

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.21.008

## 慢性胃肠疾病中医药疗效评价专栏

## 功能性胃肠病胃肠症状重叠与患者报告临床结局量表的研制

唐旭东<sup>\*</sup>, 王风云, 卞立群

(中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

**[编者按]** 对于中医药临床疗效评价而言, 疗效评价指标的认可度及体现中医药的治疗特色是业界较为强调的问题。慢性胃肠疾病是临床常见的一大类疾病, 是能较好地发挥中医药特色的一大类疾病, 同时也是临床疗效评价研究的重点区域之一。临床研究设计与单病种的诊疗特点紧密结合的临床疗效评价方法与指标问题是学科临床研究的前沿, 也能反映具体专病最新研究的成果, 受到临床学者的广泛关注。此次我们邀请我国知名中医药脾胃病专家, 中国中医科学院首席研究员唐旭东教授、香港浸会大学中医药学院卞兆祥教授共同牵头, 以“慢性胃肠疾病中医药疗效评价方法与关键技术”为抓手, 组织专家对常见慢性胃肠疾病的中医药临床疗效评价指标问题进行评述和展望。专栏共分为 13 个专题, 包括以疾病为纲的功能性消化不良、慢性胃炎、消化性溃疡、肠易激综合征、溃疡性结肠炎等 11 个专题, 及体现中医药临床疗效评价特色的基于患者自我报告临床结局 (PRO) 量表、中医证候评价 2 个专题。希望通过本系列专题, 对慢性胃肠疾病的临床疗效评价起到一定的规范和引导作用, 也能为其他病种的中医药研究设计提供借鉴。

**[摘要]** 功能性胃肠病 (FGIDs) 的胃肠症状重叠现象在临床上极为常见, 此种现象的产生缘于各种不同类型的 FGIDs 具有共通的病理机制。中医药在治疗单一 FGIDs 时均将其视为整个胃肠系统即脾胃的一部分, 在整体基础上结合具体疾病的病症特征综合施治, 故在治疗 FGIDs 胃肠症状重叠时表现出一定优势。然而现有的中医药治疗 FGIDs 疗效评价工具大多是针对单一病证, 难以评价中医药多层次、多维度的治疗效果。患者报告临床结局 (PRO) 量表是基于 FGIDs 的整体性 (共性) 与单个疾病的个体性 (个性) 认知上的综合评价工具, 可以较好地体现 FGIDs 中医药临床治疗及评价的特点。因此, 基于 FGIDs 常出现胃肠症状重叠的疾病特点和中医药整体调节的作用特点, 研制针对 FGIDs 胃肠症状重叠的 PRO 量表对完善其疗效评价体系至关重要。

**[关键词]** 功能性胃肠病; 症状重叠; 患者报告临床结局量表; 通降理论



唐旭东, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 享受国务院政府特殊津贴, 中国中医科学院首席研究员。担任中国中医科学院西苑医院院长、中国中医科学院临床药理研究所所长、北京市中医脾胃病研究所所长。兼任中国中西医结合学会副会长, 中国医师协会中西医结合医师分会常务

副会长, 国家中医药管理局全国脾胃病重点专科协作组组长, 中华中医药学会内科分会副主任委员、脾胃病分会副主任委员, 世界中医药学会联合会消化病专业委员会主任委员, 国家药典委员会委员、国家中药保护品种专家委员会委员、国家食品药品监督管理局中药新药评审专家。从事消化系统疾病的基础和临床研究。先后主持科技部“十一五”“十二五”支撑计划项目、重大新药创制专题 GCP 平台项目、国际合作项目、国家重点基础研究发展计划 (“973”计划) 以及国家自然科学基金等国家级科研课题的研究工作, 发表学术论文近百篇, 先后获得中华中医药学会科技进步一等奖 1 项、北京市科学技术三等奖 2 项。被评为卫生部有突出贡献中青年专家、百千万人才国家级人选。

