

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.07.002

真实世界研究与中医临床疗效评价

符宇¹, 邵明义^{1*}, 燕树勋¹, 赵瑞霞¹, 余海滨², 崔伟锋³, 王宇⁴

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市人民路 19 号, 450000; 2. 河南中医药大学; 3. 河南省中医药研究院; 4. 陕西省中医医院)

摘要 临床疗效是中医存在和发展的根本, 构建遵循循证设计、适宜中医特点和科学规范的临床疗效评价方法是亟待解决的关键问题。随机对照试验 (RCT) 是传统临床研究方法的代表和循证证据的基石, 但设计方法与中医诊疗特点难以较好融合。真实世界研究 (RWS) 契合了中医个体化诊疗、整体疗效评价的特点, 有望为中医辨证论治的疗效评价开辟一条新的道路。中医真实世界研究的实施关键环节主要包括临床方案、中医术语规范化、病历模板设计、数据采集、数据仓库构建、数据分析、质量控制和伦理审查等。在不违背辨证论治的前提下, 利用实际诊疗的中医临床数据, 经严格规范的设计、测量和评价, 获取高质量的真实世界证据, 可为临床应用提供科学依据。同时, RWS 是 RCT 重要的延续和补充, 需围绕具体的科学问题, 选择适合的研究方法, 并且不断优化和完善。

关键词 真实世界研究; 中医药临床研究; 临床疗效评价; 方法学

临床疗效是中医存在、发展的前提和保障。以临床流行病学和循证医学为代表的传统临床研究方法在一定程度上促进了中医临床研究水平和质量的提升, 但因其设计方法脱离真实的临床实践场景, 及不能较好地融合中医自身的诊疗特点, 难以为个体化的诊疗提供指导。因此, 亟待构建适合中医个体化诊疗特点的临床疗效评价方法。随着医疗卫生循证决策的需求持续增加和信息技术的高速发展, 真实世界研究 (real world study, RWS) 逐渐成为热点, 利用实际诊疗的中医临床数据, 经严格和规范设计、测量和评价, 获取高质量的真实世界证据 (real-world evidence, RWE), 为临床应用提供科学依据^[1]。本文围绕中医临床疗效评价存在的关键问题、RWS 特点与优势, RWS 与中医诊疗特点的契合度、中医 RWS 实施的关键环节与难点等方面进行阐释, 冀为中医临床评价提供新的方法参考。

1 构建遵循循证设计、适宜中医特点的临床疗效评价方法是亟待解决的关键问题

临床疗效是中医存在和发展的根本, 如何利用

现代临床流行病学和循证医学等国际临床研究通行的原则和方法, 构建适宜中医自身诊疗特点、科学规范和可行的临床疗效评价方法是亟待解决的关键问题。中医临床疗效评价是中医药干预措施与临床结局之间是否有因果关系的研究^[2]。中医自古就十分注重疗效评价, 纵观历代中医经典著作, 不难发现中医对疗效的判定主要体现在对治疗前后症状的对比和对病机 (证候) 转化的关注。虽然这种评价方法是基于大量的临床实践, 反复验证, 在病-证-症-方-药关系方面具有一定的规律性、可预见性和先兆性等特点^[3], 但不可避免存在重复性差、主观结局为主、观察时间短等局限性。同时, 以思辨抽象结果的“证”不具有客观属性, 作为疗效判定的依据存在一定的争议^[4]。随着循证医学的发展, 中医临床疗效评价逐步从关注临床症状和生活质量的改善, 到重视临床研究的“研究人群”“干预措施”“对照选择”“结局指标”等循证要素的规范和优化, 加强数据管理、质量控制和统计分析等实施环节的控制, 并结合患者报告的临床结局 (PRO) 量表^[5]、病证结合^[6]、多维指标^[7]等研究方法或手段, 使中医药临床研究质量和水平有了明显的提升。但是, 由于循证医学评价的关键技术多是基于现代生物医学模式, 难以解决

