

• 方法学与临床评价 •

中药新药临床疗效评价中常见问题分析及对策

杜宝俊 谢志敏

(中国中医科学院西苑医院国家药品临床研究机构, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

[摘要] 针对中药新药临床疗效评价中存在的技术问题进行了讨论, 对于中药新药干预模式单一、治疗过程中针对证候变化缺少相应处理、证候辨证标准随意性大、对照药选择欠妥当、合并用药考虑不周等干扰临床疗效评价的问题提出改进意见, 以提高中药新药临床疗效评价质量。

[关键词] 中药新药; 临床研究; 疗效评价; 药品临床试验管理规范(GCP)

Analysis on Common Problems in Clinical Evaluation of New Chinese Medicines and Countermeasures

DU Baojun, XIE Zhimin

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091)

ABSTRACT The authors discuss the technical problems in clinical evaluation of newly-developed Chinese medicines. For improvement of evaluation quality, this paper puts forward some suggestions for solving the common problems such as unitary intervention pattern, lack of corresponding treatment for the changed syndrome, subjectivity in standards of syndrome-differentiated diagnosis, ill-chosen medicine in control group, and mismanagement of medicine combination.

Key Words Newly-developed Chinese medicines; Clinical research; Evaluation of therapeutic effect; Good clinical practice (GCP)

临床疗效评价是药物研究的重要环节, 严谨、科学的中药临床疗效评价方法, 是中药新药临床研究的核心。《药品临床试验管理规范》(GCP) 和《中药新药临床研究指导原则》的颁布施行, 临床流行病学/临床科研设计、衡量、评价 (Design, Measurement and Evaluation in Clinical Research, DME) 方法在中医药疗效评价中的引入, 对于中药新药临床试验沿着科学化、规范化方向发展起到积极的推动作用。但是, 在中药新药的临床疗效评价中, 还存在着诸如新药干预模式单一(病证结合模式), 治疗过程中对针对证候变化缺少相应的处理, 证候辨证标准随意性大, 对照药选择欠妥当, 合并用药考虑不周等问题。下面就相关问题进行探讨。

1 病证结合模式和证候模式的选择问题

在中药新药临床研究中, 合理定位新药治疗的病、证范围是疗效评价的首要问题。那么, 病证模式中是以病统证还是以证统病的问题, 是研究者在临床研究前应首先考虑的。我们可以把以病统证叫做病证结合模式, 以证统病或单纯证候研究叫做证候模式, 实际上这两种模式只是研究的角度、主次不同, 病证结合模式研究的主题应是疾病, 兼顾证候; 证候模式研究的主题是证候, 兼顾疾病。

选择病证结合模式还是证候模式应根据评价药物的临床特点来决定。例如评价中药治疗失眠症这一疾

病下的某种中医证候的疗效时, 主要疗效指标应当是与失眠症状改善密切相关的失眠积分的改善, 在失眠症状未出现显著改善的情况下, 证候疗效指标的改善, 虽然在一定程度上说明该药具有改善失眠症证候的作用, 但难以说明治疗失眠症的有效性, 因为研究的主题是失眠症这一疾病。

回顾近年来中药新药临床试验的疗效评价, 基本采用的是固定模式——病证结合模式(即西医疾病下的中医证候)。在病证结合模式下研究药物有许多优势, 首先, 容易界定相对固定、明确的治疗范围; 其次, 容易把握干预疾病可能的病情变化和预后; 再次, 容易评价药物对疾病疗效及客观指标的有效性等。因此, 病证结合模式在中药新药临床研究中被广泛使用。

由于中药的特殊性, 有些新药的治疗点只涉及证候, 以证候研究为主体的药物评价自然应当选择证候模式更为恰当, 例如观察牛黄解毒片的临床疗效时, 牛黄解毒片可治疗肺胃蕴热引起的火热内盛证, 症见咽喉肿痛、口舌生疮、牙龈肿痛、目赤、大便干燥等, 如果对牛黄解毒片的疗效评价不以火热内盛证候为主体, 而牵强地以病证结合模式设计为急性咽炎、复发性口疮、牙周炎、结膜炎、便秘 5 个疾病的治疗, 就偏离了牛黄解毒片治疗火热内盛证的中医特色和本意。因此, 此类方药的临床研究应当按证候研究模式为妥, 以中医证候为主线, 研究相同证候下可以是单一证候临床疗

