

- recovery in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2015, 386(10004): 1659-1671. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60169-6.
- [30] Bringman H, Giesecke K, Thörne A, et al. Relaxing music as pre-medication before surgery: a randomised controlled trial[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(6): 759-764. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.01969.x.
- [31] Najafi Ghezalje T, Mohades Ardebili F, Rafii F, et al. The effects of music intervention on background pain and anxiety in burn patients: randomized controlled clinical trial[J]. *J Burn Care Res*, 2016, 37(4): 226-234. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000266.
- [32] Fratianne RB, Prensner JD, Huston MJ, et al. The effect of music-based imagery and musical alternate engagement on the burn debridement process[J]. *J Burn Care Rehabil*, 2001, 22(1): 47-53. DOI: 10.1097/00004630-200101000-00010.
- [33] Rohilla L, Agnihotri M, Trehan SK, et al. Effect of music therapy on pain perception, anxiety, and opioid use during dressing change among patients with burns in India: a quasi-experimental, cross-over pilot study[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2018, 64(10): 40-46.
- [34] Tan X, Yowler CJ, Super DM, et al. The efficacy of music therapy protocols for decreasing pain, anxiety, and muscle tension levels during burn dressing changes: a prospective randomized crossover trial[J]. *J Burn Care Res*, 2010, 31(4): 590-597. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181e4d71b.
- [35] Haythornthwaite JA, Lawrence JW, Fauerbach JA. Brief cognitive interventions for burn pain[J]. *Ann Behav Med*, 2001, 23(1): 42-49. DOI: 10.1207/S15324796ABM2301_7.
- [36] Fredriksson AC, Hellström L, Nilsson U. Patients' perception of music versus ordinary sound in a postanaesthesia care unit: a randomised crossover trial[J]. *Intensive Crit Care Nurs*, 2009, 25(4): 208-213. DOI: 10.1016/j.iccn.2009.04.002.
- [37] Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(22): 2335-2344. DOI: 10.1001/jama.2013.5670.
- [38] 王兰, 姚倩, 张玉萍, 等. 烧伤患者康复期真实体验质性研究的系统评价[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(1): 69-76. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20201130-00507.
- [39] 贺婷婷, 张修航, 孔祥力, 等. 出院前虚拟现实视频心理干预对面面部深度烧伤患者出院后情绪影响的前瞻性随机对照研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2021, 37(1): 70-75. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20191226-00473.

(收稿日期: 2020-12-17)

真实世界研究在慢性伤口领域的研究进展

陈冷西 贾赤宇 何岩

厦门大学附属翔安医院烧伤整形与创面修复科, 厦门 361102

通信作者: 贾赤宇, Email: jiachiyu@qq.com

【摘要】 近年来, 作为随机对照试验(RCT)的有力补充手段, 真实世界研究(RWS)得到越来越多的关注。但是在慢性伤口领域, 大多数患者的病情复杂, RCT的严格纳入和排除标准缺乏实际应用价值。RWS在临床医疗实践、药物与医疗器械监管和卫生技术评估等方面提供了更接近真实医疗环境的数据, 但RWS也存在一些待解决的问题, 如诊断标准未统一、研究终点不清等。此外, 我国慢性伤口领域的RWS似乎还未真正开始, 各级机构需要共同努力以推进RWS的发展。

【关键词】 伤口愈合; 慢性伤口; 真实世界研究; 真实世界数据; 真实世界证据

基金项目: 福建省自然科学基金(2019J01011); 厦门大学附属翔安医院科研启动项目(PM201809170010)

Research advances of real world study in the field of chronic wound

Chen Lingxi, Jia Chiyu, He Yan

Department of Burns and Plastic & Wound Repair Surgery, Xiang'an Hospital of Xiamen University, Xiamen 361102, China
Corresponding author: Jia Chiyu, Email: jiachiyu@qq.com

【Abstract】 In recent years, as a powerful supplement to the randomized controlled trial (RCT), real world study (RWS) has received more and more attention. However, in the field of chronic wounds, most of the patients have complex condition, and the strict inclusion and exclusion criteria of RCT were lack of practical application values. The RWS provides data closer to the real medical environment in clinical medical practice, drug and medical device supervision, and health technology evaluation. However, RWS has some problems that need to be resolved, such as inconsistent diagnostic criteria and unclear

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210121-00031

本文引用格式: 陈冷西, 贾赤宇, 何岩. 真实世界研究在慢性伤口领域的研究进展[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(3): 291-295. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210121-00031.