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFC1703506); 国家自然科学基金 (81574101); 河南省中医药科学研究专项 (2017JDZX034, 2018ZY2061)

* 通讯作者: shmy1016@163.com

中医治疗个体化、整体性、动态性和复杂性等疗效问题^[8-9]，不能充分反映中医学的自身特点，影响中医临床研究的质量和水平，制约了中医药科技成果的推广和应用，导致了中医特色淡化、传承和创新困难。因此，亟待构建既符合中医诊疗特点又遵循国际临床疗效评价通用原则的新模式、新方法。

2 随机对照试验 (RCT) 与中医诊疗特点难以较好融合

2.1 RCT 在临床疗效评价中的共性问题

RCT 作为传统临床研究方法的代表和循证证据的基石，被视为临床证据的“金标准”，遵循随机、对照和重复等原则，强调干预措施的稳定性和治疗对象同质化，并通过一系列的研究措施来控制偏倚，结论具有良好内部真实性，评价干预措施的治疗或预防效果，为临床决策提供科学依据^[10]。但是，由于 RCT 要求高度同质化的人群，干预措施和研究疾病相对单一，并设定严格的纳入、排除标准，导致研究人群脱离了真实的临床诊疗环境，研究结果外推性差，难以为个体化的诊疗提供决策支持^[11]。另外，在真实医疗环境中，RCT 的盲法有时难以实现，尤其是对运用医疗器械进行诊疗的评价^[12]。同时，RCT 研究存在研究成本高和转化率低的问题，研究显示，仅有 14% 的研究成果约平均 17 年后可得到临床推广^[13]。

2.2 个体化复杂干预 RCT 设计的难点与困惑

证候是中医认识和防治疾病核心，在整体观念和辨证论治思想的指导下，采用个体化的复杂干预防治疾病^[14]。证候具有复杂性、动态性和多维性等特点^[15]。首先，疾病是一个动态变化的过程，在不同的时间节点或阶段会呈现不同的证候，中医的干预措施也应阶段性地调整策略适应证候的变化^[16]。由此可见，中医辨证论治的动态干预形式与 RCT 固定的干预措施相背离。其次，由于中医医师临床诊疗经验和学术流派的不同，洞察疾病的角度不一，形成辨证论治的结果存在较大差异^[17]，诊断标准上无法达成共识，按照 RCT 的要求，这种方法得出诊疗数据很难融合，无法形成客观的证据。再次，中医的干预是多手段、多途径、多靶点的复杂干预形式^[18]，很难形成标准化的干预措施，RCT 干预措施一致性与中医因人而宜、因证而变、复杂干预的方案相互矛盾。由此可见，基于中医辨证论治的个体化复杂干预并不适合 RCT 的研究设计特点，如果在中医疗效评价时，撇弃辨证论治，

研究人群只考虑病的因素，无异于削足适履。

3 RWS 模式为中医临床疗效评价方法提供了新思路

3.1 信息技术高速发展为中医 RWS 提供了数据资源和技术支撑

RWS 是指在真实临床、社区或家庭环境下，获取多种数据，从而评价某种治疗措施对患者健康真实影响的研究^[19]。RWS 起源于实用性的临床试验，属于药物流行病学的范畴。RWS 并非新的概念，1954 年索尔克 (Salk) 脊髓灰质炎疫苗有效性及安全性临床试验中就采用 RWS 的方法^[20]。1993 年 Kaplan 首次以发表论文形式提出 RWS 概念^[21]。2016 年美国《21 世纪治愈法案》提出 RWS 方法获取的证据可用于药品和医疗器械审批，将 RWS 推向了一个全新的高度，引起了临床医生、医药企业和卫生政策制定者等极大关注^[22]。同时，2017 年我国也制定了《中国临床医学真实世界研究施行规范》^[23]，有助于进一步规范和指导我国 RWS。

