

适合中医临床疗效评价的新法初探

——复杂干预措施的临床疗效评价方法

谢雁鸣 支英杰 王永炎

(中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京市东直门内南小街 16 号,100700)

[摘要] 复杂干预是贯穿于整个中医临床医疗活动,并且在疾病的治疗、预防、康复、护理过程中出现的一种客观情况。这些复杂的药物干预与非药物干预的活性成分和它们之间的相互关系,在很大程度上影响着患者病情的发展或结局。复杂干预的评价方法问题就是涉及评价复杂的药物和非药物的集合干预。这种复杂干预以基础性的、固定的药物干预作为核心,同时以可变的、应急的药物和非药物干预作为外沿。在评价上述干预时,经常是有一个固有的理想化的方法来验证,遇到的难点是识别、记录和重复这些干预。

[关键词] 临床疗效;复杂干预;评价

复杂干预是贯穿于整个中医临床医疗活动,并且在疾病的治疗、预防、康复、护理过程中出现的一种客观情况。但在一般的临床试验中,人们往往忽视了这种问题,只是针对某个单因素的干预(如是否采用某种药剂),较广泛地采用随机对照试验作为确定疗效的最可靠的方法。随着这种方法的广泛应用,它的局限性也随之暴露出来,使人们逐渐的意识到,在整个医疗活动中,尚存在复杂的药物干预与非药物干预的集合。它们的组成是相当复杂的,而正是这些复杂的药物干预与非药物干预的活性成分和它们之间的相互关系,在很大程度上影响着患者病情的发展或结局。因此,这种复杂干预同样需要一种适宜的评价方法来对其进行严格评价。

1 复杂干预的定义

复杂干预的定义,到现今还未有比较成熟的描述。目前,一直得到认同的是英国 Medical Research Council (MRC)^[1]提出的复杂干预定义:在健康保障中,无论是治疗性或者预防性的,复杂干预包含多种正确的对干预功能关键的独立因素,即使很难具体确定这些起作用的“干预因素”。这些干预因素彼此独立或互相影响。这些因素通常包括行为,行为参数(例如时间、频率),以及组织和实施行动的方法(例如参与者的类型、地点、以及设施)。Redfern 等^[2]还将复杂干预定义为:用来改变人的认知、信仰或行为的教育性或心理性的干预。中医的治疗方法也是一种复杂干预的方法。中医所用的干预措施,是以辨证论治为基础的中药治疗,还可以包括针灸、推拿治疗以及音乐、心理等辅助治疗。

2 复杂干预的研究对象和难点

复杂干预问题涉及的是复杂的药物和非药物的集合干预。以基础性的、固定的药物干预作为核心,同时以可变的、应急的药物和非药物干预作为外沿。这些干预最终都是为了改善和缓解患者的临床症状,增进患者的健康,提高患者的生活质量,延长患者的生命。在评价上述干预时,经常是有一个固有的理想化的方法来验证,遇到的难点是识别、记录和重复这些干预。

比如中医药治疗溃疡性结肠炎,参照《中药新药临床研究指导原则》和行业标准,首先明确它的主要证型为湿热内蕴型和脾胃虚弱型,并基于这两个主要证型的治疗法则进行遣方用药,确立各自主方(君、臣、佐、使)的构成,同时还需要确定几种常见的应急症状,比如出现发热、腹泻等,其中制定解决这些突发症状时的加减原则、加减方药及加减标准是非常重要的。这一过程就是对复杂干预(中医药治疗溃疡性结肠炎)的识别过程。在制定对于溃疡性结肠炎的治疗措施之后,就需要明确所要记录的数据。而在临床实践过程中,人们往往会提前设定采集的时间,例如设定采集的时间为 1 周、2 周、3 周等等。在这一过程中,随症、应急加减时的数据的采集却往往被忽视。比如,CRF 表设定 1 周采集一次数据,如果患者在第 10 天时,出现应急症状,医生对患者进行随症加减治疗,并且患者在第 12 天得到恢复,同时亦停止随症加减的治疗。而这一重要的数据及其变化的时点,却无法在 CRF 表中的第 2 周数据采集时得到及时、充分的体现。结果就是采集时症状的变化、加减的原因以及加减后症状的变化,这一系列因素都没有体现复杂干预措施疗效变化的时空特征。因此,由于这种不完整地记录,而造成了一些重要数据缺失。

重复,实际上就是能够形成在临床中广泛推广的方案,并将其应用到临床实践中,服务于临床实践。这

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划重大疑难疾病中医防治研究(2006BAI04A21)

通讯作者:支英杰, yj_zhi@126.com, (010)64014411 转 3307

就需要在制定方案时要有明确的加减症状、加减方药、加减的时点、加减的标准,这样才能有望得到同样的疗效。中医的辨证论治理念固然是精粹,但如果没有相对的固定,也就使人无法掌握、推广乃至应用。因此,在针对个体化的治疗中,还需要找到其共性的、本质的东西。那么可重复性的概率就会更高一些。

