

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.04.009

慢性胃肠疾病中医药疗效评价专栏

功能性消化不良中医药疗效评价方法概述

时昭红^{*}, 胡柳丹, 徐丹

(湖北中医药大学附属武汉市中西医结合医院, 湖北省武汉市汉口中山大道 215 号, 430061)

摘要 对功能性消化不良现有的临床评价疗效标准进行了总结及分析。目前中医药治疗功能性消化不良所采用的疗效评价方法主要有基于临床症状的疗效评价、基于中医证候的疗效评价、基于辅助检查结果的疗效评价以及基于量表的疗效评价。存在的问题主要是缺乏统一、规范及体现中医特色的疗效评价标准。认为建立以临床症状、中医证候及反映中医特色的患者结局报告指标量表为主的中医药疗效评价方法, 结合多种反应病理生理机制的检测方法, 联合生存质量及精神心理评价, 可进一步完善功能性消化不良中医药临床疗效评价体系。

关键词 功能性消化不良; 疗效评价; 临床研究方法

功能性消化不良是消化系统常见的功能性疾病之一, 其发病机制尚不明确, 与胃肠运动障碍、内脏高敏感、精神心理等多种因素有关, 单纯的促动力、抑酸药或抗幽门螺杆菌 (Hp) 等治疗效果欠佳^[1]。临床研究表明, 中医药治疗本病已取得良好疗效^[2], 但仍缺乏适用于中医药疗效评价的科学、统一的方法, 影响中医药在功能性消化不良治疗中的发展。本文梳理现有的功能性消化不良的临床疗效评价方法, 对其中存在的问题进行总结, 并提出相应解决方法, 论述如下。

1 现有临床疗效评价方法及其存在的问题

1.1 基于临床症状的疗效评价方法

症状疗效评价分为单项症状和主要症状综合疗效评价。症状主要包括餐后饱胀不适、早饱感、上腹部疼痛、恶心、呕吐、嗝气、腹胀、餐后恶心等, 单项症状的疗效评价按照单项症状积分改善情况来判断, 主要症状综合疗效评价可按主要症状总积分改善百分率来判断。依据治疗前后的症状总积分改善百分率分为临床痊愈、显效、有效、无效。症状疗效评价可最为直观地反映中医药治疗的疗效, 且无需复杂的设备与仪器, 简单易行, 因此应用非常广泛。

其存在的问题是主观性较强, 缺乏客观性与一致性。首先, 研究者收集的功能性消化不良的主要症状不尽相同。其次, 症状积分方法尚未规范, 且多数研究未曾提到其使用的症状积分标准来源于何处。例如, 一项研究将消化不良症状按照无症状、提醒后可意识到症状、日常生活未受影响、日常生活受到影响分别计 0、1、2、3 分^[3]; 另一项研究将消化不良主要症状按照症状发作频率、持续时间及工作或睡眠是否受到影响情况划分等级, 分别计 0、2、4、6 分^[4]; 还有研究将消化不良症状按照严重程度分四个等级, 分别计 0、1、2、3 分, 症状出现频率按 1 周内出现的天数计, 症状积分等于症状严重程度计分与症状频率之积^[5]。再次, 症状疗效评价中治愈、显效、有效及无效的界定标准 (症状改善率) 均不统一。这些均影响了临床研究的严谨性与科学性, 造成同类研究结果可比性差。

1.2 基于中医证候的疗效评价方法

目前功能性消化不良的中医证候诊断标准主要参考《消化不良中医诊疗共识意见 (2009)》^[6]及《功能性消化不良的中西医结合诊疗共识意见 (2010)》^[7]。依据中医症状分级量化标准, 对症状进行分级计分, 证候疗效指数采用尼莫地平法计算^[8]。功能性消化不良的证候分类标准尚未达成共识, 目前研究中多采用教科书、个人经验或行业标准等进行辨证分型, 辨证分型标准不统一, 而且

基金项目: 国家中医药管理局脾胃病重点学科建设项目

^{*} 通讯作者: zhaohshi@126.com, (027) 85332319

症状量化标准不一,多数研究提到参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]进行量化,但多掺杂个人经验,缺乏科学依据,降低了研究结果的可信度,也导致研究的可重复性较差。

