

专题——针灸真实世界研究

《真实世界针灸临床数据管理规范》的编制与解读

吕晓颖¹ 李洪蛟¹ 王超² 王启桢¹ 岳俐宏³ 刘佳¹ 何丽云¹

(1 中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京,100700; 2 世界针灸学会联合会,北京,100061; 3 中国中医科学院望京医院,北京,100102)

摘要 随着中医药标准化进程的不断加快和由于真实世界临床研究理念的影响,越来越多的研究者重视从真实世界获得数据,以解决医学问题。针灸临床试验由于实施盲法存在一定困难,使得随机对照研究并不好开展,因而越来越多地转向真实世界研究。真实世界数据主要来源于医院信息系统数据、登记研究数据、医保支付数据等多个数据源,相较于“金标准”随机对照试验(Randomized Controlled Trial, RCT),真实世界数据在大多数情况下缺乏记录、采集、存储等流程的研究质量控制,数据质量问题严重影响了临床研究结果的可靠性。数据管理是提高数据质量的重要途径,故《真实世界针灸临床研究数据管理规范》的诞生对于真实世界针灸临床研究的规范性具有重要意义。因此,通过详述该规范的编制原则、方法、过程及具体内容和在编制中的思考过程,希望帮助读者深刻理解该规范的内容,将该规范应用于数据管理实践,提高研究数据质量。

关键词 真实世界; 针灸; 临床研究; 数据管理; 规范编制; 标准化; 解读; 数据质量

**Compilation and Interpretation of Guidelines of Data Management Specification
in Clinical Trials of Acupuncture and Moxibustion in the Real World**

LYU Xiaoying¹, LI Hongjiao¹, WANG Chao², WANG Qizhen¹, YUE Lihong³, LIU Jia¹, HE Liyun¹

(1 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2 World Federation of Acupuncture and Moxibustion Societies, Beijing 100061, China; 3 Wangjing Hospital of CACMS, Beijing 100102, China)

Abstract With the continuous acceleration of the standardization process of traditional Chinese medicine (TCM) and the influence of the concept of real-world clinical research, an increasing number of researchers are paying attention to obtaining data from the real world to address medical problems. Due to the difficulty of implementing blinding in acupuncture and moxibustion clinical trials, conducting randomized controlled trials (RCTs) is not always feasible, leading to a growing shift towards real-world research. Real-world data primarily come from various sources such as hospital information systems, registry studies, and medical insurance payment data. In comparison to RCTs with “gold standard”, real-world data often lack research quality control processes such as recording, collection, and storage, which significantly affects the reliability of clinical research results. Data management is an important approach to improving data quality. Hence, the establishment of the Guidelines of Data Management Specification in Clinical Trials of Acupuncture and Moxibustion in the Real World is of great significance for standardizing real-world acupuncture and moxibustion clinical research. Therefore, by elaborating on the principles, methods, processes, specific contents, and considerations during the development of these guidelines, this study hopes to help readers gain a thorough understanding of the contents and apply these guidelines to data management practices to enhance the quality of research data.

Keywords Real world; Acupuncture and moxibustion; Clinical research; Data management; Preparation of specifications; Standardization; Interpretation; Data quality

中图分类号: R245 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.07.001

中医药标准化是加快中医药继承与创新的“助推器”,是实现国家知识产权战略、技术标准战略、科技创新发展战略目标的重要手段,是中医药现代化

与国际化的重要内容。2005 年,自国务院原副总理吴仪提出“以中医标准化带动中医现代化”的发展思路以来,中医药标准化逐渐上升为国家层面的战

基金项目: 国家科技重大专项子课题(2017ZX10106001003)——中医药治疗传染病临床研究支撑平台与共性技术研究; 中国中医科学院级课题——中成药应用指导辅助决策系统研究; 国家重点研发计划项目(2017YFC1703600)——针灸优势病种疗效评价国际合作研究; 中国中医科学院科技创新工程中医临床基础学科创新团队项目(CI2021B003)

