



· 文献评价 ·

中成药上市后临床文献评价的流程与要点

刘垭, 谢雁鸣*

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 中成药上市后临床文献评价是通过全面获取、分析药物的相关研究文献,对药物的有效性、安全性、经济性等进行基于文献证据的综合评估,是循证药物评价的一部分。文献评价在中药上市后临床再评价中处于基础和关键地位。通过文献评价,可以全面掌握上市药物的文献信息、把握中药品种二次开发的朝向、进一步明确临床适应症、完善药品说明书等。该文论述了中药上市后临床文献评价的主要步骤与重点。强调安全性文献评价应重视全面收集药品的安全性信息;有效性评价应注重中药在改善证候、提高患者生存质量方面的特色优势;经济学文献评价应注意研究方法和结论的可靠性、灵敏度与外推性。

[关键词] 上市后评价;中成药;文献研究;循证医学

中药上市后再评价的文献研究是通过全面获取、分析中成药的相关研究文献,对药物的有效性、安全性、经济性等进行基于文献证据的综合评估,是循证药物评价(evidence-based drug evaluation, EBDE)的一部分。本文主要论述中成药上市后临床文献评价的主要步骤与重点。

1 中药上市后临床文献评价的主要步骤

1.1 确定文献评价的目的 根据管理部门的要求或药品生产企业的明确文献研究的目的。一般来说,通过全面梳理中成药的临床应用和研究进展的文献,有利于全面、正确评价中成药的有效性和安全性,进一步了解中成药的特点,为上市后临床再评价方案设计提供依据,从而实现药品的可持续发展,获得更大市场。具体而言,也可以就药品的某一方面进行文献研究和上市后再评价,如药品针对某一适应症的有效性或药品应用于某一病种的药物经济学评价等。

1.2 制定检索计划 根据文献评价的目的确定检索的信息源(如数据库)、检索方式、检索词和检索式、限定条件等。

目前,常用的检索方式是计算机检索,常常采用多个数据库的跨库检索,非常方便、快捷。但如果查找早期文献,或者没有被电子数据库收录的文献,有时也应用手工检索,或手工与计算机相结合的方式,以全面收集相关的文献。

完善的检索策略是同时使用受控词与自由词,并用逻辑运算符,如逻辑“与”(“AND”)、逻辑“或”(“OR”)、逻辑“非”(“NOT”)等予以合理组合。有时需要对文献进行其他限定,如发表年限、文献语言种类、研究人群、研究类型等。运行、复查和修订检索策略是得到最佳检索结果的重要步骤。

1.3 全面查找证据 为全面搜集资料,需要按照已经制定的检索计划,在各种信息源中查找证据,包括常用数据库、专业数据库、政府网站、会议摘要、学术论文集、灰色文献等。如中国中医药期刊文献数据库(<http://www.cintcm.ac.cn>)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中国期刊全文数据库、万方数据资源系统、中文生物医学期刊数据库(CMCC)、维普资讯(<http://www.cqvip.com>)、中医药报刊数据库、国家科学技术图书文献中心(<http://www.nstl.gov.cn/index.html>)、中国国家图书馆联机公共目录(<http://www.nlc.gov.cn/>)、中国专利数据库、国家科技成果网(<http://www.nast.org.cn/>)以及PubMed, EMBASE, Cochrane 图书馆(Cochrane Library, CL)等。

1.4 文献筛选 文献收集:检索后首先应进行文献收集,包括电子版文献全文下载、纸质文献复印(应注意文献出处的完整性)。

文献筛选和整理:根据研究目的对文献进行初步的整理,剔除重复、无关、非主题文献,并可以进行分类、排序、编目等。对纳入分析的文献,特别是进行系统评价时,应确定文献纳入标准、排除标准,并由研究人员进行独立的文献筛选。同时,应记录并说明纳入和排除文献的数量和理由。在文献筛选中,可以使用文献管理软件,如Reference Manager, EndNote, ProCite等,有助于文献管理。

1.5 文献质量评价 按照文献质量评价标准和证据分级标准对纳入文献进行质量评价。文献质量评价主要评估文献报告的研究设计是否合理以及结论的可靠性和科学性。—

[稿件编号] 20110804005

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030)

[通信作者] * 谢雁鸣, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中医临床评价方法研究, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2010@ yahoo.com.cn

[作者简介] 刘垭, 副研究员, 研究方向为中医临床评价方法研究, Tel: (010) 64014411-3351, E-mail: huananne@sina.com



般由2名评估人员进行独立的文献评价。

对随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)可以按照《临床试验报告的统一标准》^[1](Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)以及《草药随机对照临床试验的报告:CONSORT声明细则》(以下简称《国际草药CONSORT声明》)^[2]了解其设计方案、实施过程、分析方法和结果解释,并作为文献质量评价标准,判断其结果的真实性。

