

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.05.007

方法学与临床评价

统计分析计划 (SAP) 报告指南的解读及其对中医药临床研究的启示

张颖¹, 王丽琼¹, 费宇彤¹, 李迅¹, 韩梅¹, 张夏天¹, 胡焯胤², 刘建平[✉]

(1. 北京中医药大学中医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学针灸推拿学院)

摘要 统计分析计划 (SAP) 是增加临床研究流程透明度、数据可信度、操作规范性、结果有效性和结论可接受度的途径之一, 用于全面和翔实地记录临床研究方案中所描述的分析方法的原则, 包括对主要变量、次要变量和其他数据的统计分析过程。SAP 报告内容的指南共包括管理信息 (11 个条目/亚条目)、研究简介 (2 个条目)、研究方法 (9 个条目/亚条目)、统计学原则 (8 个条目/亚条目)、试验人群 (8 个条目/亚条目) 和分析 (17 个条目/亚条目) 6 部分内容。SAP 的发表可提升临床研究的效率, 减少科研基金不必要的浪费; 为临床试验阶段性成果的交流提供平台; 提升试验从设计到报告的透明性; 提高临床试验的可重复性。

关键词 临床试验; 统计分析计划; 报告指南

目前临床研究的流程完整性和数据透明化正在得到国内外的广泛重视。随着临床研究注册和研究方案发表意识的增强, 涉及临床试验设计和分析的关键技术文件——统计分析计划 (statistical analysis plan, SAP), 其发表数量自 2009 年开始也在不断增长。SAP 不仅是临床研究数据分析的指导准则, 也是在研究过程中连接统计分析人员和主要研究者的桥梁, 更是增加临床研究流程透明度、数据可信度、操作规范性、结果有效性和结论可接受度的途径之一。2017 年 12 月, SAP 报告内容的指南 (下文简称《指南》) 在美国医学协会杂志 (JAMA) 发布^[1]。本研究分析了 SAP 的发表现状, 对《指南》的发布背景和主要内容进行介绍和解读, 并讨论了发表 SAP 对于中医药临床研究的意义。

1 SAP 的发表背景和现状

SAP 是临床试验中的重要技术文件之一。在国际协调会议 (ICH) 系列指南之一的临床试验的统计原则 (ICH-E9) 中, 对 SAP 的定义是: 用于全面翔实地记录临床研究方案中所描述的分析方法的原则, 包括对主要变量、次要变量和其他数据的统

计分析过程^[2]。SAP 通常是在研究方案定稿后完成的一份独立文档, 在研究盲态审核的情况下可以对 SAP 进行必要的修订和更新, 但在揭盲之前必须定稿。通常要求对每一次 SAP 的修订进行记录, 曾参与随机数产生、编盲和揭盲状态下期中分析的统计师或其他人员, 不能参与盲态审核或者统计分析计划的修订过程。

为提高临床研究报告的质量, 早在 1996 年 CONSORT 声明^[3]中就提出了针对随机对照试验 (RCT) 的报告标准。2010 年又对该标准进行了更新^[4]并同时发表在 9 个学术期刊上。此后, 对于试验结局报告的质量要求不断提升, 逐渐覆盖到观察性研究、定性研究和其他不同研究设计类型 (如群组对照、预试验、非劣效和等效试验、诊断试验、单病例随机对照试验等) 和不同的干预措施 (如针刺、中草药、艾灸等) 的临床试验。然而, 仅规定试验的报告标准, 并不一定能使临床试验质量得到有效提升。一项发表在 JAMA 的文献队列研究对 102 个 RCT 的研究方案和报告进行了对比, 发现 50% 的有效性数据和 65% 的安全性数据存在不完整报告的情况, 并建议试验注册完成后到试验结束前, 研究者应在期刊上公开发表试验方案。这样不但有助于鉴别未报告的结局和所进行的事后分析, 还有助于分析潜在的偏倚^[5]。

基金项目: 国家留学基金 (201706555016); 北京中医药大学教育科学研究课题 (XJY16009)

