

导入期的设置及其在临床研究中的应用探讨

韩芳^{1,2}, 刘宝利¹, 曹克刚^{2,3}, 高颖^{2,3}

(1 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010; 2 北京中医药大学中医脑病研究院, 北京 100700;

3 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

[摘要] 导入期是受试者入组后与随机分组前的一个特定阶段, 是很多具有里程碑意义的药物临床试验的重要设计元素, 在药物研发中具有重要作用。然而, 目前普遍存在导入期在研究方案中设计不规范、研究结果中报告不充分的问题。本文梳理了导入期的定义、类型、周期长短、意义及优缺点, 并列举了临床应用案例, 以期为临床研究方案中关于导入期的设计及应用提供借鉴。

[关键词] 导入期; 随机对照研究; 临床研究设计

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)14-1406-05

Setting of the run-in period and its application in clinical trials

HAN Fang^{1,2}, LIU Bao-li¹, CAO Ke-gang^{2,3}, GAO Ying^{2,3}

(1 Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China;

2 Institute for Brain Disorders Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

3 Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] The run-in period is a specific stage after enrollment and before randomization. It is an important design element of many landmark drug clinical trials and plays an important role in drug development. However, the status quo includes non-standard design of run-in period in research protocols and inadequate reporting of run-in period in results. The author summarize the definition, type, duration, significance, advantages and disadvantages of the run-in period, and list clinical application cases, in order to provide reference for the clinical trial design and the application of the run-in period.

[Key words] run-in period; randomized controlled trial; clinical trial design

随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)是评价干预措施有效性与安全性的金标准, RCT产生的证据位于临床证据等级金字塔的顶端^[1], 对于临床实践及药物研发意义重大。导入期是受试者入组后与随机分组前的一个特定阶段, 在临床试验中

通常用以排除不依从的受试者、安慰剂应答者、阳性药物无效者或阳性药物不耐受者^[2]。1989年发表在新英格兰杂志(The New England Journal of Medicine, NEJM)上的医师健康研究(physicians' health study, PHS)首次使用导入期的设计^[3]。流行病学资料显示, 导入期在临床研究中的应用比例为5%~20%^[4-5], 且企业资助的研究中导入期的应用比例(1/10)高于非企业资助的研究(1/30)。常用中文术语包括导入期、磨合期, 英文术语包括run-in period, lead-in period, single-blind placebo period, enrichment period, baseline等。目前, 导入期的设定主要见于慢性疾病的临床研究中, 如偏头痛^[6]、失眠^[7]、糖尿

[基金项目] 北京市属医院科研培育计划课题(PZ2020013); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2022]256号)

[作者简介] 韩芳, 女, 主治医师, 助理研究员, 研究方向: 中医药防治神经系统疾病、科研管理。联系电话: (010)87907498, E-mail: hftc-mdoctor@mail.ccmu.edu.cn。

[通讯作者] 曹克刚, 男, 主任医师, 研究方向: 中医药防治神经系统疾病。联系电话: (010)84013148, E-mail: kgdoctor@sina.com。

病^[8]、肥胖^[9]、慢性阻塞性肺疾病^[10]、肿瘤^[11]等。导入期的设计在许多具有里程碑式意义的临床研究中颇为常见,对于药物研发意义重大^[12]。本文深入分析导入期的概念、类型、持续时间、意义、优缺点及临床应用情况,并以临床常见疾病为例进行阐述,以期为临床研究方案设计提供借鉴。

1 导入期的类型

1.1 安慰剂导入 (placebo run-in)

