

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.11.008

提升中医药防治新型冠状病毒肺炎 临床研究质量的思考

孙紫薇, 王济, 李玲孺, 李英帅, 郑燕飞, 张妍, 孟月, 王琦✉

北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029

[摘要] 中医药在新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情中早期介入,并发挥了全过程、全方位的积极治疗作用,充分显示了中医药优势和特长。在梳理现有中医药防治新冠肺炎相关研究的基础上,发现现有研究存在研究结果的临床证据等级偏低问题。基于此,提出中医药防治型新冠肺炎临床研究应重视“四个解读”和“一个提升”,即解读中医药在抗病毒、免疫调节、抑制炎症因子风暴、改善病理损害四个方面发挥的作用,提升中医药临床研究的质量和循证证据等级;同时以中医药临床研究的实际问题为切入点,结合新冠肺炎疫情不同阶段的特点,分析中医药临床研究中的问题与对策,提出从确定研究目标及目标人群、确定干预措施及对照措施与变量、选择疗效指标与结局、控制临床质量及伦理要求等方面,合理选择临床研究方法的思考,为提升中医药临床研究质量提供思路,也为提升中医药在国际中的认同度提出建议。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 中医药; 临床研究; 研究质量

中医药在新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情中早期介入,并形成了国家中西医结合诊疗方案,且在后来的临床实践中不断总结和完善。中西医结合的诊疗方案体现了中国防治方案的特色和优势。研究^[1]证明,中医药早期分层干预能够减少轻型、普通型向重型发展,缩短重症患者的病程,提高治愈率,降低病死率。此外,中医药在新冠肺炎的预防、康复及应急体系的建立中均发挥了积极的作用^[2],为人民健康安全做出了重要贡献。但值得注意的是,中医药的国际认同度还有待提升。中西医学在理论和实践上的差异源于东西方不同的文化土壤,要实现文化认同,不仅要认识自我文化的特质与价值,还要善于寻求双方的共同点和各自的优点,进行优势互补。中医学要适应时代进步,适应人类医疗保健的需求,在现代与传统、东方与西方的和谐共振中,弘扬民族性,提升国际认同

度^[3]。目前已经发表的中医药防治新冠肺炎的研究中,临床研究数量较少,且存在样本量偏少、临床证据等级偏低的情况。本文通过总结中医药防治新冠肺炎的研究,尤其是临床研究现状,分析研究中存在的问题,并提出科学的研究方法和对策,以期提升中医药临床研究的质量提供思路。

1 中医药防治新冠肺炎的研究现状

新冠肺炎疫情发生后,全国各地都组织开展了不同数量的应急科研攻关项目,各省市积极开展中医药防治新冠肺炎的研究项目。有研究^[4]指出,自疫情发生至2020年3月10日,新冠肺炎的相关中文论文发文量呈现快速上升趋势,其中中医药防治新冠肺炎研究数量增长显著,并与疫情进展呈现相关趋势。通过检索中国知网(CNKI)自2020年1月1日至2022年3月20日期间发表的论文,以“新型冠状病毒”合并“中医”作为主题词共检索到中文相关研究1771篇。截至2022年3月20日,在上述研究中下载量超过5000次的论文有31篇,引用量超过50次的论文有43篇,引用量超过10次的论文有263篇,约85.15%的论文引用量为个位数或无引用量。虽然论文的影响力还有待进

基金项目: 中国工程院战略研究与咨询项目学部重大项目(2021-XBZD-1); 国家重点研发计划“公共安全风险防控与应急技术装备”应急项目(2020YFC0845200); 中央高校基本科研业务费专项资金资助北京中医药大学新教师启动基金项目(2020-JYB-XJS-JJ-004)

✉ 通讯作者: wangqi710@126.com

一步检验,但以上数据也从一定程度上说明,目前已发表的与新冠肺炎相关的中医研究影响力较弱,仅有少量研究结果得到了关注和认可。

论文的质量和科学性是其影响力的核心,高质量、高证据等级的临床研究才能获得认同。通过整理中医药防治新冠肺炎的论文发现,目前已发表的论文主要包括以下 6 类:1) 诊疗方案及方案解读;2) 名老中医诊疗经验;3) 中医理论研究;4) 文献综述;5) 实验研究;6) 临床研究。其中,实验研究多为体外抗病毒实验,较难科学地反映中医药在临床中的疗效。临床研究多为描述性研究,主要包括病例报道、病例系列报道、描述性横断面研究。从循证医学证据级别分析,诊疗方案、专家共识、名老中医诊疗经验研究及描述性横断面研究均处在循证证据等级的最底端^[5]。