作者简介: 吕晓颖(1987.04—),女,博士,助理研究员,研究方向: 医学信息管理, E-mail: tcmcec@126.com

通信作者: 何丽云(1963.05—),女,博士,研究员,研究方向: 临床评价, E-mail: hely3699@163.com; 刘佳(1981.11—),女,博士,研究员,研究方向: 中西医结合循证医学、针灸推拿, E-mail: marie_liujia@sina.cn

略方针。近年来,为“推动中医药标准化、规范化”,国家中医药管理局出台了《中医药标准发展规划(2006—2010年)》《中医药标准化中长期发展规划(2011—2020年)》,2018年又发布了《关于加强中医药标准化发展的指导意见》等政策方针^[1-3]。针灸作为中医药发展的重要组成部分,也发布了大量的国际、国家、行业与团体标准。早在1980年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)西太平洋各地区就发布了《WHO国际针灸标准穴名》^[4]。截至2023年5月,从全国标准信息公共服务平台可查到,现行的针灸相关国家标准有29项,团体标准有49项。

近年来,针灸临床研究者受到真实世界研究理念的影响,越来越重视从真实世界获得数据用于临床研究。而真实世界数据主要来源于医院信息系统数据、登记研究数据、医保支付数据等,相较于随机对照研究数据,真实世界数据在大多数情况下缺乏记录、采集、存储等流程的研究质量控制,易造成数据不完整、关键变量缺失、数据不准确等问题,严重影响了临床研究的数据质量,难以将数据转化为证据。因此,数据管理在真实世界针灸临床研究中显得越来越重要。

国际人用药品注册技术协调会的药物临床研究质量管理规范(International Conference on Harmonization. Guideline for Good Clinical Practice E6, ICH E6 GCP)对临床研究中的数据管理提出了一些原则性要求^[5]。我国国家药品监督管理局也发布了《药物临床试验质量管理规范》,从试验过程的记录、源数据、数据核查等方面提出了一些原则要求^[6]。但针对真实世界针灸临床研究数据管理工作的具体指导性相对较弱。为提高真实世界针灸临床研究数据质量,增强数据结果的可信程度,使临床研究结果更为真实、准确、可靠,中国针灸学会标准化工作委员会提出并组织编写《真实世界针灸临床研究数据管理规范》。在国家科技部国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项“针灸优势病种疗效评价国际合作研究项目”中针灸病例注册登记研究开展的管理实践基础上,参考美国临床数据管理学会(Society for Clinical Data Management, SCDM)出台的良好临床数据管理规范(Good Clinical Data Management Practices, GCDMP)和2016年国家食品药品监督管理局出台的《临床试验数据管理工作技术指南》等国内外相关文件编制了此规范^[7]。本文旨在阐述该规范的编制原则、方法、过程及具体内容,为临床研究者、数据管理人员以及其他对此有兴趣的学者

提供更为详细全面的解读,以期能够为读者提供数据管理实践上的指导,可起到规范作用。

1 标准编制的主要原则

1.1 符合标准的编制要求 严格按照“GB/T1.1-2020 标准化工作导则第1部分:标准化文件的结构和起草规划”以及“GB/T13016-2009 标准体系表编制原则和要求”进行编制和起草。

1.2 符合临床研究数据管理的相关法规及标准

本标准主要内容的制定以现行相关国际标准、国家标准、团体标准的相关法规作为基本依据。

1.3 符合针灸临床研究中各方要求 本标准制定过程中,结合中国中医科学院临床评价重点研究室自主研发的数据管理平台内近百项针灸临床研究的数据管理经验、总结数据管理过程中经常遇到的问题及应对策略,对真实世界针灸临床研究中数据管理与服务流程中的关键环节进行了规范,并广泛征求了针灸、临床、信息、统计等多方专家意见,形成共识。

