

中医药真实世界研究的应用场景

庞 博¹ 郑文科¹ 张俊华¹ 王 辉¹ 何丽云² 孙 鑫³ 张 冬¹ 杨丰文¹ 刘春香¹

(1 天津中医药大学循证医学中心,天津,301617; 2 中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京,100700;

3 四川大学华西医院中国循证医学中心,成都,610041)

摘要 近年来,真实世界研究成为医药研究领域的热点,在中医药领域也受到广泛关注。然而,目前对于真实世界研究在中医药临床研究领域的应用价值和定位还缺乏系统的认识和思考。本文通过综合国内外学术组织、医药管理部门发布的有关真实世界研究文件及相关文献报道,结合中医药的特点和需求,梳理出中医药真实世界研究的 9 个应用场景:中药安全性评价、发现临床作用规律、非药物疗法效果评价、“治未病”技术评价、终点事件研究、中西药相互作用评价、中药饮片疗效评估、随机对照试验优化设计和研究假说形成,以期为中医药真实世界研究的开展提供参考,推动该领域不断走向深入。

关键词 中医药;真实世界研究;应用场景;真实世界证据;临床研究;安全性评价;研究方法;循证医学。

Application Scenarios of Real World Study in Traditional Chinese Medicine

Pang Bo¹, Zheng Wenke¹, Zhang Junhua¹, Wang Hui¹, He Liyun², Sun Xin³, Zhang Dong¹, Yang Fengwen¹, Liu Chunxiang¹

(1 Evidence-based Medicine Centre, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3 Chinese Evidence-based Medicine Centre, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract In recent years, real-world study (RWS) has become a hot topic in the field of medical research, and has been widely concerned in the field of traditional Chinese medicine (TCM). However, there is still lack of systematic understanding and thinking about the application value and positioning of RWS in the field of clinical research of TCM. This paper detailed 9 application scenarios of RWS in TCM by summarizing the documents and related literature issued by academic organizations and medical management agency at home and abroad, combining with the characteristics and needs of TCM. The 9 application scenarios of RWS are safety evaluation of TCM, discovery of clinical regularity, evaluation of non-drug therapy's effect, evaluation on preventive treatment techniques, end-point outcomes research, evaluation of interaction between Chinese and western medicine, efficacy evaluation of Chinese herbal slices, the optimization design of randomized controlled trials and the formation of research hypotheses. We aim to provide reference for using RWS in the field of TCM and to accelerate the development of RWS.

Key Words Traditional Chinese medicine; Real-world study; Application scenarios; Real-world evidence; Clinical trials; Safety evaluation; Study methodology; Evidence-based medicine

中图分类号:R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.12.004

临床疗效是中医药学赖以生存和发展的基础。随着循证医学(Evidence-based Medicine, EBM)的兴起,推动了中医药临床研究的快速发展,特别是随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT)的数量和质量在过去 20 余年取得了长足进步,为彰显中医药临床价值起到关键作用^[1-2]。然而 RCT 的应用有一定局限性,如实施难度大,运行成本高,还不能适应中医药证据需求的日益增长^[3]。

近几年,真实世界研究(Real-world Study, RWS)受到广泛关注,被看作是 RCT 的重要补充。2016 年 12 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Ad-

ministration, FDA)专家在《新英格兰医学杂志》上发文指出,“真实世界证据(Real-world Evidence, RWE)”与临床试验证据的本质区别不在于研究方法和试验设计,而在于获取数据的环境:前者来源于实际医疗环境或社区、家庭等真实场景,而后者则来自严格限制的科研场所^[4]。从这一角度看,有着数千年临床应用历史的中医药学一直都在积累着真实世界数据(Real-world Data, RWD),似乎与 RWS 能很好的契合^[5-6]。因此,中医药领域也高度重视 RWS 的价值,并一直在进行实践探索。

自 2008 年第 1 篇中医药 RWS 发表,此后年发

基金项目:天津市人才发展特殊支持计划——青年拔尖人才项目(201504);天津市高等学校“创新团队培养计划”(TD13-5047)

作者简介:庞博(1990.08—),女,博士后,助理研究员,研究方向:中医药循证评价研究,Tel:(022)59596162,E-mail:pangbo2021@163.com

通信作者:张俊华(1980.02—),男,博士,研究员,研究方向:循证中医药学,Tel:(022)59596567,E-mail:zjhtcm@foxmail.com

