

《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》及其系列解读（5）：经典研究类型及其衍生设计



张艺潞¹, 殷石文千¹, 孟姝含², 王善杰³, 詹思延^{4, 5, 6, 7}, 孙 凤^{4, 5, 7, 8, 9, 10}

1. 佳木斯大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室（黑龙江佳木斯 154007）
2. 哈尔滨医科大学公共卫生学院流行病学教研室（哈尔滨 154000）
3. 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科（哈尔滨 154000）
4. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系（北京 100191）
5. 重大疾病流行病学教育部重点实验室（北京大学）（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. 北京大学医学部药品上市后安全性研究中心（北京 100191）
8. 北京大学第三医院眼科（北京 100191）
9. 新疆医科大学中医学院（乌鲁木齐 830017）
10. 新疆石河子大学医学院（新疆石河子 832000）

【摘要】 药物流行病学是运用流行病学方法研究人群中药物使用、疗效及风险的交叉学科。规范药物流行病学研究方法，对保障研究质量和促进学科发展具有重要意义。本文基于《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》（以下简称“指南第2版”），对其关于经典研究类型及其衍生设计的相关内容进行解读。明确药物流行病学研究方法的类型，对经典研究类型和衍生设计的特点和用途进行系统阐述和逐条解读，梳理全球药物流行病学方法学指南研究设计部分并进行对比。相较于指南第1版，指南第2版针对研究类型进行了更新和细划，将研究设计更新为原始研究（干预性研究与非干预性研究）、二次研究（系统综述、Meta分析及经济学分析等）和三次研究（伞形综述等）。并新增了各类研究设计的衍生设计，包括目标试验仿真研究，巢式病例对照研究和病例队列研究，病例-交叉设计、自身对照病例系列设计和自身对照风险区间设计，病例-人群研究、中断时间序列分析和用于疫苗监测的病例-覆盖（生态学）设计的介绍。增强了药物流行病学研究方法理论指导实践的可操作性，为开展高质量药物流行病学研究提供参考。

【关键词】 药物流行病学；方法学；指南；经典研究类型；衍生设计

【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 (5): classic study designs and derivative approaches

ZHANG Yiyi¹, YIN Shiwenqian¹, MENG Shuhan², WANG Shanjie³, ZHAN Siyan^{4,5,6,7}, SUN Feng^{4,5,7,8,9,10}

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202504163

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）；龙江科技英才春雁支持计划（CYQN24035）

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

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

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

1. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China
 2. Department of Epidemiology, School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 154000, China
 3. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 154000, China
 4. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China
 5. Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China
 6. Clinical Epidemiology Research Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
 7. Center for Post-Marketing Safety Evaluation of Drugs, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China
 8. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China
 9. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China
 10. 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】 Pharmacoepidemiology is an interdisciplinary field that applies epidemiological methods to study drug use, effectiveness, and associated risk in populations. Standardizing research methods in this field is crucial for ensuring research quality and promote the development of the discipline. Based on the *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China(2nd edition)*, this article interprets the relevant contents about classic research types and their derivative designs. It aims to clarify the types of study methodological designs in pharmacoepidemiology, systematically describe the characteristics and applications classical derivative designs, and compare these with research design frameworks outlined in international pharmacoepidemiological guidelines. Compared to the first edition, the second edition of the guideline has updated and detailed the types of research, updating the research design to original research (interventional research and non-interventional research), secondary research (systematic review, Meta-analysis, economic analysis, etc.), and tertiary research (umbrella review, etc.). Additionally, a variety of derivative designs have been added, including target trial emulation, nested case-control and case-cohort studies, case-crossover designs, self-controlled case series and self-controlled risk interval designs, case-population studies, interrupted time-series analysis, and case-coverage (ecological) designs for vaccine surveillance. This article strengthens the operability of the theoretical guidance of pharmacoepidemiological research methods in practice and provides a reference for conducting high-quality pharmacoepidemiological research.

