

· 中医循证思维到数字化革新专题 ·

〔编者按〕近年来随着循证医学、数字化技术、以及人文医学理念的发展,中医临床研究不断呈现出新的发展趋势。中医循证思维到数字化革新专题旨在探讨中医临床研究的创新方法,融合现代医学和中医特色,为中医药发展提供新思路。该专题围绕中医指南的临床实践、数智中医望诊技术、数字化临床研究、适应性设计、中医观察性研究的混杂因素控制,以及病证结合体系在中医临床循证中的应用展开。通过邀请众多从事循证医学与中医学的知名学者和青年学者,进行多学科交叉、多领域合作,为中医临床研究提供更全面的视角。“中医临床实践指南联合真实世界研究模式的方法学思考”提出通过中医指南与真实世界研究相结合,构建可靠精准的临床证据,提升指南的实施效果。“循证视角下数智中医广义望诊研究及相关装备研制思路”,系统审视了数智中医广义望诊的研究方法,展示了大数据和人工智能技术在望诊领域的巨大潜力。“中医药临床研究的未来发展趋势及思考”聚焦数字化技术在临床研究中的应用,强调数字化革新对中医药临床研究效率、客观性及稳定性的提升作用。“适应性设计在临床研究中的优化及中医药研发应用”,阐述了适应性设计的灵活性如何与中医药临床实践相契合,为中药创新研发提供新的思路。“中医观察性研究中混杂因素识别及控制的方法及挑战”,探讨了如何有效识别和控制中医观察性研究中的混杂因素,为获得更真实的中医临床证据提供方法学支持。“病证结合体系下中医临床循证评价的思考与实践”,从病证结合体系的视角出发,提出了中医临床循证评价的应用路径,强调了疾病证型诊断标准化的重要性。通过这些探索性研究与思考,该专题尝试描绘未来中医临床研究的发展方向,为中医药与循证医学的融合提供新的学术参考和实践指导,推动中医药的现代化与国际化进程。

中医临床实践指南联合真实世界研究模式的方法学思考

赵国桢¹, 李慧珍¹, 梁宁¹, 张海力¹, 刘斌¹, 车前子¹, 周峰², 李贺²,
陈晓雯², 叶龙², 林甲昊¹, 宗星煜¹, 王丁熠¹, 史楠楠^{1*}, 王燕平^{1*}

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;
2. 北京中医药大学 临床医学院, 北京 100029)

〔摘要〕中医临床实践指南存在临床实际应用较少,实施效果不明确等问题,可能与缺少符合临床实践需要的证据有关。为给临床实践提供可靠、精准的证据,该文提出中医指南联合真实世界研究的模式,具体包括4个研究步骤:第一,在指南实施阶段,需同步建立一个高质量的研究型数据库;第二,基于该库,对指南推荐意见进行多维度评价,包括对指南的应用性、有效性、安全性、经济性等方面进行全面评估,以确定其在实际应用中的效果;第三,基于数据库明确核心处方,并精准定位获益人群及用药方案,即通过对大量临床数据的分析,探索不同用药频率、不同剂量、不同用药时间对疗效的影响,以得到最佳的治疗方案;第四,使用真实世界证据指导指南的更新。基于这一研究模式,可以为古方、验方提供真实世界证据,提高其在临床实践中的应用。同时,这一模式也可以降低研究成本,提高研究效率。在应用这一模式时,需要重视真实世界研究证据的质量,确保其能够真实反映临床实践中的情况。此外,还需要重视指南推荐措施的临床应用,确保医生能够根据指南进行规范化的诊疗。最后,需要重视多学科专家的全流程参与,以确保研究的全面性和科学性。综上,该模式的应用将有助于形成更加符合临床实践需要的中医指南,达到促进中医临床诊疗均质化发展的最终目的。

〔关键词〕指南; 真实世界研究; 证据内容; 中医; 真实世界证据

〔中图分类号〕R2-0;R22;R242;R287;R856.2 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕1005-9903(2024)22-0087-07

〔doi〕10.13422/j.cnki.syfjx.20240824

〔网络出版地址〕<https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240223.1410.001>

