

# 中风病注册登记研究模式特点与发展思路初探

董兴鲁<sup>1,2</sup> 高颖<sup>1</sup>

(1 北京中医药大学东直门医院,北京,100700; 2 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010)

**摘要** 注册登记研究模式能够满足真实世界中中风病的研究需求,提供更为丰富、全面、真实的数据信息。通过对中风病注册登记研究源流和国内外研究现状的分析,结合中医药研究自身特点,探讨中医中风病注册登记研究开展的关键环节,并展望中医中风病注册登记研究应用方向。

**关键词** 中风;注册登记研究;标准化;信息化;大数据

## Exploration to the Characteristic and Development Ideas of Stroke Registry

Dong Xinglu<sup>1,2</sup>, Gao Ying<sup>1</sup>

(1 Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

**Abstract** Stroke registry can meet the needs of real word stroke research and provide more abundant, comprehensive data or information. This article try to explore the key link and the direction of application of stroke registry study, by analyzing both the the history and research status of stroke registry at home and abroad as well as studying the characteristics of traditional Chinese medicine.

**Key Words** Stroke; Registry Study; Standardization; Information; Big Data

中图分类号:R255.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.006

注册登记研究是一种前瞻性的观察性研究,针对特定人群,在一段时间内不断收集和更新数据,以分析真实世界下的研究需求。而随着信息技术与数据分析方法的发展,大数据时代的到来为海量临床信息转化为科研数据提供了技术支持<sup>[1]</sup>。登记研究模式越来越广泛的应用临床科研工作中。相对于有着严格要求的随机对照试验和多为单一研究服务的队列研究,注册登记研究模式因其能更好反映真实世界中各类患者的发病、诊治、预后特点<sup>[2]</sup>,提供更为真实、全面的临床证据,有着更为宽泛的外延范围。中风病注册登记研究通过前瞻化、结构化的卒中登记表,从患者入院/就诊的时刻开始围绕中风病特点采集全面、完整、准确地采集相关数据,从而实现特定时间范围及地点的全样本信息采集<sup>[3]</sup>。目前国际上已有多个关于中风病的注册登记研究,对中风病的防治决策、疗效评价和卫生政策制定起到重要影响。

## 1 中风病注册登记研究发展历程

国际的中风病登记研究开始于上世纪 70 年代

初,由世界卫生组织牵头开展,共涉及亚非欧共 10 个国家的 15 个中心<sup>[4]</sup>,在 3 年 4 个月的研究时间中共纳入 6 395 例新发卒中患者,这项研究为中风病研究者提供了一种能同时对中风病流行病学、危险因素、诊断标准应用、诊疗模式差异和卫生经济学进行比较分析的方法,并逐渐为各国,特别是发达国家所认可。

瑞士的洛桑卒中登记(Lausanne Stroke Registry, LSR)是由 Julien Bogousslavsky 的建立<sup>[5]</sup>,该项目虽然是单中心研究,但考虑到其开展的医院是当地唯一开设神经科和接受中风患者转运的公立医院<sup>[6]</sup>,在尽可能全样本的收集病例的同时,质控和经费消耗更少,从而能保证常态化的登记;1981 年英国牛津郡开展了社区中风登记项目(Oxfordshire Community Stroke Project, OCSP)<sup>[7]</sup>,大名鼎鼎的 OCSP 分型便是该研究的成果之一,该研究将登记研究的时点进一步前移、下移,从社区入手,避免了就诊选择的偏倚,外部真实性更强,但由于纳入样本从患者扩大到社区人群,工作量较大,研究成本也高;这 2 项研

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划(2014BAI10B05);中医药行业科研专项(201007002);中医药行业科研专项(201207001);北京中医药大学创新团队项目(2011-CXTD-22)

作者简介:董兴鲁(1989.04—),男,住院医师

通信作者:高颖(1963.02—),女,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治脑血管病及中医证候学与疗效评价标准,E-mail:gaoying973@126.com

