

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.22.010

## 慢性胃肠疾病中医药疗效评价专栏

# 腹泻型肠易激综合征中医药临床疗效评价关键技术分析

卞立群, 唐旭东\*, 李保双

(中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

**摘要** 腹泻型肠易激综合征是消化系统较为常见的疾病。在腹泻型肠易激综合征的中医药临床疗效评价方面的研究开展较多, 但结果却难以得到国内外医学界认可, 与国内外关于此病的临床疗效评价指标存在差异有一定的关系。介绍了腹泻型肠易激综合征中医药疗效评价中常见的临床疗效评价指标并进行评述, 着重从反映疾病疗效的评价指标、反映生活质量的评价指标、反映心理状态的评价指标及反映中医药特色的评价指标四个方面论述了腹泻型肠易激综合征的中医药临床疗效评价的关键技术问题。

**关键词** 腹泻型肠易激综合征; 临床疗效评价; 疗效评价指标

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是以腹痛或腹部不适伴有排便习惯或排便性状改变为特点的一种疾病, 临床上可分为腹泻型、便秘型、混合型及不定型四个亚型, 其中腹泻型肠易激综合征 (irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D) 约占 75% 左右<sup>[1]</sup>。近年来, IBS-D 的中医临床疗效评价文献数量逐年增加, 但研究结果得到国内外医学界认可的并不多, 与国内外对 IBS-D 的临床评价使用的指标存在差异不无关系。中医药治疗 IBS-D 的临床疗效评价指标可分为以下几类: 1) 复合评价: 将几个相关指标按照一定的关系, 重新组合成新的指标体系; 2) 单症评价: 将 IBS 临床常见的症状分别进行分级, 并对各单个症状分别进行有效率或症状积分统计; 3) 综合评价: 在同一研究中, 同时采用上述两种疗效评价方式, 既进行复合疗效评价, 同时也对临床单症进行评价。总体而言, 中医药临床疗效评价指标在类别、内容、形式上与国外均有明显的差异; 对反映中医特色的相关指标涉及较少, 个别研究采用中医证候指标, 但其条目均为自行拟定, 缺乏对量表进行严格评价的过程。本文从我国中医药临床研究实际出发, 分析我

国 IBS-D 临床疗效评价关键技术和问题, 并提出相关建议。

### 1 IBS-D 中医药临床疗效评价发展趋势

目前 IBS-D 的诊断主要依据症状进行, 对患者造成影响的也是腹痛、腹泻、腹胀等症状的发作及其带来的生理、心理不适。从文献来看, 相关疗效评价指标大体上可分为以发病机制为基础设计的评测指标及以症状、心理为基础的评测指标两大类。

#### 1.1 以发病机制为基础的评测指标

1.1.1 内脏敏感性测定 最为常用的是直肠敏感性检测, 采用的指标有初始感觉阈值、排便感觉阈值、最大耐受阈值、疼痛感觉阈值及直肠顺应性等<sup>[2]</sup>。IBS-D 患者多存在着内脏敏感性增高, 该检查早期主要用于 IBS 发病机制的研究, 随着胃肠动力仪等设备的普及, 此检测已逐步在临床上得到开展, 有望成为临床疗效评价重要的辅助手段。

1.1.2 脑-肠轴相关神经递质检测 将胃肠道与中枢神经系统联系起来的神经、内分泌网络被称为脑-肠轴。多种神经递质参与脑-肠轴的调节作用, 主要包括 5-羟色胺 (5-HT)<sup>[3]</sup>、血管活性肠肽 (VIP)<sup>[4]</sup>、P 物质 (SP)<sup>[5]</sup> 等, 具有调节胃肠运动, 促进水、电解质分泌等作用。近年来, 采用上述指标作为临床疗效评价的辅助指标越来越多见, 显现了一定的使用价值。但上述指标并不属于常规检