少数分析性研究获得了关注,如张伯礼院士及其团队通过对新冠肺炎患者进行分组回顾性分析,发现中西医结合治疗新冠肺炎能显著减轻患者的临床症状,缩短病程,提高临床治愈率,且优于单纯西药治疗,其结果值得推广应用^[1];钟南山院士担任负责人开展了“血必净注射液治疗新型冠状病毒感染的肺炎疗效的临床研究”,列入“抗新型冠状病毒感染的肺炎潜在药物疗效的前瞻性队列研究”的系列研究项目,其研究结果证实了血必净注射液可以改善新冠肺炎患者的肺组织损伤^[6]。

综合分析上述研究发现,除少数研究结果获得关注和认可外,现有的研究结果多存在临床证据等级偏低的问题,其公信度难免受到影响,难以科学且全面地反映中医药在新冠肺炎疫情防治中的真实作用。

2 重视“四个解读”和“一个提升”

中医和西医具有不同的理论体系,二者在疾病的治疗上各有长短。中医药研究既要尊重自身规律,也要提升国际认同度。针对此问题,我们提出在中医药防治新冠肺炎的研究中要重视“四个解读”和“一个提升”。

“四个解读”是指运用现代化的语言解读中医药在免疫调节、抗病毒、抑制炎症因子风暴、改善病理损害四个方面发挥的作用。1) 免疫调节:将“扶正祛邪”解读为调节机体内环境,提升免疫力。中医药可以发挥特异性或非特异性免疫调节作用,主要包括调节免疫过激、纠正免疫损伤、加强免疫功能三个方面^[7]。2) 抗病毒:中药内服主要通过

调节免疫间接发挥抗病毒作用^[8]。中药外治法主要有中药避疫香囊和中药防疫抑菌喷剂,中药避疫香囊通过中药挥发性物质,发挥芳香辟秽、改变病毒生存依附的空气环境的作用;中药防疫抑菌喷剂可以作用于黏膜,降低口鼻黏膜接触病毒的危险,起到驱疫避瘟的保护作用^[9]。3) 抑制炎症因子风暴:动物实验及体外干预巨噬细胞实验发现,中医药治疗可以降低机体炎症因子表达,减轻氧化应激反应,抑制细胞因子风暴,改善免疫功能^[10]。4) 改善病理损害:中医药治疗不仅可以抑制血清中炎症因子表达,还可以促进组织炎症吸收,改善炎性细胞浸润造成的病理损害^[11]。临床疗效观察亦初步证实,中医药治疗可以在保护脏器功能、促进肺组织炎症吸收、改善肺组织纤维化程度等方面发挥作用^[12]。

“一个提升”是指提升中医药临床研究的质量和循证证据等级,运用高证据等级的循证证据发表高水平论文。为了提升中医药在国际领域的认同度,推动中医药的现代化、国际化,更需要运用国际化的语言和高质量的循证证据将中医药的真实作用讲清楚、讲明白。

“四个解读”是做好临床研究“一个提升”的基础。高质量的临床研究常需要大量的研究人员和研究经费的投入,研究周期也相对较长,因此,选择合适的研究方向至关重要。

3 结合中医药临床研究的实际问题提升研究质量

为了提高临床研究的证据等级,科学评价中医药在疫情防治中的作用,使中医药的确切疗效得到科学界认同,推动中医药的进一步发展,应沿袭临床流行病学研究的基本原则和一般方法以获得高质量的证据。PICO (P, population, 目标人群; I, intervention, 干预措施; C, control, 对照措施; O, outcome, 疗效指标与结局)是获得科学证据的核心,而中医诊疗模式的特点决定了其临床研究设计不仅要遵循 PICO 的方法,同时也要结合自身特点进行设计。中医药在疫情防治的临床研究中应注意的问题主要有以下几个方面。

3.1 研究目标的确定

准确提出科学问题,并针对科学问题凝练研究目标是进行科学研究的前提。此次新冠肺炎疫情属于突发公共卫生事件,在确定研究目标、设计及临床试验中,首先,要考虑此次疫情的实际特点,确保研究的可行性;其次,要结合临床中已取得的诊

疗经验和结果,从“四个解读”中的四个方面,以中医药的优势和特长为切入点,突出研究的创新性;再次,可以通过思考中医药在新冠肺炎的预防、治疗、康复等各个环节中发挥的作用,提炼科学问题,将研究目标细化、层次化、阶段化,使研究能够兼具探索性和时效性。

