

## · 方法学指南解读 ·

## 编者按

药物流行病学在医学领域的关键作用日益显著，通过探究药物等医疗产品在人群中的使用情况和效果，为评估其安全性和有效性提供了至关重要的依据。尽管我国药物流行病学研究起步较晚，但发展迅速，2019年中国药学会药物流行病学专业委员会（以下简称“专委会”）发布的《中国药物流行病学研究方法学指南（第1版）》已无法满足当前复杂多样的研究需求。在此背景下，《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》（指南编号：PREPARE-2025 CN066）应运而生。

在更新过程中，工作组充分借鉴国际经验，进行系统综述和实践调研，经多轮专家咨询与访谈形成修订意见，通过专家共识会议达成最终指南，确保其科学性与实用性。新版指南在研究设计、数据源和具体应用场景等方面进行了诸多重要更新。在研究设计方面，新增了原始研究、二次研究和三次研究的分类，并详细阐述了各类常见设计及其衍生设计的特点。在数据源方面，补充了使用不同数据源的方案报告要求。在应用场景中，新增了药物警戒影响研究、中成药上市后安全性与有效性研究、人工智能在药物流行病学中的应用以及药物流行病学指导真实世界证据产生等内容。此外，还新增了研究报告撰写部分，推荐遵循报告规范展示该类研究需报告的组成要素。这些更新使指南内容更加全面和系统，为药物流行病学研究的设计和实施以及报告提供了更细致的指导。

新版指南的更新具有重要意义，它不仅顺应了我国药物流行病学领域快速发展的需求，与国际先进指南接轨，亦为开展相关研究提供了更科学、规范的方法学依据，有助于提升我国药物流行病学研究的质量，推动学科的进步。为使广大读者更好地理解和应用本版指南，专委会与业内青年专家联合本刊共同开启这一专栏，精心策划了一系列解读文章，围绕指南的各部分内容展开，深入剖析研究方案的制定、实施及结果呈现等关键环节，例如如何选择合适的研究设计、数据源及统计分析策略，以及如何遵循伦理原则开展研究等。同时，还将探讨药物警戒影响研究、目标试验仿真研究、人工智能应用、真实世界数据研究等热点话题，介绍相关方法学要点、应用进展及案例分析。通过这些解读，读者可以全面掌握指南的核心要点，并将其应用于实际工作中，推动药物流行病学研究的规范化发展，为保障公众健康、推动医药行业的进步发挥更大的作用。希望读者关注新版指南及本专栏系列文章，共同推动我国药物流行病学的发展。

## 《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》及其系列解读（1）：概述



吴昫效<sup>1,2</sup>，颜济南<sup>1,2</sup>，聂晓璐<sup>3</sup>，赵厚宇<sup>4,6</sup>，詹思延<sup>1,2,5,6</sup>，孙 凤<sup>1,2,5,7</sup>

1. 重大疾病流行病学教育部重点实验室（北京大学）（北京 100191）
2. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系（北京 100191）
3. 国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院临床流行病与循证医学中心（北京 100045）

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202412131

基金项目：国家自然科学基金面上项目（72474008）；国家自然科学基金国际（地区）合作与交流项目（72361127500）；国家药品监督管理局药品评价中心开放课题（CDR2024R01001）；海南省科学技术厅重点研发专项（ZDYF2024LCLH002）

通信作者：孙凤，博士，研究员，博士研究生导师，Email: sunfeng@bjmu.edu.cn

詹思延，博士，教授，博士研究生导师，Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

4. 重庆大学医学院 (重庆 400016)
5. 北京大学医学部药品上市后安全性研究中心 (北京 100191)
6. 北京大学第三医院临床流行病学研究中心 (北京 100191)
7. 新疆医科大学中医学院 (乌鲁木齐 830017)

**【摘要】** 药物流行病学是一门运用流行病学的研究方法评估药物在人群中的应用和效果的交叉学科。规范药物流行病学研究方法是保障研究质量、促进学科发展的关键。中国药学会药物流行病学专业委员会在 2019 年制订了《中国药物流行病学研究方法学指南 (第 1 版)》，但至今已超过 5 年未更新。国际上，欧美日韩等国家 / 地区在指南制订与更新方面已取得较多进展。因此，考虑我国药物流行病学领域的快速发展以及与国际接轨的广泛需求，更新指南极为必要。本次指南更新经系统综述、实践调研和多学科协作等过程形成第 2 版，相比第 1 版，在研究设计、数据源、具体应用场景等方面有诸多重要变更，并增加了人工智能的应用等全新内容。本文旨在强调指南更新的必要性，并遴选重要变更内容制定解读计划，为相关领域研究人员全面理解与应用新版指南提供参考，以期推动我国药物流行病学研究的规范化发展和质量的提升，促进学科进步。

**【关键词】** 药物流行病学；方法学；指南；解读；概述

**【中图分类号】** R 181.3+5 **【文献标识码】** A

### *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition) and their series interpretation (1): an overview*

WU Yunxiao<sup>1,2</sup>, YAN Jinan<sup>1,2</sup>, NIE Xiaolu<sup>3</sup>, ZHAO Houyu<sup>4,6</sup>, ZHAN Siyan<sup>1,2,5,6</sup>, SUN Feng<sup>1,2,5,7</sup>

1. Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China
  2. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China
  3. Center for Clinical Epidemiology & Evidence-based Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China
  4. School of Medicine, Chongqing University, Chongqing 400016, China
  5. Center of Postmarketing Safety Evaluation PUHSC, Beijing 100191, China
  6. Clinical Epidemiology Research Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
  7. School of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China
- Corresponding authors: SUN Feng, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn; ZHAN Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** Pharmacoepidemiology is an interdisciplinary discipline that applies epidemiological research methods to evaluate the application and effect of drugs within population. Standardizing pharmacoepidemiological research methods is crucial for ensuring the quality of research and promoting the development of the discipline. The Pharmacoepidemiology Professional Committee of Chinese Pharmaceutical Association developed the *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (1st edition)*, in 2019, but has not been updated in over five years. Other, countries/regions such as Europe, America, Japan and South Korea have made a lot of progress in developing and updating the guidelines. Therefore, the rapid development of pharmacoepidemiology in our country and the growing need to align with international standards make it essential to update the guidelines. The second edition of the guidelines was developed through a process that included systematic reviews, practical surveys, and multidisciplinary collaboration. Compared with the first edition, the updated version has made many important changes in research design, data sources, specific application scenarios and more, and added new contents such as the application of artificial intelligence. The

purpose of this paper is to emphasize the necessity of updating the guidelines, selecting important changes and formulating interpretation plans. It aims to provide references for relevant professionals to comprehensively understand and apply the new guidelines, and to promote the standardized development and quality of pharmacoepidemiologic research in our country, further advancing the field.

**【Keywords】** Pharmacoepidemiology; Methodology; Guidelines; Interpretation; Overview

药物流行病学研究聚焦药物等医疗产品在人群中的使用情况与效果<sup>[1]</sup>。近年来,药物流行病学在医学领域的重要性愈发凸显,其应用范围不断拓展,涵盖药品安全性和有效性评估、不良反应监测、药物利用评估以及药物政策影响研究等诸多关键方面<sup>[2]</sup>。药物流行病学研究方法的科学性与规范性对研究结果起着决定性作用,因此方法学指南不可或缺。我国药物流行病学虽起步晚但发展迅速,中国药学会(Chinese Pharmaceutical Association, CPA)于2019年发布了《中国药物流行病学研究方法学指南(第1版)》,该指南结合了我国药物流行病学领域发展特征、多学科专家意见以及国际先进的指南经验,开启了我国在该领域指南规范研究的先河<sup>[3]</sup>。

随着研究深入与环境变化,世界各国监管机构和国际组织持续更新相关指南,例如欧盟药物流行病学和药物警戒网络中心(the European network of centres for pharmacoepidemiology and pharmacovigilance, ENCePP)发布的指南已更新至第11版<sup>[4]</sup>,以适应药物流行病学、人工智能技术和真实世界证据等领域的快速变革。而我国自2019年的指南已5年未更新,难以满足当下复杂的药物流行病学研究与多样的利益相关群体需求。

鉴于此,CPA开启了《中国药物流行病学研究方法学指南(第2版)》的制订/修订工作。本次更新延续之前“引进-改造”的路径<sup>[5]</sup>,工作组紧密结合我国实际国情,通过对我国现有指南以及国际上其他药物流行病学方法学指南进行系统综述与细致比较,开展多轮德尔菲法调查与专家访谈,引入近年新兴热点的研究方法与技术,深入剖析第1版指南存在的缺陷与不足,提出具有针对性、可操作性的完善指南的意见与建议,旨在为我国药物流行病学方法学指南的更新提供科学、可靠且具有前瞻性的参考依据,从而推动我国药物流行病学研究迈向更高质量、更规范化的新台阶。本文是指南修订新版发布及其解读

系列的第一篇,将在简要回顾指南重要性和国际进展的基础上,重点概述指南的修订过程和重要变更。后续的系列解读文章将围绕这些重点内容逐一进行理论剖析和总结展望。

## 1 药物流行病学方法学指南的重要性

药物流行病学研究的质量至关重要,而方法学指南发挥着不可替代的作用。药物流行病学研究的数据源极为广泛,涵盖了医疗信息系统、自然人群队列、药品安全性监测等一次和二次数据来源<sup>[6]</sup>。这些数据类型多样,结构化和标准化的程度不一,数据质量也参差不齐,可能由于收集过程中受到各种现实因素的影响,存在记录不完整、信息不准确等问题。而研究结果的真实性和可靠性在很大程度上依赖于数据质量,如果数据质量无法保证,那么基于这些数据所开展的分析和得出的结论很可能出现偏倚<sup>[7-8]</sup>。研究设计与统计分析方法的选择对于药物流行病学研究的结果有着直接影响,研究者需要根据研究目的、药物暴露和结局指标,选择恰当的流行病学设计类型,如横断面研究、病例-对照研究、队列研究等,同时匹配合适的统计分析方法。尤其是随着多学科发展与融合,各种新型的设计和分析方法不断涌现,如何准确选用更是一大挑战<sup>[9]</sup>。若缺乏科学合理的选择,可能导致无法准确揭示药物与健康相关结局之间的真实关系,甚至得出错误的结论。药物流行病学方法学指南能很好地解决上述问题,对于助力学科规范化发展有着重要意义。它为研究流程提供了参考标准,从研究方案的制定、研究实施、数据分析、结果解读、报告撰写,到药物流行病学具体应用场景、应用主题和工具等方面,都给出了相应的参考和清晰的界定<sup>[10]</sup>。研究者参照指南开展研究,能够确保各个环节符合科学规范,最大程度地保障研究结果的真实性和可靠性,进而使得整个药物流行病学研究得以高质量、科学有序地进行。

