中医药临床药品综合价值评估专题

·综 述·

以患者为中心研究模式与适应性设计在中医药临床研究中的实践

李牧之[1]，王思村[1]，党海霞[2]，刘 骏[1]，王 忠[1*]，于亚南[1*]
（1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京 100700；2. 中国中医科学院中医药发展研究中心，北京 100700）

摘要：中医药理论重整体，更关注“病的人”，即“以患者为中心的诊疗模式”。新版《药品注册管理办法》指出，中药的疗效评价应当选择与中药临床定位相适应、能够体现其作用特点和优势的疗效指标。与此同时，在现代评价体系的不断推动下，临床研究方法不断革新，更快速、更灵活的临床研究设计贯穿药品全生命周期，以求在合理使用的基础上提高研究效率。该文以地奥心血康胶囊治疗慢性稳定型心绞痛（stable angina pectoris）临床研究为例，介绍该研究以患者为中心的临床研究模式与适应性设计相结合的实践探索，为中医药疗效评价提供有益借鉴。

关键词：以患者为中心；适应性设计；中医药临床研究模式；地奥心血康胶囊；心绞痛
中图分类号：R972；R-3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)12-1213-006
引用：李牧之, 王思村, 党海霞, 等. 以患者为中心研究模式与适应性设计在中医药临床研究中的实践[J]. 世界临床药物, 2024, 45(12): 1213-1218. DOI：10.13683/j.wph.2024.12.001

Patient-centered research strategy and adaptive design in clinical research of traditional Chinese medicine

LI Muzhi[1], WANG Sicun[1], DANG Haixia[2], LIU Jun[1], WANG Zhong[1*], YU Ya'nan[1*]
(*1. Institute of Clinical Basic Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*
2. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: The holistic concept of traditional Chinese medicine (TCM) pays more attention to the "sick person", that is "patient-centered diagnosis and treatment strategies". The most recent iteration of the Measures for the Administration of Drug Registration points out that the therapeutic evaluation of TCM should select the indicators that align with the clinical principles and showcase its unique functional characteristics and advantages. At the same time, under the continuous promotion of modern evaluation systems, there has been a notable increase in innovative clinical trial methods of TCM. There is a growing trend towards utilizing more flexible and expedited clinical trial designs throughout the drug product lifecycle to enhance efficiency of the trials based on rational utilization. This paper took the clinical research of Di'ao Xinxuekang capsule in the treatment of chronic stable angina pectoris as an example, introducing the practical exploration of combining patient-centered clinical research approach with adaptive design, providing useful reference for the evaluation of TCM efficacy.

Key words: patient-centered; adaptive design; clinical research model of traditional Chinese medicine; Di'ao Xinxuekang capsule; angina pectoris

收稿日期：2024-04-19
作者简介：李牧之，硕士研究生，研究方向：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。
于亚南，副研究员，研究方向：临床研究方法学。
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(CI2021A04707)；中国中医科学院基本科研业务费优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-076)

随着医学研究的不断发展，传统临床研究模式在患者参与度、研究灵活性以及结果的临床应用等方面逐渐暴露出一些局限性。因此，研究者开始关注以患者为中心的临床研究模式以及适应性设计在临床研究中的应用[1—2]。这些新兴的研究方法强调患者的需求和体验，意在提升研究的临床相关性。与西方医学相比，患者的主观感受和个体差异在中医治疗中占据重要地位。因此，采用以患者为中心的研究模式，可以更好地反映中医药治疗的实际效果，并为临床决策提供更有力的支持。本文以中成药地奥心血康的临床研究为例，探讨如何将以患者为中心的临床研究模式与适应性设计进行有效结合，旨在为中医药领域的临床研究提供新的思路和方法。

1 中医药领域临床研究特点与发展趋势

临床研究作为药物研发的中心环节，是保障药物疗效和安全性的关键所在。中医药治疗疾病以系统、完整的中医理论为指导，从整体观出发，将人的一系列相互关联的不适感觉和客观的病理表现归为一类，而中药则通过多组分、多靶点的协同作用，对这一系列症状表现进行改善、治愈，形成中医独特的临床定位。中医药特色的临床定位决定了中医药临床研究的结局评估标准多以证候或症候群、量表为主[3]。目前，中医药随机对照试验主要采取“病证结合”的方式，选取公认的疗效指标来评估药物或治疗措施对疾病的疗效，同时运用主观与客观相结合的方式评估其对于中医证候的疗效[4]。近年来，在各版指南、标准的指导下，中医药研究日益规范化、科学化，但仍存在结局指标种类繁杂、缺少中医特色结局指标以及未能界定证候诊断与证候评价的不同内涵等问题，使得中医药走向国际的过程充满坎坷[5]。

