

中医药整体效应综合评价方法的建立

王恒和^{1,2} 毛静远¹ 王贤良¹ 葛永彬¹ 王强¹ 黄芪¹张运¹ 张其梅¹ 王占武¹ 赵志强¹ 郑颖¹

(1. 天津中医药大学第一附属医院心内科, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193; 2. 天津中医药大学 2008 级博士研究生)

[摘要] 从整体水平上选择包括重要临床事件、功能状态、证候相关指标、受试者对治疗效果的总体满意度和生存质量在内的多维结局指标对于中医药疗效评价是十分必要的。提出“千般疗效, 不越三段”的假说, 并以心力衰竭为研究载体, 构建能够体现中医药特色疗效的“整体效应综合评价”指标体系, 初步建立能够反映中医药特色疗效的评价方法。

[关键词] 多维结局指标; 疗效评价; 整体效应综合评价

以整体观念、辨证论治为核心理论的中医学为中华民族的繁衍生息和保健事业作出了巨大的贡献, 其生命力在于疗效, 尤其在改善临床证候和提高患者生存质量方面显示出独特的优势。中医辨证论治体现了个体化诊疗的思想, 在临床中发挥了重要作用。但是中医药的这种特色疗效尚未能够得到全面的现代表达, 以至于对其疗效产生了来自多方面的质疑。我们认为, 从整体水平上选择包括重要临床事件、功能状态、证候相关指标、受试者对治疗效果的总体满意度和生存质量在内的多维结局指标对于中医药疗效评价是十分必要的。在回顾文献、充分吸收相关研究成果的基础上, 提出“千般疗效, 不越三段”的假说及构建能够体现中医药特色疗效的整体效应评价指标体系的思路, 通过借鉴临床流行病学、循证医学、信息学等学科的方法及技术, 并以心力衰竭为研究载体, 对中医治疗干预及相关中医临床文献进行评价, 构建能够表达相关疾病中医药特色疗效的评价指标体系, 初步建立能够反映中医药特色疗效评价标准(指标体系)和评价方法。

1 有效性评价是一个关键和核心的问题

中医药学具有独特的理论体系和丰富的临床积淀, 直至今天, 仍在我国人民的保健事业中发挥着重要作用, 并在世界范围内有着巨大的影响。但在数千年的历史积淀中, 中医学在理论表达和诊疗实践方面逐渐形成了自身的一些特点^[1]: 宏观描述较多而精确量化较少, 综合推理较多而具体分析较少, 直观观察较多而实验研究较少。受近代生物学模式的影响, 在相当长的时间里, 人们自觉不自觉地套用西医的理化指标体系来评价中医药的临床疗效, 其结果是由于西医学对于疾病的常规性疗效评价标准, 着重于解剖学指标、病理损害指标、生化改变指标等以“病”为核心的理化指

标体系的评价, 并没能客观、全面地反映中医药的临床疗效, 尤其是没能够彰显中医药的优势和特色疗效。随着世界范围内对包括中医药在内的传统医学需求的增加, 如何客观、准确地表达中医药临床疗效? 已成为中医药学走向世界, 使之在更大的范围、更高的层面上获得发展的关键, 也成为日益重视的课题。正如美国替代医学办公室(OAM)在 1995 年提交的替代医学研究方法的报告中所述, 传统/替代医学疗法的“有效性评价是一个关键和核心的问题”。

如何从中医学自身特点出发, 建立系统、科学、公认的中医药临床评价方法? 如何能够科学、客观地反映中医药的特色临床疗效? 如何使中医药的临床疗效得到医学界和国际上的广泛的认同? 对此, 我国政府从“九五”到“十五”攻关及“973”计划专门立项进行了相关研究。王永炎、赖世隆、李振吉、刘保延、梁茂新等均针对中医药临床疗效评价方法建立的若干关键问题进行了系列的探讨, 指出了把握中医药理论与临床治疗的基本特点和优势在建立中医药干预措施有效性评价中的重要性, 讨论了评价体系建立中中医疗效评价指标研究与辨证规范研究的关系和程序、中西医疗效评价指标之间的关系和取舍、结局指标的选择和应用及把中医的“证”作为疗效评价指标的可行性和科学性等问题, 并认为应用临床流行病学、循证医学的原则和方法对获取中医药有效性的确切证据是十分必要的^[2-4]。这些探讨, 为中医药临床效应评价方法的研究奠定了重要基础。

2 中医药疗效评价标准——多维结局指标的建立

随机对照试验及其相关方法对中医药学的科学研究具有普遍的指导意义。认真实施随机对照试验, 遵循对照、随机、重复及无偏倚观察与判断诸原则, 必将提高中药临床试验研究结论的真实性和科学性。中药临床试验, 实际上是关于受试方药治疗效能的假说的建立和检验的过程。如何科学地建立假说, 是临床试验成

