

药物流行病学研究的方案制定清单及案例解读

曹卉娟^{1,2} 金雪晶^{1,2} 吴嘉瑞³

(北京中医药大学 1. 循证医学中心; 2. 国际循证中医药研究院; 3. 中药学院 北京 100029)

摘要 2019年中国药学会发布了《中国药物流行病学研究方法学指南》,旨在协助研究者设计、实施并评估药物流行病学的研究。其中研究方案的制定是保障研究“代表性”“真实性”“可比性”的重要前提,研究者需遵循相关领域的方法学指南、参考方案制定清单来进行设计和报告。本文首先对药物流行病学研究方案的内容逐条进行解析,并提出设计过程中的关键点;继而以两篇已发表的研究方案为例,分别提出试验性研究设计与观察性研究设计在药物流行病学领域开展研究时方案设计的要点;最后强调方案注册的重要性,以及方案撰写与发表的要求。期望本文能为未来该领域研究方案制定的合理性与严谨性提供方法学参考。

关键词 药物流行病学; 研究方案; 报告清单; 案例解读

中图分类号: R181.3⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-0698(2021)10-0647-05

DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.001

Formulation and Examples of Pharmacoepidemiological Study Protocol

Cao Huijuan^{1,2}, Jin Xuejing^{1,2}, Wu Jiarui³

1. Centre for Evidence-Based Chinese Medicine, 2. Institute for Excellence in Evidence-Based Chinese Medicine, 3. School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

ABSTRACT In 2019, the Chinese Pharmaceutical Association issued the *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology*, which aims to assist researchers in designing, implementing and evaluating pharmacoepidemiological studies. Among them, the formulation of study protocol is an important premise to ensure the “representative” “authenticity” “comparability” of the research. Researchers need to follow the methodological guidelines and the recognized checklist to design and report the study protocol. We explain the content of the pharmacoepidemiology research protocol item by item in this article, and put forward the key points in the design process; then, taking two published literature as examples to show the contents of protocols when carrying out the pharmacoepidemiology study with the experimental design and the observational design; also, we emphasize the importance of the protocol registration, as well as the reporting standard. It is expected that this paper can provide methodological suggestions for future researchers to improve the rationality and rigor of pharmacoepidemiology studies.

KEY WORDS Pharmacoepidemiology; Protocol; Checklist; Examples

药物流行病学研究为医疗产品的干预效果提供了有价值的信息,可以用于评价医疗体系、干预措施及健康相关的行为,主要应用在药品的获益与风险评估等方面。国际药物流行病学学会(International Society of Pharmacoepidemiology, ISPE)在1996年就起草了药物流行病学规范指南(*Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices*, GPP)^[1],旨在协助研究者设计、实施并评估药物流行病学的研究。2004年^[2]、2008年^[3]和2015年^[4] ISPE先后3次更新了GPP指南,在第一版的基础上拓宽了其应用范

围,并且强调了研究方案的注册、药物经济学和不良事件的报告、以及研究的风险管理。欧洲药物流行病学和药物警戒中心网络(The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, ENCePP)也发布了药物流行病学方法标准指南(*Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology*)^[5]。近年来,也有指南专门针对药物流行病学研究流程中的某个具体步骤,如数据库的选择和检索^[6]、电子病例数据的获取^[7]、不良事件报告的发表^[8]、以及研究质量的评价^[9,10]等。

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81673829);中国民族医药学会立项项目(编号:2020MZ298-110101)

通信作者:吴嘉瑞 Tel:(010)64287506 E-mail:exogamy@163.com

国内的研究者一直以来都参考遵循 GPP 指南来开展药物流行病学研究^[11,12],2019 年中国药学会药物流行病学专业委员会牵头起草了第一部符合我国医疗卫生实践和国情的《中国药物流行病学研究方法学指南》(以下简称“中国指南”)^[13]。本文就中国指南中对研究方案制定的方法作深入的解析和案例分析,为研究者设计药物流行病学研究提供方法参考。

