,有助于提供更高级别的研究证据,提高中医药临床相关研究的科学性和可靠性,为中医研究其他临床疾病相关的 COS 提供借鉴意义。

参考文献

[1] 李福军,王小龙,赵建民,等. 内蒙古 46 岁以上 534 例桡骨远端骨折流行病学研究[J]. 实用骨科杂志, 2015, 21(5): 409-412.
LI F J, WANG X L, ZHAO J M, et al. Epidemiological studies of distal radial fractures in 534 patients over the age of 46 in Inner Mongolia[J]. J Pract Orthop, 2015, 21(5): 409-412. Chinese.

[2] LIU T, XIA Y, ZHANG Y, et al. Acupuncture combined with TCM bone setting in the treatment of distal radius fractures: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(50): 28279.

[3] FRANCHIGNONI F, VERCELLI S, GIORDANO A, et al. Minimal clinically important difference of the disabilities of the arm, shoulder and hand outcome measure (DASH) and its shortened version (QuickDASH)[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2014, 44(1): 30-39.

[4] OLDRINI L M, FELTRI P, ALBANESE J, et al. Volar locking plate vs cast immobilization for distal radius fractures: a systematic review and meta-analysis[J]. EFORT Open Rev, 2022, 7(9): 644-652.

[5] KULSHRESTHA V, ROY T, AUDIGE L. Dynamic vs static external fixation of distal radial fractures: a randomized study[J]. Indian J Orthop, 2011, 45(6): 527-534.

[6] OCHEN Y, PEEK J, VAN DER VELDE D, et al. Operative vs nonoperative treatment of distal radius fractures in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(4): e203497.

[7] SAKA N, HOSHIKA S, INOUE M, et al. Below-or above-elbow immobilization in conservative treatment of distal radius fractures: a systematic review and meta-analysis[J]. Injury, 2022, 53(2): 250-258.

[8] VAN OIJEN G W, VAN LIESHOUT E M M, REIJNDERS M R L, et al. Treatment options in extra-articular distal radius fractures: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2022, 48(6): 4333-4348.

[9] CHAN A W, HRÓBJARTSSON A, HAAHR M T, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles[J]. JAMA, 2004, 291(20): 2457-2465.

[10] 余霄,俞光荣. 桡骨远端骨折的 AAOS 治疗指南[J]. 中国矫形

外科杂志, 2010, 18(22): 1887-1891.

YU X, YU G R. AAOS treatment guidelines for distal radius fractures[J]. Orthop J China, 2010, 18(22): 1887-1891. Chinese.

[11] JU J H, JIN G Z, LI G X, et al. Comparison of treatment outcomes between nonsurgical and surgical treatment of distal radius fracture in elderly: a systematic review and meta-analysis[J]. Langenbecks Arch Surg, 2015, 400(7): 767-779.

[12] TUGWELL P, BOERS M. OMERACT conference on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials: introduction[J]. J Rheumatol, 1993, 20(3): 528-530.

[13] KIRKHAM J J, DAVIS K, ALTMAN D G, et al. Core outcome set- STAndards for development; the COS-STAD recommendations[J]. PLoS Med, 2017, 14(11): e1002447.

[14] WILLIAMSON P R, ALTMAN D G, BAGLEY H, et al. The COMET handbook: version 1.0[J]. Trials, 2017, 18(Suppl 3): 280.

[15] MOKKINK L B, PRINSEN C A C, BOUTER L M, et al. The Consensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument[J]. Braz J Phys Ther, 2016, 20(2): 105-113.

[16] ZHANG L, ZHANG J H, CHEN J, et al. Clinical research of traditional Chinese medicine needs to develop its own system of core outcome sets[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 202703.

[17] 张冬, 张明妍, 郑文科, 等. 中医药临床试验核心指标集构建及德尔非法实施规范[J]. 中医杂志, 2017, 58(1): 20-22.
ZHANG D, ZHANG M Y, ZHENG W K, et al. The Construction of core outcome set of traditional Chinese medicine clinical trials (COS-TCM) and implementation specification of the delphi method[J]. J TCM, 2017, 58(1): 20-22. Chinese.

[18] PEARSON N A, TUTTON E, JOERIS A, et al. Co-producing a multi-stakeholder Core Outcome Set for distal Tibia and Ankle fractures (COSTA): a study protocol[J]. Trials, 2021, 22(1): 443.

[19] PRINSEN C A, VOHRA S, ROSE M R, et al. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) initiative: protocol for an international Delphi study to achieve consensus on how to select outcome measurement instruments for outcomes included in a 'core outcome set'[J]. Trials, 2014, 15: 247.

[20] GOLDHAHN J, BEATON D, LADD A, et al. Recommendation for measuring clinical outcome in distal radius fractures: a core set of domains for standardized reporting in clinical practice and research[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2014, 134(2): 197-205.

[21] 化昊天, 张磊, 郭冉冉, 等. 腕关节镜与切开复位内固定治疗桡骨远端骨折临床疗效的 Meta 分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(5): 732-740.
HUA H T, ZHANG L, GUO Z R, et al. Clinical efficacy of wrist arthroscopy and open reduction and internal fixation in treatment of distal radius fracture: a meta-analysis[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2022, 51(5): 732-740. Chinese.

[22] 孙亚男, 翁志文, 刘长信, 等. 构建慢性腰背痛中医临床研究核心结局指标集的思考[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5275-5279.
SUN Y N, WENG Z W, LIU C X, et al. Consideration on constructing core outcome indicators set of TCM clinical research on chronic back pain[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(11): 5275-5279. Chinese.