随着大数据、电子病历、互联网、物联网、医疗可穿戴设备、云计算、人工智能、信息技术、数据挖掘等方法和技术不断涌现和对医疗卫生循证决策的需求持续增加，使 RWS 由理念逐渐变为现实^[24]。中医辨证论治个体化复杂干预只有在真实世界的条件下，才能得到充分的应用和发挥。但是，由于在中医临床诊疗实践中所产生的信息，如电子病历、检查检验、医嘱信息、病程记录等，具有复杂性、非数据化等特征，阻碍了中医诊疗规律的发掘和新方药、新技术、新方法等的产生。而信息技术的高速发展，可将真实世界的中医个体化诊疗信息进行数据化、数字化、规范化和知识化，如何能充分利用这些数据资源，形成 RWE，为临床决策提供科学依据，将成为中医实现跨越发展的关键^[1]。

3.2 RWS 将为中医辨证论治的个体化诊疗的疗效评价开辟新道路

3.2.1 RWS 特点与优势 与传统的临床试验相比，RWS 数据来源更为广泛，包括电子病历、医保数据、个人健康档案、随访数据、药品和疾病登记表和可穿戴医疗设备等所收集的信息等。同时，2016 年 12 月，Sherman RE 等^[19]发表论文指出真实世界研究与其他证据的区别在于获取数据的环境，而非试验设计方法，这一观点纠正了之前的错误概念。随着学术界对 RWS 方法研究的深入，对

研究设计方法的认识也发生重大的转变。之前部分学者认为 RWS 是观察性研究, 仅用于药物评价和质量控制, 要求相对较低等^[24]。实际上 RWS 可以是观察性研究(横断面研究、注册登记研究、队列研究、病例-对照研究、临床监测等), 也可以是干预性研究(实用性随机对照试验、非随机的实效性试验、自适应设计等)。

RWS 属于效果研究的范畴, 在研究人群、样本量估算、评价指标、数据获取、统计分析和伦理审查等方面具有自身的特点。RWS 的研究人群为临床实际诊疗的患者, 纳入、排除标准相对宽泛, 多来源于电子病历、随访系统、医保和药物监测系统数据, 多为大样本的临床数据。RWS 的样本量主要依据不同的研究类型合理地选择相应的统计公式进行计算^[24]。评价指标多为有临床意义的结局指标, 如死亡率、致残率、心血管事件等。规范、准确和完整地收集数据是研究的基础和必备条件, 随访是获取数据的重要手段和关键环节。RWS 统计分析方法与其他研究类型本质上无区别, 多采用回归分析、生存分析、结构方程模型和聚类分析等多种方法。但是, RWS 多为非随机设计, 常采用倾向性评分法和工具变量法等统计分析方法控制混杂因素和偏倚, 达到事后随机化的效果。伦理审查更加关注数据本身的安全^[25]。

RWS 的优势主要表现为^[24]: 纳入、排除标准相对宽泛, 反映真实诊疗过程, 研究的外部真实性更好; 样本量大, 有利于亚组分析和罕见不良反应的发现; 数据利用快捷方便, 研究效率高; 多为结局指标, 非中间替代指标, 有利于远后效应评价; 多为非主动干预, 伦理限制少。但是, RWS 并非完美无瑕, 数据来源途径较多, 标准不一, 难以融合, 且多为非随机的设计方法, 因此, 存在较多的混杂因素和偏倚^[27]。

3.2.2 RWS 契合了中医个体化诊疗、整体疗效评价的特点 目前, 中医临床疗效评价方法的困惑在于辨证论治是临床诊疗中的最佳策略与群体性研究牺牲个体化诊疗以提高科学性的做法的矛盾^[28-29]。由于大数据时代来临和信息技术的飞速发展, 中医药电子化临床诊疗数据呈指数级的增长, 充分利用 RWS 的设计特点和优势, 在不违背中医辨证论治个体化复杂干预的前提下, 采用相对宽泛的纳入标准, 以是否接受中医药干预进行分组, 以结局指标为效应指标, 利用倾向性评分和工具变量等控制混杂因素, 评价中医干预措施对临床结局的影响, 可

