·综 述·

以临床价值导向的中医药临床试验设计关键要素

刘 骏，王 念，于亚南，王 忠*
（中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京 100700）

摘要：中医药在保障人民群众的健康中至关重要，其疗效是中医药临床价值和临床意义的核心体现。一份科学、详尽、清晰的临床试验方案对于精准评估药物临床疗效具有重要意义，可充分体现药物的临床价值，确保临床试验的科学性、可靠性及准确性，从而最终保障临床试验的圆满成功。现遵循临床试验方案设计原则，结合笔者团队在长期临床实践中积累的丰富经验，从如何体现药物临床价值的角度出发，对药物临床试验目的和临床定位的确定、受试人群选择、临床试验对照类型选择及相应统计学界值设定，以及符合中药特色的临床疗效指标的选择和使用等临床试验方案中的关键设计要素——“PICOS”原则进行全面、深入的分析和探讨，旨在为以凸显临床价值为核心的中医药临床试验方案设计提供科学、合理、实用的参考依据。

关键词：临床价值；中医药；临床试验；方案设计；丹红注射液
中图分类号：R285 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)12-1219-007
引用：刘骏, 王念, 于亚南, 等. 以临床价值导向的中医药临床试验设计关键要素[J]. 世界临床药物, 2024, 45(12): 1219-1225.
DOI：10.13683/j.wph.2024.12.002

The key elements on the clinical trail design of traditional Chinese medicine from the perspective of clinical value

LIU Jun, WANG Nian, YU Yanan, WANG Zhong*
(*Institute of Clinical Basic Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) plays an important role in ensuring the health of the people, and its efficacy is a core reflection of its clinical value and significance. A scientific, detailed, and clear clinical trial protocol is of great significance for accurately assessing the clinical efficacy of drugs, which can fully reflect their clinical value, ensure the scientific, reliable, and accurate nature of clinical trials, and ultimately guarantee their successful completion. This article followed the design principles of clinical trial protocols, combined with the rich experience accumulated by our team in long-term clinical trial practice. From the perspective of how to reflect the clinical value of drugs, the determination of the purpose and the clinical positioning of the drug clinical trials, the selection of participants and the controls, the setting of corresponding statistical boundary values for clinical trial were discussed. And the selection of clinical efficacy outcomes which could reflect the clinical value and clinical significance of the drugs, the key design elements of clinical trial protocols - "PICOS" principle were comprehensively and deeply analyzed and discussed, aiming to provide a scientific, reasonable, and practical reference for the design of TCM clinical trial protocols that emphasize clinical value.

Key words: clinical value; traditional Chinese medicine; clinical trail; protocol design; Danhong injection

收稿日期：2024-08-28；**修回日期：**2024-11-12
作者简介：刘骏，研究员，研究方向：中医药临床研究方法学。
通信作者：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)；中国中医科学院科技创新工程项目(CI2023C063YLL)；十二五科技部重大新药创制项目(2011ZX09304-07)

中医药在保障人民群众健康方面具有举足轻重的地位，其生命力与核心价值在于自身确切的疗效。探索建立以临床价值为导向的评估路径[1]是中医药临床研究试验设计的新要求，故制定以临床价值为导向，同时兼备科学性、可靠性及准确性的试验方案及解决其在设计过程中的关键要素问题尤为重要。

现以中医药临床价值为导向，基于规范中医药临床研究方案内容2018声明的要求[2]，深入剖析中医临床试验研究方案设计的关键要素，并以课题组在“十二五”期间成功实施的“丹红注射液治疗慢性稳定性心绞痛（stable angina pectoris，SAP）的Ⅳ期临床试验”（以下简称“丹红Ⅳ期试验”）方案为范例[3]，解读以临床价值为导向的方案设计策略，旨在为科研人员提供有益的参考与借鉴，共同推动中医药科研事业发展。

1 临床试验方案设计的关键要素

临床试验方案是一份描述临床试验研究背景、理念、目的、研究人群、干预措施、临床结局、统计分析、伦理学考虑、出版计划及试验实施等内容的系统文件[4]，其核心目标在于解答特定的临床问题。在循证医学研究框架下，临床问题细化为研究对象（population）、干预措施（intervention）、对照措施（comparison）及结局指标（outcome）等关键要素。研究对象与干预措施共同确定了试验纳入标准、排除标准及干预措施，对照是验证疗效的基本逻辑。结局指标的选择则直接反映研究的临床定位和预期效果。此外，研究设计（study design）同样占据重要地位，选用合理且恰当的设计方法，紧密结合临床问题，以确保达成预定目标[5]。这五大要素共同构成了循证医学理念的“PICOS”原则，是临床试验方案设计过程中最关键的组成部分。

