

· 学术探讨 ·

以复方阿胶浆为例对中成药上市后临床价值再评价研究设计的思考

宋卓¹, 许云¹, 龚璐天¹, 王志飞², 谢雁鸣², 吴煜¹, 高蕊³, 杨宇飞¹(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 3. 中国中医科学院临床药理研究所, 北京 100091)

摘要: 传统经典名方类中成药往往存在上市前缺乏充足的循证医学证据, 临床定位及价值验证不够清晰的问题, 尤其是以简化评审标准上市的经典名方类中成药表现更为明显。该文以复方阿胶浆再评价研究课题为例, 指出其原本以证候为适应症的临床定位模糊, 并依据对产品特点与临床需求的把握, 认为癌因性疲乏(CRF)是复方阿胶浆潜在的优势病种。拓展其在癌因性疲乏方面的定位需要在以证统病的原则下进行评价, 并围绕实现这一目的在试验设计中的思考进行了阐述。该文以具体的中成药上市后再评价研究课题为例, 虽然具有一定的局限性和不足, 但整体上反映了此类研究的特点及所面临的问题, 可为经典名方上市后再评价研究的方法体系建设提供参考。

关键词: 复方阿胶浆; 中成药; 经典名方; 癌因性疲乏; 上市后再评价; 试验设计

中图分类号: R969; R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2022)01-0132-05

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2022.01.019

Discussion on the Research Design of Post-marketing Clinical Value Evaluation for Chinese Patent Medicine Taking *Fufang Ejiao* Syrup as an Example

SONG Zhuo¹, XU Yun¹, GONG Lutian¹, WANG Zhifei², XIE Yanming², WU Yu¹, GAO Rui³, YANG Yufei¹
(1. Xiyuan Hospital of Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. Institute of Clinical Pharmacology, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract: Chinese patent medicines derived from classical prescriptions are often lack of sufficient premarketing proof obtained from evidence-based medicine investigation, without clarified clinical positioning and value verification, especially those in the listed Chinese patent medicines developed from classic prescriptions with simplified evaluation criteria. Taking the post-marketing evaluation of *Fufang Ejiao* syrup developed from "*Liangyi ointment*" as an example, this paper points out that the clinical orientation of its original syndrome indication is vague. According to the accurate understanding of product characteristics and clinical needs, cancer-related fatigue is the potential dominant disease of which that *Fufang Ejiao* syrup applicable. Expanding its application to cancer-related fatigue should be evaluated on the basis of syndrome differentiation. Also the thinking of achieving this purpose in the experimental design are described. In this paper, taking the specific Chinese patent medicine post marketing evaluation research project as an example, although it has certain limitations and research design is not fully satisfactory, on the whole, it reflects the problems and characteristics of this kind of research. It also provides a reference for the construction of methodology system for post marketing re-evaluation research of classic

收稿日期: 2021-04-25

作者简介: 宋卓, 男, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合防治肿瘤及常见并发症。Email: drzhuosong2013@126.com。通信作者: 许云, 女, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治肿瘤。Email: xyxiao78@163.com。

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”项目(2018YFC1707406)。

prescriptions.

Keywords: *Fufang Ejiao* syrup; Chinese patent medicine; classical Chinese medicine prescriptions; cancer-related fatigue; post-marketing evaluation; clinical trial design

中药上市后再评价是从国家层面要求药品生产企业对上市产品在临床应用中的有效性、安全性和卫生经济效益等问题进行考察,是为规范中药合理应用及制定国家医保政策提供依据的基本要求,是上市后研究的重要组成部分^[1]。传统经典名方类中成药往往依据丰富的人用历史按照免临床研究的简化评审标准上市,上市前缺乏充足的循证医学证据,临床价值及作用机制未得到充分的阐释^[2]。经典名方类中成药尽管有着广阔应用的土壤,却因缺乏清晰临床定位的循证医学证据而难以规范地推广与应用。以本文重点阐述的复方阿胶浆为例,其是依据明代医家张介宾《景岳全书》中的“两仪膏”采用中药传统的煎煮工艺与现代制药技术相结合研制而成的现代中药制剂,其归属于经典名方上市后的中成药范畴。复方阿胶浆的组方配伍基于中医传统的气血理论,用于治疗头晕目眩、心悸失眠、食欲不振及贫血等病症^[3],上市应用已有 40 余年的历史,被纳入国家医疗保障体系的养血剂药物目录^[4],但该药品的医保适应症在 2019 年缩减为“重度贫血”。这也是我国诸多中成药上市后所面临的普遍困境。

