

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.011

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210727.1506.014.html\(2021-07-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210727.1506.014.html(2021-07-27))

基于 Delphi 法构建肌肉衰减综合征营养功能性食品临床评价核心指标集*

龚杰, 石磊, 母东煜, 周子琪, 柳园[△], 胡雯

(四川大学华西医院临床营养科, 成都 610041)

[摘要] **目的** 构建肌肉衰减综合征营养功能性食品临床评价核心指标集(COS)。**方法** 邀请全国 28 家权威三甲医院或专科医院的临床试验研究者或临床医生或临床营养师和 3 家医院的肌肉衰减综合征患者代表,从重要性、可操作性、独立性 3 个维度,通过 3 轮 Delphi 咨询完成指标筛选,初步形成 COS。并邀请 15 名专家举行面对面共识会议,通过现场研讨和匿名投票,进一步优化并确定 COS。**结果** 26 个指标达成共识,构建了肌肉衰减综合征营养功能性食品临床评价 COS,包括临床有效性、安全性、营养充足性及其他 4 个指标域,其中含临床有效性指标 9 个、安全性指标 6 个、营养充足性指标 10 个与其他指标 1 个。**结论** 构建肌肉衰减综合征营养功能性食品临床评价 COS 可规范该领域临床试验,为后续推动相关政策改革提供依据。

[关键词] 肌肉衰减综合征;营养功能性食品;结局指标;核心指标集;德尔菲法;共识会议

[中图分类号] R459.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)23-4008-05

Construction of core outcome set for clinical evaluation of nutritional and functional food in patients with sarcopenia based on Delphi method*

GONG Jie, SHI Lei, MU Dongyu, ZHOU Ziqi, LIU Yuan[△], HU Wen

(Department of Clinical Nutrition, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To establish the core outcome set (COS) for the clinical evaluation of the nutritional and functional food for the patients with sarcopenia. **Methods** The clinical trial researchers, clinicians and clinical dietitians from 28 tertiary hospitals in whole country and represents of the patients with sarcopenia from 3 hospitals were invited to complete the indicators screening from the three dimensions of importance, operability and independence by three rounds of Delphi consult and initially formed COS. Then, the fifteen experts were invited to hold a face-to-face consensus meeting, and the COS was further optimized and determined through on-site discussion and anonymous voting. **Results** A consensus was reached on 26 indicators. COS for the clinical evaluation of the nutritional and functional food for sarcopenia was constructed, including the clinical effectiveness, safety, nutrition sufficiency and other 4 indexes domains, which containing 9 clinical efficacy indexes, 6 safety indexes, 10 nutritionally adequate indexes and another index. **Conclusion** Constructing COS for the clinical evaluation of the nutritional and functional food for sarcopenia can standardize the clinical trials in this field and provide a basis for the subsequent promotion of relevant policy reforms.

[Key words] sarcopenia; nutritional and functional food; outcome; core outcome set; delphi method; consensus meeting

营养干预是改善肌肉衰减综合征的有效手段之一^[1-2]。目前仍无肌肉衰减综合征特定全营养配方食品注册成功,现阶段营养干预多以蛋白粉、固体饮料等,这些以有效活性成分为基础研制的营养功能性食品在肌肉衰减综合征的营养治疗上具有较高的应用价值。但未纳入有效监管,因缺乏相关标准而无法标

识,不利于患者的治疗,并一定程度上阻碍了相关食品研发。亟待建立一套科学、合理、可行的功效评价标准以利于专业人员营养诊疗、患者消费选购、企业产品上市与推广、政府决策与监管。

核心指标集(COS)由风湿病临床试验结局指标工作组于 1992 年提出,是所有针对特定健康问题或

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFD0400604)。 作者简介:龚杰(1994—),初级技师,硕士,主要从事临床营养及循证营养的研究。

[△] 通信作者, E-mail: liu63415@163.com。

疾病的临床试验均需测量和报告的结局指标标准化最小集合,用于减少当前临床试验结局指标的 reporting 偏倚问题^[3]。构建肌肉衰减综合征营养功能性食品临床评价 COS,可规范该领域临床试验,为后续推动相关政策改革提供依据具有重要意义。综合考虑了临床试验研究者、医疗专家、患者的意见后初建的指标池仍庞杂,需进一步通过多利益相关群体共识过程进行指标遴选。本研究基于 Delphi 法^[4]对初建的指标池中指标进行层层评分与筛选,初步确定适用于肌肉衰减综合征营养功能性食品临床试验的指标最小集合。本研究已获四川大学华西医院伦理委员会批准,并于 COMET 数据库注册(<https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1693>)。

