

《药物流行病学研究方法学指南（第2版）》系列 解读（11）：药物警戒影响研究介绍与实例



聂晓璐¹, 宋海波², 任经天², 颜济南^{3, 4}, 吴嘉瑞⁵, 詹思延^{3, 4, 6, 7}, 孙 凤^{3, 4, 7, 8, 9, 10}

1. 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）
2. 国家药品不良反应监测中心（北京 100022）
3. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系（北京 100191）
4. 重大疾病流行病学教育部重点实验室（北京大学）（北京 100191）
5. 北京中医药大学中药学院（北京 100029）
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. 新疆石河子大学公共卫生学院（新疆石河子 832000）

【摘要】 药物警戒影响研究（PIR）作为药物流行病学重要的应用场景，近年来受到国内外药品监管机构、生产企业与学术界等的持续关注。本文基于《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PIR进行解读。首先，概述PIR的内涵，围绕药物警戒活动的路径及开展PIR的重要意义进行介绍。其次，梳理常用的研究设计并给予案例介绍；在此基础上提出PIR中特殊的统计分析考量。最后，概括科学规范开展PIR所面临的挑战及未来展望。指南第2版相较于前版扩充了药物流行病学的应用场景，其中新增PIR等。本文结合指南内容和实践经验，详细介绍PIR并进行实例分析，可为相关研究人员提供参考。

【关键词】 药物流行病学；方法学；指南；药物警戒影响研究

【中图分类号】 R 181.3+5 **【文献标识码】** A

Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (2nd edition) and their series interpretation (11): introduction and examples of pharmacovigilance impact research

NIE Xiaolu¹, SONG Haibo², REN Jingtian², YAN Jinan^{3,4}, WU Jiarui⁵, ZHAN Siyan^{3,4,6,7}, SUN Feng^{3,4,7,8,9,10}

1. Center for Clinical Epidemiology & Evidence-based Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China
2. National Center for ADR Monitoring, Beijing 100022, China
3. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202510078

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82204149、72474008、72274193）；国家自然科学基金国际（地区）合作与交流项目（72361127500）；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

100191, China

4. Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China

5. School of Chinese Materia Medica, Beijing 100029, China

6. Research Center of Clinical Epidemiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

7. Center of Postmarketing Safety Evaluation PUHSC, Beijing 100191, China

8. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

9. School of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China

10. School of Public Health, 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】 Pharmacovigilance impact research (PIR), as an important application field of pharmacoepidemiology, has attracted continuous attention in recent years from drug regulatory authorities, pharmaceutical manufacturers, and the academic community both domestically and internationally. This paper provides an interpretation of PIR based on the *Guide for Methodology in Pharmacoepidemiologic Research (2nd edition)*. First, an overview of the implications of PIR will be provided, focusing on the pathways of pharmacovigilance activities and the significant importance of conducting PIR. Second, it reviews commonly used study designs and presents illustrative case examples. Building on this, the specific statistical considerations relevant to PIR were discussed. Finally, the challenges and prospects of conducting pharmacovigilance impact studies in a scientific and standardized manner are summarized. Compared with the previous edition, the 2nd edition has expanded the application scenarios of pharmacoepidemiology to include new areas such as PIR. Drawing on the guideline content and practical experience, this paper provides a detailed introduction and case analysis of PIR, serving as a reference for researchers engaged in this field.

【Keywords】 Pharmacoepidemiology; Methodology; Guidelines; Pharmacovigilance impact research

药物警戒 (pharmacovigilance) 是发现、评估、理解和防范药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 或其他任何与药物有关问题的科学研究与活动^[1]。药物警戒在科学监管实践中的关键作用已得到充分证实。然而,要系统评估其在群体层面上的实际影响,仍需进一步积累关于药物警戒活动有效性及其对公共卫生结局影响的证据。2024 年中国药学会启动了《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^[1]。相较于前版,指南第2版在应用场景介绍中新增了药物警戒影响研究(pharmacovigilance impact research, PIR)内容的介绍。本文根据指南第2版系统梳理了PIR的内涵、常用研究设计及实例介绍、特殊的统计学考量以及挑战与展望,以期为我国科学规范地推进PIR研究提供方法学参考。

1 PIR的概述

根据世界卫生组织(World Health

Organization, WHO)的定义,药物警戒的范围不仅包括ADR,还涉及用药错误、假冒伪劣药品、药物无效、药物滥用、药物相互作用等^[2]。药物警戒在促进和改善公共卫生方面发挥着多种作用,其关键目标包括:识别与药物使用有关的风险;评估药物的潜在获益和不利影响,尽可能发挥其疗效;促进药物合理使用;通过有效沟通加强患者和公众对安全用药的认识^[3]。药物警戒不同的实施路径涉及多种药物警戒活动,形成有机的网络体系(图1),对监管机构保证其批准上市药品的质量、疗效与安全发挥着重要作用,也是风险沟通的有效方式^[4]。

PIR是指评估针对特定药品开展的风险控制等监管措施和其他药物警戒活动产生的公共卫生影响,并探讨如何促进患者和医疗服务提供人员参与药物监测活动的一类研究^[5]。通过科学评估药物警戒活动对特定人群产生的影响,能够识别出最具成效的药物警戒活动及其促进或阻碍预期效应实现的关键因素,从而为药物警戒体系改进

