

开展真实世界中医药效果比较研究的关键问题及对策的探讨

谢 琪¹ 江丽杰² 刘保延³ 史华新²

(1 中国中医科学院学术处,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,北京,100700)

摘要 作者介绍了效果比较研究的现状、存在的不足,分析了真实世界中医临床研究开展效果比较研究的意义、可能存在的问题及对策。首先,我们需要认清中医真实世界临床研究的复杂性与特殊性。其次,重视和加强真实世界临床研究的方法学设计、建立真实世界临床研究的集成数据平台与网络及真实世界临床研究数据挖掘方法的实践与应用。通过上述技术体系的建立,对整个中医药学发展会起到有力的推动作用。

关键词 效果比较研究;真实世界;中医药;方法学

Discussion on the Key Issues and Strategies about Carrying Out the Comparative Effectiveness Research of Chinese Medicine in Real-world

Xie Qi¹, Jiang Lijie², Liu Baoyan³, Shi Huaxin²

(1 Academic Department, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2 Institute of Clinic Basic Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract This article mainly introduced the status and shortcomings of the comparative effectiveness research (CER) at present, and analyzed the significance of carrying out the CER of Chinese Medicine in real-world, the problems that may exist and the corresponding strategies. We should recognize the complexity and particularity of the clinical research in real world; and emphasize and strengthen the methodology design of real-world clinical research, the establishment of integrated data platform and network of clinical research, the application and practice of data mining method in real-world clinical study. The establishment of such technical system may play a powerful role in promoting the entire development of Chinese medicine.

Key Words Comparative effectiveness research; Real-world; Chinese medicine; Methodology

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.01.009

近年来,效果比较研究(Comparative effectiveness research, CER)作为医学界广泛流行的新概念,受到越来越多医学研究者和卫生管理部门的关注和肯定。CER 探讨的核心问题是哪类治疗措施最有效,针对谁,在什么(疾病)条件下? CER 的广泛开展至少会带来三个方面的重大影响:更好地回答在医疗决策中广泛存在的一系列问题;将传统的研究阶段性成果向公众健康服务转化提供机会和推动创新;使更多的个体化医疗实践能够建立在基于特定患者人群特征的研究结论之上。因此,将 CER 引入到中医临床研究中,有利于彰显中医药的特点和优势,而具体的方法学探索以及如何实际应用和推广是需要当前中医研究者思考的重要问题。

1 效果比较研究概述

CER 是美国政府为推进医疗卫生改革、减轻医疗负担而提出的,是奥巴马政府医疗改革计划的一项重

要内容。美国政府批准 2009 年美国复苏与再投资法案,投入 11 亿美元进行效果比较研究,其最终目的在于提高医疗卫生质量和减少日益增长的医疗费用。政府的大力投入和推动,使 CER 一经提出就受到了国际上多方的积极响应。CER 更多考虑了不同患者的个体化情况、复杂各异的临床实际需求,这与 WHO 所指出的“21 世纪的医学将从群体治疗向个体治疗发展”的趋势相一致,因而迅速成为当前医疗实践和医学研究的热点。

效果比较研究是“在真实临床情况下,对不同干预措施和干预策略(包括药物、手术或其他诊疗方法)在预防、诊断、治疗和疾病监控方面的利与弊进行比较,对实效资料进行系统评价和整合,总结证据以供使用”^[1-2]。目前,CER 研究还处于定义、方法学探讨等基础研究阶段。如对照组的设计强调“head to head”的模式^[3];数据收集重视病例注册登记研究^[4-6];倡导

基金项目:国家科技支撑计划“中医药真实世界临床研究方法与‘病证结合’治疗的效果比较研究”(编号:2013BAI02B10)

通信作者:刘保延,男,中国中医科学院首席研究员,博士生导师,主要从事针灸临床及中医药临床疗效评价方法研究, E-mail: liuby@mail.cintcm.ac.cn

