

肤乐霜治疗儿童皮肤病的临床研究

Clinical trial of fule cream for pediatric skin diseases

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research刘毅^{1a}, 程毅菁², 房婧雅³,
高莹^{1b}

(1. 首都医科大学 附属首都儿童医学中心
a. GCP 办公室; b. 皮肤一科, 北京 100021;
2. 首都儿科研究所 儿童健康大数据研究中心,
北京 100021; 3. 中国药科大学 理学院, 江苏
南京 210009)

LIU Yi^{1a}, CHENG Yi-jing²,
FANG Jing-ya³, GAO ying^{1b}

(1. a. Good Clinical Practice Office; b.
Department of Dermatology I, Capital
Centre For Children's Health, Capital
Medical University, Beijing 100021,
China; 2. Child Health Big Data
Research Centre, Capital Institute of
Pediatric, Beijing 100021, China; 3.
School of Science, China Pharmaceutical
University, Nanjing 210009, Jiangsu
Province, China)

基金项目:北京市属医院科研培育计划基金资助项目(PZ20231302);北京市中医药科技发展基金资助项目(BJZYB-2023-20)

作者简介:刘毅(1984-),男,副主任药师,硕士研究生,主要从事儿童医学产品临床试验及转化工作和研究

通信作者:高莹,主任医师
MP:15210250269

E-mail:gaoying@shouer.com.cn

摘要:目的 观察肤乐霜单用或联合外用糖皮质激素(TCS)/钙调磷酸酶抑制剂(TCI)治疗儿童皮肤病的有效性与肝肾功能安全性。**方法** 将本院使用肤乐霜的患儿纳入为研究对象。根据用药情况分为单药队列(肤乐霜单用)和联合队列(肤乐霜联用TCS/TCI)。比较2组患儿的肝肾功能指标变化、药物性肝损伤(DILI)及急性肾损伤(AKI)发生率和临床疗效,并通过提取病历文本中的疗效描述构建结局变量。**结果** 共纳入2 439例患儿分析安全性,741例分析有效性。有效性分析显示,联用队列临床治疗有效率为77.93%(505例/648例),显著高于单药队列的56.99%(53例/93例),优势比为0.38(95% CI:0.24~0.59)。在安全性方面,治疗后,队列1与队列2的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和碱性磷酸酶(ALP)水平在用药后均显著下降(均 $P<0.05$)。DILI与AKI发生率较低。数据质量分析揭示随访实验室检查缺失率较高,且存在标准化疗效评价缺失等问题。**结论** 肤乐霜联合TCS/TCI治疗方案在真实世界中不仅显示出更优的有效性,且未增加有临床意义的肝肾功能风险。尽管数据缺失等局限性可能对效应估计的精确性产生影响,但敏感性分析支持主要结论的稳健性。本研究结果为肤乐霜的临床应用提供了真实世界证据支持,同时提示加强数据治理以生成更高质量真实世界证据的必要性。

关键词:肤乐霜;儿童皮肤病;药物安全性;真实世界研究;电子病历;数据质量

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.01.003

中图分类号:R97 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2026)01-0015-07

Abstract: Objective To observe the effectiveness and hepatorenal safety of Fule Cream alone or in combination with topical corticosteroids (TCS)/calcineurin inhibitors (TCI) in treating pediatric skin diseases.

Methods Children prescribed Fule cream in our hospital were enrolled and categorized into monotherapy cohort (Fule Cream alone) and combination cohort (Fule cream with TCS/TCI) based on medication use. The changes in liver and kidney function indicators, the incidence of drug-induced liver injury (DILI), acute kidney injury (AKI) and clinical effectiveness were compared between the two cohorts. Outcome variables for effectiveness were constructed by extracting efficacy descriptions from medical record texts. **Results** A total of 2 439 children were included for safety analysis and 741 for effectiveness analysis. Effectiveness analysis showed that the combination cohort had a significantly higher response rate of 77.93% (505 cases/648 cases) than the monotherapy cohort 56.99% (53 cases/93 cases) with an odds ratio (OR) of 0.38 (95% CI: 0.24 - 0.59). Regarding safety, after treatment, The levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) in cohort 1