〔网络出版日期〕2024-02-23 19:26:06

〔收稿日期〕2023-12-08

〔基金项目〕国家中医药管理局青年岐黄学者项目(Z0841);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023234);中国中医科学院“中医临床基础”学科创新团队品牌塑造项目(CI2021B003-01)

〔第一作者〕赵国桢,博士,助理研究员,从事中医标准化制定与循证评价研究,E-mail:dazhen2123@qq.com

〔通信作者〕*史楠楠,研究员,从事中医标准化制定与循证评价研究,E-mail:13811839164@vip.126.com;

*王燕平,研究员,从事中医药循证方法与评价研究,E-mail:wangyanping4816@163.com

Methodological Consideration on Combination Model of TCM Clinical Practice Guidelines and Real-world Study

ZHAO Guozhen¹, LI Huizhen¹, LIANG Ning¹, ZHANG Haili¹, LIU Bin¹, CHE Qianzi¹, ZHOU Feng², LI He²,
CHEN Xiaowen², YE Long², LIN Jiahao¹, ZONG Xingyu¹, WANG Dingyi¹, SHI Nannan^{1*}, WANG Yanping^{1*}
(1. *Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China*)

[Abstract] The clinical practice guidelines of traditional Chinese medicine (TCM) have problems such as limited clinical application and unclear implementation effects, which may be related to the lack of clinical practice evidence. To provide reliable and precise evidence for clinical practice, this article proposes a model of combining TCM guidelines with real-world study, which includes 4 steps. Firstly, during the implementation process of the guidelines, a high-quality research database is established. Secondly, the recommendations in the guidelines are evaluated based on the established database in multiple dimensions, including applicability, effectiveness, safety, and cost-effectiveness, and thus their effectiveness in practical applications can be determined. Thirdly, based on the established database, core prescriptions are identified, and the targeted populations and medication plans are determined. That is, the best treatment regimen is established based on the analysis of abundant clinical data regarding the effects of different medication frequencies, dosages, and duration on efficacy. Fourthly, the guidelines are updated according to the real-world evidence. The research based on this model can provide real-world evidence for ancient and empirical prescriptions, improving their application in clinical practice. Moreover, this model can reduce research costs and improve research efficiency. When applying this model, researchers need to pay attention to the quality of real-world evidence, ensuring that it can truly reflect the situation in clinical practice. In addition, importance should be attached to the clinical application of guideline recommendations, ensuring that doctors can conduct standardized diagnosis and treatment according to the guidelines. Finally, full-process participation of multidisciplinary experts is encouraged to ensure the comprehensiveness and scientificity of the study. In conclusion, the application of this model will contribute to the development of TCM guidelines responsive to the needs of clinical practice and achieve the goal of promoting the homogenization of TCM clinical diagnosis and treatment.

[Keywords] guidelines; real-world study; evidence content; traditional Chinese medicine; real-world evidence

中医临床实践指南(简称中医指南)是在循证医学方法学指导下,基于目前最佳证据且平衡利弊后,提供规范化的中医推荐意见,以提高患者的临床获益和安全性^[1-2]。根据“中医药标准与指南信息服务平台”公开的数据,截止到2023年11月30日,有837部中医指南以团体标准的形式发布,是中医药标准化体系中的重要组成部分^[3]。但中医指南普遍存在“束之高阁”的现状,即临床实际应用较少,实施效果不明确^[4]。该情况由指南对临床问题定位不准、制定技术不规范、缺少中医特色等多种因素造成^[5]。随着指南制定方法学的不断完善,上述问题得到一定程度的解决,如更有针对性地形成临床

问题、更符合中医临床思维的指南制定方法及将经方和验方纳入证据等级评价体系等^[6-7]。部分改良的方法学已在指南制定中被采用,但中医指南的临床应用仍然不足,这可能与另一个重要原因——缺少符合临床实践需要的证据有关。近年来,真实世界研究(RWS)在中医领域迅速发展,其可以使用真实世界数据为临床实践提供真实世界证据(RWE),而指南作为“基于最佳证据回答临床问题”的载体,应和RWS进一步结合,通过可靠、精准的证据指导临床实践^[8]。本文将基于这一思路,提出中医指南联合RWS的模式,为研究人员提供参考。

