

基于德尔菲法的中药人用经验评估核心指标研究

智 恺¹, 苏鹏丽², 刘 骏², 于亚南², 李 兵³, 许海玉⁴, 李 耿⁵, 申春梯⁶, 廖 星², 党海霞¹

(1 中国中医科学院, 北京 100700; 2 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

3 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 4 中国中医科学院中药监管科学研究中心, 北京 100700;

5 中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100193; 6 南京中医药大学, 南京 210023)

[摘要] **目的:** 科学构建中药人用经验评估指标, 为“三结合”注册审评证据体系的形成提供参考。**方法:** 基于德尔菲法, 在文献研究和专家调查的基础上, 开展2轮专家咨询, 从均数、变异指数、协调系数等角度对专家咨询结果进行评价, 进一步筛选和优化中药人用经验评估核心指标。**结果:** 选取各领域专家共22名进行问卷调查, 2轮咨询的专家积极性系数分别为100%, 95.46%, 专家权威程度分别为0.852, 0.865, 根据指标均值和变异系数, 结合专家修改建议, 最终形成包含4个一级指标、22个二级指标的人用经验评估核心指标。**结论:** 中药人用经验评估核心指标可引导人用经验数据资料的规范收集和总结, 促进形成高质量、可评价的人用经验证据, 推进中药新药研发。

[关键词] 中药; 人用经验; 评估指标; 德尔菲法

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)12-1201-05

Research on core assessment indicators for human use experience of traditional Chinese medicine based on Delphi method

ZHI Kai¹, SU Peng-li², LIU Jun², YU Ya-nan², LI Bing³, XU Hai-yu⁴, LI Geng⁵,

SHEN Chun-di⁶, LIAO Xing², DANG Hai-xia¹

(1 *China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2 *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 3 *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 4 *Research Center of Drug Regulatory Science, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 5 *Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China*; 6 *Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China*)

[Abstract] **Objective:** To scientifically construct the evaluation indicators for human use experience of traditional Chinese medicine (TCM) and provide reference for the formation of “triple combination” registration review evidence system. **Methods:** Based on the Delphi method, after literature research and expert investigation, two rounds of expert consultation were carried out, and the expert consultation results were evaluated by the mean, variation index, coordination coefficient, etc., and the core indicators for human use experience evaluation of TCM were further screened and optimized. **Results:** 22 experts in various fields were selected to conduct a questionnaire survey. The participation rates of experts in the 2 rounds of consultation were 100% and 95.46%, and the authority

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A04701); 国家中医药管理局中药标准化资助项目(GZY-FJS-2020-206)

[作者简介] 智恺, 女, 主治医师, 主要从事中医药政策研究。联系电话: (010)64089686, E-mail: zhikai-by@hotmail.com。

[通讯作者] 党海霞, 女, 研究员, 主要从事中医药政策研究。联系电话: (010)64089693, E-mail: danghaixia@126.com。

indicators of involved experts were 0.852 and 0.865. According to the mean value and coefficient of variation of the indicators, combined with the revision suggestions of experts, the core indicators of human use experience evaluation including 4 first-level indicators and 22 second-level indicators were finally formed. **Conclusion:** The core indicators for human use experience evaluation of TCM could guide the standardized collection and summary of human use experience data, promote the formation of high-quality and evaluable human use experience evidence, and support the research and development of new TCM products.

[Key words] traditional Chinese medicine; human use experience; evaluation indicators; Delphi method

近年来,我国出台了一系列政策措施,鼓励新药创制,推动医药产业快速发展。中药新药创制的显著特征之一是中药新药多来源于临床诊疗经验的总结、凝练与转化,即具有大量“人用经验”处方。2019年,《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》提出改革完善中药注册管理,加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系。2020年,国家药品监督管理局印发《关于促进中药传承创新发展的实施意见》重申构建“三结合”审评证据体系。2022年4月,国家药品监督管理局药品审评中心发布《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)》,引导中药复方制剂基于人用经验开展新药研发^[1]。由此可见,充分利用临床已积累的大量人用经验数据,在规范地采集与整理、科学地分析与评估基础上,将人用经验转化为新药审评审批证据,是“三结合”审评证据体系建设的重要环节。本研究在梳理文献和专家访谈的基础上,汇集人用经验相关评价要素,初步确定评估维度,采用德尔菲专家咨询法,构建评估核心指标,为“三结合”中药审评证据体系形成提供关键支撑。

