

中医药临床研究的未来发展趋势及思考

陈芷涵, 梁丹, 万李娜, 李承恩, 郭翠, 唐健元*

(成都中医药大学附属医院, 成都 610075)

[摘要] 数字化时代的到来促进了临床研究从传统模式向数字化模式发展,数字化技术引入中医药临床研究可优化研究设计、提高研究质量、节约研究经费及时间。计算机、网络及传感器等技术手段使得临床研究招募及筛选、疾病诊断及治疗、知情同意、指标测量等流程的数字化及远程操控得以真正实现。人工智能(AI)算法、可穿戴监测设备、数据管理工具、区块链及虚拟临床试验(VCT)是临床研究的关键创新技术及研究设计方法。基于此,该研究对AI算法、可穿戴监测设备、数据管理工具、区块链及VCT等数字化关键技术及研究方法进行相关文献总结分析后发现,中医药临床研究的未来发展需要重视数字化技术带来的临床研究技术革新,并进一步深化数字化技术在中医药临床研究中的应用。数字化技术实现了“以人为本”的医学伦理观念,促进了临床研究的去中心化,简化了研究受试者的参与流程,降低了临床研究时间及成本,提高了中医药临床研究的效率,增强了中医药临床研究的客观性、真实性及稳定性。深化数字化技术的临床应用、实现多种数字化技术交叉融合使用是中医药临床研究未来发展的必然趋势。在数字化时代背景下,中医药临床研究的数字化革新可推动中医药临床研究发展,促进中医药的国际化进程。

[关键词] 数字化; 人工智能算法; 可穿戴监测设备; 数据管理工具; 区块链; 虚拟临床试验; 中医药临床研究

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R285.5;R856.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)22-0102-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240423

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240105.1651.010>

[网络出版日期] 2024-01-08 12:35:21

Future Development Trends and Considerations for Clinical Research of Traditional Chinese Medicine

CHEN Zhihan, LIANG Dan, WAN Lina, LI Cheng'en, GUO Cui, TANG Jianyuan*

(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] The advent of digital times promotes the evolution of clinical research from traditional mode to digital mode. Digital technologies, which are introduced to clinical research of traditional Chinese medicine (TCM), can optimize the research design, improve research quality, and save research funds and time. The digital and remote control of clinical research recruitment and screening, disease diagnosis and treatment, informed consent, indicator measurement, and other processes can be realized by computers, networks, sensors, and other technologies. Artificial intelligence (AI) algorithms, wearable monitoring devices, data management tools, blockchain, and virtual clinical trials (VCTs) are key innovation technologies and research design methods. On this basis, this study summarized relevant literature on key digital technologies and research methods such as AI algorithms, wearable monitoring devices, data management tools, blockchain, and VCT, and the following discoveries were obtained: The future development of clinical research of TCM requires to attach importance to the changes in clinical research brought by digital technologies and to promote the utilization of digital technologies in clinical research of TCM. Digital technologies realize the medical ethical

[收稿日期] 2023-11-02

[基金项目] 四川省中央引导地方科技发展专项(2021ZYD0107);中国博士后基金面上资助项目(2023M730385)

[第一作者] 陈芷涵,助理研究员,博士,讲师,从事中医药循证医学研究,E-mail:chenzhihan@cducm.edu.cn

[通信作者] *唐健元,博士,研究员,从事临床研究创新方法及评价研究,E-mail:dr.jytang@sohu.com

ideas of "putting people first", promote the decentralization of clinical research, simplify the participation process of participants, reduce the time and cost of clinical research, improve the efficiency of clinical research of TCM, and enhance the objectivity, authenticity, and stability of clinical research of TCM. Deepening the application of digital technologies in clinical research and realizing the interaction and fusion of various digital technologies are inevitable trends of future development of clinical research of TCM. Under the background of digitization, the digital innovation of clinical research of TCM can accelerate the development of clinical research of TCM and promote the internationalization of TCM.

