

前言

神经系统疾病是人类疾病谱中最难攻克的领域之一。阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、急性缺血性卒中……这些疾病，既是无数患者与家庭的沉重记忆，也是临床研究者长达数十年投入的战场。在阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化等神经退行性疾病领域，进入Ⅲ期临床试验的候选药物失败率长期居于各疾病领域前列，面对仍有大量患者在有限的治疗选择中苦苦等待，我们不得不追问：问题究竟出在哪里？原因是多元的，而且彼此缠绕：靶点验证不充分、疾病机制尚未阐明、患者异质性难以驾驭——这些问题与临床试验方法论的缺陷相互叠加，共同构成了这一领域高失败率的深层根源。其中，方法论层面的问题尤为值得关注，因为它直接关乎一项试验能否给出可靠的答案——而这恰恰是撰写本书的出发点。

本书的写作，缘于一个再熟悉不过的场景。在学术会议的走廊里，在科室的文献讨论会上，年轻的医生时常坦然承认：读英文文献时，读完“引言（Introduction）”我们就直接跳过“方法（Methods）”和“结果（Results）”，直奔“结论（Conclusions）”。这并非个例，而是相当普遍的阅读习惯。然而，一篇论文的结论是否可信，恰恰取决于被跳过的那两部分：研究是怎么设计的，数据是怎么分析的，结论的边界在哪里。跳过方法和结果，便是跳过了评价证据的能力本身。

当前，临床研究在我国正以前所未有的速度推进，越来越多的神经科医生怀有开展高质量研究的热情，越来越多的医疗机构具备了参与多中心试验的条件。然而，热情与条件之间，始终横亘着一道方法论的门槛。希望这本书能帮助临床医生真正读懂那两部分，尤其是“方法”这一部分；也希望方法学者通过这本书能更深入地理解神经系统疾病临床研究的临床语境与现实约束——知道为什么这种疾病选这样的设计，为什么某种设计不得不做出妥协。

神经科医生对疾病的深刻理解、对患者的直接观察、对临床问题的敏锐判断是任何统计模型都无法替代的；而统计学者和流行病学学者对偏倚的识别、对不确定性的量化、对因果推断的把握，同样是临床医生直觉无法单独完成的。一项真正高质量的神经系统疾病临床试验必然是这两种知识体系深度交融的产物。希望本书在两个群体之

间架起一座真正意义上的方法论桥梁：让临床医生理解统计决策背后的科学逻辑，让方法学者感受到神经系统疾病临床研究的临床语境与现实约束。

正是秉持这一信念，本书遵循一个核心原则：方法论必须落地。我们不满足于对设计框架和统计分析的抽象阐述，而是从真实的神经系统疾病临床试验出发，以案例为经、方法为纬，将二者紧密编织。**CHANCE-2**研究以 *CYP2C19* 基因分型作为入组筛选标准，将精准医学理念引入卒中二级预防的试验设计，为基因型驱动的富集入组策略提供了范本；**RAISE**研究以预设门控策略实现非劣效到优效的序贯检验，并以风险比而非率差作为主要效应指标，为溶栓药物非劣效试验的设计范式提供了可供借鉴的方法论模板；**ESETT**以两阶段贝叶斯反应适应性随机化设计，结合仿真模拟确定样本量与双层预设停止规则，在入组约一半计划样本量时便高效得出三种二线抗癫痫药物疗效相当的结论，为急症神经病学领域的多药比较研究提供了方法论范本；**HEALEY ALS**平台试验则呈现了多臂平台设计如何在罕见神经退行性疾病领域加速药物筛选的步伐。这些案例都不是虚构示例，而是真实发表、影响临床实践的里程碑研究。通过对它们的系统拆解，我们希望读者能够看到方法论选择背后的临床逻辑，以及面对具体的临床问题时，如何做出有据可依的设计决策。

全书共十五章。第一章以历史视角梳理神经系统疾病临床试验的发展脉络，为全书奠定背景。第二章聚焦于临床试验研究设计的通用框架。第三章介绍效应估计的概念及其统计模型，构成方法论基础。第四至七章围绕优效性、非劣效、等效性和析因设计四类经典框架展开，每类框架均配有神经系统疾病领域的典型案例。从第八章起，进入复杂设计与新兴方法的领域：多臂临床试验、基于注册/登记的随机对照试验、N-of-1 试验、平台试验、适应性设计临床试验、整群随机对照试验、医疗器械临床试验，直至第十五章的虚拟临床试验。这一编排顺序是有意使试验方法从经典走向前沿，既尊重方法论的历史脉络，也回应当代神经系统疾病临床研究的现实需求。

本书的目标读者是神经系统疾病临床试验的主要研究者、统计分析人员，以及临床研究方法学的学习者与实践者。我们在写作中力求兼顾不同背景：具有临床背景的读者可以从案例入手，逐步深入方法论；具有统计学与流行病学背景的读者可以从方法章节出发，通过案例理解神经系统疾病临床研究的特殊语境。每章末均附方法学小结与实践建议，为读者提供可直接参考的操作要点。我们尤其希望，本书能够成为临床医生与统计学者坐在同一张桌前共同翻阅的参考读物——让讨论从一开始便建立在共同的方法论语言之上。

