

基于真实世界大数据的中药注射剂 比较效益研究方法的思考

李春晓^{1,2,3}, 陈玉欢^{1,2}, 凌霄^{1,2,3}, 邢冬梅¹, 张辉^{1,2}, 李学林^{1,2,3*}, 张俊华⁴

1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市金水区人民路 19 号, 450000; 2. 中药临床评价技术河南省工程实验室;
3. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心; 4. 天津中医药大学

摘要 基于真实世界的比较效益研究 (CER) 方法在国外已普遍应用于医药卫生领域, 我国医疗行业信息化的普及和临床医疗大数据数据库技术的发展与应用, 为获取真实世界中医临床数据提供了有效途径, 并为大规模开展真实世界中药注射剂 CER 提供了有力条件。利用临床医疗大数据开展真实世界的中药注射剂 CER, 有利于从个体到整体全方位、多角度、多层次开展临床评价, 与中医药的整体观和辨证论治思想相契合。基于此, 提出整合多家医院信息管理系统数据构建符合研究需要的真实世界数据库, 进行深度挖掘, 选取符合中医药特点的临床疗效评价指标, 开展真实世界的中药注射剂 CER, 可为开展高效、符合中医药特色的中药有效性评价研究提供思路。

关键词 真实世界研究; 比较效益研究; 中药注射剂; 临床医疗大数据; 有效性评价

中药注射剂是我国独创的剂型, 是在中医药理论指导下, 采用现代科学技术与方法, 从中药或其他天然药物中提取有效物质制成, 功能主治用中医药术语或同时用中医药术语与相关的西医药术语联合表述, 供注入体内的各种无菌制剂^[1]。多年来中药注射剂广泛用于各种疾病的急救及感染性疾病、心脑血管疾病、恶性肿瘤等的治疗^[2-3], 是我国制药产业中极具优势的品种。但由于中药注射剂新药审批的历史原因, 早期中药注射剂品种在获批时普遍缺乏符合循证医学要求的临床证据, 严重制约了中药注射剂的健康发展。近几年, 国家要求针对中药注射剂安全性、有效性、经济性进行上市后再评价。循证医学证据体系中疗效评价方法主要为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 及其系统评价, 但 RCT 存在过分强调基线的均衡和混杂因素的控制, 观察周期短, 观察指标以实验室检查指标为主, 忽视症状、体征及生活质量等患者相关指标, 研究方案与临床实践差别较大等问题, 导致所得结果的临床实际应用代表性以及外部

真实性较差^[4]。因此, 如何设计合理的符合具有中医药特点的中药注射剂有效性研究方案, 真实体现中医药临床使用疗效是当前亟需解决的问题。

1 比较效益研究的提出及应用

比较效益研究 (comparative effectiveness research, CER) 是由美国卫生保健研究和质量管理署在 2009 年首次提出^[5], 属于实效研究的一种, 是指在治疗某一种疾病时, 直接比较不同治疗方法的疗效差异, 寻找一种疗效和成本效益比最高的治疗方法。CER 的关键在于系统研究不同治疗措施在真实世界中的效果, 强调利用多种数据来源, 整合评价不同类型患者的实际健康结局。国外 CER 方法已经较为普遍地应用于医学诊断、卫生评价、医疗决策等方面^[6]。CER 最早应用于临床医疗, 近年来愈加被研究者所认可, 如 Johnson 等^[7]对于 CER 在外科手术的应用给予强烈支持, 提出通过大型电子数据库进行的 CER 研究得到的相关结果更贴合现实环境, 其研究结论更适用于外科手术。CER 也逐步被引入到医学各学科, 如 Neuman 等^[8]解释了 CER 技术更适合解决常规护理条件下的手术问题, 并将 CER 引入外科肿瘤学。随着 CER 在

基金项目: 国家科技重大专项 (2015ZX09501004-001-007); 河南省科技攻关项目 (202102310182)

* 通讯作者: lixuelin450000@163.com, (0371) 66245142

医疗领域研究的不断成熟,有学者也开始将其运用于药物疗效的评价,如 Krumme 等^[8]采用 CER 对五种口服抗凝药临床疗效进行比对,利用 CER 技术评估了每种治疗方法及重要亚组的治疗效果异质性,相比 RCT 的数据更能够为患者提供适当的建议。总之,医疗信息数据的规范化、政府政策的扶持等多方面因素都促使了国外 CER 技术的发展。

