

• 综述 •

基于中国疝病登记随访系统的真实世界研究 在疝和腹壁外科领域中的应用前景

靳翠红 申英末 秦昌富 陈杰

【摘要】 近年来,真实世界研究受到各界的广泛关注,成为影响临床实践的重要证据来源之一。疝和腹壁外科手术量巨大,积累了大量真实世界数据,2017年中国疝病登记随访系统正式启动,为真实世界研究的开展提供了坚实基础。本文对真实世界研究的相关概念、研究设计、统计分析方法进行介绍,并探讨基于中国疝病登记随访系统的真实世界研究在疝和腹壁外科的应用方向、价值和实践方法,以期临床工作者正确认识和开展真实世界研究提供参考。

【关键词】 真实世界研究; 疝和腹壁外科; 登记随访; 应用前景

Real world study and its potential application in hernia and abdominal wall surgery Jin Cuihong, Shen Yingmo, Qin Changfu, Chen Jie. Department of Hernia and Abdominal Wall Surgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China
Corresponding author: Chen Jie, Email: chenjiejoe@sina.com

【Abstract】 In recent years, real word study gets attention extensively, and has become one of the important evidence sources affecting clinical practice. There is a huge amount of hernia operations and a large number of real world data in China. Furthermore, with the official launch of Chinese Hernia College Registry and Follow-up System in 2017, a solid foundation for the real world study has been established. This review introduces basic concepts, study designs and statistical analysis methods of real world study. The application value and practical instructions in hernia and abdominal wall surgery is explored, to provide reference for surgeons to understand and conduct real world study correctly.

【Key words】 Real world study; Hernia and Abdominal wall Surgery; Clinical practice; Potential application

进入循证医学时代后,随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)一直被认为是检验疗效的“金标准”,可获得高质量的循证证据^[1]。然而其严苛的入排标准、标准化的干预措施、完全随机的分组方式,使得RCT的应用存在一定局限性^[2]。

真实世界研究起源于实用性随机对照试验(pragmatic randomized controlled trial, PRCT),发展至今已有近30年。其与RCT之间的最主要区别在于数据来源于现实医疗实践,外部真实性高^[3]。作为RCT的重要补充和进一步延伸,近年来,真实世界研究受到国内外的广泛关注。

疝和腹壁外科手术量巨大,仅腹股沟疝全世界年手术量就高达2000万例,临床积累了大量真实世界数据^[4]。随着医学大数据时代的浪潮,各地区的疝病注册登记随访系统(Chinese Hernia College Registry and Follow-up System,

CHRCFS)应运而生,如Herniamed Registry(德国)、ItalianHernia Club、Americas Hernia Society Quality(AHSQC)等^[5-7],我国也于2017年正式启动中国疝病注册登记随访系统,这为真实世界研究在疝和腹壁外科的开展提供了基础^[8]。依托系统数据,或可应用真实世界研究开展高质量临床研究,在疗效评价、器械材料监管、医保政策制定等各个方面提供证据支持^[9-10]。

本文对真实世界研究的概念、研究设计、统计分析方法进行介绍,并探讨真实世界研究在疝和腹壁外科领域的应用方向和价值,以期临床工作者正确认识和开展真实世界研究提供参考。

一、真实世界研究介绍

(一)基本概念

为正确认识和开展真实世界研究,首先需明确以下基本概念。(1)真实世界数据(real world data, RWD):指来源于日常所收集的各种与患者健康状况和/或诊疗及保健有关的数据^[11]。RWD的来源广泛,既可以是已有的医疗信息数据库,也可以是基于特定研究目的而搭建的数据平台。临床较为常见的数据来源包括:医院信息系统(hospital

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-392X.2021.02.001

基金项目:北京市石景山区医学重点学科科研项目(2018-9-4-11)

