

真实世界研究的方法及其在临床研究中的应用[△]

明丹丹^{1,2*},李军^{1,2},许璇^{1,2},李晶洁³,陈孝¹,陈攀^{1#}(1.中山大学附属第一医院药学部,广州 510006; 2.中山大学药学院临床药理研究所,广州 510080;3.中山大学附属第六医院生殖医学中心,广州 510080)

中图分类号 R-33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2138-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.28

摘要 目的:为临床开展真实世界研究(RWS)提供方法学及应用案例参考。方法:检索中国知网、万方数据、维普网、PubMed等数据库,检索时限为2007年7月1日—2017年7月1日,检索关键词为“真实世界研究”“应用”“Real world study”“Application”等及其组合,限定文献分类为基础科学、医药卫生科技、经济与管理科学;对文献中有关RWS及其研究方法的内容进行归纳、分析和论述,介绍RWS与解释性随机临床试验(ERCT)的区别与联系,概述RWS的研究方法及其在国内外临床研究中的应用情况。结果与结论:共收集到有效文献中文22篇、英文11篇;在RWS中最广泛的研究类型是观察性研究,其对混杂因素和偏倚的处理方法是RWS不同于ERCT的主要特征,也是开展RWS的重要部分;RWS主要是以实践为基础,ERCT的结果需要RWS的进一步验证及拓展补充,二者综合考虑才是最佳选择。目前,国外开展的RWS主要应用于药物的有效性和安全性评价,纳入的样本量较大,覆盖人群较广泛,均得到与临床实际相符合的研究结果;国内的RWS在中医药领域应用较广泛,主要用于评价中西药结合方法治疗疾病的有效性,及中药注射剂的安全性。将RWS应用于临床研究,可以将经验医学与循证医学结合起来,进一步保障药物在临床使用时的有效性和安全性。

关键词 真实世界研究;随机临床试验;观察性研究;混杂因素;有效性;安全性;应用概况

在临床研究中,随机临床试验包括解释性随机临床试验(Explanatory randomized clinical trial, ERCT)和实用性随机对照临床试验(Pragmatic randomized clinical trial, PRCT)两部分。相比PRCT,ERCT在纳入标准、排除标准和对于干预措施的控制上更为严格,是目前获得证据、制订诊疗策略的主要依据之一^[1]。但总体而言,研究人员对患者采取随机分配的方法来使患者接受治疗措

施的做法显然与临床实际不符,这在某种意义上说明随机临床试验(RCT)的试验结果不能准确反映临床实际。相比之下,真实世界研究(Real world study, RWS)可以获得更加符合临床实际的证据,因而具有更广泛的应用前景^[2]。

目前国内外已有较多学者开展了RWS,但目前针对RWS的方法及其在临床研究中应用的文献报道较

发挥越来越大的作用,我院中心药房在今后的工作与实践中会有更多的创新应用和探索。

参考文献

- [1] 何彩婷,廖丽文,高翔.“木桶定律”在我院自动包药机管理中的应用[J].中国药房,2016,27(22):3105-3108.
- [2] 廖丽文,李佳,洪晓丹,等.双备用槽在提高我院自动包药机效率中的应用[J].中国药房,2015,26(31):4457-4459.
- [3] 周时.住院药房全自动包药机的实际运用与体会[J].中国医药指南,2016,14(33):287-288.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81503156、81601347);广东省自然科学基金资助项目(No.2014A030310096);广东省省级科技计划项目(No.2016A020218006);广东省科技计划项目(No.2013A022100024)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:020-87755766-8430。E-mail:1105973769@qq.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:020-87755766-8430。E-mail:Chenp73@mail.sysu.edu.cn

- [4] 吴丽嫦,林桂锋,林颖,等.住院药房自动包药机的应用体会[J].中国处方药,2016,14(2):34-35.
- [5] 蔡卓倩,宋惠珠,杨华,等.品管圈在提高全自动摆药机分包前流程效率中的应用[J].中国药房,2017,28(13):1801-1804.
- [6] 熊应权.品管圈在降低自动摆药机调剂差错率中的应用[J].中国药房,2016,27(28):3952-2954.
- [7] 欧国伟,陈妮诗,潘宁开,等.中心药房手工摆药与自动药品分装机的效能对比[J].现代医院,2016,16(2):275-276.
- [8] 廖丽文,林桂锋.自动包药机备用槽槽手工添加药品的管理[J].中国处方药,2016,14(6):52-53.
- [9] 徐萍蓉,邓小红,苏兰,等.我院自动包药机单剂量调剂模式实施情况及体会[J].中国药房,2011,22(41):3920-3921.
- [10] 朱慧丹,许俊信,钱建畅.我院全自动包药机的风险控制[J].中国药房,2013,24(37):3495-3497.

