

基于真实世界的临床研究方法研究中药注射剂的安全性

招远祺^{1,2}, 冯婧³, 招敏娟⁴, 谢雁鸣⁵, 蔡业峰¹, 王永炎⁵

1. 广东省中医院, 广东 广州 510120
2. 中国中医科学院博士后流动站, 北京 100700
3. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405
4. 佛山市南海区罗村医院, 广东 佛山 528226
5. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

[摘要] 中医药因具有疗效好、不良反应相对少的特点, 被广泛应用于治疗急慢性疾病。中药注射剂作为中药制剂之一, 因其吸收快、生物利用度高的特点, 其有效性在临床中获得肯定。其不良事件/反应时有报道, 加上化学成分复杂、化学活性不稳定、运用不规范等原因, 其安全性受到关注。上市后安全性再评价作为评价中药安全性的重要方式, 其研究方法众多。本研究以基于真实世界的临床研究方法, 研究灯盏细辛注射液上市后的安全性为例, 对实施前及实施过程中的关键问题进行归纳梳理, 以期开展中药注射剂上市后的安全性再评价提供方法学上的经验与借鉴。

[关键词] 灯盏细辛注射液; 真实世界研究; 实施与管理; 不良事件反应; 上市后再评价

[中图分类号] R283 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 09-0160-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.09.071

Researches on Safety of Chinese Medicine Injection by Clinical Research Method Based on Real World

ZHAO Yuanqi, FENG Jing, ZHAO Minjuan, XIE Yanming, CAI Yefeng, WANG Yongyan

Abstract: The Chinese medicine (CM) is widely used in treating acute and chronic diseases due to its characteristics of good clinical effect and relative few adverse response. As one of CM preparations, validity of CM injection gets praise in clinical practice due to its characteristics of fast absorption and high bioavailability. Its adverse events/responses are reported sometimes, with addition of other reasons such as complex chemical component, unstable chemical activity, and nonstandard application. Safety of CM has received attentions. As an important method of evaluating safety of CM, there are many methods to study reevaluation post marketing. Taking study on safety of Herba Erigerontis injection post marketing of real world clinical study method as example, this study summed up the key problem before implementation and during implementation, so as to provide methodology experience and reference for safety reevaluation of CM injection post marketing.

Keywords: Herba Erigerontis injection; Real world research; Implementation and management; Adverse events response; Reevaluation post marketing

中药作为我国传统医学最重要的部分之一, 广泛用于各类疾病的预防与治疗, 具有疗效好、不良反应相对少等特点。随着时代发展, 应用人群多、病种覆盖广, 有关中药的不良事件/反应报道也随之上升, 特别是中药注射剂, 其不良反应发生率为中药制剂之首^[1]。国家有关部门和专家为了切实保障患者

用药安全, 减少不良事件/反应造成的危害, 呼吁对中药尤其是中药注射剂开展深入研究与再评价^[2]。由于中药注射剂的说明书适应症方面包含病种、证候, 因此在“同病异治”的学术思想指导下, 中药注射剂常常被临床医生广泛应用, 对于这种在常规医疗条件下, 相对于“理想世界”而言, 医务人员以患

[收稿日期] 2016-03-12

[基金项目] 科技部科技重大专项项目 (2009ZX09502.030); 中国博士后科学基金资助项目 (2013M530858)

[作者简介] 招远祺 (1978-), 男, 医学博士, 主任中医师, 研究方向: 中医脑病基础与临床。

[通讯作者] 谢雁鸣, E-mail: zhinanb2012@yahoo.com.cn; 蔡业峰, E-mail: caiyefeng@126.com。

者为核心,充分发挥自己的主观能动性,运用日常医疗实践过程产生的信息进行科学研究,正是“真实世界”研究的核心和优势所在。

灯盏细辛注射液常联合多种药物广泛应用于临床治疗缺血性卒中及冠心病等疾病,其不良事件/反应主要来自文献个案报道或者部分临床研究,目前对于其联合用药的安全性仍缺乏大样本的真实世界研究,2012年2月中国中医科学院中医临床基础医学研究所启动了“中药注射剂临床安全性监测注册登记研究”^[1],灯盏细辛注射液作为研究品种之一,该研究采用大样本、多中心、注册登记研究方式,以获得灯盏细辛注射液在“真实世界”中不良事件/反应发生率^[4]。该研究已于2012年7月底召开了课题启动会,并于2012年8月1日开始纳入病例,在本课题的实施过程中,课题组对中药注射剂(以灯盏细辛注射液为例)上市后真实世界研究,进行了探索,现将研究方法与实施过程中的体会报道如下。

