

· 临床研究方法学 ·

构建中西医结合诊疗环境下中医药
临床疗效评价一体化方法体系李玲^{1, 2, 3} 刘艳梅^{1, 2, 3} 谭婧^{1, 2, 3} 王雯^{1, 2, 3} 姚明宏^{1, 2, 3} 任燕^{1, 2, 3}
黄伟⁴ 夏庆⁴ 张英⁵ 梁晓⁶ 梁繁荣⁷ 商洪才⁸ 孙鑫^{1, 2, 3}

摘要 临床疗效是中医药生存和发展的根本。循证医学的产生为中医药临床疗效研究证据的生产提供了新思路和新方法。但由于中医药学的理论基础与现代医学存在明显差异,在中西医结合诊疗环境下开展中医药干预临床疗效评价面临重大挑战。本文旨在探讨探索构建以问题为导向的中医药临床研究一体化方法策略;并结合中医药理论和特征,探索构建中医药临床疗效评价的“4R”体系(eRCT-pRCT-REGOS-RCDOS),形成系统化的科学问题解决路径,开展创新临床研究,促进中医药传承与创新,推动中医药临床疗效评价的发展。

关键词 中西医结合;中医药;临床疗效评价;一体化方法

Developing an Integrated Methodology Framework for Assessing Clinical Effects of Chinese Medicine in the Diagnosis and Treatment Setting of Integrative MedicineLI Ling^{1, 2, 3}, LIU Yanmei^{1, 2, 3}, TAN Jing^{1, 2, 3}, WANG Wen^{1, 2, 3}, YAO Ming-hong^{1, 2, 3}, REN Yan^{1, 2, 3}, HUANG Wei⁴, XIA Qing⁴, ZHANG Ying⁵, LIANG Xiao⁶, LIANG Fan-rong⁷, SHANG Hong-cai⁸, and SUN Xin^{1, 2, 3}

1 Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu (610041); 2 NMPA Key Laboratory for Real World Data Research and Evaluation in Hainan, Chengdu (610041); 3 Sichuan Center of Technology Innovation for Real World Data, Chengdu (610041); 4 Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu (610041); 5 Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 6 Department of Encephalopathy, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 7 Acupuncture and Tuina School, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610075); 8 Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education, Beijing Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700)

ABSTRACT Clinical effects are fundamental to the survival and development of Chinese medicine (CM). The emergence of evidence-based medicine brings new ideas and methods to the production of evidence on CM clinical effects. However, due to clear difference in theoretical basis and underlying philosophies between CM and modern medicine, significant challenges exist in assessing the clinical effects of CM interventions in the diagnosis and treatment setting of integrative medicine. This paper explored the development of problem-oriented, integrated clinical research methodology strategies for CM in the context of integrative medicine. Combined with

基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2017YFC1700400, No.2017YFC1700406);国家自然科学基金重大项目(No. 81590955);四川省青年科技创新研究团队(No. 2020JDTD0015);国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(No. ZYYCXTD-D-202003);中国中医药循证医学中心业务研究室主任专项(No. 2020YJSZX-3);四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程项目(No. ZYYC08003)

作者单位:1.四川大学华西医院中国循证医学中心(成都 610041);2.国家药品监督管理局海南真实世界数据研究与评价重点实验室(成都 610041);3.四川省真实世界数据技术创新中心(成都 610041);4.四川大学华西医院中西医结合科(成都 610041);5.中国中医科学院广安门医院肿瘤科(北京 100053);6.中国中医科学院西苑医院脑病科(北京 100091);7.成都中医药大学针灸推拿学院(成都 610075);8.北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部和北京市重点实验室(北京 100700)

通讯作者:孙鑫, Tel: 028-85164187, E-mail: sunxin@wchscu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20220923.024

theories and features of CM, we proposed and established a problem-oriented, integrated "4R" (eRCT-pRCT-REGOS-RCODS) framework for assessing clinical effects of CM, a systematic way to address scientific questions related to integrated medicine. In addition, we conducted innovative clinical research to promote the inheritance and innovation of CM, and facilitate the development of clinical effects assessment of CM.

