

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.18.006

思路与方法

基于共享系统的真实世界中医临床研究范式初步实施方案的设计

张润顺¹, 王映辉¹, 刘保延^{2*}, 周雪忠³, 何丽云², 宋观礼¹

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053; 2. 中国中医科学院; 3. 北京交通大学计算机和信息技术学院)

基金项目: 国家高科技研究发展计划(“863”计划)资助项目(2012AA02A609); 国家中医药管理局中医药行业科研专项资助项目(201207001)

摘要 中医医疗与临床科研信息共享系统已在国家中医临床基地为主的医疗机构得到应用, 为真实世界中医临床研究范式的实践提供了技术平台。该范式中的临床研究需要结合具体临床问题, 进行基于临床实际数据的实施方案设计。实施方案设计的核心是确定研究相关的特征数据及提取方法。结合国内外观察性研究的方法学要求及中医临床研究的需求, 结合基地建设真实世界临床研究的实施经验, 提出了基于共享系统的真实世界中医临床研究范式实施方案设计及管理细则。

关键词 中医医疗与临床科研信息共享系统; 真实世界研究; 中医临床研究; 实施方案

科学研究是运用严密的科学方法, 从事有目的、有计划、有系统的认识客观世界, 探索客观真理的活动过程。根据中医学特点, 刘保延^[1]提出真实世界中医临床研究的新范式, 即以人作为中心, 以数据为导向, 以问题为驱动, 医疗实践与科学计算交替, 从临床中来到临床中去的临床科研一体化的科研范式。该范式继承了中医研究的基本模式, 融合现代临床流行病学、循证医学、统计学和信息科学等概念、理论和技术, 以中医医疗与临床科研信息共享系统(以下简称“共享系统”)为技术支撑^[2-4]。实施方案是针对具体项目, 从目标要求、工作内容、方式方法及工作步骤等做出的全面、具体的执行细则。我们结合真实世界临床研究范式在国家中医临床基地为主的医院应用经验, 提出了基于共享系统的真实世界中医临床研究范式实施方案设计及管理细则。

1 真实世界临床研究范式及其关键技术问题

随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是在理想条件下进行的临床研究^[5], 纳入严格, 内部真实性高, 外部真实性低, 样本量相对较

少, 外推性差, 不良反应不易发现^[6]。真实世界临床研究是针对 RCT 结果与临床实际不一致的情况, 面向临床复杂问题处理方法, 发展并形成的一套研究方法^[7]。几千年来, 中医一直遵循着从临床中来到临床中去, 不断总结经验, 渐变与突变相结合的发展过程, 提高理论水平及临床疗效的发展方式^[8]。利用临床产生的实际病例资料, 开展真实世界临床研究, 有望不断发现其中有价值的经验知识, 进行推广应用, 从而提高疗效。建立中医医疗与临床科研信息共享系统, 遵循真实世界中医临床研究范式, 是中医发展的必由之路^[9]。

在当今信息社会、知识大爆炸的时代, 医学与其他科学一样, 已进入“大数据”时代^[10]。医疗数据相比一般数据更加复杂、表现在数据结构复杂、关系复杂、数据处理过程复杂等方面。在解决复杂数据的问题时, 需要建立一整套科学、合理的数据化方法, 将研究对象的各类描述转化为可分析的数据, 这也是中医真实世界临床研究的难点。本文所述实施方案即是基于共享系统开展真实世界临床研究中数据收集及利用的技术细则。

2 基于共享系统的真实世界研究数据化原则

过去 10 余年的经验提示, 开展基于共享系统

* 通讯作者: liuby@mail.cintem.ac.cn

的真实世界临床研究, 需要经历临床数据结构化采集、数据抽提转化、数据挖掘分析等关键环节^[3], 其中临床数据结构化采集, 即临床信息数据化是基础性步骤。真实世界临床研究需要在科学的实施方案指导下进行临床资料的数据化^[11]。我们基于观察性研究的方法^[11], 制定了基于共享系统的重点病种临床研究实施方案及特征数据提取技术规范。首先是确定研究主题, 其次是做好实施流程设计, 结合研究目标、共享系统特点、各医院医疗与科研管理模式及伦理学要求^[12], 细化实施细节, 包括数据采集、质量控制等工作, 提出明确的操作规范及责任人, 保证相关工作按计划完成。基于共享系统的真实世界临床研究数据化的原则如下。