1 研究目的

本研究旨在通过使用宽泛的纳入标准和较少的排除标准,来获得一组无选择偏倚或较少选择偏倚的受试者的真实世界研究数据,捕捉偶发或者罕见的、迟发的、超剂量的、长期用药、联合用药等情况下发生的不良事件/反应及年龄、性别、基础疾病、给药方式、过敏体质等相关影响因素,分析其不良反应的发生率、表现形式、影响因素,研究其安全性。

2 研究设计与实施

2.1 研究设计 本研究采用前瞻性、多中心、大样本、注册登记式医院集中监测方式,在真实世界中进行大样本的灯盏细辛注射液的安全性监测,按照对真实世界不干预的观察性研究原则^[5],根据自然病案,监测以医院或病房科室为单位,监测对象为2013年8月1日入住研究单位并在住院期间使用灯盏细辛注射液的患者。灯盏细辛注射液上市后临床安全性监测研究,由全国18家医院共同参与,广东省中医院为本研究的牵头单位。大型临床研究项目的组织与实施是一个庞大的系统工程,中国中医科学院中医临床基础医学研究所谢雁鸣教授团队在真实世界研究中开展了许多有益的实验^[6],具有丰富的经验,谢雁鸣教授团队对整个研究项目进行了顶层设计,除外方案的制定,还建立了相关的网络录入平台,以便于数据及时录入和存储,规范数据管理。

2.2 研究实施的过程与步骤

2.2.1 进行临床试验注册 国际医学杂志编辑委员宣布,任何临床干预研究在启动前应在官方网站登记该研究的主要方案^[7-8]。本研究已在美国临床试验注册网站(www.clinicaltrials.gov)进行了注册(编号:NCT01612585)。此举可增加本临床试验的透明度,保证本临床试验结果真实性、完整性和科学性。

2.2.2 招募参研单位 广东省中医院中医内科脑病重点学科是国家中医药管理局建设单位,同时是国家中医药管理局中风

病重点实验室及中华中医药学会脑病分会主任委员挂靠单位,既往有丰富的临床大型临床研究主持经验,作为本次研究的牵头单位,以中华中医药学会脑病分会为依托进行参研单位招募。着重对参研单位的资质及既往合作研究经历进行考量,将医院是否具备 HIS 及实验室信息系统(Laboratory Information System, LIS)作为必要的硬件条件,召开招募会议,选择具有研究资质及合作意向的单位作为参研单位,本次研究最后共遴选出18家医院进行合作研究。

2.2.3 选择合适的合同研究组织 合同研究组织(Contract Research Organization, CRO),是指一种学术性或商业性的科学机构,申办者可委托其执行临床试验中的某些工作与任务,此种委托必须做书面规定^[9]。本研究选择 CRO 主要委托其在参研单位的招募及质量控制的实施方面的任务。在选择 CRO 时,必须对其规模大小、是否具备承担相应职责的资格、以往合同履行能力、其既往合作者的评价及满意程度进行审核后,并且结合课题经费和具体任务来选择性价比较高的 CRO。

2.2.4 探索引入哨点博士后 哨点博士后的引入是本次真实世界研究的新尝试,在本次研究当中,中国中医科学院中医临床基础医学研究所在全国范围内招募及遴选博士后,对每一个上市后的中成药品种,配备至少一名博士后。哨点博士后的要求一般为该领域年富力强的年轻专家,具有一定专业能力、方法学素养与管理素质,主要为项目的组织实施提供全面的服务与协调工作,肩负起相应研究区域的哨点监测作用;同时在总课题学术委员会的指导下,对课题的研究内容进一步深化。本次灯盏细辛注射液上市后“真实世界”研究配备了一名博士后,除获取灯盏细辛注射液上市后在真实世界中的应用数据外,拟对灯盏细辛注射液不良反应的发生特征及与基因多态性的相关性进行探索研究。

2.2.5 研究方案的预试验 所有试验设计都不可能完美无缺,进行预试验有利于研究方案的优化,提高临床试验过程的科学性和结果的可靠性。为了测试研究方案,本研究选择了有代表性的牵头单位广东省中医院进行预实验,重点是考察研究方案的可操作性,如病例入选进度、病例报告表(Case Report Form, CRF)、HIS 信息提取等,及时发现问题以进行讨论和修改。

2.2.6 培训研究人员 中南大学公共卫生学院从北京、济南、杭州和重庆4个城市的5所三级甲等医院参加过临床试验的医师中随机抽取160名临床医师进行问卷调查,发现我国临床医师对临床试验的认知水平较低,基本上未获系统培训^[10]。可见,研究者培训是多中心临床试验实施过程中质量控制的重要环节,合格的研究者是保证临床试验质量的关键。本研究的培训工作包括三个阶段:第一阶段的培训,由总课题组针对课题研究骨干进行培训,培训内容主要为研究项目的背景、目的、意义、方法学等;第二阶段的培训,牵头单位对参研单位进行培训,针对预试验中发现可能出现的问题及对策进行讲