能为中医辨证论治的个体化复杂干预的临床疗效评价开辟一条新的道路。但是, RWS 在我国仍处于探索阶段, 尤其是在中医的临床研究方面, 需要在进一步的实践中不断优化设计的各个环节, 逐步构建适合中医诊疗特点的 RWS 技术规范。

3.3 中医 RWS 实施的关键环节与难点

中医 RWS 的实施关键环节主要包括^[60-33]: 临床方案、中医学语规范化、病历模板设计、数据采集、数据仓库构建、数据分析、质量控制和伦理审查等。临床方案是以科学问题为导向的具体研究设计, 是围绕中医病因、病机、诊断、治疗和预防等相关研究问题, 依据研究问题选取合适的研究类型; 中医学语标准化是获取高质量数据的基础, 利用国际、国家、行业等中医药术语标准对实际诊疗中的术语进行规范; 病历模板设计应以临床科研信息一体化的理念为指导, 以遵循临床研究方案、便于采集为目标, 以实现结构化、规范化和完整性等采集为设计要点; 数据采集的效率和与病历模板设计密切相关; 构建集成不同来源、格式和特点的数据, 通过数据抽取、转换、加载, 形成数据结构规范和标准的数据仓库是中医疗效评价的基础; 如何有效地控制偏倚和混杂因素是 RWS 数据分析关注的焦点之一; 加强数据质量管理与控制贯穿 RWS 全流程。综上, RWS 并非单纯数据量大, 更重要的是如何提供高质量的数据、应用新的统计分析方法和长期高质量的随访等环节。同时, 我国尚无统一的电子病历、健康档案、公共卫生、药物检测等信息标准体系, 是制约形成高质量 RWE 的关键。

3.4 RWS 在中医临床疗效评价中的实践与探索

近年来, 中医对 RWS 模式已进行了深入的实践探索, 并结合中医自身的诊疗特点, 形成了真实世界的中医临床科研范式, 利用临床科研信息一体化系统, 以人为中心, 以数据为导向, 以问题为驱动, 医疗实践与科学计算交替, 从临床中来到临床中去的新模式^[1]。中医药领域开展了大量的真实世界研究, 主要围绕临床疗效评价、中药上市后再评价和证候分析等^[34-35]。同时, 在国家中医药管理局的组织和推动下, 全国第一批国家中医临床研究基地建设单位均建立临床科研信息一体化系统, 实现了国家中医临床研究数据的汇总、管理和分析利用, 为研究新方药、新技术和新方案提供了技术支撑, 并开创了中医临床研究的新模式。河南基地在中国中医科学院的支持下, 构建了临床科研信息一体化平台, 并在艾滋病和慢性阻塞性肺疾病

(COPD) 重点研究病种上进了系列探索研究, 为临床应用提供了科学依据^[34]。

4 RWS 与 RCT 区别与联系

循证医学研究证据是临床决策的重要依据, RCT 与 RWS 是在不同理念的指导下, 围绕科学问题, 按照研究对象、干预措施、对照措施和结局指标 (PICO) 原则^[37], 严格遵守临床试验规范, 从不同角度获取的临床证据。RCT 是在理想条件的效力研究, 具有较好的内部真实性, 多用于新疗法实施前的研究; 而 RWS 是真实诊疗环境下的效果研究, 多用新疗法实施后的研究。两者之间的关系是非对立的关系, 二是相互承启、相互补充的关系^[32]。另外, RWS 是 RCT 重要的延续和补充。同时, 任何一种研究方法都并非完美无瑕, 应围绕具体的科学问题, 选择适合的研究方法, 才能临床应用提供最佳的证据。

