

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.17.002

反应适应性随机的实施要点及其在中医药临床研究中的应用前景

金秋百¹, 张颖^{2,3,✉}, 姜枫⁴, 王济⁵, 鲁春丽^{2,3}, 杨鸣^{2,3}, 郎素平⁶, 刘建平^{2,3}

1. 北京中医药大学第一临床医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学中医学院; 3. 北京中医药大学国际循证中医药研究院; 4. 广西中医药大学瑞康医院; 5. 北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院; 6. 普瑞盛(北京)医药科技开发有限公司

摘要 相比于传统随机对照试验, 反应适应性随机 (RAR) 兼顾了科学验证和医学伦理的要求, 能够实现试验中受试者的权益最大化。通过对应用 RAR 临床试验和研究设计的系统分析, 结合中医药临床研究的特点, 探讨该随机算法的适用条件、实施要点、优势与局限。RAR 应用于中医药临床研究中具有诸多优势, 主要体现在相同疾病辨证下不同中医处方的筛选、相同处方下不同用药剂量的筛选、应对突发新型疾病时在众多候选方案中遴选最优治疗方案等。同时, 也面临技术难度和研究成本的增加、结局选择和试验人群的代表性等挑战。

关键词 反应适应性随机; 随机分组; 伦理学; 贝叶斯; 胜者优先; 适应性设计; 临床试验

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 是临床研究中进行干预和结局之间因果推断的“金标准”。然而, 随机分组方法自推出之始至今, 一直面临着医学伦理的挑战。譬如, 假设有待试验验证的两组中, 其中一组的疗效具有明显的优势, 那么在相对“漫长”的试验周期中, 对照组的受试者便失去了受益的机会。既保证试验的效率, 又保障受试者的权益, 以维护临床研究的伦理标准, 进行随机方法的改良成为探索的方向。中医药 RCT 的实施中, 受试者招募环节受到患者对中医药的倾向性和可接受度的影响, 例如在中医临床机构就诊的患者可能对中西医结合治疗 (而非单纯西医治疗)、中医药的某干预方式或某剂量组有强烈的倾向, 因此参与随机分组的意愿较低。如果随机分组方法能够保证随机性的同时, 兼顾受试者的临床获益, 则会大大提高中医药 RCT 的招募和入组效率。作为一种动态的随机分组方法, 反应适应性随机 (response adaptive randomization, RAR) 算法能够兼顾科学验证和医学伦理的要求, 实现了受试者权益的最大化, 尤其适合于应用到涉及突

病、罕见病、危重病的临床研究, 涉及多方案、多剂量筛选的临床研究, 以及 II、III 期临床试验无缝衔接等设计中。

1 RAR 的概念和实施

RAR 是指在试验进行过程中, 根据在不同干预组累积的来自受试者的反应或干预效果, 调整随机分组概率, 目的是随着试验的进行, 研究本身能够根据不断丰富疗效数据, 将更多的受试者分配到具有治疗优势的组别。如图 1 所示, RAR 在具体实施过程中, 通常依托于预先设定的统计算法及中央随机系统的平台, 在试验进行中, 利用不断积累的结局变量或终点指标等数据, 定期进行中期分析以调整随机化分组概率, 增加受试者被分配到干预效果更好的组中的概率, 尽可能地使更多的受试者获益。临床试验中常用的 RAR 类型包括胜者优先原则 (play-the-winner rule, 简称 PW 原则)^[1], 随机化胜者优先原则 (randomized play-the-winner rule, 简称 RPW 原则)^[2] 和贝叶斯反应适应性随机 (Bayesian response-adaptive randomization)^[3] 等。