另一方面,药物流行病学研究方法学指南能

够激励医疗健康领域的创新。随着科技不断进步以及公众的健康需求日益增长, 药物流行病学需要不断探索新的应用场景和工具, 以更好地促进人群健康。指南提供了基础框架与参照标准, 研究者可在遵循规范的前提下, 大胆尝试新的数据处理技术、分析方法或拓展研究的应用场景等, 比如在利用大数据开展真实世界研究时, 如何在指南框架内创新地处理复杂多样的数据, 挖掘更有价值的信息, 进而为提升医疗产品安全性、有效性评价水平以及优化卫生保健系统等相关方面的研究贡献力量, 推动药物流行病学学科在国内更好地落地应用, 使其在助力医疗健康领域发展中发挥更大的作用, 实现持续进步, 更好地服务于保障人群健康这一重要目标。

## 2 国际药物流行病学研究方法学指南制订与更新的进展

欧美地区一直处于药物流行病学相关指南发展的前列。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 根据应用实践场景更替不断调整相关指南, 以适应不断发展的医疗需求。早在 2005 年, FDA 便发布了药物警戒与药物流行病学在药品上市后风险评估中的最佳实践指南<sup>[11]</sup>, 对于药物警戒和药物流行病学观察性研究中的数据收集方法与评价、风险信号识别与评估方法、研究方案要素等一系列药物警戒研究计划步骤给出了推荐意见。随着真实世界数据 (real world data, RWD) 的丰富与发展, FDA 于 2013 年发布使用电子数据库进行药物流行病学安全性研究的最佳实践指南, 包括对 RWD 来源、研究人群和数据质量保证等方面给出了明确指导<sup>[12]</sup>。欧盟各国在药物流行病学指南制订与更新过程中相互协作, 其中, ENCePP 的 *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology*<sup>[4]</sup> 是国际上最全面的综合性药物流行病学研究方法学指南之一, 迄今为止已更新至第 11 版, 提供了药物流行病学方法学的广泛指导, 包括研究方案的制订、研究实施、研究结果的发表、不良反应的报告、具体研究类型等方面的建议、关键点和典型案例, 其也是本次制订/修订工作主要参考的指南之一。为了整合数据资源、提升研究效率和质量, 欧洲各国通过欧洲药品管理局 (European Medicines

Agency, EMA) 共同制订了多个药物流行病学相关指南和研究规范。2012 年和 2013 年, EMA 首次颁布了药物流行病学研究方案和报告规范, 说明非干预性上市后安全性研究方案与报告的格式及内容要求, 随后针对欧盟适用的授权后安全研究 (post-authorisation safety studies, PASS) 提供了药物警戒基本流程的相关指导, 该指南于 2017 年更新至第 3 版, 充分确保了 PASS 的透明度、科学性与质量标准<sup>[13-15]</sup>。另外, EMA 在 2021 年针对基于注册登记的研究发布的指南也提到了药品上市后评价研究的相关要求<sup>[16]</sup>。除欧盟地区, 英国药品管理局 (Medicines Control Agency, MCA) 在 20 世纪 90 年代就已对药品上市后评价的各个环节给出明确规范, 包括研究实施、与监管机构的沟通、伦理考量等; 2020 年, 英国药品和医疗产品监管局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 发布了适用于英国药物警戒研究的实施与报告规范, 为上市后药品的许可持有者提供清晰的安全监管要求<sup>[17-18]</sup>。具体见表 1。

亚洲地区中日两国在药物流行病学领域相对活跃。在中国, 除了 CPA 在 2019 年发布的《中国药物流行病学研究方法学指南 (第 1 版)》, 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 还针对不同 RWD 来源用于药品和医疗器械上市后评估, 发布了多项指导原则, 为药物流行病学研究如何产生高质量真实世界证据提供了指导与案例示范<sup>[19]</sup>。随着我国药物警戒多中心分布式网络的搭建与完善, 通用数据模型等多中心数据结构化与标准化的方法应用注意事项也被加入各指南中, 为方法学指南的制订/修订工作提供参考<sup>[20]</sup>。另外, 中华中医药学会还针对中成药上市后有效性研究制订了指南, 丰富了药物流行病学研究方法的应用场景<sup>[21]</sup>。日本药品医疗器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 则在 2014 年发布了使用医疗数据库进行药物安全性评估研究的指南, 对研究方案、结果报告与发表等环节给出了详细的指导意见<sup>[22]</sup> (表 1)。