究可以说是在单中心开展中风病登记研究的典范。

从1995起,瑞典则将逐渐中风病登记推广到全国范围,建立Riks中风登记(Riks-Stroke Registry, RSR)<sup>[8]</sup>,在1998年的时候几乎全国所有的医院都加入到该项目中,并形成“总结现状-形成方案-反馈优化”的动态临床科研一体化的登记模式,从而降低本国因中风所致的伤残率和社会负担<sup>[9]</sup>;美国的Paul Coverdell国家急性卒中登记(Paul Coverdell National Acute Stroke Registry, PCNASR)<sup>[10]</sup>则是在美国疾病预防控制中心资助下,由NINDS根据中风病登记的特点,将相关术语进行整理,形成通用数据元素(Common Data Elements, CDEs),围绕着这一由核心、补充、扩展3个子集组成的卒中登记相关的标准化数据元素集(包括每个元素定义、数据类型、采集模式和详尽解释等内容)<sup>[11]</sup>,搭建大型数据库来集成不同分中心的上传数据,该研究根据时间分段如Riks登记一样也在不断形成新的证据,指导临床实践<sup>[12]</sup>,并为数字化管理卒中登记信息提供基础,促进全球中风病研究的协作和数据共享,扩大卒中登记影响的范围<sup>[13]</sup>;加拿大则是建立了国家级的数据登记网站(the Registry of the Canadian Stroke Network, RCSN),在进行中风病登记研究同时,还能为医患提供诊疗和护理的知识,从而进一步提升民众对中风病的认识,除此之外,加拿大还针对早期出现的因隐私权及知情同意难获得等问题更新立法,为中风病登记信息的采集赋予特殊地位,从而保证信息全面连续的采集<sup>[14]</sup>。

在亚洲,日本相对较早地开展中风病登记研究,1999—2000年进行的日本多中心中风调查协作(Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration, JMUSIC)<sup>[15]</sup>是在重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue Plasminogen Activator, rt-PA)尚未应用之前的研究,共有16 922例缺血性中风或TIA患者被纳入研究,主要对分型、预后和并发症进行研究;日本标准化中风病登记研究(Japan Standard Stroke Registry Study, JSSRS)则是目前日本持续时间最长(12年)、纳入病人最多(78 096例)的研究,主要探索的是中风病危险因素<sup>[16]</sup>和性别差异<sup>[17]</sup>。比较之下,韩国中风临床研究中心五部(Clinical Research Center for Stroke-Fifth Division, CRCS-5)的登记项目<sup>[18]</sup>启动于2008年4月,该研究对登记启动时点要求比较严格,需在就诊48 h内完成,并每2周进行随访,该研究通过与西方登记的研究结果进行比较,进一步证实了东亚裔更适宜低剂量( $\leq 0.9$

mg/kg)的rt-PA治疗,但由于在分中心选择中以大城市三级医院为主,存在忽视了农村人群的中风特点的不足<sup>[19]</sup>。

## 2 国内应用现状

相对日韩,我国的中风登记开展不算晚。最早在1995年,由北京市脑血管病防治办公室组织,7家三甲医院参与,针对国人脑血管病的发病特点、病因以及各种危险因素,参照NINDS的数据结构搭建脑卒中数据库,并进行研究<sup>[20]</sup>。

刘新峰等<sup>[21]</sup>自2002年7月起在南京大学医学院/金陵医院启动了南京中风登记项目,这是一个基于医院患者的单中心研究,相对于脑卒中数据库研究,有着相对规范的病例纳入流程和数据管理规范,主要对中风病的相关风险因素识别、疗效评估和自然病程演变进行研究。但由于是单中心研究,存在一定的病例纳入偏倚,难以反映整个人群的特点。该团队随后针对中风介入治疗建立了持续运营的中国中风病介入登记项目(China Interventional Stroke Registry, CISR)<sup>[22]</sup>,至2012年在6个分中心共登记了1 356例患者的临床诊疗信息,从而总结真实世界中中风病介入治疗的特点,服务循证临床实践指南的制修订。华西医院刘鸣等首先参照OCSF模式,在基于住院患者通过探索前瞻性登记的形式对成都市缺血性中风的亚型分布进行研究后<sup>[23]</sup>,进一步将英国爱丁堡大学的苏格兰脑卒中登记表与中国国情相结合,开展成都卒中登记研究,这项研究与南京中风登记项目一样,也是基于医院患者的单中心研究,存在同样的弊端。

