

基于疾病中医证候分类的中医临床疗效评价研究思路

吕爱平 姜 淼 丁晓蓉

中国中医科学院临床基础医学研究所,北京市东城区东直门内南小街 16号,100700

摘 要 当前中医治疗疾病的临床疗效评价研究中,中医证候分类思维没有得到充分体现。着重讨论疾病的中医证候分类原理,对目前中医临床疗效评价不能真实反应中医疗效的原因进行了分析,并以中医治疗类风湿性关节炎(RA)为例阐述证候分类方法、证候分类与疗效的相关性,探索基于疾病中医证候分类的中医临床疗效评价的新思路与方法,提出通过对比有效与无效患者的证候特征,发现中医治疗方法的有效适应证候是中医临床疗效评价研究的重要途径和重要方法。

关键词 证候分类;疗效评价;中医药

医学是一种分类科学,医生或研究者应尽可能全面地收集与疾病相关的各类信息,包括临床表现、症状、体征、实验室检查指标等,并将共同的或类似的非健康信息归于一类,定义为一种疾病(或者证候)并予以针对性治疗。对患者的分类越细化,治疗方法的选择就越精准。现代医学利用现代诊断方法和手段,以疾病为单位对患者进行分类;中医学利用传统方法和手段,侧重于辨“证”,以证候为主、疾病为辅的单位对患者进行病证结合的分类。目前在我国疾病诊断和证候分类结合的诊疗模式已经成为中医学和中西医结合医学临床实践的主要模式。

1 疾病证候分类是中医临床评价研究的基础

疾病通常是用一组特定的表型(包括临床表现、症状和体征等所有可观察的外在表现)特征来描述,但随着现代医学科技的发展,现代医学越来越依赖理化指标,把理化检测结果作为疾病诊断分类的重要标准^[1];中医“证候”分类更侧重于众多表型之间的关联。疾病证候分类的基本原理是:在现代医学对疾病明确诊断的基础上,收集所有中医证候表型信息,明确中医证候表型信息之间的关联,利用这些关联信息对疾病进行证候分类,进行更为细化的诊断分类,为获得更为精准的治疗方案提供诊断分类学依据。

辨证论治是中医理论的核心,证候分类是中医临床诊断的主要方法。建立在辨证基础上的论治是数千年来展示中医疗效的前提,脱离了证候分类思维来评价中医临床疗效无疑是不能得到客观、公正、科学结论的。在当前的中医临床评价研究中,中医证候分类思维没有得到充分体现。现有中医临床评价思维模式脱离了中医辨证论治的思维模式。一些国际上发表的中医

药临床疗效系统评价结论指出,需要更多的证据支持中医的临床疗效^[2,3],其主要原因是:评价过程只是从现有临床评价方法出发去发现一种治疗方法的有效率,没有认识到疾病的中医疗效与疾病中医证候分类密切相关,中医临床疗效评价与中医辨证论治理论思维模式相关。因此,对疾病进行证候分类,开展基于疾病证候分类的中医临床评价研究是中医临床研究的重要途径和方法。证候分类作为辨证论治理论的核心,是中医临床诊断、治疗的主要依据;疾病分类作为现代生物医学的本质,是现代医学诊断、治疗疾病的基础。二者都作为健康状态的分类方法,又都对临床具有现实的指导作用,他们之间一定有内在的关联性和互补性。因此,以某一特定疾病为基础,开展疾病中医证候分类研究,是中医临床疗效评价研究的重要内容。

自 1987年以来,在国家自然科学基金长期资助下,我们一直以类风湿性关节炎(RA)为研究对象,在中医辨证论治理论指导下,紧紧围绕病证结合、方证相应关键科学问题,通过临床和实验研究,系统深入地探索了 RA 中医证候分类规则、方法和意义。通过对 RA 的中西医结合诊察方式进行分析,我们发现,中、西医学对 RA 的诊察方式明显不同,提示中、西医学的不同临床诊断方式与疾病临床表现的复杂性有关,从而为疾病证候学分类的合理性提供了可行性依据^[4]。进一步深入研究中,通过临床试验数据探索中医证候信息与 RA 诊断指标、基因组学信息的关系,发现了 RA 中医证候分类与现代生物学治疗之间的关联关系。从 RA 患者的 C 反应蛋白(CRP)含量在 RA 寒证和热证之间存在明显的区别,提示 CRP 可以作为寒热证候分类的微观指标之一^[5]。利用“组”学研究平台和系统生物学技术,选择中医辨证代表性证候寒证和热证,对比研究了健康人、中医寒证和热证 RA 患者的基因组学和代谢组学信息的差异,发现了健康人与 RA 患者的基因