除了各地区的监管机构和学会组织, 国际药物流行病学学会 (International Society for Pharmacoepidemiology, ISPE) 也颁布了综合性的药物流行病学研究指南, 于 2015 年更新至第 3 版,

表1 国际上不同国家/地区药品监管机构或学术组织发布的药物流行病学相关指南

Table 1. Pharmacoepidemiological guidelines issued by drug regulatory agencies or academic organizations in different international countries/regions

指南名称	发布年份	国家/地区	发布机构
<i>Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment</i> <sup>[11]</sup>	2005	美国	FDA
<i>Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data Sets</i> <sup>[12]</sup>	2013	美国	FDA
<i>Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11)</i> <sup>[4]</sup>	2023	欧洲	ENCePP
<i>Guidance for the Format and Content of the Protocol of Non-interventional Post-Authorisation Safety Studies</i> <sup>[13]</sup>	2012	欧洲	EMA
<i>Guidance for the Format and Content of the Final Study Report of Non-interventional Post-authorisation Safety Studies</i> <sup>[14]</sup>	2013	欧洲	EMA
<i>Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module VIII-Post-Authorisation Safety Studies (Rev 3)</i> <sup>[15]</sup>	2017	欧洲	EMA
<i>Guideline on Registry-Based Studies</i> <sup>[16]</sup>	2021	欧洲	EMA
<i>The SAMM Guidelines: Guidelines for Company-Sponsored Safety Assessment of Marketed Medicines</i> <sup>[17]</sup>	1994	英国	MCA
<i>Exceptions and Modifications to the EU Guidance on Good Pharmacovigilance Practices that Apply to UK Marketing Authorisation Holders and the Licensing Authority</i> <sup>[18]</sup>	2020	英国	MHRA
中国药物流行病学研究方法学指南 <sup>[3]</sup>	2019	中国	CPA
用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行） <sup>[19]</sup>	2021	中国	NMPA
中成药上市后临床有效性研究指南 <sup>[21]</sup>	2024	中国	中华中医药学会
<i>Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment with Medical Information Databases (version 1)</i> <sup>[22]</sup>	2014	日本	PMDA
<i>Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) (Revision 3)</i> <sup>[23]</sup>	2015	-	ISPE

是本次制订/修订工作主要参考的指南之一<sup>[23]</sup>。与ENCePP指南不同的是，ISPE的指南更侧重于提供药物流行病学研究的规划、执行和解释的指导，包括风险管理活动和比较效果研究。另外，一些研究团队也会根据专家意见形成某些特殊场景下的研究规范，如植入式医疗器械疗效比较、疫苗安全性、生物仿制药非干预性研究等<sup>[24-26]</sup>（表1）。

### 3 《中国药物流行病学方法学指南》更新的必要性

自2019年《中国药物流行病学方法学指南（第1版）》发布以来，我国药物流行病学领域处于快速发展与变革阶段，诸多新场景和新技术的出现使得更新药物流行病学方法学指南成为必然需求。比如，随着对传统中医药的重视，越来越多的新型中成药上市，并在临床治疗中被广泛应用，与西药联合使用的情况也逐渐增多。而中成药具有独特的药理特性、适用模式和不良反应，因此对于暴露或干预以及结局指标的测量往往与其他药品不同，需要专门针对其安全性和有效性开展深入研究，初版指南已难以满足对中成药全面且精准评估的需求<sup>[27]</sup>。近年来，人工智能已广泛应

用于药物流行病学研究的各个环节，极大提高了药物上市后评价的效率。如自然语言处理提取长文本类医疗记录、人工智能辅助诊断、机器学习预测药品不良反应、大语言模型构建治疗决策支持系统等应用场景在蓬勃发展，对于药物流行病学研究开展模式产生了深远影响<sup>[28-30]</sup>。而第1版指南未涉及相关内容，更新指南势在必行。

在当今全球化的背景下，国际上药物流行病学研究方法学正处于不断进步与发展之中，新方法、新技术层出不穷，并逐渐在各国的研究实践中得到广泛应用。为了更好地开展国际合作与交流，让更多高质量研究结果获得全球公认，我国迫切需要对药物流行病学方法学指南进行更新，使其与国际接轨。例如，在研究方案制定方面，我国第1版指南对研究问题和目的的描述不够明确严谨，而国际指南已有明确阐述<sup>[4]</sup>；对于其他研究方案构成要素，我国指南缺失方案存档与注册、数据管理与质量控制、利益冲突说明等内容，而国际上多数指南对此有规定<sup>[15]</sup>。在具体研究类型方面，我国指南提供的技术规范过于简略，缺乏可操作性，并对药物基因组学研究等特殊方面指导不足。在研究方案实施方面，我国指南未拟

定完整的统计分析计划 (statistical analysis plan, SAP) 规范, 导致研究者参照指南仍无法选择合适的统计分析方法, 而国际已有指南对 SAP 等相关数据分析要素进行了细致说明<sup>[4]</sup>。另一方面, 国际上对于药物流行病学研究的伦理审查、质量控制等方面也形成了较为完善且细致的要求。在质量控制上, 如 ENCePP 方法学指南描述了严谨的研究设计审核、数据准确性核查以及结果可靠性评估等流程。因此更新指南, 参照国际先进的做法完善相应要求, 才能确保国内开展的药物流行病学研究在科学性、规范性等多方面达到国际高水平。