2 以临床价值为导向的中医药临床设计关键要点

2.1 研究目的和临床定位需与药物临床价值匹配

临床试验的目的应紧密围绕其价值核心进行设定，关键在于能否有效满足防治疾病的临床需求以评估实际效用大小，而临床需求的界定又应根据患者、医生等各方的实际需求来确定。例如，在进行有效性评价时，考量拟评价药品在大样本人群中的实际应用效果更应关注其是否能带来显著健康收益[6]。此外，可通过与当前治疗措施进行深入比较以明确中医药临床试验的定位。当满足以下情形时，可判断该药物或治疗措施具备较高临床价值：①疗效显著优于现行疗法。②能针对当前缺少有效治疗手段或现有治疗手段疗效不理想的疾病提供有效治疗。③较现有疗法安全性表现更优。④较现有疗法价格成本或临床适应性存在明显优势[7]。

“丹红Ⅳ期试验”的设计难题为中药注射液在治疗慢性疾病中的价值体现。临床上，接受指南推荐的标准口服疗法后，SAP患者中仍有30%～50%心绞痛频繁发作[8]，严重影响患者生活质量，增加重大心血管事件的发生风险[10]。

2.2 临床试验设计需充分展现药物临床价值

随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）是评估医学干预措施有效性、安全性的权威方法[10]，但其纳排标准严格、受试者群体高度同质化等，难以全面捕捉和反映常规中医药临床实践中干预措施的真实疗效，故一些创新试验设计方法被引入中医药领域，如基于专业技能的实用性RCT[11]、单病例RCT[12]等。实用性RCT能观察干预措施在常规临床试验环境中的实际效果，确保疗效一致性，从而提升临床试验可重复性、外推性等[11]。单病例RCT通过设计随机多周期二阶段的交叉试验，以个体化评价为核心思想，探寻个体最佳用药剂量，其设计理念与中医辨证论治强调的动态时空属性高度契合；同时，其亦属于循证医学一级证据，具有重要科学价值和实践意义[12]。

近年来，随着中医药临床问题日益多样化和复杂化，适应性设计方法也逐渐被引入到中医药的临床试验中[13]。适应性设计是一种创新的临床试验设计方法，其通过充分预先计划，科学、有效地处理

研究过程中获得数据与预期不符的情况，在预先设定的期中分析时，根据累积的研究数据（基线数据、安全结果数据、药代动力学、药效学或其他生物标志物数据，以及疗效结果数据等），由独立数据监查委员会（Independent Data Monitoring Committee，IDMC）根据试验前的预先计划，有效地调整研究方案（样本量、研究人群及剂量选择等），避免破坏研究的完整性和有效性[14]。不同于传统 RCT，适应性设计可根据研究目标、研究设计及统计分析特点，在期中分析时适应性调整设计方案，一定程度缩短时间，节省研究费用，提高成功率。适应性设计在中医药研发过程中的高成本、低效率的情况方面展现出显著优势，尤其在处理复杂的中医药临床试验时，其效用更突出。

“丹红Ⅳ期试验”设计中，当临床定位证据不足时仍需回答涉及的临床问题，故采用多中心、随机双盲、安慰剂对照的三阶段适应性设计方法，避免因直接采用 RCT 而出现失败风险。研究过程中，为保证受试者的安全性及试验数据的科学性和完整性，设置了 IDMC 开展期中分析，在第 2 次期中分析后调整次要疗效指标及样本量。相较传统临床试验设计，适应性设计展现出更高的灵活性，可通过早期停止试验、调整样本量、筛选响应指标等以提高试验效率，使受试者最大程度获益。

2.3 受试者选择需代表药品作用目标人群特征

临床受试样本的代表性直接影响临床试验结果的普适性。纳入标准是受试者参与临床试验的基本门槛，而排除标准则是在符合纳入标准的基础上，对不满足试验要求的特殊情况作出规定，包括但不限于妊娠状态、肝肾功能不全、对试验药物潜在的过敏反应及合并患有其他重大疾病等情况[15]。纳排标准的设定，应紧密结合该临床试验主要研究目的，确保受试群体体现药品作用目标人群特征，受试群体应具备样本代表性，排除可能对试验进程、结果产生干扰的受试者。