2 RAR 的应用进展

RAR 在临床研究中的实际应用案例并不多见。经在 PubMed 初步检索, 共检出 6 项研究 (详见附

基金项目: 北京中医药大学中医学院 2020 年度重大传染病防治应急攻关项目 (2020-yjgg-14); 北京中医药大学科研横向发展基金

✉ 通讯作者: yingzhang@bucm.edu.cn

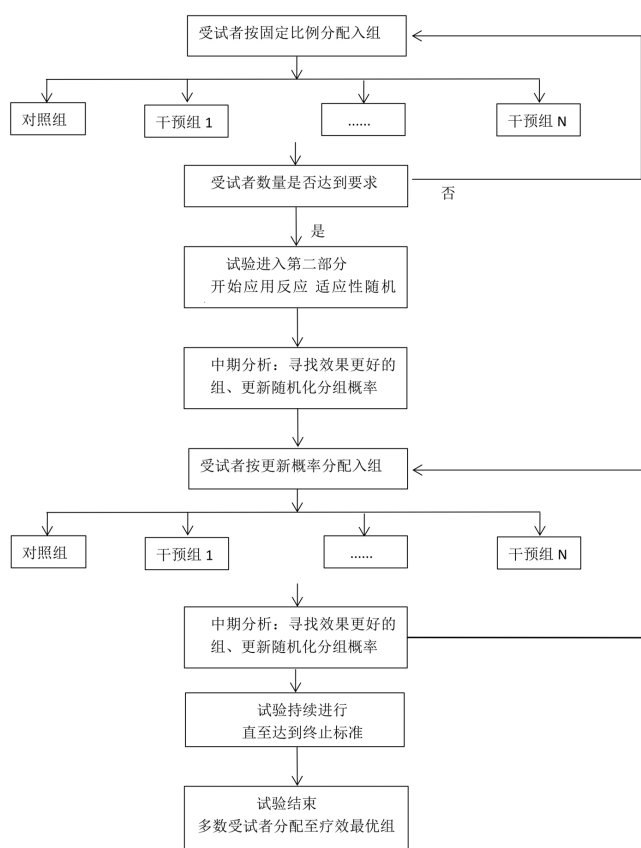


图 1 反应适应性随机的实施过程

件, 扫描本文二维码获取)^[4-9]。其中 1 篇^[4]属于临床试验的方案, 但是已经包含具体的研究设计细节。最早应用 RAR 的研究^[4]发表在 1993 年。试验目的多为检验药物的安全性及有效性, 并筛选出最佳剂量。临床试验的算法实施依托于中央随机系统的平台, 多采用双盲法^[6,8-9], 亦有三盲法^[5], 试验形式包含经典的有确定性分期的临床试验, II、III 期临床试验无缝衔接^[4]以及涉及多方案筛选的适应性平台设计临床试验^[7]。PW 原则^[4]、RPW 原则^[5]以及贝叶斯反应适应性随机设计^[6,8]均有所应用。已实施的临床试验招募的受试者数量最少为 89 人^[4], 样本量较大的达到了 1200 人^[8]和 1800 人^[9], 亦有根据试验需要而不设受试者数目上限的试验^[7]。

应用 RAR 方法的传统分期临床试验多分两阶段。第一阶段, 多将受试者按固定比例随机分配到各组中^[6-8], 或采用分层区组随机方法进行分组^[4]。待入组的受试者数量达到一定要求后, 试验进入第二阶段。第二阶段开始应用 RAR 方法, 对目前已获得的结局指标进行分析, 寻找效果更好的组, 以调整随机化分组概率。后利用最新的试验结果, 定期进行中期分析, 更新随机化分组概率,

后续入组的受试者按照最新的随机化分组概率进行分组。应用 RAR 方法的 II、III 期临床试验无缝衔接设计^[4]分两部分, 第一部分即 II 期探索性临床试验, 又分为两个阶段 (即上述传统分期临床试验的两个阶段), 第二部分即 III 期确证性临床试验, 将第一部分所确定的最佳剂量组作为第二部分的干预组, 与安慰剂或已知有效的临床用药比较, 以确证疗效。

3 RAR 在中医药临床研究中的应用前景

3.1 相同疾病辨证下不同中医处方的筛选

中医强调辨证论治, 不同医家或学派对于疾病病因、病机、证候、治疗的认识不尽相同, 对于同种病名的相同证型所给出的治疗方案也有所不同。例如, 同属针对中医的气滞型 (证名) 胃痛 (病名) 便有传统方剂如柴胡疏肝散、逍遥散、香苏散, 名医经验方如焦树德的三合汤, 现代中成药如舒肝和胃丸、气滞胃痛颗粒等不同处方。可应用 RAR 方法, 设计适应性临床试验对纳入的传统方剂、名医经验方和现代中成药进行筛选。在图 1 所示的实施流程中, 要在相关参数 (如初始组间分配概率、中期分析的时间点、分配概率的调整策略和样本量等) 确定之前进行统计模拟。在结局指标的选择方面, 亦应考虑中医药多靶点的特点, 例如组间分配概率的调整可依据胃痛的发作次数、持续时间和疼痛程度的复合终点。

