

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.14.006

“以证统病”随机对照试验研究设计、评价与报告方法学问题探讨

王露¹, 王佳佳^{1,2}, 张莹莹², 罗旭飞³, 陈耀龙^{4,5}, 李建生^{1,2}✉

1. 河南中医药大学第一附属医院肺病诊疗中心, 河南省郑州市金水区人民路19号, 450003; 2. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心/河南省中医药防治呼吸病重点实验室; 3. 香港浸会大学中医药学院; 4. 兰州大学基础医学院中国医学科学院循证评价与指南研究创新单元; 5. 甘肃省循证医学重点实验室

[摘要] 探讨“以证统病”随机对照试验(RCT)在研究设计、评价与报告过程中的关键问题, 内容涵盖试验设计的适应性、研究对象的筛选与证候诊断标准化、干预措施个体化与标准化的平衡、多维结局指标的整合, 以及现有评价与报告工具在此类研究应用中的局限性, 并提出相应建议与展望。在研究设计方面, 建议根据研究目的选用或借鉴篮式试验、亚群化动静态平行组等新型设计理念, 创新RCT设计形式; 同时规范研究对象筛选、证候诊断与疾病选择标准, 合理处理干预措施个体化与标准化之间的关系, 并构建涵盖中医证候、疾病指标与患者报告结局的多维评价体系。在偏倚风险评价与研究报告两个方面, 建议在现有工具的基础上, 研制专用的评价与报告工具, 以规范地评价和报告研究结果。未来可进一步探索人工智能技术在“以证统病”RCT研究设计、偏倚风险评价与报告质量评价中的应用价值, 重点围绕方法学优化、数据整合及研究质量提升等方面开展研究。

[关键词] 以证统病; 随机对照试验; 研究设计; 方法学

疗效是中医学发展的根基, 证候的诊断与评价是临床诊疗的核心。为更好地传承与发扬中医药特色和优势, 国家药品监督管理局于2018年发布的《证候类中药新药临床研究技术指导原则》(下文简称《指导原则》), 首次将“以证统病”列为证候类中药新药临床研究的模式之一^[1]。该模式以证候为纲, 以疾病为目, 强调证候辨识治疗, 其核心在于从证候出发, 针对不同疾病中出现的同一证候展开深入研究, 综合归纳证候的共性及其与疾病相关的特点, 从而指导临床实践^[2], 这一模式亦为多病共存(简称共病)的管理提供了思路^[3]。近年来, “以证统病”在中医药临床研究中日益受到重视^[4-5], 但其在随机对照试验(RCT)中的应用仍面临诸多方法学问题。本文围绕“以证统病”RCT在研究设

计、评价与报告中的方法学问题进行探讨, 重点分析试验设计适应性不足、研究对象筛选标准不统一、干预措施个体化与标准化不平衡、多维结局指标整合不足, 以及现有偏倚风险评价与研究报告工具在此类研究应用中的局限性等问题, 并提出相应建议, 以期为相关研究提供参考。

1 研究设计方法

1.1 试验类型

RCT是评估临床疗效的“金标准”。根据应用场景与范围, RCT主要可分为实用性随机对照试验(PRCT)和解释性随机对照试验(ERCT)。PRCT可在真实诊疗环境中评估干预措施的临床效果, 而ERCT则在理想条件下评估干预措施的效力^[6-7]。传统ERCT以机制明确的单一干预效应为前提, 要求严格控制变量, 难以适应中医药治疗随证候演变而动态调整方药的特点^[8]。因此, 需对传统RCT进行试验设计的创新, 为开展“以证统病”RCT提供方法学支撑。目前, PRCT、篮式试验、序列多重分配随机试验等创新设计为其提供了可行思路,

基金项目: 国家重点研发计划(2024YFC3505302); 国家中医药管理局呼吸疾病中医药防治国家中医药传承创新团队(ZYYCXTD-C-202206); 2025年度河南中医药大学第一附属医院“博士科研启动基金”项目(2025BSJJ025)

✉ 通信作者: li_js8@163.com

但各方法各有优势与不足^[9-12]，详见表 1。故未来开展“以证统病”RCT时，还应结合具体研究目的，灵活借鉴新型设计理念，创新试验设计形式，以更真实地反映中医辨证论治的临床实践。