1.3 基于辅助检查结果的疗效评价方法

1.3.1 胃动力学检查 研究认为,胃肠道动力障碍是功能性消化不良发病的主要因素^[4],因此,胃动力的评价适用于功能性消化不良临床疗效的评价,其常用手段有胃电图和胃排空检测。有研究使用同位素法进行固体胃排空检测,将放射性核素标记的药物混匀在普通的食物内,在体外连续动态照相,至今仍被认为是胃动力检查的“金标准”^[11]。近年来,出现了新的研究方法如多通道阻抗技术,利用生物组织及器官的电学特性来提取人体生理信息的无创检测技术,作为新型胃动力检测系统,能够有效提取出胃动力参数用于临床诊断^[12]。

1.3.2 胃容纳功能和感知功能检查 胃容纳功能和感知功能的测定主要通过电子恒压器技术、影像学技术、液体负荷试验等方法。电子恒压器技术采用等张方法(即保持气囊腔内压力恒定)测定胃容积的变化监测胃张力,评估胃适应性和敏感性,是测量近端胃张力的金标准^[13]。二维超声通过测定进餐后近端胃容积的变化评价近端胃适应性,其可行性和有效性已获证实,并得到广泛应用^[14]。液体负荷试验是通过测定不同饱感(初始饱感、最大饱感)评分时水或营养液的摄入量(阈值摄入量、最大耐受量)评价近端胃适应性功能,常用的为水负荷试验和液体营养餐负荷试验^[15]。

1.3.3 胃肠肽类激素的实验室检查 胃肠激素对于维持消化道正常生理功能是不可缺少的,神经-内分泌调节紊乱导致的胃肠激素失衡与功能性消化不良有密切关系。有研究者认为,胃动素(MTL)与功能性消化不良有关,功能性消化不良患者血浆MTL降低^[16]。研究表明,依托必利治疗功能性消化不良能提高血浆MTL水平,继而改善症状^[17]。另有研究报道,胃泌素作为消化道激素之一,能破坏自发和胃动素诱发的消化间期移行复合运动(MMCH)相活动^[18]。

然而尽管功能性消化不良患者中胃肠运动、胃排空功能及胃肠肽类激素分泌的异常是比较常见的,但并无特异性,在时间与症状上也未显示关联性^[19],有时临床研究中发现,功能性消化不良患者的胃排空、胃电图、血胃动素等指标发生了改变,此时患者的症状可能并无任何变化^[20],故而

这些看似客观的指标对疗效评价的适用性还有待商榷。

1.4 基于量表的疗效评价方法

1.4.1 精神心理评价量表 约半数以上功能性消化不良患者存在精神心理障碍,症状的严重程度与抑郁、焦虑和恐惧等有关^[21],因此,精神心理因素是功能性消化不良发病的重要因素之一。常用的精神心理状态评价量表有焦虑/抑郁自评量表(SAS/SDS)^[22]及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[23]和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)^[24]。HAMA量表和HAMD量表由于具有良好的信度和效度,已被广泛用于功能性胃肠病患者精神心理状态的测评和临床疗效评价^[25],需由接受过专业培训的医师在与患者的交谈中进行综合评定。

1.4.2 生存质量评价量表 功能性消化不良的病程较长,且容易反复发作,严重影响了患者的生活质量。因此,近年来对生存质量的评价也逐渐纳入功能性消化不良的疗效评价体系之中,成为不可缺少的一部分。健康调查简表(SF-36)可反映个体躯体和精神两方面功能^[26]。世界卫生组织生存质量测定量表(WHOQOL-100)是世界卫生组织研制的跨国家、跨文化并适用于一般人群的普适性量表,在WHOQOL-100的基础上发展了生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)^[27]。功能性消化不良QOL量表为功能性消化不良特异性生存质量量表,该量表的中文版本已研制成功并应用于临床研究中。

SF-36、WHOQOL-100及其简化版量表等为适用于一般人群的普适性生存质量评价量表,目前尚缺乏对于功能性胃肠病患者的特异性生存质量评价量表。同时以上他评量表可能与患者自评报告的真实客观评价尚有一定差距,不能完全反映患者的病情程度。

2 完善中医药疗效评价方法的思路

一个具有较强的科学价值的中医药疗效认定标准首先应该是基于病层面的、公认的、常规的疗效评定标准,故应在中医理论的基础上建立具有中医特色且针对本病的临床疗效评价指标。其次,依据不同的临床症状群功能性消化不良可划分为亚型,不同亚型的病理生理学机制亦不同,这与中医对疾病证候的认识不谋而合,可进一步探讨中医证型与西医学亚型之间是否存在对应关系,建立统一的中医辨证治疗疗效标准。此外,还需重视功能性消化不

