

学术争鸣

正确认识循证医学在中医药学中应用的现状

朱 伟¹ 阮新民¹ 陈可冀²

主题词 循证医学 医学, 中国传统

近年来循证医学在中医药研究领域的应用日渐增多, 本文就如何正确看待循证医学在中医药学中的现状阐述如下观点。

1 循证医学的定义

循证医学是指遵循科学依据的医学, 提倡在个人经验和已存在的客观科学依据基础上作出医疗决策, 倡导根据个人经验和研究依据处理患者。它主要包括系统综述和实践指南两大类型。系统综述是根据特殊人群、针对某一具体临床问题、系统全面地检索文献, 按照统一科学标准, 筛选出合格的研究, 通过综合分析和统计学处理, 得出可靠的结论, 用于指导临床决策。系统综述收集文献的全面程度、质量以及综合资料的定量分析方法均优于传统综述, 从而减少了偏倚和错误程度。实践指南则以系统综述为依据, 经专家讨论后由专业学会制定。实践指南具有权威性, 带有实践指导意义。

2 循证医学在中医药学领域应用的现状

建国以来国家投入大量人力财力对中医药机理进行了广泛的研究, 如“证的本质的研究”、“治疗的药效物质基础的研究”、“经络实质研究”等等, 但取得的成果相当有限, 有一位著名老中医痛心疾首地说: “难道几千年的中医药理论要耗子点头才是科学吗?” 我们认为, 根本原因在于研究的策略出现了偏差。应该看到医疗实践是中西医学两种不同医学体系的共同的检验标准^[1], 高疗效是医学追求的重要目标, 也是社会效益及学术价值的具体体现。高疗效才能显示优势, 无疗效或低疗效则无优势可言。中医药学能得到广大人民群众信任是因为它确切的临床疗效。绝大多数人认为, 悠久的历史、人们的信念和热情、广泛的应用以及无数的传奇实例就是中医药学疗效确凿的证据。如由于鸡尾酒疗法存在副作用大、服用不方便等弊端, 而中医药治

疗艾滋病以其疗效可靠、副作用小等特点得到了当地群众的欢迎, 老百姓说“有效就是有效, 不需要哪个官方机构认证”^[2]。

另一方面尽管中药复方是在中医理论指导下, 按照方剂配伍规律制定的, 但由于中医组方毕竟是经验医学, 对于药效的临床判定等方面难免有主观因素等非科学因素存在其中, 使相当数量的中医药治疗可能是无效的, 如果研究的治疗是无效的, 就没有有效物质可寻找, 也没相关机理可发现, 也没必要研究其毒性和安全性, 也没必要是否改善其给药方式, 这样的基础研究注定是徒劳的。即使研究的治疗是有效的, 要从几百种化学物质中寻找有效物质和作用机理谈何容易, 短期内成败难料。因此, 缺乏临床疗效支持的基础研究往往投入巨大, 而最后成果很小。加强循证医学在中医药领域中的应用是展示疗效第一, 机理第二的研究思路。应该明确: 缺乏机理解释并不意味着中医药的医疗实践必须推迟使用。反之, 临床研究证明无效的治疗, 不管是否有似乎合理的理论背景, 终究会被淘汰。比如放疗法和胡萝卜预防心血管病和癌症。

近年来, 国外医学主流期刊也发表极少量的中医药治愈肺癌的成功病案报道^[3]。但随着循证医学的兴起, 大样本多国多中心的随机双盲临床药物试验蓬勃发展, 试验结果层出不穷, 有效地指导着人们的临床工作。相比之下中医的临床研究报道虽数量众多, 但依旧缺乏像银杏叶制剂那样的 RCTs 临床科学实验报道, 各个研究小组各自为政, 很少进行合作和交流, 造成研究的重复进行以及经费的浪费。故目前中医药临床研究的重点应放在在严格的方法学前提下证明其确实有效, 安全有效才是硬道理^[4]。循证医学恰恰能做到这一点, 同时也为中西医学的沟通提供了切实可行的途径。循证医学带给我们的理念是先进的, 其方法是科学的, 循证医学的引入将给中医药学的发展带来巨大的推动作用^[5]。有一篇综述对 23 个大规模中草药临床试验的系统评价进行分析后判定其中 11 个是正面结论, 9 个得出有希望但不能令人信服结论, 另外 3 个是负面结论^[6]。虽然收集的系统评价并不太多, 但应该看到这主要是由于中草药产业规模较小, 很难提供大量的