1.4 符合针灸临床实际,可操作执行 数据管理是在临床研究过程中的具体应用,贯穿临床研究的整个数据过程,数据源具有多样性,实现过程需要关注细节,该规范对实施数据管理的各个环节提出了很多具体要求,使数据管理服务落实到每处,具有一定的可行性。

2 研究方法

2.1 文献分析 《真实世界针灸临床研究数据管理规范》所描述的数据管理过程中各环节的具体内容和服务标准是本项目需要解决的关键技术问题。参考了国内外的相关文献、法规、行业标准、相关指南以及有关数据管理和数据质量的相关书籍,为该规范解决关键技术问题提供了引用和参考依据。主要内容见表1。

2.2 头脑风暴 组织形式:邀请5位来自针灸、信息、统计、临床等不同领域的专家,就本标准进行1~2h的头脑风暴,并对不同想法和建议进行记录。

风暴主题:每次头脑风暴定义相应的主题,包括真实世界针灸临床研究数据管理规范的主体框架、数据管理规范的适用人群、数据质量评价内容与数据管理内容的区别、不同来源的针灸临床研究数据在数据管理上有何区别、数据管理的实操性。

经以上主题的讨论,最终形成了《真实世界针灸临床研究数据管理规范》框架。

2.3 深度访谈与焦点小组 深度访谈:围绕“真实世界针灸临床数据管理规范关键问题”“真实世界

表 1 真实世界针灸临床研究数据管理规范主要参考文档

序号	名称	出版机构	类型
1	《数据管理在临床研究中的地位和作用》[8]	北京大学学报	文献
2	《药物临床试验质量管理规范》[6]	国家食品药品监督管理局	国家标准
3	International Conference on Harmonization. Guideline for Good Clinical Practice, E6. 1996[9]	ICH	国际标准
4	Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations[10]	FDA	美国标准
5	Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures-Scope and Application[11]	FDA	美国标准
6	Good Clinical Data Management Practices(GCDMP)[12]	Society for Clinical Data Management	行业标准
7	Introducing the CDISC Standards: New Efficiencies for Medical Research[13]	CDISC	行业标准
8	Computerized Systems in Clinical Research: Current Data Quality and Data Integrity Concepts[14]	DIA	文献
9	《医药临床研究中的数据管理》[15]	科学出版社	书籍
10	《药物临床研究数据管理与统计分析的计划和报告指导原则(2016 年第 113 号)》[16]	国家食品药品监督管理总局	国家标准
11	《用于产生真实世界证据的真实世界数据治理指导原则(试行)》[17]	国家食品药品监督管理局药品评审中心	国家标准

针灸临床研究数据质量管理方法”等问题,特别邀请在真实世界研究中具有丰富经验的方法学专家、临床专家及课题管理者进行了深度访谈。

焦点小组:特别邀请方法学专家、临床专家及课题管理者共计 12 人的小组针对真实世界针灸临床研究质量评估的评价角度和内容为主题展开自由讨论。

深度访谈和焦点小组访谈共用的依据:深度访谈中的问题在访谈者与受访者的互动中展开;焦点访谈对象彼此之间的互动,受其他被调查者的影响较大,通过互动可以得到大量关于某一特定主题的相关数据。因此,本研究中采用了 2 种方法,焦点小组访谈既实现了背景接近或者相同的人群中进行群体互动讨论,形成在共享性经验下的互相刺激与意见交流,进而避免单纯深度访谈可能损失某些只在现场互动刺激之下才能反映出来的信息;同时也考虑到专家之间的信息沾染,采用了深度访谈,在深入访问的基础上,获得某些访谈对象对数据质量评估的比较独特的观点。

2.4 针灸临床中的实际验证与优化 本标准在广泛收集各种已有规范、标准的基础上,结合以往针灸临床数据管理经验,系统归纳、总结既往多项针灸临床研究中数据管理的实际问题 and 数据管理相关人员的实际需求,继续深化梳理了本标准的各个细则。努力使编制的标准切合实际,满足科研生产、规范并提升工作质量的需要。

