



新时代中医药临床疗效评价的问题与策略

张晶晶^{1,2}, 刘岩¹, 商洪才^{1,3*}

1. 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室, 中医内科学北京市重点实验室, 北京 100700;

2. 北京中医药大学第一临床医学院, 北京 100029;

3. 湖南中医药大学中西医结合学院, 长沙 410208

* 联系人, E-mail: shanghongcai@126.com

中医药在防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19, 简称新冠肺炎)中得到了广泛应用. 在缺少特效药和疫苗的情况下, 中医药第一时间介入了疾病防治的各个阶段, 发挥了独特优势^[1]. 自2020年1月始, 国家先后发布8版《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》, 力荐中医药^[2], 并筛选出以清肺排毒汤为代表的“三药三方”, 在临床救治中发挥了重要作用^[3]. 然而, 中医药疗效一直受到外界质疑, 目前仍未能得到世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的推荐^[4], 有专家指出主要原因是缺乏循证研究支持的、科学界公认的高质量证据^[5,6], 也有专家认为现有疗效评价方法与中医辨治特点不符^[7-9]. 新冠肺炎疫情(以下简称疫情)的出现, 暴露了中医药领域临床研究的诸多不足, 本文以此为出发点, 系统梳理疫情期间中医药临床研究与评价中的问题, 探讨新时代应对新发突发疾病中医药临床研究的策略, 促进循证规范与中医辨治的融合, 为中医药临床疗效评价提供新思路.

1 疫情期间中医药临床研究存在的问题

1.1 设计方面存在严重缺陷

疫情期间的中医药临床疗效评价多以干预性试验为主^[10], 由于对新发突发COVID-19存在未知性, 且时间紧、任务重, 试验的设计存在诸多短板和不足^[5,6,11-13], 现总结以下6个方面. (1) 研究目标和人群定位不明确: 对COVID-19发病规律、疾病分型的不了解, 加之研究药物缺乏功能定位及研究基础, 导致一些中医药临床研究在研究目标、人群选择等方面欠缺精准定位. (2) 干预措施定义不清晰: 对试验药物干预的剂量、疗程、评价时间点等不明确, 辨证方案和随访计划不清晰. 疫情初期对COVID-19的了解几乎为空白, 而临床研究中治疗措施众多, 因此适合评估多种治疗措施的母方案平台设计值得借鉴. 2020年, 牛津大学(University of Oxford)牵头的RECOVERY研究^[14], 开始前清晰定义洛匹那韦(Lopinavir)-利托那韦(Ritonavir)、干扰素 β 和小剂量皮质类固醇等多个治疗方案, 且明确定义根据期中分析结果选择终止或添加

商洪才

北京中医药大学东直门医院常务副院长, 中医内科学教育部重点实验室主任, 兼任国际循证中医药研究院副院长、心血管病研究所副所长. 研究方向为中医临床证据评价、效应特点及其机制.



候选疗法的内容, 这种清晰、透明的定义干预措施及灵活增减干预措施的设计方式值得借鉴学习. (3) 结局指标设置欠佳: 结局指标和疾病分期不匹配, 且有些研究指标过多, 临床价值却不大; 不同研究结局指标相差甚远, 后期难以对结果比较或整合. 在疫情暴发初期, 曹彬团队^[15]发表在Lancet的一项研究中, 将基于“6分制量表”的临床改善时间作为主要结局指标, 该指标改良后被广泛用于流感研究并被WHO“研发蓝图”专家组所推荐的“7分制量表”^[16]. 该指标的设置体现了以临床价值为导向的理念, 且遵守国际研究的规范性和科学性, 值得借鉴. 此外, 美国开展的瑞德西韦(Remdesivir)治疗COVID-19的一项研究ACTT-1^[17], 采用适应性设计方法, 在纳入了72名受试者之后, 对主要结局指标进行了修改, 最后试验取得了成功. 在针对一个新发突发疾病开展临床研究时, 使用适应性设计方法探索恰当的评价指标与评价时间点, 可能不失为一种好的选择. (4) 样本量不足: 多数研究样本量设置缺乏依据, 样本量偏小, 研究结果外推性受限. 在RECOVERY研究中^[14], 牛津大学组织了190所医院, 招募45952名受试者, 为多个干预措施的疗效评价提供了充足样本; ACTT-1研究^[17]在进行期中分析以后, 样本量由原来的400例增加到2400例, 充足的样本使得研究结果更有说服力. (5) 对单臂、随机等概念把握不准: 多项研究选择非随机基

至无对照的设计类型,造成研究从设计伊始即存在“天然缺陷”。(6) 方案设计复杂,可操作性较差:隔离病房及隔离服的使用,导致研究者在中医望、闻、问、切四诊信息采集以及患者健康状态评估等方面面临巨大挑战,临床方案的可操作性差。