2 开展真实世界中中药注射剂 CER 的可行性

CER 的核心是以患者为中心和对多种指标与因素的综合分析,在强调个体化的同时,从整体进行临床评价。中药注射剂是独具中医特点的临床注射制剂。中医学自《黄帝内经》起便强调“天人合一”,在疾病治疗中将人理解为整体和局部、形体和心神、医者和患者的关系,时刻贯彻“以人为本”的精神。CER 提倡的以“患者为中心”的思想与中医学以人为本、辨证论治思想不谋而合;CER 注重现实世界客观环境与疾病之间关系,其本质与中医学的整体观和辨证论治的核心思想如出一辙,故以 CER 为设计思路进行具有中医药特点的中药注射剂的有效性研究更能体现中医学的特征^[10-11]。

CER 理念的提出为中药注射剂临床研究开启了新思路,不仅可评价中药注射剂原有的适应病证,发现新的适应病证,淘汰不再适应的病证;还可进一步明确临床用药剂量、疗程以及研究药物之间的相互作用,研究在特殊人群临床应用中的适应病证、用药剂量、疗程等;同时还可运用药物经济学理论与方法,通过成本和效应两方面进行鉴别、比较,决定最佳方案,以最大限度地合理利用现有药物资源。CER 研究方法对于目前解决适合中医药实际临床疗效评价特色,反映中药注射剂自身研究特点具有十分重要的现实意义。

随着 CER 在国内的发展,许多研究者开始尝试将其引入到中医药领域的研究中,如采用医院注册登记研究将 CER 模式引入中医临床评价体系,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^[12];应用 CER 策略对颈椎病颈痛在针灸干预的情况下进行疗效研究评价^[13];对稳定期慢性阻塞性肺疾病不同治疗方案的效益进行比较^[14]。总体来说,国内中医药领域基于真实世界的 CER 有效性研究尚缺乏系统性,未充分体现具有中医药特点的临床疗效指标的设定,且未纳入诸如临床症状、体征及证候变化等作

为疗效评价指标的特色。同时现有真实世界下 CER 有效性研究多为临床观察性试验,投资大、耗时长、跨地域性研究受限制,无法实现海量诊疗数据的获取,在一定程度上 CER 结果的准确性也会受到影响。随着医院信息系统(hospital information system, HIS)在我国医疗机构的普及,结合其样本量巨大、花费较少且获取周期较短的特点,为大规模开展真实世界 CER 研究创造了有利条件。HIS 中存储了大量的临床实际电子医疗病例,真实记录了就诊患者的临床诊疗信息^[15];同时,海量的中医诊疗数据为发现中医临床诊疗规律和问题、验证中医药临床疗效提供了有利工具^[16]。国内外已有研究^[17-19]基于医院的信息系统数据,开展了多项关于患者的疾病证候分布、临床用药特点、临床治疗效果、临床治疗结局等研究。真实世界临床医疗大数据为中药注射剂 CER 研究提供了一个全新的突破口,其包含的大量临床诊疗信息为中药注射剂 CER 科研数据的大范围快速获取提供了便利。

3 大规模开展真实世界中中药注射剂 CER 的可能

真实世界临床医疗大数据为现有中医药研究提供了一个全新的突破口,但由于来源复杂,真实世界临床医疗大数据包含了大量半结构化甚至非结构化的信息,存在部分不规范或缺失的数据^[20]。医疗大数据仓库技术的出现,能够有效解决上述问题^[21]。医疗数据仓库技术采取分层多次规范化的方法对来自于各家医院的数据进行处理^[22],按照数据仓库的建立模式,采用计算机与人工相结合的方式,对数据进行抽提、清理、整合,最终形成符合研究需要的海量医疗真实世界数据仓库。利用该技术可构建一个融合多源异构数据、结构统一、数据规范、安全可靠的医疗数据仓库,可以克服临床医疗数据本身存在的缺陷,真正实现利用临床医疗大数据开展中药注射剂有效性评价。

在真实世界下研究人群的纳入/排除标准限制少,混杂因素多,影响评价结果的客观性^[21]。混杂因素对于真实世界研究结果的可靠性很重要,虽然现在仍未能完全消除所有混杂因素对临床大数据研究的影响,但已有研究采用贝叶斯倾向性评分法、工具变量法、分层分析等统计学方法控制了观察性研究资料中非随机化分组间的混杂偏倚^[23-27]。贝叶斯倾向性评分应用于倾向性评分回归和匹配,可以控制多组组间的混杂偏倚^[28-29],扩展了真实