为提高质量,完成该标准编制,编制组为本标准配套了国家科技部国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项“针灸优势病种疗效评价国际合作研究项目”,作为技术支持并提供研究资金。在针灸临床研究中应用本标准,既取得了很好的应用效果,也得到了很好的验证。本标准能够满足数据管理人

员的相关需求,有效指导了针灸临床研究的数据管理工作。

3 编制过程

2018 年 9 月 20 日,中国针灸学会标准化工作委员会在武汉召开关于开展“真实世界针灸临床研究标准体系”等针灸团体标准项目提案立项论证技术评审会及项目启动会议,《真实世界针灸临床数据管理标准》也作为其中一项通过了立项评审。截至 2022 年 10 月,完成全部工作,具体如下。

1)搜集整理针灸临床领域涉及到数据管理和相关技术的文档资料。该资料主要来源于国家标准、行业标准、行业组织标准、相关法规及权威著作。在此基础上,起草《真实世界针灸临床研究数据管理规范》标准初稿。2)在北京召开 3 次编制工作讨论会,深度访谈针灸、临床、标准化的相关专家,形成《真实世界针灸临床研究数据管理规范》标准草案。3)召开 2 次专家咨询会,邀请中医药信息化、标准化专家、统计学专家、针灸专家等对标准的技术内容提出建议,形成标准征求意见稿。4)2021 年 1 月,《真实世界针灸临床研究数据管理规范》征求意见稿在中国针灸标准网公示,广泛征求意见。5)召开 2 次线上专家咨询会,根据专家意见补充真实世界针灸临床研究的相关内容,并进一步补充数据缺失、非结构化数据的处理内容,形成《真实世界针灸临床研究数据管理规范》送审稿。6)技术函评,以邮件形式给 3 位技术专家送审,并针对意见进行修改。7)召开技术预审专家论证会,获得专家评审意见,并针对意见进行修改。8)召开了专家技术审查会,会上顺利通过技术审查。

4 《真实世界针灸临床研究数据管理规范》解读

4.1 编制框架 本规范为真实世界临床研究的设

计者、数据管理人员以及其他相关人员,提供了一个具体的、可靠的数据管理规范,给出了真实世界针灸临床研究数据管理过程中所涉及的关键环节、相应具体要求及处理方法,以提高临床研究数据质量,增强数据结果的可信程度。在设定该框架之初,项目组一直就数据质量评价和数据管理的区别进行探讨,最终将数据管理规范定位在为提升数据质量而进行的可操作性的,能有效提升数据质量的方法规范,希望读者在阅读本规范后能有一定的启发,同时又使读者在执行该规范时可落地操作。最终,该规范将真实世界针灸临床研究数据管理关键环节分为5个部分,数据管理计划、数据采集与接收、数据核查、数据预处理、数据库定期维护与更新。

4.2 术语 该规范共规定了6个术语:真实世界针灸临床研究数据管理、数据管理计划、数据清洗惯例、数据预处理、数据转换、数据归约。

本规范首先定义了真实世界针灸临床研究数据管理的概念。真实世界针灸临床研究数据管理是指按照针灸临床研究方案规定的流程,保证数据符合真实、准确、及时、完整的数据质量要求,按照标准化数据库管理数据,对真实世界临床研究数据进行数据采集接收、数据核查、数据预处理及数据库维护更新的过程。该定义既提出了真实世界针灸临床研究中原始数据转化为科学数据达到的数据质量要求,同时也对数据管理所涵盖的工作范围进行了定义。与以往数据管理定义不同的是突出了数据预处理这一管理环节,该环节正是真实世界中保证数据质量的重中之重^[8]。此外,在术语中,再次表述了数据预处理的概念,并且对数据预处理过程中的数据转化与数据归约2种数据预处理方法进行了概念的解释与定义。

