

述评·

证候疗效评价的研究进展

刘保延¹ 李洪皎² 何丽云² 朱文增² 胡镜清³

(1. 中国中医科学院, 北京市东城区东直门内南小街16号, 100700;

2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所; 3. 中国中医科学院广安门医院)

[摘要] “证候疗效”近年来被广泛应用于中医治疗效果的临床评价研究中, 但证候疗效评价的内容、指标与评价方法在中医药界并未形成共识。针对主治为证候的中药复方制剂的临床评价问题, 从目前“证候疗效”评价的内容、主要指标与证候疗效的加权平均积分测量方法等方面进行了梳理, 并提出了“证候疗效”评价中存在的几个基本问题及其解决思路。

[关键词] 证候疗效; 临床疗效评价; 证候

“证候疗效”近年来被广泛应用于中医治疗效果的临床评价研究中, 但对证候疗效评价的内涵、评价内容与指标、评价的方法在中医药界并未形成共识。随着新的《药品注册管理办法》(2007) 以及《中药注册管理补充规定》(2008) 的实施, 针对主治目标为证候的中药复方制剂临床评价问题的提出, 证候疗效及其评价再次引起大家的关注。本文就目前证候疗效评价的应用现状进行了梳理, 以期理清证候疗效评价的思路、选定较合适的评价方法开启思路。

1 “证候疗效”已经成为中医药临床疗效评价中不可缺少的重要内容

辨证论治是中医药学的临床模式, 证候是辨证论治的关键环节, 对证候及其变化的动态观察是指导临床治疗, 提高中医药疗效的重要前提。因此, 人们普遍认为在评价中医药的临床疗效时, 证候的改善程度应该是评价指标的内容^[1]。特别是2002年发布的《中药新药临床研究指导原则》(以下简称《原则》) 在第四章列专篇对中药新药临床试验的证和候及其疗效评价方法进行了论述^[2], 此后证候疗效已经成为评价中药新药疗效的重要内容。为了规范中医临床研究中证候诊断与疗效评价的相关内容, 证候疗效评价指标被纳入中医及中西医结合临床研究的疗效评价体系中, 而建立起适当的证候疗效评定标准, 是完善中医临床疗效评价指标体系、科学评价中医药临床疗效的一个重要部分。

随着中医药界对临床疗效评价的高度重视, 相关的临床研究逐年增加, 在国家级的临床研究项目中, 如国家“十五”攻关计划和“十一五”科技支撑计划项目

中, 证候疗效已经成为不可缺少的研究内容。长期的基础和临床研究结果提示, 完全沿用西医的指标体系来衡量中医中药的疗效, 以此来说明中医药的有效性和科学性, 忽视了中医“证”疗效的评价, 不能客观地反映出疗效。中医临床疗效是通过望、闻、问、切四诊收集资料, 进行辨证论治, 而不是根据西医的实验室指标进行辨证的。中医药疗效的优势是通过整体调节来改善“证”的失衡。“证”是中医诊断与疗效评价的核心所在, 撇开“证”的改善, 完全用西医的指标体系评价中医的疗效, 无异于本末倒置, 不利于中医药的发展^[3]。

2 证候改善程度是“证候疗效”评价的主要内容和指标

《原则》中对证候疗效的评价主要是对治疗前后证候改善程度的评价, 即将证候改善程度分为4级。以中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$ 为临床痊愈; 以中医临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 $\geq 70\%$ 为有效; 以中医临床症状、体征均有所好转, 证候积分减少 $\geq 30\%$ 为显效; 以中医临床症状、体征无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少不足于30%为无效; 而对于代表证候改善的程度的症状、体征则是采用构成证候诊断的主要症状和次要症状的分值来衡量。其计分方法则是根据在证候诊断中的贡献大小确定其权重, 一般主症占有较大权重。症状一般可分为4级, 即正常、轻度异常、中度异常、重度异常。在证候疗效评价时, 多采用尼莫地平法, 即减分率 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 $\times 100\%$ 的公式来计算证候积分的变化量。对以上的证候疗效评价方法, 经过实际临床试验和研究项目的应用, 发现了一些问题, 以下观点具有一定代表性。