文量处于稳定上升趋势,截至2018年,中医药领域发表的RWS研究已达373篇^[3]。然而,对RWS应用于中医药临床研究中的价值和定位的认识还存在差异,一方面是过分的推崇,认为RWS可以解决当前中医药临床研究和监管面临的困境;一方面是认为RWS只是概念上的创新,并不能为中医药带来有价值的产出。为了更好地认识和理解RWS,笔者在综合国内外文献报道基础上,结合中医药特点和需求,对中医药RWS的价值和应用场景概述如下。

1 RWS适用于中药安全性评价

随着中药临床应用的快速增长,中药安全性问题引起国内外的广泛关注。而中药上市前的临床研究受到“理想”条件下的研究设计和实施环境的制约,难以全面反映安全性信息(尤其是一些发生率低的不良反应和迟发不良反应)及特殊人群(如老年人、儿童、妊娠或哺乳期妇女、肝肾功能异常患者)用药情况,也不能适应全生命周期风险管控的要求^[7];另外,由于历史原因,有的中药未经过严格的临床评价,而上市后安全性评价也未受重视,导致安全性可知性差,说明书中安全性信息欠缺等问题^[8]。因此,RWS适合中医药安全性的评价研究。

目前中药安全性RWS主要包括医院注册登记(医院集中监测)、医院信息系统(Hospital Information System, HIS)及自发报告的回顾性研究等。2017年,中华中医药学会临床药理分会和中药注射剂产学研合作组织专家就临床安全性集中监测(Clinical Safety Centralized Monitoring, CSCM)提出了技术规范,推动建立了以企业为主体的基于主动获取的中药注射剂安全性监测系统,形成了中药注射剂集中监测模式^[9-11]。其中医院集中监测研究取得的成效最为显著,已经完成了约20个中药注射剂品种的临床风险概貌分析,深化了对中药注射剂安全性的认识,为说明书修订和风险管理策略制订提供证据基础。

2 适用于发现中医药临床作用规律

由于中药成分的复杂性,RCT很难明确其临床疗效特点和作用规律,导致中成药普遍存在适应证宽泛、定位不够明确等问题^[12-13],说明书不能很好指导临床医师合理用药,也影响了临床疗效的发挥。在这种情况下,有必要通过上市后评价来进一步明确临床优势、定位目标人群,进一步明确适应证/证和给药方案。此外,对医疗机构院制剂的评估、中成药二次开发和大品种培育都需要上市后的研究数据,深化对产品价值认识,为研究指明方向。

美国FDA的专家发表的文章指出,“真实世界证据将成为加快利用那些用来确认药效和价值的数的关键因子”^[4]。近年来,国内已通过RWS(多数为基于HIS系统或采用数据挖掘方法)开展了优势人群特征分析、疾病证型分布、阶段性用药规律、疾病远期预后等研究^[14-16]。通过充分利用健康医学大数据,RWS不但能够补充传统临床试验的证据链,且能发现规律、提出假说,从而为进一步临床研究找准切入点。

3 适用于非药物治疗的效果评价

虽然传统RCT是临床疗效评价的重要手段,但其在非药物治疗评价(如手术、器械技术、物理疗法等)中有明显局限性^[17],随机和盲法常常难以实施^[18-19]。相对而言,规范可靠的RWE可能作为传统RCT证据的补充,在非药物研究领域有一定优势^[4,17]。2017年8月31日,FDA正式发布了《采用RWE支持医疗器械监管决策》的指导性文件^[20],在医学界引起了强烈的反响,对RWE应用注册审批过程起到了巨大的推动作用。

针灸作为中医药体系中应用最广的非药物治疗法,已在183个国家和地区推广应用^[21]。虽然针灸RCT广泛开展,但实施难度大,对照、盲法等关键环节也存在较大分歧^[22]。RWS为针灸临床研究提供了新思路。2017年2月11日,中国针灸学会针灸病例注册登记研究联盟正式成立,标志着大型针灸真实世界研究正式启动,联盟启动了“国际针灸病例注册登记平台项目(www.amreg.org)”^[23],开展具有针灸特色的病例注册登记研究,将成为针灸RWD的重要来源之一。此外,对推拿、拔罐、刮痧等其他中医非药物治疗法同样可以开展RWS,不断明确其临床价值和适用病证。

