

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.05.006

思路与方法

把比较效果研究模式引入中药临床评价

——丹红注射液医院注册登记研究方案解读

王艳鹏, 吴圣贤*, 潘美香, 张 庆, 王晓霞

(北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700)

基金项目: “十二五”国家科技重大专项“重大新药创制”资助项目 (2011ZX09302-006-01)

摘要 建立将比较效果研究模式引入中医临床评价体系的研究方案, 采用医院注册登记研究的方式, 对真实情况下应用丹红注射液患者的诊断、治疗、疗效和安全性情况进行记录; 数据调查完成后, 根据不同的分析目的, 将数据自然分成若干组进行比较分析。对该研究方案的研究目的、试验设计、分组及对照组的选择、病例入选、合并用药、观察指标、随访、数据管理、伦理问题等内容进行重点解读。

关键词 比较效果研究; 丹红注射液; 医院注册登记研究; 中医临床评价方案

美国国家卫生理事会 (National Health Council) 执行副主席兼首席营运官 Mark Boutin 在 20 世纪 90 年代首先提出了 “comparative effectiveness” (比较效果) 一词^[1]。而对于比较效果研究 (comparative effectiveness research, CER) 的概念, 目前并没有一个统一明确的定义。美国医学会给出的定义是 CER 产生并综合证据, 这些证据通过对预防、诊断、治疗、监测或改善医疗路径等不同方法的利与弊进行比较而获得, 目的是帮助患者、医生、政府官员、医疗工作者进行明智决策, 进而从个体和群体两个水平改善医疗卫生水平^[2]。

中药注射剂种类繁多, 丹红注射液是治疗心脑血管疾病具有代表性的中药注射剂大品种, 临床应用广泛, 但缺乏足够的有效性和安全性尤其是用药时机、关键适应症、关键有效性指标、合并用药交互作用等方面的证据支持。为评估丹红注射液治疗心脑血管疾病的临床实际应用特点和安全性, 北京中医药大学东直门医院于 2012 年 1 月启动了 “丹红注射液医院注册登记研究”, 该研究是中药注射液临床实效研究的一个重要实践, 具有重大意义。本研究在计划制定过程中, 针对研究要点问题召开了多次专家讨论会, 最终形成了将比较效果研究模式引入中医临床评价体系的研究方案, 以下通过对

研究方案进行相关解读, 以期探讨一种要适用于真实世界中医药临床疗效评价的新方法。

1 研究目的

新的药物和其他干预措施往往缺乏比较疗效的数据来评估治疗效果是等同或优于目前存在的治疗^[3], 中药注射剂更是如此。长期以来, 中药注射剂的安全性和有效性一直是我国政府和人民群众关心的重大问题, 中医药研究者也一直致力于找到一种符合中医药自身特点、反映中医药安全性和有效性真实世界的评价方法来积累数据。传统的随机对照研究往往被认为是某种药物或治疗手段适宜于部分人群的证据而难以胜任。为解决此问题, 本研究运用比较效果研究的方法, 采用医院注册登记研究的方式, 精确记录在真实条件下应用丹红注射液患者的诊断、治疗、疗效和安全性情况, 积累临床数据, 监测安全性数据, 为丹红注射液的临床实际应用提供可靠数据支持, 分析评估该药治疗心脑血管疾病的临床实际应用特点和安全性。

CER 的特点可以从四个方面来进行概括, 即以患者为中心、关注患者动态、异质性患者群和关注患者价值^[4]。该研究方法能将整体和个体相结合, 全方位、多角度、多层次地进行临床评价, 真实反映临床实际。中医强调整体观和辨证论治, 具有综合性和复杂性的特点, CER 的研究方法正与

* 通讯作者: wushx@sina.com, (010) 84015528

这些特点相符合,是一种更适合中医药临床评价的研究方法,能真正反映中医药安全性和有效性真实世界。

2 试验设计

2.1 整体设计

传统随机对照研究强调群体化评价和效力评价,而 CER 重视群体化与个体化评价的结合、重视效果评价。CER 采用先评价、再定位和先评价、再分类的策略,研究结果的目标性更强、适用范围更广,因此 CER 研究结果的可推广性更强^[1]。故与传统随机对照研究相比,CER 具有明显优势。

