

# 真实世界理念下观察性与实验性临床研究协同应用



张晓雨<sup>1</sup>, 陈静<sup>2</sup>, 赵晨<sup>3</sup>, 商洪才<sup>1</sup>

1. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部和北京市重点实验室(北京 100700)

2. 天津中医药大学(天津 300193)

3. 香港浸会大学中医药学院(香港 999077)

**【摘要】** 与传统临床试验相比,真实世界临床研究对所得证据的真实性(现实性)、适用性及时效性提出了更高要求。为满足这一需求,我们提出发挥观察性与实验性临床研究各自优势,将二者协同应用的思路。通过比较观察性与实验性临床研究的特点,提出二者至少可在提供证据、设计实施和数据分析三方面开展协同应用,为决策者提供更及时、高效、稳健和全面的证据。此外,在中医药疗效评价领域,传统以 RCT 为主的实验性研究设计并不完全适用,而与观察性研究的协同或可为中医药临床研究提供一些启示。

**【关键词】** 真实世界; 观察性研究; 实验性研究; 协同; 中医药

## Synergy between observational and experimental studies in the real world

ZHANG Xiaoyu<sup>1</sup>, CHEN Jing<sup>2</sup>, ZHAO Chen<sup>3</sup>, SHANG Hongcai<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, P.R.China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300193, P.R.China

3. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, 999077, P.R.China

Corresponding author: CHEN Jing, Email: cjsyc@126.com; SHANG Hongcai, Email: shanghongcai@foxmail.com

**【Abstract】** Compared with traditional clinical trials, the real world studies set higher requirements for practical, applicable and timely evidence. In this paper, we brought up that creating synergies between observational and experimental studies may meet these requirements. It is discussed in three aspects including providing evidence, research design and execution, data analysis which would facilitate generating efficient and robust evidence in support of decision making. At last, we hope to offer some enlightenment for Traditional Chinese Medicine evaluation methods based on the synergies of the two study types.

**【Key words】** Real world; Observational study; Experimental study; Synergy; Traditional Chinese Medicine

## 1 真实世界研究理念下临床研究的需求

### 1.1 真实世界研究概述

真实世界研究(real world studies/real world research, RWS/RWR)是围绕相关科学问题,对来自真实世界的真实数据,综合运用临床/药物流行病学、生物统计学、循证医学、药物经济学等多学科方法,整合多种数据资源而开展研究,从而获得更符合

临床实际的证据<sup>[1,2]</sup>。它的最早提出主要为应对上市前临床试验所无法回答的临床问题,如上市后药品对不同特征人群的疗效差异、在现实医疗环境下的实际疗效等。随着对真实世界研究的认识加深及研究与决策需求的推动,真实世界研究的应用范围也在进一步扩展和延伸,包括评估患者健康状况、疾病及诊疗过程,评估预后及风险预测,支持医疗政策制定等多个方面。

### 1.2 与传统临床试验比较,真实世界研究的特点与需求

传统临床试验对干预措施、实施环境及研究人群的严格限定限制了结论的外推性与实用性;且

DOI: 10.7507/1672-2531.201710034

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81273935)

通信作者: 陈静, Email: cjsyc@126.com; 商洪才, Email: shanghongcai@foxmail.com

大规模临床试验花费大、耗时长,使得从研究结果到转化应用间有时存在一定滞后性。相比较下,真实世界研究强调在现实医疗环境与生活条件下开展,因此研究结果更加贴近现实。通过综合运用多种方法与数据,评估现实状况下的疾病特征及诊疗特点、不同人群的效果差异及社会经济因素影响等实际问题,为医疗决策提供更多、更及时有效的支持。其与真实世界研究的比较见表1。

由此可见,真实世界研究关注的重点在于评估临床治疗在经济社会等因素影响下的实际效果,并评估治疗措施在不同人群中的适用程度及如何将临床治疗措施加快转化为医疗决策,即对研究证据的真实性(现实性)、适用性和时效性提出了更高要求。那么如何适应这一需求?我们认为发挥观察性与实验性临床研究各自优势,将二者协同应用,将提供一个新的研究思路。

## 2 观察性与实验性临床研究的比较与互补

实验性研究(experimental studies)又称临床试验(clinical trials),是指研究者为避免偏倚对组间比较的影响,选择特定人群给予特定的干预措施,并进行随访及结局评价<sup>[3]</sup>的研究。观察性研究(observational study, OS),又称为调查研究(survey research)、非干预性研究(non-interventional research, NIR),主要表现为客观地观察和收集信息而不参与事件的发生发展过程<sup>[4]</sup>,并根据是否存在比较又可分为描述性研究与分析性研究。