表达差异、寒热证 RA 患者之间的基因表达差异^[9],并对比分析这些差异基因的特性和生物学途径。此外,对 RA 寒热证患者的血浆代谢组学信息进行了探索,初步发现 RA 与健康人之间、RA 寒热证候患者有不同的代谢组学基础。结果表明,基因组学和代谢组学技术能为疾病中医证候分类研究提供方法学支撑,中医证候分类学具有基因表达谱和代谢组学依据。

2 对比有效与无效患者的证候特征是中医临床疗效评价研究的重要内容

药物的疗效往往取决于药物本身以外,药物的适当应用是发挥药物疗效的重要方面,特别是要将该药物(包括治疗方案)用到适合的患者群体。疾病证候分类将患者进一步分类,使得找到更为精准的适应患者群体成为可能。在对疾病证候分类的方法、原则及原理有所认识的基础上,在疾病研究中对比有效与无效患者的证候特征,是中医临床疗效评价研究的重要途径,不仅具有重要的理论意义,同时也具有现实的临床指导价值。

我们通过随机对照临床试验,对 RA 中医四诊信息的分类规律进行了探索,并以此作为中医证候分类方法,系统分析了中医证候分类与治疗疗效的相关关系。在利用数据分析技术对中医四诊信息(主要是症状)进行分类分析时,发现其有明显的规律性,发现 RA 患者常出现且重要的 18 项主要中医症状可以分析得到 4 个公因子,能分别较好地反映关节局部病情以及中医证候分类中寒证、虚证、热证的症状,与中医传统证候分类规律基本一致,证明 RA 中医证候分类具有科学基础^[7-8]。遵照中医证候分类理论,利用回归分析、神经网络分析、决策树分析等方法,对比分析有效与无效病例的中医证候信息特征,发现中医治疗方法对于虚证的 RA 患者更有效,而西药组疗法更适合于寒证的 RA 患者^[9-10],为通过中医证候分类寻找适应症,提高中医药临床疗效提供依据。这些中医证候信息与 RA 临床疗效关系结果均发表在 SCI 收录的专业杂志,实现了利用国际学术期刊平台展示中医证候理论的突破。目前我们正在重点分析治疗过程中证候类型的转变对临床疗效的影响,以进一步阐明疾病证候分类对临床疗效的影响,突出中医证候分类在生命科学中的重要作用。

需要指出的是:虽然证候分类研究与疾病诊断的结合使得证候分类结论更具有可操作性,但当证候分类与疾病诊断和药物干预一起进行研究,其结果将使得证候分类更具有使用价值。例如上述提到的中医治疗方案更适合类似虚证的患者,西医方案更适合类似

寒证的患者);此外,疾病证候分类不仅有助于找到中医治疗方案的适应患者,同时也能帮助找到西医治疗方案的适用患者。

3 多次临床试验寻找适应症是提高中医疗效的重要方法

根据上述发现,我们认为,开展多次临床试验通过证候信息寻找适应症是提高中医疗效的重要方法。中药的适应证根于临床的辨证论治,根于对于该疾病的中医证候分类。中医治疗方案的临床疗效评价如果只利用疾病诊断分类方法和疗效评价方法,其疗效可能不及西药治疗,因为临床评价研究中没有体现中医辨证论治思维,没有对疾病进行科学的证候分类。因此,通过多次临床试验,探索基于疾病证候分类的药物适应证是开展中医临床疗效评价、提高中医临床疗效的重要方法^[11-12]。从一种治疗方法治疗后出现的有效与无效人群的差别之中找到中医证候分类规律才是中医辨证论治的重要体现;将从该差别中找到与疗效相关的要素列入纳入和排除标准,进行再次临床验证试验,追求中医治疗适应证的针对性是中医辨证论治临床疗效评价的主要方法。目前我们正在根据我们前期适应症工作基础,开展基于中医证候分类的中医治疗 RA 第二次临床试验研究。