CER 的具体研究方法包括实用型临床试验、自适应性设计、临床登记注册,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^[2]。目前最为推崇的是临床登记注册研究,如全球最为成功的卒中医疗质量改进项目——美国 GWTG 项目。该项目实行观察性登记的持续绩效改进,历时 7 年,参与医院 1392 家,纳入病例超过 100 万,并在 *Circulation - Cardiovascular Quality and Outcomes* 发表了百万病例的总结,总结了 100 万病例 7 年来临床医疗关键绩效指标的变化^[3]。

本研究采用临床登记注册的研究设计方法,采取多中心大样本注册登记研究的设计,对一定时间、一定范围内使用丹红注射液的患者信息进行临床注册登记,通过大样本全面收集使用丹红注射液的患者信息积累数据,多角度研究其治疗心脑血管疾病的临床应用特点和安全性。

2.2 分组及对照组的选择

2.2.1 分组 CER 的主要出发点是强调直接对现有临床实践中各种干预方案进行效果对比,以发现哪一种干预方案针对哪一类疾病最有效或有害,而这种干预方案可以是两种药物之间的相互对比,也可以是两种治疗方式之间的相互比较^[4]。本研究采用自然分组的方法,对研究对象不进行事先分组或队列划分,也不影响医院在实际医疗情况下的用药,精确记录在真实条件下应用丹红注射液患者的诊断、治疗、疗效和安全性情况,数据调查完成后,根据不同的分析目的再将数据分成若干组。

2.2.2 对照组的选择 在 CER 中,对照组的选择应是反映真实世界实践中临床上有意义的选择,因此,对照组的选择和要解决的研究问题直接相关^[5]。基于此,本研究在对照组的选择上着眼于

临床实际和临床需要,反映医疗实践真实世界,观察分析丹红注射液在临床中治疗心脑血管疾病的临床应用特点和安全性。如分析丹红注射液在脑梗死急性期超早期应用与非超早期应用的疗效差异,比较丹红注射液合并用药不同而带来的疗效差异,丹红注射液疗程长短对脑梗死患者预后影响的差异等。

3 病例入选

目前中药注射液在临床上应用非常广泛,不管采用何种设计方案都不可能将所有用药患者都作为监测对象,必然是从用药患者群体中选择一定数量患者作为监测对象进行研究。如果监测用药人群在一些重要因素方面与已用药的总体人群存在差异,即监测人群(样本)不是所有用药人群(总体)的一个无偏的代表,将会引起选择偏倚^[6]。

因此,本研究病例入选要求一旦患者入选,就必须连续入选使用丹红注射液的患者,而不能挑选入选对象,也不能漏选入选对象,直至预先设计好的病例数完成。以避免因为人为挑选病例造成该研究出现选择性偏倚。

4 合并用药

患者人群在一个研究课题中存在异质性,年龄、性别、疾病、病因和严重程度、并发症、伴发因素和遗传变异等,这些患者间的个体差异很可能改变治疗效果的结局^[7]。同样药物在一个研究课题中也存在异质性,用药的种类、药物的剂量、药物之间的交互作用等,这些差异也可能影响治疗效果的结局。CER 最终目的是让患者有更多获益,从临床实际需要出发,尽可能考虑多种因素,考虑多元结局。

本研究试验期间所有合并用药均应在合并用药表中详细记录,这样不断积累丰富的临床真实数据,才能在此基础上进一步分析丹红注射液临床应用的特点和药物之间的交互作用。如分析丹红注射液联合拜阿司匹林肠溶片治疗脑梗死与丹红注射液联合奥扎格雷钠注射液治疗脑梗死对患者预后的影响是否存在差异,哪种组合能让患者更大获益。

5 观察指标

5.1 背景资料观测指标

CER 探索的不仅仅是某种治疗方法在平均水平上是否安全或有效,而且更加深入地分析该方法针对不同特征的人群,在年龄差异、种族差异、性

别差异、民族差异、地域差异、体质差异、发病特征差异、病情差异（疾病分型、分期、分度）上的安全性或有效性^[1]。患者的年龄、体重、基础疾病以及治疗情况等许多因素皆能影响疗效。本研究采取的是 CER 的临床登记注册研究，因此，观察指标选择包括背景资料观测指标，如人口学资料（性别、年龄、身高、体重等）和一般临床资料（病史、病程、治疗史、合并疾病及用药等）。对背景资料进行详细记录，积累真实数据，以分析不同特征人群的疗效差异性。