1 资料与方法

1.1 一般资料

邀请全国 28 家权威三甲医院或专科医院的临床试验研究者或临床医生或临床营养师 84 名和 3 家医院的肌肉衰减综合征患者代表 18 名参与 Delphi 调查,并邀请 15 名专家举行面对面共识会议,进行现场研讨和匿名投票。

1.2 方法

1.2.1 问卷设计

本研究前期根据 COS 研制规范(COS-STAD),基于 6 个医学数据库与医生患者调查结果初建肌肉衰减综合征营养功能性食品临床试验指标池,分为临床有效性、安全性、营养充足性、经济性和其他 5 个指标域,指标池已于另文发表^[5]。第一轮 Delphi 调查问卷来源于此指标池。患者仅对指标的重要性维度评分。专家需对指标的重要性、可操作性、独立性 3 个维度评分,同时对各指标从属关系进行判断。重要性采用 Likert 5 级评分法,分为 5 个等级,分别赋值 9、7、5、3、1 分;可操作性、独立性分为 3 个等级,分别赋值 9、6、3 分。

1.2.2 Delphi 调查对象

本研究采用方便抽样法调查以下 3 个利益相关群体:(1)COS 使用者(计划或正在从事肌肉衰减综合征营养功能性食品临床试验研究或参与相关政策、指南共识制订等人群);(2)医疗专家;(3)患者代表。专家组成员为临床一线医师或营养师或专职参与临床试验科研工作者,优先考虑诊治经验丰富者或相关科研经验丰富者。肌肉衰减综合征患者本人或其家属符合亚洲工作组肌肉衰减综合征诊断标准,年龄大于或等于 65 岁,文化水平较高,精神状态良好,无严重听力受损等交流障碍,无认知障碍,在咨询期 2 个月内仍计划在该院治疗,依从性与参与积极性较好。

1.2.3 问卷发放回收与质量控制

专业组问卷发放及回收均通过邮件。超过 5 个指标未填答完整(漏填)视为“无效问卷”。患者问卷由经过培训的调查员阐述各指标含义及测量意义,调查过程

中避免诱导性提问,保证患者代表意见的真实性。

1.2.4 共识会议

邀请 15 名临床营养学、老年营养学、运动营养学、老年医学、循证医学等研究领域高级职称专家参与共识会议,共识内容包括:(1)Delphi 研究过程中删除的指标是否同意其不进入 COS;(2)经过 Delphi 调查达成共识的指标是否确定进入 COS。每个指标投票前专家可充分发表自身意见。共识内容收集:(1)使用纸质问卷回收专家意见;(2)使用问卷星平台回收专家意见,皆为匿名投票。未达成任一共识(进入或不进入 COS)的指标进行再次讨论后投票,直至达成共识。

1.2.5 指标筛选标准

通过 3 轮 Delphi 咨询完成指标筛选。前 2 轮咨询专家组的筛选标准一致:(1)直接删除标准,指标算术均值、满分比、变异系数、重要性评分欠佳比、可操作性评分欠佳比、独立性评分欠佳比 6 个尺度中有 2 个及以上尺度不合格者;(2)课题组讨论后决定,调查对象在回收问卷中提出的其他删除意见,经课题组讨论通过者;未达直接删除标准,6 个尺度中有 1 个不合格的指标,经课题组再次讨论通过删除者。而患者代表的前两轮筛选标准由“松”及“严”:首轮调查重要性评分在 4~9 分的患者代表比例大于或等于 70% 的指标进入第 2 轮调查,第 2 轮重要性评分在 7~9 分的患者代表比例大于或等于 70% 且评分在 1~3 分的比例小于 15% 的指标进入第 3 轮调查。第 3 轮调查时,专家组成员再次分组,分别进入 COS 使用者和临床专家组。重要性评分在 7~9 分的 COS 使用者/临床专家/患者代表比例均大于或等于 70%,且评分在 1~3 分的比例均小于 15% 的指标进入共识会议。共识会议时,以“≥70% 专家同意该指标进入或不进入 COS”为最终共识标准,并形成 COS。在调查过程中,新增指标标准为大于或等于 2 名调查对象提出该指标,并经课题组讨论通过;修改指标标准为大于或等于 2 名调查对象提出该指标表述不清,并经课题组讨论通过。