再以中风为例,目前按照国家中医药管理局全国中医脑病急症科研协作组制定的《中风病辨证诊断标准》(1994 年)所规定的《中风病证候诊断标准量化评分表》给予评分,并对风证、火热证、痰证、血瘀证、气虚证、阴虚阳亢证 6 个主要证候的分值进行判断。但往往这 6 个主要证候不是单一出现的,相互间有一定的关联性。因此,就要以核心证候为主,并进行证候间组合,从而指导临床治疗,给予的相应干预措施也是针对临床的复杂因素而用药的。此时,这一主证候就是论治的核心,而兼证候就是论治中可变的因素。所以,应该用复杂干预的评价方法进行,这样才能体现何种干预在哪一个时点发挥作用,发挥什么样的作用,与其它干预相结合后发挥的作用等。

3 中医治疗病症是典型的复杂干预

现代医学模式逐渐发生转变,使人们对于疾病的认识,从针对疾病的治疗,转变为对人的治疗。后者不但包括生物医学,还包括社会、心理等方面的调节。而中医药的临床实践,历来都是重视人体的禀赋、体质、心理活动(七情)以及社会环境、自然环境对健康与疾病的影响^[3]。因而,对于人体的健康与疾病的衡量、治疗反应的评价上不应只限于生物学发病机理微观指标的改变,更应重视其自身整体功能的调节及对于环境(自然、社会)的适应能力。

中医认为,疾病的发生受多种因素的影响,这种受多因素影响的结果导致了疾病的复杂性,因而治疗疾病时就应当应用针对复杂疾病的非单一的干预措施(复杂干预)。以糖尿病为例,历代医家对消渴病病因病机的认识可以概括为重视体质因素在糖尿病发病中的重要性,病因上强调饮食、房劳、情志、药石所伤,于病位上有主肺、主肾、主脾、主胃、主肝诸说,病机转归上注重寒热间的转化,虚实间的变更,对热、虚两者尤为重视。从糖尿病的临床发展过程中可以看出,糖尿病之病机,可概括为初期为阴虚燥热,病进则气阴两虚,日久伤阳,阴阳两虚,其所涉脏腑,总以肾虚为本,涉及肺脾胃,因虚致瘀、生痰在病变发展中起重要作用^[4]。因此,对于糖尿病的治疗,是在基于整体观念的辨证论治的原则下进行的,这正是复杂干预的体现。也就是说疾病的发生并不是一因一果的简单因果关系,而是因果

相互关联、交织的复杂关系。那么,理所当然应用复杂的评价方法来进行评价。中医药学传统的研究方法内容极其丰富,既有哲学方法,如归纳、演绎、推理、判断、概念化等,也有一般的科学方法,如观察法、比较法、类比法、调查法等,也有自身独特的方法^[3]。这些方法或多或少都体现了现代科学方法论的思想。

现代对于运用中医药作为干预手段的模式,虽然没有完全切合西方医学对于复杂干预所设计的模型。但是以辨证论治为特点的中医临床实践,足以体现复杂干预治疗疾病的特点。辨证,证即证候,是对四诊信息表达的机体病理生理整体反应状态的概括,具有内实外虚、动态时空、多维界面的特征^[5]。证候在疾病发生发展过程中,随着邪正的轻重盛衰而发生相应的证候变化,任何疾病的证候是动态演变的,不是静止的,固定不变的,因此,只有运用动态的眼光对其进行观察和研究,才能准确地揭示其演变规律^[6]。鉴于证候的这种特点,就需要注意采集病例的时间,时时记录能够体现这一点。

4 复杂干预的评价方法在国外的应用

Bradley 等^[7]认为,限于随机试验设计的复杂干预的发展和评价在健康服务研究领域应用还是一项很大的挑战,在进行大量、高成本的试验前,常常还须确定试验设计的可行性和合理性。然而,这一问题常常过多地关注于研究设计和措施方面,而在理论阶段却被忽视。因此,他们用了个案研究来描述这一问题。

Loeb^[8]对集团随机试验在发育期应用的复杂健康干预进行了评价,该研究在复杂健康干预的设计和评价的框架内,利用框架的五步骤(随机方法、干预元件的鉴别、试验和介入设计的定义、主试验方法的内容、促进有效作用的实现),对应发育阶段、抗生素在护理占最佳化使用,评价不同的发育速度程度,从而估价卫生事业研究体制的效能。

Power 等^[9]就津巴布韦的公共卫生内容生殖健康进行研究,利用深度访谈、焦点组和参与者观察混合方法对小学生、双亲、教师和教育官员研究,叙述一个可行性研究的起始,帮助重新设计和定形复杂干预靶向作用的津巴布韦农村的性健康。

Rowlands 等^[10]就初级护理中复杂干预随机对照试验的模拟试验的重要性进行了探讨,认为在卫生保健和卫生保健服务中,复杂干预的谨慎模拟试验是创新设计试验的必要步骤。这样的步骤能确保该干预措施适合于设置并能反映出其复杂性,并应该保证选择出来的结局是那些最适当地证明任何利益或风险。