1.2 重复研究导致有限资源无序竞争

从国际和国内临床试验注册平台可见,COVID-19临床试验呈现扎堆注册现象^[10],在应对新发突发疾病的临床研究布局方面,缺乏统一组织、管理及各项目间协调。同一家医院实施多项研究项目,均招募COVID-19确诊患者,存在患者重复入组及竞争临床资源的情况。患者分散在不同的课题,造成有限资源浪费,甚至可能影响患者的治疗。中医药研究需要辨证论治,研究对象的招募可能需限定患者某类证型,这也导致目标病例更加稀缺。且随着国内疫情的快速控制,确诊病例逐渐减少,导致试验入组缓慢,最终得到完整结果的研究并不多。RECOVERY研究能够成为迄今规模最大的COVID-19疗效评价的临床试验之一,关键因素在于该研究由英国政府牵头,牛津大学组织,全国超过190余家医院参与,有较完善的试验组织和框架。

1.3 临床研究专业人才储备不足

循证医学构建的以证据为基础的医学实践模式已经成为支持现代医学临床决策的主要方法。疫情中的中医药行业领军者需加强循证研究方法的知识储备,作为临床研究必备的方法学人员中也需有既懂中医辨治特点,又有临床研究实战经验的专业人才,此二者均有话语权,一定程度上影响着中医药临床研究的正确走向。同时,一线中医临床研究者缺少系统的临床试验方法学培训,在项目实施中对随机分配、设盲、病例报告表填写等操作不熟练;并且在针对新发突发疾病的临床研究中医生如何科学规范地获取患者知情同意方面缺乏经验;此外,数据管理和质控方面也缺少足够的独立第三方专业人员参与。

1.4 信息共享环境未能建立

疫情期间各研究单位之间缺乏沟通和协调,信息未能及时共享,无法实施统一的数据采集规范,通常是各个研究单位管理、控制自己的数据,形成数据孤岛,导致各研究之间的数据难以共享整合,研究效率低下;“数据为王、山头林立”的现状未能为研究设计提供有力支撑^[18],从而错失中医药临床研究大数据交汇整合的良机。此外,临床试验的不透明化,无益于研究的质量、过程的规范性以及结果的可信度^[19]。有学者对此次COVID-19突发公共事件中的数据共享状况进行调查,结果显示,现有的数据共享机制还达不到开放科学的两个目标——透明性和实用性,距离数据共享常态化还有很长一段路要走^[20]。

2 新时代中医药应对新发突发疾病临床评价研究的策略

2.1 临床研究设计要点

2.1.1 设计方法的选择

在疾病暴发初期,一方面要尽早开展中医证候的流行病学调查,明确病机、证候特点及治法治则;另一方面,根据预试验(先导性试验)临床研究规范,进行小样本探索性评价中药疗效,为确证性研究的设计实施提供必需的依据,再开展大规模研究进行验证^[21],也可先开展观察性研究,评价药物的真实世界疗效,明确其定位(如有效人群、优势结局)后,再有的放矢、循序渐进地进行随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。该设计思路的优势在于既符合临床研究的伦理学规范,也能增加其实施的可行性。此外,有专家建议,可在早期采用个案报告和病例系列研究,积极评价中医药疗效并探究规律,再开展前瞻性队列研究和RCT会事半功倍^[22]。RCT一直是临床研究证据来源与评价的“金标准”^[23],但并不代表适用于疾病研究的所有阶段,在对干预措施、优势人群等不清晰的前提下,匆忙开展RCT反而会适得其反。

疫情期间,黄璐琦院士对“三药三方”之一的化湿败毒颗粒开展的一系列研究,在研究方法的选择上为我们做了一个很好的示范:首先开展观察性研究,回顾性分析了化湿败毒颗粒治疗COVID-19的有效性和安全性($n=55$)^[24],随后开展前瞻性、非随机对照试验^[25],比较化湿败毒颗粒联合中药注射剂和西药治疗的临床疗效($n=60$),提高了循证证据等级;接着,基于研究结果和进一步的救治经验开展了化湿败毒颗粒开放标签的前瞻性随机对照试验^[26],增大了样本量($n=204$),且在研究设计和实施上严格遵循随机对照方法,证据等级进一步提高;最后,该团队又针对轻型和普通型COVID-19患者,开展了一项大样本、非盲、整群随机对照试验($n=742$)^[27]。该研究团队循序渐进开展的四项临床研究,为化湿败毒颗粒治疗COVID-19提供了强有力的证据支撑。

2.1.2 从PICOTS框架解构临床研究问题

PICOTS框架可用于解析前瞻性的临床研究问题或回顾性的已发表研究^[28]。在面对新发突发传染病的研究设计时,每个核心要素的构建需要结合中医辨治特点谨慎考虑、精准定位。

P(population, 研究对象): 首先明确疾病类型,选择确诊患者。应根据前期研究基础确定该药物可能作用的优势人群,精准定位研究对象。此外,需考虑当下疫情发展情况和国家整体的应对措施,如在新冠肺炎的治疗中,由于国家政策的影响,中医药覆盖率达80%以上^[29],尤其是对轻症和普通型患者,大多数中医药研究也集中于此。但同时也要充分重视中医药在重型、危重型患者中的研究,充分挖掘中医药治疗危重疾病的价值。