#### 4 《中国药物流行病学方法学指南 (第2版)》制订过程与发布计划

为使《药物流行病学方法学指南 (第2版)》能切实符合我国国情与研究实际需求, 工作组充分借鉴国际完善指南的有益经验, 进行了全面且深入的文献系统综述和实践调研工作 (图1)。首先系统检索 PubMed、Embase 等数据库, 并对国际性药物流行病学学术组织、欧美日等发达国家/地区的医药卫生监管部门的官方网站进行检索, 纳入由官方组织或机构发布的药物流行病学研究方法学标准或指南等规范性文件, 或经同行评议的药物流行病学研究方法学专家共识或推荐意见等文献。深入学习和系统分析这些文献的基础上, 提取关键方法学信息并形成初步修订意见。然后, 应用改良德尔菲法, 邀请流行病学、统计学、临床药学、药事管理等多领域超过 60 位专家进行两轮专家咨询。针对德尔菲调查中存在的争议等问题, 选择方法学和药品监管领域的 2 位资深专家进行深度访谈, 获取更细

致的专业意见。结合专家咨询和访谈反馈, 查阅相关文献或标准等, 进一步完善指南, 形成指南修订稿。最后开展专家共识会议, 讨论和评审指南修订稿, 通过投票达成共识, 形成最终指南。

《中国药物流行病学研究方法学指南 (第2版)》 (指南编号: PREPARE-2025 CN066) 按照既定计划, 预计将在 2025 年正式对外发布。为了让更多相关专业人士能够及时了解并运用该指南, 工作组还制定了多维度的解读计划, 帮助大家深入理解指南内容, 熟练掌握并运用到实际工作与研究中, 确保新版指南能够切实发挥其规范研究、提升质量的作用, 助力我国药物流行病学领域不断向前发展。

#### 5 《中国药物流行病学研究方法学指南 (第2版)》的重要变更内容

《中国药物流行病学研究方法学指南 (第1版)》的基本研究方法学部分包含研究方案的制定、研究方案的实施、研究结果的发表和不良反应报告。在此基础上, 第2版新增了研究报告的撰写, 并对研究方案的制定、研究方案的实施进行了重大更新。此外, 对该部分次级标题的顺序以及大纲级别进行了调整, 改善了条理性。

在“研究方案的制定”部分, 第2版对方案构成要素进行了更新: 补充研究方法内容 (如研究流程、对照、数据质量保证和质量控制, 研究设计、数据来源和分析方法的局限性或优势), 并新增了方案的存档或注册、不良事件/不良反应的管理与报送和利益冲突说明三个组成要素; 新增研究目标、对照以及数据质量保证和质量控制三个条目, 具体阐述相关指导原则。在研究设计方面, 第1版仅分别列举了描

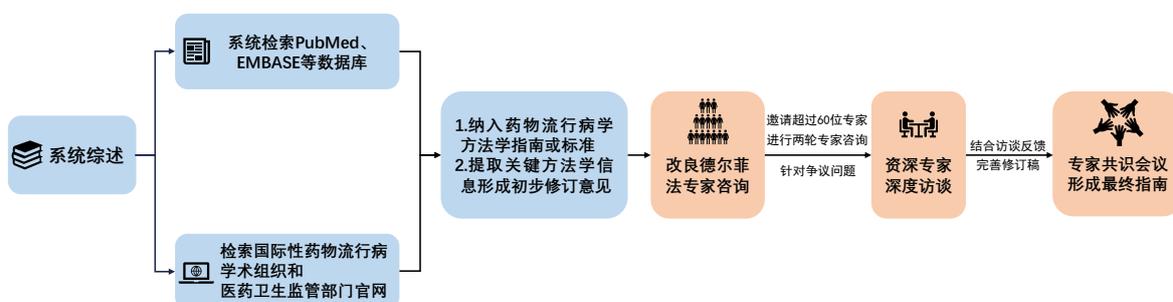


图1 《中国药物流行病学研究方法学指南 (第2版)》制订/修订过程

Figure 1. The development process of *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)*

述性问题和分析性问题的常见研究设计。第2版则更新为原始研究[又分为干预性研究(或称实验性研究)和非干预性研究(或称观察性研究)]、二次研究和三次研究的分类,并介绍了这三个类别中的常见设计及衍生设计的定义、特点、优势与局限性、应用场景。数据源方面,第2版在一次数据源和二次数据源的阐述的基础上,新增介绍了常用数据源以及使用不同数据源的方案报告要求。关于暴露,第1版主要集中在使用一次或二次数据时药物暴露数据的来源。第2版增加“干预”的描述,并新增定义暴露/干预的指导原则。关于结局,第1版关注其定义与识别,第2版则新增主要结局、次要结局和探索性结局的分类、定义与目的,并指出在依赖暴露时间和结局时间的研究中明确结局事件发生时间的重要性。数据分析方面,第2版明确提出应区分主要分析、亚组分析和次要分析,并强调制定SAP的时间要求,以提高研究的透明度和结果的有效性。