良生存质量的评价、精神心理状态的评价, 关注长期疗效评价。因此, 针对上述问题, 提出以下建议和方法。

2.1 建立基于临床症状的病证结合中医临床疗效评价指标

目前认为, 病理生理或功能异常不能完全解释功能性消化不良的症状发生和持续存在, 因此, 病理生理参数尚不能作为临床试验的主要疗效指标, 主要从临床症状和中医证候两个方面来评价中医药治疗功能性消化不良的疗效。

临床症状的疗效评价可着重针对功能性消化不良的主要单项症状进行评价, 可采用视觉模拟评分法^[28]让患者进行计分, 将患者自评与医生评分相结合, 从而得到相对客观的结果。中医证候的疗效评价为功能性消化不良中医药疗效评价的核心部分, 而功能性消化不良中医症状量化标准的制定是实现病证诊断标准和疗效判定标准规范化和客观化的前提条件, 为此, 我们可以借鉴德尔菲法的调查问卷设计原则与调查组织原则^[29], 设计专家咨询问卷, 组织专家针对功能性消化不良中医症状在各证候中的发生率及其对各证候的重要程度等进行咨询, 并在此基础上总结出功能性消化不良各个证型的主症与次症。同时可从患者角度确定不同证型的症状构成, 并与专家咨询结果进行对比和组合, 形成各个证型的症状构成, 并对症状的分级描述予以明确。由此提出功能性消化不良各个证型症状分级量化标准, 为实现客观化评价中医药治疗功能性消化不良的疗效奠定基础。

2.2 细化功能性消化不良亚型侧重不同客观评价方法

功能性消化不良是一种异质性疾病, 不同的病理生理学机制导致了功能性消化不良的各种临床症状, 基于上述理论罗马Ⅲ分类标准将功能性消化不良分成餐后不适综合征 (PDS) 和上腹痛综合征 (EPS) 两个亚型^[30]。研究显示, 近端胃适应性受损与早饱及体重下降相关^[31], 而胃高敏感与餐后痛、嗝气、体重减轻等症状相关^[32]。因此, 依据亚型症状机制不同, 在评价中药对不同功能性消化不良亚型临床疗效时, 可以选择与症状相关的机制评价方法, 有所侧重地进行客观评价。

2.3 联合使用多种辅助检查结果, 减少研究偏倚

胃电图、胃排空及多通道阻抗技术等胃动力检测系统, 能够有效提取出胃动力参数用于临床诊断。如在水负荷试验 (LLT) 时测定胃内压, 用最

大饮入量时胃内压升高的幅度来表示胃感觉敏感性^[33], 或应用液体负荷试验联合二维超声评价功能性消化不良患者近端胃功能^[34]。采用多种方法联合应用可以克服单一检测方法的局限性, 同时提高疗效评价结果的客观性、科学性及可信度, 也可在一定程度上克服辅助检查单项应用时特异性不佳的缺点。

2.4 发展可反映中医学疗效特色的量表

从现代医学模式来看, 功能性消化不良的治疗目标不仅仅是缓解疼痛和躯体性症状, 而且要提高患者生活质量。功能性消化不良患者生存质量的测评量表包括普适性的量表与疾病特异性量表。除前述 SF-36、WHOQOL-100、功能性消化不良 QOL 量表以及 SAS、SDS、HAMA 和 HAMD 量表外, 针对功能性消化不良的功能性消化不良生存质量量表 (FDDQL) 中文版具有较好的信度、效度、区分度, 可以初步作为评价功能性消化不良的生存质量及临床疗效的工具, 值得推广应用^[35]。

患者报告结局指标 (PRO) 是近年来国外在健康相关的生活质量之上发展起来的评价指标。PRO 量表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, 是从患者的角度测量其健康状况及对疗效的评价, 是目前国内外疗效评价的发展方向之一。在慢性病领域, 从患者报告结局指标的角度入手, 以量表作为工具来评价中医临床疗效, 已经逐渐被认可。慢性胃肠病 PRO 量表体现中医特色经研究证实具有较好的信度和效度, 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, 如反应中医特色的慢性胃肠病 PRO 量表^[36]及中医脾胃系疾病患者报告结局指标 (SSD-PRO) 量表^[37], 属性考核显示量表均具有良好的信度、效度及反应度, 适用于功能性消化不良的临床疗效评价, 值得进行推广应用。

建立中医特色的功能性消化不良量表评价体系, 可以弥补目前临床疗效判断指标或传统结局指标的不足, 使中医药疗效评价达到客观化和定量化, 凸显中医药治疗的临床优势。现有脾胃病中医特色量表仍需进行多中心、大样本量表评价, 并进一步推广应用。