近年来,随着循证医学理念的发展,推广中成药上市后临床价值的再评价取得了各方共识,其对促进中药品种质量提升也具有一定益处^[5]。本研究团队借助参与国家重点研发计划——“十种中成药大品种和经典名方上市后治疗重大疾病的循证评价及其效应机制示范研究”项目研究的契机,对复方阿胶浆上市后再评价研究进行了深入的思考,现就临床该研究设计与实施过程中有关背景、特点及对策的思考与实践进行分析探讨,以期今后同类研究提供参考与依据。

1 明确拓展复方阿胶浆临床定位的需求

1.1 临床定位不离其“证候”之宗 复方阿胶浆源于经典名方,受传统中医理论与实践的影响,其说明书规定的适应症未按现代医学疾病谱进行定位,而

是基于辨证论治原则下的气血两虚证,主治中医“虚劳”类疾病,是临床和民间常用的滋补性药物。中医认识的气、血是构成人体的 2 种最基本物质,具有推动、滋养人体的作用^[6]。复方阿胶浆包含阿胶、红参、党参、熟地黄和山楂 5 种中药,其中以阿胶为君,是补血要药,来源于动物,被誉为血肉有情之品^[6]。方中红参为臣,大补元气,君臣既济,气血双补;党参和熟地黄为佐药,分别增强君臣气血双补之效,且党参主入中焦脾胃,以助后天,熟地黄入肾养血填精,以养先天,先后天互济;山楂为使,化食消积,制约诸药滋腻之性,助运脾胃,生化气血^[7]。因而,复方阿胶浆的适应症——气血两虚证是基于中医气血理论与方证对应用药原则指导确立的,是其发挥临床疗效的关键,对临床疾病定位的拓展需要坚持在以气血两虚证为适应症的框架内进行。

以证型为适应症是基于传统中医理论研制的中成药发挥临床优势的关键所在,但其说明书多以症状为主导,缺乏对中医证候诊断的清晰定位,也缺乏其定向特指人群范围,这是目前经典名方类中成药存在的普遍问题。中医的证型定位模糊,难以符合循证医学时代对临床定位精准性的需求。单纯的中医辨证论治模式忽略了疾病自身病理机制对预后转归的影响,其循证研究的客观结局指标受疾病特征的干扰较大,以证候改善为特色的主观结局指标又容易存在较大的偏倚,影响临床研究的质量。随着现代医学的发展,病证结合的中成药应用模式日益受到推崇,对于以证候疗效为主要导向的经典名方类中成药构建“以证统病”,即功效与病理相联系的病证结合用药体系能更好地阐释其疗效和机制,不失为明确其临床定位的一种较好选择^[8]。

1.2 精确定位应以“病种”立足 从中医理论来说,复方阿胶浆以气血双补为特色,且以阿胶为君,体现了其对病机中“血”的重视。其在现代疾病谱中的疗效也主要体现在以贫血为特点的妇科月经病、肾性贫血和癌性贫血等方面,其对改善疲劳也有一

定的潜力^[9-16]。研究^[17-18]显示,复方阿胶浆能通过增强体内自由基清除系统的功能延缓肾性贫血模型大鼠肾功能的恶化,延长红细胞寿命,增强凝血因子的功能,增加网织红细胞数,减轻贫血的程度,说明复方阿胶浆治疗贫血与增强骨髓造血功能相关。还有研究^[19-20]发现,复方阿胶浆改善癌性贫血的机制在于其作用于骨髓造血干细胞,提高机体的造血机能和免疫力。癌性贫血与癌因性疲乏(Cancer-related fatigue, CRF)是肿瘤患者最常见的并发症,其中癌性贫血或肿瘤相关治疗引起的骨髓抑制被认为是CRF产生的重要因素^[21]。小样本研究^[22]显示,在复方阿胶浆治疗CRF的随机对照研究中发现,其能有效降低疲乏等级,显著改善CRF患者的中医症状和生活质量。