KEYWORDS integrative medicine; Chinese medicine; clinical effects assessment; integrated methodology

中医药是中华文明的瑰宝,为中华民族的繁衍生息作出了巨大贡献。党中央、国务院高度重视中医药工作,先后出台系列支持中医药高质量发展的政策文件^[1, 2],中医药振兴已成为国家战略。中西医并重是我国医疗卫生工作的基本方针和显著优势。在抗击新冠肺炎的攻坚战中,中西医优势互补、相互协作,显示了中西医结合产生的协同作用,发挥了中医药的独特优势和作用,受到国际社会广泛关注和积极评价^[3]。

临床疗效是中医药生存和发展的根本。在中西医结合诊疗环境下,中医药临床研究将中医学的整体观念和辨证论治的特点与现代医学对疾病本质的认识结合,同时有效利用现代科学方法和技术优势,确证中医药的临床疗效^[4, 5]。因此,建立符合中医药自身特点的临床疗效评价方法,是中医药创新发展的重要路径,也是促进中医药现代化的关键措施^[6]。但由于中医药学在理论基础和逻辑思维方面与现代医学存在明显差异,导致基于现代医学理论的循证医学方法在中西医结合临床诊疗环境下面临重大挑战。本文旨在探讨在中西医结合诊疗环境下,构建符合中医药特色的临床研究方法学体系,为中医药临床证据的生产与转化提供支持。

1 中西医结合诊疗环境下中医药临床疗效评价面临的挑战

中西医结合是中医辨证与现代医学辨病的融合,但由于中医和现代医学在理论基础和思维方式上的差异,中西医结合诊疗环境下的中医药临床研究仍然面临三个重要挑战。

第一,传统临床试验通常设置固化的干预方案,极少允许动态调整,与中医药“辨证论治、随症加减”的实际诊疗模式相违背,无法完全体现其在实际临床环境下的疗效优势^[6, 7]。在评价临床疗效的经典循证医学体系中,以解释性随机对照试验(explanatory randomized controlled trial, eRCT)为关键基础,结合其他研究设计类型(如队列研究等)形成了证据分级体系(如新五级证据分级^[8])。中西医结合临床研究通常包括“病”“证”及“病证结合”三种模式,以“病证结合”最为常见^[5]。在后两种研究模式中,

随着疾病进展,中医证候要素的动态变化将带来处方的改变,可在上次处方基础上加减变化,也可完全变换处方。虽然 eRCT 是临床疗效评价的金标准,但由于其设计固化,通常难以充分体现中医药的个体化诊疗特色。此外,由于现有中医证候诊断通常难以客观、定量判定,且中医证候在疾病诊疗过程中是动态变化的,这也为采用 eRCT 评价中医药的疗效和安全性带来了挑战^[9]。

第二,在中西医结合诊疗环境下,中医药干预(如针灸、中药汤剂)的疗效受多种因素影响(如针刺操作的规范性、对照选择和操作、合并用药),其本身研究情形复杂且评价难度较大,急需创新性且符合中医药特色的方法来评价其疗效^[7, 10]。现有中医药临床疗效评价多采用 eRCT,其研究设计的适用性和研究质量还有待进一步提高,且疗效评估证据的可靠性和科学性还需进一步加强^[11]。例如,针刺操作细节的标准化、辨证的标准化、符合中医药特色的临床疗效评价指标体系等还需要进一步完善;满足中医药特色的相关设计和统计方法需要进一步创新和规范化;中医药科学内核的概念表达还不够清晰,中医药现代疗效评价语言体系有待进一步完善^[9]。

