

基于真实世界数据的科学问题发现研究

赖科云¹, 陈霄^{2*}, 宋虎杰^{2*}, 赖昌生³, 王凯悦², 白杨², 张焱², 怡文辉², 刘海洋², 冉静纯², 谭福雄², 田亚丽², 王振国², 王广军⁴

1. 陕西中医药大学中西医临床医学系, 咸阳 710000

2. 西安中医脑病医院, 西安 710032

3. 玉林市红十字会医院, 玉林 537000

4. 中国中医科学院针灸研究所, 北京 100070

摘要 以西安中医脑病医院植物人促醒中心持续植物状态(PVS)真实世界实际诊疗数据的描述性统计分析为例, 全面收集PVS患者包括中西医在内的人口学资料、疾病情况、专科检查、实验室检查、量表检查、中医证候信息及辨证分型指标及治疗指标进行分析, 结果发现, 针灸等中西医结合的治疗方法成为PVS可选择且疗效显著的疗法之一, 但在研究中也存在复杂干预下治疗效果不明确、证候分类方式不统一等问题。分析展示了PVS临床医疗实践与真实世界研究的中医临床科研范式结合的科学问题发现过程, 以期在将来的真实世界研究中更好地实现临床科研一体化, 达到从临床中来、到临床中去的目的, 并为进一步总结中西医结合促醒PVS的疗效与诊治经验, 预测PVS患者预后及苏醒可能性、提高持续植物状态患者的促醒率打下基础。

关键词 真实世界研究; 科学问题发现; 持续植物状态; 中西医结合治疗

真实世界研究(real world study, RWS)^[1]指在真实世界环境下收集与临床诊疗相关的数据, 通过系统处理、统计分析, 形成真实世界证据(real world evidence, RWE)^[2]的临床研究方法, 近年来国内外

对其关注日益增加, 成为临床研究的新热点^[3]。RWS的开展是从研究问题的确定、现有数据情况的评估切入的。在研究目的和方法上, RWS与其他临床研究一样, 必须围绕相关科学问题。RWS

收稿日期: 2024-06-23; 修回日期: 2024-09-26

基金项目: 陕西省中医药管理局科研项目(13-LC011)

作者简介: 赖科云, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合临床脑病, 电子信箱: zyyly123@163.com; 陈霄(通信作者), 主任医师, 研究方向为中西医结合临床脑病及植物状态促醒, 电子信箱: chxxanb@126.com; 宋虎杰(共同通信作者), 主任医师, 研究方向为中西医结合临床脑病, 电子信箱: 13909231298@139.com

引用格式: 赖科云, 陈霄, 宋虎杰, 等. 基于真实世界数据的科学问题发现研究[J]. 科技导报, 2024, 42(21): 73-86;

doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2024.07.00817

通常会围绕着病因、诊断、治疗、预后及临床预测等相关的问题展开^[4]。例如在评估患者健康状况、疾病及诊疗过程中,了解现有诊疗措施的治疗依从性及其相关因素^[5],评价干预措施在真实世界环境下的实际疗效^[6],比较多种干预措施的疗效、安全性^[7],或评估患者治疗结局和疾病风险预测等^[8]。此外,RWS也会涉及药物经济学研究^[9]、支持医疗政策制定^[10]等其他研究类型。

可见,RWS的科学问题大多是从临床实际诊疗过程中总结凝练的^[11],但又与临床问题有本质差别^[12]。科学问题是在临床问题的基础上进行分解或总结,形成的格式化和结构化的问题。通过对基于真实世界的临床数据进行统计分析,可以综合运用流行病学、循证医学、生物统计学、药物经济学等多学科方法技术,整合多种数据资源而开展科学研究,从而总结形成一系列的科学问题,再进一步在这些科学问题的基础上进行深入研究,最后形成真实世界证据应用于指导临床实践。

持续植物状态(persistent vegetative state,PVS)是一种特殊的意识障碍^[13]。Higashi等^[14]报道,国外PVS的年发病率为25/10万;据推测中国有不少于15万的PVS患者^[15],国内外流行病学调查均显示PVS患者发病率呈逐年增高的趋势。随着意外事故的增多、现代重症监护措施的完善,由昏迷转为PVS的患者越来越多,已成为现阶段全球所共同面临的重大公共健康问题之一。PVS患者的治疗也是公认的世界难题,至今尚无特效药物及治疗方法。近年来,针灸^[16]、推拿^[17]、穴位注射^[18]、三维五感疗法^[19]等中医药促醒方法已经广为应用,中西医结合的PVS促醒疗法显示了令人瞩目的良好疗效。基于不加特别限制和选择广泛收集受试人群和指标的特点^[20],RWS全面纳入了中医诊疗全程中“症-病-证-治-效”各个环节的信息采集^[21],解决了现代医学无法解决的中医个体诊疗规律与证据总结问题^[22],因此尤其适用于中医药诊疗经验总结和规律挖掘。对PVS真实世界临床数据进行统计分析,发现PVS促醒临床诊疗过程中的科学问题,能够为进一步客观评估中医药促醒PVS的疗效及安全性、总结中医药促醒PVS的疗效与诊治经验,乃至预测

PVS患者预后及苏醒可能性打下良好研究基础。

本研究主要通过前瞻性、观察性研究的方法,采用由中国中医科学院中医临床基础医学研究所评价中心设计的病例登记数据库,登记西安中医脑病医院PVS患者的真实世界实际诊疗数据作为数据来源,以PVS真实世界实际诊疗数据的描述性统计分析为例,展示PVS临床医疗实践与RWS的中医临床科研范式结合的科学问题发现过程,以期在将来的真实世界研究中更好地实现临床科研一体化,达到从临床中来、到临床中去的目的^[23]。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

收集西安中医脑病医院植物人促醒中心2018年1月至2023年12月以来全部诊断为PVS的住院患者情况,最终从中国中医科学院中医临床基础医学研究所评价中心的慢性意识障碍(植物状态)促醒的真实世界临床研究数据库中纳入符合本研究要求的数据229例。

诊断标准:根据2014年南京《第四次持续植物状态和微意识状态诊断标准会议记录》^[24]。(1)认知功能丧失,无意识活动,不能执行指令;(2)保持自主呼吸和血压;(3)有睡眠周期;(4)不能理解或表达言语;(5)能自动睁眼或刺激下睁眼;(6)有无目的性眼球跟踪运动;(7)丘脑下部及脑干功能基本保存,以上7项持续1月以上者,诊断为PVS。纳入标准:(1)西安中医脑病医院植物人促醒中心的住院患者;(2)符合PVS诊断标准;(3)诊断资料、入院时专科检查、实验室检查、住院期间治疗情况记录完整。