洞悉产品特色与临床需求,将二者有机地结合,有助于选择优势病种,决定精确定位的成败。对于经典名方中成药而言,适应症宽泛反而导致其专科应用性的削弱,因此在上市后再评价过程中选择重大疑难疾病的治疗作为突破口,可为其增加专科临床适应症的抓手,从而改变相关政策。由于复方阿胶浆兼有药品与保健品的双重属性,临床可及性强,且阿胶的补血功效对民众具有普及性高的特点,其在高发的晚期肿瘤患者的实际应用中也显示出对癌性贫血和CRF等以“虚”为主的肿瘤患者疗效较好。从CRF疾病特点方面来看,现代病理机制显示其与神经-内分泌调节、机体能量代谢、睡眠节律、癌性贫血等多方面的失衡有关^[23],单一靶点的现代药物难以广泛覆盖CRF的各个致病因素,疗效有限;相反,具有整体调节特点的护理干预,心理、运动疗法等慢病管理方式在CRF的控制中表现得似乎更有优势^[24-27]。中医药具有多成分、多靶点、整体调节的优势,且比较重视对慢性虚损性疾病调理的特点,尤为契合CRF疾病治疗的需要。复方阿胶浆以阿胶为君,以养血为要,体现了该复方中药重视应用“血肉有情”动物药增效的特点,功能主治以补血为要,兼补气,符合CRF的病机,在改善CRF方面具有较好的应用前景,且前期的初步研究^[28-31]得到一定的验证。因而,基于以证统病和病证结合思想,在适应症“气血两虚”的范围内,依据临床研究和实践,本研究选择CRF作为其重点攻关优势病种。

2 临床定位需要高质量研究证据的验证

2.1 以证统病模式下真实世界研究(Real world study, RWS)和随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)的选择

以证据为核心的循证医学模式对证据的级别也具有一定的区分,选择合适的研究类型是影响证据质量的关键。药品上市后再评价的研究类型依研究目的的不同而有所差异。一般来讲,与药品上市后再评价研究目标高度契合的RWS是上市后再评价研究的常用模式,其特点是在真实诊疗环境下的效果研究^[32]。RWS的问题从临床中来,到临床中去,其多是在历经检验的适应症下反映其应用的实际情况。例如RWS中的大样本实用性随机对照研究和比较效益研究在药品上市后疗效的再评价中应用最多,而医院集中监测、注册登记研究等RWS是上市后安全性评价最恰当的研究类型^[33-34]。对复方阿胶浆而言,其作为非处方药物,具有广泛的临床运用,凡符合气血两虚证的疾病如贫血、疲劳、亚健康、肿瘤、妇科疾病、睡眠障碍等均可使用,因此在临床定位较为模糊的阶段更加适合运用RWS进行上市后再评价研究。

RCT试验有严格的纳入和排除标准,以在随机原则下尽可能地排除混杂因素的影响,但过度严格的设计又会限制病例的纳入和研究结论的推广。从证据级别上来讲,严格控制试验条件,最大可能地减小治疗组与对照组之间不平衡因素的RCT无疑是等级最高的临床研究类型,在疗效评价方面相对于RWS来说更加具有基础性和必要性,是更适合在临床定位精细化的上市后再评价中运用的研究方法。对复方阿胶浆而言,其组方的中医理论与前期初步研究提示其治疗CRF方面具有较大潜力,但尚缺乏充分的循证医学证据。影响CRF程度的因素首先有癌种及治疗的差异,当前关于CRF的研究多未限制癌种或局限于某一癌种,对正在进行的干预方式未做限制^[21,30,35]。虽然倡导基于现代疾病分类体系下的辨证论治,但辨析的证候差异才是指导中医用药的核心^[36]。气血两虚型的CRF广泛存在于多个癌种,病机基本一致,若局限于单一癌种下的研究势必局限复方阿胶浆的临床应用。针对符合气血两虚证的多癌种CRF进行干预,恰好可作为对复方阿胶浆进行以证统病上市后再评价的切入点,开展大样本、多中心的RCT。

具有相对严格纳排标准的 RCT 不能全面反映上市后中成药应用的真实问题。RWS 可以根据临床应用的实际情况纳入情况复杂的患者,可以非随机的方式分配治疗,在治疗中可以根据患者的需求和临床医师的治疗策略而变化,还可以设定更长的研究期限和更宽泛的指标以更全面地考察临床价值。RWS 无疑更适合全面评估复方阿胶浆上市后的再评价,使研究证据更真实地反映实际情况,具有更强的外推性和临床实用价值。治疗优势病种的 RCT 是其上市后再评价细化适应症和体现临床价值的关键环节,但不是唯一需要。在上市后再评价过程中发现获益人群特征、用药的薄弱环节、产品质量保障及安全性优化等问题则需要通过 RWS 等更进一步的深入研究。

