

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.02.006

## 思路与方法

# 中医同证候系疾病临床研究母方案设计方法

赵晨<sup>1</sup>, 张晓雨<sup>2</sup>, 胡嘉元<sup>2</sup>, 靳英辉<sup>3</sup>, 思金华<sup>4</sup>, 李戈<sup>4</sup>, 翟静波<sup>4</sup>, 卞兆祥<sup>1</sup>, 商洪才<sup>2\*</sup>

(1. 香港浸会大学中医药学院, 香港特别行政区九龙塘浸会大学道 7 号, 999077; 2. 北京中医药大学东直门医院; 3. 武汉大学中南医院; 4. 天津中医药大学)

**摘要** 病证结合是中医临床试验设计中体现中医学特色的主要方式。在目前以病统证为主的研究对象认知体系下, 中医临床研究的思路和规模一定程度上受到限制, 难以反映真实世界中医诊疗和疾病演进情况, 影响了中医临床证据的有效应用。基于同证候系疾病病机的相通性, 引入新式母方案临床研究设计方法, 在研究多种干预治疗多个同证候系疾病的同时, 评价各疾病间可能存在的演进情况, 有望在保留中医真实世界诊疗特征的基础上, 为证候评价提供可行性思路。

**关键词** 病证结合; 以病统证; 以证统病; 同证候系; 母方案; 认知体系; 中医临床研究

客观、真实的临床研究证据是证明医学干预疗效的必由之路。在真实世界研究理念下, 临床研究的执行、数据收集和证据外推是否能贴近真实医疗环境变得更加重要<sup>[1]</sup>。中医学是具有鲜明实践特征的医学学科, 其临床研究的设计也需要反映中医临床操作、疾病认知的基本原则, 涵盖治疗与相关预防需求, 方能得出真实反映中医临床疗效的证据。本文基于中医的主要特征元素——证候, 在分析中医临床试验研究对象认知体系的基础上, 初步提出研究多个同证候系疾病的母方案设计方法, 旨在为实现有效的证候评价、寻找体现中医真实疗效的联合证据研究提供可行的方法学思路。

## 1 病证结合模式下的中医临床研究对象认知观

证候是中医学的核心理论元素, 由于“辨证论治”定义的历史时间尚不足百年<sup>[2]</sup>, 在辨证与辨病的概念差异尚不明确阶段, 证候与一些中医病名疾病均与病机直接相关, 两者在内涵上存在重叠<sup>[3]</sup>, 故常出现有病无证或有证无病的认知情况<sup>[4]</sup>。为了清晰认知诊疗对象的疾病分类归属, 中医学“以病统证”的临床诊疗对象认知分类方法逐渐形成<sup>[5]</sup>, 同时成为目前中医教学中最主要的疾病临床分类方法。这里的病主要通过描述症状

来定义, 其中以中医病名疾病为主, 还包括少量西医病名; 证候的分类则来源于中医经典古籍、流行病学调查结果、专家共识意见等途径。在真实中医诊疗环境的思辨过程中, 证候所指示的病机是中医临床诊疗的核心<sup>[6]</sup>, 而中医病机多为中国传统哲学思想下衍生的纯抽象概念, 如邪正盛衰、阴阳失调等<sup>[7]</sup>, 难以做到客观化认知。在辨证论治思想的主导作用下, 与病机直接相关、更具象化和更有认知操作性的证候概念在临床诊疗中占据了重要地位, 一定程度上也缓解了西医检查手段无法确诊的“有症无病”的临床诊疗窘境<sup>[8]</sup>。

以病统证认知体系延伸使用至中医临床研究, 成为试验设计最常用的研究对象定义模式, 形成了“病证结合、方证相应”的中医临床疗效评价的基本原则<sup>[9]</sup>。为了更好地明确其科学定义, 在由诊疗对象向研究对象的认知转变过程中, 临床研究的病证结合通常采用西医病名与中医证候相结合, 即在一种西医疾病定义下研究某种中医证候的患者, 或以中医干预的属性定义证候, 再阐述疾病发生的中医病机。由于西医疾病的诊断标准和治疗方法相对规范、公认度高, 在临床研究中“以病统证”模式在确定研究问题、纳入及排除、观察指标、对照方法、疗效评价等方面均具有明显的操作优势, 既有利于描述明确的临床科学问题, 接驳公认的评价体系, 同时保留了中医特征, 但其关注的重点已

基金项目: 国家高层次人才特殊支持计划(W02020052); 国家自然科学基金(81430098)

