

《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》 系列解读（3）：全球指南的对比



颜济南^{1, 2}, 吴昉^{1, 2}, 聂晓璐³, 赵厚宇⁴, 詹思延^{1, 2, 4, 5}, 孙 凤^{1, 2, 5, 6, 7, 8}

1. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系（北京 100191）
2. 重大疾病流行病学教育部重点实验室（北京大学）（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）
4. 北京大学第三医院临床流行病学研究中心（北京 100191）
5. 北京大学医学部药品上市后安全性研究中心（北京 100191）
6. 北京大学第三医院眼科（北京 100191）
7. 新疆医科大学中医学院（乌鲁木齐 830017）
8. 新疆石河子大学医学院（新疆石河子 832000）

【摘要】自 2019 年中国药学会药物流行病学专业委员会制订《中国药物流行病学研究方法学指南（第 1 版）》以来，已近 5 年未更新，亟待修订完善。本研究采用系统综述方法，全面检索全球药物流行病学方法学指南，梳理其制定情况，提取各指南的框架与核心要素进行对比，分析我国指南的不足之处，提出符合我国国情的、务实可行的完善建议，为我国指南的更新提供参考。本研究检索 PubMed、Embase、CNKI 和 WanFang Data 等数据库，以及 17 个国际药物流行病学术组织、欧美日中等国家 / 地区监管机构的官方网站，根据事先制定的纳入与排除标准进行相关指南或标准的筛选，最终纳入 33 篇药物流行病学研究方法学指南或标准。采用定性整合方法，通过主题归纳和内容总结，提炼各指南的核心要素，并进行描述性对比分析。结果表明，我国指南第 1 版在不良反应报告和研究结果发表方面的指导较为完善，但在研究方案的制订、研究实施中的数据分析、研究报告的撰写、具体研究场景等方面还缺乏部分或全部指导。本研究综合借鉴各国最新的药物流行病学研究方法学指南或标准，平衡全面性、实用性与用户友好等各方面，为我国指南的更新提出了修订推荐意见。

【关键词】药物流行病学；方法学指南；系统综述

【中图分类号】R 181.3+5 **【文献标识码】**A

Interpretation of the Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition) (III): comparison of global guidelines

YAN Jinan^{1,2}, WU Yunxiao^{1,2}, NIE Xiaolu³, ZHAO Houyu⁴, ZHAN Siyan^{1,2,4,5}, SUN Feng^{1,2,5,6,7,8}

1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202503119

基金项目：国家自然科学基金国际（地区）合作与交流项目（72361127500）；国家自然科学基金面上项目（72474008）；海南省科学技术厅重点研发专项（ZDYF2024LCLH002）

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

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

2. Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, 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. Research Center of Clinical Epidemiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
 5. Center of Postmarketing Safety Evaluation PUHSC, Beijing 100191, China
 6. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
 7. School of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China
 8. School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
- Corresponding authors: SUN Feng, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn; ZHAN Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【Abstract】 It has been not been updated for nearly 5 years since the Pharmacoepidemiology Professional Committee of the Chinese Pharmaceutical Association released the *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (1st edition)* in 2019, and an update is urgently needed. This study adopts a systematic review approach to comprehensively search for global pharmacoepidemiology methodological guidelines and analyze their development status. By extracting the frameworks and key elements of the guidelines, the China's guide was compared with other included guidelines, its shortcomings were analysed, and pragmatic and feasible suggestions for improvement in line with China's national conditions, were proposed in order to provide references for updating China's guide. A systematic search was conducted by searching PubMed, Embase, CNKI, WanFang Data and 17 official websites of international academic organizations for pharmacoepidemiology and regulatory agencies from countries or regions including Europe, the United States, Japan, and China, etc., and relevant guidelines or standards were screened based on predefined inclusion and exclusion criteria, resulting in the inclusion of 33 methodological guidelines or standards for pharmacoepidemiological studies. A qualitative synthesis approach was then employed to extract core elements from the guidelines through thematic categorization and content summarization, followed by a descriptive comparative analysis. The results indicate that the 1st edition of the China's guide provides relatively comprehensive guidance on adverse drug reaction reporting and publication of research findings. However, there are gaps in study protocol development, data analysis during study implementation, study reporting, and specific study scenarios. By integrating and drawing upon the latest international pharmacoepidemiology methodology guidelines while balancing comprehensiveness, practicality, and user-friendliness, this study provides recommendations for updating the China's guide.

【Keywords】 Pharmacoepidemiology; Methodological guideline; Systematic review

药物流行病学作为一门研究药物在人群中的使用和效应的科学，近年来在医学领域中的应用日益增加。药物流行病学不仅涉及药品安全性和有效性的评估，还涵盖药物不良反应监测、药物利用评估以及药物政策的影响研究等多个方面^[1]。面对复杂多变的药物和患者群体，药物流行病学研究需要有效的方法学指导，以确保研究的质量。

为了规范药物流行病学研究，世界各国监管机构和国际组织先后发布了多部方法学指南，我

国也在 2019 年发布了《中国药物流行病学研究方法学指南（第 1 版）》^[2]（以下简称“我国指南第 1 版”）。国际上，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《药物流行病学研究方法学标准指导手册（*Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology*）》（以下简称“ENCEPP 指南”）已被广泛推广和借鉴，该指南目前已于 2023 年 7 月更新至第 11 版，及时反映药物

流行病学研究中数据源的类型、研究设计的创新、人工智能（artificial intelligence, AI）等新技术的涌现，以及真实世界证据（real world evidence, RWE）等领域快速变化的环境^[3]。而我国指南第 1 版自 2019 年发布以来已 5 年过去，亟待更新。

本研究采用系统综述的方法全面检索与梳理全球药物流行病学方法学指南的制定情况，并提取各指南的框架与核心要素进行对比，分析我国指南第 1 版的不足之处，提出符合我国国情的、切实可行的完善建议，为指南更新提供参考。

1 资料与方法

本研究系统检索 PubMed、Embase、CNKI、WanFang Data 等数据库，并手动检索 17 个国际药物流行病学学术组织、欧美日中等国家/地区监管机构的官方网站（表 1），参照文献^[4]的检索方法策略、文献纳入排除与筛选方法进

行筛选。在信息提取与整合方面，借鉴我国指南第 1 版制定经验^[5]，在其框架基础上，主要参考 ENCePP 指南^[3]以及国际药物流行病学学会（International Society for Pharmacoepidemiology, ISPE）发布的《良好药物流行病学规范指南》（Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices, GPP）^[6]进行信息提取，并采用定性整合方法，通过主题归纳和内容总结提炼各指南的核心要素。信息提取与整合由两人协作完成：一人初步确定关键提取条目并提取信息，另一人核对内容，若存在分歧，则经讨论或咨询资深专家确定最终结果。资料提取主要涵盖：研究方案的制定、研究方案的实施、研究结果的发表、不良反应报告、研究报告规范、具体研究类型 6 个方面。信息提取完成后，进一步结合描述性对比分析，参考相关指南内容以及我国实践需求，提出具体的修订建议。制订/修订意见由一人初拟，另一人核对，若有分歧，则经讨论或咨询资深专家确定最终方案。

表1 检索的网站列表
Table 1. List of searched websites

网站名称	网址
国际药物流行病学学会（International Society for Pharmacoepidemiology, ISPE）	https://www.pharmacoepi.org/
国际医学科学组织理事会（Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS）	https://cioms.ch/
人用药品技术要求国际协调理事会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）	https://www.ich.org/
美国药品研究和制造商协会（Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA）	https://phrma.org/
美国疾病预防控制中心（U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC）	https://www.cdc.gov/index.htm
美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）	https://www.nih.gov/
美国食品药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）	https://www.fda.gov/
欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）	https://www.ema.europa.eu/en/homepage
欧洲药物流行病学和药物警戒网络中心（European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, ENCePP）	https://encepp.europa.eu/index_en
英国药品和医疗产品监管局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA）	https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
加拿大卫生部（Health Canada）	https://www.canada.ca/en/health-canada.html
日本药品医疗器械管理局（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）	https://www.pmda.go.jp/english/
澳大利亚药品管理局（Australian Government Department of Health and Aged Care Therapeutic Goods Administration, TGA）	https://www.tga.gov.au/resources
国家药品监督管理局（National Medical Products Agency, NMPA）	https://www.nmpa.gov.cn/
中国药学会（Chinese Pharmaceutical Association, CPA）	https://www.cpa.org.cn/
国家药品监督管理局药品审评中心（Center for Drug Evaluation, CDE）	https://www.cde.org.cn/
国家药品监督管理局药品评价中心（Center for Drug Reevaluation, CDR）	https://www.cdr-adr.org.cn/