2.1 权衡原则

科学研究需要的信息量多, 而在医学临床实践的过程中, 由于对时效性及效率的要求, 记录的信息又偏“少”, 需要根据研究目标, 权衡二者要求, 确定数据化的数据量。

2.2 完整性原则

即满足中医“证—治—效”各类信息的完整。证是医(医生观点、经验及方法)患(患者一般信息、症状体征、与疾病特异性及非特异性的临床表现)相结合的产物, 治(医生选择的治疗方法)是医生的行为, 效(医生、患者等评价)是治疗措施作用于患者后的效应。只有完整的“证—治—效”数据, 才能满足中医临床医疗及科研需要。

2.3 特色原则

中医研究要求围绕中医辨证及用药特色的信息, 结合中医理论及临床疗效特点, 保证研究成果, 体现中医特色, 促进中医学的传承与发展。

2.4 规范化原则

规范化是数据可利用的基础, 规范化需要在术语使用、信息粒度和数据值的表达等方面采用现有规范, 规范化最好是在采集时进行。

3 关键研究步骤

根据实施方案, 大体可分为数据采集、数据管理与数据利用三个阶段, 关键研究步骤如图 1。

4 实施方案内容

实施方案的内容包括研究主题、技术路线、研究资料、研究方法、预期研究成果等, 以及完成本项工作的组织管理保障, 如人员保障等。

4.1 研究主题

研究主题是指科学研究的主要问题, 是对研究

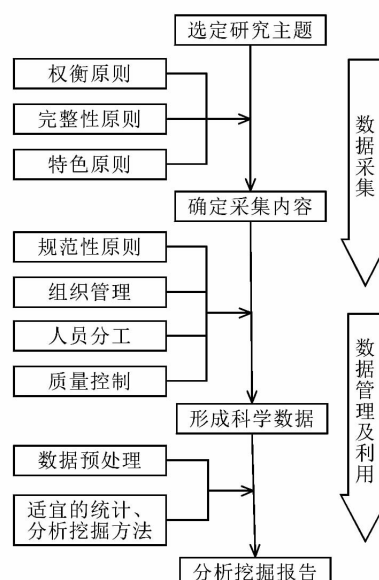


图 1 基于共享系统的真实世界研究实施步骤

对象及研究范围的高度概括, 要求有创新性、科学性、可行性及实用性。提出研究主题要注意以下两点: ①充分了解临床数据特征; ②充分考虑临床实施的可行性。在研究方案设计时, 可结合学科正在承担的项目, 也可针对学科发展要求, 针对临床面临的实际问题进行前瞻性的设计。例如, 从临床中总结诊疗方案、验证诊疗方案, 或是总结用药经验, 分析辨证特点、干预效果、证候特征、病证关系、方证关系, 开展效果比较研究、卫生经济学评价等。研究内容既要符合中医理论, 具有中医特色, 还需符合国际、国内现代医学的相关标准及要求, 以期形成各方认可的科学结论。

4.2 技术路线图

技术路线图是指应用简洁的图形、表格、文字等形式描述技术及实施相关环节之间的逻辑关系。方案设计时, 必须根据研究主题及目标, 确定可行的技术路线。技术路线应包括病例来源、入组方法、采集及随访时点、采集内容、分析挖掘内容及方法等。

4.3 研究资料

临床病例为本类研究的资料, 需根据中医特点及大数据时代对真实世界研究的要求收集临床病例^[13-14]。

4.3.1 病例来源及病例数 真实世界临床研究数据不是抽样, 而是需要收集全样本的数据, 在建立病例队列时, 应纳入全部符合条件的病例^[13]。在无法收集全样本时, 病例数应尽可能大。因科研数

据采集与临床工作同时进行, 确定病例来源时, 需要同时考虑参与研究的医疗机构及人员, 他们对病例数据采集及质量起着关键作用。

4.3.2 纳入及排除标准 共享系统研究的纳入及排除标准可适当放宽。一般而言, 诊断明确的患者, 可以纳入某病种的研究队列, 诊断尚不明确的, 也可纳入疑难病例进行研究。