1.3 统计学处理

数据使用 SPSS19.0 进行统计分析。采用频数及百分比描述调查对象的基本信息。主要分析指标包括调查对象的积极系数、权威系数、协调系数、满分比、算术均数、标准差、变异系数、专家评分欠佳率、重要性及关键性评分构成比等。检验水平 $\alpha=0.05$ 。综合使用界值法^[6]与专家评分法。(1)界值法:重要性、可操作性和独立性权重为 1:1:1,计算全部指标评分的算数均数、满分比、变异系数的界值,均数、满分比小于界值或变异系数大于界值,视为该尺度不合格。(2)专家评分法:任一维度小于或等于 3 分视为“评分欠佳”。重要性、可操作性或独立性“评分欠佳”的构成比大于 10% 为该尺度不合格。

2 结果

2.1 Delphi 调查问卷回收情况与积极系数

实际 72 名专家组成员和 16 例患者代表确认参加 Delphi 调查。首轮 61 名有效专家组成员中, 49 名 (80.33%) 女性, 平均年龄 (39.18±9.90) 岁, 平均工作时间 (14.61±10.43) 年, 其中 21 名 (34.43%) 专家工作年限在 20 年及以上。硕士及以上学历 43 名 (70.49%), 中级以上职称 51 名 (83.61%), 副高及以上职称 25 名 (40.98%)。专家组 3 轮 Delphi 调查的积极系数分别为 0.86、0.90、0.96, 有效率分别为 84.72%、90.91%、100.00%。首轮 16 例应答患者代表中 9 例 (56.25%) 为女性, 平均年龄 (79.44±8.08) 岁。高中及以上学历 8 例 (50.00%), 本科及以上学历 5 例 (31.25%)。患者代表 3 轮 Delphi 调查的积极系数分别为 0.88、0.75、0.83, 有效率均为 100.00%。

2.2 Delphi 调查专家组权威程度

本研究中第 1、2 轮未细分专家类型, 判断依据 (Cs)、熟悉程度 (Ca)、权威系数 (Cr) 为二者合并数据, 3 轮专家组的 Cs、Ca、Cr 均在 0.7 以上, 见表 1。

2.3 Delphi 调查对象协调程度

3 轮 Delphi 调查的专家组意见协调系数 W 值分别为 0.18、0.20、0.22 和 0.26, 患者代表组的协调系数 W 值分别为 0.14、0.13 和 0.25, 呈现上升趋势, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.4 指标评价结果

本研究中无调查对象提出指标域分类不合理, 共 26 个末级指标获得共识进入 COS。第 1 轮调查后, 删除 18 个指标: 其中临床有效性指标 2 个 (肌肉蛋白质合成、右腿股四头肌力量), 营养充足性指标 2 个 (微型营养评定、身体细胞量), 安全性指标 4 个 [尿素、血压、血清磷、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)], 经济性指标 4 个 (成本效果比、步速每增加 0.1 m/s 使用的营养功能性食品价格、握力每增加 0.1 kg 使用的营养功能性食品价格、四肢骨骼肌质量每增加 0.1 kg

使用的营养功能性食品价格), 其他指标 6 个 [炎症指标、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胰岛素样生长激素-1 (IGF-1)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)]; 添加 4 个指标, 其中营养充足性指标 2 个 (前清蛋白、转铁蛋白), 安全性指标 2 个 [胃肠不耐受、餐后 2 小时血糖 (2 hPG)]; 修改 2 个指标, 均为安全性指标, 将“不良反应事件发生率”修改为“不良反应/不良事件”, “肾小球滤过率 (GFR)”修改为“估算 GFR”。第 2 轮调查后, 删除 26 个指标, 其中临床有效性指标 10 个 (上肢肌肉质量、下肢肌肉质量、躯干肌肉率、四肢肌肉率、膝伸展力、屈膝力、5 次起坐试验、步速、体力活动能力、自我报告的体力活动量), 营养充足性指标 3 个 (腰围、总体脂肪质量、总蛋白), 安全性指标 12 个 [低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、估算 GFR、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、空腹血糖 (FBG)、2 hPG、血压、收缩压、舒张压], 其他指标 1 个 (生活质量)。第 3 轮调查后, 删除 7 个指标, 其中临床有效性指标 4 个 (普通步速、最快速度、小腿围、上臂围), 营养充足性指标 1 个 (内脏脂肪面积), 安全性指标 2 个 (AST、糖化血红蛋白)。共识会议后, 删除 3 个指标, 其中临床有效性指标 2 个 (下肢肌力、站立行走时间实验), 营养充足性指标 1 个 (转铁蛋白); 添加 5 个指标, 其中临床有效性指标 2 个 (小腿围、步速), 安全性指标 3 个 (ALT、AST、估算 GFR); 修改 7 个指标, 其中临床有效性指标 1 个 (老年人体力活动量表→体力活动量表), 安全性指标 1 个 (不良反应/不良事件→产品相关总体严重不良事件发生率), 营养充足性指标 5 个 (膳食蛋白质摄入量→膳食日均总能量摄入量、膳食能量摄入量→膳食日均总蛋白质摄入量、清蛋白→血浆清蛋白、前清蛋白→血浆前清蛋白、维生素 D 含量→25 羟维生素 D₃)。3 轮 Delphi 调查、共识会议的流程及指标遴选结果, 见图 1。

