

血液肿瘤疾病中医临床疗效评价方法探析

王珺¹, 刘雅峰², 张雅月³, 马薇³, 田劭丹², 侯丽³, 陈信义^{3*}

(1. 浙江中医药大学第一附属医院, 浙江省杭州市上城区邮电路 54 号, 310006; 2. 河北省唐山市玉田县中医医院; 3. 北京中医药大学东直门医院)

摘要 针对血液肿瘤疾病特点, 简要介绍中医古代临床疗效评价方法, 并结合现代血液肿瘤中医临床疗效评价指标, 从临床研究设计、盲法设计以及中医观察指标权重等方面, 对血液肿瘤疾病临床疗效评价方法进行探讨。强调血液肿瘤属于难治疾病, 要体现整体疗效, 需要从单一评价指标向多元化指标集成转变。在盲法设计方面, 如以国际规范的血液肿瘤疗效指标为主者, 在严格随机、对照情况下, 可以不采用盲法; 而以临床证候、症状、生存质量为主要观察指标的临床研究, 必须使用盲法设计并建立科学的评价方法和评价体系。对于治疗无反应或复发难治性血液肿瘤, 坚持“以人为本, 治病留人”“带瘤生存”等理念, 加大临床证候(症状)改善、生存质量提高、生存期延长等疗效评价指标权重更能让患者临床受益。

关键词 血液肿瘤; 疗效评价方法; 疗效评价指标; 盲法

中医临床疗效评价是当今中医临床研究的热点, 是基于循证医学寻找临床最佳证据的理念而产生的^[1-2]。中医临床评价多是基于循证医学、现代中医临床、现代医学以及现代科学等角度来寻找确定中医临床疗效^[3]。在阐明这个问题前, 应首先分析古代中医关于临床疗效评价的部分关键词及其内涵^[4], 再进一步分析目前中医药治疗血液肿瘤疾病临床评价方法的优势与弊端以及临床应用。

1 古代中医临床疗效评价方法

古代中医十分重视临床疗效, 其评价方法主要有两种: 1) 证候与症状评价: 依据治疗前后证候或症状变化进行评价, 这种评价方法虽然简单, 但非常明了, 在临床中最为常见。在对证候或症状疗效评价发展的过程中, 创立了许多与临床、治疗相关的疗效评价术语或称为评价词。如现行的痊愈用愈、解、痊、安、病去、如常、获效、病衰、立愈等术语描述; 有效用稍缓、少愈、暂愈、可治、病减、稍和、少止、尤减等描述; 无效用不解、不差、不效、不已等描述; 病情恶化或证候、症状加重用甚、剧、坏、危、重、增、难等描述; 死亡用不治、必死、凶兆、将尽、命绝等描述^[5]。2) 病机变化评价: 根据治疗前后病机变化来评价临床疗

效, 这种评价方法也很常见, 是判定临床疗效的重要方法之一。如《伤寒论·辨阳明病脉证并治》曰“阳明病, 脉浮, 无汗而喘者, 发汗则愈, 宜麻黄汤”, 即阳明病, 无汗而喘证病机为风寒外袭, 肺气不宣, 服用麻黄汤后肺气宣, 汗出即愈。又如《本草纲目》对枣树主治功效进行的描述, 曰“枣树, 味甘、涩、温, 主治中蛊腹痛, 面目青黄, 淋露骨立。锉取一斛, 水淹三寸, 煮至二寸澄清, 煎五开。旦服五合, 取吐即愈。又煎红水服之, 能通经脉”。

古代中医临床疗效评价方法具有以下优势:

1) 两种临床疗效评价方法均简洁、明了、宏观, 便于掌握和临床应用。2) 以患者为重点评价对象, 注重患者主观感受, 如证候或症状、体征改善。3) 基于“有诸内必形于外”的中医理论, 用外在表征或病机变化来评价临床疗效, 在某种程度上可以代表疾病或证候实质性改变^[6]。由于当时对疾病的认识还处于宏观层面, 所以两种评价方法很为实用, 而在医学飞速发展的现代, 这种传统评价方法已逐步被现代生物医学模式的疗效评价方法所替代^[7]。

2 现行血液肿瘤中医临床疗效评价指标

现代医学对疾病的疗效评价标准着重于病因学、解剖学、病理损害、生化等指标的改变^[8]。

* 通讯作者: chenxinyi0729@126.com

如肝炎主要以肝炎病毒拷贝数,冠心病主要以冠状动脉血流改善情况,急性白血病主要以骨髓幼稚细胞数量,糖尿病主要以血糖变化等作为疗效评价标准。由于受现代生物医学模式的影响,现行中医临床疗效评价自觉或不自觉地接受或照搬了现代生物医学模式的疗效评价方法和标准。