【Keywords】 Pharmacoepidemiology; Methodology; Guidelines; Classic research type; Derivative design

药物流行病学旨在研究药物在人群中的使用模式、疗效及安全性^[1-2]。2019年中国药学会药物流行病学专业委员会制订了《中国药物流行病学研究方法学指南（第1版）》^[3-4]（以下简称“指南第1版”），为国内药物流行病学研究提供了初步方法学框架，成为国内相关领域的重要技术规范。随着我国药物流行病学领域的快速发展及与国际接轨的需求，2024年中国药学会正式启动了《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》（以下简称“指南第2版”）的制订/修

订工作^[5-6]。本文主要针对指南第2版中的经典研究类型及其衍生设计部分进行解读，从药物流行病学的设计概况、经典研究设计的特点、衍生设计以及全球指南研究设计的对比等方面进行解读，并重点阐述其变更内容。为开展药物流行病学研究提供方法学参考。

1 药物流行病学研究设计概况

药物流行病学基于流行病学的研究设计框架，在框架内可根据研究目标选择最合适的流行

病学研究设计方法。指南第 2 版在第 1 版的基础上，将研究设计更新为原始研究（干预性研究与非干预性研究）、二次研究（系统综述、Meta 分

析及经济学分析等）和三次研究（伞形综述等），逐一介绍了各类研究的经典设计类型，新增了方法学进展。见图 1。

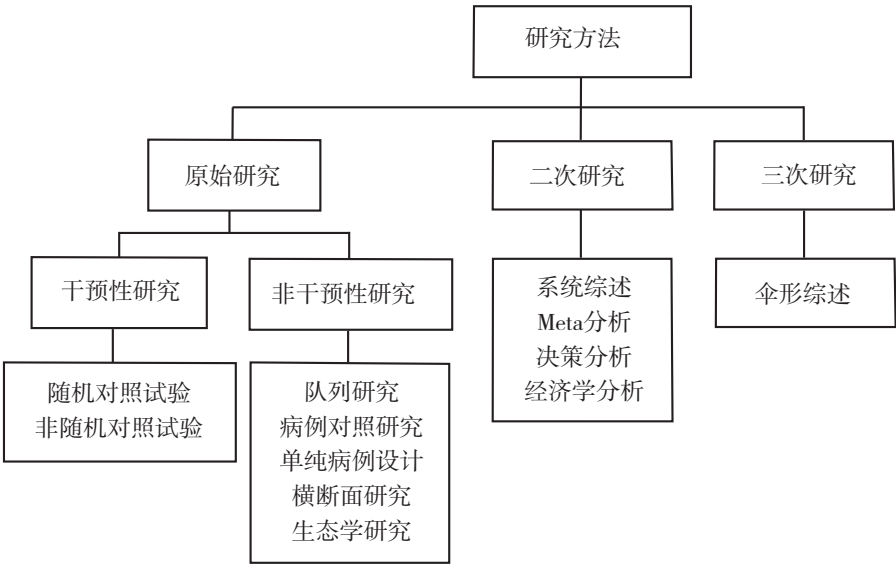


图1 常用的药物流行病学研究方法

Figure 1. Commonly used research methods in pharmacoepidemiology

指南第 2 版将原始研究根据研究者是否对研究对象实施干预措施，进一步细分为干预性研究（或称实验性研究）和非干预性研究（又称观察性研究），并指出在干预性研究中研究者会将研究对象分配至干预组或对照组，分组可以是随机分配或非随机分配。因此可以将干预性研究分为随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）和非随机对照试验（non-randomized controlled trial, non-RCT）两大类。这种设计可以更好地控制混杂因素，从而更准确地评估药物的效果和安全性。非干预性研究主要包括队列研究（cohort study）、病例对照研究（case-control study）、单纯病例设计（case-only design）、横断面研究（cross-sectional study）、生态学研究（ecological study）等类型。非干预性研究因其能够在自然的临床环境中进行，在评估药物的长期效果和安全性方面具有优势^[7-8]。二次研究则是利用已有的数据进行进一步分析，如系统综述、Meta 分析、决策分析、经济学分析等，用于综合多个研究的结果。三次研究如伞形综述（umbrella review）是通过明确定义研究问题，系统搜索证据综合的基本单位（系统评价和 Meta 分析），提取、分析和汇总结果，以提供特定问题当前证据的综合汇总。

2 药物流行病学研究的经典研究设计

药物流行病学的研究方法基于流行病学的研究设计原理和框架。研究设计应紧扣研究问题，根据不同的研究目的和假设选择最合适的研究方法^[9]。指南第 2 版中强调，在选择研究设计时应考虑通过降低选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚的风险，以获得有关研究目标的有效证据。并且，研究设计的描述中还应包括选择的可行性或预试验，并阐述所选研究设计的优势和局限性。指南第 2 版在第 1 版的基础上更新，对研究设计内容进行了扩充。本文将对每一种研究的设计特点进行介绍。