总之,以某一疾病为范例,结合治疗药物和方案,通过多次临床试验,开展基于疾病证候分类的临床研究,是发挥中医药理论特色、客观科学地反映中医药临床疗效的重要研究思路和方法。

参考文献

- [1] Wu X, Jiang R, Zhang MQ, et al. Network based global inference of human disease genes [J]. *Mol Sys Biol* 2008; 4: 189.
- [2] Chen JX, Hu LS. Traditional Chinese medicine for the treatment of chronic prostatitis in China: a systematic review and meta analysis [J]. *J Altern Complement Med* 2006; 12 (8): 763-769.
- [3] Canter PH, Lee HS, Ernst E. A systematic review of randomised clinical trials of *Tripterygium wilfordii* for rheumatoid arthritis [J]. *Phytotherapy* 2006; 13 (5): 371-377.
- [4] 李艳,李梢,吕爱平. 类风湿关节炎中西医临床诊察的数据挖掘分析 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006; 26 (11): 988-991.
- [5] 赵林华,闫小萍,汪建明. 类风湿性关节炎的病理生理特点与中医四诊信息的相关性分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2006; 23 (2): 112-117.
- [6] 吕诚,肖诚,赵林华,等. 寒热证候类风湿性关节炎患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞基因表达谱初步探索 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2006; 12 (2): 130-133.