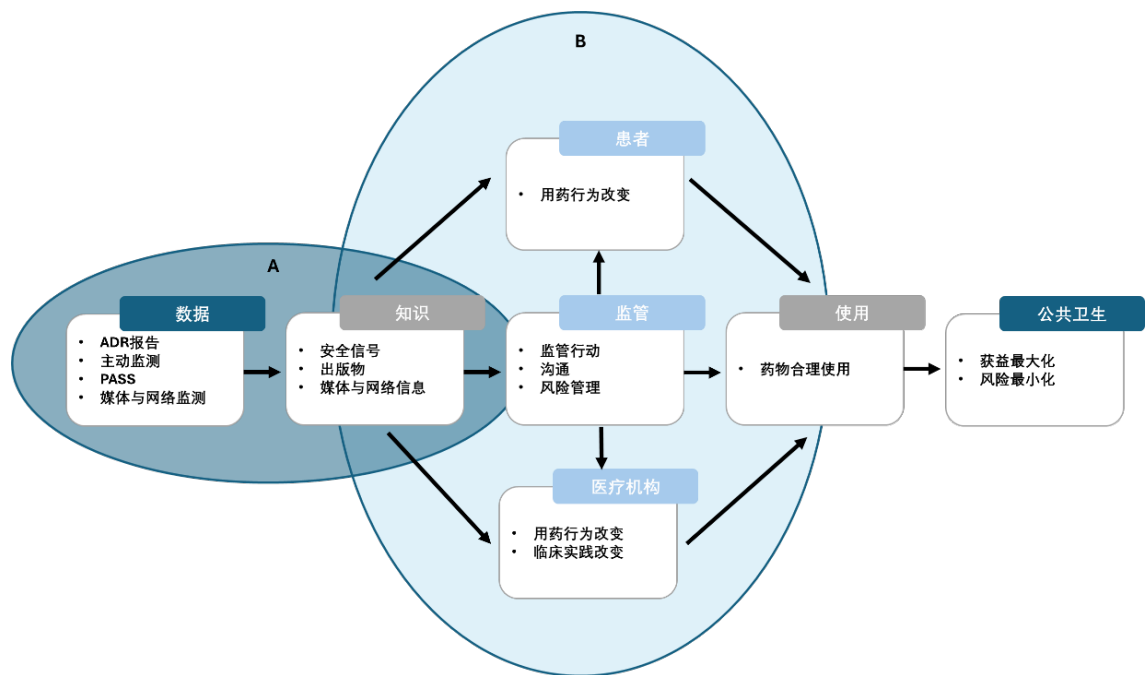


图1 药物警戒活动的多种路径

Figure 1. Multiple pathways of pharmacovigilance activities

注：A. 药物警戒知识产生，B. 药物警戒知识的传播与沟通；ADR. 药品不良反应（adverse drug reaction）；PASS. 上市后安全性研究（post-authorisation safety studies）。

提供有价值的信息。同时，此类评估也有助于将资源更精准地配置于在日常医疗实践中真正产生积极影响的活动，旨在全面提升药物警戒系统的运行效能。

PIR 主要包含以下四个方面的内容^[5]：①药品风险最小化措施（risk minimization measures, RMMs）的有效性评价；②特定药物警戒环节的有效性评价；③提升药物警戒效能与利益相关方参与度的关键驱动因素分析；④评估药物警戒活动影响的方法学研究。

PIR 中要研究的结局与药物警戒活动的性质和目标密切相关，可测量的结局包括信息传播和风险知识、行为或临床实践的变化、药物利用模式（例如处方率或配药率）以及健康结局。值得注意的是，PIR 还需要测量由于监管干预而产生的、与特定药品无关的潜在的非预期结局，如干预措施（如药品撤市或限制使用）可能导致患者转用替代药物，甚至出现药物短缺的情况，而这些结果在干预之初往往未被预料或并非有意为之^[6]。例如，2003 年，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）发出警告，提示选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs）的处方与儿童

患者（< 18 岁）的自杀倾向相关。随后，新诊断的儿童和成年抑郁患者中 SSRIs 的处方量均减少，由于未使用其他替代药物或其他治疗方式，从而使一些抑郁状态的患者处于未治疗状态。数据^[7]显示，在警告发出后，青少年人群的自杀企图反而有所增加。又如，1995 年，英国药物安全委员会发出警告，指出含有孕三烯酮（gestodene）或去氧孕酮（desogestrel）的口服避孕药与静脉血栓栓塞风险升高相关。这一警告对公共健康造成了负面影响，大量女性因此采用其他品类避孕药或彻底停止避孕。国家数据^[8]表明，这场“避孕药恐慌”与意外妊娠数量的显著增加高度相关。综上所述，药物警戒活动可能会产生非预期后果，在某些情况下，这可能会抵消 RMMs 的效果。为确定药物警戒活动的净归因影响，除预期结局之外，还需要测量与潜在非预期后果相关的其他结局，并将其纳入 PIR 的设计中。

2 PIR的常用研究设计

PIR 包含多种不同内容，如评价 RMMs 实施效果或评估药物警戒相关知识培训效果等。根据不同的研究目的与内容，选择适合的研究设计尤为重要。根据指南第 2 版对于原始研究的划分^[9]，

本文将 PIR 的研究设计分为非干预性研究与干预性研究，并侧重通过实例分析介绍研究设计要点。需要着重说明的是，是否为干预性研究，核心是通过研究者是否主动向研究对象施加干预措施来判定。

2.1 非干预性研究

2.1.1 准实验研究

PIR 中有一大类研究主要围绕上市药品的 RMMs 效果评价，此类研究评估对象为一类干预（药物警戒活动相关措施），且此类干预通常是在群体层面上发生，但研究本身是非干预性的，通过观察单一时点或对比被评估的干预措施实施前后多个时点健康结局的改变，得到药物警戒措施产生的影响。准实验研究为解决此类问题提供了良好的解决方案^[10]。根据研究目的的不同，可进一步区分为评价采取药物警戒措施之前与之后单一时点影响的前后对照设计（before-and-after design）以及多个连续时点影响的时间序列设计（time series design）。