I(interventions/indications, 干预措施): 国家卫生健康委员

会、科学技术部、药品监督管理局在2020年2月联合制定了《关于规范医疗机构开展新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知》^[30],指出研究药物应该为已上市药物,在体外实验中具有明确的病毒抑制作用,且剂量不超过现有药品说明书用量。血必净作为已上市的中药注射剂,是中西医治疗呼吸重症的代表药物,因其确切的疗效和研究证据,得到了广泛的认可和推荐^[31]。在疫情初期,血必净即被纳入国家诊疗方案,为探索其治疗重症COVID-19的疗效及安全性,钟南山院士牵头开展了多中心前瞻性队列研究^[32],该研究在选择干预措施时着重关注药物的前期研究基础和临床疗效,此思路值得借鉴。

C(comparators, 对照): 在新发突发疾病的临床研究中,干预措施和对照措施的选择都应该以临床救治为首要任务,对照组一般采用当下诊疗方案推荐的标准治疗,或在此基础上加载安慰剂。然而疫情中临床研究任务紧急,有学者报道安慰剂操作的可行性不高^[33],针对此情况对照组可采用标准治疗。

O(outcomes, 结局指标): 结局指标要具备临床价值,能够真正回答临床问题。不同类型的患者病情转归不同,因此结局指标也不同。例如,对于轻型和普通型患者,临床关注其重型的转化率或退热时间等。黄璐琦院士团队^[27]的一项关于中医药早期治疗COVID-19的RCT中,将“转重率”作为主要结局指标。对于重型、危重型患者应关注其死亡率、致残率等。此外,要优先选用领域内公认、有说服力的结局指标,如COVID-19六分制量表^[34]。国内外的学者在COVID-19临床试验结局指标的选择上也都有相关的研究,以便为临床研究方案设计提供参考^[35,36]。

T(timing, 疗程、随访时间): 干预疗程需有基础实验证据支持,并在研究者手册中清晰标注干预时间节点和干预持续时间。新冠肺炎具有自限性特征,因此在干预时间的选择上要充分结合疾病以及中医药作用特点。随访时间的设置与结局指标息息相关,一些研究药物关注短期结局,随访时间可能仅为住院期间内;若关注长期的生存情况或生活质量,则需要长时程的随访,需要有清晰完整的随访计划以及失访的处理措施。

S(setting, 研究地点): 相关临床研究原则上应当在县级以上地方卫生行政部门确定的定点救治医院(包括方舱医院等)进行^[30]。相对独立的中医药临床研究基地将为研究的顺利开展奠定基础。例如,疫情期间的江夏方舱医院,是武汉唯一一家以中医为主导的方舱医院^[37],以中医药100%覆盖为特点,最适合开展中医药临床研究。张伯礼院士团队在救治过程中研发的宣肺败毒方(“三药三方”之一),主要在江夏方舱医院、湖北省中西医结合医院等对其进行临床疗效评价。此外,东西湖方舱医院是武汉市首批兴建的3座方舱医院中规模最大的一座方舱医院,有关化湿败毒颗粒最大样本量的临床试验在此开展^[27]。

2.2 临床研究实施要点

2.2.1 研究者

主要研究者应该由副高级职称以上的医师担任^[30],具备深厚的学术造诣和丰富的工作经验,有较强的研究能力及组织条件。此外,设计阶段需要中医领域临床流行病学、统计学、方法学等一线专家共同参与,以在呼吸领域国际顶级期刊发表过文章的临床专家为核心。在项目实施过程中,要建立层级分明的管理机制,责任细化到个人,必要时聘任合同研究组织的项目经理负责具体实施工作。2021年7月发表的关于血必净的一项多中心前瞻性队列研究^[32],以钟南山院士为首,联合呼吸领域专家、中医领域方法学、统计学专家等共同完成顶层设计,分中心研究者均有较好的临床研究实施经验,且从数据管理到统计分析均有较为专业、完善的计划和管理机制。

2.2.2 数据管理

在大数据、移动通讯、人工智能等高速发展的今天,应充分将现代科学技术融入中医药临床研究中。就数据管理方面而言,应建立从病例报告表到数据智能实时管理的一体化数据中心,提高数据收集和管理的质量及效率,且有助于同步更新研究过程中的任何方案变动,减轻临床研究者的负担。“无纸化”的智能数据收集和管理系统也能在线核查数据的合理性,提高数据填报的准确率。在收集数据时,要优先使用此领域较为权威的病例报告表,以便于不同研究结果的比较和整合^[38]。此外,主办方应设置独立的数据与安全监察委员会,负责研究期间的数据评价,保护受试者的权利和健康^[39]。疫情期间,为进一步做好COVID-19中西医结合救治工作,国家中医药管理局委托中国中医科学院针对疫情救治情况,构建了临床数据实时采集管理系统及智能数据处理平台,有助于科学、规范、及时、有效地开展应急临床研究^[22]。

