

真实世界研究中如何关注中西药相互作用的安全性评价



胡智超^{1*}, 葛利达^{2*}, 柳涛³, 钟丽丹^{1,3,4}

1. 香港浸会大学中医药学院 (香港 999077)
2. 浙江省杭州市萧山区第一人民医院肝胆外科 (杭州 311200)
3. 上海中医药大学附属龙华医院 (上海 200032)
4. 香港浸会大学香港中医药临床研究中心 (香港 999077)

【摘要】 真实世界研究有助于最大限度的反映临床事实, 其方法学特点符合中医辨证论治的临床特色及当前临床中西药联用的医疗现实, 有助于更高效、经济地解决中西药相互作用安全性评估问题。而在设计研究时, 要特别注意数据的“关联性”与“有效性”, 规范研究的数据内容与流程。可通过主动呈报方式, 基于医疗系统互通、全民保险资料库的大数据研究并与精准医疗研究相结合是未来中西药联用安全性评估的重要研究方向。

【关键词】 真实世界研究; 中西药相互作用; 安全性评价; 主动呈报方式

The perspectives on how to focus on the safety assessment of herb-drug interaction in real-world study

HU Zhichao¹, GE Lida², LIU Tao³, ZHONG Lidan^{1,3,4}

1. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, HongKong, 999077, P.R.China
 2. Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou, Zhejiang Province, Hangzhou, 311200, P.R.China
 3. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032, P.R.China
 4. HongKong Chinese Medicine Clinical Study Center, Hong Kong Baptist University, HongKong, 999077, P.R.China
- Corresponding author: ZHONG Lidan, Email: ldzhong@hkbu.edu.hk

【Abstract】 Real-world study (RWS) data is extracted from real medical scenes, and it reflects the clinical facts. Besides, it adapts to characteristics of therapeutic principles of traditional Chinese medicine and the reality of the combination of Western and traditional Chinese medicine, which makes the safety assessment of herb-drug interaction more efficiently and economically. During RWS, more attention should be paid on the validity and reliability of data, especially the standardization of the process and content. The safety assessment of herb-drug interaction can combine the methods of active surveillance study, big data analysis, and base on the precision medicine in the future.

【Key words】 Real-world study; Herb-drug interaction; Safety assessment; Active surveillance

1 真实世界研究的概念与背景

真实世界研究 (real-world study, RWS) 是指在 实际医疗过程提取样本量较大、涵盖较广的不同患 者的医疗数据以分析某种外部干预措施的疗效与 安全性、疾病的流行病学特征和疾病治疗模式等问 题的研究方法^[1,2]。RWS 的核心是真实世界证据

(real-world evidence, RWE), RWE 来源于日常健 康护理、典型临床研究、电子健康记录、保险索赔、 账单数据及涉及个人健康信息的数据收集设备等^[3]。 20 年前, 美国国家卫生理事会 (National Health Council, NHC) 于美国马萨诸塞州提出了 RWS 的 概念。2016 年 12 月, 美国国会公布了《21 世纪治 愈法案》(21st Century Cures Act), 确定推动以真 实世界证据取代传统临床试验并扩大 RWS 的研究 适应症^[4]。2017 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 亦提出使用 RWE 以支持医疗器械指南的制 订^[5]。

DOI: 10.7507/1672-2531.201805045

基金项目: 香港浸会大学中医药研究基金 (编号: FRG1/16-17/042)

通信作者: 钟丽丹, Email: ldzhong@hkbu.edu.hk

#共同第一作者

长久以来,临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)被视为干预性措施疗效与安全性评估的“金标准”。但在实际操作中,诸多干预措施的疗效与安全性的RCT可能因违背伦理、可执行性低、研究成本过高等原因而难以执行,同时RCT结果亦有可能因为无法还原临床实践环境而造成研究结果的偏倚^[6]。在临床实践中,干预人群的组成很复杂,包括性别、年龄、职业等差异,而个体接受的最终治疗方案往往也因为医务人员的判断、病人的选择等因素而显示出个体化差别。而RWS所纳入的数据可反映真实世界的大体现实,是在个体化治疗基础上的群体研究,避免了RCT内部真实性好、外部真实性低的不足,可利用复杂的真实临床数据评估临床实践中医疗干预措施的疗效与安全性或解决流行病学等方面的问题,已成为公共卫生部门、医务人员等决策的重要参考来源之一^[7]。