2.2 基于研究目的及临床实际选择适宜的研究人群

选择适宜的研究人群是 RCT 研究设计过程中的关键一步,其受研究目的与临床实际的双重影响。一般来讲,相对严格的人群限定能减少干预因素以外的混杂因素的影响,对回答研究问题的准确性至关重要,但过度严格的设计又会限制病例的纳入和研究结论的推广。现代医学肿瘤干预的临床研究常常以肿瘤的实际控制为研究目标,研究对象需要局限在预后具有一致性特征的同一疾病的某一阶段。但在中医药领域及随着现代医学模式向人文的转变,以改善肿瘤患者症状为目的的研究逐渐增多。此类研究的着眼点在于症状本身,关于癌种、疾病阶段和治疗手段等限定需要根据临床的实际情况综合考量,以症状改善为优势的中医药研究设计常常需要遵循这一方法。

复方阿胶浆干预 CRF 的再评价研究是以证统病,以症状改善为主的疗效判定研究类型,研究对象实质上是气血两虚证候下的 CRF,对癌种的要求不必过于苛刻。又由于肿瘤患者的 CRF 与癌种本身、疾病所处的阶段、合并症、治疗等也均有一定的关系,人群的选择还应根据临床的实际情况有所取舍。本研究设计时纳入了临床上发病率较高的多个癌种,将预后、干扰方式等存在一定特点的癌种排除在外,且纳入的癌种在病例数上设计相同,在一定程度上是为了满足研究对象既均一化,又适合研究结论推广的目的,有利于提高研究的效力。

针对干预方式和合并症的问题,也需要根据临床

的实际影响加以考量和取舍。本研究设计考虑到化疗在肿瘤综合治疗中的地位,对于是否接受化疗不做限制;同时为了一致性,依据最新的临床指南限定了基础的化疗方案,并作为亚组设置条件分析处理。在中医药研究领域,现代医学的常规治疗常常是研究设计中对照组设置的基础性干预方案,需根据最新的临床指南和对研究的干扰加以选择和限定,但限定不能过于死板及范围过窄,同时视野宜适当超前。除此之外,中医药的症状控制主观性太强,干扰因素复杂,在纳入对象时常需要选择具有一定严重程度的患者,能减少偶然精神心理、感官差异对症状评价的影响,但集中在过度严重的症状又会导致不在中医药作用优势范围的问题。对于结局主观性量表太多的研究,对研究人群的综合文化素质和对自身疾病的认识等均需根据实际情况进行考虑。由于中药口味的特异性,设置含有一定原药配制的安慰剂作为对比,是实现随机隐藏方案设计的一种常用方法,事关研究证据的质量,可以减少研究人群的主观判断。

2.3 采用主客观相结合的综合评价体系 选择合适的疗效评价指标是临床试验设计最重要的内容之一,理想的疗效指标既要能客观、真实、灵敏地反映临床疗效的差异变化,又要具有一定的可行性,方便实施^[37]。对于诸多经典名方中成药进行以证统病研究,纳入标准需体现证候标准,疗效评价指标亦需纳入主观症状评价指标,但对于中成药的上市后再评价研究,以客观指标作为观察终点才能凸显其疗效靶点。因此在疗效评价中需要采用主客观相结合的综合评价体系,不仅能够体现中成药的特色,也能够彰显其客观疗效。

在复方阿胶浆改善 CRF 上市后再评价研究中,考虑到 CRF 是以患者疲劳的主观感受为核心指标进行诊断和评价的现代疾病,选择与国际临床评价指标相接轨的疲乏量表是回答研究问题和使研究具有可比性、可信性的关键。但缺少客观指标则将使其研究结果科学性下降,并不利于进一步的疗效机制探索,因此结合 CRF 的内在机制及复方阿胶浆的药理作用机制^[38]的前期研究,有可能提供进一步筛选有效的客观指标的方法。

安全性评价方面,是否增加肝肾、心脏功能受损及不良事件发生是安全性评价的常规内容。对于针

对肿瘤患者症状控制的中成药,将评价肿瘤是否进展的相关影像及血液学指标(肿瘤标志物)作为安全性指标,则有可能回答长期被质疑的滋补类药物是否有促进肿瘤生长转移作用的临床问题。

