

# 核心指标集研制规范 (COS-STAD) 介绍及其在中医药领域应用的思考



张明妍<sup>1</sup>, 张俊华<sup>1</sup>, 杜亮<sup>2</sup>, 张永刚<sup>2</sup>, 赵宏杰<sup>1</sup>, 冯睿<sup>1</sup>, 王虎城<sup>1</sup>, 胡海殷<sup>1</sup>, 赵梦瑜<sup>1</sup>

1. 天津中医药大学循证医学中心(天津 300193)

2. 四川大学华西医院中国循证医学中心(成都 610041)

**【摘要】** 核心指标集(Core Outcome Set, COS)是解决临床研究中结局指标不一致、不实用、发表偏倚等问题的重要途径。为保障COS研制过程的规范化,COMET工作组制定了核心指标集研制规范(Core Outcome Set-STAndards for Development, COS-STAD)。该规范包含11条最低标准,涉及三个重要共性环节:应用范围、利益相关者及共识过程。COS-STAD不仅适用于COS研制者规范研究设计,也可用于COS使用者判断某个COS的方法学质量。本文结合我国临床实践和临床试验的背景和条件,特别是中医药COS研制的特点,对COS-STAD推荐进行解读,为我国临床试验COS研究者和实施者提供参考。

**【关键词】** 核心指标集研制规范(COS-STAD); 核心指标集; 临床试验; 中医药

## Introduction of COS-STAD recommendations and its application of localization

ZHANG Mingyan<sup>1</sup>, ZHANG Junhua<sup>1</sup>, DU Liang<sup>2</sup>, ZHANG Yonggang<sup>2</sup>, ZHAO Hongjie<sup>1</sup>, FENG Rui<sup>1</sup>, WANG Hucheng<sup>1</sup>, HU Haiyin<sup>1</sup>, ZHAO Mengyu<sup>1</sup>

1. Centre for Evidence-Based Medicine, Tianjin University of TCM, Tianjin, 300193, P.R.China

2. The Chinese Cochrane Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: ZHANG Junhua, Email: zjhtcm@foxmail.com

**【Abstract】** Core Outcome Set (COS) is an important way to solve the problems that the outcomes are inconsistent, non-essential and reporting biased in clinical researches. In order to ensure the standardization of the COS development process, the Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) has initiated the development of the Core Outcome Set-STAndards for Development (COS-STAD). The recommendation includes 11 minimum standards, involving 3 common key domains: the scope, the stakeholders, and the consensus process. The COS-STAD is used by COS developers for standardizing research design, determining the quality of the methodology to develop a COS. Based on the background and conditions of clinical practice and clinical trials in China, especially the characteristics of the development of Core Outcome Set of Traditional Chinese Medicine (TCM-COS), this paper interprets the recommendation of COS-STAD, providing a reference for the potential users of COS in China.

**【Key words】** Core Outcome Set-STAndards for Development (COS-STAD); Core Outcome Set; Clinical trial; Traditional Chinese Medicine

临床研究设计中,选择合适的结局指标对评价干预措施的作用至关重要。然而,目前针对同一领域或相同干预措施的临床试验中的结局指标普遍存在异质性、不实用和报告偏倚等问题<sup>[1,2]</sup>,导致研究结果脱离临床需求、数据不能合并或比较,导致研究结果被浪费<sup>[3]</sup>。为解决这些问题,国际方法学

家提出建立临床试验核心指标集(Core Outcome Set, COS),即研制健康或卫生保健特定领域中临床试验应该报告的最小指标集合<sup>[4]</sup>。

建立COS,能够规范结局指标的选择、测量与报告,提高研究结果的实用性、可比性,使单个研究数据的价值得到充分利用<sup>[2,5,6]</sup>。近些年,COS引起了卫生研究领域专家、学者的广泛关注,研制数量在不断增长。据统计,在COMET(Core Outcome Measures in Effectiveness Trials, COMET)数据库

DOI: 10.7507/1672-2531.201802009

基金项目:国家自然科学基金(编号:81473544)