(收稿日期:2017-09-29 修回日期:2017-12-12)

(编辑:刘萍)

少,导致对此开展的研究并不规范。针对此,笔者检索了中国知网(CNKI)、万方数据、维普网、PubMed等数据库,检索时限为2007年7月1日—2017年7月1日,检索关键词为中文的“真实世界研究”“应用”以及英文的“Real world study”“Application”等及其组合,限定文献分类为基础科学、医药卫生科技、经济与管理科学。结果,在CNKI中共检索到94篇相关文献,在万方数据库中检索到21篇,在维普网中共检索到89篇,在外文数据库中检索到48篇文献。通过阅读文献摘要及正文后,筛选纳入中文文献22篇、英文文献11篇,然后对上述文献中有关RWS及其研究方法的文献进行归纳、分析和论述,旨在介绍RWS的研究方法及其在国内外临床研究中的应用,概述RWS与ERCT的区别与联系,从而将经验医学与循证医学结合起来,为开展临床研究提供更多的方法选择,以进一步保障药物在临床使用时的有效性和安全性。

1 RWS概述

1.1 RWS的概念

RWS的概念是Kaplan NM教授于1993年在一篇关于雷米普利治疗高血压病的前瞻性研究的论文中正式提出的,之后逐渐被临床业界关注^[3]。RWS属于效果研究的范畴^[4],是指在广泛的受试人群和大样本的基础上,根据受试者的实际病情和意愿,非随机地选择治疗措施开展长期评价,注重有临床意义的结局指标,以进一步评价在真实世界条件下的外部有效性和安全性^[5]。

1.2 RWS与ERCT的区别与联系

RWS与ERCT各有优势和劣势,两者既不能相互取代也不是相互对立的关系。ERCT是临床上评价干预措施效果的基础,没有ERCT的研究结果作为前提,其他任何外部有效性结果都会受到质疑。并且ERCT的结果需要RWS的进一步验证及拓展补充,综合考虑两者的研究结果才是最佳的选择^[6]。RWS与ERCT的区别与联系^[4,6-10]见表1。

表1 RWS与ERCT的区别与联系

项目	RWS	ERCT
研究性质	效果研究 ^a ;外部有效性强	效力研究 ^a ;内部有效性强
研究对象	无特殊要求	一般排除特殊人群 ^a
研究过程 ^b	通过长时间专门的治疗和随访(质控伦理),在完备注册信息和数据库支持下得出结论	在较短时间内通过研究方案的治疗和随访得出结论
研究设计	PRCT或观察性研究	大样本、多中心随机对照试验
设计原则	非随机、非干预、开放性	随机、盲法、对照
纳入/排除标准	宽泛	严格
样本量	样本量大,尽量覆盖广泛的人群	样本量有限
伦理 ^c	重点考虑,但易满足	多方面重点考虑
混杂因素	只对已知的混杂因素进行调整	对已知、未知、未观察到的混杂因素进行调整
偏倚	以观察者偏倚为主	以选择性偏倚为主