败的前提。没有科学的假说,不可能合理地确定试验病证,选择相应的效应结局指标。“药不对症”,受试方药不具有对这种病、症的治疗效能,或选择的结局指标不与效能相关,临床试验必然无法反映受试方药的真正作用。受试方药治疗效能的假说的建立应充分重视中医药临床治疗学的特点与优势。这实际上也是中药临床试验有别于西药之处。“病证结合”是中药临床试验的重要模式,中医药临床治疗学是建立在“整体观”、“辨证论治”等理论体系基础上的。“辨证论治”体现了中医药学从整体观出发对病理规律的认识和临床治疗的思维与水平,是中医药学诊疗体系的一大特色和优势。“辨证”是治疗的前提。“辨证”具有与现代医学“诊断疾病”同等重要的意义。这就不难理解,临床试验中“证候”的确立在建立受试方药、尤其是复方制剂的治疗效能的假说时的价值。“病证结合”是中药临床试验适应证选择的一种重要模式,也是为了达到确切评价受试方药治疗效能而建立的假说。值得重视的是,由于疾病的发生是机体与外环境及机体内部各系统之间的生理功能和相互之间的关系发生紊乱的过程,因此,临床上患病个体所表现的临床证候常常是复合性的证候,或以一个证候为主、兼夹其它证候,而以单一证候形式出现则甚少见,这种情况在慢性疾病中尤为常见。中医临床试验的方药多数是针对这一病机特点而建立研究假说的。这时必须把复合证候作为一个“整体”来看待。也就是说,合格的受试对象都应该具有这一复合证候的特征,这才符合临床试验中对受试者“同质性”的要求。如果把复合证候拆分为若干个单一证候,以每个单一证候都作为适应证,既偏离了研究假说,也有悖于受试者“同质性”的原则。这样的临床试验必然降低了受试方药的效能。

重视中医药对疾病治疗的整体调节观。中医学基于对生命活动规律和疾病发生学的整体观,对疾病的治疗通常立足于通过对脏腑、经络气血整体机能的调节,建立机体内环境的稳态,维持机体气机升降出入功能活动的有序性,以提高机体对外环境的适应能力。复方是体现这种治疗思维的重要方法之一。针对着疾病发生的多因素和多环节,运用复方防治疾病是中医学的特点和优势之一。因此,临床试验中评定受试方药结局指标的确立,不应从单纯生物医学模式出发,仅着眼于外来致病因子,或生物学发病机理的微观改变和局部征象。从整体水平上选择包括重要临床事件、功能状态、证候相关指标、受试者对治疗效果的总体满意度和生存质量在内的多维结局指标,这些对于许多受试方药的评价是十分必要的。只有这样,才有可能反映复方的治疗优势。否则,难以确切真实地评价受试方药的效

能。建立科学、客观的疗效评价方法和指标体系,是中药临床试验中的重要课题。随着医学模式的转变,现代医学关于临床试验的结局评价已注意到传统的结局指标存在的弊病,已不再停留于测量特异的生物学标识物或局部的结构或功能改变,十分强调从人体对于干预措施的整体反应去选择有关结局指标。其思辨方式和认识与中医学关于人体生命活动的整体观几乎是一致的。

对中西医结合治疗进行评价。在看到中医药“整体调节”优势的同时,也要注意中医药难以具有化学药品“对抗疗法”的特点。对多数方药来说,如果我们将其治疗效能假说定位于对病因或某一疾病环节的直接对抗,显然并非扬其所长。在中西医结合应用中互补优势,从中医药之所长出发评价受试方药的治疗效能,是中药临床试验建立假说的重要思路和方法,也是开发中药新药的重要途径。例如观察扶正固本方药结合化疗药治疗肿瘤患者是否在肿瘤的大小的变化、生存期、生存质量等方面均优于单纯的化学治疗。

我们认为,在充分重视中医药学临床治疗的基本特点与优势的同时,引进和应用包括临床流行病学和循证医学等现代临床科研方法学,认真实施随机对照试验,将可能影响临床试验结果的因素降低至最低限度,必将提高其研究结论的真实性和客观性,推动中医药学术的发展。

3 “千般疗效,不越三段”假说的提出

中医学强调整体观念,临床不仅以“病”作为研究对象,更关注患病的“人”的整体状况;不仅重视患者相关临床表现,也重视体质禀赋、心理因素等相关状况;不仅重视患者本身,也重视自然环境以及社会环境对健康与疾病的影响。中医治疗学既重视疾病本身,也重视因人、因地、因时制宜的整体调节。因此,对不同的疾病、不同的个体可能会用相同或不同的中医药干预,这种因病、因人、因治疗手段不同产生的疗效可能会在疾病、人体及对环境的适应性等不同角度、不同层面、不同阶段上得到表达。在回顾文献,充分吸收相关研究成果的基础上,提出“千般疗效,不越三段”的假说及构建能够体现中医药特色疗效的“整体效应综合评价”指标体系的思路,通过借鉴临床流行病学、循证医学、信息学等学科的方法及技术,以心力衰竭为研究载体,对中医治疗干预及相关中医临床文献进行评价,构建能够表达相关疾病中医药特色疗效的评价指标体系,初步建立能够反映中医药特色疗效评价标准和评价方法。