2.5 引入新的疗效评价方法

近年来有关中医药临床疗效评价的方法学研究繁多, 除量表法外, 模糊数学法、数据挖掘方法、综合评价方法和纵向数据分析方法仍值得进一步研究^[38]。以上方法是中医药临床疗效评价方法的一

大创新,也为寻找适合中医学的疗效评价方法提供了新的突破口,为促进功能性消化不良的中医药疗效评价提供了新的思路。

2.6 借鉴循证医学证据

循证医学是讲求证据的医学,大样本、多中心、随机对照的临床试验是循证医学遵循的基本方法。总体来说,中医药临床评价还未建立起完善的“证据系统”。目前影响这类“证据”的主观因素很多,其科学性、可信性尚有待提高,与此同时中医文献中疗效评价的方法学描述还不十分清楚,临床研究大多数停留在临床经验总结阶段,缺乏符合随机、对照、双盲等严格的科研设计的前瞻性研究。因此,中医药研究的方法学需要根据循证医学的原则来进行规范,为中医药临床疗效评价指标体系的建立提供强有力的证据。

综上,功能性消化不良现有中医药疗效评价指标多样,疗效评价标准缺乏统一,因此,临床上往往需多种检测方法联合使用。今后应重视循证医学证据,逐渐建立完善的中医特色的量表评价,综合中医证候疗效及生存质量、精神心理、中长期疗效等多方面评价,共同建立功能性消化不良的中医药评价体系。

参考文献

- [1] THUMSHIRN M. Pathophysiology of functional dyspepsia [J]. Gut, 2002, 51(Suppl1): i63-i66.
- [2] 郝筱倩,杨斌,刘兴山. 现代中医在功能性消化不良治疗上的研究进展 [J]. 中医研究, 2012, 25(10): 75-77.
- [3] 刘方旭,许乐. 枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良及抑郁症状疗效及安全性多中心、开放、随机对照研究 [J]. 世界中医药, 2012, 7(6): 485-486.
- [4] 荣晓凤,曹文富,何英,等. 理气复胃口服液治疗功能性消化不良 II 期临床试验 [J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(5): 388-390.
- [5] 蒋琦,丁小云,章四杰,等. 莫沙必利和泮托拉唑治疗功能性消化不良的对照研究 [J]. 胃肠病学, 2011, 16(9): 547-550.
- [6] 中华中医药学会脾胃病分会. 消化不良中医诊疗共识意见(2009) [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(5): 533-537.
- [7] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 功能性消化不良的中西医结合诊疗共识意见(2010) [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(11): 1545-1549.
- [8] 中华中医药学会脾胃病分会. 消化不良中医诊疗共识意见 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 722-725.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北

京: 中国医药科技出版社, 2002.

- [10] 杜芳,陈方满. 功能性消化不良的基础研究现状 [J]. 医学综述杂志, 2005, 11(4): 353-356.
- [11] CHITKARA DK, CAMILLERI M, ZINSMEISTER AR, et al. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia [J]. J Pediatr, 2005, 146(4): 500-505.
- [12] 王伟,李章勇,赵德春,等. 一种新型胃动力检测系统的设计与实现 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2010, 33(5): 262-265.
- [13] AZPIROZ F, MALAGELADA JR. Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis [J]. Gastroenterology, 1987, 92(4): 934-943.
- [14] DARWICHE G, BJORGELL O, THORSSON O, et al. Correlation between simultaneous scintigraphic and ultrasonographic measurement of gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. J Ultrasound Med, 2003, 22(5): 459-466.
- [15] 李启祥,朱良如,侯晓华. 饮水负荷试验测定胃感觉的临床研究 [J]. 中华内科杂志, 2004, 43(6): 436-438.
- [16] 丁元伟,赵英恒. 功能性消化不良患者胃动力、胃动素、胃泌素变化的初步探讨 [J]. 广东医学, 2000, 2(2): 97-98.
- [17] KATAGIRI F, SHIGA T, INOUE S, et al. Effects of itopride hydrochloride on plasma gut-regulatory peptide and stress-related hormone levels in healthy human subjects [J]. Pharmacology, 2006, 77(3): 115-121.
- [18] YAMAMOTO O, MATSUNAGA Y, SHIBA Y, et al. Inhibition of motilin-induced phase III contractions by pentagastrin in heidenbain pouch dogs [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1994, 271(3): 1471-1476.
- [19] 宋志强,柯美云,王智凤,等. 液体负荷试验同步胃内压测定评价胃部感觉和容受功能 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90(8): 547-550.
- [20] VELDHUYZEN VAN ZANTEN SJ, JONES MJ, VERLINDEN M, et al. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis [J]. AM J Gastroenterol, 2001, 96(3): 689-696.
- [21] 中华医学会消化病分会胃肠动力学组. 中国消化不良的诊治指南(2007 大连) [J]. 胃肠病学, 2008, 13(2): 114-115.
- [22] 戴晓阳. 常用心理评估量表手册 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 133-136, 153-155.
- [23] 汤毓华,张明园. 汉密顿抑郁量表 [J]. 上海精神医学, 1984(2): 61-64.
- [24] 汤毓华,张明园. 汉密顿焦虑量表 [J]. 上海精神医学, 1984(2): 64-65.
- [25] 刘芳宜,朱丽明,方秀才,等. 三种不同心理测评量表