世界的流行病学研究思路; 工具变量法可用于临床研究选择性偏倚控制, 提高非 RCT 的科学性和可信性^[30-31]; 分层分析可以在不同层次控制混杂因素对研究结果的影响^[32], 该方法同样被引入临床研究领域以减少选择性偏倚、提高非 RCT 的科学性和可信性^[33-34]。因此, 贝叶斯倾向评分法、工具变量法和分层分析法可有助于解决中药注射剂 CER 研究中医临床大数据中混杂因素对疗效评价的影响, 为大规模开展真实世界中中药注射剂 CER 提供条件。

4 基于真实世界临床医疗大数据开展中药注射剂 CER 的方案构想

基于 HIS 的真实世界数据库能够有效挖掘筛选出客观评价中药注射剂, 并能体现中医特色的临床有效性指标, 真正实现利用 HIS 开展中药注射剂有效性评价, 构建真实世界“以人为中心, 以临床为导向, 以信息技术为支撑”的中医药临床科研范式^[35]。CER 阐述现实世界客观环境下疾病整体转归状态, 为患者个体化诊疗方案制定提供参考, 与中医学的整体观和辨证论治思想殊途同归。基于真实世界临床医疗大数据的 CER, 可快速地从不同层次、不同角度研究紧紧贴合中医药特色的药品疗效效益。基于此, 本文拟探讨构建初步研究方案, 即基于真实世界临床医疗大数据和 CER 进行中药注射剂的有效性评价方案。

该方案拟提取整合多家医院的电子信息数据, 利用信息采集系统和数据仓库技术构建一个融合多源异构数据的、安全可靠的大数据库, 进而依据临床试验数据管理规范的相关指南, 采用人工智能结合人工对数据库中的中西医疾病诊断名称、中药西药名称、实验室化验指标等各类数据进行标准化, 形成结构统一、数据规范的真实世界临床医疗标准化大数据库, 克服真实世界下 HIS 数据来源复杂、半结构化甚至非结构化、部分不规范或缺失的数据本身存在的缺陷。根据研究方案设定的纳入及排除标准, 运用计算机语言初步锁定标准化数据库中所需研究病历; 通过文献、专家意见、临床经验等多种方法识别、筛选与疗效结局和中药注射剂使用可能相关的混杂因素, 进而采用匹配、分层分析、倾向评分法、多因素分析等多种适宜的统计技术控制平衡混杂因素, 使研究病历的基线相对均衡, 确定最终纳入的研究病历; 采用数理方法构建因果模型估计中药注射液对特定疗效指标的因果效应, 纳入

西医综合疗效评价指标, 挖掘诊疗过程中人体主观感受变化的临床指标, 即兼顾证候变化同时纳入临床症状和体征为疗效评价指标。该方案基于真实世界临床大数据, 采用 CER 研究思路, 结合多因素分析、分层分析等多种统计学方法, 以成本效果之间的关系表述药品的效益, 得出中药注射剂在真实世界下的客观有效性研究结果, 可在一定程度上解决高效、综合、客观评价中药注射剂临床有效性、经济性的问题。

5 小结

真实世界下的 CER 在强调个体化的同时又可考虑各种综合因素, HIS 在我国医疗机构的普及为高效获取真实世界中医临床数据提供了有效途径, 而基于真实世界临床医疗大数据的中药注射剂 CER 方法是一种有效的中药疗效评价方法。本文提出整合多家 HIS 数据构建符合研究的融合多源异构数据、结构统一、数据规范的真实世界数据库, 进行数据深度挖掘, 选取符合中医药特点的临床疗效评价指标, 开展真实世界的中药注射剂 CER, 可为开展高效、符合中医药特色的中药有效性评价研究提供思路。

参考文献

- [1] 梁爱华. 客观认识中药注射剂 [J]. 中国食品药品监管, 2019, 17(7): 34-39.
- [2] 李汉成, 刘金坤. 剂型因素对中药注射剂输液配伍后稳定性的影响 [J]. 牡丹江医学院学报, 2016, 37(6): 123-125.
- [3] 任钧国, 刘建勋. 中药注射剂上市后作用机制研究的思路与方法 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(11): 1319-1322.
- [4] LIN Y, ZHU M, SU Z. The pursuit of balance: An overview of covariate-adaptive randomization techniques in clinical trials [J]. Contemp Clin Trials, 2015, 45 (Pt A): 21-25.
- [5] LANCET T. Comparative effectiveness research in the USA [J]. Lancet, 2009, 373(9665): 694.
- [6] ORTH RC, CANTOR SB. Comparative effectiveness research in pediatric radiology [J]. Pediatric Radiol, 2014, 44(8): 940-941.
- [7] JOHNSON SP, CHUNG KC. Comparative effectiveness research in hand surgery [J]. Hand Clinics, 2014, 30(3): 319-327.
- [8] NEUMAN HB, GREENBERG CC. Comparative effectiveness research: opportunities in surgical oncology [J]. Sem