通信作者:张俊华,Email:zjhtcm@foxmail.com

中,共注册1 000余项COS,已发布数百项COS,正在进行150多项COS研制<sup>[7-9]</sup>。相比其他研究方向,COS研究目前还属于新领域,方法学还未成熟,缺乏相应的规范指导,虽然研究数量越来越多,但质量参差不齐。COMET工作组是致力于COS研究的建立、发展和应用的国际组织<sup>[10]</sup>。其先前发布的核心指标集报告规范(Core Outcome Set-STAndards for Reporting, COS-STAR)<sup>[11,12]</sup>是提高COS研究报告质量的规范性文件,我们课题组对其进行了解读和本土化推广<sup>[5,6]</sup>。

COMET工作组此次发布的核心指标集研制规范(Core Outcome Set-STAndards for Development, COS-STAD)<sup>[13]</sup>,是针对COS研制过程提出的最低标准,目的是用于规范COS研究的设计,也可用作COS使用者判断其方法学质量的工具。本文结合我国临床实践和临床试验的背景和条件,特别是中医药COS研制的特点,对COS-STAD推荐条目进行解读,以期为我国COS研制者和使用者提供参考。

## 1 COS-STAD 推荐条目解读

COS-STAD涉及COS研制过程的三个重要环节:具体范围(the scope)、利益相关者(the stakeholders)和共识过程(the consensus process),共11个条目。其中,4条属于具体范围,3条属于利益相关者,4条属于共识过程。见表1。

### 1.1 具体范围

确定COS的应用范围,是为明确哪个具体卫生健康领域或实践场景能够应用该指标集。只有范围明确,才能在研制过程中具有针对性,避免使用混乱、界限不清,帮助可能使用COS的人快速判断与他们工作的相关性,并进行取舍。因此,事先确立COS的具体范围至关重要。但其范围幅度具体如何界定,是宽泛还是狭窄,目前尚无指导性规范<sup>[13,14]</sup>。普遍认为应用范围与具体实践场景、健康问题、目标人群和干预措施有关,其中后三个属于PICO(Population, Intervention, Comparator, Outcomes)原则中的要素。

**1.1.1 实践场景** 虽然COS是为有效性临床试验而设计,与观察性研究不同,主要集中于医疗资源使用方面,对应用领域的定位严谨<sup>[15]</sup>。但其同样适用于其他常规临床实践,甚至包括日常照护。所以,对研制COS的具体细节要把握明确,需要详细说明是用于研究、日常照护还是其他方面。

**1.1.2 健康问题** 主要指尽可能地对疾病情况进行说明,如疾病的类别、亚组分型、分期、严重程度、部位等。以癌症为例,需说明此COS指的是所有癌症患者还是仅为肺癌患者,或是肺癌晚期患者,或是小细胞肺癌患者。另外,此条目不仅指患病人群,还可涉及健康人群,如一般人群的癌症筛查等。

**1.1.3 目标人群** 本推荐适用于特定疾病的全部人群还是部分人群,要从疾病、年龄、性别等人群差

表1 COS-STAD 推荐条目介绍<sup>[13]</sup>

领域	标准条目	方法	注释
具体范围	1	应用的COS研究或实践场景	COS研制者应该考虑应用场景的细节(例如:用于研究还是日常照护),都应该在COS中表述。
	2	COS涵盖的健康问题	COS制订者应该考虑将涵盖的健康问题细节(例如:类风湿性关节炎的治疗或者癌症的筛查)。
	3	COS涵盖的人群	COS研制者应该考虑将涵盖的人群细节(例如:晚期疾病患者或者儿童患者)。
	4	COS涵盖的干预措施	COS研制者应该考虑将涵盖的干预细节(例如:所用的干预措施,药物疗法或外科治疗)。
利益相关者	5	在研究中将使用COS的人员	COS研制者应该纳入那些在研究中将使用COS的人(例如:临床试验者或企业)。
	6	熟知患者疾病的医疗卫生专家	COS研制者应该纳入那些能够提出重要结局指标的医疗卫生专家(例如:临床专家、执业医师及对疾病有特殊经验的研究人员)。
	7	相关疾病患者或他们的代表	COS研制者应该纳入有患病经历或受此疾病影响的人(例如:患者、患者家属和护理人员)。
共识过程	8	一份考虑了医务人员和患者观点的初始指标清单	COS研制者在产生一份用于共识过程的初始指标清单时,应该考虑医生和患者的观点(很可能从文献综述或访谈中获得)。
	9	预先描述评分过程和共识定义	尽管在不同的研究中可能采用不同的共识方法,COS研制者应该事先描述共识方法以避免可能存在的偏倚。
	10	预先描述纳入/剔除/添加指标的标准	COS研制者也应该事先阐明纳入、剔除或添加指标的标准以避免可能存在的偏倚。
	11	关注结局指标清单的语言描述,避免歧义	COS研制者应该考虑在面对不同利益相关者描述指标时使用的语言(例如:既用“俗语”也用医学术语,且这些以前曾与利益相关者试用过)。