1.2 研究对象

《指导原则》为“以证统病”确立了基本思路。若不同疾病发生发展过程中的某个阶段具有相同病机特点与相似证候要素，可在同一证候下，选择至少 3 个不同西医疾病来开展研究^[1]。该模式下，研究对象通常涵盖同一系统或不同系统的多种疾病，所涉及的证候包括基础证候、常见证候与复合证候。例如，有研究^[13]采用随机平行对照双盲试验设计观察热炎宁颗粒治疗同属风热证的化脓性扁桃体炎、急性气管-支气管炎及单纯性肺炎的疗效。再如，一项研究^[14]针对肝郁化热证的偏头痛、非器质性失眠和广泛性焦虑障碍患者，评价清肝解郁方对患者证候及生命质量的改善情况。值得注意的是，共病一般指一个人同时存在两种或两种以上慢性健康问题，也可指患有某种索引疾病的人同时存在另一种或更多其他慢性健康问题^[15]。在“以证统病”研究中，疾病数量的选择不容忽视，具体应基于研究目的而定：若研究以疾病为核心，建议至少选择两种不同疾病；若以证候为核心，则可参考《指导原则》，纳入至少三种疾病进行研究。

证候诊断标准化是“以证统病”RCT筛选研究对象的关键环节。同一证候在不同疾病中，除具有核心共性症状外，常伴有与该疾病相关的特异性表现。以痰热壅肺证在慢性阻塞性肺疾病(COPD)^[16]、

支气管哮喘^[17]、支气管扩张症^[18]中的诊断标准为 例，以上疾病均包含咳嗽、咳黄稠痰等核心症状以及发热、口渴、便秘、舌红苔黄或黄腻、脉滑或脉滑数等体现“痰热”病机的症状；而在共性的基础上，COPD 将喘息气急列为必备的核心症状之一，支气管哮喘则明确包含“喘促、气急、胸闷、气短”等典型发作性症状，支气管扩张症特别强调“脓痰”这一标志性症状。因此，“以证统病”诊断标准应充分考虑在共性基础上兼顾不同疾病的特异性，以使标准更贴近临床实际。建议采用标准化的证候诊断工具，可参照有关国家标准、行业标准或团体标准等进行制定，如无适用的诊断标准，可参考《中医证候诊断标准研制指南》^[19]研制。需要强调的是，临床实践中慢性病常出现气虚血瘀证、肺肾气虚兼血瘀证等复合证候，而若以复合证候为研究对象，则面临种类繁多且应用局限等问题^[20]。因此，建议优先选择基础证候或常见证候进行研究。如“以证统病”呼吸疾病证候诊断标准，可首先通过系统检索数据库收录的呼吸疾病相关文献，采用统计描述方法，对文献中的高频证候、症状条目进行归纳分析，初步建立证候诊断条目池；在此基础上，设计专家调查问卷，进一步筛选常见证候与诊断条目；随后开展多中心临床调查，以确定证候诊断条目，进一步采用神经网络、关联规则、贝叶斯网络等数据挖掘技术，确定证候诊断标准组合形式，形成标准；最后通过评价诊断标准的灵敏度、特异度等指标，对其进行验证，建立证候诊断标准，从而为呼吸疾病提供辨证依据。

表 1 不同临床试验设计在“以证统病”研究应用中的优势与不足

Table 1 Advantages and limitations of different clinical trial designs in the application of "syndrome dominating disease" research