2 结果

2.1 纳入全球指南的基本特征

文献筛选流程见图 1。经筛选最终纳入 33 篇药物流行病学研究方法学指南文献，其中英文文献 28 篇，中文文献 5 篇（包括我国指南第 1 版）。除我国指南第 1 版以外的 32 篇指南，包括综合性药物流行病学研究方法学指南 2 篇、有关特定人群或应用场景的药物流行病学研究方法学指南 20 篇，基于大型多用途健康数据库的药物流行病学研究方法学指南 6 篇，药物流行病学研究方案规范 2 篇，药物流行病学研究报告规范 2 篇。其中，21 篇由官方组织或机构（药物流行病学和药品监管领域的组织或机构）发布，其余 12 篇为经同行评议的期刊文献。指南发布的时间跨度为 1994—2024 年（表 2）。

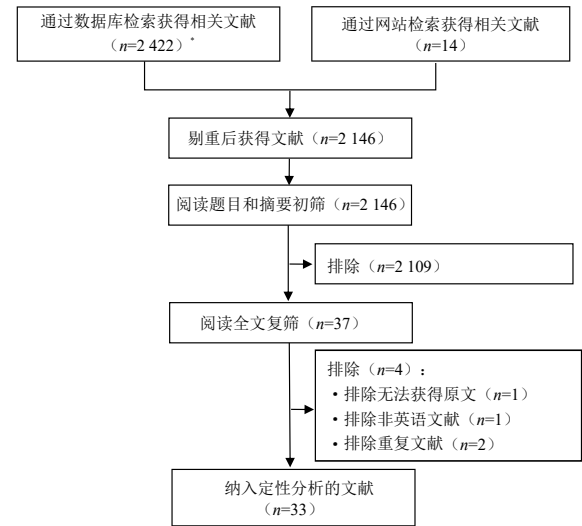


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed（n=886）、Embase（n=1 064）、CNKI（n=191）、WanFang Data（n=281）。

2.2 全球药物流行病学研究方法学指南的制定进展

欧美地区较早开展药物流行病学研究并建立相关指南，已形成较成熟的方法学体系和框架。早在 1994 年，英国药品管理局就发布了企业主导的上市后药品安全性评估指南，明确了适用于多种情形的核心原则，建立了一套综合运用多种数据收集方法完善上市后药品安全性评估的框架^[7]。美国食品药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）在《处方药使用者付费法案》推动下，相继发布了多项行业指南，其中包括 2005 年发布的《药物警戒质量管理规范与药物流行病学评估》^[8]，2013 年发布的《基于电子健康数据的药物流行病学安全性研究的实施与报告规范》^[29]等。欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）也根据《欧盟第 520/2012 号委员会实施条例》的要求制订了一系列指南：2012 年首次发布《药物警戒质量管理规范》（Good Pharmacovigilance Practices, GVP）模块 VIII《上市后药品安全性研究》（post-authorisation safety studies, PASS），为 PASS 研究提供通用指导原则，以提高研究透明度、科学标准以及研究质量^[13]。该指导原则随后在 2013 年、2016 年、2017 年进行了 3 次修订，并发布了非干预性 PASS 的方案和研究报告的规范要求^[33, 35]，以进一步规范 PASS 研究。随着基于登记数据研究的增加，EMA 于 2021 年发布《基于登记研究的指南》^[22]，为使用登记数据的研究提供科学方法和标准化框架。此外，EMA 还主导成立了 ENCePP，以促进高质量的药物流行病学研究。ENCePP 于 2010 年发布《药物流行病学研究方法学标准指导手册》，并进行年度审查与更新，以适应最新的研究需求、

表2 纳入的药物流行病学研究指南

Table 2. Included guidelines for pharmacoepidemiology

指南名称	指南内容	发布年份	发布者	来源
药物流行病学研究的综合性指南				
Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) (revision 3) ^[6]	药物流行病学方法学的广泛指导，包括研究方案的制订、研究相关人员与机构的责任、研究实施、研究结果的交流、不良事件的报告、研究相关资料的存档	2015	ISPE	网站
中国药物流行病学研究方法学指南 ^[2]	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	2019	CPA	文献数据库
Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (revision 11) ^[3]	药物流行病学方法学的广泛指导，包括研究方案、数据来源、研究设计、数据分析、数据管理、数据保护与伦理学考虑、研究结果的交流与传播、具体应用场景等	2023	ENCePP	网站

续表2

指南名称	指南内容	发布年份	发布者	来源
特定人群或应用场景的药物流行病学研究相关指南				
<i>The SAMM guidelines: guidelines for company-sponsored safety assessment of marketed medicines</i> ^[7]	药品上市后安全性评价的定义、目标、范围、研究设计、研究实施；与监管机构的联系；药物推广；医生参与；伦理问题；投诉程序	1994	MCA	文献数据库
<i>Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoeconomic Assessment</i> ^[8]	药物警戒与药物流行病学在上市后药品风险评估中的作用；药物警戒数据收集方法与评价、风险信号识别方法、数据分析；药物流行病学观察性研究的研究设计、研究方案基本要素、数据源、风险信号评估；药物警戒计划的制订	2005	FDA	网站
<i>GRACE Principles: Good Research for Comparative Effectiveness</i> ^[9]	疗效比较研究的方案要素、偏倚来源、结果解释	2010	GRACE	网站
<i>Methodological considerations in observational comparative effectiveness research for implantable medical devices: an epidemiologic perspective</i> ^[10]	植入式医疗器械观察比较有效性研究的数据源、暴露、对照、结局、偏倚	2014	Jalbert JJ, et al	文献数据库
<i>Consensus of recommendations guiding comparative effectiveness research methods</i> ^[11]	开展疗效比较研究的方法学建议，包括研究问题、研究方案、暴露、结局、偏倚与混杂的控制、数据收集与分析、研究结果的解释与发表、伦理与隐私等	2016	Morton JB, et al	文献数据库
<i>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</i> ^[12]	使用真实世界数据开展假设验证性治疗效果或比较疗效研究的实施过程良好实践：确定研究范畴、注册并发表研究方案与分析方法、研究结果发表、研究可重复性、关键利益相关者的参与等	2017	Berger ML, et al	文献数据库
<i>Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module VIII-post-authorisation safety studies (rev 3)</i> ^[13]	PASS的方案内容、研究方法、数据源、研究报告内容	2017	EMA	网站
<i>CIOMS Guide to Active Vaccine Safety Surveillance: report of CIOMS Working Group on Vaccine Safety</i> ^[14]	疫苗安全性研究的广泛指导，包括研究方案的撰写、研究实施、研究设计、数据分析、研究结果的报告与交流等	2017	CIOMS	网站
<i>The ADVANCE Code of Conduct for collaborative vaccine studies</i> ^[15]	合作疫苗研究的广泛指导，包括科研诚信、独立性、透明性、利益冲突、研究方案的撰写、研究报告的撰写、研究结果的发表、研究数据的共享、研究合同的制定等	2017	Kurz X, et al	文献数据库
<i>Methodologic considerations for noninterventional studies of switching from reference biologic to biosimilars</i> ^[16]	参考生物药向生物仿制药转换的非干预性研究的数据源选择、研究设计、结局、数据分析、偏倚	2020	Desai RJ, et al	文献数据库
<i>Exceptions and modifications to the EU guidance on good pharmacovigilance practices that apply to UK marketing authorisation holders and the licensing authority</i> ^[17]	适用于英国上市许可持有人和许可机构的EMA发布的GVP的例外和修改	2020	MHRA	网站
药械安全性评价研究的系统综述和Meta分析制作指南 ^[18]	药械安全性评价研究的系统综述和Meta分析的方案制定、研究检索、筛选、数据提取、统计分析、结果解释与讨论	2020	王巍巍，等	文献数据库
真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则（试行） ^[19]	医疗器械真实世界研究的数据来源、常见研究设计类型、常见统计分析方法以及应用场景	2020	NMPA	网站
<i>Considerations for pharmacoepidemiological analyses in the SARS-CoV-2 pandemic</i> ^[20]	与新型冠状病毒大流行有关的药物流行病学研究的方法学考虑，包括证据的及时性、观察性和干预性研究的结果一致性、在持续的大流行期间与“实时流行病学”相关的具体挑战、研究设计、暴露、协变量、结局、研究结果的报告的考虑等	2020	Pottegård A, et al	文献数据库