[Keywords] digitization; artificial intelligence algorithm; wearable monitoring device; data management tool; blockchain; virtual clinical trial; clinical research of traditional Chinese medicine

1982年陈可冀院士牵头了第一个中医药随机对照试验(RCT),该研究探讨了精制冠心病心绞痛临床有效性的临床有效性^[1-2]。早期临床研究的质量虽不够理想,但仍使研究人员认识到中医药疗效优势需要通过高质量临床研究证实^[2]。中医复方临床试验报告标准(CONSORT CHM Formula)^[3]、扩展版针刺临床试验干预措施报告标准(CONSORT STRICTA)^[4]及中医药干预性试验方案标准(SPIRIT for TCM)^[5]等一系列临床研究标准的发布及更新使得中医药临床研究日益规范化、科学化。随着互联网发展,数字化技术为临床研究领域的进一步发展提供了必要的技术支持^[6]。通过计算机、网络及传感器等技术手段将临床研究招募及筛选、疾病诊断及治疗、知情同意、指标测量等流程实现了数字化及远程操控。2019年,新型冠状病毒感染(COVID-19)疫情的到来进一步促进了临床研究从传统模式向数字化模式发展^[7]。数字化技术可有效节省中医药临床研究时间,节约研究经费,提高研究效率,保障研究数据的真实性及稳定性,并进一步促进研究规范化^[6,8]。其中人工智能(AI)算法、可穿戴监测设备、数据管理工具、区块链及虚拟临床试验(VCT)是临床研究的关键创新技术及研究方法^[9-13],本文拟从以上5个关键技术及研究方法分析中医药临床研究的未来发展趋势。

1 数字化技术及其在临床研究中的应用

1.1 AI算法优化了临床研究的设计方案 自19世纪后,随着心电图的发明,各类技术在医学临床与临床研究中发挥了重要作用,基于指南指导的药物治疗(GDMT)模式也为AI尤其是机器学习(ML)算法等的应用奠定了基础^[14]。目前,AI可广泛用于临床研究中的筛查、诊断、决策支持及治疗建议等多个方面^[15]。2023年5月,美国食品药品监督管理局(FDA)发布了《在药物和生物制品开发中使用人工智能和机器学习》^[9],并指出AI/ML在简化及推进临

床研究方面具有重要作用。AI/ML可优化临床研究中的招募、受试者的选择与分层、剂量/给药方案优化、研究地点选择、临床试验数据收集管理及分析,并提高受试者的依从性^[9,16]。药物临床试验在整个研发周期中的费用占比约80%,但成功率仅10%,造成该现象的两个核心原因之一为患者招募方法欠佳^[16]。如何在有限的时间中招募到足够且合适的患者是临床试验面临的挑战之一,尤其是样本量要求更高的Ⅲ期临床试验。大量满足临床研究纳入标准的患者或不知该研究的信息,或缺乏足够的奖励机制促使其参与。AI/ML可以通过挖掘、分析多种数据源(如电子健康记录、临床试验数据库等),将更适合的个体匹配入临床试验中,亦可使纳入样本更具代表性及可比性^[9,16]。此外,自然语言处理(NLP)^[17]、深度学习(DL)^[18]和光学字符识别(OCR)^[19]等算法也可用于临床研究中,加速临床研究效率。目前,涉及AI的临床试验报告指南SPIRIT-AI也已公布,为AI相关临床试验的科学性、完整性、可靠性提供了基础^[15]。

1.2 可穿戴监测设备实现了临床受试者生理病理状态的远程监控 研究表明除患者招募方法欠佳以外,临床试验高失败率的另一核心原因为临床试验期间无法有效监测^[16]。在国内外学界,对可穿戴设备均无统一定义。该设备可穿戴于身体某部位,实施收集、传输并反馈穿戴主体的健康信息^[20-21]。可穿戴设备为灵活监测患者的生理病理状态提供了可能。目前,医疗可穿戴设备可采集生理参数(如血压、心电等)、生化数据(如血红蛋白、血小板等)、影像数据(身体各部位照片等)及综合数据(生理、生化、影像等在内的多模态数据)^[22],应用于健康和安全管理、慢性疾病管理、疾病诊断与治疗及康复等领域^[23]。可穿戴设备也开始应用于临床研究并优化了患者诊疗信息收集。如常规心电图难以捕捉一过性异常心电信号。可穿戴设备被用于

心房颤动临床试验中用以持续检测受试者心电图,研究指出采用可穿戴设备后心房颤动检出率增加了10倍,且受试者对可穿戴设备耐受性较好^[11]。此外,可穿戴设备还被用于临床研究中的血压^[24]、体重^[24]、心率^[25]、睡眠时间^[25]、活动能力^[26]等多项指标监测。

