

· 临床研究 ·

神经毒性自评量表的信度及效度评估

张莉红 于世英

【摘要】目的 探讨中文版患者神经毒性自评(PNQ)量表在评价化疗药物草酸铂周围神经毒性中的信度和效度。**方法** 采用中文版 PNQ 和医师评估量表(NCI-CTC),分别对接受草酸铂化疗的 105 例结直肠癌患者进行问卷调查和医师评估;分析 PNQ 量表的信度、效度及与 NCI-CTC 量表条目的相关性。**结果** PNQ 量表具有良好的重测信度(相关系数为 0.512~0.650, $P < 0.01$)和良好的内部一致性(Cronbach α 系数为 0.82);PNQ 量表各条目与总分的相关系数为 0.524~0.609($P < 0.01$),PNQ 量表各条目与 NCI-CTC 量表各条目的相关系数为 0.435~0.568, ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),具有良好内容效度和效标效度;因子分析结果示 PNQ 量表存在 2 个公因子,累积方差贡献率为 86.474%。**结论** 中文版 PNQ 量表具有良好信度和效度,可用于临床评估化疗药物草酸铂周围神经毒性。

【关键词】 化疗药物; 周围神经毒性; 神经毒性自评量表; 信度; 效度

化疗药物周围神经毒性(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)包括感觉和运动神经的损害或功能异常,是一种常见和严重的化疗并发症,严重影响接受化疗癌症患者的治疗决策和生活质量。当前许多广泛应用的化疗药物,如铂类、紫杉类、长春碱类等药物,都能够发生严重的剂量限制性周围神经毒性反应^[1]。正确地评估 CIPN 将有助于临床医生做出正确的临床处理和决策,然而目前国际上对于评估 CIPN 仍然无统一公认方法^[2],临床上迫切需要一种可靠、敏感、准确的评估手段对其进行量化和分度。Hausheer 等^[3]研制的患者神经毒性自评(patient neurotoxicity questionnaire, PNQ)量表能更好地确定 CIPN 发生情况,在国外一些临床研究中得到广泛应用^[4-7],但目前国内尚未见该量表用于 CIPN 评估的研究报道。本研究拟制订出适合中国患者的中文版 PNQ 量表,并检验其信度和效度,以明确中文版 PNQ 量表用于评估接受草酸铂化疗的中国结直肠癌患者发生 CIPN 情况。

对象与方法

一、一般资料

入选标准:①临床明确诊断为结直肠癌患者;②初次接受草酸铂化疗;③美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分^[8]状态为 0~2 分;④患者均具有理解及认知能力,能够独立回答问卷,同意参加本研究,并签署知情同意书。

排除标准:①合并有糖尿病性周围神经病变;②合并有副癌综合征所致神经病变;③合并有遗传性周围神经病变;④合并有带状疱疹病毒感染等感染性疾病继发的神经病变;⑤合并有重症肌无力等免疫性疾病;⑥合并有脑梗死等脑血管性病引起的感觉运动障碍;⑦合并精神病和痴呆、智力障碍等疾病。

选取 2009 年 4 月至 2012 年 6 月我院肿瘤科收治且符合上述标准的结直肠癌患者 105 例,其中男 59 例,女 46 例;年龄

28~72 岁。平均(58.4 ± 7.9)岁;结肠癌 65 例,直肠癌 40 例;教育程度:初中及以下 43 例,初中以上 62 例;化疗方案:FOLFOX(草酸铂+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙)方案 64 例,XELOX(草酸铂+卡培他滨)方案 41 例。

二、评定方法

1. 测定方法:入选患者采用 PNQ 量表^[3]评估草酸铂周围神经毒性发生情况,同时采用目前国际上一直广泛沿用的医师评估量表,即美国国立癌症研究所-化疗药物不良反应标准(National Cancer Institute-common toxicity criteria, NCI-CTC)进行评估。PNQ 量表的汉化过程考虑了中西方语言、文化等差异,对部分内容进行修改和调整。为避免翻译晦涩、表达不准确,由 3 位肿瘤科专科医师和 1 位神经科医师、1 位康复科医师比较翻译稿和原稿,提出意见进行修改,并最终形成中文版 PNQ 量表。在接受草酸铂化疗前 1 天,接受化疗后第 1 天和第 2 天(间隔 24 h)对患者进行评估。医师评估方法由同一位有经验的肿瘤专科医师进行。