在基线测量期间给予所有受试者安慰剂,一定时间(通常为几周)后,仅对依从干预(如至少服用80%的分配安慰剂)的受试者进行随机分配,用这种方式在随机分配前排除不依从的受试者,可增加研究效能,并对干预的整体效果进行更好的估计^[13]。在中草药与氯沙坦治疗轻度高血压的随机双盲双模拟非劣效临床研究中,在初始的筛选期之后,受试者进入为期2周的导入期。在导入期,受试者均服用中草药安慰剂及氯沙坦安慰剂,以确定其是否会遵守研究方案^[14]。在血滞通胶囊治疗高三酰甘油血症的临床研究中^[15],受试者需在2周导入期服用血滞通胶囊模拟剂及血脂康胶囊模拟剂、停用所有影响血脂的药物并保持均衡的饮食及生活习惯。在中医药随机双盲安慰剂对照临床研究中,中药安慰剂的制作质量和模拟效果关系到整个临床研究的质量和研究成果的客观性与准确性。虽然安慰剂导入可识别依从性不佳的受试者,提高研究的依从性,但目前中药安慰剂制备在气味、视觉、剂型特征等方面的模拟有一定的技术难度,安慰剂与研究药物之间的差异客观存在,这些差异可能成为临床试验破盲的风险点^[16]。

1.2 阳性导入 (active run-in)

阳性导入是指在导入期使用药物而非安慰剂。一项降低2型糖尿病高危患者血压和强化血糖控制的ADVANCE研究采用阳性导入期的设计,所有可能符合条件的参与者在随机分组前接受6周的固定低剂量培哌培利+吲达帕胺联合治疗,该研究中只有3.6%的受试者因阳性药物不能耐受而退出^[17]。卡维地洛治疗充血性心力衰竭的临床研究包括2周的阳性药物导入期,以评价受试者对卡维地洛的耐受性。该研究共有1 197例患者进入导入期,最终1 094例受试者接受了随机分配。在导入失败的患者中,有17例受试者病情加重、7例受试者死亡,但是这24例受试者不良反应的发生没有被纳入研究的结局,造成研究的安全性数据部分缺失^[18-19]。因此,当设计阳性药物导入时,要考虑到药物不良反应发生率可能

被低估。

2 导入期的持续时间

导入期的长短因研究而异。Collister等^[4]对2011—2016年发表在4大顶级医学期刊的262项成人慢性疾病自我给药治疗的RCT进行回顾研究,发现导入期的中位数时间为28 d(Q1: Q3 = 14 d: 66 d; 最短7 d,最长365 d)。以偏头痛为例,2020年《国际头痛学会成人发作性偏头痛预防治疗对照试验指南》推荐的最短导入期为4周,也可以使用8周,甚至有些研究使用的导入期长达12周。糖尿病的临床研究中,导入期的持续时间为4周、6周、12周及24周不等^[20]。较长的导入期可提供更准确的基线资料,但可能增加随机化之前的脱落率,延迟治疗并延长研究周期,而临床试验周期长是影响受试者依从性的重要因素。因此,不建议设置冗长的导入期。

3 设置导入期的意义

3.1 确保受试者在随机分组前符合入组标准

依从方案是保证临床试验结果科学、真实的前提,是保证临床试验质量、保障受试者安全的关键^[21]。方案违背是临床研究实施过程中不容忽视的重大问题,“误纳”即研究纳入了不符合纳入标准或符合排除标准的受试者,属于重大的违背方案^[22]。“误纳”的主要责任归属在于研究者,属于研究者不依从的范畴。依从性不佳是导致临床研究结果产生偏倚的因素之一,然而目前普遍存在对于受试者依从性较为重视但对研究者依从性重视不足的现状,殊不知研究者依从性贯穿于临床研究始终,不容忽视^[23]。李树等^[24]整理分析了某三甲医院既往6年的违背方案报告,发现不符合纳入标准者约占11%。减少由于研究者“误纳”造成的方案违背,是提高临床研究质量的重要环节。以经前期综合征/经前期焦虑障碍临床研究为例,在筛选期之后,通常对患者进行2个月经周期的人组资格确认,采用《问题严重程度每日记录量表》记录受试者的每日症状^[25]。导入期的设置进一步提高了临床研究的“门槛”,再次确认了受试者符合所有纳入标准且不符合任一排除标准,但有患者可能因筛选期与导入期的周期太长而拒绝参与研究^[26]。