为提高研究效率，凸显中医药特色，避免临床研究与临床实际脱节，中医药研究者不断探索更加灵活、与中医药理论更契合的研究设计方法。有研究者提出，在中医药临床研究中引入适应性设计有助于中医药研究中“人用经验”的发挥[6]。还有研究者认为，主方案的设计思路有利于精准筛选目标人群，为中医领域“以证统病”“以病统证”提供借鉴[7]。一系列研究设计指南和指导原则的相继颁布[1—2,8]，也给中医药临床研究指明未来发展的重点，带来新的探索方向。新版《药品注册管理办法》[9]提出，要建立和完善符合中药特点的技术评价体系。2023 年 2 月发布的《中药注册管理专门规定》[10]明确指出，目前的中药临床定位应以临床价值为导向，构建结合中医药临床治疗特点的多元化中医药疗效评价体系，鼓励将以患者为中心的药物研发、适应性设计等应用于中药疗效评价。关注患者自身感受、功能状态和生存状态获益的“以患者为中心”有效性评价，已成为当前药物研发的核心内在要求[11]。

2 以患者为中心的临床研究特点及其与中医药研究的契合

患者作为疾病的亲历者，也是研究面向的人群，他们对于药物和疗法的感受、需求最为直接，在过去的临床研究中，研究者仅将患者作为数据产生的源头，在进行研究设计时并未过多考虑患者的感受。“以患者为中心”的药物研发是基于患者角度开展的药物开发、设计、实施及决策的过程，旨在高效研发更符合患者需求、具有临床价值的药物[1]。从研究目的、目标人群到对照选择、结局评价，每一项研究设计均应从患者角度出发，将患者的体验贯穿研究全程，持续倾听患者的意见，设计真正体现患者需求的临床研究。20 世纪 90 年代西方医学“以患者为中心”思想兴起，从患者报告结局作为指标逐渐受到重视，到多个国家出台正式文件提出以患者为中心药物研发（patient-focused drug development，PFDD）相关观点，人们越来越认识到了解患者诉求对于临床获益的重要性[12]。而中医一直以来坚持“以人为本”的思想，《黄帝内经·汤液醪醴论》有云：“病为本，工为标，标本不得，

邪气不服”[13]。中医认为，人体作为一个开放的系统，容易受到环境，特别是医疗行为的干扰，因此中医在辨证论治的过程中非常重视患者与医生的交流，医生通过患者自身对疾病的感知，结合病史及其他客观信息判断患者病症，在治疗过程中“随证治之”，及时调整治疗策略，始终以患者为第一受益人。以患者为中心的临床研究设计理念与中医传统的个体化治疗理念均是以获得患者更真实的临床感受为目的，二者可以说不谋而合。由此可见，将以患者为中心的评价体系应用于中医药临床研究中具有很强的可行性，能够丰富以临床价值为导向的多元化中药临床疗效评价方法，有助于推动具有中医药特色的评价方法和体系的建立，促进中医药的传承及创新。

3 适应性设计特点及其在中医药领域应用前景

适应性设计是按照预先设定的计划，在期中分析时使用研究期间累积的数据对研究做出相应修改的临床研究设计，包括成组序贯设计、样本量重新估计、适应性无缝剂量选择的设计、适应性富集设计、两阶段适应性设计及适应性主方案设计等[2]。以上研究设计方法在合理的情况下可同时应用于同一项临床研究，但需要注意的是，过多的适应性调整也会增加研究设计及统计分析的复杂性，这就要求研究人员在选择应用适应性设计时慎重考虑其适用性、合理性、可行性及完整性。与传统研究设计相比，适应性设计能灵活地修正初始设计的偏差，提升研究成功率，也能适应不断变化的研究环境，旨在筛选出对于某种疗法来说获益最多的患者人群[14]。适应性设计根据期中分析的结果，可及时终止研究，既节约受试者的时间，也能加快药物上市进程，尽早为有需求的患者提供更好的治疗药物，较短的研究期无疑也能降低患者暴露在治疗下所需要承担的风险。其中样本量重新估计根据研究预期目标入组受试者，避免过度登记造成的资源浪费，也防止因样本量不足导致有效的治疗手段无法得到推广[15]。

