

推进真实世界研究的透明化

金鑫瑶¹ 郑文科¹ 张俊华¹ 孙鑫² 姚晨³ 詹思延⁴ 谢雁鸣⁵ 刘建平⁶ 胡镜清⁷ 何丽云⁵
田金徽⁸ 杜亮² 孙凤⁴ 张磊⁹ 唐健元¹⁰ 高蕊¹¹ 王忠⁵ 杨忠奇¹² 胡思源¹³
元唯安¹⁴ 王保和¹⁵ 黄宇虹¹⁵ 陆芳¹¹ 邹冲¹⁶ 申春悌¹⁷ 刘保延¹⁸ 李幼平² 张伯礼¹

(1 天津中医药大学循证医学中心,天津,301617; 2 四川大学华西医院中国循证医学中心,成都,610041; 3 北京大学第一医院,北京,100034;
4 北京大学循证医学中心,北京,100191; 5 中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京,100700; 6 北京中医药大学循证医学中心,
北京,100029; 7 中国中医科学院中医基础理论研究所,北京,100700; 8 兰州大学循证医学中心,兰州,730000; 9 上海中医药大学,
上海,201203; 10 成都中医药大学附属医院,成都,610075; 11 中国中医科学院西苑医院,北京,100091; 12 广州中医药大学第一
附属医院,广州,510405; 13 天津中医药大学第一附属医院,天津,300201; 14 上海中医药大学附属曙光医院,上海,201203;
15 天津中医药大学第二附属医院,天津,300150; 16 南京中医药大学第一附属医院,南京,210029; 17 世界中医药学联合会
临床研究数据监查委员会,北京,100700; 18 中国中医科学院中医药数据中心,北京,100700)

摘要 真实世界研究近几年在临床需求及相关政策的引导下快速发展,成为医药行业广泛关注的焦点。目前,对真实世界研究的证据强度、偏倚控制及研究价值等关键内容还缺乏深入的探讨。临床研究透明化是实现研究规范性、结果真实性和结论可靠性的重要保障。本文介绍提高真实世界研究透明化的必要性,从真实世界研究方案预注册、统计分析计划的发布、数据清洗方案的制定、结果报告规范和数据共享等方面阐述促进真实世界研究透明化的措施,以期更好控制混杂和偏倚,产出可用于临床相关决策的高质量证据,减少研究浪费。

关键词 真实世界研究;现实世界研究;真实世界数据;真实世界证据;临床试验;透明化;循证医学;临床试验注册;数据共享;报告规范

Promote Transparency in Real-World Study

Jin Xinyao¹, Zheng Wenke¹, Zhang Junhua¹, Sun Xin², Yao Chen³, Zhan Siyan⁴, Xie Yanming⁵, Liu Jianping⁶, Hu Jingqing⁷,
He Liyun⁵, Tian Jinhui⁸, Du Liang², Sun Feng⁴, Zhang Lei⁹, Tang Jianyuan¹⁰, Gao Rui¹¹, Wang Zhong⁵, Yang Zhongqi¹²,
Hu Siyuan¹³, Yuan Weian¹⁴, Wang Baohe¹⁵, Huang Yuhong¹⁵, Lu Fang¹¹, Zou Chong¹⁶, Shen Chunti¹⁷, Liu Baoyan¹⁸,
Li Youping², Zhang Boli¹

(1 Evidence-Based Medicine Centre, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2 Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3 Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 4 Evidence-Based Medicine Centre, Peking University, Beijing 100191, China; 5 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 6 Evidence-based Medicine Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 7 Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medicine Science, Beijing 100700, China; 8 Evidence-Based Medicine Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 9 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 10 Affiliated Hospital, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 11 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 12 The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 13 First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300201, China; 14 Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 15 The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China; 16 The First Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 17 Clinical Research Data Monitoring Committee of World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100700, China; 18 Chinese Medicine Data Center of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract Real-world study(RWS)has been developing fast in recent years under the guidance of clinical requirement and relevant policies, and has become a hot topic in the field of medical research. At present, the key contents of RWS, such as evidence level, bias control and value etc., are still lack of in-depth discussion. The transparency of clinical research is an important guar-

基金项目:国家自然科学基金项目(81473544);天津市人才发展特殊支持计划——青年拔尖人才项目(201504);天津市高等学校“创新团队培养计划”(TD13-5047)

作者简介:金鑫瑶(1991.07—),女,博士研究生,研究方向:中医药临床评价,Tel:(022)59596567,E-mail:jinxinyao_1991@sina.cn

通信作者:张俊华(1980.02—),男,博士,研究员,研究方向:循证中医药学,Tel:(022)59596567,E-mail:zjhtcm@foxmail.com

antee for the standardization of research, the authenticity of results and the reliability of conclusions. This paper introduced the necessity of improving the transparency of RWS, and expounded the measures to promote the transparency of RWS from the aspects of protocol registration, statistical analysis plan publishing, data cleaning scheme formulation, result report specification and data sharing etc., so as to better control the confusion and bias, produce high-quality evidence that can be used for clinical decision-making, and reduce research waste.