北京天坛医院王拥军等则在中国七城市卒中事件急诊登记数据库研究<sup>[24]</sup>的基础上,于2007年在卫生部的支持下,建立了中国国家卒中登记(China National Stroke Registry, CNSR)项目<sup>[25]</sup>,该研究共分3期,I期和II期已经完成,III期将在2017年12月完成。首次在国内采用统一的电话随访,以保证评估的一致性和真实性。CNSR将国内中风病登记研究的从单中心或小区域内的多中心研究提升至几乎覆盖全国的多中心大样本研究,是迄今参加单位最多(27个省、132个分中心),登记患者数量最多(I期21 902例患者,II期25 018例患者)的项目。III期工作将主要探索以下几方面工作:1)建立基于标准诊断流程进行病因分型的中国缺血性脑血管病研究队列;2)明确不同病因缺血性脑血管病的相关危险因素及临床预后差异;3)建立缺血性脑血管病复发的预警模型;4)评价缺血性脑血管病医疗服务现

状及社会经济学效益。

### 3 中医中风病注册登记研究开展的关键环节

目前具有中医内涵的中风病登记研究较少。北京中医药大学东直门医院脑病团队基于前期搭建中风病临床科研一体化技术平台,按照中风病中医诊治规律,于2008年编制了最早的《中风患者入院登记表》,组织全国各地共15家医院进行中医中风病入院登记研究<sup>[26]</sup>,但该次研究所使用的《中风患者入院登记表》中存在着中风病入院登记表内容复杂、页数多、填写耗时、结构化程度不足等问题,从而影响到临床信息及时、准确地采集和录入,同时也不利于后期数据共享<sup>[27]</sup>。因此在依托“十二五”科技支撑计划所开展的登记研究中,东直门医院脑病团队加强了中风病注册登记研究的内涵建设工作,主要体现在以下3个关键环节。

3.1 条目术语标准化 临床和科研信息的分离会给注册登记研究增加大量的工作量。因此将2者融汇便是最先要做的。围绕临床工作需求,根据大数据时代的术语研究特点,重新编制了《中风病中医标准化术语集》<sup>[28]</sup>。将前期临床研究CRF表中内容与临床电子病历系统中术语条目相结合,以语义为核心,对标准术语和真实世界名词关联编码,以适应机器语言识读的需求,服务结构化查询语句的调用,实现真实世界信息向结构化数据的转化。

3.2 注册登记表结构化 数据共享的基础便是结构化,非结构化的文本信息只能成为信息孤岛,难以被利用分析。借鉴NINDS的卒中数据库的架构,在团队专家的指导下,将前期所汇总的文本信息进行清洗、归类,纳入到编码的条目术语之下,从而将文本填写转化为选项和数值。这一步可以提升通过登记采集的信息的结构化水平,减轻后期数据挖掘过程中数据清洗的工作压力,同时也为实现中风病登记信息大数据实时查询、分析提供基础。

3.3 登记平台信息化 随着信息技术的不断发展,注册登记研究的数据采集逐渐转移到信息平台,同时也可以与临床工作中应用的HIS、LIS、PACS、EMR等信息系统桥接,自动获取医疗卫生信息及检验检查结果,对于多中心大样本的研究而言可以有效地提升工作效率和准确度。东直门医院脑病团队依托2012中医院行业专项完成了中医中风病信息集成平台的建设,将中风病注册登记研究与移动医疗技术相结合,把信息采集和量表测评前移到病床旁,改变传统先采集再录入的临床研究信息采集模式;创立中风病单病种电子病历模板,将实现临床数据的