证据分级标准:不同的研究设计类型,其结果的论证强度有所差异,比较而言,设立对照的临床研究论证强度高于观察性研究;系统评价的结果论证强度高于单个的临床试验;随机对照临床试验高于非随机对照试验;观察性研究中,队列研究、病例-对照研究、横断面调查、系列病例报道、个案报道的论证强度依次降低。国内也有学者提出了针对中药的临床证据分级,可以参考^[3]。

1.6 资料提取 为便于对文献的分析和归纳,应对纳入文献的主要资料进行提取。资料提取表格的内容应根据目的、拟分析的项目设计,应简明扼要、详略得当。提取表设计过程中,有时需要进行试用,并进行修改、完善。

提取的主要内容包括文献编号及来源、研究方法、研究对象的情况、干预措施、主要结果等。最好选择恰当的终点指标,没有终点指标或终点指标不可行时,应以恰当的替代指标代替,并进行标注。

资料提取应由2名研究人员进行独立的提取,如果产生不同意见时,通过商讨取得一致。

1.7 资料分析 根据不同的资料采取不同的分析方法,包括恰当的统计方法。如果研究没有临床统计学异质性,可对数据进行定量合并分析,即Meta分析;否则就应当进行定性分析。若纳入的研究可信度不高、不能满足评价的要求或不能解决现有问题,可以调整文献检索策略重新检索新的证据,或根据工作需要提出下一步的研究计划。

1.8 形成文献研究报告 对文献分析报告的结论应说明是基于何种级别的证据得出的结论,同时还应说明结果的外推性。

2 安全性文献评价要点

2.1 全面查找证据 安全性文献评价应当检索与用药有关的所有国内外文献资料,包括以药品安全性为研究目的的资料、药品有效性为研究目的的资料、对上市后不良反应报告系统收集的病例资料(如企业上市后药品不良反应监测数据、国家药品不良反应监测中心的监测数据)的回顾性分析结果、正在研究(已取得中期研究结果)或已完成研究但未发表的临床研究数据(灰色文献)及不良反应个案报道等。

2.2 文献筛选 安全性文献评价除纳入随机对照试验外,还应纳入非随机对照试验的研究,必要时甚至纳入动物研究的结果。非随机对照试验及其系统评价包括临床非随机对照试验、队列研究、病例-对照研究、现况研究、生态学研究、病例系列、病例报告及其他衍生的流行病学研究类型(如病

例交叉研究、巢式病例-对照研究等)。

2.3 文献质量评价 随机对照试验的质量评价同有效性;不同类型非随机对照试验研究的质量(包含自愿报告数据),需结合具体情况进行评价。评价内容主要考虑研究设计、实施、统计分析和结果报告等几方面,重点是偏倚控制。文献质量评价结果与药品安全性文献评价结论并无必然联系,可参阅中国循证医学中心推荐的不良事件或安全性评价的证据分析标准。

2.4 资料提取 安全性文献评价的资料提取除包括文献评价的一般内容外,还应包括不良反应发生情况描述、用药情况、合并用药情况、不良反应转归、因果关系等。

2.5 资料分析 安全性文献评价主要进行定性分析,可采用描述性统计分析方法对安全性资料进行归纳,可采用列表形式报告结果。对于个案病例应当评价资料是否齐全,因果关系是否成立。应当结合因果判断原则谨慎分析并得出结论。

2.6 形成文献评价报告 应当结合安全性事件发生的概率及其严重程度综合评价药品安全事件的重要性和影响程度,对安全性评价结果进行解释。在安全性文献评价的最后,应当基于药品的有效性,做出药品利益风险的综合评估结论^[4]。

3 有效性文献评价要点

3.1 全面查找证据 有效性文献评价重点检索系统评价报告与随机对照试验,如果没有等级较高的证据,则需要检索证据水平相对较高的文献。近年来,国际上对中医药研究逐渐增多,也有相关的论文以及系统评价发表,应注意检索、收集外文文献。国内随机对照试验和系统评价也在增长的阶段,但由于受到原始文献研究质量的影响,很多系统评价也难以得出确切和肯定的结论。应根据不同类型文献,评估其研究质量和论证强度,以期对上市中药的有效性作出科学、客观、合理的评价。

3.2 文献质量评价 系统评价或Meta分析可参照Oxman & Guyatt量表或QUOROM声明报告规范评价其报告质量。随机对照试验评价标准主要参照Cochrane Handbook推荐标准。应对照文献评估的标准,仔细阅读文献,逐项对文献的研究方法进行评价,并提出综合的文献质量评分。必要时可对2名评价者的评价结果进行一致性检验。