1.3 数据管理工具简化了临床受试者参与流程

随着临床试验从样本量相对较小的解释性RCT向样本量要求更高的实用性RCT、真实世界研究的发展,临床试验对数据管理工具的要求逐步提高。2009年,美国通过《卫生信息技术促进经济和临床卫生(HITECH)法案》,采取奖励措施以鼓励电子健康记录的推广^[27],投入200多亿美元以鼓励医生使用电子健康记录^[28]。我国医药健康信息化进程起步较晚,但目前大中型医院基本均已使用医疗信息系统进行信息管理^[29]。电子健康记录为AI算法挖掘最佳受试者提供了数据基础。既往临床试验通过基于电子健康记录的电子警报以完成急性肾损伤受试者的筛选^[30]。电子健康记录也为回顾性临床研究提供了数据来源。电子健康记录汇集了海量临床数据,可分析疾病风险及流行病趋势,评价药物的有效性及安全性。与纸质病历相比,电子健康记录也便于临床研究人员整合不同来源的数据。此外,电子患者自报告结局(ePRO)及电子病例报告表(eCRF)等工具也简化了临床试验的受试者参与流程,提高了受试者依从性,降低了受试者失访率。既往研究证实ePRO作为一种新的随访模式可有效、及时、持续地收集受试者数据,相比传统随访方法,采用ePRO方式还可提高受试者生活质量,降低监测时间^[10]。既往研究还将eCRF与传统纸质病例报告表(CRF)进行对比后发现,在不同受试者年龄及CRF项目数量情况下,eCRF的效率、数据质量及数据完整性均优于传统纸质CRF^[31]。

1.4 基于区块链的临床研究数据管理系统促进了研究稳健性 区块链是一种去中心化、公开透明、点对点、不可变的分布式账本,分为公有链(如比特币等)、联盟链(如超级账本等)及私有链^[8, 13, 32]。考虑到临床信息的保密性,临床研究的区块链应用以联盟链为主^[13]。临床研究的数据管理存在保护患者隐私、保障数据安全、提高数据可信度等多种问题。基于区块链的临床试验数据管理系统每次调用数据均需使用密钥验证,每个用户均有由公钥、私钥组成的唯一密钥,区块链可通过验证公钥、私钥是否匹配以避免信息外泄,保护患者隐私^[33]。区

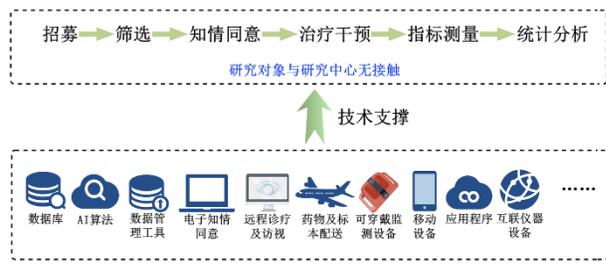
块链还具有时间戳、智能合约、防篡改性的特点可保留所有数据痕迹,并限制数据造假等行为,保障数据的完整性及真实性^[13, 33-34]。ZHUANG等^[8]以区块链为基础构建出一种临床试验管理系统,该系统可高效处理数据、实现患者匹配,并具有透明度、可追溯性及稳定性,可用于临床试验的所有阶段。HIRANO等^[35]通过乳腺癌临床试验对其基于区块链构建的临床试验数据管理系统进行了测试,结果显示基于区块链构建的临床试验数据管理系统具有稳健性,可减轻监管机构负担,增强数据信任。

1.5 基于多种数字化技术的VCT设计实现了临床试验远程化 VCT是一种相对较新的临床试验方法,充分利用监测设备、应用程序及网络平台等,使受试者参与的每个临床研究阶段均可采用远程方式完成^[12]。2011年,辉瑞公司启动了第1项VCT,通过远程监控完成托特罗定改善膀胱过度活动症的有效性RCT研究,以确定VCT研究方式的可行性^[12]。该研究虽于2012年中止,但仍证明VCT研究方案可用以验证药物的有效性及安全性^[6, 36]。2014—2015年,赛诺菲公司成功完成了远程糖尿病管理的IV期临床试验,该VCT研究未予任何干预措施,研究结果表明VCT提高了18%的患者依从性、56%的招募速度及至少30%的整体完成速度^[6, 12]。HUYNH^[37]采用VCT方式远程进行了RCT研究,证实了卡格列净可显著改善心衰患者症状,该研究方式降低了研究成本、提高了研究效率并简化了受试者参与临床试验的过程。VCT与传统临床试验的最大区别在于去中心化,VCT并非一种全新的临床试验模式,而是一种对原有临床试验方法的修改^[12, 38]。移动设备、可穿戴监测设备、ePRO及eCRF等一系列数字化新技术的出现使得VCT的去中心化及“个体分散”成为可能(图1)。2019年,COVID-19疫情的到来给传统临床试验的开展带来了新的阻碍,虚拟化、远程化、去中心化的临床试验方式体现出了独特的优势。Dorsey提出未来临床试验可将传统临床试验与VCT相结合,采用混合中心的方式进行,未来将会出现更多传统化及去中心化相结合的临床试验模式^[36]。