and cohort 2 were significantly decreased after treatment (all $P < 0.05$). The incidence of DILI and AKI was low. Data quality analysis revealed a high missing rate for follow-up laboratory tests and a lack of standardized efficacy evaluations. **Conclusion** The Fule Cream combined with TCS/TCI regimen demonstrated not only superior effectiveness but also no increased clinically significant hepatorenal risk in a real-world setting. Although data missingness may affect the precision of effect estimates, sensitivity analyses support the robustness of the primary conclusions. These findings provide real-world evidence supporting the clinical use of Fule Cream and highlight the necessity of enhancing data governance to generate higher-quality real-world evidence.

Key words: Fule Cream; pediatric skin diseases; drug safety; real-world study; electronic medical record; data quality

由于儿童皮肤结构娇嫩、屏障功能不成熟,外用激素治疗容易引发局部药物不良反应。首都医科大学附属首都儿童医学中心的外用制剂肤乐霜,主要由荆芥穗、连翘、白芷等中药组成,其可以通过多成分、多靶点的调节作用缓解皮肤炎症,减少激素用量且避免口服药的肝肾负担,尤其适合儿童皮肤疾病的长期治疗管理^[1]。既往的随机对照研究,因样本量有限、随访时间较短,未能系统评估其长期应用的安全性^[2-3]。本研究调取2018年至2023年于本院皮肤科开具肤乐霜全部患儿的数据,追溯其用药前80天至后180天内的医院管理信息系统(hospital information system, HIS)数据。回顾性分析肤乐霜单用和联用TCS/TCI的肝肾功能安全性;提取有效性信息,对肤乐霜在真实世界中的疗效进行再分析;深入剖析临床诊疗数据的质量现状,揭示数据采集与管理中的共性问题,提出针对性的数据治理策略,为构建高质量诊疗数据提供方法论依据。

材料、对象与方法

1 研究对象与数据来源

2018年1月1日至2023年12月31日以本院皮肤科门诊就诊并开具肤乐霜处方的全部患儿纳入为研究对象,收集诊疗信息,去除敏感信息^[4]。本研究经首都医科大学附属首都儿童医学中心伦理委员会批准(伦理批号:SHERLL2023070)。

初始数据获取标准 ①皮肤科门诊就诊信息;②处方记录中明确包含肤乐霜;③性别不限,年龄<18岁。

数据剔除标准 ①有皮肤科以外处方肤乐霜者;②临床诊断信息中无湿疹、特应性皮炎或其他皮肤炎症性疾病相关记载,但处方中包含肤乐霜者;③门诊病历明确记载出诊患儿未实际到诊者;④用药节点前80天和后180天内无完整的实验室

检查可对比者。

2 药品

肤乐霜,规格:每瓶20g,每1g相当于饮片0.11g,批号:191010、200102、210401、221204、231101,批准文号:京药制字Z20091001,首都医科大学附属首都儿童医学中心制剂室。

3 数据清洗与处理

数据清洗 课题组通过系统化流程清洗从HIS提取的数据集,进行规范化处理。首先基于预设纳入与排除标准进行多轮筛选,排除诊断信息不符及患儿未实际到诊等无效记录;同时通过结构化查询语言(structured query language, SQL)脚本识别并保留处方记录中明确包含肤乐霜、且用药时间节点前80天至后180天内存在完整实验室检查的病例。

关键数据处理 变量类型标准化:将连续型实验室指标,如丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、尿素(urea)和肌酸酐(creatinine, Cr)转换为数值型变量,分类变量(如性别、诊断类型)转换为因子型,便于后续统计建模;疗效结局变量构建:为弥补结构化疗效数据的缺失,本研究从门诊病历的非结构化文本中提取治疗结局信息。利用自然语言处理技术,从复诊病历中提取关键词,“好转”、“改善”、“缓解”、“有效”定义为“有效”;“未见好转”、“无效”、“效果不佳”定义为“无效”,构建二分类疗效结局变量(有效=1,无效=0)。参考范围界定:依据患儿年龄与性别分层设定各实验室指标的正常值范围,并生成二值变量(0/1)标识指标是否处于正常区间;缺失值处理:对缺失或非数值型数据统一编码为NA(not available, NA),用列表删除法排除关键变量缺失的病例,保证分析数据集完整性。经上述处理,最终获得符合配对分析要求的数据集共2439例,以及可以用于疗效分析的数据集741例。