续表2

指南名称	指南内容	发布年份	发布者	来源
用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行） ^[21]	真实世界数据的适用性评价、数据治理、合规性、安全性、质量管理体系、与监管机构的沟通等	2021	NMPA	网站
<i>Guideline on registry-based studies</i> ^[22]	基于注册的研究的方案、研究人群、知情同意、数据收集、保护、分析、质量管理、报告	2021	EMA	网站
<i>c4c: Paediatric pharmacovigilance: Methodological considerations in research and development of medicines for children-A c4c expert group white paper</i> ^[23]	儿童药物研究的方案内容、数据收集、安全性监测、安全性数据分析、上市后药物警戒方法等	2022	Aurich B, et al	文献数据库
<i>Framework for the synthesis of non-randomised studies and randomised controlled trials: a guidance on conducting a systematic review and Meta-analysis for healthcare decision making</i> ^[24]	合并非临床研究与随机对照试验的数据开展系统性评价和荟萃分析的指导，包括研究问题的确定、数据提取、数据评估、其他需要考虑的问题（小规模研究效应和出版偏倚）、跨研究设计的效果估计定量分析、分析场景的选择、统计异质性、效应估计的解释等	2022	Sarri G, et al	文献数据库
中成药上市后临床有效性研究指南 ^[25]	中成药上市后临床有效性研究的选题决策、基本原则、研究设计、分类研究的重点内容和关键环节	2024	中华中医药学会	文献数据库
<i>Methodological guidance for the use of real-world data to measure exposure and utilization patterns of osteoporosis medications</i> ^[26]	使用真实世界数据测量骨质疏松症药物暴露和使用模式的方法指导，包括常见二次数据源、暴露的测量和识别等	2024	Hayes KN, et al	文献数据库
基于大型多用途健康数据库的药物流行病学研究相关指南				
<i>Vaccine safety surveillance using large linked databases: opportunities, hazards and proposed guidelines</i> ^[27]	使用大型链接数据进行疫苗安全性研究的数据源、数据分析、局限性	2003	Verstraeten T, et al	文献数据库
<i>Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research</i> ^[28]	数据库的选择、研究数据的抓取、研究人群的抽取与分析、隐私与数据保护、质量控制、研究记录	2012	ISPE	文献数据库
<i>Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data Sets</i> ^[29]	使用电子数据库的药物流行病学安全性研究的数据来源、研究人群、设计、分析、质量保证	2013	FDA	网站
<i>Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment with Medical Information Databases (version 1)</i> ^[30]	使用医疗数据库进行药物安全性评估的药物流行病学研究的方案内容、设计、分析、质量保证、研究结果报告的内容、研究结果的发表	2014	PMDA	网站
<i>Data linkage in pharmacoepidemiology: a call for rigorous evaluation and reporting</i> ^[31]	药物流行病学研究中的数据链接的指导，包括链接的内部和外部有效性、链接的验证、数据链接的报告及其清单、数据源与数据链接的质量、偏倚、数据隐私等	2020	Pratt NL, et al	文献数据库
<i>Linking electronic health data in pharmacoepidemiology: appropriateness and feasibility</i> ^[32]	评估用于药物流行病学研究的数据链接的适当性和可行性的指导，包括研究目标的制定、数据质量的评估、链接过程的注意事项、数据链接的维护和可持续性	2020	Rivera DR, et al	文献数据库
药物流行病学研究方案规范/研究报告规范				
<i>Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies</i> ^[33]	非干预性PASS方案的格式与内容	2012	EMA	网站
<i>HARmonized Protocol Template to Enhance Reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: A good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force</i> ^[34]	评估疗效的真实世界研究的方案模板	2023	Wang SV, et al	文献数据库
<i>Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorisation safety studies</i> ^[35]	非干预性PASS最终报告的格式与内容	2013	EMA	网站

续表2

指南名称	指南内容	发布年份	发布者	来源
<i>The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE)</i> ^[36]	使用常规收集医疗卫生数据开展药物流行病学观察性研究的报告规范	2018	Langan SM, et al	文献数据库
注: ISPE. 国际药物流行病学学会 (International Society for Pharmacoepidemiology); CPA. 中国药学会 (Chinese Pharmaceutical Association); ENCePP. 欧洲药物流行病学和药物警戒网络中心 (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance)。MCA. 英国药品管理局 (Medicines Control Agency); FDA. 美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration); GRACE. 良好疗效比较研究 (The Good ReseArch for Comparative Effectiveness); EMA. 欧洲药品管理局 (European Medicines Agency); CIOMS. 国际医学科学组织理事会 (Council for International Organizations of Medical Sciences); GVP. 药物警戒质量管理规范 (Good Pharmacovigilance Practices); MHRA. 英国药品和医疗产品监管局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency); NMPA. 国家药品监督管理局 (National Medical Products Agency); PMDA. 日本药品医疗器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency); PASS. 上市后药品安全性研究 (post-authorisation safety studies)。				

监管要求和技术发展。截至 2023 年该指南已更新 11 次^[3], 是 EMA 以及全球其他药品监管机构开展药品监管工作的重要参考。日本药品医疗器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 则于 2014 年发布指南以规范利用医疗信息数据库进行药品安全性评估的药物流行病学研究^[30]。

国际性学会组织也积极推动药物流行病学研究的指南或行业标准的发展。ISPE 于 1996 年首次发布 GPP, 并分别于 2004 年、2007 年、2015 年进行了 3 次修订。该指南是全球公认的药物流行病学研究最佳实践标准, 并成为其他指南制订时的重要参考。ISPE 还大力倡导并支持药物流行病学研究方法学指南的制定, 如 Langan 等^[36]发布的药物流行病学研究 RECORD-PE 报告规范和 Berger 等^[12]发布的良好真实世界数据研究的实践建议均获得 ISPE 的支持。2017 年, 国际医学科学组织理事会 (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) 发布了《疫苗安全性主动监测指南》^[14], 系统介绍疫苗安全性监测的方法、工具和策略。欧美学术机构在制订药物流行病学领域的指南方面也较活跃, 在基于电子健康数据库的研究、药物 / 医疗器械的疗效比较研究、真实世界研究、新冠疫情背景下药物流行病学分析的考量等领域发布了多部指南^[10-11, 20, 26-27, 31-32]。

我国的药物流行病学研究起步较晚, 直到 2019 年才发布了首部指南。我国指南第 1 版不仅填补了我国药物流行病学研究方法学标准体系的空白, 也标志着我国在该领域的方法学规范化的开端。自 2019 年以来, 国家药品监督管理局 (National Medical Products Agency, NMPA) 相继

发布多部真实世界研究相关指南^[19, 21], 指导真实世界研究的开展; 王巍巍等^[18]发布《药械安全性评价研究的系统综述和 Meta 分析制作指南》, 为药物流行病学研究的系统综述和 Meta 分析的开展提供方法学规范; 中华中医药学会发布了《中成药上市后临床有效性研究指南》^[25], 推动我国中成药上市后临床有效性评价的科学化与规范化。虽然我国近年来在药物流行病学方法学体系建设方面取得重要进展, 但与国际相关领域的发展还存在较大差距, 未来应继续加强国际合作, 结合我国国情和医疗卫生需求, 逐步完善我国药物流行病学研究的方法学规范。

2.3 国内外各指南内容的比较

以表 2 中 3 部综合性指南为主, 提取出 272 条方法学核心内容 (表 3~表 7), 并对比分析了所纳入的 33 篇指南 (因篇幅原因, 表 3~表 7 仅展示 4 个主要指南的对比)。

2.3.1 研究方案的制定

(1) 一般性原则与构成要素: 我国指南第 1 版关于研究方案制定的一般性考虑, 包含了 ISPE 发布的 GPP^[6]中的相关部分的所有内容, 并提及研究方案应涵盖研究要做的所有事情及其目的, 但相关描述重复两次, 应进行修改以使其内容更加简洁明了。ENCEPP 指南^[3]还强烈推荐在制定方案前评估回答研究问题的可行性, 并明确研究方案必须准确描述所有研究目标及研究设计特征。

在研究方案组成方面, 除 2 个药物流行病学研究方案规范^[33-34]外, 包括我国指南第 1 版在内的 12 个指南^[2-3, 6, 8-9, 13-15, 18, 23, 29-30]有相关规定, 其余指南文献^[7, 10-12, 16-17, 19-22, 24-28, 31-32, 35-36]未提及, 而 ENCePP 指南^[3]对方案撰写进行了综述并列举或推荐了方案组成可参考的标准或规范。各指南

表3 各指南在研究方案制定的一般性原则、组成、研究问题与目标方面的核心内容的比较（以4个主要指南为例）

Table 3. Comparison of core contents in general principles, components, research questions and objectives in study protocol design across guidelines (in terms of the four main guidelines)