本书的每一位作者都深耕于神经系统疾病临床研究的一线，他们将自己的实践经

验与方法论思考融入各章写作，使本书既有学术深度，又不失临床温度。编写过程中作者参阅了大量国内外文献，尤其是国际人用药品注册技术协调会指导原则、美国食品药品监督管理局与欧洲药品管理局相关指南，以及近年来神经领域的标志性临床试验，力求做到有理有据、有论有例。

方法论在持续演进。人工智能辅助试验设计、虚拟临床试验与真实世界证据的融合等新范式方兴未艾，书中所呈现的内容，或许在不远的将来便需要迭代更新。这恰恰说明，方法论的学习没有终点，而每一次更新，都应当由临床医生与统计人员两个群体携手完成。

本书是一个起点，如果它能帮助一位神经科医生在下一项临床试验的研究方案设计阶段便主动邀请统计学者参与；如果它能帮助一位统计学者在做试验方案的统计学设计时，首先追问这项研究究竟想回答怎样的临床问题——我们便深感欣慰。

书中疏漏与不足之处，恳请同道批评指正。

王拥军 谷鸿秋

2026年4月

目 录

第一章 神经系统疾病临床试验概论	1
第一节 神经系统疾病临床试验的发展历史与里程碑	1
第二节 神经系统疾病临床试验的现状	5
第三节 神经系统疾病常用临床试验设计	9
第二章 临床试验研究设计 P²ICOS³ 框架	17
第一节 临床试验的研究质量	17
第二节 临床试验研究设计框架	19
第三节 P ² ICOS ³ 框架的研究设计概览	20
第三章 临床试验的效应估计及统计模型	35
第一节 效应估计的基本概念	35
第二节 统计分析的原则	40
第三节 效应估计的常用统计模型	42
第四节 敏感性分析	49
第四章 优效性临床试验	54
第一节 优效性临床试验简介	54
第二节 CHANCE-2 研究设计	55
第三节 CHANCE-2 研究主要结果	60
第四节 CHANCE-2 研究方法学解读	63
第五节 方法学小结与实践建议	66
第五章 非劣效临床试验	70
第一节 非劣效临床试验简介	70
第二节 RAISE 研究设计	71
第三节 RAISE 研究主要结果	74
第四节 RAISE 研究方法学解读	77
第五节 方法学小结与实践建议	84
第六章 等效性临床试验	89
第一节 等效性临床试验简介	89
第二节 GAS 研究设计	92

第三节	GAS 研究主要结果	94
第四节	GAS 研究方法学解读	95
第五节	方法学小结与实践建议	102
第七章	析因设计临床试验	107
第一节	析因设计临床试验简介	107
第二节	INSPIRES 研究设计	108
第三节	INSPIRES 研究抗血小板治疗臂主要研究结果	113
第四节	INSPIRES 研究他汀类药物治疗臂主要研究结果	117
第五节	INSPIRES 研究方法学解读	119
第六节	方法学小结与实践建议	127
第八章	多臂临床试验	132
第一节	多臂临床试验简介	132
第二节	DELIVER 研究设计	133
第三节	DELIVER 研究主要结果	136
第四节	DELIVER 研究方法学解读	139
第五节	方法学小结与实践建议	141
第九章	基于注册/登记的随机对照试验	145
第一节	基于注册/登记的随机对照试验简介	145
第二节	IMPROVE 研究设计	147
第三节	IMPROVE 研究主要结果	150
第四节	IMPROVE 研究方法学解读	153
第五节	方法学小结与实践建议	155
第十章	N-of-1 试验	159
第一节	N-of-1 试验简介	159
第二节	StatinWISE 研究设计	162
第三节	StatinWISE 研究主要结果	165
第四节	StatinWISE 研究方法学解读	167
第五节	方法学小结与实践建议	171
第十一章	平台试验	174
第一节	平台试验简介	174
第二节	HEALEY ALS 平台试验	176
第三节	ACT-GLOBAL 平台试验	180
第四节	HEALEY ALS 治疗方案D 主要研究结果	181
第五节	平台试验方法学解读	182
第六节	方法学小结与实践建议	186