异细节方面进行明确,如:是指所有肺癌患者,或仅是肺癌转移患者,或是肺癌骨转移患者,患者是成人还是儿童等。此条目与健康问题相似,往往需要结合使用。

**1.1.4 干预措施** 需要明确具体干预措施的类型。说明研制的 COS 是适用于所有类型的干预措施,还是局限于某种特定干预措施,如手术、化疗、食疗、中药汤剂、康复方案等。大部分已经发表的 COS 研究没有对此条目进行说明,统计分析发现约 40% 的 COS 研究是针对某种特定干预措施而研制,仅小部分(7%)针对所有的干预措施<sup>[11]</sup>。

## 1.2 利益相关者

利益相关者的代表性决定 COS 的代表性。在 COS 研制过程中,明确说明参与研制过程的具体相关群体至关重要,可以使后期的共识过程更加客观。主要的利益相关者包括卫生资源使用者、医学专业人员、临床试验员、监管部门人员、企业代表、政策制定者、科研人员和普通民众等。

关于利益相关者,不仅要说明如何选择、确定哪几类群组的相关方法、人群数量及层次组成,还要考虑具体执行的可行性,防止因群体利益冲突,导致遴选的核心结局指标集失去实用性。这一部分主要与 COS 的具体范围相关。例如乳房切除术重建,在选择利益相关者时,很可能把患者作为关键利益群体<sup>[16]</sup>。故有三个利益相关者必须参加 COS 研究,即以临床试验研究者为代表的使用者、医疗卫生专家及患者。

**1.2.1 使用者** 主要指在研究或具体工作中可能会用到 COS 者,如临床医生和医药企业代表。COS 可以帮助他们在研究设计之初,快速地选择重要的临床指标,避免因指标过多无法抉择导致科研时间和精力的大量浪费。

**1.2.2 医疗卫生专家** 医疗卫生专家熟知疾病情况并直接接触、管理患者,能够提出来源于实践经验的重要结局指标。因此,医疗卫生专家是不可缺少的利益相关者。但具体选择的专家数量和级别没有明确规定,原则上数量越多越好。由于专家的级别和领域专长会影响共识会议水平,需要在可行性和科学性方面进行整体考虑。

**1.2.3 患者及其代表** COS 中纳入的指标应该与患者及其护理人员最具相关性。因此,COS 研究应该考虑来自患者方面的观点和建议。最好的方法就是把其作为利益相关者,纳入 COS 的研制过程中。目前临床研究越来越重视关注来自患者角度的观点。

## 1.3 共识过程

COS 的研制不但需要遵循规范的方法学,还需要全过程透明、可追踪,以帮助使用者评估其研制过程的科学性、合理性。从初始指标遴选清单到指标的层层评分和筛选及最终共识达成乃至贯穿指标的描述语言,整个过程都应尽可能在严格、无主观偏倚的条件下进行,以保证 COS 的方法学质量。一般不考虑具体共识方法孰优孰劣,只对获取共识过程中的方法学质量进行最低标准的规范。尤其需要注意的是,在共识过程开始之初就应对方案提前进行设计、定义和公开,以防止因可能出现的变化而更改,从而导致分歧。