数据预处理在专家共识的基础上定义了该概念,即针对特定的针灸研究问题,为使其转化为科学数据,达到适用于统计分析而进行的处理,其内容包括数据的规范化、非结构数据的结构化以及冗余数据、离群值、缺失值、数据转换与数据归约等处理。该定义强调了数据预处理首先是为了解决特定问题而做出的处理过程,每个项目的研究原始数据不同,要解决的问题也不同。数据预处理的过程并不一定包含数据的规范化、非结构数据的结构化以及冗余数据、离群值、缺失值、数据转换与数据归约等处理的全部内容,而是有选择地选取适合自己项目的处理方法。

4.3 数据管理计划 真实世界临床研究的数据来

源:按研究时间点的不同,可分为前瞻性临床研究、回顾性临床研究。数据管理计划的内容针对不同的数据来源其内容也不相同,其中前瞻性临床研究的数据管理计划主要包括病例观察表设计、病例观察表注释、数据库设计、数据核查、数据质疑、数据库锁定。由于前瞻性临床研究在前期工作中可以对很多数据进行结构化的设计,减少了后期数据预处理的过程,因此可参照《临床试验数据管理工作指南》进行。而回顾性临床研究的数据管理更注重数据后期的处理,即从既往已有的医院信息系统(Hospital Information System, HIS)、保险系统等,根据研究目的提取所需要的数据,因此数据提取范围、提取方式、数据的定义与结构化、数据缺失的处理及其他的数据预处理方法和过程显得更为重要,而这一方面的内容,也正是该规范的意义所在。

4.4 数据采集与接收 真实世界临床研究的数据来源不仅有来自研究者在临床单位的采集信息,也包括从其他外部系统中传输接收的数据。数据采集的内容主要是由临床主要研究者来确定,但同时要注重多方专家的参与,例如数据管理员、统计人员以及各分中心的临床研究者。同时,不论数据是由临床研究者采集还是由外部数据传输,均应保证数据的完整性。一是出于研究目的,与研究目的相关的结局变量、暴露/干预变量、人口学变量及重要的协变量,尤其注意不同于药物研究的针灸穴位、针刺频率、疗程、针刺安全性等的采集内容;二是为了便于后期数据核查,注意采集评价各时间点的针灸暴露/干预措施的疗效,数据的采集时间应有明确的记录。为了保证不同来源数据的规范性,应对数据有明确清晰的定义,并且对数据结构、传输方式、上传数据时间有明确的要求。

4.5 数据核查 对于数据核查的要求,应列出详细的数据核查计划,对临床研究中的主要、次要疗效指标、安全性指标进行充分核查,尤其是数据的规范性、冗余数据(不同数据来源的变量重复、患者数据的重复)、异常数据(逻辑错误数据、离群值等)、缺失值以及数据前后一致性,以使原始数据转化为科学数据。数据从原始数据到科学数据的转化过程应保留痕迹,可溯源。

4.6 数据预处理 数据预处理的过程主要从6个方面进行了规范:数据规范化与结构化、冗余的处理、离群值的处理、缺失值的处理、数据转换、数据归约。数据规范化与结构化主要强调了3个方面的预处理,即数据语义、计算机文件格式、数据结构。在

真实世界的临床研究中,往往为了解决一个研究问题而需要综合多个数据源中的数据,由于这些数据源各自具有不同的特点,因此整合在一起时,需要解决的最基本的 3 个异质问题就来自这 3 个方面。在《真实世界针灸临床数据管理规范》中,也为读者提供了与针灸、中医有关的术语标准,供使用者参考,并提出了几点具体要求,提醒读者在进行数据异质性处理时应该从哪几个方面注意。对于冗余的预处理,在规范中介绍了进行冗余分析的相关方法,以及由于不同数据来源合并与患者数据完全重复的处理措施。离群值的处理同样从 2 个方面给予规定,一是判定离群值的方法,二是处理离群值的方法。数据转换介绍了数据光滑、数据聚集、数据概化、数据规范、特征构造 5 种数据转换形式。数据归约介绍了维归约、样本归约、数据压缩、离散化 4 种归约方式。