4 “千般疗效,不越三条”假说及“整体效应综合评价”指标体系的内涵

“千般疗效,不越三段”的假说,即中医药治疗不同

疾病的疗效表达不会超越“近期疗效、中期疗效(生存质量等)和远期疗效(终点指标及替代终点指标)”三个阶段。“整体效应综合评价”指标体系涵盖上述三个阶段的疗效信息。

要使中医药疗效得到医学界公认,又能体现出中医药整体调节的特色和优势,这是中医药临床效应评价的难点。中医药临床效应评价指标体系中既应重视现代医学疾病评价指标,还应提取能够从整体水平上体现整体状况改善的相关中医四诊信息;不仅要静态地评价疾病指标和四诊信息,还应当从四诊信息的动态演变中寻找中医药治疗不同疾病的疗效规律;不仅应当重视近期效应,还应当重视中期效果及终点结局。在具体评价方法上,要注重现代医学指标评价与中医四诊信息评价的结合,患者报告资料(PRO)评价与医生四诊客观评价等中医特色内容的结合,患者的近期疗效评价和中期疗效、终点指标评价结合。采用复杂科学的相关原理和方法,分析、整合多个层次的信息,提出相关疾病规范的中医特色疗效评价指标和方法。

把握这些原则和方法,建立一个能够包括三段疗效信息的一体化指标体系,即“整体效应综合评价”指标体系,通过对中医药治疗近期、中期(生存质量等)及远期(终点指标)疗效的综合评价,得到一个全面的、涵盖各种疗效信息的评价结论,能够表达中医药治疗不同疾病的特色疗效所在。这一评价体系基本上吸收了当今临床评价研究的各个方面,包含了现代医学指标和中医特色疗效信息,具有方法学上集成创新思维和广泛适用于不同疾病的普适性特征。

5 “整体效应综合评价”指标体系的构建框架

“整体效应综合评价”指标体系将通过近期、中期及远期三个阶段中西医、主客观疗效指标的整合,彰显中医药的疗效优势,但对于不同的疾病,根据具体研究目标的不同,会采用不同的研究设计和干预方法,其选择的疗效指标及侧重的疗效评价阶段会有不同,以心力衰竭中医治疗特色疗效评价研究为例,其评价指标体系构建框架如下。

5.1 近期疗效

现代医学临床及生物学指标评价;相关的中医四诊信息评价;整合中医信息改良的患者报告资料(TCM-PRO)。

5.2 中期疗效

采用国际公认的生存质量量表;整合中医信息改良的生存质量量表等。

5.3 远期疗效

包括病死率(发病率、患病率、致残率)等终点指标及再住院率等替代终点指标。

6 “整体效应综合评价”指标体系的实施

6.1 构建“整体效应综合评价”体系

建立适应所研究疾病的“整体效应综合评价”指标评价体系初步方案。如以《中医药治疗心力衰竭疗效评价研究》为例说明。

6.1.1 近期疗效评价 ①理化指标评价:入选的心力衰竭患者均测定检测BNP、TNF- α 、ET-1、Ang II等含量;②心功能评价:参照Lee氏心衰计分标准评定,开展6分钟步行试验及进行心脏超声检查(功能和结构);③中医症状指标疗效评价:结合中医四诊信息及常见心力衰竭中医临床症状,初步观察34个信息因子,填写心力衰竭四诊量化研究调查表,并对以“十问歌”为主要内容的患者报告资料进行疗效评价。

6.1.2 中期疗效评价 ①在临床试验中,选用国际上公认的生存质量量表对患者情绪状况、精神状态、睡眠状况、精力改变、日常运动、饮食影响、日常社交、工作影响等多个方面生活质量进行评价;开展反映中医特色的生存质量量表研究,对患者的生存质量进行评价。②首选国际公认的心力衰竭生存质量量表:明尼苏达心力衰竭生活质量调查表、慢性心功能不全QOL量表(涉及生理、情绪和生存质量3个领域);在明尼苏达心力衰竭生活质量量表等的基础上,参照国内专家研制的中华生存质量量表,改良制定适用于心力衰竭的包含中医信息的生存质量量表。

6.1.3 远期疗效 针对患者的发病率、患病率、病死率、致残率等终点指标及再住院率等替代终点指标进行评价。随访1年,2个月随访1次,记录1年中死亡率、因心血管病再住院率及其它心脏事件的发生率。

6.2 建立中医药临床效应评价的方法

遵循中医药自身发展的规律和特点,以整体观念为指导,运用文献研究和/或流行病学的方法,确定相关中西医疗效信息,通过采用随机对照临床试验设计(RCT或N-of-1)和个体化治疗干预(辨证论治),或通过相关文献的评价研究,发掘建立适合相关疾病的中医药疗效评价方法——“整体效应综合评价方法”。

参考文献

- [1]倪伟,李洁.试论循证医学与中医药研究[J].中国医药学报,2002,17(11):644-645.
- [2]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[J].中国中医基础医学杂志.2003,9(3):17-23.
- [3]赖世隆.中医药临床疗效评价若干关键环节的思考[J].广州中医药大学学报,2002,19(4):245-250.
- [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):