2.2.3 研究报告规范

研究报告是循证医学证据的直接呈现形式,临床研究只有通过规范的报告和发表,才能最大化地促进证据的转化与应用^[40]。疫情期间,许多中医药临床研究报告的内容不够规范,包括设计细节不详、结果报告不全面等^[2]。针对中医药临床试验已发布了一系列的报告规范^[41-43],如临床试验方案报告规范中医药扩展版——SPIRIT-TCM、中药复方CONSORT、针刺STRICTA等,研究者需遵循以上基本的报告规范,用国际通用的“语言”科学地表达中医药循证实践所产生的高质量研究证据。

2.2.4 宣传方面

在中医药疗效的对外宣传方面,要优先选择有科学、客观证据的研究,通过循证医学方法验证的中药临床疗效是最直接、最有说服力的宣传方式。比如本次疫情“三药三方”之一的金花清感颗粒,正是在甲型H1N1流行之时,因其独特的疗效脱颖而出。该研究由中国工程院王辰院士牵头,其结果

于2011年8月发表在国际权威医学期刊*Annals of Internal Medicine*^[44], 该研究是国际上首次以严格的RCT证实中药汤剂对甲型流感有效, 文章一经发表便引起多家国际媒体的关注, 是中医药走出国门最有效的途径。

2.3 值得强调的策略

2.3.1 注重中医个体化疗效评价

中医辨证论治的诊疗模式有着显著的个体化特征, 在一定程度上, 与主要基于群体化证据的循证决策模式不相适应。传统RCT强调通过对大样本数据的整合统计来评估总体疗效, 可能难以反映中医个体化治疗的特点。因此, 无论是针对新发突发传染病或是放眼整个中医药研究领域, 都应加强循证决策模式下中医临床个体化疗效评价的探索研究。在既往研究中, 单病例随机对照试验的设计以及混合方法研究设计为中医临床疗效个体化评价带来一定的发展契机^[45,46]; 同时, 也有研究尝试建立基于临床试验原始数据的疗效预测模型, 结合个体化疗效评价指标体系进行中医个体化疗效循证预测^[47]; 此外, 有研究团队建立中医循证病例报告系统, 旨在对群体证据的实践效果进行个体化评价, 是中医循证优化临床个体化诊疗的有益尝试^[48]。

2.3.2 引入母方案设计理念

新发突发传染病的研究对于时效性要求较高, 传统的研究设计可能不足以满足疫情防控需要。在前文中介绍到的英国牛津大学开展的COVID-19大规模RCT——RECOVERY研究^[14], 是一个很值得借鉴的母方案平台设计研究案例。该研究构建了基于网络的患者筛选平台, 设置多个治疗方案、一个对照组, 根据期中分析决定终止或添加候选疗法。该设计为疾病的多种疗法的评估提供了方法学支持, 具有动态、灵活、高效的特性。与此同时, WHO开展的国际研究Solidarity Trial^[49]也采用此设计方法, 评估瑞德西韦、羟氯喹、洛匹那韦和干扰素 β 1a对COVID-19的疗效及安全性, 该研究从30个国家的405家医院招募了11330名受试者, 是一项大型、跨国、多种疗法并行的COVID-19随机对照试验。此外, 除了平台设计, 母方案设计中的另外一种“篮式”试验设计, 即一种干预措施针对多种疾病, 该设计理念与中医药“异病同证”“异病同治”的治疗原则不谋而合。2021年12月, 国内一研究团队发表的一项BOSS研究, 采用母方案篮式设计方法, 评价补气通络颗粒治疗缺血性脑卒中、稳定型心绞痛、糖尿病周围神经病变气虚血瘀证的疗效, 为证候类中药新药评价提供了方

法学示范^[50]。因此, 在中医药辨治基础上引入母方案设计理念, 或许能够提高中医药研究的质量和效率, 从而提高循证证据等级。

2.3.3 加强临床研究资源统筹

在新发突发传染病中, 为避免重复研究或资源竞争, 应该由相关卫生部门及时收集临床研究信息, 优效整合不同领域内的权威专家和专业科研团队, 调配有区域性、代表性的研究资源, 由科研攻关组统一协调医疗机构, 针对最有前途的中药, 以大局角度统筹试验实施, 提高研究效率和质量。

2.3.4 储备临床研究相关专业人才

临床研究从设计、实施到论文撰写都离不开方法学专家、统计学家、数据管理专家等专业人员的介入。尤其在设计阶段, 专业的方法学指导是试验顺利进行的重要前提。为确保今后新发突发疾病临床研究快速、顺利开展, 平时要注重中医药临床研究相关专业人才的梯度培养。在日常的科研工作中, 严格按照循证规范执行各项试验操作, 也要反复加强临床研究基本概念和方法的学习。