3.3 有效性评价中的中医药特色 中药多从整体把握疗效,其有效性指标的选择也应从整体出发,不仅要包括重要的临床事件(治愈、死亡或者存活等)、功能状态以及与证候相关的症状及体征等客观指标,还要包括受试者对治疗效果的总体满意度和生存质量等主观指标。为了更加客观地对中成药的有效性进行评价,也可以选择使用临床解剖学指标、病理指标以及生理生化指标。即对中药有效性的评价应兼顾临床症状指标和临床检验指标两大指标体系,这样既可体现中医辨证论治的特色,又能适应现代医学对于疾病疗效评价的要求^[5]。应采用国际疗效判定标准,提高国际认可度。疾病和证候、生存质量的评价并重,不能以证候疗效评价代替对疾病疗效的评价,也不能忽视中药在改善证



候、提高患者生存质量方面的特色优势。

4 经济学文献评价要点

4.1 研究方法 文献应使用确定的药物经济学的精确研究方法(成本效用分析、最小成本法、成本效果分析、成本效益分析、成本利用率分析),而且必须适合于研究目的。例如要比较效果相同的2种药,那么最小成本法是合适的。

研究设计应该清晰明了。尽管人们往往采用前瞻性研究,但回顾性分析的资料更丰富,不应忽视。若一项研究只是随机临床试验的一部分,其经济学结果可能反映的是研究方案,未必是“通常的治疗”,而观察性研究往往能更好地反映通常的治疗,但是缺少统计学的说服力。要评估这样的研究结果与要作出的决定或学科的相关程度,必须清楚地了解学科内通常的治疗是什么、不同研究设计的优势及不足。

影响因素的选择很重要。应叙述或至少提及所有相关治疗方法,用来比较的治疗方法及用药剂量应该是通常情况下确实采用的。是否有证据能证明所选的治疗方法和用药剂量确实有效?相互之间进行比较的治疗选择和服药选择是否与学科、患者群、决定有关?这些问题都应该弄清楚。

4.2 费用及效果 研究人员应确认每种供选治疗方法全部重要的相关费用及后果,确认并测算的费用可能是直接的、间接的及无形的费用,结果或后果可以是研究中期的,或研究终结的,而且包括希望出现(如治疗作用)及不希望出现的(如副作用)、临床上、经济上以及人道意义上的结果,当然这些结果与选择的治疗方法有联系。还要弄清费用及结果是否与学科和决定相关;另外,研究者引用的数据来源是否可靠。

4.3 结论的可靠性、灵敏度与外推性 应对任何研究假设及可能的局限性予以充分的讨论。讨论应包括应用该成果相关的全部问题,如研究采用的统计方法、研究结论是否合理等。研究人员应测试其研究结果的灵敏度,即通过评定使用者结果的变化来测试一项经济学分析的可靠程度的过程。结论的应用性也非常重要,应就文献的结论予以讨论,以便把研究结论推广到实际工作中。从研究结果中获得的结论必须是既可证明(内在正确性)也可归纳(外在正确性)^[6],另外,结论应该把统计上显著的结果与临床有效的结果区别开来。

[参考文献]

- [1] Kenneth F Schulz, Douglas G Altman, David Moher, 等. CONSORT 2010 声明:报告平行对照随机临床试验指南的更新[J]. 中西医结合学报,2010,8(7):604.
- [2] Joel J Gagnier, Heather Boon, Paula Rochon, et al. For the CONSORT group. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement[J]. Ann Intern Med,2006,144:36.
- [3] 刘建平. 传统医学证据体的构成及证据分级的建议[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(12):1061.
- [4] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 药品文献评价指导原则(征求意见稿 2009.1)
- [5] 周召梅,程晓明. 药物经济学评价中中成药有效性问题的探讨[J]. 中国药房,2006,17(11):828.
- [6] 冯惠坚,周东,陈盛新. 药物经济学文献资料的评价与应用[J]. 药学实践杂志,2001,19(1):45.

Process and key points of clinical literature evaluation of post-marketing traditional Chinese medicine

LIU Huan, XIE Yanming*

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The clinical literature evaluation of the post-marketing traditional Chinese medicine is a comprehensive evaluation by the comprehensive gain, analysis of the drug, literature of drug efficacy, safety, economy, based on the literature evidence and is part of the evaluation of evidence-based medicine. The literature evaluation in the post-marketing Chinese medicine clinical evaluation is in the foundation and the key position. Through the literature evaluation, it can fully grasp the information, grasp listed drug variety of traditional Chinese medicines second development orientation, make clear further clinical indications, perfect the medicines, etc. This paper discusses the main steps and emphasis of the clinical literature evaluation. Emphasizing security literature evaluation should attach importance to the security of a comprehensive collection drug information. Safety assessment should notice traditional Chinese medicine validity evaluation in improving syndrome, improving the living quality of patients with special advantage. The economics literature evaluation should pay attention to reliability, sensitivity and practicability of the conclusion

[Key words] evaluation of the post-marketing drug; traditional Chinese medicine; literature research; evidence-based medicine

doi:10.4268/cjmm20112024

[责任编辑 马超一]