传统上按干预措施是否由研究者决定和分配,来区分观察性与实验性研究。也有学者提出实验性与观察性的根本区别在于是否采用了随机分组方法使组间更有可比性<sup>[5]</sup>。需要指出的是,真实世界研究并不排斥随机对照设计,其同时包括了在真实世界条件下开展的干预性和非干预性研究。二

者有着各自的适用范围、优势及不足,在许多方面可以相互补充,为提高真实世界研究证据的真实性(现实性)、适用性和时效性提供支持。

首先,从证据强度来看,实验性研究,尤其是高质量的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)原始研究及系统评价可以确证因果关系,证据级别最高;但结论外推性有限,并不适用于所有研究问题。观察性研究能够补充RCT所不能获得的信息,但大多只能得出相关性结论。其次,在可行性方面,实验性研究由于伦理、可行性及花费原因,在实施方面相对较难,在很多情况下甚至难以实行;而观察性研究在实施方面更为容易,能对常规医疗环境下的大规模人群进行长期随访,且可以利用既有数据库的数据。最后,在数据分析方面,实验性研究组间可比性好,混杂因素较少,内部真实性高;而观察性研究容易受偏倚和混杂因素影响,且数据完整性与质量控制较难。两者比较见表2。

## 3 如何将二者协同应用

### 3.1 提供证据

观察性与实验性临床研究相互配合,能在临床研究的不同阶段发挥不同作用。在调查阶段发现线索、提出假设;在分析阶段进行因果推断与确证;在结论或成果推广阶段评估应用效果,进行后续评价。

观察性与实验性临床研究互相补充,能充实证据内容。实验性研究能够评估干预效力,观察性研究可提供更为丰富的信息,如治疗模式变化、医疗资源利用情况、新疗法的实际效果、安全性及患者对治疗的依从性等,因此可做到相互补充。

采用观察性与实验性临床研究的结论互相参考,能提高研究效率。有研究显示,二者对同一研

表1 传统临床试验与真实世界研究比较

比较项目	传统临床试验	真实世界研究
研究目的	理想环境下的效力	现实环境下的效果
研究环境	严格控制	真实的医疗环境,限制较少
研究对象	同质性人群,纳入、排除标准严格	多样性人群,纳入、排除标准宽松
干预措施	严格按照试验设计的固定方案	可根据实际情况调整
对照组	阳性、安慰剂或空白平行对照	多采用常规治疗/阳性对照
随访	强化随访监督,提高依从性	通常与临床实际吻合
结局指标	多为症状体征及临床中间指标	多为远期结局或非临床指标
数据来源	专为研究收集,如CRF	来源多样,可基于现有数据库
数据分析	较容易	复杂,混杂因素多
成本	相对多	相对少

表 2 观察性研究与实验性研究比较<sup>[6,7]</sup>

比较项目	实验性研究	观察性研究
应用领域	确证因果关系,多用于病因、疗效及预后、诊断研究	发掘内在联系,多用于病因、疾病分布、罕见事件、疗效及预后、筛检研究等
研究对象	特定的患者人群与研究环境	限制少,可纳入不同诊疗环境下所有接受常规治疗的人群
分组	采用随机化分组	无随机化分组
对照组	阳性、安慰剂或空白平行对照	常规治疗措施,缺乏安慰剂或空白对照
干预措施	标准、固定的干预	实际医疗条件下的自然干预
样本量	相对较小	相对较大
随访	通常不超过 5 年	可进行几十年的长期随访
数据分析	组间可比性好,混杂因素较少	数据量大,质量难以保证,混杂因素多,统计分析要求高
实施	多中心协调及盲法实施难度大	实施较易,省时、省力、省钱
结局评价	关注间接指标较多	关注终点结局指标较多
偏倚与沾染	通过严格设计实施可尽量减少偏倚,集群设计可避免沾染	混杂偏倚较难控制,不存在沾染
伦理	随机对照干预可能存在伦理问题	不采取主动干预,涉及伦理问题较少
结论适用性	较局限	外推性较好