排除标准:(1)诊断和住院记录不完整(指标条目填写数量未达到10%判定为不完整)者;(2)排除昏迷患者;(3)排除闭锁综合征患者;(4)临床研究过程中发生不良反应而不宜继续进行研究;(5)患者本人或家属不愿意继续观察或监测者。意识改善标准:意识改善和清醒的判定参照中华医学会儿科分会脑病学专业组制定的《中国植物神经功能障碍疗效评定量表》(CNPVSS,2011)^[25],

以患者出院前最后一次 PVS 量表评分 ≥ 12 分为脱离植物状态;评分 ≥ 6 分,为最小意识状态(minimally conscious state, MCS)。西医疾病名称采用 ICD 11 国际疾病分类标准进行标准化, PVS 中医证候按《中医临床诊疗术语证候部分》及《中医诊断学》提取证候要素部分^[26]诊断,辨证分型诊断标准参照陕西省中医药管理局植物人重点研究室、西安中医脑病医院植物人促醒中心制定的植物人(神昏病)中医诊疗方案^[27]分为 5 种证型。

本研究通过了西安中医脑病医院临床科研伦理

委员会的审查并获得批准(批号:2023-29)。在做好数据保密的前提下,受试者权益得到较好保障。

1.2 观察指标

应用中国中医科学院中医临床基础医学研究所评价中心国际针灸病例注册登记系统设计的病例数据采集表收集指标,包括人口学资料、疾病情况、专科检查、实验室检查、量表检查、中医证候信息及辨证分型指标及治疗指标。人口学资料及疾病情况具体指标条目见表 1。

表 1 PVS 患者人口学资料及疾病情况具体指标

一般资料	生命体征	发病原因	核心症状
性别	体温	头部外伤	有无睡眠觉醒周期
年龄	脉搏	脑血管疾病	有无自动睁眼
民族	呼吸	有害气体中毒	有无刺激下睁眼
生活地	血压	其他	有无眼球跟踪运动
利手	有无辅助呼吸		有无呻吟
工作性质	有无尿管使用		有无疼痛刺激肌肉收缩
文化程度	是否气管切开		有无发热
			有无药物过敏史
			有无家族史
			有无吸烟史
			有无饮酒史

专科系统检查:瞳孔大小、对光反射、脑干反射、双侧上下肢肌张力、膝腱反射情况;植物神经及病理征情况等。

量表检查指标:昏迷恢复量表(CRS-R 量表)、全面无反应性量表(FOUR 量表)、持续性植物状态评分表(PVS 量表)。

实验室检查:血常规、尿常规、肝功能、肾功能。

中医证候信息及辨证分型:证候信息指标包括痰湿、痰热、血瘀、血虚、阴虚、阳虚相关证候。辨证分型包括痰迷心窍,神明蒙闭证;痰热瘀结,蒙闭脑窍证;气虚血瘀,脑窍闭塞证;肝肾亏虚,脑窍失司证;肾虚精亏,脑髓失养证;其他证型。

治疗指标包括中成药治疗(安宫牛黄丸)、针灸治疗、穴位注射、中药汤剂、中药制剂、穴位贴敷、推拿治疗。其他治疗措施包括注射剂治疗、特殊疗法(正中神经电刺激、吹鼻醒、经颅重复磁刺激治疗等)。

1.3 研究方法

1.3.1 数据预处理

采用数据分离、数据清洗、数据变换、数据归约等技术预处理数据,保证数据的准确性和完整性。数据收集完成后,将数据从系统中导出,将不同数据表中的受试者编号一一对应,去除重复编号的受试者,对于缺失内容较多的病例数据采用完全病例数据删除法删除。删除数据列中的重复条目,筛选出含有多个选项的指标分离为单一选项的独立指标,并为分离后的独立指标数值化处理,由选项 1 至最后一个选项逐一编号,为分离后的独立指标重新赋值。将处理后的数据表内容与对应的受试者结局进行关联,进行统计分析。

1.3.2 统计分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行描述性分析。采用 shapiro-wilk 检验法及 Kolmogorov-Smirnov 检验

法检验其正态性,检验结果以 $P>0.05$ 为正态性数据,以 $P<0.05$ 为非正态性数据。对于计量资料,符合正态分布者数据以平均值 \pm 标准差表示,不符合正态以中位数(四分位数间距)表示;计数资料用例数(n)、构成比(%)描述。

2 结果

2.1 人口学资料及疾病情况

本研究共纳入 229 例符合纳入标准的 PVS 患者。人群平均年龄(51.54 \pm 16.54)岁,最大年龄 95 岁,最小年龄 5 岁,男性 143 人(62.4%),女性 86 人(37.6%)。

在发病原因为头部外伤的患者中,由交通事故致伤的有 39 例(17.0%),意外跌伤 48 例(21.0%),由自然力量的意外事故致伤 2 例(0.9%),医疗和手术并发症致伤 5 例(2.2%),其他原因所致头部外伤 8 例(3.5%);病因为脑血管疾病的患者中,脑梗死 23 例(10.0%),脑出血 78 例(34.1%),动静脉瘤破裂 5 例(2.2%),蛛网膜出血 3 例(1.3%),脑血管炎 2 例(0.9%),其他脑血管疾病 8 例(3.5%);病因为有害气体中毒的患者中,一氧化碳中毒 1 例(0.4%),其他气体中毒 2 例(0.9%);其他病因中,心脏骤停 7 例(3.1%),呼吸抑制 1 例(0.4%),病因不详 8 例(3.5%)。其余指标例数及占比见表 2。

表2 PVS患者人口学资料及疾病情况

模块名称	指标	分类	例数/人	占比/%
基本资料	性别	男	143	62.4
		女	86	37.6
	民族	汉族	209	91.3
		其他民族	2	0.9
	生活地	城市	96	41.9
		农村	113	49.3
	利手	左	4	1.7
		右	199	86.9
	工作性质	体力劳动者	11	4.5
		脑力劳动者	47	19.4
		农民	99	40.9
		高空作业者	2	0.8
		服务性工作人员	1	0.4
		学生	11	4.5
		其他	51	21.1
	文化程度	文盲	2	0.9
		小学	62	25.6
		初中	61	25.2
		高中或中专	48	19.8
		大专	12	5.0
本科		15	6.2	
研究生及以上		3	1.2	
无创呼吸机使用	有	27	11.8	
	无	169	73.8	
尿管使用	有	143	62.4	
	无	60	26.2	
气管切开	有	52	22.7	
	无	153	66.8	

表2 PVS患者人口学资料及疾病情况(续)

