

· 临床试验方法学 ·

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

廖 星 谢雁鸣 杨 薇 常艳鹏

摘要 国内外开展的注册登记研究,为上市后中药安全性监测提供了较成熟的方法学体系和应用基础。本文就注册登记研究的发展历史、特点和应用进行阐述,以期今后中医药研究者开展相关研究提供参考。

关键词 注册登记研究;安全性评价;中医药

The Significance of Introducing Registry Study in the Post-marketing Safety Research for Chinese Medicine and Pharmacy LIAO Xing, XIE Yan-ming, YANG Wei, and CHANG Yan-peng *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700), China*

ABSTRACT There is a new research model named 'registry study/patient registry' in Western medicine, which could be referred to by Chinese medicine researchers, such as active safety surveillance. This article will introduce registry study from different aspects as the developing history, features, and application in order to inform Chinese medicine researchers of future studies.

KEYWORDS register study; safety evaluation; Chinese medicine and pharmacy

在真实世界里开展上市后中药安全性主动监测研究,既对发生不良事件/反应个体之间的差异进行研究,同时计算上市后中药的不良反应发生率及临床用药规律,这对中医药临床实践具有重要的意义。本文就注册登记研究的发展历史、特点和应用进行阐述如下。

1 注册登记研究(registry study, RS)的相关背景 早在 1974 年世界卫生组织(WHO)的一份有关《在医疗信息系统中实施注册登记模式的现今和未来》^[1]的报告中就专门论述了 RS 的诞生和历史发展。其中最为著名的一个疾病注册登记(disease register, DR)的实例为缺血性心脏病注册登记库的建立,该研究奠定了如何创建这种注册登记模式的步骤。当时这份报告并没有就注册登记模式提出一个明确的规范,留下了很大的发展空间。注册登记最原始的定义为:由不同的具有唯一性的条目所组成的一组清单。

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(No.81202776);中国中医科学院客座研究员联合创新研究项目(No. ZZ070817);中国中医科学院第六批自主选题项目(No. Z0215)

作者单位:中国中医科学院中医临床基础医学研究所,中国中医科学院博士后流动站(北京 100700)

通讯作者:谢雁鸣, Tel:010-64014411 转 3302, E-mail: datamingning5288@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 03. 0261

比如学校登记学生的注册系统,国家对居民出生和死亡的登记系统等等。每个人对应一个注册/登记号。最初开展的疾病注册登记系统,用于传染病特殊病例的发现和疾病的随访,以及一些流行病学的统计分析调研。起初的注册登记,都是基于单个疾病的登记,特别是针对已患病患者,后来逐渐发展到针对潜在患病人群的登记,而且是基于医院电子信息系统。RS 可以是前瞻性的也可以是回顾性的,如果是基于数据库的研究,甚至可以是回顾——前瞻一体。再到后来,对于“注册登记”这个词的界定,纳入注册登记人群的界定,以及保密性规则等等,都相应地被考虑到。早期的 RS 一直存在争论:是利用注册登记来做流行病学调查,还是用来做疾病预防的研究。最早开始进行疾病 RS 的疾病是癌症和结核病。早在 1905 年,丹麦就尝试建立了癌症注册登记,1930 年英国开始创建放疗治疗癌症的注册登记中心。无论是早期流行病学方面的利用还是后来具体到干预措施结局的评价,利用 RS 计算某种“率”(发病率和患病率),显然相比其他研究形式更具优势,也更为常见。此外,注册登记系统还可用于危险人群的动态监测。当然,流行病学调查、对于个体记录的方便调取,以及个体化医疗的方便实施,都可以通过注册登记系统获得有利信息。早期的 WHO 报告中已经提及注册登记用于对某些疾病不同干预措

施疗效的评价,并提及了对于长期使用激素类避孕药的妇女进行风险监控,看是否会发生乳腺癌或生殖道癌。最早将注册登记系统用于研究的是美国国立神经疾病和中风病研究所之围产期研究分会,该研究纳入 14 个中心,共 56 000 个妇女的产科记录^[2]。RS 发展至今,已逐渐被推广应用到医学研究许多领域,其研究目的也各不一样,如提升医疗质量研究,安全性监测研究,临床效果评价研究,经济学研究等等。