- 对功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态的评估 [J]. 胃肠病学, 2012, 17(2): 106-109.
- [6] WARE JE Jr, SHERBOURNE CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection [J]. Med Care, 1992, 30(6): 473-483.
- [7] 郝元涛, 方积乾. 世界卫生组织生存质量测定量表中文版介绍及其使用说明 [J]. 现代康复, 2000, 4(8): 1127-1129.
- [8] 曹卉娟, 邢建民, 刘建平. 视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用 [J]. 中医杂志, 2009, 50(7): 600-602.
- [9] 高延杰, 苏同生, 万兆新. 基于德尔菲法的阳虚证中医四诊信息调查 [J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(6): 531-533.
- [10] TALLEY NJ. Functional dyspepsia and the Rome criteria: a success story [J]. Neurogastroenterol Motil, 2015, 27(8): 1052-1056.
- [11] TACK J, LEE KJ. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia [J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39(5 Suppl 3): S211-S216.
- [12] LE BLANC-LOUVRY I, SAVOYE G, MAILLOT C, et al. An impaired accommodation of the proximal stomach to a meal is associated with symptoms after distal gastrectomy [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(12): 2642-2647.
- [13] 宋志强, 柯美云, 王智凤, 等. 液体负荷试验同步胃内压测定评价胃部感觉和容受功能 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90(8): 547-550.
- [14] 邵池, 赵宏, 柯美云, 等. 水负荷试验联合 B 超在评价功能性消化不良近端胃功能障碍中的地位 [J]. 中华消化杂志, 2005, 25(1): 23-26.
- [15] 吴宇航. 功能性消化不良生存质量量表(FDDOL)中文版再考核及其临床应用评价 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [16] 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.
- [17] 张祚铭. 中医脾胃系疾病患者报告的结局指标量表的反应度考核 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [18] 杜鹃. 中医临床疗效评价方法浅述 [J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(4): 65-66.

Overview on Evaluation Methods of Chinese Medicine Effect on Functional Dyspepsia

SHI Zhaohong, HU Liudan, XU Dan

(Wuhan Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Hospital, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, 430061)

ABSTRACT This paper summarizes and analyzes the current clinical effect evaluation standards of functional dyspepsia. At present, effect evaluation methods applied for Chinese medicine treatment of functional dyspepsia mostly include effect evaluation based on clinical symptoms, on Chinese medicine syndromes, on auxiliary examination results and on scales. The problem is mainly lack of effect evaluation standard which is unified and standardized and reflects Chinese medicine characteristics. The authors consider that a Chinese medicine effect evaluation method, based on clinical symptoms, Chinese medicine syndromes and patient-reported outcomes index scale reflecting Chinese medicine characteristics, should be established. Many detection methods, which can reflect pathophysiological mechanism, should be combined. Evaluation of life quality and mental and psychological status should also be used. Therefore, the clinical effect evaluation system for Chinese medicine treatment of functional dyspepsia might be further perfected.

Keywords functional dyspepsia; effect evaluation; method of clinical study

(收稿日期: 2015-07-24; 修回日期: 2015-09-20)

编辑: 焦爽

敬告作者

本刊于 2016 年 2 月 1 日起停止电子邮件和邮寄投稿, 请您登录《中医杂志》在线投稿系统(网址: <http://zzyz.chinajournal.net.cn>) 点击主页左上侧的“作者投稿”进行注册, 并按照提示完成投稿, 作者可以在线查询稿件状态。稿件查询电话: 010-64089195。

本刊编辑部