模块名称	指标	分类	例数/人	占比/%
疾病情况	病因	头部外伤	102	44.5
		脑血管疾病	119	52.0
		有害气体中毒	3	1.3
		其他	5	2.1
		睡眠觉醒周期	有	197
		无	12	5.2
	自动睁眼	有	167	72.9
		无	42	18.3
	刺激下睁眼	有	141	61.6
		无	48	21.0
	眼球跟踪运动	有	122	53.3
		无	36	15.7
	呻吟	有	123	53.7
		无	27	11.8
	疼痛刺激肌肉收缩	有	103	45.0
		无	57	24.9
	发热	有	51	22.3
		无	178	77.7
	药物过敏史	有	5	2.2
		无	205	89.5
家族史	有	70	30.6	
	无	159	69.4	
吸烟史	有	59	25.8	
	无	141	61.6	
饮酒史	有	30	13.1	
	无	153	66.4	

注:根据排除标准(1),文章已将信息不完整者删除,但仍存在指标条目填写数量达到10%但不足100%者,研究仍将这部分患者信息保留,故部分指标总和不足100%。后同。

2.2 专科系统检查指标特征

神经系统专科检查记录患者入院首次进行的专科系统检查,包含肌张力(表3)、四肢情况、瞳孔

大小、对光反射、生理反射及病理征检查等。四肢情况见表4。专科系统其他指标及病理征检查结果见表5及表6。

表3 PVS患者专科系统四肢肌张力检查情况

指标	增高/例(占比/%)	减低/例(占比/%)	正常/例(占比/%)
左上肢肌张力	100(43.7)	64(27.9)	40(17.5)
左下肢肌张力	87(38.0)	62(27.1)	54(23.6)
右上肢肌张力	101(44.1)	74(32.3)	47(20.5)
右下肢肌张力	87(38.0)	70(30.6)	47(20.5)

表4 PVS患者专科系统检查四肢情况

指标	屈曲/例(占比/%)	减低/例(占比/%)
左上肢情况	65(28.4)	43(18.8)
左下肢情况	60(26.2)	46(20.1)
右上肢情况	61(26.6)	47(20.5)
右下肢情况	58(25.3)	49(21.4)

表5 PVS患者专科系统其他指标检查情况

指标	分类	例数/人	占比/%
左侧对光反射	灵敏	95	41.5
	减弱	84	36.7
	消失	30	13.1
右侧对光反射	灵敏	94	41.0
	减弱	86	37.5
	消失	29	12.6
睫肌反射	有	26	11.4
	无	28	12.2
咀嚼反射	有	20	8.7
	无	29	12.7
眼心反射	有	17	7.4
	无	21	9.2
角膜反射	有	94	41.0
	无	20	8.7
掌颌反射	有	62	27.1
	无	42	18.3
汗出	有	115	50.2
	无	114	49.8
肌容积	正常	84	36.7
	减少	40	17.5

表6 病理征检查结果

指标	例数/人(占比%)			
	总数	阴性	阳性	弱阳性
颈强直	184(80.3)	145(63.3)	36(15.7)	3(1.3)
克氏征	154(67.2)	129(56.3)	24(10.5)	1(0.4)
布氏征	151(65.9)	137(59.8)	14(6.1)	—
霍夫曼征(左)	194(84.7)	132(57.6)	61(26.6)	1(0.4)
霍夫曼征(右)	194(84.7)	130(56.8)	64(27.9)	—
巴彬斯基征(左)	198(86.5)	48(21.0)	145(63.3)	5(2.2)
巴彬斯基征(右)	198(86.5)	48(21.0)	147(64.2)	3(1.3)

2.3 实验室检查指标特征

实验室检查指标包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能。对患者入院首次实验室检查结果进行整理,将红细胞(*RBC*)男性 $<4.3 \times 10^{12}/L$ 、女性 $<3.5 \times 10^{12}/L$ 、血白细胞(*WBC*) $<3.50 \times 10^9/L$ 或 $>9.50 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞(*NEU*)比例 $<40\%$ 或 $>75\%$ 、淋巴细胞(*LYM*)比例 $<20\%$ 或 $>50\%$ 、血红蛋白(*HGB*)男性 $<120 g/L$ 、女性 $<110 g/L$ 、血小板(*PLT*) $<100 \times 10^9/L$ 、尿白细胞(*LEU*) >5 个、尿红细胞(*ERY*)阳性、尿蛋白(*PRO*)阳性、碱性磷酸酶(*ALP*) $<45 U/L$ 或 $>125 U/L$ 、谷丙转氨酶(*ALT*) $<5 U/L$ 或 $>40 U/L$ 、谷草转氨酶(*AST*) $<8 U/L$

或 $>40 U/L$ 、白蛋白(*ALB*) $<40 g/L$ 或 $>55 g/L$ 、总胆红素(*TBIL*) $<3.4 \mu mol/L$ 或 $>17.1 \mu mol/L$ 、尿酸(*UA*) $<90 \mu mol/L$ 或 $>360 \mu mol/L$ 、尿素(*UREA*) $<2.9 mmol/L$ 或 $>7.2 mmol/L$ 、肌酐(*CRE*) $<44 \mu mol/L$ 或 $>133 \mu mol/L$ 定义为异常,各指标具体人数及情况见表7。

2.4 量表评估指标特征

纳入的229例患者入院时全部进行持续性植物状态量表(PVS量表)评估,此外还填写昏迷恢复量表(CRS-R量表)117例,全面无反应性量表(FOUR量表)共115例,各量表填写情况及四分位数间距见表8。

表7 PVS患者实验室检查情况

检查项目	指标	分类	例数/人	占比/%	检查项目	指标	分类	例数/人	占比/%	
血常规	RBC	正常	39	17.0	肝功能	ALP	正常	76	33.2	
		异常	105	45.9			异常	40	17.5	
	WBC	正常	93	40.6		ALT	正常	89	38.9	
		异常	53	23.1			异常	49	21.4	
	NEU	正常	68	29.7		AST	正常	77	33.6	
		异常	79	34.5			异常	40	17.5	
	LYM	正常	72	31.4		ALB	正常	46	20.1	
		异常	69	30.1			异常	89	38.9	
	HBG	正常	41	17.9		TBIL	正常	123	53.7	
		异常	101	44.1			异常	11	4.8	
PLT	正常	90	39.3	UA	正常	77	33.6			
	异常	48	21.0		异常	63	27.5			
尿常规	LEU	正常	62	27.1	肾功能	UREA	正常	104	45.4	
		异常	60	26.2			异常	34	14.8	
	ERY	正常	55	24.0		CRE	正常	47	20.5	
		异常	62	27.1			异常	91	39.7	
	PRO	正常	81	35.4						
		异常	18	7.9						