究问题在多数情况下能够得出一致性结论<sup>[8]</sup>,故综合二者结论,会增加证据的可靠性。当出现不一致结论时,通过分析差异性结论产生的原因,如存在选择性偏倚、异质性较大、统计效力不足、随访时间不同等,可为进一步深入研究提供方向与依据。Murad 等<sup>[9]</sup>指出由研究设计类型决定证据强度的证据金字塔已发生变化,不同类型研究证据重要性间的界限逐渐模糊,呈波浪式改变。故二者协同应用可以提供更加高效与稳健的证据,减少单纯实验性研究结果所带来的与真实世界的偏离。

### 3.2 设计实施

在设计实施阶段将二者的设计元素合理结合,有助于提高研究的论证强度、成本-效益,更重要的是可提高证据的时效性,加快成果转化<sup>[10]</sup>。这里提供两种具有启发意义的设计方案。

**3.2.1 基于队列的多重 RCT 设计<sup>[11]</sup>** 该设计将 RCT 与队列研究相结合,其最初设计目的是解决传统 RCT 患者招募难、比较多种干预难,同时为减少伦理问题及患者偏好的问题。

方案设计: 从与研究问题相关的大规模观察性队列中招募患者,原始队列中所有患者均行定期随访。确定符合条件的患者进入 RCT 研究 A (纳入人群为 NA)。其中随机抽取一定数量的患者(抽取人群为 nA),经知情同意后给予干预;剩下的患者(NA-nA)则不予干预,继续真实世界环境中的常规治疗。最后比较 A 研究中干预措施与常规治疗的效果。同样的步骤也可在 B 研究中实现。由于 B 研究与 A 研究人群的同质性较好,便于间接比较两种甚至多种干预措施。但该研究设计的缺点则是不能采用安慰剂作为对照措施,不适用于急性

病的研究及结局指标收集、测量较难者,且患者对干预治疗需有较高的接受度。试验设计方案见图 1。

由于该方案是从前期队列研究中纳入患者,使得试验设计从发现临床问题到评价相应干预措施效果实现了无缝衔接,极大提高了研究效率,且对验证观察性研究所提出的临床问题更具说服力,可作为真实世界临床实践下开展疗效比较研究的方案设计之一。

**3.2.2 改良 Zelen's 设计<sup>[12]</sup>** 与前一种研究设计相似,该设计也是基于大型队列研究。首先从队列研究人群中招募符合条件的受试者,询问是否同意接受观察,同意者纳入研究并随机分为干预组与非干预组。非干预组只进行观察随访,而干预组需再获得干预治疗的知情同意。方案设计见图 2。

该方案可提高患者招募效率,适用于行为干预或相对安全、接受度高的干预方式在慢性疾病中的作用。对照组不知晓其他治疗方法的存在,可避免患者因心理落差影响研究结果的评价。数据分析时采用意向性分析(ITT)方法,但如交叉效应过大会对治疗效果的评价产生“稀释”作用。随机分组前后有两次知情同意环节,模拟真实世界下“以患者为中心”的知情同意过程,提高了研究的可操作性。

无论观察性还是实验性研究,更多地是人为划分的研究设计类型,笔者认为应有所区别但又不可过于拘泥于这种划分。通过对两种研究设计类型的基本设计元素进行深入分析(如实验性研究更强调随机、盲法、内部一致性;观察性研究重视现实环境中多样的疾病、人群、治疗及结局等),可创建出更符合特定研究目的、利于操作的设计方案,更