3.2 相同处方下不同用药剂量的筛选

中医药处方中, 药对是方剂配伍的最小单元, 蕴含着方剂的组方规律特征, 是中医经过长期临床实践总结出来的宝贵经验, 是辨证论治思想的体现。中药配伍的比例为历代医家所关注, 例如《丹溪心法》所载左金丸中黄连剂量为六两, 吴茱萸剂量为一两或半两, 且两味药的比例并不固定, 可因季节而变化。《景岳全书》所载左金丸中黄连用量为六两, 吴茱萸一两。《医花笔镜》所载左金丸配伍为川黄连一钱, 吴茱萸七分。此外, 古籍所载与当代医生临床所用剂量配比多有出入。RAR 方法凭借其灵活调整的优势可应用到此种涉及多种剂量遴选的临床试验中, 以寻求最佳的量效组合。在中医药临床研究中, 不仅应关注组方中单一药味的剂量选择, 还应关注由于单一药物剂量的变化可能引起的整体组方思路和效果的改变。如上述左金丸中, 当吴茱萸的剂量超过黄连的剂量, 则为反左金丸, 其适用证及目标症状均发生改变。

3.3 应对突发新型疾病, 实现最优治疗方案的遴选

针对新型冠状病毒肺炎这一突发的新型疾病, 国内已有多项相关的临床试验, 包括纯中医与中西医结合等方向, 其中部分临床试验属于传统的平行对照临床试验, 采用了安慰剂对照或空白对照。RAR 方法亦可应用到此类临床试验中, 针对诸如新型冠状病毒肺炎等突发新型疾病, 在尚无针对性有效治疗药物的前提下, 进行多治疗方案的筛选, 随着试验推进, 增加受试者被分配到治疗效果更好的组中的概率, 使得临床试验更满足试验伦理的要求, 边研究边产出, 使临床研究结果及时发挥指导作用。但是由于本次新型冠状病毒肺炎感染者数量众多, 如何控制受试者入组速度与获得结局指标的速度是仍需考虑的问题, Berry 等^[7] 针对埃博拉病毒建立的多种干预方案的筛选平台可作为借鉴。

4 RAR 在中医药临床研究中应用的价值和挑战

4.1 优势

4.1.1 更符合中医药临床试验的伦理要求 应用传统随机分组方法开展的试验, 无论在试验中哪组干预措施的疗效更好, 受试者均需按照既定方案完成研究。中医药在长期的临床实践中, 通常在某病症的治疗方面有众多的候选药物, 例如一项基于复杂网络的 2 型糖尿病中医核心用药挖掘的研究^[10] 显示, 369 篇文献中, 共有 444 个方剂应用于临床, 常用单味药物也多达 9 种以上。对于同一候选药物, 亦存在药物用量的甄选, 例如对葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病的量效关系的探索^[11]。RAR 设计的优势是, 当试验验证的两组之间疗效悬殊或者所研究的疾病属于危重症或预后较差的疾病时, 通过调整组间概率, 可以实现更多受试者的获益, 更符合中医药临床试验的伦理要求, 例如其在成人感染性休克^[8] 和新生儿呼吸衰竭^[12] 等研究中的使用。

4.1.2 提高中医药临床试验的可接受度, 降低知情同意的难度 受试者的招募难度和进度直接影响一项试验的可行性和能否遵循方案如期完成。在某些涉及危重症或特殊群体(如儿童、老年人或妊娠人群)的临床试验中, 招募受试者较为困难。首先, 患者或其监护人大多希望立即得到良好有效的治疗, 不希望被分配到安慰剂组或预期疗效较差的组而延误治疗; 其次, 特殊人群由于疾病的复杂性和对药物较弱的耐受性, 往往需要考虑更多的伦理问题; 最后, 研究者不希望在招募阶段就引入研究偏倚, 而要努力保证试验的有效性。RAR 的应

用可以解决以上问题并满足参与试验的各方的需求^[13], 边入组边调整概率, 以此提高受试者对于危重症相关的临床试验的参与度及依从性, 降低知情同意的难度, 推进试验入组率。