\* 通讯作者: shanghongcai@foxmail.com

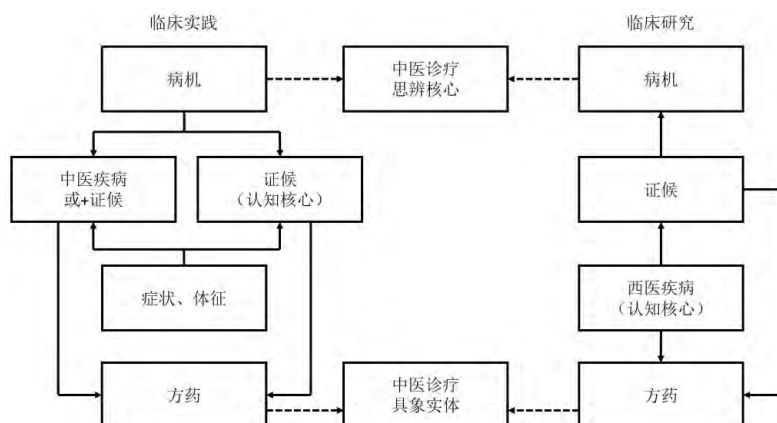


图1 以病统证的实践与研究对象认知体系

由中医证候迁转至西医疾病。以病统证的实践与研究对象认知体系具体见图1。在此认知理念指导下,近年来已报道多个针对某疾病特定证候的高质量临床研究<sup>[10-11]</sup>,产生了一定国际影响,对中医的发展和传承起到了一定作用。

## 2 “以病统证”与“以证统病”

在以病统证的认知模式下,目前中医病证结合的临床研究主要包括两种设计形式,一是采用中成药、固定方剂等不可变的干预方法,针对一种特定证候的西医疾病进行干预,并设计西医疾病、中医证候的相关指标进行疗效评价;二是采用可调整的方剂,在一个治疗中医、西医疾病的方剂基础上,针对不同证候添加有限的佐助药味,将同病异证的受试者和经过调整的干预均看作一致,继而对疾病的相关指标进行疗效评价。这两种方法都在一定程度上遵循了临床试验方法对干预的标准化要求,又兼顾了中医学证候特色,在中医临床研究中广为使用。此外,某些观察性研究收集的数据可能直接来自于临床的处方信息,经粗略筛选后,统称为针对某病某证的中医综合干预疗法,因其内部异质性较大且未经前期设计,此处暂不探讨。

中医辨证论治的核心理念源于中国古代道家的易变思想<sup>[12]</sup>,证候的个体差异即来源于病机在时间和个体间的变化。而以上两种设计形式淡化了证候的变化特征,如单一证候转变、证候病位改变、复合证候中寒热虚实消长等,仅对起始证候的治疗和评价显露出与中医实质不契合的僵化与局限性,难以反映中医在真实世界中的临床疗效。

在疾病层面来讲,疾病种类的演进是“以病统证”模式可能忽略的另一个问题。由于该模式主要依托公认、规范的西医诊断与评价标准,致使该模式下临床评价侧重于既定西医疾病的疗效,在

一个明确了临床问题“P(研究对象)、I(干预措施)、C(对照措施)、O(结局指标)”元素的临床试验中,研究疾病向另一种疾病演进、形成共病的预防性评价也不会被考虑进研究目的。而在试验过程中,既定疾病可能会随着治疗而发生变化,或将接近痊愈而不再符合西医诊断标准,即解除了疾病状态但证候可能会持续存在,由证候导致的其他症状或疾病也会新发或继续存在。对于真实世界中的常见合并疾病的发生、演进情况,从中医学“既病防变”的角度出发考虑,提供合并疾病治疗证据是缺乏预防价值的,而以发病终点为主要指标的一级、二级预防研究又通常需要大样本、长时间的研究或流行病学调查完成,成本较高。

以病统证难以反映真实世界的中医诊疗情况,究其原因,是在任何一种对象认知体系中,西医疾病与中医病机均无直接的相通途径。具体而言,即中医病机理论的微观结构原理在目前尚不能全面得到有效的解释<sup>[8]</sup>,而作为其间重要联系枢纽的证候,在以病统证体系中又被归于西医疾病的子分类,故以西医疾病统中医证候的分类方法,在体现中医临床诊疗的思辨与实践方面具有限制。举其一隅,如可能在招募的受试者中出现同病同证而不同病因病机的情况,增加了证候相关类中医临床试验受试者的潜在异质性。这种源于不同哲学基础且限于微观研究水平的问题在目前暂时得不到根本解决,但可以根据临床研究的需求,适当调整分类方法,使临床研究能更贴合中医诊疗和认识特征。