将卫生管理类数据库信息转化为临床科研资料,作为观察性研究的临床资料来源。常用的研究设计包括^[7-8]:实用型临床试验(pragmatic clinical trials)、自适应性设计(adaptive designs)、临床登记注册(clinical registries),以及能够为患者、医生、决策者在临床决策时提供理由充分的证据的其他类研究,比如系统综述、RCT、决策模型等。

2 CER 的研究现状

效果比较研究方兴未艾,对评价不同干预措施的效果其研究方法尚有不少挑战。美国国家科学院医学研究所提出了开展各类效果比较研究的优先顺序建议时就将 CER 的方法学研究列为最优先资助的类别^[9]。因此,认清 CER 研究的基本情况,有助于我们反思开展真实世界中医临床研究可能存在的困难及工作重点。目前,开展 CER 存在的方法学问题和挑战主要有以下几个方面^[10-11]:1)正在进行的 CER 大部分是零散的,而不是遵照优先级别开展的研究,或是没有真正符合 CER 研究的要素。小样本的研究限制了适当统计方法的运用和推论。2)数据库和患者登记资料对于 CER 研究是非常珍贵的。但是,目前的信息资料同样是零散的,而且患者数量和登记的信息变量往往有限,或者数据质量没有保证。我国可以借鉴美国临床数据交换标准协会就如何收集数据、收集什么类型的数据以及如何将这些数据进行交换、提交及存档的经验,开展系列注册登记研究,逐步发展和建立我国患者的临床数据信息交换标准,这对于开展 CER 十分重要。3)某些资源(如医疗保险索赔数据)由于许可证和成本问题,研究人员很难访问。同时,通常此类数据库缺乏效果比较研究关注的一些信息,如有关患者的生活方式、危险因素、疾病严重程度、疾病诊断的准确性等内容^[12]。4)目前开展的关于特殊人群的 CER 项目有限。现有的 CER 研究常常不包括亚组患者,某些重点人群和亚组信息有限,如少数民族裔患者或合并残疾患者。许多改善健康的有效干预措施可能涉及社区预防,但这些领域目前没有充分研究。CER 应确定有最佳健康改善的干预措施,然后付诸实践。5)统计学面临的挑战。由于 CER 研究资料来源于各种数据库,如一级、二级预防数据、前瞻性分析数据、回顾性分析数据、meta 分析数据等,需要对各种数据库进行比较分析整合,最后进行成本效果比分析,来调整治疗决策,这些数据最后将成为各种医疗政策决策者(如指南制定者)的重要依据。因此,统计学分析扮演着一个非常重要的角色。目前,CER 需要开发新的统计分析方法,如能分析动态以及能够把变量结合起来的统计分析模

型;同时进行多种临床结局的分析;对异质性数据源的处理;把不同类型的研究结合起来,如随机对照研究和观察性研究的结合;汇总分析来自不同研究的多种治疗组结果;消除各种混杂因素;非直接对比性研究对象之间的比较等。6)开展 CER 相关研究的研究机构与研究者之间需要更多的协调。目前尚缺乏训练有素的 CER 研究人员和方法学研究。

3 真实世界中医临床研究开展效果比较研究存在的问题及对策

3.1 认清中医真实世界临床研究的复杂性与特殊性

中医药学在整体观念的指导下,从人体功能状态入手,以人为中心、以临床实践为基础,从整体、动态和个体化的层次研究人体变化规律。在临床实践的过程中,以中医理论与先贤的经验为基础,在个人经验积累的过程中,逐步发现新的方法、新的认识,形成新的学术观点,继而被更多的后来学者所接受并在实践中得到凝练和抽象,形成学术思想、再经学术流派等大量临床实践检验而升华,成为中医理论的组成部分。这种模式成为中医学由理念、研究切入点、方法学以及理论体系的内在规定性所决定的、不依人们意志为转移的“从临床中来,再回到临床中去”的阶梯递进、不断创新的临床研究模式和学科自身客观发展规律。中医主体对客体的整体、动态和个体化的观察、描述、治疗和评价,就决定了临床研究的复杂性和特殊性,也为从方法学的角度探讨中医临床研究带来了挑战。数千年来,中医药学不断地总结与研究中,积累了丰富的临床实验经验和浩如烟海的古籍文献,而按照循证医学的证据级别标准评价,主要为 2 级,甚至 3 级以下,证据相对较低,这也充分说明了中医临床研究结果评价的复杂性。