2 RWS方法

2.1 研究人群和样本量

RWS通常通过广泛的纳入标准和较少的排除标准,获得一组无选择性偏倚或选择性偏倚较小的受试者^[11],

同时必须根据研究目的选择统一或公认的指标作为纳入标准。然而,如果研究的是对疾病治疗方案的探索,则必须要使用国际公认的统一标准^[12]。在样本量方面,研究者需要根据自己具体的研究目的来确定样本量的大小,并且要充分考虑到在试验实施过程中的一些客观条件,如疾病种类、受试者范围、临床试验单位的医疗水平以及研究经费等。但通常RWS需要较大的样本量并且覆盖广泛的人群,以美国马萨诸塞大学医学院于1999年发起的急性冠状动脉事件全球注册研究^[13]为例,该研究是一个多国参与的、具有前瞻性的、针对所有急性冠脉事件临床管理和患者结局的观察性研究,在1999年7月至2001年12月期间共纳入12 666名患者,样本尽可能覆盖较广泛的患者人群,且各研究中心采取一种基于社区的方法,即只有居住在一个特定地理区域的患者才有资格被纳入研究。

2.2 研究周期和指标

RWS的研究周期一般较长,例如在一项有关胆碱酯酶抑制剂的有效性和安全性的评价研究中,全部患者在入组时和入组后第1、3、9个月及其后的每6个月均需评估一次,采用一些量表如精神状态量表、日常生活能力量表和工具性日常生活能力量表,通过各量表的得分来衡量治疗效果^[14]。RWS的研究期限至少应保证在临床条件下能评估受试者健康结局治疗所需的时间^[15]。对结局指标要求应具有广泛的临床意义,而不是针对某个特定的临床指标。

2.3 研究设计方法

RWS的研究方法包括观察性研究和试(实)验性研究,分类如图1所示。

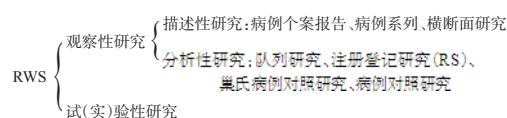


图1 RWS设计方法分类

图1中,在RWS中使用最广泛的设计类型是观察性研究设计,在真实世界条件下,常用观察性研究设计方案系统地收集相关数据和开展流行病学研究。RWS强调采用流行病学理论和方法进行临床观察性研究,其设计主要包括横断面研究和队列研究。目前在临床实践中运用更为广泛的设计类型为注册登记研究(Registry study, RS)。RS是系统化地使用观察性研究方法收集规范化数据(临床或其他方面)以对特定人群的特定结局进行评价的一种方法,其本身在设计之初就具备科学性、临床性和决策性。RS有利于对现实医疗条件下多样化的患病群体进行有效性和安全性监测,包括通常情况下不可能纳入上市前临床试验中的敏感人群、孕妇、少数民族、老年、儿童、多种合并症的特殊患病人群以及同时服用多种药物的患病人群。在观察性研究设计方案中,按照论证强度从高到低依次为前瞻性队列研究、

回顾性队列研究(属于RS)、巢式病例对照研究(属于RS)、病例对照研究、横断面研究、病例系列及病例个案报告等^[16]。

2.4 数据采集及统计分析方法

RWS在数据采集及统计分析方法上与ERCT所使用的方法无太大差异,ERCT主要用卡方检验、Fisher检验、受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC曲线)、生存曲线等统计方法,而RWS在此基础上还需要用到分析混杂因素的方法^[17]。

对混杂因素和偏倚的处理是RWS不同于ERCT的主要特征,也是RWS中需要重点分析的部分。

2.4.1 混杂因素的选择方法 在RWS中存在多方面的混杂因素,其中最常见包括选择偏倚、错误识别偏倚、数据截尾产生的偏倚及测量误差偏倚^[18]。为了明确所有混杂因素以及其与产出结果间的相互关系,需要进行全面系统的文献回顾。通过文献回顾,可以了解所有可能影响产出结果的混杂因素及相关关系。

2.4.2 控制混杂因素的方法 RWS方法论的核心问题是如何控制存在的混杂因素。控制混杂因素的方法^[18]如图2所示。

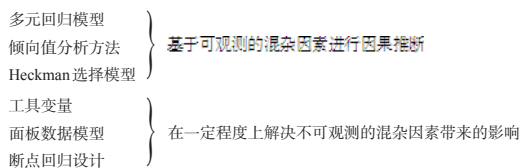


图2 控制混杂因素的方法

在各种控制混杂因素的方法中,倾向值分析方法应用较广^[19-21]。这是由于RWS是观察性研究,研究对象纳入限制较少、人群异质性较大,自主选择治疗措施可能造成选择偏倚,以及重要预后因素在组间分布的不均衡性,故需要进行多重倾向性评分以减少这些影响。