作为病证结合研究模式的重要补充,“以证统病”的认知分类方法开始逐渐受到重视<sup>[13]</sup>。以证统病是指在病机相近的情况下,关注同属于某一种或一类的证候,或有一定证候演变规律的疾病。如脾胃虚寒证可包括一部分胃痛、消化不良、腹泻、

便秘等疾病患者；心血瘀阻证、痰瘀互结证和气虚血瘀证均可包括一部分冠心病、心力衰竭、心律失常患者，而在三种疾病的发生与发展过程中，瘀、痰、虚三种证候要素又有一定的演变和消长规律。在临床研究中构建以证统病的研究对象认知模式，需先从病机出发，根据研究目的归纳研究证候，待研究的证候可能是一个或若干个同病机证型、证素、症状，经归纳形成一个有统一病机规律的证候系列，即同证候系；然后考虑同证候系下需纳入研究的西医疾病，遵循中医病机证候与西医诊断标准来开展研究。

在真实的中医诊疗环境中，同证候系疾病不仅有相互演进的可能，还常常合并发生。如源于气虚血瘀的冠心病日久可能诱发心肌梗死，而心肌梗死恢复期又可能发生或加重心功能不全，心力衰竭日久也可加重冠心病，降低心肌梗死后患者的生活质量，而临床上常见冠心病合并心力衰竭、心肌梗死后合并心力衰竭的情况。因此，在中医证候认知领域，基于内在病机的相通性或在探索同证候系疾病疗效的同时，观察疾病之间的演进关系，发现有通治诸病、共同预防价值的证据，即在以证统病模式下构建多个临床试验联合方案。相对于以病统证的中医临床研究模式，以证统病更能反映中医学以证候为核心的诊疗思维，更契合真实世界的病变历程，然而也需避免将证候过度主观化的问题。

目前，以证统病认知模式下设计的临床试验尚不多见<sup>[4]</sup>。主要有以下三点原因，一是证候缺乏客观化工作基础，主观概念的证候不易引导明确的科学问题；二是多种疾病已有了明确的诊断和评价标准，难以整合互通，若淡化疾病概念，侧重于进

行证候的判断和评价又易主观化；三是没有成熟的方法学支持研究的整合，致使各疾病的研究相对独立。因此，实现这类研究模式，应关注明确的单一证素（稳定证候）或可测量的多维度证候（可变证候），不能因过度重视证候而采用宽泛的标准；同时仍需重视相关联西医疾病诊断、评价标准的规范意义，这是明确评价疗效、判断疾病演进的基础。在此基础上，整合方法学成为实现“以证统病”防治联合研究的关键。

### 3 同证候系疾病临床试验母方案设计方法的初构

#### 3.1 母方案设计方法简介

目前提出一种新的临床研究设计方法母方案（master protocol）<sup>[5]</sup>。该方法主要用于癌症靶向治疗、感染性疾病抗生素选择等对应关系的筛选工作，可实现多种干预对单一疾病（伞式，umbrella trial）、单一干预对多种疾病（篮式，basket trial）、多种干预对多种疾病（平台式，platform trial）的研究整合，其具体方法的简略示意图 2。该设计整体中同时启动的多个试验大大提高了靶向药物和抗生素的筛选效率。对于以证统病的临床研究虽不过多涉及药物筛选主旨，但母方案尤其是平台式“多对多”的设计方法对同证候系疾病临床研究的设计与组织管理有较好的启发借鉴意义。

#### 3.2 同证候系疾病临床研究母方案设计初构

基于以上同证候系疾病病机的相通性探讨以及平台式母方案研究理念，我们尝试构建中医同证候系疾病临床研究母方案设计方法。在该设计方法中，多种干预和同证候系疾病同时进入研究平台，在形成对应的多个相对独立的临床试验外，还将依