Chen LX, Jia CY, He Y. Research advances of real world study in the field of chronic wound[J]. *Chin J Burns Wounds*, 2022, 38(3): 291-295. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210121-00031.



research endpoints. In addition, RWS in chronic wound research in China seems to have not really started yet, and institutions at all levels need to work together to promote the development of RWS.

【Key words】 Wound healing; Chronic wounds; Real world study; Real world data; Real world evidence

Fund program: Natural Science Foundation of Fujian Province of China (2019J01011); Starting Package of Xiang'an Hospital of Xiamen University (PM201809170010)

1 真实世界研究(RWS)的概念及产生背景

2016年,美国食品药品监督管理局(FDA)提出,RWS是指在真实临床、社区或家庭环境下获取多种数据,从而评价某种治疗措施对患者健康真实影响的研究^[1]。真实世界产生的数据涵盖范围广泛,包括电子健康记录(EHR)、医疗保险理赔记录和账单、药品和疾病登记单以及从个人电子设备和健康应用中收集的数据等。RWS正是通过严格的收集、系统的处理以及多维的解读,将这些真实全面的真实世界数据(RWD)转化为精准可靠的真实世界证据(RWE)。

一直以来,随机对照试验(RCT)被认为是证明医疗干预效果的“金标准”。典型的RCT具备高度解释性^[2],随机化、盲法、安慰剂对照的原则能够最小化研究偏倚和平衡混杂因素,但是其存在一些局限。首先,RCT严格的纳入和排除标准使得研究群体同质化,然而从RCT排除的患者可能比纳入患者具有更严重的问题(如年龄更大、更多的并发症、更低的治疗依从性等),这种以牺牲外部有效性(普适性)为代价的RCT必然不能代表“真实世界”人群。其次,RCT前期准备时间长而试验时间短^[3],很大程度上减缓了可能群体的受益速度,且研究设计通常使用次要临床终点,难以提供药物或干预措施的长期安全性和罕见不良事件的发生情况等信息。再者,RCT操作复杂、成本高^[4],其效率和经济性受到越来越多的质疑。事实上,RWS最早被提出是由于新药和医疗器械Ⅲ期临床试验存在无法回答的临床诊疗和医疗管理决策问题,一套更贴近实际背景的方法体系被建立,以期能够弥补RCT的受控环境与真实世界的鸿沟。需要强调的是,RWS并没有站在RCT的对立面,它的角色是补充而不是替代,两者是殊途同归的^[5]。

2 RWS的类型及优点和不足

RWS并不是一种单独的研究类型,它分为观察性研究和实验性研究,前者包括队列研究、病例对照研究、横断面研究等,后者包括实用性RCT等,它们各自存在一些优点和不足及适用范围,见表1^[6-7]。

3 RWS在慢性伤口领域的应用

3.1 临床医疗实践

慢性伤口是指经过常规方法规范治疗4~6周后仍然未能愈合或无明显愈合趋势的伤口。美国每年估计有650万例慢性伤口患者,至少造成250亿美元的医疗保健费用支

出^[8]。在慢性伤口的日常临床实践环境中,RWS可为伤口风险分层、干预措施的评估等提供有价值的信息。

3.1.1 伤口风险分层 伤口风险分层工具可以帮助识别慢性伤口的进展和各种并发症,而RWD可以在伤口风险分层工具的开发和验证中发挥作用。Horn等^[9]利用美国伤口登记处的数据开发了专门的伤口风险分层工具,适用于7种类型的慢性伤口,能够根据伤口愈合的可能性对患者进行分层,以帮助识别在治疗早期需要高级护理的慢性伤口患者。2014年,血管外科学会提出“伤口、缺血和足部感染”分类系统,对严重下肢缺血患者进行风险分层,预测伤口形成后1年内的截肢风险和再血管化的潜力。Darling等^[10]使用真实世界的患者样本进行了回顾性研究,结果证明“伤口、缺血和足部感染”分类系统可准确预测重大截肢风险。