倾向性评分的概念最早由Rosenbaum PR和Rubin DB在1983年首次提出^[22],其基本原理是用一个倾向指数表示多个协变量的影响,根据倾向指数在不同对比组间进行匹配、分层回归以及加权,即均衡对比组间协变量的分布,最后在协变量分布均衡的层内或者匹配组中估计处理效应,可以避免过度匹配与分层,能够处理更多的观察变量,减少偏倚,同时操作简便。在样本量大的情况下,经过倾向性评分值调整后的组间个体,除了暴露因素和结局变量分布不同外,其他协变量应当均衡可比,相当于进行了“事后随机化”,使观察性数据达到“接近随机分配数据”的效果。然而倾向值分析方法与其他统计学方法一样,在观察性临床研究中不能视为最好的一个控制偏倚的方法,其亦有局限性。倾向值分析方法偏向处理大样本的临床数据,只能平衡有可观测性的观察变量,不能处理未知或潜在的观察变量。目前临床研究中针对何种资料适合选择何种倾向值分析方法以减少偏倚,尚缺少金标准。

3 RWS在国内外现代医学临床研究中的应用举例

3.1 国外RWS的应用

3.1.1 有效性研究 2009年,一项使用培哌普利联合氨氯地平控制血压的RWS,评估了临床环境中培哌普利和氨氯地平固定组合的疗效和耐受性^[23]。此项研究包含65个研究中心,纳入1 250例年龄在40至70岁之间,新诊断为2级高血压或未进行任何治疗的(血压 $\geq 160/100$ mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)2级高血压患者,且纳入的患者使用单一疗法不能控制高血压(血压 $> 140/90$ mmHg)或不适合其他联合治疗。所有患者使用培哌普利4 mg+氨氯地平5 mg治疗,每日1次,持续60 d。主要结局指标是血压基线的平均变化,以及血压得到控制的患者比例(目标血压 $< 140/90$ mmHg,或糖尿病患者的血压 $< 130/80$ mmHg)。结果显示,共有1 175例患者完成了60 d的治疗。其中66.1%新诊断为2级高血压的患者、68.3%未进行任何治疗的患者以及68.4%单一疗法不受控制的患者均达到目标血压,且患者的耐受性良好。此项研究在研究人群选择上,覆盖了较广泛的人群,运用RWS的方法证明培哌普利与氨氯地平的固定组合是一种有效且耐受性良好的抗高血压治疗方案,在临床环境中治疗依从性极佳。

3.1.2 安全性研究 2012年,国外一项^[24]RWS分析了几种血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEIs)对心力衰竭患者死亡率的影响,该研究共包括139 994例患者,其中赖诺普利组纳入97 293例患者(69.50%),福辛普利组纳入30 503例患者(21.79%),卡托普利组纳入11 775例患者(8.41%),依那普利组纳入423例患者(0.30%)。该项研究应用多重倾向值分析方法控制混杂因素的影响,平衡了不同ACEI组之间的差异。结果显示,与卡托普利组相比,福辛普利组[风险比(HR)=0.739, 95%置信区间(CI): 0.686~0.797]和赖诺普利组(HR=0.818, 95% CI: 0.766~0.874)死亡率显著降低,依那普利组死亡率与之相近(HR=0.944, 95% CI: 0.675~1.320)。因此,在降低心力衰竭患者死亡风险上,赖诺普利和福辛普利的效果更佳。综合来看,此项研究从研究所在国的全国范围内的心力衰竭患者队列中纳入了139 994例接受ACEIs治疗的患者作为样本,这些患者可代表不同地区和有关药物及共存疾病的综合数据。此项研究采用的控制混杂因素的方法为多重倾向值分析方法,以平衡各组患者基线特征,对2个以上的治疗组进行比较。此方法使结果得出更直接,也易于解释。另外,纳入的研究样本代表了真实临床实践的环境,这在前瞻性随机对照试验中一般是不可能做到的。此项研究表明第一次在真实世界中证实,不同ACEIs在心力衰竭上对患者的影响不同,可为以后的相关治疗和研究提供了新的参考。

