

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.03.020

中医药治疗慢性阻塞性肺疾病临床疗效评价研究现状

王明航¹, 李建生^{2*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省郑州市人民路 19 号, 450003; 2. 河南中医药大学)

摘要 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 疗效显著, 但现有的疗效评价方法不能对其临床疗效做出合理的评价, 无法体现其治疗优势。对中医药治疗 COPD 的临床疗效评价现状, 从专家经验个人判断、西医疗效评价和中医临床疗效评价 3 个方面进行述评; 提出建立病证结合模式下的中医药治疗 COPD 疗效评价体系的思路和方法, 并总结中医药临床疗效评价中存在的问题, 以期建立更好的 COPD 中医药临床疗效评价方法或工具。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 临床疗效评价; 病证结合

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是危害性极大的慢性疾病, 是全球性公共卫生问题。中医药防治 COPD 具有显著的临床疗效, 但由于缺乏客观的疗效评价标准和方法, 制约了中医药治疗 COPD 临床疗效的可信度和影响力, 所以建立合理的疗效评价指标体系显得尤为重要。

1 COPD 临床疗效评价内容和现状

从古代典籍记载的医案和个案, 到现代循证医学的随机对照临床试验, 中医药治疗 COPD 的临床疗效评价方法和内容大致可以分为 3 类。

1.1 专家经验个人判断法

传统中医临床疗效评价方法主要是医生根据四诊所收集到的信息, 依赖个人经验进行判断, 评价标准侧重于个体化患者的某些症状的变化, 多见于古代医籍、医案中。如在评价喘病的治疗效果时, 《黄文东医案》^[1] 记载某患者“咳喘 10 余年, 时发时愈。咳出白黏痰, 多咳即喘, 夜难平卧, 容易汗出, 纳少神疲, 腰背酸楚, ……治拟桂枝加厚朴杏仁汤加味; 二诊咳喘减轻, 痰黏不易咯出, 渐能平卧, 汗亦渐止, 腰酸足麻, 纳食略减, ……仍用原

方加减, 前方去厚朴, 3 剂。11 月 15 日随访, 据述停药后咳喘已愈, 半月来未见发作’。《医学衷中参西录》^[2] 则记载某患者肺癆喘嗽证“昼夜伏几, 喘而且嗽, 咳吐痰涎, 连连不竭, ……诊其脉左右皆弦细, 关前微浮, 两尺重按无根; ……复诊, 将药连服四剂, 咳喘皆愈三分之二, 能卧睡两三点钟。其脉关前不浮, 至数少减, 而两尺似无根, 拟再治以纳气归肾之方; 三诊, 将药连服五剂, 咳喘皆愈, 惟其脉仍逾五至, 行动时犹觉气息微喘; ……将药连服八剂, 行走动作皆不作喘, 其脉至数已复常”。两则病案所关注的重点不同, 前者对咳、喘、痰、汗出、饮食比较关注, 有半个月的随访观察, 后者对咳喘、睡眠、脉象关注更多。

专家经验个人判断法的特点是侧重患者个体化评价, 医生个人经验在其中发挥了重要作用, 主要以人体生命表现于外的征象作为判断疾病疗效的指标, 对于指标的描述比较模糊, 缺乏统一的客观评价标准, 导致了同一疾病不同患者之间的疗效缺乏可比性。

1.2 西医疗效评价方法

在临床研究中常会遇到完全照搬西医疾病评价指标体系来评价中医药的疗效, 却忽略了中西医理论体系的不同。就 COPD 而言, 临床研究多采用或参照西医临床试验研究评价指标的统计学比较方法和《新药 (西药) 临床研究指导原则》中关于呼吸系统药物研究评价的相关指标。评价指标的统计

基金项目: 国家自然科学基金 (81102665, 8147364913); 河南省教育厅科学技术研究重点项目 (14B360022); 河南省高校科技创新人才支持计划 (HASTIT028)

* 通讯作者: li_js8@163.com

学比较方面,临床疗效评价以概率论的统计学比较方法为主,与对照组的统计学比较结果是疗效评价的依据;评价指标多为单指标评价方法,根据药物作用机制的不同选用不同的结局指标,如肺功能、体重指数、血压等。《新药(西药)临床研究指导原则》^[9]中则有两个关于呼吸系统药物研究评价的指标原则:抗菌药物临床研究指导原则和镇咳、平喘药物临床研究指导原则。具体判定时,前者根据症状、体征、实验室检查及病原学检查结果的改善程度将疗效标准分为痊愈、显效、进步、无效 4 个等级;后者的评价标准包括症状体征的疗效判定、肺功能的评价和不良反应的评价,其中症状体征的疗效判定根据咳、痰、喘息症状的改善程度分为临床控制、显效、好转和无效 4 个等级。