2 RWS在中医药领域的应用概况

目前RWS已被运用于中医药研究,研究类型主要包括3大类:疗效评价、安全性评价与临床经验挖掘。有研究检索了2001~2016年中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)发表的RWS相关文献,结果显示与中医药相关的文献有106篇,占文献总数的77.37%^[8]。

2.1 疗效评价

目前部分中医药干预措施疗效的研究以医院信息系统(Hospital Information System, HIS),特别是电子病历(Electronic Medical Record, EMR)作为主要数据来源,在RWS研究方面已取得一定进展。董珍宇等^[9]在2013年基于EMR评估了松龄血脉康胶囊治疗原发性高血压的疗效,纳入了1854例患者,结果显示合并降压药组(中西药联用)在多个时间节点均优于未合并降压药组;付玲等^[10]2016年采用RWS方法探讨中西药联合治疗类风湿关节炎的疗效,纳入351例类风湿关节炎患者,其中299例接受中西药联合治疗,52例接受西药治疗,结果显示中西药联合组在2~3周与6~12周的总有效率、DAS28评分等指标中均优于西药治疗组。

2.2 安全性评价

中医药的安全性评价是当前的研究热点之一。与其他研究方法(如病例报告、文献综述、RCT等)相比,RWS可及时监测并更全面地评价目标干预措施的安全性。杜婧等^[11]2011年基于RWS方法

对丹红注射液治疗冠心病患者合并用药的情况进行了分析,获得丹红注射液在治疗冠心病时与阿司匹林、硝酸酯类、氯吡格雷等西药联用的安全性数据;招远祺等^[12]在2016年以灯盏细辛注射液为例,应用RWS方法探讨中药注射剂上市后的安全性。RWS可以充分利用真实世界的大样本临床数据评估中药(特别是中成药及中药注射剂)的安全性,避免RCT相对样本量不足、随访期过短或纳入人群为某种单一人群而难以全面评估某种干预措施安全性的问题。

2.3 临床经验挖掘

同时,RWS还适用于疾病流行病学特征和疾病诊疗模式的研究。如RWS可有助于挖掘名医名家的诊疗经验与疗效突出的治疗方法。可通过开发数字化平台对目标医师的临床病历进行数字化采集和处理,并基于合理的数据统计方法对个人临床经验诊断和治疗过程进行分析,将有助于研究特定中医诊疗模式的内在逻辑性和可重复性,挖掘名老中医的学术经验,并将这些宝贵的经验逐步归纳总结为一套行之有效的诊疗模式^[13]。

3 RWS是评估中西药相互作用的安全性的有效方法

RWS可能是中西药联用安全性评估的更有效方法,因其更符合中医“辨证论治”的诊疗特色,能够评价个体化治疗基础上的群体研究结果。RWS与RCT相比,更适合大量人群、复杂干预的多种评价,其结果也更接近真实临床实践中中西药相互作用的效果。

3.1 辨证论治是中医诊疗的特色

“辨证论治”是中医诊疗的基本原则之一。临床上,医务人员往往会根据患者的具体病情从而采用不同的中医治疗方案,不同的患者接受个性化的治疗,因此不同个案的临床诊疗数据具有差异。RWS如来源于EMR,将无差别记录不同案例的临床数据,进而为后期多样化的数据分析提供充足的原始资料。另外,RWS部分数据是在日常诊疗过程中自动生成并记录的,这将大大节约研究过程中消耗的人力、物力,大幅节约研究成本。