4.3.3 分组方法 根据研究目标确定是否分组及分组方法。共享系统支持基于临床实际开展的随机对照研究, 既可设立对照组 (安慰剂治疗组或对照治疗组), 也可分为数个不同的研究队列, 分组应纳入课题实施管理中。既可开始实施前分组, 也可对已有回顾性病例数据进行二次分组加以研究。

4.3.4 伦理审查及患者知情同意 真实世界中医临床研究实施方案应符合医学伦理学要求, 需要通过医院伦理委员会的审核。纳入研究者签订知情同意书是医学伦理学的基本要求, 且应在伦理学基本要求原则下, 确定知情同意信息的内容及记录方法, 同时, 通过实践逐步探索符合本研究特色的伦理学原则、方法^[14]。

4.4 数据采集内容

数据采集内容相当于一般临床研究的观察指标, 需要结合共享系统的特点或相关科研项目病例观察表 (CFR) 条目, 确定采集内容及采集方式。理论上, 结构化采集系统应将全部信息结构化, 形成满足科研需要的科学数据, 但由于研究者临床工作繁忙等客观原因, 进行全结构化数据采集难度较大。因此, 为便于质量控制, 保证形成阶段性成果, 需要确定研究需要的关键信息并进行采集^[14-15]。一般来说, 数据采集内容主要有以下几点。

4.4.1 临床诊疗信息 ①患者基本信息: 患者的人口学信息及就诊信息一般来自医院信息系统。②病历信息: 病历信息采集时需确定主要信息、次要信息, 注重突出中医特色。如主诉中至少应包括主要症状及持续时间, 现病史包括发病或患病时间、发病原因、发病时情况、诊疗经过及刻下症等。注重采集具有中医特色的舌象脉象信息。病程信息可根据研究目标进行全结构化或半结构化采集, 至少将病程信息分为症状、体征、检验检查、分析 (包括辨证分析中的要素、诊断与鉴别诊断等)、处理意见等几类。③检查检验信息: 确定必需的检查检验项目名称及结果, 同时记录检查仪器、测定方法及试剂、正常值范围等。④诊断类信息: 诊断类信息应尽可能基于标准规范进行采集, 并确定病

历中必须结构化录入的诊断信息。⑤治疗与调护类信息: 根据方案要求确定治疗及调护信息内容。一般而言, 方剂名称、治法、中西医药物及其用法, 是中医临床研究不可或缺的信息。涉及针灸治疗的研究方案需要记录针灸处方、治法、穴位及刺灸方法等信息。研究方案涉及的其他治疗信息, 需要如实记录其用法、治疗前后病情变化等。

4.4.2 科研辅助信息 科研辅助信息是与临床科研密切相关的量表信息、临床疗效评价信息、院外随访信息等。量表采集包括量表名称、条目名称及选项值、量表总分等。需记录评价类别、评价方法及具体指标。随访记录包括随访时间、内容、方式、随访医生、随访对象等。

4.4.3 采集时间及采集方法 真实世界临床研究要求长期观察, 全程记录诊疗信息, 但对于某一特定研究, 应说明信息采集的时点要求, 特别是一些动态信息, 需要确定第一次采集时间及其后的采集时点, 严格按预计的采集时点完成。

数据采集要求在医生书写病例及完成医疗文档时实时完成采集, 超出一般医疗行为以外的内容, 如长年的电话跟踪随访, 需要实时记录并留存相关原始材料, 确保数据真实性。

4.5 质量控制

根据研究方案确定基本的质量要求, 保证关键信息全部结构化采集。必须落实专人负责, 明确质量控制目标, 人机结合, 制定相关政策及制度, 建立合理可行的质量控制方法^[14]。

4.6 组织管理及人员分工

共享系统建设及研究方案的实施, 涉及到临床各级医生、科研人员、患者、护理人员、医务管理、质量控制等人员, 以及与共享系统开发及应用有关的技术人员。在实施中, 至少要保证以下工作有专职人员: ①数据采集: 熟悉采集系统操作规程及数据采集基本要求, 负责数据采集工作及人员培训。②模板优化及维护: 负责模板设计、优化及更新等。③质量控制: 负责质量控制制度的落实, 定期核查数据, 保证数据质量。④数据预处理: 应用本学科标准化成果, 定期对数据进行预处理, 保证数据的规范化, 及时发现并修正错误及不足。⑤分析挖掘: 熟悉常用统计分析及数据挖掘方法, 进行新算法的研制, 协助临床人员进行分析挖掘。