2.1 构成证候的部分症状与体征作为证候疗效评价指标

熊宁宁^[4]提出了中药新药“适应证候”的新理念,

将构成适应证候的指标分为效应指标与属性指标两大类,强调“证候疗效”是对适应证候的症状效应指标变化的综合评价,而证候属性指标不参与证候疗效评价。同时认为疾病综合疗效包括了对理化检查和症状体征变化的综合评价,而证候疗效是综合疗效的组成部分,如果试验药物主要效应指标为理化检查等客观指标,并对症状效应指标变化进行了分析,可不再对证候疗效进行评价。如果试验药物疗效仅表现为症状的改善,证候疗效实际就是综合疗效。

2.2 证候诊断指标与疗效评价指标应有区别

郭新峰等^[1]认为,目前证候相关的疗效评定标准很不完善,甚或缺如,对证候的改善还仅仅停留在对证候诊断标准或相关症状的改善上。实际上,在诊断标准与疗效评定标准中,指标的敏感度和特异度侧重点有所不同。如“齿脱”是诊断肾虚证特异度较高的指标,但在评价肾虚证的疗效时显然就不敏感,因为很难使“齿脱”的状态有所改善,所以其敏感度较差。疗效评定指标的不敏感与证候相关疗效评定标准的缺乏,难以客观评价“辨证论治”为主的中医药治疗措施的有效性,因此,建立符合中医药学自身特点的证候疗效评定标准,是完善中医临床疗效评价指标体系、科学评价中医药临床疗效的另一个重要部分。

2.3 证候疗效评价不一定适用于所有疾病或疾病的所有阶段

梁茂新等^[5]对证候疗效评价使用范围提出了自己见解,认为并非所有疾病都需要进行证候疗效评价。提出证在临床疗效评价中可能存在3种表现形式,一是证作为疗效评价的主要指标;二是证作为疗效评价的辅助指标;三是根本不用证进行疗效评价。是否将中医证候疗效指标纳入中医临床疗效评价体系中,则要根据具体干预目标及干预疾病的种类、综合权衡中医疗效定位、相应的中医证候疗效指标的客观化程度及评价侧重点等几方面因素加以选择。否则,证候疗效可能会放大或缩小中医治疗效果,即在疾病主要疗效指标没有改善时,根据证候的改善肯定药物临床疗效的疗效放大问题;证候在治疗过程中动态变化对疗效有影响,中医证候的多变性成为限制中医证候疗效评价实施的桎梏,若疗效评价时证候已发生改变则应当将该病例予以剔除,若仍旧沿用原治疗方案治疗,则失去中医辨证的前提。

申春梯在王永炎院士提出证候的“内实外虚”^[6]等特征基础上提出“病证结合”的评价方法^[7],针对“外虚”、“急则治其标”阶段评价特异证;针对“内实”、“缓则治其本”阶段评价基础证。“缓则治其本”阶段,基础

证的主要症状和疾病的主要检测指标都可作为中药新药研究选择的综合评价指标。中药新药临床疗效应采用病证结合的多指标的综合评价方法,在无证可辨时应以病的检测指标作为评价标准,在有证可辨时应进行病证结合的综合评价。同时病证结合的中医临床疗效评价指标和方法的研究应在对病的辨证规范研究的基础上进行,即疾病所属各“证”规范了,病证结合的中医临床疗效评价指标和方法也会得到相应的规范。而“急则治其标”的阶段,干预措施所采用的方药主要是针对“型”。这时构成各“型”的主要症状和体征应作为中药新药研究的主要评价指标。

2.4 证候疗效评价应采用国际通行的量表方法

刘凤斌^[3]认为,作为中西医结合的切入点,应把量表的方法学引入中医药的现代临床疗效评价中,把“望、闻、问、切”信息的量化与中医辨证诊断结合起来,根据中医药理论的特点,按照量表研制的原则对现有的西方量表进行修订,增加新的条目或模块,以适应中医临床的需要。并从量表方法的角度提出目前证候疗效评价量化测量研究中的一些问题,如内容多为具体证型的主要症状而没有涵盖整个证型,不能完全反映“证”;量化内容中把主观性内容和客观性内容混在一起,由观察者填写,难免混杂观察者主观因素的影响,而不能完全反映患者的真实体验;量化的内容未经信度、效度、反应度等科学性考评,其结果的可信性、客观性差,从而提出用“特色量表”来评价证候疗效的思路。