“丹红Ⅳ期试验”设计中，项目组根据试验目的确定以加拿大心血管协会心绞痛分级为Ⅱ～Ⅲ级的 SAP 患者作为受试对象。对此前未接受规范治疗的慢性稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病（chronic stable coronary atherosclerotic heart disease）患者，试验中特别设置 1 周规范化治疗导入期，在此阶段内患者心绞痛症状消失，则不纳入随机化分组。研究聚焦于接受标准化治疗后仍表现出中等程度心绞痛症状的 SAP 患者，即对标准化口服药物治疗效果不佳者。该项目的目的为通过短期应用注射液使患者获益，降低其 3 个月内心绞痛发作频率（angina frequency，AF），从而提升其生活质量。

2.4 选择恰当的对照组以确证药物临床价值

药物临床价值主要通过科学设定对照治疗措施、系统比较疗效差异以确证。从有效性角度出发，对尚未形成公认治疗措施的疾病或特定患者群体，常采取安慰剂对照或基于基础治疗对照的优效性设计；对已有公认有效治疗方案的情形，则常与标准治疗方案进行对比，根据研究目的不同，灵活采用优效、等效或非劣效设计。此外，若采用等效或非劣效设计，亦可通过展现药物安全性、经济性、顺应性等方面的优势，进一步确证其临床价值。

接受指南推荐的 SAP 标准化治疗方案[16]后，患者仍有中等强度的心绞痛发作是未解决的临床需求。针对这一临床需求和丹红注射液前期临床证据，在标准化治疗基础上，采用安慰剂（0.9% 氯化钠注射液）作为对照。“丹红Ⅳ期试验”结果显示，丹红注射液较安慰剂能显著减少 AF，提升患者生活质量，为接受标准化治疗后仍有心绞痛发作的患者提供新的治疗选择。

2.5 疗效结局指标应反映药品临床获益

中药疗效评价应结合中医药临床治疗特点，明确与中药临床定位相契合的疗效结局指标，包括主要结局指标和关键的次要结局指标[17]。一般而言，主要结局指标应选用公认指标，如对患者生存、功

能或感觉等进行直接测量的结局指标，或采用被广泛认可的替代终点指标，常见疾病公认终点结局指标和替代指标可参考表 1。中医证候疗效评价可参考《证候类中药新药临床试验技术指导原则》中有效性评价相关内容，建议选择主要症状消失率、消失时间等具有公认临床价值、可定量评价的临床结局指标[18]。若采用新工具、新方法评价疗效，应提供其合理性、科学性依据，并说明其临床意义和临床获益。

在“丹红Ⅳ期试验”中融入“以患者为中心”的理念，选取西雅图心绞痛量表（Seattle angina questionnaire，SAQ）作为疗效指标，尤其关注 AF 维度改善情况。同时，在次要结局指标中多维度评价心绞痛状态及生存质量，包括 90 d 内心绞痛消失的人数、分级变化等指标。连续使用两周后，丹红注射液组较安慰剂组 AF 缓解显著，心绞痛消失比例显著更高，SAQ 各维度评分显著提升，且保持稳定至 D90[3]。该试验为丹红注射液提供临床定位证据，提示丹红注射液可显著改善证候症状，降低 AF 密度，彰显其治疗 SAP 的临床价值。

2.6 科学、合理的样本量估算确保药品临床价值可靠性

根据《药物临床试验的生物统计学指导原则》[19]，样本量估算需明确临床试验中比较类型，可分为以 0 为参照的差异性检验和以 Δ（具有临床意义的界值）为参照的检验，后者又可分为优效性检验、等效性检验和非劣效性检验。结合预试验或既往研究，按主要疗效结局指标有效性阈值估算样本量。按照主要结局指标性质，样本量计算公式分为均数比较 / 非参数检验、率的比较等；按照试验组数，可分为单组、两组或多组比较。