3.2 研究目标人群的选择与分层

研究目标人群的选择除了考虑年龄、性别等一般因素外,还需明确疾病类型、病情轻重、病程长短等。可以选择特定人群作为研究目标人群,如密切接触者或无症状感染者,针对特定人群的特点设计合理的研究方案。此外,还要结合新冠肺炎的临床特点,对研究目标人群进行分层,确定人群的疾病具体分型^[13]。对研究目标人群合理的选择与分层,可以有效减少组内差异,减少基线的差异,提高研究数据质量。

3.3 干预措施、对照措施及变量控制的确

干预措施与对照措施是一对比较因素,对照措施应根据干预措施进行合理设计,但干预措施和对照措施的选择都应以临床救治为首要任务。在疫情防控中,中医药的干预措施较为广泛,有中药内服和艾灸、香薰、推拿等中医外治,也有食疗、情志调护、八段锦等。对于干预措施的选择需要界定范围,同时干预时间、干预措施以及干预中的其他影响因素等均是需要分析和总结的问题。干预措施与对照措施的界定均是中医药防治新冠肺炎临床研究中需要考虑的特点与要点^[14]。

值得注意的是,在数据的收集过程中,由于新冠肺炎的临床特点,变量可能会产生偏倚,所以应合理选择观察时间,对纳入的目标人群干预时间不宜过长,观察疗程也不宜过长,以免影响因果结论。尤其是在进行回顾性研究时,对于变量的选择、变量的定义均应有明确的界定。

3.4 疗效指标与结局的选择

疗效指标与结局的选择是疗效评价的关键,应根据目标人群的特点、疾病的特征、干预措施的选择以及期望解决的科学问题进行设计。在研究中医药防治新冠肺炎的作用中,应考虑终点是缩短病程,还是降低轻型、普通型向重型、危重型的转化率,或是降低病死率、提高治愈率,或是改善临床症状、影像学特征、实验室指标等。

3.5 临床质量的严格控制

临床质量控制贯穿于临床试验的全过程,严格的质量控制与数据核查管理是保证临床方案有效实

施的基础。临床救治是新冠肺炎疫情中的第一要务,在此基础上,临床试验的设计和应综合考虑救治负担、安全性及数据获取的可行性。新冠肺炎全球研发路线图中关于临床管理的内容也提出“应开发平台,以最大限度地通过试验数据的共性进而得出更广泛的结论”,为提高数据质量和收集效率,应借鉴非典型肺炎疫情中积累的经验^[15],建立临床研究信息系统,实现多中心病例资源整合。

3.6 严格伦理要求

临床试验方案的实施首先要通过伦理学审核。此次新冠肺炎不同于慢性非传染性疾病,临床试验方案的设计应以临床救治为主,应认真评估试验的风险与获益。因此,在现阶段开展回顾性研究具有一定优势。此外,传统的伦理审核会多以现场会议形式为主,疫情期间根据重大突发公共卫生事件应急响应要求,网络视频会议的形式成为首选,不仅能落实对受试者的伦理保护,并确保临床试验的伦理原则和及时性^[16-17]。

4 选择合理的临床研究方法提升证据等级

目前,国内疫情防控已经取得了阶段性成果,但国际疫情形势仍十分严峻。从中医药研究的实际问题出发,结合新冠肺炎疫情不同阶段的特点,采取不同类型的设计方法,不仅有助于实现具体的研究目的,而且有助于得到科学的研究结果,解决与回答临床问题。描述性研究位于循证医学证据等级的最底端,但常常是对新疾病或新领域进行研究的第一步^[18]。病例报道可以为更严密的临床研究提供基础,常用于报告罕见疾病的诊断和治疗,是早期报道新发、突发传染病案例最常采用的研究形式^[19]。中医经典著作中的医案都是中医经验传承的重要载体,病例报道这一研究形式也因此很适合中医临床经验的总结和推广。但值得注意的是,描述性研究中缺少对照组设置,研究结果一般无法作为直接证据^[20]。

设计良好的分析性研究可获得较高等级的循证医学证据,研究形式主要有病例对照研究和队列研究。病例对照研究在节省时间和研究经费的同时能够产生重要的科学发现,而队列研究在研究单一暴露因素导致的多种结局中具有明显优势^[21],因此分析性研究在评价中医药防治新冠肺炎的作用中具有一定优势。队列研究可以是前瞻性的,也可以是回顾性的。前瞻性研究在临床质量控制及高质量数据获取中具有优势,而回顾性研究则更易获取数