3 证候疗效加权平均积分测量方法存在的问题及其解决途径

针对《原则》中的计分方法涉及的症状赋分权重是否合理及主症、次症的项目组合是否充分等问题,尚没有大样本的调查数据及统计分析的结论来支撑。王文萍^[8]以一种中药新药治疗中风的Ⅱ、Ⅲ期临床试验数据为例,在参考《原则》的中医症状赋分方法基础上,结合中风病中医辨证相关文献又探索建立了两种新的赋分方法,比较了3种不同中医症状赋分方法对中风恢复期中医证候疗效及单项症状疗效评价的影响。结果显示,不同的症状赋分方法对中医证候疗效评价及对单项症状的疗效评价会有重大影响,有些赋分方法的改变会使试验组和对照组的比较,从具有统计学意义变成无统计学意义,或从无统计学意义变成有统计学意义,这些改变将直接关系到对中药新药疗效的评价。因此,科学地确定主症、次症的项目组合,确定主症、次症的赋分,以及主症、次症分值在症状总分中所占的比例,对中医证候疗效评价的研究具有重大的推动作用。研究结果还显示,在中医症状赋分方法的研究中,不仅

主症在症状总分中所占比例的合理性很重要,而且保证主症分值不能过高更为重要。

申春悌^[7]提出症状的量化分级有助于评价试验药物的效应,应对四诊信息进行量(级)值标准的确定,根据专家的临床经验,使用模糊数学的概念,对症状的有无、程度轻重、病变范围等进行综合分析,模拟为0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级,供临床新药研究使用。熊宁宁^[4]认为,证候疗效的分级级差是一个有争议的问题,按治疗前后证候积分变化(尼莫地平法) $< 30\%$ 、 $\geq 30\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 95\%$ 分级,还是 $< 20\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 50\%$ 、 100% 分级等等,尚需考虑。他们提出一般依据对试验药物和对照药作用强度的推断制定疗效分级的级差,同时还要考虑数学计算结果是否造成分级级差的虚设。如证候总积分10分,证候积分减少不可能出现90%与100%之间的结果,95%的分级就是虚设。李东涛等^[9]在“原发性肝癌中医常见基本证候轻重程度量化评价研究的基础上,以100mm刻度法及综合评价层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)为数学工具,以“综合集成研讨厅”为重要研讨方式,共取57个中医症状为底层指标,以8个基本证候及实证、虚证为第二层、第三层次指标,以证候总评价为顶层指标,构建以证候为内容的原发性肝癌综合疗效评价体系,并在临床上与西医的肿瘤轻重程度评分、卡氏评分、肿瘤分期、Child分级及生存质量等进行相关性对比研究,对模型的可靠性进行验证。研究显示构建的以证候为内容的原发性肝癌中医疗效评价体系,能够反映疾病轻重程度,并能体现中医治疗目标与结果的相关性。

4 证候疗效评价的研究展望

从以上文献可以看出,证候疗效是对中医辨证论治效果的评价,可以突出中医的特色,所以备受中医界的关注。但到目前尚未见到对“证候疗效”的专门定义,对其内涵与外延也没有专门的论述,从现有讨论的内容上看,目前普遍采纳的观点是,“证候疗效”指“证候改善程度”,即辨证论治治疗前后构成证候的症状、体征的变化程度,简化为“证候疗效”就是治疗前后(中医)症状体征的变化。如果就此推论,显然并不能反映中医辨证论治的真正效果。因为大量的临床实践显示,辨证论治不但能够改善症状,而且也可以消除病因、扭转病理变化;不但可以治标,也可以治本。具体是“治标”而改善症状体征,还是“治本”而消除病因、病理,要根据治疗的目的和观察结果来确定。