2.3.5 建立数据共享机制

临床研究的数据透明化一直是学术界关注的重要问题。WHO于2015年明确指出在突发公共卫生事件时, 期刊文章应共享其研究数据^[51]。COVID-19爆发后, 全球范围内的科学家一致坚持数据共享原则, 把病毒资源、临床相关数据等用于医疗实践^[52]。疫情期间我国临床研究数据共享程度明显提高, 但仍未达到常态化^[20], 今后在新发突发疾病或其他领域临床试验中, 需加深数据共享程度, 扩大共享范围, 借助现代科学技术, 建设智能化共享平台, 提升共享质量和效率^[19]。

3 总结

我国在疾病与健康的临床研究方面一直倾向于依赖国外的设计思路与方法, 导致中医药临床研究质量和水平难以充分发挥中医药的特有优势, 阻碍了中医药临床实践科学证据的产出。疫情的出现, 更加突显了此问题的重要性, 暴露了中医药临床研究的诸多不足。在后疫情时代, 我们需要梳理问题重新出发, 在应对新发突发传染病挑战时, 应加强开展中西医协同的临床研究, 快速收集高质量研究证据, 制定有依据的紧急干预方案, 更加科学地构建中西医协同救治体系。同时, 注重多学科交叉、多知识融合, 结合大数据、人工智能等现代科学技术, 创新中医药临床研究新范式, 提升中医临床研究的水平和效率。

致谢 感谢国家杰出青年科学基金(81725024)资助。

推荐阅读文献

- Huang L Q. Advantages and challenges of Traditional Chinese Medicine in the prevention and treatment of COVID-19 (in Chinese). *Chin Sci Bull*,