第三,在中西医结合诊疗环境下,中西药并用的复杂性、研究数据累积不足、质量不高也成为限制中医药疗效评价的重要因素^[12, 13]。首先,基于医院电子病历、患者注册登记等的真实世界数据可较好的体现中医药临床诊疗的特点,但由于不同医院的中医临床术语定义和记录不统一、不同医院互联互通信息化程度低、难以获得跨院/院外随访数据,现有中医药专科/专病研究数据累积不足、质量不高,这为科学评价中西医结合诊疗环境下的中医药疗效评价带来了挑战。其次,中西药并用复杂环境下的中医药疗效归因困难,例如,在中西药并用的情况下如何分解和评价中药自身的作用和优势(如优势人群和介入时机),复杂疾病和多药并用环境下如何评价中药的安全性,这些迫切需要引入新的研究设计和统计分析方法。

2 中西医结合诊疗环境下中医药临床疗效评价方法的策略思考

由于中医药体系极其复杂,中医诊疗模式的多样

化、中医证候的动态变化、中医药疗效评价指标体系与现代医学的差异，要构建一套完善的中医药循证医学证据体系是极其复杂的任务。针对不同中医药治疗方式（如针灸、中成药）很难建立一套通用的研究方法和证据体系。因此，构建中西医结合诊疗环境下的中医药临床疗效评价研究体系，应结合不同中医药体系本身的差异，构建差异化的研究策略，并分阶段、分层次实施。例如，在研究理论、方法体系构建方面，可考虑针对可标化性较强（即相对容易标准化操作）的中医药干预体系（如针灸、中成药），在现有理论方法体系上进行优化和探索创新，形成新的理论体系。又如，针对中医药辨证论治诊疗模式，在病证结合研究模式下，需要通过现有研究设计模式与统计分析方法进行创新，从而评价中医药治疗方法对现代疾病和中医证候的疗效。再如，针对中医药临床研究因素不易标化的问题（如证候），在开展具体临床研究时，可采用渐进式的标化策略（考虑先对完全可标化和基本可标化的可变因素进行标化，然后再考虑对部分可标化的因素进行标化）。

同时，还需要基于中医药本身特色，构建以研究问题为导向，考虑不同研究阶段，融合多种方法的临床研究方法体系（图 1）。首先，针对不同的中医药干预类型，应选择不同的疗效评价方法。例如，对于部分基于辨病使用的中成药，因在临床实践中的使用与西药类似，对其治疗效能/效力的评价通常更接近西医评价模式。对于中药汤剂、针刺等，通常需根据患者个体差异在固定处方和选穴基础上进行加减，可能需要更复杂的方法。其次，针对不同的研究问题，应考虑选择不同的疗效评价方法。例如，若目的是确证中医药干预的临床疗效，应根据干预本身的特点首选 eRCT 或 pRCT；若目的是评价中医药干预的长期有效性和安全性，或评价其在不同人群中使用时是否存在疗效差异，可考虑基于患者登记或常规收集数据的观察性研究。此外，对于不同研究阶段的中医药干预疗效评价，通常需要考虑不同疗效评价方法。例如，从中药研发的全生命周期来看，eRCT 在研究早期阶段效能/效力评价时使用的较多；在确证效能或上市后，再采用实效性随机对照试验（pragmatic randomized controlled trial, pRCT）评价其在更广泛的人群中的实际治疗效果；随着在实际诊疗环境中使用和数据累积，可考虑开展基于患者登记或常规收集数据的观察性研究评价其长期有效性/疗效异质性和安全性。

