·综 述·

精准循证引导异病同治临床研究模式的方法学思考

于亚南[1]，宋 祺[1]，刘 骏[1]，马 堃[2*]，王 忠[1*]
（1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京 100700；2. 中国中医科学院，北京 100700）

摘要：异病同治是中医学的特色与精髓之一。如何用科学的方法和客观的数据验证辨证论治、异病同治的效果，并提供高质量的临床证据，是当前中医药临床研究领域的热点和难点。该文结合创新性临床试验篮式设计方法及决策模型，以中医妇科疾病异病同治的临床研究模式为切入点，为如何使异病同治理论在精准医学中有更好的体现，建立中医学异病同治“证病结合”的临床研究模式提供一些建议和思考。

关键词：异病同治；精准循证；中医妇科；篮式设计；临床定位
中图分类号：R2-031 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188 (2022) 12-1633-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.12.019

Methodological thinking on precise evidence-based guidance of clinical research model of treatment of different diseases with same method

YU Yanan[1], SONG Qi[1], LIU Jun[1], MA Kun[2*], WANG Zhong[1*]
(*1. Institute of Clinical Basic Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*
2. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Treatment of different diseases with same method is one of the characteristics and essence of traditional Chinese medicine (TCM). How to use scientific methods and objective data to verify the effect of syndrome differentiation and treatment of different diseases with same method, and to provide high-quality clinical evidence, is the current hot spot and difficulty in the field of TCM clinical research. This paper combined innovative clinical basket design method and decision model, and took the clinical research model of treatment of different gynecological diseases with same method of TCM as the entry point, so as to provide some suggestions and thoughts on how to better reflect the theory of treatment of different diseases with same method in precision medicine, and establish the clinical research model of treatment of different diseases with same method of TCM "combination of syndrome and disease".

Key words: treating different diseases with same method; precise evidence-based; gynecology of traditional Chinese medicine; basket design; clinical positioning

中医中对于不同的疾病，在其发展过程中，由于出现相同的病机，因而采用同一方法治疗，即“异病同治”。从现代生物学基础研究的进展来看，异病同治的“病”是有其条件性的，即特定的某类疾病或某系统疾病[1]。高质量的临床证据引导临床实践，如何用科学的方法和客观的数据验证异病同治的效果，是当前中医药临床研究领域的热点和难点[2-4]。本文结合创新性临床试验设计方法，以中医妇科异病同治的临床研究模式为切入点，将精准医学的思维模式和研究方法与中医传统理论相结合，为建立异病同治“证病结合”临床研究模式提供一些建议

收稿日期：2022-05-11；**修回日期：**2022-09-11
作者简介：于亚南，副研究员，博士，研究方向：中医药临床试验方法学。
通信作者：马堃，研究员，研究方向：中医妇科学。
王忠，研究员，研究方向：中药临床药理学。
基金项目：国家自然科学基金项目 (82105052)；中国中医科学院院级第十二批自主选题资助项目 (Z0599)

和思考。

1 基于异病同治诊疗模式临床研究的机遇与挑战

既往针对异病同治的中医药诊疗模式的疗效评价，无论是从临床研究的设计形式，还是评价体系，多集中在“一方治一病”的传统随机对照试验设计模式[5-7]。由于个体差异，以及证候在疾病发展过程中的动态变化，传统随机对照试验的实施较为困难，对累计数据的期中分析和证候拐点的及时捕获等缺乏阶段性，难以体现中医优势和特色。

近年来，基于异病同治的证候类中药新药的研究屡被提及[8-9]。2018年国家药品监督管理局发布《证候类中药新药临床研究技术指导原则》[10]对证候类中药新药提出要求。与之前以“疾病”为核心的临床评价方法不同，此次指导原则提供了“证候”核心的评价思路和方法，回归到中医药辨“证”论治的特色。结合证候类中药疗效评价的特点及其研究目的，亟需探索更为合适的临床研究方法，在明确证候诊断的前提下，纳入可以反映同一证候特点的不同疾病展开研究，充分展现异病同治证候类中药的疗效和价值。

2 精准循证助力异病同治临床研究模式的探索

近年来，在现代评价体系的不断推动下，临床试验方法也在不断革新，更快速、更灵活的临床试验设计贯穿药品全生命周期，以求在合理使用的基础上提高试验效率，达到精准聚焦的目的。学者在新疾病分类标准的原则上，依据患者的基因突变等分子层面的信息设计临床研究方案，提出与传统随机对照试验不同的临床研究策略，即主方案设计，包括伞式设计、篮式设计和平台设计等[11-12]。