1 药物流行病学研究的方案制定清单

1.1 内容

方案是在研究的方向确定后,研究者将研究目的、研究意义、研究方法、工作计划等付诸于文字的研究文件。制定方案的原则一方面是明确研究目的、保证方案的可行性,另一方面在注重研究“代表性”“真实性”“可比性”的同时,确保方案的主体和核心部分具有一定的稳定性。针对药物流行病学研究,ENCePP 发表了研究方案的清单(清单全文可在以下网址直接获取:http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/checkListProtocols.shtml)引导研究人员在设计和编写研究方案时要考虑重要的流行病学要素。中国指南参考该清单制定,列出了包括以下十一项内容的方案组成部分。

1.1.1 研究名称、版本号、注册号(如有) 研究名称要能够反映研究问题,准确表达研究的关注点。一般名称中会包含研究问题中的关键要素,比如研究对象(Population, P)、干预措施(Intervention, I)、对照措施(Comparison, C)和结局指标(Outcome, O),简称 PICO,或者将干预措施改成暴露因素(Exposure, E),简称 PECO。

1.1.2 主要研究者、协作研究者和研究发起者的基本信息及主要合作机构和其他相关研究单位的清单 除应体现主要研究人员和团队,还要体现研究资助方的信息,说明有无相关利益冲突。

1.1.3 研究方案摘要 摘要是对研究方案中除了经费预算以外各项内容的概括介绍。摘要一般为 250~500 字,文字应便于理解,避免使用过多晦涩的专业词汇。

1.1.4 研究任务、阶段和时间表 分阶段规划研究的实施进度,说明研究方案每一阶段的具体时间安排。

1.1.5 研究问题、目的和原理 研究问题即研究的假设,是研究所需回答的核心问题,也是为什么要开展这项研究的根本目的。方案中的其他部分都应该

围绕研究目的进行组织。一项研究通常只有一个研究目的,但可以下设几个具体的研究目标。如果有多个研究目标时,几个目标应该是从不同角度回答研究问题。研究原理则是解释了具体的目标如何进一步实现研究目的、回答研究问题。

1.1.6 研究背景 这一项对应着 GPP 中的“文献综述”,即概览既往的研究情况说明这一研究问题现有的局限性和需求,从而论证研究的重要性和必要性,即立项依据。

1.1.7 研究方法 方案的主体内容,包括研究设计、研究对象人群、确定暴露和结局的数据来源、协变量、样本量、数据分析方法等,也是中国指南中具体展开解释的一部分内容。总体而言,要求研究方法能够解决研究问题,达到研究目的;并且在研究期限和现有的经费、人员和设备的条件下,研究方法是可行的。

1.1.8 受试者保护计划 说明研究的受试者在研究中可能面临的风险,以及研究者将如何采取措施对受试者的信息保密。说明研究在哪些(涉及伦理问题)情况下会被终止。此内容应由伦理委员会审核通过。

1.1.9 结果发布计划 此处既包括在未来研究报告的统计分析结果解释上的合理性和客观性,也包括对有科学意义或公共卫生意义的研究结果义务发布责任。发布研究结果的同时,要求说明研究的资助及研究者的利益相关冲突声明。

1.1.10 参考文献 在方案中涉及的立项依据、研究背景、既往研究方法/标准等均需提供参考文献。引用的文献必须与本研究问题密切相关,尽量引用有学术影响力、代表前沿观点的文献。

1.1.11 方案修正时间和理由 原则上方案一旦确定(比如注册或发表后)则不允许变更,如果在研究开始后对方案的主体(研究对象、样本量或方法)有任何变更,应提供书面证明文件并予以充分的说明。

1.2 关键点

1.2.1 选择合理的研究设计 针对不同研究目的,药物流行病学相关研究可能涉及到药物的有效性、安全性,以及卫生经济学评价等多个领域,其可选用的研究设计也有病例对照研究、巢式病例对照研究、队列研究、试验研究、交叉设计、正交设计等多种选择。见表 1。故而,根据研究的目的合理选择研究设计类型是研究方案的首要关键步骤。

1.2.2 暴露与结局的设定 药物流行病学研究侧重点是提高药物的风险和获益的平衡。因此,对于

表 1 不同研究目的适用的研究设计类型

分类	设计方案
病因研究	随机对照试验、前瞻性队列研究、病例对照研究
临床疗效评估	随机对照试验、自身前后对照研究、交叉研究
诊断试验评估	横断面研究[与标准诊断(金指标)相对照]
预后和自然病程评估	队列研究
疾病在人群中的分布	横断面研究
特殊病例描述和介绍	病例报告、病例系列研究