基金项目: 国家科技合作项目 (2007DFA30560); “十二五”国家科技支撑计划 (2013BAI02B00); 中国中医科学院西苑医院苗圃计划课题 [XYKY-MP (2013) -7]

\* 通讯作者: txdlly@sina.com

查, 需专业的试剂及检测手段。

1.1.3 胃肠动力学检测 常用的是结肠转运能力检测, 将不透 X 线的示踪物, 如钡条分一次或多次口服, 并在一定时间内摄片, 计数不同时间、不同位置上钡条存在的数目, 以此评估结肠的转运功能<sup>[8]</sup>。该方法简单, 能反映生理状态下结肠通过功能, 存在的问题是临床实施相对麻烦, 且不能对结肠通过时间作具体的定量估计。

1.1.4 肠道菌群检测 肠道菌群的检测需留取观察对象新鲜粪便标本, 根据不同细菌的正常菌数范围选择不同的稀释度进行培养, 包括需氧菌培养和厌氧菌培养, 计数培养基上生长的菌落数, 用对数值表示其优势菌数量<sup>[7-9]</sup>。本检测有一定的临床意义, 缺点是需时较长, 混杂因素较多, 存在着较大的不确定性。

1.1.5 其他 功能性脑成像采用功能性磁共振 (fMRI) 分析直肠扩张时大脑痛觉功能区的激活面积<sup>[8]</sup>, 探明中枢神经系统与内脏感觉的关系。但目前该方法主要用于研究, 作为临床疗效评价指标费用较高, 并未得到有效的验证。另外, 反映 IBS-D 炎症反应因子如白细胞介素 17 (IL-17)、白细胞介素 18 (IL-18)、白细胞介素 23 (IL-23)<sup>[10-11]</sup> 等也偶有使用。

## 1.2 以症状、心理为基础的评测指标

以症状、心理为基础的评测指标包括症状、症状日记以及以症状、心理为基础设计出的量表等。采取规范的、能够反映患者症状、心理、生活质量变化的问卷越来越受到重视。罗马 III 标准对于功能性胃肠病的疗效评估作了专题说明<sup>[12]</sup>。在 IBS-D 的中医药临床疗效评价中, 虽然存在以发病机制为疗效评价指标的情况, 但数量相对较少, 多数带有一定的探索性目的, 作为次要疗效指标存在, 对以症状为基础的评价手段起着一定的补充作用。以症状、心理为基础的评测指标是临床疗效评价指标的主体, 也是本文论述的重点。

## 2 IBS-D 中医药临床疗效评价的关键技术

我们既往从临床疗效的客观性、可测量性等方面论述了临床疗效的特点, 从临床疗效评价指标的通用性、特异性、结构性等方面论述了临床疗效评价指标的特点, 并简介了国外常用的 IBS 临床疗效评价指标, 其包括反映疾病疗效的评价指标、反映生活质量的评价指标、反映心理状态的评价指标, 测量形式以量表为多见<sup>[13]</sup>。在中医药临床疗效评

价中, 我们认为仍有以下几点需要补充和完善:

1) 解决思想上的问题, 承认临床评价指标的通用性, 即国外用于评价 IBS-D 的指标应当同样适用于中医药的临床疗效评价, 积极引用国外的临床疗效评价指标, 放弃国内通常采用的复合评价指标体系; 2) 开发能够反映中医药临床治疗特色的临床指标体系; 3) 在应用量表的过程中, 应当重视量表的反应度即其对临床变化做出反应的能力的研究; 4) 对 IBS 现有指标、量表体系作整理, 规范其临床应用。中医药治疗 IBS-D 的疗效评价是一个系统的工作, 总体策略是根据特定的研究目的, 结合药物可能的作用机制及研究的财力物力, 将指标的通用性和特异性相结合, 反映疾病疗效与反映中医特色相结合, 选择合适的临床疗效评价指标, 并通过恰当的统计分析, 得到合理的结论。