1 中医指南证据的现状 & 问题

1.1 证据等级的本质及来源 循证指南通常是基于现有最佳证据制定的,而“最佳证据”的体现是证据质量等级,其本质是证据可靠度,而非证据内容。例如,在推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)体系中,A级证据的含义是“非常确信真实的效应值接近效应估计值”^[9]。A级证据仅代表“疗效和安全性的评价结果可靠”,而不等同于“该治疗措施有效或安全”,也不等同于该证据的研究对象、干预措施、对照措施和结局指标(PICO)与临床问题完全一致。与GRADE体系相似,在其他证据等级分级体系(包括中医/中西医结合证据等级分级体系)中,证据等级均代表证据可靠度,而非证据内容^[10-11]。因此,不能错误理解中医指南中推荐意见的证据等级,如误认为D级证据代表该中医治疗措施弊大于利。

根据中华中医药学会《中医指南制定技术流程和要求》,指南的证据主要来源于3种研究类型:系统综述/Meta分析、随机对照试验(RCT)和观察性研究(OS)。系统综述/Meta分析属于二次研究,其可靠度既依赖于其本身的研究质量,也依赖于其纳入的一次研究质量。对于一次研究,RCT通常难以为中医指南提供直接证据,即RCT回答的问题与中医指南需解决的问题通常不完全一致^[12]。而同样作为一次研究的OS,由于其初始证据等级低于RCT,且已发表的研究数量较RCT少,在以往指南制定中通常被忽略,但因其较RCT能够更高效、更准确地回答中医临床问题,因此在未来可为指南的制定及更新提供更多的证据^[13]。

1.2 RCT通常难以提供直接证据 由于RCT采用了限制、随机化、盲法、分配方案隐藏等控制偏倚的手段,其内部真实性较好,通常可得到高证据等级的可靠证据,是疗效评价研究的“金标准”^[14-15]。但RCT存在结论外推性较差、研究成本高昂、涉及医学伦理问题等局限性^[16]。其中,“外推性差”主要体现在其形成证据的PICO和临床实践不完全一致,在涉及辨证论治时更为明显^[17]。

辨证论治是中医的基本特征也是重要特征,但其作为重要的混杂,对中医RCT的开展带来一定困难。现有的RCT对于中医证型的处理方法主要分为两类。其一,不考虑证型,直接将西医疾病作为研究对象;其二,考虑证型,在西医疾病的基础上,将符合某个或某几个中医证型的患者作为研究对象,或是以中医证型为分组标准进行亚组分析。由于中医临床医生在实际诊疗中很少不经辨证直接开具中医处

方,因此不考虑辨证的中医RCT通常难以回答临床问题,也难以以为病证结合模式的指南提供直接证据。此外,由于目前仍缺少统一的、客观的、公认的辨证标准,不同专家的、临床试验中和临床实践的辨证方法存在差异,因此考虑辨证的中医RCT通常也难以以为中医指南提供辨证标准一致的直接证据^[18-19]。

针对缺少直接证据的问题,在基于GRADE系统制定的中医指南中,通常会将RCT结果作为间接证据,通过对“直接性”降级进行处理^[20]。虽然通过降级表明该证据的可靠度不高,但本质上并未改变证据内容,仍需找到能够产生直接证据的研究方法。

1.3 中医指南更新及修订不足 指南应该是制定、实施、修订、再实施、再修订的往复过程,其修订时需补充最新医疗技术和最新研究成果^[21]。《中华人民共和国标准化实施条例》第二十条规定:“标准的复审一般不超过5年”^[22]。根据“中医药标准与指南信息服务平台”的数据显示,在可获取原文的指南类团体标准中,有45.76%(383/837)的指南为老龄化指南(从实施日期至评价时点超过5年)。部分老旧指南缺少获取原文的渠道,实际指南老龄化比例更高,这也是中医指南面临的另一个重要问题^[23]。

指南的更新常基于3个因素^[24]。第一,新治疗措施的出现。医疗技术进步会带来新的治疗措施,通过RCT验证其疗效及安全性并形成证据后,将最新治疗措施纳入指南形成推荐意见,完成指南的更新。第二,重要证据的更新。原指南中推荐的低质量证据或无证据支持的治疗措施,经更高质量的研究后,发现该治疗措施弊大于利,或是原指南不推荐的治疗措施经过更高质量研究后发现利大于弊,此时可作为重要证据对指南进行更新。第三,推荐意见的优化。对于已有的推荐意见,当改变治疗方案或针对更精准的人群时,能得到更好的疗效及安全性,并有相应的证据支持,可更新及修订原指南。