近年来,中医药领域在解决病因、诊断、治疗、预后等临床问题方面开展的 RCT 研究显著增加。但是以 RCT 为主的临床研究多基于群体性特征,强调基线均衡、控制混杂因素,其实这正是患者或疾病的个体化特征因素和医生个体化辨证施治的关键。RCT 要求避免“干扰”和“沾染”,而实际上因国情、经费、及依从性等很难避免,难以满足中医临床辨证论治和个体化诊疗模式中以多维时空、诸多因素、非线性、复杂性为主要特征临床研究的需要。

以实际临床条件下临床实践数据为基础,通过建立结构化临床信息采集系统,按照循证医学理念,前瞻性科研设计记录内容、随访内容和观察指标和结局,不干预临床医生的诊疗行为,动态采集临床信息,构建中西医结合诊疗数据仓库,借助现代数据挖掘及统计分

析方法,在积累足够样本量基础上,充分利用临床终点事件、生活质量、卫生经济学等现代医学公认的指标,基于数据二次分组进行疗效评价等临床研究,是开展真实世界临床研究可采取的方法之一。

3.2 开展真实世界临床研究的方法学设计的考虑
在各种背景下不同疾病、不同的疾病类型或者不同患者对中医药治疗有着各自不同的反应,更多考虑各种环境下的临床实践需求的 CER 可为此提供合适的研究方法。但是,针对不同疾病、不同患者和不同干预模式的特点,在中医药治疗慢性疾病的效果比较研究设计有其特殊性,应慎重处理和探讨研究设计和实施的各个主要环节。

临床研究的设计要素有研究对象、偏倚控制、数据管理、统计分析、伦理学等多方面,真实世界的临床研究与理想条件下的临床研究,在各个设计要素方面都有很大的不同。真实世界临床研究的临床设计,是针对临床诊疗过程中所采集的数据(即患者诊疗信息)进行分组与分层,而理想条件下的临床研究,需要针对研究对象(即患者)进行分组;真实世界的偏倚控制是以三级医师查房为基础,全面、准确地收集临床诊疗的所有信息,而理想条件下的临床研究有针对性地选择收集临床信息、信息混杂机遇;真实世界的管理,通过临床门诊、住院病历等来收集、保存、管理;医院质量控制部门等来保障,事后介入,多因素分析、进行数据挖掘,而理想条件下的临床研究的数据采集与记录,采用临床病历观察表,执行临床操作管理规范,应用统计分析的数据处理方法;从伦理学方面看,真实世界的临床研究,涉及临床实际数据如何用于临床研究的伦理学问题,需要与临床知会、临床知情同意结合,而理想条件下的临床研究执行严格的知情同意的管理。

因此,构建真实世界临床研究方法,就需要进行临床研究方法的创新性探索,从临床设计、偏倚控制、数据管理、统计分析、伦理学等多方面的临床研究的要素着手,研究真实世界临床研究的方法及规范。

3.3 建立真实世界临床研究的集成数据平台与网络的必要性
临床医疗中,医生收集了大量与医疗活动相关的患者健康信息与诊疗信息,称为临床医疗信息。包括患者的一般个人信息、所患疾病的症状体征、实验室检查结果、医生对疾病做出的诊断及采取的诊疗措施等内容。而且伴随疾病的不同,发生的诊疗信息是动态变化的。目前临床病历多为文本文档,临床医疗信息是以文字形式储存,因此临床信息不能直接为科研所用,需要经过再加工。要从大量的病历中提取相关信息,再经过统计分析,其信息再加工多为人工操

作,工作量大,效率低。开展真实世界中医临床研究,需要构建相应的技术平台,实现真实世界临床诊疗的数据的长期积累与跟踪,将临床医疗活动中产生的大量信息自动分类储存,科学管理,随时可按照科研的要求根据给定的条件自动提取统计分析,临床信息的收集是按照日常医疗工作的流程进行,与临床医疗工作的模式没有区别。