表 1 Delphi 调查克朗巴赫 α 系数

专家组	第 1 轮			第 2 轮			第 3 轮		
	Cs	Ca	Cr	Cs	Ca	Cr	Cs	Ca	Cr
COS 使用者							0.81	0.80	0.81
医疗专家	0.79	0.76	0.78	0.80	0.80	0.80	0.78	0.74	0.76

表 2 3 轮 Delphi 咨询的协调系数及假设检验

项目	第 1 轮		第 2 轮		第 3 轮		
	医疗专家	患者代表	医疗专家	患者代表	COS 使用者	医疗专家	患者代表
协调系数 W 值	0.18	0.14	0.20	0.13	0.22	0.26	0.25
自由度	84.00	84.00	70.00	70.00	30.00	30.00	30.00
χ^2	809.60	187.62	711.20	109.12	215.00	122.70	75.47
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

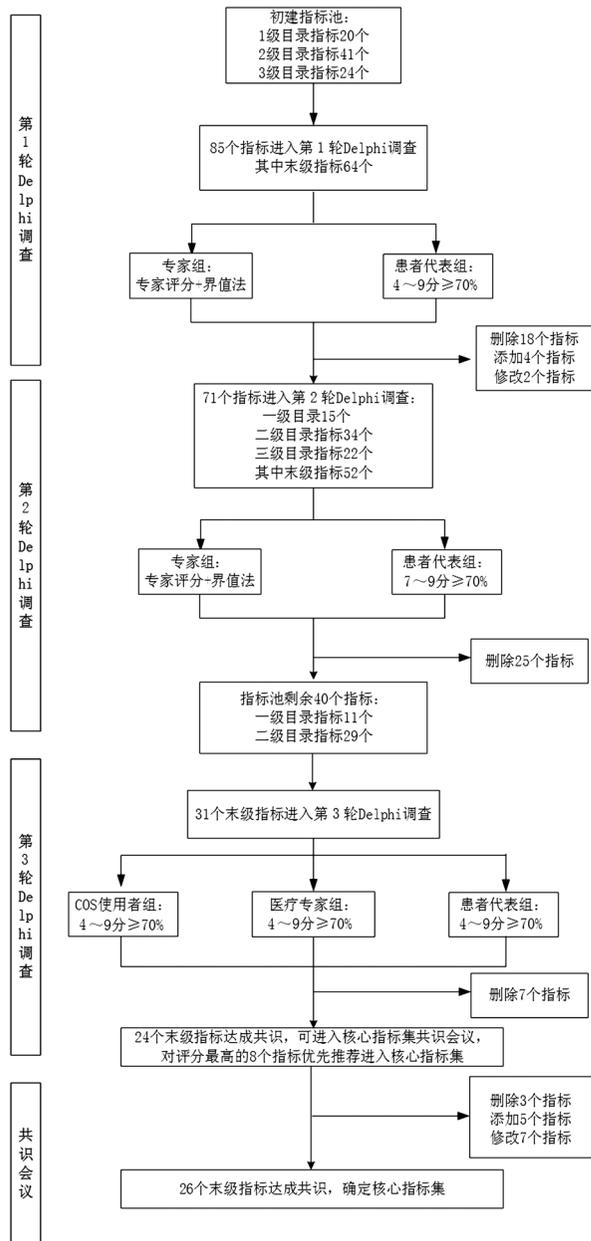


图 1 3 轮 Delphi 调查流程及结果

2.5 形成的 COS

COS 由临床有效性指标 (10 个)、安全性指标 (6 个)、营养充足性指标 (9 个)、其他指标 (1 个) 4 个指标域构成, 共 26 个结局指标。临床有效性指标: (1) 总肌肉质量; (2) 四肢骨骼肌质量; (3) 人体总肌肉率; (4) 四肢骨骼肌质量指数; (5) 小腿围; (6) 握力; (7) 步速; (8) 简易体能状况量表; (9) 体力活动量表; (10) 日常生活能力。安全性指标: (1) 产品相关总体严重不良事件发生率; (2) 胃肠不耐受; (3) ALT; (4) AST; (5) 肌酐; (6) 估算 GFR。营养充足性指标: (1) 体重; (2) 身体质量指数; (3) 人体脂肪率; (4) 膳食日均总能量摄入量; (5) 膳食日均总蛋白质摄入量; (6) 血浆清蛋白; (7) 血浆前清蛋白; (8) 25 羟维生素 D₃; (9) 血红蛋白。其他指标 1 个为依从性。

3 讨论

本研究基于 COMET 手册推荐的 COS 构建方

法, 基于循证系统评价而得出当前较为全面最佳证据与多利益相关群体共识过程, 从指标重要性、可操作性、独立性多维度出发, 产出了含有 26 个结局指标的肌肉衰减综合征营养功能性食品临床评价 COS。

3.1 纳入的多利益相关群体具有较好的代表性