方法学要素	我国指南第1版 ^[2]	ISPE发布的GPP ^[6]	ENCePP发布的指南 ^[3]	EMA发布的GVP模块VIII ^[13]
研究方案的制定	✓	✓	✓	✓
一般性原则说明	✓	✓	✓	✓
研究方案的制定时间要求（研究开始前）	✓	✓	✓	✓
制定方案前对研究问题的可行性评估	×	×	✓	✓
研究方案涵盖的内容范围	✓	✓	✓	✓
研究方案修订相关要求	✓	✓	✓	✓
研究方案的组成	✓	✓	✓	✓
研究名称、版本号、注册号（如有）	✓	✓	✓	✓
主要研究者（principal investigator, PI）、协作研究者的基本信息及主要合作机构和其他相关研究单位的清单	✓	✓	✓	✓
申办方的名称和地址	✓	✓	✓	✓
研究方案大纲	✓	✓	✓	✓
研究任务、里程碑和时间表	✓	✓	✓	✓
研究问题、具体目的和原理	✓	✓	✓	✓
文献综述	✓	✓	✓	✓
研究方法	✓	✓	✓	✓
研究设计	✓	✓	✓	✓
研究人群	✓	✓	✓	✓
数据源	✓	✓	✓	✓
暴露	✓	✓	✓	✓
结局	✓	✓	✓	✓
协变量	✓	✓	✓	✓
研究样本量	✓	✓	✓	✓
数据管理与数据分析方法	✓	✓	✓	✓
研究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	×	✓	✓	✓
受试者保护计划	✓	✓	✓	✓
结果发布计划	✓	✓	✓	✓
参考文献	✓	✓	✓	✓
方案修正时间和理由	✓	✓	✓	✓
方案的存档或注册	×	✓	✓	✓
不良事件/不良反应的管理与报送	×	×	×	✓
利益冲突说明，确保透明度	×	×	×	×
研究问题	✓	✓	✓	✓
研究问题的来源	×	×	✓	×
支持研究问题的证据（文献综述等）	✓	✓	✓	×
研究问题的分类	✓	×	✓	×
研究问题的书写框架	✓	✓	✓	×
研究目标	×	✓	✓	✓
研究目标的分类（主要目标、次要目标等）	×	×	✓	×
研究目标的制定标准	×	×	✓	×
描述研究目标的关键要素	×	✓	✓	×

注：✓表示有相关指导说明；×表示无相关指导说明（红色×表示建议我国指南增加的内容，蓝色×表示暂不建议我国指南增加的内容）。

规定的研究方案组成内容主要涉及 16 个大的条目（表 3），其中“研究方法”条目下还涉及 10 个子条目，涵盖了各研究要素。相较于其他指南，

我国指南第 1 版的方案组成中缺少方案的存档和注册、研究方法中的数据管理与质量控制以及研究（研究设计、数据来源和分析方法等）的局限

性以及利益冲突说明。研究方案的注册具有多重意义：①可提高研究的透明度和可重复性；②可避免重复研究，促进研究合作，进而促进研究资源的利用；③可防止选择性报告研究结果，减少报告偏倚。研究中的数据管理、质量控制以及研究局限性，是确保高质量研究开展以及研究结果可靠性的关键因素，几乎所有指南的方案内容中都有规定。我国指南也应参照其他指南完善方案组成内容。EMA 发布的 GVP^[13]中还要求方案中包括不良事件 / 不良反应的管理与报送。药品安全性是药物流行病学研究重点内容，各国监管机构对此都有相关规定；我国指南第 1 版条目 4.4 即为“不良反应报告”，因此应将其纳入研究方案。此外，利益冲突可能影响研究的各阶段，利益冲突说明不仅有助于维护研究的公正性和透明度，还能保护研究者、参与者及公众的权益。因此，将利益冲突说明纳入研究方案更有利于确保研究的透明性、客观性和可信度。

EMA 发布的 GVP^[13]和 PMDA 发布的指南^[30]均对研究方案各组成部分的关键内容进行了说明，ENCePP 指南^[3]中也有详尽的阐述。我国指南第 1 版与 ISPE 发布的 GPP^[6]指导原则类似，对于可通过条目名称直接明确要求的内容（如研究名称、版本、注册号、相关研究人员和机构清单、研究方案大纲、研究时间表、参考文献等）省略冗余说明，而对研究问题以及研究方法各要素进行了较详细的阐述。这既确保指南简洁明了，又能重点突出，为研究方案的制定提供可操作性的指导。

（2）研究问题与研究目标：研究问题与研究目标是两个紧密相关但有区别的概念，理解并清晰地定义这两个概念以及它们之间的关系，对于成功实施和完成一项研究十分重要。ENCePP 指南^[3]以及 ISPE 发布的 GPP^[6]指导原则都对研究目标进行了阐述，前者推荐使用 SMART 标准，后者简要规定研究目标应包含的内容。我国指南第 1 版未对研究目标提出指导，建议借鉴 ENCePP 指南^[3]的内容进行增补。

（3）研究方案中的研究方法：在综合性指南中，关于研究设计相关指导的详尽程度差异巨大。ENCePP 指南^[3]十分详尽细致，详细阐述了选择研究设计的原则及应考虑的具体方面（如活性对照药的使用、中断时间序列分析和双重差分法等）、各种研究设计的特点、开展条件、优

势与局限性、使用场景等等。与之相反的是，ISPE 发布的 GPP^[6]指导原则与我国指南第 1 版仅简单列举了研究设计类型，缺乏具体探讨，未提供可操作性指导。研究设计的选择是药物流行病学研究的关键环节，而研究设计种类繁多，只列举研究设计类型的情况可操作性不强，建议我国指南参考 ENCePP 指南^[3]，对药物流行病学研究中使用的主要研究设计的特点和主要用途等进行概括性阐述，既能避免篇幅过长，又能提供相应指导。

数据源方面，我国指南第 1 版对药物流行病学研究中常用的数据源分类（一次数据源、二次数据源）进行了定义，并分别说明收集 / 使用的关键注意点。随着科学技术的发展，可用于药物流行病学研究的数据源越来越丰富，对于数据源的选择是开展药物流行病学研究的重要环节。ENCePP 指南^[3]以及 EMA 发布的 GVP^[13]中也都有相应的常用数据源介绍（表 4），我国指南也可增加相关内容，为研究人员选择数据源提供参考。对于具体数据收集方法、数据源的特征以及使用时的指南内容，信息较庞杂，不是我国指南的重点内容，可不增加。可参考相关的专项技术指导原则，如 NMPA 发布的《真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则（试行）》^[19]以及 NMPA 药品审评中心发布的《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》^[21]等。此外，卓琳等^[37-38]还分别详细介绍了一次数据源与二次数据源的区别，实际研究过程中也可以参考使用。

如表 4 所示，我国指南第 1 版在暴露、结局、协变量、研究人群与研究样本量方面的内容已较完善。但对暴露分类因素以及暴露时间窗的定义及影响因素缺乏明确指导，可参考 ENCePP 指南^[3]以及 PMDA 发布的指南^[30]补充相应内容。对于结局，可借鉴 ENCePP 指南^[3]以及 PMDA 发布的指南^[30]，完善结局分类因素（如是否包括多次发生的结局等）以及关于时间依赖性结局的注意事项等的指导内容。

统计分析方法应包括数据处理、分析方法以及结果呈现方法。我国指南第 1 版依据 ISPE 发布的 GPP^[6]指导原则，对统计分析的主要内容（如数据分类、偏倚控制等）、点估计与置信区间的统计程序、敏感性分析、统计分析计划（statistical

analysis plan, SAP) 的制定等进行了描述, 可参考 EMA 发布的 GVP^[13] 增加对于主要分析、亚组分析和次要分析的描述 (表 4)。并建议在研究实施部分的数据分析条目中补充 SAP 的具体内容。

2.3.2 研究的实施与不良反应的报告

研究方案实施是按照既定的研究计划, 系统地开展实际研究操作的过程, 核心在于确保研究的过程严谨性、有效性, 以及结论的可靠性, 以实现研究目标。为确保研究的有效实施, 各指南提供了伦理要求、患者隐私和数据保护、数据的收集、管理和质量控制, 以及数据的分析等方面的规范性指导。此外, ISPE 发布的 GPP^[6] 和 CIOMS 疫苗安全性监测的指南^[14] 还涵盖研究前准备以及研究过程监管。我国指南第 1 版对此有所涉及, 但缺乏研究实施的一般性指导 (表 5)。可参考 ISPE 发布的 GPP^[6] 补充相关内容, 以加强与研究方案制定部分的衔接, 使读者更易理解。