中医学对疾病症状、体征的认识与西医学有很大的差异。在中医辨证时关注的症状、体征中不但有与疾病密切关联的特异性症状,还有与患病之人有关系的

非特异性症状,而这些症状、体征与中医辨证密切相关。从疾病角度来看这些非特异性的症状、体征,许多并不能很敏感地反映疾病的变化或与疾病变化并不同步,所以许多并不能作为临床疗效的评价指标,如果笼统地将这些症状、体征均作为临床疗效评价指标来看待,势必就会产生文献[5]所提出的扩大疗效的问题;但如果拿出部分与疾病密切相关的症状、体征作为临床疗效的评价指标,这部分症状、体征又如何可以代表证候本身?这也正是文献[1]、[4]所提出的问题。况且从证候的构成来看^[10],证候也不能与症状、体征划等号。显然,将证候疗效定位于证候改善程度,即治疗前后构成证候的症状、体征变化是不合适的。所以我们建议对“证候疗效”这一关乎中医临床评价的重要问题进行广泛的讨论并达到共识。首先应明确“证候疗效”的定义与内涵、外延等基本问题,在此基础上再进行评价方法与评价指标的研究,形成相关规范或标准,以便推动中医药临床疗效评价水平的提高,对整个医学体系中临床评价方法与指标的完善做出贡献。

在“辨证论治临床疗效评价方法的基本理论”研究项目中,我们提出“证候疗效回归其本来定位”的观点,即证候疗效是指通过辨证论治、针对证候进行疾病防治所产生的效果,是从干预措施的角度对临床结局及其评价指标的一种分类,有如肿瘤的疗法中有“化疗疗效”、“放疗疗效”一样,更加能突出干预措施的治疗特点,而其具体的内容可以体现在临床结局的各个层面。由于辨证论治具有整体调节、个体化治疗的特点,其产生的效果可以根据其治疗的不同阶段进行分层表达,在整体层次或宏观层次的效果可以用患者报告的临床结局(Patient reported outcome, PRO)^[11]以及中医医生报告的临床结局来进行评价。对于微观层次或疾病层次的效果则可以借鉴目前已经被广泛使用的指标与方法来评价。两个层次的评价指标和方法,相互联系但不可替代,具体选择哪一层次的方法与指标则要根据临床实践的目的来确定。对于证候疗效的概念内涵以及从医患双方进行测量的思路和方法将另文发表。

参考文献

- [1]郭新峰,赖世隆,梁伟雄. 中医药临床疗效评价中结局指标的选择与应用[J]. 广州中医药大学学报, 2002, 19(4): 251-255.
- [2]郑筱萸,任德权主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 29-31, 109, 129.
- [3]刘凤斌,方积乾,王建华. 中医药临床疗效评价的探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2004, 4(7): 290-292.

统计学意义($P > 0.05$)。组内比较, 动功组练功4个月后总分、躯体化、强迫症状、抑郁因子与练功前对比差异有统计学意义($P < 0.05$); 动静组练功4个月后总分、强迫症状、敌对因子与练功前比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3.3 4组患者糖代谢指标比较

表3示, 练功前4组 FBG、HbA_{1c} 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 练功后2个月和4个月时组间比较 FBG、HbA_{1c} 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 4组患者练功前后 FBG 和 HbA_{1c} 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FBG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
动功组	练功前	24	8.65 ± 2.91	7.09 ± 1.46
	练功2个月后	24	7.88 ± 2.82	6.91 ± 1.41
	练功4个月后	24	7.73 ± 1.62	6.70 ± 0.88
动静组	练功前	25	7.78 ± 2.34	7.12 ± 1.69
	练功2个月后	25	7.58 ± 2.26	6.91 ± 1.49
	练功4个月后	25	7.05 ± 1.43	6.15 ± 1.15
静功组	练功前	22	8.17 ± 1.84	7.07 ± 1.26
	练功2个月后	22	7.47 ± 1.98	6.52 ± 0.99
	练功4个月后	22	8.15 ± 1.81	6.94 ± 1.23
对照组	练功前	23	7.50 ± 2.10	6.51 ± 1.29
	练功2个月后	23	7.42 ± 2.80	7.05 ± 1.50
	练功4个月后	23	8.05 ± 2.40	7.13 ± 1.29