**基金项目:** 国家“十二五”科技支撑计划 (2013BAI02B05); 国家国际科技合作项目 (2007DFA30560); 中国中医科学院西苑医院苗圃计划 [XYKY - MP (2013) - 7]

<sup>\*</sup> 通讯作者: txdl@sina.com

罗马Ⅲ标准中功能性胃肠病 (functional gastro-intestinal disorders, FGIDs) 成人部分包括 6 类: 功能性食管病 (A 类)、功能性胃十二指肠病 (B 类)、功能性肠病 (C 类)、功能性腹痛综合征 (D 类)、胆囊和 Oddi 括约肌功能障碍 (E 类)、功能性肛门直肠病 (F 类)<sup>[1]</sup>。各种单一病种均是以症状为基础进行综合诊断, 其常见的临床表现有反流、烧心、消化不良、腹痛、腹胀、腹泻、便秘等。但各类 FGIDs 之间并不是泾渭分明, 在症状上常常存在着相互重叠的现象, 并有其共通的病理机制。中医药在 FGIDs 的治疗中, 以脾胃“通降理论”或其他相关理论为依据, 将胃肠道作为一个系统, 将单个疾病视为在系统病变背景下的特征性表现, 治疗上注重共性与个性结合, 使得 FGIDs 的诊治与评价在不同的医学背景下有了可以互通的语言。

## 1 FGIDs 胃肠症状重叠的普遍性

具有症状重叠的 FGIDs 主要包括功能性吞咽困难 (Functional dysphagia, FDy)、癔球症 (Globus)、嗝气症 (Belching disorders, BD)、恶心和呕吐症 (Nausea and vomiting, NV)、功能性消化不良 (Functional dyspepsia, FD)、功能性腹胀 (Functional bloating, FB)、肠易激综合征 (Irritable bowel syndrome, IBS)、功能性腹泻 (Functional diarrhea, FDi) 和功能性便秘 (Functional constipation, FC)。重叠的症状主要有各种上消化道症状如反酸、恶心、呕吐、嗝气、烧心、上腹部胀满、上腹部疼痛和下消化道症状如腹胀、腹痛、便秘、腹泻。常见 IBS 重叠 FD 的症状可有腹痛、腹泻、便秘以及恶心呕吐等, 且症状会随着外部因素导致的心理变化而缓解或者加重。

Locke 等<sup>[2]</sup>报道了 FGIDs 之间存在着症状的重叠, 主要体现在 FD 与 IBS 的重叠现象。参照罗马Ⅲ标准, Cremonini 等<sup>[3]</sup>提出 FD 和 IBS 可能是一种疾病的不同表现, 而基于人口学调查发现 1/3 ~ 2/3 的 IBS 患者合并有 FD 症状。在一种疾病的不同亚型中也具有胃肠症状重叠, 如 Nwokediuko 等<sup>[4]</sup>发现 192 例 FD 患者中, 有 79.2% 具有上腹痛综合征, 62.5% 具有餐后不适综合征, 50% 同时具有两者表现, 进一步研究则发现 IBS 亦能够分别导致上腹痛综合征和餐后不适综合征。

国内学者也对 FGIDs 胃肠症状重叠情况进行了相应的研究。有研究结果显示, IBS 患者中 FD 的患病率为 29% ~ 87%<sup>[5]</sup>。消化科门诊的患者 2/3

为 FGIDs 患者; 在 FGIDs 患者各亚群中, FD 所占的比例最高, 其次是 IBS 和 FC; FGIDs 之间症状重叠非常常见, 近 1/3 的 FGIDs 患者出现两种及以上症状重叠<sup>[6]</sup>。在一项针对 3014 例 FGIDs 患者的问卷调查中则发现, 15.2% 的患者有 FD 症状, 10.9% 的患者有 IBS 症状, 并且 5% 的患者具有 FD 和 IBS 症状重叠情况, 重叠的症状主要是餐后饱胀不适<sup>[7]</sup>。另有研究显示, IBS 重叠 FD 患者较单纯 IBS 患者的胃肠道症状更严重、焦虑抑郁程度更重, 生存质量更差<sup>[8]</sup>。