第十二章 适应性设计临床试验	191
第一节 适应性设计临床试验简介	191
第二节 ESETT 研究设计	194
第三节 ESETT 研究主要结果	197
第四节 ESETT 研究方法学解读	200
第五节 方法学小结与实践建议	204
第十三章 整群随机对照试验	209
第一节 整群随机对照试验简介	209
第二节 GOLDEN BRIDGE-II 研究设计	212
第三节 GOLDEN BRIDGE-II 研究主要结果	216
第四节 GOLDEN BRIDGE-II 研究方法学解读	218
第五节 方法学小结与实践建议	223
第十四章 医疗器械临床试验	227
第一节 医疗器械临床试验简介	227
第二节 TIGER 研究设计	230
第三节 TIGER 研究主要结果	233
第四节 TIGER 研究方法学解读	235
第五节 方法学小结与实践建议	239
第十五章 虚拟临床试验	243
第一节 虚拟临床试验简介	243
第二节 INSIST 平台设计	245
第三节 INSIST 平台主要研究结果	252
第四节 虚拟临床试验的挑战及未来方向	253
缩略词表	257

神经系统疾病临床试验概论

第一节 神经系统疾病临床试验的发展历史与里程碑

神经系统疾病是威胁人类健康的重大疾病群，涵盖脑血管病、神经退行性疾病、神经免疫性疾病、神经肌肉疾病、周围神经疾病、神经感染性疾病及遗传性/罕见神经系统疾病等多个领域。自19世纪末以来，针对神经系统疾病的临床试验从无到有、从经验观察走向循证医学，再到今天的精准医学与智能化设计，经历了百余年的深刻演变。本节以时间轴为线索，梳理这一领域的里程碑事件与方法学进展。

一、萌芽期（19世纪末至20世纪中叶）：经验医学与早期尝试

（一）时代背景与核心特征

这一阶段，神经系统疾病的治疗主要依赖临床经验和病例观察，缺乏系统的对照设计。药物筛选以动物实验与小规模临床观察为主，现代药理学和统计学方法尚处萌芽阶段。尽管如此，这一时期出现了若干具有开创意义的药物和理念，为后续临床试验的发展奠定了基础。

（二）里程碑

1. 阿司匹林的神经镇痛应用 1897年，德国化学家Felix Hoffmann在拜耳公司成功合成了乙酰水杨酸。1899年，拜耳公司以“阿司匹林”（aspirin）为商品名推出该药物，最初主要作为镇痛、解热和抗炎药使用，用于治疗头痛、神经痛和风湿性疼痛^[1]。阿司匹林的问世标志着化学合成药物在神经系统疾病中应用的开端，也开启了现代神经镇痛药物的时代。值得一提的是，阿司匹林此后在脑血管病的二级预防中发挥着深远的作用，不过这一价值在半个多世纪后才被循证医学所充分揭示。

2. 氯丙嗪与现代精神药理学的诞生 1951年，法国外科医生Henri Laborit在寻找增强麻醉效果的药物时，发现氯丙嗪（chlorpromazine）具有显著的镇静和抗焦虑作用。1952年，精神科医生Jean Delay和Pierre Deniker首次将氯丙嗪系统应用于精神分裂症患者的治疗，取得了令人瞩目的效果^[2]。氯丙嗪的成功开创了现代精神药理学，并由此激发了大量精神

科药物的研发需求，客观上促进了精神疾病领域标准化疗效评估工具的开发和规范化临床试验的兴起。自此，神经精神领域的药物开发开始逐步走上循证之路。

3. 首个严格随机对照临床试验的诞生 1948年，英国医学研究理事会（Medical Research Council, MRC）开展了链霉素治疗肺结核的临床试验，这是公认的首个严格的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）^[3]。虽然该试验并非针对神经系统疾病，但其所确立的随机分组、设置对照和统计分析原则深刻影响了此后所有治疗领域的临床研究范式，也为神经系统疾病临床试验的规范化发展提供了方法学基础。

二、成长期（20世纪50～80年代）：循证医学与标准化

（一）RCT 成为“金标准”

20世纪中叶以后，药物监管体系日趋完善。1962年，美国通过《Kefauver-Harris 药品修正案》，首次明确要求新药上市前必须证明安全性，还须提供基于充分且良好对照研究的有效性“实质性证据”，此举极大地推动了RCT在各治疗领域的应用^[4]。在神经系统疾病领域，随机、双盲、安慰剂对照的试验设计逐步推广，样本量估算方法日益成熟，多中心试验的雏形也在这一时期出现。

（二）里程碑

1. 左旋多巴与帕金森病 帕金森病的药物治疗史是神经药理学中最具标志性的篇章之一。1957年，瑞典药理学家Arvid Carlsson发现多巴胺在大脑运动功能中的关键作用^[5]。1960年，维也纳药理学家Oleh Hornykiewicz报道了帕金森病患者纹状体多巴胺显著缺乏的病理发现^[6]。在此基础上，美国医学家George Cotzias于1967年在《新英格兰医学杂志》（*The New England Journal of Medicine*）上发表了大剂量口服消旋多巴（DL-DOPA）治疗帕金森病的临床报告，取得了显著疗效^[7]。1969年，Cotzias进一步证实左旋多巴（L-DOPA）是有效成分^[8]。左旋多巴于1970年获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗帕金森病，至今其仍是该病运动症状治疗的金标准。这一历程堪称从基础神经科学发现到临床转化的典范，也是神经领域早期临床试验成功的标志性事件。