4 适用于“治未病”技术的评价

“治未病”作为中医学的特色优势,应对当前慢病增长的挑战具有潜在优势。2007年国家中医药管理局决定在全国各大中医院开展“治未病”试点,要求中医院从保健、养生、康复等方面发挥中医药特色优势,拓展中医药在健康防治中的服务功能^[24]。

然而,中医药治未病干预种类繁多、目标人群分散,相关临床研究开展较少,缺乏具有指导实践并规范操作的证据支持^[25]。而开展临床试验研究成本高、难度大,不适合长期预防性干预的疗效评价,RWS可以弥补传统研究的不足。2019年6月,“真实世界中医治未病研究方法学术论坛”在上海浦东举行,以真实世界研究和中医治未病标准化研究为

主题,探索如何在真实环境下,开展中医治未病的科学研究,有望推动中医药“治未病”证据产出、规范临床应用,从而彰显中医在疾病预防领域的特色作用,更好为人民健康服务,同时节约医疗资源。

5 适用于以终点事件为指标的研究

当前,慢性非传染性疾病是全球主要疾病负担^[26-27]。由于慢性病潜伏期长、难以治愈且影响因素广泛,常常采用复杂干预、长期用药,但医疗资源耗费大,药物不良反应及患者依从性问题也很突出。此外,对一些疾病中间指标进行控制,并不一定给患者在终点结局(如死亡、中风等)或生命质量等方面带来获益,因此需要多中心、大样本、长时程的以重大终点事件为评价指标的临床试验。中医药防治慢病具有方案灵活、作用温和、成本较低且患者依从性好等优势。但由于传统 RCT 成本高、实施难度大等原因,导致中医药领域以硬终点为评价指标的临床研究证据还很少^[28]。随着大型人群队列研究的开展,慢病生物银行的建设^[29],结合健康档案和重大疾病筛查数据,将为开展 RWS 评价中医药长期临床疗效提供条件,将有利于产出以生存时间、死亡、中风等重大终点事件为指标的疗效证据。

6 适用于中西药相互作用的评价

“中西医并重,中西药并用”是我国医疗卫生实践的显著特征。由于中药成分复杂,其药代特征及作用机制难以解析,中药与西药之间交互作用的临床评价仍受到方法学限制,中西药联合应用的疗效及安全性证据不足^[30]。例如中西药联用相关的增效减毒、潜在不良作用、效益与风险评估等,采用传统的临床试验方法来评价有较大难度^[31]。在临床实践中,中药和西药联合使用非常普遍,积累了丰富的经验,也产生了大量的真实世界数据,而这些数据具备回答中西药联用产生的临床价值或潜在风险的价值。因此,采用 RWS 方法评价中西药相互作用具有可行性和必要性。国际上已有类似研究的开展^[32-33],国内也已开展基于医院 HIS 系统数据的分析研究^[34-35]。采用信息化手段,整合医院 HIS 系统、健康体检和移动终端产生的数据,可以建立中西药联合使用真实世界研究平台^[36]。

7 适用于中药饮片疗效的评估

饮片是中医临床治疗和中成药制造的基础。与化学药原料不同,中药饮片受到产地、种植、采收、加工、炮制等诸多因素影响,饮片成分差异大,也会导致临床疗效不稳定^[37-38]。然而,目前对饮片疗效评估一直依靠经验或简单的化学成分分析,对炮制、道

地药材、颗粒饮片、破壁饮片等功效上的差异,缺乏在临床层面的证据。而传统临床试验由于对药物、人群、疾病等因素的严格限制,不适用于对饮片异源异效的差异性评价^[39]。随着地道药材研究的深入、质量标准提升以及溯源体系的完善,为中药饮片质量可控和临床疗效评价提供了可能。2019 年 9 月,中国药学会中药临床评价专业委员会正式启动了十万例配方颗粒安全性 RWS 项目,是国内首次开展的大规模全品种颗粒剂安全性评价 RWS。以此为开端,全面利用已有的 RWD,开展中药饮片疗效的 RWS,对深入开展中药饮片的疗效评价、挖掘不同影响因素与疗效间的相关性、规范饮片临床应用及行业标准具有重要意义。