**1.3.1 初始指标遴选清单** COS 不是新发明的结局指标,而是来源于现已存在且应用的指标池。研制者对指标池中的结局指标进行整理、归纳后,会产生一份初始遴选清单。指标池的收集必须综合考虑临床研究者、医疗卫生专家及患者的观点,才能反映所有利益相关群体的意愿。具体执行策略为尽可能采纳多种途径获取足够多的指标,如通过文献数据库检索获取已发表研究中的所有结局指标,或通过临床试验注册方案获取前瞻性、最新研究的结局指标,或运用医生问卷、患者访谈来获取医生、患者所关注的结局指标等。

**1.3.2 事先确立评分机制和共识定义** COS 研制过程中,利益相关者如何对指标评分,最终如何达成共识,必须在正式实施前确立。例如,德尔菲调查中参与者根据每个指标的重要性,从 1 分(不重要)~9 分(关键)进行打分,若每个利益相关者的小组至少 70% 的参与者评分在 7~9 分之间,则被认为达成共识<sup>[11]</sup>。不管具体共识标准如何,必须提前在公开的注册方案或其他平台中说明,这能够有效避免因查看了研究结果改变纳入标准而导致的偏倚。

**1.3.3 事先确立纳入/删除/添加指标原则** 此条目与上条类似,都是为了避免因研究方案变化导致的偏差。因此,对指标的每一步处理,如纳入、删除、添加等均需提前确定。

**1.3.4 指标清单的语言描述** 共识过程中,各利益相关者在评分及投票前需明确理解每条指标的含义及操作流程。不同的利益相关者可能会因专业领域、文化程度、经验多少等不同而对指标的理解不同。为确保共识过程中各个利益相关者都能正确理解 COS,需要优化指标的描述语言,令其通俗易懂。在进行 COS 研制过程中,无论是指标的描述还是研究方案的方法、标准,都要进行可读性检

验,避免使用大量医学术语。

## 2 COS-STAD 本土化应用思考

COS-STAD 是 COMET 工作组制定的一份最低标准,用于规范 COS 的研制过程。目的是服务 COS 研制者和使用者: COS 研制人员,可以将其作为一个方法学参考工具,指导建立 COS; 打算应用既有的 COS 进行研究或权衡利益的人员,可以将其作为一个质量评价工具,判断一个 COS 是否值得采用。COS-STAD 作为最低标准,是所有 COS 研制过程必须遵守的最低要求。对于 COS-STAD 使用者,不限制其在 COS 的研制或评价中增加其他重要的研制标准。COS-STAD 的本土应用,既需遵循国际共识规范,又需考虑我国医疗的具体情况,如中西医并重、中西药并用等。

### 2.1 中医药应用 COS-STAD 范围

相比西方国家,我国医疗体系不仅有西医,还有中医。临床实践及研究中西医并重、中西药并用是我国医疗卫生的基本情况。因此,在研制 COS 过程中需要考虑这一背景: ① 在具体范围方面,除用于研究和日常照护外,还应包括预防保健、中医治未病等内容,如运动养生太极、五禽戏等; ② 在健康问题方面,如果涉及中医证型对疾病发生发展有重要作用,在研究设计时也应考虑; ③ 在干预措施方面,需明确是否存在中医药联用或西药与中医疗法联用的情况,如针灸、拔罐、刮痧、推拿、药浴等。

### 2.2 利益相关者的代表性

**2.2.1 需考虑选择中西医临床专家** 中国的医疗卫生专家既有西医也有中医,若要充分反映医疗卫生专家的相关利益,在 COS 研制过程中需要考虑选择中西医专家。并且需要考虑专家的数量、在健康领域的专长、级别和学术影响力,保证临床专家的比例,以避免偏倚。邀请资深临床专家尤其是本领域的专家如院士、博导、主任医师等,能够保证共识会的水平,解决意见分歧,并利于后期学术推广。

**2.2.2 需注重选择患者及其代表** COS 研制过程中应该考虑来自患者及其看护者的观点和建议。但相对于欧美发达国家,我国患者对医学知识的掌握情况、对医学相关研究的参与意识均比较薄弱,并且缺乏相应的患者管理组织,患者参与研究的难度较大。因此患者代表的选择需要考虑其文化水平和教育背景,要便于沟通、理解,具有一定参加医学研究的积极性,才能通过良性互动,去尽可能了解患者的意愿,获取有价值的临床相关问题。