在伦理要求、患者隐私和数据保护以及数据的收集、管理和审核的质量控制方面, 我国指南第 1 版参考 ISPE 发布的 GPP^[6] 指导原则制定相应的规范, 内容已较完善 (表 5)。然而, 其中关于临床研究完成后储存的全血或血清样本数据的保密性, 建议查阅美国相关指南, 这一建议不符合我国要求, 研究者应优先参考国内标准, 如《人类生物样本保藏伦理要求》(GB/T 38736-2020)^[39]。对于数据的收集、管理和审核的质量控制, 我国指南第 1 版提及观察性研究也应采用盲法, 建议补充具体实施方法及作用, 以增强可操作性。

在数据分析方面, ISPE 发布的 GPP^[6] 指导原则只主要涉及分析计划、记录和归档统计分析程序与软件包、主要结果的分析、解释、敏感性分析以及缺失数据的处理, 而 ENCePP 指南^[3] 则对 SAP 及其数据分析要素提供了更详细的指导

表4 各指南在研究方法方面的核心内容的比较 (以4个主要指南为例)
Table 4. Comparison of core contents in research methods across guidelines (in terms of the four main guidelines)

方法学要素	我国指南 第1版 ^[2]	ISPE发布的 GPP ^[6]	ENCEPP发布 的指南 ^[3]	EMA发布的 GVP模块VIII ^[13]
研究方法	√	√	√	√
研究设计	√	√	√	√
选择研究设计的基本原则 (应围绕研究问题)	√	√	√	√
研究设计类型举例	√	√	√	√
具体研究设计的定义	×	×	√	√
具体研究设计的开展条件	×	×	√	√
具体研究设计的优势与局限性	×	×	√	√
具体研究设计的推荐使用场景	×	×	√	√
研究设计的可行性评估	√	√	√	√
研究人群	√	√	√	√
入选、排除标准的设定及其依据	√	√	√	√
入选、排除标准对最终可供分析的样本量的影响	√	√	×	√
基线人群信息说明	√	√	√	×
抽样方法说明	√	√	√	√
研究人群代表性说明	√	√	×	√
数据源	√	√	√	√
数据源的定义	×	√	×	√
常用数据源的介绍	×	×	√	√
数据源的类型	√	√	√	√
一次数据源	√	√	√	√
数据收集方式 (调查、临床试验等)	√	×	√	√
数据收集工具和测量方法	√	√	√	√
二次数据源	√	√	√	√
具体数据源的基本特征	×	×	√	√
数据源在药物流行病学研究中的既往使用情况	×	×	√	×
数据源的局限性	√	×	√	√

续表4

方法学要素	我国指南 第1版 ^[2]	ISPE发布的 GPI ^[6]	ENCePP发布 的指南 ^[3]	EMA发布的 GVP模块VIII ^[13]
数据源的数据获取方法	×	×	√	√
影响数据源选择的因素	√	√	√	√
数据的质量	√	√	√	√
数据源能否提供研究所需关键数据	√	×	√	√
数据源可提供的检验效能	×	×	√	×
所选数据源的特征描述（数据编码等）	×	×	√	×
关于具体数据收集方法（注册登记、自发报告等）的介绍	×	×	√	√
暴露	√	√	√	√
暴露的定义（二分类变量、多变量组合等）	×	√	√	√
暴露的识别	√	×	√	√
一次数据源的暴露数据来源	√	×	√	√
二次数据源的暴露数据来源	√	×	√	√
药物暴露数据损耗说明	√	×	√	×
暴露的正确分类依据（如暴露时间窗、持续时间、暴露剂量等）	×	×	√	×
结局	√	√	√	√
结局的定义	√	√	√	√
结局的识别	√	×	√	√
结局事件编码列表	√	×	√	×
结局事件编码以外的辅助识别信息	√	×	√	×
仅有处方数据时的结局事件提取	√	×	√	×
依赖时间的研究的结局事件识别	×	×	√	×
结局的正确分类依据	×	×	×	×
协变量	√	√	√	√
协变量的使用	√	×	√	×
协变量的可靠性评估	√	×	√	×
时依性协变量的估计	√	×	√	×
研究样本量	√	√	√	√
样本量的估算	√	√	√	√
估算样本量的方法（公式、软件）	√	×	×	√
估算样本量的理论依据（公式或软件的选择原因、统计学精度）	√	×	×	√
描述样本量确定流程	√	√	×	×
安全性研究的样本量确定方法	√	√	×	√
描述性研究的精度要求	√	√	×	×
说明排除标准的影响	√	×	×	×
结合研究结果重新评估最初的功效计算和基本假设的有效性	√	×	×	×
统计分析方法	√	√	√	√
数据分析的大方向范畴（数据清洗、比较、分类、分析、偏倚控制等以及对研究结果的影响）	√	√	√	√
统计程序的说明	√	√	√	√
区别计划实施的分析与追加的中期分析	√	√	√	√
区别主要分析、亚组分析与次要分析	×	×	√	√
分析使用的模型、效应测量、变量处理	√	√	√	×
拟使用的分析软件及其版本	×	×	√	√
敏感性分析的要求	√	√	√	√
设立对照时匹配的因素、流程以及原因	×	×	√	×
SAP的说明	√	√	√	√
SAP的具体内容	×	×	√	√
研究质量控制和质量保证	×	√	√	√

注：√表示有相关指导说明；×表示无相关指导说明（红色×表示建议我国指南增加的内容，蓝色×表示暂不建议我国指南增加的内容）。

表5 各指南在研究方案的实施与不良反应报告方面的核心内容的比较（以4个主要指南为例）
Table 5. Comparison of core contents in study implementation and adverse reaction reporting across guidelines
(in terms of the four main guidelines)

方法学要素	我国指南 第1版 ^[2]	ISPE发布 的GPP ^[6]	ENCePP发布 的指南 ^[3]	EMA发布的 GVP模块VIII ^[13]
研究方案的实施	✓	✓	✓	✓
主要研究者的责任	✗	✓	✗	✗
提前结束研究的考量	✗	✓	✗	✗
伦理要求	✓	✓	✓	✓
伦理审查和批准	✓	✓	✓	✓
伦理规范和标准	✓	✓	✓	✗
可能豁免伦理审查的情形	✓	✓	✓	✗
知情同意的取得	✓	✓	✓	✗
患者隐私与数据保护	✓	✓	✓	✓
个人识别信息的法律定义与要求	✓	✓	✓	✓
个人识别信息的使用与处理要求	✓	✓	✓	✓
个人识别信息的去标识化/匿名化（编码及其保存）	✓	✓	✓	✓
接触个人识别信息的研究的数据保密保证书	✓	✓	✓	✗
血液样本保密性的特殊考量	✓	✓	✓	✗
知情同意的取得	✓	✓	✓	✗
未经同意使用个人医疗数据的特殊情形	✓	✓	✓	✗
数据的收集、管理和审核的质量控制	✓	✓	✓	✓
事先制定研究的质量控制标准和措施	✓	✓	✓	✓
确保研究数据收集记录的准确性、及时性、完整性	✓	✓	✓	✓
明确数据管理与处理的责任	✓	✓	✓	✗
责任人应达到的要求和具备的条件	✓	✓	✓	✓
确保数据收集、录入、管理和审核相关程序的记录及其保存	✓	✓	✓	✓
相关文件记录的保存	✓	✓	✓	✓
盲法的使用	✓	✓	✓	✗
确保数据安全的措施（加密、备份等）	✓	✓	✓	✗
数据的分析	✓	✓	✓	✓
统计分析的时间安排（如应在揭盲前完成统计分析等）	✓	✓	✓	✗
基本背景信息分析	✓	✓	✓	✓
研究数据来源说明	✓	✓	✓	✓
研究人群的特征描述	✓	✓	✓	✓
研究设计说明	✓	✓	✓	✓
关键变量的正式定义	✓	✓	✓	✓
关键变量的特征描述	✓	✓	✓	✓
样本量大小的说明	✓	✓	✓	✓
缺失数据的处理（缺失数据的报告、填补方法、敏感性分析等）	✓	✓	✓	✓
删失数据的处理	✓	✓	✓	✗
异常数据的处理	✓	✓	✓	✗
数据分类、转化方法	✓	✓	✓	✓
使用的数据管理和统计分析程序和软件包	✓	✓	✓	✓
统计分析模型/检验方法	✓	✓	✓	✗
统计分析假设检验方法	✓	✓	✓	✗
具体统计分析方法的说明	✓	✓	✓	✓
统计指标设定	✓	✓	✓	✓
统计指标的点估计、置信区间及P值分析方法	✓	✓	✓	✓
统计检验水平的分析	✓	✓	✓	✓
模型拟合/检验方法效果评估	✓	✓	✓	✓