2 数字化技术在中医药临床研究领域的发展趋势

2.1 采用AI算法优化中医药临床研究方法学设计

随着各类技术的发展,AI算法也逐渐被引入中医药领域研究。既往研究采用AI算法(如知识图谱等)对中医古籍、现代文献等进行了大量数据挖掘及分析工作,发掘出大量中医药相关知识可用以指



注: AI. 人工智能; 采用 FigDraw 制作

图1 基于数字化技术的VCT设计

Fig. 1 VCT design based on digital technologies

导进一步临床研究^[39-44]。AI算法还用于发现有效药物或优化临床试验给药方案^[45]。李谨彤^[46]采用机器学习算法构建中药抗大肠埃希菌活性和抗金黄色葡萄球菌活性的预测模型,并利用该模型对未有抗菌活性报道的中药进行预测,以期快速、精准地发现抗菌中药,并通过实验对预测结果进行验证,预测结果准确率超过60%。AI算法被用于中医诊断中,可促进临床研究中的中医诊断客观化。如基于DL、贝叶斯网络、卷积神经网络等算法构建的诊断模型,可用以区分不同的舌象^[47-49]。同时,基于AI算法等技术构建的中医诊疗及传承辅助系统的开发也已取得相应成果^[50]。目前,中医四诊的客观化研究已取得阶段性成果^[51],可尝试引入临床试验用以加速中医药临床研究客观化进程。此外,AI算法还被用于中医药临床试验的结局指标分析。一项针灸联合认知行为疗法改善失眠的RCT中,采用DL算法分析睡眠分期,对混合卷积神经网络及循环神经网络进行训练^[52]。

不难发现,目前中医药临床研究的AI算法使用种类虽多,但主要用于优化拟研究的临床方案及结局指标评价,对于其他临床研究的方法学设计部分,如患者招募及匹配、数据收集管理等,则极少使用。目前,中医药研究领域已积累大量临床试验数据并完善电子健康记录^[53],AI算法可通过挖掘上述数据源,将更合适的患者匹配至相应临床研究,优化患者招募。AI/ML算法及其预测模型在受试者选择及分层、数据管理的应用已相对成熟^[9],今后的中医药临床研究可在随机化前亦可对受试者进行评估及预测,如提前预测受试者的严重不良事件风险,将受试者分层至不同组别,或依据严重程度排除,从而优化受试者的选择及分层;还可用于数据清洗及策展,提高数据集成效率,优化数据管理。需要注意的是来源数据质量决定了AI结果质量,然而中医药数据质量往往参差不齐,因此需注意AI结

果的具体解释及使用,此外,提高中医药临床试验与电子健康记录质量也可促进中医药临床研究领域中AI算法的进一步推广与应用。

2.2 促进可穿戴监测设备在中医药临床研究中的推广 可穿戴设备可使研究者获取患者居家的真实世界数据,提高数据的可信度。考虑到可穿戴监测设备的独特优势,中医药领域也开始引入可穿戴设备进行相关监测,具有中医药特色的可穿戴监测设备研发也已取得一定成果,如已出现可穿戴脉诊仪^[54]及可穿戴舌象采集系统^[55]等。然而可穿戴脉诊仪及可穿戴舌象采集系统等均未直接用于实际临床研究的诊疗信息采集阶段,该现象出现的原因可能在于无创的个体化精准检测技术有待进一步研究,目前研发设备的灵敏度和特异度均较差^[56]。在今后的研究中,应先提高中医药可穿戴监测设备的准确性;再尽快将其用于实际临床研究以验证其实用性及可靠性。

既往研究还指出中医药临床试验质量低的原因在于其结局指标主观性强,亟需引入新技术解决结局指标标准化困难的问题^[57]。姚俊杰等^[58]采用可穿戴式惯性传感器对中医疗法改善气滞血瘀型腰椎间盘突出症的步态进行分析,可穿戴式惯性传感器可收集步态相关参数,包括时空参数、关节活动度及关节活动度对称指数,使步态评价更为客观化。俞益康^[59]采用可穿戴设备监测不同体质患者的夜间睡眠情况,评价中药复方改善不同体质患者睡眠质量的有效性,及夜间睡眠数据与疼痛评分的一致性。可穿戴技术为中医药临床研究结局评价主观性强的难题提供了一个解决思路,然而,目前可穿戴监测设备在中医药临床研究中的应用尚存在使用率低、接受度不高等问题,因此促进可穿戴监测设备在中医药临床研究中的推广有利于推动中医药临床研究结局指标的客观化检测进程。