表8 PVS患者各量表填写情况及四分位数间距

量表名称	填写例数/人	占比/%	中位数	四分位间距 25%	四分位间距 75%
PVS量表	229	100	2	0	4
CRS-R量表	117	51.1	5	2	7
FOUR量表	115	50.2	11	8	13

2.5 中医证候信息及辨证分型指标特征

中医证候信息中,证候要素分为痰湿等6种类型,占比前3位的证候要素为痰湿、痰热、血瘀,其余证候要素及占比见表9。

辨证分型按照中医诊疗方案分为痰迷心窍,神明蒙闭证等5种类型;此外,还根据临床实际辨证情况总结为风痰阻络等6个证型,各证候及证型人数及比例见表10。

表9 PVS患者中医证候要素分布情况

指标	例数/人	占比/%	指标	例数/人	占比/%
痰湿	170	74.2	血虚	66	28.8
痰热	95	41.5	阴虚	24	10.5
血瘀	68	29.7	阳虚	17	7.4

表10 PVS患者中医证候分类情况

分组	指标	例数/人	占比/%
证候分类(按方案)	痰迷心窍,神明蒙闭证	25	10.9
	痰热瘀结,蒙闭脑窍证	46	20.1
	气虚血瘀,脑窍闭塞证	48	20.9
	肝肾亏虚,脑窍失司证	1	0.4
	肾虚精亏,脑髓失养证	0	0
	总数	120	52.3

表10 PVS患者中医证候分类情况(续)

分组	指标	例数/人	占比/%
证候分类(非方案)	风痰阻络	7	3.1
	气血两虚	15	6.6
	痰湿蒙窍	6	2.6
	痰瘀互结	50	21.8
	瘀阻脑窍	18	7.8
	其他	13	5.8
	总数	109	47.7

2.6 治疗指标特征

所有治疗指标中,229名患者服用中成药治疗的共有21例,不足10%,但由于选择服用安宫牛黄丸或苏合香丸的患者较少,故统计仅用以展示。其中服用安宫牛黄丸的有14例(6.1%),服用苏合香丸7例(3.1%)。

针灸治疗:接受针灸治疗的患者共193例(84.3%),185例(80.8%)患者针刺治疗主穴中包含百会,126例(55.0%)患者针刺治疗主穴中包含水沟,154例(67.2%)患者针刺治疗主穴中包含神庭,112例(48.9%)患者针刺治疗主穴中包含风府,106例(46.3%)患者针刺治疗主穴中包含涌泉,106例(46.3%)患者针刺治疗主穴中包含哑门,105例(45.9%)患者针刺治疗主穴中包含大椎,57例(24.9%)患者针刺治疗主穴中包含筋缩;70例(30.6%)患者针灸治疗穴位配以足三里、丰隆、合谷,92例(40.2%)患者配以曲池、丰隆、血海,89例(38.9%)患者配以气海、关元、足三里,24例(10.5%)患者配以阳陵泉、三阴交、太冲,13例(5.7%)患者配以太溪、照海、涌泉。

穴位注射:95例(41.5%)患者接受了穴位注射,其中63例(27.5%)使用了麝香注射液,注射穴位为足三里、内关、大椎等。

中药汤剂:150例(65.5%)患者服用了中药汤剂治疗,其中99例(43.2%)患者中药汤剂中包含麝香,其中13例(5.7%)患者中药汤剂中包含苏合香,其中14例(6.1%)患者中药汤剂中包含牛黄,其中38例(16.6%)患者中药汤剂中包含黄芪,其中7例(3.1%)患者中药汤剂中包含冰片,其中1例(0.4%)患者中药汤剂中包含猪牙皂,其中12例(5.2%)患

者中药汤剂中包含细辛。

中药制剂:30例(13.1%)患者使用了院内中药制剂,14例(6.1%)患者使用了牛麝开窍散,16例(7.0%)患者使用了麝芪醒神散。

穴位贴敷:83例(36.2%)患者使用了穴位贴敷治疗,其中48例(21.0%)的患者使用1号方贴敷,35例(15.3%)患者使用2号方贴敷。

推拿治疗:79例(34.5%)患者接受推拿治疗。

注射剂:168例(73.4%)患者接受注射剂治疗,其中37例(16.2%)患者使用醒脑静注射液,12例(5.2%)患者使用盐酸纳洛酮注射液,8例(3.5%)患者使用清开灵注射液,68例(29.7%)患者使用金刚烷胺片。

特殊疗法:98例(42.8%)患者接受特殊疗法促醒治疗,23例(10.0%)患者采用正中神经电刺激治疗,41例(17.9%)采用吹鼻醒促醒治疗,38例(16.6%)采用三维五感促醒法治疗,16例(7.0%)采用脑电生物反馈法治疗,52例(22.7%)采用经颅重复磁刺激治疗。

3 讨论

3.1 动态采集结局相关指标是RWS科学问题发现的前提

RWS也需要按照疾病的规律阶段性地评估治疗结果。其前提是必须有用于评估结局情况的指标。疾病动态发展过程中,医院住院管理系统(hospital information system, HIS)往往缺乏及时且有针对性的记录。当采取前瞻性研究时,需要针对性地设置与患者治疗结局相关的指标并及时采集,

如本研究中采集患者的PVS评分、CRS-R评分^[28]、FOUR评分或GCS评分^[29]等。量表评估结果与PVS患者的结局有着极其密切的关系,国际上多采用CRS-R量表来评估PVS患者的意识状态及预后情况^[30],国内则普遍使用PVS量表进行评定,研究已表明PVS患者的预后与入院时PVS评分有关^[31]。在本研究中,患者PVS(CRS-R、FOUR)评分中位数为2分(5分、11分),与称为意识改善的MCS(PVS评分 ≥ 6 分)仍有较大距离,说明PVS评分不仅是PVS诊断标准之一,也是与结局相关的指标之一。PVS患者的量表评分反映了病情严重程度,也在一定程度上反映预后恢复难易程度^[32],因此,采集与患者治疗结局相关的指标是RWS科学问题发现、数据分析利用的前提。

以往研究^[33-34]将中医体征、舌象、脉象细分为多个观察指标,详细总结了PVS在中医证候上的表现,但并未采集与实验室检查、专科检查等西医结局相关指标。本研究在收集结局相关指标上更为全面,指标共分为6大板块,中医指标包括证候要素、辨证分型及治疗措施共24个,西医指标包含实验室检查、专科检查、量表评分及治疗措施共33个,涵盖临床诊断与治疗过程中的多个维度。观察指标更为全面、系统,是目前PVS促醒相关研究中采集结局相关指标较为全面的观察体系,为客观评估中医药促醒PVS的疗效及安全性、总结中医药促醒PVS的疗效与诊治经验,探究与意识改善相关的差异性指标,乃至进一步预测PVS患者预后及苏醒可能性等科学问题研究提供良好基础。