2.1 干预性研究

干预性研究也称实验性研究，指南第 2 版在第 1 版的基础上，将干预性研究细分为 RCT 和 non-RCT 研究，将 RCT 进一步分为解释性试验（explanatory clinical trial, ECT）和实效性试验（pragmatic clinical trial, PCT），并对 PCT 的特殊研究类型，大样本量简化试验（large simple trial, LST）和随机数据库研究（randomized database study）进行详细阐述。

RCT 被认为是评价药物有效性和初步评估不

良反应风险的金标准^[10]，通过严格随机化最大限度平衡研究中的混杂因素，确保研究结果的差异是来源于干预措施本身的效果。采用盲法可减少研究者和参与者主观因素带来的偏倚^[11]。RCT可分为ECT和PCT，ECT开展临床试验是在一种理想化和严格控制的条件下，而PCT是在常规或接近常规的临床实践中，但很多临床试验同时兼有两者的部分属性，可使用PRECIS（pragmatic-explanatory continuum indicator summary）模型评估试验的解释性和实用性程度。

PCT可以更好地反映干预措施在真实环境中的效益和风险，可通过放宽纳入标准以及减少随访与允许治疗转变等确保普遍代表性。LST是PCT的特殊研究类型，是以最小化数据采集为特点的PCT。采用接近常规临床实践的随访时间，对于罕见或延迟潜伏期的不良事件（预期失访率较高）、风险因素暴露人群异质性大（不同的适应证和年龄组）、需要评估多风险或平衡多混杂因素的情况，LST可简化数据采集的数量及复杂性。而随机数据库研究是LST的特殊类型，数据库筛选（database screening）或记录链接（record linkage）可收集经常规医疗过程评估的研究结局。但是，患者招募、知情同意和患者信息的记录仍需遵循RCT相关法规。基于注册登记的临床试验是随机化数据库研究的特殊形式，通过现有的注册登记进行病例识别、随机化处理和跟踪随访。

Non-RCT的设计包括同期对照和非同期对照（如自身前后对照、历史对照等），适用于由于伦理限制或实际操作困难，或者对于某些治疗效果显著的药物或方法（如治疗效益远超潜在混杂因素的干扰）而无法进行RCT的研究。由于非随机分组可能导致选择偏倚，因此需特别关注研究对象的选择，并充分评估组间可比性。

2.2 非干预性研究

指南第1版将非干预研究分为描述性研究和分析性研究，指南第2版将其概括为队列研究、病例对照研究、单纯病例设计、横断面研究和生态学研究等，在指南第1版的基础上新增了单纯病例设计，并详细介绍其特殊研究类型，包括病例-交叉设计（case-crossover design）、自身对照病例系列设计（self-controlled case series, SCCS）和自身对照风险区间设计（self-controlled risk interval design, SCRI）。同时拓展了队列研

究、病例对照研究和生态学研究的内容及衍生设计，并补充了方法学进展，如在病例对照研究中增加了巢式病例对照研究（nested case-control study）和病例队列研究（case-cohort study），在队列研究中介绍了目标试验仿真研究（target trial emulation, TTE）在因果推断中的应用等^[12]，在生态研究中增加了病例-人群研究（case-population study）、中断时间序列分析（interrupted time-series analyses, ITS）和用于疫苗监测的病例-覆盖（生态学）设计[case-coverage（ecological）design]的介绍。

2.2.1 队列研究

队列研究是将人群按是否暴露于某可疑因素及其暴露程度分为不同组，追踪其各组的结局，比较不同组之间结局频率的差异，从而判定暴露因素与结局之间有无因果关联及关联大小的一种观察性研究方法。药物流行病学研究中常用于研究药物的利用和效果，如采用前瞻性队列研究分析母亲孕期及儿童1岁以内抗菌药物暴露与儿童过敏性疾病的关系^[13]。指南第2版指出，队列研究可分为前瞻性队列研究、回顾性队列研究和双向性队列研究。队列分为固定队列（队列成员不能在暴露组间转移）、封闭队列（队列成立后不允许新成员进入）和动态（开放）队列（队列成立后可增减队列成员）。