所有数据处理均用 R4.4.3 软件,用 dplyr、tidyr 等包进行数据转换,确保分析可重复性。

4 分组与治疗方法

根据患儿的实际用药情况,将其分为 2 个队列进行分析。

安全性分析队列 以评估肝肾功能安全性为主要目的。分为队列 1(肤乐霜单药组):处方中仅包含肤乐霜的患儿;队列 2(肤乐霜联合治疗组):处方中同时包含肤乐霜和 TCS/TCI 的患儿。

有效性分析队列 以评估临床疗效为主要目的。对病历文本中能明确判定疗效结局的患儿,分为队列 3(单药有效性队列)和队列 4(联合有效性队列)。

5 观察指标及判定标准

药物性肝损伤 (drug - induced liver injury, DILI)^[5] 由化学药品、生物制品、中成药等按处方药或非处方药管理的药品,以及中药材、天然药物、保健品、膳食补充剂等产品,或其代谢产物乃至其辅料、污染物、杂质等所导致的肝损伤。《中国药物性肝损伤诊治指南》(2023 年版)中推荐诊断急性 DILI 时肝脏生物化学阈值需达到下述标准之一:①ALT 水平 > 5 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN);②ALP $> 2 \times$ ULN (尤其是伴随 γ -谷氨酰转移酶升高且排除骨骼疾病引起的 ALP 水平升高);③ALT $> 3 \times$ ULN 同时总胆红素 (total bilirubin, TBil) $> 2 \times$ ULN。

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)

AKI 是 1 组临床综合征,表现为短时间内肾功能急剧下降,体内代谢废物潴留,水、电解质和酸碱平衡紊乱。药物引起的肾毒性是 AKI 最常见的原因之一。药物性 AKI 是指在应用药物对疾病进行诊断、预防、治疗的过程中,出现由药物引起的肾功能或结构方面的损害。其诊断主要依靠血肌酐 (serum creatinine, SCr) 水平的升高,本文定义为干预后血肌酐较干预前升高至少 1.5 倍。

临床疗效评价^[8] 主要观察指标为治疗有效率,定义为有效病例数占总病例数的百分比。组间差异用 Pearson 卡方检验或 Fisher 精确检验,效应量包括优势比 (odds ratio, OR)、相对危险度 (relative risk, RR) 和绝对风险差 (risk difference, RD),均计算 95% 置信区间 (confidence interval, CI)。

5 统计学处理

用 R 4.4.3 软件进行统计分析。连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量以率 (%) 表示。组间比较用 Kruskal - Wallis 秩和检验 (连续变量) 或卡方检验

(分类变量)。干预前后指标变化通过 Wilcoxon 配对秩和检验评估。肝肾功能异常事件的发生率通过频数比较进行初步评估,并进一步构建多因素 Logistic 回归模型,对性别和年龄等因素进行校正。

结 果

1 一般资料

通过医院信息系统,初步筛选出处方记录共计 572 386 条,后续经清洗与处理后,最终获得有效数据 2 439 例。在纳入患者中,不同实验室指标的可用人数有所差异:ALT 在用药前有 1 975 例、用药后有 2 055 例,最终获得 1 738 例配对数据;AST 在用药前有 1 975 例、用药后有 2 054 例,最终获得 1 737 例配对数据;ALP 在用药前有 1 155 例、用药后有 1 184 例,最终获得 843 例配对数据;urea 在用药前有 1 949 例、用药后有 1 983 例,最终获得 1 663 例配对数据;SCr 在用药前有 1 980 例、用药后有 2 053 例,最终获得 1 616 例配对数据。

上述各指标的“配对数据”即指在该队列中同时拥有用药前、后完整实验室检查结果的病例,也是后续进行配对统计学分析的实际有效样本量,见图 1。不同指标配对样本量的差异源于各实验室检查在随访过程中的缺失情况不同。