解；第三阶段的培训是现场培训，由牵头单位奔赴各参研医院，针对具体的试验任务、试验环境，让各位研究者掌握如何在临床上开展病例的入组观察工作，提高研究者对研究方案的依从性，保证纳入病例的连续性及其真实性。

3 监测内容与数据管理

3.1 首次质量控制 因本课题研究中心较多，研究人员涉及医生、护士、药师等，在最初纳入的10个病例，必须进行首次现场质量质控，质控内容包括研究者对研究方案的熟悉程度，就现场检查发现的情况与参研单位进行讨论，内容包括合格病例标准的界定、不良事件上报的流程、病例报告表(CRF)填写的规范性、完整性及真实性。

3.2 过程质量控制 为保证研究的科学性、真实性、可溯源性，总课题组建立了四级检查制度^[2]：一级检查(质控检查)由承担课题的临床单位负责；二级检查(监察)由牵头单位或合同研究组织负责；三级检查(稽查)由总课题组负责；四级检查(视察)由总课题组委派专业技术人员进行。检查内容主要为研究进度、研究数据真实性、研究数据的连续性、研究数据的可溯源性等。

3.3 不良事件/反应的管理 不良事件是指“病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件，但并不一定与治疗有因果关系”^[11]，不良反应是指“合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应”；不良事件/反应的管理是所有大样本多中心临床试验质量控制的关键点。因参研中心多，监测者对不良事件/反应的理解参差不齐，因此，应记录所有患者用药期间发生的不良事件，并判断其是否为不良反应。对于不良反应难以判断者，监测者首先应判断为不良事件，由牵头单位组织不良事件/反应判读专家委员会召开专家会议讨论并确定。

3.4 数据管理 大型、多中心临床试验会产生大量的数据，研究者在采集、记录、录入等环节都可能伴随诸多的错误，对于采集、记录方面，本研究主要是利用过程质量控制降低错误的发生，在数据录入方面，总课题组已经建立了“灯盏细辛注射液安全性检测数据管理系统”，为保证录入的质量，由牵头单位广东省中医院培训专人录入人员进行双人双录，既及时了解参研单位CRF填写的质量，又提高了录入速度，对于错漏的CRF及时返回各参研单位进行修正或补填。

3.5 研究档案资料及生物标本的管理 研究档案资料包括研究方案、研究工作流程、操作规程、CRF表、伦理委员会审查批件、国际临床注册证明、研究者资格证书等规范化文书及试验归档资料，研究档案资料记录了药物临床试验从准备阶段、进行阶段乃至完成后整个过程，是对临床试验全面总结的真实资源。在硬件管理方面，建立专门的文件柜，并具有保密、防火、防盗、防虫、防霉、防污染等功能，软件方面，指定专人保管，建立管理目录，并制定相应档案资料的装订、保存、查阅、借阅等相关细则。本研究还涉及到发生不良事件/

不良反应患者生物标本的采集、运输、储存，利用规范化的研究文件可提高研究者对生物标本处理的依从性。

4 讨论

我国中药注射液上市后安全性再评价目前处于初始阶段，目前仍以不良反应的病例报告与文献综述为主，此方式方法学质量较差、不全面，且不能获得不良反应的影响因素。如灯盏细辛注射液上市后的不良反应时见报道，作为第一手资料，其有重要的启示作用，但其例数少，报道不全面，是否合理用药等相关因素容易遗漏，而不能全面评价其安全性。医院集中监测作为一种较新的药物安全性评价方法，可全面而及时地监测药物不良反应；作为前瞻性研究，其由医生、护士观察并记录患者在用药时与用药后所表现的不良事件/反应，一般不受医护人员主观因素的影响^[12]。此方法利于统计不良反应发生率与分析不良反应的影响因素，及时建立中药注射剂不良反应数据库，为中医临床医生提供准确、可靠的参考数据^[13]。但是其执行需要较长时间和较大的财力，且不易发现罕见不良反应的缺点。医院集中监测是真实世界研究当中的一种监测手段之一，而非等同于上市后真实世界研究，本研究中需要对医生及护士培训，因此，在一定程度上有别于医院集中监测。

本课题组以实施灯盏细辛注射液上市后真实世界研究为例，通过对课题实施前、实施过程的经验总结，认为建立研究平台、进行临床试验注册、招募参研单位、培训研究者、实施质量控制等是保证真实世界研究质量的关键环节，重视上述环节的管理与实施，有利于提高真实世界研究质量。

