

龙源期刊网<http://www.qikan.com.cn>

真实世界研究的方法及其在临床研究中的应用

作者：明丹丹 李军 许璇 李晶洁 陈孝 陈攀 来源：《中国药房》2018年第15期

摘要 目的：为临床开展真实世界研究（RWS）提供方法学及应用案例参考。方法：检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库，检索时限为2007年7月1日-2017年7月1日，检索关键词为“真实世界研究”“应用”“Real world study”“Application”等及其组合，限定文献分类为基础科学、医药卫生科技、经济与管理科学；对文献中有关RWS及其研究方法的内容进行归纳、分析和论述，介绍RWS与解释性随机临床试验（ERCT）的区别与联系，概述RWS的研究方法及其在国内外临床研究中的应用情况。结果与结论：共收集到有效文献中文22篇、英文11篇；在RWS中最广泛的研究类型是观察性研究，其对混杂因素和偏倚的处理方法是RWS不同于ERCT的主要特征，也是开展RWS的重要部分；RWS主要是以实践为基础，ERCT的结果需要RWS的进一步验证及拓展补充，二者综合考虑才是最佳选择。目前，国外开展的RWS主要应用于药物的有效性和安全性评价，纳入的样本量较大，覆盖人群较广泛，均得到与临床实际相符合的研究结果；国内的RWS在中医药领域应用较广泛，主要用于评价中西药结合方法治疗疾病的有效性及其中药注射剂的安全性。将RWS应用于临床研究，可以将经验医学与循证医学结合起来，进一步保障药物在临床使用时的有效性和安全性。 **关键词** 真实世界研究；随机临床试验；观察性研究；混杂因素；有效性；安全性；应用概况

在临床研究中，随机临床试验包括解释性随机临床试验（Explanatory randomized clinical trial, ERCT）和实用性随机对照临床试验（Pragmatic randomized clinical trial, PRCT）两部分。相比PRCT，ERCT在纳入标准、排除标准和对干预措施的控制上更为严格，是目前获得证据、制订诊疗策略的主要依据之一[1]。但总体而言，研究人员对患者采取随机分配的方法来使患者接受治疗措施的做法显然与临床实际不符，这在某种意义上说明随机临床试验（RCT）的试验结果不能准确反映临床实际。相比之下，真实世界研究（Real world study, RWS）可以获得更加符合临床实际的证据，因而具有更广泛的应用前景[2]。

目前国内外已有较多学者开展了RWS，但是目前针对RWS的方法及其在临床研究中应用的文献报道较少，导致对此开展的研究并不规范。针对此，笔者检索了中国知网（CNKI）、万方数据、维普网、PubMed等数据库，检索时限为2007年7月1日-2017年7月1日，检索关键词为中文的“真实世界研究”“应用”以及英文的“Real world study”“Application”等及其组合，限定文献分类为基础科学、医药卫生科技、经济与管理科学。结果，在CNKI中共检索到94篇相关文献，在万方数据库中检索到21篇，在维普网中共检索到89篇，在外文数据库中检索到48篇文献。通过阅读文献摘要及正文后，筛选纳入中文文献22篇、英文文献11篇，然后对上述文献中有关RWS及其研究方法的文献进行归纳、分析和论述，旨在介绍RWS的

龙源期刊网<http://www.qikan.com.cn>

研究方法及其在国内外临床研究中的应用，概述RWS与ERCT的区别与联系，从而将经验医学与循证医学结合起来，为开展临床研究提供更多的方法选择，以进一步保障药物在临床使用时的有效性和安全性。 1 RWS概述 1.1 RWS的概念

RWS的概念是Kaplan NM教授于1993年在一篇关于雷米普利治疗高血压病的前瞻性研究的论文中正式提出的，之后逐渐被临床业界关注[3]。RWS属于效果研究的范畴[4]，是指在广泛的受试人群和大样本的基础上，根据受试者的实际病情和意愿，非随机地选择治疗措施开展长期评价，注重有临床意义的结局指标，以进一步评价在真实世界条件下的外部有效性和安全性[5]。

1.2 RWS与ERCT的区别与联系

RWS与ERCT各有优势和劣势，两者既不能相互取代也不是相互对立的关系。ERCT是临床上评价干预措施效果的基础，没有ERCT的研究结果作为前提，其他任何外部有效性结果都会受到质疑。并且ERCT的结果需要RWS的进一步验证及拓展补充，综合考虑两者的研究结果才是最佳的选择[6]。RWS与ERCT的区别与联系[4, 6-10]见表1。 2 RWS方法