试验类型	核心特征	应用优势	应用不足
实用性随机对照试验	在常规医疗环境中实施，允许非安慰剂对照，通常无需对患者施盲，干预措施相对灵活	贴近真实医疗实践，干预灵活，适合评价中医整体治疗和辨证论治的综合疗效	易受混杂因素干扰；难以精确区分具体干预措施的疗效；研究过程质量控制要求高
篮式试验	将患有不同疾病但具有相同靶点的患者纳入同一试验，给予统一且具有针对性的干预措施，从而实现“一药多病”的疗效评价	设计理念与“以证统病”高度契合，可评价同一治法/方药对具有相同证候的不同疾病的疗效	中医证候的标准化、客观化存在一定挑战；不同疾病的疗效评价指标缺乏一致性，疗效评价存在挑战
序列多重分配随机试验	在多个治疗阶段进行随机分组，并根据前一阶段的治疗反应动态调整后续干预策略	既保留了传统随机对照试验设计中控制偏倚风险的随机化、同期对照原则，又契合中医“随证治之”、动态调整的治疗策略	研究周期长，所需样本量大，成本高；难以直接验证适应性干预的有效性；干预方案灵活度有限；安慰剂设置困难，易破盲
亚群化动静态平行组设计	将患者细分为亚群，在各亚群内可实施固定或动态调整的治疗策略，并支持设立中医与中医、中医与西医干预的平行对照	允许针对亚群（不同疾病）实施治疗策略，深度融合动、静态数据，筛选有效的辨证调整策略	实施过程中，亚群划分标准与动态方案调整依据难以统一；对研究者诊疗经验、病情监测连续性 & 数据采集质量要求较高

开展多中心 RCT 时, 建议制定统一的证候诊断操作规范、开展研究者培训与考核, 并由主治医师及以上职称人员进行辨证等措施以保证证候诊断的一致性。此外, 当前证候诊断标准的研制大多基于主观症状与体征, 未来应结合多组学、影像学技术, 参考相关指标的客观数据, 系统挖掘证候的生物学特征, 并将其引入证候诊断标准中, 从而提升诊断标准的客观化及其在国际 RCT 研究中的被认可度。

1.3 干预措施

干预方案中标准化与个体化之间的平衡是“以证统病”RCT 面临的重要方法学挑战。一方面, 为保障研究的科学性和可重复性, 干预措施需尽量标准化, 如使用固定方药、统一剂量等; 另一方面, 中医临床实践强调辨证论治与个体化治疗, 过于僵化的干预方案可能影响实际疗效。为解决这一问题, 可设计具有一定灵活性的干预方案。例如, 在涉及 COPD、支气管哮喘、支气管扩张症等肺系疾病的肺脾气虚证研究中, 基础方固定为六君子汤。若 COPD 患者兼见血瘀, 可酌加赤芍、地龙等通络活血; 支气管哮喘患者兼有伏痰, 可酌加干姜、细辛等温肺化饮; 支气管扩张症患者兼见浊(毒), 可酌加浙贝母、白头翁等解毒化浊。即在试验方案中明确“基础方”, 列出允许加减的“药物清单”及对应的“证候要素或症状指征”, 并规定记录所有加减变化以用于后续分析。需注意的是, 在以特定证候为起始的“以证统病”研究中, 试验组干预措施的设置还应考虑证候的动态演变。例如, 在以痰热壅肺证为起始的证候研究中, 该证常见于急性期, 进入缓解期后可能兼见或转化为肺脾气虚证、气阴两虚证等, 故个体化干预应随证型变化而调整。与试验组干预措施设置相对应, 对照组设置亦是干预设计中的关键环节。在“以证统病”RCT 中, 对照组的设置应根据研究目的来确定。若研究目的为验证“以证统病”理论的有效性, 可选择疾病标准治疗作为对照; 若重点评估附加疗效, 可采用“标准治疗加试验中药”对比“标准治疗加安慰剂”。在明确试验组和对照组干预方案的基础上, 还应重视合并用药的管理与记录, 详细记录患者合并用药情况, 并在统计分析时将其作为协变量加以调整。

1.4 结局指标

“以证统病”RCT 纳入具有同一证候的不同疾病患者, 其疾病在临床表现、疗效评价等方面均存在差异, 使疾病特异性结局指标难以统一。同时, 中医证候指标、西医疾病指标与患者报告结局之间缺乏有效整合, 难以全面评价干预措施的有效性。

因此, 应融合上述不同类型的结局指标, 构建多维度结局评价体系。在中医证候疗效评价方面, 建议采用经过信度、效度及反应度验证的评价量表。证候疗效评价量表可分为普适性量表与特异性量表, 其选择应根据证候所涵盖的疾病类别而定。若研究对象为同一系统的不同疾病, 建议选用特异性量表, 如针对呼吸系统疾病痰热证的疗效评价量表; 若研究对象涉及不同系统的疾病, 则应采用普适性量表, 如气虚证中医疗效评价量表。