### 2.1 反映疾病疗效的评价指标

2.1.1 症状指标 IBS-D 是一种与心理因素密切相关的功能性疾病, 至今尚未发现特异性理化检查指标, 仍以症状诊断为主。因此, 建议在 IBS-D 临床疗效评价中, 将腹痛 (程度、频率)、腹泻 (程度、频率)、腹部不适 (程度、频率) 列为参考指标, 具体方法可采用视觉模拟量表或 likert 量表<sup>[12]</sup>等。

罗马 III 标准中提到了症状日记, 认为其可以为临床试验的疗效指标提供资料来源<sup>[12]</sup>。但症状日记的实施与症状日记的复杂程度、填写频率、填写方式、患者的依从性等密切相关, 如果以此作为主要疗效指标的资料来源, 面临资料缺失的风险较大。同时从症状日记中得来的资料在统计方法上可能面临难题, 临床应用中需要预先设计, 审慎使用。

2.1.2 相关量表评价 目前国际上常用的反映疾病疗效的评价指标有 IBS 症状严重程度量表 (IBS-SSS)、明显减轻 (AR)、显著改善 (SR) 等。罗马 III 标准认为, IBS-SSS 量表是已经得到验证的唯一的 IBS 症状量表, 其有效性、可靠性及对治疗的敏感性已得到了验证<sup>[12]</sup>。有研究表明 IBS-SSS 临床反应度较好, 能够体现出临床变化<sup>[14]</sup>。

AR 和 SR 均以一定期限内患者回答“是”的比例作为临床疗效的评价标准, 该指标已经在数项研究中得到了应用<sup>[15-16]</sup>, 但其容易受患者基线的影响, 且与腹痛、腹部不适、腹泻程度等有关。研究表明, 以 AR 为疗效指标, 在疗程为 8 周, 其中 4 次回答为“是”定义为有效时, AR 能反映临床变化, 反应度一般, 临床应用时需预先定义“何为临床有效”<sup>[14]</sup>。其他测量工具如 IBS 影响程度

量表 (IBS-4S)<sup>[17]</sup>、胃肠道症状等级量表 (GSRs)<sup>[18]</sup> 在国外也间有应用。

## 2.2 反映生活质量的评价指标

反映生活质量的评价指标常见的有 IBS 生活质量量表 (IBS-QOL)、健康调查简表 (SF-36) 等。IBS-QOL 量表由 34 个自我评价的条目构成, 该表已达到较好的心理学测量效度<sup>[19-20]</sup>。研究表明, IBS-QOL 具有中等反应度, 不如 IBS-SSS 敏感, 难以在短期内对疗效做出反应, 但对于一些疗程较长或需要长时间随访的临床研究, IBS-QOL 量表的价值值得进一步考察<sup>[14]</sup>。SF-36 是目前国际上应用最为广泛的普适性量表, 国内常用的为浙江大学的汉化版本<sup>[21]</sup>。其他专用量表如肠易激综合征生活质量问卷 (IBSQOL)<sup>[22]</sup>, 目前应用较少, 仍然需要进一步研究。

## 2.3 反映心理状态的评价指标

对精神心理状态的测量常作为 IBS 临床疗效评价的辅助指标。临床常用的心理状态测评量表有焦虑抑郁量表 (HAD)、焦虑自评量表 (SAS)、抑郁自评量表 (SDS)、汉密顿焦虑量表 (HAMA)、汉密顿抑郁量表 (HAMD) 等, 各个量表之间的繁简程度不一。HAD 量表是由 14 个问题构成的, 包含焦虑与抑郁两个亚量表的综合量表, 具有较好的内部信度及结构效度<sup>[23]</sup>, 临床使用简单方便, 但在 IBS-D 临床疗效评价中, 该量表反应度不佳, 不宜独立作为临床疗效评价指标使用, 但该量表积分与 IBS-SSS、IBS-QOL 有明显的相关性<sup>[14]</sup>, 因此, 可以和上述量表配合使用。