**2.2.3 需注重多个利益相关者的选择** 在邀请利益相关者时,也要尽可能邀请期刊编辑、医药企业代表、媒体及相关学术组织成员。如期刊编辑是 COS 的重要使用者,相关学术组织及媒体平台对于 COS 的推广、应用具有重要作用,在选择利益相关者时需要充分考虑其参与性。

### 2.3 医学术语表达需通俗化

在名词术语描述和语言沟通这一方面,需要特别关注不同利益群体的知识背景和理解力,尤其是患者。医学术语的使用应注意专业化和通俗化兼顾。在研究开始前,借助临床实践对每个指标进行可理解性检测,不断收集反馈和理解偏差进而润色语言,防止在共识实施过程中因理解错误产生偏差。

## 3 小结

国外 COS 研究越来越受到关注,开展的相关研究日益增多,国内相关研究才刚刚起步。虽然西医药评价指标可以参考国外团体制订的相关疾病 COS,但中国的临床实践和临床试验 COS 研究还需考虑中国的具体背景与条件,包括中西医并重、中西药并用,临床医务人员技术差异大,患者对临床试验的认识不足等问题。中医药是国内率先开展 COS 的研究领域<sup>[2,17]</sup>,我们课题组与国际 COMET 工作组积极合作,结合中医药自身特色,建立、制定了中医临床试验核心指标集(COS-TCM)研制方法学体系和相应规范,并完成了第一个 COS 研究项目。下一步,我们将在学会等学术组织的指导下,通过方法学培训和推广,引导各个专科病种规范、高效地建立 COS-TCM,以提升中医临床研究的质量,推动中医药国际化。

### 参考文献

- 1 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ*, 1998, 317(7167): 1181-1184.
- 2 邢冬梅,张俊华,张伯礼. 中医临床研究核心结局指标集形成路径. *中华中医药杂志*, 2014, 29(5): 1352-1355.
- 3 Macleod MR, Michie S, Roberts I, *et al*. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet*, 2014, 383(9912): 101-104.
- 4 Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, *et al*. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*, 2012, 13: 132.
- 5 张明妍,杨丰文,李越,等. 核心指标集报告规范(COS-STAR)介绍. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(7): 857-861.
- 6 张明妍,杨丰文,李越,等. 核心指标集报告规范: COS-STAR 声明. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(4): 470-474.
- 7 Gargon E, Gurung B, Medley N, *et al*. Choosing important health outcomes for comparative effectiveness research: a systematic review. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99111.

- 8 Gorst SL, Gargon E, Clarke M, *et al.* Choosing important health outcomes for comparative effectiveness research: an updated review and user survey. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146444.
- 9 Gorst SL, Gargon E, Clarke M, *et al.* Choosing important health outcomes for comparative effectiveness research: an updated review and identification of gaps. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168403.
- 10 Available at: <http://www.comet-initiative.org/>.
- 11 Kirkham JJ, Gorst S, Altman DG, *et al.* COS-STAR: a reporting guideline for studies developing core outcome sets (protocol). *Trials*, 2015, 16: 373.
- 12 Kirkham JJ, Gorst S, Altman DG, *et al.* Core Outcome Set-STAndards for Reporting: The COS-STAR Statement. *PLoS Med*, 2016, 13(10): e1002148.
- 13 Kirkham JJ, Davis K, Altman DG, *et al.* Core Outcome Set-STAndards for Development: The COS-STAD recommendations. *PLoS Med*, 2017, 14(11): e1002447.
- 14 Williamson PR, Altman DG, Bagley H, *et al.* The COMET handbook: version 1.0. *Trials*, 2017, 18(Suppl 3): 280.
- 15 Chiarotto A, Deyo RA, Terwee CB, *et al.* Core outcome domains for clinical trials in non-specific low back pain. *Eur Spine J*, 2015, 24(6): 1127-1142.
- 16 Potter S, Holcombe C, Ward JA, *et al.* Development of a core outcome set for research and audit studies in reconstructive breast surgery. *Br J Surg*, 2015, 102(11): 1360-1371.
- 17 Available at: <http://www.comet-initiative.org/studies/details/391?result=true>.

收稿日期: 2018-02-03 修回日期: 2018-03-22

本文编辑: 熊鹰