3.2 证候分类一致性问题

在本研究的PVS证候统计分析中可以发现,除了使用标准中的证候分类方式外,仍有许多非标准的证候分类方式。

PVS中医辨证论治分类目前尚未形成统一的指南或标准。与本研究结果相似,奚肇庆等^[35]将PVS中医辨证根据虚实两端总结为痰瘀阻窍证、痰热壅肺证、风痰闭窍证、气血亏虚证、肾枯窍闭证5型。并认为PVS中医辨证论治以气血亏虚证居多,痰瘀阻窍、痰热壅肺、风痰闭窍为标,病理关键是虚、瘀、痰三端^[36],且肾枯窍闭证同为所有类型中数

量最少的证型。痰浊、瘀血贯穿病程始终,因此治疗常以涤痰祛瘀、醒脑开窍为法。本研究显示,气虚血瘀证为按照诊疗方案辨证的证型中数量最多的证型,林福军^[33]将PVS中医辨证细分为10种证候类型,结果同样以气虚血瘀证占比最高。除主证外,其发现痰热、痰湿作为兼证出现较多,与本研究证候要素指标以痰热、痰湿为主的结果相似。其与研究^[34]中的证候分布均以虚证为主,而本研究中虚证与实证的数量分布差异则不明显。除上述2种证候要素外,本研究占比前3位的证候要素还有血瘀,卜文良等^[37]则将PVS归属“血症”范畴,也强调血瘀这一证候要素对于PVS的影响。《持续性植物状态:植物人》^[38]将PVS分为气虚血瘀型、肝肾阴虚型、心脾两虚型、肾精虚衰型、痰浊阻窍型和热病伤脑型6种证型,较本研究心脾两虚型和热病伤脑型2种证型不同。可见,PVS目前的研究仍存在疗效标准不统一、中医证候分类不一致等研究难点。

此外,本研究观察到,按照诊疗方案进行辨证者超过半数,但未按照方案进行辨证者与按照方案辨证的数量接近持平,说明仍有相当数量的PVS中医辨证并未按照方案进行。在证候分类研究中,由于个体诊疗思路的经验差异,每位医生的记录习惯往往不一致^[23]。有些医生诊断按照方案进行分类,有的医生由于保留了个体化诊疗思路等原因,未完全按照方案进行证候诊断。且由于证候的多样性,在实际应用中需要从病位、病性等多个不同维度进行统计分析^[39],为证候分类带来了难度。

在临床研究当中,理论证候分类与实际诊疗过程中的证候分类一致性如何,个体性如何,对临床治疗的影响如何,都是RWS中值得探讨的科学问题。如对于缺血性中风研究^[40]探究了由标准和量表评判的缺血性中风证候要素与专家临床经验辨证之间的诊断一致性评价,结果显示量表和专家经验综合判断都体现出较好的特异度,但专家经验综合判断仍表现出比量表更好的敏感度和特异度。可见不仅在PVS促醒方面,在其他RWS中同样存在缺乏辨证金标准的诊断问题,这些研究有着广泛的应用空间,值得进一步关注和探讨。此外,PVS由于其特殊性和复杂性,中医诊疗及辨证分型目前暂未形

成国家统一的指南或专家共识,推动PVS诊疗过程的标准化也是未来需要深入研究的方向之一。

3.3 复杂干预下的治疗方案问题

真实世界临床实践中,中医个体诊疗复杂干预模式随处可见^[41]。包括中药、针、灸、推拿等多种方法在内的中西医结合的复杂干预措施更是影响中医药疗效评价的核心问题^[42]。尤其对于PVS患者来说,由于缺乏特效药物及治疗方法,涉及到的治疗措施和方法更为广泛、复杂。本研究发现针灸在PVS促醒治疗中占据主要地位,接受针灸治疗的患者占比较接受中药汤剂治疗的患者比例高出18.8%。由于PVS患者大多进食困难,需使用鼻饲管,口服中药汤剂治疗往往受到限制。而针灸对于PVS患者限制更少,成为PVS可选择且疗效显著的疗法之一。众多研究已表明针灸对于PVS具有明确疗效^[43-45],方法主要为头针与体针相结合,其中醒脑开窍针法^[16,46]、靳三针^[47]、回阳九针^[48]、十二井穴^[49]等在PVS促醒治疗中应用广泛。针灸治疗PVS主要通过扶助正气、通经活络、开窍促醒,以达到补益脑髓,醒脑开窍之功。现代医学研究表明,以针灸为主的综合疗法可提高脑干网状觉醒系统的兴奋性,解除大脑皮层的抑制状态,促进PVS的意识恢复^[50];在脑缺血动物模型上,针刺可以通过增强缺血部血管代偿能力,调整脑血流的低灌状态,以增加脑血流量^[51-52]。然而针灸是否是PVS患者意识改善的主要因素,治疗措施的先后次序是否影响疗效等则是RWS值得研究的科学问题。

在针刺穴位的选择上,本研究中发现针刺治疗PVS的主穴多与开窍醒神相关,结果显示超过半数的患者选用的针刺主穴包括百会、水沟、神庭。头部采用经穴神庭、督脉穴位百会、水沟等,加强头部活血祛瘀、行气通络的作用。其中百会是督脉上的临床常用急救穴,督脉从“风府入络脑”与脑髓直接相遇,PVS治疗偏重督脉,具有醒脑开窍、振奋阳气、通阳泄热之功效^[50]。现代医学也表明,百会、神庭等穴位可以正向调节大脑皮质相应区域,改善循环,促进大脑细胞恢复及功能恢复^[53]。陆爻忠等^[54]旨在优化PVS针灸治疗方案,其结果表明采用电针醒脑开窍穴针刺并增加针刺时间、频率,在电针刺

激基础上加用手法刺激,对PVS有明显的治疗效果。因此,不同针刺方法及疗程与PVS促醒效果量效关系也是需要深入探究的问题之一。

此外,本研究的配穴选择也显示了治疗与中医证候的相关性,占比前3位的配穴方案分别与痰热(痰热瘀结,脑窍壅塞证配以曲池、丰隆、血海)、气虚(气虚血瘀,脑窍闭塞证配以气海、关元、足三里)、痰湿(痰迷心窍,神明蒙闭证配以足三里、丰隆、合谷)相关,与证候要素中占比前3位中的痰湿、痰热要素一致。也从侧面证明本研究发现的与PVS相关中医证候要素具有一定的准确性。体针选取神门、气海、血海、关元、足三里、三阴交、太溪等穴位,痰盛加丰隆、合谷,气血虚加脾俞、胃俞,血瘀加曲池、膈俞等,头针与体针诸穴合用可共奏醒脑开窍、调和气血阴阳,改善元神之府大脑的功能之功效^[55]。