Key Words Real-world study; Reality world study; Real-world data; Real-world evidence; Clinical trial; Transparency; Evidence-based medicine; Clinical trial registration; Data sharing; Report standards

中图分类号:R2-03 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.12.002

临床研究过程公开透明是循证医学在推进临床研究质量提升方面的重大成果。临床试验透明化的内容主要包括临床试验注册、共享临床试验原始数据和完整报告研究结果^[1-2]。如果临床试验不透明,将产生带有主观偏见甚至是错误的研究结果。有研究对 17 项经伦理委员会批准的临床试验进行调查,发现只有一半研究结果公开发表,并且有显著统计学差异的阳性结果更容易发表^[3]。另有研究发现,在美国食品药品监督管理局(FDA)注册的 74 项抗抑郁药物研究中 31% 的研究没有发表,将已发表的研究结果与 FDA 认定的结果进行比对发现:38 项被 FDA 认定为具有阳性结果的研究,有 37 项公开发表,而 36 项被 FDA 认定为阴性结果的研究,仅 3 项研究结果发表;此外 11 项被 FDA 认定为阴性结果的研究,其公开发表结果显示为阳性^[4]。因此研究的不透明会导致结果产生偏倚,这些偏倚的来源包括了选择性报告和数据篡改以及研究结果的过度分析等^[5]。只有控制这些因素,才能提高研究的真实性,保障研究结果的可靠性和可重复性。

真实世界研究(Real World Study, RWS)并非研究方法层面的创新,其强调的重点是研究环境与传统临床试验不同。RWS 研究环境更贴近临床实践和日常生活,干扰因素更多,通常样本量更大,如果真实世界研究没有严格的研究过程控制和规范,没有实现全过程透明化,其研究结果更容易受到多种复杂因素的影响,产生假阳性或假阴性结果。因此,透明化在真实世界研究中更为重要。

1 临床研究透明化进展

为了提高临床试验的质量,循证医学方法学专家和国际学术组织推进了临床试验透明化系列方法研究和相关平台建设。首先是从出口把关,规范临床试验研究结果的报告。David Moher 等率先制订《随机对照试验报告规范》(Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT)并在国际上推广,CONSORT 规定了随机对照试验报告的结构和必须写清楚的内容。从 2002 年开始,《中国循证医学杂志》与

国内一些医学期刊开始陆续刊发 CONSORT 及其解释文件,并将 CONSORT 纳入期刊稿约。2006 年 3 月,Doug Altman 等方法学专家发起成立 EQUATOR (Enhancing the Quality and Transparency Of health Research)协作网^[6],旨在通过促进透明和准确的报告,以及更广泛地使用规范化的报告指南来提高已发表的健康相关研究报告的可靠性和应用价值;第二是从入口把关,建立全球临床研究注册平台。2004 年,世界卫生组织(WHO)建立了国际临床试验注册平台,旨在通过临床研究方案预注册提高临床研究的透明度,提高研究的规范性和可靠性^[7]。国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)宣布从 2005 年 7 月起,其成员期刊只发表在公共临床试验注册平台完成注册的临床试验结果,这对临床试验的注册起到了有力推动作用^[8]。2005 年四川大学华西医院中国循证医学中心组建中国临床试验注册中心(ChiCTR),并于 2007 年 7 月 25 日正式上线运行。ChiCTR 作为 WHO 国际临床试验注册机构协作网一级注册机构,开展临床试验注册工作,极大推动了我国临床试验透明化进程^[9];第三,中间过程透明,推动临床研究数据共享。数据共享是实现临床试验全过程透明化的关键点,分享研究原始数据将有助于解决目前研究结果不发表、选择性报告等问题,特别是对临床数据的充分利用和二次开发具有重要的价值^[10]。2016 年,ICMJE 提出了临床研究数据共享的声明^[11],并要求在其成员期刊发表临床试验需要明确数据共享的方式,推动临床研究数据共享不断发展。