目前中医药治疗血液肿瘤的疗效评价指标主要包括 8 个方面: 1) 疾病疗效评价: 主要以白血病临床缓解率,骨髓象是否恢复正常,外周血象是否改善为标准^[9-11]。2) 证候疗效评价: 多数是在疾病疗效评价基础上,按照中医临床特点对证候积分改善情况进行评价。如果疾病疗效很好,则证候疗效评价多放在辅助位置;如果疾病疗效较差,则证候疗效的权重比例放大,可占据主要位置^[12-13]。3) 临床主要症状、体征的疗效评价: 如果整体证候改善不理想,则单项症状与体征的疗效非常重要;如果对某一症状如疲乏的改善非常明显,则认定干预药物也具有明显的临床应用与推广价值。4) 理化检查: 包括影像学、血象、骨髓象、生化、病理等,理化检查既可作为重要的疗效指标引用,也可作为安全性指标选用。如骨髓增生异常综合征、慢性粒细胞白血病等患者外周血象、骨髓象是判定临床疗效的可靠指标,而多发性骨髓瘤、骨髓纤维化则将影像学认定为临床疗效判定指标,但在多数临床研究中,血象与生化检查往往作为安全性检测的关键指标。5) 生存质量: 血液肿瘤患者由于疾病病程较长,临床普遍存在的问题是患者生存质量下降,因此,血液肿瘤患者生存质量评价是不可忽视的关键指标。如复发难治急性白血病、耐药或复发淋巴瘤等,维持最佳生存质量、延长生存时间也被看作是符合伦理学和国际规范的有效疗效指标^[14]。6) 合并症发生: 控制并发症包括疾病自身并发症和治疗相关并发症,前者的最终评价标准是对并发症治疗的有效性或并发症的预防疗效^[15];后者是针对治疗并发症采取的防治措施,如用提升外周血象药物预防或舒缓骨髓抑制状态等^[16-17]。7) 安全性评价: 除外周血象、生化指标以外,治疗相关不良反应引发的症状、体征以及严重不良事件均属于安全性评价指标。8) 卫生经济学评价: 包括治疗成本的计算、成本/效果分析等,选择治疗成本低、效果好的治疗方案是卫生经济学评价的关键^[18]。为了体现中医药治疗血液肿瘤疾病的整体疗效,需要从单一评价指标向多元化指标集成转变,从单纯西医评价指标向具有中医特色的病证指

标或中西医结合指标集成转变,把各项指标综合,建立整体、综合的疗效评价体系。

3 血液肿瘤中医临床疗效评价中应注意的问题

中医学与西医学最根本的区别是中医学将人看作一个整体,内脏功能状态与外在表象不可分割^[19]。血液肿瘤疾病临床疗效评价应“以人为本,疗人为核心”,注重对人体生理功能状态调节、病理状态调整、疾病规律调控。因此,血液肿瘤临床疗效评价要体现疾病特征以及不同疗效指标的分阶段评价,并具有合理性、随机性、重复性、代表性等符合临床实际的疗效评价特征^[20]。

3.1 临床试验设计

对临床疗效进行公正的评价,需要选择合适的临床试验方案。在血液肿瘤疾病临床治疗中,评价中医药治疗血液肿瘤疾病临床疗效更需要选择合适的试验方案。目前常见的临床试验方案类型如下。

3.1.1 观察性临床研究 观察性临床研究是在自然状态下,对研究对象群体特征进行观察、记录,并对治疗结果进行描述和对比分析的一种设计方法^[21]。观察性临床研究是非随机化对照研究,对研究者不能人为设置处理因素,同时受试对象接受何种处理因素或同一处理因素的不同水平也不是由随机化而定。在观察性研究中,不向研究对象施加任何实验因素(干预因素),可以将观察对象按某种特征分组,但不需随机分组。常用的设计类型有描述性研究、病例对照研究与队列研究。观察性临床试验主要用于研究者对血液肿瘤疾病群体的治疗措施所产生疗效的总结。

3.1.2 试验性临床研究 试验性临床研究指研究者能够人为给予干预措施的研究。试验性研究的优点在于能够较好地控制非处理因素(即混杂因素)的影响,避免人为造成的偏倚,使比较组之间具有均衡性和可比性。其缺点为小样本时,不能保证混杂因素在组间有较好的均衡性和可比性^[22]。此外,若所采用的处理对受试者有害或不利,则随机分组会导致伦理学问题。常用的设计类型有随机对照试验、前后对照试验与交叉对照试验。试验性临床研究主要用于血液肿瘤疾病治疗药物或其他干预方法所产生的群体疗效的验证。