中医综合方案促醒PVS还包括特殊疗法。其中三维五感促醒法和吹鼻醒等特殊中医疗法也属开窍醒神相关疗法,“三维”是指中药促醒、针刺促醒、运动催醒,视、听、嗅、味、触5种感觉的刺激则总结为“五感”^[56]。研究表明中医吹鼻醒疗法对昏迷患者有明确的促醒作用^[57],在昏迷或意识障碍患者的临床促醒治疗中有良效,可促进患者意识恢复,缩短苏醒所需时间^[58]。这些特殊疗法与针灸等治疗互相联系,辅助PVS促醒。本研究中有记录接受其他特殊疗法如脑电生物反馈法、经颅重复磁刺激的患者较少,特殊疗法相较于针灸等治疗措施相比,其疗效、安全性如何,是否值得推广也是当前PVS研究中的科学问题之一。

在本研究包括中药汤剂、中成药、针灸、穴位注射、推拿、三维五感促醒疗法等众多治疗措施中,哪些措施占据主要地位,哪些措施位居二线;在PVS患者日常治疗措施中,治疗措施的先后顺序与疗效是否相关,都可以归结为与疗效相关的方案可行性问题。此外,在复杂干预下什么是影响疗效的关键要素,治疗措施的先后次序是否影响疗效,以及不同亚组(如PVS和MCS)之间的疗效差异,以及比较多种干预措施的疗效、安全性则可以归结为干预方案对结局影响的问题。例如,关于中医辨证论治复

杂干预模型构建的研究^[59]关注了如何在中医整体、动态及个体化的诊疗过程中定义复杂干预的要素构成,构建了基于医生观点的中医复杂干预的理论模型,其科学问题聚焦在探究中医辨证论治诊疗过程中涉及的复杂干预要素构成,并为进一步探讨其与临床疗效的相关性这一重要的科学问题提供基础和参考。

综上,复杂干预下与治疗方案的各个方面均是RWS中值得关注的科学问题,RWS也是研究复杂干预不可或缺的方法^[60]。RWS要求大样本分析,想要回答PVS中西医结合治疗过程中涉及到以上的科学问题,则需要更大样本的临床数据。

3.4 PVS相关机制与预后评估问题

PVS的成因复杂,其形成机制至今尚无统一结论。哪些因素与其意识恢复有关,可以用于PVS的预后预测一直是现代医学研究的重点^[61],也是PVS的RWS中极具临床价值的科学问题。本研究在专科系统检查指标中记录了患者眼球跟踪运动以及脑干反射有关的情况,结果发现,多数患者呈肌张力增高趋势;脑干反射中,对光反射灵敏者较减弱及消失者占比高;角膜反射存在者较反射消失者占比高;而睫肌反射、咀嚼反射、眼心反射、掌颌反射消失者则较反射存在者占比高。脑干反射反映了皮层、间脑、中脑、桥脑、延脑的神经功能,其存在与否对判定脑神经功能损害或受抑制的程度,进而对患者的病情预后做出相应的判断有重要意义。对脑干神经功能的了解与掌握有助于探究与PVS机制相关的科学问题,例如脑区损害范围和功能受损严重程度与病情严重程度及患者预后的关系等,并可在未来的研究与神经电生理检查及神经影像检查结合,提高对PVS预后评估的准确性。

脑干反射相关指标有望成为PVS预后的重要指标。Balazs等^[62]指出,当PVS患者表现出重复的自主眼球运动,可能成为预后良好的神经生理学迹象之一。而对光反射、掌颌反射属于脑干反射检查,是从神经行为学角度间接反映脑功能的方法。Soustiel等^[63]认为瞳孔对光反射、角膜反射和眼球运动功能等脑干反射与预后有关,可以作为脑损伤的诊断和预后指标。李仕卓等^[64]认为,左侧睫状脊髓

反射、双侧瞳孔对光反射以及双侧眼心反射可作为判断预后的重要指标。包贇^[65]提出,重型颅脑损伤后长期意识障碍患者的脑干反射表现与其半年后清醒率有显著相关性,双侧瞳孔对光反射以及双侧眼心反射消失的患者难以清醒。本研究发现存在对光反射、掌颌反射及对光反射灵敏者比例接近,在一定程度上支持了上述观点。而且脑干反射指标作为体格检查的一部分,在临床上简易可行,因此脑干反射可作为PVS患者预后预测的临床关键参考指标之一及今后PVS促醒的研究方向。

4 结论

RWS中的科学问题发现是进行深入研究,形成高质量真实世界证据的基石。RWS首先需要高质量研究数据,高质量临床数据的构建与处理是RWS的基础与前提,因此更提倡前瞻性的、有动态结局观察的数据作为研究数据。此外,中西医结合治疗PVS中,中医的治疗策略与证候病机、证候要素的分类密切相关,规范采集和记录也是形成真实世界高质量研究数据至关重要的环节。

从本研究结果可见,在PVS治疗中,中西医结合治疗尤其是中医治疗显示了独特的价值,体现了中西医结合治疗在本病治疗方面的优势。中医证候及辨证分型的研究,反映了中医在PVS的辨证论治特色,也因其复杂性和差异性,成为亟需形成共识和指南的问题。中西医结合治疗PVS无论在作用机理或是临床疗效方面上的探索,都将是RWS中极具临床价值科学问题。

然而,在RWS的描述性研究中所体现的问题是否能转化为科学问题需要慎重考虑。在本研究中,一些未体现规律及研究价值的特征不适合作为科学问题,如PVS患者的性别构成。但有可能与结局相关的特征,例如是否出现眼球跟踪运动、是否存在脑干反射,出现这些特征是否与患者的预后相关等,则可以考虑转化为值得深入研究的科学问题。上文所总结多为中医药RWS普遍存在的共性问题,本研究以PVS真实世界实际诊疗数据为例将其进行展示,以期抛砖引玉,与业界一道为将来的

真实世界研究解决以上问题、走向标准化之路共同努力。

本研究为前瞻性观察性研究,可在此基础上进一步进行临床指标与意识改善的相关性分析,探索与PVS患者意识改善或清醒相关的关键指标,利用关键指标对患者意识状态是否可能清醒进行预测,甚至建立兼具临床实用性与准确性的PVS预后预测模型。未来的研究还可纳入功能磁共振成像及神经电生理指标等多种类型的指标,与临床特征指标相结合,运用多种数据挖掘甚至引入人工智能技术作为预测方法建立多维预测模型,以期定性甚至定量地预测PVS患者意识状态改善提供依据和参考。