5 小结

中医临床疗效的客观、规范评价一直是制约中医发展的瓶颈, 严重制约中医科技成果的凝练、评价和推广应用。纵观中医发展史, 直到 20 世纪 60 年代临床流行病学的出现, 才从根本上改变了中医从个案诊疗中评估患者的疗效, 实现了临床科研模式突破性变革。随着临床流行病学和循证医学在中医临床研究的广泛应用, 在探讨疾病的病因、诊断、治疗和预防等整体规律方面, 形成了一系列临床证据并指导临床实践。但是, 其核心设计理念和方法是复杂问题简单化, 通过一套研究规则来证明因果关系。实践证明, 基于中医辨证论治的个体化复杂干预并不适合这一临床科研范式, 导致中医诊疗特点的弱化和传承创新的困难。进入 21 世纪, 信息技术的高速发展实现了 RWS 由理念走向现实的重大转变, 也开启了数据引导医疗决策的新时代。RWS 模式契合了中医诊疗特点, 在不违背辨证论治个体化复杂干预的前提下, 利用实际诊疗的中医临床数据, 经严格和规范设计、测量、评价, 获取高质量的真实临床证据, 为临床应用提供科学依据。同时, 我们也应当清醒的认识到 RWS 还存在一些争议, 其理念、方法和相关技术仍需不断优化、完善和提高, 但是, RWS 对未来健康和医疗的推动作用毋庸置疑。今后, 如何利用 RWS 方法解决中医临床实践中问题, 构建适合中医自身诊疗特点临床疗效评价的方法是我们努力的方向。

参考文献

- [1] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式 [J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [2] 赖世隆. 中医药临床疗效评价因果关联推断的探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(4): 293-296.
- [3] 李君, 刘保延. 古代中医临床疗效评价方法研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(4): 383-385.
- [4] 陈世波, 刘保延, 王永炎, 等. “症”及其分类在中医临床评价中的作用分析 [J]. 中医杂志, 2009, 50(1): 5-7.
- [5] 刘凤斌, 王维琼. 中医脾胃系疾病 PRO 量表理论结构模型的构建思路 [J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(1): 12-14.
- [6] 陈可冀, 宋军. 病证结合的临床研究是中西医结合研究的重要模式 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2006, 8(2): 1-5.
- [7] 王贤良, 毛静远, 侯雅竹. 病证结合、系统分段、多维指标中医临床效应评价方法建立初探 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 270-273.
- [8] 符宇, 范冠杰, 黄皓月, 等. 中医原创思维之“动态思维” [J]. 中医杂志, 2018, 59(3): 181-184.
- [9] WANG Y, XU A. Zheng: A systems biology approach to diagnosis and treatments [J]. Science, 2014, 346(6216): S13-S15.
- [10] 黄悦勤. 临床流行病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 55-59.
- [11] FORD I, NORRIE J. Pragmatic trials [J]. N Engl J Med, 2016, 375(5): 454-463.
- [12] 詹思延. 临床实效研究的特点和挑战 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2014, 3(1): 7-9.
- [13] BALAS EA, BOREN SA. Managing clinical knowledge for health care improvement [J]. Yearb Med Inform, 2000, 9(1): 65-70.
- [14] 刘保延. 有关辨证论治临床评价若干问题的思考 [J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 12-14.
- [15] 郭蕾, 王永炎, 张志斌. 关于证候概念的诠释 [J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 5-8.
- [16] 符宇, 范冠杰, 黄皓月, 等. 基于大数据名老中医学学术经验传承研究方法的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1644-1646.
- [17] 邵明义, 魏明. 临床实际与中医疗效评价的差异 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1442-1443.
- [18] 张惠敏, 罗辉, 刘兆兰, 等. 辨证论治临床疗效评价方法探讨 [J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(6): 1-4.
- [19] SHERMAN RE, ANDERSON SA, DAL PAN GJ, et al. Real-world evidence: what is it and what can it tell us [J]. N Engl J Med, 2016, 375(23): 2293-2297.
- [20] MELDRUM M. “A calculated risk”: the Salk polio vaccine field trials of 1954 [J]. BMJ, 1998, 317(7167):