根据是否使用 TCS 或 TCI 的情况,最终产生 2 组队列,单药队列 ($n = 728$, 以下简称队列 1) 和联合队列 ($n = 1 711$, 以下简称队列 2)。2 组患者的性别分布在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。尽管队列 2 患儿的中位年龄显著低于队列 1 ($P < 0.001$),且部分肝肾功能指标 (如干预前 ALT、SCr) 在基线时在统计学上差异均有统计学意义,但所有指标的中位数均处于其年龄对应的正常参考值范围内,表明入组人群基线生理功能总体良好。

在临床疗效评价方面,通过提取并分析门诊病历中的非结构化文本信息,本研究最终构建了包含 741 例可以评估病例的有效性分析数据集,用于治疗结局的评价。其中,单药队列 ($n = 93$, 以下简称队列 3),联合队列 ($n = 648$, 以下简称队列 4)。2 组患者在性别、年龄等基线特征方面比较,在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),组间具有可比性。

2 2 组患儿的临床疗效评价

治疗后,队列 4 的临床有效率显著高于队列 3,

在统计学上差异有统计学意义($P < 0.001$),见表2。效应量分析显示,队列4相比队列3治疗有效的OR为0.38(95% CI: 0.24~0.59),RR为0.73(95% CI: 0.61~0.88)。RD为-0.21(95% CI: -0.32~-0.10),这意味着在本次研究人群中,与单用肤乐霜相比,用联合治疗方案可以使获得有效结局的患者比例绝对增加约21个百分点。

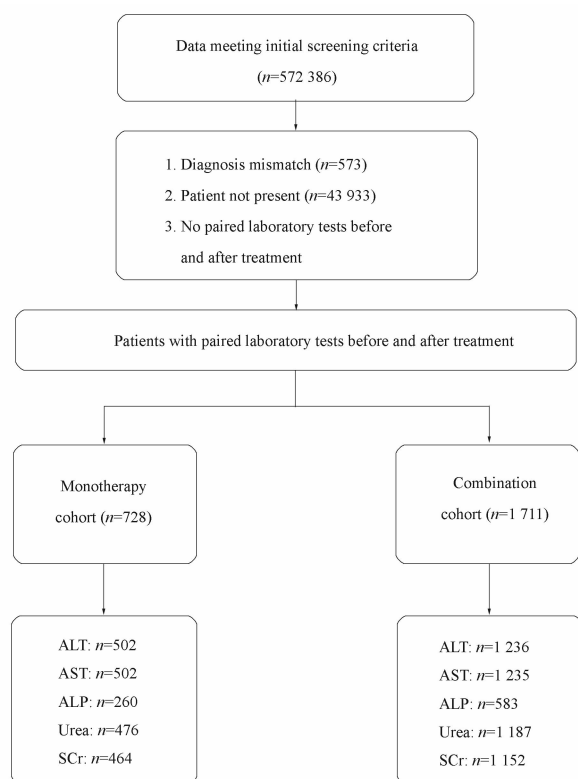


图1 数据清洗流程图

Figure 1 Flowchart of data cleaning and study population selection

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; ALP: Alkaline phosphatase; SCr: Serum creatinine.

表1 2组患儿的一般资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 1 Comparison of baseline characteristics of the study patients [$M(P_{25}, P_{75})$]

Item	Cohort 1	Cohort 2
Age (years)	5.35 (2.35 - 9.55)	4.29 (1.41 - 8.29) ***
Gender (n, %)		
Male	362 (49.72%)	844 (49.33%)
Female	366 (50.27%)	867 (50.67%)
Pre-treatment		
ALT ($U \cdot L^{-1}$)	16.20 (12.40 - 25.90)	18.10 (12.90 - 34.30) *
AST ($U \cdot L^{-1}$)	29.20 (23.00 - 40.10)	30.40 (23.30 - 43.00) *
ALP ($U \cdot L^{-1}$)	255.00 (208.00 - 320.00)	262.00 (208.00 - 323.00) *
Urea ($mmol \cdot L^{-1}$)	4.00 (3.26 - 5.05)	4.03 (3.08 - 4.93) *
SCr ($\mu mol \cdot L^{-1}$)	32.90 (24.00 - 42.00)	29.50 (22.20 - 39.80) *