4 讨论

中医养生功法作为一种治疗“消渴病”的非药物疗法, 古代文献屡有记载。在现代国际研究中, 行为心理和生活方式干预以治疗糖尿病取得了较大进展并广泛应用于临床。

参与本研究的患者总体心理状况较差, 其中躯体化、抑郁、焦虑、强迫4个方面尤其明显。曾艳彩等^[8]通过对200例2型糖尿病患者进行 SCL-90检测, 发现心理健康总体水平低于全国成人。在躯体化、强迫、抑郁和敌对方面尤为突出, 这与本研究的结论相似。综合组间对比和组内对比结果可以看出, 动功对 SCL-90的躯体

化、强迫症状、抑郁等方面均有显著的改善作用。动静功结合锻炼对强迫症状、敌对等方面有显著改善作用。而单纯静功未发现对 SCL-90因子有显著变化。SCL-90包含广泛的精神症状学内容, 从感觉、情感、思维、意识、行为直至生活习惯、人际关系、饮食睡眠等均有涉及, 并反映10个方面的心理症状^[9]。从糖尿病发生发展的三大基本临床心理特征来分析, SCL-90主要反映的是2型糖尿病患者的情志障碍, 即情绪上的临床表现。动功改善2型糖尿病患者的临床症状, 可能是从情志障碍(临床表现) 角度对患者的心理康复起到促进作用。提示在临床应用时, 应根据患者发病的三大基本临床心理特征, 恰当地引入八段锦或类似的动功功法。

参考文献

- [1] 左小萍. 糖尿病相关的情绪改变及其与病情控制的关系[J]. 广州医学院学报, 2003, 31(1): 35-36.
- [2] Alkert CM, Chae CU, Rexrode KM, et al. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women[J]. Circulation, 2005, 111(4): 480-487.
- [3] Park H, Hong Y, Lee H, et al. Individuals with type 2-diabetes and depressive symptoms exhibited lower adherence with self-care[J]. J Clin Epidemiol, 2004, 57(9): 978-984.
- [4] 卫生部疾病控制司, 中华医学会糖尿病分会. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学出版社, 2004: 13-14.
- [5] 国家体育总局健身气功管理中心. 健身气功·八段锦[M]. 北京: 人民体育出版社, 2003: 3.
- [6] 刘天君. 中医气功学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2005: 156-158.
- [7] 张作记. 行为医学量表手册[J]. 中国行为医学科学, 2001, 10(10): 118.
- [8] 曾艳彩, 黄正东, 高月, 等. II型糖尿病患者症状自评量表的检测[J]. 中国康复, 1999, 14(1): 19-21.
- [9] 郭念锋. 国家职业资格培训教程——心理咨询师[M]. 北京: 民族出版社, 2005: 192.

(收稿日期: 2008-08-28; 修回日期: 2009-02-20)

[编辑: 邓媛]

(上接第399页)

- [4] 熊宁宁, 罗玫, 蒋萌, 等. 中药临床试验的适应证候设计与疗效评价[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(6): 715-717.
- [5] 梁茂新, 王雪峰. 中医疗效评价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——中药现代化, 2006, 8(1): 31-35.
- [6] 郭蕾, 王永炎, 张志斌. 关于证候概念的诠释[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 5-8.
- [7] 申春梯, 陈启光, 张华强, 等. 建立病证结合疗效评价体系的思路和方法[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(10): 749-751.

- [8] 王文萍, 李晓斌, 李晓, 等. 探讨三种不同中医症状赋分方法对中医证候疗效评价的影响[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2008, 10(1): 35-38.
- [9] 李东涛, 凌昌全, 郎庆波. 以证候为内容的原发性肝癌中医疗效评价体系研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(1): 15-17.
- [10] 刘保延, 王永炎. 证候、证、症的概念及其关系的研究[J]. 中医杂志, 2007, 48(4): 293.
- [11] 张艳宏, 刘保延, 何丽云, 等. 病人报告的临床结局研究与实际应用[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(11): 101-103.

(收稿日期: 2009-03-11; 修回日期: 2008-03-31)

[编辑: 李春梅]