3 探索构建中西医结合诊疗环境下的中医药临

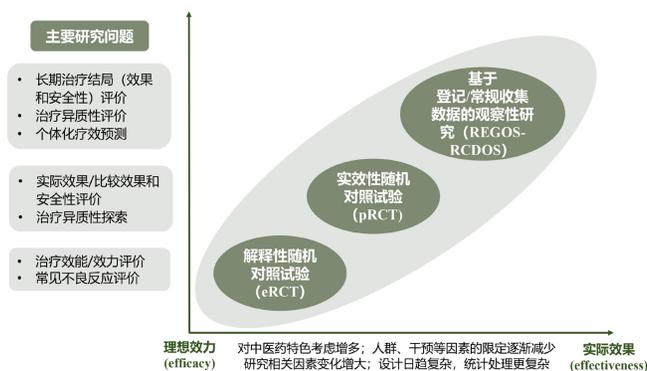


图 1 构建以问题为导向的中医药临床研究一体化融合方法学体系

床疗效评价一体化方法体系

在中西医结合临床诊疗环境下，即便针对标化性较强的中医药干预（如针灸、中成药），由于中医药与现代医学的本质差异（如辨证论治）以及在评价模式上的差异（如对证和对病的评价）等，其临床研究方法体系仍然存在诸多特殊性。如何在经典循证医学方法体系上，结合中医药理论体系和自身特色，构建中西医结合诊疗环境下的中医药临床研究方法体系，已成为广受关注的问题。

3.1 构建以问题为导向的中医药临床研究一体化方法体系，形成系统化的科学问题解决路径

中医药临床研究的核心问题是如何针对复杂体系环境，形成有中医药特色并能系统回答中医药是否有效的研究证据。显然，单靠一种方法（如传统临床试验）无法形成完整的中医药临床研究方法体系。要真正实现中医药循证医学证据向决策的有效转化，关键是要构建符合中西医结合特点的临床研究证据融合方法体系，针对不同研究问题、不同研究阶段、融合中医药特色的一体化方法学框架，从而系统性地回答相关科学问题（图 2）。

其中，传统临床试验通常是在研究早期阶段使用，用于评估针灸、中成药等干预措施的治疗效能或

试验性设计		观察性设计	
随机对照试验和非随机试验		队列/病例-对照/横断面/病例系列 其他衍生设计	
传统试验 数据收集	以常规收集健康医疗数据为基础 +/- 主动收集数据		
传统研究形式	融合信息、计算机、人工智能等数据技术		
解释性随机对照试验 (eRCT)	实效性随机对照试验 (pRCT)	基于登记数据的观察性研究 (REGOS)	基于常规收集数据的观察性研究 (RCDOS)
传统临床试验	真实世界数据研究		

注：eRCT: explanatory randomized controlled trial; pRCT: pragmatic randomized controlled trial; REGOS: observational studies using patient registry data; RCDOS: observational studies using routinely collected data; 下同

图 2 中西医结合背景下的临床疗效评价一体化方法体系

效力, 多为 eRCT。该类研究设计严格, 偏倚风险相对较低, 但由于在人群选择、干预设定等方面具有相对严格的控制, 对辨证施治等中医药特色的反映可能相对较少, 更多适用于采用针对“病”的临床研究模式开展的研究, 强调评价中医药干预对现代医学疾病的治疗效能和安全性。

实效性试验通常是在研究早期或中期使用, 用于评估干预措施在真实或接近真实医疗环境下的治疗效果, 多为 pRCT。由于 pRCT 在人群选择、干预设定等方面, 融合了更多中医药治疗的因素(如辨证论治动态干预), 干预可变因素增加, 可能需要使用更复杂的数据处理方法^[14, 15]。此外, 由于 pRCT 结合了传统试验的部分优势(如传统随机或基于偏好的随机), 同时考虑了中医药特色设计, 在较好控制偏倚风险基础上, 可更好的融合中医药特色, 是中西医结合理论支持下的中医药干预疗效评价较为理想的研究设计类型, 更多适用于基于“病证结合”或“证”的临床研究模式开展的研究, 强调评价中医药干预对现代医学疾病和证型的实际效果和安全性。例如, 在实效性试验中可对治疗干预根据证型变化进行一定调整, 满足辨证论治的特点。由于样本量相对较大, pRCT 为真实世界环境下的有效性和比较有效性评估、复杂干预的疗效分解、证型驱动的治疗异质性探索提供了有效方法。需要注意的是, 解释性和实效性试验代表的是一个连续体的两端, 通常一个临床试验可能同时含有解释性和实效性要素^[14], 如某项临床试验在患者纳入标准方面比较宽泛(更偏实效性), 但采用的是干预方案严格固化而非个体化的干预方式(更偏解释性)。PRECIS-2 工具可帮助研究人员设计和判断某项试验是偏解释性还是实效性^[16]。