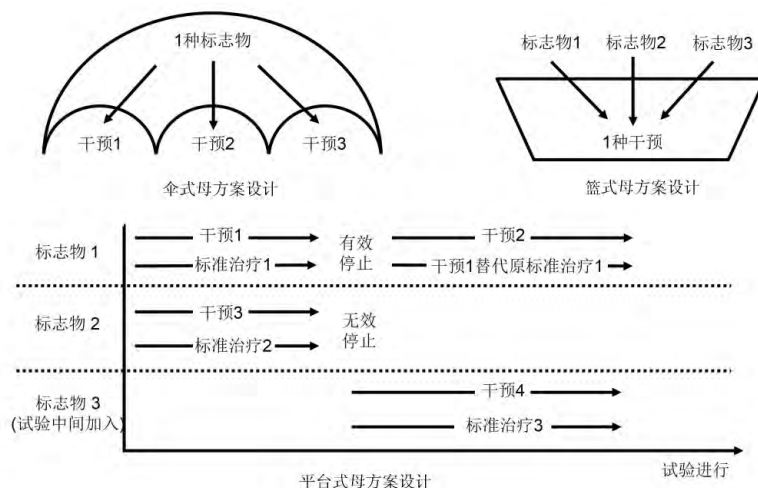


图2 伞式、篮式、平台式母方案设计方法简略示意图

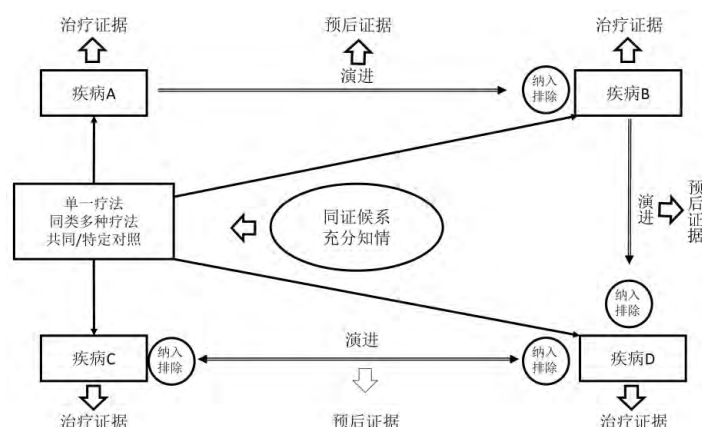


图3 同证候系疾病临床研究母方案设计方法

据试验期望与目的评价同证候系疾病之间的演进关系。演进的判断既可以采用疾病发生作为终点事件指标,也可以采用研究成熟的公认危险因素作为替代指标,评价干预对同证候系疾病的防治作用。如受试者达到另一演进疾病的诊断标准,可在经受试者同意并完成一项研究后,通过医师评价,导入另一项临床试验继续治疗。如有合并同证候系疾病的患者在一个临床试验中不能获益,也可进入另一个满足纳入及排除条件的试验继续参与研究。经过后期的数据分析,母方案可以同时发现治疗和预防的联合证据,为丰富中医临床指南的预后信息提供推荐证据。同证候系疾病临床研究母方案设计方法见图3。

功能与信息的共享和不同研究间的连接是母方案设计的优势。母方案中各临床试验的组织管理、招募步骤、检查装置在一定设计下可以共享,以减少资源浪费,提高研究效率;在多个干预对同种疾病的试验中,如无其他如定向心理暗示等影响因素,则可在充分知情同意的前提下,共享对照组受试者数据,而对于证候层面的疗效探讨,也可以共享不同试验的对照数据;各试验形成良好的衔接管理后,信息采集的重叠部分也可共享,如同一受试者的旧试验截尾数据向新试验同指标基线数据转化、各试验一般资料数据的共享等。母方案的设计方法提高了研究效率,节约了病例资源,其在一定程度上营造了类似真实世界患者复杂中医疾病状况和中医诊疗历程,所得证据比单一随机对照方案有更好的外推参考价值。多个临床研究的交织还有利于新临床问题的发现和提出,尤其是在结合了生物学基础相关指标的临床研究中,有机会发现证候系与各疾病间共同生物学基础之间的关联,有利于研究的宏观与微观视野相连接,将以证统病分类方法

由概念转向实质,深化证治的内涵。

母方案的设计方法适用于对以证候为研究主旨的一系列重大疾病临床研究进行有机整合和有效管理,为针对证候的真实世界临床研究提供了设计方法学支持。顶层设计对母方案的实施至关重要,此阶段需形成一致的操作规范和管理策略,通行于所包含的各临床试验之间。此外,母方案对临床试验的项目和数据管理提出了较高的要求,在具体操作中,一个研究中心可能要同时承担多个甚至所有母方案中包含的疾病试验,这不仅给研究者的操作精力提出挑战,同时给药品的储存和发放带来压力;精确有效的数据管理是母方案操作的关键技术环节,系统化的数据管理工作需实现大规模数据平台搭建、多元化随机系统构建、多重角色权限管理、信息接驳策略形成、受试者出入机制形成和有效的数据分析工具嵌入等多项工作,既能完整记录受试者在整个临床试验中的经历所产生的数据链,又能清晰划分各个试验分析数据集,这有望依托目前较成熟的互联网云技术实现。

