

·论著·

基于逻辑框架法的随机对照试验课题执行质量 评估指标体系的构建*

田元祥¹,翁维良¹,谢雁鸣¹,邱泽奇²,赵建新³

(¹中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京 100700; ²北京大学中国社会科学调查中心,北京 100871; ³河北医科大学中医学院,石家庄 050091)

摘要:目的:构建随机对照试验(RCT)课题执行质量评估的指标体系。方法:以逻辑框架法(LFA)为指导,构建RCT课题执行质量评估的问题树、目标树、逻辑框架,进而构建综合指标体系。结果:所构建的RCT课题执行质量评估的指标体系,准则层包括课题质量控制和不良事件,要素层包括随机化、病例资料的可靠性、依从性、数据质量和不良事件,指标层包括随机方案的执行、随机方案的隐藏、原始病例资料的完整性、源文件的可溯源性、研究者的依从性、受试者的依从性、病例报告表数据的涂改/修改、不良事件的个数、不良事件的发生率。没有纳入盲法和伦理部分。结论:建立的指标体系,是在第三方严格质量控制下的课题执行质量评估,可应用于临床RCT研究课题的中间执行质量评估、中期执行质量评估、结题执行质量评估。

关键词:逻辑框架法;问题树;目标树;逻辑框架法;指标体系;课题执行质量评估;第三方质量控制;RCT

Construction of quality evaluation indicator system for randomized control trial based on logic framework approach

TIAN Yuan-xiang¹, WENG Wei-liang¹, XIE Yan-ming¹, QIU Ze-qi², ZHAO Jian-xin³

(¹Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; ²Chinese Social Science Research Center of Peking University, Beijing 100871, China; ³TCM College of Hebei Medical University, shijiazhuang 050091, China)

Abstract: Objective: To construct a quality evaluation indicator system for randomized control trial (RCT). Methods: Guided by the logical framework approach (LFA), the authors construct the problem tree, objective tree and logical frame in the quality evaluation for RCT projects, which further build a comprehensive indicator system. Results: The finished indicator system includes criteria layer, elements layer and indicators layer. The criteria layer consists of project quality control and adverse events. The elements layer consists of randomization, reliability of case data, compliance, data quality and adverse events. The indicators layer includes allocation implementation, allocation concealment, integrity of original case data, traceability of source file, compliance of researchers, compliance of subjects, alteration or correction of case reports data, amount of adverse events and its incidence rate. The blind methods and ethical factors have not been incorporated. Conclusion: The constructed indicator system assesses projects under the strict quality control of a third party. It can be applied to Medium-term quality evaluation and summative quality evaluation.

Key words: Logical framework approach; Problem tree; Objective tree; LFA; Indicator system; Quality evaluation for project implementation; The third party quality control; Randomized control trial

课题执行质量评估是过程评估中的一个重要环节,目前有对随机对照试验(RCT)文章发表的质量评价的标准^[1-3],但尚未见RCT执行质量评估相关

研究。本研究试图以逻辑框架法(logical framework approach, LFA)为指导,构建RCT课题执行质量评估的指标体系,从方法学上进行探讨。

*“十一五”国家科技支撑计划重大项目资助(No. 2006BAI04A21),第42批中国博士后科学基金资助项目(No. 20070420505),第1批中国博士后特别资助科学基金资助项目(No.200801167)

通讯作者:翁维良,北京市东直门内南小街16号中国中医科学院中医临床基础医学研究所,邮编:100700,电话:010-62877914
E-mail: ww6488@126.com

LFA概述

LFA是为了促进明确和可测量结局的宏观或微观规划而设计,最早起源于军事规划。在1969年,这个逻辑规划方法被美国国际开发署(USAID)和the humanitarian context by Practical Contexts Inc公司所采用。因为在当时认识到,有问题和无产出的项目不断增加,使世界范围内的援助预算减少,随后,导致了对有效力和效果的援助规划的偏见,所以需要寻找一种更好的规划方法。因此,LFA一面世,就迅速在世界许多组织中得到应用,联合国发展项目(UNDP)、联合国人口活动基金(UNFPA)、英国国际发展局(DFID),大部分官方的欧洲援助组织,以及非洲发展银行、亚洲发展银行,一些私人组织,现在都在使用这种方法。并且它从一系列不同的形式,发展到今天所看到的框架^[4]。经济合作发展组织发展援助委员会(OECD/DAC)的《Glossary of Key Terms in Evaluation and Results Based Management》(《评估和面向结果管理的关键术语》)认为,逻辑框架是用于提高活动设计的管理工具,特别是在项目层次,包括确定关键要素(投入、产出、产效、影响)和他们的因果关系、指标,以及可能对成功和失败产生影响的假设或风险,因此逻辑框架有利于开发活动的计划、实施和评估^[5]。