2.1 研究人群和样本量

RWS通常通过广泛的纳入标准和较少的排除标准，获得一组无选择性偏倚或选择性偏倚较小的受试者[11]，同时必须根据研究目的选择统一或公认的指标作为纳入标准。然而，如果研究的是对疾病治疗方案的探索，则必须要使用国际公认的统一标准[12]。在样本量方面，研究者需要根据自己具体的研究目的来确定样本量的大小，并且要充分考虑到在试验实施过程中的一些客观条件，如疾病种类、受试者范围、临床试验单位的医疗水平以及研究经费等。但通常RWS需要较大的样本量并且覆盖广泛的人群，以美国马萨诸塞大学医学院于1999年发起的急性冠状动脉事件全球注册研究[13]为例，该研究是一个多国参与的、具有前瞻性的、针对所有急性冠脉事件临床管理和患者结局的观察性研究，在1999年7月至2001年12月期间共纳入12 666名患者，样本尽可能覆盖较广泛的患者人群，且各研究中心采取一种基于社区的方法，即只有居住在一个特定地理区域的患者才有资格被纳入研究。

2.2 研究周期和指标

RWS的研究周期一般较长，例如在一项有关胆碱酯酶抑制剂的有效性和安全性的评价研究中，全部患者在入组时和入组后第1、3、9个月及其后的每6个月均需评估一次，采用一些量表如精神状态量表、日常生活力量表和工具性日常生活力量表，通过各量表的得分来衡

龙源期刊网<http://www.qikan.com.cn>

量治疗效果[14]。RWS的研究期限至少应保证在临床条件下能评估受试者健康结局治疗所需的时间[15]。对结局指标要求应具有广泛的临床意义，而不是针对某个特定的临床指标。 2.3 研究方法

RWS的研究方法包括观察性研究和试（实）验性研究，分类如图1所示。

图1中，在RWS中使用最广泛的设计类型是观察性研究设计，在真实世界条件下，常用观察性研究设计方案系统地收集相关数据和开展流行病学研究。RWS强调采用流行病学理论和方法进行临床观察性研究，其设计主要包括横断面研究和队列研究。目前在临床实践中运用更为广泛的设计类型为注册登记研究（Registry study, RS）。RS是系统化地使用观察性研究方法收集规范化数据（临床或其他方面）以对特定人群的特定结局进行评价的一种方法，其本身在设计之初就具备科学性、临床性和决策性。RS有利于对现实医疗条件下多样化的患病群体进行有效性和安全性监测，包括通常情况下不可能纳入上市前临床试验中的敏感人群、孕妇、少数民族、老年、儿童、多种合并症的特殊患病人群以及同时服用多种药物的患病人群。在观察性研究设计方案中，按照论证强度从高到低依次为前瞻性队列研究、回顾性队列研究（属于RS）、巢式病例对照研究（属于RS）、病例对照研究、横断面研究、病例系列及病例个案报告等[16]。

2.4 数据采集及统计分析方法

RWS在数据采集及统计分析方法上与ERCT所使用的方法无太大差异，ERCT主要用卡方检验、Fisher检验、受试者工作特征曲线（Receiver operating characteristic curve, ROC曲线）、生存曲线等统计方法，而RWS在此基础上还需要用到分析混杂因素的方法[17]。对混杂因素和偏倚的处理是RWS不同于ERCT的主要特征，也是RWS中需要重点分析的部分。

2.4.1 混杂因素的选择方法 在RWS中存在多方面的混杂因素，其中最常见的是选择偏倚、错误识别偏倚、数据截尾产生的偏倚及测量误差偏倚[18]。为了明确所有混杂因素以及其与产出结果间的相互关系，需要进行全面系统的文献回顾。通过文献回顾，可以了解所有可能影响产出结果的混杂因素及相关关系。

2.4.2控制混杂因素的方法RWS方法论的核心问题是如何控制存在的混杂因素。控制混杂因素的方法[18]如图2所示。

在各种控制混杂因素的方法中，倾向值分析方法应用较广[19-21]。这是由于RWS是观察性研究，研究对象纳入限制较少、人群异质性较大，自主选择治疗措施可能造成选择偏倚，以及重要预后因素在组间分布的不均衡性，故需要进行多重倾向性评分以减少这些影响。