Tehrani 等^[13] 于 2014 年进行了一项试验, 探究与标准临床试验相比, 应用 RAR 的临床试验能否提高受试者在急性卒中临床试验中的参与度。共招募了 418 名无卒中症状的非危重症急诊科成人患者作为受试者, 以观看录像的方式向两组受试者说明两种临床试验的原理和设计, 随即征求受试者意见——是否愿意参与此临床试验。共 210 名受试者观看了标准临床试验录像, 其余 208 名受试者观看了应用 RAR 的临床试验。结果显示, 应用 RAR 组的参与度比标准临床试验的参与度高 12.8%, 说明应用 RAR 可提高受试者在急性卒中临床试验中的参与度。

4.1.3 应用到中药新药 II、III 期临床试验无缝衔接 II、III 期中药临床试验无缝衔接是在不更换受试者的前提下, 试验由学习阶段进入到确证阶段, 是将传统的 II 期探索性临床试验作为 III 期确证性临床试验的导入部分, 而非将割裂而独立的两部分合并在一起。学习阶段可通过对受试新药的有效性和安全性进行评价, 寻找最佳剂量, 并将最佳剂量组作为确证阶段的干预组, 与安慰剂或已知有效的临床用药比较以确证疗效, 并通过中期分析对试验进行调整。

处于探索期的新药临床试验风险大、投入高, 特别是复杂的中医药临床研究, 最佳用药剂量、疗程等在临床试验前往往不能确定。作为一种适应性设计, RAR 在临床试验中有着调整灵活的优势, 可以应用到新药 II、III 期临床试验无缝衔接设计中的学习阶段。两种设计相结合可淘汰效果差、毒性大的剂量组, 提前结束安全性或有效性不足的临床试验, 以降低受试者无效暴露的概率; 节约受试者数量, 缩短新药研发周期, 加快新药转化速度。

4.1.4 同时进行中医药多治疗方案或相同干预不同剂量的遴选 RAR 适用于在一次临床试验中同时进行中医药多治疗方案的筛选或相同治疗方案不同剂量的遴选。依托于中央统计平台, RAR 方法的应用使得在一个临床试验中同时评估多种治疗方案的有效性和安全性成为可能, 免去了进行多次试验以比较不同治疗方案的繁琐, 比传统临床试验更快地识别出成功或失败的方案^[14]。RAR 方法可实现在试验过程中多次进行中期分析, 依据预先设定

的标准,寻找治疗效果更好的组,允许新的治疗方案不断加入,并淘汰认定无效的治疗方案,节约时间和样本量。

4.1.5 应用到尚无明确有效中医药治疗方案的疾病 针对某些目前无明确有效治疗方案的疾病,如突发重大传染病或尚未攻克的疑难病,在设计临床试验时常涉及多种治疗方案的比较,以期遴选最优的治疗方案;且在考虑受试人群的代表性时,亦可能纳入全部患病人群(如婴幼儿、妊娠或老年人群等),因此需要有更多的伦理学考虑。例如在新型冠状病毒肺炎疫情期间,感染人群覆盖全年龄段,亦包括妊娠和患有基础病的人群。有研究^[4]经过对各地区发布的诊疗方案的分析,截至2020年2月6日,已发现中医药治疗类处方115首,涉及203味中药。面对新型冠状病毒肺炎这种尚无明确有效治疗方案的突发传染病,亟需在保障受试者权益最大化的前提下开展临床试验,从众多治疗方案中筛选最佳治疗方案以规范临床治疗。RAR可以应用到此种情况,依据预先设定的标准,寻找治疗效果更好的干预方案,且允许新的治疗方案不断加入,并淘汰认定无效的治疗方案,节约时间,实现在一个临床试验中同时评估多种治疗方案,边研究边产出,使临床研究结果及时发挥指导作用。这种随机方案最大限度地降低了广泛人群中临床预后较差的个体暴露于无效或有害的治疗方案的风险。

Berry等^[5]2016年设计的一项多臂、应用RAR的适应性平台临床试验,旨在评估埃博拉出血热的多种治疗方案的有效性和安全性。此类应用RAR的适应性平台试验存在很多优势,不仅适用于埃博拉出血热疫情,也可作为应对其他重大传染病突发疫情的应急预案。在疫情暴发前,需对此类方案进行审查和批准,在最终确定应用方案之前只需进行少量修改,以保证应急预案的快速有效实施。