此外,健康医疗可穿戴设备往往与云端平台相连,医疗机构、用户及第三方机构往往均可获取使用者信息,存在较大的个人健康数据隐私泄露风险,且目前缺乏专门的法律保护^[60]。因此,在今后的中医药可穿戴监测设备研发及使用过程中均应遵循伦理规则,尊重和保护使用者的隐私权。

2.3 加强数据管理工具在中医药临床研究中的应用 随着国内电子健康记录的推广普及,采用电子健康记录的中医药研究日益增多。张东鑫等^[61]基于医院信息系统对高血压患者的中医证型分布规律进行分析,可用以指导高血压临床试验的证候诊

断及干预措施制定。电子健康记录还作为数据来源应用于中医药回顾性临床研究。陈姣伊^[62]通过电子健康记录进行了中医药改善慢性肾脏病3~4期患者肾功能的回顾性队列研究,为中医药个体化辨证改善慢性肾脏病3~4期患者肾功能的有效性提供了循证依据。然而,在中医药临床研究中,电子健康记录主要用于回顾性队列研究及病例对照研究,在其他临床研究类型(如历史性对照试验)等则极少使用。历史性对照试验在罕见病及采用安慰剂不符合伦理的疾病研究中具有独特的优势^[63],该临床研究方法也适用于中医药研究,但中医药电子健康记录的完整性及可靠性欠佳,故今后在提高中医药电子健康记录质量的同时可考虑采用电子健康记录进行中医药历史性对照试验研究。

检索国内外数据库后发现暂无采用ePRO的中医药临床研究已发表文献。ePRO可有效降低临床研究的随访监测时间、提高受试者依从性及生活质量。ePRO可实现受试者个体化评价与随访,然而目前中医药临床研究仍使用传统方式进行随访,故中医药临床研究亟需构建具有中医药特色的ePRO,并尝试将其用于实际临床研究,以期能提高受试者依从性,改善受试者生存状态。既往中医药观察性临床研究^[64]及干预性临床研究^[65]均有采用eCRF进行数据管理,但已发表文献中采用eCRF的研究数量较少,大部分研究仍使用传统纸质CRF,尤其是小样本、低质量的临床研究。今后的中医药临床研究尽量多采用eCRF以提高数据质量并加快研究效率。

2.4 验证区块链数据管理平台的可用性及稳健性

区块链已被引入中医药研究领域。肖丽等^[66]构建了基于区块链的中医云健康系统,利用区块链技术的时间戳及防篡改特点保障了数据库的透明化及可信度,利用区块链技术去中心化特点实现了医生-患者的互联互通,解决了信任问题。面向中医药临床研究的区块链数据管理平台也已构建成功。张泽丹等^[67]通过区块链等技术构建了中医消化领域临床科研一体化数据共享平台,可用以开展多中心临床试验,增强多中心研究机构间的数据互用性及利用度,提高数据质量,规范科研流程。虽然目前已有面向中医药临床研究的区块链数据管理平台,但该类平台的可用性及稳健性尚未经过真实临床研究的验证,因此在今后的中医药临床研究中亟需通过真实临床研究验证区块链数据管理平台的可用性及稳健性,促进区块链在中医药临床研究数

据管理中的应用发展。

2.5 实现VCT在中医药临床研究中的合理应用

VCT可简化临床试验流程,加速临床试验效率,降低临床试验成本。虽然目前尚无中医药VCT报道,但中医药临床研究领域已开始使用移动设备、可穿戴诊断及监测设备及eCRF等技术,为中医药的首个VCT设计奠定了基础。中医药VCT研究可加速中医药临床研究进程,促进中医药的国际推广。然而,值得注意的是并非所有研究均可采用VCT模式进行临床研究。远程医疗可作为一种公认治疗途径的疾病领域可采用完全VCT研究设计^[36]。如中医药领域中的针灸治疗尚无法完全通过远程设备完成,故该类治疗措施的有效性 & 安全性研究尚无法通过VCT设计进行。相较于针灸等需现场操作的干预措施,已通过安全性验证的中药更适合采用VCT设计进行临床研究。

3 数字化技术在中医药临床研究领域的应用思考

不难发现,数字化技术可加速中医药临床研究效率、降低研究成本、促进研究客观化进程、增强数据的真实性及稳定性,提高中医药临床研究对数字化技术的接受程度及合理应用、实现多种数字化技术交叉融合使用是中医药临床研究未来发展的必然趋势。今后的中医药临床研究可进一步深化AI算法、数据管理工具、可穿戴监测设备、区块链及VCT在中医药临床研究中的应用,促进AI算法从优化临床设计到优化方法学设计的研究应用,提高数据管理工具在中医药临床研究中的利用率,利用可穿戴监测设备增强临床研究指标检测的客观性及真实性,实现VCT设计在中医药临床研究领域中零的突破,验证区块链数据管理平台的可用性及稳健性以实现进一步推广应用。