在“研究方案的实施”部分,第1版包含“伦理要求、患者隐私和数据保护”“数据的收集、管理和审核的质量控制”与“数据的分析”三个部分。第2版新增了“一般性考虑”,并对“伦理要求、患者隐私和数据保护”和“数据的分析”进行了重大更新。一般性考虑主要说明研究者在整个研究过程中的责任,并提供了提前结束研究的指导。“伦理要求、患者隐私和数据保护”部分将数据保护的参考标准更新为我国标准,并增加了我国关于豁免伦理审查和免除知情同意的说明,以提高该部分指南的可操作性。“数据的分析”部分补充了假设检验、数据源、研究人群和分析集、统计原则和决策标准等内容。

第2版新增的“研究结果的撰写”则提出了研究报告的组成要素内容。

关于具体研究类型,第1版包含疗效比较研究,疫苗安全性、有效性研究以及药物基因组学三个部分。第2版对这三部分内容有不同程度的补充,并新增了药物利用研究、药物经济学研究、药物警戒影响研究、中成药上市后安全性与有效性研究、人工智能在药物流行病学中的应用、药物流行病学指导真实世界证据产生等6个应用领域的指导说明;并将“具体研究类型”划分为“具体应用场景”“具体应用主题”和“其他”三个部分。

## 6 系列解读计划及展望

《中国药物流行病学方法学指南(第2版)》的推出以及系列解读的发布,将为药物流行病学研究的各个环节提供清晰、细致的标准和操作指引,有望进一步推动国内药物流行病学研究朝着更规范、更科学的方向发展,全面提升研究质量,减少不规范研究现象的出现。工作组计划分阶段进行解读,以确保读者能够逐步且全面地掌握指南的核心要点(表2)。系列解读的第一阶段聚焦于指南的制订/修订背景与整体架构,将详细阐述第2版指南的制订/修订过程,使读者明晰更新版指南产生的来龙去脉。同时,对全球药物流行病学研究方法学指南的进展进行全面梳理,对比分析我国指南与国际先进指南的异同点,为后续深入解读奠定基础。第二阶段将深入解读研究方案制定中的关键要素,详细阐述如何选择合适的研究设计、数据源以及统计分析策略,确保研究切实可行,提高研究结果的准确性。第三阶段将着眼于研究实施和结果呈现的注意事项,通过实际案例展示结果如何可视化报告,以及如何运用质量评估工具对药物流行病学研究进行全面且客观的质量评价,包括研究设计、数据收集、分析方法以及结果解释等方面;追踪国内外药物流行病学研究报告规范的最新动态和发展趋势,详细解读重要规范的核心要点,引导研究者养成良好的报告撰写习惯。第四阶段将拓展解读当前药物流行性病学领域的热点话题,例如结合案例详细介绍药物警戒影响研究;深入浅出地讲解目标试验仿真研究的方法学要点以及在药物上市后评价中的应用价值,为研究人员提供实践指导;梳理系统综述与Meta分析在药物流行病学中的不同类型和应用范畴;探讨阴性对照设计在药物流行病学研究中的应用原理、设计要点和实践经验;概述倾向评分模型在处理药物流行病学观察性研究中混杂偏倚的方法原理、应用优势和局限性,为读者合理应用该方法提供全面的实践参考。第五阶段将关注药物流行病学领域新兴技术的应用,探讨人工智能在药物流行病学中的应用前景,分析人工智能技术(如因果机器学习、深度学习算法)在药物风险预测、疗效评估、药物利用模式分析等方面的应用潜力,以及面临的挑战与应对策略,为推动该领域的技术创新提供思路;帮

表2 《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》系列解读计划  
Table 2. Interpretation plan of the series *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China* (2nd edition)

序号	解读计划
1	《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》及其系列解读：概述
2	《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》的制订/修订过程
3	全球药物流行病学研究方法学指南的进展与对比分析：系统综述
4	药物流行病学研究的问题来源与方案制定
5	药物流行病学研究的经典研究设计及其衍生设计
6	药物流行病学研究数据源分类与选择
7	药物流行病学研究中选择对照的方法
8	药物流行病学研究的统计分析策略的制定与注意事项
9	药物流行病学研究的结果的可视化报告与解读
10	药物流行病学研究的质量评估工具介绍与案例解读
11	药物流行病学研究的报告规范研究进展与案例解读
12	药物警戒影响研究介绍与案例解读
13	目标试验仿真研究在药物流行病学中的应用进展与案例解读
14	系统综述与Meta分析在药物流行病学中的分类、应用进展与案例解读
15	阴性对照设计在药物流行病学中的应用进展与案例解读
16	倾向评分模型在药物流行病学中的应用进展与案例解读
17	人工智能在药物流行病学中的应用探讨与辅助决策
18	因果机器学习在药物流行病学中的应用进展与案例解读
19	基于通用数据模型开展药物流行病学研究的常用统计方法与注意事项
20	药物流行病学研究的伦理考量