* 通讯作者: jianping_l@hotmail.com

为了进一步提升临床研究的透明度,减少选择性报告结局或其他偏倚,2013 年的 SPIRIT 声明^[4]对临床试验方案的发表条目清单进行了规定。但试验方案的发表在数据处理、分析和解读方面的信息仍然明显不足,正如 Finfer 等^[5]在 2009 年所指出的,试验数据有时可能被某些商业利益操控,导致患者受到伤害,还有些时候,研究者发起的试验可能会忽略统计方法的适用,或者选择性地报告那些更有利的结局,或者出于支持其学术观点的目的,进而对数据进行不恰当地分析和解读。因此,在同一期的《Critical Care and Resuscitation》中,Finfer 作为第一作者发表了两个独立的临床研究的 SAP,以彰显对无私参与试验的受试者和将来要接受治疗的患者的责任^[5]。此后,SAP 的发表数量呈现逐年递增趋势。以“Statistical Analysis Plan”作为标题,在 PubMed 中进行检索,截至到 2017 年 12 月 31 日,可检索到的作为独立文献发表的 SAP 数量为 67 篇,逐年发表趋势见图 1。

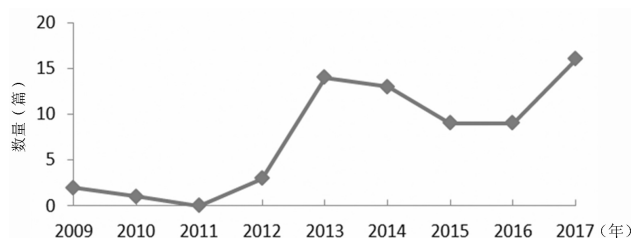


图 1 2009—2017 年 SAP 独立发表数量趋势图

接收 SAP 发表数量最多的前三个杂志分别为《Trials》《International Journal of Stroke》《Critical Care and Resuscitation》,详见表 1。目前发表 SAP 的主要研究类型为 RCT,其中群组 RCT 为 5 篇,个体病例 Meta 分析(IPD)的详细统计方案为 4 篇。

表 1 2009—2017 年发表 SAP 的学术期刊分布情况

期刊名称	发表数量 (篇)
Trials	32
International Journal of Stroke	14
Critical Care and Resuscitation	12
Acta Anaesthesiologica Scandinavica	1
Brazilian Journal of Physical Therapy	1
Contemporary Clinical Trials Communications	1
Emergency Medicine Australasia	1
European Journal of Heart Failure	1
Intensive Care Medicine	1
Peritoneal Dialysis International	1
Revista Brasileira De Terapia Intensiva	1
Wellcome Open Research	1
总计	67

目前,中国研究者作为通讯作者发表的 SAP 有 2 篇^[8-9],均为以中医药作为干预措施的随机对照试验。2 项试验的目标疾病分别是寻常型银屑病和多囊卵巢综合征,在已发表的临床研究方案基础上,对样本量估算、主要和次要临床终点的统计分析方法、期中分析、亚组分析、敏感性分析和缺失值的处理等进行了详尽的陈述。但对《指南》中所要求的“管理信息”的报告条目,均未进行说明。

完整的 SAP 文档在以上内容之外,还涉及诸多细节,通常会达到几十页或者更多的篇幅。因此有些研究人员会以附件的形式,提交包括了模拟表格在内的完整版 SAP,方便同行对研究进行重复和验证。

2 SAP 报告指南的制定过程、主要条目和解读

无论是在 ICH-E9 中,还是在 SPIRIT 声明中,均将 SAP 视为单独的技术文件,该文件包括比试验方案中所陈述的更为详细的统计分析过程。为了弥补 SAP 报告标准的空白,英国利物浦大学的 Gamble 等人主持制定了针对 SAP 报告内容的指南^[10]。制定《指南》的动议开始于 2012 年,并于 2014 年 5 月正式启动课题。经过对 SAP 指南的全方位检索,对在 UKCRC 注册的 CTU 机构的统计师的调查,和德尔菲共识会议,最后形成的《指南》于 2017 年 12 月 19 日发表在 JAMA^[11]。《指南》包括 6 个部分的内容,分别是:管理信息(11 个条目/亚条目);简介(2 个条目);研究方法(9 个条目/亚条目);统计学原则(8 个条目/亚条目);试验人群(8 个条目/亚条目);分析(17 个条目/亚条目),详见附件表格。通过对全部 55 条条目/亚条目的分析,此次指南的内容可以概况为以下 6 个方面。