5.2 安全性观察指标

注射剂是发生中药不良反应中比例最高、程度最严重的剂型^[2]。本研究的重点之一就是观察丹红注射液的安全性，故以不良反应发生率为主要安全性观测指标。主要是不良事件观察（随时详细记录），这些不良事件除了症状和体征外，还包括实验室或其他方式检查所见的任何异常发现。通过观察不良反应发生率，分析产生问题的原因及影响因素，不断提高丹红注射液临床使用的安全性。

5.3 疗效性观测指标

主要结局指标指那些对患者影响最大、最直接，患者最想避免的临床事件^[3]。冠心病心绞痛患者和心血管医生最关心的是止痛时间和心绞痛发作次数和心脑血管事件。因此，本研究选择这三个指标作为疗效结局指标，不断积累数据，分析评估丹红注射液的临床疗效。

脑梗死的最终结局指标应是伤残程度和死亡的发生。因此，评价脑梗死的疗效应在观察梗死灶和神经功能缺损评分等替代指标的同时评价伤残程度、生活质量、复发率和死亡率等结局指标^[4]。本研究脑梗死的主要疗效指标为美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、死亡率、复发率、致残率。通过对主要疗效结局指标的观察，为丹红注射液的临床实际疗效提供有力的数据支持。

6 随访

本研究采用电话随访的方式获得随访信息。对丹红注射液临床实际应用治疗脑梗死发病 3 个月及发病 6 个月的结局（死亡率、复发率、致残率）及冠心病心绞痛用药 1~3 个月的疗效（心脑血管事件、心绞痛发作次数）进行随访。为保证随访及时，电子化数据管理系统设置了随访提醒模块，及时提醒研究者及研究助理对患者进行随访。

7 数据管理

本研究以住院患者为数据来源对象，选取北

京、郑州、西安、武汉为数据来源地，涵盖直辖市、省级、市级、县级中医与西医三级及二级医院。数据来源广、代表性强。样本量为 3000 例，研究中心 40 余家，各家医院根据各自临床实际患者数量情况申报观察任务量。

本研究采用电子化数据管理系统（DAS for EDC 5.0），由数据管理员根据研究方案、研究病历构建电子病例报告表（eCRF），数据管理员根据研究者、监查员、稽查员等不同身份分别创建账号，授予不同权限访问 EDC。数据录入由临床研究者或由研究者指定的数据录入员及时、准确地将研究病历中的数据录入 eCRF，eCRF 不作为原始记录，其内容源于“研究病历”。监查员通过 EDC 进行监查，发现问题可随时在线提出疑问，研究者在线给予解答，修改错误数据，必要时监查员可以重复发出疑问。每一位受试者完成试验并经监查员审核无误后，由数据管理员对数据进行锁定，直至完成最后一位受试者数据的锁定。数据全部锁定后，由数据管理员将其导入到指定数据库，交统计人员进行统计分析。

8 伦理学要求

本研究按照赫尔辛基宣言和中国有关临床试验研究规范、法规已通过北京中医药大学东直门医院伦理委员会审查。由于本研究为医院注册登记研究，不对患者进行干预，不干预临床正常的医疗实践活动，经与相关专家研究多次反复讨论，同时参考相关文献^[5]，本研究将在伦理委员会备案，而不要求患者签署知情同意书。

综上所述，本研究运用 CER 方法，选取应用丹红注射液的患者为研究对象，采用医院注册登记研究的方式积累数据，分析评估丹红注射液治疗心脑血管疾病的临床实际应用特点和安全性，真正以患者为中心，一切从临床实际及患者的需要出发，反映中药注射液临床运用的真实情况，符合中医的整体观念和辨证论治的基本理念。相信通过此多中心大样本的研究，将为中药注射剂的评价问题探索出一条合适发展的道路，为中药注射剂的安全性提供强有力的数据支持，为更合理地应用中药注射剂提供可靠的证据。

参考文献

- [1] 曹红波, 商洪才. 比较效果研究的内涵和外延及其用于中医临床评价的可行性分析 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10(4): 369-373.