作者单位:100043 首都医科大学附属北京朝阳医院疝和腹壁外科

通信作者:陈杰, Email: chenjiejoe@sina.com

information system, HIS)、医保系统、疾病登记随访系统。

(2) 真实世界证据(real world evidence, RWE): 指对 RWD 进行严格收集、汇总、系统处理, 通过多种统计学方法分析而获得的关于治疗方式/医疗器械/药物等的使用情况、有效性和安全性的临床证据。(3) 真实世界研究(real world study, RWS): 指围绕相关科学问题, 综合运用流行病学、生物统计学、循证医学等多学科技术方法, 利用 RWD 开展的研究。RWS 并非一种特定的研究方法, 强调的是数据来源的日常化、常态化。其本质属于效果研究的范畴, 是指在广泛的受试人群和大样本的基础上, 开展长期评价, 注重有临床意义的结局指标, 以进一步评价在真实世界条件下的外部有效性和安全性^[12-14]。

RWD、RWS 和 RWE 三者之间的关系为: 提出临床问题, 利用 RWD 开展 RWS, 通过 RWS 获得 RWE。

(二) 研究设计及统计方法

RWS 的研究设计主要分为三类: 利用 RWD 开展的随机对照试验, 即实用临床试验(pragmatic clinical trial, PCT), 利用 RWD 作为外部对照的单臂临床试验和观察性研究(队列研究、产品/疾病的注册登记研究、病例-对照研究等)^[15]。

RWS 的统计分析方法与传统临床研究是基本相同的。因其纳入和排除标准相对宽松, 人群异质性较大, RWS 特别强调对混杂因素和偏倚的处理^[16], 尤其是观察性研究。除了需要更大的样本和数据维度, 在分析时还需选择恰当的统计学方法控制混杂, 如倾向值分析、工具变量等, 从而增强内部真实性^[17]。

二、真实世界研究在疝和腹壁外科的应用方向及价值

RWS 概念的提出, 其根本目的是利用 RWE 制定决策, 上至国家级卫生保健政策的制定, 下至产品的审批、上市后临床评价、适应证的扩大、临床实践的改善等^[18]。RWS 相关的英文文章发表量在近十年间呈快速增长趋势, 而我国有关 RWS 的起步相对较晚, 且主要集中在中医药、肿瘤等领域^[19-20]。在疝和腹壁外科领域中的应用更是凤毛麟角, 其主要原因是缺乏高质量的真实世界医疗大数据库。

我国拥有全球最多的人口, 疝病患者病例数、手术量巨大, 但丰富的临床真实数据分散在各个医院、系统, 尤其是基层医院, 因缺少临床研究的动力及能力, 得不到有效的共享和利用。中国疝病注册登记随访系统自 2017 年建立以来, 一直致力于我国疝病真实数据的整合, 旨在为临床诊疗提供证据支持。截至 2021 年 2 月, 已有全国 588 家医院近 18 万例患者数据录入, 这为 RWS 在疝和腹壁外科的开展提供了坚实基础。

(一) 影响因素分析

RWS 可用于描述疾病的流行病学特征及分布, 并了解现有诊疗措施的治疗依从性及其影响因素, 从而更好的满足临床应用需求。如 2019 年 Köckerling 等^[21]基于“Herniated Registry”的 RWD 对股疝进行分析, 结果提示腹腔镜-内镜

手术(TAPP 及 TEP 方式)相较于开放手术(李金斯坦方式)具有明显优势, 术前疼痛、高 ASA 分级和高 BMI 分值是术后不良并发症的重要危险因素。国内学者对于不同疝发生、发展的危险因素也做了相关研究, 但由于缺乏临床大数据为依托, 结果具有一定局限性^[22-23]。

(二) 安全性评估及疗效评价

疝病以手术干预为主, 随着外科手术、麻醉方式和修补材料的发展, 逐渐形成了个体化精准治疗的原则。对于不同疝类型的不同患者, 需根据其年龄、性别、全身状况、是否生育、是否存在嵌顿/绞窄等具体情况选择腹腔镜/开放手术方式、不可吸收合成补片/生物补片等, 其诊治是一个复杂的过程。RWS 正好契合了疝外科个体化诊疗、整体疗效评价的特点, 利用多样化数据产生多样化证据, 可能为疝和腹壁外科的临床研究提供新思路。