2. PNQ 量表的评分方法:参考英文版草酸铂-神经毒性问卷调查量表^[3],将其中的每个项目翻译成中文。该量表由 3 个条目组成,包括感觉、运动和功能影响。感觉条目中采用描述性方法,由患者本人判断是否存在手或手指、脚或脚趾、口角等 3 个部位的感觉异常,根据国人的语言表述习惯译成中文,分别为麻木感、麻刺感、烧灼感、疼痛、触觉改变等以及对功能是否存在影响。运动条目中同样采用描述性方法,由患者本人判断是否存在吞咽、呼吸、咀嚼食物、饮水上的困难或障碍,同时由患者判断是否存在口咽和手脚的肌肉痉挛以及对功能是否存在影响。感觉和运动条目中根据患者所选条目进行分级,共 5 个级别。功能影响中,则需要患者选择功能影响类目中的选项,并对其进行积分,分值越高,程度越重。

3. NCI-CTC 评分方法:该评估量表始于 20 世纪 80 年代,被广泛用于评估化疗药物所导致的毒性反应,包括神经毒性;它与 PNQ 量表最大的不同在于,由医师对患者神经毒性进行评估和分级,分为感觉和运动两个条目,分为 0~5 级,共 6 个级别^[2,9]。

三、统计学分析

采用 SPSS 18.0 版统计学软件包进行统计学处理,数据以

($\bar{x} \pm s$)表示,运用 Crocnbach α 系数、Pearson 相关系数检验量表的内部一致性信度和重测信度,运用 Spearman 进行相关性分析检验中文版 PNQ 量表的内容和校标效度,结构效度采用巴特利特球形检验 (Bartlett test of sphericity)、样本充分性测度检验 (Kaiser-Meyer-Olkin, KMO) 和主成分因子分析法。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、信度分析

中文版 PNQ 量表的内部一致性信度采用 Crocnbach α 系数分析,如 $\alpha > 0.80$ 则认为内部一致性信度较好^[10]。该量表 3 个条目间通过 SPSS 软件包计算得出的 α 系数为 0.82,表示内部一致性信度良好。重测信度考察量表跨时间一致性,采用 Pearson 相关性分析。考察间隔 24 h,2 次量表得分的相关性。其中基线期接收 PNQ 量表评估的患者 105 例,24 h 后接受重测的患者 103 例,2 例患者拒绝接受重测。PNQ 量表各条目得分见表 1,重测相关系数见表 2。

表 1 PNQ 量表各条目得分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	感觉	运动	功能	总分
基线	105	0.91 $\pm$ 0.72	0.56 $\pm$ 0.73	0.33 $\pm$ 0.57	1.85 $\pm$ 1.68
重测	103	0.91 $\pm$ 0.66	0.45 $\pm$ 0.59	0.33 $\pm$ 0.63	1.58 $\pm$ 1.59

表 2 PNQ 各条目的重测信度分析

参数	Pearson 相关系数	P 值
PNQ 感觉	0.650	<0.01
PNQ 运动	0.535	<0.01
PNQ 功能	0.512	<0.01
PNQ 总分	0.622	<0.01

二、效度分析

1. 内容效度:中文版 PNQ 量表中 3 个条目中,感觉、运动、功能条目与量表总分之间的 Spearman 相关系数依次为 0.609, 0.538, 0.524 ($P < 0.01$)。

2. 结构效度:KMO 统计量为 0.640, Bartlett 球形检验拒绝相关阵是单位阵($P < 0.01$)。采用主成分因子分析法和最大正交旋转法,将各条目的数据进行最大正交旋转,取前 2 个公因子,其累积方差贡献率为 86.474%。第 1 公因子的特征值为 1.939,方差贡献率为 64.619%,第 2 公因子的特征值为 0.656,其累积方差贡献率为 86.474%。详见表 3。

表 3 各因子的特征根值和百分比(105 例)

因子	特征根值	初始特征值	
		解释总变量的百分比 (%)	累积百分比 (%)
1	1.939	64.619	64.619
2	0.656	21.855	86.474
3	0.406	13.526	100.000

最大正交旋转后各条目(感觉、运动、功能)在第 1 公因子中的负荷依次为 0.232、0.890 和 0.804,在第 2 公因子中的负荷依次为 0.971、0.309 和 0.134。结合量表各条目(感觉、运动、功能条目依次为 X1、X2 和 X3)的意义和因子负荷,因子 1 (F1)