基于登记数据的观察性研究(observational studies using registry data, REGOS)和基于常规收集数据的观察性研究(observational studies using routinely collected data, RCDOS)通常是在研究中期或晚期使用。随着中医药干预在临床实践中的应用增多, 研究者可建立专科或专病登记数据库, 或当常规收集的医疗数据(如医院电子病历数据)累积到一定数量, 可基于观察性设计和大数据环境下的数据治理和复杂分析, 对中西医结合诊疗环境下的治疗模式、长期治疗结局(效果和安全性评价, 尤其是罕见性不良反应)进行评价, 为证型驱动的治疗异质性评价提供了重要的设计框架。同时, 也对复杂干预的治疗效应分解和个体化治疗与效应预测提供了关键数据和证据支撑。但由于受真实世界数据自身的不足以及

观察性研究在归因方面的局限, 对治疗效果的评价可能存在较高风险。随着信息化、大数据处理技术的日益成熟, RCDOS 在针灸和中成药中使用越来越多。但是由于医疗体系的差异、数据本身的局限, 该类研究仍存在不少局限。REGOS 在数据获取和收集方面由于可根据研究目的预先设计, 更准确、全面和详细地获取研究所需的数据, 可作为重要补充弥补 RCDOS 的不足。

总体而言, 在 eRCT 基础上, 融合 pRCT、REGOS、RCDOS, 形成中西医结合临床研究一体化“4R”体系(eRCT-pRCT-REGOS-RCDOS), 可为系统解决中西医结合诊疗环境下的中医药临床疗效评价问题提供关键支持。例如, 针对中成药而言, 这些方法可系统解决:(1)中成药在理想环境下的治疗效能或效力以及常见不良反应评价;(2)中成药在实际临床诊疗过程中的实际使用情况和效果, 包括治疗依从性、治疗模式, 不同证型、不同剂量、不同疾病阶段下的疗效评价, 中西药相互作用, 不同药物之间的比较效果, 不同人群(亚组)的疗效差异比较;(3)中成药的安全性评价, 包括广泛的实际使用人群中的长期安全性、罕见不良反应及不可预期的药物安全性问题等;(4)发现和开发新的适应症;(5)解决中成药评价中的特殊问题, 如用药人群覆盖广泛, 常涉及儿童、孕妇、高龄老人等特殊人群。

3.2 基于融合方法体系, 结合中医药理论和特色, 解决一体化体系中的共性问题

在形成一体化中医药临床疗效评价方法体系的基础上, 另外一个关键问题是考虑如何将研究设计、数据收集与分析等关键方法进一步与中医药理论和特色形成融合。

尽管部分中医药干预(如针灸、中成药)的可标化程度相对较高, 但中医药的辨证论治理论、病证结合诊疗模式、证型随时间变化等客观复杂因素的存在, 使中医药临床研究仍然面临众多的共性方法学挑战, 如中医药特色的结局指标的选择与测量(如基于中医证候积分的疗效标准制定)^[6, 17]、复杂设计和数据环境下的治疗效应归因^[18, 19]、罕见事件环境下的效应评价^[20]、病证结合模式下的效应评价^[21]、考虑患者偏好的研究设计^[22-24]、海量数据环境下的多次重复测量^[25-28]、复杂干预体系下的疗效分解、证型驱动的疗效异质性评价等。这些共性的方法学问题, 存在于所有的临床研究的方法学设计和分析当中。

此外, 在不同的疾病领域, 这些复杂因素的表现存在较大差异。因此, 需要在一体化临床疗效研究方

法的基础上,进一步构建以疾病(或证型)为基础、更具有针对性的临床研究方法。例如,针对不同危急症的针灸和中成药的临床研究融合方法体系在对以上因素进行考虑时,可能与慢病存在较大差异。

