

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.11.005

思路与方法

症状群指标应用于恶性肿瘤中医疗效评价的可行性探讨

张潇潇¹, 许博文^{1,2}, 李杰¹✉, 刘浩¹

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁 5 号, 100053; 2. 北京中医药大学

摘要 中医药是治疗恶性肿瘤的重要手段, 但目前肿瘤疗效评价以影像学改变、生存期为主, 不能凸显中医药特色与优势。症状群是近年研究热点, 在肿瘤领域逐渐受到重视。认为症状群内不同症状间具有内在联系, 与中医证候相似, 将症状群用于评价恶性肿瘤中医治疗, 可补充证候评价方法, 多角度诠释中医疗效。回顾恶性肿瘤中医疗效评价, 针对症状群反映中医证候、使证候评价客观化等优势以及目前中医肿瘤研究缺乏对症状群整体评价的局限进行探讨, 为构建中医药治疗恶性肿瘤疗效评价指标、方案与体系提供新方向。

关键词 恶性肿瘤; 症状群; 中医药疗法; 疗效评价; 评价指标

疗效评价是限制中医药现代化的难点与瓶颈, 尤其对于肿瘤, 现代医学以瘤体大小、生存时间长短判定疗效与临床获益, 而中医药以辨证论治为主, 更关注临床症状的改善, 故中医治疗肿瘤疗效评价不能照搬现代医学指标。近年有众多研究探讨结合现代医学方法评价中医疗效, 但仍未有效体现中医药特性。症状群是最能体现患者当前疾病特性的一组症状, 一般由至少 3 个同时存在并彼此关联的症状组成^[1], 与中医“证”以“主症”为内核, 包括多种次症、兼症同时发生且紧密相关的特点相似。本文回顾中医肿瘤治疗评价方法及研究现状, 探讨将症状群引入中医肿瘤疗效评价的可行性。

1 肿瘤治疗的现代医学疗效评价

2007 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 公布的“关于批准抗肿瘤化学药和生物制剂临床试验终点指标的产业指南”^[2]指出, 近 30 年随着医疗观念逐渐转变, 抗肿瘤药物的评价标准也相应改变, 增加对患者真实获益状况的关注, 将生活质量、躯体功能引入疗效评价系统, 缓解症状、改善生活质量渐成国际上肿瘤疗效评价方向之一。欧洲药品审评局制定的“抗肿瘤人用制剂的评价指南”中指出, 疾病进展时间、无进展生存期等可能较客观缓解率

更适宜评价非细胞毒类药物的抗肿瘤活性^[3]。

中医药治疗四诊合参、辨别证候, 平衡阴阳、调和气血津液, 也属非细胞毒类, 优势在于改善症状、缓解并发症及现代医学治疗引起的不良反应、提高生活质量、稳定机体状态, 注重患者症状体征改变, 且具有个体化、动态化特点。现代医学指标不能完全反映中医疗效, 因此, 中医恶性肿瘤疗效评价标准需凸显中医特色, 应注重对生存质量及证候的评价, 综合多重考量指标、平衡各指标权重^[4]。

2 恶性肿瘤中医治疗评价要点

2.1 主观指标体现“随证治之”

症状是组成证候的重要部分, 因此主观复合性指标如生活质量测定量表 (quality of life, QOL)、患者报告结局 (patient reported outcome, PRO) 量表被推广到临床研究中, 通过患者症状及感受改变评价中医疗效, 但此类量表中的症状不能反映证候中各症状的内在关联, 而证候量表则在评分条目、分值设置方面缺乏客观依据。

2.2 动态评估疾病稳定性

中医根据证候变化动态调整理法方药, 在时间维度上重复采集信息的纵向研究可能更适合测量疾病状态稳定性^[5]。动态评价有利于体现中医治疗持续缓解症状并维持稳定状态的优势, 但目前疗效评价方式大多只对比治疗前后证候积分、症状量表差异。

基金项目: 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2015245); 北京市科技计划重大基金 (D161100005116004)

✉ 通讯作者: drjieli2007@126.com

2.3 权衡不同维度指标

临床中有些患者生存时间延长,但生活质量低,有些患者在较短生存期内却有较高生活质量。患者和医生都希望患者的生存时间、生存质量均得到改善,但目前多对其分别评价,忽视两者统一,因此“质量调整生存分析”被逐渐应用于临床。该方法将生存时间和生存质量这两个维度的测量指标整合为同一维度,在中医药治疗肿瘤领域采用这种评价方法可能更易为国内外学者所接受^[8]。如二维一体(two in one, TIO)法将生存时间与生存质量结合,避免二者属性不同、维度不同的问题^[9]。