3.1.2 干预措施的评估 RWS可以补充RCT数据,使RCT更具通用性。Raspovic等^[11]利用《WoundExpert》数据库进行回顾性队列研究,观察到将活性低温保存胎盘膜(vCPM)用于治疗糖尿病足溃疡(DFU)后第12周,患者伤口闭合率达71%。一项大型多中心RCT显示,62%的受试者在使用vCPM第12周伤口完全闭合,作者称真实世界中DFU的治疗结果能够在一定程度上反映先前RCT的结果^[12]。然而,由于在实际医疗环境中患者群体的复杂多样和试验条件的不一致,RWS和RCT得到的结果可能不尽相同。

3.1.3 探索新疗法 RCT通常设计复杂,试验条件严格控制,在某些情况下慢性伤口领域中新的诊断和治疗方法可以通过更容易实施的方法——RWS去探索。Shoham等^[13]在2个医疗中心进行了一项RWS,以评估使用基于菠萝蛋白酶的清创术(BBD)对患者慢性伤口的疗效,结果表明,每4小时应用(3.2±2.5)次BBD,清创率为(68±30)%,未观察到与BBD相关的严重不良事件的发生。此外,病例报告和病例系列研究可为不常见慢性伤口的治疗提供新线索,或为更高质量的研究提供依据。

3.1.4 评估当前的医疗状况 医护人员应遵循循证实践,利用最佳科学依据为患者做出最佳医疗选择,但在真实的医疗环境中,由于医师技术水平不同或患者依从性差,复杂伤口治疗和护理结果差异较大。Gray等^[14]在英国8个社区服务中心进行了横断面调查,结果显示在36%的复杂慢性伤口患者中抗菌敷料被用作初级敷料,40%的腿部静脉溃疡(VLU)患者未进行踝肱指数评估,31%的VLU患者未接受压力治疗,这表明临床中存在过度使用有限的证据支持干预措施,也存在以证据为基础的干预措施使用不足,这些现象不容忽视。Ydenius等^[15]评估了瑞典住院患者和死因登记处2001—2011年间因交通事故住院的所有患者数据,显示送诊医院类型并不影响风险调整后的交通事故相关病死率。

3.2 药物和设备监督

以美国FDA和欧洲药品管理局为代表的监管机构的工作是实施监管,以确定产品是否可用于研究或销售^[16]。RCT通过对治疗结果做出强烈的因果推论,以获得有效的监管批准证据^[17]。2016年,美国国会发布《21世纪治疗法》,提议将