1. 不同手术方式的疗效比较: 复发作为疝修补术后的主要并发症, 是评价术后疗效的关键指标。腹腔镜手术和开放手术是目前临床治疗腹股沟疝的两大方式, 其复发率已被多项 RCT 研究和 Meta 分析证实无明显差异性^[24-26]。但近期, Ramjist 等^[27]使用安大略的注册数据库的数据, 设计了基于人群的回溯性队列研究, 结果表明腹腔镜腹股沟疝修补术复发率更高。其原因可能在于, 既往大部分 RCT 研究受样本量、随访时间限制, 且纳入研究的多为腹腔镜经验丰富的专科医师、中心机构。而事实上, 疝作为普外科最为常见的手术之一, 在绝大多数基层医院广泛开展, 仅有 23.1% 的腹腔镜疝修补术操作者“经验丰富”, 能够达到年疝手术量 50 例以上^[28-29]。

在腹壁疝的治疗方面, 一项基于“Herniated Registry”RWD 的结果表明, 在腹壁切口疝的治疗中, 腹腔镜下 IPOM 修补术呈现出越来越明显的劣势, 而开放 Sublay 修补术和新兴的小切口技术, 如 E/MILOS、eTEP、腹膜前补片植入等则优势愈发明显^[30]。

RWS 可以全面了解疝修补术中不同手术方式在真实医疗环境中、长期随访情况下的疗效、不良反应及预后等, 为改善临床实践提供方向和证据。

2. 新技术、新材料的安全性及有效性评价: 近年来, 机器人辅助下疝修补术逐渐兴起^[31]。2018 年 Carbonell 等^[32]利用“AHSQC 数据库”的 RWD 进行回顾性对照研究, 评价机器人辅助下腹壁疝修补术的治疗效果, 结果表明机器人辅助可缩短术后住院时间、降低中转开放手术的概率。Melissa 等^[33]在 2020 年基于同一数据库, 更新了近两年数据, 得出了相似结论, 为新技术的发展提供了依据。

随着疝修补材料的不断发展和疝修补理念的更新, 越来越多的新材料涌入疝领域, 比如人工合成可降解补片。2020 年, Carla 等^[34]基于“Italian Hernia Club”的数据, 研究纳入了 15 个临床机构, 随访至少 18 个月, 对新一代人工合成可降解补片——巴德公司的 Phasix 补片及 Phasix ST 补片在复

杂腹壁疝中的应用进行临床疗效观察,证实其在防止复发和降低术后并发症方面都有良好表现。这为疝修补材料打开了新大门,提供了更多新选择。

3. 已上市产品术后不良反应监测、质量监管:随着材料学的迅猛发展,越来越多的补片、固定器如雨后春笋般出现,对于这类需植入体内的医疗器械,在上市前的临床评价中,很难确认产品的远期疗效和风险,识别罕见的严重不良事件。利用 RWD 进行高风险植入物等产品的上市后研究,有助于产品在临床实践中的安全有效性再评价,识别产品的潜在风险,完成产品的全周期临床评价。如 2000 年 FDA 动用 510 (K) 条款快速批准了一款新型防粘连补片 PhysioMesh, 在上市后,通过对两大独立数据库——德国 Herniamed Registry、丹麦 HerniaRegistry 数据库中的 RWD 进行分析,发现在腹壁切口疝修补术后,PhysioMesh 相较于其他防粘连补片具有明显增高的复发率及慢性疼痛发生率,最终于 2016 年,强生公司主动召回该款补片^[35]。

RWS 对于产品上市后的不良反应监测及质量监管有重要意义。现代疝修补手术的目的是修复腹壁缺损和恢复腹壁功能,并尽可能降低术后并发症。补片材料的应用成功解决了修复缺损的问题,但也带来了植入“异物”,术后可能导致术区不适、疼痛,甚至肠梗阻、消化道瘘及脓肿等严重并发症,严重影响了患者生活质量。正因此,长期随访的临床数据对于评估补片产品应用后不良反应的监测、监管意义重大,有助于促进生产企业对上市产品的设计改进和研发,以及临床质量的持续改进。国内 RWS 的开展和推广较国际先进监管机构晚,在临床药械研究、监管方面的价值逐渐得到重视,并对 RWD/RWS 的数据完整性和试用性提出要求,以规范利用 RWE 支持药械监管。

