

# 混合方法研究在真实世界研究中的应用



褚红玲<sup>1</sup>, 倪凯文<sup>1</sup>, 曾琳<sup>1</sup>, 李楠<sup>1</sup>, Michael D. Fetters<sup>2</sup>, 陶立元<sup>1</sup>, 石岩岩<sup>1</sup>,  
张华<sup>1</sup>, 王晓晓<sup>1</sup>, 赵一鸣<sup>1</sup>

1. 北京大学第三医院临床流行病学研究中心(北京 100191)  
2. 密歇根大学医学院(美国安娜堡 48113)

**【摘要】** 混合方法研究(mixed methods research, MMR)是将定量与定性研究这两大主要研究范式有机结合的第三种研究范式。MMR规范有序地在一个研究或项目中使用定性和定量方法收集和分析数据,通过整合优势克服定性和定量方法各自的局限来生产高质量的研究证据。而真实世界研究的环境较复杂,在使用真实世界数据评估患者健康状况、疾病及诊疗过程、防治结局、患者预后与预测,或者支持医疗政策制定时,可应用MMR,可以在一定程度上更全面地回答研究问题,从而提高研究真实性和准确性。

**【关键词】** 混合方法研究; 真实世界研究; 临床研究

## The application of mixed methods research in the real world study

CHU Hongling<sup>1</sup>, NI Kaiwen<sup>1</sup>, ZENG Lin<sup>1</sup>, LI Nan<sup>1</sup>, Michael D. Fetters<sup>2</sup>, TAO Liyuan<sup>1</sup>, SHI Yanyan<sup>1</sup>, ZHANG Hua<sup>1</sup>, WANG Xiaoxiao<sup>1</sup>, ZHAO Yiming<sup>1</sup>

1. Peking University Third Hospital, Research Center of Clinical Epidemiology, Beijing, 100191, P.R.China  
2. University of Michigan, Department of Family Medicine, Ann Arbor, 48113, US.

Corresponding author: ZHAO Yiming, Email: yimingzhao115@163.com

**【Abstract】** Mixed methods research (MMR) is the third research paradigm that combines quantitative and qualitative research. MMR can overcome limitations of qualitative and quantitative methods by integrating advantages of these two methods. The environment of real world research is more complicated. When using real world data to assess the health status of patient, process of treatment, outcomes of prevention and treatment, prognosis and prediction, and supporting for medical policy development, MMR can be applied to answer research questions more comprehensively to the quality of research.

**【Key words】** Mixed methods research; Real world study; Clinical research

真实世界研究最初主要是为新药和医疗器械Ⅲ期临床试验中无法回答的临床诊疗和医疗管理决策的问题而产生的<sup>[1]</sup>。随着对真实世界研究的广泛运用和不断的理解认识,其适用范围也进一步扩展和延伸,除了回答与治疗相关的临床问题外,研究者还需要获得更贴近自然环境的流行病学数据,包括现有诊疗措施的依从性、合规性,甚至成本数据。此外,决策者为了更好地管理医保决策时的不确定性、进行药品上市后安全性监测等,均需要大量贴近临床医疗实际的研究结果。目前,真实世界研究的研究方法以定量研究为主导,而与定性研究合并应用,即应用混合方法研究(mixed methods

research, MMR)开展真实世界研究还非常少见,而在一些合适的领域和研究问题中应用通过整合定性与定量研究的MMR,可以提高其研究问题的全面性和准确性,从而提高真实世界研究的质量。

## 1 MMR的概念

定量研究在医学领域中占据主要地位,为大家所熟知。而定性研究,是指在自然环境条件下,通过现场观察、体验或访谈收集资料,对社会现象进行分析和深入研究,并归纳总结出理性概念,对事物加以合理解释的过程<sup>[2]</sup>。定性研究可用于了解患者对治疗的态度、认识、观点、期望、体验和选择等,了解医师和患者的医患关系、相关人员的观点、医疗行为、经验和态度以及干预措施的可行性,或者研究项目实施过程评价等。1979年首次提出通