当前,在真实世界里开展上市后药物发生不良事件/反应的安全性监测研究,并报道个体之间的差异,这对医学实践有着非常重要的意义。对于中医药临床实践,顺应当前世界医疗卫生发展的潮流,开展上市后中药安全性再评价同样有着长远意义。总体来说,上市后药物安全性监测属于药物警戒(pharmacovigilance)范畴,WHO 对药物警戒的定义是:发现、评估、理解和预防药物不良反应或任何其他与药物相关问题的科学和活动。有关上市后药物安全性研究,世界各国依照各自国情不同,采用的方式也各异,比如新西兰采用集中监测(intensive safety surveillance, ISS)、英美采取处方事件监测(prescription event monitoring, PEM)、澳大利亚和马来西亚采用自发呈报系统(spontaneous reporting system, SRS)。而目前,就上市后药物安全监测研究来讲,从美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟药物管理局(EMA)开展的研究来看,RS 受到了青睐。美国研究者在对治疗颈部肌张力障碍患者的一种注射剂临床使用情况时就如何使用 RS 做了研究方案的详细分析^[3],该研究提到了使用纵向观察性注册登记研究(longitudinal observational registry study, LORS)设计。在当下医学研究新时代的热点“比较效益研究”中,美国政府卫生部门尤为对这种 RS 给予了大力支持^[4],并出台了相关的指导原则^[5]。

2 RS 的定义 注册登记本义是指有关某事物的一系列记录的清单或数据集。患者注册登记意味着是针对患者医疗记录的数据集研究。RS: 通常指针对上市后药物或医疗器械的观察性研究,也可以称之为上市后临床研究。政府医疗部门无法对某些个案报告的不良反应/事件进行临床研究,更无法进行大规模的再次验证研究。由研究机构承担 RS 不失为一种研究药物上市后安全性评价的新模式。RS 依据研究实际情况而定,可以是大大样本(如以下列举的两个研究)也可以是小样本(例如研究某一心脏左室辅助搏动装置上市后安全性研究^[6]);以研究者是否去对比标准

实践而定,可以是单队列,也可以是多队列比较;以研究者对研究中所收集数据质量的要求而定,可以设立独立质控组管理。

就如何使用 RS,美国医疗保健研究与质量局(AHRQ)率先出台了评估患者结局注册登记指南(registries for evaluating patient outcomes: a user's guide),目前已经是第 3 修改稿征求意见阶段^[7],国内已出版了该书的第 2 版翻译本。该书将 RS 定义为:有组织计划地使用观察性研究方法来收集统一的数据(临床的及其相关的)对某一特定疾病状态下的人群,或患有某种特殊疾病的人群,或暴露在某一特定因素下的人群,进行特定结局的评价,从而达到对预定科学目的,临床目的、政策决策目的起到有益作用的一种研究形式。RS 的开展多依托于医院电子信息系统,如美国退伍军人健康管理所从事的一项有关糖尿病的 RS,就是从患者电子医疗数据系统中不断更新数据,建立一个有关糖尿病的注册登记库^[8]。下文提到的几个典型研究,都借助了医院电子信息系统患者医疗记录的数据信息。

3 RS 和随机对照试验(RCT)的区别 虽然 RCT(特别是经典的 RCT)在证明某种干预措施疗效方面是一种最佳的研究方式,但是越来越多的研究者意识到这些随机临床试验并不能满足临床实践中的所有需求,特别是在复杂真实世界中要适时反应出不同干预措施的安全性和“效果”时,这些随机临床试验方法显得捉襟见肘,而与此同时,许多研究者已经开始关注观察性研究,特别是 RS,来填补 RCT 的空白^[9],见表 1。

4 RS 的特点 2009 年国际药物经济学与结局研究协会(ISPOR)的第 14 届世界年会上^[11],名词术语专家对 RS 进行了界定:RS 是一种前瞻性的观察性研究,研究特定人群,为了分析和报道特定的研究结果,研究者在一时间内不断收集时新数据。并指出 RS 有如下基本特征:

4.1 观察性研究 针对真实世界进行的评价研究。在研究中研究对象被称为“患者”或“参与者”,而不是“受试者”。

4.2 非干预性研究 不会在方案中设置特定的干预措施,也不会限定患者。研究风险较低,伦理较为简单,比如多关注患者个人健康信息。

4.3 数据收集 取决于患者和患者经验,允许异质性和缺失数据的存在,当然前提是需要界定好结局指标和评价要素。

表 1 RS 及 RCT 比较

对比项目	RS	RCT
研究人群	大样本、多样化患者	样本量较小、单一的患者(同质性高)
研究地点	多中心的(遍及全国的)	分中心较少
研究中的治疗方案	常规治疗	统一的、严格的实施方案
对患者要求	对合并用药和合并病没有严格限制,没有过于严格的纳入和排除标准	对合并治疗和合并疾病有严格限定
研究干预措施	对干预措施没有限定	指定某种干预措施
对照组	通常不设立对照组,更不会和安慰剂对照,通常采取的真实世界中日常用的干预措施	必须有对照组的设立,最理想的对照为安慰剂对照
研究时间	研究时间较长	较短的研究时间
统计分析	对异质性人群进行分析	尽量做同质人群的分析,对于异常值采取“排斥”态度
伦理要求	关注患者的隐私信息	关注该研究的风险和受益
不良反应/事件的报道	来自于患者主动报道	被动式报道
研究环境	在真实世界中进行效果的研究	在高度控制的“理想”环境下进行效力的研究
长处	用于发现和解释关系的最佳方法 ^[10]	评价干预措施特定疗效的最佳方法

4.4 结局评估 全面的基线评价和描述,长周期的观察时段,旨在产生科学假设。

4.5 不同设计类型的 RS 形式、研究者人群及作用,见表 2。

4.6 报告标准 对于 RS 的报告标准,可以参考由国际药物流行病学会好的比较效益研究(good research for comparative effectiveness, GRACE)促进会制定的 GRACE 准则(<http://www.graceprinciples.org/>),该准则的中文版也已被翻译和解析^[12]。

当然,RS 也是一种医学研究,在设计 and 执行过程中包含一些通则要素,如研究问题、设计方法、研究人群、数据源以及采集方式、相关指导标准、研究规模和时间等,都需要在研究设计阶段考虑。另外在实施时,还需进一步考虑:在研究启动前的注意事项、研究地点、数据管理和采集、以及数据锁定和开放等。虽然看似其他研究也需要考虑到的通则,但是在 RS 具体实施时,还有

诸多细节需要考虑,如患者招募,如果是针对某种药物治疗的一类人群的研究,那招募时间是该治疗措施被医生用在患者身上才开始招募? 这种药物 RS 是否在实施过程中会影响到医生处方行为? 所纳入的人群是否具有代表性? 这也是需要考虑的问题。

RS 和其他临床试验设计一样,也需要经过严格设计才能得以实施,虽然它是一种观察性研究,但是并不意味着它就为二等研究。它有其自身的适用性和可取之处,如用于评估上市后药物临床实际应用情况。这对于国家医疗保险以及医疗企业的决策有着重要的参考价值。

5 两个大型 RS 的简介

5.1 CRUSADE RS 2001 年,美国杜克大学临床研究所 Blomkalns AL 等^[13]研究者发起的一项有关心脏病患者指南实施情况的研究,即:“对不稳定性心绞痛患者进行快速危险分层能否减轻早期实施 ACC/AHA

表 2 不同设计类型的 RS 形式、研究者人群及作用

研究形式	主要研究者人群	主要用途
简单队列研究	一般流行病学调查和公共卫生研究多见,关注临床结局,如病死率、生存率	前瞻性的,非干预研究,有一定的样本量,有特定的暴露因素,如孕产妇的 RS
结局研究	一般流行病学调查和公共卫生研究、以及政府决策者以及科学研究多见,关注临床结局,如病死率、生存率	针对拥有某种共同暴露因素的人群了解其疾病自然史,如社会学研究,人口学调研等。如一些有关文化知识、就医过程的研究等等。
安全性监测研究	一般由药厂、政府决策者、临床家进行,关注不良反应/事件	前瞻性的,非干预研究,有一定的样本量,如收集有关某种特定干预措施患者的信息。常用于上市后再评价,信号发现、产品注册。
风险管理研究	一般由药厂、政府决策者进行。使用多种方法和手段来收集数据,多关注超适应症信息。关注临床结局(有效性和安全性),并和各种其他临床试验进行对比,关注处方管理,同时关注那些确保结局可获得工具的影响力	基于一定人群的前瞻性的干预性研究。通常有特定的研究目的,如最低程度地了解风险和受益,以及评估产品的风险和受益,以及开发降低风险获得受益的评估工具,以及调整风险管理工具以便改进。