## 2.4 具有中医药特色的疗效评价指标的建立

“基于消化系统疾病患者报告临床结局评价量表”由中国中医科学院西苑医院研制, 该量表从中医药治疗胃肠疾病的特点出发, 以患者为中心, 通过患者访谈、小组讨论、专家咨询等方式, 形成量表条目池, 经过筛选后形成量表, 该量表从反流、消化不良、全身状况、社会功能、排便、心理六个维度对临床结局加以评价, 具有较好的信度、效度<sup>[24]</sup>, 可尝试作为 IBS-D 临床疗效评价的工具。有学者参照国际上公认的量表研究原则和方法, 并结合中医证候学特色, 开发了 IBS 中医证候量表, 侧重于从肝郁脾虚、脾胃虚弱、脾胃阳虚等维度对 IBS 证候进行诊断及评价, 该量表具有良好的信度和效度, 但对其临床反应度尚待进一步研究<sup>[25]</sup>。

在建立 IBS-D 临床疗效评价指标体系的基础上, 进一步规范临床疗效评价指标的使用, 构建专

病临床疗效评价体系。该体系包含四个方面的内容: 1) 部分结构化的指标体系及其信度、效度和反应度评价; 2) 相应指标的使用方法说明及指标选择方案; 3) 临床疗效评价指标的统计方法说明; 4) 结果的标准化报告和解释方法。临床研究中, 根据研究目的从上述体系中选择相应的指标, 避免自拟指标, 保证中医药治疗 IBS-D 的临床疗效评价的规范性和可比性。

## 3 小结

本文对常见的 IBS-D 疗效评价指标作了介绍, 同时结合国外 IBS 临床疗效评价的特点, 分层论述了 IBS-D 中医药临床疗效评价指标体系包含的内容, 着重强调了临床疗效评价指标的反应度问题。需要说明的是, 对于以发病机制为基础的系列指标, 如直肠敏感性测定、血清 5-HT 的测定等在条件许可的条件下, 可作为次要疗效指标。诚然, 提高中医药临床试验质量是一个涉及多方面的复杂问题, 在中医药 IBS-D 的临床研究中, 加强临床试验设计的普及、明确随机对照临床试验的应用范围、确立导入期、采用安慰剂对照、根据目的设立疗程、加强观察其远期疗效、加强质量控制等都是不可或缺的环节。本文主要从 IBS-D 中医药临床疗效评价指标的角度出发, 提出相关建议, 供临床试验设计时参考。

## 参考文献

- [1] Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders [J]. Gastroenterology, 2006, 130 (5): 1480-1491.
- [2] 李延青, 杨云生, 陈建. 肠易激综合征 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 125-128.
- [3] 李湘力, 林泳, 蔡敬宙, 等. 辨证施针对腹泻型肠易激综合征的疗效及血清 5-羟色胺的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(2): 259-262, 266.
- [4] 谢文堂, 李茂清, 周三林. 参苓白术散与艾灸对肠易激综合征患者血清脑肠肽的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(3): 36-38.
- [5] 敖丽丽, 李晔. 益肠止泻方治疗腹泻型肠易激综合征 50 例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 213-216.
- [6] 吴华清, 邵亮, 谷圣青. 温中止泻汤治疗脾阳亏虚型肠易激综合征的疗效观察与机理探讨 [J]. 中医药研究, 2015, 12(8): 86-88.
- [7] 江月斐, 劳绍贤, 邝枣园, 等. 加味苓桂术甘汤对腹泻型肠易激综合征肠道菌群的影响 [J]. 福建中医学院学报, 2006, 16(6): 7-9.
- [8] 庄彦华, 杨春辉, 杨旭东, 等. 中药“神曲”对肠易激综