关于量表的使用与开发则需注意以下几点: 若现有量表仅存在部分缺陷, 可考虑从其结构、维度或条目等方面进行改良; 若现有量表存在重大缺陷, 或完全不适用于拟开展的研究, 则须按照规范流程研制新量表。无论改良还是新研制的测评工具, 都必须通过临床实践验证其信度、效度、反应度及可行性。患者报告结局测量工具的选择、改良与研制可参照上述证候疗效评价量表的原则。为保证证候评价的客观性, 还可探索将中医证候相关生物学标志物作为辅助性或探索性结局指标。若观察疗程或随访期间证候发生演变, 还应对应演变后的证候进行疗效评价。

在疾病疗效评价方面, “以证统病”RCT 研究涵盖多种疾病, 故还需评估干预措施对各个具体疾病的疗效。应根据所纳入疾病的特点, 选择国际或国内公认的疾病特异性疗效指标(如 COPD 的急性加重次数、肺功能指标)。

在多维度结局指标整合方面, 以肺脾气虚证相关的呼吸系统疾病(如 COPD、支气管哮喘、支气管扩张症)为例, 可借鉴核心结局指标集理念, 构建包含证候层、共性指标层与疾病特异层的结局指标体系。首先, 通过文献研究形成肺脾气虚证疗效评价指标初始清单, 并根据指标特点进行层次划分; 其次, 通过临床调查验证各层次评价指标的适用性, 并通过专家咨询评价指标层次划分的合理性与指标的重要性; 再次, 通过共识会议确定疗效评价指标及其测量方式; 最后, 在确定结局指标体系后, 可采用主客观组合赋权法确定各指标权重。其中, 主观权重法可采用百分权重法, 通过专家咨询对各指标的重要性进行评分; 客观赋权法可采用基于准则的重要性分析法, 参考临床调查数据对各指标进行赋权。在此基础上, 通过博弈论主客观组合赋权法确定各指标的最终权重。在完成指标赋权后, 可采用多层次模型(如层级贝叶斯模型、状态空间模型等)进行统计分析。需注意的是, 在多维指标整合过程中, 如未对指标进行赋权, 则须明确

区分主要结局指标和次要结局指标。

2 偏倚风险评价方法

科学、严谨的方法学评价是保障“以证统病”RCT研究质量的关键。目前通用的RCT偏倚风险评估工具,如RoB2(2019修订版),主要包括随机化过程、偏离既定干预措施(分配、依从性)、结局数据缺失、结局测量、选择性报告结果的偏倚评估^[21]。然而该工具主要针对单一疾病、固定干预的解释性试验设计,在评价具有复杂干预措施、涉及多种疾病人群且具有动态调整特点的“以证统病”RCT时存在一定局限性。例如,在随机化过程方面,“以证统病”RCT需关注不同疾病亚组之间的基线均衡性,并评估是否采用了分层随机等方法,以控制不同疾病对疗效评价的影响。又如,在干预措施依从性方面,因干预方案允许一定程度的个体化调整,需明确定义并报告偏离预定干预方案的具体标准,并评估此类偏离是否可能引入性能偏倚。对于结局指标,尤其是中医证候等主观性较强的指标,应详细说明评价者是否经过统一培训、是否实施盲法,以尽可能降低测量偏倚。此外,若研究涵盖多种疾病导致脱落率不一致,需分别评估各疾病亚组中失访与数据缺失对结果解释的影响。系统评价偏倚风险评估工具——随机对照试验专用版(ROBUST-RCT)是一种新开发的、用于评估系统评价中RCT偏倚风险的工具,其设计兼顾了方法学的严谨性与使用的简便性^[22]。未来建议在现有通用RCT评价工具的基础上,结合“以证统病”研究的证候特点,研制专用的偏倚风险评估工具,从而更科学地保障此类RCT的方法学质量。

3 研究报告方法

设计合理、实施规范、分析严谨且报告详尽的RCT,通常被视为评估医疗干预效果的最高等级证据^[23]。高质量的报告是确保研究可重复性的重要前提^[24]。国际通用的CONSORT声明^[23, 25]为RCT报告提供了清单。为应对不同类型试验设计及干预措施报告需求,CONSORT工作组还制定了系列扩展版,如适应性设计扩展版^[26]、中药复方临床随机对照试验报告规范(2017)^[27],以及针对患者报告结局的CONSORT PRO等扩展版^[28]。尽管CONSORT声明及其扩展版可为“以证统病”RCT报告提供参考框架,如在开放科学章节对试验注册、方案、统计分析计划及数据共享的规定有助于提升报告的规范性,结果部分的清单条目也有助于确保结果的全面性,然而现有CONSORT声明及其

