

· 思路与方法学 ·

# 中医药真实世界研究证据的构成及 分级标准建议

陈 薇<sup>1,2</sup> 陈可冀<sup>3</sup> 刘建平<sup>1,2</sup>

**摘要** 真实世界研究是指基于医疗实践的场景开展的贴近于现实情况的临床研究,其目的是力求使临床研究的结果更具有实用性。近年来真实世界研究已经成为临床研究的热点领域。目前,由于随机对照临床试验自身的局限性,如实施难度大、外部真实性低、运行成本高等,已难以适应中医药证据需求的日益增长,而真实世界研究则为中医疗效评价和证据积累提供了新的方法。目前,针对真实世界研究的证据分级尚无一个成熟、公认的体系,且目前常用的证据分级方法均是建立在现代西医学体系之上,照搬用于中医学领域仍然存在一定的局限性。为此,有必要针对中医药真实世界研究的证据进行分级建议,以便为中医药真实世界研究的结果转化为临床证据提供参考。

**关键词** 中医药;真实世界研究;真实世界证据;证据分级

**Recommendations of Grading and Quality Components for Observational Studies as Real World Evidence in Chinese Medicine** CHEN Wei<sup>1,2</sup>, CHEN Ke-ji<sup>3</sup>, and LIU Jian-ping<sup>1,2</sup> 1 Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 2 Institute for Excellence in Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing (100029); 3 Cardiovascular Disease Center of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, National Clinical Center for Chinese Medicine Cardiology, Beijing (100091)

**ABSTRACT** Real world study (RWS) refers to the clinical research which is close to real world situation based on medical practice scene. Its purpose is to make the results of clinical research more practical, influence clinical practice and change medical decision. RWS has obtained increasing attention in clinical research during the past years. Currently, due to its limitations, such as difficulty in the implementation, low external validity and high cost, randomized trials cannot meet the growing demand for Chinese medicine evidence. However, RWS emerged as a new method for therapeutic effect evaluation and evidence diversity. At present, there is no recognized grading system for real world evidence of observational studies. The commonly used grading system are all based on western medicine system, and may not be suitable for Chinese medicine. Therefore, a grading system for RWS in Chinese medicine is necessary in order to provide guidance for the transformation of real world evidence into clinical practice.

**KEYWORDS** Chinese medicine; real world study; real world evidence; grading of evidence

1 真实世界研究的概念和产生的背景 真实世界研究 (real world study, RWS), 也称之为现实世

界研究,是指针对预设的临床问题或决策需求,在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据(真实世界数据, real world data, RWD)或基于这些数据衍生的汇总数据,通过统计分析,获得药物(医疗保健干预措施)的使用情况及潜在获益-风险的临床证据(真实世界证据, real world evidence, RWE)的研究过程<sup>[1]</sup>。

RWS产生的原因是由于研究者希望临床研究的结果更具有实用性,能够影响临床实践,改变医疗决策。传统临床研究以随机对照试验(randomized

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81830115)

作者单位:1. 北京中医药大学循证医学中心(北京 100029); 2. 北京中医药大学国际循证中医药研究院(北京 100029); 3. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心, 国家中医心血管病临床医学研究中心(北京 100091)

通讯作者:刘建平, Tel: 010-64287002, E-mail: jianping\_l@hotmail.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20210226. 038

controlled trial, RCT) 为代表, 是在特定环境及特定人群中开展的效力研究, 即在严格控制的理想环境下探究干预措施产生的疗效, 具有较高的内部真实性, 被誉为评价药物有效性和安全性的“金标准”。但是, 由于 RCT 的受试人群具有高度同质性, 干预措施过于标准统一, 导致的结果是 RCT 脱离真实的临床实践场景, 研究结论外推于临床实际应用时可能会面临挑战<sup>[2]</sup>, 比如, 很多临床试验在挑选研究对象时不考虑儿童、孕妇、老年人、合并肝、肾功能损害的患者。另外, 还有一些临床试验存在难以实施或需高昂的时间成本等问题。由此造成的结果就是已经大量发表的临床研究不能转化到临床实践, 出现研究与实践脱节的现象, 临床研究的价值难以体现, 更无法对近年来倡导的个体化医疗提供指导。

**2 RWS 的国内外现状** 近年来, 利用 RWE 评价药物的有效性和安全性, 已成为国内外药物研发和监管决策中日益关注的热点问题。随着美国《21 世纪治疗法案》的颁布<sup>[3]</sup>, RWE 开始走进更多研究者、医疗产品开发商及医疗政策制定者的视野。例如, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布了“使用真实世界证据支持医疗器械和装备的审批 (use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices)”<sup>[4]</sup>。以英国国家健康临床优化研究所 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)、加拿大卫生药品技术机构 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 为代表的医保决策部门正越来越多地使用 RWE 支持医疗产品的国家医保目录准入决策<sup>[5-7]</sup>。以英国 NICE 为代表的国际临床指南机构也越来越多地使用 RWE 用于临床指南制作<sup>[8]</sup>。