- 1233-1236.
- [21] KAPLAN NM, SPROUL LE, MULCAHY WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. CARE Investigators [J]. Clin Ther, 1993, 15(5): 810-818.
- [22] Food and Drug Administration. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices: draft guidance for industry and food and drug administration staff [EB/OL]. (2017-08-31) [2018-02-05]. <http://www.fda.gov/downloads/Medical Devices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM513027.pdf>.
- [23] 杨松, 马龙腾, 张菁菁. 中国临床医学真实世界研究施行规范 [J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(6): 521-525.
- [24] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 重新认识真实世界研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(2): 126-130.
- [25] 王思成, 刘保延, 熊宁宁, 等. 真实世界临床研究伦理问题及策略探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 437-442.
- [26] 黄卓山, 罗艳婷, 刘金来. 真实世界研究的方法与实践 [J]. 循证医学, 2014, 14(6): 364-368.
- [27] REINKE T. Real-world evidence faces some real-world challenges [J]. Manag Care, 2017, 26(5): 35-36.
- [28] 赵一鸣. 中医疗效临床评价中的几个问题 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(10): 1013-1015.
- [29] 邵明义, 江锋, 魏明, 等. 基于经方临证应用的实践探索中医疗效评价的新模式 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(14): 2171-2173.
- [30] 宋观礼, 张润顺, 刘保延, 等. 真实世界中医临床诊疗信息数据化实施与质量控制 [J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 198-201.
- [31] 张润顺, 王映辉, 刘保延, 等. 基于共享系统的真实世界中医临床研究范式初步实施方案的设计 [J]. 中医杂志, 2014, 55(18): 1551-1554.
- [32] 刘保延, 谢琪, 史华新, 等. 构建真实世界临床研究技术平台的组织管理策略 [J]. 中医杂志, 2013, 54(24): 2071-2075.
- [33] 庄严, 谢邦铁, 翁盛鑫, 等. 中药上市后再评价 HIS“真实世界”集成数据仓库的构建与实现 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2883-2887.
- [34] WANG C, SHI Q, DING F, et al. Reevaluation of the post-marketing safety of Shuxuening injection based on real-world and evidence-based evaluations [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 757-767. doi: 10.2147/DDDT.S156000.
- [35] 班承钧, 黎元元, 谢雁鸣, 等. 真实世界 26491 例慢性阻塞性肺疾病住院患者的临床特征分析 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11): 3567-3570.
- [36] 余海滨, 符宇, 李卓, 等. 基于临床科研信息共享系统开展中医临床研究的探索 [J]. 中医杂志, 2013, 54(24): 2092-2094, 2109.
- [37] 王家良. 循证医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 22-23.

Real World Study and Clinical Efficacy Evaluation of Traditional Chinese Medicine

FU Yu¹, SHAO Mingyi¹, YAN Shuxun¹, ZHAO Ruixia¹, YU Haibin², CUI Weifeng³, WANG Yu⁴

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 4500; 2. Henan University of Traditional Chinese Medicine; 3. Henan Academy of Traditional Chinese Medicine; 4. Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Clinical efficacy is the foundation of the existence and development of traditional Chinese medicine (TCM). Constructing clinical efficacy evaluation methods that follow evidence-based design, and suitable for TCM characteristics and scientific norms is a key issue to be solved urgently. Randomized controlled trials (RCTs) are the representative of traditional clinical research methods and the cornerstone of evidence-based evidence, but the design methods are difficult to integrate with TCM characteristics. Real world study (RWS) is in line with the characteristics of individualized diagnosis and treatment of TCM and overall efficacy evaluation, and it is expected to open a new path for the evaluation of TCM syndrome differentiation. The key aspects of the implementation of TCM RWS include clinical protocols, TCM terminology standardization, medical record template design, data collection, data warehouse construction, data analysis, quality control and ethical review. Under the premise of not relying on syndrome differentiation and treatment, the clinical data of TCM actual diagnosis and treatment is used, through strict normative design, measurement and evaluation, to obtain high-quality real-world evidence, which can provide scientific basis for clinical application. Meanwhile, RWS is an important continuation and supplement of RCT. It is necessary to select appropriate research methods around specific scientific issues, and continuously optimize and improve.

Keywords real world study; Chinese medicine clinical study; efficacy evaluation; methodology

(收稿日期: 2018-08-07; 修回日期: 2018-12-10)

编辑: 柴倩云