3.2 中西药联用的临床现实

随着中医药现代化的发展,中医药疗法在国内外均受到更多关注,中西药联用治疗疾病已是临床常态。根据加拿大全国范围的调查,2010年间73%的加拿大人至少使用一种天然保健品(natural health products, NHPs)(加拿大医疗卫生部门将中

草药定义为天然保健品),而有 38% 的医务人员会推荐病人使用 NHPs^[14,15]。在我国香港地区,妇科病患者选择中医疗法的占总受访人数的 38.5%,选用西医疗法的占总受访人数的 35%,而 26.6% 的受访者则表示采用中西医结合疗法^[16]。而中国大陆地区则有高达 71.2% 的患者会选择中西医结合疗法^[17]。

目前,中医药的安全性已深受业界、社会及学界关注,但中西医药联用的安全性尚缺乏深入研究。2013 年,罗静等^[18]以冠心病中西医结合或中医药的 RWS 作为切入点检索了 PubMed、EMbase 和 MEDLINE 数据库,未发现相关研究。而实际上,中西药联用也具有潜在风险且不容忽视,如以常用的活血化瘀中药丹参为例,有系统评价显示丹参与西药苯乙肼、华法林共用时可发生不良反应^[19]。而 Chen 等^[20]基于台湾地区全民健康保险学术资料库研究结果显示,1997~2011 年共录得 251 例中西药相互作用不良反应,占总患者的 0.18%^[20]。

3.3 中西药联用安全性评估中的研究方法

目前,国际上已将 RWS 作为替代医学等诸多疗法与西药联用时的安全性评估的研究方法,包括前瞻性研究与回顾性研究两大类。Kutt 等^[21]通过范围综述法设计“天然保健品-药物反应挖掘工具”,结果发现了 29 种以植物为提取源的 NHPs 产品与 27 类西药在药物不良反应上有潜在关联。Necyk 等^[22]通过横断面研究,收集了 6 个诊所精神疾病病患的处方药与 NHPs 的联用情况,结果显示处方药与 NHPs 联用的患者发生不良事件的可能性为单用处方药患者的 2.8 倍。2009 年 Cvijovic 等^[23]通过自主设计的方法以期快速确认中草药与西药相互作用的关联性,该方法亦作为“天然保健品-药物不良反应”研究项目(study of natural health product adverse reactions, SONAR)的一部分^[23]。以上研究的方法均可为以后设计中西药安全性的 RWS 提供参考。

4 如何在 RWS 中关注中西药相互作用的安全性

RWS 的“灵魂”是数据,真实世界证据来源于真实世界数据,因此数据的“关联性”与“可靠性”是 RWS 设计与执行的重点。

4.1 “数据的关联性”

应充分认识并收集与课题研究目的、安全性评估相关联的数据,如在中西药相互作用的安全性评估时应在研究过程中关注与安全性相关的所有因素,包括:患者年龄、合并疾病、服用的中药成分

和剂量、西药成分和剂量等;同时不良事件的评估与因果关联分析所需要并生成的数据则是研究的重中之重。世界卫生组织乌普萨拉监测中心(The World Health Organization-Uppsala Monitoring Center system, WHO-UMC)的药物不良事件评估体系为中西药互相作用的药物不良事件评估与因果关联分析提供了参考,运用该体系有助于评估多重因素对药物安全性的贡献度。但由于临床使用中药时多以中成药商品亦或多味中药组成的复方的形式为主,整个治疗过程中并非使用单味中药,因此如何辨识单种中药或者配伍后的药品对与不良事件具有直接的因果关系值得进一步探索。只有关注不良反应数据的关联性并掌握评估各种因素对不良事件贡献度的方法,才能对中西药相互作用安全性进行准确评估^[24]。

4.2 “数据的可靠性”