资料与方法

1 初始指标筛选

前期研究中,我们首先通过查阅国内外相关学术文献、有关政策文件和专家访谈等,拟定人用经验评估指标维度,即中药处方人用经验资料的质量可控性、可靠性、与拟申报中药新药之间的一致性、使用情况、对拟申报中药新药临床价值的支撑力。2021年5月14日—7月3日,课题组设计了《中药处方人用经验评估要素研究专家问卷》,调查对象主要为中药学相关领域的专家,涵盖临床医生、科研人员、管理人员、企业员工等,采用在中药学相关学会或协会会员微信群及微信公众号平台发布问卷链

接的形式。此次问卷共回收117份,其中无效问卷2份,最终经过对115份问卷的分析,增删优化评估维度和条目,初步拟定一级指标4个、二级指标24个,形成第1轮德尔菲法专家咨询问卷框架。

2 专家选取

在全国范围内选择了22名包括中药学、中医临床、中医药管理学等方面的专家,均具有副高级及以上职称,从事专业领域工作时间10年以上,工作单位主要是医院、科研机构和企业等。

表1 专家基本情况表 $n = 22$

项目	人数	比例/%
年龄/岁		
40~50	8	36.4
50~60	13	59.1
≥60	1	4.5
工作年限/年		
10~20	3	13.6
20~30	9	40.9
30~40	9	40.9
≥40	1	4.5
职称		
正高级	20	90.9
副高级	2	9.1
最高学历		
博士研究生	18	81.8
硕士研究生	1	4.5
本科	3	13.6
职业性质		
行政管理人员	3	13.6
科研人员	14	63.6
医务人员	4	18.2
其他	1	4.5
学科类别		
中医临床	15	68.2
中药学	2	9.1
管理学	2	9.1
其他	3	13.6

3 进行专家咨询

根据德尔菲专家咨询法,开展2轮咨询,采用问卷星发放与回收问卷,对初拟指标进行修改及增删。人用经验指标咨询表包括专家对各指标的重要性、可操作性、熟悉程度和判断依据的评分及对指标修改、删除或增加的意见。“重要性”和“可操作性”依据Likert 5级评分法^[2],评分越高说明该指标对应的程度越高;“熟悉程度”按照很熟悉、熟悉、比较熟悉、一般熟悉和不熟悉的层次分别赋值为1.0,0.8,0.6,0.4和0.2。“判断依据”包括理论分析、实践经验、参考国内外资料、直觉等4个部分,具体量化情况见表2^[3]。

表2 专家判断依据量化表

判断依据	对专家判断的程度影响		
	大	中	小
理论分析	0.3	0.2	0.1
实践经验	0.5	0.4	0.3
参考国内外资料	0.1	0.1	0.1
直觉	0.1	0.1	0.1

4 统计分析

应用Microsoft Excel 2019,SPSS 22.0软件进行数据整理和分析,计算出各项指标的平均值、标准差、变异系数、专家意见协调系数,并对专家积极程度、权威程度等进行评价。其中,专家积极程度用积极系数表示,专家积极系数=有效问卷回收数/问卷发放数×100%,一般该值>60%为较好;专家权威系数(Cr)根据判断依据(Ca)和熟悉程度(Cs)计算, $Cr = (Ca + Cs) / 2$, $Cr > 0.70$ 表示专家权威程度较高且咨询结果可靠^[4];专家意见协调系数即肯德尔和谐系数(Kendall's W,W),代表专家对总体指标评价意见的协调程度,其值在0~1之间,越大说明协调程度越高^[5]。

结 果

1 专家积极程度

第1轮专家咨询发出问卷22份,收回问卷22份;第2轮专家咨询发出问卷22份,收回问卷21份。2轮咨询的专家积极系数分别为100%,95.46%,专

家对本研究给予的重视程度较高。

2 专家权威程度

依据专家的评分结果,第1轮、第2轮专家咨询的Cs分别为0.808,0.811,Ca分别为0.895,0.918,计算得到2轮咨询的Cr分别为0.852,0.865,专家权威程度较高说明专家对指标评分时有较高的熟悉程度和较充分的判断依据。