4. 适用范围、适应证、禁忌证的修改:2019 年 FDA 根据 RWS 的结论通过批准了哌柏西利补充新适应证的申请^[36-37],为 RWS 在扩大临床适应证方面打开了新视野。在疝和腹壁外科临床实践中,一般情况差、年龄较大、合并嵌顿或绞窄等严重并发症的患者往往会因预期效果差而被传统 RCT 拒绝,RWS 可以将传统研究未能纳入的患者纳入观察范围,获得的 RWD 可用于全面评价特定补片/手术方法的有效性和安全性,有助于对其适用范围、适应证及禁忌证进行评估,进而指导临床决策。

本科室目前正在开展多项研究,如“不同生物疝补片用于腹腔镜下腹股沟疝修补的前瞻性、多中心、随机对照的实效性临床试验”,即是依托中国疝病登记随访系统的真实临床数据,拟通过 RWS 验证国产生物补片在腹腔镜疝修补术这一手术方式下的临床效果及安全性,拓宽其临床适应证,以期填补国产补片在腹腔镜应用下的空白。

(三) 罕见病、罕见并发症的研究

对于罕见病、少见病,RCT 往往因样本量较小存在入

组困难和伦理等问题较难开展,此时,RWS 可体现其良好的应用价值^[38]。如闭孔疝,其发病率仅占所有腹部疝的 0.07%~1%,因缺乏特异性症状及体征,诊断困难,若治疗不及时其死亡率可高达 70%。Schizas 等^[39]通过整合临床数据进行研究,结果表明 CT 对于术前明确诊断具有重要意义,而腹腔镜手术相较于开放修补术优势明显,这为闭孔疝的诊治提供了有效依据。

此外,RWS 还可用于研究疝修补术后的罕见并发症,如肠穿孔、出血、肠梗阻、神经损伤等,此类并发症虽发生率低,但严重影响了患者术后的生活质量,具有临床研究意义。Alverto 利用“*ItalianHernia Club*”中登记数据,筛选出腹腔镜腹股沟疝修补术后的罕见并发症,并对其发生的原因及预防措施提出建议,为手术安全敲响警钟^[40]。

(四) 经济学评价

在一项纳入 13 567 例行腹壁疝修补术患者的研究中,对开放疝修补术和腹腔镜疝修补术进行比较,结果发现开放术式住院总费用更高^[41]。这或许颠覆了大多数疝外科临床工作者的认知,因为通常情况下,腹腔镜疝修补术需要防粘连补片和固定装置,这都大大增加了手术费用。导致如此结论的原因在于,研究纳入了较大样本量,通过长时间随访,涵盖了术后并发症、术后住院时间及再次入院治疗等对总费用造成的影响。

RWS 通过整合 RWD,能系统而全面地分析临床诊疗决策与患者受益之间的关系,归纳总结最优治疗方案。RWE 可以弥补早期产品上市审批中 RCT 有限证据的不足,补充其在临床实际使用中的不同患者类型、不同应用场景、长期随访等情况下的效果、不良反应及病情变化等信息,是医保准入、报销及预算管理中重要的决策依据。

综上,我国疝病手术量大、真实世界临床数据丰富,为 RWS 的开展提供了坚实基础。RWS 在推动疝和腹壁外科疾病诊疗发展中具有巨大潜力,但距离其产生 RWE,进而影响、改变临床决策体现其价值仍有一定距离。努力整合、完善中国疝病数据库,使之成为高质量的、覆盖面广的、信息可共享利用的真实世界医疗大数据库,有助于开展证据级别更高、具有现实意义的有助于决策的 RWS,切实推动疝和腹壁外科的发展。