[参考文献]

- [1] Li Z, Jingbo Y, Xinmin L. Pharmacovigilance practice and risk control of Traditional Chinese Medicine drugs in China: Current status and future perspective [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 140 (3): 519-525.
- [2] 侯宁. 辨证认识中药的有效性与安全性[J]. 中国医院用药评价与分析, 2013, 13(9): 770-773.
- [3] 秦秋, 罗朝淑. 中药注射剂安全性评价亟须建立系统研究模式[N]. 科技日报, 2012-04-05(10).
- [4] 杨薇, 谢雁鸣, 王永炎. 中医药临床实效研究——中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2683-2685.
- [5] 任德权. 真实世界研究、GCP 和风险最小化[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2681-2682.
- [6] 王永炎, 杜晓曦, 谢雁鸣. 中药注射剂临床安全性评价技术指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 150-157.
- [7] Besselink MG, Gooszen HG, Buskens E. Clinical trial registration and the ICMJE[J]. JAMA, 2005, 293(2): 157-158.

- [8] De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors[J]. Croat Med J, 2004, 45(5): 531-532.
- [9] 王永宝, 徐怀伏. 对我国新药研发合同研究组织模式的思考[J]. 中国医药技术经济与管理, 2009, 3(5): 49-52.
- [10] 鲁菁, 方红娟, 陈立章. 临床医师对临床试验的认知及教育需求现状分析[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 31(11): 1638-1642.
- [11] 姜俊杰, 谢雁鸣. 建立中药注射剂医院集中监测质量控制体系初探[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17): 2689-2691.
- [12] 中华人民共和国卫生部令 81 号[J]. 中国药物经济学, 2011(5): 68-75.
- [13] Maulik S.D, Prakruti P.P, Samidh P.S. Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalized patients of two medical units at a tertiary care teaching hospital [J]. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 2012, 3(4): 308-313.

(责任编辑: 刘淑婷)

大承气汤加味联合西药治疗大肠癌术后热毒伤阴证肠粘连临床观察

傅凌雪

温州医科大学附属第二医院, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 观察大承气汤加味联合西药治疗大肠癌术后热毒伤阴证肠粘连的临床疗效, 以及术后恢复和并发症发生情况。方法: 选取 80 例大肠癌术后热毒伤阴证肠粘连患者为研究对象, 随机分为对照组和观察组各 40 例。2 组术后均予西药治疗, 观察组在对照组用药基础上给予大承气汤加味治疗。比较 2 组主要临床症状的改善情况, 以及术后恢复和并发症的发生情况。结果: 总有效率观察组为 95.0%, 高于对照组的 75.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组肛门排气时间早于对照组 ($P < 0.05$)。观察组总并发症发生率为 2.5%, 对照组总并发症发生率为 15.0%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 大承气汤加味联合西药治疗大肠癌术后热毒伤阴证肠粘连, 能有效改善患者的主要临床症状, 促进患者术后排气, 且并发症少。

[关键词] 大肠癌; 热毒伤阴证; 中西医结合疗法; 大承气汤

[中图分类号] R735.3⁴

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2016) 09-0163-02

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.09.072

相关研究表明, 腹部恶性肿瘤术后患者往往伴有大量炎症因子释放, 引发无菌性炎症、肠运动功能障碍等并发症, 尤其易引起肠粘连, 且发病率较高。故防治大肠癌患者术后肠粘连的发生尤为重要。笔者通过中医辨证论治, 采用大承气汤加味联合西药治疗大肠癌患者术后热毒伤阴证肠粘连取得显著疗效。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2011 年 6 月—2015 年 8 月在本院治疗的 80 例大肠癌患者为研究对象, 随机分为对照组和观察组各 40 例。对照组男 28 例, 女 12 例; 年龄 39~65 岁, 平均

(50.48±5.36)岁; 病程在 1 月~6 年, 平均(3.26±0.74)年。观察组男 26 例, 女 14 例; 年龄 40~63 岁, 平均(51.26±5.25)岁; 病程 3 月~7 年, 平均(3.57±0.83)年。2 组性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《内科学》^[1]中大肠癌的诊断标准, 经肿瘤标志物、磁共振、CT 及病理学等检查确诊; 肠粘连经 CT、MRI 或腹部彩超明确诊断。

1.3 辨证标准 热毒伤阴证辨证标准: 症见腹痛、压痛或反跳痛, 高热不退, 烦渴, 恶心呕吐, 大便不通, 小便黄赤, 舌

[收稿日期] 2016-05-07

[作者简介] 傅凌雪 (1983-), 女, 护师, 主要从事肛肠疾病的临床护理工作。