效,也可以是单一证候下单病种或多病种的临床疗效。

又如六味地黄丸及其改剂型品种六味地黄滴丸、胶囊、颗粒、水丸等的临床研究,应当按证候研究模式进行,应主要观察六味地黄丸方不同剂型改善肾阴虚证证候的疗效,评价疗效的重点应放在证候上,这样才能突出中医药的治疗特色和优势,否则如观察六味地黄丸治疗糖尿病、围绝经期综合征、肾炎等多种疾病的疗效,治疗的重点定位于疾病的客观指标,而并非证候的改善,就不能突出六味地黄丸的治疗优势和特色,就会抹杀中医药的疗效,因为降糖作用并不是中药的优势作用点。当然也可以分析比较相同证候主题下的疾病疗效。类似的经方很多,如十全大补丸治疗气血两虚证、金匱肾气丸治疗肾阳虚证等等,临床试验设计应采用证候模式评价较为符合实际。

2 治疗过程中证候变化的处理问题

中药新药临床试验对治疗过程中可能出现的证候变化问题处理较少。辨证论治是中医学的核心,辨证论治分为辨证和论治两个部分。辨证是将四诊所收集的资料、症状和体征,通过分析综合,辨清疾病的原因、性质、部位和邪正关系,概括、判断为某种证候。论治则是根据辨证的结果确定相应的治疗方药^[1]。辨证是论治的前提。目前的新药临床研究中,若无明显不良反应,试验药物一般服用整个疗程。然而,中医认识治疗疾病的特点是因人、因时、因地治宜,由于每个人的体质、地域、气候、情志、饮食等多种因素的影响,疾病从发生到终结一直处于邪正相争的变化之中,其治疗也应因人、因时、因地治宜,应根据证候变化加减治疗。这一点在中药新药研究中难以做到。例如某新药治疗外感风温初起证,症见身热不盛、微恶风、咳嗽、口微渴,治宜辛凉解表,但到中期表邪入里化热,症见高热、咳嗽、气急、口渴欲饮凉水时则宜清肺为主。如果要求这部分受试者坚持服用试验药物,这显然有违中医的辨证论治原则,影响对试验药物临床疗效的客观评价,而且对受试者来说存在伦理学问题。对于这部分受试者应根据证候变化采取不同的处理措施,并作详细记录,待试验结束后做如实统计报告。对于出现变证、坏证较多的临床研究,应进行期中分析,并重新考虑疗程及适应症,严重者应中止试验。类似情况应多在Ⅱ期临床研究中分段探索为妥。

3 证候的规范化问题

目前,由于缺乏统一规范的中医证候诊断标准和疗效判定标准,从而影响了新药的临床疗效评价。临床试验中,中医证候的诊断标准多根据各类教材、《中药新药临床研究指导原则》制定或自行拟定。证候的辨证标准一般多根据研究者的主观认识,简单地赋予不同

分值确立,然后采用尼莫地平法,比较试验前后的减分率判定疗效。因此,相同的药物,随研究者的不同,给予的分值大相径庭。所以,规范中医证候诊断标准和疗效判定标准,对中医药临床疗效评价意义重大。近年来,国内学者尝试多种方法规范中医证候,已经取得了一些成果,行业主管部门应大力制定统一的证候诊断标准和疗效判定标准,使其随着临床研究的不断深入渐趋完善,使中药临床疗效评价向规范化迈进^[2]。

4 合理选择对照药的问题

对照是临床试验研究的重要方法,对照药选择的恰当与否直接影响试验的质量。新药临床研究中常用的对照方法有阳性药对照和安慰剂对照。选择何种对照一般根据试验目的不同来决定。

新药临床试验一般分为探索性研究和确证性研究两个阶段。探索性研究的内容一般不固定,在探索阶段要解决什么问题,视试验药物的情况而定。探索性研究可以探索药物的最佳适应症(如对疾病或证候探索)、最佳给药剂量、最适宜的疗程等等。要想最终回答探索性问题,主要是依据药物的效应点和安全范围来判断,即靠效应指标及时效、量效关系做决定。所以,探索性研究在条件允许的情况下,应尽可能使用安慰剂对照,因为安慰剂对照是最有效的对照方法,能明确回答药物的有效性问题,且样本量相对要求少,能够节约成本^[3]。由于中药新药Ⅱ期临床试验存在对照选择不合理的情况,药政部门在批准药物上市时,难以掌握足够的证据考察其有效性,常常要求研发者补做部分安慰剂对照试验。