指南的不良预后”(can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines, CRUSADE), 的研究。CRUSADE 研究历时 6 年多, 收集了全美 20 多万患者的数据, 有超过 500 多家医院参与了该研究。该研究是一项大规模的观察性研究, 其数据收集主要针对美国医院非 ST 段抬高急性冠脉综合征高危人群的入院治疗^[14]。CRUSADE 研究基于“真实世界”, 较为贴切地展示了不断地遵循临床指南, 能够提升患者结局质量的现实实践。该研究为广大非 ST 段抬高急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者, 以及部分急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)的患者提供了高价值的信息。基于该研究, 研究者们创建了注册数据库, 即 CRUSADE NSTE-ACS registry, 该数据库不仅为创始者提供了丰富的研究信息, 而且为后来其他许多研究者也提供了研究信息。如该 RS 发现 2% ~ 8% 的 NSTE-ACS 患者有大出血现象, 较之以往的临床对照试验结果比例要高。使得有研究从 CRUSADE 研究海量数据里开发出了一套用于评估住院患者 NSTE-ACS 患者大出血风险的评分工具^[15]。又如, 以往研究均普遍排除高龄患者群的分析, 而有研究从 CRUSADE 注册数据库中, 将年龄 ≥ 90 岁的急性冠脉综合征患者数据单独拿出来进行了相关分析^[16]。

5.2 REACH RS 减少动脉粥样硬化血栓形成保持健康(reduction of atherothrombosis for continued health, REACH) RS 是 2003 年美国多个知名医学中心共同协作发起的一项国际性、前瞻性观察性研究。其设计旨在研究动脉粥样硬化高危人群和具有动脉粥样硬化血栓形成患者的临床结局和各种治疗措施。其最终目的是为了探索动脉粥样硬化在各种心脑血管疾病的形成、发展中的影响程度和结局。REACH 研究通过汇集全球范围内的数据来针对门诊病历对有关动脉血栓危险因素和缺血性事件形成的关联性进行探索。起初, 该研究在 44 个国家, 5 587 个中心, 收集了 67 888 例门诊病历资料, 涉及大约 5 000 多位内科医生门诊实践。45 227 例数据是有关 4 年随访的可用数据, 到第 4 年随访结束时, 最终还有 31 195 例数据。2003 年 12 月—2004 年 12 月招募患者, 所有患者年龄为 ≥ 45 岁, 至少有 3 种动脉粥样硬化危险因素或者既往史有脑血管疾病, 冠状动脉疾病或有外周动脉疾病者均纳入本研究。随访时间为 2 ~ 4 年。所收集的信息主要有: 基线资料如: 患者诊疗史、危险因素、人口学资料和治疗过程; 至少有 2 年

随访时间的患者, 其发生的临床结局也被记录和观察。该研究中不良事件发生率在观察结束时被计算, 如心血管疾病病死率、心梗发生率、中风发生率、心血管疾病住院率。有关 REACH 研究的开创性意义, 研究者在 2006 年的 JAMA 杂志上就有所发表^[17]: REACH 研究是全球第一个基于门诊的大规模的 RS, 也是全球最大范围内针对有心梗和中风病高危人群的 RS, 最大范围和程度上纳入了各种不同类型的患者, 他们或有旧病史或为新发病例, 真正做到了从真实世界反映常规诊疗的现实情况。该研究为现代医疗改善对有冠状动脉疾病、脑血管疾病(中风/短暂性脑缺血发作)和外周动脉病病史以及存在多种高危因素的患者的评估和管理提供了积极有用的科研信息。如有研究者从该研究数据发现, 针对动脉血栓高危人群或已患人群 4 种标准可以用于判定心血管疾病高发, 即多血管区域动脉粥样硬化疾病患者、1 年或 1 年之内缺血性事件患者、之前任何时间内发生过缺血性事件患者、糖尿病患者, 且这 4 种判断标准各有不同比重^[18,19]。

除了以上两个比较著名的 RS, 国际上其他比较大规模的 RS 还有: 全球急性冠脉事件(global registry of acute coronary events, GRACE) RS、全国急性心梗(national registry of myocardial infarction, NRM) RS、发展中国家急性冠脉综合征诊疗(management of acute coronary syndromes in developing countries, ACCESS) RS、小儿肺动脉高压(pediatric pulmonary hypertension registry, TOPP) RS、国际儿童和成人慢性特发性血小板减少性紫癜(pediatric and adult intercontinental registry on chronic ITP, PARC-ITP) RS 等。