中医治疗疾病强调个体化诊疗模式，根据临床收集到的资料，运用中医药理论进行综合分析、确定证候、予以治疗，这是中医辨证论治思想的具体体现[16]。不同证候的患者，对于同一药物或治疗手段的敏感性也不尽相同，要想更好地确定药物目标人群，若使用传统的研究设计需耗费大量的人力、物力；而适应性富集设计在期中分析时，可根据受试者的状态变化调整后续入组的患者，排除无效亚组，精准定位目标人群，提升药物的研发成功率。适应性无缝剂量选择设计，可根据Ⅱ期临床试验数据，选取合适的药物剂量进行接下来的Ⅲ期临床试验，能填补中医药临床研究中关于药物不同剂量疗效的空白。此外，还有适应性主方案设计的篮式设计和伞式设计，在一定程度上分别与中医理论中“异病同治”及“同病异治”理论相互吻合，能同时解决多个临床问题，缩短研究周期，提高研究效力[17]。适应性设计与中医药临床研究的结合，也是中医药理论于临床研究的应用，能够发展、丰富中医药临床研究思路，促使中医药临床研究进一步与国际接轨。

4 以患者为中心的中医药临床研究模式与适应性设计融合带来的思考

如前文所言，尽管适应性设计起源于西方医学，但其在很多方面均与中医思想和理论相契合，特别是中医辨证论治及以人为本的思想。辨证论治思想以患者状态调整为导向、证治效紧密相关，是一个个体化、复杂的干预过程，而适应性设计精准定位药物的目标人群，在很大程度上与中医辨证论治的思想相似[18]。

PFDD 理念作为中医药临床研究特色疗效评价体系构建的重要参考，将健康与医学的目光从“人的病”转移到“病的人”，旨在药物全生命周期中获取患者体验数据，融入到药物评价和研发中，与中医“以人为本”的思想相契合[19]。实际上，适应性设计方案中所做出的调整，无论是依据患者不良反应提前终止研究，还是因未能达到研究预期目标而扩大样本量，均是从患者利益出发，力求在符合

伦理的条件下，降低患者所需承担的风险，缩短研究周期，提高研究效率。可以说遵循适应性设计对研究方案做出的调整，其本身就是以患者为中心的临床研究模式的体现。二者相融合，提高研究效率的同时，还能突出中医药个体化治疗和辨证论治的特点及优势，彰显中医药临床研究的特色，是中医药临床研究实现现代化的重要途径。

本课题组结合中医药理论与现代医学技术，对现代研究方法在中医药领域的应用进行了一系列探索[20—22]。其中，地奥心血康治疗慢性稳定型心绞痛（stable angina pectoris）的临床研究结合中医药研究现状和中药上市后再评价需求，应用适应性设计开展随机对照试验，从试验流程的规划到疗效、结局指标的选取，均贯彻“以患者为中心”的研究理念，是以患者为中心的临床研究模式及适应性设计在中医药领域应用的成功实践。

5 地奥心血康治疗慢性稳定性心绞痛临床研究案例展示

5.1 研究背景

心绞痛作为冠状动脉疾病患者常见临床综合征，深深困扰着患病人群[23]。对于饱受心绞痛折磨的患者来说，减轻症状、延长生存期是最迫切的需求[24]。地奥心血康胶囊是我国首个获得欧盟药品生产质量管理规范注册的中药制剂，其有效成分从薯蓣的根茎中提取。此前已有相关研究显示，与硝酸异山梨酯相比，地奥心血康胶囊可减轻心绞痛症状，改善心肌缺血状况，然而地奥心血康胶囊治疗慢性稳定型心绞痛的长期有效性及安全性尚未得到验证[25]。基于患者减轻长期生活负担的临床需求，研究选择“心绞痛消失”作为主要疗效评价指标，探索地奥心血康胶囊长期（20 周）抗心绞痛疗效，同时评价其对生活质量及血瘀证等指标的影响。

5.2 研究设计及以患者为中心研究模式和适应性设计的应用

该研究是一项随机、多中心、双盲双模拟、平行分组的优效性临床研究，纳入年龄 40 ～ 70 岁、符合加拿大心血管学会心绞痛分级Ⅰ～Ⅲ级，且发作频率≥ 2 次 / 周的慢性稳定型心绞痛患者。患者按 1 ∶ 1 被随机分配到地奥心血康组（地奥心血康胶囊＋复方丹参片模拟剂）和复方丹参片组（地奥心血康胶囊模拟剂＋复方丹参片），总疗程为 20 周。