数字化时代的到来改变了我们的生活方式及质量,各行各业的发展也均迎来了数字化转型。在现有时代背景下,重视数字化技术、实现数字化变革也是中医药临床研究未来发展的必然趋势。首先,以VCT为代表的临床研究数字化设计方法,通过AI、远程诊疗、数据管理工具、可穿戴或便携监测设备等一系列数字化技术实现了研究对象与研究中心的零接触,使研究对象实现了居家诊疗及指标监测。该方法应用于中医药临床研究不仅可使研究者获得了更为真实、准确的研究数据,提高中医药循证证据质量,还可减轻研究对象的往来负担及心理压力,提高研究对象的生活质量及临床疗效,真正实现“以患者为中心”的科研思想,传承中医药

“人命至重,有贵千金”的医德观念,体现中医药从业人员对患者的人文关怀。其次,远程诊疗、可穿戴或便携监测设备等数字化技术若在中医药临床研究中得到有效应用及论证,还可促进其在真实医疗环境中的普及,减轻行动不便患者往来检查的负担,促使地处偏僻的患者能同样接受到高水平医院诊疗。此外,中医药医疗人员的日常工作涵盖医学科研及临床诊疗,既是临床医生亦是科研人员。真实临床应用远程诊疗及监测设备后,可实现临床数据的真实采集、长时保存,促进中医药临床的标准化及科学化,该真实世界数据亦可用于科学研究中,实现医疗工作与科研工作的真正交融,在提高中医药研究质量的同时,减轻中医药医疗人员的临床及科研压力,节约工作时间及研究经费,提高工作效率。

综上所述,数字化技术可实现“以人为本”的医学伦理观念,提高中医药科研及临床质量,降低中医药医疗人员的研究及临床工作时间及经费成本。在数字化时代背景下,顺应数字化时代发展趋势,重视数字化技术带来的中医药临床研究革新,可推进中医药循证研究和真实临床的高速发展,促进中医药的国际推广。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 陈可冀,钱振淮,张问渠,等. 精制冠心病片对冠心病心绞痛双盲望法治疗112例疗效分析[J]. 医学研究通讯,1982(11):24-25.

[2] 李幼平. 实用循证医学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018.

[3] CHENG C W, WU T X, SHANG H C, et al. CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: Recommendations, explanation, and elaboration [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167 (2) : 112-121.

[4] MACPHERSON H, ALTMAN D G, HAMMERSCHLAG R, et al. Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): Extending the CONSORT statement[J]. *J Evid Based Med*, 2010, 3(3):140-155.

[5] DAI L, CHENG C W, TIAN R, et al. Standard protocol items for clinical trials with traditional Chinese medicine 2018: Recommendations, explanation and elaboration (SPIRIT-TCM Extension 2018)[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(1):71-79.

[6] 陈君超,张琦,李高扬. 临床试验模式的数字化转型

探讨[J]. *中国食品药品监管*, 2020(11):71-76.

[7] ALEMAYEHU D, HEMMINGS R, NATARAJAN K, et al. Perspectives on virtual (remote) clinical trials as the "New Normal" to accelerate drug development[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 111(2):373-381.

[8] ZHUANG Y, ZHANG L, GAO X, et al. Re-engineering a clinical trial management system using blockchain technology: System design, development, and case studies[J]. *J Med Internet Res*, 2022, 24(6):e36774.

[9] U. S. Food and Drug Administration. Using artificial intelligence & machine learning in the development of drug & biological products [EB/OL]. (2023-05-10) [2023-10-22]. <https://www.fda.gov/media/167973/download>.

[10] ZHANG L, ZHANG X, SHEN L, et al. Efficiency of electronic health record assessment of patient-reported outcomes after cancer immunotherapy: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5 (3) : e224427.

[11] GLADSTONE D J, WACHTER R, SCHMALSTIEG-BAHR K, et al. Screening for atrial fibrillation in the older population: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(5):558-567.

[12] ALI Z, ZIBERT J R, THOMSEN S F. Virtual clinical trials: Perspectives in dermatology [J]. *Dermatology*, 2020, 236(4):375-382.

[13] 云东源,陈文贲. 区块链在药物临床试验中的应用 [J]. *眼科学报*, 2021, 36(1):46-49.

[14] ITCHHAPORIA D. Artificial intelligence in cardiology [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, 32(1) : 34-41.