参 考 文 献

- [1] Vere J, Gibson B. Evidence-based medicine as science[J]. *J Eval Clin Pract*, 2019, 25(6): 997-1002.
- [2] Ammenwerth E. Evidence-based Health informatics: how do we know what we know?[J]. *Methods Inf Med*, 2015, 54(4): 298-307.
- [3] Hager A, Lindblad S, Brommels M, et al. Sharing patient-controlled real-world data through the application of the theory of commons: action research case study[J]. *J Med Internet Res*, 2021, 23(1): e16842.
- [4] HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management[J]. *Hernia*, 2018, 22(1): 1-165.
- [5] Kyle-Leinhase I, Köckerling F, Jørgensen LN, et al. Comparison of hernia registries: the CORE project[J]. *Hernia*, 2018, 22(4): 561-575.
- [6] Gouws J, Nel D, Bougard HC, et al. Building a national hernia

- registry in South Africa: initial ventral hernia repair results from a diverse healthcare sector[J]. *Hernia*, 2020.
- [7] Stechemesser B, Jacob DA, Schug-Paß C, et al. Herniated: an internet-based registry for outcome research in hernia surgery[J]. *Hernia*, 2012, 16(3): 269-276.
- [8] 秦昌富, 申英末, 李炳根, 等. 中国疝病注册登记随访系统发展现状及数据初步分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(11): 1087-1089.
- [9] Köckerling F, Maneck M, Günster C, et al. Comparing routine administrative data with registry data for assessing quality of hospital care in patients with inguinal hernia[J]. *Hernia*, 2020, 24(1): 143-151.
- [10] Helgstrand F, Thygesen LC, Bisgaard T, et al. Differential recurrence after laparoscopic incisional hernia repair: importance of a nationwide registry-based mesh surveillance[J]. *Br J Surg*, 2020, 107(9): 1130-1136.
- [11] Baumfeld Andre E, Reynolds R, Caubel P, et al. Trial designs using real-world data: the changing landscape of the regulatory approval process[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(10): 1201-1212.
- [12] Breckenridge AM, Breckenridge RA, Peck CC. Report on the current status of the use of real-world data(RWD) and real-world evidence(RWE) in drug development and regulation[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(9): 1874-1877.
- [13] Snyder JM, Pawloski JA, Poisson LM. Developing real-world evidence-ready datasets: time for clinician engagement[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(5): 45.
- [14] Makady A, de Boer A, Hillege H, et al. What is real-world data? a review of definitions based on literature and stakeholder interviews[J]. *Value Health*, 2017, 20(7): 858-865.
- [15] Jin F, Yao C, Yan X, et al. Gap between real-world data and clinical research within hospitals in China: a qualitative study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12): e038375.
- [16] Lavigne JE, Lagerberg T, Ambrosi JW, et al. Study designs and statistical approaches to suicide and prevention research in real-world data[J]. *Suicide Life Threat Behav*, 2021 Feb;51(1): 127-136.
- [17] Fang Y, He W, Wang H, et al. Key considerations in the design of real-world studies[J]. *Contemp Clin Trials*, 2020, 96: 106091.
- [18] Basu A, Axelsen K, Grabowski DC, et al. Real-world data: policy issues regarding their access and use[J]. *Med Care*, 2016, 54(12): 1038-1044.
- [19] 李春晓, 陈玉欢, 凌霄, 等. 基于真实世界大数据的中药注射剂比较效益研究方法的思考[J]. *中医杂志*, 2020, 61(14): 1234-1237, 1241.
- [20] 吴丽娜, 谢雁鸣, 刘岷, 等. 结肠恶性肿瘤证候分布及用药特点的真实世界研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(5): 1174-1179.
- [21] Köckerling F, Lorenz R, Hukauf M, et al. Influencing factors on the outcome in female groin hernia repair: a registry-based multivariable analysis of 15601 patients[J]. *Ann Surg*, 2019, 270(1): 1-9.
- [22] 童松贵, 杨洁. 腹股沟嵌顿斜疝发生的危险因素及不同手术方式的治疗效果[J/OL]. *中华疝和腹壁外科杂志(电子版)*, 2020, 14(4): 424-427.
- [23] 李征威, 张玉新, 王磊, 等. 成人腹股沟嵌顿疝发生肠坏死的危险因素分析[J/OL]. *中华疝和腹壁外科杂志(电子版)*, 2020, 14(4): 433-437.
- [24] Perez AJ, Strassle PD, Sadava EE, et al. Nationwide analysis of inpatient laparoscopic versus open inguinal hernia repair[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2020, 30(3): 292-298.