3 恶性肿瘤中医治疗评价的不足

凸显证候变化、动态评估疗效、权衡不同维度指标是恶性肿瘤中医疗效评价体系构建的关键问题。目前评价方法多针对其中某一方面,难以全面兼顾,无法形成完善的评价体系。在中医随机对照试验中,基于现代医学评价指标所得证据不能从方证相应角度指导临床实践,限制中医循证证据的产生与证据体系的建立。因此亟待构建疗效评价体系。构建反映中医辨治特点的疗效评价方法有助于明确不同类型证据在中医实践中的价值,是完善中医循证证据体系的前提,也将对中医发展产生重要影响^[8]。

4 症状群的内涵与特点

4.1 症状群的定义及特点

20 世纪 90 年代有学者发现肿瘤患者具有多种症状并存现象^[8],后续更多学者开始关注多症状并提出症状群(symptom cluster)这一概念。症状群指 3 种或 3 种以上同时发生的症状,彼此相互关联^[1]。21 世纪以来对症状群的研究更加深入,2005 年 Kim^[10]细化定义,提出一个症状群中可包含多个不同症状,它们同时发生,具有相关性。

症状群还表现出以下特点:1) 关系紧密,即群集内症状间较不同群集症状间的关系更为紧密;2) 同发性,即群集内不同症状同时出现;3) 潜在多维性,即症状群能总结概括特异、潜在症状特点;4) 稳定性,即症状群内症状构成稳定,相对独立于其他群集;5) 同源性,即同一群集内的症状可能有共同病因^[10]。

4.2 症状群的确立

确立症状群的方法包括预设确立与统计确立,前者通过患者经验、临床观察等预先设定症状群,再以质性访谈或评估工具收集相关信息以验证。例

如以半结构式访谈收集肺癌患者不同治疗阶段症状,经解释现象分析发现呼吸窘迫症状群可能为核心症状^[11]。统计确立以症状困扰量表、鹿特丹症状列表等多症状测评工具收集症状信息,经主成分分析、聚类分析等统计学方法提取症状群^[12]。再例如采用自身功能量表、贝克抑郁量表 II 等评价乳腺癌芳香化酶抑制剂治疗者症状,经探索性因子分析,得到肌肉骨骼-血管舒缩-泌尿-性症状群和心理-神经认知-体重症状群^[13]。

统计确立在临床更常用,可比较治疗前后同一症状群内症状构成及发生率、严重程度。但由于方法多样,如何针对具体临床问题选择适宜研究工具、统计方法有待进一步研究。

5 症状群与证候的异同

5.1 症状群与证候的相同点

中医“证候”指一系列相关症状总称,是对病因(邪)、病位、病性、病势等内容的概括^[14]。症状群与之相似,如群内症状相关性、稳定性,与证候中主症、次症相对固定,主次症间具有内在联系相吻合。症状群的同发性、同源性,即群内不同症状同时出现,可能具有相同病因,也与组成证候的主症、次症均处于疾病同一阶段,且由相同病机所致这一特点相似。

5.2 症状群与证候的差异

症状群由主观症状组成,中医证候的构成除症状与患者感受外,还包括舌脉等体征,涵盖范围更广。二者提取方法也有明显差异,前者通过量表调查症状,再经统计学方法分析得出,后者则以中医理论为依据,医者结合自身经验归纳形成。相比之下,前者提取过程更客观,且易于量化,后者受主观因素影响较大。

5.3 症状群通过反映证候评价中医疗效

中医虽无“症状群”一词,但中医学的“证”包括多种症状,可视为症状集群^[15]。证候是病机的具体表现^[16],例如同一种疾病在不同患者或同一患者疾病的不同阶段多表现出不同的症状组合,即“同病异证”,这些不同证候反映的即是病机差异。恰当选择症状构建症状群可代表中医证候。因此,症状群在一定程度上体现病机变化,对中医疗效评价有重要价值。

6 症状群应用于恶性肿瘤中医疗效评价的可行性

6.1 应用症状群评价恶性肿瘤中医疗效的优势

6.1.1 症状群广泛用于肿瘤研究 肿瘤患者常见

症状群包括疲乏-睡眠不安-疼痛症状群、疲乏-食欲下降-疼痛症状群等^[7]。其发生发展受多因素影响,如癌症患者疼痛-疲乏-抑郁-睡眠紊乱症状群与白细胞介素 6 (IL-6) 水平相关,IL-6 升高可能导致上述症状加重^[8]。纵向研究食管癌患者化疗前、化疗 3 周期、化疗 6 周期后 3 个时间点的症状群,发现进食困难症状群、消化道症状群、能量不足症状群等贯穿化疗全程,且随时间推移,症状群数量增多^[9]。也有研究指出,中医干预可对某些症状群起到改善作用^[10],这为应用症状群评价中医疗效提供了基础。