5 复杂干预的一些影响因素

5.1 学习曲线效应

MRC^[1]在《复杂干预随机对照试验在卫生保健中的发展和评价指南》中指出:必须考虑试验中是否有证据表明学习曲线效应的存在,如研究人员的技能在试验过程中是否不断提高?研究者技能的改变对干预实施和研究结果有无影响?一次大样本试验需要什么样的培训?培训如何进行?培训的费用由谁来承担?因为 RCT 一旦展开,干预措施就不能改变,否则就会因为后续的受试者经历了不同的干预而导致本次 RCT 结果的不可用。所以技能变化、培训和学习曲线的数据有助于研究者和决策者回顾和实施最终确定的 RCT 方案。Campbell 等^[1]认为,测试学习曲线效应非常重要,如果学习曲线效应存在,在正式招募试验者之前,须设定一个磨合阶段,以保证干预的有效进行。对于中医药的临床疗效评价,RCT 不一定就是评价的金标准。但是对于从事中医临床的研究人员来说,测试学习曲线效应尤为重要。因为基于主证下的随症加减的应用,客观性较差,医生们的一致性不容易掌握,需要经过反复的培训。并且在实施过程中,试验的设计、方法、质量监控等,都应该完善,这样试验的结果才能真实地被验证出来。

5.2 监测体系

通常情况下,随着经验的积累,研究人员对受试者的需求有所了解,从而使干预措施也随着试验的进程不断改进。但 RCT 不同,它必须严格遵循治疗方案和质量标准,才能保证试验结果的有效性。因此,一旦决定了干预如何实施,为了保证干预的持续进行,需要建立一个广泛的监测体系,以免干预措施偏离常模太远。监测方法可以使用录音带、录像带,或者常规监视、强化训练和信息反馈,也可以进行不定期评估。

6 个人对复杂干预评价方式的理解

复杂干预问题在很大程度上是一种统计学上的试验设计问题,因为试验设计中经常处理的就是多因素的问题,而统计学中的多因素,可以理解为复杂干预中的多种干预成分。试验设计中一些诸如正交试验、均匀试验的方法已经在很多领域内广泛使用。但是在评价类似于公共卫生中的复杂干预问题时,还有其特殊的难点,一方面是一些干预不易被识别、记录和重复,另外一方面是即使能够确立需要试验的成分,寻找相应的试验对照组也是很困难的,因为一些医疗上的道德问题、患者的态度会使得在复杂干预的试验中不可能像试验产品那样,随机的分配来进行正交试验或者均匀试验。就目前已掌握的复杂干预的文献而言,我们认

为,复杂干预的试验离真正意义上的正交试验、均匀试验都有一定的差距,导致其结果并不十分令人信服。此外,复杂干预还面临的问题是试验很难在一个能够绝对控制的条件下进行,因为患者会因为各种原因要求采取一些其他的干预从而破坏试验的进行,而一些干预的方法也很难完全相同地重复在不同的患者身上。

参考文献

- [1]Campbell M, Fitzpatrick R, Haines A, et al. Framework for design and evaluation of complex interventions to improve health. BMJ, 2000, 321(7262): 694~696.
- [2]Redfern J, McKeivitt C, Wolfe CD. Development of complex interventions in stroke care: a systematic review. Stroke, 2006, 37(9): 2410~2419.
- [3]王永炎,刘保延,谢雁鸣.应用循证医学方法构建中医临床评价体系.中国中医基础医学杂志 2003, 9(3): 17~23.
- [4]贾春华,庞宗然,刘宝山.中医对糖尿病病因病机认识的三维观.辽宁中医杂志, 2003, 30(2): 91~92.
- [5]郭蕾,王永炎,张志斌.证候概念的诠释.北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 5~8.
- [6]窦志芳,郭蕾,张俊龙,等.中风病证候动态时空特征研究的思考.中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(2): 139~140.
- [7]Bradley F, Wiles R, Kinmonth AL, et al. Development and evaluation of complex interventions in health services research: case study of the Southampton heart integrated care project (SHIP). BMJ, 1999, 318(7185): 711~715.
- [8]Loeb MB. Application of the development stages of a cluster randomized trial to a framework for valuating complex health interventions. BMC Health Serv Res, 2002, 2(1): 13.
- [9]Power R, Langhaug LF, Nyamurera T, et al. Developing complex interventions for rigorous evaluation-a case study from rural Zimbabwe. Health Educ Res, 2004, 19(5): 570~575.
- [10]Rowlands G, Sims J, Kerry S. A lesson learnt: the importance of modelling in randomized controlled trials for complex interventions in primary care. Fam Pract, 2005, 22(1): 132~139.

(收稿日期: 2007-08-31)

[编辑: 黄健]

如何比长跑冠军先到? 借助快捷的交通工具!

如何比名医的疗效还好? 借助智能化“慈方名医”系统!

真的吗? 您可免费试用 10 例后, 自己来回答!

“慈方名医”系统是远程智能数字名医会诊系统。只要您是临床医生, 能上网, 通过简短培训, 借助这个系统, 您的疗效可以达到名医水平! 下载地址: www.cifang.com (慈方中医网), 电话 010-89760081, QQ307274548, UC46605769。网上培训在新浪 UC“慈方医学”房间!