- [25] Rana G, Armijo PR, Khan S, et al. Outcomes and impact of laparoscopic inguinal hernia repair versus open inguinal hernia repair on healthcare spending and employee absenteeism[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(2): 821-828.
- [26] Bullen NL, Massey LH, Antoniou SA, et al. Open versus laparoscopic mesh repair of primary unilateral uncomplicated inguinal hernia: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Hernia*, 2019, 23(3): 461-472.
- [27] Ramjist JK, Dossa F, Stukel TA, et al. Reoperation for inguinal hernia recurrence in Ontario: a population-based study[J]. *Hernia*, 2019, 23(4): 647-654.
- [28] Merola G, Cavallaro G, Iorio O, et al. Learning curve in open inguinal hernia repair: a quality improvement multicentre study about Lichtenstein technique[J]. *Hernia*, 2020, 24(3): 651-659.
- [29] Shibuya S, Fujiwara N, Ochi T, et al. The learning curve of laparoscopic percutaneous extraperitoneal closure(LPEC) for inguinal hernia: protocolled training in a single center for six pediatric surgical trainees[J]. *BMC Surg*, 2019, 19(1): 6.
- [30] Köckerling F, Hoffmann H, Mayer F, et al. What are the trends in incisional hernia repair? Real-world data over 10 years from the Herniatedregistry[J]. *Hernia*, 2020.
- [31] Omar YK, Naseem Bou-Ayash, Fahri Gokcal. Robotic transabdominalpreperitoneal repair of complex inguinal hernias[J]. *Inter J Abdominal Wall Hernia Surg*, 2021, 4(1): 1-6.
- [32] Carbonell AM, Warren JA, Prabhu AS, et al. Reducing length of stay using a robotic-assisted approach for retromuscular ventral hernia repair: a comparative analysis from the Americas hernia society quality collaborative[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(2): 210-217.
- [33] LaPinska M, Kleppe K, Webb L, et al. Robotic-assisted and laparoscopic hernia repair: real-world evidence from the Americas Hernia Society Quality Collaborative(AHSQC)[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(3): 1331-1341.
- [34] Rognoni C, Cuccurullo D, Borsoi L, et al. Clinical outcomes and quality of life associated with the use of a biosynthetic mesh for complex ventral hernia repair: analysis of the "Italian Hernia Club" registry[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10706.
- [35] Köckerling F, Simon T, Hukauf M, et al. The Importance of Registries in the Postmarketing Surveillance of Surgical Meshes[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(6): 1097-1104.
- [36] Orsini LS, Berger M, Crown W, et al. Improving Transparency to build trust in real-world secondary data studies for hypothesis testing-why, what, and how: recommendations and a road map from the real-world evidence transparency initiative[J]. *Value Health*, 2020, 23(9): 1128-1136.
- [37] Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, et al. FDA Approval summary: palbociclib for male patients with metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1208-1212.
- [38] Wu J, Wang C, Toh S, et al. Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States-Current status and future directions[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 29(10): 1213-1218.
- [39] Schizas D, Apostolou K, Hasemaki N, et al. Obturator hernias: a systematic review of the literature[J]. *Hernia*, 2020, 25(1): 193-204.
- [40] Sartori A, De Luca M, Noaro G, et al. Rare Intraoperative and postoperative complications after transabdominal laparoscopic hernia repair: results from the multicenter wall hernia group registry[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2021, 31(3): 290-295.
- [41] Ecker BL, Kuo LE, Simmons KD, et al. Laparoscopic versus open ventral hernia repair: longitudinal outcomes and cost analysis using statewide claims data[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(3): 906-915.

(收稿日期: 2021-02-15)

(本文编辑: 温玲玲)