表 1 真实世界研究的主要类型

研究类型	特点	优点	不足	应用场景举例
前瞻性队列研究	根据研究对象暴露状态决定分组,前瞻性观察一定时间后得到感兴趣结果	单个研究可得到多个结果,清楚表明暴露于结果的先后顺序,促进罕见暴露研究,确定发病率的最好方法	成本高昂而耗时,不适合罕见疾病及长潜伏期疾病的研究	收集全国吸烟与不吸烟的糖尿病患者,跟踪数年后,确定他们是否以及何时发生糖尿病足
回顾性队列研究	根据过去某一段时间研究对象的暴露状况对其进行分组,根据已有的数据追溯感兴趣结果	相较于前瞻性队列研究更加省时省力	存在选择偏倚,数据缺失	观察伤口中心在过去 10 年间使用超声清创术与外科器械清创处理下肢慢性伤口后,伤口愈合率及医疗花费的差异
病例对照研究	根据感兴趣的结果选择研究对象,回顾每个研究对象的情况	成本低而高效,适用于罕见疾病及长潜伏期疾病研究,生成假设	存在选择偏倚、回忆偏倚,难以做出因果关系推断	收集下肢静脉溃疡患者住院病历,分为截肢组与非截肢组,分析确定截肢相关危险因素
横断面研究	仅在某一个时间点或很短时间进行的研究,不考虑感兴趣的结果	快速且便宜,确定患病率的最好方法,可研究多个结局	不能有效地研究罕见病症,不能区分因果关系	调查 2019 年全国慢性伤口的患病率
病例报告	报告单个患者接受某种诊疗措施产生的某种结果	识别新疾病或新症状,检测新药的不良反应或潜在用途,产生假设	不能做因果推断,不具有可推广性,严重的发表偏倚	手部烧伤瘢痕引起恶性黑色素瘤的病例报告
病例系列研究	一段时间内对多个病例报告的集合描述分析	优点同病例报告	不足同病例报告	回顾性分析 A 型肉毒毒素治疗 3 例慢性伤口病例,评估 20 周伤口愈合率及伤口愈合时间
实用性 RCT	在日常卫生保健环境中纳入研究对象,随机分组后测量干预效果	可同时比较多种干预措施的优缺点,允许研究对象的异质性,增加了实验结果的外推性,相对较低的研究成本;可用于罕见疾病的研究	不能评价某项干预措施对各组患者的效果	纳入真实世界伤口门诊的糖尿病溃疡患者,不排除重症或合并症患者,使用新型敷料或常规换药处理,12 周后确定伤口愈合率差异
基于注册登记研究的 RCT	根据注册登记处的患者信息,纳入研究对象,随机分组后测量干预效果	优点同实用性 RCT	不足同实用性 RCT	借助美国慢性伤口登记处,筛选慢性下肢溃疡患者,利用在线工具将其随机分为负压伤口疗法组和标准治疗组,分析一段时间后 2 组患者治疗满意度及伤口愈合率的差别
非随机同期对照试验	医师根据病情或有关因素人为纳入试验组或对照组,并进行同期对照试验	可行性好,患者依从性佳,不存在伦理道德问题	实验组与对照组一定程度上缺乏可比性,难以应用盲法,存在选择偏倚与测量偏倚	根据重症下肢溃疡患者病情和意愿选择膝上截肢或膝下截肢,随访 5 年内病死率差异

注:RCT为随机对照试验

RWE用于药品审批,这引起了各界的关注。在慢性伤口管理中,一方面,RWS可以为不需要上市前审查的产品,如脱水人羊膜/绒毛膜、冷冻保存尸体皮肤等同种异体移植提供疗效证明;另一方面,RWS还能够用来验证已有的药物或设备的批准证据。

3.3 卫生技术评估(health technology assessment, HTA)

HTA机构需要对医疗卫生技术的性质和影响做出系统性评估,进而管理医疗产品报销事宜。在不可持续的健康成本环境中,需要成本效益证据为HTA提供决策信息。RCT主要用于药物与医疗器械监管,不能为报销决策提供充分的

证据^[18],而来源于现实环境的RWD能够作为对RCT的有力补充。如Brain等^[19]利用回顾性和前瞻性数据,评估了澳大利亚专科伤口护理和非专科伤口护理(由全科医师提供)的成本效益,结果表明,在专科伤口护理中,每例患者每年的医疗总费用比非专科伤口护理低3 947美元,这提示实施基于团队的专科伤口护理模式是一项很好的举措。

4 目前慢性伤口领域RWS存在的问题

4.1 诊断标准

有研究者直观描述了伤口诊断标准化的问题,他们审查

了英国 1 000 例伤口患者,结果显示其中 12% 的伤口没有被明确诊断,约 30% 的伤口缺乏鉴别诊断,>57% 的腿部溃疡没有详细表征(即静脉性、动脉性或混合性)^[20-22]。此外,目前国际通用的疾病诊断编码——第 10 修订版的疾病临床修正国际分类,无法识别许多特定的慢性伤口类型,这在某种程度上是一个对疾病精确诊断的潜在严重限制。例如,缺乏“动脉性溃疡”的特异性代码,而动脉粥样硬化继发的慢性溃疡才被识别为“动脉性溃疡”。