队列研究的优势包括暴露在结局发生之前收集、信息偏倚相对较小，因果时间顺序合理故检验病因假说能力较强，可直接计算结局发生率及分析一因与多种疾病的关系，适用于研究长时间跨度个体数据的大型电子记录，如电子健康记录（electronic health record, EHR）和保险支付数据及长期药物效应。主要局限性包括不适用于研究罕见结局，研究对象不易保持依从性故易产生失访偏倚，以及耗费人力、物力、财力和时间较多。TTE是基于队列研究的一种研究设计，采用大数据模拟目标试验避免观察性研究中的偏倚，本文将在衍生设计中详细介绍。

2.2.2 病例对照研究

病例对照研究是以当前已经确诊的患有特定疾病的一组患者作为病例组，以不患有该疾病但具有可比性的一组个体作为对照组，搜集2组中既往各种可能致病因素的暴露史，比较2组中各因素的暴露比例，评估暴露因素与疾病之间的关

联性^[14]。适用于调查药品与罕见不良事件之间的关联以及识别不良事件的多种风险因素，如采用病例对照研究发现少女阴道癌的发生与母亲曾服用己烯雌酚密切相关，是使用该研究方法的经典案例。

病例对照研究的优势包括可探究罕见病和潜伏期长疾病，可同时研究多个暴露与某种疾病的联系，相对节省人力、物力、财力和时间且应用范围广。局限性包括不适于研究罕见暴露，难以避免选择偏倚和回忆偏倚，暴露与疾病的时间先后难以判断，不能测定暴露组和非暴露组疾病的发病率且不能直接分析相对危险度，只能用比值比来估计相对危险度。针对衍生设计，指南第 2 版在第 1 版的基础上，增加了巢式病例对照研究和病例队列研究。

2.2.3 单纯病例设计

单纯病例设计也称病例病例研究 (case-case study) 或病例系列研究 (case series study)。指仅以病例为研究对象的设计，如仅利用某一疾病的患者群体来评价基因与环境的交互作用。通过使用每个病例自身的暴露史和结局史作为对照，控制不随时间变化的协变量 (如性别、社会经济因素、遗传因素或慢性疾病) 引起的混杂偏倚。指南第 2 版提出单纯病例设计的特殊研究类型包括病例-交叉设计、自身对照病例系列设计和自身对照风险区间设计。

2.2.4 横断面研究

横断面研究也称现况研究，是通过对特定时间点 (或期间) 和特定范围内人群中的疾病或健康状况和有关因素的分布状况的资料收集、描述，为研究提供病因线索。收集的是某特定时间断面信息，故也称患病率研究 (prevalence study)。指南第 2 版指出，在研究药物与临床结局关联中，由于现用药者 (prevalent drug users，即在研究随访开始之前已经接受一段时间治疗的患者) 是治疗早期的“幸存者”，如风险随时间变化，会产生选择偏倚。另外，药物使用相关特征 (如疾病严重程度) 可能受到之前药物使用的影响，或患者在健康相关行为上可能发生变化 (健康用户效应)。因此，该研究所揭示的暴露与疾病之间的统计学联系，仅为建立因果联系提供线索，是分析性研究 (病例对照研究和队列研究) 的基础，无法通过研究结果推断因果

关联。比如一项现况研究发现，结直肠癌患者血清胆固醇水平低于非结直肠癌患者，差异有统计学意义，但很难解释是低血清胆固醇水平增加了患结直肠癌的风险，还是结直肠癌降低了血清胆固醇水平。

2.2.5 生态学研究

生态学研究也称相关性研究 (correlation study)，是在群体的水平上研究某种暴露因素与疾病之间的关系，可为病因未明的疾病可提供病因线索，适用于个体的暴露剂量无法测量的情况，如空气污染与肺癌的关系。但是，由于生态学研究是把群体水平上的信息、经验或发现直接推论到群体包含的个体水平，难以避免潜在的混杂因素和生态学谬误 (ecological fallacy)，即由于生态学研究以不同情况的个体“集合”而成的群体为观察和分析的单位，以及混杂因素等原因导致研究结果与真实情况不符。在药物流行病学研究中，生态学研究只是分析群体平均药物暴露水平和人群总体发病率和死亡率的关系，而并不知道每名个体的药物暴露与疾病状况，且无法控制可能的混杂因素。因此，结果讨论需谨慎，因果关系确定需采用分析性研究和实验性研究方法，例如美国在 20 世纪 70 年代早期，随着口服避孕药使用增加，育龄妇女冠心病的死亡率下降，生态学分析提示口服避孕药与致死性冠心病呈负相关，但大量以个体资料为基础的分析性研究否定了这一结论。指南第 2 版指出生态学研究的形式还包括病例-人群研究、ITS 和用于疫苗监测的病例-覆盖 (生态学) 设计。