3.2 排除依从性不佳的受试者

在随机分组前的导入期进行访视,排除一些无法完成访视依从性低的受试者,保留了依从性好的受试者。以偏头痛为例,偏头痛预防性治疗的目的是减少偏头痛发作天数、减轻头痛程度、减少止痛药的使用次数^[27]。头

痛经常发作(每个月4次以上)或头痛偶尔发作却导致失能(约38%的偏头痛)的患者,定期的预防性治疗可能会带来临床获益^[28],但偏头痛预防性治疗依从性不佳的现象普遍存在^[29],严重影响疗效评价。根据《国际头痛学会成人慢性偏头痛预防治疗对照试验指南》,在导入期,研究者可通过头痛日记来管理受试者的依从性,如受试者在28 d基线期内非连续6 d以上未填写头痛日记,则判定为低依从性,应予排除^[30]。以Lemborexant对55岁及以上失眠患者的疗效和安全性研究(SUNRISE 1)为例,在最初的筛选期之后,合格的参与者进入2周的导入期并接受安慰剂治疗,且于每天早上醒来后1 h内完成电子睡眠日记,未能遵守睡眠日记记录要求者会退出研究^[7]。导入期的设置提高了研究的依从性,例如在医师健康研究中,导入期的设置使受试者的服药依从性提高了20%~40%^[31]。然而,随机分组前的导入期设置,选择了特定的患者,改变了研究人群,提高了研究内部效度^[32],但可能引入选择性偏倚^[33],导致研究结果的外推性降低。

3.3 尽早发现不良反应 受试者依从性与研究药物的不良反应密切相关。有研究者探索了3个月时偏头痛患者对口服预防性治疗药物的依从程度,发现依从性良好的患者比例为41.8%、依从性中等者为28.6%、依从性低者占比为29.6%,且导致依从性差的最常见原因是不良反应,二者显著相关^[34]。ANDROMEDA研究是一项随机开放标签阳性对照多中心Ⅲ期临床研究,该研究设有安全性导入期,来确定达雷木单抗联合地塞米松在至少10例新诊断的AL淀粉样变患者中应用的安全性和耐受性,如经过至少1个周期的治疗后没有观察到安全性问题,则研究的随机分配开始执行,患者被随机分配至达雷木单抗组或达雷木单抗联合地塞米松组^[35]。阳性导入期的设计通过事先识别阳性药物治疗的可能不耐受者,有助于降低随机化后受试者的退出率。但阳性导入的设计可能会低估研究药物的不良反应发生率,如卡维地洛研究中的24例受试者因无法完成导入期而没有机会参与之后的随机分配,导致研究的不良反应发生率被低估^[18-19]。

3.4 获得稳定的基线数据 稳定的基线状态有利于药物疗效评价的准确性。对于一些疾病如偏头痛、失眠、哮喘等的研究,获得某类指标的基线数值需要一段时间,则可以考虑导入期的设计。通过计数导入期内心绞痛、偏头痛、哮喘的发作次数,以便

与治疗后的发作次数进行比较,更准确地评价疗效。药物临床试验一般需要通过筛选期和导入期(包括洗脱期)使受试者的病情基本稳定、相关指标基线取值稳定可靠,以减少临床试验中对药物有效性评价的干扰^[36]。一些情况下,如受试者入组前服用了与研究药物具有相同功效的药物,在导入期需停止使用该类药物,以洗脱可能对药物疗效评价造成干扰的药物,此时导入期也可称为洗脱期。

4 导入期的临床研究应用举例

4.1 偏头痛 在偏头痛的临床研究中,导入期的设计颇为常见。2012年《偏头痛药物临床试验指南第三版》明确提出:“偏头痛的预防性研究中应该包含3个月的回顾性病史和至少1个月的导入期,排除那些没有达到足够发作次数的患者,但不推荐使用安慰剂导入”^[37]。2020年更新的《国际头痛学会成人发作性偏头痛预防治疗对照试验指南》明确提出:“建议前瞻性基线期(baseline)为4~8周,以确保受试者符合偏头痛诊断标准,并收集其他重要信息,包括偏头痛天数和持续时间、先兆存在与否、头痛特征和相关症状、对功能和工作的影响以及急性药物的使用”^[38]。偏头痛临床研究的导入期可以单独设置,如CONQUER研究包括筛选期、导入期、随机双盲安慰剂对照治疗阶段以及开放标签治疗阶段,并要求受试者在导入期至少完成80%的头痛日记^[39]。EVOLVE研究包括筛选和洗脱期、导入期、双盲治疗期以及治疗后期^[6],ADVANCE研究则包括筛选和导入期、双盲治疗期及随访期^[40]。