- Radi Oncol, 2014, 24(1): 43-48.
- [9] KRUMME AA, PAWAR A, SCHNEEWEISS S, et al. Study protocol for the dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, warfarin comparative effectiveness research study [J]. J Compar Effect Res, 2018, 7(1): 57.
- [10] 曹卉娟, 王丽琼, 刘建平. 比较效果研究方法在“整体医学”为核心理念的中医药研究领域的应用探讨 [J]. 世界中医药, 2014, 9(10): 1257-1260.
- [11] 刘建平, 费宇彤. 比较效果研究的背景与概念 [J]. 现代中医临床, 2015, 22(1): 25-27.
- [12] 王艳鹏. 丹红注射液治疗脑梗死医院注册登记研究 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [13] 梁兆晖. 基于 CER 模式的针灸干预颈椎病颈痛疗效数据挖掘研究 [J]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [14] 谢洋. 慢性阻塞性肺疾病稳定期三种治疗方案效益比较的初步研究 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [15] YAO Q, HAN X, MA XK, et al. Cloud-Based Hospital Information System as a service for grassroots healthcare institutions [J]. J Med Syst, 2014, 38(9): 104.
- [16] 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.
- [17] 郝璐, 谢雁鸣, 章轶立, 等. 基于医院信息系统的清开灵注射液治疗缺血性脑血管疾病的真实世界疗效分析 [J]. 中医杂志, 2019, 60(13): 1123-1128.
- [18] YU HW, CHOI JY, PARK YS, et al. Implementation of a resident night float system in a surgery department in Korea for 6 months: electronic medical record-based big data analysis and medical staff survey [J]. Ann Surg Treat Res, 2019, 96(5): 209-215.
- [19] PRAGNYA RD, PRIYANKA K, SWAPNA SS, et al. Incidence, demographics, types and risk factors of dry eye disease in India: electronic medical records driven big data analytics report I [J]. Ocular Surf, 2019, 17(2): 250-256.
- [20] 陈玲, 张向阳, 鲍冬旭. 医疗电子信息大数据应用相关问题研究 [J]. 中国病案, 2015, 16(12): 53-55.
- [21] WANG J, QIU M, GUO B. Enabling real-time information service on telehealth system over cloud-based big data platform [J]. J Syst Arch, 2017, 72: 69-79. doi: 10.1016/j. sysarc. 2016. 05. 003
- [22] 陈勇. 基于数据挖掘技术的门诊医疗管理研究 [J]. 石家庄: 河北工业大学, 2015.
- [23] LEACY FP, STUART EA. On the joint use of propensity and prognostic scores in estimation of the average treatment effect on the treated: a simulation study [J]. Stat Med, 2014, 33(20): 3488-3508.
- [24] PIRRACCHIO R, CARONE M. The balance super learner: a robust adaptation of the Super Learner to improve estimation of the average treatment effect in the treated based on propensity score matching [J]. Stat Methods Med Res, 2018, 27(8): 2504-2518.
- [25] AUSTIN P C, SCHUSTER T. The performance of different propensity score methods for estimating absolute effects of treatments on survival outcomes: A simulation study [J]. Stat Methods Med Res, 2016, 25(5): 2214-2237.
- [26] JIANG D, ZHAO P, TANG N. A propensity score adjustment method for regression models with nonignorable missing covariates [J]. Comput Stat Data Anal, 2016, 94: 98-119. doi: 10.1016/j. csda. 2015. 07. 017.
- [27] 杨伟, 唐进法, 易丹辉, 等. GBM 倾向评分加权法用于因果推断的研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(9): 1462-1472.
- [28] CARRIGER JF, BARRON MG, NEWMAN MC. Bayesian networks improve causal environmental assessments for evidence-based policy [J]. Environ Sci Technol, 2016, 50(24): 13195-13205.
- [29] SMANIA G, BAIARDI P, CECI A, et al. Model-based assessment of alternative study designs in pediatric trials. Part II: bayesian approaches [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2016, 5(8): 402-410.
- [30] 向春. 贝叶斯工具变量模型的建立及其在观察性研究中的应用 [J]. 上海: 第二军医大学, 2014.
- [31] 谷鸿秋. 临床研究中工具变量法的效应估计与比较研究 [J]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [32] LINDEN A. Improving causal inference with a doubly robust estimator that combines propensity score stratification and weighting [J]. J Eval Clin Pract, 2017, 23(4): 697-702.
- [33] 高娟, 任晓兵, 井晓. 神经元特异性烯醇化酶(NSE) 在肺癌患者中的分层分析及临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(20): 3261-3265.
- [34] 刘黔云, 燕飞, 张云云. 缺血性脑卒中病人 Essen 评分复发风险分层分析临床特点及近期预后 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(13): 1461-1465.
- [35] 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.