- 2021, 66: 3370–3371 [黄璐琦. 中医药防治新型冠状病毒肺炎的优势与挑战. 科学通报, 2021, 66: 3370–3371]
- 2 Diagnosis and Treatment Protocol for COVID-19 (Trial Version 8) (in Chinese). *China Med*, 2020, 15: 1494–1499 [新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版). 中国医药, 2020, 15: 1494–1499]
- 3 Zhang X Y, Liu S, Sun Y, et al. Strategy and thinking of the development and review policies of Traditional Chinese Medicine (TCM) new drugs taking “three Chinese patent medicines and three TCM prescriptions” as example (in Chinese). *Chin J New Drugs*, 2020, 29: 1818–1821 [张晓雨, 刘硕, 孙杨, 等. 从“三药三方”谈中药新药审评理念、研发思路及策略. 中国新药杂志, 2020, 29: 1818–1821]
- 4 Update to living WHO guideline on drugs for COVID-19. *Br Med J*, 2021, 374: n1703
- 5 Bian Z X. Improving the quality of clinical research for the prevention and treatment of COVID-19 with Traditional Chinese Medicine (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 3372–3376 [卞兆祥. 中医药防治新冠肺炎临床证据质量的提升. 科学通报, 2021, 66: 3372–3376]
- 6 Li Y W, Liu Y, Lü C, et al. Clinical trials for Traditional Chinese Medicine against coronavirus disease 2019 (COVID-19): Interpretation based on bibliometric analysis (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 3385–3394 [李逸雯, 刘玥, 吕诚, 等. 新型冠状病毒肺炎的中医药临床研究: 基于文献计量学分析的解读与思考. 科学通报, 2021, 66: 3385–3394]
- 7 Meng Q G. The research of evidence—Based evidence system for TCM clinical efficacy evaluation (in Chinese). *Chin Arch Trad Chin Med*, 2018, 36: 1031–1034 [孟庆刚. 中医临床疗效评价循证证据体系构建探析. 中华中医药学刊, 2018, 36: 1031–1034]
- 8 Fu Y, Shao M Y, Zhao R X, et al. Discussion on the evaluation methods of clinical therapeutic effects based on evidence in Traditional Chinese Medicine (in Chinese). *J Trad Chin Med*, 2020, 61: 1124–1129 [符宇, 邵明义, 赵瑞霞, 等. 基于中医证据的中医临床疗效评价方法探讨. 中医杂志, 2020, 61: 1124–1129]
- 9 Guan M K, Wei X X, Zhao C, et al. Role and development path of research on individualized clinical efficacy evaluation of Traditional Chinese Medicine in evidence-based clinical decision-making (in Chinese). *Chin J Evid-Based Med*, 2020, 20: 1124–1129 [关曼柯, 魏旭煦, 赵晨, 等. 循证决策模式下中医临床个体化疗效评价研究的定位与未来发展路径. 中国循证医学杂志, 2020, 20: 1124–1129]
- 10 Wang H, Jin X Y, Pang B, et al. Analysis on clinical study protocols of Traditional Chinese Medicine for coronavirus disease 2019 (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2020, 45: 1232–1241 [王辉, 金鑫瑶, 庞博, 等. 中医药干预新型冠状病毒肺炎临床研究方案分析. 中国中药杂志, 2020, 45: 1232–1241]
- 11 Wang Y G, Cheng J L, Yan S Y, et al. Commentary on the study designs of clinical trials using Traditional Chinese Medicine in the treatment of COVID-19: Problems and suggestions (in Chinese). *J Beijing Univ Trad Chin Med*, 2020, 43: 368–372 [王玉光, 程金莲, 闫世艳. 新型冠状病毒肺炎中医临床研究设计存在问题及对策刍议. 北京中医药大学学报, 2020, 43: 368–372]
- 12 Zhao M Z, Zhao C, Tu S S, et al. Evaluating the methodology of studies conducted during the global COVID-19 pandemic: A systematic review of randomized controlled trials. *J Integrat Med*, 2021, 19: 317–326
- 13 Allotey J, Marlin N. Well-conducted randomisation will improve balance and reliability of treatment estimates. *BJOG-Int J Obstet Gy*, 2019, 126: 1287
- 14 Guan Z Y, Liu Y, Zhang J J, et al. Design of the master protocol platform trial and its application in related fields (in Chinese). *Chin J Evid-Based Med*, 2021, 21: 986–992 [关之玥, 刘岩, 张晶晶, 等. 母方案平台试验设计方法及其在相关领域中的应用. 中国循证医学杂志, 2021, 21: 986–992]
- 15 Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020, 395: 1569–1578
- 16 Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*, 2020, 382: 1787–1799
- 17 Beigel J H, Tomashek K M, Dodd L E, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—Final report. *N Engl J Med*, 2020, 383: 1813–1826
- 18 Taichman D B, Sahni P, Pinborg A, et al. Data sharing statements for clinical trials: A requirement of the international committee of medical journal editors. *PLoS Med*, 2017, 14: e1002315
- 19 Zhang X Y, Zhao C, Sun Y, et al. Promoting establishment of a collaboration and sharing mechanism on clinical trials: Strategic thinking during epidemic spread period (in Chinese). *J Trad Chin Med*, 2020, 61: 650–654 [张晓雨, 赵晨, 孙杨, 等. 推动建立临床试验协作与共享机制——疫情蔓延期的战略思考. 中医杂志, 2020, 61: 650–654]
- 20 Cui Y H, Wang S. Research on data sharing mechanisms in novel coronavirus public health emergency (in Chinese). *Libr Inf Ser*, 2020, 64: 104–111 [崔宇红, 王飒. 新型冠状病毒突发公共卫生事件中的数据共享机制研究. 图书情报工作, 2020, 64: 104–111]
- 21 Jiang Y, Liu Y, Shang H C, et al. CONSORT 2010 statement: Extension to randomised pilot and feasibility trials (in Chinese). *Chin J Evid-Based Med*, 2021, 21: 313–337 [蒋寅, 刘岩, 商洪才, 等. CONSORT 2010声明: 针对随机先导性和可行性试验的扩展. 中国循证医学杂志, 2021, 21: 313–337]
- 22 Wang L X, Xie Y M. Suggestions on design of evidence-based traditional Chinese medicine clinical study for new public health emergencies (in Chinese). *China J Chin Mater Med*, 2020, 45: 2291–2295 [王连心, 谢雁鸣. 针对新发突发公共卫生事件循证中医药临床研究设计的建议. 中国中药杂志, 2020, 45: 2291–2295]
- 23 Redman M W, Allegra C J. The master protocol concept. *Semin Oncol*, 2015, 42: 724–730