确证性研究的目的是在初步探索性研究确立的适应症和最佳给药方案的基础上,扩大给药人群,进一步验证药物的有效性和安全性。根据新药上市的要求,一般需要与当前公认的最佳治疗药物做对照,比较两种干预药物的优劣,以提供药政部门批准上市与否的证据。所以,在临床试验中,选择恰当的对照方法和药物是十分重要的。

常见的中药新药临床研究中,对照药选择不当的问题主要有以下几个方面:①可以用安慰剂对照的探索性研究选择了阳性药对照。②必须选择阳性药对照的探索性试验中,未选择公认有效药物作对照,难以说明试验药物的有效性。③选择的阳性对照药虽是公认有效药物,但因对照药与试验药比较,治疗的适应证不符,很难说明问题。

针对上述问题,首先有必要对安慰剂的使用条件进一步明确。一般说来,临床试验使用安慰剂,应至少满足以下3个条件之一:①试验治疗的疾病属于自限性疾病,即该疾病患者在不治疗的情况下,大多数会自

行痊愈,如普通感冒、急性病毒性肝炎等;②该病证目前尚无特效治疗方法,需要探索新的治疗手段,如艾滋病、某些病毒性或自身免疫性疾病;③某些慢性病自然病程反复波动、变化,如类风湿性关节炎、偏头痛、抑郁症,短期不治疗不至于明显影响疾病的预后^[4]。在可以使用安慰剂对照的情况下,尽可能使用高效的评价方法——安慰剂对照。其次,由于病证特点必须使用阳性药对照的情况下,要合理选择阳性药。阳性药选择有两个基本原则:公认有效和同类可比^[5]。所谓公认有效是个模糊概念,选择公认有效药是否包括西药在内,不应该按照研究者的主观意愿选择,而应当根据所研究中药新药的治疗病症来决定,如果我们观察新药的治疗作用定位于高血压病,而并非辅助用药,主要效应指标是血压而非改善高血压引起的证候,那么,评价此类中药新药临床疗效时,选择对照药就应当选择包括西药在内的所有药品,如果只是在中成药中选择有效药就不能叫公认有效。如果申办者对研发的新药没有充分的依据定位于治疗药物开发,就应当在试验前定位于高血压病的辅助用药较为合适。由于历史原因,过去的中成药在上市前并未做过安慰剂对照,因此,中成药治疗疾病的有效性受到质疑^[5]。同类可比是指对照药的选择应与试验药主治的适应症具有同质性,例如治疗缺铁性贫血血虚证的临床观察中,定位试验药的治疗目的是改善证候疗效,在选择对照药时因没有功能主治相近的药物,选了气血两虚证的药物。这样试验药与对照药就不是同类可比。即使试验结果试验药比对照药好,也不能得出期望的结论。当然,如果主要试验目的是针对疾病疗效的,例如,主要治疗目标是改善贫血客观指标,就可以选择包括西药在内的所有药物做对照。

5 合并用药问题

合并用药问题在给药方案中必须认真思考和设计,因为合并用药可能会影响疗效评价,尤其是在试验中如合并了影响疗效评价的其他药物,而统计分析时又没有剔除这些干扰临床疗效评价的因素,其最终报告的临床研究结论就会受到质疑。

合并用药一般有 3 种情况值得注意:①合并了对病证研究的主要效应指标有同质治疗作用的药物。②未设计在疾病发展过程中可能出现病情加重的合并用药。③在病证结合模式下,评价仅对证候有治疗作用的辅助用药时,由于试验药物可能对研究疾病不具有治疗作用,只对疾病下的证候有作用,就必须规定治疗疾病的基础治疗(即合并用药)。下面对上述 3 种情形分述如下。

第一种情况容易引起重视,如研究治疗急性腹

的某种新药时,合并用药规定:“在用药期间原则上不可以合并使用抗生素类药物”。否则,合并此类药物可能对腹泻有治疗作用,其试验药物的疗效就难以说明。

第二种情况指在临床研究中,由于疾病的特点,可能在试验过程中会出现病情加重情况。如果预计在试验中可能出现此类情况,就应当事先合理规定合并用药。例如观察某新药治疗外感风热证疗效时,由于在试验阶段可能会出现试验药在规定治疗时间内不能控制体温的情况,应在试验前对可能出现的“变证”做详细规定,如合并用药应规定“在服药 12h,患者体温仍不降,超过 38.5℃者,应给予阿司匹林 1 片治疗”,并如实记录,待试验结束后做统计分析。