1 广东省中医院心脏中心, 广东省广州市二沙岛大通路 261 号 (510106) (C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>
2 中国中医科学院西苑医院
收稿日期: 2005-10-28

临床试验费用。

目前从事中医药研究的人员大多来自中医院校、研究机构,长期以来中医界普遍存在不能跳出古代经验和思维,多注重注疏考据、训诂文字学方法,而且提倡尊古诵经,对新的学术见解不能正确对待,不能摆脱习惯思维的束缚,被固有的观点所禁锢。他们认为,中医理论字字是金玉良言,不容更改,古人的话当做教条形成理论僵化,而采用新的研究手段是西医要吃掉中医。其实“科学的本质是创新”,“创新是一个民族的灵魂,是一个国家兴旺发达的不竭动力”。正如Jonas Salk所说:“实现梦想需要超越自身的知识,同时还需要丰富的想像力和勇气”。再加上研究人员原来底子薄,所以虽然循证医学发展很快,但在中医药临床研究中的重大意义,人们普遍认识不够充分。温泽淮等^[7]分析了中医药临床实验的现状,也指出要进一步提高研究质量。胡镜清等^[8]的调查问卷研究提示,中医药工作者对于循证医学的基本概念、原则及其应用的必要性已有较充分的认识,但对有些问题的理解仍然存在偏差。循证医学在中医药的临床科研中应用很少,还有其客观原因。如邻国日本发现汉方有一些与最初的EBM不同的特征;如作为研究对象的选定有疾病和证的整合性问题;与西洋医学所具有的统一的治疗法比较,治疗时要考虑个体差异,使评价变难。另外,由于汉方药的气味等,安慰剂的设定也存在困难,作为治疗的终点结局指标,不只是简单的生命预后,功能预后(含精神功能)也需要考虑。从这些方面来看,原来的EBM使用的手法应用于汉方是有局限的。这些原因造成汉方EBM研究目前还主要是低水平的证据,高质量的试验还不多,特别是符合汉方特点的临床试验方法还处于探索中,但随着汉方研究对方法学的重视,汉方的证据水平将会大大提高^[9]。

3 循证医学本身的缺陷

目前循证医学已经成为某些人追求的时尚,大搞循证医学运动。其实再好的研究也有缺陷,循证医学作为一种研究手段,它不可避免地存在自身的一些缺陷,对此我们要有清醒的认识,才能更好地应用它。

3.1 制药公司的负性误导:制药公司的利益参与其间。由于每开发一个新药制药公司均要投入巨资,一旦失败经济损失常常高达数亿美元。目前大多数的临床试验均为制药厂商所资助,制药公司受巨大的利益驱动,一是导致不少阴性结果被刻意隐瞒,难以为世人所知。有人提出对所有的临床试验必须登记在案,公开所有的试验数据让社会大众知晓^[10]。二是近年来各大药厂支持的大规模临床试验结果出现相互抵触,让人无

所适从。还有些临床试验把某些药物的适应证无限外延,诱导人们将价格不菲的药物广泛地用于低危人群,造成资源的极大浪费。如应用某种新药和安慰剂治疗100例对比,前者发生心肌梗死1例,后者2例,就会被宣传成“减少心肌梗死50%”。但实际上是99人陪着服药,不服药的坏处只有1%,这仅是几年的观察,更长期的效果如何并不清楚。加上制药公司在以后药品推广过程中通过种种手段影响医生的用药习惯^[11]。本来有相当数量的患者可以不用药或使用价廉的老药就能取得不错的效果,但是有的医生没有采取“批判接受”的态度,而是采用拿来主义、实用主义,不结合具体患者情况加以分析,对所有患者一概采用制药公司推荐的治疗,还美其名曰“循证医学”。在这种情况下,循证医学就成为商家营销的手段,医生神圣的形象也遭到破坏,导致医患关系紧张,医疗纠纷层出不穷。这引起了人们的广泛关注,不少人呼吁政府尽快出台相应法规来规范制药公司的行为^[12]。