4 基于一体化方法学体系的针灸和中成药临床研究创新

基于以上一体化临床研究方法体系思想和框架,笔者近年与国内中医药领域的研究者共同探索构建了针对针灸和中成药疗效评价的特异化临床研究方法。

4.1 构建基于 eRCT-pRCT-REGOS 的一体化针灸临床研究方法,明确穴位敏化的针灸临床价值

针对传统临床试验设计固化、分析手段单一等方法局限,提出在 eRCT 方法基础上,融合 pRCT 和 REGOS 方法,构建 eRCT-pRCT-REGOS 一体化针灸临床研究方法体系,实现针灸辨证施治思想与创新临床试验方法的融合。同时,围绕穴位敏化理论,在中医脏腑、经络理论的指导下,遴选脏腑病和经络病的相关优势病种作为研究载体,从穴位敏化的辅助诊断、防治效果、穴位敏化的针刺效果预测等三个方面,整体论证穴位敏化在临床辅助诊断和防治中的临床价值(图 3),具体包括:(1)辅助诊断价值:为确证穴位敏化是否可用于辅助疾病诊断,采用横断面设计及多个金标准和参照标准,分析稳定性心绞痛患者穴位敏化程度与疾病严重程度的相关性。(2)临床防治价值:为明确不同针刺不同敏化状态的穴位是否可产生不同疗效,采用 eRCT 设计,设立高敏指压组和低敏指压组,对稳定性心绞痛患者进行预防性治疗,分析指压不同敏化穴位是否具有不同的心绞痛发作预防效应;为确证针刺不同敏化状态的穴位是否可产生不同疗效,采用 eRCT 设计,设立高敏组、低敏组和等待治疗组,对膝骨关节炎患者进行治疗,分析针刺不同敏化穴位是否具有效应差异。为了验证热敏灸的疗

效,采用多中心、考虑患者偏好的两阶段设计、基于社区环境的 pRCT 设计,在患者常规降压药治疗基础上,设立热敏灸治疗和空白对照,评价热敏灸社区自我管理治疗原发性高血压效果。(3)临床效果的预测价值:在明确干预疗效的基础上,进一步基于多中心 eRCT 和 pRCT 的后续队列数据,通过多水平统计分析模型(混合效应模型)探索分析穴位敏化程度与治疗结局的预测价值。

同时,围绕整个体系中的具体问题,建立了特异性的研究方法:在研究过程中建立了完整的敏化测量策略,形成了探寻敏化穴位、给予适宜针灸刺激的标准化操作规范,初步制定了针刺治疗膝骨关节炎临床试验关键技术推荐意见,探索了基于人工智能的个体化疗效预测等方法,可为今后开展此类研究提供方法支持。

4.2 构建基于 pRCT-REGOS-RCDOS 的上市中成药临床疗效评价研究方法

针对中成药临床疗效评价中数据资源不足、现有研究方法未充分解决中成药疗效评价的问题,提出建立融合多源真实世界数据的中西医结合专病数据体系,构建基于 pRCT-REGOS-RCDOS 的中成药临床研究方法体系。同时,遴选中医治疗急危症和重大慢病的优势病种(如脑卒中、肿瘤),建立专病数据库,从中成药疗效和安全性评价、个体化治疗方案、效果预测等多方面评价中成药的临床价值(图 4)。

(1)构建中成药用于危急症的临床研究方法体系:以脑卒中为载体,结合危急症中西医结合治疗的医疗特征和数据产生过程,提出以注册登记数据为基础,并进一步整合常规收集的数据,形成 RCDOS-REGOS 的一体化研究方法体系框架。主要包括:①建立基于患者登记数据的中医脑卒中数据库和基于常规收集数据的西医脑卒中数据库;②在构建的数据库