#### 4 小结

临床决策对高质量证据的依赖和不断上升的临床研究成本是两个相互制约的主流趋势,临床研究作为一种融合了医学、管理、商业等元素的综合性活动,需要在保证其客观性与真实性的科学基础上,通过有效的管理和整合方法,尽可能地节约资源,提升效率。母方案为整合不同疾病的中医临床试验提供了方法学支持,有望引导更契合中医证候特征的大规模临床研究;针对以证候为衔接的相关疾病,不仅能提供中医治疗与预防的联合证据,同时有利于发掘中医干预、证候的潜在机制,为进一步的深入研究提供了可能。

## 参考文献

- [1] GRAPOW MT, VON WR, GULLER U, et al. Randomized controlled trials do not reflect reality: real-world analyses are critical for treatment guidelines [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132(1): 5-7.
- [2] 任应秋. 中医的辨证论治的体系 [J]. 中医杂志, 1955(4): 25-27.
- [3] 吕仁和, 高齐民, 王秀芹, 等. 关于中医病和证的研究 [J]. 山西中医, 1985, 1(3): 7-9.
- [4] 吕光荣. 浅论病与证 [J]. 辽宁中医杂志, 1980, 7(3): 8-10.
- [5] 汪涛, 姚实林. 中医证候规范化理论基础初探 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(1): 3-5.
- [6] 周学平, 叶放, 郭立中, 等. 以病机为核心构建中医辨证论治新体系: 国医大师周仲瑛教授学术思想探讨 [J]. 中医杂志, 2011, 52(18): 1531-1534.
- [7] 印会河. 中医基础理论 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1984: 106.
- [8] 袁敬柏, 王阶, 赵宜军, 等. 病证结合与方证相应研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(2): 137-139.
- [9] 洪净. 中医辨证的思维模式和方法研究 [J]. 中医杂志, 2003, 44(1): 8-10.
- [10] SHANG H, ZHANG J, YAO C, et al. Qi-shen-yi-qi dripping pills for the secondary prevention of myocardial infarction: a randomised clinical trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013(7329): 738391. doi: 10.1155/2013/738391.
- [11] LI X, ZHANG J, HUANG J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(12): 1065-1072.
- [12] 周海金. 道家与中医 [J]. 南京中医药大学学报(社会科学版), 2007, 8(1): 34-37.
- [13] 李建生. 基于病证结合模式重视以证统病的诊疗形式 [J]. 中医杂志, 2011, 52(7): 558-561.
- [14] 尹天雷, 乔铁, 刘天舒, 等. 热炎宁颗粒治疗风热证 148 例临床观察及中医“以证统病”的临床科研思路探讨 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(11): 20-22.
- [15] WOODCOCK J, LAVANGE LM. Master protocols to study multiple therapies, multiple diseases, or both [J]. N Engl J Med, 2017, 377(1): 62-70.

**Design Method of Master Protocol of Clinical Study on Diseases of Same Syndrome Type in Chinese Medicine**  
 ZHAO Chen<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoyu<sup>2</sup>, HU Jiayuan<sup>2</sup>, JIN Yinghui<sup>3</sup>, SI Jinhua<sup>4</sup>, LI Ge<sup>4</sup>, ZHAI Jingbo<sup>4</sup>, BIAN Zhaoxiang<sup>1</sup>, SHANG Hongcai<sup>2</sup>

(1. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, 999077; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. Zhongnan Hospital, Wuhan University; 4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

**ABSTRACT** The combination of disease and syndrome is the main way to reflect the characteristics of Chinese medicine in the design of clinical trials in Chinese medicine. Under the current cognition system of research subjects based on the disease-based syndromes, the thought and scale of Chinese medicine clinical research are limited to some extent, and it is difficult to reflect the diagnosis and treatment of diseases and the evolution of diseases in the real world, which has affected the effective application of clinical evidence in Chinese medicine. Based on the connection of the pathogeneses of the diseases of the same syndrome, the introduction of the new design method for master protocol of clinical research could evaluate the potential evolution of the diseases during the study of a variety of interventions in treating diseases of the same syndrome, which is expected to retain the real-world characteristics of diagnosis and treatment in Chinese medicine and provide feasible ideas for the evaluation of syndromes.

**Keywords** combination of disease and syndrome; treating syndrome according to disease; treating disease according to syndrome; of the same syndrome type; master program; cognition system; clinical research in Chinese medicine

(收稿日期: 2017-10-20; 修回日期: 2017-11-08)

编辑: 焦爽