4.2 研究终点

目前慢性伤口的 RWS 存在伤口结果终点定义不清的问题,有研究者审查了 2010—2018 年间 9 项以“伤口完全闭合”作为研究终点的 RWS,结果显示有 6 项研究未对伤口闭合给予定义,9 项研究均未使用完整的美国 FDA 定义(共确认 2 次伤口 100% 再上皮化,无可见渗出物,每次间隔 2 周),这是目前美国 FDA 在伤口护理领域唯一批准的临床试验主要终点^[23]。此外,虽然对监管机构而言伤口闭合是伤口愈合研究的可行终点,但在临床实践中仅仅以“伤口完全闭合”作为评判标准是片面的,甚至是错误的,还有许多其他终点需要考虑,如渗出物的量减少、伤口感染减轻乃至消失,还有以患者为中心的终点,如疼痛的减轻或是活动度的改善等。值得庆幸的是,伤口护理研究人员正积极与美国 FDA 合作,批准新的更加合适的伤口护理临床结果和患者报告标准^[23]。

4.3 数据的来源与可访问性

RWD 的来源有多种,包括医疗数据库(如《WoundExpert》)、索赔数据库(如《Sentinel Initiative》)、患者驱动数据网络(如 the National Patient-Centered Clinical Research Network)以及患者登记处等。以患者登记处为例,于 2005 年成立的美国伤口登记处汇总了美国 34 个州和波多黎各自治邦的 130 多个伤口中心的数据库,使用专门伤口护理的 EHR 与医院的 EHR 对接,提供有关慢性伤口患者治疗结果和成本效益的数据,以便回答伤口护理有效性的问题,但是并不是每个国家和地区都有这类专门的慢性伤口登记处。

收集各种来源的数据集,不仅可以全面地了解患者的病史,还可以研究不同临床环境中的治疗措施与疾病之间的关联。但是实现数据共享是一个巨大的挑战,以电子医疗记录(EMR)为例,要获得患者完整的数据资料(历次就诊记录与住院记录等),就必须打通各个卫生信息系统。此外,得到的原始数据不能直接用于研究,其中一点是要求统一的临床代码,引入错误代码导致的选择偏差在随后的数据分析中会造成重大影响^[24]。

4.4 数据隐私问题

好的医疗实践、研究监管、道德框架,应当既能保护患者和研究者的权力和利益,同时保持足够的灵活性以适应 RWS 这样的新的研究方法^[25]。医疗保健系统遵循这样的道德伦理标准进行高质量的 RWS,有助于改善医疗保健目标。英国于 2013 年宣布的“care.data”计划希望将地方的全科医师数据提取到中央数据库,但由于对患者数据的保密问题迟

迟不能解决而“流产”^[25]。而数据保密问题得到了北欧一些国家的高度重视,有的国家成立了负责个人数据保护的专门机构,比如芬兰的数据保护监察委员办公室、冰岛的数据保护局。

5 小结与展望

在我国,甲状腺癌、泌尿肿瘤等领域的 RWS 已被陆续报道^[26-27],但慢性伤口领域的 RWS 尚鲜见报道。需要指出的是,长久以来慢性伤口的研究以 RCT 为主导。然而,一方面,RCT 的纳入群体很难代表实际慢性伤口患者。Carter 等^[28]审查了高级伤口护理产品治疗慢性溃疡的 17 个 RCT,总共涉及 3 201 例慢性伤口患者,结果显示,29.8%~99.6% 的患者未能通过 RCT 的初步筛选,而 10%~30% 通过了初步筛选的患者未能通过后续的仔细审查,从而提出了 RCT 对伤口护理人群是否具有适用性的严重问题。另一方面,慢性伤口领域的 RCT 不能代表实际临床操作。研究表明,湿气透过率常被用来评估敷料提供潮湿环境的能力,与伤口愈合率有良好相关性^[29]。在实际临床环境中,医护人员常常将具有不同湿气透过率的敷料组合使用,在这种情况下,通常关注特定产品/技术的 RCT 很难涵盖所有可能的操作。所以推进 RWS 在慢性伤口领域的发展,进而对 RWS 做出补充是非常有必要的。