过综合定性和定量研究获得结果的 MMR 方法<sup>[3]</sup>, 并逐渐引起了世界各地学者的关注。2007 年, 在第一本专门针对 MMR 的杂志 *Journal of Mixed Methods Research* 的创刊号上将“MMR”宽泛地定义为: “研究者在单个研究或者某个研究方案中同时使用定性和定量研究方法来收集、分析数据资料, 整合研究发现以及做出推断”<sup>[4]</sup>。

MMR 现已有比较成熟的理论体系, 其设计类型分类较多, 目前在医学领域中广为应用的是 Creswell 介绍的 6 种设计方案, 其中聚敛式设计、解释性序列设计和探索性序列设计是三种基础的核心设计方案; 干预设计、社会正义或转型设计以及多阶段评估设计这三种是在核心设计方案的基础上演变来的高阶设计方案<sup>[5]</sup>。

## 2 MMR 的适用情况

并非所有临床研究或者真实世界研究都适合采用 MMR。有时候定性研究方法最为合适, 因为研究目的是深度探索某个问题, 探索参与者的观点、行为、体验等, 有时候定量研究方面更合适, 因为研究者想要探索因果关系等。适合使用 MMR 的研究具有以下特征: ① 单一数据源不够充分, 主要表现为: 一种类型的证据可能无法完整地讲述故事, 或是研究者不认为一种类型的证据足以回答研究问题; ② 研究结果有待解释, 采用一种研究方法的结果并没有完整地回答研究问题, 有待进一步解释。在这种情况下, 研究者可以采用 MMR, 使用第二种研究方法的结果来协助补充和解释第一种研究方法的结果; ③ 推广探索性研究的发现, 研究者先通过定性研究进行探索, 然后利用定量研究来检验定性研究结果是否可以推广; ④ 深化研究, 在某一种研究方法得出的结果下, 再进一步进行深化研究; ⑤ 通过多个研究阶段解决研究问题, 在耗时较长, 且包含多个阶段的项目中, 研究者需要联结多个研究来达到总体目标<sup>[6]</sup>。

## 3 MMR 在真实世界研究中的应用

真实世界研究设计的一些问题如果采用 MMR 可能有利于增强研究问题的解释。通过结合真实世界研究的特点及混合方法的适用情景, 大致可将混合方法能在真实世界研究中可发挥的作用介绍如下。

### 3.1 开展预试验及过程评价

在很多大规模的临床研究开始前, 研究者可能都会先进行预试验, 对研究的整个流程和相关研究

工具进行摸底, 但是很多研究者在预试验的过程中并没有应用严格的定性研究或者混合研究的方法去评价预试验的过程和结果。尤其在前瞻性的真实世界研究中, 其研究环境可能比能控制许多混杂因素的随机对照试验的环境更复杂, 且一般研究规模也比较大。因此, 科学规范地开展和评价好一项预试验, 对于后期正式开展研究是有很大帮助的。2018 年 Hubbard 等<sup>[7]</sup>研究结果认为在研究环境中有效的一项对于术后乳腺癌患者的体力活动锻炼(简称 PA 项目)干预在真实的社区环境中可能不一定有效。研究者随即开展了一项预试验, 目的是评价乳腺癌术后患者转入到基于社区的体力活动中心进行活动训练和电话咨询指导是否可行, 并对预试验进行了过程评价。研究者首先应用定量问卷收集了 PA 项目实施情况, 包括干预覆盖情况、研究对象参与干预措施的情况等。然后应用定性访谈深度了解患者参与 PA 项目的情况。该研究结果对定性和定量数据进行整合分析后发现, 如果将 PA 项目应用到真实的社区环境中, 还需要进行一些适应性调整和优化。