- 24 Wang Y, Lu C, Li H, et al. Efficacy and safety assessment of severe COVID-19 patients with Chinese medicine: A retrospective case series study at early stage of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China. *J Ethnopharmacol*, 2021, 277: 113888
- 25 Shi N, Guo L, Liu B, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine versus Lopinavir-Ritonavir in adult patients with coronavirus disease 2019: A non-randomized controlled trial. *Phytomedicine*, 2021, 81: 153367
- 26 Liu J, Yang W, Liu Y, et al. Combination of Hua Shi Bai Du Granule (Q-14) and standard care in the treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A single-center, open-label, randomized controlled trial. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153671
- 27 Zhao C, Li L, Yang W, et al. Chinese Medicine formula Huashibaidu Granule early treatment for Mild COVID-19 patients: An unblinded, cluster-randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 1599
- 28 Matchar D B. Chapter 1: Introduction to the methods guide for medical test reviews. *J Gen Intern Med*, 2012, 27: 4–10
- 29 COVID-19 Collaborating Group, Institute of Clinical Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences. Evidence-based Traditional Chinese Medicine treatment recommendations for COVID-19 (in Chinese). *Chin Med J*, 2020, 21: 1611–1616 [中国中医科学院中医临床基础医学研究所新型冠状病毒肺炎协作组. 基于循证的新型冠状病毒肺炎中医治疗建议. *中华医学杂志*, 2020, 21: 1611–1616]
- 30 The Central People's Government of the People's Republic of China. The State Council issued the "Notice on Regulating Medical Institutions to Carry out Clinical Research on COVID-19 Drug Treatments" by the Scientific Research Group on the Joint Prevention and Control Mechanism of the COVID-19 (in Chinese). 2020-02-26. http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/26/content_5483429.htm [中华人民共和国中央人民政府. 国务院应对新冠肺炎疫情联防联控机制科研攻关组印发《关于规范医疗机构开展新型冠状病毒肺炎药物治疗临床研究的通知》. 2020-02-26. http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/26/content_5483429.htm]
- 31 Li C, Wang P, Li M, et al. The current evidence for the treatment of sepsis with Xuebijing injection: Bioactive constituents, findings of clinical studies and potential mechanisms. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113301
- 32 Liu X S, Song Y L, Guan W J, et al. A multicenter prospective cohort study of Xuebijing injection in the treatment of severe coronavirus disease 2019 (in Chinese). *Chin Crit Care Med*, 2021, 33: 775–779 [刘学松, 宋元林, 关伟杰, 等. 血必净注射液治疗重症新型冠状病毒肺炎的多中心前瞻性队列研究. *中华危重病急救医学*, 2021, 33: 775–779]
- 33 Chinese Medical Doctor Association Integrated Chinese and Western Medicine Physicians Branch, Chinese Association of Integrated Chinese and Western Medicine Evidence-based Medicine Professional Committee. Guidelines for clinical research methods of TCM and integrated Traditional Chinese and western medicine (in Chinese). *Chin J Integr Trad West Med*, 2015, 35: 901–932 [中国医师协会中西医结合医师分会, 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. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35: 901–932]
- 34 Ye Y A. Guideline-based Chinese Herbal Medicine treatment plus standard care for severe coronavirus disease 2019 (G-CHAMPS): Evidence from China. *Front Med*, 2020, 7: 256
- 35 Dodd L E, Follmann D, Wang J, et al. Endpoints for randomized controlled clinical trials for COVID-19 treatments. *Clin Trials*, 2020, 17: 472–482
- 36 Qiu R, Zhao C, Liang T, et al. Core outcome set for clinical trials of COVID-19 based on Traditional Chinese and Western Medicine. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 781
- 37 Shen S T. Chinese medicine fights the epidemic and treats patients (in Chinese). *People's Daily*, 2021-09-10(006) [申少铁. 中医抗疫 救治病患. *人民日报*, 2021-09-10(006)]
- 38 Zhang J J, Liu Y, Chen Y, et al. COVID-19 clinical trial case report form and its application instructions (in Chinese). *J New Med*, 2020, 30: 116–123 [张晶晶, 刘岩, 陈莹, 等. 新型冠状病毒肺炎临床试验病例报告表及其使用说明. *医学新知*, 2020, 30: 116–123]
- 39 Wu T X, Bian Z X, Li Y P, et al. Promoting standardization of clinical trial data management in China (in Chinese). *Chin J Evid-Based Med*, 2018, 18: 532–537 [吴泰相, 卞兆祥, 李幼平, 等. 促进我国临床试验数据管理规范化. *中国循证医学杂志*, 2018, 18: 532–537]
- 40 Hu J Y, Zhao C, Tian R, et al. Study on the reporting standard system of clinical research of Traditional Chinese Medicine (in Chinese). *Chin J Evid-Based Med*, 2018, 18: 1151–1157 [胡嘉元, 赵晨, 田然, 等. 中医药临床研究报告规范体系研究. *中国循证医学杂志*, 2018, 18: 1151–1157]
- 41 Dai L, Cheng C, Tian R, et al. Standard protocol items for clinical trials with Traditional Chinese Medicine 2018: Recommendations, explanation and elaboration (SPIRIT-TCM Extension 2018). *Chin J Integr Med*, 2019, 25: 71–79
- 42 Cheng C, Wu T, Shang H, et al. CONSORT extension for Chinese Herbal Medicine formulas 2017: Recommendations, explanation, and elaboration. *Ann Intern Med*, 2017, 167: 112–121
- 43 MacPherson H, Altman D G, Hammerschlag R, et al. Revised standards for reporting interventions in clinical trials of acupuncture (STRICTA): Extending the CONSORT statement. *PLoS Med*, 2010, 7: e1000261
- 44 Wang C, Cao B, Liu Q Q, et al. Oseltamivir compared with the Chinese Traditional therapy Maxingshigan-Yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza. *Ann Intern Med*, 2011, 155: 217–225
- 45 Wang H, Chen J, Shang H C, et al. Exploration and practice of N-of-1 trial design in clinical research of TCM (in Chinese). *Chin J Trad Chin Med Pharm*, 2010, 25: 1823–1828 [王辉, 陈静, 商洪才, 等. 单病例随机对照试验设计在中医药临床研究的探索与实践. *中华中医药杂志*, 2010, 25: 1823–1828]