西医疗效评价的方法是建立在大样本、同质化研究对象的临床试验基础之上,侧重于解剖学指标、病理损害指标、生化改变指标等。中医治疗以辨证论治为特点,侧重于通过整体调节来改善和恢复患者内在机能的失衡状态,简单照搬西医疗效评价方法来衡量中医疗效,势必不能体现中医的治疗优势。

1.3 中医药疗效评价方法

中医学临床治疗强调“整体观念”和“辨证论治”两大原则,中医药疗效评价包括疾病和证候疗效评价等内容。在西医“病”的疗效评价基础上,建立包括中医证候、生存质量等在内的综合疗效评价体系和标准,有利于凸显中医临床疗效的优势,科学评价中医药临床疗效。

目前中医药治疗 COPD 临床疗效评价多参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》和《中医病证诊断疗效标准》的有关标准。《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]中参照慢性支气管炎的疗效判定分为疾病疗效判定、证候疗效判定和单项症状的疗效判定,都分为临床控制、显效、有效和无效 4 个等级,其中疾病疗效根据主要症状、体征及客观检查指标的改善程度判定,证候疗效根据临床症状、体征及其积分的改善程度判定。《中医病证诊断疗效标准》^[9]中参照喘病的疗效,根据喘息及其他症状和实验室检查结果的改善程度分别判定为治愈、好转、未愈 3 个等级。中医药治疗 COPD 具有一定的疗效优势,其在临床研究系统评价结果中亦得以体现:急性加重期可以显著改善症状体征、缩短病程、减少并发症、改善肺通气功能等^[6];稳定期可以改善症状、减少急性加重、提

高运动能力和生活质量等^[7-8]。但上述疗效判定标准的建立并没有经过严格的科学论证,也没有经过大规模的临床验证,导致最终研究结果的认可度并不高。

证候的疗效评价是中医药疗效评价的特色,越来越受到重视,但同时也存在着争议。中医诊疗疾病的模式是从辨证-治疗-疗效评价及再次辨证-决定是否继续用药治疗或是否改变原有治疗方案,其中的再次辨证实际上就包含了疗效评价的实质内容。将能够体现再次辨证的内容纳入中医疗效评价体系中,符合辨证论治的原则和特点。而离开“证”的改善,全部采用西医疗效评价指标,无法体现中医药的特色和优势,也不利于中医药的发展。但同时也要注意,证候存在模糊性、不确定性等不足之处,定量/半定量标准化研究尚未得到公认,把证候作为疗效评价指标的研究报道也较少^[9],证候本质的研究亦无定论,因此,把证作为疾病疗效评价指标具有一定的科学性和可行性,但并非所有疾病都适合使用^[10]。

2 病证结合模式下中医疗效评价指标体系的建立

国外近年来,与西医学有关 COPD 的疗效评价指标体系方面的研究成果,大致包括生物学、生理学、临床及卫生经济学方面 4 类结局共 31 个类型指标^[11]。2008 年美国胸科协会和欧洲呼吸学会联合开展了一项关于“COPD 临床药理实验结局指标:从肺功能到生物标志物”的工作,基于已经发表文献的评述和准备发表的文档,告知 COPD 的研究队伍当评价一项药理学实验的作用时结局指标和生物学标志使用的可能性和限制性,主要的结局指标有肺功能、患者报告结局、急性加重、运动、死亡率或病死率、社会和经济负担、影像学变化、肺外标志、最小临床意义变化值和生物学标志^[12]。在这些指标中,尽管肺功能是判定 COPD 公认的指标,但是任何单一结局指标不可能对所有 COPD 患者的疾病影响进行完全的评估^[13]。国际医学会等^[12]提出的临床疗效评价的“四指标法”,能够较科学、全面、客观地反映干预措施的疗效,但具体到 COPD 在此框架下的评价指标,目前尚无确切定论。国内对 COPD 疗效评价研究较薄弱,西医方面大都应用国外的评价指标与标准。中医药治疗 COPD 的临床疗效评价目前存在下面 4 种情况:1) 延用传统的中医临床疗效评价方法与指标,其评价指标侧重于医生通过四诊获得的关于患者病情信息