LFA是一种概念化论述课题的方法,是一种总体思维模式,是一种系统地研究和分析问题的思维框架模式。基本思路是对一个复杂项目的内涵和关系,采用一张简单的框图进行分析和描述。对几个内容相关、必须同步考虑的动态因素结合起来,通过分析之间的关系,从设计到目的、目标的确定来评估一项活动、工作或项目。这种方法的运用有助于课题研究者把与课题运作有关的重要因素集中起来加以分析,从而明确课题要达到的目的和实现的目标、防范的主要风险和实施过程中的管理评估重点。LFA的基本模式如表1所示。其中有关术语和解释的中文内容,依据OECD/DAC授权,国家科技评估中心翻译的《评估和面向结果管理的关键术语》进行了规范表述。

LFA的核心概念是事物层次间的因果逻辑关系,

即“如果”提供了某种条件,“那么”就会产生某种结果,这些条件包括了事物内在的因素和事物需要的外部条件。

逻辑框架法有16个格子,其中在垂直方向包括计划的目的、提案、产出、活动、水平方向有层次描述(包括目的、提案、产出、活动)、客观验证指标(OVI)、验证方法(MOV)和假设条件(Assumptions)。

LFA将目标及因果关系划分为4个垂直逻辑层次:目的(goal)/影响、提案(purpose)/作用、产出(outputs)/结果、投入(inputs)/措施,由自上而下的逻辑关系相连接。目的,是活动要实现的最高层次的目标。提案,是开发计划或项目公开提出的目标,项目的直接效果与作用,主要考虑社会和经济的成果和作用,由项目和独立的评估机构确定。产出,指通过活动实施而产生的产品、商品和服务。产出也可以包括由活动引起的变化,这种变化和实现产效(outcome)相关。具体项目的产出物,要提供可计量的直接后果。投入,是指用于活动的财力、人力、物力资源^[5]。这4个层次形成了基本的逻辑框架,其中包括3个垂直逻辑关系和3个水平逻辑关系。

垂直逻辑关系描述了课题设计中思考的层次关系。3个垂直逻辑的关系:第1级是如果保证一定的资源投入,并加以很好的管理,则预计会有什么样的产出;第2级是如果课题在一定的产出下,预期的目的是怎样,即课题的产出与社会或经济的变化之间的关系;第3级是如果达到一定的目的,预期的目标是怎样,即课题的目的对地区或国家更高层次目标的贡献关联性。见图1。在这个关系中,goal、purpose是解决为什么的问题,output、input是解决怎么办的问题^[6]。

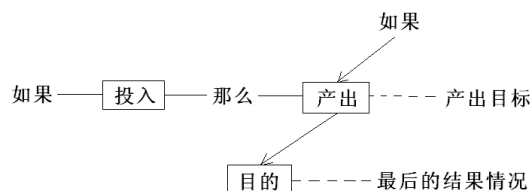


图1 LFA垂直逻辑关系示意图

每个层次的水平逻辑关系由验证指标、验证方法和重要的假设条件构成。指标(indicators)是定量或定性的因素或变量,是一种简明和可靠的方法,用

表1 LFA的基本模式示意

层次描述	客观验证指标	验证方法	重要假设条件
目的/影响	目标指标	检测和监督的手段和方法	实现目标的主要条件
提案/作用	目的指标	检测和监督的手段和方法	实现目的的主要条件
产出/结果	产出物定量指标	检测和监督的手段和方法	实现产出的主要条件
投入/措施	投入物定量指标	检测和监督的手段和方法	实现投入的主要条件

表2 LFA水平逻辑关系示意

目标层次	客观验证指标	验证方法
目的/影响	影响的程度	信息来源:文件、官方统计、课题受益者;采用方法:资料分析、调查研究
提案/作用	作用的大小	信息来源:课题受益者;采用方法:调查研究
产出/结果	不同阶段课题定性和定量的产出	信息来源:课题记录、报告、受益者;采用方法:资料分析、调查研究
投入/措施	资源的性质、数量、成本、时间、区位	信息来源:课题评估报告、计划、会议文件等