对于中医指南,其推荐的治疗措施都是临床常用的治疗方法,较少出现新的治疗方法;且由于RCT的局限性,很少有更新的重要证据及优化的推荐意见。因此,既往中医指南更新的实际意义不大,也极少开展中医指南的更新。

2 中医指南联合真实世界的研究模式

2.1 指南实施阶段建立高质量的研究型数据库

在中医指南发布后的实施阶段,建议由指南牵头专家发起,以起草组各临床专家所在单位为医疗中心,在方法学专家的参与下,以指南适用的患者人群为研究对象,以指南推荐的治疗措施为治疗方案

库,开展登记研究(RS),建立研究型数据库,为后续研究提供数据基础。数据可以采用既有医疗数据(回顾性数据),也可以通过电子数据采集(EDC)系统前瞻性采集^[25]。但考虑到数据的完整性和真实性,建议研究者使用前瞻性数据开展研究^[26-27]。

数据库包含的变量应满足后续研究的需要,且研究不需要的变量不宜过多设定,以免造成数据冗余。核心变量主要包括与研究对象、研究治疗措施、结局指标及混杂因素相关的变量。因中医变量属于混杂因素,需重视中医变量的设定和采集。各变量需要在数据库建设前,经临床医学专家、循证医学专家等多学科专家共同确定,并明确各变量的采集方式及采集时间,形成“变量词典”,以便于数据库的管理和使用^[28]。随后还需进一步开展数据治理工作,包括数据链接、数据提取、数据核查和数据清理,并做好数据治理记录,以便于保障数据库的透明性^[29]。

2.2 基于数据库开展指南推荐意见的多维度评价

基于数据库,可通过队列研究,逐一对指南推荐的各干预措施的疗效及安全性进行评价,得到客观的、定量的研究结果。在队列研究的方案设计中,可选择“核心结局指标集”的研究结果作为结局指标,选择“核心混杂因素集”的研究结果作为混杂因素;在统计分析阶段,需根据混杂效应的大小选择恰当的混杂因素的控制方法,包括分层、倾向性评分及多因素回归分析等,以得到可靠的疗效及安全性的评价结果^[30]。

此外,未来还应探索适用于中医指南推荐意见的多维度评价方法。通过层次分析法、优序图法等定性研究方式,全面考虑指南推荐意见的疗效、安全性、经济性、应用性等维度,构建一套针对中医指南推荐意见的多维度评价体系,为指南推荐意见的评价及更新提供依据^[31]。

2.3 基于数据库明确核心处方并精准定位获益人群及用药方案 中医指南需紧密结合临床实际问题。目前中医临床最需解决的问题包括:①有哪些中医治疗措施可用?②各中医治疗措施何时使用?③各中医治疗措施如何使用?将这些问题PICO化后,可发现其核心在于需要更加精准的P和I,也就是需优化各治疗措施的适应症及治疗方案,即前文提到的“证据内容”^[32]。

目前,核心处方的数据挖掘通常基于关联规则、聚类分析等算法开展^[33]。但仅通过定量研究获取的核心处方,通常情况下与被挖掘的专家实际处方应用思路存在差异,无法将挖掘的结果直接确定为临床常用核心处方。针对该问题,可采用混合方

法研究,在定量结果基础上开展定性研究如专家访谈、临床调研,以最终明确核心处方。此外,还需对数据库中的处方进行分类,以“类方”的形式开展后续研究。对于核心处方的挖掘及分类方法,可参考本团队设计的相似度匹配算法,但相关方法学仍需要进一步探索和完善^[34]。

对于适应证的优化,可基于数据库,通过优势人群特征分析,找到各推荐治疗措施的优势人群特征^[35]。如在治疗流感时,麻黄汤的优势人群特征包括恶寒、无汗等。基于该结果,可再通过队列研究或RCT,对麻黄汤治疗恶寒且无汗流感患者的疗效及安全性开展评价,得到更加精准的证据,优化该治疗措施的适应症,形成“推荐使用麻黄汤治疗恶寒且无汗的流感患者”的推荐意见。对于治疗方案,可基于数据库通过队列研究,探索不同用药频率、不同剂量、不同用药时间对疗效的影响,以得到最佳的治疗方案。

