**项目名称：**中医药治疗痴呆的临床研究平台建设与转化

**提名者：**中华中医药学会

**提名意见：**

中医药临床疗效需要循证医学证据的支持，但中药新药的临床试验多借用西药的试验经验和方法，往往忽视中医辨证施治和中国语言文化的特点，影响了中药临床试验的质量和结果的可信度。田金洲团队在国家科技重大专项资助下，经多学科协同研究，于2014年初通过课题验收，并应用到国家重大新药创制专项天智颗粒IV临床研究等课题实践中，完成了《中医药治疗痴呆的临床研究平台建设与转化》相关技术成果。

在坚持客观、公正的原则下，于2018年1月5日进行了会议评审。田金洲教授进行了详细的成果汇报，经7名评价委员会专家的论证，最终形成了一致性评价意见。7人7票赞成：该技术成果符合国际规范，又体现中医特色，整体水平达国内领先、国际先进水平。

提名该项目为国家科学技术进步奖二等奖。

**项目简介：**

我国已是痴呆大国，全球每4个痴呆患者就有一个是中国人。中医药治疗痴呆独具特色，但至今未能走向世界。简单套用国外诊断标准不符合我国国情，漏诊率高达73.1%；证候评价主观化，辨证一致性仅52.5%；中药临床试验标准陈旧，研究报告质量低，严重影响中药研发质量。在2项国家重大专项资助下，通过多学科协同研究，创建了一整套包括诊断、辨证、评价、质控等内容的中医药治疗痴呆临床研究的共性关键技术平台，有力推动了我国痴呆的早期诊断、准确辨证和科学评价。

1. 创建痴呆临床诊断的中国标准，结束照搬国外诊断参数的历史。认知测试是痴呆诊断的首选方法。利用多中心在线病例登记系统中的认知、功能、影像和基因等数据，研制《北京版阿尔茨海默病操作性诊断标准》，使临床诊断敏感性提高了15%。其中情景记忆测试为核心指标，诊断值比国外低2.4分，敏感性和特异性分别提高18.1%和11.6%，得到国内指南和国外专家推荐。《中国血管性轻度认知损害诊断标准》和《简短认知测试在痴呆诊断中的应用指南》等诊断技术填补了国内空白。2. 突破痴呆证候评价技术瓶颈，实现证候分型和证候疗效评价的标准化。证候客观化是证候疗效评价的关键。证候分型及其疗效评价的客观量化是需解决的关键问题。基于文献和在线病例登记系统，研制以症状和体征权重为依据的《痴呆证候要素量表》，辨证一致性平均提高30.5%，为痴呆病例的证候分型提供可靠工具。同时研制基于临床医生、照料者和患者综合信息的《痴呆证候变化总体印象量表》，避免单一患者报告结局的偏差，提高与认知结局的关联性，是证候疗效评价上的创新。3. 研制痴呆中药临床研究的个性方案，验证并发现了中药的新效用。中药临床研究与西药最大不同是辨证施治的个性需求。牵头制定《中药新药用于痴呆的临床研究技术指导原则》，更新了15年前的旧标准。主持9个中药临床研究的个性方案设计，7个方案获美国政府临床试验网站注册，推动了对证中药的作用特点发现，如采用与平肝潜阳法对应的肝阳上亢证作为天智颗粒IV临床研究结局指标，提高了传统认知结局，同时缓解了情志症状。4. 搭建痴呆中医药临床研究的信息平台，实现临床研究全程质控。信息化质控平台缺乏是研究结果可信度低的重要原因。开发的《中药新药临床评价研究技术平台》软件，不仅加入成套神经心理学测试、生物标志物、证候要素及证候疗效评估等，还融入63项内部管理制度和103项标准化操作规程，执行统一的数据标准、操作标准、质控标准，实现了过程管理和质量控制从“人控”到“智控”的跨越。

该成果包括国内标准6项，行业指南4项，参与国际标准2项，主持痴呆中药临床试验9项，获国家重大专项立项1项。出版相关专著5部，教材3部。论文45篇（SCI收录21篇），单篇最高影响因子13.294。授权专利6项，软件著作权和作品著作权10项，资质证书5个，软件平台累积登记5396人，应用于17个中药新药和86项再评价项目，推广应用于全国72家临床试验机构。技术转让3项。天智颗粒、银杏叶片、天麻素经项目推动近3年新增利润2.4亿元。

**客观评价：**

（1）中国药理学会抗衰老与痴呆委员会主委李林教授在《中国阿尔茨海默病研究进展》中评价该成果“推动了我国痴呆诊断标准中国化、分期分型中医化、临床评价规范化、临床实践指南化”。