来测度活动的成果,反映与活动相关的变化,或用来评价活动主体的绩效^[2]。验证指标应客观且可度量;验证方法就是如何对课题实施过程进行监督与控制的问题;重要假设条件(Important assumptions)或假设(assumptions)或假设条件(assumptions)即关于各种因素或风险的预先假定,这些因素可能会对活动的进展或成功产生影响,是对课题进展或成果产出影响的因素且课题管理者无法控制的外部条件,即风险^[7]。这些条件与评估本身的正确性有关,例如在设计抽样调查方案时关于人口特点的假设条件。见表1-表2。

RCT课题执行质量评估的逻辑框架的构建

逻辑框架的构建,首先从小组定义目的、提案、产出和活动的垂直分层开始。其次,考虑水平分层,从每一级的风险和假设条件开始,然后是客观验证指标和验证条件^[4]。RCT课题执行质量评估逻辑框架构建设计的过程,也是认识事物的过程,首先应从问题中寻找解决对策,再对对策进行逻辑性分析,找出关键影响因素并加以解决,因此必须按照一定的顺序和层次逐步进行。依据LFA理论,可以将逻辑框架的落实过程分为4步:第1步进行背景分析;第2步构建评估问题树,进行问题与问题解决的逻辑层次分析;第3步构建评估目标树,明确课题的投入、产出、目的、目标;第四步制定课题评估设计框架图。

第一步:案例背景分析 中医的临床研究在近年得到国家重视,立项也不少,课题执行质量存在一些问题,研究成果也难以突出显示中医药的优势。造

成这种情况的原因是多方面的,如中西医理论不同,评价标准不一;以往重视课题的立项,立项后依靠课题组自己进行设计、自我质量控制等。归根结底,是课题后评估体系存在严重问题。因为研究成果是经过评估以后形成的,课题后评估的问题导致一些成果不被认可,也显示不出中医药的优势。业界有识之士指出,“十五”国家科技攻关计划验收时就已经发现了这个问题,因此,“十一五”国家科技支撑计划以“重大疑难疾病中医防治研究”项目为契机,对研究课题的方案优化、过程管理、中期评估、结题评估等进行全程质量控制,探索新的中医临床研究的课题后评估方法。RCT课题执行质量评估的方法探讨,是其中的一部分内容。本文主要以LFA在RCT课题执行质量评估指标体系构建中的应用为主。

第二步:构建RCT课题执行质量评估问题树(problem tree),进行问题描述与问题解决的逻辑层次分析 提出问题、明确问题是解决问题的前提,问题中隐含着解决机会。构建评估问题树可以将问题描述与解决对策建立联系,这有助于分析课题的投入、产出、近期作用和长远影响的逻辑关系。因此,建立一个逻辑框架文件,应该基于问题树。在分析问题的过程中,要注意寻找对评估的直接影响因素。

RCT课题执行质量评估的主要考虑方面是课题质量控制和不良事件,主要问题是随机方案执行破坏、随机方案隐藏失败、病例观察表(CRF)填写不完整、源文件不能溯源、研究者和/或受试者依从性差、研究过程不符合伦理原则、盲法破坏、数据分散管理、不良事件被隐藏

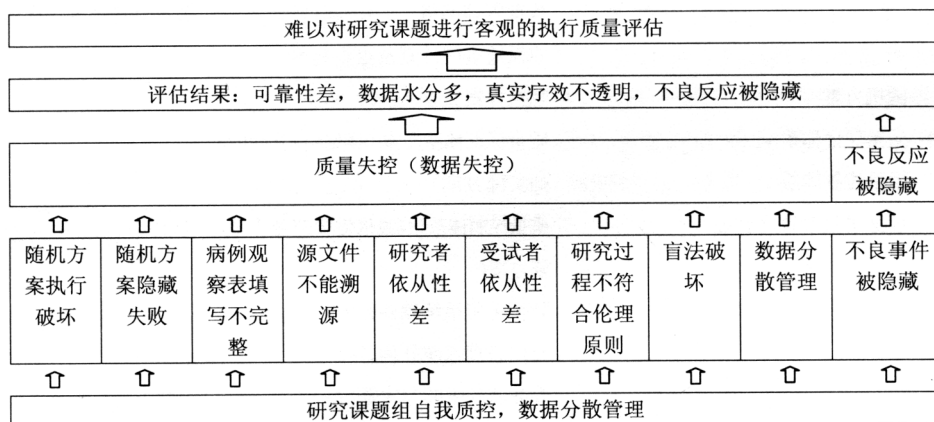


图2 基于LFA的RCT课题执行质量评估问题树

第四步 :RCT课题执行质量评估逻辑框架设计 根据已经建立的目标树和具体实施方案的分析,可以形成RCT课题执行质量评估的逻辑框架。在此过程中要深入分析方案在实施中面临的技术、资金等方面的限制,在课题限制条件和极限值的基础上,确定评估的主要指标和验证的方法。