4.2 局限

4.2.1 必须依托于中央随机系统,增加中医药临床试验的技术难度和研究成本 随着电子数据采集系统的广泛应用,传统静态随机所采用的信封法也相应被各种类型的交互式系统取代,包括交互式语音/网络响应系统。作为一种随机动态算法,RAR方法很难通过信封法实现,因此需要借助包含以上方式的中央随机系统。对于未获得充分经费支持的中医药临床试验,使用中央随机系统会增加额外的人力和资金投入。研究者应根据具体试验需求来选择RAR对试验本身的适用性,衡量成本与效益。

4.2.2 对中医药临床试验结局指标的选择提出挑战 RAR对试验要求主要结局指标的获得速度必须相对快速于受试者入组速度,否则无法更新随机化概率,便失去了该方法的意义。对于干预周期较长的试验,应根据情况采取措施,以实现相对快速地获取主要结局指标^[6]。例如肿瘤相关药物临床试验中,若选择总生存率作为主要结局指标,则获取周期过长,可选择使用获取速度较快的中间结果指标如无进展生存率,以便实施中期分析^[13]。在中医证候类新药的研究中,也可以参照受试者的证候相关结局,调整入组概率。

4.2.3 获利偏倚 有研究者认为,随着RAR研究的深入,受试者被分配到疗效更好的干预组的概率增加,故一些病情较轻的受试者可能希望较晚入组,以增加自身被分配到疗效更好的组中的概率,使自己从研究中获利,从而产生了获利偏倚^[14]。但如果这种倾向性在不同特征人群(如年龄、性别、地域或疾病分期等)中的差异并不明显,偏倚的风险可能并不大,而在相对急症的临床试验中,偏倚风险应该较低。中医药RCT中,复杂和疑难疾病(如已具有多并发症的糖尿病或高血压,预后可能较差的肿瘤等)占比例较高,这一特点使得中医药RCT面临更异质化的受试人群,受试者入组顺序可能会给试验引入无法预期的偏倚。因此,在中医药临床研究的设计阶段,应考虑纳入人群的同质性,如病情相近和较高的研究依从性,以避免引入偏倚。

此外,Thall等^[17]针对RAR算法开展的统计模拟显示,并非在所有的试验参数设定下,RAR都可以成为最优的选择,仍存在有时并不会赋予最优组更多的样本量、夸大累积效应和在控制一类错误(假阳性错误)的情况下,把握度偏低等问题。

5 RAR在中医药临床研究中的应用场景举例

通过系统地检索电子文献数据库,发现中医药临床研究中尚未发表应用RAR的研究论文。本文以2015年发表的丹参滴丸治疗非增生性糖尿病视网膜病变的有效性和安全性研究^[18]为例,阐述RAR的设计核心和临床现实意义。

研究团队开展了一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床试验,以评估丹参滴丸治疗非增生性糖尿病视网膜病变的有效性和安全性。223名受试者被随机分配至丹参滴丸高剂量组(810mg, n=55)、丹参滴丸中剂量组(540mg, n=56)、丹参

滴丸低剂量组 (270 mg, $n = 56$) 和安慰剂对照组 ($n = 56$), 最终有 182 名受试者完成了该临床试验。选择荧光眼底血管造影和眼底检查相关参数的变化作为判断疗效的主要指标。受试者每天接受 3 次口服丹参滴丸治疗, 持续 24 周。每位受试者在治疗前、治疗第 12 周及 24 周分别测定上述指标。研究结果表明, 治疗 24 周后, 丹参滴丸高剂量组和丹参滴丸中剂量组对非增生性糖尿病视网膜病变的治疗效果明显优于丹参滴丸低剂量组和安慰剂对照组。