2 真实世界研究透明化的必要性

2007 年 11 月,杜文民教授在第一届中国药物警戒研讨会上报告了真实世界研究方法,这是 RWS 概念引入我国临床研究领域的最早报道。2009 年,任德权教授将其引入中医药领域,并指导应用于中药注射剂安全性评价研究^[12]。2010 年,中国中医科学院谢雁鸣教授发表文章,探索真实世界研究在中药上市后再评价中的应用价值^[13]。此后,真实世界研

究陆续有文献发表,并在中药注射剂安全性研究中得到推广应用。

RWS 受到追捧是 2016 年,美国国会通过了《21 世纪治愈法案》(21st Century Cure Act, 21CCA),肯定了真实世界研究的价值与意义。2017 年 8 月,美国 FDA 发布了《使用真实世界证据(RWE)支持医疗器械注册审评指南》进一步诠释真实世界数据(RWD)和 RWE 的定义,提出对 RWD 相关性和可靠性的要求。2017 年 9 月,国际药物经济学与结果研究协会(ISPOR)发布了干预和效果比较真实世界研究实施规范^[14]。2018 年 12 月,美国 FDA 发布了《真实世界证据方案框架》,界定 RWE 的来源及其源数据监管,提出 RWE 质量评价相关标准等。2019 年,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布《真实世界证据支持药物研发的基本考虑(征求意见稿)》^[15]。RWS 逐渐被学术界和申办方广泛重视,进入一个发展的高峰期。

RWS 与传统临床试验的差异不在研究设计类型,而是研究环境的不同。RWD 来源于医疗机构、家庭和社区,而非来自有诸多严格条件限制的科学研究。RWS 不仅可以是观察性研究,还可以是干预性研究,甚至是采用随机化设计的实效性随机对照试验^[16]。国际 RWS 以 RWE 挖掘为主导,相对而言,国内 RWS 在药品上市后再评价方面的应用较为广泛^[17]。

由于 RWS 包括不同类型的方案设计,缺乏严格的条件控制,涉及到的混杂因素以及偏倚类型也更多。因此,RWS 较传统临床试验,其结果更容易受到混杂和偏倚的影响,导致研究结果偏离真实情况。特别是当主观因素影响数据分析过程,或者是采用“数据拷打”^[5]等方法,将得出错误的结论,误导决策。如一项由多家单位联合完成的西医医院急性心力衰竭患者使用中医药情况的一项 RWS,纳入 189 家西医医院的 10 004 例心力衰竭患者,得出广泛应用中医药对心力衰竭患者有潜在的危害,丹参可增加心力衰竭患者出血和死亡风险的结论^[18],引起了广泛关注。特别是研究中的一些问题需要重视:1) 干预措施分类不当问题。如把丹参、人参、红参混为一谈,违背了药理学基本常识。2) 对评价指标的定义不准确。这项研究中,有出血和死亡 2 个主要评价指标。出血的定义为医疗记录中有记录的出血事件或血红蛋白下降 ≥ 3 g/dL,死亡定义为死亡和放弃治疗,这与临床实际不符。3) 数据处理流程不透明。研究方案^[19]显示纳入患者 14 592 例,但研究结

果报告最终纳入 10 004 例患者,缺乏数据集产生过程的描述。4) 数据分析和解释不当。没有发现本研究公开发表的统计分析计划(Statistical Analysis Plan, SAP),作者通过多次调整分析,得出了与总体数据相反的结果,并仅仅根据调整分析的结果得出了与实际不一致的结论,存在“数据拷打”和过度解读结果等问题^[20]。这个例子也说明,如果真实世界研究缺乏全过程透明化措施,会产出高偏倚风险和高主观偏见的结果。因此,推动 RWS 透明化至关重要。

3 真实世界研究透明化的关键环节

研究方案的预注册和发表、事先制定并公开 SAP、事先制定数据清洗方案、规范报告研究结果、正确解读 RWS 研究结果和数据共享是 RWS 透明化的几个关键环节。

3.1 研究方案的预注册和发表 RWS 方案的注册和发表是实现透明化的前提。有一项研究对 102 个经伦理委员会批准的临床试验结果与方案进行对比,发现试验结果报告存在不完整、与试验方案不一致问题,且常高估干预的价值^[21]。2005 年 4 月 WHO 发布了关于临床试验注册的声明,提出基于科学、伦理和义务的责任,所有临床试验都应注册。只要是健康相关研究都应该事先注册,RWS 也不例外。通常注册信息相对简单,有些细节在注册时并不需要十分完善。因此,研究方案的发表是方案注册的较好补充。《干预性临床试验方案标准条目》(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, SPIRIT)旨在推动临床试验方案报告的规范化,有助于提高临床试验方案的透明度和完整性^[22]。除干预性临床试验,SPIRIT 工作组还推出了临床试验方案中纳入患者报告结局的扩展版(Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension, SPIRIT-P)^[23-24]。Plos One、Trials、BMJ Open 等期刊均接收临床研究方案的发表。因此,应大力提倡 RWS 研究方案的注册和发表,以防止研究过程中随意变更方案,影响结果的真实性和可靠性。