的症状、舌脉和证候。2) 完全借鉴西医评价指标与方法。3) 在西医评价指标体系基础上纳入中医证候评价指标。4) 引入生存质量测评指标。

基于以上临床实际,建立病证结合模式下的中医药治疗 COPD 疗效评价指标体系显得十分重要。鉴于当前中医临床实践多采用病证结合模式,提出疾病包括 COPD 在内的疗效评价应考虑病证结合模式。病证结合包括中医辨病与辨证结合、西医辨病与中医辨证结合两种模式^[4],其中第 2 种模式体现了疾病共性规律与患者个性特征的有机结合,为在科学层面开展中医药学的研究提供了有利途径。20 世纪中后期,国际医学组织提出临床疗效评价应包括临床(医务)人员报告结局、生理(实验室指标)报告结局、护理人员报告结局和患者报告结局 4 个方面内容^[5]。据此病证结合模式下疗效评价指标体系框架应包括:1) 对于西医“病”的公认疗效评价指标;2) 构成中医证候的相关疗效评价指标和/或突出中医疗效优势的指标;3) 生存质量和/或功能指标等;4) 安全性和卫生经济学方面的指标^[6]。构建疗效评价指标体系的主要内容包括评价指标体系的构建、采用的评价方法、评价标准的框架、借鉴循证医学和统计学方法进行文献分析、基于多中心的信息采集以建立评价标准并进行考核与验证等内容^[7]。建立合理的疗效评价指标体系十分关键^[8],在文献研究的基础上,应用流行病学方法、统计学方法以及结构方程模型等,分析各指标对疗效评价体系的贡献度及其相互关系,对评价指标进行初筛;然后遵循临床流行病学和循证医学方法进行多中心临床试验,对于所形成的指标体系进行信度、效度、反应度的考核,并进一步对评价指标进行灵敏度、特异度考核。

3 中医临床疗效评价中存在的问题

目前关于中医药临床疗效评价的内容和方法越来越受到重视,并取得了一定进展,但同时也存在许多亟待解决的问题。1) 临床研究设计、实施和结局报告欠规范、质量不高,导致疗效评价数据的客观性受到质疑。按照国际规范的科研、设计、衡量和评价,加强顶层质控,有助于提高研究数据质量。2) 既往疗效评价体系缺乏能够体现中医特色和优势的疗效评价指标、标准和方法,遵循中医整体观、辨证观的评价标准亟待加强。3) 既往疗效评价标准更侧重于实验室检查等客观但机械的数据结果,忽略了患者自身感受,基于患者报告的生存

质量评价未受到重视。4) 中医证候疗效评价是中医药疗效评价的重要组成部分,但目前关于中医证候的本质认识尚不清楚,缺少中医理论指导,临床证候定位尚不明确,相关研究有待深入。5) 对安全性指标和卫生经济学评价重视不够。6) 目前疗效评价多为单指标评价,尚缺乏综合评价研究,无法真实体现中医药治疗多途径、多靶点、多机制的优势。

4 展望

在构建中医药临床疗效评价的指标和标准时,应尽可能采用合理的国际及国内统一的标准;在疗效评价指标的筛选及标准制定过程中,应加强严格的科研设计和科学论证,在强调专家意见的同时,也应该借鉴现代流行病学和循证医学的思路和方法,从文献研究、专家咨询问卷和临床试验等多种途径来进行疗效评价的研究;要注意提高整体中医药的研究水平,从研究设计、实施、总结和报告等阶段严格质量控制,加强监督和管理;完善中医证候客观化研究和本质研究,中医证候标准采用定量/半定量方法评价,并应注重其动态演变;兼顾健康相关生活质量、不良反应和卫生经济学评价的应用,形成综合疗效评价指标体系;加强能够体现中医特色和优势指标的研究,重视患者自身报告结局指标在疗效评价中的地位和作用;采用科学的量表研制方法,形成具有中医特色的疗效评价量表,建立中医疗效评价指标体系,建立并完善中医证候的评估体系,借鉴循证医学对中医药疗效的评价,广泛开展多中心的随机对照试验,形成中医药疗效评价工具或量表,以便更好地服务于中医临床科学研究。

参考文献

- [1] 黄文东. 黄文东医案 [M]. 上海: 上海人民出版社, 2008: 3-4.
- [2] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2002: 565.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床研究指导原则 [M]. 1993: 51.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 中国医药科技出版社, 2002: 57-58.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 5.
- [6] 李建生, 王至婉, 余学庆, 等. 中药治疗 COPD 急性加重期的系统评价 [J]. 天津中医药, 2008, 25(5): 428-431.
- [7] 周维, 钟云青, 杨红梅, 等. 中药治疗慢性阻塞性肺疾病