6 RS 的优、缺点 RS 最大的优点在于凝聚力, 即在相对短的时段内, 将某个领域里的相关资源尽最大限度地集合起来, 汇集整个行业、全国范围内的医生、患者、医院, 甚至全球医疗资源进行整合研究。汇集起来的海量数据信息可以为医学研究提供诸多科学研究问题, 也为以后某个特定领域进行深入研究打下了基础, 同时也能够为其他临床研究界定纳入和排除标准提供第一手临床资料信息。RS 拥有其他类型临床试验不可比拟的优势, 它研究的目的是为了获得真实世界中效果的评价, 它尽可能地纳入符合临床实际的所有人群, 如多并发症者、多合并用药者以及其他各种特殊人群。此外, 对于医药安全性评价来讲, 无法从伦理道德的角度通过随机对照试验进行验证, 而 RS 已初步显现出作为该领域一种新型研究模式的优势。

RS 实质为观察性研究, 那么观察性研究本身固

有多种已知和未知混杂因素,始终是制约观察性数据分析的一大原因。因此较之其他临床试验,RS 在获得数据后进行排除混杂偏倚的分析将繁杂很多,目前已有许多学者在这方面进行了各种尝试,如生存分析,倾向性评分分析等。同时,多中心、大范围的一个大型 RS,还会受到各种外部因素的影响,如不同地区、不同医院之间的差异,以及对于如此庞大研究内部系统的管理也必将也是繁杂的。

7 RS 在上市后医药安全性评价研究中的应用
药物在经过Ⅲ期或者Ⅳ期的临床试验研究后,在其上市应用过程中,仍然面临很大的风险。这些风险来自于多方面的原因,其中之一就来自于前期临床试验本身固有的局限性带来的风险,如研究人群过于单一(如在严格的纳入和排除标准下接受药物干预研究),研究时间有限(无法证实干预措施的远期效应),以及忽略的多种临床实践中复杂性(如合并病、合并用药)等。一直以来,应对这种上市后药物安全性评价,各国普遍采用的是政府行为的被动自发呈报系统。多年研究发现,这种自发呈报系统具有很大的局限性,它仅能报告一小部分的不良事件/反应,虽然也可以用于发现罕见和潜在的一些显著性的不良事件/反应,但也往往存在漏报,归因不当,特别是无法计算不良反应发生率等问题。基于这种情况,许多医疗卫生事业发达的国家开发一系列主动监测模式,这些模式多以观察方法进行追踪和评估上市后药物的安全性,如英国的处方事件监测(prescription event monitoring, PEM)模式^[20]。2008 年 5 月美国 FDA 启动了迷你哨点研究(sentinel initiative, SI),该研究旨在通过融合电子医疗系统对上市后医疗产品不良事件进行监测,该研究来自不同源头的数据库系统进行了整合^[21,22]。这些主动监测已经在全世界医疗卫生领域越来越受到重视。近年来,随着观察性研究方法备受推崇,在上市后安全性评估研究领域里,已经出现了新的研究方式,正如《评估患者结局注册登记指南》一书中提到引入 RS,该书认为 RS 的优势在于它提倡观察性研究,并有着广泛纳入的设计,这可以使得各种患者群可以同时得到监测,比如可以监测到那些敏感的亚组,和其他一些在早期临床试验中被排除的特殊人群,如孕妇,少数民族,老年人,儿童,多种并发症的患者,以及服用多种药物的患者,从而使得其所研究的人群更具备代表性。数据收集方面还可以监测到临床医生的开方过程,或者是一些药物的超适应症使用情况,也可以为将来扩大用药人群,研究新的用药指针提供有用信息。

8 将 RS 引入到上市后中药安全性监测研究
目前国内鲜有以 RS 为正规设计进行上市后中药安全性监测的研究报道。从媒体报道和文献^[23]发表可知,由中国中医科学院中医临床基础医学研究所于 2011 年 11 月发起了一项大样本、多中心的前瞻性 RS,即对 10 个中药注射剂品种的上市后安全性监测研究,该研究目前由全国 22 家大型三甲综合医院牵头,200 余家医疗机构共同参与。该研究将历时 4 年,每个注射剂预计纳入 3 万例病例。这是一个与国际接轨正进行的 RS,其大样本量和医院集中监测的设计堪称中药注射剂行业的首创。