精准医疗的核心是“精准”，辨证施治是中医学的精华与核心，强调个体的特异性。与精准医学所倡导的精确分类具有相通之处。主方案设计中，篮式设计的本质是回答某一个特定的靶向药物是否在所有或某些带有特定基因突变的患者中有效[13]。这与中医异病同治、证病结合的思维模式不谋而合，即“有诸内，必行诸外”。前者是靶基因驱动，如肿瘤研究领域中，虽肿瘤来源不同，但同一靶点基因突变是不同肿瘤诊治时内在本质的联系，故可采用相同疗法，即“靶点相同治亦同”；而后者是以“证”为核心，中医不同疾病可辨证为相同证侯。不同疾病的个性使其成为“病”，而不同疾病的共性则有可能成为“证”的部分基础，成为同法、同方、同药干预有效的科学基础。

鉴于篮式设计思维与中医药领域异病同治理念的相通之处，将精准循证方法引入中医药异病同治临床研究中，在明确证候诊断的前提下纳入研究[4]。与传统试验设计相比，篮式设计的主要优点在于其灵活性和高效率，可相对地缩短研发时间、节省资源以及降低成本[13]。与既往针对异病同治类中药“一方治一病”的传统随机对照试验模式相比，融合精准医学优势的篮式设计展现以证候为中心的“证病结合”的疗效评价方法，诠释符合中医特色与精髓的临床研究范式。

3 优化篮式试验进程中的决策，精确临床定位

基于异病同治的篮式设计虽可提高整体效率，但有两个重要问题仍需斟酌和思考：其一，如何更快、更早地在研究过程中发现对研究药物敏感患者的特征，富集优势人群，从而在研究后一阶段基于目标人群进行精准治疗；其二，在某种药物同治的“异病”较多的情况下，筛选出目标药物更优势的适应证，做到精确临床定位，彰显其临床价值，亦十分关键。

随着篮式设计理念的深入，相应的统计学方法得到不断发展。针对上述问题，基于适应性富集策略的贝叶斯决策模型受到越来越多学者的青睐[14-15]。该模型使用贝叶斯方法，并同时含有适应性富集调整的决策框架。与传统探索性篮式试验相比，后者只基于当前试验获得的资料及样本信息作出统计推断，而既往与其相关的临床信息只在设计阶段有所应用，并未作为当前数据分析的一部分。而适应性富集贝叶斯设计更灵活，把先验信息和当前信息当作不断变化的数据流，允许在临床试验开始后，根据积累的信息及其统计分析结果，动态修改试验设

计的某些方面或作出统计决策，进一步提高检验效能[16]。适应性富集策略的贝叶斯决策模型，不仅可以在异病同治类药物诸多适应证中筛选出目标药物的临床适宜病证，还可通过比较研究中不同分类方法的效果，来获取更为精确的指标，如关键证候要素指标及其定量标准。通过对入选标准的适应性调整，筛选优势人群，提升药物研发的成功率。

4 精准循证引导中医妇科异病同治临床研究模式的思考

异病同治思维在中医临床实践中常见，是最重要的特色之一，相应方剂的验案更是不胜枚举。如桂枝茯苓胶囊，源于张仲景《金匮要略》“妇人妊娠病脉证并治”篇之桂枝茯苓方，具有活血化瘀祛癥之功，张仲景用其治疗妇人素有癥病、妊娠后漏下不止之证，后经世人发挥，目前临床常用于治疗子宫肌瘤、子宫内膜异位症及盆腔炎等妇科疾病[17]。纵观桂枝茯苓方治疗妇科疾病相关文献，所述疾病具有共同的临床特点，即病机均与血瘀有关[17]。一项来自 16 家大型三甲医院电子病例数据库的真实世界研究显示，应用桂枝茯苓胶囊的疾病，诊断前 30 的主要为妇科疾病，证型分布中血瘀证占 50.8%[18]。通过专家调查可看出，高达 83.33% 的专家认为桂枝茯苓胶囊能够治疗多种疾病的原因是基于疾病的中医证型相同[18]，即出现以疼痛、肿块、出血、舌紫以及脉涩为主的瘀血内阻之证候表现。

通过上述对精准循证与中医药领域异病同治临床研究模式相结合的阐述，笔者模拟了一项中医妇科异病同治的临床研究——桂枝茯苓方治疗瘀血阻络的证候疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究，该模拟研究旨在评价桂枝茯苓方对瘀血阻络证的疗效，以瘀血阻络证以患者报告的结局量表和临床整体评估量表为主要疗效指标，在符合瘀血阻络证的基础上，纳入满足盆腔炎、子宫肌瘤、原发性痛经以及子宫内膜异位症 4 种疾病之一的患者。每个疾病组分为试验组和对照组，共计 8 组。初始样本量参考既往文献计算为 N，当纳入人数达到 $N/2$ 例时，开展适应性富集贝叶斯决策模型的期中分析，根据相应的决策算法及规则，通过先验至后验分析，对方案进行适应性调整：如根据前期不断积累的疗效数据及患者变量，优化证候诊断量表，去掉量表中敏感性较低的条目，最终获得“最优”决策，适应性调整患者纳入标准，精准目标人群；对确有疗效或无效队列关闭；对尚不能确定试验药物疗效的疾病组进入下一阶段试验，依各组疗效重新估算样本量，并进行样本量的重新分配等，同时进入研究的第二阶段，最终进行两阶段治疗的有效性评估，详见图 1。