2.3 系统综述与Meta分析

系统综述是以系统、明确的方式，针对某个主题进行的二次研究，收集所有符合预设标准的经验证据，并对相关结果进行批判性评价。Meta 分析则使用统计技术整合和总结纳入研究的结果，通过整合全部相关研究的信息，提供更精确、偏倚更小的效应估计。可用于药物安全性评价^[15]，如阿奇霉素在治疗儿童感染性疾病中安全性的系统综述和 Meta 分析^[16]。系统综述与 Meta 分析需在研究开始前精心设计、预先明确选择标准、预期结果和分析方法以增强研究结果的可信度。不仅可整合不同 RCT 的证据，还可整合观察性研究证据以及其他流行病学资料。

2.4 伞形综述

伞形综述又称伞形评价、系统评价的系统评价 (systematic reviews of systematic reviews)、Meta 分析的系统评价 (systematic reviews of Meta-analysis)、综述概述 (overviews of reviews) 等。伞形综述是指指南第 2 版新增的研究类型, 方法与系统综述相似, 是通过明确定义研究问题, 系统搜索证据综合的基本单位 (系统评价和 Meta 分析), 提取、分析和汇总研究结果, 从而提供特定问题的当前证据的综合汇总, 属于三次分析。

3 药物流行病学研究的衍生设计

药物流行病学衍生设计 (pharmacoepidemiological derived design) 是指在传统研究设计框架的基础上, 结合特定的研究目的和数据特点, 发展出的一些创新型研究方法。这些设计通常用于解决传统方法难以应对的复杂问题, 或在特定情况下提高研究的效率和准确性。指南第 2 版在第 1 版的基础上, 新增了各类研究设计的衍生设计, 包括 TTE; 巢式病例对照研究和病例队列研究; 病例-交叉设计、SCCS 和 SCRI; 病例-人群研究、ITS 和用于疫苗监测的病例-覆盖 (生态学) 设计。

3.1 TTE

TTE 是基于队列研究的一种研究设计。在无法开展 RCT 的情况下, 采用大数据模拟目标试验有助于控制观察性研究中的潜在偏倚。根据入排标准、治疗策略、分配程序、随访、结局、因果对比 (causal contrasts) 和分析计划等设计元素, 设计一个可解答研究问题的、假设的理想 RCT (目标试验), 并利用现有观察性数据及环境中的分析方法, 确定模拟目标试验设计元素的最佳策略, 如应用 TTE 比较抗抑郁药物对体重变化的影响, 为临床合理用药提供参考^[17]。TTE 可防止永恒时间偏倚和现用药者偏倚等常见偏倚, 可识别出现有数据无法充分模拟的情况。但要注意控制选择偏倚、信息偏倚和混杂偏倚。成功模拟目标试验还需准确定义时间起点。同时需清晰描述模拟临床试验的设计要素。在因果推断研究中, 除非有合理的替代策略, 否则应考虑将 TTE 用于非干预性因果推断研究, 以提高内部效度, 并增加定义和假设的透明度。

3.2 巢式病例对照研究

“巢式”即病例、对照均来自同一特定队列, 即在队列研究基础上的病例对照研究, 是队列研究与病例对照研究结合的设计, 以队列中所有病例作为病例组, 并根据病例 (或其他相关事件) 发生时间, 在研究队列中随机匹配预先指定数量的非病例作为对照组, 从而提高暴露评估的效率, 控制混杂因素并减少研究成本和时间^[18]。如探讨甲硝唑使用与神经系统的关系, 以评估其潜在风险^[19]。

3.3 病例队列研究

病例队列研究以队列中所研究疾病的全部病例作为病例组, 以预先从队列中随机选择的亚队列作为对照组。这种设计的优点是允许从单个队列中进行一组病例对照研究, 对照组可作为多种疾病结局的共用对照组, 并有效使用包含暴露和结局数据的电子医疗记录数据库, 如采用病例队列研究在不吸烟人群中评估尿镉与中风的关联性^[20]。