- 稳定期随机对照试验的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(3): 311-318.
- [2] 李建生, 王至婉, 余学庆, 等. 中药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的系统评价 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(2): 229-231.
- [3] 余学庆, 李建生. 中医临床疗效评价现状与思考 [J]. 河南中医学院学报, 2008, 23(1): 16-19.
- [4] 梁茂新, 王雪峰. 中医疗效评价指标和方法研究需要解决的认识问题 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2006, 8(1): 31-35.
- [5] 李建生, 王明航, 余学庆. 评估慢性阻塞性肺疾病病情和疗效的指标研究 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(10): 118-121.
- [6] AZZOLA M, MAC NEE W, MARTINEZ FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers [J]. Eur Respir J, 2008, 31(2): 416-419.
- [7] CELLI BR, MACNEE W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper [J]. Eur Respir J, 2004, 23(6): 932-946.
- [8] 童舜华. 病证结合论治模式浅识 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(2): 321-329.
- [9] 刘凤斌. 中医临床疗效评价量表实施设想 [J]. 中国中医药报, 2003-03-17(3).
- [10] 李建生, 余学庆, 李素云. 病证结合诊疗模式下实现证候疗效评价价值的可行途径 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(3): 261-264.
- [11] 余学庆, 李建生. 病证结合疗效评价研究的思考 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(8): 1284-1286.
- [12] 李建生, 余学庆. 老年人肺炎病证结合模式疗效指标体系的构建与思考 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(12): 927-929.
- (收稿日期: 2016-09-04; 修回日期: 2016-12-29)
- 编辑: 崔京艳

· 信 息 窗 ·

深入学习贯彻落实《中华人民共和国中医药法》专家座谈会在京召开

2017 年 1 月 14 日, 中华中医药学会在京召开“深入学习贯彻落实《中华人民共和国中医药法》专家座谈会”, 与会人员深入学习了《中医药法》, 就如何贯彻落实《中医药法》提出了很多好的意见和建议, 同时围绕中医药事业振兴发展中的重大问题进行了深入研讨。国家卫生计生委副主任、国家中医药管理局局长、中华中医药学会会长王国强出席大会并作重要讲话。王国强回顾了中医药立法历程, 并就学习贯彻落实《中医药法》提出要求。他指出, 《中医药法》是中医药行业期盼已久的第一部国家法律, 是中医药发展史上的一件大事, 也是值得中医药行业欢欣鼓舞的一件大事, 对于扶持、保障和促进中医药发展具有重要的意义。第一, 要充分认识学习宣传贯彻《中医药法》的重要意义。这是我国第一部全面、系统体现中医药特点和规律的基本性法律, 是中医药领域的根本大法, 在中医药事业发展中具有基础性和全局性的作用, 是开展中医药工作的基本遵循和依据。第二, 全面准确把握《中医药法》的精神实质和基本内容。学习宣传贯彻《中医药法》, 要认真贯彻落实习近平总书记等中央领导同志对中医药工作重要指示精神, 深入领会和准确把握《中医药法》精神实质、基本内容和重大制度创新, 紧密结合中医药工作实际, 切实增强针对性和实效性。第三, 充分发挥学术团体作用, 推动《中医药法》顺利实施。要发挥学会优势和作用, 加强《中医药法》的学习和把握, 加强《中医药法》的宣传和解读, 为《中医药法》配套政策的制定提供智力支持。他强调, 中医药振兴发展迎来了天时、地利、人和的大好时机, 发展中医药使命光荣、责任重大。我们必须紧密团结在以习近平同志为核心的党中央周围, 戮力同心, 求真务实, 开拓创新, 切实把《中医药法》这一保护、扶持和促进中医药事业发展的法律学习好、宣传好、贯彻好, 切实把中医药这一祖先留给我们的宝贵财富继承好、发展好、利用好, 在建设健康中国、实现中国梦的伟大征程中谱写新的篇章。

国家中医药管理局政策法规与监督司副司长麻颖介绍了《中华人民共和国中医药法》出台背景, 全国人大常委会、全国人大内务司法委员会副主任委员、中国社会科学院原副院长李慎明出席会议并发言, 国医大师、北京中医药大学教授王琦, 国医大师、北京中医药大学教授孙光荣, 中华中医药学会副会长、中国工程院院士、河北以岭医药研究院院长吴以岭, 中国工程院院士、中国中医科学院常务副院长黄璐琦, 中国中医科学院首席研究员、中国针灸学会会长刘保延, 中华中医药学会副会长、北京市中医管理局局长屠志涛, 中华中医药学会副会长、天士力制药集团股份有限公司董事长闫希军, 中华中医药学会副会长、广安门医院院长王阶, 中国民间中医药研究开发协会会长陈璐珈, 福建中医药大学副校长、中华中医药学会中医诊断学分会主任委员李灿东, 中国人民解放军第 302 医院药学部主任、中华中医药学会中成药分会主任委员赵艳玲先后做了大会发言。中华中医药学会各专业分会主任委员、秘书长等领导和专家 100 余人参加了会议。