6.1.2 症状群适用于中医研究并反映中医证候 症状群对中医临床研究同样适用,如分析脑安滴丸治疗偏头痛的中医适应症症状群,发现偏头痛伴纳差、起止无常、多梦者疗效较好,而偏头痛劳累后发作、伴少腹胀满窜痛者有效率相对较低^[21-22]。提取恰当的症状群也可借助具有内在关联的不同症状准确反映中医证候特征。证候变化通常作为古代中医的疗效评价方法之一^[23],因此可借助恰当症状群反映治疗前后证候改变以评价中医疗效。既往观察中药干预对非小细胞肺癌术后患者症状群影响,发现术后以气短、神疲乏力等构成症状群,提示证候病机为大气下陷,中药治疗后症状评分减轻,说明症状群可反映证候程度改变,评价中医疗效^[24]。

6.1.3 症状群有助于中医疗效评价客观化 既往研究多根据症状出现频率确定主症、次症,对其严重程度赋值计分,以治疗前后分数变化评价证候改善与中医疗效^[25]。而症状群经客观统计学方法分析得出,相较中医四诊合参辨证、对证候中主症次症计分,既减少了主观因素干扰,也更具科学性与严谨性,适合临床运用,易被现代医学接受。针对不同癌种、不同治疗方式可提取不同症状群,增强恶性肿瘤中医疗效评价的客观性和精准性。

6.1.4 症状群有助于不同指标赋值,且可动态评估疗效 由于提取过程相对客观,因此有可能根据各症状对症状群的影响对其加权赋值,形成临床中易于使用的症状量表,以此判断证候改变程度而评价中医疗效。同时,症状群可进行纵向研究,观察动态变化。如胃癌患者化疗前、第 1、3、6 次化疗后均存在病感症状群、情绪症状群、消化道症状群等,但各群内症状构成不同,同一症状严重程度也有差别,说明症状群既可反映疾病症状稳定性,也能体现症状动态变化^[26],凸显中医治疗调节阴阳

平衡以维持机体稳定状态的优势。

6.2 症状群研究的局限性

恶性肿瘤治疗中的症状群变化逐渐受到关注,但当前研究多以症状群提取、症状群与生活质量相关性为主,有些仅判定治疗前后症状群构成种类、各项症状评分变化,未将其作为整体综合评价。如胃癌术后患者化疗期间症状群群内症状轻重程度改变,描述为“中疼痛、高疲乏”“症状均低”等^[27],尽管详细说明症状改变,但无法反映症状群整体变化。

7 展望

中医药在肿瘤防治领域有巨大价值与潜力,但在国际上未得到普遍认可,这与缺乏适宜的疗效评价方法有关。目前肿瘤疗效评价标准逐渐从单纯病灶缓解转向结合症状控制、生活质量提高,后者正是中医药治疗优势所在,因此这种转变为中医肿瘤学科发展提供了契机。症状群可代表患者当前最突出的不适,群内症状具有内在关联,类似中医证候,与证候评价量表相比,包含症状较少、提取过程相对客观,易赋值量化,作为疗效评价工具更具科学性与严谨性,且能纵向研究,有利于动态评价并整合症状与维持时间这些不同维度指标。因此,我们认为症状群可能是突破中医肿瘤疗效评价困境的关键。结合研究现状,今后还应着眼以下方面:其一,如何针对不同研究对象、不同治疗方法选择最佳方案提取症状群;其二,如何对症状群中不同症状进行加权赋值,并综合权衡症状群的构成改变与程度改变,使之形成可量化的整体;其三,如何将症状群动态变化与生存时间结合,多维度综合评价中医疗效。解决上述问题,将症状群应用于中医肿瘤疗效评价,建立疗效评价体系,可使中医药治疗肿瘤有据可依、有证可循,进而推动中医药发展,提高中医药的国际影响力。

参考文献

- [1] DODD MJ, MIASKOWSKI C, PAUL SM. Symptom Clusters and their effect on the functional status of patients with cancer [J]. Oncol Nurs Forum, 2001, 28(3): 465-470.
- [2] 唐健元,马莉,张磊. 欧美肿瘤药物评价策略简介及思考 [J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(10): 798-800.
- [3] 邱敏,右坚,刘莉,等. 中医药治疗肿瘤的临床疗效评价标准探析 [J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(9): 7-10.
- [4] 林洪生,刘杰,王硕. 关于构建中医恶性肿瘤疗效评价体系的思路和问题 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(1): 1-5.