扩展版应用于“以证统病”研究时,部分条目仍存在一定不足。例如,在引言的背景部分,CONSORT声明仅要求阐述研究的科学背景和试验的理论基础,而“以证统病”RCT需基于生物医学理论和/或传统中医学理论,对不同疾病在相似病机或相同证候进行统一解释。再如,在方法部分的受试者资格标准中,清单仅包含纳入与排除标准,而“以证统病”的RCT还需详细说明证型的诊断标准,并明确标注其出处,以便读者能查阅详细解释。因此,在CONSORT声明及其扩展版的基础上,研制适用于“以证统病”RCT的报告规范尤为必要,其条目清单应增加能够充分体现以证候为核心的中医特色条目,从而更好地支撑此类研究的规范报告与科学评价。

4 展望

数据科学与人工智能技术的不断发展为解决“以证统病”RCT中证候动态评价、个体化疗效预测及多源数据整合等关键方法学问题提供了新的思路与技术支持。在证候动态监测方面,传统RCT通常依赖单次或有限时间点的随访数据,难以全面捕捉证候的动态演变规律。近年来,移动医疗设备与电子患者报告结局(ePRO)的应用^[29-30],使证候相关症状的实时、连续采集成为可能。该类高时间分辨率数据不仅为证候动态变化的量化分析提供了基础,还可为适应性试验设计等方法提供数据支撑。在个体化疗效预测方面,“以证统病”模式下同一证候的不同疾病患者可能表现出疗效应答异质性。通过融合多组学技术(如代谢组学、转录组学)与临床特征数据,并结合机器学习算法(如随机森林、支持向量机及深度学习),有望精准识别潜在应答亚型,从而实现精准入组或富集设计,并为证候相关生物学研究提供重要支撑^[31-32]。在多源数据整合方面,“同证候、异疾病”的研究设计面临跨疾病异质性及信息利用不足的挑战。近年来基于贝叶斯统计框架的方法在多亚组信息整合中日益受到关注^[33]。例如,层级贝叶斯模型可在证候层级与疾病层级间联合建模,在保留疾病间差异的同时实现信息借用,从而显著提高总体估计效率与结果稳定性,为“以证统病”RCT的多源证据整合提供了新的统计学思路。上述方法亦为证候客观量化提供了思路,证候作为中医诊断与治疗的核心,具有动态性、整体性与个体差异性特征。移动医疗所获取的连续症状数据有助于刻画证候随时间演变的动态过程,契合其动态性特点;多组学与机器学习