4.2 儿童过敏性鼻炎 《儿童变应性鼻炎中药临床试验设计与评价技术指南》是中华中医药学会标准化项目之一,可为中药治疗儿童变应性鼻炎临床试验设计与评价提供思路和方法。考虑到儿童变应性鼻炎延迟治疗不会产生严重后果,因此该类临床试验原则上应设计导入期,以洗脱药物和稳定基线^[41]。一项西替利嗪和氯雷他定治疗儿童季节性过敏性鼻炎的随机安慰剂对照临床研究中,受试者共接受4次访视,即第1次访视(筛选期)、第2次访视(基线期,即1周的安慰剂导入之后)、第3次及第4次访视(双盲治疗期)^[42]。在基线期第2次访视时,如果受试者在安慰剂导入期内4 d以上症状严重程度综合评分(total symptom severity complex score, TSSC)至少2个症状为中度以上(≥ 2 分)且TSSC > 5 ,则受试者符合随机分组的要求并将接受随机分配。

[参 考 文 献]

4.3 痛风 有些药物研究中,需消除已经服用类似药物的延迟作用和/或稳定基线水平,或需具备良好的饮食生活习惯后才能进行下一步研究,因此应设计导入期。一项多中心随机别嘌醇对照的Ⅲ期临床研究^[43],评估口服非布司他治疗中国痛风患者高尿酸血症的安全性和有效性,该试验于2011—2013年在中国的13个中心进行,包括2周的导入期和24周的治疗期。在导入期,评估包括体格检查、生命体征、病史、实验室检查、心电图、痛风石、痛风发作以及伴随的药物使用。在经过2周的导入期后,符合条件的患者被随机分配到非布司他 $80\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 、非布司他 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 和别嘌醇 $300\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组。在血滞通胶囊治疗高三酰甘油血症的临床研究中^[15],受试者需在导入期停用所有影响血脂的药物、服用模拟剂,并保持均衡的饮食及生活习惯。

5 讨论

导入期的设置对于临床研究具有重要意义,如提高研究依从性、排除安慰剂应答者、尽早发现不良反应、获得稳定的基线数据等^[44],但也具有一定的局限性,如研究结果外推性差、成本高、耗时长、实施难度大、延迟治疗等。导入期是临床研究方案设计的重要元素。《规范临床研究方案内容》(Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials 2013)即SPIRIT 2013声明^[45]建议,在“方法”部分详细描述受试者时间表,包括受试者登记、干预(包括导入期及洗脱期)、评价及访视的具体时间安排。但是,目前发表的临床研究存在导入期报告不足的现状,随机对照临床试验报告规范(CONSORT 2010声明)没有提供关于如何报告导入期的建议^[46]。近年来,有研究者提出单病例随机对照试验有必要设置合理的导入期与洗脱期^[47-48],如2021年发表的中医药单病例随机对照试验报告规范(中医药CENT)在试验设计3a条目明确指出,要“描述试验设计,计划实施的周期数,每个周期的时间(如果合适,应该包括导入期和洗脱期)”^[49]。

总之,导入期的设计并非每个研究的例行要求。导入期的设置应本着科学、可行的原则,遵循“因研究制宜”的原则,结合研究目的、研究类型、结局指标等综合考虑,权衡利弊。如确需临床研究方案中设置导入期,应明确导入期内是否用药或治疗、具体措施以及周期长短,并且在研究报告时描述导入期的具体细节。