[15] CRUZ RIVERA S, LIU X, CHAN A W, et al. Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: The SPIRIT-AI extension [J]. *Nat Med*, 2020, 26(9):1351-1363.

[16] HARRER S, SHAH P, ANTONY B, et al. Artificial intelligence for clinical trial design [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(8):577-591.

[17] TISSOT H C, SHAH A D, BREALEY D, et al. Natural language processing for mimicking clinical trial recruitment in critical care: A semi-automated simulation based on the LeoPARDS trial [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2020, 24(10):2950-2959.

[18] HOSNY A, BITTERMAN D S, GUTHIER C V, et al. Clinical validation of deep learning algorithms for radiotherapy targeting of non-small-cell lung cancer: An observational study [J]. *Lancet Digit Health*, 2022,

- 4(9):e657-e666.
- [19] FOSTER K I, SHAW K, JIN J, et al. Clinical implications of tumor-based next-generation sequencing in high-grade epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2023, 129(11):1672-1680.
- [20] 许天颖. 数据智能化规训:可穿戴设备的隐私风险与保护[J]. *江西社会科学*, 2022, 42(12):162-170.
- [21] 满洪杰, 郭露露. 可穿戴设备中的个人健康信息保护——以同意为核心的研究[J]. *法学论坛*, 2023, 38(2):121-131.
- [22] 寿文卉, 王义, 王博, 等. 可穿戴及便携式设备在健康医疗领域的应用分析[J]. *互联网天地*, 2015(8):26-32.
- [23] LU L, ZHANG J, XIE Y, et al. Wearable health devices in health care: Narrative systematic review [J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2020, 8(11):e18907.
- [24] KIM J W, RYU B, CHO S, et al. Impact of personal health records and wearables on health outcomes and patient response: Three-arm randomized controlled trial[J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2019, 7(1):e12070.
- [25] 任庭苇. 基于可穿戴设备的移动医疗慢病管理系统对社区中老年高血压与糖尿病患者的管理效果评估[D]. 重庆:重庆医科大学, 2019.
- [26] ZAHRT O H, EVANS K, MURNANE E, et al. Effects of wearable fitness trackers and activity adequacy mindsets on affect, behavior, and health: Longitudinal randomized controlled trial [J]. *J Med Internet Res*, 2023, 25:e40529.
- [27] KRUSE C S, KRISTOF C, JONES B, et al. Barriers to electronic health record adoption: A systematic literature review[J]. *J Med Syst*, 2016, 40(12):252.
- [28] GRINSPAN Z M, BANERJEE S, KAUSHAL R, et al. Physician specialty and variations in adoption of electronic health records[J]. *Appl Clin Inform*, 2013, 4(2):225-240.
- [29] 齐虹. 国外电子健康记录信息语义整合研究述评与展望[J]. *情报科学*, 2021, 39(6):177-184.
- [30] WILSON F P, MARTIN M, YAMAMOTO Y, et al. Electronic health record alerts for acute kidney injury: Multicenter, randomized clinical trial[J]. *BMJ*, 2021, 372:m4786.
- [31] FLEISCHMANN R, DECKER A M, KRAFT A, et al. Mobile electronic versus paper case report forms in clinical trials: A randomized controlled trial[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2017, 17(1):153.
- [32] PATEL V, SHAH M. Artificial intelligence and machine learning in drug discovery and development [J]. *Intell Med*, 2022, 2(3):134-140.
- [33] 鹿达, 陈福兴, 苏文山. 基于区块链的临床试验研究[J]. *医学信息学杂志*, 2020, 41(3):6-9.
- [34] MARBOUH D, ABBASI T, MAASMI F, et al. Blockchain for covid-19: Review, opportunities, and a trusted tracking system[J]. *Arab J Sci Eng*, 2020, 45(12):9895-9911.
- [35] HIRANO T, MOTOHASHI T, OKUMURA K, et al. Data validation and verification using blockchain in a clinical trial for breast cancer: Regulatory sandbox [J]. *J Med Internet Res*, 2020, 22(6):e18938.
- [36] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, Board on Health Sciences Policy, et al. Virtual clinical trials: Challenges and opportunities: Proceedings of a workshop [M]. Washington: National Academies Press, 2019.
- [37] HUYNH K. An all-virtual clinical trial to assess a heart failure drug [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(5):284-285.
- [38] PERSKY S. A virtual home for the virtual clinical trial [J]. *J Med Internet Res*, 2020, 22(1):e15582.
- [39] 陈奕畅, 刘超, 刘娟娟, 等. 21世纪全球视域下的柴胡热点前沿知识图谱构建及可视化分析[J]. *中草药*, 2023, 54(20):6763-6776.
- [40] 赵金月, 韩宇博, 隋艳波, 等. 基于知识图谱的中医药治疗代谢综合征研究现状的可视化分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(18):3298-3306.
- [41] 闫雨蒙, 徐霄龙, 李博, 等. 2000—2022年中医药治疗脓毒症研究文献的知识图谱可视化分析[J]. *中医杂志*, 2023, 64(16):1700-1706.
- [42] 刘红喜, 路梦颖, 梁晓, 等. 基于历代本草文献探讨头痛辨治思路[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22):155-162.
- [43] 东红阳, 彭孟凡, 安一珂, 等. 基于数据挖掘的近十年中医治疗食管癌用药宏观规律[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(20):160-168.
- [44] 秘红英, 李彩云, 李红蓉, 等. 中医医案的分析方法[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(13):226-230.
- [45] 李洪峥, 王阶, 郭雨晨, 等. 基于改良 transformer 算法的冠心病证候要素诊断处方模型分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(1):148-154.
- [46] 李谨彤. 基于文献挖掘和机器学习的中药抗菌活性分布规律及预测评价研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2022.
- [47] PANG B, ZHANG D, LI N, et al. Computerized tongue diagnosis based on Bayesian networks [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2004, 51(10):1803-1810.
- [48] YUAN L, YANG L, ZHANG S, et al. Development