丙戊酸盐广泛用于治疗癫痫和双相情感障碍，但其在孕期使用与胎儿先天性畸形和神经发育障碍的高风险相关^[11]。自 2014 年起，欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）建议：除非其他治疗无效或不耐受，否则育龄期女性不应使用丙戊酸盐。2015 年，英国实施了包括发布教育材料和与医疗专业人员直接沟通在内的 RMMs，旨在减少不适当处方和孕期暴露。一项旨在评估上述措施在英国实施后的处方行为变化和孕期暴露情况的研究^[12]，使用英国临床实践研究数据链（Clinical Practice Research Datalink, CPRD），纳入接受至少一次口服丙戊酸盐处方的女性患者，特别是育龄期女性。研究时期根据英国实施针对丙戊酸钠 RMMs 的开展时间分为实施前阶段（2012 年 1 月—2014 年 12 月，共 36 个月）和实施后阶段（2015 年 2 月—2018 年 1 月，共 36 个月）。研究主要结局指标为丙戊酸盐初始治疗前使用过相关药物（抗癫痫或抗双相障碍药物）的比例变化。根据研究假设，若该比例上升表示医生更倾向于在其他治疗无效或不耐受后才使用丙戊酸盐，符合 RMMs 预期目标。该研究基于描述性统计分析获得纳入患者孕期暴露情况（暴露率、暴露时长、剂量、妊娠结局），丙戊酸盐的适应证、剂量以及治疗持续时间等，同时采用中断时间序列

（interrupted time series, ITS）分析方法，基于实施 RMMs 前后各 3 年的连续季度数据，使用分段回归模型（quasi-Poisson 回归）评估实施 RMMs 前后的趋势变化以及丙戊酸盐用药比例整体水平的变化。结果显示，新用药人群中，初始治疗前使用相关药物的比例从 66.4% 升至 72.4%，孕期暴露率从 16.9/1 000 人年降至 10.9/1 000 人年。该结果支持 RMMs 实施后，丙戊酸盐的起始治疗更符合指南建议，且孕期暴露率有所下降，表明 RMMs 在一定程度上是有效的。

2.1.2 横断面研究

横断面研究主要用于在药物警戒措施实施后的单一时间点，通过使用问卷调查或获取常规收集医疗数据等方式，评估结局指标（如患者和药师等对 RMMs 措施的知晓度、知识）的当前水平。

甲氨蝶呤（methotrexate, MTX）是一种广泛用于治疗自身免疫性疾病（如类风湿关节炎、银屑病）和某些类型癌症的药物。在炎症性疾病中，MTX 应每周服用一次，每日服用的错误用药方式会导致严重甚至致命的过量中毒事件。尽管已有 RMMs，EMA 在 2018 年重新评估了 MTX 的风险-获益情况，基于评估结果于 2019 年起实施了一系列新的 RMMs，包括更新产品特性说明、外包装上的直观提醒、患者卡片以及医护人员教育材料（如指南、清单以及与生产企业的直接沟通方式等）。一项 2022 年 2—4 月在法国、希腊、德国、波兰以及瑞典 5 国开展的横断面研究^[13]，通过电子问卷形式调查了过去 3 个月内开具 MTX 处方的医生、配发 MTX 的药师以及使用 MTX 的患者各 150 名，以评估 RMMs 在医生、药师和患者中的知晓度、知识掌握情况和自我报告行为是否达到预期效果。研究者将 RMMs 的总有效性定义为：每个目标人群中至少 80% 的受访者在所有结局指标（知晓度、知识掌握以及自我报告行为）上达到“成功”，个体成功定义为在知晓度和行为问题上全部答对，知识问题 $\geq 80\%$ 正确；群体成功则定义为 $\geq 80\%$ 的受访者在该结局上成功。研究团队使用描述性统计分析计算各结局的“成功”比例及其 95% 置信区间（confidence interval, CI）（采用 Clopper-Pearson 法），同时对医生和药师的结果按国家实际比例进行加权，以更好地反映总体情况。研究结果显示，没有任何一个人群在所有结局上达到 $\geq 80\%$ 的成功率，研究对象

各维度成功率分别为：医生：知晓度 56%，知识 42%，行为 31%；药师：知晓度 19%，知识 7%，行为 50%；患者：知晓度 29%，知识 3%。上述结果提示，EMA 2019 年针对 MTX 实施的 RMMs 尚未达到预期效果，需继续加强相关 RMMs 的推广与教育。

2.2 干预性研究

PIR 中除了评估监管机构针对特定药物实施的 RMMs 的效果以外，还可围绕特定的干预措施，如为提高患者安全用药行为，设计一系列针对患者和药师的干预措施，且研究者在现实世界中具有可以随机划分干预措施的可行性。基于此类研究问题，研究者可选择开展整群随机对照试验（cluster randomized controlled trial, CRCT）。

心血管药物（包括抗血小板药）和非甾体抗炎药是老年人发生严重药品不良事件（adverse drug event, ADE）的主要原因之一，包括上消化道出血、肾损伤和心衰加重等，尤其对于多病共存、多重用药的患者。基于上述背景，研究者设计老年人安全用药与护理（safer prescribing and care for the elderly, SPACE）综合干预^[14]，内容包括：①自动化搜索，生成每位全科医生的高风险患者清单；②药师培训服务，开展小组教育，同时基于搜索得到的高风险患者清单与医生进行一对一核查，并选择后续的用药指导行为；③通过给患者自动发信，提示患者与医生讨论用药。考虑到此类干预实施的可行性，研究者选择新西兰的 Māori 和 Pasiffka 两个地区，以诊所为单位进行整群随机分组，最终有 18 家诊所进入试验组（SPACE 组），研究参与者 9 453 人；19 家诊所纳入对照组（常规诊疗组），研究参与者 9 199 人。比较 2 组 6 个月和 12 个月的高风险处方率，以比值比（odds ratio, OR）、95%CI 表示。结果显示 6 个月时 2 组高风险处方均有改善，总体无显著差异 [OR = 0.99, 95%CI (0.87, 1.13)]，干预组改善胃肠道 ADE 更显著 [OR=0.81, 95%CI (0.68, 0.96)]；12 个月时，对照组改善胃肠道 ADE 更明显 [OR=1.29, 95%CI (1.11, 1.49)]。

2.3 研究设计选择要点

药物警戒的内涵较广，因此 PIR 所包含的研究目的与内容也较为丰富。由于篇幅所限，本文仅列举较为常见的 3 种研究设计，根据具体的 PIR 目的，结合是否可对研究对象主动施加干预

措施，选择具体的非干预性研究与干预性研究设计。通常，干预性研究适用于针对用药安全的教育培训、医患沟通等干预措施的效果评价，但极少使用干预性研究设计评价 RMMs 实施效果，多采用时间序列设计。