命名为功能和运动影响,因子 2 (F2) 命名为感觉影响,详见表 4。

表 4 最大正交旋转后各条目的因子负荷及公因子方差(105 例)

条目	因子负荷		共同度
	F1	F2	
X1	0.232	0.971	0.906
X2	0.890	0.309	0.817
X3	0.804	0.134	0.665

3. 校标效度:中文版 PNQ 量表的效标效度采用 Spearman 相关系数计算,前者得分与 NCI-CTC 量表得分的相关系数表示量表的效标效度。以公认的 NCI-CTC 医师评估量表作为金标准,检验 PNQ 与标准量表测定结果的相关性。详见表 5。

表 5 PNQ 和 NCI-CTC 量表各条目得分情况(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	感觉	运动	功能	总分
PNQ 得分	105	0.91 $\pm$ 0.72	0.56 $\pm$ 0.73	0.33 $\pm$ 0.57	1.85 $\pm$ 1.68
NCI-CTC 得分	105	0.69 $\pm$ 0.61	0.43 $\pm$ 0.55	-	1.09 $\pm$ 1.03

注: - 表示在 NCI-CTC 得分中不包含功能条目

PNQ 量表感觉、运动、功能各条目与 NCI-CTC 量表的感觉条目相关系数 r 依次为 0.516 ($P < 0.01$)、0.452 ($P < 0.01$) 和 0.435 ($P < 0.05$);PNQ 量表感觉、运动、功能各条目与 NCI-CTC 量表的运动条目相关系数 r 依次为 0.497、0.568 和 0.509 ($P < 0.01$)。

讨 论

CIPN 的临床表现常常是主观性的,主要表现为纯粹的感觉异常,通常被描述为进行性、远端肢体对称性的麻木感、麻刺感、针刺感、烧灼感、感觉减低或异常、感觉过敏、手足的疼痛感等。运动功能的异常,常与持续和严重的感觉功能异常伴随出现^[11]。近年来,国际上关于 CIPN 症状评估的研究发现,医生为主导的评估方法和患者为主导的评估方法相比,患者为主导的评估方法似乎优于医生为主导的评估方法,能更好地评价 CIPN 的严重程度及统计其发生率^[4,12-14],提示 CIPN 是一种较难以被发现且较难以被认知的、容易被低估的医疗问题,这是因为:①缺乏可靠的和标准的诊断方法;②缺乏可靠的、可以计量的临床决策方法和报道方法;③缺乏预防和缓解其发生的安全有效的治疗手段。

诊断 CIPN 和对 CIPN 的严重程度进行分度是研究 CIPN 的主要目标,但目前在国际上尚无统一的方法。在美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)接受和支持 PNQ 评估量表在 II 期和 III 期临床研究中作为评价 CIPN 的方法,逐渐取代了多年来广泛应用的 NCI-CTC 评估方法。PNQ 评估量表已经被多项已完成或正在进行的注册临床研究所采用^[5-7,15-16]。欧洲、日本等国家也已经接受了 PNQ 评估量表。PNQ 评估量表有望在更加可靠地反映患者症状和严重程度上成为一个被更加广泛采用的评估方法。同时,它也是方便的、省时的问卷,能够帮助临床医生在临床实践中更科学合理地评价接受化疗患者 CIPN 的发生情况和严重程度分度。

信度(reliability)主要评价量表的精确性、稳定性和一致性,

即测量过程中随机误差造成的测定值的变异程度的大小。本研究中采用的信度指标是重测信度 (test-retest reliability) 和克朗巴赫 (Cronbach) α 系数, 主要用于考评 PNQ 量表的可靠性。本研究中, PNQ 量表的内部一致性良好, 克朗巴赫 α 系数值在 0.8 以上。本研究考虑到草酸铂用药后患者可能出现的急性 CIPN, 故研究设计中要求患者在化疗前后均重复填写自评量表。考虑到时间间隔太短, 会引起记忆效应, 甚至引起被访者产生厌烦情绪; 间隔太长, 尤其是化疗以后神经毒性作用会因药物代谢原因有所减退, 造成结果不可信, 因此时间间隔设定为 1 d (24 h), 较一般的时间间隔缩短。本研究仅有 2 例患者拒绝接受重复填写自评量表, 依从性较好。重测信度的相关系数显示, 各条目之间相关系数均较高, 具有比较好的重测信度。