据,同时也能在一定程度上减少失访造成的偏倚。

随机对照试验作为“高质量和权威性研究”的代名词被广泛用于临床试验,同时随机对照试验也能够避免选择偏倚和混杂因素^[22]。虽然随机对照试验具有诸多优点,但其并不适用于所有中医药防治新冠肺炎的临床研究。首先,临床研究必须在以新冠肺炎疫情救治为首要任务的基础上开展;其次,开展大规模的实验性研究花费很高,需要充分考虑疫情发展的实际情况;再次,解读科学问题不能局限于大型实验性研究,在临床研究中应致力于合理利用资源开展恰当的临床研究。

适应性设计是指允许事前计划基于已积累的数据,对试验中一个或多个方面进行修改的临床试验设计^[23-25]。由于适应性设计可以高效利用研发资源,加快药物研发的速度,提高临床研究质量,实现临床试验过程中一个或多个方面的调整,近年来逐渐受到国内外医药行业的重视。2019年3月,国际人用药品注册技术协调会(ICH)成立E20工作组,对适应性临床试验进行国际协调。美国食品药品监督管理局(FDA)先后于2016年7月和2021年10月颁布了适应性设计相关指导原则^[23-24]。2021年1月29日,我国国家药品监督管理局药品审评中心发布了最新的《药物临床试验适应性设计指导原则(试行)》^[25],用于规范和统一国内对适应性设计的认识,促进适应性设计的应用和理解以提高研发效率。适应性设计方法的灵活性有利于中医药临床研究,但是适应性研究同样存在限制,中医药临床研究者要充分理解适应性设计的概念、方法、优势、不足和注意事项,更加规范有效地使用适应性设计,提升中医药临床研究的质量。

5 展望与小结

中医药在防治新型冠状病毒肺炎疫情中做出了重要贡献,中西医结合治疗成为中国防治方案的特色和优势。目前已经发表的中医药防治新冠肺炎的研究中临床研究数量较少,尚存在样本量偏少、临床证据等级偏低的情况,中医药的国际认同度还有待提升。针对上述情况,本文提出应重视“四个解读”和“一个提升”,尝试以中医药临床研究的实际问题为切入点,结合新冠肺炎疫情不同阶段的特点,选择合理的临床研究方法,以期提升中医药临床研究的质量提供思路和建议。

此外,相比理想世界研究,真实世界研究的结论具有更好的外部真实性,得出的结论能更好地推

广到实践中,能较好地契合中医药研究的整体性和联系性^[26]。真实世界研究需要充分利用临床数据开展研究,随着大数据研究方法逐渐成熟,中医临床记录的复杂性将有可能通过数据化方法进行分析和解读。临床研究的结果如能够得到真实世界研究的进一步验证及补充,将使研究结果更好地回归临床并指导临床实践。

参考文献

- [1]夏文广,安长青,郑婵娟,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 375-382.
- [2]高树明,马英,杨丰文,等. 张伯礼:中医药在防治新型冠状病毒肺炎全过程发挥作用[J]. 天津中医药, 2020, 37(2): 121-124.
- [3]王琦. 论中医学与东西方文化差异与认同[J]. 中国医药学报, 2002, 17(1): 4-7.
- [4]张颖,季聪华,李秋爽,等. 基于文献计量学的中医药防治新型冠状病毒肺炎的研究热点与态势分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(10): 1186-1191.
- [5]SCHULZ KF, GRIMES DA. 《柳叶刀》临床研究基本概念[M]. 王吉耀,译. 北京:人民卫生出版社, 2010: 3.
- [6]MA QH, QIU MS, ZHOU HX, et al. The study on the treatment of Xuebijing injection (XBJ) in adults with severe or critical Corona Virus Disease 2019 and the inhibitory effect of XBJ against SARS-CoV-2[J]. Pharmacological Res, 2020, 160: 105073. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105073.
- [7]王忆勤,郝一鸣. 从调节免疫力谈中医药防治新型冠状病毒肺炎[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(5): 1-5.
- [8]熊微,冉京燕,谢雪佳,等. 治疗新型冠状病毒肺炎中成药的药理作用与临床应用[J]. 医药导报, 2020, 39(4): 465-476.
- [9]王琦. 新型冠状病毒肺炎中医预防手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020: 15-32.
- [10]王毅,李翔,张俊华,等. 基于网络药理学的宣肺败毒汤治疗新型冠状病毒肺炎机制研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(10): 2249-2256.
- [11]周磊,汪新妮,柳祥坤,等. 宣肺败毒方治愈新型冠状病毒肺炎重症患者病案报道[J]. 天津中医药, 2021, 38(5): 556-559.
- [12]刘清泉,夏文广,安长青,等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎作用的思考[J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 463-464.
- [13]中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)[EB/OL]. (2022-03-15) [2022-03-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202203/b74ade1ba4494583805a3d2e40093d88.shtml>.