真实世界临床研究的集成数据平台,应能够有效地支持慢性疾病的疾病登记系统,依托医疗业务工作维护其长期运转,支持多种研究工作的开展。效果比较研究的实施需要通过比较不同中医药干预措施对不同疾病、不同的疾病类型或不同患者的疗效、安全性来分析和评价,建立慢性疾病的疾病登记系统可以积累大量的、长期的、周期性的患者临床资料,将极大有助于比较不同时期或者长期随访患者的临床结局,可比较、分析和评价不同干预措施的疗效、安全性、经济费用等效果。多年来的研究实践也证实,实现全行业大型临床研究数据库的共享应用,是开展中医药临床研究的重要技术支撑,同时也是实现中医现代化和利用现代高新技术手段开展真实世界临床研究的有效途径之一。

3.4 真实世界临床研究数据挖掘方法的实践与应用

中医丰富的基础理论体系和个体化的临床诊疗过程,使得中医临床数据具有多样化、灵活性、多维度、多层次和多粒度的信息特点,如症状体征包含不同概括层次的信息,常见到肢体麻木、下肢麻木和腹痛、少腹痛、右少腹痛等信息粒度不同表达。同时,辨证论治个体诊疗过程产生的信息,体现了医生对患者临床表现的感知、理解和判断。中医临床诊疗过程是医生在临床环境下基于理论和经验知识进行思维推演,并形成决策的复杂过程,某一次诊疗行为产生的临床信息仅是该复杂过程所隐含信息的小片段。因此,真实世界中医临床研究积累的海量数据,向我们提出了复杂数据处理的问题。数据挖掘与统计分析在方法上有交叉又有差异,统计分析重点是验证性处理,而数据挖掘是从大规模数据中发现新的知识,强调算法的性能。由于临床信息的采集不全面,存在信息丢失的情况,而数据挖掘是一个从少量表现信息发现隐藏的大量信息中部分规律的过程,需要进行复杂的计算与思维推演,需要高性能的数据挖掘算法的支持。

目前,在中医领域成熟应用的数据挖掘方法有多种,如:关联规则、贝叶斯网络与贝叶斯分类、回归分析、判别分析、神经网络、粗糙集、文本挖掘、复杂网络、因子分析和主成份分析、隐结构模型、隐马尔科夫模

型、主题模型等等^[13-16]。应用中,数据挖掘人员与临床研究人员需共同研究,确定可行的数据挖掘目标以及挖掘结果解释、评价方法;更需要对成熟的挖掘方法进行整合、比较、探讨与评价,明确其适用范围,对数据规范的要求,开发有效的、适合中医临床数据的集成多种数据挖掘方法的分析挖掘系统,提高挖掘方法的应用规范性、便捷性、可解释性。

4 结语

现阶段,中医真实世界临床研究中,常见病的中医药防治方面仍存在有些治疗方案欠优化、有些疾病疗效不显著、安全性和卫生经济评价研究缺乏等许多问题^[17-18]。借鉴效果比较研究的技术方法,发展真实世界临床研究的理念、方法与实用技术,将促进形成符合中医发展规律的中医临床研究方法技术体系,必将对整个中医药学发展起到有力的推动作用。

真实世界研究通过采取效果比较研究的理念,针对不同的疾病和不同类型的患者,找出最有效的治疗措施和预防方法,从而告知患者和医生关于在特定的条件下哪种干预措施对于哪种患者是最有效、最经济和最合适的。尤其对于以辨证论治的个体化诊疗为特征的中医学,意义更为重大。探索和优化个体化干预措施的效果比较研究,必将为中医药有效性的认可提供高级别的证据。