2.1 管理信息

该部分除了常规对题目和试验注册的要求之外,还对 SAP 的版本、更新历史以及相关角色和职责均要求报告。在《International Journal of Stroke》发表的 SAP 中,大部分在主题文章之外以附件的形式在线发表 SAP 全文,并包括统计师和研究者的手写签字。这一条体现了在 SAP 起草过程中,统计师和研究者之间的协作和多方共同参与制定的记录。《指南》中规定了对 SAP 修订过程的详细记录,起草和修订人员的签字,目的是避免无充分理由的事后分析并保证试验数据的内部效度和外部效度。

2.2 研究简介

主要包括研究背景、原理和目的。通常在研究方案中已经对研究背景和原理进行了详细的阐述,故 SAP 中可进行简要概述。一般情况下,研究方案中多是从临床医生的角度对目的或目标进行阐述,而在 SAP 中,需要从统计分析人员的角度明确研究的统计学假设类型,如优效性或非劣效性,再如单侧或双侧检验。

2.3 研究方法

包括试验设计类型、随机化、样本量估算、期中分析的时间点和中止试验的判定标准、最终分析和结局评价的时间点等。通常在 SAP 中更侧重于对方法学内容的详细报告。例如,随机化,不但要求详尽描述随机方法及执行过程,还需要声明用于随机分组的相关参数所存放的场所。从控制偏倚风险的角度,该部分涉及到随机序列的产生方法和盲法的设计,是评价研究证据质量的关键环节。

2.4 统计学原则

统计学原则更多地体现了对现行统计分析相关指南的依从。包括显著性水准和可信区间,方案的依从和偏离标准以及对各类统计分析人群的定义。试验中拟采用的各项统计学原则,将直接影响试验数据的分析结论。在制定 SAP 时,统计人员和临床研究者应共同逐条讨论试验进行过程中潜在的重大或一般程度的方案偏离情况,并对统计分析人群的定义达成共识。

2.5 试验人群

试验人群中,除了对基线数据的分析报告,还要求报告对筛选和脱落/失访数据的呈现方法。这两方面的要求均体现了对试验样本对所研究的总体代表性的考察。如果试验过程中由于可行性的问题未收集筛选病例,也应在 SAP 中如实报告。

2.6 分析方法

主要涵盖对有效性和安全性结局(如不良事件)的统计分析方法。具体细节包括协变量的调整、敏感性分析、亚组分析、对缺失数据的填补方法等。此外,试验管理流程及相关文件也列入了参考条目,主要文件包括非标准的统计方法的参考文献、数据管理计划、试验关键文件、统计分析关键文件和标准化操作规程。

纵观《指南》提出的各项条目,除了统计分析的技术问题之外,更是对可能影响试验数据的操作流程提出了报告要求。试验参与各方应重视试验过程的审核追踪。审核追踪一词最早源于会计领

域,指的是对记录的所有变动,均应记录时间、变更原因和负责人^[1]。在临床研究中,审核追踪被长期用于旨在通过记录所有数据的变更内容和时点的方法保证数据的完整性。从而,在研究的任何时点,数据都可以根据修订痕迹被重建和复原。

对试验过程文档记录的重要性,不仅是 ICH 临床研究指导原则(GCP)中的普遍要求,由美国食品药品监督管理局(FDA)发布的联邦法规的第 21 篇(Title)的第 11 部分^[1]中明确指出,审核追踪旨在保护受试者和药物的安全性,确保数据完整性,并有助于试验研究者建立良好的公信力。

《指南》最后说明,目前的推荐条目是作为独立的 SAP 文档报告的最低要求。在判断 SAP 的报告充分与否的时候,还应结合其试验方案。后续针对观察性研究、适应性设计和贝叶斯分析的《指南》扩展版也将会逐步推出。

3 SAP 报告指南对中医药临床试验的启示

《指南》的发布是对临床试验的透明化和报告偏倚控制的巨大推动。对于中医药临床试验具有重要启示。

3.1 中医药临床试验统计分析的特殊性

相对于西医而言,中医药临床研究的设计在诸多方面有其特殊性^[2]。例如,基于四诊信息的个体化辨证论治的诊疗模式,使得干预措施的标准化和随机分组过程遇到挑战和伦理学问题。对于特殊药味或者针刺,盲法的实施需要更多的技术和流程控制等。这些现实困境使得在验证中医药的有效性和安全性的研究中更要重视研究的透明化。经过初步检索,在 PubMed 可检索到的中医药临床研究方案达到 156 篇,然而 SAP 的发表仍未获得重视。