3.2 RCT 试验真实客观性:目前RCT 试验公开发表的论文多为阳性结果,尽管也有一些阴性结果的研究发表,如长期服用维生素等抗氧化剂不能预防胃肠道肿瘤。再如头部外伤患者发病后2周的急性期内使用甲基强的松龙治疗并不能有效降低患者的死亡率。但总的来说阴性结果的研究所占比例明显偏低,究其原因是多方面的。(1)对研究成果的偏见:所有研究者都是凡人,都面临着同行间激烈的竞争,都不知不觉地存在不同程度的偏见,特别是在对待自己的研究成果这个问题上。(2)数据解释偏倚:研究者在进行荟萃分析时,对数据进行无偏倚的解释不可能做到完全客观,从而产生偏倚^[13]。(3)发表偏倚:杂志编辑们也偏好发表一些阳性结果的论文。这些因素都将导致发表偏倚,发表偏倚也会使系统评价的结果发生偏倚,产生误导作用。(4)对阳性结果的偏好:当一种新药或新的治疗方案出现较好疗效后,随后都有很多类似的阳性结果的报告,人们对待阳性结果的热情远远超过对阴性结果的兴趣,很多阴性结果的报道少有人关注。因此,很难保证每个RCT 试验结果都能真实、客观地反映。

3.3 循证医学证据的片面性:自从上世纪60年代两位美国社会学家提出证据分级这个概念以来,证据分级法就一直被广泛地用来判定治疗措施的有效性,但证据分级法的标准主要用于评价治疗措施的主要效果,却很少考虑到病因学、诊断学、预后和副作用等一些因素,如果僵化使用证据分级法,就常让人感到困惑^[14]。循证医学的证据主要来源于临床实践,源于临床的证据固然重要,但决不应该忽略其它来源,如生理

学、生物化学、药理学等学科的证据。此外,应该注意到中医药治疗有其自身规律,在循证医学的临床研究中,应当给予中医诊疗以足够的重视。从古到今,名老中医的经验一直是中医药学发展的重要支柱,经验中有些非常重要的证据,其科学性是很好的,不应该简单地认为以往老中医的宝贵经验不是循证医学就认为不科学,粗暴地割裂中医药学的传统性。须知发展的前提是继承,“皮之不存,毛将附焉”。即使西方学者也认为个案报道虽不是一种很好的证据来源,但在提示某种有效的治疗措施有罕见的毒害作用和益处时却起着非常重要的作用。

3.4 循证医学的共性与医学的个体性间的不统一:循证医学研究主要解决疾病治疗中存在的共性问题,通常可以找到适用于 80% 患者的治疗方法。有些人过分强调数据,过分强调疗效的百分比和统计检验结果,用数据误导医生决策。他们认为,现在大多数医生不会看病,依靠临床经验看病不科学,科学的看病应该是依靠大样本随机对照试验和荟萃分析结果。其实,荟萃分析方法是全面搜索获得的符合一定质量要求的某一方面研究的结果合并在一起,获得综合(平均)分析结果,供决策使用。其优点是可以量化操作,可以获得可重复验证的结果,其局限性是要求合并的证据具有内在同质性,对于非同质的证据不能合并。医学同时也是一门个体化很强的科学,群体研究结果只能告诉人们疾病发生、发展和转归过程中具有共性的规律,无法揭示个别病例中存在的特殊规律。中医学中的辨证论治强调的就是个体化治疗。目前还没有搞清楚高质量个体化治疗存在的规律,尚无法用现代科学的方法对个体化治疗进行科学的分析和总结。