根据检验类型的不同选择相应统计计算公式进行样本量估算，常见样本量估算亦可通过专业软件如 PASS（https://www.ncss.com/software/pass/）或在线工具“Power and Sample Size”（http://www.powerandsamplesize.com/）完成[20]。在实际临床试验操作过程中，可能存在受试者不合作、中途退出或失访等情况，故常建议估算时在最小样本量基础上增加 10% ～ 20% 人数。对临床试验中普遍存在的多重性问题，如多个终点（如主要终点、关键次要终点）、多组间比较、多阶段整体决策（如以有效性决策为目的的期中分析）、纵向数据的多个时间点分析及亚组分析等，需将总Ⅰ类错误率 α 值控制在合理水平（通常为双侧 0.05 或单侧 0.025）。根据研究目的和试验方案梳理出可能的多重性问题，采用平行策略、序贯策略及分阶段的整体决策等某 1 种或多种策略组合，再根据所选策略或策略组合确定每个检验假设对应的统计分析方法和名义检验水准 α_i 的分配策略[21—22]。

“丹红Ⅳ期试验”采用三阶段适应性设计方案，

表 1 常见疾病公认终点结局指标和替代指标

Table 1 Accepted endpoint outcome measures and surrogate indicators of common diseases

疾病	结局指标	替代指标
高血压	死亡/脑卒中	血压
脑卒中	死亡	改良Rankin量表、巴氏指数及美国国立卫生研究院卒中量表，以及各类经信度效度评估后的脑卒中相关量表
肿瘤	死亡/复发/转移	无进展生存期、总生存期、肿瘤进展时间及生活质量评分等
骨质疏松症	骨折	骨折风险预测简易工具、骨密度，以及疼痛、骨转换标志物，如血清总Ⅰ型原胶原氨基端前肽、血清Ⅰ型胶原交联羧基末端肽β特殊序列等
颈椎病	残疾	颈椎功能障碍指数、视觉模拟评分（visual analog score，VAS）及日本骨科协会评估治疗分数等
腰椎间盘突出症	残疾	腰椎功能障碍指数、VAS等
膝骨关节炎	残疾	美国西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分、VAS等

开展两次期中分析以动态调整样本量。以主要结局指标确定初始样本量，即治疗后 1 个月内的 AF 维度改善患者比例，采用 O'Brien-Fleming 法调整 α 值后，初始样本量为 870 例，分别在完成样本总量的 1/3、2/3 时进行期中分析。首次期中分析时，IDMC 分析得组间主要疗效结局无统计学显著差异，EAST5.2 软件计算条件把握度为 0.984，故继续以原样本量继续推进临床试验。在第 2 次期中分析阶段，基于 550 例受试者于 D90 的 SAQ-AF 改善人群的比例，组间比较接近统计学显著差异阈值（P = 0.051 3），但未达显著性标准。因此，IDMC 决定依据 D90 数据调整总样本量为 920 例。调整后的样本量确保临床试验具有充分统计学效能，并保障药品临床价值的可靠性。

3 试验设计时对药物临床价值的考虑

3.1 对现有治疗药物和措施的疗效评估

疗效评估需建立在与现行标准治疗药物或措施比较的基础上。因此，在开展临床试验设计前，需参考具有相同目标适应证人群和临床定位的 meta 分析，明确现有治疗措施的疗效情况、安慰剂状态下疾病自身转归情况，并结合药物前期临床试验结果，作为确定药物有临床价值和意义的效应量估计参考，亦为等效、非劣效临床试验等效界值、非劣效界值的确定和样本量估计提供参考依据。

在“丹红Ⅳ期试验”中，项目组以当时最新指南的标准治疗作为基础治疗方案，并发现丹红注射液优势为快速改善患者心绞痛发作情况[23]。参考《新英格兰杂志》中 1 篇文献[24]，比较接受皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention，PCI）和仅接受标准疗法 SAQ-AF 改善人群比例，结果显示，标准药物治疗组 1 ～ 3 个月 SAQ-AF 改善人群比例为 30%～40%，接受 PCI 约能额外提高 7%～9% 改善比例。因此，将研究设计组间差异阈值设为 10%。“丹红Ⅳ期试验”使用标准药物治疗作为基础，1 个月后对照组有 40% 心绞痛症状得到改善，而丹红注射液组该比例为 52%[3]，提示对现有治疗效果初步预估的准确性对于提高临床试验成功率至关重要。