科研共享<sup>[29]</sup>。

### 4 中医中风病注册登记研究应用展望

相对于随机对照试验的研究模式,注册登记研究更适宜于具有整体观和复杂巨系统特点的中医药中风病研究工作开展,主要体现在以下5个方面。

4.1 分析中风病发病状态及危险因素 《黄帝内经》提出“圣人不治已病治未病”,明确中风病发病相关危险因素及发病时状态,可以更好、更早地识别中风先兆和采取干预措施,有利于减轻患者神经功能缺损程度。但中风病的危险因素极为繁杂,特别是涉及到中医特色的方面,如运气、情志、调摄等。借助注册登记研究的模式可以将这些海量的个性化内容通过中风病为轴串联起来,以不同危险因素为切入点进行挖掘分析。

4.2 探索中风病中医证候的生物学基础 此类探索是挖掘中医证候与西医实验室/影像/超声等生物学标志之间的关系,从而探寻其物质基础。但由于不同的标志物常难以在一次研究中全部留存,而且具有严格纳排标准的随机对照研究难以获得真实世界下各类患者的资料,从而导致偏倚的产生。而不断发展的注册登记研究平台则能较好的弥补这个不足,涵盖海量信息且接口完善的电子登记平台可谓升级版的“生物样本库”。

4.3 为临床诊断标准的研究提供信息 诊断和评价是指导临床诊疗的关键标尺,但这把标尺需要不断地校正才能保证其评估的灵敏度和特异度。注册登记研究所提供不断更新的海量数据,正是这把标尺校准所需的。

4.4 获得中风病临床演变及中医干预 借助中风病注册登记研究的全程、动态监测特点,对可以动态采集患者不同时点的中医证候特点,通过构建演变规律模型,可以与预后等信息相结合,探索中风病本身规律和中医干预的关键时点。

### 4.5 评价临床中中成药适应证范围及用药安全性

目前国际上已有多国的药物监管部门将注册登记研究的模式应用于药品上市后再评价工作<sup>[30]</sup>,因其最大限度地纳入临床实际人群,包括多并发症患者、多合并用药者及孕产等其他特殊人群,可以更好地避免药物上市前随机对照试验中研究人群过于单一、研究时间有限、忽略临床实践中复杂性的不足。

### 参考文献

[1]董兴鲁,曹克刚,马斌,等.大数据时代下真实世界中术语研究浅析[J].中华中医药杂志,2014,29(9):2724-2726.  
[2]杨星月,刘佳,何丽云,等.病例注册登记研究的应用进展[J].中