8 适用于 RCT 的优化设计

RCT 通常被认为是用于确定干预和疗效因果关系的“金标准”,因其对纳入人群(Patient, P)、干预手段(Intervention, I)、对照设置(Control, C)及结局指标(Outcome, O)有严格的要求,实施过程偏倚控制也很严谨,使得研究具有较高的内部真实性,用于因果关系的推断。临床试验方案的 4 个要素(PICO)看似简单,但真正要达到科学、合理、可行的要求,却是非常难的过程。因为样本量的估算需要一个预期疗效,如果没有既往的数据供参考,样本量可能存在较大偏差,影响研究结果;对患者特征、病情轻重以及并发症等问题认识不清,可能会削弱干预措施的功效率或增加用药风险;对疾病转归及指标变化缺乏认识,也不利于形成合适的疗程;对照措施选择不但,则不能反映干预措施的价值和特点。因此,设计一个好的 RCT 研究方案,需要一系列参数的支撑。以往的许多研究没有重视相关要素设置的科学性,导致证据质量及可推广性不高^[40-41]。当前中医药领域重视 RCT 方案设计的科学性,但难点是缺乏可以支撑参数设置的基线数据。RWS 能够产生大量有价值的 RWE,可用于对 P、I、C、O 基本参数进行更明确的定位,从而优化 RCT 设计,提高研究方案的科学性、合理性和可操作性,产生高质量的临床证据。

9 适用于形成研究假说

简单讲,研究就是形成假说并验证假说的过程,而形成假说的信号通常来源于真实世界的实践过程。在几千年的临床实践过程中,中医药积累了丰富的疾病防治经验和方药等干预措施。在现代临床实践中,我们需要进一步深化对中医药临床价值和特色优势的认识,并能够用研究的证据加以证明。在临床实践中,能够产生不同疗法对不同患者疗效

和安全性差异的信息,这些信息就是形成研究假说的信号,是推动治疗方案优化并清晰认识不同疗法的前导因素。如,有些中药在临床实际应用中存在超说明书适应证情况,用法、用量也会有变化,或者发现某种疗法对某一类患者疗效更优或不良反应更多,或者某种药物配伍疗效更显著等等,都是产生研究假说的基础。因此,通过开展 RWS,可以发现许多有价值的信号,并可以转化为研究假说,推动新研究的开展并深化对中医药优势的科学研究,创造新的药物或治疗方案,不断提高中医药临床服务能力。

10 结论

RWS 已成为临床研究领域的热点,受到极大的关注和推崇,不同学术组织也相继颁发了相关指导原则。面对当前临床试验面临的挑战,中医药领域对 RWS 有更高的期待,我们必须充分认识 RWS 是什么、有什么用、怎么用、有什么困难、怎么解决等一系列问题,才能更好地理解并开展中医药真实世界研究。

本文从 9 个方面分析了中医药 RWS 的适宜场景,但开展相关研究还需要相应的科学设计和技术平台支撑。鉴于中医药 RWS 还处于起步阶段,需要整合现有的研究力量,通过融合临床医学、流行病学、卫生统计学、循证医学和信息科学等研究团队,形成跨学科协同攻关的联合体^[42-43];需要相关学术组织和方法学专家团队加快建立完善中医药 RWS 技术标准或规范,指导 RWS 科学设计和规范开展,保障研究质量;需要管理部门加强政策层面的规划设计,整合健康数据资源,建成中医药真实世界数据公共服务平台,夯实 RWS 发展的根基。“知之非艰,行之惟艰”,推动中医药 RWS 任重道远,需要政、产、学、研、医协同创新,才能产生有助于中医药发展的真实世界证据。

参考文献

[1] 刘保延. 中医临床疗效评价研究的现状与展望[J]. 中国科学基金, 2010, 24(5): 268-274.

[2] 张俊华, 孙鑫, 李幼平, 等. 循证中医药学的现在和未来[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(5): 515-520.

[3] 陈吉, 孙月, 布优祥, 等. 中医领域真实世界研究现状分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1216-1223.

[4] Sherman R E, Anderson S A, Dal Pan G J, et al. Real-world evidence—what is it and what can it tell us[J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2293-2297.

[5] 吴家睿. 迈向精确医疗的重要举措: 真实世界证据[J]. 医学与哲学(A), 2017, 38(5): 1-4.

[6] 肖格格, 李善举. 刘保延: 让数据为中医药赢得世界荣耀[J]. 中国食品药品监管, 2017, 15(6): 73-74.

[7] 张俊华, 孙鑫. 循证中医药学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018: 183-185.

[8] 王学恭, 杨杰荣. 我国医药产业转型升级的方向和重点[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(6): 681-686 + 693.