3 PIR 的特殊统计分析考量

在开展横断面研究时，较常使用描述性统计分析来展现基于调查所得结果的整体分布情况等，如调查对象的人口学分布、安全用药知识知晓率等，也可比较不同角色研究对象（医生、药师或患者）的调查结局分布差异等。在使用准实验研究设计时，针对时间序列数据可使用特定的统计分析方法来评价药物警戒措施实施效果。另一方面，药物警戒措施多为针对特定人群开展，除使用药物流行病学中的指标外，也可考虑使用人群影响测量相关指标，为政策制定者提供直观参考。

3.1 ITS 分析

ITS 分析是一种用于评估干预措施（如政策、法规、药物警戒措施等）对时间序列数据影响的准实验研究分析方法，通过分别追踪干预点之前和之后的一个长时间段的数据，以评估干预措施的效果。ITS 的核心在于通过分段回归模型，构建一个“假设干预未发生”的反事实情景（即干预前趋势的延伸），并将此与观测到的干预后数据进行对比，从而量化干预在特定时间点对结果变量产生的即时水平变化和长期趋势变化。

在药物警戒领域，ITS 被广泛用于评估 RMMs 的实施效果。醋酸乌利司他因肝毒性风险在欧盟被限制使用，研究者使用药品处方数据和电子健康记录开展 ITS 分析，评价该措施的实施效果^[15]。2018 年 EMA 更新丙戊酸钠 RMMs 和妊娠预防计划。为全面评价这一 RMMs 的影响，研究者使用 5 个欧洲国家/地区（丹麦、意大利托斯卡纳、西班牙、荷兰、英国）的大型电子医疗数据库，在已构建的 ConcePTION 通用数据模型基础上，采用分布式计算开展 ITS 分析^[16]。结果显示，2018 年欧盟的 RMMs 对丙戊酸钠在育龄女性中的使用产生了微小但有限的影响，虽然降低了目前的药品使用者数量，但未能有效阻止新处方的产生，也未能确保避孕措施的有效落实，导致妊娠暴露风险持续存在。

ITS 在 PIR 领域中的应用优势在于可控制历史趋势,即能够区分药物警戒措施的干预效果与自然趋势,同时考虑到干预的复杂性及伦理问题等,无需针对个体开展随机分组,适用于“自然实验”场景。可使用多来源数据,如药品销售数据、处方或电子健康记录等纵向连续时序的数据。当存在多次干预时,模型可以扩展为包含多个干预阶段的分段回归^[15]。

需要特别注意的是,在应用 ITS 时,干预前后均需有足够数量的数据点,同时因分析依赖回顾性数据,可能存在暴露、结局或混杂因素错分的情况。需清晰定义干预的“生效日期”。特别是在开展多国 PIR 时,需考虑各国实际执行时间的差异。另外,ITS 在分析时需根据时间序列数据的真实特点检验自相关性,对于存在季节性波动的数据(如季节性疾病的用药),需在模型中引入季节性项(如傅里叶项或季节性虚拟变量)来控制,否则可能导致偏倚。

3.2 连接点回归分析

连接点回归分析(joinpoint regression analysis)也称为分段回归或转折点分析,是一种用于描述时间趋势的统计模型,其核心目标是:基于数据本身,识别出时间序列中趋势发生显著变化的“连接点”或“转折点”的位置和数量,而无需事先指定这些点。连接点回归分析与 ITS 虽然均为描述时间趋势的统计模型,但能够回答不同的研究问题。ITS 一般用于验证性分析,即研究者预先已明确干预时点(即药物警戒措施实施时间),然后检验干预时点前后药品使用趋势是否有所变化。连接点回归分析一般用于探索性分析,即基于数据本身的变化趋势,通过分析得出在哪些时点发生了显著变化。

在 PIR 领域,当一系列措施(如多次安全沟通、指南更新等)在不同时间发布,这类复杂干预的综合影响难以用一个时间点概括,此时可以使用连接点回归找出药物使用率发生实质性变化的时点。可待因是一种阿片类镇痛药,在人体内通过 CYP2D6 酶代谢为吗啡。部分人群(尤其是 CYP2D6 超快代谢型)存在代谢过快导致吗啡中毒的风险,可能引发呼吸抑制甚至死亡。2011 年,WHO 将可待因从儿童基本药物清单中删除。2012 年,美国 FDA 发布警告,指出儿童在接受扁桃体或腺样体切除术后使用可待因存在生命危

险。2013 年 6 月,EMA 更新可待因产品信息,禁止 12 岁以下儿童使用可待因镇痛,并禁止所有年龄儿童在接受扁桃体或腺样体切除术后使用。为系统评估 EMA 监管措施在欧洲范围内的真实世界中的实施效果,Hedenmalm 等^[17]利用欧洲四国(西班牙、英国、法国与德国)的大型电子医疗健康数据库,使用连接点回归分析检测各国可待因处方趋势变化的转折点及其显著性。结果发现,法国和英国在 2013 年左右出现显著趋势转折,与监管时间吻合。德国和西班牙在监管前已开始下降,可能与早期 WHO/FDA 警告有关。有时,连接点回归分析与 ITS 联合使用,可提供与 ITS 互补的证据。在评估西班牙醋酸乌利司他监管措施的干预效果时,研究者使用 ITS 分析证实了在预设的监管干预点出现了药物使用率下降,同时使用连接点回归分析进一步独立地从数据中识别出了一个显著的“拐点”在 2018 年 2 月,与开展药品监管措施时间高度吻合,交叉验证了 ITS 分析的结果,同时还发现后期的一个上升转折点,提示干预措施实施一段时间后,干预效果有减弱的趋势^[15]。