## 2 FGIDs 及胃肠症状重叠的发病机制

### 2.1 现代医学的认识

FGIDs 的病因、发病机制主要集中在肠道黏膜炎症<sup>[9]</sup>、肠道微生态<sup>[10]</sup>、心理社会因素<sup>[11]</sup>、胃肠动力障碍<sup>[12]</sup>和内脏高敏感<sup>[13]</sup>方面。FGIDs 患者可同时存在胃肠道多部位的内脏高敏感, 如 IBS 患者可同时存在结直肠与上胃肠道内脏高敏感, FD 患者也可同时出现胃排空延缓, 因而同一病理生理可同时影响胃肠道多个部位, 从而产生胃肠症状重叠<sup>[14]</sup>。此外, 工作时间容易导致 IBS 的发病率升高, 如 Kim 等<sup>[15]</sup>对 147 例轮班工作者和 60 例白班工作者进行研究, 结果发现, 昼夜节律颠倒和睡眠质量不高是 IBS 的主要诱发因素, 而 FD 主要是由睡眠质量不高和严重压力导致。针对有胃肠重叠症状的发病机制的研究方面, Piacentino 等<sup>[16]</sup>的研究显示, 合并有 FD 的 IBS 患者具有更严重的心理病理学特点。

### 2.2 中医学的认识

FGIDs 重叠的症状在中医学中没有明确的病名, 但古代医籍中已有不少类似症状的记载。《素问·阴阳应象大论》曰“清气在下, 则生飧泄; 浊气在上, 则生膈胀”。脾主升清, 胃主降浊。中医学对消化系统健康和疾病的认识主要体现为“脾胃学说”, 认为脾虚是根本, 其中又以脾胃通降理论为重点。“通降理论”认为, 消化道在生理上以“降”为顺, 表现为“胃满则肠虚, 肠满则胃虚, 更虚更满”的生理特点; 在病理上因滞而病<sup>[17]</sup>, 诸种原因如饮食失节、情志失调、外感六淫或体质虚弱, 致使机体气血不和、寒热失调、湿瘀等病理产物积聚, 导致脾胃气机逆乱, 通降异常而发生与 FGIDs 相关的症状。脾胃的通降异常可表现为胃气不降、胃气上逆、脾不升清等。胃气不降易出现上腹部胀满、便秘、腹胀等症状; 胃气上逆

易出现嗳气、反酸、恶心、呕吐等症状;脾不升清易出现腹泻等症状。中医学的这一认识在临床上能够较好地解释各种 FGIDs 及其症状重叠的现象,具有现实的临床指导意义。基于此,FGIDs 的临床治疗应以“通降论”为指导,以恢复脾胃的通降功能为前提<sup>[18]</sup>。

### 3 中医药治疗 FGIDs 胃肠症状重叠的优势

目前现代医学主要通过消除诱因、改变生活方式、心理调节和对症治疗等方式对 FGIDs 进行干预。在药物治疗方面,主要是根据患者的临床表现对症选用药物,如消化不良选用增加胃动力药物,反酸、烧心给予  $H_2$  受体阻断剂或质子泵抑制剂等。然而尚没有一种药物能够对 FGIDs 的所有症状均有效。与现代医学不同,中医学以整体观念和辨证论治为理论指导,处方时以证统方,随症加减,在治疗 FGIDs 胃肠症状重叠方面表现出一定优势。