[9] 谢雁鸣, 廖星, 姜俊杰, 等. 中成药上市后安全性医院集中监测技术规范[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 2896-2901.

[10] 招远祺, 冯婧, 招敏娟, 等. 基于真实世界的临床研究方法研究中药注射剂的安全性[J]. 新中医, 2016, 48(9): 160-163.

[11] 杨薇, 谢雁鸣, 王永炎. 中医药临床实效研究——中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2683-2685.

[12] 邢永发, 王保和, 黄宇虹. 真实世界研究在中医药临床评价方面应用进展及数据质控[J]. 环球中医药, 2018, 11(4): 625-630.

[13] 赵颖, 杨园园, 王耀斌, 等. 中药上市后临床有效性再评价技术规范(初稿)[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15): 3211-3215.

[14] 徐钰莹. 真实世界 68 例晚期结直肠癌中医优势人群特征与基因突变动态趋势分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[15] 马金辉, 廖星, 杨薇, 等. 运用大样本 HIS 数据探索高血压发病时间及虚实证型与节气的规律[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(11): 1516-1517 + 1572.

[16] 霍蕊莉. 真实世界消渴病痹症证候特点与治疗方案研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.

[17] 黄亚芳, 阎小妍, 李雪迎, 等. 真实世界证据在医疗器械临床研究中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(12): 1373-1377.

[18] James S, Rao S V, Granger C B. Registry-based randomized clinical trials—a new clinical trial paradigm[J]. Nature Reviews Cardiology, 2015, 12(5): 312.

[19] Franklin J M, Schneeweiss S. When and how can real world data analyses substitute for randomized controlled trials? [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2017, 102(6): 924-933.

[20] U. S. Food and Drug Administration. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices—October 10, 2017[EB/OL]. [2019-11-05]. <https://www.fda.gov/medical-devices/workshops-conferences-medical-devices/webinar-use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices-october-10-2017>.

[21] 杨宇洋, 沈志祥, 吴中朝, 等. 针灸学科“一带一路”发展的战略规划[J]. 中国针灸, 2017, 37(4): 343-348.

[22] 古旭明. 确立中医学疗效的证据刻不容缓[N]. 中国中医药报, 2016-06-30(003).

[23] 杨星月. 针灸病例注册登记的方法和关键技术研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[24] 郑连雪, 刘姝, 钟远, 等. 张仲景“治未病”思想在中医院的临床应用[J]. 全科护理, 2019, 17(19): 2342-2343.

[25] 刘晓艳, 吕艳明, 张永德, 等. 中医“治未病”理论的研究与应用现状[J]. 吉林中医药, 2019, 39(3): 417-420.

[26] WHO. Integrated chronic disease prevention and control[EB/OL]. [2019-11-9]. https://www.who.int/chp/about/integrated_cd/en/.

[27] 杨乐, 周春祥. 中医指导慢性病防治的思路与方法[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(9): 2037-2041.