连接点回归分析的优势在于数据驱动,不依赖于先验假设,能发现未预料到的趋势变化。通过带有转折点的趋势图清晰展示结果,同时提供年度变化百分比(annual percent change, APC)和平均年度变化百分比(average annual percent change, AAPC)等指标,使趋势描述更加精确和可比,易于向公众和政策制定者传达。虽然该方法具有上述优势,但其局限性也同样需要考虑。连接点回归分析只能识别出趋势变化与时间点的关联,不能进行因果推断,转折点可能与未知的混杂有关,以及识别转折点的能力取决于变化幅度、数据质量和数量。若提供的时间序列数据太短或变化微弱可能导致统计功效较低。该分析对短期波动敏感,数据中的随机波动可能导致模型识别虚假的转折点,因此通常需要对数据进行平滑处理。对于模型识别出的转折点需结合当时的背景知识(历史事件、监管措施实施、政策变化等)来进行合理解释。

3.3 时序图

时序图(chronograph)是一种数据可视化与量化相结合的图形统计方法,用于总结和可视化药物处方与发生医疗事件之间的时间关联,最早由 Norén 等^[18]学者于 2009 年提出。该方法通过

图表展示特定药物使用前后健康事件（如 ADR）发生频率的动态变化。图表上部分的核心纵坐标是信息成分（information component, IC），它是衡量“观察到的事件数”与“预期事件数”之比的指标。IC > 0 表示观察到的事件数多于预期，可能存在关联。同时，时序图还会显示 IC 值的 95%CI，用于评估结果的统计学显著性。图表下部分使用立方图和线图组合显示研究对象用药前后实际观察到的事件发生数与预期事件发生数的情况。星号标示了首次处方当天的发生率。时序图的横坐标为时间，以月为单位，中轴的时间 0 点代表患者首次使用该药物的日期。中轴左侧时间 -36 至 -1 月，代表服药前的时期，可反映患者的基线健康状况和潜在的风险效应。右侧时间 +1 至 +36 月，代表服药后的时期，用于检测药物可能引起的后续健康事件。简单来说，时序图就像一部“药物-健康事件记录”，直观展示了患者在用药前后很长一段时间内的健康状况变化，从而帮助研究人员判断用药与健康事件之间是否存在时间关联性。

时序图通常被用于从纵向观察性数据库中的药物-安全事件组合快速检测风险信号，以及可视化、循环评估干预措施的影响，如 Sobel 等^[19]使用英国健康改善网络计划（the Health Improvement Network, THIN）数据库，评估 2012 年英国药品和保健品监管局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA）更新药品标签对质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）临床使用的影响。研究结果支持 2012 年英国 MHRA 对 PPI 的标签更新在一定程度上改变了医生行为，减少了长期使用和高风险患者的使用，可能降低了患者的骨折风险。对时序图的解读则较多依赖人工视觉检查以及多组 IC 变化值的比较，存在主观性较强、效率低等局限性，有学者在此基础上开发时间序列建模与异常值分析（time series modeling and outlier analysis, TSOA）的自动化方法，用于检测时序图中的异常扰动，使其更适用于大规模药物-事件组合的信号检测^[20]。另外，时序图在控制混杂方面存在不足，在计算 IC 值的过程中无法控制如年龄、合并用药以及共病等可能与健康结局事件有关的混杂因素，所得结果仅为关联，无法推断因果，未来还需进一步探索在时序图中混杂控制的可行方法。

3.4 使用人群影响测量的评估指标

传统的流行病学指标（如相对风险）难以让决策者直观理解。人群影响测量（population impact measures, PIMs）能结合特定地区的人口学数据和科学证据，计算出在特定人群中可预防的绝对事件数，从而量化干预措施对特定地区人群影响的效果，更便于政策制定者使用。在特定时段内消除风险因素后的人群影响数量（population impact number of eliminating a risk factor over time period t , PIN-ER- t ）和特定人群中预防事件数（number of events prevented in a population, NEPP）等指标，对评估消除风险因素和实施干预措施对公共健康的影响方面具有重要价值^[21-22]，有助于评估干预措施的影响，是 PIR 领域潜在可利用的决策支持工具。

PIN-ER- t 表示在指定的人口规模和特定时间范围内，若成功消除某风险因素，理论上可避免的特定健康结局（如疾病、死亡）的发生数，计算公式^[23-24]如下：

$$\text{PIN-ER-}t = N \times I_p \times \text{PAR} \quad \text{公式 (1)}$$

式中， N 为目标人群总人数； I_p 为该人群在时间段 t 内，目标健康结局的发生率；PAR 为人群归因风险，表示总体风险中可归因于该风险因素的比例，其计算公式为：

$$\text{PAR} = \frac{P_e (\text{RR} - 1)}{1 + P_e (\text{RR} - 1)} \quad \text{公式 (2)}$$

其中， P_e 为人群中暴露于风险因素的比例（即暴露率）；RR 为相对风险，表示暴露于风险因素者发生结局的风险是非暴露者的多少倍，该数据通常来自高质量的 Meta 分析或队列研究。

PIN-ER- t 指标的核心优势在于直观易懂，结果以“可预防的病例数”呈现，具有直接的公共卫生意义。同时将流行病学证据（如相对风险）与本地人口数据（如风险因素流行率、疾病发生率）结合，以估算可归因的疾病负担，帮助决策者和公众理解风险因素对人群健康的影响。另外，该指标可用于比较不同风险因素或同一风险因素在不同亚组中的影响。

与 PIN-ER- t 密切相关的另一个指标是 NEPP，与前者侧重于消除风险因素（如戒烟、减肥）在人群中的影响不同，NEPP 侧重于实施某项医疗或公共卫生干预措施（如提高治疗覆盖率、推广筛查）所带来的群体健康收益。它结合了当

前的干预覆盖率、目标人群规模、干预的有效性（相对风险降低率，RRR）和基线风险，用于量化在特定人群中实施某项干预措施后，在一定时间内能够预防的特定不良健康事件（如死亡、疾病发作）的数量。

NEPP 的计算公式^[24-25]为：

$$\text{NEPP} = N \times P_d \times P_e \times r_u \times \text{RRR} \quad \text{公式 (3)}$$