3.2 对研究药物临床价值 / 临床意义的评估

药物临床试验显示的药物疗效，不仅应具备统计学上的显著性，还应体现临床意义，即反映药物临床价值。然而，何为具有临床意义的疗效尚缺乏统一的标准和定义，需综合考虑疾病治疗现状、目标适应证特点、药物类型与治疗范围、主要疗效终点、药物安全性与风险获益比等多因素。优效性临床试验不仅要求试验组与对照组差异具有统计学意义，还须优于预设具有临床意义的阈值，以证实试验药物疗效具有实际临床价值[25]。对已有较佳效果治疗药物的疾病，试验药物的临床价值可能要求在临床获益方面等效于标准治疗药物，或至少不低于现有标准治疗措施的可接受疗效水平（由非劣效界值决定），同时应显示其他优势，如更佳的安全性、经济效益或更便捷的使用方式。因此，优效试验中具有临床意义的差异、等效性试验中具有临床意义等效界值或非劣效试验中具有临床意义非劣效界值，均为评估药物临床价值的关键。

临床意义的差异界值可由最小重要变化、最小临床重要差异、最小可检测变化（minimal detectable change，MDC）、患者可接受症状水平、具有临床意义变化的应答者及反映试验药物与对照药物疗效差异的效应量以确定[17,26—27]。在制定和选择临床疗效指标时，需考虑患者治疗是否达到具有临床意义的疗效变化标准，常可采用锚定法建立患者内部有临床意义的改善标准，必要时可结合并辅以经验累积分布函数和概率密度函数曲线等[28]。一般来说，临床试验可采用到达 MCID 的患者作为应答者，比较组间应答者比例以体现药物临床价值。在“丹红Ⅳ期试验”中，项目组通过文献分析法确定 MCID，得出较基线值 SAQ-AF 评分提升至少 20 分，主要结局指标设定为达到此标准的患者比例，反映丹红

注射液在减少患者 AF 方面的临床价值。

3.3 临床价值视角下中药疗效独特优势与行业共识标准的统一

中医药在预防保健、治疗重大疾病及康复等方面发挥着重要作用，但在彰显中医药独特优势的同时，如何达到行业内共识疗效标准，尚缺少系统性评价体系和评价方法。有学者提出“价值医疗”的概念，认为医疗服务的价值不仅涵盖狭义的临床结果，亦包括疾病恢复过程、心理和功能状态及患者诊疗后生活质量[29]。该理论在评估药物价值时，强调应以患者为中心，与中医药“以人为中心，从人体功能状态入手来掌握和调控人体生命活动”的特点一致，故从价值医疗理论和评价框架出发，可建立 1 套既体现中医药特点、又满足国际标准化的评价体系[30]。

在“丹红Ⅳ期试验”中，项目组秉持“以患者为中心”理念，结合丹红注射液能迅速降低 AF 的特性，选取能全面反映心绞痛相关生活质量的 SAQ 量表，并设置多个次要结局指标，从多维度评估心绞痛状态及生存质量。这不仅展示丹红注射液治疗特性，同时确保其临床疗效达到行业内共识标准。因此，基于临床价值开展中医药疗效临床评估，有助于凸显中医药独特优势，实现行业共识疗效标准。

4 结语

目前，体现中医药临床和服务优势的临床试验评价方法尚未成熟定型，中医药的补充和替代优势有待多维度系统反映。当前建立的诸多临床疗效评价体系的评价指标采集、方法建立及评价标准等均尚未完全体现中医学整体、动态及个性化特色。笔者通过详尽阐述“丹红Ⅳ期试验”设计，探讨以临床价值为导向的中医药临床试验设计优势，以临床试验关键要素为中心，确立研究方案核心内容，规范中医药临床试验流程，旨在帮助构建可反映中医药特色、符合国际标准的评价体系，为改善中医药认知、提升中西医协作效能提供科学支持，并为中医药走向国际化提供标准化试验设计范本。

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]. (2019-10-020)[2024-01-13]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5449644.html.

[2] 戴亮, 郑颂华, 田然, 等. 规范中医药临床研究方案内容2018声明: 建议、说明与详述[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(6): 739-749.

[3] Liu J, Li DD, Dong W, *et al*. Detection of an anti-angina therapeutic module in the effective population treated by a multi-target drug Danhong injection: a randomized trial[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 329.

[4] Chan A, Tetzlaff J, Altman D, 等. SPIRIT 2013声明: 定义临床研究方案的标准条目[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12): 1501-1507.