- 国循证医学杂志,2016,16(12):1481-1484.
- [3] Brainin M. Overview of stroke data banks [J]. *Neuroepidemiology*, 1994,13(6):250-258.
- [4] Hatano S. Experience from a multicentre stroke register; a preliminary report [J]. *Bulletin of the World Health Organization*, 1976,54(5):541-553.
- [5] Emmanuel C, Malin M I, Rossetti A O, et al. Trends in risk factors, patterns and causes in hospitalized strokes over 25 years; The Lausanne Stroke Registry [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2007,24(1):97-103.
- [6] Bogousslavsky J, Melle G V, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke [J]. *Stroke*, 1988,19(9):1083-1092.
- [7] Factors A. Incidence of stroke in Oxfordshire: first year's experience of a community stroke register [J]. *British Medical Journal*, 1983,287(6394):713-717.
- [8] Appelros P, Jonsson F, sberg S, et al. Trends in stroke treatment and outcome between 1995 and 2010; observations from Riks-Stroke, the Swedish stroke register [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2013,37(1):22-29.
- [9] Lindmark A, Glader E L, Asplund K, et al. Socioeconomic disparities in stroke case fatality-Observations from Riks-Stroke, the Swedish stroke register [J]. *International Journal of Stroke*, 2014,9(4):429-436.
- [10] Reeves M J, Broderick J P, Frankel M, et al. The paul coverdell national acute stroke registry: Initial results from four prototypes [J]. *American journal of preventive medicine*, 2006,31(6):S202-S209.
- [11] Wattigney W A, Croft J B, Mensah G A, et al. Establishing Data Elements for the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Part I: Proceedings of an Expert Panel [J]. *Stroke*, 2003,34(1):151-156.
- [12] Tong X, McGruder H, Yoon P, et al. Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Surveillance—Four States, 2005-2007 [M]. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2009.
- [13] Saver J L, Warach S, Janis S, et al. Standardizing the structure of stroke clinical and epidemiologic research data the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) stroke common data element (CDE) project [J]. *Stroke*, 2012,43(4):967-973.
- [14] Fang J, Kapral M K, Richards J, et al. The registry of Canadian stroke network: an evolving methodology [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2011,20(2):77-84.
- [15] Kimura K, Kazui S, Minematsu K, et al. Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2004,18(1):47-56.
- [16] Yuji K, Takeshi H, Norio T, et al. Cardioembolic stroke is the most serious problem in the aging society: Japan standard stroke registry study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 2015,24(4):811-814.
- [17] Maeda K, Toyoda K, Minematsu K, et al. Effects of sex difference on clinical features of acute ischemic stroke in Japan [J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2013,22(7):1070-1075.
- [18] Kim B J, Han M K, Park T H, et al. Current status of acute stroke management in Korea; a report on a multicenter, comprehensive acute stroke registry [J]. *International Journal of Stroke*, 2014,9(4):514-518.
- [19] Kim B J, Park J M, Kang K, et al. Case characteristics, hyperacute treatment, and outcome information from the clinical research center for stroke-fifth division registry in South Korea [J]. *Journal of Stroke*, 2015,17(1):38-53.
- [20] 高晓兰, 王文志, 胡长梅, 等. 脑卒中数据库研究的方法学及基线资料分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 1999,15(1):38.
- [21] Liu X, Xu G, Wu W, et al. Subtypes and one-year survival of first-ever stroke in Chinese patients: The Nanjing Stroke Registry [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2006,22(2-3):130-136.
- [22] Xinfeng L, Yunyun X, Zhiming Z, et al. China Interventional Stroke Registry: Rationale and Study Design [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2013,35(4):349-354.
- [23] 林川, 刘鸣, 唐萍, 等. 成都市缺血性脑卒中的亚型分布: 基于住院病人的研究 [J]. *华西医学*, 2001,16(1):41-43.
- [24] 王伊龙, 吴敌, 周永, 等. 中国七城市卒中患者急诊溶栓情况分析 [J]. *中国卒中杂志*, 2009,4(1):23-28.
- [25] Wang Y, Cui L, Ji X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events; design, rationale, and baseline patient characteristics [J]. *International Journal of Stroke*, 2011,6(4):355-361.
- [26] 赵江鹏. 现中风病登记制度下吸烟与中风病证候相关性初探 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [27] 董兴鲁, 曹克刚, 高颖. 卒中登记及《中风病入院登记表》研制与展望 [C]. 第八届中医/中西医结合循证医学方法研讨会会议材料, 2014:164-169.
- [28] 董兴鲁, 马斌, 房位昊, 等. 《中风病中医标准化术语集》的研究思路. *北京中医药大学学报*, 2014,37(8):509-512.
- [29] 董兴鲁, 曹克刚, 薛丹, 等. 中医电子病历系统工作现状及展望 [J]. *中国病案*, 2014,15(6):50-52.
- [30] 廖星, 谢雁鸣, 杨薇, 等. 将注册登记研究引入到中医药上市后再评价研究领域的意义 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014,34(3):261-266.

(2017-06-10 收稿 责任编辑:徐颖)