- 合征患者肠道菌群的调节和临床疗效的研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2005, 17(1): 41-43.
- [8] 沈骏, 诸琦, 袁耀宗, 等. 肠吉安口服液对肝脾不和腹泻型肠易激综合征患者大脑功能区激活面积的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(4): 218-222.
- [9] 王伟, 郭锋, 张法红. 枫蓼肠胃康颗粒治疗腹泻型肠易激综合征的疗效及其对血清白介素-17、白介素-23 的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(8): 621-622.
- [10] 祝晓忠, 宾建萍, 杨文祥, 等. 针刺治疗老年人肠易激综合征的疗效及其对 IL-18, IL-23 和 TNF- $\alpha$  的影响 [J]. 新中医, 2015, 47(3): 216-218.
- [11] Design of Treatment Trials Committee, Irvine EJ, Whitehead WE, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1538-1551.
- [12] 唐旭东, 卞立群. 构建中医药治疗肠易激综合征的疗效评价体系的思考 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(21): 2221-2224.
- [13] 卞立群. 肠安 I 号方治疗 IBS-D 的临床疗效评价暨临床疗效评价指标的比较研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [14] Lembo A, Weber HC, Farraye FA. Alosetron in irritable bowel syndrome [J]. Drugs, 2003, 63(18): 1895-1905.
- [15] Nyhlin H, Bang C, Elsborg L, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome [J]. Scand J Gastroenterol, 2004, 39(2): 119-126.
- [16] Longstreth GF, Bolus R, Naliboff B, et al. Impact of irritable bowel syndrome on patients' lives: development and psychometric documentation of a disease-specific measure for use in clinical trials [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005, 17(4): 411-420.
- [17] Wiklund IK, Junghard O, Grace E, et al. Quality of life in reflux and dyspepsia patients. Psychometric documentation of a new disease-specific questionnaire (QOLRAD) [J]. Eur J Surg Suppl, 1998 (583): 41-49.
- [18] 李红缨, 高丽, 李宁秀. IBS-QOL 专用量表在肠易激综合征患者中的运用 [J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(12): 875-877.
- [19] Huang WW, Zhou FS, Donald M, et al. Cultural adaptation and application of the IBS-QOL in China: a disease-specific quality-of-life questionnaire [J]. Qual Life Res, 2007, 16(6): 991-996.
- [20] 李鲁, 王红妹, 沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试 [J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(2): 109-113.
- [21] Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, et al. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1997, 11(3): 547-552.
- [22] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale [J]. Acta Psychiatr Scand, 1983, 67(6): 361-370.
- [23] 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.
- [24] 官坤祥, 吴文江. 肠易激综合征中医证候量表的建立与评价 [J]. 吉林中医药, 2004, 24(8): 6-8.

# Analysis on the Key Technical Issues in Evaluation of Clinical Curative Effect of Traditional Chinese Medicine on Irritable Bowel Syndrome of Diarrhea Type

BIAN LiQun, TANG Xudong, LI Baoshuang

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

**ABSTRACT** Irritable bowel syndrome with diarrhea type is a common disease in digestive system. Lots of evaluation on clinical curative effects of traditional Chinese medicine (TCM) treatments in irritable bowel syndrome with diarrhea type are carried out, but the result is hardly recognized by the medical field at home and abroad. It is related to differences in evaluation index of clinical curative effect to this disease at home and abroad. This article introduces and evaluates common evaluation index of curative effect in TCM evaluation of curative effect on irritable bowel syndrome with diarrhea type. It also discusses the key technical issues in TCM evaluation of clinical curative effect on irritable bowel syndrome with diarrhea type, emphatically from four aspects including evaluation index that reacting curative effect of disease, reacting quality of life, reacting psychological condition, and reacting characteristics of TCM.

**Keywords** irritable bowel syndrome with diarrhea type; evaluation of clinical curative effect; evaluation index of curative effect

(收稿日期: 2015-07-24; 修回日期: 2015-08-18)

编辑: 邓 媛