续表5

方法学要素	我国指南 第1版 ^[2]	ISPE发布 的GPP ^[6]	ENCePP发布 的指南 ^[3]	EMA发布的 GVP模块VIII ^[13]
偏倚相关分析	✓	✓	✓	✓
偏倚识别（选择、错分、混杂等）	✓	✓	✓	✓
偏倚对结果的影响分析	✓	✓	✓	✓
混杂偏倚校正方法	✓	✓	✓	✓
具体混杂偏倚校正方法的适用特点和局限性	×	✓	✓	×
混杂偏倚校正效果评估	✓	✓	✓	✓
残余混杂的敏感性分析	✓	✓	✓	×
中期分析描述（期中分析的标准、条件和可能存在的缺陷，以及在期中分析基础上采取的行动）	✓	✓	✓	✓
不良反应报告	✓	✓	✓ [*]	✓
方案制定阶段应对随访和报告安全性信息的程序做出规定	✓	×	×	✓
查阅不良反应报告相关指南和规定	✓	✓	×	✓
使用不同数据源的不良反应报告要求	✓	✓	×	✓
原始数据研究的不良反应报告要求（多数国家有法律要求）	✓	✓	×	✓
二次数据源的不良反应报告要求（电子医疗数据库的综合分析不要求报告不良反应、通常需要报告记录在医疗记录/叙述性文字中的药品不良反应）	✓	✓	×	✓
个体报告的主要组成	✓	×	×	×
个体报告与研究结果报告的影响关系（不相互影响）	✓	✓	×	✓

注：✓表示有相关指导说明；×表示无相关指导说明（红色×表示建议我国指南增加的内容，蓝色×表示暂不建议我国指南增加的内容）；^{*}表示有提及，但无详细内容。

（表4）。我国指南第1版已涵盖如变量的最终定义与测量、样本量大小、混杂调整、缺失/删失数据的处理、模型拟合、期中分析等关键内容，但未包含完整的SAP，缺少异常值处理方法、多重比较与亚组分析、统计分析模型、分析软件、统计原则、决策标准等内容，可根据ENCePP指南^[3]进行完善。

对于不良反应报告，我国指南第1版主要参考ISPE发布的GPP^[6]内容，分别阐述了原始研究和二次研究中不良反应报告的要求与注意点，并在此基础上补充了不良反应个例报告的主要组成，相关方法学指导已较详尽（表5）。

2.3.3 研究结果的发表

我国指南第1版对研究结果发表方面的指导综合了ENCePP指南^[3]以及ISPE发布的GPP^[6]指导原则，涵盖研究结果的交流与传播媒介、呈现内容与方式、发表义务及意义，以及利益冲突说明等内容，已较为完善（表6），仅需修改部分表述，使内容更清晰、明确。

2.3.4 研究报告的撰写

研究报告是对一个研究项目的全面总结，应包含研究的背景、目的、方法、结果、讨论和结论等关键要素。研究报告的撰写需要遵守一定的

规范化要求。ENCePP指南^[3]中未对研究报告进行系统规定，但有介绍研究报告可参考的指导原则。ISPE发布的GPP^[6]指导原则、EMA发布的GVP^[13]以及PMDA^[30]都对研究报告的组成进行了描述，EMA^[35]以及Langan等^[36]还专门发布了PASS等的研究报告撰写规范。我国指南第1版尚无关于研究报告的指导内容（表6），可参考相关指南补充该部分内容，为研究报告的撰写提供可操作性指导。

2.3.5 具体研究类型

我国指南第1版对疗效比较研究、疫苗的安全性、有效性研究以及基因组学研究3个具体的应用场景提供了基本方法学要素的介绍，但因过于简略，缺乏可操作性。不断更新的ENCePP指南^[3]对这些场景进行了更新，提供了更丰富的实用性指导。如对于疗效比较研究，具体讨论了观察性研究的局限性及应对措施，并增加了基于已发表随机对照临床证据整合以及基于交叉设计整合的疗效比较研究的研究方法的介绍；对于疫苗安全性、有效性研究，补充了疫苗安全信号检测方法以及密度病例对照设计（density case-control design）、免疫效力减弱（waning immunity）研究等新的疫苗疗效研究设计。对于

药物基因组学研究，我国指南第 1 版仅涉及研究设计，缺乏该类研究区别于其他研究类型的特殊方面的指导，如基因学变异的识别方法、数据分析的关键注意点等，建议参照 ENCePP 指南^[3]补充相关内容，提升指南的可操作性。然而，对于 ENCePP 指南^[3]指南中涉及的某些内容（如研究透明度、数据源、数据收集方法、研究报告指南等），与一般研究流程无显著差异，因此建议无需增加相关内容（表 7）。

随着药物流行病学的快速发展，其应用场景也在不断拓展，例如，ENCEPP 指南^[3]新增了药物警戒影响研究、AI 在药物流行病学中的应用、RWE 与药物流行病学的专题，可参考 ENCePP 指南丰富我国指南的相关内容。此外，还可借鉴

中华中医药学会 2024 年发布《中成药上市后临床有效性研究指南》^[25]，补充我国指南在中成药药物流行病学相关研究方面的指导。国际上还有许多关于药物流行病学研究的具体应用场景的指南，如植入式医疗器械的观察性比较研究^[10]、参考生物药向生物仿制药转换的非干预性研究^[16]、与新型冠状病毒大流行有关的药物流行病学研究^[20]等。同时，近年来我国药物流行病学方法学研究也取得重要进展，发布了多个专项指南或指导规范。例如 NMPA 发布的《真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则（试行）》^[19]以及《药械安全性评价研究的系统综述和 Meta 分析制作指南》^[18]等。开展研究时可根据具体研究类型参考相应的指南。

表6 各指南在研究结果的发表与研究报告的撰写方面的核心内容的比较（以4个主要指南为例）
Table 6. Comparison of core contents in study result dissemination and study report writing across guidelines (in terms of the four main guidelines)

方法学要素	我国指南第 1 版 ^[2]	ISPE发布的 GPP ^[6]	ENCEPP发布的指南 ^[3]	EMA发布的 GVP模块VIII ^[13]
研究结果的发表	✓	✓	✓	✓
研究结果发表的渠道	✓	✓	✓	✓
数据分析的结果呈现	✓	✓	✓	×
发布研究结果的义务（对公共卫生有重大影响的研究结果等）	✓	✓	✓	×
研究结果的通报	✓	✓	✓	✓
向相关主管机构报告	✓	✓	✓	✓
向学界同行通报	✓	✓	✓	✓
向研究发起者通报	✓	✓	✓	✓
作者署名标准	✓	✓	✓	×
披露利益冲突	✓	✓	✓	×
公布研究资金来源/其他资助	✓	✓	✓	×
研究报告规范	✓	✓	✓*	✓
描述中期报告的必要性和目的	✓	✓	×	✓
最终报告的内容	×	✓	×	✓
研究题目	×	✓	×	✓
摘要	×	✓	×	✓
缩略语表	×	×	×	×
主要研究者和所有协作研究者的姓名、职称、学位、通讯地址和所属机构	×	✓	×	✓
每个研究发起者的的姓名和通讯地址	×	✓	×	✓
里程碑	×	✓	×	✓
研究的背景及原理	×	✓	×	✓
研究问题与研究目的	×	✓	×	✓
方案的修订与更新	×	×	×	✓
研究方法的描述，包括：	×	✓	×	✓
研究设计的关键要素及选择理由	×	×	×	✓
研究环境	×	×	×	✓
源人群和研究对象的选择	×	✓	×	✓
变量（暴露、结局、预测因子、潜在混杂、效应修饰因子等）	×	×	×	✓

续表6

方法学要素	我国指南第1版 ^[2]	ISPE发布的GPP ^[6]	ENCePP发布的指南 ^[3]	EMA发布的GVP模块VIII ^[13]
数据源与测量	×	×	×	✓
偏倚（评估与控制）	×	×	×	✓
研究规模	×	×	×	✓
数据收集方法	×	✓	×	✓
对数据的转换、计算或运算	×	✓	×	✓
数据分析中使用的统计方法	×	✓	×	✓
主要总结指标（如均数、中位数、发生率、相对危险度等数据及其离散程度）	×	×	×	✓
统计方法（研究中所采用的统计方法和模型，包括用于控制混杂因素的方法，并说明选择的理由。对于荟萃分析，描述合并研究结果的方法）	×	✓	×	✓
缺失值处理	×	×	×	✓
敏感性分析	×	✓	×	✓
统计分析计划的修改及修改理由	×	×	×	✓
质量控制	×	✓	×	✓
研究结果：包括足够的表格、图表和插图，以呈现相关数据并反映所进行的分析。包括研究对象、描述性数据、结局数据、主要研究结果、其他分析、不良事件/不良反应。	×	✓	×	✓
讨论：关键研究结果、讨论研究的优势、局限性和可能存在的偏倚、研究结果的解释与意义、研究结果的外推性）	×	✓	×	✓
结论	×	✓	×	✓
伦理要求和个人信息保护	×	×	×	×
利益冲突声明	×	×	×	×
致谢	×	✓	×	×
参考文献	×	✓	×	✓
附件	×	×	×	×