(下转第 1241 页)

- 〔5〕 易峰. 清代温病脏腑辨证的研究〔J〕. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- 〔6〕 冉大伟. 三焦辨证活用于肺系疾病心得〔J〕. 江苏中医药, 2016, 18(10) : 95-97.
- 〔7〕 孙素灵, 王鸣. 三焦辨证理论研究及应用现状〔J〕. 亚太传统医药, 2019, 15(10) : 188-190.

- 〔8〕 叶文彬, 何红霞, 马旭红, 等. 从三焦气化论治慢性阻塞性肺疾病〔J〕. 中华中医药杂志, 2017, 32(4) : 1618-1621.
- 〔9〕 蔡治国, 刘晓明. 从肾虚论治肺间质纤维化〔J〕. 中医学报, 2018, 33(5) : 733-735.

Discussion on Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis Based on Theory of *Qi* Transformation in Sanjiao

CHEN Feng¹, ZHANG Wei²

1. School of Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250014; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT The dysfunction of *qi* transformation in sanjiao was the fundamental pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Regulating sanjiao, benefiting *qi* and warming *yang* must be through in the whole treatment process of IPF. In the early stage, it should be to warm *yang* and disperse cold, and to regulate sanjiao. In the middle stage, it should be to relax *qi* movement, to dissipate phlegm and dispell stasis. In the late stage, it should be to strengthen vital *qi* and to consolidate body resistance, and to clear away the remaining pathogen. To regulate the upper jiao is to purge the lung *qi*, to regulate the middle jiao is to warm the spleen and stomach, to regulate the lower jiao is to calm the kidney *qi*. If *qi* transformation in sanjiao is unblocked, *qi* and *yang* can be cultivated, and blood stasis, phlegm and toxin can be dissipated.

Keywords idiopathic pulmonary fibrosis; *qi* transformation in sanjiao; syndrome differentiation of sanjiao; regulate sanjiao; benefiting *qi* and warming *yang*

(收稿日期: 2019 - 11 - 28; 修回日期: 2020 - 01 - 10)

编辑: 黄 健

(上接第 1237 页)

Thoughts on the Method of Comparative Effectiveness Research of Traditional Chinese Medicine Injection Based on Big Data in Real World

LI Chunxiao^{1,2,3}, CHEN Yuhuan^{1,2}, LING Xiao^{1,2,3}, XING Dongmei¹, ZHANG Hui^{1,2}, LI Xuelin^{1,2,3}, ZHANG Junhua⁴

1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000; 2. Henan Province Engineering Laboratory For Clinical Evaluation Technology of Traditional Chinese Medicine; 3. Ministry-Province Co-construction Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine Prevention and Treatment of Respiratory Diseases, Henan University of Traditional Chinese Medicine; 4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Given the real world comparative effectiveness research (CER) method has been widely used abroad in the field of medicine and health, medical information technology has been popularized, large clinical database technology develops and has been applied in our country, those provide an effective way to get real world clinical data of traditional Chinese medicine (TCM), and provide powerful conditions for large-scale development of real world Chinese medicine injection CER. The use of clinical medical big data to develop real world Chinese medicine injection CER is conducive to comprehensive, multi-angle and multi-level clinical evaluation from individual to the whole, which is consistent with the overall view of TCM and the thinking of syndrome differentiation and treatment. Based on this, it is proposed to integrate multiple hospital information management system data to build a real world database that conforms to the research of multi-source heterogeneous data, unified structure, and data specifications, to conduct in-depth mining, to select clinical efficacy evaluation indicators that meet the TCM characteristics, and to develop TCM injections CER in the real world, which provides ideas for TCM efficacy evaluation studies in line with TCM characteristics.

Keywords real-world study; comparative effectiveness research; traditional Chinese medicine injection; clinical medical big data; effectiveness evaluation

(收稿日期: 2019 - 11 - 19; 修回日期: 2020 - 01 - 16)

编辑: 崔京艳