Compared with cohort 1, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

综上所述,基于真实世界病历数据的分析表明,肤乐霜联合TCS/TCI治疗儿童皮肤病的有效率显著高于肤乐霜单药治疗,且效应量分析提示该差异在统计学上具有显著的统计学意义与临床意义。

3 药物性肝损伤

干预后,对ALT、AST及ALP的分析显示,2组患儿的肝功能指标均呈现积极变化趋势,见表3。在全部患者中,队列1与队列2的ALT、AST和ALP水平在用药后均显著下降(均 $P < 0.05$)。对于干预前基线水平异常的患儿,ALT和AST的改善幅度均更为显著,见表4。例如,队列1基线ALT异常患儿的ALT水平中位数下降达 $20.25 U \cdot L^{-1}$ ($P < 0.001$),队列2相应下降 $24.00 U \cdot L^{-1}$ ($P < 0.001$),提示干预措施可能对已存在肝功能潜在负担的患儿也是同样安全的。

4 药物性肾损伤

在干预前后,Urea水平在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$);SCr水平在统计学上差异有统计学意义($P < 0.001$),但其变化幅度较小,且干预后所有患儿的SCr水平中位数始终维持在年龄对应的正常参考范围之内,见表4。基于前述结果可见,肤乐霜单用或联用TCS/TCI的治疗方案,未对患儿的肾功能产生有临床意义的影响。

表2 2组患儿治疗有效性的比较(n, %)

Table 2 Comparison of treatment effectiveness between the two cohorts (n, %)

Item	Cohort 3 (n = 93)	Cohort 4 (n = 648)
Effective	53 (56.99)	505 (77.93) ***
Ineffective	40 (43.01)	143 (22.07)

Compared with cohort 3, *** $P < 0.001$.

5 指标的变化方向与临床意义

ALT 和 AST 在 2 组中下降的例数均显著多于上升例数。结合指标变化的幅度(如 ALT 下降中位数仅 0.7~1.1 U·L⁻¹)以及干预后绝大多数患儿指标仍处于正常范围的事实,可以认为肤乐霜单用或联用 TCS/TCI 并未引发有临床意义的肝肾功能波动,见表 5。其表现出的在统计学上的显著性变化,更可能反映了患儿皮肤炎症得到有效控制后,全身状况改善所带来的生理性波动,而非药物对肝肾器官的直接药理作用。

6 肝肾功能异常及药物相关性损伤发生率

肝肾功能指标异常发生率 基于指南推荐的诊断标准,本研究对干预后肝肾功能指标异常发生率进行了统计分析,见表 6。2 组患儿治疗后各项指标异常发生率均处于较低水平。ALT 异常发生率在队列 1 和队列 2 均为 4.81%;AST 异常发生率分别为 3.87% 和 4.06%;ALP 异常发生率分别为 2.91% 和 2.27%。在肾功能指标方面,Urea 异常发生率分别为 5.12% 和 5.72%,SCr 异常发生率分别为 4.54% 和 5.20%,队列 1 的上述指标与队列 2 比较,在统计学上差异均无

统计学意义(均 $P>0.05$)。

药物相关性损伤事件分析 本研究对 DILI 和急性 AKI 事件进行了判定,见表 7。DILI 发生率在队列 1 为 0.14%,队列 2 为 0.99%,在统计学上差异有统计学意义($P<0.05$)。AKI 发生率在 2 组间比较,在统计学上差异无统计学意义(3.70% vs. 3.40%, $P>0.05$)。进一步分析发现,DILI 事件主要发生在基

表 5 各组指标变化方向的比较($n, \%$)
Table 5 Comparison of the direction of changes in laboratory indicators between groups($n, \%$)