推进慢性伤口领域的 RWS 需要各方各司其职,相互配合。(1)政府机构:需要出台政策和指导文件,加强监管,重视数据孤岛、数据隐私、道德伦理等问题。值得一提的是,近年来我国已经开始将 RWS 应用到药物与医疗器械的评价和监管中,2020 年首个使用境内 RWD 的医疗产品青光眼引流管已获批上市^[30]。(2)学术组织:宣传和呼吁 RWS 在慢性伤口研究领域的规范应用,并制订相关研究标准。真实世界数据与研究联盟(China REAL)已经发布了 RWS 的实施规范^[31-32],慢性伤口的专业学术组织可以与之合作,为本领域的 RWS 开辟道路。(3)各级医院:统一慢性伤口诊疗的专业术语,并向学习型医疗保健系统(learning health systems, LHS)发展,LHS 能将数据信息的生成过程嵌入日常医疗实践,从而推动证据生成成为患者诊疗过程的自然产物^[33]。有学者描述了由伤口护理中心联盟实施的基于网络的 LHS^[34],可通过伤口护理专用的 EMR 收集 RWD 产生 RWE,我国的伤口中心可以借鉴并形成适合自己的 LHS 模式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence—what is it and what can it tell us? [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23):2293-2297. DOI:10.1056/NEJMs1609216.
- [2] Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2317-2327. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31429-0.
- [3] Eichler HG, Bloechl-Daum B, Broich K, et al. Data rich,