效度 (validity) 主要评价量表的准确度、有效性和正确性, 即测定值与实际值的偏差大小。本研究采用的效度指标是内容效度、结构效度和效标效度 (即标准关联效度)。内容效度是测试项目能代表设计测试要测量的总体项目的性质。本研究发现, PNQ 各条目得分与量表总分相关系数较高, 表明具有良好内容效度。在结构效度研究中发现, 结合量表各条目的意义和因子负荷, 因子 1 命名为功能和运动影响, 因子 2 命名为感觉影响。一般情况下, 因子分析中各因子累积方差解释率达到 60% 以上, 则表明量表具有良好结构效度^[17]。本量表的两因子模型中, 累积方差解释率达 86.474%, 且各条目在因子中分布均衡, 说明该量表的两因子模型较好。由于目前 CIPN 评估方法国际上尚无金标准, 公认的 NCI-CTC 医师评估量表已应用数十年, 虽然在临床工作和研究中发现, 这种以医生为主导的评估方法往往会低估或漏估 CIPN 的发生, 但由于其应用时间最长, 较其它量表, 如世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 量表、ECOG 量表、阿耶尼 (Ajani) 量表应用均更为广泛^[2], 故以它作为“准金标准”, 检验 PNQ 与标准量表 (NCI-CTC 医师评估量表) 测定结果的相关性。本研究结果显示, 该效度检验的相关系数均在 0.4~0.8, 表明校标效度理想。

综上所述, 中文版 PNQ 量表是评定 CIPN 的量表, 重测信度和内部一致性好, 具有良好内容效度、结构效度和校标效度, 可用于中国结直肠癌患者 CIPN 的评定。对于临床医生而言, 诊断和治疗 CIPN, 是一项十分困难和有挑战性的工作。目前在临床实践和临床研究中, 临床医生和研究者都没有充分地统计 CIPN 的发生率和评价其严重程度, 对于探索预防和治疗 CIPN 的手段也受到了很大的限制, 从而影响了患者的治疗效果。缺乏可靠的、精确的、便利的评估手段是导致临床上低估 CIPN 的最主要原因。基于本研究结果, PNQ 评估量表是较为成熟和可靠的评估方法, 具有良好的信度和效度, 有临床应用前景, 有待进一步在中国患者人群中进行 CIPN 相关研究, 以探讨其应用优势。

参 考 文 献

- [1] Tofthagen C, Visovsky CM, Hopgood R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Clin J Oncol Nurs, 2013, 17(2):138-144.
- [2] Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(3):479-494.
- [3] Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, et al. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Semin Oncol, 2006, 33(1):15-49.
- [4] Shimoizuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxanechemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02[J]. Support Care Cancer, 2009, 17(12):1483-1491.
- [5] Shimoizuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(12):3355-3364.
- [6] Kuroi K, Shimoizuma K, Ohashi Y, et al. Prospective assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy due to weekly paclitaxel in patients with advanced or metastatic breast cancer (CSP-HOR 02 study)[J]. Support Care Cancer, 2009, 17(8):1071-1080.
- [7] Kuroi K, Shimoizuma K, Ohashi Y, et al. A questionnaire survey of physicians' perspectives regarding the assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2008, 38(11):748-754.
- [8] 美国东部肿瘤协作组. 体能状态评分 ECOG 评分法. 中华普通外科学文献(电子版), 2012, 6(6):556.
- [9] Velasco R, Bruna J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue[J]. Neurologia, 2010, 25(2):116-131.
- [10] 孙振球, 柳青. 量表研制与量表资料的统计分析方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008:529-547.
- [11] Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(12):657-666.
- [12] Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies IS, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings[J]. Ann Oncol, 2013, 24(2):454-462.
- [13] Argyriou AA, Velasco R, Briani C, et al. Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients[J]. Ann Oncol, 2012, 23(12):3116-3122.
- [14] Argyriou AA, Briani C, Cavaletti G, et al. Advanced age and liability to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: post hoc analysis of a prospective study[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(5):788-794.
- [15] Yoon J, Jeon JH, Lee YW, et al. Sweet bee venom pharmacopuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. J Acupunct Meridian Stud, 2012, 5(4):156-165.
- [16] Bennett BK, Park SB, Lin CS. Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: a patient perspective[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(11):2959-2967.
- [17] 颜虹. 医学统计学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005:395-415.

(修回日期:2013-10-20)

(本文编辑:汪 玲)