现代医学中 FGIDs 胃肠症状重叠实际上与中医某病具有主症与兼症的概念相类似,如 FD 餐后不适综合征合并腹泻型 IBS,可以理解为脘腹痞满、餐后加重同时伴有腹痛、泄泻症状,若脘腹痞满不舒为主症,那么对应的中医病名“痞满”,腹痛、泄泻等是其兼次症状。现代医学对于这种情况的治疗往往采取类似“鸡尾酒”式的给药方式,如给予增强胃动力药物的同时给予肠道感觉调节剂、止泻剂、肠道菌群调节剂等,如果患者的临床症状影响到了其心理或情绪,出现了明显的焦虑或者抑郁状态,还会再给予抗焦虑或者抗抑郁药物。这就导致患者需要同时服用多种药物的情况,既加重了患者的经济负担也加重其心理负担,久之亦不利于康复。中医学以人体这一整体为研究对象,根据患者主诉与临床表现,从整体和动态的角度去分析疾病的各种复杂征象,综合归纳推论疾病发生发展的病因、病机,即所谓“治病必求于本”。从疾病的本质入手,“证同治亦同,证异治亦异”,因而面对 FGIDs 重叠症状时,即使症状繁杂重叠,亦可以执繁化简。如上述脘腹痞满、餐后加重、腹痛、泄泻等症状,通过四诊合参,可能同由肝郁脾虚所致,那么运用疏肝行气、健脾助运的药物进行配伍治疗,不仅可以改善上述症状,同时还可以改善患者情绪,进而改善其整体状况。

中医药治疗 FGIDs 的优势一方面在于强调 FGIDs 尤其是胃肠症状重叠现象在发病机制上的共性,即所谓“异病同证”,这就为治疗时“异病同

治”奠定了基础,这也是中药复方能够治疗 FGIDs 症状重叠的根本原因所在;另一方面,整体观念与个体化的治疗相结合,使得治疗措施能够在把握患者整体状态的同时,针对其临床特点,采用复方中药对其主症以及兼次症进行相应的临床干预,发挥其多靶点、多机制的作用优势,从而解决 FGIDs 胃肠症状繁多而又重叠的问题。

### 4 FGIDs 胃肠症状重叠的疗效评价策略

在整体观念和辨证论治的理论指导下,中医药对 FGIDs 胃肠重叠症状的治疗具有不可忽视的效果与优势。与单靶点的化学合成药物相比,多靶点、多成分的中药复方在治疗疾病主症的同时还可改善其他兼次症状,从而能够在治疗疾病的同时改善患者的整体生活质量。然而,现有的中医药治疗 FGIDs 的疗效评价工具大多是针对某单一病证,难以评价中医药多层面、多维度的治疗效果。因此,基于 FGIDs 常出现胃肠症状重叠的疾病特点和中医药整体调节的作用特点,研制出一种针对 FGIDs 症状重叠的患者报告临床结局(PRO)量表对完善其疗效评价体系至关重要。

#### 4.1 FGIDs 疗效评价体系的构建

近年来,虽然国内外学者在构建 FGIDs 疗效评价体系方面取得了一些成绩,如对 IBS 的评价创制有 IBS 生活质量评价量表( IBS-QOL)、完全缓解评价(AR);对 FD 的评价创制有 FD 生活质量评价量表( FDDQOL);对 GERD 的评价创制有反流性疾病问卷( RDQ)、胃食管反流病问卷( Gerd Q)等,但对于 FGIDs 的疗效评价仍是以对具体的某一单病种的评价为主体。

FGIDs 具有症状繁杂多变、极易影响患者心理及生活质量的特点,同时中药复方对其具有多靶点的干预作用,这就决定了进行 FGIDs 的中医药疗效评价时应以患者为中心,以症状为基础,结合情绪、心理等其他因素,综合全面考评其临床结局。但是目前上述疗效评价手段所涉及的量表均不能体现将 FGIDs 作为一个整体对临床疗效评价的要求,因此,有必要研制新的并且能够满足 FGIDs 胃肠症状重叠现象的疗效评价量表。

#### 4.2 FGIDs PRO 量表的初步研制

PRO 量表通过描述患者所能感觉到的接受了某些治疗措施后自身健康状况或疾病症状的改变,从患者的角度测量其健康状况及对疗效的评价,是目前国内外进行疗效评价的常用方法之一。由于