第三种情况指病证结合模式下的辅助用药研究。辅助用药指对干预的疾病不具有治疗作用,而只能改善疾病下的某些证候的用药。在观察此类药物时,应明确规定治疗疾病的原用药物(合并用药)保持不变。否则,就会出现病情难以控制的危象。例如观察某中药治疗“糖尿病(气阴两虚证)”疗效时,治疗的效应指标主要是证候,但在设计给药方案时限制合并用药,要求“受试者禁止使用影响糖尿病疗效的其他药物”。如此规定合并用药,看似设计严谨,其实不符合病情。因为试验药物的目标适应症并非西医疾病的血糖指标,而是中医证候指标,因此,给受试者使用不具有降糖作用的辅助用药,而又限制其使用降糖药是不符合伦理学要求的。如此设计给药方案,受试者可能会出现因血糖升高引起的严重并发症。以上正确的给药设计方案应当是:在原降糖药使用不变的情况下(允许合并使用原降糖药),来观察试验药物对气阴两虚证候的改善情况。

以上试验药物若定位于治疗糖尿病的效应指标,即既有血糖疗效,又有证候疗效,设计给药方案时就应当严格地限制降糖药的使用。但应强调的是,这种试验设计必须是建立在对试验药物有充分降糖作用依据的前提下,否则,在实际操作中,不仅受试者依从性差,还可能出现因血糖无法控制,导致严重不良事件发生。

合并用药问题与试验药物科学、合理的治疗定位有直接关系。正确估计中药新药的治疗作用,是合理制定合并用药计划的前提,只有正确估量了试验药物的临床疗效,才能制定合理的合并用药计划,以保证受试者的依存性,使临床疗效评价在保证受试者权益的前提下、在遵循科学原则的基础上完成。这样的试验疗效结论才会经得起重复。

总之,目前在中药新药临床疗效评价中还存在较多问题,有的问题目前还较难达成共识,如证候标准随意性大使疗效评价难以统一的问题,疗效评价指标的差异性使得同一种新药的临床研究结论偏差较大等

等。但是随着证候规范化研究的深入,疗效评价标准的规范及尽可能严谨、科学的试验设计和严格的试验操作过程的控制,可明显减少各种影响因素对试验药物临床疗效评价的干扰,使得试验结论更趋客观、可靠。

参考文献

[1] 吴敦序. 中医基础理论[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 7.
[2] 赖世隆. 中风病疗效评价指标体系的初步研究[J]. 中国中

医结合杂志, 2004, 24(3) : 197-200.
[3] 杜宝俊. 中药新药临床研究设计相关问题探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 10(9) : 1073-1075.
[4] 刘建平. 中医药临床试验的对照与盲法设置[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(10) : 789-790.
[5] 寿小云. 中药临床试验的对照观察与试验设计[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(1) : 55-60.

(收稿日期: 2009-04-27; 修回日期: 2009-09-16)

[编辑: 李春梅]

针刺加牵引配合颈椎操治疗颈型颈椎病 31 例

郑旭¹ 邱玲² 郑文杰¹ 张吉² 张敏² 袁松柏³

(1. 成都中医药大学针灸推拿学院, 四川省成都市十二桥路 37 号, 610075;
2. 成都市第一人民医院疼痛专科; 3. 四川大学华西医院康复医学中心)

颈椎病是一种临床常见病、多发病, 我们采用针刺加牵引配合颈椎操治疗颈型颈椎病, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

符合国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[1]及李家顺、贾连顺《颈椎外科学》对颈型颈椎病的诊断依据。

1.2 纳入标准

年龄 18~65 岁, 有长期低头作业史或部分患者有颈外部外伤史, 主诉为头、颈、肩部、肩胛及枕部疼痛、酸胀等不适, 并伴有相应的压痛点, 常诉说不知把头颈放在何种位置才舒适, 颈部常常呈僵直状, 部分患者颈部活动明显受限, 少数患者可有—过性上肢麻木。颈部侧位 X 线片显示颈椎曲度变直或消失, 甚至反弓, 或椎体轻度退变, 侧位屈伸动力可有轻度梯形变。