2. 卡马西平与抗癫痫药物标准化 卡马西平（carbamazepine）作为药物于1962年前后上市，起初用于三叉神经痛的治疗。此后，通过一系列较为严格的RCT验证，卡马西平于1974年获批成为抗癫痫药物^[9]。卡马西平的获批过程推动了抗癫痫药物开发的系统化研究范式：以RCT验证疗效、以标准化量表评估发作频率和严重程度、以多中心协作扩大样本量。此后，丙戊酸钠、苯妥英钠等抗癫痫药物在比较疗效研究和循证评价中均沿用了这一范式。

3. 阿司匹林在卒中二级预防中的循证地位 1980～1990年，UK-TIA试验、欧洲卒中预防研究（ESPS）等多项RCT及抗血小板试验协作组的荟萃分析，逐步确立了阿司匹林在缺血性卒中和短暂性脑缺血发作（TIA）二级预防中的基础地位^[10]。1997年，中国急性卒中试验（CAST）和国际卒中试验（IST）两项万例级别的大型RCT证实了急性缺血性

卒中发病48小时内启动阿司匹林治疗即可降低早期复发和死亡的发生风险^[11, 12]，进一步夯实了阿司匹林作为卒中二级预防基石药物的循证证据。这些试验不仅证实了抗血小板治疗能显著降低卒中的复发风险，还奠定了脑血管病循证治疗的基石。阿司匹林从一种百年镇痛药成长为脑血管病预防的基础用药，其历程本身就是循证医学在神经领域发展的缩影。

（三）本阶段方法学特征

回顾这一时期，神经系统疾病临床试验方法学实现了几个重要跨越：RCT框架的系统应用使偏倚控制成为可能；样本量估算从经验判断走向统计计算；多中心试验模式的萌芽为后续大规模协作研究奠定了组织基础；标准化的疗效评估工具[如统一帕金森病评定量表（UPDRS）、癫痫发作频率记录等]开始在临床试验中推广使用。

三、突破期（20世纪90年代至21世纪初）：靶向治疗与生物制剂

（一）时代背景

20世纪90年代，分子生物学和基因组学飞速发展，人类对神经系统疾病病理机制的认识日益深入。在此背景下，靶向小分子药物和生物制剂（如干扰素、单克隆抗体）开始进入神经领域的临床试验。与此同时，影像学技术（如MRI、PET）的进步为替代终点的引入提供了技术支撑，时间窗概念在急性神经系统疾病的治疗中得到确立。

（二）里程碑

1. 干扰素 β 与多发性硬化 1993年，首个干扰素 β -1b制剂（Betaseron）获得美国FDA批准用于复发-缓解型多发性硬化的治疗^[13]。这一里程碑事件开启了多发性硬化免疫调节治疗的新时代。值得注意的是，该药的关键性临床试验首次引入了MRI影像学终点（病灶面积/病灶负荷变化及新发或扩大病灶数量）作为疗效评估的辅助指标，推动了替代终点在神经领域临床试验中的应用。此后，多种干扰素制剂和免疫调节药物相继获批，多发性硬化成为神经领域新药开发最活跃的疾病之一。

2. 多奈哌齐与阿尔茨海默病 多奈哌齐（donepezil）作为继他克林（tacrine）之后第二个被美国FDA批准用于阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）的胆碱酯酶抑制剂，于1996年被美国FDA批准用于阿尔茨海默型痴呆的对症治疗^[14]。多奈哌齐的临床试验确立了AD认知评估量表（Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-Cog）作为主要终点的标准化评价体系。这一评价体系延续至今，对后续AD药物的研发产生了深远影响。然而，多奈哌齐仅能暂时改善症状而无法延缓疾病进展的特点，也凸显了AD治疗领域亟须疾病修饰治疗。

3. 重组组织型纤溶酶原激活剂与急性缺血性卒中溶栓治疗 1995年，美国国家神经疾病与卒中研究所（National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS）发表了具有里程碑意义的重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）溶栓试验结果。该试验是一项随机、双盲、安慰剂对照研究，共纳入624例急性缺血性卒中患者。结果表明，在症状发生

3小时内接受rt-PA静脉溶栓治疗的患者,3个月后达到“轻微或无残疾”的可能性至少相对提高30%^[15]。该试验奠定了急性缺血性卒中循证治疗的基石,rt-PA于1996年成为首个获美国FDA批准的卒中急性期治疗药物。此后,ECASS III试验将治疗时间窗扩展至4.5小时^[16]。时间窗概念的确立和溶栓治疗的标准化深刻改变了卒中的急诊救治体系。

(三) 本阶段方法学特征

这一时期,神经系统疾病临床试验在方法学上取得了重要进展。替代终点(如MRI病灶变化、认知量表评分)和复合终点开始被广泛应用,为评价慢性进展性疾病提供了更灵敏的工具。时间窗概念在急性神经系统疾病(如卒中)中得到确立,成为后续试验设计的核心要素。此外,全球多中心协作研究模式日趋成熟,显著提升了试验的外推性和检验效能。