式中， N 为目标人群的总人数； P_d 表示目标人群中符合该干预措施适应证的患者比例； P_e 表示适应证患者中实际接受干预的比例（即干预覆盖率）； r_u 为适应证患者在不接受该干预的情况下，在时间周期 t 内发生目标结局的基线风险（即绝对风险）；RRR 为相对风险降低率，表示与对照组（如标准治疗或安慰剂）相比，干预措施使结局事件的相对风险降低了多少，该数据通常来自随机对照试验或 Meta 分析。

NEPP 指标通过融入干预措施的可行性与覆盖范围，考虑现实世界的限制，从而使估计更贴近实际，直观且具有行动指导力，可直接告诉决策者一个干预项目能带来多少健康收益。另外，通过比较不同干预措施的 NEPP，可以优先投资于获益更高，即每投入单位资源预防更多事件的项目，便于资源分配决策。

需要注意的是，PIN-ER- t 和 NEPP 是一种决策支持工具或知识转化工具，它们本身不是数据收集和因果推断的原始研究设计。其计算流程为系统地收集并整合来自前瞻性队列研究、随机对照试验（用于 NEPP）和横断面调查等原始研究产生的证据，并将其与本地人口数据相结合。因此，数据依赖性强是上述两个指标共同的局限性，需要可靠的人群数据和循证证据，才可最终生成对公共卫生规划和政策制定极具价值的总结性指标。有研究^[26]利用欧洲城市健康指标体系中的 39 个与社会经济因素、健康决定因素和健康状态相关的指标，以英国曼彻斯特市作为研究城市，计算上述两个 PIMs 指标，结果发现仅能计算出 1 个风险因素的人口影响。该研究提示使用 PIN-ER- t 或 NEPP 开展干预措施影响评估时，在研究设计初期应先向政策制定者明确影响评估所需参数的可及性，避免某些关键指标无法获取。

4 PIR 现状及报告质量

国际上已有多个国家出台了针对药物警戒，

特别是上市后药品 RMMs 有效性评价的指导文件（见表 1），但该类措施在群体层面的影响评估，仍是当前研究中的一个显著空白。一项对 2006—2015 年欧盟批准药品所采取的 RMMs 的回顾性研究^[27]发现，大约四分之一的药物同时采用了其他 RMMs。然而，尽管随时间推移，针对特定药品开展 RMMs 有效性评价的研究数量有所增加，但仍仅限于少数情况。已开展的评估通常调查医疗卫生人员或患者的用药知识、态度或行为，药品不良反应的发生率，以及这些因素对整体效益-风险平衡的影响。目前国际范围内尚无统一的 PIR 评价的方法学指南。Goedecke 等^[28]聚焦药物警戒活动相关干预措施影响测量相关研究的分析方法进行综述，共评估 153 篇文章，其中 54.9%（84/153）的研究测量了药物使用模式的变化，27%（42/153）的研究评估了健康结局，17.6%（27/153）的研究聚焦于知识、行为或临床实践变化，但关于非预期结局则很少被纳入评估。Lasys 等^[29]针对欧洲开展的药物警戒监管措施研究报告的非预期影响进行系统综述，在纳入的 96 个 PIR 研究中，涉及非预期影响结局测量的研究占 24.0%（23/96），其中最主要的一类非预期结局为使用其他药品，包括评估替代药品的使用情况以及使用与干预措施所针对药物同属一类的药品的情况 [即溢出效应（spillover effects）]。

从报告质量来看，PIR 整体报告质量有待进一步提高。现有的药物 RMMs 有效性评价研究中存在的报告质量问题主要集中在：RMMs 作用的因果机制与所选择评价的预期结局的相关性不高，以及对研究关键信息，如实施过程和实施干预的医疗环境和判断干预成功的阈值等内容的报告缺失^[30]。近年来，越来越多的学者呼吁改善此类研究证据的报告质量。目前，国际上已有针对药品 RMMs 有效性评估研究（reporting recommendations intended for pharmaceutical risk minimization evaluation studies）的 RIMES 报告规范^[31]，并在第 1 版基础上结合复杂干预研究的特点，进一步扩展为基于实施科学的扩展报告标准（reporting recommendations intended for pharmaceutical risk minimization evaluation studies: standards for reporting of implementation studies extension, RIMES-SE）^[32]，为提高 PIR 报告透明度提供了参考工具。

表1 各国/地区监管机构、用于评估RMMs或风险评估与减轻策略（REMS）有效性的指南/建议及其发布年份
Table 1. Regulatory authorities, guidance/recommendations for assessing the effectiveness of risk minimization measures (RMMs) or risk evaluation and mitigation strategies (REMS) and publication year by countries/region

国家/地区	监管机构	指南名称（参考文献）	发布年份
特定 RMMs/REMS 指南			
美国	美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）	REMS评估：行业规划与报告指南	2019
欧盟	欧洲药品管理局（European Medical Agency, EMA）	GVP 模块 XVI v3	2021
RMP/PV 指南			
巴西	国家卫生监督局（Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, Anvisa）	RMP 指南	2009
日本	药品和医疗器械局（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）	RMP 指南	2012
英国	药品和保健品监管局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）	GPvP 指南	2020
中国	国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）	药物警戒质量管理规范	2021
新加坡	卫生科学局（Health Sciences Authority, HSA）	RMP 附录	2022
南非	南非健康产品监管局（South African Health Products Regulatory Authority, SAHPRA）	人用药品风险管理计划	2022
埃及	埃及药品管理局（Egyptian Drug Authority, EDA）	GVP	2023
加拿大	加拿大卫生部（Health Canada）	提交RMP指南草案	-
其他来源			
韩国	食品药品安全部（Ministry of Food and Drug Safety, MFDS）	研究出版物	2021
澳大利亚	治疗商品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）	TGA 网站	-

注：RMMs. 风险最小化措施（risk minimization measures）；REMS.风险评估与减轻策略（risk evaluation and mitigation strategies）；GVP/GPvP. 药物警戒规范（good pharmacovigilance practices）；PV. 药物警戒（pharmacovigilance）；RMP. 风险管理计划（risk management plan）；-表示不适用。