驱动的应答亚型识别可揭示相同证候表型下的内在异质性,为“同证异质”提供客观依据;而贝叶斯方法在多源信息整合中的应用则充分体现了“异病同证”条件下证候的共性与个体差异。在研究设计与报告质量评价方面,当前对 RCT 偏倚风险与报告质量的评价仍主要依赖人工,存在效率低下、主观性强及难以规模化处理海量文献等问题。近年来,大语言模型(LLM)在自然语言处理与知识整合领域展现出强大能力,已在循证医学中广泛应用于 RCT 偏倚风险评估与数据提取。相关研究表明, Claude-3.5-Sonnet 与 Moonshot-v1-128k 等模型在中医学研究数据提取及偏倚风险评估任务中具有较高准确率^[34-35]。未来可探索构建基于 LLM 的自动化评价体系,以显著提升评价效率与一致性。这一方向与数字中医药及人工智能赋能医学研究的发展趋势高度契合,对提升中医药临床研究质量及促进证据转化具有重要意义。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 国家药监局关于发布证候类中药新药临床研究技术指导原则的通告(2018 年第 109 号)[EB/OL]. (2018-11-01) [2025-11-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/WS04/images/ufq80tKpxre84La9-udzA7b7WMjAxOMTqttdoxMDm6xc2ouOa4vbz+MS5kb2M=.doc>.
- [2] 李建生. 基于病证结合模式重视以证统病的诊疗形式[J]. 中医杂志, 2011, 52(7): 558-561.
- [3] 李建生, 王佳佳. 共病的中医临床研究策略[J]. 中医学报, 2025, 40(12): 2487-2491.
- [4] 韩欣璞, 朱潇雨, 许博文, 等. 基于“以证统病”思路探讨肿瘤与双心疾病共病证治[J]. 中医杂志, 2023, 64(21): 2248-2252.
- [5] 黄仟, 周莉, 褚美玲, 等. 以证统病干预性临床研究方法学框架的实施建议[J]. 中医杂志, 2024, 65(13): 1328-1333.
- [6] 焦睿珉, 岗卫娟, 张誉清, 等. 解释性与实用性随机对照试验在针刺临床研究中的选择与应用[J]. 中国针灸, 2022, 42(9): 1073-1077.
- [7] 青雪梅, 刘保延, 王永炎. 临床疗效评价中效力与效果区别的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(1): 80-83.
- [8] 石广霞, 刘存志, 王麟鹏, 等. 实用性随机对照试验设计方法在针刺临床研究中的应用分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 193-196.
- [9] 甘叶娜, 于长禾, 闫永红, 等. 篮式研究设计在中医药临床研究中的应用探索[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7392-7396.
- [10] 马文欣, 王雪惠, 王禹毅, 等. 序列多重分配随机试验方法学进展及其在中医学领域应用的思考[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2025, 27(6): 1530-1539.
- [11] 孙源, 鞠传兰, 郑薇, 等. 中医药序列多重分配随机试验设计分析思路及统计方法应用[J]. 现代中医临床, 2024, 31(5): 86-91.
- [12] 邱馨锐, 冷祥杰, 赖新梅, 等. 个体化诊疗视角下中医药临床疗效评价体系的优化方法探讨[J]. 中医杂志, 2024, 65(23): 2389-2393.
- [13] 尹天雷, 乔铁, 刘天舒, 等. 热炎宁颗粒治疗风热证 148 例临床观察及中医“以证统病”的临床科研思路探讨[J]. 中国医药导报, 2009, 6(11): 20-22.
- [14] 韩芳, 范吉平, 郭盛楠, 等. 针对肝郁化热证的证候类中药新药临床评价研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(7): 1633-1636, 1640.
- [15] 唐天娇, 曹立, 董碧蓉, 等. 老年人多病共存名词和定义专家共识(2022)[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(9): 1028-1031.
- [16] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011 版)[J]. 中医杂志, 2012, 53(2): 177-178.
- [17] 中华中医药学会肺系病专业委员会. 支气管哮喘中医证候诊断标准(2016 版)[J]. 中医杂志, 2016, 57(22): 1978-1980.
- [18] 中华中医药学会肺系病专业委员会. 支气管扩张症中医证候诊断标准(2019 版)[J]. 中医杂志, 2020, 61(15): 1377-1380.
- [19] 世界中医药学会联合会, 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南中医药大学, 等. 中医证候诊断标准研制指南[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(9): 993-998.
- [20] 冯贞贞, 李建生. 中医证候疗效评价量表研制现状[J]. 中医学报, 2022, 37(12): 2628-2635.
- [21] 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2(2019 修订版)解读[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 737-744.
- [22] Wang Y, Keitz S, Briel M, et al. Development of ROBUST-RCT: risk of bias instrument for use in systematic reviews for randomised controlled trials[J]. BMJ, 2025, 388: e081199. DOI: 10.1136/bmj-2024-081199.
- [23] Hopewell S, Chan A W, Collins G S, et al. CONSORT 2025 statement: updated guideline for reporting randomised trials[J]. BMJ, 2025, 389: e081123. DOI: 10.1136/bmj-2024-081123.
- [24] Goodman S N, Fanelli D, Ioannidis J P. What does research reproducibility mean?[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(341): 341ps12.
- [25] Moher D, Schulz K F, Altman D, et al. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials[J].