根据 COS-STAD 要求, COS 使用者、医疗专家与患者代表是必要的利益相关群体^[7-8], 参与共识过程的人数越多越好^[9]。目前发表的 COS 研究中利益相关群体样本量少则十余人, 多则 300 余人^[10]。本研究调查人数较为充足。因临床上肌肉衰减综合征诊断尚未普及, 临床诊治经验不足。本研究专家纳入标准未采用“10 年以上该领域工作经验”^[4], 而以“诊治经验丰富者”“相关科研经验丰富者”为优先纳入标准。3 轮 Delphi 调查专家的 Cs、Ca、Cr 均在 0.8 左右, 整体专家代表性好。考虑到患者群体年龄较大, 征询指标数量多且专业性强, 本研究对其文化水平及理解能力要求较高。调查对象均具有较好的代表性, 利于产出较为可靠的 COS。

3.2 面对面共识会议有利于进一步优化 COS

经 Delphi 调查后, 获得共识指标中仍有部分同质性指标。如简易体能状况量表和站立行走时间试验均是评价患者活动能力的改善的指标^[11]。前清蛋白在短时间能快速变化, 如摄入大量蛋白质可迅速增高, 营养支持 1 周即可观察到前清蛋白的变化^[12]。因肌肉衰减综合征营养干预试验常进行 3 个月及以上, 清蛋白变化相对于前清蛋白或更具有长期疗效的临床意义。

为尽可能避免未来不必要的研究资源浪费, 本研究依据 COMET 工作手册^[10] 推荐, 召开面对面共识会议对 COS 进一步浓缩, 其在 COS 的研制中并非必要条件^[10, 13], 但面对面交流形式更利于各群体代表发表观点与积极讨论, 快速有效达成共识^[14]。

3.3 本 COS 的内涵

本研究拟构建的 COS 是未来肌肉衰减综合征营养功能性食品进行临床功效评价试验时有必要测量的指标。经过层层筛选, 不必要和相对不必要的指标被删除。指标域的划分参考特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范, 对其安全性、营养充足性及临床效果进行评价。

临床有效性指标为控制或缓解适用人群特殊疾病状态的指标, 即与肌肉衰减综合征改善最密切相关的指标。亚洲工作组诊断标准所纳入的四肢骨骼肌质量指数、步速、握力 3 个指标均获得共识; 体能状况、日常生活能力均与患者生活质量密切相关, 也获得最终共识。考虑到肌肉衰减综合征患者并非全为老年患者, 共识会议时专家一致认可将 COS 中的老年人体力活动量表修改为体力活动量表, 研究者亦可使用国际体力活动量表。

安全性指标即耐受性指标也进入 COS。该类营

养功能性食品多以蛋白质为核心成分,与其最相关的不良反应为胃肠道反应与肝肾损伤。ALT、AST、肌酐、估算 GFR 作为重要的代表性指标获得必要性认可。维持或改善适用人群营养状况的指标构成营养充足性指标。营养状况评价最常用的人体测量与实验室检查的代表性指标体重指数、清蛋白、血红蛋白等被专家认可具有较高的评价必要性。