3.2 发表中医药临床试验的 SAP 的意义

在一个临床试验中,SAP 的基本内容和试验方案的设计和统计分析方法的确定均发生在试验开始之前,试验流程通常是不可逆的。如果待到试验完成,在设计和分析等方面受到挑战和质疑,研究成果被同行肯定、期刊发表和推广的可能性则很小。因此,《指南》的发布对中医药临床试验成果的发表至少有以下 5 个方面的意义:

1) 督促研究者在研究设计阶段全面吸取多学科的专业意见,严谨地考虑试验设计中的每一个细节。提升临床研究的效率,减少科研基金不必要的浪费。在研究设计阶段,不但可以依据 ICH-E9 撰写 SAP,还应结合中医药试验的特点,参考中国

家食品药品监督管理局于 2015 年发布的《中药新药临床研究一般原则》^[3]。

2) 为临床试验的阶段成果交流提供平台。通过发表 SAP, 使研究者的学术成果进行同行评议的时间点得到前移。在试验开始前避免可能引起的偏倚, 为试验后续的推进提供了方法学保障。例如, 在非随机对照设计的中医药临床研究中, 为了获得更为精确的效应量, 统计人员可能会采用倾向值分析或者工具变量, 将统计分析方法事先公布, 可以通过同行评议过程, 增加方案论证的机会, 提高试验的方法学质量。

3) 提升试验从设计到报告的透明度。整个试验过程做到有据可查、有指南可依从, 避免同行对最终研究结果的真实性和合理性提出质疑。

4) 提高临床试验的可重复性。临床研究方案

和 SAP 的报告条目中, 几乎涵盖了临床试验全部的核心技术和环节, 有利于研究结果的重复, 增强试验信度。

5) SAP 的撰写和发表过程中, 临床研究者 and 统计分析人员的交流与合作会更加频繁和深入, 从而推动临床研究方法学的普及进程。同时, 方法学的研究方向也会更加贴近临床医学的现实需求。

4 结语

在《指南》的推动下, 重视和遵守研究方案设计和统计管理和分析计划, 完善过程记录, 将成为所有严格设计的临床试验的必然要求, 也是中医药临床研究结论能获得广泛认可的一个重要前提。正如统计学家 Stephen 曾说, “统计师不接受哥伦布发现了新大陆, 因为他在试验方案中说, 他要找的是印度”^[4]。

附件 SAP 指导文件: 临床试验 SAP 中的推荐条目

章节/条目	编号	描述
第一部分: 管理信息		
题目和试验注册	1a	和方案相匹配的描述性题目, 以“统计分析计划”开头 (fore runner) 或者作为副标题。试验名称可以用首字母省略语 (如适用)。
	1b	试验注册号
SAP 的版本号	2	SAP 的带有日期的版本号
方案版本	3	参照对应方案的版本
SAP 修订	4a	SAP 修订历史
	4b	每一次 SAP 版本的修订原因
	4c	和期中分析相关的 SAP 修订时间
角色和职责	5	姓名, 机构和 SAP 贡献者的角色
签字	6a	撰写 SAP 的人员的签字
	6b	高级/资深统计师的签字
	6c	主要研究者/临床领导者的签字
第二部分: 研究简介		
背景和原理	7	试验背景和原理概要, 包括简单描述研究问题和简要说明开展试验的原因
目的	8	描述具体的研究目的或假说
第三部分: 研究方法		
试验设计	9	对试验设计进行简略描述, 包括试验类型 (例如, 平行组, 多组, 交叉, 析因), 分组比例和干预方法的简单描述
随机化	10	随机化的细节, 例如, 是否采用动态随机 (例如, 最小化法) 或分层随机 (包括使用的分层因素或如果 SAP 内不包含此项信息, 指明保管该信息的场所)
样本量	11	样本量计算的完整细节或参照方案中的样本量计算部分 (以避免在 SAP 中重复陈述)
框架	12	优效, 等效或非劣效试验的假设检验框架, 在此基础上将进行何种比较
统计期中分析和停止标准	13a	关于期中分析的信息, 明确将开展何种期中分析并列出时间点。
	13b	由于期中分析所计划的任何关于显著性水平的调整
	13c	试验提前中止的指导原则的细节
最终分析的时间点	14	最终分析的时间点, 例如, 所有结局指标同时分析或根据计划的随访长度的时间
结局评价时间	15	测量结局的时间点
第四部分: 统计学原则		
可信区间和 P 值	16	统计学显著性水准
	17	对任何计划中的多重性调整进行描述, 如果有, 要同时包括如何控制 I 类错误的描述
	18	将要报告的可信区间
方案的依从和偏离	19a	依从干预措施的定义和如何评估, 包括暴露的程度
	19b	描述对干预措施的依从将如何呈现