Indicator	Cohort	Increase	Decrease	No change
ALT	1	217(43.20)	280(55.80)	5(1.00)
	2	521(42.20)	706(57.10)	9(0.70)
AST	1	204(40.60)	296(59.00)	2(0.40)
	2	493(39.90)	731(59.20)	11(0.90)
ALP	1	120(46.20)	139(53.50)	1(0.40)
	2	259(44.40)	320(54.90)	4(0.70)
Urea	1	248(52.10)	224(47.10)	4(0.80)
	2	609(51.30)	569(47.90)	9(0.80)
SCr	1	291(58.10)	207(41.30)	3(0.60)
	2	684(55.60)	534(43.40)	12(1.00)

表 3 各组患儿干预前后肝肾功能指标的变化

Table 3 Changes in liver and kidney function indicators before and after intervention in each group

Indicator	Cohort	V	P	Increase	Decrease	No change	ΔMedian	ΔMean
ALT	1	50 600.00	<0.001	217	280	5	-0.70	-4.50
	2	285 876.00	<0.001	521	706	9	-1.10	-5.68
AST	1	49 315.00	<0.001	204	296	2	-1.35	-2.63
	2	280 972.00	<0.001	493	731	11	-1.20	-4.72
ALP	1	14 262.50	<0.05	120	139	1	-4.00	-21.79
	2	71 967.00	<0.01	259	320	4	-5.00	-10.16
Urea	1	61 005.50	0.08	248	224	4	0.07	0.11
	2	361 063.50	0.24	609	569	9	0.05	0.04
SCr	1	65 415.00	<0.001	268	193	3	1.00	0.99
	2	370 066.50	<0.001	637	503	12	0.60	0.39

表 4 基线水平异常患儿干预后各指标的变化

Table 4 Changes in laboratory indicators after intervention among patients with abnormal baseline levels

Indicator	Cohort	V	P	Increase	Decrease	No change	ΔMedian	ΔMean
ALT	1	701.00	<0.001	22	56	0	-20.25	-29.43
	2	3 732.00	<0.001	49	183	0	-24.00	-34.61
AST	1	480.00	<0.001	16	52	0	-11.60	-18.56
	2	1 406.00	<0.001	31	137	0	-24.50	-41.36
ALP	1	86.50	0.07	9	15	0	-12.50	-169.50
	2	611.00	0.13	28	28	0	-0.50	-72.68
Urea	1	567.00	0.98	22	25	0	-0.14	0.03
	2	3 631.00	0.45	64	61	1	0.20	-0.46
SCr	1	288.00	0.26	20	10	0	2.65	0.91
	2	1 448.00	0.05	46	21	0	2.50	-1.10

线肝功能异常的患儿中,提示基线肝功能状态是重要的风险因素。

表 6 基线正常的患儿干预后发生指标异常的比例

Table 6 Proportion of patients with normal baseline levels who developed abnormal values after intervention

Indicator	Cohort	Total	Abnormal(%)
ALT	1	478	23(4.81)
	2	1 132	54(4.77)
AST	1	491	19(3.87)
	2	1 207	49(4.06)
ALP	1	337	10(2.97)
	2	706	16(2.27)
Urea	1	508	26(5.12)
	2	1 241	71(5.72)
SCr	1	506	23(4.54)
	2	1 268	66(5.20)

表 7 各组药物性肝损伤与急性肾损伤的发生率(n,%)

Table 7 Incidence of drug - induced liver injury and acute kidney injury in each group(n, %)

Outcome	Cohort 1 (n = 728)	Cohort 2 (n = 1 711)
DILI	1(0.14)	17(0.99)
AKI	27(3.70)	59(3.40)

DIDL: Drug - induced liver injury; AKI: Acute kidney injury.