数据可靠性意味着全面、准确地记录临床诊疗过程中与研究相关的数据。只有力求数据的完整性与可靠性,才能保证后期研究分析的可行性与准确性。RWS 的数据采集方法主要包括传统数据采集法与电子数据库采集法。无论采用何种方法,均需设计完备的数据采集系统,对数据收集与管理人员进行严格的培训,并严格执行数据质量控制方法,制定统一的数据定义及提取标准,对数据类型进行合理分类。刘保延等^[25]提出了“个体诊疗-临床科研信息”一体化的概念,建议整合医疗过程中的所有数据,一体化医疗业务平台、数据管理平台与临床研究平台,这能最大程度上保证数据的可靠性。

4.3 研究内容与流程

以前瞻性 RWS 为例,其研究流程分为数据采集、数据分析和结果汇报^[26]。而前两个流程直接决定了研究是否成功、结果是否准确。故此类 RWS 须明确研究的病种,纳入充足的样本量,选择合适的结局指标,规范不良事件因果关系的评价标准,并执行严格的数据收集与管理规范。RWS 数据分析的重点内容则可包括:① 目标疾病在现实世界中中西药联用的规律;② 哪些中西药之间具有较强的不良事件相关性;③ 目标疾病人群在联用中西药时是否存在症候分布差异等。

4.4 大数据研究与积极呈报方法的应用

随着全民医保的推进和商业医疗保险的发展,HIS 与全民医疗保险数据库已逐步建立并在持续完善中。这些健康医疗信息系统在运作的同时可广泛地、实时地收集患者的健康数据,其生成的大数据是中西药相互作用安全性评估 RWS 的首选来

源。而采用积极呈报方式,即主动监控方式(Active surveillance study),则可应对患者就医途径多样化的特点与基层医疗日益发展的趋势,将有助于弥补RWS大数据研究的局限性,以更加灵活、主动、高效的方式评估、掌握、监控中西药联用在特定医疗场合的安全性。

4.5 RWS的医学伦理

中西药相互作用安全性评估RWS的医学伦理重点在于数据使用与安全、个人隐私、人身安全3个方面^[4]。HIS是RWS数据采集的主要方法之一,其数据采集于实际诊疗过程并上载储存至数据库中,这些数据可即时被特定的研究采用,亦可能在较长时间后以二次研究或回顾性研究的形式被调取,因此在实施数据采集时应充分告知患者相关数据的使用与管理原则,获得患者的知情同意。现今数据的储存与传输已实现计算机化,因此网络平台的数据调取权限及其安全性亦不容忽视,应避免对患者的隐私与权益造成威胁。值得注意的是,当中西药联用出现严重不良事件时,RWS研究团队应有完善的呈报与干预机制,实时上报。

5 结论

RWS在中西药相互作用的安全性评估研究领域中的研究趋势可包含以下几个方面。一是基于HIS、医疗保险数据库的大数据研究。真实世界数据是对现实医疗过程的真实反映,这一类的数据往往是庞杂、大量、广泛的,HIS和医疗保险数据库等医疗大数据平台有助于数据的流通与采集。近年随着大数据的快速发展为RWS带来新的契机,将以更高效、经济的方式达到研究目的;二是精准医疗与中西药相互作用的安全性评估研究的结合;三是积极呈报(主动监控方式)的前瞻性RWS将替代传统RCT与综述成为中西药相互作用安全性评估的新途径。

随着更多RWS的开展将更好地解答中西药相互作用的安全性相关问题,并将带来以下益处:一为卫生医疗机构的公共卫生决策提供新的方法;二为前线医务人员评估并制定中西药联用治疗方案提供指导;三为中西药相互的生物学研究提供线索;四为部分中成药上市后再评价提供新途径。