参考文献(References)

- [1] Concato J, Corrigan-Curay J. Real-world evidence: Where are we now?[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(18): 1680-1682.
- [2] Sherman R E, Anderson S A, Dal Pan G J, et al. Real-world evidence: What is it and what can it tell us?[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 375(23): 2293-2297.
- [3] McNair D, Lumpkin M, Kern S, et al. Use of RWE to inform regulatory, public health policy, and intervention priorities for the developing world[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2022, 111(1): 44-51.
- [4] 中国抗癌协会肿瘤大数据与真实世界研究专业委员会. 肿瘤大数据与真实世界研究中国专家共识(2022版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(12): 1330-1343.
- [5] 江育茜, 王心悦, 唐隽, 等. 珠三角地区变应性鼻炎和/或支气管哮喘患者皮下特异性免疫治疗依从性的真实世界研究[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(1): 18-26.
- [6] 刘保延. 中医临床疗效评价研究的现状与展望[J]. *中国科学基金*, 2010, 24(5): 268-274.
- [7] 苟静惠, 冉海龙, 奚鑫, 等. 真实世界中阿奇霉素不同治疗方案治疗儿童肺炎支原体肺炎的比较评价研究[J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(3): 143-147.
- [8] 张艳宏, 刘保延, 谢琪, 等. 结局管理及其在真实世界中中医临床研究中的应用[J]. *中医杂志*, 2014, 55(11): 901-904.
- [9] Breckenridge A M, Breckenridge R A, Peck C C. Report on the current status of the use of real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) in drug development and regulation[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 85(9): 1874-1877.
- [10] Wu J, Wang C L, Toh S, et al. Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States: Current status and future directions[J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2020, 29(10): 1213-1218.
- [11] 姚刚, 霍名赫, 韩立炜, 等. 面向临床实践 聚焦科学问题: 国家自然科学基金"源于临床实践的科学问题探索研究"专项申请与资助分析[J]. *中国科学基金*, 2023, 37(4): 656-661.
- [12] 肖丹, 席天舒. 基于"临床问题"准确提炼"临床科学问题"[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(1): 84-86.
- [13] Wu J, Wang C, Toh S. Persistent vegetative state after brain damage: A syndrome in search of a name[J]. *The Lancet*, 1972, 299(7753): 734-737.
- [14] Higashi K, Hatano M, Abiko S, et al. Five-year follow-up study of patients with persistent vegetative state[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1981, 44(6): 552-554.
- [15] 陈星, 倪莹莹. 中西医结合治疗持续性植物状态的临床效果分析[J]. *黑龙江医药*, 2016, 29(5): 972-973.
- [16] 鲍英存, 张芳, 李群, 等. "醒脑开窍"针法对脑外伤植物状态患者的促醒效应[J]. *中国针灸*, 2021, 41(11): 1225-1228.
- [17] 钱钧. 观察中西医结合促醒疗法治疗脑外伤持续性植物状态的临床疗效[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(9): 168-170.
- [18] 冯琴, 宁亚利, 陈红, 等. 中医康复护理配合基础治疗对持续性植物状态的康复效果观察[J]. *四川中医*, 2015, 33(3): 169-171.
- [19] 张玲, 宋虎杰. 三维五感促醒法对持续植物状态患者PVS量表评分的影响和促醒作用临床研究[J]. *中医临床研究*, 2012, 4(16): 10-12.
- [20] 刘为民, 刘保延, 孙涛, 等. 基于真实世界的观察性研究在亚健康领域的应用探讨[C]//首届中日传统医药与亚健康学术论坛论文集. 厦门: 中华中医药学会, 2011: 23-26.
- [21] 何丽云, 赵天易, 刘佳, 等. 中医药真实世界的病例注册登记研究进展[J]. *世界中医药*, 2022, 17(5): 595-601.
- [22] 周雪忠, 王世华, 张迪, 等. 构建中医药特色真实世界临床研究新模式的实践与思考[J]. *科技导报*, 2023, 41(14): 22-31.