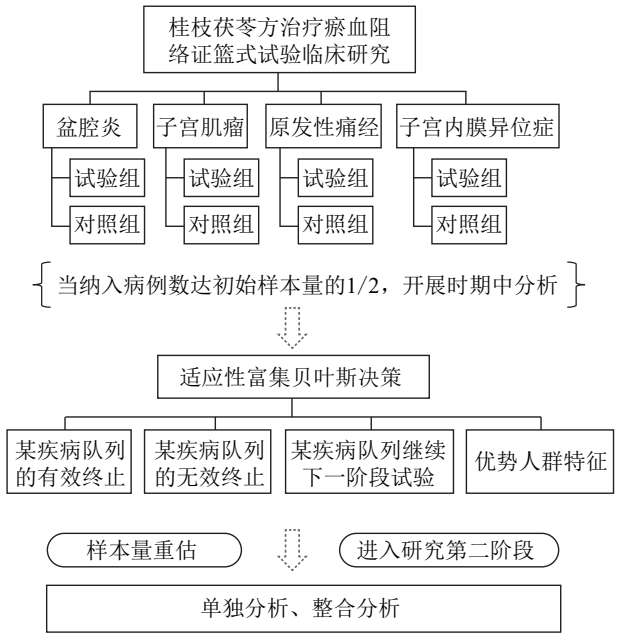


图 1 桂枝茯苓方异病同治篮式临床研究示意图

Figure 1 The schematic diagram of the basket clinical study on the simultaneous treatment of different diseases with Guizhi Fuling prescription

5 结语

将精准医学的临床研究方法篮式设计应用于证病结合的异病同治类中药疗效评价中，两者在精准治疗的理念上不谋而合，前者是靶基因驱动，后者以“证”为核心。异病同治结合精准循证模式，既符合中医特色与精髓，也是推动与国际标准接轨，

确保高质量、高级别的循证证据，帮助更好地推动中医药的发展。同时，应用可靠的决策模型，做到“精准化”的临床定位，最大限度地发挥其临床疗效和价值，对中药应用具有重要意义。

参考文献：

[1] 郑国庆, 王艳, 顾勇. 论异病同治“病”之条件性[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(5): 517-520.

[2] 林芳冰, 刘强, 朱文浩, 等. 浅谈基于方证的证候类中药新药研发策略[J]. 环球中医药, 2015, 8(5): 557-560.

[3] 梁茂新, 范颖. 证候类中药新药研制亟待解决的若干理论问题[J]. 中医药信息, 2015, 32(5): 124-126.

[4] 王少卿, 高颖. 从证病结合模式探讨证候类中药新药的临床研究方法[J]. 环球中医药, 2014, 7(9): 724-726.

[5] 王晓书, 唐媛媛, 孙易红. 血府逐瘀胶囊治疗气滞血瘀型高脂血症的临床研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 177-180.

[6] 李艳荣. 血府逐瘀胶囊治疗原发性痛经100例[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(10): 847.

[7] 刘家贵. 血府逐瘀胶囊治疗顽固性头痛临床观察[J]. 北京中医药, 2012, 31(6): 453-454.

[8] 梁小娜, 徐旭, 田成旺, 等. 证候类中药新药开发的机遇与挑战[J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 559-562.

[9] 马莲, 王可彬, 吴圣贤. 基于“理论创新”视角探讨证候类中药新药的研发[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 5048-5056.

[10] 国家药品监督管理局. 证候类中药新药临床研究技术指导原则[EB/OL]. (2018-11-06)[2022-01-10]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181106155701473.html.

[11] Woodcock J, LaVange LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both[J]. N Engl J Med. 2017, 377(1): 62-70.

[12] 于亚南, 杜培艳, 刘骏, 等. 精准医学创新性临床试验设计“主方案”研究的概念、设计与案例[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(23): 2712-2717.

[13] Redig AJ, Jänne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine[J]. J Clin Oncol. 2015; 33(9): 975-977.

[14] Xu Y, Müller P, Tsimberidou AM, *et al*. A nonparametric bayesian basket trial design[J]. Biom J. 2019, 61(5): 1160-1174.

[15] Simon N, Simon R. Using Bayesian modeling in frequentist adaptive enrichment designs[J]. Biostatistics. 2018, 19(1): 27-41.

[16] Ventz S, Barry WT, Parmigiani G, *et al*. Bayesian response-adaptive designs for basket trials[J]. Biometrics. 2017, 73(3): 905-915.

[17] 张崴, 宋殿荣, 蔺凯丽, 等. 桂枝茯苓方临床应用文献研究与现状分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23): 5789-5796.

[18] 魏瑞丽, 王桂倩, 刘岠, 等. 真实世界桂枝茯苓胶囊临床应用特征研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 998-1001.

（编辑：沈佳婕）