药物的安全性评价是此类型研究的常见结局,在研究中往往涉及暴露及其可能的风险因素。暴露数据主要来源于 4 个数据源:处方数据(如初级护理数据)、配药数据(如门诊药房数据库)、药物支付数据(即索赔数据)和调查中收集的数据。对于暴露的定义和测量是药物流行病学研究设计的一个关键点,在真实诊疗环境中,开具的处方药物不一定被实际服用,研究者也无法判断患者是否有能力提供准确的摄入量(尤其是儿童患者)。故而,研究者应考虑从数据源获得的关于暴露时间的详细程度,获取包括处方量、配药量或摄入量以及剂量说明的完整信息,并与临床医生讨论可能有助于定义和测量暴露及其程度的各种可能的情况。

病例与结局的定义也是药物流行病学研究设计的关键。疾病的诊断标准首先是明确的,但也要考虑病例来源的数据库(如医院 HIS 系统等)是否能明确锁定所定义的疾病。对于结局的识别也应定义检索标准,并提供代码列表和任何使用的算法。代码列表的生成需要编码系统和疾病领域的专业知识,所以研究人员应咨询熟悉研究领域内编码的临床医生。一些常用数据库中使用的编码系统会定期更新,因此未来研究中的可持续性问题的也应在方案中体现。

1.2.3 协变量的评估 由于药物流行病学研究大多应用观察性研究的设计,控制混杂偏倚是提高研究质量时非常重要的问题。以倾向性评分为例,不管是匹配法还是校正法,其核心目的是使协变量的组间分布没有差异,从而削弱混杂因素的影响。因此,对协变量的正确定义、准确评估和指标数据的真实获取就至关重要,研究者要从患者特征和其他可能成为的混杂因素的变量中定义关键协变量,这可能需要使用所有可用数据进行评估。

2 药物流行病学研究方案的案例解读

2.1 疗效评价的案例解读

疗效评价的最优设计是经典的随机对照试验。以 2020 年一篇发表在 *Trials* 杂志的名为《High-dose

N-acetylcysteine for long-term, regular treatment of early-stage chronic obstructive pulmonary disease (GOLD I-II): study protocol for a multicenter, double blinded, parallel-group, randomized controlled trial in China》(长期大剂量 *N*-乙酰半胱氨酸常规治疗早期慢性阻塞性肺疾病:中国多中心、平行双盲、随机对照试验的研究方案)^[14]为例。该方案于 2017 年 9 月在中国临床试验注册系统(ChiCTR180117012604)注册,注册方案设计的各细节与发表方案完全一致。该方案非常详尽地描述了试验过程中的方法和流程,值得研究者学习和借鉴。

方案一开始,研究者给出了充分的立项依据,从疾病的主要表现和负担、疾病进展的机制和干预起效的可能推测、在疾病早期干预的意义和前期研究的基础、所选药物的作用靶点及前期研究的基础,以及目前研究的局限和空白几个方面循序渐进地提出了本项研究的假设和意义。继而,方案的主体内容是研究的方法,包括研究设计(随机方案的生成与隐匿、盲法的应用、安慰剂的制备、揭盲的条件等)、研究对象的招募与筛选(招募来源、诊断标准、纳入排除标准)、干预措施(试验组的用药安排、对照组的安排、合并用药的限定、疗程及随访)、结局指标测量(主次要结局指标的测量方法及时点)、统计分析方法(包括样本量估算方法)、以及其他需要说明问题(伦理及知情同意、招募方法、质量控制策略、结果传播途径等)的细节。研究同时给出了流程图及各观测指标测量时点的示意图,对研究时点进行了更为细致地描述。

2.2 安全性评价的案例解读

第 2 个例子是关于危险因素的研究,2019 年发表在 *BMJ Open* 杂志上,题目是《Cardiovascular, antidepressant and immunosuppressive drug use in relation to risk of cutaneous melanoma: a protocol for a prospective case-control study》(心血管、抗抑郁和免疫抑制药物的使用与皮肤黑色素瘤风险的关系:一项病例对照研究的方案)^[15]。与前面的试验不同,这项研究并未提供方案注册的信息,可能跟非试验研究的方案注册还未强制普及有关系,但是方案中给出了伦理审查的批号和相关信息。