3.4 病例-交叉设计

病例-交叉设计将结局发生前一段时间的暴露风险与更早的一个或一组参考时间段的暴露风险进行比较, 适用于研究暴露的瞬时效应对急性事件的影响。例如临床上有许多诱发因素可导致突发事件 (脑梗死、脑出血、心肌梗死、消化道出血等), 研究其诱发因素, 可采用病例-交叉设计。

3.5 SCCS

SCCS 旨在估计相对发生率 (relative incidence, RI), 即暴露后的风险时间窗内事件发生率与对照时间窗内事件发生率的比值。基于核心假设: 个体内部的事件独立发生 (如一次骨折的发生不应影响后续骨折的风险), 事件发生不影响后随访过程, 且事件本身不改变个体未来暴露于研究因素的机会。虽然控制了非时依性混杂和个体间混杂偏倚, 但仍需控制适应证混杂等随时间变化的潜在混杂因素。该研究设计能够有效控制个体间的混杂因素, 如遗传因素、生活习惯等^[21]。如在一项哌醋甲酯治疗和癫痫风险关联的研究中, 采用了 SCCS 来控制非时依性混杂, 比较个体暴露于哌醋甲酯期间和非暴露期间癫痫发作的 RI^[22]。

3.6 SCRI

SCRI 选择在风险时间窗之前和 / 或之后的较

短对照时间窗，可包括风险和对照时间窗之间的间隔期（如洗脱期），适用于暴露风险时间窗较短的情况。是受限的 SCCS，其统计功效有所降低，但对于事件并非特别罕见的大型数据库研究通常已经足够。由于每个个体的观察期较短，通常无需控制年龄和时间效应。可应用于疫苗安全性研究、药品不良反应评估和急性事件风险分析^[23]。例如 SCRI 评估水痘疫苗接种后不良事件的发生风险^[24]，以及评估雷诺嗪使用后与癫痫相关急性事件发作风险的关联^[25]。

3.7 病例-人群研究

病例与由人口数据组成的对照组进行比较，评估某种暴露因素与疾病关系。适用于药物警戒，信号识别和药物监测，以及疫苗安全性监测，尤其对紧急疫苗安全性问题的前瞻性调查或检测前瞻性的安全信号。在 EHR 中难以确定结局或缺乏数据库的情况下，如事件和暴露均非常罕见，病例-人群研究可用于近似估计绝对风险和相对风险。但由于参考数据的生态学性质，其控制混杂偏倚的能力有限。此外，生态学研究的衍生设计还包括中断时间序列分析和用于疫苗监测的病例-覆盖（生态学）设计，也得到了广泛应用^[26]。

4 国内外指南研究设计比较

不同国家和地区的药物流行病学指南在具体要求和实施细节上存在差异^[27]。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《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”）^[28]更注重欧洲的药物流行病学研究，特别是在数据源和研究设计方面提供了详细的指导和标准。国际药物流行病学会（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*）^[29]（以下简称“GPP 指南”）更侧重于研究的规范性和标准化。《药物警戒质量管理规范》（*Good Pharmacoepidemiology Practices, GVP*）模块 VIII《上市后药品安全性研究》（post-authorisation safety studies, PASS）（以下简称“GVP 模块 VIII”）专注于上市后药物安全性研究，同时也为如何设计和实施此类研究提供了具体的指导。不同指南在具体方法和细节上有所差别，但总体目标是一致的，都是确保药物流行病学研究的科学性和可靠性。

本文将我国指南第 1 版、第 2 版、ENCePP 指南、GPP 指南以及 GVP 模块 VIII 中的研究设计部分进行比较^[30]，结果见表 1。

ENCePP 指南详细阐述了研究设计的原则和类型以及需考虑的问题，如活性对照药的使用、中断时间序列分析和双重差分法等，各研究设计特点、开展条件、优势与局限性和应用场景等。ISPE 发布的 GPP 指导原则与我国指南第 1 版仅简单列举了研究设计类型，没有具体探讨，缺乏可操作性指导。我国指南第 2 版针对研究设计类型进行了更新和细划，并拓展了衍生设计，对药