根据上面所进行的各项分析,制定出基于LFA的RCT课题执行质量评估的逻辑框架设计。具体见表3。

基于LFA的RCT课题执行质量评估指标体系的构建

根据基于LFA的RCT课题执行质量评估逻辑框架,RCT课题执行质量评估主要考虑方面是质量控制与不良事件,主要问题是随机方案执行破坏、随机隐藏失败、病例观察表(CRF)填写不完整、源文件不能溯源、研究者和/或受试者依从性差、研究过程不符合伦理原则、盲法破坏、数据自我分散管理、不良反应被隐藏等,涉及质量控制和数据管理的多个方面,导致评估的结果可靠性差,数据水分多,真实疗效不透明等,影响研究结果的认可度,从而对研究课题难以进行客观的课题执行质量评估。

据此,笔者构建了RCT课题执行质量评估指标体系。其中,一级指标(准则层)2项:质量控制与不良事件;二级指标(要素层)5项:随机化、病例资料的可靠性、依从性、数据质量、不良事件;三级指标(指标层)9项:随机方案的执行、随机隐藏的执行、原始病例资料的完整性、源文件的可溯源性、研究者的依从性、受试者的依从性、病例报告表数

表4 RCT课题执行质量评估指标体系

准则层	要素层	指标层
课题质量控制	随机化	随机方案的执行
		随机隐藏的执行
	病例资料的可靠性	原始病例资料的完整性
		源文件的可溯源性
	依从性	研究者的依从性
		受试者的依从性
	数据质量	病例报告表数据的修改/涂改
不良事件	不良事件	不良事件的个数
		不良事件的发生率

据的修改/涂改、不良事件的个数、不良事件的发生率。见表4。

质量控制的二级指标(要素层)有随机化、病例资料的可靠性、依从性和数据质量4项,三级指标(指标层)有随机方案的执行、随机隐藏的执行、原始病例资料的完整性、源文件的可溯源性、研究

者的依从性、受试者的依从性、病例报告表数据的修改/涂改。盲法的执行被删掉,是因为RCT课题不一定有盲法设计,为了能对所有的RCT课题进行评估,舍弃该项。伦理也是质量控制应该考虑的一部分,但是伦理是属于道德控制部分,不属于技术部分,所以舍弃。

不良事件的二级指标(要素层)有不良事件1项,三级指标(指标层)有不良事件的个数、不良事件的发生率2项。

在质量控制中,随机方案的执行、随机隐藏的执行非常关键。随机方案的执行是为了使受试对象在分组中避免选择性偏倚。随机隐藏(allocation concealment或concealed allocation)^[9]的执行,是目前临床研究中容易误解或失败执行的一个内容。如果不实施或实施不够充分,可能会夸大研究结果42%以上^[10-11]。随机隐藏执行的关键是随机隐藏的实施者不宜参加以后的试验过程^[12-13]。在国际国内研究中,很多随机对照试验报告对随机隐藏不做描述^[9-13],或者描述错误^[13]。随机隐藏容易与盲法的概念混淆^[14]。

结语

建立指标体系是评估的核心问题,指标体系缺乏科学性,没有完整的指标体系就无法进行评估,则依据指标体系开展的评估工作必然达不到评估的目的。因此,建立科学的指标体系是做好评估工作,保证评估结果具有客观性、可靠性、可信性的前提和必要条件。

本研究依据LFA理论,根据研究课题的实际需要,构建了RCT课题执行质量评估问题树、目标树、逻辑框架,并据此,建立了RCT课题执行质量评估指标体系,将对“十一五”国家科技支撑计划“重大疑难疾病中医防治研究”的7个课题进行课题执行质量评估有积极作用。

需要说明的是,本逻辑框架可用于课题的中间执行质量评估、中期执行质量评估、结题执行质量评估,适用于临床研究的RCT课题中以药物治疗为主要干预措施的研究类型,不适用于队列研究、病例-对照研究、横断面调查研究等非随机设计的临床研究。

参考文献

- [1] Moher D, Schulz K F, Altman D G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 657
- [2] Joel J Gagnier, Heather Boon, Paula Rochon, et al. for the CONSORT Group. Reporting Randomized, Controlled Trials of

Herbal Interventions: An Elaborated CONSORT Statement. *Ann Intern Med*, 2006, 144: 36

[3] Wu T X, Li Y P, Bian Z X, et al. for the CONSORT for TCM group, Consolidated standards for reporting trials of traditional Chinese medicine(CONSORT for TCM).*Chin J Evid-Based Med*, 2007,7(8):625-630.