- [4] 谢雁鸣, 廖星, 王永炎. 将比较效益研究理念引入中医临床评价研究 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(8): 813-818.
- [5] Goldberg NH, Schneeweiss S, Kowal MK, et al. Availability of comparative efficacy data at the time of drug approval in the United States [J]. JAMA, 2011, 305(17): 1786-1789.
- [6] 王拥军. 卒中: 回眸 2010 [J]. 中国卒中杂志, 2011, 6(1): 1-11.
- [7] Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, et al. Developing a Protocol for Observational Comparative Effectiveness Research: A User's Guide [M]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013: 1-492.
- [8] 梁伟雄, 温泽淮. 应用队列研究方法监测中药注射剂不良反应常见的偏倚与防控措施 [J]. 中成药, 2011, 33(3): 506-508.
- [9] 韩秀红, 秦明秀. 重视中药注射剂的安全性问题 [J]. 实用医技杂志, 2006, 5(15): 2651-2652.
- [10] 郭新峰, 赖世隆, 梁伟雄. 中医药临床疗效评价中结局指标的选择与应用 [J]. 广州中医药大学学报, 2002, 19(4): 251-255.
- [11] 彭海丽, 蒋萌. 脑梗死疗效评价中替代指标的应用及其局限性 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(2): 165-167.
- [12] 曹波, 王越, 徐厚明, 等. 医院集中监测中的伦理学问题 [J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(3): 201-204.

Introducing Comparative Effectiveness Research into Clinical Evaluation of Chinese Medicinal: Interpretation of Hospital Registration Study on *Danhong Injection* (丹红注射液)

WANG Yanpeng, WU Shengxian, PAN Meixiang, ZHANG Qing, WANG Xiaoxia

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700)

ABSTRACT The research program of introducing comparative effectiveness research into TCM clinical evaluation system was established. The diagnosis, treatment, efficacy and safety of patients who received *Danhong Injection* (丹红注射液) were recorded with hospital registration study method. The data was naturally divided into several groups and compared. The research purpose, experimental design, selection of subgroup, control group and patients, concomitant medications, observed indicators, follow-up, data management and ethical issues were interpreted in this article.

Keywords comparative effectiveness research; *Danhong Injection* (丹红注射液); hospital registration study; TCM clinical evaluation program

(收稿日期: 2013-09-13; 修回日期: 2013-12-03)

[编辑: 崔京艳]

读者 · 作者 · 编者

《中医杂志》研究论著类稿件摘要编写要求

本刊研究论著类稿件均要求在正文前附摘要, 一般为 200~300 字, 可根据内容掌握。摘要应具自明性, 即仅阅读摘要而不需阅读全文就能获得必要的信息。摘要一般分为目的、方法、结果、结论 4 个部分。

目的: 研究目的要明确、简洁, 应为该项研究最终要解决的问题, 而不是题目的重复。

方法: (1) 说明研究对象。临床研究应说明病例数量 (必要时说明性别、年龄)、分组情况及每组的例数; 实验研究应说明动物种类、数量 (性别、级别、体重、周/月龄等视情况必要时说明)、分组及每组数量。(2) 说明干预措施、检测指标、检测方法、干预及检测的实施时间/持续时间。临床研究应说明各组治疗方法 (药物、手法或主要穴位) 名称、剂量 (刺激量或参数)、疗程、观察指标及检测实施时间; 实验研究应说明动物造模方法, 各组所用药物名称、剂量、给药途径、持续时间、检测指标及检测实施时间。

结果: 报告研究结果的主要数据及统计学显著性的确切值 (统计量和 P 值) 且数据准确。(1) 结果数据与正文内一致。(2) 主要的阴性结果应予报告。(3) 缩略语首次出现写出中文全称。

结论: 应依据结果分析总结而得出, 立论和推理应有充分依据, 避免套话和猜测性语言。结论不应重复结果内容, 结论应与研究目的一致。