- 第三版). [EB/OL]. (2009 10 13) [2009 10 22]. <http://www.cnki.net/publicfiles/business/htmlfiles/cnki/zhq3580/200910/zhq358013111.htm>.
- [4] 吴平. 丹麦宣布: 甲型 H1N1 流感病毒首次出现抗药性. [EB/OL]. (2009 06 30) [2009 10 22]. http://news.xinhuanet.com/tech/2009-06/30/content_11626716.htm.
- [5] 钱铮. 日专家说抗药的新型流感病毒不会马上流行. [EB/OL]. (2009 07 3) [2009 10 22]. http://news.xinhuanet.com/world/2009-07/03/content_11646781.htm.
- [6] 李连达. 达菲治疗甲流感与中医治疗甲流感比较. [EB/OL]. (2009 07 13) [2009 10 22]. <http://www.qihuang99.com/html/jiatt3/20090713/2395691.htm>.
- [7] 梁慧刚, 刘清, 黄可. 全球禽流感药物研发动态. [EB/OL]. (2008 04 22) [2009 10 22]. <http://www.sciencenet.cn/showxwnews1.aspx?id=205651>.
- [8] 黄望. 英国药管局提醒警惕达菲等抗流感药副作用. [EB/OL]. (2009 07 28) [2009 10 22]. <http://www.ccn.com.cn/news/jiankang/20090728/273300.html>.
- [9] 孙平华. 中药抗流感病毒的最新进展 [J]. 中医药学刊, 2006, 24 (4): 733 735.
- [10] 王晓静, 王玉光, 王融冰, 等. 11 例甲型 H1N1 流感确诊病例临床特征及治疗情况分析 [J]. 中医杂志, 2009, 50 (7): 613 616.
- [11] 赵银平. 临床试验表明中药抗甲型 H1N1 流感病毒具有独特优势. [EB/OL]. (2009 08 21) [2009 10 22]. http://news.xinhuanet.com/politics/2009-08/21/content_11923996.htm.
- [12] 高雷, 章天, 陈鸿珊. 黄芩甙对流感病毒神经氨酸酶的抑制作用 [J]. 中国现代医生, 2007, 45 (18): 46 85.
- [13] 高雷, 陈鸿珊. 黄芩苷体外对流感病毒、单纯疱疹病毒和柯萨奇病毒的抑制作用 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17 (6): 474 478.
- [14] 肖华, 古曦, 李莉, 等. 注射用清开灵冻干粉体内抗病毒作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25 (1): 53 54.
- [15] 莫红缨, 杨子峰, 郑劲平, 等. 莲花清瘟胶囊防治流感病毒 FM₁ 感染小鼠的实验研究 [J]. 中药材, 2008, 31 (8): 1230 1233.
- [16] 孙菊, 楚雍烈, 郑建武, 等. 银翘感冒颗粒体外抗甲型流感病毒作用的药效学实验 [J]. 陕西中医学院学报, 2006, 29 (4): 49 50.
- [17] 胡涛, 龚蕴贞, 林维芬, 等. 柴芩感冒药对甲型流感病毒与腺病毒的体外抑制作用 [J]. 安徽医科大学学报, 2001, 36 (6): 432 434.
- [18] 宋康, 夏永良, 柴秀娟, 等. 防感颗粒抑制甲型流感病毒作用的实验研究 [J]. 中医药学刊, 2004, 22 (11): 1977 1978.
- [19] 唐菲, 朱毅. 贯黄感冒胶囊的药效学研究 [J]. 中成药, 2006, 28 (1): 89 92.
- [20] 袁冬平, 姚仲青, 骆天炯, 等. 荆防泡腾片抗病毒的作用实验研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24 (3): 183 186.
- [21] 欧敏, 杜怀堂, 郭元吉, 等. 清肺饮在狗肾传代细胞中抗流感病毒活性的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29 (1): 20 22.
- [22] 张涵, 唐惠兰, 王伟明, 等. 芩苈清肺浓缩丸含药血清抗甲型流感病毒的实验研究 [J]. 中成药, 2006, 28 (11): 1620 1622.
- [23] 姚干, 何宗玉, 方泰惠. 芩梔胶囊抗病毒和抗菌作用的实验研究 [J]. 中成药, 2006, 28 (2): 225 228.
- [24] 张大宁, 车树强, 徐英, 等. 流感 1 号治疗流行性感冒 960 例 [J]. 陕西中医, 2004, 25 (8): 722.
- [25] 钟邱, 周华凤, 林凯, 等. 芦青颗粒对流感治疗作用的临床分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32 (7): 628 629.
- [26] 余永贵, 吴淑云. 感康合剂治疗流感 240 例 [J]. 陕西中医, 2002, 23 (10): 871.
- [27] 张雷, 张振家, 李中华, 等. 清热解毒口服液的研制及临床应用 [J]. 中药材, 2002, 25 (10): 771 772.
- [28] 崔佳, 鲁燕侠, 薛素芬, 等. 感咳清颗粒的临床应用 100 例疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2003, 3 (4): 563.
- [29] 顾丽荣, 吴林鹏. 感冒 1 号合剂治疗流行性感冒 100 例 [J]. 河北中医, 2003, 25 (12): 914.
- [30] 马利维. 喜炎平治疗 118 例上呼吸道感染疗效观察 [J]. 儿科药理学杂志, 2005, 11 (3): 61.
- [31] 杨立波, 季振慧, 高学东, 等. 莲花清瘟胶囊治疗流行性感冒 II 期临床研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16 (4): 290 293.
- [32] 郭晓渊, 姚向花. 芙朴感冒颗粒佐助治疗甲型流感 80 例疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2008, 17 (6): 745.

收稿日期: 2009-09-23 修回日期: 2009-10-22

编辑: 李春梅

(上接第 969 页)

- [7] 吕爱平, 陈可冀. 疾病的证候分类研究思路 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 26 (9): 843 845.
- [8] 吕爱平. 中医证候理论对疾病治疗思想的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21 (4): 309 311.
- [9] He Y, Lu A, Zha Y, et al Correlations between symptoms as assessed in traditional chinese medicine (TCM) and ACR20 efficacy response a comparison study in 396 patients with rheumatoid arthritis treated with TCM or Western medicine [J]. J Clin Rheumatol 2007, 13 (6): 317 321.
- [10] He Y, Lu A, Zha Y, et al Differential effect on symptoms treated with traditional Chinese medicine and western combination therapy in RA patients [J]. Complement Ther Med, 2008, 16 (4): 206 211.
- [11] Lu AP, Jia HW, Xiao C, et al Theory of traditional Chinese medicine and therapeutic method of diseases [J]. World J Gastroenterol 2004, 10 (13): 1854 1856.
- [12] 吕爱平, 查青林, 张志斌. 中医药规范化治疗方案研究的思路与方法 [J]. 中西医结合学报, 2006, 4 (2): 117 119.

收稿日期: 2009-07-04 修回日期: 2009-07-30

编辑: 黄健