讨 论

本研究表明,肤乐霜单用或联合 TCS/TCI 在儿童皮肤病治疗中具有良好的肝肾功能安全性。这与近年来对外用中药制剂安全性评价的研究趋势相符^[9]。研究对治疗有效性的分析显示,联合用药的有效率高于单药队列,这一结论与既往随机对照研究的结论基本吻合,从真实世界角度进一步证实了含肤乐霜治疗方案,尤其是联合用药策略的临床价值。

研究观察到肝功能指标在干预后的改善趋势,尤其是在基线异常患儿中更为明显。肤乐霜作为外用制剂,全身吸收量低,其肝功能改善可能源于原发病控制而非直接药理作用。队列 2 的 DILI 发生率为 0.99% 高于队列 1 的 0.14%,但绝对风险仍处于较低水平。多因素分析显示,在调整基线肝功能状态后,联合用药并非 DILI 的独立危险因素。在临床实践中,对于基线肝功能异常的患儿,建议加强监测,而非完全限制外用制剂的联合用药方案;在肾功能安全性方面,SCr 等指标仅出现无临床意义的微小波动,进一

步支持了外用中药制剂在肾功能方面的优越安全性。

本研究的安全性结论是基于当前可获得的、存在一定局限性的真实世界数据(real - world data, RWD)得出的。这直接影响研究结论的外推性与可靠性。首先,受限于病历结构化程度与随访记录完整性,最终纳入分析的样本仅占初始数据的 0.43%,此筛选过程可能引入潜在选择偏倚;纳入样本可能更倾向于随访较完整或疗效描述较明确的患者,从而影响结果的代表性。其次,随访实验室检查缺失率高,且缺乏标准化的疗效量表,使得难以在统一时间窗内进行量化评估;本研究依赖病历文本构建疗效结局,可能引入信息偏倚。第三,不良事件记录不完整可能低估了真实发生率。这反映出在常规诊疗环境中,数据采集的非研究目的性与科研证据生成的高要求之间存在巨大鸿沟。也正是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在其指南中强调,关注数据的可靠性和相关性的原因^[10]。因此,本文结论应主要解释为真实世界条件下的探索性证据。未来研究应通过预先设定随访窗口与结局指标、加强数据质控等措施提高数据完整性。

本研究从系统性治理的角度,提出的临床数据质量改进策略包括,①优化电子病历系统以提升数据科研可用性;基于临床文档架构(clinical document architecture, CDA)等标准重构 EMR 系统,可以显著提升数据的结构化程度和互操作性^[11];②构建面向研究的结构化数据采集体系:医疗机构可以总结医院真实世界研究的特点,开发嵌入临床工作流的结构化随访模块,形成结构化病历。该模块强制或提示医生在特定时间点记录客观疗效评价、不良事件并开具必要的随访实验室检查^[12];③制定并推行临床数据记录标准操作规程(standard operating procedure, SOP),确保数据符合药品注册核查要求,保证真实、完整、准确^[13]。

RWS 为儿童药物临床评价提供了重要路径,尤其适用于传统随机对照试验难以开展的领域。例如,在需要长期观察远期影响的慢性病(如特应性皮炎、哮喘、癫痫),或涉及频繁侵入性操作、患儿耐受性差的疾病中,RWS 能够有效利用常规诊疗数据,显著减轻患儿负担并提高研究可行性;在儿童数据外推,适应症扩展及罕见病领域^[14],具有应用优势。

参考文献:

[1] 张晓萍,白莉,李彩霞,等. 2020 年版《中华人民共和国药典》外用成方制剂作用特点分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (7): 207—217.