2.4 使用真实世界证据指导指南更新 由于指南制定时通常缺少疗效及安全性的直接定量证据,更多的是基于专家经验和现有的间接证据形成推荐意见^[36]。上述研究完成后,研究团队可能会获取一部分直接证据,用于支撑指南的更新^[37]。更新主要可以体现于几个方面:第一,对既往缺少循证证据,但通过研究发现有效的治疗措施补充证据;第二,对于既往缺少循证证据,但通过研究发现无效的治疗措施予以删除;第三,可优化原有推荐治疗措施的适应症及治疗方案;第四,对于未被推荐,但通过研究发现存在有效的治疗措施,可补充写入新版指南中。

需注意的是,中医指南因其特殊性,治疗措施的遴选和推荐不能完全基于证据,仍需要结合专家访谈、临床调研等定性研究方法,并以规范专家共识的方法形成最终的推荐意见^[38-39]。

3 联合研究模式的优势

3.1 能够为古方、验方提供真实世界证据 古籍文献证据一直是中医药标准化领域研究的重点内容^[40]。但源于古籍文献的古方通常缺少干预措施完全一致的临床研究,使基于古方的推荐意见通常缺少证据或者证据等级不高,但这些古方又属于临床常用处方,最终造成了古方的证据等级和临床应用情况不相符的现状^[41]。临床常用的验方也存在相似问题。

而在中医指南联合RWS模式下,古方、验方的临床大量使用将为后续研究提供了良好的数据基础。当评价某方剂的疗效时,可通过相似度匹配算法,从数据库中提取应用过该处方的患者数据,再

通过队列研究开展疗效评价,形成RWE,为指南的制定及更新提供依据^[42]。

3.2 降低研究成本,提高研究效率 定量研究均需要基于临床数据开展。从研究类型角度分析,本模式涉及的队列研究和病例对照研究虽然有着不同的研究设计,但其暴露、结局和混杂因素的变量都可从数据库中获取,不需要额外的数据来源。从治疗措施的角度分析,本模式的研究会涉及不同的中医药治疗措施,但数据库中也包含了临床常用治疗措施的相关变量,亦不需要采集额外的数据。与RWS相比,RCT由于需要对混杂因素进行限制及随机化,每一项研究的开展均需要一批新患者,具有较高的研究成本。因此,RWS的使用将会较好地弥补RCT的这一局限性。

此外,RWS的使用还会提高研究效率。RCT因其严谨的设计,仍然是疗效及安全性评价的“金标准”。当研究者基于数据库精准定位适应症和用药方案,且队列研究初步评价有效后,仍可通过RCT进一步明确其疗效,形成更高等级的精准证据。

4 联合研究模式的实施要点

4.1 重视真实世界证据质量 本文所提到的研究模式需基于数据库开展。高质量的数据库是开展高质量研究的重要保障和基础。在采集数据的过程中,需形成严格的数据采集规范和质量控制规范,开展严谨的数据治理,注重中医变量的采集与使用,以提高数据库的质量^[43]。

此外,各项研究的开展还需要严谨的方案设计。如开展队列研究评价疗效时,应参考GRADE系统,避免5个降级因素的出现,包括偏移风险、不一致性、不精确性、间接性和其他风险^[44]。此外,OS在GRADE系统中最初始的证据等级是C级,在避免出现降级因素的同时,还可以尽可能满足3个升级因素,包括大的效应值、剂量效应关系和负偏倚。使研究仍可以产出A级证据,为指南的推荐意见提供可靠支撑。

4.2 重视指南推荐措施的临床应用 本模式的步骤之一是评价指南推荐治疗措施的疗效及安全性,为指南的更新提供相关证据。因此,在数据库中,需要有大量使用指南推荐治疗措施的患者数据。在指南制定完成并发布实施后,需加强对指南的宣传与贯彻实施,推动指南中各治疗措施在临床实践中的实际应用。同时,这也要求指南制定团队在编制指南时,需结合临床实际情况遴选指南推荐的中医治疗措施,形成临床适用性强的推荐意见。