此外, 我们也尝试过在一个真实世界研究中应用 MMR 方面来进行过程评价。这是一个在真实的农村环境中通过综合健康教育措施来降低研究对象食盐摄入量的整群随机对照试验。该研究在中国 5 省 10 县 120 个村开展, 其目标是通过该研究探索出一套具有良好成本-效益比的促进村民减少食盐摄入的综合健康教育措施, 并将该措施推广到更广泛人群中应用。我们在研究实施结束后, 应用了 MMR 方面, 以了解总体各层人员的执行情况、干预措施的完成情况、干预措施的接受度、干预措施的执行参与情况、招募和随访情况、干预项目的培训、组织实施的过程, 以及项目实施的促进因素、阻碍因素等, 以期改进后期健康教育措施的推广。MMR 方法在该项研究中取得了很好的效果。我们认为, 在传统临床研究成果向真实世界环境推广应用时, 都可以通过 MMR 方法对推广过程进行评价, 了解推广过程中可能面临的问题, 从而改进干预措施, 促进研究结果向真实世界应用的推广和转化。

### 3.2 优化临床工具

在复杂的临床诊疗环境中, 对某一疾病可能存在很多不同的评估工具, 那么到底何种评估工具更适用于某一特殊的人群或环境? 这个问题可以通过 MMR 的设计, 先系统综述目前现有的评估工具, 分析其适用条件以及优缺点, 再结合临床医生

或者患者的具体情况,通过定性访谈深度评价不同工具在真实临床诊疗或科研环境中的应用情况,并提出改进建议,以提高评价的质量和临床实际诊疗水平。2015年 Gilbert 等<sup>[8]</sup>在 *Lancet* 发表的一篇摘要中,应用 MMR 设计,对目前临床中结肠癌患者结局报告的工具进行了评估,首先对目前临床使用的不同结肠癌患者结局报告工具的类型及使用频率进行了系统综述,然后应用半结构式的定性访谈,了解临床医生使用这些评估工具的情况,包括使用的频率和是否使用的原因,并提出改进建议。

### 3.3 解释研究结果

在一些研究患者对某一事件的经历和体验时,MMR 也可以发挥较大作用。研究者可以在问卷调查开始前,应用 MMR 修正调查问卷,也可以在问卷调查结束时,对一部分研究对象进行深度访谈,以深度了解研究对象对某一事件的经历和体验,帮助研究者进一步解释研究结果。Bath-Hextall 等<sup>[9]</sup>在一项研究患有非黑色素瘤皮肤癌(NMSC)患者的需求、经历及对 NMSC 认识的项目中,采用队列研究与定性研究结合的研究设计,对 76 位患者使用调查问卷分别对 NMSC 诊断时、治疗时、诊断后 8 个周和治疗后 12 个月的体征、心理状况及生活质量进行评估,并在每次问卷调查结束后,对一部分患者进行个人深度访谈,深入了解患者的需求和经历,用以补充解释定量研究的结果,提高对此类患者的治疗和卫生保健服务质量。

### 3.4 研究用药依从性

MMR 可以通过定量研究方法评估用药依从性的状况,再结合对患者或医院相关管理部门等与服药依从性息息相关的人员进行定性访谈,深度探讨影响用药依从性的原因并提出改善建议。2015年 Supriya 等<sup>[10]</sup>在 *JAMA* 发表文章中应用 MMR 设计,从医院层面探讨达比加群这一口服抗凝药物的用药依从性及其影响因素。研究者采用 MMR 设计,首先基于美国退伍军人健康管理局的真实世界数据,对达比加群在各医院使用情况进行了评估;其次开展定性研究,探讨不同医院处方达比加群的管理和实践情况,并提炼出 3 种可能会影响达比加群服药依从性的策略;最后,重新返回定量研究,对定性研究结果提炼出的 3 种影响达比加群服用依从性的策略进行达比加群服用量的定量研究。