5 挑战与展望

5.1 复杂干预的科学实施与评估

药物警戒路径中不同环节的相互交织（图1），这使得对单个环节影响的评估变得复杂。可将 RMMs 看作为提高药品上市后安全性所开展的一系列“复杂干预措施”。此类项目需要对研究对象（如医疗专业人员、患者等）采取多种行为干预，且涉及多种结局（包括实施层面的结局以及健康相关结局等）。另外，有时可能需要在不同医疗环境中灵活或调整干预措施以达到最佳效果。将实施科学引入可为更好地开展 PIR 提供新的思路。

5.2 确定并测量合适的结局

在 PIR 中，确定并测量合适的结局指标具有挑战性，并可能因数据不可得而更加复杂。例如，非处方药（无需医生处方）或不在报销范围内的药物（如许多国家的口服避孕药）很少出现在常规收集的电子健康数据中，因而开展相关的 PIR 较为困难。大型电子健康数据库可用于评估药物使用模式或疾病与症状的发生。然而，各数据库在结构、变量信息与访问权限方面存在差异，这增加了多数据库研究的难度。即使数据库彼此关

联，也很难涵盖所有与影响相关的结局。通常可获得的数据是一些“硬结局”，如死亡、住院、急诊就诊等，但这些数据未必对研究人员公开可用。至于医疗专业人员和患者行为变化的评估，则需要通过问卷收集或访谈等定性数据收集方法来完成。混合研究设计可为全面评估 PIR 相关结局提供多维度信息。

5.3 兼顾评价预期与非预期效应

药物警戒活动除了需要评价预期药物利用、人群健康结局改变等预期效应外，还需考虑因政策改变所带来的用药方案改变或溢出效应，以及需要考虑预期效应与非预期效应同时发生的事件，例如临床实践的变化或健康结局的长期趋势。这需要多种类型的数据、先进的研究设计以及适合的统计分析方法，以便能够全面评估药物警戒对公共健康的影响，并考虑到在整个药物警戒过程中发挥作用的各

种因素。综上所述，PIR 作为药物流行病学的重要应用领域，正日益受到全球药品监管机构、企业和学术界的重视。本文结合研究实践，对指南第 2 版中关于 PIR 的内容，围绕基本概念、研究内容、主要研究设计与统计考虑、报告现状以及所面临挑战等方面进行了深入解读，旨在为药品监管机

构政策制定与药物流行病学研究者在开展此类研究时提供参考,以期通过方法学完善与跨领域合作,PIR 将为药品全生命周期风险管理与公共卫生决策提供更有力的科学支持。

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 吴昉效, 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. *Revision process of the Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)*[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(2): 2–11.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202412131](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202412131).
- 2 王广平. 药物警戒制度的知识体系分析[J]. 中国现代应用药理学, 2022, 39(13): 1755–1761. [Wang GP. Research on knowledge system of pharmacovigilance system[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2022, 39(13): 1755–1761.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.13.015](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.13.015).
- 3 靳洪涛, 宋海波, 王海学, 主编. 药物毒理学研究进展[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2020: 178–179.
- 4 Kant AC. Appeal for increasing the impact of pharmacovigilance[J]. Drug Saf, 2024, 47(2): 113–116. DOI: [10.1007/s40264-023-01375-4](https://doi.org/10.1007/s40264-023-01375-4).
- 5 European Medicines Agency. PRAC strategy on measuring the impact of pharmacovigilance activities (revision 2)[R/OL]. (2022–04–06) [2025–10–28]. <https://www.semanticscholar.org/paper/PRAC-Strategy-on-Measuring-the-Impact-of-Activities/d5ddb7c408b37f3b2c22c5e18b77374b6e219e43>.
- 6 van Hunsel F, Gardarsdottir H, de Boer A, et al. Measuring the impact of pharmacovigilance activities, challenging but important[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(10): 2235–2237. DOI: [10.1111/bcp.14042](https://doi.org/10.1111/bcp.14042).
- 7 Lu CY, Zhang F, Lakoma MD, et al. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study[J]. BMJ, 2014, 348: g3596. DOI: [10.1136/bmj.g3596](https://doi.org/10.1136/bmj.g3596).
- 8 Calaf-Asina J, Revuelta G, Lopez-Ferrado M. The pill in the media[R/OL]. (2010–03–06) [2025–10–28]. https://www.academia.edu/34128109/The_Pill_in_the_media.
- 9 张艺臻, 殷石文千, 孟姝含, 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(5): 经典研究类型及其衍生设计[J]. 药物流行病学杂志. 2025, 34(5): 485–493. [Zhang YY, Yin SWQ, Meng SH, et al. *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology in China (2nd edition)* and their series interpretation (5): classic study designs and derivative approaches[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2025, 34(5): 485–493.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202504163](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202504163).
- 10 窦亚兰, 戴江红, 黄爱龙. 准实验研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(9): 1018–1019. [Dou YL, Dai JH, Huang AL. Quasi-experiment study[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2015, 36(9): 1018–1019.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.09.024](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.09.024).
- 11 Sanofi. Depakote (valproate) summary of product characteristics[EB/OL]. (2012–04–06) [2025–10–28]. <https://pdf4pro.com/view/summary-of-product-characteristics-sanofi-1c595a.html>.
- 12 Ehlken B, Nishikawa C, Kaplan S, et al. Effectiveness of risk minimization measures for valproate: a drug utilization study based on implementation of a risk minimization programme in europe, analysis of data from the UK[J]. Curr Medl Res Opin, 2022, 38(3): 461–468. DOI: [10.1080/03007995.2021.1997286](https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1997286).
- 13 Lysen T, Karimi L, Wang M, et al. Impact of european union label changes to avoid inadvertent use of medicinal products containing methotrexate for once-weekly administration: a survey amongst prescribers, pharmacists and patients on awareness, knowledge, and behaviour[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2024, 33(1): e5692. DOI: [10.1002/pds.5692](https://doi.org/10.1002/pds.5692).
- 14 Wallis KA, Elley CR, Moyes SA, et al. Safer prescribing and care for the elderly (SPACE): a cluster randomised controlled trial in general practice[J]. BJGP Open, 2022, 6(1): BJGPO.2021.0129. DOI: [10.3399/BJGPO.2021.0129](https://doi.org/10.3399/BJGPO.2021.0129).
- 15 Monreal-Di Bello M, González-Bermejo D, Castillo-Cano B, et al. Impact of regulatory interventions on ulipristal acetate 5 mg (Esmya) use in spain: an interrupted time-series analysis[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2024, 33(9): e70004. DOI: [10.1002/pds.70004](https://doi.org/10.1002/pds.70004).
- 16 Abtahi S, Pajouheshni R, Durán CE, et al. Impact of 2018 EU risk minimisation measures and revised pregnancy prevention programme on utilisation and prescribing trends of medicinal products containing valproate: an interrupted time series study[J]. Drug Saf, 2023, 46(7): 689–702. DOI: [10.1007/s40264-023-01314-3](https://doi.org/10.1007/s40264-023-01314-3).
- 17 Hedenmalm K, Blake K, Donegan K, et al. A European multicentre drug utilisation study of the impact of regulatory measures on prescribing of codeine for pain in children[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2019, 28(8): 1086–1096. DOI: [10.1002/pds.4836](https://doi.org/10.1002/pds.4836).
- 18 Norén GN, Hopstadius J, Bate A, et al. Temporal pattern discovery in longitudinal electronic patient records[J]. Data Min Knowl Disc, 2010, 20(3): 361–387. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10618-009-0152-3>.
- 19 Sobel RE, Blackwell W, Fram DM, et al. A novel approach to visualize risk minimization effectiveness: peeping at the 2012 UK proton pump inhibitor label change using a rapid cycle analysis tool[J]. Drug Saf, 2019, 42(11): 1365–1376. DOI: [10.1007/s40264-019-00853-y](https://doi.org/10.1007/s40264-019-00853-y).
- 20 Whalen E, Hauben M, Bate A. Time series disturbance detection for hypothesis-free signal detection in longitudinal observational databases[J]. Drug Saf, 2018, 41(6): 565–577. DOI: [10.1007/s40264-018-0640-8](https://doi.org/10.1007/s40264-018-0640-8).
- 21 Torun P, Heller RF, Verma A. Potential population impact of changes in heroin treatment and smoking prevalence rates: using population impact measures[J]. Eur J Public Health, 2009, 19(1): 124–129. DOI: [10.1093/ejpub/ckn001](https://doi.org/10.1093/ejpub/ckn001).