- of a tongue image-based machine learning tool for the diagnosis of gastric cancer: A prospective multicentre clinical cohort study[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 57: 101834.
- [49] WANG X, LIU J, WU C, et al. Artificial intelligence in tongue diagnosis: Using deep convolutional neural network for recognizing unhealthy tongue with tooth-mark [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 973-980.
- [50] 卢朋,李健,唐仕欢,等. 中医传承辅助系统软件开发与应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(9): 1-4.
- [51] 李红岩,李灿,郎许锋,等. 中医四诊智能化现状及关键技术探讨[J]. *中医杂志*, 2022, 63(12): 1101-1108.
- [52] PEI W, HE T, YANG P, et al. Acupuncture combined with cognitive-behavioural therapy for insomnia (CBT-I) in patients with insomnia: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(12): e063442.
- [53] 徐敏. 数字化时代中医院档案管理发展的新突破[J]. *兰台内外*, 2022(4): 19-21.
- [54] 周小芳,李雪,李福凤. 可穿戴技术在中医药领域的应用研究[J]. *中国中医药科技*, 2018, 25(1): 148-149.
- [55] 孙飞. 基于移动终端的脉象采集分析系统的研究[D]. 天津:天津大学, 2017.
- [56] 张嘉琰,温良恭,张立平,等. 近5年可穿戴技术在中医方面的应用[J]. *世界中医药*, 2022, 17(16): 2358-2365.
- [57] 宋彩梅,吕佳康,薛斐然,等. 移动信息技术在中药临床研究中的应用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3862-3864.
- [58] 姚俊杰,商强强,王宇峰,等. 基于可穿戴式惯性传感器对中医综合疗法治疗气滞血瘀型腰椎间盘突出症的疗效评价研究[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(27): 3450-3455.
- [59] 俞益康. 可穿戴设备与 vas 评分对骨伤科疼痛患者的睡眠评估及一致性研究[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2022.
- [60] 渠淑洁,高翔. 健康医疗可穿戴设备涉及的伦理问题论析[J]. *中国医学伦理学*, 2021, 34(7): 851-855.
- [61] 张东鑫,曹娟,王静,等. 基于某医院医院信息系统高血压病住院患者探讨高血压病中医证型的分布规律[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(3): 47-51.
- [62] 陈姣伊. 中药治疗延缓CKD3-4期患者肾功能进展的回顾性临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [63] HALL K T, VASE L, TOBIAS D K, et al. Historical controls in randomized clinical trials: Opportunities and challenges [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2): 343-351.
- [64] LIU C, CHEN G, LIU D, et al. Observational study of the association between tcm zheng and types of coronary artery stenosis: Protocol of a multicenter case series study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 2564914.
- [65] 王青. Pcos 大型针刺临床随机对照试验透明化与质量管理体系的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2014.
- [66] 肖丽,付亚,雷晓军,等. 基于区块链的中医云健康系统[J]. *成都中医药大学学报*, 2018, 41(3): 108-111.
- [67] 张泽丹,王斌,陈婷,等. 基于区块链的中医消化领域临床科研一体化数据共享平台的研究与设计[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(6): 29-33.

[责任编辑 张丰丰]