- [1] CUSCHIERI S. The CONSORT statement[J]. *Saudi J Anaesth*, 2019, 13 (Suppl 1): S27 - S30.
- [2] PABLOS-MÉNDEZ A, BARR RG, SHEA S. Run-in periods in randomized trials: implications for the application of results in clinical practice[J]. *JAMA*, 1998, 279 (3): 222 - 225.
- [3] Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study[J]. *N Engl J Med*, 1989, 321 (3): 129 - 135.
- [4] COLLISTER D, RODRIGUES JC, MBUAGBAW L, et al. Pre-randomization run-in periods in randomized controlled trials of chronic diseases: a methodological study[J]. *J Clin Epidemiol*, 2020, 128: 148 - 156.
- [5] LAURSEN DRT, PALUDAN-MULLER AS, HRÓBJARTSSON A. Randomized clinical trials with run-in periods: frequency, characteristics and reporting[J]. *Clin Epidemiol*, 2019, 11: 169 - 184.
- [6] STAUFFER VL, DODICK DW, ZHANG Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75 (9): 1080 - 1088.
- [7] ROSENBERG R, MURPHY P, ZAMMIT G, et al. Comparison of Lemborexant With Placebo and Zolpidem Tartrate Extended Release for the Treatment of Older Adults With Insomnia Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (12): e1918254.
- [8] MATHIEU C, CATRINOIU D, RANETTI AE, et al. Characterization of the open-label lead-in period of two randomized controlled phase 3 trials evaluating dapagliflozin, saxagliptin, and metformin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9 (4): 1703 - 1711.
- [9] RUBINO D, ABRAHAMSSON N, DAVIES M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325 (14): 1414 - 1425.
- [10] LEITAO FILHO FS, TAKIGUCHI H, AKATA K, et al. Effects of inhaled corticosteroid/long-Acting β_2 -agonist combination on the airway microbiome of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled clinical trial (DISARM) I [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204 (10): 1143 - 1152.
- [11] NOWAK AK, LESTERHUIS WJ, KOK PS, et al. Durvalumab with first-line chemotherapy in previously untreated malignant pleural mesothelioma (DREAM): a multicentre, single-arm, phase 2 trial with a safety run-in [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (9): 1213 - 1223.
- [12] PACKER M. Why has a run-in period been a design element in most landmark clinical trials? Analysis of the critical role of run-in periods in drug development [J]. *J Card Fail*, 2017, 23 (9): 697 - 699.
- [13] KHAN A, COHEN S, DAGER S, et al. Onset of response in relation to outcome in depressed outpatients with placebo and imipramine [J]. *J Affect Disord*, 1989, 17 (1): 33 - 38.
- [14] LAI X, DONG Z, WU S, et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine compared with losartan for mild essential hypertension: a randomized, multicenter, double-blind, noninferiority trial [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2022, 15 (3): e007923.
- [15] 贾文浩, 崔晓云, 万洁, 等. 血滞通胶囊治疗高三酰甘油血症的临床疗效 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18 (22): 3725 - 3730.
- [16] 史万忠, 元唯安. 安慰剂对中药新药临床试验的影响及相关建议 [J]. 药物评价研究, 2022, 45 (5): 817 - 821.
- [17] PERKOVIC V, JOSHI R, PATEL A, et al. ADVANCE: lessons from the run-in phase of a large study in type 2 diabetes [J].