- [5] 谢雁鸣,徐桂琴. 纵向数据分析方法在中医临床疗效评价中的应用浅析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(9): 711-713.
- [6] 翟静波,李小江,张鹤,等. 质量调整生存分析在中医药辅助治疗肿瘤疗效评价中的应用价值 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(8): 899-902.
- [7] 翟静波,任明,曹红波,等. 中医药辅助治疗肿瘤疗效评价新方法: 二维一体(TIO)法 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(11): 1280-1282.
- [8] 孟庆刚. 中医临床疗效评价循证证据体系构建探析 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(5): 1031-1034.
- [9] SARNA L. Correlates of symptom distress in women with lung cancer [J]. Cancer Pract, 1993, 1(1): 21-28.
- [10] KIM HJ, MCGUIRE DB, TULMAN L, et al. Symptom clusters: concept analysis and clinical implications for cancer nursing [J]. Cancer Nurs, 2005, 28(4): 270-282.
- [11] MOLASSIOTIS A, LOWE M, BLACKHALL F, et al. A qualitative exploration of a respiratory distress symptom cluster in lung cancer: Cough, breathlessness and fatigue [J]. Lung Cancer, 2011, 71(1): 94-102.
- [12] 王潇,段培蓓,王阿芹,等. 癌症症状群识别方法研究进展 [J]. 中国护理管理, 2018, 18(9): 1274-1279.
- [13] LI H, SEREIKI SM, MARSLAND AL, et al. Symptom clusters in women with breast cancer during the first 18 months of adjuvant therapy [J]. J Pain Symptom Manage, 2020, 59(2): 233-241.
- [14] 于东林,张启明,张磊,等. 中医病机的内涵探讨 [J]. 中医杂志, 2014, 55(6): 537-538.
- [15] 周慧灵,刘铸,黎雪,等. 中医视角下的恶性肿瘤患者症状群研究进展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(8): 1218-1220, 1224.
- [16] 李爽姿,王勤明. 浅议证候与病机的辩证关系 [J]. 环球中医药, 2015, 8(4): 465-466.
- [17] 秦莉媛,侯晓婷,杨萍. 肺癌患者症状群的研究进展 [J]. 中华护理杂志, 2019, 54(1): 119-124.
- [18] 庞秋萍,姬艳博,许翠萍. 基于聚类分析的癌症病人症状群及其与生活质量、炎症因子的关系 [J]. 护理研究, 2019, 24(33): 4205-4210.
- [19] 胡小冬. 食管癌症状评估量表的构建及其症状群的纵向研究 [J]. 石家庄: 河北医科大学, 2019: 37-54.
- [20] 翟莹莹,杨姮,周文琴. 癌症患者症状群概述及管理措施研究现状 [J]. 护理学报, 2019, 26(1): 32-35.
- [21] 周波,王贵澍,曹克刚. 脑安滴丸治疗偏头痛临床适应症状群的临床研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(1): 45-49.
- [22] 周波,李群先,吕阳婷,等. 以脑安滴丸为示范的偏头痛中成药临床适应症状群研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(1): 45-50.
- [23] 李君. 古代中医疗效评价的文献研究 [J]. 北京: 中国中医科学院, 2009: 144-147.
- [24] 苏春雨,朱广辉,李杰. 非小细胞肺癌术后患者症状分布规律及升陷汤加减的干预效果 [J]. 中医杂志, 2020, 61(7): 601-606.
- [25] 王中奇,徐振晔. 建立肿瘤中医临床疗效标准的实践和思考 [J]. //中国中西医结合学会. 第十届全国中西医结合肿瘤学术大会论文汇编, 沈阳: 中国中西医结合学会, 2006: 397-399.
- [26] 王潇. 胃癌术后患者症状群及其亚组识别的纵向研究 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2019: 23-41.

Feasibility of Symptom Clusters to Evaluate the Therapeutic Effect of Traditional Chinese Medicine Therapy on Malignant Tumors Therapy

ZHANG Xiaoxiao¹, XU Bowen^{1,2}, LI Jie¹, LIU Hao¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Traditional Chinese medicine (TCM) is an important treatment for malignant tumors, but its effect cannot be fully assessed as imaging changes and survival period are the current main evaluation indicators, which cannot highlight the characteristics and advantages of TCM. Symptom clusters have been a research hotspot in recent years and have gradually received attention in the field of oncology. Different symptoms within a symptom cluster are inherently related and similar to TCM syndromes. Therefore, the symptom cluster is innovatively used to evaluate the effect of TCM for treating malignant tumors, supplementing the syndrome evaluation methods, and interpreting the effects of TCM from multiple perspectives. Based on the review of the effectiveness evaluation methods of malignant tumors, this article discussed the advantages of symptom clusters in reflecting TCM syndromes and objectifying the evaluation of syndromes as well as the lack of current TCM tumor researches on overall evaluation of symptom clusters, and provides a new direction for the establishment of evaluation indicators, programs and systems for the effectiveness of TCM in the treatment of malignant tumors.

Keywords malignant tumor; symptom cluster; traditional Chinese medicine therapy; effectiveness evaluation; evaluation indicators

(收稿日期: 2020-04-16; 修回日期: 2020-12-30)

编辑: 柴倩云