在加拿大大学^[25]进行的一项成年高血压患者的RWS中,纳入了170 000例成年高血压患者,研究目的是

比较两种降血压治疗方案,即以血管紧张素受体阻滞药(Angiotensin receptor blocker, ARB)为基础的降血压治疗方案与不含ARB降血压的治疗方案,比较这2种治疗方案的血压达标率及心血管事件发生率。结果显示,单药治疗9个月后,ARB与非ARB双重疗法比较,血压目标达标率显著升高[39%(1 007/2 584例) vs. 31%(1 109/3 576例); $P=0.004$]。此外,使用ARB治疗的患者报告的不良反应事件少于接受ACEIs或钙通道阻滞剂(Calcium channel blocker, CCB)的患者(4.3% vs. 7.0%或11.0%, P 均 <0.001)。此项研究的样本代表了真实临床实践的环境,同时采用多重倾向值分析方法控制混杂因素,平衡了2组患者基线特征,从而对两种降压治疗方案进行了比较,研究结果更贴近临床实际。

德国学者^[26]进行了一项为期6个月的多中心前瞻性观察性研究,在真实世界条件下共纳入3 838例合并高血压的成年2型糖尿病患者,评估由各类降压药物转换为厄贝沙坦进行治疗后对患者微量白蛋白尿的影响。在该研究中,测定患者微量白蛋白尿的方法为采用半定量免疫Micral-II尿液量测试法,主要观察指标为在基线水平、治疗3个月及6个月时患有白蛋白尿的患者比例。结果发现,使用厄贝沙坦治疗6个月以上,可以将微量白蛋白尿患者的比例从49.2%降至23.2%。该项研究证实了厄贝沙坦在临床终点研究中可作为二线药物降低2型糖尿病患者的血压,并具有一定的肾保护作用。此项研究运用RWS中注册登记研究的设计类型,对2型糖尿病合并高血压的成年患者进行了安全性研究。

3.1.3 RWS在国外开展的特点 RWS在国外的研究主要针对治疗心血管系统的药物,如评价治疗高血压药物的有效性、评估药物所致心力衰竭风险等。通过上述文献举例可以看出,国外的RWS纳入的样本量较大,并且覆盖了较广泛的人群,均得到与临床实际相符合的研究结果,进一步证实了在临床实际情况下药物的有效性及安全性。

3.2 国内RWS的应用

目前,国内已有学者完成了有关RWS,并以在中药领域^[27-28]应用较多。一项于2009年开展的有关新癬片的新癬片的RWS^[29]是国内第一个针对中西医结合制剂的RWS,此研究的目的是科学评价在实际临床使用过程中的新癬片的疗效和不良反应,以促进临床合理用药。

3.2.1 有效性研究 霍勇等在2012年开展了一项关于马来酸依那普利叶酸片的RWS^[30],计划登记约30 000例以上符合纳入标准的H型高血压患者,并且对登记人群进行3年以上的跟踪随访,以比较在真实医疗环境下马来酸依那普利叶酸片作为H型高血压基础用药的治疗方案与其他治疗方案在H型高血压患者中预防脑卒中的疗效差异。此项研究由北京大学第一医院作为组织单位,联合全国多学科领域的50位知名专家及120家二级甲等以上医院及其所在社区参与,并依据国内外临床

研究质量管理规范构建完整的项目管理框架。

3.2.2 安全性研究 国内有学者在2012年应用RWS方法完成了一项有关药物安全性的评价^[31],此项研究分析了缬沙坦和非肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin-system, RAS)抑制药对中国高血压社区居民新发糖尿病的影响,5年内共纳入159 775例年龄 >18 岁的高血压患者,按照严格的纳入和排除标准,筛选单独连续服用降压药物至少12个月的高血压患者,建立研究队列,在24个月末比较新发糖尿病情况。缬沙坦组和非RAS抑制剂组比较情况如下:研究对象共29 295例,缬沙坦组2 107例(7.19%),非RAS抑制剂组包括 β -受体阻滞药组4 094例(13.96%)、钙离子阻滞药组(CCB组)21 397例(73.04%)和利尿剂组1 697例(5.79%)。随访24月末,缬沙坦组糖尿病发病率为5.437/1 000人/年,CCB组发病率为7.088/1 000人/年,两组糖尿病发生生存曲线检验差异有统计意义(Log-rank检验: $P=0.001$)。研究结果发现,相比于CCB类药物,缬沙坦的单独连续效应应具有降低高血压患者新发糖尿病风险的作用,这与临床实际相吻合。