2015 年 8 月, 国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44 号), 2017 年 10 月, 中共中央办公厅、国务院办公厅发布《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》, 提出鼓励研究和创制新药, 同时对药物研发工作的质量和效率提出了更高的要求。在此背景下, 中国的国家药品监督管理局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 于 2020 年 1 月 3 日发布了《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则 (试行)》, 此后 CFDA 药审中心于 2020 年 8 月 31 日发布了《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则》, CFDA 随后又组织制定了《真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则 (试

行)》, 并于 2020 年 11 月 24 日正式发布实施。

在中医药领域, RWS 同样受到了极大关注。自 2015 年以来, 相关学术机构及中医药相关协会多次举办 RWS 方法的培训班。中华中医药学会于 2017 年 5 月立项团体标准《中医药真实世界临床研究技术规范》, 2019 年 3 月立项《中医真实世界临床研究数据采集操作规范》(2020 年 3 月发布); 中国中药协会于 2020 年 12 月发布了《中成药真实世界研究技术指导原则》。国家中医临床研究基地的部分重点病种也开始尝试建立疾病中医药治疗的注册系统收集数据, 开展 RWS。

**3 中医药开展 RWS 的必要性和适用领域** 中医临床实践是迄今为止保留最为完整和系统的传统医学体系, 历史悠久, 理论体系完备, 临床应用广泛, 深受广大患者欢迎。中医临床实践的特点与西医有较大的不同, 主要体现在整体观和辨证论治上。中医医疗实践将患病的人作为整体看待和治疗, 是个体化医疗最早的体系。由于中医的独特性和复杂性, 其疗效的评价难以用单一的研究设计类型加以评价, 加之中医的人文关怀和综合性干预手段, 因而提出了中医疗效评价的多元化需求。此外, 中医临床的治疗领域主要涉及以患者为中心的症状缓解, 临床上寻求中医治疗的患者往往存在强烈的主观意愿, 或者是对西医治疗不够满意转而寻求中医治疗。这就需要在评价中医疗效时, 在兼顾科学严谨性的同时也要具备反映客观现实的灵活性, 而 RWS 的方法能够充分体现这些特点, 为中医疗效评价和证据积累提供了新的路径和手段。

除了中医药的临床评价领域, RWS 也可以用于中成药上市后评价, 探索其临床应用的优势人群和适应病证, 同时为中药药物不良反应提供长期使用的安全性证据; 同时, 结合社会学定性研究方法, 允许人们探索中医实践的获益, 充分体现患者为中心的临床评价, 而不仅限于理想场景下的特异性疗效评价。此外, RWS 也可以用于中西医结合优势互补的范式和方案优化, 为临床疗效提高建立证据基础。最后, 可以为研发新的治疗手段和方法提供前期临床研究的基础。

**4 RWS 证据的构成** RWE 目前还无公认的定义。美国 FDA 专家发表在《新英格兰医学杂志》上的文章指出<sup>[9]</sup>, “RWE”与临床试验证据的根本区别在于获取数据的来源不一样: 前者源于实际医疗场地或家庭、社区等真实场境, 而后者则来自严格受控的科研环境。为了避免对这个概念的误读, FDA 专

家特别强调，“二者间的区别不应该建立在是否存在有计划地干预试验以及是否采用了随机化试验设计这两种情况之上”。也就是说，RWE 仍然可以包括干预试验和随机化试验设计。随机化设计可以用来平衡不同试验组之间潜在的风险，以降低试验偏倚，这在 RWS 中有同样重要的作用。

总的来说，RWS 的类型大致分为观察性研究和干预性研究。前者包括不施予任何干预措施的回顾性和前瞻性观察性研究，对患者的诊疗、疾病的管理、信息的收集等完全依赖于日常医疗实践。干预性研究与前者最大的区别是研究者通过主动施予某些干预措施，来观察与评价这些措施的有效性和安全性，如实用型临床试验（pragmatic clinical trial, PCT）等。由于 RWS 的多样性、设计的复杂性、分析方法的高要求和对结果解释的不确定性，因而对药物的安全性和有效性的评价以及监管决策提出了更高的要求。应用比较广泛的观察性研究设计包括前瞻性队列研究（含疾病队列的注册研究）以及嵌合在队列研究当中的病例对照研究（即巢式病例对照研究），也包括基于医疗数据的复杂网络分析、聚类分析、数学预测模型建立等数据库挖掘的方法。由此可见，RWS 不止是一种研究设计，根据研究目的和可获取资源的不同，可以选择不同的设计方案。2015 年，《中国中西医结合杂志》发表文章，对中医药与中西医结合临床研究方法进行了指导，其中就包括了常用的 RWS 类型<sup>[10]</sup>。常见的 RWS 类型如图 1 所示。