3.2 盲法设计

血液肿瘤疾病临床疗效评价的真实性是以临床研究设计类型为基础,其中随机、对照、重复性必不可少。盲法设计要依据对血液肿瘤疾病的研究点

和观察目的而定,盲法在血液肿瘤疾病临床设计方案和疗效评价中并非必须具备,其使用情况如下:

1) 对于以国际规范的血液肿瘤疗效指标而言,如白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征等,其主要疗效指标是外周血象与骨髓象,判定疗效的金标准是临床缓解率。因其有明确的实验室指标,且目前多数医院已经实施计算机管理系统,从临床检测结果的真实性、可靠性、可溯源性以及医生必须遵守的伦理道德考虑,在严格随机、严格对照情况下,可以不采用盲法设计。另外,对于延长生存期、降低死亡率以及有明确客观指标的临床研究也可以不采用盲法设计。2) 以临床证候、症状、体征、生存质量为主要观察指标的临床试验,因可变、人为干扰因素较多,必须使用盲法设计,并建立科学的评价方法和评价体系,必要时需请第三方统计和评价。如中医药治疗癌性疲乏、改善食欲、舒缓抑郁状态等^[22-23]。

3.3 中医指标的权重

现代医学治疗无效、复发以及疾病进展等是血液肿瘤临床面临的难题。对于治疗无反应或复发难治的血液肿瘤疾病,维持原有的治疗方案存在着伦理问题,而“以人为本,治病留人”“带瘤生存”等理念越来越受到重视,其治疗的真实目的是最大限度地改善患者临床证候(症状、体征)、提高生存质量、延长生存时间^[24-25]。对于治疗无效、复发难治以及老龄人群,加大中医观察指标的权重,真实地评估生命体征是临床疗效评价的重点。因此,中医证候、影响患者生存质量的单一症状和体征、生存质量以及生存期等疗效评价最能够体现中医治疗的特色和优势,也是中医药治疗血液肿瘤疾病临床疗效评价的重点研究方向。

参考文献

- [1] 苏婷茹. 刍议中医临床疗效评价[J]. 大家健康(中旬版), 2016, 10(12): 30.
- [2] 崔伟锋, 王素花, 王会丽, 等. 真实世界中医临床研究方法与实践[J]. 中国全科医学, 2016, 19(13): 1586-1590.
- [3] 王吉耀, 唐金陵, 陈世耀, 等. 再谈循证医学[J]. 中国循证儿科杂志, 2017, 12(3): 161-163.
- [4] 王洋, 王昌恩, 林雪娟, 等. 论中医临床疗效评价的发展[J]. 中医药通报, 2016, 15(6): 1-4.
- [5] 李君, 刘保延. 古代中医临床疗效评价方法研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(4): 383-385.
- [6] 陈访杰. 中医识病之“目”: “有诸内必形诸外”[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(8): 208-209.
- [7] 曹建新. 整体医学模式下身心医学评估的临床实践[J]. 中华诊断学电子杂志, 2015, 3(2): 128-132.
- [8] 董超, 赵进喜. 中医药临床疗效评价的研究进展[J]. 环球中医药, 2016, 9(1): 110-115.
- [9] 薛爱玲, 王凤玉, 张晓岳, 等. 伊马替尼治疗慢性髓性白血病临床疗效及毒性反应观察[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(9): 59-61.
- [10] 宋娜莎. 复方浙贝颗粒联合化疗对难治性急性白血病临床疗效的影响[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(4): 139-140.
- [11] 周仲昊, 赵晓红, 陆时运, 等. 两种化疗方案治疗高龄 MDS 患者继发 AML 的临床对比研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(5): 1484-1488.
- [12] 赵晖, 王大伟, 姜幼明, 等. 亚健康中医证候量化诊断标准研究思路探析[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(4): 269-272.
- [13] 殷悦, 占文琪, 黄慧芳, 等. 103 例急性红白血病患者生物学特征与疗效观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3): 678-682.
- [14] 陈明明, 熊乙霓, 郭旭, 等. 中西医结合治疗对肿瘤患者生存质量的影响[J]. 光明中医, 2017, 32(18): 2697-2699.
- [15] 李冬云. 益髓灵降低骨髓增生异常综合征患者感染率临床与机制研究[J]. 北京: 北京中医药大学, 1997.
- [16] 李洁, 陈信义. 陈信义教授治疗骨髓增生异常综合征的思路[J]. 成都中医药大学学报, 2012, 35(4): 68-69.
- [17] 高宠, 陈信义, 张雅月, 等. 骨髓增生异常综合征中医治法研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(6): 874-876, 880.
- [18] 徐婷婷, 方海. 卫生经济学评价指南介绍[J]. 中国卫生经济, 2016, 35(5): 5-8.
- [19] 周平. 中医整体观与后现代有机整体哲学之比较[J]. 佳木斯职业学院学报, 2017, 29(9): 64-65.
- [20] 蒋兴国. 临床治疗性试验研究[J]. 宁夏医学杂志, 2009, 31(1): 91-93.
- [21] 李洪, 魏来, 贾继东, 等. 观察性临床研究是随机对照临床研究的重要补充[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(5): 389-392.
- [22] 郭玥, 王怡. 中医药临床研究方法的应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(10): 146-149.
- [23] 张苑桐, 翁维良, 陆芳, 等. 中医临床课题研究进度与课题质量评估的相关性探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(3): 419-423.
- [24] 杜仲平, 杜渐, 王巧娥, 等. 带瘤生存是中医治癌的优势所在[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(3): 407-409.
- [25] 郑刚. 中西医结合改善中晚期肿瘤患者生存质量[J]. 重庆医学, 2012, 41(25): 2665-2666.