4.3 重视多学科专家的全流程参与 在本模式的

研究过程中,涉及的学科包括中医类临床医学、循证医学、临床流行病学、医学统计学、护理学和中药学等。为了提高研究质量,产出可靠的证据,需要在研究设计、实施、数据治理、统计分析等全流程各个阶段,重视多学科专家的参与。

5 结论

本文提出了“实施-评价-优化-更新”的中医指南联合RWS模式,具体包括4个步骤:①指南发布后,伴随实施过程建立高质量研究型数据库,为后续研究提供数据基础;②通过队列研究,对各推荐治疗措施及临床常用治疗措施的疗效及安全性进行评价,为指南的更新提供证据;③基于数据库,优化治疗措施的适应症和治疗方案,并形成更精准的证据;④基于证据优化、增减推荐意见并补充相应证据,完成指南的更新。

根据国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布的《基于疾病登记的真实世界数据应用指导原则(征求意见稿)》,基于注册研究产生的临床证据,可用于安全性监测、有效性评价,并可能用于支持新增适应症的监管决策^[26]。这一指导原则的提出,为基于RWE制定及更新指南提供了更有力的政策保障。

本模式的实施和应用,将有助于解决中医指南缺少直接证据、指南更新及修订不足的问题。此外,RS的开展推动了指南的实施,且基于直接证据制定或更新的指南将更有助于指南的临床应用。本模式作为中医指南制定与评价共性技术方法,有助于形成更加符合临床实践需要的中医指南,达到促进中医临床诊疗均质化发展的最终目的。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 赵国桢,冯硕,张霄潇,等. 中医药临床实践指南:现状和思考[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(12): 1386-1390.
- [2] Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust [M]. Washington DC: National Academies Press, 2011: 1-2.
- [3] 国家中医药管理局政策法规与监督司,国家中医药管理局中医药标准化工作办公室. 中医药标准与指南信息服务平台[EB/OL]. (2023-07-25)[2023-11-30]. <http://standards.ccebtcn.org.cn/>.
- [4] LIU M Y, ZHANG C, ZHA Q L, et al. A national survey of Chinese medicine doctors and clinical practice guidelines in China [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 451.