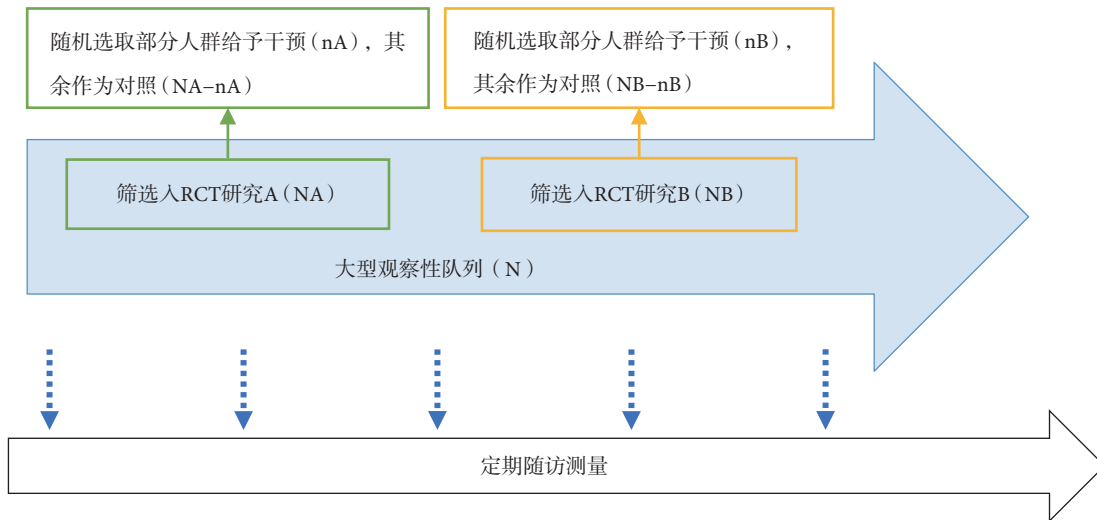


图 1 基于队列的多重随机对照试验设计示意图

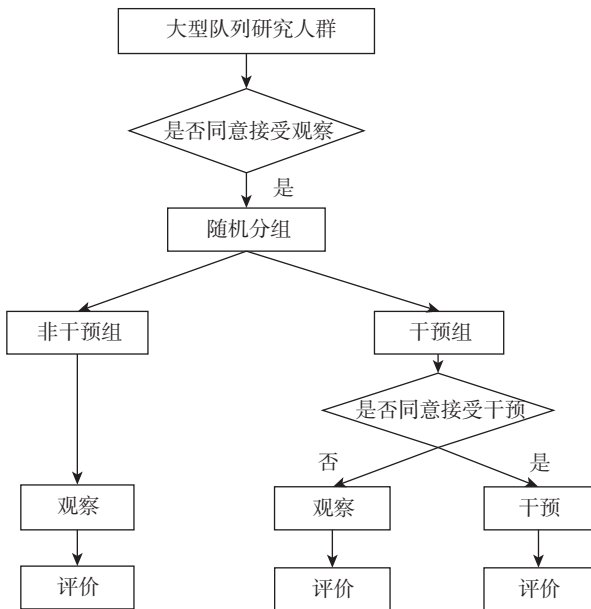


图 2 改良 Zelen's 设计示意图

好地协助临床决策者进行证据收集、评价与利用，适应更多样的医疗卫生决策需求。

### 3.3 数据分析

在数据分析方面，随着观察性与实验性临床研究数据量增加，有学者指出将随机与观察性研究数据进行联合分析，较单独分析可以提供更多及时、全面的信息<sup>[13]</sup>。但该领域的的数据风险方法尚处于初步探索阶段甚至有些存在争议，目前主要存在两类方式。

**3.3.1 研究效应的线性合并** 根据偏倚潜在相关变量（如设计元素、质量评分）调整模型均值以确定特定效应量大小。最多见的是直接将 RCT 与观察性研究的效应量利用固定效应模型/随机效应模型

进行合并。也有学者提出应只纳入高质量研究文献，如一篇 Meta 分析评价血管内超声介导的药物涂层支架植入术，最终纳入了 3 篇 RCT 与 9 篇高质量观察性研究文献，应用固定与随机效应模型合并分析主要不良心脏事件发生率<sup>[14]</sup>。另一种做法则是不剔除低质量文献，而是根据研究质量的不同赋予其不同权重。

**3.3.2 根据偏倚产生机制构建模型** 与传统 Meta 分析只简单得出平均效应量不同，根据实验性与观察性临床研究的偏倚产生机制构建广义偏倚模型显得更为合理，主要思路为合并效应量时充分考虑两种研究设计类型与研究对象的差异。如美国审计署 (US General Accounting Office, GAO) 提出应用交叉设计合成 (cross design synthesis, CDS) 方法，评价与调整影响 RCT 外部效应及观察性研究内部效应的偏倚，并将调整后结果合并<sup>[15, 16]</sup>。例如应用倾向性评分法<sup>[17]</sup>，对抗逆转录病毒疗法治疗艾滋病的 RCT 数据进行再加权处理，与疾病控制与预防中心 (centers for disease control and prevention, CDC) 数据库中感染人类免疫缺陷病毒的美国人口年龄、性别、民族信息相匹配，以评价临床试验结果是否能外推到指定目标人群。