四、转型期(21世纪10年代至今):精准医学与技术革命

(一) 时代背景

进入21世纪第二个十年,基因治疗、细胞治疗、数字疗法等前沿技术快速崛起,深刻改变了神经系统疾病的治疗格局。与此同时,临床试验设计向精准化、智能化、平台化方向转型,生物标志物驱动的富集设计、适应性设计和平台试验等创新方法在神经领域日益获得应用。

(二) 里程碑

1. 基因治疗:卢比纳与佐格斯玛 2017年,卢比纳(luxturna)获得美国FDA批准,用于治疗RPE65基因突变导致的遗传性视网膜病变,成为首个获批的直接作用于特定基因突变的体内基因治疗药物^[17]。2019年,佐格斯玛(zolgensma)获批治疗2岁以下SMN1双等位基因突变所致脊髓性肌萎缩症患儿,成为首个一次性全身给药的基因治疗产品^[18]。这两项突破开启了神经系统单基因病基因治疗的新纪元,也为后续针对亨廷顿病、Batten病、脊髓小脑共济失调等疾病的基因治疗研究奠定了基础。

2. 阿杜卡玛单抗与AD疾病修饰治疗之争 2021年6月,阿杜卡玛单抗(aducanumab)通过美国FDA加速审批途径获批,成为首个靶向 β -淀粉样蛋白(A β)的单克隆抗体治疗AD的药物。然而,该药的获批引发了巨大争议:其两项关键III期临床试验(EMERGE和ENGAGE试验^[19])曾因无效性期中分析而提前终止,美国FDA的批准主要基于A β 斑块清除这一替代终点,而非明确的临床获益^[20]。美国FDA专家顾问委员会以10:0(1票弃权)投票反对批准该药,多名委员随后辞职以示抗议。阿杜卡玛单抗最终因市场表现不佳和医学界质疑而于2024年退市^[21]。不过,EMERGE和ENGAGE试验采用了适应性的剂量递增策略[根据APOE ϵ 4携带状态和淀粉样蛋白相关影像学异常(ARIA)监测调整剂量],是研究智能化的一个体现。

尽管如此,阿杜卡玛单抗的争议推动了AD领域对替代终点和加速审批的深入反思。此后,仑卡奈单抗(lecaneumab)在Clarity AD III期试验中证实了优先靶向可溶性A β 原纤

维能够延缓早期AD患者的认知功能下降（CDR-SB评分恶化幅度减缓27%），并于2023年获得美国FDA传统批准^[22]。该试验采用生物标志物富集设计，要求入组前确认A β 病理，是研究设计精准化的代表。基于TRAILBLAZER-ALZ 2试验^[23]，多奈单抗（donanemab）也于2024年7月获美国FDA批准。这些进展表明，尽管道路曲折，靶向A β 的疾病修饰治疗策略正在逐步走向成熟。

3. 卒中领域的双联抗血小板治疗试验 在卒中二级预防领域，一系列高质量的临床试验确立了轻型卒中和TIA患者早期双联抗血小板治疗的优化方案。2013年，由王拥军领衔的CHANCE试验在《新英格兰医学杂志》发表，证实在症状出现24小时内启动氯吡格雷联合阿司匹林治疗21天，可将90天内卒中复发风险降低32%，且不增加出血风险^[24]。此后，国际多中心POINT试验（2018年）在更广泛的人群中验证了双联抗血小板治疗的获益^[25]；THALES试验（2020年）则探索了替格瑞洛联合阿司匹林的方案^[26]。CHANCE试验是我国神经领域研究在国际上产生重大影响的标志性成果，也体现了中国临床研究从跟随到引领的转变。

2021年，CHANCE-2试验在此基础上进一步引入药物基因组学策略^[27]。该试验针对携带CYP2C19功能缺失等位基因的轻型卒中和TIA患者（该人群对氯吡格雷代谢不良，疗效受限），比较了替格瑞洛联合阿司匹林与氯吡格雷联合阿司匹林的疗效，结果表明基因型指导下的替格瑞洛方案可进一步降低卒中复发风险。CHANCE-2是卒中领域首个将药物基因组学应用于抗血小板治疗决策的大规模RCT，标志着该领域从循证医学向精准医学的实质性跨越。

新冠疫情期间RECOVERY平台试验的巨大成功^[28]为神经领域提供了可借鉴的范式。此后，ACT-GLOBAL^[29]等试验开始采用平台试验设计同步评价多种急性卒中干预措施，平台化的设计开始应用于神经系统疾病临床研究。