**5 中医药 RWS 证据的分级标准建议** 证据分级的目的在于对不同来源的证据进行质量分级，使临床医生尽可能利用高质量证据来做决策。国际范围内，循证医学在二十几年的发展历程中制定了多种证据分级体系，并不断得到完善<sup>[11]</sup>。众所周知，循证医学对于医疗干预措施的证据分级主要是依据其原始研究类型，基本沿用的是五级分类，包括 RCT、非 RCT 或队列研究、病例对照研究、病例系列、个案报告及专家经验。然而，针对 RWS 的证据分级尚无一个成熟、公认的体系。而且目前常用的证据分级方法均是建立在现代西医学体系之上，完全照搬用于中医学领域仍然存在一定的局限性。为此，有必要针对传统医学（中医学）RWS 的证据进行分级的建议，以便为中医药疗效评价的研究选择和转化为 RWE 时提供参考。

RCT 本身在循证医学证据分级体系里面作为原始研究的证据是“金标准”的证据，也就是一级证据，无明显的争议。RWS 虽然也包括一部分临床试验，

但是观察性研究占大多数。观察性研究在流行病学领域是一个比较宽泛的概念和设计分类，包括分析性研究和描述性研究，这两种研究分别包括不同的设计类型（图 1）。目前，国际上尚无针对观察性研究的证据分级体系，为此，笔者提出中医药 RWS 中观察性研究的证据分级建议如下（表 1）。

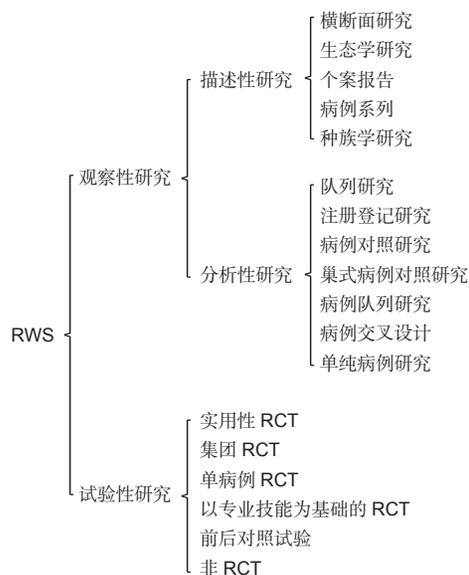


图 1 真实世界常见研究类型

表 1 中医药观察性 RWS 证据分级的建议

分级	亚类	设计类型
I	I a	前瞻性同群组队列研究
	I b	前瞻性不同群组队列研究
	I c	双向性队列研究
II	II a	回顾性队列研究、注册登记研究
	II b	巢式病例对照研究、病例队列研究
III		病例对照研究、病例交叉设计、生态学研究
IV		横断面调查、病例系列研究（含单臂试验）
V		单纯病例研究、个案报告、经验总结、种族学研究

上述建议的中医药可以用于中医药各类疗法及其联合应用的综合疗法的疗效和安全性评价，产生疗效或安全性的初步证据，描述真实世界各种治疗方案组合的范式，患者依从性的评价，适当的疗程和最佳随访结局的确定，特殊患病人群的治疗研究、药物暴露与结局关联性分析等；也适合于上市中成药实际应用病证、适用人群、合理用药方案、药物不良反应的评价；还可以用于中医古籍经典方现代应用的评价研究。未来对于名老中医经验传承和用药规律的探索也不失为选择应用的方法。

**利益冲突：**所有作者声明不存在利益冲突关系。

## 参 考 文 献

- [1] Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness[J]. JAMA, 2018, 320 (9): 867-868.
- [2] 刘建平. 临床干预试验与真实世界研究方法 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39 (11): 1303-1304.
- [3] <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/34/>.
- [4] <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>.
- [5] Makady A, Ham RT, de Boer A, et al. Policies for use of real-world data in health technology assessment (HTA): a comparative study of six HTA agencies[J]. Value Health, 2017, 20 (4): 520-532.
- [6] Malone DC, Brown M, Hurwitz JT, et al. Real-world evidence: useful in the real world of US payer decision making? How? When? And what studies? [J]. Value Health, 2018, 21 (3): 326-333.
- [7] Garrison LP Jr, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report[J]. Value Health, 2007, 10 (5): 326-335.
- [8] Oyinlola JO, Campbell J, Kousoulis AA. Is real world evidence influencing practice? A systematic review of CPRD research in NICE guidances[J]. BMC Health Serv Res, 2016, 16: 299.
- [9] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence—what is it and what can it tell us? [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (23): 2293-2297.
- [10] 中国医师协会中西医结合医师分会, 中国中西医结合学会循证医学专业委员会. 中医药与中西医结合临床研究方法指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (8): 901-932.
- [11] 陈薇, 方赛男, 刘建平, 等. 国际循证医学证据分级体系的发展与现状 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37 (12): 1413-1419.

(收稿: 2021-02-13 在线: 2021-04-27)

责任编辑: 白霞

## 中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》及 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