- 28–31. DOI: [10.1093/eurpub/ckn103](https://doi.org/10.1093/eurpub/ckn103).
- 22 Akobeng AK, Heller RF. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity: the use of a new statistical method[J]. Arch Dis Child, 2007, 92(6): 483–485. DOI: [10.1136/adc.2006.097667](https://doi.org/10.1136/adc.2006.097667).
- 23 Heller RF, Buchan I, Edwards R, et al. Communicating risks at the population level: application of population impact numbers[J]. BMJ, 2003, 327(7424): 1162–1165. DOI: [10.1136/bmj.327.7424.1162](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7424.1162).
- 24 Gemmell I, Heller R, Payne K, et al. Potential population impact of the UK government strategy for reducing the burden of coronary heart disease in England: comparing primary and secondary prevention strategies[J]. Qual Saf Health Care, 2006, 15(5): 339–343. DOI: [10.1136/qshc.2005.017061](https://doi.org/10.1136/qshc.2005.017061).
- 25 Heller RF, Edwards R, McElduff P. Implementing guidelines in primary care: can population impact measures help?[J]. BMC Public Health, 2003, 3(1): 7. DOI: [10.1186/1471-2458-3-7](https://doi.org/10.1186/1471-2458-3-7).
- 26 Torun P, Heller RF, Harrison A, et al. Can health indicators help policy-makers? Experience from European system of urban health indicators (EURO-URHIS)[J]. Eur J Public Health, 2017, 27(suppl_2): 14–18. DOI: [10.1093/eurpub/ckv103](https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv103).
- 27 Rubino A, Artime E. A descriptive review of additional risk minimisation measures applied to EU centrally authorised medicines 2006–2015[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(8): 877–884. DOI: [10.1080/14740338.2017.1335303](https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1335303).
- 28 Goedecke T, Morales DR, Pacurariu A, et al. Measuring the impact of medicines regulatory interventions—systematic review and methodological considerations[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(3): 419–433. DOI: [10.1111/bcp.13469](https://doi.org/10.1111/bcp.13469).
- 29 Lasys T, Santa-Ana-Tellez Y, Siiskonen SJ, et al. Unintended impact of pharmacovigilance regulatory interventions: a systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(12): 3491–3502. DOI: [10.1111/bcp.15874](https://doi.org/10.1111/bcp.15874).
- 30 聂晓璐, 唐少文, 喻锦扬, 等. 药品风险最小化评价研究报告规范解读[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(5): 524–529. [Nie XL, Tang SW, Yu JY, et al. Interpretations of reporting recommendations intended for pharmaceutical risk minimization evaluation studies(RIMES) statement[J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2023, 20(5): 524–529]. DOI: [10.19803/j.1672-8629.20220527](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20220527).
- 31 Smith MY, Russell A, Bahri P, et al. The RIMES statement: a checklist to assess the quality of studies evaluating risk minimization programs for medicinal products[J]. Drug Saf, 2018, 41(4): 389–401. DOI: [10.1007/s40264-017-0619-x](https://doi.org/10.1007/s40264-017-0619-x).
- 32 Smith MY, Morrato EH, Mora N, et al. The Reporting Recommendations Intended for Pharmaceutical Risk Minimization Evaluation Studies: Standards for Reporting of Implementation Studies Extension (RIMES-SE)[J]. Drug Saf. 2024, 47(7): 655–671. DOI: [10.1007/s40264-024-01417-5](https://doi.org/10.1007/s40264-024-01417-5).

收稿日期: 2025 年 10 月 27 日 修回日期: 2025 年 11 月 05 日
 本文编辑: 冼静怡 周璐敏