(续) 附件 SAP 指导文件: 临床试验 SAP 中的推荐条目

章节/条目	编号	描述
分析人群	19c	对试验中偏离方案的定义
	19d	对将总结的方案偏离情况进行描述 (可能细节包括偏离是重大还是次要, 对分析人群的影响, 总结方案偏离的方法, 例如, 每组方案偏离的数量和类型)
	20	分析人群的定义, 例如, 意向性治疗, 符合方案, 完成病例, 安全性人群
	21	报告筛选数据 (如果已收集) 以描述试验样本的代表性
	22	对合格标准的总结
第五部分: 试验人群	23	包含在 CONSORT 流程图中的信息
筛选数据	24a	脱落的水平, 例如从干预期间和/或从随访期间
合格标准	24b	脱落/失访数据的时间
招募	24c	脱落/随访数据如何呈现及原因
脱落/随访-脱落的水平	25a	基线特征总结清单
基线病例特征	25b	基线特征如何被描述总结的细节
第六部分: 分析		
结局定义	26a	对结局指标和观察时间的定义
分析方法	26b	具体的测量方法和单位, 例如, 血糖控制糖化血红蛋白 (hbA1c) (mmol/mol 或%)]
	26c	用于衍生结局指标的任何计算或数据转换方法 (例如, 自基线的变化, 生活质量 (QoL) 评分, 时间-事件, 取对数等)
	27a	将采用的分析方法和如何体现治疗效应
	27b	任何对协变量所做的调整
缺失数据	27c	用于检验支持当前统计方法的假定 (assumptions) 所采用的方法
	27d	如果针对分布的假定 (如正态性, 比例风险等) 不成立时, 对备选方法的详细描述
	27e	对每一个结局指标所计划的任何敏感性分析 (如适用)
	27f	对每一个结局指标所计划的任何亚组分析, 包括亚组是如何定义的
附加分析	28	对处理缺失数据的假定和统计方法的报告 (如, 多重填补)
危害	29	对任何附件统计分析的详细描述, 例如依从者-平均因果效应分析
统计软件	30	对安全性数据的详尽的总结, 例如, 关于严重程度、预期和因果推断的信息; 对不良时间如何进行编码或分类; 不良事件如何分析, 如仅分析 3-4 级, 病例发生率分析 (incidence case analysis), 紧急干预分析 (intervention emergent analysis)
	31	用于统计分析的详细的统计软件包
	32a	非标准的统计方法的参考资料
	32b	参考数据管理计划
参考	32c	参考试验关键文件和统计关键文件
	32d	参考其他标准操作流程或文档

参考文献

- [1] GAMBLE C, KRISHAN A, STOCKEN D, et al. Guidelines for the content of statistical analysis plans in clinical trials [J]. JAMA, 2017, 318(23): 2337-2343.
- [2] The International Council for Harmonization (ICH): E9 statistical principles for clinical trials [M/OI]. (1998-01-01) [2018-05-25]. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.
- [3] BEGG C, CHO M, EASTWOOD S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement [J]. JAMA, 1996, 276(8): 637-639.
- [4] SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D, et al. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. Ann Int Med, 2010, 152(11): 726-732.
- [5] CHAN AW, HRÓBJARTSSON A, HAAHR MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles [J]. JAMA, 2004, 291(20): 2457-2465.
- [6] FINFER S, BELLOMO R. Why publish statistical analysis plans? [J]. Crit Care Resusc, 2009, 11(1): 5-6.
- [7] FINFER S, HERITIER S. The NICE-SUGAR (Normoglycaemia in intensive care evaluation and survival using glucose algorithm regulation) study: statistical analysis plan [J]. Crit Care Resusc, 2009, 11(1): 46-57, 58-66.
- [8] LU L, XUAN M, YAN Y, et al. A statistical analysis plan for the efficiency and safety of Chinese herbal medicine used concurrently with topical therapy for psoriasis vulgaris [J]. Trials, 2016, 17: 482. doi. 10.1186/S13063-016-1610-8.
- [9] ZHANG Y, SUN J, ZHANG YJ, et al. The effect of berberine on insulin resistance in women with polycystic ovary