2017年报道了在国内进行的一项注射用丹参多酚酸盐上市后再评价的RWS^[32],这是国内首个由药师主导、大规模、多中心、前瞻性的国际注册研究。该研究目的是为了观察真实世界中注射用丹参多酚酸盐的临床应用情况,并进一步评价其在大规模人群中不良反应的数据,明确使用注射用丹参多酚酸盐的人群特征,以指导临床合理用药。研究共收集来自36家研究中心的处方中使用了注射用丹参多酚酸盐的30 400例患者,使用描述性统计与相关因素分析的方法进行RWS,主要结局为相关不良事件的发生。此项研究结果显示,注射用丹参多酚酸盐在广泛人群中耐受性良好,与药物相关的不良事件发生率为1.57%,不良反应发生率为0.79%,不良反应为轻中度,转归一般良好。

此外,RWS在中医药的其他领域,如评价药物治疗肿瘤^[33]、肝硬化^[34]、类风湿关节炎^[35]等疾病的有效性以及一些中药注射液^[36-37]的安全性研究中也已取得了成果。

3.2.3 RWS在国内研究的特点 相比于国外的RWS,国内的RWS虽然起步较晚,但是近十年来RWS在中医药领域的研究越来越多,除上述提及的文献^[33-37]外,其他的RWS也主要集中在评价中西药结合治疗方法的有效性^[38]和中药注射剂(痰热清注射液^[36, 39]、参芎葡萄糖注射液^[37]、参芪扶正注射液^[19, 40])的安全性上。在本研究查询的国内RWS的12篇文献中,有8篇应用RWS的研究方法评价中西药联合方法对疾病治疗的有效性及中药制剂的安全性,由此可见,应用RWS进行研究已经逐渐被临床业界认可。

综上,国内外的RWS均主要应用于对药物的有效性和安全性评价方面。

4 结语

目前,RWS的概念已经逐渐被临床研究者接受并应用于临床研究和循证医学实践当中。在RWS中最广泛的研究类型是观察性研究;在对混杂因素和偏倚的处理方面,是RWS不同于ERCT的主要特征,也是开展RWS时需要重点分析的部分。虽然相比于ERCT研究,RWS也可以通过随机分配、长期随访和采用纳入/排除标准来控制潜在的偏倚,并可以在收集大量病例和建立数据库的基础上进行分析和评价^[41],但是RWS主要是以实践为基础,ERCT的结果需要RWS的进一步验证及拓展补充,二者综合考虑才是最佳选择。经过上述分析可以看出,国外的研究主要用于评价药物的有效性和安全性,纳入的样本量较大,并且覆盖了较广泛的人群,均得到与临床实际相符合的研究结果,进一步证实了某些药物在临床实际情况下的有效性及安全性。而国内的RWS在中医药领域应用较广泛,主要用于评价中西药结合方法治疗疾病的有效性,以及中药注射剂的安全性。随着流行病学研究的不断发展,RWS在国内的探索开展将逐步延伸至其他领域,由此可促进RWS在临床应用时的进一步规范和发展。