表 1 药物流行病学研究设计相关指南比较
Table 1. Comparison of guidelines on pharmacoepidemiology study designs

研究设计	我国指南第1版	我国指南第2版	ISPE发布的GPP	ENCePP发布的指南	EMA发布的GVP模块VIII
经典研究设计					
RCT	√ ^a	√	√ ^a	√	√
LST	×	√	×	√	√
随机数据库研究	√ ^a	√	×	√	×
non-RCT	×	√	×	×	×
队列研究	√ ^a	√	√ ^a	√	√
病例对照研究	√ ^a	√	√ ^a	√	√
单纯病例设计	×	√	×	√	√
横断面研究	√ ^a	√	√ ^a	√	√
生态学研究	√ ^a	√	×	√	×
系统综述	×	√	√ ^a	√	√ ^a
Meta分析	×	√	√ ^a	√	√ ^a
伞形综述	×	√	×	×	×

续表1

研究设计	我国指南第1版	我国指南第2版	ISPE发布的GPP	ENCePP发布的指南	EMA发布的GVP模块VIII
衍生设计					
TTE	×	√	×	√	×
巢式病例对照研究	×	√	√ ^a	√	√
病例队列研究	×	√	×	√	×
病例-交叉设计	×	√	×	√	√
SCCS	√ ^a	√	√ ^a	√	√
SCRI	×	√	√ ^a	√	√
病例-人群研究	×	√	×	√	×
ITS	×	√ ^a	×	√	×
病例-覆盖（生态学）设计	×	√ ^a	×	×	×

注：√表示有相关指导说明，×表示无相关指导说明；^a表示指南中有提及但无详细说明。

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，提供相应指导。

综上所述，研究设计是药物流行病学研究的框架，是构建研究问题和制定研究方案的核心，也是确保研究结果有效性和可靠性的关键。指南第2版在第1版的基础上，不仅细化了研究设计的分类，且针对药物流行病学经典研究设计及其衍生设计进行了系统的解释和拓展。本文结合指南第2版研究设计的相关要点进行解读，旨在为药物流行病学研究者提供方法学参考，助力我国药物流行病学研究高质量发展。

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 Lawson DH. Pharmacoepidemiology: a new discipline[J]. BMJ, 1984, 289(6450): 940–941. DOI: [10.1136/bmj.289.6450.940](#).

2 Montastruc JL, Benevent J, Montastruc F, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications[J]. Therapie, 2019, 74(2): 169–174. DOI: [10.1016/j.therap.2018.08.001](#).

3 胥洋, 丁呈怡, 詹思延, 等. 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, et al. 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](#).

4 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](#).

5 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* (2nd edition)[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(2): 121–135.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202502028](#).

6 吴昀效, 颜济南, 聂晓璐, 等. 《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[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(1): 2–11. [Wu YX, Yan JN, Nie XL, et al. *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China* (2nd edition) and their series interpretation (1): an overview[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(1): 2–11.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412131](#).

7 Sabaté M, Montané E. Pharmacoepidemiology: an overview[J]. J Clin Med, 2023, 12(22): 7033. DOI: [10.3390/jcm12227033](#).

8 Zhang L, Wong LY, He Y, et al. Pharmacovigilance in China: evolution and future directions[J]. Drug Saf, 2014, 37(10): 765–770. DOI: [10.1007/s40264-014-0222-3](#).

9 程吟楚, 何娜, 闫盈盈, 等. 《中国药物流行病学研究方法学指南（第2版）》及其系列解读（4）：药物流行病学研究的问题来源与方案制定[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(4): 365–372. [Cheng YC, He N, Yan YY, et al. *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China* (2nd edition) and their series interpretation (4): sources of research question and study protocol development in pharmacoepidemiological research[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(4): 365–372.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202504010](#).

10 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](#).

11 王俊彦, 程吟楚, 周鹏翔, 等. 药物流行病学研究的设计原理与方法简介[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(5): 291–295. [Wang JY, Cheng YC, Zhou PX, et al. An introduction to the design principles and methods of pharmacological epidemiological research[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(5): 291–295.] DOI: [10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.05.001](#).