（2）中华中医药学会成果评价会一致认为：《中医药治疗痴呆的临床研究平台建设与转化》针对我国中药临床试验的需求，提出了一整套包括诊断、辨证、评价、质控等内容的中医药治疗痴呆临床研究的共性关键技术平台，解决了本领域的重大需求。技术体系包括了3大类技术参数，结束了长期以来我国中药治疗痴呆临床试验中“诊断参数靠引进、证候疗效作陪衬、研究报告欠完整、数据朔源难完成”的现状，创新性实现了疾病诊断标准中国化，证候分型和证候疗效评价技术标准，开拓了一种新的证候量化方法，建立了大数据支撑平台，完善了多个数据采集、管理和分析统计软件技术平台。

该技术方案提升了痴呆诊断的准确性，实现了证候分型标准化、证候疗效评价客观化，并建立了中药治疗痴呆的标准化试验方案和管理工具，具有科学性、先进性和广泛的市场转化应用价值，显著提高了我国中药治疗痴呆临床试验评价水平，有力地推动了我国痴呆早期诊断和中药新药研究水平。

该项研究面向临床需求，借鉴国际先进方法，以国人临床信息为基础，建立了诊断系统常模，技术体系既符合国际规范，又体现中医特色，整体水平达到国内领先、国际先进水平。

**推广应用情况：**

中医药治疗痴呆的临床研究平台累积登记人数5396例，应用于17个中药新药和86项再评价项目，推广应用于全国70余家临床试验机构。其中已经完成并报道了国家重大新药创制专项“新药天智颗粒治疗轻中度血管性痴呆的IV临床研究”、参乌胶囊治疗前驱期阿尔茨海默病的6个月III期临床试验、复方丹参片治疗血管性痴呆II期临床试验、清宫寿桃丸治疗前驱期阿尔茨海默病的一年临床试验，以及还少胶囊治疗前驱期阿尔茨海默病的有效性6个月临床再评价。

**主要知识产权证明目录：**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **知识产权类别** | **知识产权具体名称** | **国家**  **（地区）** | **授权号** | **授权日期** | **证书编号** | **权利人** | **发明人** | **发明专利有效状态** |
| 论文 | The Chinese version of story recall: a useful screening tool for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in the elderly. BMC PSYCHIATRY | 中国 | - | 2014-5-10 | - | 田金洲 | - | - |
| 论文 | The pattern element scale: a brief tool of traditional medical subtyping for dementia. EVID BASED COMPLEMENT ALTERNAT MED | 中国 | - | 2013-4-21 | - | 田金洲 | - | - |
| 论文 | The efficacy and safety of Fufangdanshen  tablets (Radix Salviae miltiorrhizae formula  tablets) for mild to moderate vascular  dementia: a study protocol for a  randomized controlled trial | 中国 | - | 2016-6-8 | - | 田金洲 | - | - |
| 发明专利 | 一种治疗血管性痴呆的中药及其制备方法 | 中国 | ZL03123692.8 | 2006-2-8 | 第249927号 | 孙耀志 | 孙耀志 | 有效 |
| 发明专利 | 一种天麻素化合物及其制剂 | 中国 | 201510955703.4 | 2017-3-1 | 第2395080号 | 昆药集团股份有限公司 | 周荣光，徐朝能，杨兆祥，赵加强 | 有效 |
| 发明专利 | 一种口服生物利用度高的稳定天麻素晶体及其制备方法、制剂与应用 | 中国 | ZL201410379348.6 | 2016-7-27 | 第2148665号 | 昆药集团股份有限公司 | 董知旭，张伟，丛茜，杨兆祥 | 有效 |
| 计算机软件著作权 | 中药新药临床试验技术平台软件V1.0 | 中国（北京） | 2014SR015590 | 2014-02-11 | 软著登字第0684834号 | 田金洲 | 田金洲 | 有效 |
| 计算机软件著作权 | 三病种（痴呆、中风、糖肾）临床试验试验设计标准检索数据库软件V1.0 | 中国（北京） | 2013SR126648 | 2013-11-15 | 软著登字第0632410号 | 北京中医药大学东直门医院 | 吴圣贤 | 有效 |
| 计算机软件著作权 | 三病种（痴呆、中风、糖肾）中药新药临床试验设计方案标准化软件V1.0 | 中国（北京） | 2013SR154560 | 2013-12-23 | 软著登字第0660322号 | 北京中医药大学东直门医院 | 吴圣贤 | 有效 |
| 计算机软件著作权 | 三病种（痴呆、中风、糖肾）中药新药标准CRF设计软件V1.0 | 中国（北京） | 2013SR126650 | 2013-11-15 | 软著登字第0632412号 | 北京中医药大学东直门医院 | 吴圣贤 | 有效 |