3 专家意见协调程度

专家意见协调程度是指参与咨询的专家对指标是否存在分歧,通常用W表示,从专家意见的协调系数来看,第2轮专家意见协调系数比第1轮有较大提高,表明专家意见趋于一致,专家意见协调系数见表3。

表3 专家意见协调系数

评价原则	第1轮			第2轮		
	W	χ^2	P	W	χ^2	P
重要性	0.205	103.84	0.01	0.236	108.91	0.01
可操作性	0.144	72.62	0.01	0.181	83.57	0.01

4 第1轮专家咨询结果及指标调整

根据专家对指标“重要性”和“可操作性”的评分,结合专家提出的意见和建议,经课题组讨论,在“人用经验资料的质量可控性”维度下删除“人用经验处方中组方的理论支撑”,增加“人用经验处方的演变资料”;在“人用经验处方与拟申报的中药新药之间的一致性”维度下删除“药材基原一致性”,增加“临床结局指标的一致性”;在“人用经验处方的临床价值”维度下删除“毒性药材”和“配伍禁忌”,增加“患者满意度”。保留指标也根据专家意见对指标名称和指标释义作出相应修改。

5 第2轮专家咨询结果及指标调整

第2轮专家咨询共有人用经验评估指标27个,其中一级指标4个、二级指标23个。一级指标平均值在4.1分以上且变异系数小于0.25,结合专家意见和课题组讨论,删除“人用经验处方来源类型”,将“患者满意度”修改为“患者报告结局评估”。经过2轮专家咨询最终形成中医药人用经验评估指标体系,包括4个一级指标、22个二级指标,中医药人用经验评估核心指标具体内容见表4。

表 4 中医药人用经验评估核心指标

一级指标	重要性评分($\bar{x} \pm s$)	二级指标	重要性评分($\bar{x} \pm s$)	变异系数
人用经验资料的质量可控性	4.12 ± 1.01	人用经验处方的演变资料	3.48 ± 1.08	0.31
		人用经验处方临床证据资料来源	4.62 ± 0.50	0.11
		资料收集时间的连续性	3.62 ± 1.12	0.31
		人用经验资料中有效性数据信息	4.76 ± 0.44	0.09
		人用经验资料中有安全性数据信息	4.67 ± 0.58	0.12
		人用经验积累中采用的研究类型	4.00 ± 1.00	0.25
		提供的人用经验资料证据的质量	4.43 ± 0.68	0.15
人用经验处方与拟申报的中药新药之间的一致性	4.30 ± 0.87	理法方药间的一致性	4.52 ± 1.12	0.25
		药味一致性	4.29 ± 0.72	0.17
		用量一致性	4.19 ± 0.81	0.19
		用法一致性	4.10 ± 0.94	0.23
		炮制工艺原理一致性	4.10 ± 0.77	0.19
		目标适应证的一致性	4.76 ± 0.44	0.09
		临床结局指标的一致性	4.43 ± 0.81	0.18
人用经验处方的使用情况	4.24 ± 0.93	制备工艺原理一致性	4.00 ± 1.05	0.26
		使用年限	3.90 ± 1.00	0.25
		患者人次	4.57 ± 0.75	0.16
人用经验处方的临床价值	4.48 ± 0.77	临床结局指标类别	4.38 ± 0.80	0.18
		疗效比较效应大小	4.76 ± 0.54	0.11
		患者报告结局评估	3.95 ± 0.97	0.25
		不良反应的发生频率	4.57 ± 0.68	0.15
		不良反应的严重程度	4.71 ± 0.56	0.12

讨 论

中药人用经验是指在长期临床实践中积累的用于满足临床需求并具有一定规律性、可重复性的关于中医临床诊疗认识的概括总结。具有良好人用经验数据的中药新药可申请豁免非临床有效性研究、I期临床试验和II期临床试验等^[6]。因此,在中医药理论指导下,建立人用经验评估指标体系,通过对人用经验资料和数据开展规范评估,将经验转化为证据,最终将证据链与临床试验的相关要求有效桥接,能够缩短研发周期、降低研发成本、提高研发成功率和加快中药新药上市。构建人用经验评估指标体系,有助于收集和总结人用经验资料,规范形成高质量人用经验数据和可用于评价的证据的路径,是“三结合”中药注册审评体系研究的关键环节。