5 小结

在实施方案指导下, 应用医院进一步明确了研

究目标及方法,建立了一套完整的数据化方法及质量控制制度,成功采集了可直接开展科学研究的高质量临床数据,及时发现并解决了大量真实世界临床研究的问题及需求,使数据采集、数据预处理及分析挖掘功能进一步优化,提升了中医临床研究水平,为今后进一步深入研究奠定了基础。同时我们也认识到,正如 RCT 研究有药物临床试验管理规范(GCP)一样,真实世界中医临床研究规范也需要进一步探索和总结,形成本研究的指南。

参考文献

- [1] 刘保延. 真实世界的中医临床研究范式 [J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [2] 刘保延, 周雪忠, 李平, 等. 个体诊疗临床科研信息一体化平台 [J]. 中国数字医学, 2007, 2(6): 31-36.
- [3] Zhou X, Chen S, Liu B, et al. Development of traditional Chinese medicine clinical data warehouse for medical knowledge discovery and decision support [J]. Artif Intell Med, 2010, 48(2-3): 139-152.
- [4] Liu B, Zhou X, Wang Y, et al. Data processing and analysis in real-world traditional Chinese medicine clinical data: challenges and approaches [J]. Stat Med, 2012, 31(7): 653-660.
- [5] Chan YH. Randomised controlled trials(RCTs)-essentials [J]. Singapore Med J, 2003, 44(2): 60-63.
- [6] 詹思延. 循证医学和循证药理学新进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2008, 6(6): 30-32.
- [7] Roy-Byrne PP, Sherbourne CD, Craske MG, et al. Moving treatment research from clinical trials to the real world [J]. Psychiatr Serv, 2003, 54(3): 327-332.
- [8] 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(5): 268-274.
- [9] Howe D, Costanzo M, Fey P, et al. Big data: The future of biocuration [J]. Nature, 2008, 455(7209): 47-50.
- [10] 刘保延, 谢琪, 史华新, 等. 构建真实世界临床研究技术平台的组织管理策略 [J]. 中医杂志, 2013, 54(24): 2071-2075.
- [11] 孙塑伦, 翁维良, 杨龙会. 中医临床研究实施方案设计与优化 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 1-12.
- [12] 王思成, 刘保延, 熊宁宁, 等. 真实世界临床研究伦理问题及策略探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 437-442.
- [13] 维克托·迈尔·舍恩伯格, 肯尼思·库克耶. 大数据时代 [M]. 盛杨燕, 周涛, 译. 杭州: 浙江人民出版社, 2013: 27-43.
- [14] 刘保延, 周雪忠, 张润顺, 等. “医疗与临床科研信息共享系统”中医电子病历系统信息基本要求 [J]. 中国数字医学, 2012, 7(10): 57-60.
- [15] 理查德·南希. 评估患者结局注册登记指南 [M]. 卢伟, 曾繁典, 董卫, 译. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 132-140.
- [16] 宋红梅, 刘保延, 何丽云, 等. 电子病历中医科研数据采集过程中质量问题及对策 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(9): 955-956.

Preliminary Embodiment Design of Real-World TCM Clinical Research Paradigm Based on Sharing System

ZHANG Runshun¹, WANG Yinghui¹, LIU Baoyan², ZHOU Xuezhong³, HE Liyun², SONG Guanli¹

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053; 2. China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. School of Computer and Information Technology, Beijing Jiaotong University)

ABSTRACT Traditional Chinese medicine (TCM) Clinical Research Information Sharing System (Sharing System) has been applied in TCM clinical bases and TCM institutions in China. Sharing System has provided a technology platform for the real-world TCM clinical research paradigm. The embodiment design should be implemented based on actual clinical data and specific clinical problems in clinical studies in the paradigm. The core of embodiment design is to determine characteristic data and extraction method related to research. The embodiment design and management rules of real-world TCM clinical research paradigm based on Sharing System were raised in this article according to methodological requirements of observational studies at home and abroad, needs of TCM clinical research, and implementation experience of real-world clinical studies in base construction.

Keywords TCM Clinical Research Information Sharing System; real-world study; TCM clinical research; embodiment

(收稿日期: 2014-02-19; 修回日期: 2014-03-31)

[编辑: 焦 爽]