- [4] 马金辉, 王志飞, 王永炎, 等. 真实世界大数据 30034 例高血压病住院患者中西医诊疗规律初探[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(18): 3435-3441.
- [5] 李金根, 姜众会, 高铸辉, 等. 真实世界研究在中医药临床研究中的应用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(1): 78-82.
- [6] Makady A., de Boer A., Hillege J.L., Klungel O., Goettsch W. What is real-world data? a review of definitions based on literature and stakeholder interviews[J]. Value Health, 2017, 20: 858-65.
- [7] Berger M.L., Dreyer N., Anderson F., et al. Prospective Observational Studies to Assess Comparative Effectiveness; The ISPOR Good Research Practices Task Force Report[J]. Value Health, 2012, 15(2): 217-230.
- [8] 中国大数据产业观察[EB/OL]. (2018-11-15) [2019-10-15]. http://www.cbdio.com/BigData/2018-11/15/content_5918101.htm.
- [9] 中国中医药数据库[EB/OL]. (2019-7-9) [2019-10-15]. <http://cintmed.cintcm.com/cintmed/main.html>.
- [10] 盖国忠. 大数据是中医药真实世界研究的重大机遇——推荐《中医药大数据与真实世界》[J]. 世界中医药, 2019, 14(2): 319.
- [11] 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.
- [12] 中医大数据中心[EB/OL]. (2018-2-18) [2019-10-15]. <http://www.tcmbigdata.cn/index.html>.
- [13] 中国中药数据中心[EB/OL]. (2015-5-12) [2019-10-15]. <http://www.ndetcm.org/>.
- [14] 人口健康科学数据仓储[EB/OL]. (2019-7-4) [2019-10-15]. <http://www.ncmi.cn>.
- [15] 中药注射剂临床有效性证据指数首次发布[EB/OL]. (2018-10-15) [2019-10-15]. <http://scitech.people.com.cn/n1/2018/1015/c1057-30341108.html>.
- [16] 梁文娜, 林雪娟, 俞洁, 等. 真实世界的大数据助推中医健康管理进入人工智能时代[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1213-1215.
- [17] Real-world evidence: From activity to impact in healthcare decision making[EB/OL]. (2019-9-1) [2019-10-15]. <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/real-world-evidence-from-activity-to-impact-in-healthcare-decision-making#>.
- [18] 布优祥, 陈吉, 孙月, 等. 真实世界研究主题与研究能力的可视化分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1674-1681.
- [19] Benedikt E. Maissenhaelter. Real-world evidence research based on big data[J]. Der Onkologe, 2018, 24: 91-98.
- [20] 王晓丽, 万生芳, 魏昭晖, 等. 真实世界大数据下中医临床研究特点探析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(6): 244 + 246.
- [21] 郭杰, 刘善荣. 检验医学真实世界研究的策略与展望[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 618-622.
- [22] 宣建伟, 程江, 薛雄峰, 等. 真实世界医疗大数据库的建立及其在医院管理、临床诊疗、合理用药、医保精细化管理中的应用[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(5): 10-17.
- [23] 杜春霖, 李晓松, 刘元元. 真实世界研究及国内文献综述[J]. 中国卫生信息管理杂志, 2018, 15(5): 597-601.

(2019-11-10 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 3118 页)

- [28] 李和伟, 王启帆, 付宇, 等. 中医防控慢性病的优势与发展思考[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 4821-4823.
- [29] 郭彧, 孙李李, 谭云龙, 等. 中国慢性病前瞻性研究的标准化生物银行建设[J]. 转化医学杂志, 2014, 3(6): 321-326.
- [30] 胡智超, 葛利达, 柳涛, 等. 真实世界研究中如何关注中西药相互作用的安全性评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1158-1162.
- [31] 谢雁鸣, 王连心. 中西成药联合应用, 临床疗效精准定位[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(24): 4479-4482.
- [32] Skalli S, Bencheikh R S. Safety monitoring of herb-drug interactions[J]. Drug safety, 2012, 35(10): 785-791.
- [33] Vohra S, Cvijovic K, Boon H, et al. Study of natural health product adverse reactions (SONAR): active surveillance of adverse events following concurrent natural health product and prescription drug use in community pharmacies[J]. PloS one, 2012, 7(9): e45196.
- [34] 杨会生, 谢雁鸣, 陈岑, 等. 基于关联规则分析的“真实世界”复方苦参注射液治疗肺癌中西药联合应用特征研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(8): 1708-1713.
- [35] 王处渊, 谢雁鸣, 王连心, 等. 真实世界 25338 例肠恶性肿瘤患者中西药联合应用特征分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(12): 1544-1549.
- [36] 张文涛, 韩永鹏. 中西结合药学的研究进展[J]. 临床医药文献(连续型电子期刊), 2018, 5(A0): 216-218.
- [37] 郑文科, 张莉, 咎树杰. 中药饮片亟需开展临床评价[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 624-628.
- [38] 肖永庆, 李丽, 刘颖. 构建中药饮片质量保障体系的关键问题[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(1): 167-172.
- [39] 冯国栋. 浅谈可影响中药饮片临床疗效的相关因素[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(11): 44-45.
- [40] 黄卓山, 罗艳婷, 刘金来. 真实世界研究的方法与实践[J]. 循证医学, 2014, 14(6): 364-368.
- [41] 田磊, 岳彩宾, 管欣, 等. 真实世界研究与随机对照试验在临床实践及卫生决策中应用的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(3): 274-277.
- [42] 邹冲, 蒋萌, 蒋卫民, 等. 构建基于临床大数据真实世界的中医药临床科研模式[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4113-4116.
- [43] Zhang J, Zhang B. Clinical research of traditional Chinese medicine in big data era[J]. Frontiers of medicine, 2014, 8(3): 321-327.

(2019-11-10 收稿 责任编辑: 徐颖)