（三）本阶段方法学特征

当前阶段，神经系统疾病临床试验的方法学特征可概括为三个“化”：①精准化，如Clarity AD的A β 病理富集入组和CHANCE-2的基因型指导用药；②智能化，如EMERGE和ENGAGE试验中基于安全性监测的自适应剂量调整及多个AD早期探索试验中的无效臂淘汰策略；③平台化，如ACT-GLOBAL的主方案设计。这些方法学创新正在深刻改变神经领域临床研究的效率和成功率，也为克服该领域长期面临的高失败率难题提供了新的工具。

综上所述，神经系统疾病临床试验的发展历程可以概括为四个阶段的演进逻辑：经验观察→循证标准化→靶向突破→精准智能。每一阶段的治疗突破都与方法学进步密切相关、相互驱动。这一历史脉络不仅能帮助我们理解当前神经领域临床试验的格局与挑战，也为未来的创新提供了重要参照。

第二节 神经系统疾病临床试验的现状

当前，神经系统疾病临床试验正处于机遇与挑战并存的关键时期。一方面，基因治

疗、细胞治疗、靶向生物制剂等新技术不断涌现，创新试验设计日趋成熟；另一方面，高失败率、终点选择困难、患者招募瓶颈等结构性难题依然突出。本节从全球格局、技术前沿、设计革新和核心挑战四个维度全面呈现这一领域的现状。

一、全球格局与规模

（一）研发投入与市场规模

神经系统疾病药物研发是全球生物医药产业投入最大的领域之一。从地域分布来看，北美占据主导地位，欧洲紧随其后，亚洲地区的份额正在快速增长。驱动因素包括全球人口老龄化、诊断技术进步及罕见病和基因治疗的政策激励。

（二）热门疾病领域

1. 神经退行性疾病 阿尔茨海默病（AD）、帕金森病（Parkinson's disease, PD）和肌萎缩侧索硬化（ALS，俗称“渐冻症”）是研发最为活跃的疾病领域，在所有神经药物临床试验中占比最高。以AD为例，仅2023年在ClinicalTrials.gov注册的相关临床试验就超过200项，涵盖从靶向A β 和Tau蛋白的免疫治疗到神经炎症调控等多种策略。然而，这些疾病也是失败率最高的领域，尤其是AD和ALS的Ⅲ期试验失败率长期超过90%^[30]。

2. 脑血管病 缺血性卒中、出血性卒中和TIA构成了脑血管病临床试验的主要研究对象。抗栓治疗（包括抗血小板和抗凝治疗）与神经保护是两大研究热点。近年来，血管内取栓、再灌注损伤防护和卒中后神经修复也成为新的关注方向。

3. 自身免疫性神经系统疾病 多发性硬化和重症肌无力（myasthenia gravis, MG）是这一领域的两大代表性疾病。生物制剂（如抗CD20单抗、抗补体C5单抗）和靶向免疫治疗已成为主流治疗方向。近年来，布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）抑制剂和新型S1P受体调节剂等创新药物也进入了临床试验阶段。

4. 罕见神经系统疾病 脊髓性肌萎缩症（SMA）、亨廷顿病和进行性假肥大性肌营养不良（又称迪谢内肌营养不良，Duchenne muscular dystrophy, DMD）等罕见病是基因治疗及细胞治疗的重点突破领域。SMA的治疗尤其具有标志性意义——从诺西那生钠（nusinersen，反义寡核苷酸）到佐格斯玛（onasemnogene abeparvovec，基因治疗）再到利司扑兰（risdiplam，口服小分子），三种治疗模式不同的药物在短短数年内相继获批，改变了该病的自然病程。

二、技术前沿与创新方向

（一）基因治疗

基因治疗是当前神经系统疾病领域最具革命性的技术方向之一。其常见策略之一是通过腺相关病毒（adeno-associated virus, AAV）等载体递送治疗性遗传物质，以补充、替代、沉默或调控致病相关基因表达。AAV9因具有一定血脑屏障穿越能力和中枢神经

系统转导优势，成为中枢神经系统基因治疗的重要载体之一^[31]。在已获批的产品中，佐格斯玛治疗SMA取得了突破性疗效；在研项目方面，Batten病不同亚型及部分遗传性共济失调的基因或基因靶向治疗正在推进；芳香族L-氨基酸脱羧酶缺乏症则已有基因治疗获批。然而，免疫原性、剂量-毒性关系和长期表达的持久性仍是这一领域面临的关键挑战。

（二）细胞治疗

细胞治疗是神经系统疾病再生医学的重要研究方向。在诱导多能干细胞（iPSC）技术驱动下，帕金森病的多巴胺能神经元移植和卒中、脊髓损伤的神经修复试验已在全球范围内开展。据统计，全球超过500项与干细胞相关的神经系统疾病临床试验正在进行，美国和中国处于领先地位。其中，间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）应用最为广泛，约占全部干细胞试验的51.7%，其主要作用机制为抗炎和神经保护^[32]。然而，MSC的作用机制尚不完全明确，细胞制备和质量控制的标准化也面临挑战。