- [23] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [24] 全国第四届脑复苏与康复高层论坛暨持续性植物状态和最小意识状态诊断标准会议纪要[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(11):1267.
- [25] 中华医学会, 高压氧医学分会脑复苏专业委员会. 持续性植物状态诊断标准和临床疗效评分量表(中国南京标准2011年修订版)[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2011, 18(5): 1.
- [26] 张志斌, 王永炎, 吕爱平, 等. 论证候要素与证候靶点应证组合辨证[J]. 中医杂志, 2006, 47(7): 483-485.
- [27] 陈霄, 王凯悦, 刘海洋, 等. 三维五感多靶向疗法治疗“植物人”疗效评价[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30(1): 56-59.
- [28] Giacino J T, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2004, 85(12): 2020-2029.
- [29] Reith F C M, Van den Brande R, Synnot A, et al. The reliability of the Glasgow Coma Scale: A systematic review[J]. Intensive Care Medicine, 2016, 42(1): 3-15.
- [30] Guldenmund P, Stender J, Heine L, et al. Mindsight: Diagnostics in disorders of consciousness[J]. Critical Care Research and Practice, 2012, 2012: 624724.
- [31] 胡晓华, 喻森明, 祝飞虹, 等. 持续性植物状态患者预后的影响因素[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(2): 139-141.
- [32] 岳芝德, 薛龙增, 徐建华, 等. PVS的诊断标准和疗效评分标准的应用及评价[J]. 南京军医学院学报, 2003(1): 53-55.
- [33] 林福军. 持续性植物状态的中医证候临床流行病学研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2007.
- [34] 郑圣于. 持续性植物状态的中医证型分析与益神启窍方综合疗法的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [35] 奚肇庆, 丰广魁, 刘涛, 等. 持续性植物状态的中医辨证论治研究[J]. 江苏中医药, 2006, 38(8): 21-23.
- [36] 丰广魁, 奚肇庆. 持续性植物状态(PVS)的中医证治[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(11): 2294-2296.
- [37] 卜文良, 徐妙娣, 张厚泰, 等. 中西医结合治疗脑外伤后持续植物状态[J]. 浙江中西医结合杂志, 2001(1): 36-37.
- [38] 张国瑾. 持续性植物状态: 植物人[M]. 北京: 军事医学出版社, 2001: 156-176.
- [39] 徐静雯, 牟冬梅, 黄玉燕, 等. 现行中医证候分类标准比较研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5943-5949.
- [40] 刘强, 王肖南, 王少卿, 等. 缺血性中风证候要素诊断量表不完善金标准验证结果的校正[J]. 中医杂志, 2016, 57(11): 949-952.
- [41] 符宇, 邵明义, 赵瑞霞, 等. 基于中医证据的中医临床疗效评价方法探讨[J]. 中医杂志, 2020, 61(13): 1124-1129.
- [42] 吕爱平, 赵静, 姜淼. 中医证候分类和复杂干预措施是影响中医临床疗效评价的核心问题[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4): 449-451.
- [43] 陈霄, 高青铭, 李辉, 等. 益气活血、醒脑开窍法对持续植物状态气虚血瘀、脑窍闭塞证患者促醒作用的临床研究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(1): 41-42.
- [44] 张小红, 李辉. 醒脑开窍法对持续植物状态促醒作用分析[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(6): 424-425.
- [45] 陈霄, 张敏, 余亚兰, 等. 醒脑开窍针法对持续植物状态患者脑电图分级变化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 727-729.
- [46] 王晓燕, 吴淑君. 醒脑开窍针法用于颅脑损伤后持续植物状态的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21(6): 547-548.
- [47] 吴微波, 梁蔚, 曹乐胜, 等. “靳三针”治疗脑损伤后持续植物生存状态18例[J]. 中国临床康复, 2003, 7(31): 4212.
- [48] 孙晋太. 以回阳九针为主治疗“植物人”苏醒1例报告[J]. 光明中医, 2005, 20(4): 40.
- [49] 储浩然, 杨骏, 曾永蕾, 等. 针刺井穴、重灸督脉对6例持续植物状态患者催醒作用的观察[J]. 针灸临床杂志, 2003, 19(8): 62-63.
- [50] 张利泰, 成泽东, 杨明惠, 等. 针灸治疗持续性植物状态的研究进展[J]. 中国针灸, 2004, 24(9): 662-664.
- [51] 徐佳, 葛林宝. 针灸对实验性脑缺血作用机理研究概况[J]. 上海针灸杂志, 1999, 18(5): 46-48.
- [52] 吕莉君, 范刚启. 针刺对脑缺血动物模型的影响及机理研究述评[J]. 辽宁中医杂志, 1999, 26(4): 190-192.
- [53] 张海涛, 罗杰坤. 持续电针联合溴隐亭、美多芭促醒治疗持续性植物状态的临床观察[J]. 海南医学, 2014, 25(4): 489-491.
- [54] 陆爻忠, 周建宏, 陆华, 等. 优化电针醒脑开窍穴时间和频率治疗颅脑外伤后持续植物状态的临床观察[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(9): 858-860.
- [55] 陈霄, 李省让, 高青铭, 等. 中医综合方案促醒持续植物状态的临床研究[J]. 中医药学报, 2012, 40(5): 71-74.
- [56] 张利泰, 王泽林, 谢博多, 等. “五维五感”综合手段对持续性植物状态的促醒作用[J]. 中国康复, 2009, 24

- (5): 334.
- [57] 王悦. 中医鼻疗法对昏迷患者促醒治疗的研究进展[J]. 光明中医, 2023, 38(6): 1211-1214.
- [58] 宋建立, 张波, 李贞洁, 等. 鼻孔吹入麝香冰片芳香开窍醒脑治疗弥漫性轴索损伤昏迷临床观察[J]. 河北医药, 2010, 32(22): 3161-3163.
- [59] 马思思. 中医辨证论治复杂干预的理论模型构建及疗效要素的探索分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [60] 李先涛, 胡镜清, 刘保延, 等. 复杂干预概述[J]. 天津中医药大学学报, 2013, 32(4): 250-252.
- [61] Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of Coma and other disorders of consciousness[J]. European Journal of Neurology, 2020, 27(5): 741-756.
- [62] Balazs S, Kermanshahi K, Binder H, et al. Gamma-band modulation and coherence in the EEG by involuntary eye movements in patients in unresponsive wakefulness syndrome[J]. Clinical EEG and Neuroscience, 2016, 47(3): 196-206.
- [63] Soustiel J F, Hafner H, Guilburd J N, et al. A physiological Coma scale: Grading of Coma by combined use of brain-stem trigeminal and auditory evoked potentials and the Glasgow Coma Scale[J]. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1993, 87(5): 277-283.
- [64] 李仕卓, 吴贵才, 莫志红, 等. 重型颅脑损伤长期意识障碍患者脑干反射与脑干听觉诱发电位与清醒的关系[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(7): 609-611.
- [65] 包赞. 脑干反射对脑创伤长期意识障碍患者的清醒预测及预后评估[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.

Scientific problem finding research based on real world data

LAI Keyun¹, CHEN Xiao^{2*}, SONG Hujie^{2*}, LAI Changsheng³, WANG Kaiyue², BAI Yang², ZHANG Ye², YI Wenhui², LIU Haiyang², RAN Jingchun², TAN Fuxiong², TIAN Yali², WANG Zhenguo², WANG Guangjun⁴

1. Department of Clinical Medicine of Traditional Chinese and Western Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 710000, China
2. Xi'an Traditional Chinese Medicine Encephalopathy Hospital, Xi'an 710032, China
3. Yulin Red Cross Hospital, Yulin 537000, China
4. Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100070, China

Abstract Scientific problem identification in real-world research is the cornerstone for conducting in-depth studies that result in high-quality real world evidence. This study, taking the descriptive statistical analysis of real-world actual diagnostic and treatment data of the persistent vegetative state (PVS) at the Vegetative Wake-up Promotion Centre of Xi'an Traditional Chinese Medicine Encephalopathy Hospital Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine as an example, comprehensively collected demographic information of PVS patients including Chinese and western medical doctors, their disease conditions, speciality examinations, laboratory examinations, scale examinations, information on Chinese medicine evidence and identification and type indicators and treatment indicators. The results found that the combination of Chinese and Western medicines such as acupuncture and moxibustion became one of the optional and effective treatments for PVS, but there were problems such as unclear treatment effects under complex interventions and inconsistency in the way evidence was classified. The analysis demonstrated the scientific problem discovery process of combining PVS clinical healthcare practice with the TCM clinical real world study. It also lays a foundation for further summarising the efficacy and diagnostic and treatment experience of Chinese medicine in promoting awakening of PVS, predicting the prognosis and likelihood of awakening of PVS patients, and improving the rate of promoting awakening of patients in persistent vegetative state.

Keywords real world study; scientific problem identification; persistent vegetative state; combine traditional Chinese and western medicine ●



(责任编辑 徐丽娟)