- [5] 赵国桢,冯硕,张霄潇,等. 中医药临床实践指南:现状和思考[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(12): 1386-1390.
- [6] 赵国桢,陈腾飞,郭玉红,等. 混合方法研究制定中医药临床实践指南及实例解读[J]. 中国全科医学, 2021, 24(32): 4155-4159.
- [7] 中华中医药学会急诊分会. 中医药治疗流感临床实践指南(2021)[J]. 中医杂志, 2022, 63(1): 85-98.
- [8] 施秀青,阎思宇,黄桥,等. 真实世界研究:弥合临床实践指南与临床决策之间的距离[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(4): 859-867.
- [9] BROZEK J L, AKL E A, ALONSO-COELLO P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions [J]. Allergy, 2009, 64(5): 669-677.
- [10] 刘少南,郭新峰,吴大嵘,等. 中医干预类临床证据分级系统构建思路探讨[J]. 中医杂志, 2023, 64(18): 1885-1889.
- [11] 夏鸿杰,赵峥嵘,郭静,等. 中医相关证据质量及推荐意见分级体系的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(2): 187-195.
- [12] 高胤桐,董兴鲁,王悦,等. 从“累加证候改善-疾病改善”探讨适应中医临床实践指南证据体的疗效评价指标[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6561-6565.
- [13] SUBBIAH V. The next generation of evidence-based medicine[J]. Nat Med, 2023, 29(1): 49-58.
- [14] 施泽阳,孙源,马文欣,等. 盲法质量评价方法在中医临床试验中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 75-80.
- [15] 王禹毅,施泽阳,李恪丞,等. 基于患者队列的随机对照试验设计:队列内试验(TwiCs)的方法与应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 96-102.
- [16] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告[EB/OL]. (2020-01-07) [2023-11-30]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtgtg/20200107151901190.html>.
- [17] 王禹毅,马文欣,王雪惠,等. 模拟目标试验及其在中医药研究中的应用的可行性分析[J]. 中医杂志, 2023, 64(19): 1969-1974.
- [18] 徐朝辉,钟逸航,史天云,等. 芪附益心方治疗慢性心力衰竭心气虚证患者的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 98-105.
- [19] 杨月东,汪茂林,赵娟,等. 基于CMR评价生脉散颗粒抑制慢性心力衰竭气阴两虚证患者心肌纤维化的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 89-97.
- [20] GUYATT G H, OXMAN A D, KUNZ R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(12): 1303-1310.
- [21] 郭义. 中医药标准化导论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 15.
- [22] 国家市场监督管理总局. 中华人民共和国标准化法实施条例[EB/OL]. (1990-04-06) [2023-11-30]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_048760e283cb449c9f1061a0eef888ce.html.
- [23] 李慧珍,宗星煜,王晶亚,等. 中医药团体标准发展现状分析与思考[J]. 中医杂志, 2022, 63(24): 2326-2331.
- [24] World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd Edition[EB/OL]. (2014-12-08) [2023-11-30]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [25] 陈芷涵,梁丹,万李娜,等. 中医临床研究的发展趋势及思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240423.
- [26] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于《基于疾病登记的真实世界数据应用指导原则(征求意见稿)》公开征求意见的通知[EB/OL]. (2023-11-24) [2023-11-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/01181ec42968738d304ff02511a21293>.
- [27] 何丽云,赵天易,刘佳,等. 中医药真实世界的病例注册登记研究进展[J]. 世界中医药, 2022, 17(5): 595-601.
- [28] 赵国桢,闫世艳,郭玉红,等. 基于既有医疗数据构建研究型数据库的方法学探讨及实例解读(一):变量清单和数据库架构的确定[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(8): 8-13.
- [29] 赵国桢,闫世艳,郭玉红,等. 基于既有医疗数据构建研究型数据库的方法学探讨及实例解读(二):数据治理的方法[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(9): 17-21.
- [30] 赵国桢,高子恒,赵晨,等. 中医观察性研究中混杂因素识别及控制的方法及挑战[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20240422.
- [31] 蔡桦杨,徐丹苹,欧阳文伟,等. 基于临床病例的《中医循证临床实践指南-中医内科》与《中医内科常见病诊疗指南-西医疾病部分》应用比较研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(19): 3524-3530.
- [32] 徐浩,史大卓,刘保延,等. 以临床实践数据为导向构建中西医结合临床指南的设想[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(6): 544-547.
- [33] 陈旭,梁瑞宁,王凯凯,等. 基于数据挖掘的张星平治疗肝不藏魂型不寐用药规律研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(10): 69-74.

- [34] 赵国桢,卢海天,闫世艳,等. 基于相似度匹配算法对真实世界草药处方分类的探索及实例解读[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 1132-1136.
- [35] 杨涛,李忠,郝力争,等. 基于真实世界的扶正固摄法治疗非小细胞肺癌患者生存分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 188-195.
- [36] 赵国桢,郭诗琪,庞华鑫,等. 基于中医临床诊疗数据的真实世界及人工智能研究思路与挑战[J]. 中医杂志, 2023, 64(21): 2170-2175.
- [37] 刘翠芳,郑丹平,谢天丽,等. 基于临床疗效评价的变应性鼻炎中医诊疗指南用药分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(14): 181-190.
- [38] 陈薇,刘建平. 中西医结合临床实践指南制定原则和流程[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(12): 1413-1417.
- [39] 常文婧,刘建平,陈薇. 名老中医专家意见在中医药临床实践指南制订中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(9): 1118-1123.
- [40] 方晗语,俞邦,刘明非,等. 古籍文献循证评价方法在中医临床实践指南中的应用现状与分析[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3624-3627.
- [41] 胥淑娟,刘子馨,郭浩,等. 以小儿咳嗽为例分析中西医临床实践指南中常用方药的遴选原则[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 85-92.
- [42] 赵国桢,卢海天,闫世艳,等. 基于相似度匹配算法对真实世界草药处方分类的探索及实例解读[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 1132-1136.
- [43] 孙鑫,谭婧,王雯,等. 建立真实世界数据与研究技术规范,促进中国真实世界证据的生产与使用[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(7): 755-762.
- [44] GUYATT G H, OXMAN A D, KUNZ R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?[J]. BMJ, 2008, 336(7651): 995-998.

[责任编辑 张丰丰]