[5] 赵晨, 林伟青, 田然, 等. 重视临床试验设计, 提升中国临床试验质量[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(7): 645-647.

[6] 国家药物和卫生技术综合评估中心. 药品临床综合评价管理指南(2021年版试行)[EB/OL]. (2020-11-04)[2024-05-20]. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/202011/d11ddc32fae84121a0dfca36b015a31d/files/863665c55fd74f29a656990d1a4ea5ce.pdf.

[7] 于亚南, 刘骏, 李兵, 等. 中成药全生命周期价值评估核心指标专家共识[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19): 5389-5396.

[8] Wijeysundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, *et al*. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(6): 370-379.

[9] Mesnier J, Ducrocq G, Danchin N, *et al*. International observational analysis of evolution and outcomes of chronic stable angina: the multinational CLARIFY study[J]. Circulation, 2021, 144(7): 512-523.

[10] 张润华, 潘岳松, 姜勇, 等. 脑血管病临床研究设计的方法简介和实例分析[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(1): 26-30.

[11] 许泽恭, 葛淑琦, 陆丽明. 以专业技能为基础的实用性随机对照试验在针灸临床研究中的应用探讨[J]. 中国针灸, 2020, 40(5): 538-542.

[12] 张贺, 李秋忆, 樊懿萱, 等. 单病例随机对照试验在中医药临床研究中的探索与思考[J]. 中西医结合心脑血管病杂

志, 2020, 18(18): 2945-2947.

[13] 吕蕊婷, 路冰清, 李文元, 等. 适应性设计在临床试验中的优化及中医药研发应用[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2024: 1-11[2024-09-26]. https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20240822.

[14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验适应性设计指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-01-29)[2024-9-26]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=4409e51a403a911757af6caf3ecef129.

[15] 张强, 蒙萍, 单爱莲. 关于药物临床试验方案中纳入、排除标准的若干思考[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(2): 99-101.

[16] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.

[17] 刘炳林, 杨娜, 吴艳, 等. 新药临床试验中药物临床价值的考虑[J]. 中国食品药品监管, 2021, 4: 24-31.

[18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 证候类中药新药临床试验技术指导原则[EB/OL]. (2018-11-04)[2024-06-20]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b43cc2e63b3a79d587347223d41dd7db.

[19] 国家食品药品监督管理总局(现国家药品监督管理局). 总局关于发布药物临床试验的生物统计学指导原则的通告(2016年第93号)[EB/OL]. (2016-06-03)[2024-06-24]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160603161201857.html.

[20] 李黎, 唐雨欣, 何伟, 等. 常用临床试验设计的样本含量估计[J]. 系统医学, 2018, 3(9): 191-193.

[21] 国家药监局药审中心. 药物临床试验多重性问题指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-12-31)[2024-06-26]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=7e708c2bed01197927a864f3c3e8c972.

[22] 潘岳松, 金奥铭, 王梦星. 临床研究样本量的估计方法和常见错误[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(1): 31-35.

[23] 彭丽虹, 余正, 盛春雷. 丹红注射液治疗冠心病心绞痛随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(1): 57-63.

[24] Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, *et al*. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2008, 359(7): 677-687.

[25] 周贤忠, 刘仁沛. 临床试验的设计与分析:概念与方法学[M]. 第2版. 北京: 北京大学医学出版, 2010: 204.

[26] 王鑫光, 张国为, 田华. 全髋关节置换术后关节遗忘评分的变化和阈值: 最小临床重要差异、最小重要变化、最小可检测变化和患者可接受的症状状态[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 748-748.

[27] 杨丽虹, 刘少南, 吴大嵘, 等. 最小临床意义差值的概念及其估算方法[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(11): 1345-1352.

[28] Keefe RS, Kraemer HC, Epstein RS, *et al*. Defining a clinically meaningful effect for the design and interpretation of randomized controlled trials[J]. Innov Clin Neurosci, 2013, 10(5-6 Suppl A): 4S-19S.

[29] Porter ME, Teisberg EO. Redefining health care: creating value-based competition on results[M]. Boston: Harvard Business Press, 2006: 98-105.

[30] 郭然, 曾典, 胡裕涵, 等. 价值医疗视角下的中医药优势评价思路与方法[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 14-21.

(编辑：虞 瑛)