FGIDs 是一种以症状为基础的疾病, 患者无疑是对症状最为敏感的群体; 同时一些治疗效果只有患者本人知道, 需要了解患者对于一种治疗方法有效性的看法, 患者自觉症状评估可提供有价值的信息, 而这些信息可能被医生过滤掉。因此 PRO 量表能够将临床治疗与患者的自身体验有效结合, 在 FGIDs 的临床疗效评价中显示出了一定前景。

“基于慢性胃肠疾病患者报告临床结局测量量表”<sup>[19]</sup>是由中国中医科学院西苑医院消化科在中国中医科学院中医临床基础医学研究所的指导下, 参考美国食品药品监督管理局 PRO 量表指南草案, 结合国内慢性胃肠疾病患者临床特点, 历时 2 年, 经过收集测量指标、筛选优化条目、形成问卷、小样本预调查、现场调查等步骤编制而成。该量表共 35 个条目, 分 6 个维度 (反流、消化不良、全身状况、社会功能、排便、心理) 对慢性胃肠疾病的影响因素进行了测评。经过 274 份测试数据分析显示, 该量表具有良好的信度和效度。该量表针对的目标疾病几乎涵盖了全部常见的 FGIDs, 适用范围广, 很好地切合了 FGIDs 的反流、消化不良、排便异常、心理、社会功能等方面的临床特征, 符合对 FGIDs 临床疗效评价要求, 是对现有常见慢性胃肠疾病临床疗效评价方法的丰富和补充, 对于慢性胃肠疾病尤其是 FGIDs 胃肠症状重叠的临床疗效评价将发挥良好的作用。

## 参考文献

- [1] Drossman DA. 罗马Ⅲ: 功能性胃肠病 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2008.
- [2] Locke GR, Zinsmeister AR, Talley N, et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders [J]. Mayo Clin Proc, 2000, 75(9): 907-912.
- [3] Cremonini F, Talley NJ. The overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a tale of one or two disorders? [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20(7): 40-49.
- [4] Nwokediuko SC, Ijoma U, Obienu O. Functional dyspepsia: subtypes, risk factors, and overlap with irritable bowel syndrome in a population of african patients [J]. Gastroenterol Res Pract, 2012; 562393. doi: 10.1155/2012/562393.
- [5] 吴瑄玮, 诸琦. 肠易激综合征重叠症的研究进展 [J]. 胃肠病学, 2010, 15(5): 302-304.
- [6] 焦阳. 功能性胃肠病及其症状重叠的研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2012, 15(5): 663-665.
- [7] Wang AJ, Liao XH, Xiong LS, et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria [J]. BMC Gastroenterology, 2008, 8: 43. doi: 10.1186/1471-230X-8-43.
- [8] 易智慧, 杨正兵, 康林, 等. 肠易激综合征重叠功能性消化不良患者的临床症状、生存质量及精神心理状态分析 [J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(3): 493-496.
- [9] Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(3): 163-173.
- [10] Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report [J]. Gut, 2013, 62(1): 159-176.
- [11] Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1447-1458.
- [12] Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia [J]. J Gastroenterol, 2012, 47(8): 862-871.
- [13] Suckow SK, Caudle RM. NMDA receptor subunit expression and PAR2 receptor activation in colospinal afferent neurons (CANs) during inflammation induced visceral hypersensitivity [J]. Mol Pain, 2009, 5: 54. doi: 10.1186/1744-8069-5-54.
- [14] Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, et al. Dyspepsia symptoms and gastric emptying in the irritable bowel syndrome [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(11): 2738-2743.
- [15] Kim HI, Jung SA, Choi JY, et al. Impact of shiftwork on irritable bowel syndrome and functional dyspepsia [J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(3): 431-437.
- [16] Piacentino D, Cantarini R, Alfonsi M, et al. Psychopathological features of irritable bowel syndrome patients with and without functional dyspepsia: a cross sectional study [J]. BMC Gastroenterol, 2011, 11: 94. doi: 10.1186/1471-230X-11-94.
- [17] 唐旭东. 董建华“通降论”学术思想整理 [J]. 北京中医药大学学报, 1995, 18(2): 45-47.
- [18] 唐旭东, 卞立群, 王凤云, 等. 功能性胃肠病症状重叠现象与中医药治疗思路 [J]. 中医杂志, 2010, 51(3): 271-273.
- [19] 唐旭东, 王萍, 刘保延, 等. 基于慢性胃肠疾病患者报告临床结局测量量表的编制及信度、效度分析 [J]. 中医杂志, 2009, 50(1): 27-29.