3.5 试验中收入样本的局限性:虽然 RCT 被认为是评价临床干预的最有价值的资料,但任何临床试验都有其特定的入选和排除标准,收入的样本有其局限性,并非如医生日常处理的处于高度危险的患者。临床试验中不应该不恰当地夸大统计学的作用,将注意力集中到 P 值的大小上。其结果也往往受研究者本人观点的巨大影响,如日前发表的一篇临床报道在常规治疗的基础上加用硝酸异山梨酯和盐酸胍屈嗪可以使患有心力衰竭的黑人患者死亡率相对下降 43%。但这种以特定种族为对象的研究有种族歧视的嫌疑,1999 年美国人类协会发表一个声明说:“现已清楚,人类不是一个明确能清楚分开的生物群体。从历史上看,不同种族互相接触,互相杂交。他们共有的基因保持人群成为一个单一民族。任何企图在生物群体中划线分类都是主观的、人为的。因此,该项研究遭到了不少学者强烈的

质疑和反对。”RCT 临床试验一般持续 3~5 年,个别实验长达 10~20 年之久,但这段时间只占整个人生旅程的小部分,因此,不能将 RCT 的结果看成是“金科玉律”,不能修正。而且医学临床研究并不只有 RCT。在一些情况下,尤其是病因学研究中,用 RCT 既不可能,也缺乏伦理道德,而须改用其它方法来观察。事实上,一个好的队列或病例对照研究要比一个设计的差劲、在执行中有很多缺点的 RCT 要好的多。目前大多数中医药的 RCT 研究并没有体现出中医药的优势,如中医药治疗恶性肿瘤具有“带瘤生存”的特点,在改善患者症状方面有其优势。但目前研究不够重视生命质量的评价,在改善症状方面的评价过于简单。所以建立恰当的评价方式对中医药的 RCT 研究至关重要,中药制剂 PC-SPES(由黄芩、大青叶、三七、菊花、灵芝、冬凌草、棕榈子和甘草组成)的研究者充分认识到临床疗效评价方式的重要性,从而设立了较科学的评价模式。结果显示,治疗前列腺癌安全有效,即使不接受其他任何治疗,患者生活的生存期无显著延长,但质量有明显提高。

参考文献

- 1 冯泽永. 中西医结合比较. 北京: 科学出版社, 2001; 3.
- 2 陈宁. 治疗世纪病中医只能当配角. 医院管理论坛, 2004, 21(11) : 28~29.
- 3 Liang HL, Xue CC, Li CG. Regression of squamous cell carcinoma of the lung by Chinese herbal medicine: a case with an 8-year follow-up. Lung Cancer, 2004, 43(3) : 355~360.
- 4 蒋文跃. 预防性药物时代的到来——中医药走向世界的最佳契机. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(5) : 464~467.
- 5 陈可冀, 宋军. 循证医学的提出对中西医结合的启发, 中国中西医结合杂志, 1999, 19(11) : 643~644.
- 6 Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. Ann Intern Med, 2002, 136(1) : 42~53.
- 7 温泽淮, 赖世隆, 梁伟雄, 等. 进一步改善中医药临床试验报告的质量. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(11) : 1022~1023.
- 8 胡镜清, 谢雁鸣, 刘保延, 等. 循证医学在中医界及其临床应用认识的初步调查. 中国循证医学杂志, 2004, 4(10) : 737~739.
- 9 朱燕波, 王琦, 折笠秀树. 日本汉方循证医学研究的困难性、现状及对策. 中国医药学报, 2004, 19(9) : 548~550.
- 10 Steinbrook R. Registration of clinical trials—voluntary or mandatory? N Engl J Med, 2004, 351(18) : 1820~1822.
- 11 Blumenthal D. Doctors and drug companies. N Eng J Med, 2004, 351(18) : 1885~1890.
- 12 Studdert DM, Mello MM, Brennan TA. Financial conflicts of interest in physician's relationship with the pharmaceutical industry—self-regulation in the shadow of the federal. N Engl J Med, 2004, 351(18) : 1891~1900.
- 13 Kaptchuk TJ. Effect of interpretive bias on research evidence. BMJ, 2003; 326(7404) : 1453~1455.
- 14 Glasziou P, Vandenbroucke JP, Chalmers I. Assessing the quality of research. BMJ, 2004, 328(7430) : 39~41.