图 3 基于 eRCT-pRCT-REGOS 的一体化针灸临床研究方法体系

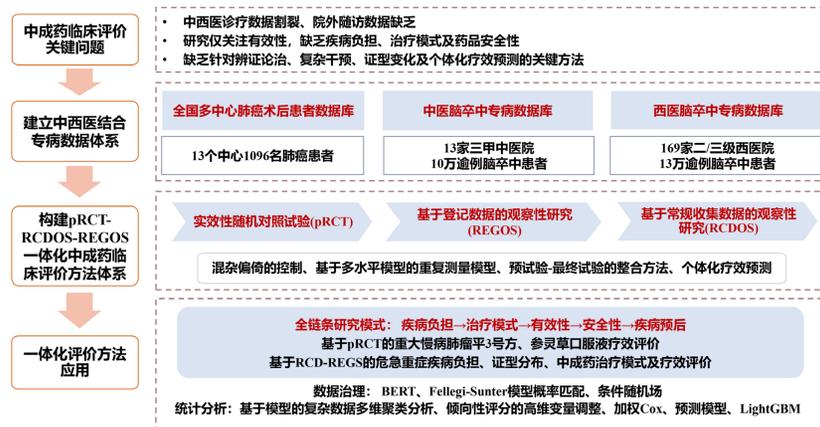


图 4 基于 pRCT-REGOS-RCDOS 的中成药一体化临床研究方法体系^[29]

基础上, 基于横断面和回顾性队列研究设计, 采用基于人工智能的数据治理技术、基于模型的复杂数据多维聚类分析等方法, 探索中西医结合诊疗环境下脑卒中的疾病负担和治疗模式, 分析脑出血和脑梗死急性期患者的中医证候规律及地区分布; ③进一步利用脑卒中专病患者注册登记数据, 采用队列研究方法, 分析醒脑开窍、活血化瘀类等不同中成药的治疗模式、疗效和安全性。

(2) 构建中成药用于重大慢病的临床研究方法体系: 以肿瘤为载体, 提出常规收集数据和主动收集数据相融合的临床研究数据收集模式, 形成 pRCT-REGOS 的一体化研究方法体系框架。主要包括: ①基于多中心 pRCT 设计, 采用多时点多渠道融合的数据收集方式(电子病历记录和主动收集), 评价芪冬补肺汤对肺癌术后围手术期患者临床症状以及生活质量的改善作用; ②基于预试验-最终试验的整合方法, 评价参灵草口服液对非小细胞肺癌患者辅助治疗的生活质量改善作用; ③在明确干预疗效基础上, 进一步针对长期预后价值问题, 基于多中心 pRCT 的队列分析和基于患者登记数据的多中心队列研究, 分析中药用于非小细胞肺癌的长期预后价值以及不同证型对个体化治疗效果的影响。

在以上研究工作中, 围绕整个体系中的具体问题, 形成了以问题为导向的中成药临床疗效评价全链条研究模式; 同时, 形成了可用于确证中药疗效和安全性的预试验-最终试验的整合方法, 可为开展中药临床评价研究提供方法支持。

5 结语

本文针对中西医结合诊疗环境下中医药临床疗效评价面临的挑战, 探索构建了以问题为导向的中医药临床疗效评价研究一体化方法策略。以针灸和中成药为对象, 结合中医药理论和特征, 探索构建了中医药

临床疗效评价的“4R”体系(eRCT-pRCT-REGOS-RCDOS), 形成了一体化的疗效评价科学问题的解决路径。该一体化方法将有助于促进中西医结合诊疗环境下传统临床试验与真实世界数据研究方法的融合, 推动与中医药特色实践模式的进一步融合。

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见 [EB/OL]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5449644.htm, 2019-10/2021-09-10.
- [2] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院办公厅印发关于加快中医药特色发展若干政策措施的通知 [EB/OL]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-02/09/content_5586278.htm, 2021-02/2021-09-10.
- [3] 中华人民共和国国务院新闻办公室. 国际社会积极评价中医药抗疫 [EB/OL]. <http://www.scio.gov.cn/37259/Document/1675839/1675839.htm>, 2020-03/2021-09-10.
- [4] 王阶, 许志仁. 中西医结合概念与范畴的探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(11): 690-692.
- [5] 中国医师协会中西医结合医师协会, 中国中西医结合学会循证医学专业委员会. 中医药与中西医结合临床研究方法指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(8): 901-932.
- [6] 王永炎, 黄璐琦. 立足高远, 建设中国中医药循证医学中心 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(10): 1131-1137.
- [7] 张晓雨, 陈诗琪, 李承羽, 等. 循证中医药学理论与实践 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(1):