5.2.1 以患者为中心的结局评价

出于体现患者临床需求的考虑，研究选取心绞痛消失患者的比例和心电图恢复正常患者的比例作为主要疗效指标，其中心绞痛消失定义为心绞痛量化评分量表所有维度上被评估为“无”的患者。次要疗效指标包括心绞痛发作频率、硝酸甘油消耗率、西雅图心绞痛量表各维度评分变化、血瘀证证候积分变化及血生化指标（血脂）变化情况等。此外，在整个研究过程中，患者被要求在日记上记录心绞痛发作情况及硝酸甘油使用情况，并于第 2、4、6、8 及 20 周前往研究中心进行访视，同时领取下一阶段药物。在访视中每个研究中心的研究人员将与患者一起核对患者日记，以确保记录内容的准确性。

从研究目的到疗效评价，研究贯彻“以患者为中心”的理念，从患者的角度出发，将患者的体验数据纳入到临床设计的关键考量中。研究以患者的真实感受为疗效结局，注重患者体验数据的收集，采用定量的方法，将心绞痛量化评分作为主要疗效结局，收集患者的真实感受，如此才能确保患者在身心感受上均能从研究中获益。此外，研究中多维度、多条目的多个临床结局评估工具的综合使用，主客观结合、互相补充，也能够帮助研究者了解每位患者的病理生理学等特征，更准确地定位研究目标人群。在研究过程中，定期进行访视可强化研究者与患者间的沟通交流，既能对数据的准确性进行把关，又能及时收集患者在研究过程中的体会，保障受试者得到合适的治疗和护理，避免受试者承担不必要的风险。

5.2.2 期中分析与适应性设计

为了在不改变研究有效性和完整性的前提下，及时更正临床研究方案中不合理假设，提高受试者获益的可能性，本研究采用适应性设计，在研究开始前成立数据监查委员会（Data Monitoring Committee，DMC），拟在患者入组达到初始样本量的 1/2 时进行 1 次期中分析。初始研究方案根据主要疗效终点之一的心绞痛消失预估样本量为 576 例，拟在纳入 288 例患者，即入组患者数目达到预估样本量的一半时进行期中分析和样本量重估。

在正式研究过程中，288 例患者入组后，由独立的第三方统计团队在盲态下进行数据统计，并将结果报告给 DMC。DMC 根据统计结果发现，地奥心血康组（A 组）心绞痛消失人数占比为 29.17%，复方丹参片组（B 组）为 20.99%，由于 5% ＜（π_A － π_B）＜ 20%，根据既往累计数据，两组间无心绞痛患者比例无法达到统计效力，故研究者进行样本量重估，考虑到低退出率，将样本量扩大到 736 例患者。因此，在第二阶段的入组中，在原本计划的纳入患者人数的基础上增加 160 例患者，随机分配接受心血康胶囊或复方丹参片治疗（试验组 80 例，对照组 80 例）。

该研究是典型的两阶段适应性设计，通过期中分析将研究划分两个阶段，在正式开始之前，专家组即对期中分析可能会出现的情况做出预测，并制定相应修改方案，按照预先设定的修改计划，在对第一阶段得到的数据进行分析后，完成 1 次样本量重估，接着依据重估的结果和委员会专家给出的意见，研究者对第二阶段的研究做出扩大样本量的修改，使得最终的统计检验能够达到预期目标，控制Ⅰ类错误的同时提高研究检验效能。若使用传统的研究设计方法，在研究结束后再进行数据分析，势必会降低研究效率，造成经费损耗。

5.2.3 研究结果

从 2009 年 2 月至 2011 年 9 月，该研究历时两年半。在干预期间，两组的不良反应发生率相似，无心绞痛患者比例均有所增加。从第 6 周到第 20 周，与复方丹参片组相比，地奥心血康胶囊组无心绞痛患者比例显著增加。与基线期相比，两组的每周心绞痛发生频率和每周平均硝酸甘油消耗率均有所降低，但地奥心血康胶囊组变化更加显著，西雅图量表评分和健康相关的生活质量也获得更明显改善。

作为一项头对头的比较效益研究，与复方丹参片相比，地奥心血康胶囊在减轻心绞痛症状和改善有症状的慢性稳定型心绞痛患者的生活质量方面更为有效，且不良反应发生率相对较低。地奥心血康胶囊为有症状的慢性稳定型心绞痛患者提供潜在的长期（20 周）抗心绞痛益处。此外，地奥心血康胶囊的优越性还表现在对“血瘀证”的更显著改善上，这与中医以患者为中心的治疗理念不谋而合。