syndrome: detailed statistical analysis plan (SAP) for a multicenter randomized controlled trial [J]. Trials, 2016, 17: 512. doi: 10.1186/S13063-016-1633-5.

[10] JIANG K, CAO X. Design and implementation of an audit trail in compliance with US regulations [J]. Clin Trials, 2011, 8(5): 624-633.

[11] FDA. Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures—Scope and Application [EB/OL]. (2003-01-01) [2018-05-25]. <https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm125125.pdf>.

[2] LAO L, HUANG Y, FENG C, et al. Evaluating traditional Chinese medicine using modern clinical trial design and statistical methodology: application to a randomized controlled acupuncture trial [J]. Stat Med, 2012, 31(7): 619-627.

[3] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-11-03) [2018-05-25]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1616/134582.html>.

[4] STEPHEN SENN. Statistical issues in drug development [M]. Chichester England: John Wiley & Sons, 2002: 58.

Interpretation of the Reporting Guidance of Statistical Analysis Plan (SAP) and Its Implications to Clinical Trials of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Ying¹, WANG Liqiong¹, FEI Yutong¹, LI Xun¹, HAN Mei¹, ZHANG Xiatian¹, HU Yeyin², LIU Jian-ping¹

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029; 2. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Statistical analysis plan (SAP) is one of the methods to strengthen study transparency, data credibility, operating standardization, results validity and conclusion acceptability for comprehensively and informatively recording the principles of analysis described in clinical research protocols, including the statistical analysis of major variables, minor variables, and other data. The guidelines for SAP report content include management information (11 items/sub-items), research profiles (2 items), research methods (9 items/sub-items), statistical principles (8 items/sub-items), trials subjects (8 items/sub-items) and analysis (17 items/sub-items). The publication of SAP can improve the efficiency of clinical research, reduce unnecessary waste of research funds, provide a platform for the exchange of clinical trials, improve the transparency of design from report to report, and improve the repeatability of clinical trials.

Keywords clinical trial; statistical analysis plan; reporting guidance

(收稿日期: 2018-04-11; 修回日期: 2018-11-22)

编辑: 柴倩云

(上接第 375 页)

JIA Yingjie's Experience in Treating Malignant Tumor with Therapy of "Regulating Qi and Invigorating the Middle-Jiao"

CHEN Qianqian¹, LI Xiaojiang², KONG Fanming², WANG Xiaoqun², SUN Binxu²

(1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617; 2. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Professor JIA Yingjie specializes in the combination of syndrome differentiation of *sanjiao* theory and syndrome differentiation of *zang-fu* viscera in treating malignant tumor, and thinks middle-*jiao* is the pivot. Failure of the middle-*jiao* in transportation, and disturbance in ascending and descending of *qi* movement of spleen and stomach are the important etiology and pathogenesis of malignant tumor. Failure of the middle-*jiao* in transportation causes lack of nutrition of the five viscera. Disturbance of *qi* movements leads to imbalance of intake and outtake. Accumulation of toxic and pathogenic factors for a long time can form abdominal mass. Accordingly, Professor JIA attaches importance to taking the treatment of middle-*jiao* especially, regulating the spleen and stomach and smoothing *qi* movement. Professor JIA drafts therapy of "regulating *qi* and invigorating the middle-*jiao*" to treat malignant tumor. This method is not only invigorating the spleen and stomach, supporting the normal and tonifying the deficiency, but also helping ascending and descending, eliminating evil, promoting the body to restore the balance of yin and yang.

Keywords malignant tumor; regulating *qi* and invigorating the middle-*jiao*; experience of famous doctors; JIA Yingjie

(收稿日期: 2018-07-31; 修回日期: 2018-11-12)

编辑: 侯建春