**主要完成人情况：**

1. 田金洲，排名第1，主任医师，教授，长江学者，北京中医药大学东直门医院，项目负责人，负责提出项目概念、方案设计、过程管理和项目总结。
2. 时晶，排名第2，主任医师，中国青年女科学奖获得者，北京中医药大学东直门医院，分课题负责人，协助项目设计和实施管理，主持痴呆诊断标准、证候分型量表和新药天智颗粒IV期临床等研究。
3. 吴圣贤，排名第3，主任医师，北京中医药大学东直门医院，分课题负责人，主持开发了基于计算机软件的临床试验质量管理系统，解决了中药新药临床试验质量控制的技术难题。
4. 胡良平，排名第4，研究员（教授），中国人民解放军军事科学院研究生院，分课题负责人，主持研发了中药新药临床试验设计、数据管理与统计分析软件。
5. 倪敬年，排名第5，副主任医师，北京中医药大学东直门医院，研究骨干，承担研制证候疗效评价标准、临床研究方案设计和研究报告质量，以及痴呆临床研究指导原则等任务。
6. 魏明清，排名第6，副主任医师，北京中医药大学东直门医院，研究骨干，承担研制神经心理学和神经影像学诊断参数等任务。
7. 王桂华，排名第7，副主任中药师，中国中药协会，对中药临床试验关键技术的应用推广做出了突出贡献，包括中药新药临床试验管理规范等。
8. 孙锋，排名第8，高级经济师，仲景宛西制药股份有限公司董事长、总经理，本成果技术体系应用转化的项目负责人，主持新药天智颗粒治疗血管性痴呆和血管性认知损害的临床研究，尤其在课题实施和管理方面做出了突出贡献。
9. 徐浩宇，排名第9，高级经济师，探索了银杏叶提取物治疗痴呆的新方向，参与制订了中药治疗血管性痴呆的试验方案，并进行了方案的验证推广。
10. 孙磊，排名第10，主持了天麻素用于卒中后认知障碍的临床研究的方案验证，制定相关过程管理制度、技术规范和标准操作规程。

**主要完成单位及创新推广贡献：**

1. 北京中医药大学（直门医院），作为本项目主要负责单位，在项目的设计、实施及管理方而做出了主要贡献，对本项目全部科技创新点均做出了创新性贡献。在本项目成果的痴呆诊断中国标准、中医证候量化标准做出了原始创新，在中医药治疗痴呆的临床研究设计、质量控制和项目管理平台研究方面做出集成创新。
2. 中国人民解放军军事科学院研究生院，在中医药临床研究的设计方法和统计分析方法方面做出了贡南，开发了涵盖数据管理、试验设计与统计分析的一系列软件，建立了详细临床研究数据管理与统计分析的标准操作规程，使中药新药临床研究的数据管理及统计分析达到国内领先水平。
3. 仲景宛西制药股份有限公司，推广实施了在广泛使用条件下中药新药天智颗粒按照中药治疗痴呆的临床试验评价体系，治疗血管性认知损害非痴呆、血管性痴呆的临床疗效和安全性，验证了方案和平台技术的科学性和先进性，为中医药治疗痴呆的方案评价做出贡献。
4. 扬子江药业集团有限公司，进行了方案推广应用，验证了中医药治疗治疗痴呆的临床研究平台及相关适用技术，对研究方案和管理方案的建立做出贡献。
5. 昆药集团股份有限公司，完成单位为天麻素（注射剂和口服剂型）的中国原研企业，针对中国疾病谱变化，以满足临床的需求为导向，进行了以血管性痴呆为适应症的天麻素产品二次开发，为天麻素二次开发确定了防治血管性痴呆为新的临床定位和临床应用方向，为方案验证和修定做出了贡献。

**完成人合作关系说明：**

本成果依托于项目国家科技重大专项中药新药临床评价研究技术平台（2011ZX09302-006），项目执行时间为2011年-2013年。项目针对长期困扰中药新药临床试验质量的几个主要科学问题，开展多学科、多中心、多目标的协同研究，取得了一系列的成果，形成了中医药治疗痴呆的临床研究平台建设与转化。通过签订合作协议、共同发表文章或专著、产业应用推广，以及共同申请奖项等形式，共同完成了本成果。成果形式包括了专著、论文、共同获奖，以学术促产业的形式，取得了良好的社会和经济效益。田金洲、时晶设计了研究技术平台的总体方案，是项目总设计师和和管理者，领导了痴呆中国标准、中医证候量化标准研究、个性化中医方案及平台建设；倪敬年、魏明清是主要项目执行人，参与建立了神经心理学诊断参数、证候量表及证候变化总体印象量表；吴圣贤、胡良平完成了中医药治疗痴呆的研究统计设计、分析方法，并开发了数字化管理平台和相关软件；王桂华、孙锋、徐浩宇、孙磊为试验方案和平台技术转化应用的主要设计者和完成人。上述人员共同享有该技术成果。