- 86–91.
- [8] OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-based Medicine[EB/OL]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>, 2011/2021-09-10.
- [9] Naimi AI, Cole SR, Kennedy EH. An introduction to g methods[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46 (2): 756–762.
- [10] 雷黄伟, 吴清杰, 陈子文, 等. 中医药临床疗效循证评价的现状与对策研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35 (4): 1637–1641.
- [11] 赵晨, 田贵华, 王燕平, 等. 涵盖科学观与人文观的循证医学发展——兼谈循证中医药学科的未来前景 [J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19 (2): 232–237.
- [12] 杜含光, 陈霞波, 李灿东. 大数据时代背景下中医药疗效评价的思考 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31 (7): 2459–2462.
- [13] Zhou X, Xu S, Ren Q, et al. Quality and specific concerns of clinical guidelines for integrated chinese and western medicine: A critical appraisal[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9254503.
- [14] Zuidgeest MGP, Goetz I, Groenwold RHH, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction[J]. *J Clin Epidemiol*, 2017; 88: 7–13.
- [15] 石清阳, 李玲, 李舍予, 等. 实效性随机对照试验中的统计方法 (I): 解决依从性问题 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21 (1): 117–124.
- [16] Loudon K, Treweek S, Sullivan F, et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose[J]. *BMJ*, 2015, 350: h2147.
- [17] 张明妍, 李凯, 蔡慧姿, 等. 临床试验核心指标集研究发展概况及其在中医药领域的关键问题 [J]. *中医杂志*, 2021, 62 (2): 108–113.
- [18] Zigler CM, Dominici F. Uncertainty in propensity score estimation: bayesian methods for variable selection and model averaged causal effects[J]. *J Am Stat Assoc*, 2014, 109 (505): 95–107.
- [19] Koch B, Vock DM, Wolfson J, et al. Variable selection and estimation in causal inference using Bayesian spike and slab priors[J]. *Stat Methods Med Res*, 2020, 29 (9): 2445–2469.
- [20] Greenland S, Mansournia MA, Altman DG. Sparse data bias: a problem hiding in plain sight[J]. *BMJ*, 2016, 352: i1981.
- [21] 王贤良, 毛静远, 侯雅竹. 病证结合、系统分段、多维指标中医临床效应评价方法建立初探 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33 (2): 270–273.
- [22] Angell M. Patients' preferences in randomized clinical trials[J]. *N Engl J Med*, 1984, 310 (21): 1385–1387.
- [23] Rücker G. A two-stage trial design for testing treatment, self-selection and treatment preference effects[J]. *Stat Med*, 1989, 8 (4): 477–485.
- [24] Cameron B, Peduzzi P, Esserman D. Extensions to the two-stage randomized trial design for testing treatment, self-selection, and treatment preference effects to binary outcomes[J]. *Stat Med*, 2018, 37 (22): 3147–3178.
- [25] Albert PS. Longitudinal data analysis (repeated measures) in clinical trials[J]. *Stat Med*, 1999, 18 (13): 1707–1732.
- [26] Wang L, Zhou J, Qu A. Penalized generalized estimating equations for high-dimensional longitudinal data analysis[J]. *Biometrics*, 2012, 68 (2): 353–360.
- [27] Goetgeluk S, Vansteelandt S. Conditional generalized estimating equations for the analysis of clustered and longitudinal data[J]. *Biometrics*, 2008, 64 (3): 772–780.
- [28] Twisk JW. Longitudinal data analysis. A comparison between generalized estimating equations and random coefficient analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2004, 19 (8): 769–776.
- [29] Sun X, Li L, Liu Y, et al. Assessing clinical effects of traditional Chinese medicine interventions: moving beyond randomized controlled trials[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 (2432): 713071.

(收稿: 2021-12-31 在线: 2022-11-03)

责任编辑: 赵芳芳