探讨如何从数据分析方面，发挥不同研究类型的优势，弥补相互间的不足，具有一定的借鉴意义。

## 4 对中医临床研究的启示

目前，临床研究发展方向有一部分越来越接近真实世界的需求与趋势。我们认为，中医药的起源就是不断从临床实践出发，又以临床应用为目的，故这种向真实世界的回归符合中医药临床研究思

路。实验性研究与观察性研究的结合可能更适用于中医药的疗效评价。

#### 4.1 中成药研发与评价

与西药化学药物从实验室研发开始不同,中成药组方主要从临床实践而来。经过医师长期病例积累与临床体悟,形成经验用方,在临床疗效基础上进一步开发为中成药。因此,明确该经验方的临床疗效、组方规律及适应症成为首要问题。多年疗效评价临床研究发现,采用RCT评价具有加减变化的复方汤剂疗效的适用性有限,而非随机疗效观察性研究及病例系列提供的丰富的关联性依据不可或缺,在前期研究中需要重视规范的观察性研究与实验性研究证据的综合,以及在药品生命周期的不同阶段,合理应用两种方法,提供及时、高效、稳健、全面的证据。

#### 4.2 中医预防康复

行为、生活方式等干预的短期效果可以通过RCT评价,但对于长期获益的时间进程变化、剂量效应关系以及与合作的交互作用则难以评估。在这些方面更需要观察性研究数据的支持。如何将二者结合应用以更好展现中医药养生预防优势值得深入研究。

#### 4.3 对个体患者的整体评价

以人为评价主体,较以干预措施为评价主体的研究模式更有利于全面评价中医辨证论治的个体化特点<sup>[18]</sup>。通过对患者个体进行长时程追踪随访,对治疗情况、病情变化、证候演变及远期预后进行整体动态评价,利用临床研究数据积累与归纳补充个人经验积累,发掘临床实践中的诊疗规律,有望为中医诊疗水平的进一步提高提供新的动力。

#### 参考文献

- 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.
- 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(23): 2293-2297.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. Clinical epidemiology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 134.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. Clinical epidemiology: the essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 62.
- 唐金陵,杨祖耀.观察与实验效力与效果.中华流行病学杂志,2014,35(3):221-227.
- Scott IA, Attia J. Cautionary tales in the interpretation of observational studies of effects of clinical interventions. Intern Med J, 2017, 47(2): 144-157.
- 李立明.流行病学(第3版).北京:人民卫生出版社,2015:113-115.
- Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (4): MR000034.
- Murad MH, Asi N, Alsawas M, et al. New evidence pyramid. Evid Based Med, 2016, 21(4): 125-127.
- Newman AB, Avilés-Santa ML, Anderson G, et al. Embedding clinical interventions into observational studies. Contemp Clin Trials, 2016, 46: 100-105.
- Relton C, Torgerson D, O'Cathain A, et al. Rethinking pragmatic randomised controlled trials: introducing the "cohort multiple randomised controlled trial" design. BMJ, 2010, 340: c1066.
- Campbell R, Peters T, Grant C, et al. Adapting the randomized consent (Zelen) design for trials of behavioural interventions for chronic disease: feasibility study. J Health Serv Res Policy, 2005, 10(4): 220-225.
- Kaizar EE. Incorporating both randomized and observational data into a single analysis. Ann Rev Stat Appl, 2015, 2(1): 49-72.
- Klersy C, Ferlini M, Raisaro A, et al. Use of IVUS guided coronary stenting with drug eluting stent: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials and high quality observational studies. Int J Cardiol, 2013, 170(1): 54-63.
- US GAO. Cross design synthesis: a new strategy for medical effectiveness research. Washington, DC: GAO, 1992: PEMD-92-18. Available at: www.gao.gov/assets/160/151472.pdf.
- Verde PE, Ohmann C. Combining randomized and non-randomized evidence in clinical research: a review of methods and applications. Res Synth Methods, 2015, 6(1): 45-62.
- Cole SR, Stuart EA. Generalizing evidence from randomized clinical trials to target populations: the ACTG 320 trial. Am J Epidemiol, 2010, 172(1): 107-115.
- Zhao C, Liu Z, Lin J, et al. Standardizing individualized efficacy evaluation to optimize evidence-using pattern in traditional Chinese medicine-preliminarily establishing traditional Chinese medicine evidence-based case reporting system. World J Tradit Chin Med, 2016, 2(4): 49-54.

收稿日期: 2017-10-14 修回日期: 2018-02-27  
本文编辑: 熊鹰