3 研究设计中的瓶颈问题

复方阿胶浆治疗 CRF 的上市后再评价研究得到了中成药再评价领域顶层专家组整体设计的指导,对该类型研究的设计具有一定的借鉴意义,但也存在一些不足,同时也是诸多中成药上市后再评价过程中共同面临的瓶颈问题。首先,由于我国大多数的肿瘤患者特别是晚期、虚弱的 CRF 患者会寻求中医药的帮助^[39]。因而本研究未限制患者是否正在服用中药汤剂,仅要求避免使用一些与试验用药功效相似或禁止搭配的中药,如阿胶、熟地黄、当归、藜芦、五灵脂、皂角等。其次,复方阿胶浆的成分和比例复杂,药效作用物质基础仍不明确,生产工艺、最佳剂量、质量控制等问题仍需进一步研究明确。第三,由于研究目标人群的限定,本研究只选择晚期肿瘤患者,而不是所有肿瘤幸存者,并排除了接受免疫治疗的患者。在临床指南的变更下,免疫治疗在全球的推广越来越深入,其所导致的 CRF 则未被纳入该研究观察,亦体现了在现代医学快速进展的今天,中医药的前瞻性研究设计方案存在一定滞后性问题。最后,气血两虚证候缺乏统一的诊断标准,以证统病模式下的临床研究开展之初,制定证候的共识与标准成为基石,亦体现了证候规范和标准化的迫切性。

4 小结

综上所述,以复方阿胶浆为代表的依据经典名方研制的中成药制剂具有较好的开发应用前景,然而此类中成药上市后仍然存在临床定位不清、疗效评价证据不高,安全性或作用机制不明确等不足。随着循证医学时代的来临,提供高级别的循证证据,规范中成药的临床应用,推广上市后中成药再评价制度是中成药未来发展的内容和方向。上市后中成药再评价制度要求建立以产品为特色,以患者为中心,根据不同品种的实际情况下设计科学、合理的研究内容。正如谢雁鸣研究员^[40]提到的中成药上市后临床定位的“三维四阶”原则,即从药品、疾病、患者 3 个维度入手,分为寻找线索、定位假说、初

步验证、临床验证 4 个阶段,总体设计、分布实施、先易后难、逐步实施,不断循环往复的反馈与验证。因此,经典名方中成药上市后再评价研究需根据研究目的、阶段,结合药品、疾病、患者的差异设计不同的研究模式。

参考文献:

- [1] 王志飞, 谢雁鸣. 中药上市后再评价发展概述[J]. 世界中医药, 2014, 9(9): 1113-1116.
- [2] 郭晓昕, 颜敏, 吴晔, 等. 如何认识中药上市后的再评价[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(8): 513-515.
- [3] 陈慧慧, 尤金花, 田守生, 等. 复方阿胶浆药理及临床研究概况[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3021-3023.
- [4] 国家医疗保障局. 国家医保局、人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知[EB/OL]. (2019-08-20) [2021-03-20]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art_37_1666.html.
- [5] 方瑜, 卢永屹. 从气血理论探讨女性围绝经期的生理病理[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(6): 110-111.
- [6] 吴海燕, 孙佳明, 张辉. 阿胶的研究进展[J]. 吉林中医药, 2016, 36(1): 57-60.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 33, 130, 160, 197, 293.
- [8] 王连心, 谢雁鸣. 激活数据学视角下的中成药精准机制研究思考[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(14): 3331-3335.
- [9] 张晓南. 复方阿胶浆治疗贫血的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2015, 10(4): 50-51.
- [10] 顾建军, 王令仪. 复方阿胶浆用于女性月经周期的调查分析[J]. 中国现代医生, 2013, 51(27): 13-15.
- [11] 刘凤莲. 复方阿胶浆治疗绝经过渡期功能性子宫出血性贫血的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2013, 6(27): 105.
- [12] 李艳芳, 马丹丽, 李道成, 等. 复方阿胶浆治疗产后贫血患者的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(4): 599-605.
- [13] 巴红娟, 黎冰. 复方阿胶浆治疗老年贫血的临床观察[J]. 中外医学研究, 2013, 11(34): 22-23.
- [14] 郑青海. 复方阿胶浆配合促红细胞生成素治疗肾性贫血46例[J]. 世界中医药, 2008, 3(1): 29-29.
- [15] 李潇, 陈信义, 侯丽, 等. 复方阿胶浆治疗癌性贫血的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 20(6): 27-30.
- [16] 张路, 朱海芳, 陈慧慧, 等. 复方阿胶浆对小鼠抗疲劳能力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 254-257.
- [17] 刘茂玄, 罗洁, 王东亮, 等. 复方阿胶浆对肾性贫血大鼠的治疗作用及其机制[J]. 中草药, 2014, 45(3): 380-385.
- [18] 杜先婕, 宋林奇, 谢人明, 等. 复方阿胶浆对乙酰苯肼所致小鼠溶血性贫血模型的实验研究[J]. 中成药, 2009, 31(5): 790-793.
- [19] 张公正, 陈红涛. 复方阿胶浆与重组人促红细胞生成素改善化疗相关性贫血临床研究[J]. 新中医, 2017, 49(10): 123-126.