## Gastrointestinal Symptoms Overlap of Functional Gastrointestinal Disorders and Development of Patient Reported Outcomes ( PRO ) Scale

TANG Xudong, WANG Fengyun, BIAN Liqun

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

**ABSTRACT** The phenomenon of gastrointestinal symptoms overlap of functional gastrointestinal disorders ( FGIDs ) is very common clinically, for different types of FGIDs have the common pathomechanism. When treating single FGID, Chinese medicine regards stomach and intestine as part of the whole gastrointestinal system: spleen and stomach. Based on the concept of holism, Chinese medicine integrates the symptom features of concrete diseases, and offers the comprehensive treatment. Thus, Chinese medicine has its advantages in treating gastrointestinal symptoms overlap of FGIDs. While current treatment evaluation tools of Chinese medicine treating FGIDs are mostly applied to one single disease. It is difficult to evaluate multi-layers and multi-dimensions treatment effect of Chinese medicine. Patient Reported Outcome ( PRO ) scale, which is based on cognition of integrity ( universality ) of FGIDs and characteristics ( individuality ) of a single disease, is a comprehensive evaluation tool and could reflect the characteristics of Chinese medicine treating FGIDs and evaluation better. Therefore, based on the disease characteristics of FGIDs, usually with gastrointestinal symptoms overlap and effect features of Chinese medicine entire regulation, developing PRO scale aiming at gastrointestinal symptoms overlap of FGIDs is essential for improving effect evaluation system.

**Keywords** functional gastrointestinal disorders; symptoms overlap; patient reported outcomes; downward transportation theory

( 收稿日期: 2015 - 07 - 24; 修回日期: 2015 - 08 - 26)

[编辑: 崔京艳]

## • 信 息 窗 •

### 中国中医科学院西苑医院与北京大学医学部协作共建 北京大学中医药临床医学院

2015 年 10 月 15 日, 北京大学中医药临床医学院 ( 西苑 ) 签约仪式在北京大学医学部举行。北京大学常务副校长、医学部常务副主任柯杨和中国中医科学院西苑医院院长唐旭东代表双方签约。根据协议, 北京大学中医药临床医学院 ( 西苑 ) 由中国中医科学院西苑医院与北京大学医学部协作共建而成, 院址设在中国中医科学院西苑医院。

国家中医药管理局科技司司长曹洪欣, 中国中医科学院院长张伯礼, 北京市政府副秘书长、市食品药品监督管理局局长张志宽, 北京市卫生和计划生育委员会主任方来英, 北京市中医管理局局长屠志涛、副局长禹震、副局长罗增刚等受邀出席了本次活动。北京大学医学部副主任段丽萍、方伟岗及西苑医院相关院领导出席了签约仪式。

中国中医科学院西苑医院始建于 1955 年, 是新中国成立后由中央人民政府建立的第一所集医疗、科研、教学、保健为一体的大型综合性三级甲等中医医院, 是国家卫生和计划生育委员会“西学中班”的培训基地。北京大学医学部是中国政府创办的第一所西医院校, 具有百年历史, 集教学、科研、医疗为一体, 以本科教育、研究生教育为主, 学科覆盖基础医学、临床医学、口腔医学、药学、预防医学、护理学等六大门类。北京大学中医药临床医学院 ( 西苑 ) 的建立, 有利于进一步推动中医药学的学科建设, 加强中医药、中西医结合的临床教学, 实现强强联合, 优势互补, 医教协同, 共同发展中医药学的临床、教学和科研工作。