6 小结与展望

地奥心血康胶囊治疗慢性稳定型心绞痛效果研究面对复杂的设计需求，基于对患者安全和权益的考虑，在研究设计中运用适应性设计，与以患者为中心的临床研究模式融合，开创性地引入 DMC 控制操作偏倚，确保研究设计的完整性、可行性，量化患者直观感受数据，为地奥心血康胶囊治疗有症状的慢性稳定型心绞痛提供循证证据。该研究为中医药领域临床研究模式提供新思路，也为中医药临床研究进一步与国际标准接轨、丰富中医药临床研究的理论提供可操作性实践经验。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）[EB/OL]. [2024-03-06]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e28f7004cd19b73949142380bd.

[2] 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]. [2024-03-06]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/bc2b326bd49bac7437368272be6ec00d.

[3] 凌丽, 朱朝军, 吕祥. 中药新药研发面临的问题及思考[J].

中华中医药杂志, 2023, 38(7): 3217-3220.
[4] 陈莹. 临床疗效导向的中医药RCT设计与实践[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
[5] 韩芳, 刘宝利, 程金莲, 等. 从科学性审查的角度探讨中医药临床研究方案设计[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(7): 635-638.
[6] 吕蕊婷, 路冰清, 李文元, 等. 适应性设计在临床研究中的优化及中医药研发应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(22): 110-119.
[7] 郭晓慧, 黄仟, 谢雁鸣, 等. 伞式设计与篮式设计在中医药循证评价中的应用[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 2010-2015.
[8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 证候类中药新药临床研究技术指导原则[EB/OL]. [2024-03-06]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b43cc2e63b3a79d587347223d41dd7db.
[9] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法[EB/OL]. [2024-03-6]. https://www.cde.org.cn/main/policy/view/2f5d01af26ead0e3b149d99ad8022d8d.
[10] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册管理专门规定》的公告(2023年第20号)[EB/OL]. [2023-05-21]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20230210173401120.html.
[11] 严华美, 江云, 胡薏慧, 等. 治疗症状类中药新药临床试验疗效指标设计的关键问题[J]. 药物评价研究, 2023, 46(9): 1833-1840.
[12] 吴晓蕾, 史梦龙, 张晨瑶, 等. 以患者为中心药物研发相关概念介绍[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(12): 1472-1477.
[13] 王振国. 黄帝内经素问[M]. 第2版. 北京: 中国中医药出版社, 2022: 49.
[14] Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials[J]. N Engl J Med, 2016, 375(1): 65-74.
[15] Mano H, Tanaka Y, Orihara S, *et al*. Application of sample size re-estimation in clinical trials: a systematic review[J]. Contemp Clin Trials Commun, 2023, 36: 101210.
[16] 翟静波, 商洪才. 适应性设计在药物研发中的应用现状及其在中医药研究中的应用前景[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(10): 1165-1170.
[17] 钱真真, 李庆娜, 于亚南, 等. 适应性主方案设计在中医临床研究中的应用探索与思考[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(4): 471-477.
[18] 于亚南, 荆志伟, 刘骏, 等. 适应性治疗临床试验设计与辨证论治疗效评价的思考[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(3): 316-318.
[19] 安娜, 韩玲, 陈平雁. “三结合”中药注册审评证据体系下中药新药真实世界研究的思考[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(14): 1359-1363.
[20] Wang PQ, Li DD, Dong W, *et al*. Danhong injection in the treatment of chronic stable angina: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2015, 16: 474.
[21] Li B, Wang YL, Lu J, *et al*. Evaluating the effects of Danhong injection in treatment of acute ischemic stroke: study protocol for a multicenter randomized controlled trial[J]. Trials, 2015, 16: 561.
[22] Yu YN, Hu SY, Li GX, *et al*. Comparative effectiveness of Di'ao Xin Xue Kang capsule and compound Danshen tablet in patients with symptomatic chronic stable angina[J]. Sci Rep, 2014, 4: 7058.
[23] Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, *et al*. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry[J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 347-356.
[24] Al-Lamee RK. Angina pectoris 2023: with and without obstructive coronary artery disease: epidemiology, diagnosis, prognosis, and treatment[J]. Vascul Pharmacol, 2024, 155: 107285.
[25] Jia YL, Chen C, Ng CS, *et al*. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of Di'ao Xinxuekang capsule and isosorbide dinitrate in treating angina pectoris[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 904147.

（编辑：王 佳）