- [14] 桂裕亮, 陈尊, 田国祥, 等. 临床研究设计方案要点之临床试验方案设计的几点思考[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(6): 641-643.
- [15] 赵一鸣, 王辰, 刘保延, 等. SARS 临床研究信息收集的难点和对策[J]. 北京大学学报(医学版), 2003, 35(S1): 7.
- [16] 曾繁典. 新型冠状病毒肺炎疫情下相关临床试验的伦理考量[J]. 医药导报, 2020, 39(3): 313-314.
- [17] 陈晓云, 刘强, 沈一峰, 等. 采用远程会议模式实施伦理审查的操作指引[J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(4): 462-466.
- [18] JEFFERIES S, FRENCH N, GILKISON C, et al. COVID-19 in New Zealand and the impact of the national response: a descriptive epidemiological study [J]. Lancet Public Health, 2020, 5(11): e612-e623.
- [19] 杨红, 费宇彤, 刘建平. 中医临证医案与专家经验的报告方法: 病例报告的设计[J]. 中医杂志, 2008, 49(3): 215-217.
- [20] ROTHMAN KJ, GREENLAND S, LASH TL. Modern epidemiology [M]. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2008: 24-31.
- [21] HULLEY SB, CUMMINGS SR, BROWNER WS, et al. Designing clinical research [M]. 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2013: 88-95.
- [22] CHALMERS TC, CELANO P, SACKS HS, et al. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials [J]. N Engl J Med, 1983, 309(22): 1358-1361.
- [23] Food and Drug Administration. Adaptive and other innovative designs for effectiveness studies of new animal drugs [EB/OL]. (2021-10-06) [2022-03-21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cvm-gfi-268-adaptive-and-other-innovative-designs-effectiveness-studies-new-animal-drugs>.
- [24] Food and Drug Administration. Adaptive designs for medical device clinical studies [EB/OL]. (2016-07-27) [2022-03-21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-designs-medical-device-clinical-studies>.
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验适应性设计指导原则(试行) [EB/OL]. (2021-01-29) [2022-03-21]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=4409e51a403a911757af6caf3ecef129>.
- [26] 李敏, 时景璞, 于慧会. 真实世界研究与随机对照试验、单病例随机对照试验在临床治疗性研究中的关系比较[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(3): 342-345.

How to Improve the Quality of Clinical Researches on Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of COVID-19

SUN Ziwei, WANG Ji, LI Lingru, LI Yingshuai, ZHENG Yanfei, ZHANG Yan, MENG Yue, WANG Qi

National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029

ABSTRACT Traditional Chinese medicine (TCM) has been used in the early stage of the coronavirus disease 2019 (COVID-19), and has played a positive role in the whole process and in all directions, giving full play to the strengths of TCM. When analyzing the existing researches on TCM for COVID-19, however, it was found that the clinical evidence of the existing researches were at a relatively low level. Therefore, this paper proposed that more attention should be paid to “four interpretations” and “one promotion”, that was, interpreting the role of TCM in anti-virus, immune regulation, suppression of inflammatory factor storms, and improvement of pathological damage, so as to improve the quality of clinical researches on TCM and the level of evidence. Simultaneously, the actual problems in the clinical researches of TCM, as well as the characteristics of different stages of COVID-19 are put focus on, and the problems and countermeasures are summarized. It is put forward that the clinical research methods should be selected rationally from the aspects of identifying the research objectives and target population, determining intervention and control measures and variables, selecting therapeutic outcomes, controlling clinical quality and meeting ethical requirements. Furthermore, this paper may provide ideas for improving the quality of clinical researches of TCM and promoting the recognition of TCM across the world.

Keywords coronavirus disease 2019; traditional Chinese medicine; clinical researches; research quality

(收稿日期: 2021-03-21; 修回日期: 2022-03-24)

[编辑: 崔京艳]