3.2 事先制定并公开统计分析计划 统计学专家应该全程参与 RWS。研究开始前制定完善的 SAP 并公开发表,是 RWS 透明化的关键环节之一^[25]。SAP 是在定稿的研究方案基础上,由统计学专业人员起草,更全面地描述统计分析内容和实际操作细节的一个独立性技术文件。在事先制定的 SAP 中,应当全面、详细地描述主要结局指标、次要结局指标

以及其他数据的具体分析方法和表达方式^[26]。SAP的事先制定和公开有利于避免事后分析(Post Hoc Analysis)可能引起的假阳性结果、减少选择性报告偏倚,增加研究流程透明度、数据可信度^[26-27]。

3.3 事先制定数据清洗方案 RWS涉及多种研究类型,对临床试验和小样本研究可以参考现有的数据分析集形成规则。而对基于健康和疾病大数据的研究,需要考虑数据清洗和数据集形成过程的透明化问题。大数据与过去传统的数据有着很大的区别,具有数据量大、参数多、规则不统一的特点。因此,基于大数据的RWS需要数据清洗环节,将原有不符合规范的数据转化为满足要求的数据,从而提高数据集的质量。数据清洗技术主要包括缺失值处理、噪声值处理、不一致数据处理、不标准数据处理等。不同的数据清洗方案可能会产生不同的数据集,进而影响分析结果。因此,RWS在研究开展前需要制定详细的数据清洗和数据集形成方案并公开。

3.4 真实世界研究的报告规范 规范的报告可提高RWS研究结果的透明化和可用性^[28]。EQUATOR为促进临床研究的透明化和报告规范,根据不同的研究类型制定了系类的报告规范,包括RCT的报告规范CONSORT及其扩展版,系统评价的报告规范(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses,PRISMA)^[29]及其扩展版,观察性研究的报告规范(The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology,STROBE)^[30]及其扩展版等。从医院病历系统和电子健康记录等系统定期收集的数据进行分析是评估真实世界药物有效性和安全性的常用方法,为加强这类流行病学观察研究报告规范,国外学术组织制定了STROBE扩展版,定期收集健康数据的观察性研究报告规范(RECORD-PE)^[31]。RECORD-PE强调报告数据类型、使用数据库的名称、研究时间和地域范围、变量的确定、偏倚控制方法、数据获取和清理、研究方案获取、原始数据获取等信息。

3.5 真实世界研究结果的解读 RWS的研究结果解读应参考研究方案,分析研究方案是否经过修订,判断是否存在结局的选择性报告和统计方法的事后选择等问题。通常,观察性RWS结果侧重于反映相关性,而不能确定因果关系。在有效性评价中,RWS的结果通常会发现有临床价值的信号,或者是产生待验证的假说,还需要开展验证性研究。因此,RWS结果不能过分解读,临床应用RWS结果时应评估证

据级别,并结合其他研究证据进行综合分析。

3.6 真实世界研究数据共享 共享数据是提高研究透明化的重要内容,但RWS数据共享存在一定的困难,因为数据共享涉及到数据的所有权问题、赋权、授权与维权问题^[32]。高质量的健康数据库平台欠缺,各种数据库彼此分离,缺乏数据联通的路径和政策,数据库的完整性欠佳,数据质量也有待提高;真实世界数据会涉及到个人隐私以及不同数据持有主体的知识产权及相关利益问题,甚至涉及到国家安全相关内容。因此,积极推进公共数据平台的完善和数据安全措施相关制度的建立,将为数据共享提供政策和技术支持。

RWS结果易受到多种因素的影响,因此加快推进RWS相关环节透明化对研究结果的真实性和可靠性至关重要。希望方法学专家、研究者、医务人员、期刊编辑、企业和管理部门等相关方重视并推动RWS透明化进程,不断提升RWS研究的质量和研究价值。

致谢: 本文得到中华中医药学会中药临床药理分会、中国医师协会循证医学专业委员会、中华医学会临床流行病学和循证医学分会、中国中药协会中药真实世界研究专业委员会、中国药学会中药临床评价专业委员会、世界中医药学会联合会真实世界研究专业委员会、临床疗效评价专业委员会和临床数据监查工作委员会等学术组织专家的大力支持。