参考近期发表的 COS 研究,例如一项肋骨骨折外科固定的 COS 含 23 个结局指标^[15];一项针对预防婴儿肥胖的喂养措施的 COS 含 26 个结局指标^[16]。本研究达成共识的结局指标数量(26 个)与其相近。

本研究旨在建立首个肌肉衰减综合征营养功能性食品临床试验 COS,调查对象积极系数均较高,参与兴趣浓厚。患者群体在调查交流过程中,表达了对肌肉力量与肌肉功能改善的迫切愿望与对效果良好的营养功能性食品的期盼。本 COS 的产出对规范相关营养功能性食品市场与推动相关政策制订存在积极作用,具有一定的社会意义,也是对我国营养功能性食品临床试验模式的探索。推荐该领域后续的临床试验采纳本 COS 中的结局指标,因未纳入国际化的利益相关群体,且考虑到营养功能性食品各国定义存在差异,是否可推广用于其他国家还有待进一步研究。

综上所述,本研究应用 Delphi 调查法和共识会议通过专家与患者代表等利益相关群体的调查,构建了肌肉衰减综合征营养功能性食品临床评价 COS。随着肌肉衰减综合征诊断的普及,更多的科研工作者进入本领域进行实例研究后,本 COS 有待进一步修订和完善。

参考文献

- [1] 孙建琴,张坚,常翠青,等. 肌肉衰减综合征营养与运动干预中国专家共识(节录)[J]. 营养学报, 2015,37(4):320-324.
- [2] DENT E, MORLEY J E, CRUZ-JENTOFT A J, et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management [J]. J Nutr Health Aging, 2018,22(10):1148-1161.
- [3] 邱瑞瑾,陈诗琪,韩松洁,等. 基于 COMET 数据库的核心指标集研究现状及进展[J]. 中国循证医学杂志, 2019,19(5):124-131.
- [4] 曾光. 现代流行病学方法与应用[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1994: 89.
- [5] 龚杰,石磊,母东煜,等. 循证初步构建老年肌少症营养功能性食品临床试验指标池[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021,20(10):731-737.
- [6] 王春枝,斯琴. 德尔菲法中的数据统计处理方法及其应用研究[J]. 内蒙古财经大学学报, 2011,9(4):92-96.
- [7] 张明妍,张俊华,杜亮,等. 译文:核心指标集研制标准: COS-STAD 推荐[J]. 中国循证医学杂志, 2018,18(7):19.
- [8] KIRKHAM J J, DAVIS K, ALTMAN D G, et al. Core outcome Set-STAndards for development: the COS-STAD recommendations [J]. PLoS Medicine, 2017,14(11):e1002447.
- [9] 张明妍,张俊华,杜亮,等. 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[J]. 中国循证医学杂志, 2018,18(4):392-396.
- [10] WILLIAMSON P R, ALTMAN D G, BAGLEY H, et al. The COMET handbook: version 1. 0 [J]. Trials, 2017,18(3):280.
- [11] VAHLBERG B, CEDERHOLM T, LINDMARK B, et al. Factors related to performance-based mobility and self-reported physical activity in individuals 1—3 years after stroke: a cross-sectional cohort study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013,22(8):e426-434.
- [12] 高飞,张卫青,梁首勤,等. 血清白蛋白、前白蛋白和转铁蛋白在评价慢性肝衰竭患者营养支持中的应用[J]. 实用医学杂志, 2017,33(4):603-605.
- [13] AUDIGÉ L, SCHWYZER H K, ÄRIMAA V, et al. Core set of unfavorable events of shoulder arthroplasty: an international Delphi consensus process[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2019, 28(11):2061-2071.
- [14] 宇文亚,韩学杰,谢雁鸣,等. 共识会议法在中医临床实践指南中的应用现状分析[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2011,13(4):723-727.
- [15] INGOE H M, EARDLEY W, RANGAN A, et al. An international multi-stakeholder delphi consensus exercise to develop a core outcomes set (COS) for surgical fixation of rib fractures [J]. Injury, 2020,51(2):224-229.
- [16] MATVIENKO-SIKAR K, GRIFFIN C, KELLY C, et al. A core outcome set for trials of infant-feeding interventions to prevent childhood obesity[J]. INT J OBESITY, 2020,44(Suppl 1):1-9.