助读者掌握基于通用数据模型开展药物流行病学研究的统计分析技巧与注意事项。伦理考量贯穿药物流行病学研究始终，在系列解读的最后，将深入探讨如何在研究各环节遵循伦理原则，确保研究的科学性与伦理性相统一。

药物流行病学作为一门交叉学科，其方法学指南对不同专业背景的读者在参与相关工作时都有着重要的参考价值，能助力各专业人员更好地发挥自身优势，促进学科交叉融合与发展。对于企业而言，指南及解读给出了药物暴露在数据收集相关环节的详细信息，涵盖药品名称、给药剂量、给药方式、给药频率、给药周期等各方面，使企业在研发和生产药品时，更好地把握药品相关信息收集的科学与准确性，助力药品说明书的准确制定与完善，合理规划药品上市后监测工作<sup>[31]</sup>。对于科研人员，尤其是流行病学研究开展经验相对较少的临床医生，可从指南及解读中获取关于临床试验中药物使用效果评估等方面的重要参考。例如，了解如何根据临床观察指标确定研究中的结局指标，怎样在临床实践中科学地收集药品暴露数据等，进而将药物流行病学研究成果应用到日常诊疗决策中，为患者制定更精准、有效的治

疗方案，提高医疗服务质量<sup>[32]</sup>。而对于政府监管人员，则可以借助指南及解读，将药物流行病学的研究成果应用于卫生保健系统、干预措施及健康相关行为的评价中，为临床实践和医疗决策提供依据，比如在医保或药品监管的政策调整等方面发挥积极作用，助力优化卫生资源配置，提升整体公共卫生水平<sup>[33]</sup>。不同专业背景的读者通过参考指南及解读，能获取契合自身专业需求的内容，更好地运用药物流行病学的方法和转化成果，以此推动产学研深度融合，进一步拓展药物流行病学的应用前景，使其在保障公众健康、推动医药行业进步等多个方面发挥更大的作用。

**利益冲突声明：**作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

**参考文献**

- 1 Sabate M, Montane E. Pharmacoepidemiology: an overview[J]. J Clin Med, 2023, 12(22): 7033. DOI: 10.3390/jcm12227033.
- 2 Davis KAS, Farooq S, Hayes JF, et al. Pharmacoepidemiology research: delivering evidence about drug safety and effectiveness in mental health[J]. Lancet Psychiatry, 2020, 7(4): 363–370. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30298-6.
- 3 中国药学会药物流行病学专业委员会. 中国药物流行病

- 学研究方法学指南 (T/CPHARMA 002-2019) [J]. 中华流行病学杂志, 2019, 40(10): 1180-1185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.10.002.
- 4 The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology (revision 11) [EB/OL]. (2023-07-13) [2024-05-04]. [https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide\\_en](https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en).
  - 5 胥洋, 丁呈怡, 卓琳, 等. 《药物流行病学研究方法学指南》团体标准的制定过程 [J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(10): 631-635. [Xu Y, Ding CY, Zhuo L, et al. Developing process of 'Guide on methodological standards in pharmacoepidemiology' [J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2019, 28(10): 631-635.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2019.10.001.
  - 6 Bourke A, Dixon WG, Roddam A, et al. Incorporating patient generated health data into pharmacoepidemiological research [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020, 29(12): 1540-1549. DOI: 10.1002/pds.5169.
  - 7 Uddin MJ, Groenwold RH, Ali MS, et al. Methods to control for unmeasured confounding in pharmacoepidemiology: an overview [J]. Int J Clin Pharm, 2016, 38(3): 714-723. DOI: 10.1007/s11096-016-0299-0.
  - 8 Sun JW, Wang R, Li D, et al. Use of linked databases for improved confounding control: considerations for potential selection bias [J]. Am J Epidemiol, 2022, 191(4): 711-723. DOI: 10.1093/aje/kwab299.
  - 9 Hempenius M, Luijken K, De Boer A, et al. Quality of reporting of drug exposure in pharmacoepidemiological studies [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020, 29(9): 1141-1150. DOI: 10.1002/pds.5020.
  - 10 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. DOI: 10.1136/bmj.k3532.
  - 11 U.S. Food and Drug Administration. Good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment [EB/OL]. (2005-03) [2024-05-04]. <https://www.fda.gov/media/71546/download>.
  - 12 U.S. Food and Drug Administration. Best practices for conducting and reporting pharmacoepidemiologic safety studies using electronic healthcare data sets [EB/OL]. (2013-05) [2024-05-04]. <https://www.fda.gov/media/79922/download>.
  - 13 European Medicines Agency. Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies [EB/OL]. (2012-09-26) [2024-05-04]. [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500133174\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500133174_en.pdf).
  - 14 European Medicines Agency. Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorisation safety studies [EB/OL]. (2013-01-23) [2024-05-04]. [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/regulatory-procedural-guideline/wc500137939\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/regulatory-procedural-guideline/wc500137939_en.pdf).
  - 15 European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) module VIII-post-authorisation safety studies (Rev 3) [EB/OL]. (2017-10-09) [2024-05-04]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf).
  - 16 European Medicines Agency. Guideline on registry-based studies [EB/OL]. (2021-10-22) [2024-05-04]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies\\_en.pdf-0](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf-0).
  - 17 British Medical Association. The SAMM guidelines: Guidelines for company-sponsored safety assessment of marketed medicines [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 1994, 3(1): 1-4. DOI: 10.1002/pds.2630030103.
  - 18 Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Exceptions and modifications to the EU guidance on good pharmacovigilance practices that apply to UK marketing authorisation holders and the licensing authority [EB/OL]. (2020-12-21) [2024-05-04]. [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5fee14e6e90e0776a8d56123/Exceptions\\_and\\_modifications\\_to\\_the\\_EU\\_guidance\\_on\\_good\\_pharmacovigilance\\_practices\\_that\\_apply\\_to\\_UK\\_MAHs\\_v2.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5fee14e6e90e0776a8d56123/Exceptions_and_modifications_to_the_EU_guidance_on_good_pharmacovigilance_practices_that_apply_to_UK_MAHs_v2.pdf).
  - 19 国家药品监督管理局药品审评中心. 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则 (试行) [EB/OL]. (2021-04-15) [2024-05-01]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfo?page?zdzyIdCODE=7d2e46cea0e459358257760383526e9d>.
  - 20 Li J, Tian Y, Li R, et al. Improving prediction for medical institution with limited patient data: leveraging hospital-specific data based on multicenter collaborative research network [J]. Artif Intell Med, 2021, 113: 102024. DOI: 10.1016/j.artmed.2021.102024.
  - 21 王志飞, 谢雁鸣, 唐健元, 等. 中成药上市后临床有效性研究指南 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(3): 842-848. [Wang ZF, Xie YM, Tang JY, et al. Guidelines for post-marketing research on clinical effectiveness of Chinese patent medicines [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2019, 28(10): 631-635.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20231013.501.
  - 22 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Guidelines for the conduct of pharmacoepidemiological studies in drug safety assessment with medical information databases (version 1) [EB/OL]. (2014-03-31) [2024-05-04]. <https://www.pmda.go.jp/files/000240951.pdf>.
  - 23 Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP) [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016, 25(1): 2-10. DOI: 10.1002/pds.3891.
  - 24 Jalbert JJ, Ritchey ME, Mi X, et al. Methodological considerations in observational comparative effectiveness research for implantable medical devices: an epidemiologic perspective [J]. Am J Epidemiol, 2014, 180(9): 949-958. DOI: 10.1093/aje/kwu206.
  - 25 Kurz X, Bauchau V, Mahy P, et al. The ADVANCE code of conduct for collaborative vaccine studies [J]. Vaccine, 2017, 35(15): 1844-1855. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.039.