参考文献

- [1] SHARPE N. Clinical trials and the real world: selection bias and generalisability of trial results[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16(1): 75-77.
- [2] GRAPOW MT, von WATTENWYL R, GULLER U, et al. Randomized controlled trials do not reflect reality: real-world analyses are critical for treatment guidelines[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(1): 5-7.
- [3] KAPLAN NM, SPROUL LE, MULCAHY WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. CARE Investigators[J]. *Clin Ther*, 1993, 15(5): 810-818.
- [4] FREEMANTLE N, STRACK T. Real-world effectiveness of new medicines should be evaluated by appropriately designed clinical trials[J]. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63(10): 1053-1058.
- [5] THORPE KE, ZWARENSTEIN M, OXMAN AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers[J]. *CMAJ*, 2009, 180(10): E47-E57.
- [6] 李敏, 时景璞, 于慧会. 真实世界研究与随机对照试验、单病例随机对照试验在临床治疗性研究中的关系比较[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(3): 342-345.
- [7] BURNAM MA. Measuring outcomes of care for substance use and mental disorders[J]. *New Dir Ment Health Serv*, 1996, 48(71): 3-17.
- [8] WOOSLEY RL, FLOCKHART DA. Evaluating drugs after their approval for clinical use[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(19): 1394-1395.
- [9] 黄卓山, 罗艳婷, 刘金来. 真实世界研究的方法与实践[J]. *循证医学*, 2014, 14(6): 364-368.
- [10] 王思成, 刘保延, 熊宁宁, 等. 真实世界临床研究伦理问题及策略探讨[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(4): 437-442.
- [11] 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.
- [12] KRYMCHANTOWSKI AV, JEVOUX CC. Topiramate vs divalproex sodium in the preventive treatment of migraine: a prospective “real-world” study[J]. *Headache*, 2011, 51(4): 554-558.
- [13] FOX KA, GOODMAN SG, ANDERSON FJ, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(15): 1414-1424.
- [14] MOSSELLO E, TONON E, CALERI V, et al. Effectiveness and safety of cholinesterase inhibitors in elderly subjects with Alzheimer’s disease: a “real world” study[J]. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*, 2004, 21(9): 297-307.
- [15] GARTLEHNER G, HANSEN R A, NISSMAN D, et al. A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies[J]. *J Clin Epidemiol*, 2006, 59(10): 1040-1048.
- [16] 康德英. 浅议真实世界研究[J]. *中国癌症防治杂志*, 2017, 9(2): 100-103.
- [17] 曹越, 尹庆锋, 曾宪涛. 真实世界研究概述[J]. *武警医学*, 2017, 28(4): 400-403.
- [18] 徐菲, 刘国恩. 真实世界研究与药物经济学评价[J]. *中国药物经济学*, 2015, 10(10): 8-10.
- [19] 艾青华, 谢雁鸣, 李霖, 等. 运用倾向评分法研究真实世界参芪扶正注射液对门冬氨酸氨基转移酶的影响[J]. *中医杂志*, 2014, 55(18): 1596-1600.
- [20] 艾青华, 谢雁鸣, 李霖, 等. 运用倾向评分法研究参芪扶正注射液对ALT水平的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(5): 1687-1691.
- [21] 夏芳, 刘光华, 欧阳强, 等. 倾向性评分匹配法评价冠心病支架置入术后再狭窄[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2015, 12(4): 218-222.
- [22] ROSENBAUM PR, RUBIN DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects [J]. *Biometrika*, 1983, 70(1): 41-55.
- [23] BAHL VK, JADHAV UM, THACKER HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2009, 9(3): 135-142.
- [24] CHITNIS AS, APARASU RR, CHEN H, et al. Effect of certain angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality in heart failure: a multiple-propensity analysis[J]. *Res Social Adm Pharm*, 2012, 8(2): 145-156.

山茶属植物的化学成分及药理活性研究[△]

宋 昱*, 史丽颖, 卢 轩, 冯宝民, 于大永[#](大连大学生命科学与技术学院, 辽宁 大连 116622)

中图分类号 R282.71 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)15-2143-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.15.29

摘要 目的:为山茶属植物药用资源的开发与利用提供参考。方法:以“山茶属”“化学成分”“药理活性”“Camellia”“Chemical composition”“Pharmacological activity”等为关键词,组合查询2000年1月—2018年1月在中国知网、万方数据、PubMed、Web of Science等数据库中的相关文献,对山茶属植物的化学成分及药理活性研究情况进行论述。结果与结论:共检索到相关文献405篇,其中有效文献54篇。山茶属植物中的化学成分主要为黄酮类、皂苷类、多酚类、植物甾醇类、脂肪酸类和生物碱类等,以黄酮类及皂苷类成分研究较多,其中黄酮类成分主要是黄酮醇类,以槲皮素、山柰酚以及芹茶素最为常见;皂苷类成分主要为齐墩果烷型的五环三萜皂苷。山茶属植物中,茶、油茶和山茶的药理作用研究较多,主要集中在抗肿瘤、抗过敏、降糖、降脂、抗炎、抗氧化、保护胃黏膜等方面。近年来关于山茶属植物活性成分的研究报道日渐增多,但对其有效的药效基因阐明较少。在药理活性上,以总提物的活性研究较多,对单体化合物的活性研究也仅在细胞层面上,动物药理研究较少,且大多药理活性作用机制不明确。因此,有必要深层次研究山茶属植物的化学成分及药理活性。