该文一半篇幅都在进行立论依据的阐述。首先从皮肤黑色素瘤的流行病学特征、逐年上升的患病率及病死率,以及预防的重要性几个方面提出研究的合理性,并说明了既往对该病可能的危险因素的研究结果。其次说明了既往的研究局限,包括药物

不良反应与监测的局限、药物致癌的可能机制、现有的证据概况及存在问题。最后,研究者对研究中涉及的3种药物逐一进行了分析,说明了既往的研究基础和药物致癌可能的机制,从而提出了本研究的假设和研究目的。

由于本研究设计是一个观察性研究,研究者在本研究方法部分对于暴露与结局的定义和测量做出了具体而充分的描述。首先,研究数据来自3个注册库,如何查找相应的数据、提取哪些资料是研究者首先予以说明的。其次,研究中的病例组是确诊为黑色素瘤的患者,诊断标准、纳入标准、疾病亚型的定义都有充分的交待;而对照组采用的匹配如何做?匹配的比例如何确定也是在报告中明确规定的。针对暴露的定义,研究者考虑衡量药物的使用时间、使用量以及使用时点三方面综合分析来确定暴露程度,同时也考虑了疾病发生的潜伏期等可能的混杂因素,在统计分析阶段设计了亚组分析、敏感性分析及协变量的测量来减少混杂偏倚的影响。此外,研究者还分析了该研究的优势和局限性,说明了研究数据来自登记注册库、未对受试对象进行知情同意的原因。

3 药物流行病学研究方案的撰写与发表

3.1 方案的撰写

研究方案的撰写规范一般可参考的是临床试验方案的规范指南(Standard Protocol Items: Recommendation for Interventional Trials, SPIRIT)^[16]。该规范提供了33项临床试验报告中应该包含的条目,基本上现阶段发表的临床随机对照试验的方案都是参考该规范来进行报告的。

针对药物流行病学研究,ENCePP也制定了方案报告的清单,共包含15个领域共计66个条目,可供方案报告参考。与SPIRIT相比,ENCePP强调了研究的时间节点、偏倚的风险和控制、数据来源的分析,同时细化了研究假设和研究问题的提出、研究人群的设置、以及暴露与结局的定义和测量,更适合于以观察性研究为主的药物流行病学研究的方案报告。

3.2 方案的注册与发表

众所周知,一种新药或干预措施的临床试验的起始阶段,需要在公共数据库上公开其所有设计信息,并跟踪已注册试验的结果,使临床试验的设计和实施透明化,让所有人都可以通过网络免费查询和评价注册的临床试验。可以进行试验方案注册的平台主要包括中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn/>)、美国国立注册资料库(<http://www.clinicaltrials.gov>)、英国当前对照试验注册库(<http://www.controlled-trials.com>)、澳大利亚临床试验注册库(<http://www.anzctr.org.au/>)等,注册时需

提供项目资助编号、伦理审查批件及编号、试验方案、统计分析方案及人员和时间的安排。需要注意的是,因为注册后该方案将获得全球唯一的试验编号、方案的全文也是可以公开获取查看的,因此一旦注册方案的细节不宜修改,研究者在注册前一定要完成方案的论证及定稿。

研究方案也可以发表,投稿的研究方案必须提供SPIRIT或者ENCePP的清单以说明进行了自我查证其报告是否符合规范要求。同时,发表的方案也需要经过伦理审查和注册,必要时还应提供包括资料提取表、病例报告表、调查表等在内的实施研究过程中的相关文件。目前,常见的可以发表方案的期刊包括*BMJ Open*、*Trials*、*BMC*旗下的一些子刊等。