12 Hernán MA, Wang W, Leaf DE. Target trial emulation: a

- framework for causal inference from observational data[J]. JAMA, 2022, 328(24): 2446–2447. DOI: [10.1001/jama.2022.21383](https://doi.org/10.1001/jama.2022.21383).
- 13 江流, 谢亮亮, 严双琴, 等. 生命早期抗生素暴露对 6~11 月龄和 18~23 月龄儿童过敏性疾病影响的出生队列研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(5): 598–605. [Jiang L, Xie LL, Yan SQ, et al. Birth cohort study on the impact of early antibiotic exposure on allergic diseases in children aged 6–11 months and 18–23 months[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2021, 55(5): 598–605.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112150-20210316-00257](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20210316-00257).
- 14 Tenny S, Kerndt CC, Hoffman MR. Case control studies[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- 15 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. Systematic review and Meta-analysis of drug and medical device safety evaluation 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).
- 16 Li D, Wang Y. Safety of azithromycin in pediatric infectious diseases: a clinical systematic review and Meta-analysis[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(10):2594–2601. DOI: [10.21037/tp-21-444](https://doi.org/10.21037/tp-21-444).
- 17 Petimar J, Young JG, Yu H, et al. Medication-induced weight change across common antidepressant treatments: a target trial emulation study[J]. Ann Intern Med, 2024, 177(8): 993–1003. DOI: [10.7326/M23-2742](https://doi.org/10.7326/M23-2742).
- 18 Pottegård A. Core concepts in pharmacoepidemiology: fundamentals of the cohort and case-control study designs[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022, 31(8): 817–826. DOI: [10.1002/pds.5482](https://doi.org/10.1002/pds.5482).
- 19 Daneman N, Cheng Y, Gomes T, et al. Metronidazole-associated neurologic events: a nested case-control study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(12): 2095–2100. DOI: [10.1093/cid/ciaa395](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa395).
- 20 Poulsen AH, Sears CG, Harrington J, et al. Urinary cadmium and stroke—a case-cohort study in Danish never-smokers[J]. Environ Res, 2021, 200: 111394. DOI: [10.1016/j.envres.2021.111394](https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111394).
- 21 Bots SH, Brown J, Wong AYS, et al. Core concepts: self-controlled designs in pharmacoepidemiology[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2025, 34(1): e70071. DOI: [10.1002/pds.70071](https://doi.org/10.1002/pds.70071).
- 22 Man KKC, Lau WCY, Coghill D, et al. Association between methylphenidate treatment and risk of seizure: a population-based, self-controlled case-series study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2020, 4(6): 435–443. DOI: [10.1016/S2352-4642\(20\)30100-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30100-0).
- 23 Hallas J, Pottegård A. Use of self-controlled designs in pharmacoepidemiology[J]. J Intern Med, 2014, 275(6): 581–589. DOI: [10.1111/joim.12186](https://doi.org/10.1111/joim.12186).
- 24 Liu CH, Yeh YC, Huang WT, et al. Assessment of pre-specified adverse events following varicella vaccine: a population-based self-controlled risk interval study[J]. Vaccine, 2020, 38(11): 2495–2502. DOI: [10.1016/j.vaccine.2020.01.090](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.090).
- 25 Eworuke E, Welch EC, Tobenkin A, et al. Use of FDA's Sentinel System to quantify seizure risk immediately following new ranolazine exposure[J]. Drug Saf, 2019, 42(7): 897–906. DOI: [10.1007/s40264-019-00798-2](https://doi.org/10.1007/s40264-019-00798-2).
- 26 于石成, 王琦琦, 毛凡, 等. 中断时间序列设计及其分析方法[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(8): 858–864. [Yu SC, Wang QQ, Mao F, et al. Interrupted time series design and its analysis methods[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2019, 53(8): 858–864.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.08.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.08.012).
- 27 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)》系列解读 (3): 全球指南的对比 [J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(3): 241–259. [Yan JN, Wu YX, Nie XL, et al. Interpretation series of the *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)* (3): comparison of global guidelines[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(3): 241–259.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202503119](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202503119).
- 28 The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11) [R/OL]. (2024–05–04) [2025–04–25]. https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en.
- 29 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](https://doi.org/10.1002/pds.3891).
- 30 European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII—Post-authorisation safety studies (rev 3) [S/OL]. (2024–05–04) [2025–04–25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf.

收稿日期: 2025 年 04 月 27 日 修回日期: 2025 年 05 月 14 日

本文编辑: 冼静怡 杨 燕