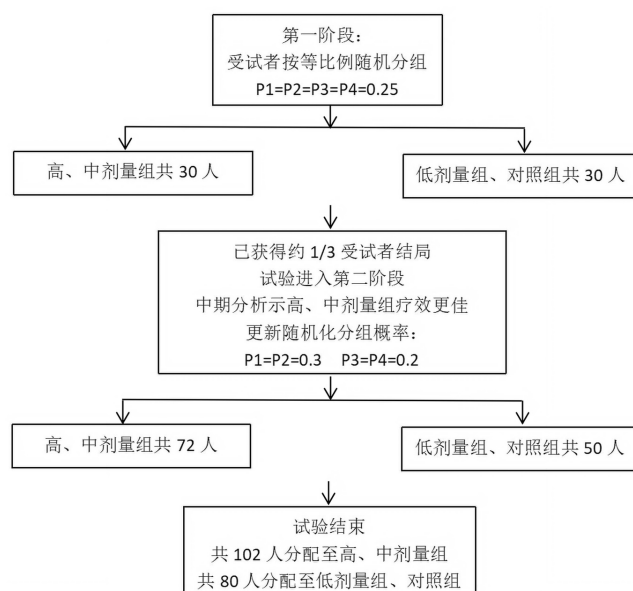
此临床试验采用传统的静态区组随机设计, 在最终完成整个试验的 182 名受试者中, 共有 87 名受试者获益, 而另 95 名受试者在研究期间糖尿病视网膜病变未得到显著改善。虽然该研究的主要目的是验证中药治疗效果的剂量反应关系, 考虑样本量的限制, 可能进行其中分析的设计有一定的执行难度。但从探索角度, 不妨假设如果 RAR 得到应用, 试验获益人群也许会有所变化。

为了简化说明, 假设样本量为完成试验人数, 即 182 例。如图 2 示, 将该临床试验分为两阶段, 第一阶段, 受试者按照等比例随机分配至丹参滴丸高、中、低剂量组和安慰剂对照组, 当试验已获得约 1/3 受试者 ($n = 60$) 的结局时, 试验进入第二阶段, 对目前已获得的数据进行中期分析, 理想情况下, 如已经观察到高、中剂量组的治疗效果明显优于低剂量组和安慰剂组, 则将高、中剂量组的组间分配概率由 0.25 皆调整至 0.3, 将低剂量组和安慰剂对照组的组间分配概率由 0.25 皆调整至 0.2。那么, 在第二阶段约有 72 名受试者分配到高、中剂量组, 50 名受试者分配到低剂量组和安慰剂组。试验结束后, 获益的受试者将从原来的 87 例增加到 102 例; 未受益的受试者从原来的 95 例降至 80 例, 总体上获益人群增加 15 例。

以上是对 RAR 应用在理想状态下的分析, 实际试验中亦要考虑中期分析的可行性、入组速度、结局指标的观察时间和中期分析时组间差异 (即分配概率调整的阈值) 的大小等因素。

6 结语

作为一种适应性设计, RAR 方法在临床试验中有着调整灵活的优势, 通过多次中期分析, 调整随机化分组概率, 降低受试者无效暴露的概率; 依据预先设定的淘汰标准, 淘汰效果差、毒性大的剂量组; 亦可依据预先设定的试验无效终止标准, 提



注: P1、P2、P3、P4 分别为高剂量组、中剂量组、低剂量组、对照组的随机化分组概率。

图 2 反应适应性随机在中医药临床研究中应用场景示意图

前结束安全性或有效性不足的临床试验, 节约受试者数量, 缩短试验周期, 降低风险, 节约费用^[8]。综上, 目前亟需基于 RAR 算法的随机平台, 从伦理、时间和效率等角度全面支持中医药临床研究。

致谢 诚挚感谢中国中医科学院广安门医院连凤梅教授提供丹参滴丸治疗非增生性糖尿病视网膜病变的随机对照试验的相关资料, 用以探索未来 RAR 在中医药领域的应用场景。

参考文献

- [1] ZELEN M. Play the winner rule and the controlled clinical trial [J]. J Am Stat Assoc, 1969, 64(325):131-146.
- [2] WEI LJ, DURHAM S. The randomized play-the-winner rule in medical trials [J]. J Am Stat Assoc, 1978, 73(364):840-843.
- [3] BERRY SM, SPINELLI W, LITTMAN GS, et al. A Bayesian dose-finding trial with adaptive dose expansion to flexibly assess efficacy and safety of an investigational drug [J]. Clin Trials, 2010, 7(2):121-35.
- [4] ROUT CC, ROCKE DA, LEVIN J, et al. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section [J]. Anesthesiology, 1993, 79(2):262-269.
- [5] TAMURA RN, FARIES DE, ANDERSEN JS, et al. A case study of an adaptive clinical trial in the treatment of out-patients with depressive disorder [J]. J Am Stat Assoc, 1994, 89(427):768-776.
- [6] LENZ RA, PRITCHETT YL, BERRY SM, et al. Adaptive, dose-finding phase 2 trial evaluating the safety and