本研究经德尔菲法建立和完善的人用经验评估指标共涵盖4个一级指标作为评估维度,分别为人用经验资料的质量可控性、与拟申报的中药新药之间的一致性、使用情况和临床价值。人用经验的临床资料来源复杂多样,4个维度既是评估人用经验

能否形成可评价的证据标准,也为临床收集人用经验资料提供了参考依据。二级指标中人用经验处方的演变资料、临床证据资料来源体现了资料的可溯源性,资料收集时间的连续性、有效性数据信息和安全性数据信息体现了资料的全面性,人用经验积累中采用的研究类型、提供的人用经验资料证据的质量体现了资料的可靠性,以保障临床收集资料和数据全面、客观、真实。

2轮德尔菲专家咨询结果可见,专家协调程度虽趋于一致,但部分指标仍存在一定分歧。由于本次研究选取专家的专业领域较广,包括中医临床、中药科研、药品审评、循证医学等,不同领域专家对于指标筛选有所侧重,如指标“资料收集时间的连续性”重要性评分中,药审专家和企业研发专家认为不重要或一般重要,而临床医生均给予较高评分,可能是因为药品审评和企业研发更注重中药新药的有效性,而人用经验资料收集的连续性是指在连续时间(段)内收集的所有病例资料,包含无效和失访病例,临床上认为该指标能够代表资料的全面性和真实性。同样,指标“人用经验处方的演变资料”在评

分中一致性欠佳,该指标是指人用经验处方固定的演变过程及其依据,部分专家认为一般重要,可能是认为不是所有处方都适用该指标,课题组通过分析中医药理论与人用经验的关系,结合《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)》要求,认为该指标仍应保留,可在证据等级构建时考虑处方的不同情况。

在“三结合”中药注册审评证据体系中,人用经验证据起到承前启后的作用,一方面中药人用经验证据分析用于评价中药新药的有效性和安全性,另一方面可为中药新药临床试验方案设计提供依据^[7-8]。但在研究过程中我们发现,人用经验评价要素多样,现有的证据分级体系不能全面涵盖各类要素,如国内学者对中医药证据体系的研究较为分散,或侧重于某一评价要素方面,而临床研究证据的评价主要参考国际常用的分级系统(GRADE, OCEBM)^[9],所以探索建立人用经验评估指标的基础上,应结合中医药特点和目前人用经验资料积累的现状,通过深度专家访谈、面对面专家共识等方式,进一步建立符合人用经验评价的证据等级体系,综合评估其临床价值,明确人用经验证据强度,衔接中药新药注册审评相关要求,为申请豁免非临床有

效性研究、I期临床试验和II期临床试验等提供支持,推进中药新药创制。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局药审中心. 基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-04-29)[2022-06-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20220505092004149.html>.
- [2] 柯惠新,沈浩. 调查研究中的统计分析法[M]. 第2版. 北京:中国传媒大学出版社,2005.
- [3] 孙振球. 医学综合评价方法及其应用[M]. 北京:化学工业出版社,2006.
- [4] 张颖,季聪华,李秋爽,等. 中医临床实践指南制修订中德尔菲法的统计分析方法[J]. 中华中医药杂志,2018,33(1):249-251.
- [5] 梁旭,牟昀辉,那丽,等. 基于德尔菲法的卫生健康高质量发展指标评价体系构建研究[J]. 中国卫生经济,2022,41(4):70-73.
- [6] 国家药品监督管理局. 中药注册管理专门规定(征求意见稿)[EB/OL]. (2020-04-30)[2022-06-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhqyj/20200430154501315.html>.
- [7] 杨忠奇,唐雅琴,汤慧敏,等. 试论中药人用经验资料收集、数据质量与证据形成[J]. 中国中药杂志,2021,46(7):1681-1685.
- [8] 路遥,王海南. 从中药全生命周期审视真实世界研究的作用[J]. 中国新药杂志,2021,30(24):2225-2227.
- [9] 苏鹏丽,刘骏,于亚南,等. 中医药证据体系及评价要素研究现状分析[J]. 中医杂志,2022,63(3):288-292.

编辑:毕晓帆/接受日期:2022-11-18