注：✓表示有相关指导说明；×表示无相关指导说明（红色×表示建议我国指南增加的内容，蓝色×表示暂不建议我国指南增加的内容）；*表示有提及，但无详细内容。

表7 各指南在具体研究类型方面的核心内容比较（以4个主要指南为例）

Table 7. Comparison of core contents in specific study scenarios (in terms of the four main guidelines)

方法学要素	我国指南第1版 ^[2]	ISPE发布的GPP ^[6]	ENCePP发布的指南 ^[3]	EMA发布的GVP模块VIII ^[13]
具体研究类型	✓	×	✓	×
疗效比较研究	✓	×	✓	×
疗效比较研究的方法（随机对照临床试验、观察性数据、已发表的随机临床试验的整合和交叉设计的整合等）	✓	×	✓	×
各研究方法的注意点	✓	×	✓	×
偏倚与混杂的控制	✓	×	✓	×
相对有效性评估的方法	×	×	✓	×
一些具体方面的说明	×	×	✓	×
使用二次数据开展疗效比较研究的注意点（如无法获得或充分测量相关协变量（尤其是混杂因素）的信息）	×	×	✓	×
数据质量的影响	×	×	✓	×
研究透明度和可重复性的确保	×	×	✓	×
疫苗的安全性和有效性	✓	×	✓	×
疫苗安全性研究	✓	×	✓	×
信号监测和验证的方法 [定性分析、观察值对比预期值（observed-to-expected, O/E）分析等定量方法]	×	×	✓	×

续表7

方法学要素	我国指南 第1版 ^[2]	ISPE发布的 GPP ^[6]	ENCePP发布 的指南 ^[3]	EMA发布的 GVP模块VIII ^[13]
疫苗安全性评估的研究设计	✓	×	✓	✓
疫苗有效性研究	✓	×	✓	×
暴露与结局的数据来源	×	×	✓	×
疫苗有效性评估的研究设计	✓	×	✓	×
疫苗有效性研究中的错误分类偏倚	×	×	✓	×
药物流行病学疫苗研究的具体方面说明	×	×	✓	×
特殊人群（妊娠/哺乳人群、免疫力低下人群、儿童、高龄者、罕见病患者等）中的疫苗研究	×	×	✓	×
Meta分析的应用	×	×	✓	×
药物基因组学研究的应用	×	×	✓	×
疫苗安全性/有效性研究的通用方案	×	×	✓	×
药物基因组学研究	✓	×	✓	×
识别基因变异的技术	×	×	✓	×
药物基因组学研究的研究设计及考虑因素	✓	×	✓	×
数据收集方法	×	×	✓	×
数据分析方法及注意点	×	×	✓	×
研究结果报告遵循的指南	×	×	✓	×
药物基因组学测试的临床实施（影响因素）和知识资源	×	×	✓	×
药物警戒影响研究	×	×	✓	×
药物警戒影响研究的目的（评估药物警戒活动的结果）	×	×	✓	×
药物警戒影响研究的结局（结局种类、结局测量）	×	×	✓	×
数据源相关注意事项（数据源的选择、局限性、对结局的定义与识别的影响、缺失信息等）	×	×	✓	×
药物警戒影响研究的研究设计	×	×	✓	×
药物警戒影响研究的分析方法	×	×	✓	×
衡量监管干预措施的意外影响	×	×	✓	×
AI在药物流行病学中的应用	×	×	✓	×
AI的介绍 [定义、子类型（机器学习、深度学习）、自然语言处理等]	×	×	✓	×
AI在药物流行病学中的应用	×	×	✓	×
数据提取	×	×	✓	×
数据洞察	×	×	✓	×
AI结果的解释	×	×	✓	×
RWE与药物流行病学	×	×	✓	×
RWE的定义	×	×	✓	×
在药物评价中使用RWE	×	×	✓	×
RWE与临床试验的差异	×	×	✓	×
促进RWE发挥在药物流行病学中的作用（了解数据源元数据及其特征、了解建立有意义的RWE的方法）	×	×	✓	×

注：✓表示有相关指导说明；×表示无相关指导说明（红色×表示建议我国指南增加的内容，蓝色×表示暂不建议我国指南增加的内容）。

3 讨论

20 世纪初，世界范围内发生了一系列严重的药害事件，引起了社会各界对药品安全性的高度关注。随后，各国也相继制定了上市后药品安全性监测的法律法规^[1]。上市后药品安全性评价成为药品全生命周期管理和上市后药品评价的关键组成部分。同时，由于上市前临床研究通常在严

格控制的条件下进行，与实际临床应用环境存在一定差距，因此，药品上市后的有效性和安全性评价十分重要。尽管我国在药品上市后的药品评价工作起步较晚，但国家监管机构、制药行业和研究者已高度重视，并积极推动相关研究和实践。2019 年新的《中华人民共和国药品管理法》^[40] 规定，药品上市许可持有人有责任积极进行药品上市后研究，对已上市的药品定期进行安全性、有

效性的评价。2021 年 NMPA 颁布的《药物警戒质量管理规范》^[41]对 PASS 等做出了进一步的规定和要求。在科学技术快速发展的背景下,我国药物流行病学研究也快速发展。例如, AI、可穿戴设备等新技术在健康领域的研究和应用成为热点^[42-43],也为药物流行病学研究提供了新的数据源;在研究设计层面,目标试验仿真(target trial emulation, TTE)框架的建立为观察性研究进行因果推断提供了方法支撑,并越来越多地用于开展药物流行病学研究^[44]。随着数据源的拓展、研究场景的变化以及研究设计的发展等,对方法学指南也提出了新的要求。目前,我国指南第 1 版已难以满足当前的实践与研究需求,因此,更新和完善我国方法学指南成为重要课题。

在国际上,欧美日等国家/地区在药物流行病学领域起步较早,并已制定相关指南,逐步建立起较为完善的方法学体系和研究框架。我国指南第 1 版在参考国际相关指南的基础上,结合我国国情进行制订^[5]。本研究借鉴其制订经验,检索国际相关指南并进行对比分析发现,我国指南第 1 版未反映新涌现的数据源类型和新的研究设计,缺乏研究报告相关规范,研究实施的数据保护未体现我国本土要求,对数据分析的指导不足,具体应用场景方面未覆盖药物警戒影响研究、AI 等新技术的应用以及真实世界研究等内容。同时,还可结合我国发布的中成药上市后有效性研究等指南对指南内容进行完善,以满足中国药物流行病学研究领域的特殊需求。

本研究系统检索了 PubMed、Embase、CNKI 和 WanFang Data 等数据库。PubMed 和 Embase 是全球公认的生物医学和药学领域权威数据库; CNKI 和 WanFang Data 则是主要的中文学术文献数据库,确保覆盖与研究主题相关的中文文献。为尽可能提高文献收集的全面性和代表性,本研究额外手动检索了 17 个国际药物流行病学专业组织以及欧美日中等国家/地区医药监管机构的官方网站,以弥补仅依赖数据库检索可能导致的文献漏检问题^[4]。鉴于我国指南是综合性的药物流行病学研究方法学指南,本研究的检索策略主要围绕“药物流行病学(pharmacoepidemiology)”、“标准(standard)”、“指南(guideline)”、“专家共识(consensus)”等关键词展开,并未针对“真实世界研究(real world study)”、“真

实世界证据(real world evidence)”等进行专门检索,因此未能纳入 NMPA 发布的《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》^[45]、《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(试行)》^[46]、等真实世界研究相关指导原则。然而,由于指导原则通常只提供相关框架,较少涉及详细的可操作性指导,且一般性药物流行病学研究的方法学同样适用于真实世界研究,对最终研究结果的影响较小。

综上所述,通过对比发现,我国指南第 1 版在不良反应报告与研究结果发表相关等方面的指南内容较为完善,在研究方案的制订、研究实施中的数据分析、研究报告规范、具体应用场景等方面需进一步完善和补充。我国指南可以进一步借鉴国际上已发布的药物流行病学研究方法学指南或标准,平衡科学性、全面性和实用性等各方面,进行修订和完善。