- efficacy of ABT-089 in mild to moderate Alzheimer disease [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2015, 29(3):192-199.
- [7] BERRY SM, PETZOLD EA, DULL P, et al. A response adaptive randomization platform trial for efficient evaluation of Ebola virus treatments: A model for pandemic response [J]. *Clin Trials*, 2016, 13(1):22-30.
- [8] CARLSON SE, GAJEWSKI BJ, VALENTINE CJ, et al. Assessment of DHA on reducing early preterm birth: the ADORE randomized controlled trial protocol [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017, 17(1):62.
- [9] LEWIS RJ, ANGUS DC, LATERRE PF, et al. Rationale and design of an adaptive phase 2b/3 clinical trial of selepressin for adults in septic shock. selepressin evaluation programme for sepsis-induced shock-adaptive clinical trial [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(2):250-257.
- [10] 陈澈. 基于复杂网络的 2 型糖尿病中医核心用药挖掘及其机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [11] 仝小林, 郭敬, 赵林华. 中医方药量效关系研究进展: “973”计划“以量-效关系为主的经典名方相关基础研究”项目研究进展 [J]. *中国基础科学*, 2014, 16(6):10-13.
- [12] BARTLETT RH, GAZZANIGA AB, TOOMASIAN J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in neonatal respiratory failure. 100 cases. [J]. *Ann Surg*, 1986, 204(3):236-245.
- [13] TEHRANISA JS, MEURER WJ. Can response-adaptive randomization increase participation in acute stroke trials? [J]. *Stroke*, 2014, 45(7):2131-2133.
- [14] 丁霞, 李园, 李萍, 等. 基于关联规则探讨中医药防治新型冠状病毒肺炎协定处方的用药规律 [J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(6):449-456.
- [15] 吴莹, 侯艳, 李康. 适应性无缝设计在临床试验中的应用及研究进展 [J]. *中国卫生统计*, 2013, 30(1):140-142.
- [16] 于莉莉, 薛富波, 王素珍, 等. 临床试验适应性设计的反应变量-适应性随机化方法简介 [J]. *中国卫生统计*, 2008, 25(5):534-536, 538.
- [17] THALL P, FOX P, WATHEN J. Statistical controversies in clinical research: scientific and ethical problems with adaptive randomization in comparative clinical trials [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8):1621-1628.
- [18] LIAN F, WU L, TIAN J, et al. The effectiveness and safety of a danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164:71-77. doi: 10.1016/j.jep.2015.01.048.

The Key Elements of Response Adaptive Randomization and Its Application in Clinical Researches of Traditional Chinese Medicine

JIN Qiubai¹, ZHANG Ying^{2,3}, JIANG Feng⁴, WANG Ji⁵, LU Chunli^{2,3}, YANG Ming^{2,3}, LANG Suping⁶, LIU Jianping^{2,3}

1. First School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine; 3. International Institute of Evidence-based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine; 4. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine; 5. National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine; 6. GCP ClinPlus Co., Ltd.

ABSTRACT Compared with traditional randomized controlled trials, response adaptive randomization (RAR) could not only balance between scientific inference and research ethics, but also maximize the benefits of the subjects. Through systematically reviewing the publications which ever used or will use RAR, and considering the characteristics of clinical trials in traditional Chinese medicine (TCM), this study discussed the application conditions, implementation key elements, advantages, and limitations of RAR. The many advantages of using RAR in TCM clinical trials are mainly reflected as screening of different TCM prescriptions for the same disease and syndrome; screening of the superior dosage(s) for the same prescription; selecting the most promising treatment from potential drug candidates when confronted with the outbreak of new diseases. Simultaneously, challenges such as higher technical difficulty, increasing research cost, determination of the main outcome(s) and the representativeness of the subjects are faced by RAR to be dealt with.

Keywords response adaptive randomization; randomized allocation; ethnics; Bayesian; play the winner rule; adaptive design; clinical trials

(收稿日期: 2020-07-20; 修回日期: 2021-05-18)

编辑: 柴倩云