以 CER 及相应方法进行常见病的最佳干预措施评价,可以使得患者、中医和中西医结合临床医生获得充分信息以便选择简便、经济、合适的措施,做出最佳医疗决策。这将会进一步提高中医药治疗疾病的疗效、安全性和经济效益。从国家经济社会发展的战略需求出发,继承发扬中医药的优势和特色,采用基于真实世界的效果比较研究方法对中医药或中西医结合治疗方法和技术予以进一步筛选、整理、分析和评价,并予进一步推广应用,将具有重大现实意义。

总之,效果比较研究作为一种先进的理念,顺应医学模式的转变和人们对健康的强烈追求,势必会促进临床医学、基础医学、科研方法学、信息技术、统计学、数据挖掘等多学科多领域的革命性发展与进步。毋庸置疑,真实世界中医临床研究也必将会取得突破性的进展和成绩。但我们要清醒地认识到研究过程中可能存在的种种困难和问题,需要中医临床研究人员不断摸索、充实、完善与创新。

参考文献

- [1] Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research. Report to the President and the Congress. (2009-06-30)[2011-05-

- 16]. [Http://www.hhs.gov/recovery/programs/ce/cerannualrpt.pdf](http://www.hhs.gov/recovery/programs/ce/cerannualrpt.pdf).
- [2] Mushlin AI, Ghomrawi H. Health care reform and the need for comparative effectiveness research[J]. N Engl J Med, 2010, 362(3):6.
- [3] Estellat C, Ravaud P. Lack of head-to-head trials and fair control arms: randomized controlled trials of biologic treatment for rheumatoid arthritis[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(3):237-244.
- [4] Greenberg JD, Reed G, Decktor D, et al. CORRONA Investigators. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(7):1134-1142.
- [5] Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying anti-rheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(3):374-377. Epub 2011 Oct 4.
- [6] Generalisability of clinical registers used for drug safety and Neovius M, Simard J, Sundström A, Jacobsson L, Geborek P, Saxne T, Feltelius N, Klareskog L, Askling J, ARTIS Study Group. Comparative effectiveness research: coverage of the Swedish Biologics Register[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(3):516-519. Epub 2010 Nov 15.
- [7] Sean R. Tunis, Joshua Bennerb and Mark McClellanb. Comparative effectiveness research: Policy context, methods development and research infrastructure[J]. statistics in medicine, 2010, 29:1963-1976.
- [8] 赵静, 许家杰, 曹洪欣. 整体系统研究与比较疗效研究对中医药临床研究的启示[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9):1157-1160.
- [9] John K, Iglehart. Prioritizing comparative-effectiveness research - IOM Recommendations[J]. The New England Journal of Medicine, 2009, 361(4):325-328.
- [10] Peduzzi P, Kyriakides T, O'Connor TZ, et al. Methodological issues in comparative effectiveness research: clinical trials[J]. Am J Med, 2010, 123(12 suppl 1):8-15.
- [11] 王吉耀. 循证医学与临床实践[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2012: 6.
- [12] Kim SY, Solomon DH. Use of administrative claims data for comparative effectiveness research of rheumatoid arthritis treatments[J]. Arthritis Research & Therapy, 2011, 13:129.
- [13] Zhou Xuezhong, Zhang Runshun, Shah Jatin, et al. Patterns of Herbal Combination for the Treatment of Insomnia Commonly Employed by Highly Experienced Chinese Medicine Physicians[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(9):655-662.
- [14] Xiaoping Zhang, Xuezhong Zhou, Houkuan Huang, et al. Topic Model for Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Prescription Regularities Analysis: Case on Diabetes[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2011, 17(4):307-313.
- [15] Xuezhong Zhou, Baoyan Liu. Network analysis system for traditional Chinese medicine clinical data. BMEI 2009, Tianjin, Vol 3:1621-1625.
- [16] 杨洁, 任玉兰, 吴曦, 等. 基于数据挖掘技术的针灸治疗贝尔面瘫 RCT 文献的用穴规律分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(3):348-351.
- [17] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志, 2013, 54(6):451-455.
- [18] 田峰, 谢雁鸣. 真实世界研究: 中医干预措施效果评价的新理念[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(4):301-306.

(2013-03-29 收稿 责任编辑: 王明)