(下转第 1125 页)

Effect of *Naoxintong Capsule* (脑心痛胶囊) on the Secondary Prevention of Ischemic Stroke Blood Stasis Type

DANG Cuijiao, YU Xiaofei, CAI Dingfang, ZHU Xuying, ZHANG Hongzhi, WANG Mingzhe, GONG Fan, GUO Yongmei, SUN Yan, TANG Haiyan, LIU Yun, WANG Jun, QIN Baofeng, PAN Weidong, ZHANG Zongqi

(Shuguang Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203)

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of *Naoxintong Capsule* (脑心痛胶囊) on the secondary prevention of ischemic stroke blood stasis type. **Methods** In this double-blind, placebo-controlled trial, we randomly assigned 319 patients with ischemic stroke of blood stasis type into treatment group (161 cases) and control group (158 cases). On the basis of secondary prevention of western medicine, the treatment group was given *Naoxintong Capsule*, 2 times a day, 1.2 g per time, while control group used placebo capsule. The follow-up stopped on February 28th, 2017. The primary outcomes were stroke including cerebral infarction, cerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage or death cause of stroke. Secondary outcomes included myocardial infarction, all-cause mortality, changes in the proportion of mRS rating 0 ~ 2. **Results** The medium follow-up period in two groups was 519 days. There were 11 cases of falling off in the treatment group and 10 cases in the control group. Recurrent stroke occurred in 11 patients in the treatment group and 13 in the control group. There was no statistical significance between two groups ($P > 0.05$). There was no cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, and death cause of stroke in both groups. Each group had 1 case of all-cause death and only 1 case in control group had myocardial infarction. The number of myocardial infarction and all-cause death cases both had no statistical significance between groups ($P > 0.05$). After treatment, the rate of 0 ~ 2 composition of mRS in the treatment group was more than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** *Naoxintong Capsule* is helpful to improve the proportion of good prognosis in patients with ischemic stroke discriminated as blood stasis type, with better secondary prevention effect.

Keywords ischemic stroke; blood stasis type; secondary prevention; recurrent stroke; *Naoxintong Capsule* (脑心痛胶囊)

(收稿日期: 2018 - 01 - 16; 修回日期: 2018 - 02 - 01)

编辑: 叶 晨

(上接第 1120 页)

Analysis of Traditional Chinese Medicine Clinical Efficacy Evaluation Methods for Hematological Neoplasms Diseases

WANG Jun¹, LIU Yafeng², ZHANG Yayue³, MA Wei³, TIAN Shaodan², HOU Li³, CHEN Xinyi³

(1. The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310006; 2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Yutian County, Tangshan City, Hebei Province; 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Aiming at the characteristics of hematological tumor diseases, the ancient clinical efficacy evaluation methods of traditional Chinese medicine was briefly introduced. Combined with modern Chinese medicine hematological tumor clinical efficacy evaluation indicators, from the aspects of clinical research design, blind design and the weight of TCM observation indicators, the clinical efficacy evaluation method for hematological tumor diseases was explored. It was emphasized that blood tumors were refractory diseases. In order to reflect the overall therapeutic effect, it is necessary to change from a single evaluation index to diversified index integration. In terms of blind design, such as the international standard of blood tumor efficacy indicators, in a strictly random, controlled case, blind method cannot be used; For clinical researches with clinical syndrome, symptoms, quality of life as the main observational indicators, the blind method must be used to design and establish a scientific evaluation method and evaluation system. For the treatment of non-responsive or relapsed and refractory hematological tumors, it should adhere to the concept of "people-oriented, treatment-for-living," and " survival with tumors " to increase the weight of clinical syndrome (symptoms) improvement, quality of life, and prolonged survival, which can make the patient benefit clinically.

Keywords hematological neoplasms; efficacy evaluation method; efficacy evaluation index; blinding method

(收稿日期: 2018 - 01 - 11; 修回日期: 2018 - 03 - 10)

编辑: 黄 健