- [2] 高莹,甄甄,张勤,等. 0.025% 醋酸地塞米松乳膏联合肤乐霜治疗婴幼儿湿疹、特应性皮炎的随机对照研究[J]. 北京医学, 2015, (2): 145—147.
- [3] 张建民,张勤,高莹,等. 肤乐霜治疗婴幼儿湿疹和特应性皮炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, (12): 238—240.
- [4] 黎欣盈,杨忠奇,唐洪梅,等. 中药人用经验数据应用的伦理学考量[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1883—1886.
- [5] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023 版)[J], 2023, 31(4): 355—384.
- [6] 鲁迪,沈恬,庄莉,等. 中国急性肾损伤临床实践指南[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(8): 1—13.
- [7] 张建江,张花婷. 儿童药物相关性急性肾损伤[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(5): 1—5.
- [8] 刘炳林. 药物临床试验中疗效评价指标及常见评价方法[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2074—2077.
- [9] ZHOU J, LI X, CHEN H, *et al.* Effects and safety of acne vulgaris with external application of herbal medicines: A protocol for systematic review and Meta analysis[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(26): e26408. 2021 - 07 - 02 [2025 - 11 - 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34190157/>.
- [10] U. S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Real - world data: Assessing electronic health records and medical claims data to support regulatory decision - making for drug and biological products [EB/OL]. 2024 - 01 - 01 [2025 - 11 - 18]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory>.
- [11] 姚晨,王斌,阎小妍. 美国发布指南明确电子健康记录和医疗索赔中的真实世界数据可支持药物和生物制品的监管决策[J]. 数字医学与健康, 2025, 3(1): 12—19.
- [12] 宋彩梅. 关于“三结合”审评证据体系下中药新药临床研究路径及制定临床研究计划的思考[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17): 2581—2584.
- [13] 安娜,韩玲,陈平雁. “三结合”中药注册审评证据体系下中药新药真实世界研究的思考[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(14): 1359—1363.
- [14] 张豪,耿莹,孙艳喆,等. 《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》起草背景及要点内容[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 197—200, 208.

(本文编辑:马凌云 收稿日期 2025 - 11 - 25)

· 科学文摘 ·

一项依沃西单抗联合化疗与替瑞利珠单抗联合化疗作为晚期鳞状非小细胞肺癌的一线治疗比较的随机、双盲、3 期临床试验

引自:CHEN Z, YANG F, JIANG Z, *et al.* Ivonescimab plus chemotherapy versus tislelizumab plus chemotherapy as first - line treatment for advanced squamous non - small - cell lung cancer (HARMONi - 6): A randomised, double - blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2025, 406(10515):2078—2088.

本研究评估沃西单抗联合化疗与替瑞利珠单抗联合化疗作为晚期鳞状非小细胞肺癌患者一线治疗的疗效和安全性。本研究在中国 50 个中心进行,纳入年龄在 18 ~ 75 岁之间、既往未经治疗、经病理证实、东部肿瘤合作组绩效状态评分为 0 或 1、不可切除的ⅢB、ⅢC 或Ⅳ期鳞状非小细胞肺癌(non - small - cell lung cancer, NSCLC)患者。患者随机分为(1:1)接受静脉注射沃西单抗(20 mg · kg⁻¹)或替瑞利珠单抗(200 mg)联合静脉注射紫杉醇(175 mg · m⁻²)或卡铂(曲线下面积 5 mg · mL⁻¹ · min⁻¹)治疗组,每 3 周 1 次,共 4 个周期,随后接受依沃西单抗 20 mg · kg⁻¹或替瑞利珠单抗 200 mg 单药治疗,作为维持治疗至 24 个月。主要终点是无进展生存评估。对所有接受至少 1 剂指定研究治疗的随机分配患者的安全性进行了分析。2023 年 8 月 17 日到 2025 年 1 月 21 日,共筛选 761 例,纳入 532 例(70%),依沃西单抗组和替瑞利珠单抗组均纳入 266 例患者。截至 2025 年 2 月 28 日,中位随访时间为 10.3 个月(95% CI 9.5 ~ 11.0)。依沃西单抗组的中位无进展生存期为 11.1 个月(95% CI 9.9 ~ 无法评估),替瑞利珠单抗组为 6.9 个月(95% CI 5.8 ~ 8.6)[风险比 0.60(95% CI 0.46 ~ 0.78),单侧 $P < 0.0001$]。无论 PD - L1 如何,依沃西单抗联合化疗的无进展生存益处均保持一致。依沃西单抗组和替瑞利珠单抗组分别有 170 例(64%)和 144 例(54%)患者发生 3 级或更高级别的治疗相关不良事件,依沃西单抗组和替瑞利珠单抗组分别有 24 例(9%)和 27 例(10%)患者发生了 3 级或以上的免疫相关不良事件。在未经治疗的晚期鳞状非小细胞肺癌患者中,无论 PD - L1 如何,与替瑞利珠单抗联合化疗相比,依沃西单抗联合化疗显著改善无进展生存率,以及可控的安全性。该方案可作为该患者组的新型一线治疗方法。