参 考 文 献

- [1] Eileen M, Brooke M. The current and future use of registers in health information systems[R]. Geneva: WHO, 1974.
- [2] Churchill JA, Berendes HW, Nemore J. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. A report from the Collaborative Study of Cerebral Palsy[J]. Am J Obstetr Gynecol, 1969, 105(2): 257-268.
- [3] Jankovic J, Adler CH, Charles PD, et al. Rationale and design of a prospective study: Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnaBotulinumtoxin A Efficacy (CD PROBE)[J]. BMC Neurol, 2011, 11: 140.
- [4] California Healthcare Foundation. Using computerized registries in chronic disease care[OL]. <http://www.chcf.org/publications/2004/02/using-computerized-registries-in-chronic-disease-care>.
- [5] Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide[M]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010:4-7.
- [6] Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, et al. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration - approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(19): 1890-1898.
- [7] Kremer JM, Gross T, McDonough GC. Planning a registry. In: Gliklich RE, Dreyer NA, ed. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide[M]. Washington, DC: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2007. AHRQ publication

- no. 07-EHC001 - 1.
- [8] FO Kern E, Beischel S, Stalnaker R, et al. Building a diabetes registry from the Veterans Health Administration's computerized patient record system [J]. J Diabetes Sci Technol, 2008, 2(1): 7 - 14.
 - [9] Dreyer NA, Garner S. Registries for robust evidence[J]. JAMA, 2009, 302(7): 790 - 791.
 - [10] Vandenbroucke JP. Observational research, randomized trials, and two views of medical science [J]. PLoS Med, 2008, 5: e67.
 - [11] [http://www.ispor.org/sigs/PR/5 - 8 - 09PatientRegistry Forum.pdf](http://www.ispor.org/sigs/PR/5-8-09PatientRegistryForum.pdf)[OL].
 - [12] 谢雁鸣, 廖星. 对比较效益研究 GRACE 准则的解析 [J]. 中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1121 - 1125.
 - [13] Blomkalns AL, Roe MT, Peterson ED, et al. Guideline implementation research: exploring the gap between evidence and practice in the CRUSADE quality improvement initiative [J]. Acad Emerg Med, 2007, 14(11): 949 - 954.
 - [14] Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score [J]. Circulation, 2009, 119(14): 1873 - 1882.
 - [15] <http://www.crusadebleedingscore.org/introduction.html>[OL].
 - [16] Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, et al. Characteristics, management, and outcomes of 5 557 patients age > or = 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE initiative [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(17): 1790 - 1797.
 - [17] Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, et al. The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design [J]. Am Heart J, 2006, 151(4): 786. e1 - 10.
 - [18] Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis [J]. JAMA, 2006, 295(2): 180 - 189.
 - [19] Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis [J]. JAMA, 2010, 304(12): 1350 - 1357.
 - [20] Finney DJ. The design and logic of a monitor of drug use [J]. J Chronic Dis, 1965, 18: 77 - 98.
 - [21] U.S. Food and Drug Administration. The Sentinel Initiative: national strategy for monitoring medical product safety [OL]. May 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDAsSentinelInitiative/UCM124701.pdf>.
 - [22] 谢雁鸣, 廖星, 申浩. 2009 年美国 FDA“迷你哨点监测研究计划”解读 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(5): 6 - 11.
 - [23] 杨薇, 谢雁鸣, 王永炎. 中药临床实效研究——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 - 2684.

(收稿: 2013 - 03 - 25 修回: 2013 - 12 - 18)

关于举办“中医药科研设计与 SCI 论文写作培训班”的通知

《Chinese Journal of Integrative Medicine》1995 年创刊, 主编为陈可冀院士, 是我国第一本被 SCI 收录的中医、替代医学及结合医学领域的杂志。2013 年 6 月公布本刊最新影响因子为 1.059, 较以往继续稳步提升, 在国际补充替代医学杂志领域学科排名也由 2012 年的 16 名上升至 12 名。

为进一步提高我国中医、中西医结合临床医生、科研人员的科研设计及 SCI 论文写作水平, 促进科研成果转化, 编辑部拟于 2014 年 4 月 19—20 日于南京召开“中医药科研设计与 SCI 论文写作培训班”。会议将针对不同类型文章写作方法进行授课, 将邀请陈可冀院士等知名教授进行授课。同时, 编辑部将会对作者稿件中常见问题进行分析及解答。详情请登录 www.cjim.cn 查看。