参 考 文 献

- 1 Austin MA, Ordovas JM, Eckfeldt JH, et al. Guidelines of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on blood drawing, processing, and storage for genetic studies[J]. *Am J Epidemiol*,1996, 144: 437-441
- 2 Epstein M. International Society of Pharmacoepidemiology. Guideline for good pharmacoepidemiology practice (GPP) [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*,2005,14(8): 589-595
- 3 International Society of Pharmacoepidemiology. Guideline for good pharmacoepidemiology practice (GPP) [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*,2008,17: 200-208
- 4 Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guideline for good pharmacoepidemiology practice (GPP) [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*,2016,25(1): 2-10
- 5 The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 9). EMA/95098/2010[EB/OL]. (2021-07) [2021-09-13] http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml
- 6 Hall GC, Sauer B, Bourke A, et al. Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*,2012,21: 1-10
- 7 Rorie DA, Flynn RWV, Grieve K, et al. Electronic case report forms and electronic data capture within clinical trials and pharmacoepidemiology [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2017, 83: 1880-1895

(下转第 678 页)

8 Sun Y, Du F, Gao M, et al. Anlotinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2018, 28(11): 1455-1461

9 Zhou A, Bai Y, Song Y, et al. Anlotinib versus sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma: A randomized phase II clinical trial[J]. *Oncologist*, 2019, 24(8): e702-e708

10 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 2011

11 National Cancer Institute. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. 0 [EB/OL]. (2017-11-27)[2018-04-19] https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/

12 Han B, Li K, Zhao Y, et al. Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small cell lung cancer: A multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302)[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(5): 654-661

13 Zhou A, Bai Y, Song Y, et al. Anlotinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) with a previous anti-VEGFR TKI: Preliminary results from a multicenter, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15_Suppl): e16082

14 Chi Y, Yao Y, Wang S, et al. Anlotinib for metastasis soft tissue sarcoma: A randomized, double-blind, placebo-controlled and multicentered clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_Suppl): 11503

15 Han B, Li K, Wang Q, et al. Efficacy and safety of third-line treatment with anlotinib in patients with refractory advanced nonsmall-cell lung cancer (ALTER-0303): A ran-

domised, doubleblind, placebo-controlled phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(1_Suppl): 53

16 Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(8): 465-477

17 Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, et al. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(11): 85

18 Rizzoni D, Paini A, Salvetti M, et al. Inhibitors of angiogenesis and blood pressure[J]. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2013, 7(3): 244-247

19 Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, et al. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: Evolving role of endothelin-1[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(3): 444-454

20 Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, et al. Hypertension during vascular endothelial growth factor inhibition: Focus on nitric oxide, endothelin-1, and oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1): 135-145

21 Sun Y, Niu W, Du F, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 105

22 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识(2020版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(10): 807-816
(2021-05-27 收稿 2021-08-20 修回)

~~~~~  
(上接第 650 页)

8 Kelly WN, Arellano FM, Barnes J, et al. Guidelines for submitting adverse event reports for publication[J]. *Drug Safety*, 2007, 30(5): 367-373

9 Dreyr NA, Schneeweiss S, Mcneil BJ, et al. GRACE principles: recognizing high-quality observational studies for comparative effectiveness[J]. *Am J Manag Care*, 2010, 16(6): 467-471

10 Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the joint ISPOR-ISPE special task force on real-world evidence in health care decision making[J]. *Value Health*, 2017, 20: 1003-1008

11 顾倩. 国际《优良药物流行病学规范(GPP)指南》介绍[J]. *中成药*, 2010, 32(6): 1039-1043

12 丁呈怡, 蔡婷, 詹思延. 新版《规范药物流行病学研究指南》解读[J]. *药物流行病学杂志*. 2016, 25(5): 265-269

13 中国药学会药物流行病学专业委员会. 中国药物流行病学研究方法学指南[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(10): 695-700

14 Tian H, Zhou Y, Tang L, et al. High-dose N-acetylcysteine for long-term, regular treatment of early-stage chronic obstructive pulmonary disease (GOLD I-II): study protocol for a multicenter, double-blinded, parallel-group, randomized controlled trial in China[J]. *Trials*, 2020, 21(2020): 780

15 Berge LAM, Andreassen BK, Stenehjem JS, et al. Cardiovascular, antidepressant and immunosuppressive drug use in relation to risk of cutaneous melanoma: a protocol for a prospective case-control study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9: e025246

16 Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials[J]. *BMJ*, 2013, 346: e7586  
(2020-12-17 收稿 2021-02-04 修回)