关键词 山茶属植物;化学成分;药理活性

山茶属(*Camellia* Linn.)植物属于山茶科(Theaceae),同时也是山茶科中最大的一个属。山茶属植物分为4个亚属,22组,280个原种^[1],主要分布于热带和亚热

带。山茶属植物在我国有238种,主要分布于西南至东南部,以云南、广西、广东及四川最多^[2]。山茶属植物主要被用作药用的有茶(*C. sinensis*)、金花茶(*C. nitidissi-*

- [25] PETRELLA R, MICHAELIDIS P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(9):1190-1203.
- [26] LEHNERT H, BRAMLAGE P, PITTTROW D, et al. Regression of microalbuminuria in type 2 diabetics after switch to irbesartan treatment: an observational study in 38 016 patients in primary care[J]. *Clin Drug Investig*, 2004, 24(4):217-225.
- [27] 付玲,周学平,李国春.“真实世界研究”:中医药科研新思路[J]. *浙江中医药大学学报*, 2013, 37(9):1127-1129.
- [28] 田峰,谢雁鸣.真实世界研究:中医干预措施效果评价的新理念[J]. *中西医结合学报*, 2010, 8(4):301-306.
- [29] 曾石.新癬片真实世界研究项目启动[J]. *中国处方药*, 2009, 9(9):13.
- [30] 霍勇,范芳芳.关注真正的临床实践,探索卒中的预防之道:H型高血压的真实世界研究[J]. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2013, 5(2):6-10.
- [31] 孔群钰.缬沙坦和非RAS抑制剂对中国高血压社区居民新发糖尿病的影响[D].上海:复旦大学,2013.
- [32] YAN YY, YANG YH, WANG WW, et al. Post-marketing safety surveillance of the salvia miltiorrhiza depside salt for infusion: a real world study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e170182.
- [33] 胡前程,吴娜娜,罗婷,等.乳腺癌和真实世界研究[J]. *华西医学*, 2016, 31(3):589-591.
- [34] 郭婷,李志峰,黎元元,等.肝硬化患者中西药物联合应用特征的真实世界研究[J]. *广东医学*, 2016, 37(17):2666-2668.
- [35] 付玲,周学平,李国春,等.中西药联合治疗类风湿关节炎真实世界研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(11):1319-1322.
- [36] 唐启令,孙永旭,康爱绒,等.基于真实世界研究的痰热清注射液儿童临床应用安全性分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(16):1488-1490.
- [37] 王桂倩,谢雁鸣,刘垲,等.真实世界的参芎葡萄糖注射液临床联合用药特征分析[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(1):175-181.
- [38] 李宁,韩瑞婷,王宗耀,等.基于真实世界的中药注射剂疗效评价的研究概述[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2016, 14(19):140-142.
- [39] 冯柏.痰热清注射液的临床应用综述[J]. *中国药房*, 2007, 18(12):944-946.
- [40] 廖巧,邢蓉.参芪扶正注射液的药理作用和临床应用研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(24):3455-3456.
- [41] 王旭焱.运用真实世界研究方法研究原发性失眠症的临床用药规律[D].北京:北京中医药大学,2014.

△基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81001621)

*硕士研究生。研究方向:天然活性物质。电话:0411-87402107。

E-mail:531004375@qq.com

#通信作者:副教授,博士,硕士生导师。研究方向:天然活性物质。电话:0411-87402107。E-mail:yudayong@dlu.edu.cn

(收稿日期:2017-11-13 修回日期:2018-03-01)

(编辑:刘 萍)