- Blood Press*, 2006, 15(6):340-346.
- [18] PFEFFER MA, STEVENSON LW. Beta-adrenergic blockers and survival in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(21):1396-1397.
- [19] PACKER M, BRISTOW MR, COHN JN, *et al*. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(21):1349-1355.
- [20] 贺迎春, 刘桐华, 吴丽丽, 等. 导入期设计在糖尿病随机临床试验中的应用探讨[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(22):2641-2644.
- [21] 瞿明杰, 李晓玲, 母双, 等. 方案违背的伦理审查与管理[J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(2):165-168.
- [22] 罗璇, 张勇, 杨宏昕. 临床试验违背方案伦理审查的案例分析与对策探讨[J]. 中国医学伦理学, 2022, 35(4):421-426.
- [23] 刘智, 赵晨, 高睿, 等. 临床研究者依从性不同维度及相关因素分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(9):979-983.
- [24] 李树, 赵胤, 成程, 等. 临床试验中违背方案问题的分析与建议[J]. 中国医学伦理学, 2021, 34(2):211-215.
- [25] BÄCKSTRÖM T, EKBERG K, HIRSCHBERG AL, *et al*. A randomized, double-blind study on efficacy and safety of sepranolone in premenstrual dysphoric disorder[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 133:105426.
- [26] 付艺, 宓为峰, 李玲芝, 等. 屈螺酮炔雌醇片治疗经前期情绪障碍的疗效及安全性[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(7):509.
- [27] American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice[J]. *Headache*, 2019, 59(1):1-18.
- [28] LIPTON RB, BIGAL ME, DIAMOND M, *et al*. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy[J]. *Neurology*, 2007, 68(5):343-349.
- [29] SENG EK, RAINS JA, NICHOLSON RA, *et al*. Improving medication adherence in migraine treatment[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2015, 19(6):24.
- [30] TASSORELLI C, DIENER HC, DODICK DW, *et al*. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(5):815-832.
- [31] LANG JM, BURING JE, ROSNER B, *et al*. Estimating the effect of the run-in on the power of the Physicians' Health Study[J]. *Stat Med*, 1991, 10(10):1585-1593.
- [32] LEAHEY TM, BLACKMAN CARR LT, DENMAT Z, *et al*. Effectiveness of "run-ins" at predicting adherence in a behavioral weight loss efficacy trial[J]. *Contemp Clin Trials*, 2022, 114:106678.
- [33] SUISSA S. Run-in bias in randomised trials: the case of COPD medications[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(6):1700361.
- [34] MARIN-GRACIA M, HERNANDO-QUINTANA N, LÓPEZ-BRAVO A, *et al*. Degree of compliance with treatment at three months in migraine patients[J]. *Rev Neurol*, 2021, 72(11):377-383.
- [35] PALLADINI G, KASTRITIS E, MAURER MS, *et al*. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA [J]. *Blood*, 2020, 136(1):71-80.
- [36] 刘炳林, 薛斐然. 临床试验中疗效指标观察与测量相关问题的考虑[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(24):2939-2947.
- [37] TFELT-HANSEN P, PASCUAL J, RAMADAN N, *et al*. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators[J]. *Cephalalgia*, 2012, 32(1):6-38.
- [38] DIENER HC, TASSORELLI C, DODICK DW, *et al*. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(10):1026-1044.
- [39] MULLENNERS WM, KIM BK, LÁINEZ MJA, *et al*. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(10):814-825.
- [40] AILANI J, LIPTON RB, GOADSBY PJ, *et al*. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(8):695-706.
- [41] 胡思源. 儿童变应性鼻炎中药临床试验设计与评价技术指南[J]. 药物评价研究, 2021, 44(8):1614-1620.
- [42] NAYAK AS, BERGER WE, LAFORCE CF, *et al*. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2017, 38(3):222-230.
- [43] XU S, LIU X, MING J, *et al*. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(6):669-678.
- [44] FRALICK M, AVORN J, FRANKLIN JM, *et al*. Application and impact of run-in studies[J]. *J Gen Intern Med*, 2018, 33(5):759-763.
- [45] CHAN AW, TETZLAFF JM, GÖTZSCHE PC, *et al*. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials[J]. *BMJ*, 2013, 346:e7586.
- [46] SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2010, 1(2):100-107.
- [47] 朱文慧, 孟庆刚. 单病例随机对照试验的周期设计在中医药临床疗效评价中的应用研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10):2509-2512.
- [48] PORCINO AJ, SHAMSEER L, CHAN AW, *et al*. SPIRIT extension and elaboration for n-of-1 trials: SPENT 2019 checklist [J]. *BMJ*, 2020, 368:m122.
- [49] 胡嘉元, 李江, 翟静波, 等. 中医药单病例随机对照试验报告规范(中医药 CENT):CENT声明的扩展、说明与详述[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(3):338-346.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-11-04