（三）靶向小分子与生物制剂

在AD领域，继仑卡奈单抗和多奈单抗等靶向A β 的单抗取得突破后，靶向Tau蛋白的免疫治疗和小分子药物也在积极推进中。BACE抑制剂虽经历了多次Ⅲ期试验失败，但同时为该领域提供了宝贵的经验。在PD领域，靶向 α -突触核蛋白的免疫治疗和GLP-1受体激动剂[如艾塞那肽（exenatide）]等潜在疾病修饰策略仍在探索中^[33]。在脑血管病领域，新型或强效抗血小板策略和神经保护剂的探索也在持续推进。

（四）数字疗法

数字疗法（digital therapeutics, DTx）是近年兴起的一种以软件为核心的治疗方式，可作为药物的辅助手段或独立治疗工具。在神经系统疾病领域，DTx的应用场景包括利用AI算法进行认知训练、VR/AR辅助神经康复、可穿戴设备驱动的疾病监测与症状管理等。2020年，美国FDA批准了EndeavorRx——首个基于电子游戏的数字疗法处方产品，用于注意缺陷多动障碍的治疗^[34]。数字疗法正在开辟神经系统疾病治疗的新维度。

（五）生物标志物驱动的临床试验

生物标志物在神经系统疾病临床试验中的应用日趋广泛和深入。在液态生物标志物方面，脑脊液中的A β 42/40比值、磷酸化Tau蛋白（P-Tau181、P-Tau217）和神经丝轻链蛋白（neurofilament light chain, NfL）已成为AD及其他神经退行性疾病的重要诊断与监测指标^[35]。血浆P-Tau217等外周血标志物的发展更使大规模筛查成为可能。在影像学标志物方面，淀粉样蛋白PET和Tau PET为AD的病理分期及疗效评估提供了量化工具。这些生物标志物的应用实现了患者的精准分层与入组，部分生物标志物在特定情形下可作为药效学终点或支持加速批准的替代终点，从而提高试验效率。

三、临床试验设计革新

面对神经系统疾病临床试验的特殊挑战，一系列创新试验设计应运而生。这些方法在保持科学严谨性的同时极大地提升了研究效率和成功率。

（一）精准化：生物标志物富集设计

富集设计（enrichment design）通过生物标志物筛选仅入组具有目标病理特征的患者，如AD试验中仅纳入A β PET阳性的患者。这一策略显著提高了效应量和检验效能，是当前AD和神经退行性疾病临床试验最为推荐的设计策略之一^[36]。

（二）智能化：适应性设计

适应性设计（adaptive design）允许在预设的期中分析后，根据已积累的数据调整样本量、组间分配比例或淘汰无效的治疗臂。美国FDA于2019年发布了适应性设计的行业指南，进一步推动了其在神经领域的应用^[37]。适应性设计在早期探索性试验、多剂量对比研究卒中和AD的Ⅱ期试验中表现出显著的效率优势。

（三）真实世界证据

真实世界证据（real-world evidence, RWE）通过整合电子健康记录、医疗保险数据库和患者登记系统等来源的数据，弥补了RCT在外推性方面的不足。在神经系统疾病领域，RWE主要用于扩大适应证、上市后安全性监测及评估RCT难以覆盖的人群（如老年患者、罕见病患者）的疗效。

（四）平台试验

平台试验（platform trial）采用一个主方案设计（master protocol）框架，在同一试验中同时或序贯测试多种药物，并共享对照组。这一设计极大地提高了研究效率、降低了样本量需求和成本。在新冠疫情期间，RECOVERY试验的成功经验激发了卒中等神经系统疾病领域对平台试验的积极探索^[28]。卒中领域，ACT-GLOBAL就是典型例子。ACT-GLOBAL采用多阶段随机、国际多中心适应性平台临床试验设计，旨在识别最有可能改善卒中患者结局的治疗策略及其组合^[29]。

四、核心挑战

尽管技术创新和设计革新为神经系统疾病临床试验带来了前所未有的机遇，但该领域仍面临一系列挑战。

（一）高失败率

神经系统疾病临床试验的失败率长期处于各治疗领域的最高水平，尤其在AD和PD等神经退行性疾病中，进入Ⅲ期临床试验的候选药物失败率超过90%，远高于肿瘤（约

60%)等领域^[30]。造成高失败率的原因是多方面的,包括发病机制不明、靶点验证不充分、终点选择不当和患者异质性大等。

(二) 发病机制尚未完全阐明

多数重大神经系统疾病的核心病理机制仍未完全阐明。以AD为例,淀粉样蛋白假说虽然是最主流的理论框架,但Tau蛋白病理、神经炎症、突触功能障碍等多种机制之间的因果关系尚存争议。ALS、亨廷顿病等疾病面临类似的困境。靶点验证的不充分导致大量基于单一假说的药物在临床试验中失败。