- information poor: can we use electronic health records to create a learning healthcare system for pharmaceuticals? [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(4):912-922. DOI:10.1002/cpt.1226.
- [4] Mielke D, Rohde V. Randomized controlled trials—a critical re-appraisal[J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(4): 2085-2089. DOI: 10.1007/s10143-020-01401-4.
- [5] Evans K. Real world evidence: can we really expect it to have much influence? [J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2019, 6(2): 43-45. DOI:10.1007/s40801-019-0155-3.
- [6] Blonde L, Khunti K, Harris SB, et al. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician[J]. *Adv Ther*, 2018; 35(11): 1763-1774. DOI: 10.1007/s12325-018-0805-y.
- [7] Nazha B, Yang JC, Owonikoko TK. Benefits and limitations of real-world evidence: lessons from EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(8): 965-977. DOI: 10.2217/fon-2020-0951.
- [8] Sen CK, Gordillo GM, Roy S, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy[J]. *Wound Repair Regen*, 2009, 17(6): 763-771. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x.
- [9] Horn SD, Fife CE, Smout RJ, et al. Development of a wound healing index for patients with chronic wounds[J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(6):823-832. DOI:10.1111/wrr.12107.
- [10] Darling JD, McCallum JC, Soden PA, et al. Predictive ability of the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system after first-time lower extremity revascularizations[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(3):695-704. DOI:10.1016/j.jvs.2016.09.055.
- [11] Rasovic KM, Wukich DK, Naiman DQ, et al. Effectiveness of viable cryopreserved placental membranes for management of diabetic foot ulcers in a real world setting[J]. *Wound Repair Regen*, 2018, 26(2):213-220. DOI:10.1111/wrr.12635.
- [12] Lavery LA, Fulmer J, Shebetka KA, et al. The efficacy and safety of Grafix® for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: results of a multi-centre, controlled, randomised, blinded, clinical trial [J]. *Int Wound J*, 2014, 11(5):554-560. DOI:10.1111/iwj.12329.
- [13] Shoham Y, Krieger Y, Tamir E, et al. Bromelain-based enzymatic debridement of chronic wounds: a preliminary report[J]. *Int Wound J*, 2018, 15(5):769-775. DOI:10.1111/iwj.12925.
- [14] Gray TA, Rhodes S, Atkinson RA, et al. Opportunities for better value wound care: a multiservice, cross-sectional survey of complex wounds and their care in a UK community population[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(3): e019440. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019440.
- [15] Ydenius V, Larsen R, Steinvall I, et al. Impact of hospital type on risk-adjusted, traffic-related 30-day mortality: a population-based registry study[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkaa051 [2021-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732745/>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa051.
- [16] Hamburg MA. Advancing regulatory science[J]. *Science*, 2011, 331(6020):987. DOI:10.1126/science.1204432.
- [17] Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness[J]. *JAMA*, 2018, 320(9):867-868. DOI:10.1001/jama.2018.10136.
- [18] Lu CY. Uncertainties in real-world decisions on medical technologies[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(8): 936-940. DOI: 10.1111/ijcp.12434.
- [19] Brain D, Tulleners R, Lee X, et al. Cost-effectiveness analysis of an innovative model of care for chronic wounds patients[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3):e0212366. DOI:10.1371/journal.pone.0212366.
- [20] Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, et al. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(12): e009283. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009283.
- [21] Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T, et al. Health economic burden that different wound types impose on the UK's National Health Service[J]. *Int Wound J*, 2017, 14(2): 322-330. DOI: 10.1111/iwj.12603.
- [22] Gould L, Li WW. Defining complete wound closure: closing the gap in clinical trials and practice[J]. *Wound Repair Regen*, 2019, 27(3):201-224. DOI:10.1111/wrr.12707.
- [23] Gilligan AM. Health economics and outcomes research of wound care: overview of methodology[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2018, 7(11):380-386. DOI:10.1089/wound.2018.0817.
- [24] Williams R, Kontopantelis E, Buchan I, et al. Clinical code set engineering for reusing EHR data for research: a review[J]. *J Biomed Inform*, 2017, 70:1-13. DOI:10.1016/j.jbi.2017.04.010.
- [25] McDonald L, Lambrelli D, Wasiak R, et al. Real-world data in the United Kingdom: opportunities and challenges[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1):97. DOI:10.1186/s12916-016-0647-x.
- [26] 王弘恺, 朱耀, 米尔夏提·阿不都热西提, 等. 泌尿肿瘤基因突变检测结果单中心真实世界研究[J]. *中华外科杂志*, 2019, 57(6):457-459. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.06.012.
- [27] 孙梦媛, 赵慧, 王玉兰, 等. 甲状腺乳头状癌术后复发相关因素的真实世界研究[J]. *临床医学进展*, 2021, 11(1): 357-365. DOI:10.12677/ACM.2021.111051.
- [28] Carter MJ, Fife CE, Walker D, et al. Estimating the applicability of wound care randomized controlled trials to general wound-care populations by estimating the percentage of individuals excluded from a typical wound-care population in such trials[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2009, 22(7):316-324. DOI:10.1097/01.ASW.0000305486.06358.e0.
- [29] van Rijswijk L, Gray M. Evidence, research, and clinical practice: a patient-centered framework for progress in wound care[J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2012, 39(1):35-44. DOI:10.1097/WON.0b013e3182383f31.
- [30] 任燕, 梁远波, 刘密密, 等. 构建博鳌乐城创新药械真实世界数据研究体系: 基于我国首个使用境内真实世界数据获批上市的医疗器械研究的探讨[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(10): 1117-1123. DOI:10.7507/1672-2531.202007133.
- [31] 孙鑫, 谭婧, 王雯, 等. 建立真实世界数据与研究技术规范, 促进中国真实世界证据的生产与使用[J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(7):755-762.
- [32] 李雪迎, 沙若琪, 姚晨, 等. 面向真实世界数据的临床研究数据治理模式选择[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(10):1150-1156. DOI:10.7507/1672-2531.202003122.
- [33] Olsen LA, Aisner D, Michael McGinnis J. The learning healthcare system[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2007.
- [34] Serena TE, Fife CE, Eckert KA, et al. A new approach to clinical research: integrating clinical care, quality reporting, and research using a wound care network-based learning healthcare system[J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(3): 354-365. DOI: 10.1111/wrr.12538.

(收稿日期: 2021-01-21)