- [20] 张佳, 徐理, 高建飞. 促红细胞生成素联合复方阿胶浆治疗癌性贫血的疗效观察[J]. 药品评价, 2013, 10(10): 21-23.
- [21] 詹萍萍, 余玲, 林洁涛, 等. 健脾生髓膏方治疗化疗后癌因性疲乏的临床疗效观察[J]. 中国全科医学, 2019, 22(15): 1855-1859.
- [22] 李娜, 陈信义, 李潇, 等. 复方阿胶浆治疗癌因性疲乏的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2): 565-567.
- [23] WAGNER L I, CELLA D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches[J]. Br J Cancer, 2004, 91(5): 822-828.
- [24] MÜCKE M, CUHLS H, PEUCKMANN-POST V, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015, 5: e006788.
- [25] GHEYASI F, BARAZ S, MALEHI A, et al. Effect of the walking exercise program on cancer-related fatigue in patients with acute myeloid leukemia undergoing chemotherapy[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2019, 20(6): 1661-1666.
- [26] MUSTIAN K M, ALFANO C M, HECKLER C, et al. Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis[J]. JAMA Oncology, 2017, 3(7): 961-968.
- [27] 曹稳兰. 优质护理干预对乳腺癌化疗患者癌因性疲乏及生活质量的影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(99): 70-71.
- [28] 林振荣, 潘萍. 补中益气汤治疗癌因性疲乏的临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(14): 2039-2041.
- [29] 张建军, 张永强, 周芳, 等. 八珍汤加味调节大肠癌术后癌因性疲乏免疫功能[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 196-201.
- [30] XU Y C, CHEN Y Z, LI P P, et al. Ren shen yangrong tang for fatigue in cancer survivors: a phase I/II open-label study[J]. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2015, 21(5): 281-287.
- [31] XIAO Z, HU L, LIN J, et al. Efficacy and safety of Jianpishengsui for chemotherapy-related fatigue in patients with non-small cell lung cancer: study protocol for a randomized placebo-controlled clinical trial[J]. Trials, 2020, 21(10): 29-55.
- [32] 符宇, 邵明义, 燕树勋, 等. 真实世界研究与中医临床疗效评价[J]. 中医杂志, 2019, 60(7): 546-550.
- [33] 谢雁鸣, 魏戌. 中药上市后安全性及有效性再评价临床试验设计要求[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2768-2770.
- [34] 赵颖, 杨园园, 王耀献, 等. 中药上市后临床有效性再评价技术规范[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15): 3211-3215.
- [35] JEONG J S, RYU B H, KIM J S, et al. Bojungikki-tang for cancer-related fatigue: a pilot randomized clinical trial[J]. Integrative Cancer Therapies, 2010, 9(4): 331-338.
- [36] 宋卓, 王志飞, 吴煜, 等. 基于临床价值的经典名方类中成药上市后评价的思考[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 1988-1993.
- [37] 刘炳林, 薛斐然. 临床试验中疗效指标观察与测量相关问题的考虑[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(24): 2939-2947.
- [38] 田新学, 崔艳慧, 康小红, 等. 癌因性疲乏相关因素及机制研究进展[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(7): 1108-1111.
- [39] YANG G L, ZHANG H Q, GAN Z, et al. Discrepant views of oncologists and cancer patients on complementary and alternative medicine in a chinese general hospital[J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(2): 451-457.
- [40] 王志飞, 谢雁鸣. 中药上市后“三维四阶”临床定位技术的构想与实践[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(8): 1967-1972.

(编辑: 邹元平)