(三) 临床终点难题

神经系统疾病的临床终点往往涉及认知功能、行为表现和日常生活能力等主观指标,变异性大、灵敏度低,增加了检测治疗效应的难度。缺乏经过验证的、能够可靠预测临床获益的生物标志物替代终点,也是制约临床试验效率的重要因素。阿杜卡单抗的争议即源于此——A β 斑块清除这一替代终点能否预测认知改善至今仍无定论。

(四) 患者招募困难

神经系统疾病患者的招募面临独特挑战:疾病罕见导致患者池有限;严格的人排标准(尤其是生物标志物富集设计要求的PET或脑脊液检查)进一步缩小了合格人群;患者地理分散、认知障碍影响知情同意等因素也增加了招募难度。这些问题使得神经系统疾病领域临床试验的周期和成本居高不下。

(五) 伦理争议

神经系统疾病临床试验涉及多个重要的伦理议题。首先,在严重的进展性疾病中使用安慰剂对照的合理性面临质疑。其次,基因治疗和细胞治疗的长期安全性尚不明确,受试者的风险-获益比难以准确评估。此外,在涉及认知障碍的患者(如AD)和儿童患者(如SMA、DMD)试验中,知情同意的有效性和替代决策人的角色也需要特别关注。

综上所述,当前神经系统疾病临床试验领域呈现出“技术突破加速、方法创新活跃、结构性挑战犹存”的基本格局。把握技术创新的机遇、破解方法学瓶颈、平衡伦理与效率,是推动这一领域持续进步的关键所在。

第三节 神经系统疾病常用临床试验设计

临床试验设计是决定研究质量和结论可靠性的核心要素。由于神经系统疾病具有病理机制复杂、病程变异大、主观终点多、患者异质性强等特殊性质,对试验设计提出了更高的要求。本节系统介绍神经系统疾病领域的经典临床试验设计与近年兴起的新型试验设计,阐述其基本原理、适用场景和优缺点,并结合代表性案例进行说明。

一、经典试验设计

随机对照试验设计可从两个维度加以认识。其一是假设检验目的，即试验旨在证明什么样的组间关系，据此可区分优效性、非劣效与等效性试验；其二是试验结构，即受试者如何被分配干预、干预如何在时间轴上排列，据此可区分平行组设计与交叉设计。这两个维度相互独立、可以叠加：一项平行组 RCT 可以是优效性试验，也可以是非劣效试验；交叉设计同样适用于不同的检验目的。

（一）非劣效 / 优效性 / 等效性试验

非劣效试验（non-inferiority trial）旨在证明新治疗的疗效与标准治疗相比，其差距不超过预先设定的可接受范围，即非劣效界值；优效性试验（superiority trial）旨在证明新治疗优于对照治疗；等效性试验（equivalence trial）旨在证明两种治疗的疗效差异在预定的等效界值范围内。当安慰剂对照在伦理上不可接受时（如已有有效标准治疗的疾病），非劣效或等效性试验是合理的替代方案。不过，非劣效/等效性试验的主要挑战在于：界值的选定往往缺乏共识，尤其是当主要终点为认知量表评分等主观指标时，界值的临床意义容易引发争议。

在卒中抗栓领域，替格瑞洛对比氯吡格雷的 THALES 试验^[26]即为一项比较新型与传统抗血小板药物的优效性试验。在卒中溶栓领域，AcT 试验采用非劣效性设计^[38]，证实了替奈普酶在疗效上不劣于阿替普酶，且给药方式更为简便（单次静脉注射 vs. 1 小时持续输注）。在等效性试验方面，GAS 试验评估了不同麻醉方式对新生儿神经发育的影响^[39]。

（二）平行组 / 交叉随机对照试验

平行组随机对照试验是临床试验的标准设计。其核心结构是将符合条件的受试者通过随机化方法分配至试验组和对照组，两组同时接受各自的干预，在预定的时间点评估和比较疗效及安全性结局。随机化确保了基线特征的均衡分布，配合盲法（单盲或双盲）及分配隐藏可最大限度地控制选择偏倚和测量偏倚。

平行组 RCT 在神经系统疾病中的应用最为广泛，覆盖了几乎所有疾病类型和治疗阶段。代表性案例包括：① NINDS rt-PA 卒中溶栓试验^[15]，该试验是经典的安慰剂对照、双盲 RCT，确立了急性缺血性卒中的 rt-PA 溶栓治疗标准；② CHANCE 试验^[24]，采用双盲双模拟、安慰剂对照设计，验证了轻型卒中和 TIA 患者的双联抗血小板治疗方案。平行组 RCT 的主要优势在于偏倚最小、证据等级最高、统计分析方法成熟。其局限性则包括样本量需求大、试验周期长、研究成本高，且不适合罕见病和需要同时筛选多种候选药物的场景。

交叉随机对照试验设计的核心特征是每名受试者先后接受两种（或多种）干预措施，中间设有洗脱期，最终以个体内比较的方式评估疗效差异。由于每名受试者同时充当自身的对照，交叉设计可以消除个体间变异的影响，从而以较小的样本量达到与平行组设计相当的检验效能。