- 46 Qiu R J, Zhao C, Zhong C M, et al. Application of mixed methods research in individualized therapeutic evaluation of clinical trials of Traditional Chinese Medicine (in Chinese). *Chin J Evid-Based Med*, 2020, 20: 973–978 [邱瑞瑾, 赵晨, 钟长鸣, 等. 中医临床疗效个体化评价应用混合方法研究设计思路. *中国循证医学杂志*, 2020, 20: 973–978]
- 47 Wei X X, Guan M K, Shi Z F, et al. Exploration and establishment of individual applicability evaluation method on Traditional Chinese Medicine clinical trials (in Chinese). *Chin J Evid-Based Med*, 2021, 21: 858–862 [魏旭煦, 关曼柯, 石兆峰, 等. 中医临床试验证据个体适用性评价方法的探索构建. *中国循证医学杂志*, 2021, 21: 858–862]
- 48 Zhao C, Liu Z, Lin J, et al. Standardizing individualized efficacy evaluation to optimize evidence-using pattern in Traditional Chinese Medicine—Preliminarily establishing Traditional Chinese Medicine evidence-based case reporting system. *World J Trad Chin Med*, 2016, 2: 49–54
- 49 Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A M, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med*, 2021, 384: 497–511
- 50 Liu W, Zhou L, Feng L, et al. BuqiTongluo Granule for ischemic stroke, stable angina pectoris, diabetic peripheral neuropathy with Qi deficiency and blood stasis syndrome: Rationale and novel basket design. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 764669
- 51 Littler K, Boon W M, Carson G, et al. Progress in promoting data sharing in public health emergencies. *Bull World Health Organ*, 2017, 95: 243
- 52 Xiong A Z. The challenges faced by the World Health Organization and its countermeasures under the COVID-19 pandemic (in Chinese). *Int Econ Rev*, 2020: 159–176, 178 [熊爱宗. 新冠肺炎疫情下世界卫生组织面临的挑战及其应对. *国际经济评论*, 2020: 159–176, 178]

Summary for “新时代中医药临床疗效评价的问题与策略”

Problems and strategies of clinical efficacy evaluation of Traditional Chinese Medicine in the new era

Jingjing Zhang^{1,2}, Yan Liu¹ & Hongcai Shang^{1,3*}

¹ Ministry of Education and Beijing Key Laboratory of Internal Medicine of Chinese Medicine, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

² The First Clinical Medical College of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

³ College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

* Corresponding author, E-mail: shanghongcai@126.com

Traditional Chinese medicine (TCM) has been widely used to prevent and treat Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In the absence of any miracle drug or vaccine, TCM was applied to all stages of the COVID-19 prevention and treatment for the first time and played a significant role. In addition to the first-line clinical treatment for the COVID-19, TCM scholars have also carried out various types of clinical research to evaluate the efficacy and safety of TCM. However, the lack of high-quality research evidence has led to TCM not being included in the list of treatment options recommended by the World Health Organization (WHO), which makes it difficult to provide references for TCM treatment protocols for the prevention and treatment of the COVID-19 for other countries, which significantly limits its promotion and internationalization. Evidence-based medicine has been operative in the TCM research field for more than 20 years. How best to combine the methods of evidence-based medicine with the characteristics and advantages of TCM so that the effect of TCM can be “clarified and understood” has always been a big challenge. The emergence of COVID-19 has highlighted the importance of this issue. Based on the concept of evidence-based medicine, this paper has elicited the shortcomings of TCM clinical research and efficacy evaluation during the COVID-19, such as design flaws, replicated research, insufficient professional involvement and lack of information sharing. It discusses the strategies of TCM clinical research on new emergent diseases in the new era from the aspects of research design and implementation. It is worth emphasizing that in future research, we should pay attention to the individualized efficacy evaluation of TCM, introduce the design concept of the master protocol platform, strengthen the overall planning of clinical research resources, retain the involvement of professionals, and establish a data-sharing mechanism. It is necessary to promote the integration of evidence-based norms and TCM differentiation and treatment, provide new ideas for clinical efficacy evaluation of TCM, enhance the ability of TCM clinical evidence to support decision-making, promote the development of the TCM industry and present TCM to the world. At the same time, we suggest that in response to the challenge of emerging infectious diseases, we should strengthen the clinical research into integrated Traditional Chinese and Western medicine, quickly collect high-quality research evidence, formulate evidence-based emergency intervention protocols, and build a more scientifically coordinated Traditional Chinese and Western medicine treatment system. In the meantime, we need to pay attention to multi-disciplinary and multi-knowledge integration, combined with modern science and technology such as big data and artificial intelligence, build a new paradigm of clinical research into traditional Chinese medicine, and improve the level and efficiency of TCM clinical research.

COVID-19, clinical research, evidence-based medicine, Traditional Chinese Medicine

doi: [10.1360/TB-2021-1268](https://doi.org/10.1360/TB-2021-1268)