[4] Nancholas S. How to do (or not to do)... a logical framework. *Health Policy Plan*, 1998, 13(2): 189-193

[5] OECD/DAC.Glossary of Key Terms in Evaluation and Results Based Management. <http://www.oecd.org/dataoecd/51/10/18074294.pdf>.

[6] United States Agency for International Development. The " Logical framework " .http://dec.usaid.gov/in-dex.cfm?p=search.getCitation&CFID=896117&CFTOKEN=49421405&id=v_909D96F7-D566-FC5C-D8AF9CFE89F837F2&rec_no=64647

[7] 周鹏. 项目验收与后评价. 北京:机械工业出版社,2007:42
ZHOU Peng.Project Acceptance and Post-evaluation. Beijing: China Machine Press,2007:42

[8] 刘炳胜,包寒蕊,马爱英,等. 基于逻辑框架法的项目策划应用研究. *科技管理研究*,2006(2):114-116
LIU Bing-sheng, BAO Han-rui, MA Ai-ying, et al. The application of project planning based on logical framework approach. *Science and Technology Management Research*,2006(2):114-116

[9] Jadad A R.Randomised controlled trials,A user's guide. [2007-01-26] <http://www.cgmh.org.tw/intr/intr5/c6700/OBGYN/F/Randomized%20trial/chapter1.html>

[10] Chalmers T C,Celano P, Sacks H S, et al. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med*, 1983, 309: 1359-1361

[11] Schulz K F, Chalmers I,Hayes R J, et al.Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 1995, 273: 408-412

[12] Schulz K F. Subverting randomization in controlled trials. *JAMA*, 1995, 274: 1456-1458

[13] Pildal J, Chan AW,Hr ó bjartsson A,et al.Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study. *BMJ*, 2005, 330:1049

[14] Moher D,Fortin P,Jadad A R,et al.Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet*,1996,347: 363-366
(收稿日期:2008年12月1日)

· 论著 ·

瑞香狼毒药效组分抑制小鼠皮下移植瘤H22的实验研究*

潘国凤,杨庆,刘安,温小刚,李玉洁,董宇,朱晓新

(中国中医科学院中药研究所,北京 100700)

摘要: 目的:考察两种体内给药途径瑞香狼毒药效组分对小鼠肝癌移植瘤H22抑制作用强度与量效关系及对荷瘤小鼠免疫器官的影响。方法:建立小鼠皮下肝癌移植瘤H22实验动物模型,采用灌胃与腹腔注射两种给药途径,瑞香狼毒药效组分Zp1102、Zp1103、Zp1105、Zp1111、Zp1113在小于1/3-1/5 LD₅₀的剂量范围内,观测各受试药对移植瘤H22的抑制作用及其量效情况,并测算实验小鼠胸腺与脾脏指数。结果:瑞香狼毒各药效组分对小鼠皮下移植瘤H22具有较强的抑制作用,并呈一定剂量依赖关系,其中Zp1102、Zp1103经灌胃给药2g/kg(折合生成药量)时能达到35%左右的抑瘤率;Zp1105灌胃给药效果较差(16g/kg时仅能达到35%左右的抑瘤率),而腹腔注射给药法250mg/kg时就可以达到38%的抑瘤率;Zp1111在250mg/kg剂量时对皮下移植瘤H22的抑瘤率达48.35%。多数药效组分对荷瘤小鼠的体质量与免疫器官系数较溶剂对照组有所下降,但其影响比阳性对照药要小。结论:瑞香狼毒药效组分对小鼠皮下移植瘤H22具有较强的抑制作用,且用药安全性较好,其中Zp1111抑瘤作用最强;腹腔注射给药在较低剂量即可显示良好的抑瘤作用。

关键词: 瑞香狼毒;药效组分;移植瘤H22;抑瘤率

*科技部国际科技合作项目(No.2005DFA31000)

通讯作者:朱晓新,北京东直门内南小街16号中国中医科学院中药研究所,邮编:100700,电话:010-64056154

E-mail: zhuxx59@yahoo.com.cn