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 曾繁典,郑荣远,詹思延,等主编. 药物流行病学,第 2 版[M]. 北京:中国医药科技出版社,2016: 1-21.
- 2 胥洋,丁呈怡,詹思延. 中国药物流行病学研究方法学指南[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(1): 5-9. [Xu Y, Ding CY, Zhan SY. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2019, 28(1): 5-9.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2019.01.002.
- 3 The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11)[R/OL]. (2024-05-04) [2024-12-15]. https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en.
- 4 颜济南,吴昀效,聂晓璐,等. 《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[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(2): 121-135. [Yan JN, Wu YX, Nie XL, et al. Revision process of the Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(2): 121-135.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202502028.
- 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 International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for

- good pharmacoepidemiology practice (GPP)[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(1): 2–10. DOI: [10.1002/pds.3891](https://doi.org/10.1002/pds.3891).
- 7 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](https://doi.org/10.1002/pds.2630030103).
 - 8 Food and Drug Administration. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment[S/OL]. (2024–05–04) [2024–12–17]. <https://www.fda.gov/media/71546/download>.
 - 9 Good ReseArch for Comparative Effectiveness. GRACE Principles: Good Research for Comparative Effectiveness[R/OL]. (2024–05–04) [2024–12–17]. https://www.graceprinciples.com/doc/GRACE_Principles.pdf.
 - 10 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](https://doi.org/10.1093/aje/kwu206).
 - 11 Morton JB, McConeghy R, Heinrich K, et al. Consensus of recommendations guiding comparative effectiveness research methods[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(12): 1354–1360. DOI: [10.1002/pds.4051](https://doi.org/10.1002/pds.4051).
 - 12 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]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017, 26(9): 1033–1039. DOI: [10.1002/pds.4297](https://doi.org/10.1002/pds.4297).
 - 13 European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII–Post-authorisation safety studies (rev 3)[S/OL]. (2024–05–04) [2024–12–17]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf.
 - 14 The Council for International Organizations of Medical Sciences. CIOMS Guide to Active Vaccine Safety Surveillance: report of CIOMS Working Group on Vaccine Safety[R/OL]. (2024–05–04) [2024–12–17]. <https://cioms.ch/publications/product/cioms-guide-to-active-vaccine-safety-surveillance/>.
 - 15 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](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.039).
 - 16 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).
 - 17 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[R/OL]. (2024–05–04) [2024–12–17]. 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.
 - 18 王巍巍, 卓琳, 詹思延, 等. 药械安全性评价研究的系统综述和 Meta 分析制作指南[J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(7): 502–509. [Wang WW, Zhuo L, Zhan SY, et al. Guide on conducting systematic reviews and Meta-analyses of safety evaluation in pharmacoepidemiology research[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2020, 29(7): 502–509.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.07.011](https://doi.org/10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2020.07.011).
 - 19 国家药品监督管理局. 真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则(试行)[S]. 2024.
 - 20 Pottgård A, Kurz X, Moore N, et al. Considerations for pharmacoepidemiological analyses in the SARS–CoV–2 pandemic[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(8): 825–831. DOI: [10.1002/pds.5029](https://doi.org/10.1002/pds.5029).
 - 21 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)[R/OL]. (2024–05–01) [2024–12–17]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7d2e46cea0e459358257760383526e9d>.
 - 22 European Medicines Agency. Guideline on registry-based studies[S/OL]. (2021–10–22) [2024–05–04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf-0.
 - 23 Aurich B, Apele–Freimane D, Banaschewski T, et al. c4c: Paediatric pharmacovigilance: methodological considerations in research and development of medicines for children – A c4c expert group white paper[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(12): 4997–5016. DOI: [10.1111/bcp.15119](https://doi.org/10.1111/bcp.15119).
 - 24 Sarri G, Paterno E, Yuan H, et al. Framework for the synthesis of non-randomised studies and randomised controlled trials: a guidance on conducting a systematic review and Meta-analysis for healthcare decision making[J]. *BMJ Evid Based Med*, 2022, 27(2): 109–119. DOI: [10.1136/bmjebm-2020-111493](https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111493).
 - 25 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*, 2024, 49(3): 842–848.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20231013.501](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20231013.501).
 - 26 Hayes KN, Cadarette SM, Burden AM. Methodological guidance for the use of real-world data to measure exposure and utilization patterns of osteoporosis medications[J]. *Bone Rep*, 2024, 20: 101730. DOI: [10.1016/j.bonr.2023.101730](https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101730).
 - 27 Verstraeten T, DeStefano F, Chen RT, et al. Vaccine safety surveillance using large linked databases: Opportunities, hazards and proposed guidelines[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2003, 2(1): 21–29. DOI: [10.1586/14760584.2.1.21](https://doi.org/10.1586/14760584.2.1.21).
 - 28 Hall GC, Sauer B, Bourke A, et al. Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(1): 1–10. DOI: [10.1002/pds.2229](https://doi.org/10.1002/pds.2229).
 - 29 Food and Drug Administration. Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data Sets[S/OL]. (2024–05–04) [2024–12–17]. <https://www.fda.gov/oc/ohrt/best-practices-for-conducting-and-reporting-pharmacoepidemiologic-safety-studies-using-electronic-healthcare-data-sets>.

- www.fda.gov/media/79922/download.
- 30 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Guidelines for the Conduct of Pharmacoepidemiological Studies in Drug Safety Assessment with Medical Information Databases (version 1)[S/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. <https://www.pmda.go.jp/files/000240951.pdf>.
- 31 Pratt NL, Mack CD, Meyer AM, et al. Data linkage in pharmacoepidemiology: a call for rigorous evaluation and reporting[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020, 29(1): 9-17. DOI: 10.1002/pds.4924.
- 32 Rivera DR, Gokhale MN, Reynolds MW, et al. Linking electronic health data in pharmacoepidemiology: appropriateness and feasibility[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2020, 29(1): 18-29. DOI: 10.1002/pds.4918.
- 33 European Medicines Agency. Guidance for the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies[S/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/wc500133174_en.pdf.
- 34 Wang SV, Pottegård A, Crown W, et al. HARmonized protocol template to enhance reproducibility of hypothesis evaluating real-world evidence studies on treatment effects: a good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2023, 32(1): 44-55. DOI: 10.1002/pds.5507.
- 35 European Medicines Agency. Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorisation safety studies[S/OL]. (2024-05-04) [2024-12-17]. https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/regulatory-procedural-guideline/wc500137939_en.pdf.
- 36 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.
- 37 卓琳, 贾敏, 沈智文, 等. 药物流行病学研究中的一次数据源介绍[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(3): 151-154. [Zhuo L, Jia M, Shen ZW, et al. Primary data sources in pharmacoepidemiology studies[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(3): 151-154.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.03.001.
- 38 卓琳, 马慧宁, 贾敏, 等. 药物流行病学研究中的二次数据源[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(4): 219-223. [Zhuo L, Ma HN, Jia M, et al. Secondary data sources in pharmacoepidemiology studies[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(4): 219-223.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.04.001.
- 39 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 人类生物样本保藏伦理要求[S/OL]. (2024-09-30) [2024-12-17]. <http://c.gb688.cn/bzgk/gb/showGb?type=online&hcno=EAEB2F0A1040E54B097239EDF59E4057>.
- 40 中华人民共和国药品管理法[S]. 2024.
- 41 国家药品监督管理局. 药物警戒质量管理规范[S]. 2024.
- 42 丁蕾, 潘梅竹, 牟为, 等. 人工智能在个体健康管理和群体疾病监测中的应用进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2022, 43(2): 272-277. [Ding L, Pan MZ, Mou W, et al. Advances in the application of artificial intelligence in individual health management and population disease surveillance[J]. Journal of Tongji University (Medical edition), 2022, 43(2): 272-277.] DOI: 10.12289/j.issn.1008-0392.21322.
- 43 喻涵雨, 陈鑫. 基于 CiteSpace 软件分析我国可穿戴设备在健康领域的研究热点[J]. 医疗装备, 2024, 37(21): 24-28. [Yu HY, Chen X. The analysis of research hotspots of wearable devices in the field of health in China based on CiteSpace software[J]. Medical Equipment Journal, 2024, 37(21): 24-28.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2024.21.006.
- 44 卢存存, 陈子佳, 张强, 等. 基于真实世界数据的目标试验模拟研究: 现状与展望[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(4): 492-496. [Lu CC, Chen ZJ, Zhang Q, et al. Target trial emulation study based on real world data: status quo and prospect[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2023, 23(4), 492-496.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotat-ZZXZ202304011.htm>.
- 45 国家药品监督管理局. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)[S]. 2024.
- 46 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(试行)[R/OL]. (2024-10-20) [2024-12-21]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=684f09aecdd4fb1e3c39134b2c915c4b>.

收稿日期: 2025 年 03 月 17 日 修回日期: 2025 年 03 月 21 日
 本文编辑: 冼静怡 杨 燕