1.3 一般资料

31 例均为 2008 年 11 月~2009 年 5 月在成都市第一人民医院疼痛专科就诊且符合纳入标准的患者, 其中男 13 例, 女 18 例; 年龄 20~65 岁, 平均年龄 47.4 岁; 平均病程 28.2 个月。

2 治疗方法

温阳调衡针刺法: 主穴: 大椎、风池、第四颈椎(C4)或第五颈椎(C5)夹脊双侧; 配穴: 肩痛加肩井, 背痛加大杼、风门、肺俞, 上肢痛或麻木加曲池, 手指麻木加合谷, 拇指、食指、中指麻木加三间透后溪, 无名指、小指麻木加后溪透三间, 枕后痛加风府、强间、脑户。气滞血瘀型加血海、膈俞。操作方法: 患者取坐位。主穴: 大椎: 从棘突间隙直刺约 1 寸左右, 少提插捻转, 如有阻挡感、扑空感或脊背放电感应停止进针, 并退针少许; 风池: 直刺, 针尖指向对侧眼球, 进针约 1 寸, 有针感即停; C4 或 C5 夹脊: 垂直进针约 1 寸左右, 针在束棘肌间, 少捻转, 有针感或有阻挡感即停针。配穴: 肩井: 斜刺进针, 针尖指向颈部, 进针 0.5~1 寸, 少捻转, 不提插。如有扑空感立即退针。大杼、风门、肺俞: 平刺或斜刺, 针尖朝向脊柱, 进针约 0.5~1 寸, 不提插, 少捻转, 如有扑空感立即停针。曲池、合谷: 直刺, 进针约 1 寸深, 可提插捻转, 得气后停针。三间透后溪或后溪透三间: 沿骨缘进针, 直刺约 1 寸或 1.5 寸。不提插, 少捻转, 遇阻挡感或得气即停针, 患者诉有针感可放射到指尖。风府: 直刺 0.5~0.8 寸, 不提插捻转, 避免针尖向下, 得气后停针。强间、脑户: 沿皮刺, 针体在帽檐

内, 不提插, 可捻转。得气后或有走窜感后可停针。进针 0.5~1 寸。以上各穴均用指切法进针, 施平补平泻手法。得气后留针 20min。颈椎牵引操作方法: 患者取坐位, 采取枕颌牵引带悬吊式进行颈椎纵轴牵引。牵引重量 5~10kg, 每次牵引 20min, 每日 1 次, 5 次为 1 个疗程, 疗程之间休息 2 天。颈椎操训练方法: 嘱患者颈部前屈、后伸、左右侧屈、左右旋转各 1 次, 每个动作均回到中立位再开始下个动作, 动作缓慢均匀, 上述动作依次做完为 1 遍, 每次做 10 遍, 每日 3 次, 5 天为 1 个疗程, 共 2 个疗程, 疗程中间休息 2 天。

3 疗效观察

3.1 疗效评定标准

临床痊愈: 临床症状全部消失, 活动自如, 不影响工作和学习, 随访 2 个月无复发; 显效: 症状及体征基本消失, 仅在劳累或天气变化有轻度症状, 不影响生活和工作; 好转: 症状减轻, 体征改善, 但有复发, 对大负荷工作有影响; 无效: 症状、体征无明显改善或加重。

3.2 治疗结果

治疗 31 例, 其中临床痊愈 5 例, 显效 21 例, 好转 5 例, 无效 0 例, 总有效率为 100%。

4 讨论

根据现代医学与中医学对颈椎病的理解, 我们选用针刺、牵引和颈椎操锻炼三种疗法相配合。针刺治以祛风散寒、舒经活络, 选穴大椎、风池、颈夹脊。大椎为三阳之会, 督脉经穴, 《难经·二十八难》曰, 督脉“并于脊里, 上至风府, 入属于脑”, 是治此病的要穴, 针刺大椎可温阳解痉, 调节经络气血运行。风池为足少阳胆经穴, 风池功善祛风, 具有解表散寒功效, 多用于治疗颈项强痛等症, 《针灸甲乙经》记载可主治“颈痛项不得顾”; 针刺夹脊穴时能起到夹督脉之阳, 助膀胱之气, 调理脏腑, 疏通经脉, 通利关节, 有良好的疏通局部经络和气血运行效果, 诸穴合用, 共奏温阳解痉功效。

参考文献

[1] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 186.

(收稿日期: 2009-09-21)

[编辑: 黄健]