### 3.5 研究医保政策

真实世界数据部分来源于医保数据,而医保数据的分析结果与现实情况是否一致,或医保政策实施产生的结果如何解释,这些问题也可以借助 MMR

设计,采用定量数据分析和定性访谈的资料整合来共同评价或解释医保政策的实施情况。2018年 Andoh-Adjei FX 等<sup>[11]</sup>发表的一篇文章显示,加纳自 2003 年推出国家健康保险计划(NHIS)后,先后采用过不同的保险支付方式,包括按服务付费、单病种付费以及最后推出的按人头付费,但是按人头付费政策推出后,医保续约率下降。而研究者希望了解会员增长率和续约率下降的原因以及趋势,以指导政策改进。因此,研究者应用 MMR 设计,首先对阿散蒂、沃尔特和中部地区的 NHIS 会员数据进行了分析,确定按人头付费与用户续约决策之间的关系;然后研究者开展了定性访谈,深度了解影响国民加入会员或续约的因素。最后研究者整合定量数据和定性资料的结果,发现按人头付费对阿散蒂地区的会员增长率影响很小且是一个不可持续的趋势,而按人头付费以外的其他因素可能对于会员签约发挥了更重要的作用。

## 4 小结

MMR 并不仅限于真实世界研究,目前 MMR 在临床研究中的应用也在不断发展<sup>[12]</sup>。而在使用真实世界数据评估患者健康状况、疾病及诊疗过程、防治结局、患者预后与预测或支持医疗政策制定时,占据主导地位定量研究方法已经发展和应用得比较成熟,但也存在一些单用定量研究难以解决的问题。比如在真实世界研究的研究方案设计时,干预措施、研究对象、研究流程和评估工具的选择受到已有文献和研究者个人认识的局限,可能还存在较多的研究前工作需通过合理的研究方法进一步完善;同时,在临床研究解读过程中主要依赖定量结果和研究者的推测,很少会通过规范的定性研究方法进行原因的探索 and 解释;或存在一些单纯依靠定量研究难以深入探究的技术优化、经验和认知等等。总之,在复杂的真实世界研究中引入 MMR,根据研究具体问题采用不同的研究设计类型,整合定量数据和定性资料,可以更全面、客观、合理地评估和解释研究结果。未来希望 MMR 方法能助力研究者完成更多高质量的真实世界研究,产生更多高质量的真实世界证据,以提高临床诊疗水平。

### 参考文献

- 1 孙鑫,谭婧,唐立,等.重新认识真实世界研究.中国循证医学杂志,2017,17(2):126-130.
- 2 于河,刘建平.定性研究方法及其在医学领域内的应用.循证医学,2008,8(5):292-296,300.

- 3 Reichardt CS, Cook TD. Beyond qualitative versus quantitative methods. Qualitative and quantitative methods in evaluation research. New York: SAGE Publications, 1979.
- 4 Tashakkori A, Creswell JW. The new era of mixed methods. *J Mix Meth Res*, 2007, 1(1): 4.
- 5 Creswell JW. A concise introduction to mixed methods research. New York: SAGE Publications, 2015.
- 6 Creswell JW, Clark V. Designing and conducting mixed methods research 2e. New York: SAGE Publications, 2011.
- 7 Hubbard G, Campbell A, Fisher A, *et al*. Physical activity referral to cardiac rehabilitation, leisure centre or telephone-delivered consultations in post-surgical people with breast cancer: a mixed methods process evaluation. *Pilot Feasibility Stud*, 2018, 4: 108.
- 8 Gilbert A, Francischetto EO, Blazeby J, *et al*. Choice of a patient-reported outcome measure for patients with anal cancer for use in cancer clinical trials and routine clinical practice: a mixed methods approach. *Lancet*, 2015, 385(Suppl 1): S38.
- 9 Bath-Hextall F, Jenkinson C, Kumar A, *et al*. Longitudinal, mixed method study to look at the experiences and knowledge of non melanoma skin cancer from diagnosis to one year. *BMC Dermatol*, 2013, 13: 13.
- 10 Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, *et al*. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA*, 2015, 313(14): 1443-1450.
- 11 Andoh-Adjei FX, van der Wal R, Nsiah-Boateng E, *et al*. Does a provider payment method affect membership retention in a health insurance scheme? a mixed method study of Ghana's capitation payment for primary care. *BMC Health Serv Res*, 2018, 18(1): 52.
- 12 褚红玲, 李楠, 曾琳, 等. 混合方法研究及其在临床研究中的应用. *中华医学杂志*, 2017, 97(12): 950-953.

收稿日期: 2018-08-07 修回日期: 2018-10-24

本文编辑: 熊鹰