参考文献

- 王思成,刘保延,熊宁宇,等.真实世界临床研究伦理问题及策略探讨.中国中西医结合杂志,2013,33(4):437-442.
- 付玲,周学平,李国春.“真实世界研究”-中医药科研新思路.浙江中医药大学学报,2013,37(9):1127-1129.
- Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence- what is it and what can it tell us? *N Engl J Med*, 2016, 375: 2293-2297.
- 21st Century Cures Act, H. R. 34, 114th Cong. 2015. Available at: <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/34/>.
- Use of real-world evidence to support regulatory decision- making for medical devices. U. S. Food and Drug Administration. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf>.
- Kramer JM, Schulman KA. Envisioning a transformed clinical trials enterprise in the United States: establishing an agenda for 2020: workshop summary. Appendix F-Discussion paper: transforming the economics of clinical trials. Washington (DC): National Academies Press (US). 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114653/>.
- 张润顺,王映辉,刘保延,等.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.中医杂志,2014,55(18):1551-1154.
- 高毅超,刘妮波,郝彧.基于CNKI数据库对真实世界研究临床应用的文献计量学分析.中医药导报,2017,23(13):82-85.
- 董珍宇,高颖,吴圣贤.基于真实世界的松龄血脉康胶囊治疗原发性高血压研究.中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(3):274-275.
- 付玲,周学平,李国春,等.中西药联合治疗类风湿关节炎真实世界研究.中国中西医结合杂志,2016,36(11):1319-1322.
- 杜婧,杨薇,易丹辉,等.基于HIS“真实世界”的丹红注射液治疗冠心病患者合并用药分析.中国中药杂志,2011,36(20):2821-2824.
- 招远祺,冯婧,招敏娟,等.基于真实世界的临床研究方法研究中药注射剂的安全性.新中医,2016,48(9):160-163.
- 忻凌,刘健,刘春,等.基于真实世界的名老中医学术经验数字化平台研究.中医药管理杂志,2016,24(4):5-7.
- Natural Health Products Directorate-Health Canada. Natural Health Product Tracking Survey-2010 final report. Ipsos- Reid. 2011. Available at: <http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/301/pwgsc-tpsgc/por-ef/health/2011/135-09/report.pdf>.
- 38% of doctors now suggest natural health products: survey. Canadian Healthcare Network. 2011. Available at: <http://www.canadianhealthcarenetwork.ca/pharmacists/clinical/health-indextherapeutics/alternative-medicine/38-of-doctors-now-suggest-naturalhealth-products-survey-11135>.
- 陈章明,陈敏燕.香港病患者与中西疗法偏好研究.紫荆论坛,2004,17:78-83.
- Chen KJ, Lu AP. Situation of integrative medicine in China: results from a national survey in 2004. *Chin J Integr Med*, 2006, 2(3): 161-165.
- 罗静,焦阳,于美丽,等.冠心病中西医结合真实世界研究的实践与思考.北京中医药,2013,32(11):806-810.
- Hu Z, Yang X, Ho PC, et al. Herb- drug interactions: a literature review. *Drugs*, 2005, 65(9): 1239-1282.
- Chen KC, Lu R, Iqbal U, et al. Interactions between traditional Chinese medicine and western drugs in Taiwan: a population-based study. *Comput Methods Programs Biomed*, 2015, 122(3): 462-470.
- Kutt A, Girard L, Neczyk C, et al. Natural health product- drug interaction tool: a scoping review. *Can Pharm J*, 2016, 149(2): 75-82.

- 22 Necyk C, Khamba B, Chue P, *et al.* Study of natural health product-drug adverse reactions (S. O. N. A. R.) in patients seeking mental health services. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(8): 1335-43.
- 23 Cvijovic K, Boon H, Barnes J, *et al.* A tool for rapid identification of potential herbal medicine-drug interactions. *Can Pharm J*, 2009, 142(5): 224-227.
- 24 Zorzela L, Mior S, Boon H, *et al.* Tool to assess causality of direct and indirect adverse events associated with therapeutic interventions. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(3): 407-414.
- 25 刘保延, 周雪忠, 李平, 等. 个体诊疗临床科研信息一体化平台. *中国数字医学*, 2007, 2(6): 31-36.
- 26 De Lusignan S, Crawford L, Munro N. Creating and using real-world evidence to answer questions and about clinical effectiveness. *J Innov Health Inform*, 2015, 22(3): 368-373.

收稿日期: 2018-05-06 修回日期: 2018-10-21
本文编辑: 樊斯斯