参考文献

- [1] 吴泰相,李幼平,卞兆祥,等. 实施临床试验报告规范,提高临床试验透明度[J]. 中国循证医学杂志,2007,7(8):551-554.
- [2] 吴泰相,李幼平,刘关键,等. 中国临床试验注册中心及中国循证医学中心提高我国临床试验质量的策略和措施[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(11):1243-1248.
- [3] Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, et al. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries[J]. PLoS One,2014,9(12):e114023.
- [4] Turner E H, Matthews A M, Linardatos E, et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy[J]. New England Journal of Medicine,2008,358(3):252-260.
- [5] Mills JL. Data torturing[J]. N Engl J Med,1993,329(16):1196-1199.
- [6] Simera I, Moher D, Hirst A, et al. Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: reporting guidelines and the EQUATOR Network[J]. BMC Med,2010,8:24.
- [7] Ictrp W. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)[J]. Neural Regeneration Research,2011,6(20):1580-1600.
- [8] DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration; a statement from the International Committee of Medical Journal Editors[J]. JAMA,2004,292(11):1363-1364.

- [9] 中国临床试验注册中心公告[J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(8):557-558.
- [10] Zarin D A, Tse T. Sharing Individual Participant Data (IPD) within the Context of the Trial Reporting System (TRS) [J]. *PLoS Medicine*, 2016, 13(1): e1001946.
- [11] Taichman DB, Backus J, Baethge C, et al. Sharing clinical trial data: a proposal from the International Committee of Medical Journal Editors [J]. *Lancet*, 2016, 387(10016): e9-e11.
- [12] 钟振华. 中药注射剂的真实世界研究[J]. 中国处方药, 2009, 8(4): 19.
- [13] 谢雁鸣, 毛平, 田峰. 真实世界研究在中药上市后临床再评价中应用前景的探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(3): 324-327.
- [14] 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(8): 1003-1008.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《真实世界证据支持药物研发的基本考虑》意见的通知 [EB/OL]. [2019-05-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314865>.
- [16] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 重新认识真实世界研究[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(2): 126-130.
- [17] 李立伟, 徐梦丹, 魏理, 等. 基于知识图谱的国内外真实世界研究演进与比较[J]. 医学与哲学, 2019, 40(2): 32-36.
- [18] Yu Y, Spatz ES, Tan Q, et al. Traditional Chinese Medicine Use in the Treatment of Acute Heart Failure in Western Medicine Hospitals in China: Analysis From the China PEACE Retrospective Heart Failure Study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(15): e012776.
- [19] Yu Y, Zhang H, Li X, et al. The China Patient-centered Evaluative Assessment of Cardiac Events (China PEACE) retrospective heart failure study design [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(5): e020918.
- [20] Olden J D, Jackson D A. Torturing data for the sake of generality: How valid are our regression models? [J]. *Ecoscience*, 2000, 7(4): 501-510.
- [21] Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles [J]. *JAMA*, 2004, 291(20): 2457-2465.
- [22] Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials [J]. *BMJ*, 2013, 346: e7586.
- [23] Dai L, Cheng CW, Tian R, et al. Standard Protocol Items for Clinical Trials with Traditional Chinese Medicine 2018: Recommendations, Explanation and Elaboration (SPIRIT-TCM Extension 2018) [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(1): 71-79.
- [24] Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, et al. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension [J]. *JAMA*, 2018, 319(5): 483-494.
- [25] Gamble C, Krishan A, Stocken D, et al. Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials [J]. *JAMA*, 2017, 318(23): 2337-2343.
- [26] 张颖, 王丽琼, 费宇彤, 等. 统计分析计划(SAP)报告指南的解读及其对中医药临床研究的启示[J]. 中医杂志, 2019, 60(5): 30-35.
- [27] 高培, 王杨, 罗剑锋, 等. 基于真实世界数据评价治疗结局研究的统计分析技术规范[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 787-793.
- [28] Langan SM, Schmidt SA, Wing K, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE) [J]. *BMJ*, 2018, 363: k3532.
- [29] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. *BMJ*, 2009, 339: b2535.
- [30] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies [J]. *Lancet*, 2007, 370(9596): 1453-1457.
- [31] Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement [J]. *PLoS Med*, 2015, 12(10): e1001885.
- [32] 吴秦相, 卞兆祥, 李幼平, 等. 临床试验原始数据透明化与共享: 关于医学研究伦理的哲学命题及其对临床试验的意义[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(6): 538-542.

(2019-11-10 收稿 责任编辑:徐颖)