4.7 数据库定期维护与更新 通过数据库定期风险评估、备份及制定信息传输、保存的安全措施,保证数据的可及性及安全性。在此部分内容中强调了个人信息的维护,避免个人信息泄露。

5 结语

由于真实世界临床研究理念的影响,越来越多的针灸临床研究者开始利用真实世界数据解决医学问题。但是真实世界数据具有样本量大、多源异构等特点,给数据管理造成了一定的困难。在这一背景下,《真实世界针灸临床研究数据管理规范》应运而生,从数据管理计划、数据采集与接收、数据核查、数据预处理、数据维护 5 个环节阐述了真实世界针灸临床研究中数据管理所面对的问题和解决方法,对于真实世界针灸临床研究的规范性具有重要意义。在规范的编制过程中,项目组从框架的设立到术语的定义、数据管理各环节的特色进行了深入的思考、专家共识及项目验证,保证了规范符合各方需求,并且具有一定的可操作性,希望通过对《真实世界针灸临床研究数据管理规范》的解读,能够帮助读者深刻理解该规范的内容,将该规范应用于数据管理实践,提高研究数据质量。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 中医药标准化发展规划(2006—2010 年) [EB/OL]. (2006-07-17) [2018-10-21]. <http://www.satcm.gov.cn/guicai/gongzuodongtai/2018-03-24/2202.html>.
- [2] 国家中医药管理局. 关于印发《中医药标准化中长期发展规划纲要(2011—2020 年)》的通知 [EB/OL]. (2013-01-07) [2018-10-

21]. <http://www.satcm.gov.cn/fajiansi/zhengcewenjian/2018-03-24/2529.html>.

- [3] 国家中医药管理局. 关于加强中医药标准化工作的指导意见 [EB/OL]. (2013-01-07) [2018-10-21]. <http://www.satcm.gov.cn/fajiansi/gongzuodongtai/2018-03-24/2261.html>.
- [4] 张永贤. 世界卫生组织(WHO)公布《WHO 国际针灸标准穴位》[J]. 华夏医药,2008,3(5):334.
- [5] 药物临床研究质量管理规范(ICH E6 GCP) [EB/OL]. (2013-01-07) [2023-05-30]. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>.
- [6] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2020-04-24) [2022-03-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200715110101939>.
- [7] 国家药品监督管理局. 临床试验数据管理工作技术指南 [EB/OL]. (2016-07-27) [2022-03-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160729184001958>.
- [8] 谢高强,姚晨. 数据管理在临床研究中的地位和作用[J]. 北京大学学报:医学版,2010,42(6):641-643.
- [9] ICH. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice, E6. 1996.
- [10] FDA. Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations. [EB/OS]. (2007-5-10) [2023-12-28] <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/computerized-systems-used-clinical-investigations>.
- [11] FDA. Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures-Scope and Application. 2003. (2018-8-24) [2023-12-28] <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>.
- [12] SOCIETY FOR CLINICAL DATA MANAGEMENT. Good Clinical Data Management Practices (GCDMP). (2013-10-24) [2023-12-28] https://scdm.org/wp-content/uploads/2021/08/Full-GCDMP-Oct-2013_CN.pdf.
- [13] CDISC. Introducing the CDISC Standards: New Efficiencies for Medical Research. 2009.
- [14] Drug Information Association(DIA). Computerized Systems in Clinical Research: Current Data Quality and Data Integrity Concepts. 2011.
- [15] 颜崇超. 医药临床研究中的数据管理[M]. 北京: 科学出版社, 2011.
- [16] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床研究数据管理与统计计划的计划和报告指导原则(2016 年第 113 号) [EB/OS]. (2016-06-27) [2023-12-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20160729184001935.html>.
- [17] 国家食品药品监督管理局药品评审中心. 用于产生真实世界证据的真实世界数据治理指导原则(试行)(2021 年第 27 号) [EB/OS]. (2021-4-15) [2023-5-31]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>.