- 26 Desai RJ, Kim SC, Curtis JR, et al. Methodologic considerations for noninterventional studies of switching from reference biologic to biosimilars[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(7): 757–769. DOI: [10.1002/pds.4809](https://doi.org/10.1002/pds.4809).
- 27 Zhan YQ, Chen RF, Zheng QS, et al. Efficacy and safety of Lianhua Qingwen capsules combined with standard of care in the treatment of adult patients with mild to moderate COVID-19 (FLOSAN): protocol for a randomized, double-blind, international multicenter clinical trial[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(5): 2859–2872. DOI: [10.21037/jtd-23-281](https://doi.org/10.21037/jtd-23-281).
- 28 Zhang C, Xu J, Tang R, et al. Novel research and future prospects of artificial intelligence in cancer diagnosis and treatment[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 114. DOI: [10.1186/s13045-023-01514-5](https://doi.org/10.1186/s13045-023-01514-5).
- 29 Zhou Y, Wang Y, Peijnenburg W, et al. Using machine learning to predict adverse effects of metallic nanomaterials to various aquatic organisms[J]. *Environ Sci Technol*, 2023, 57(46): 17786–17795. DOI: [10.1021/acs.est.2c07039](https://doi.org/10.1021/acs.est.2c07039).
- 30 Liu J, Wang C, Liu S. Utility of ChatGPT in clinical practice[J]. *J Med Internet Res*, 2023, 25: e48568. DOI: [10.2196/48568](https://doi.org/10.2196/48568).
- 31 Zhou Y, Tao J, Wang K, et al. Protocol of a prospective and multicentre China teratology birth cohort (CTBC): association of maternal drug exposure during pregnancy with adverse pregnancy outcomes[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 593. DOI: [10.1186/s12884-021-04073-0](https://doi.org/10.1186/s12884-021-04073-0).
- 32 Caparrotta TM, Dear JW, Colhoun HM, et al. Pharmacoepidemiology: using randomised control trials and observational studies in clinical decision-making[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(9): 1907–1924. DOI: [10.1111/bcp.14024](https://doi.org/10.1111/bcp.14024).
- 33 Bakker E, Plueschke K, Jonker CJ, et al. Contribution of real-world evidence in European Medicines Agency's regulatory decision making[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 113(1): 135–151. DOI: [10.1002/cpt.2766](https://doi.org/10.1002/cpt.2766).

收稿日期: 2024 年 12 月 30 日 修回日期: 2025 年 01 月 06 日  
本文编辑: 洗静怡 杨燕