- JAMA, 2001, 285(15):1987–1991.
- [26] Dimairo M, Pallmann P, Wason J, et al. The adaptive designs CONSORT extension (ACE) statement: a checklist with explanation and elaboration guideline for reporting randomised trials that use an adaptive design [J]. BMJ, 2020, 369:m115. DOI: 10.1136/bmj.m115.
- [27] Cheng C W, Wu T X, Shang H C, et al. CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(2):112–121.
- [28] Calvert M, Blazeby J, Altman D G, et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension [J]. JAMA, 2013, 309(8):814–822.
- [29] Chung H W, Tai C J, Chang P, et al. The effectiveness of a traditional Chinese medicine-based mobile health app for individuals with prediabetes: randomized controlled trial [J]. JMIR Mhealth Uhealth, 2023, 11: e41099. DOI: 10.2196/41099.
- [30] Liu Q, Yang Y, Hu Y, et al. Study protocol for a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of an artificial intelligence-based health education accurately linking system based on traditional Chinese medicine body constitution in patients with chronic disease multi-morbidity [J]. Front Public Health, 2026, 14: 1773974. DOI: 10.3389/FPUBH.2026.1773974.
- [31] Hong L, Teng M, He M, et al. AI-driven multi-scale target analysis of traditional Chinese medicine: from the pharmacological effects of single compounds to the synergistic mechanisms of formulae [J]. J Adv Res, 2026: S2090–1232(26)00272-9. DOI: 10.1016/J.JARE.2026.03.050.
- [32] Gong L, Jiang J, Chen S, et al. A syndrome differentiation model of TCM based on multi-label deep forest using biomedical text mining [J]. Front Genet, 2023, 14: 1272016. DOI: 10.3389/fgene.2023.1272016.
- [33] Thall P F, Wathen J K, Bekele B N, et al. Hierarchical Bayesian approaches to phase II trials in diseases with multiple subtypes [J]. Stat Med, 2003, 22(5):763–780.
- [34] Lai H, Liu J, Bai C, et al. Language models for data extraction and risk of bias assessment in complementary medicine [J]. NPJ Digit Med, 2025, 8(1):74.
- [35] Lai H, Ge L, Sun M, et al. Assessing the risk of bias in randomized clinical trials with large language models [J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(5):e2412687.

Methodological Issues in the Design, Evaluation, and Reporting of Randomized Controlled Trials with "Pattern Dominating Disease"

WANG Lu¹, WANG Jiajia^{1,2}, ZHANG Yingying², LUO Xufei³, CHEN Yaolong^{4,5}, LI Jiansheng^{1,2}

1. Lung Disease Diagnosis and Treatment, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450003; 2. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Education Ministry of P. R. China/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Diseases, Henan University of Chinese Medicine; 3. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University; 4. Research Unit of Evidence-Based Evaluation and Guidelines, Chinese Academy of Medical Sciences, School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University; 5. Key Laboratory of Evidence Based Medicine of Gansu Province

ABSTRACT This study explores methodological issues in the design, evaluation, and reporting of randomized controlled trials (RCTs) under the concept of "syndrome dominating disease". The discussion focuses on key aspects including the adaptability of trial design, the screening of research participants, the standardization of syndrome differentiation, the balance between intervention individualization and standardization, the integration of multi-dimensional outcome measures, and the limitations of existing evaluation and reporting tools when applied to this type of research, along with corresponding recommendations and future perspectives. Regarding research design, it is recommended to select or draw upon innovative design concepts such as basket trials and subgroup-based dynamic/static parallel-group designs, in order to innovate the design format of RCTs. Meanwhile, criteria for participant screening, TCM syndrome differentiation, and disease classification should be standardized. The balance should be appropriately achieved between intervention individualization and standardization, and a multidimensional assessment system encompassing TCM syndromes, disease-specific outcomes, and patient-reported outcomes should be established. For risk of bias assessment and research reporting, it is recommended, to develop specialized assessment and reporting tools based on existing instruments, in order to standardize the assessment and reporting of study findings. Future research may further explore the potential applications of artificial intelligence in the study design, risk-of-bias assessment, and reporting quality assessment of RCTs based on the "syndrome dominating disease" model, with a particular focus on methodological optimization, data integration, and enhancement of research quality.

Keywords syndrome dominating disease; randomized controlled trial; research design; methodology

(收稿日期: 2025-12-29; 录用日期: 2026-04-29; 修回日期: 2026-06-07)

[编辑: 焦 爽]