

· 思路与方法 ·

对类风湿关节炎中医临床疗效评价的思考

刘宏潇¹ 刘保延²

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市宣武区北线阁 5 号, 100053; 2. 中国中医科学院)

[关键词] 类风湿关节炎; 中医临床疗效评价; 思考

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种以对称性多关节炎为主要表现的慢性、进行性、侵蚀性的自身免疫性疾病, 导致关节破坏和关节功能丧失, 严重危害人类健康。中医药治疗 RA 临床疗效确切, 临床及实验研究所取得的成果令人鼓舞, 在提高疗效、改善症状、提高生存质量和预防骨破坏等方面, 显示了独特的优势^[1]。但是目前对于中医药治疗 RA 疗效优势仍缺乏科学的量化评价指标体系, 制约了中医药治疗 RA 的发展。如何在遵循中医学自身诊疗特点的基础上, 建立能够客观、科学评价其临床疗效的方法和标准, 已成为当前影响中医药发展的关键问题。建立符合中医特点的 RA 疗效评价体系和平台, 科学、客观、系统地开展中医临床疗效的评价十分紧迫。

1 借鉴现代医学疗效评价标准, 缺乏中医“证候”要素评价

目前中医药治疗 RA 的临床研究中, 多引用现代医学的疗效评价方法。RA 的疗效评价方法, 自 1988 年美国食品药品监督管理局(FDA)颁布了抗炎和抗风湿药临床评价指南^[2], 1990 年 Paulus 等^[3]提出治疗 RA 的慢作用抗风湿药(SAARD)的疗效评价标准, 1995 年美国风湿病协会(ACR)制订的疗效评估标准^[4]至今用于临床。ACR 20/50/70 评价内容包括关节压痛数改善程度、关节肿胀数改善程度、患者对疾病活动的总体评价、医生对疾病活动的总体评价及急性期反应物血沉等 5 个方面。其后, 28 个关节疾病活动性评分(DAS28)用于临床评价 RA 疾病活动的疗效评价指标, 其内容亦多关注关节疼痛个数、关节肿胀个数、血沉及患者对疾病活动的整体评价 4 个方面。

中医疗效评价体系的定位, 虽与西医临床疗效体系有交集, 但关注侧重点不同。现代医学重视与 RA 有直接关联的临床症状, 并将其纳入疾病诊断和疗效评

价标准之中, 例如 RA 关节疼痛、晨僵, 而对于其他与诊断无关的症状, 如怕风怕冷、睡眠、情感等, 则关注不够。中医临床疗效评价体系的定位偏重于中间指标, 如症状、体征、舌脉象等的好转、改善, 以及随访结局的优劣。诊治过程中, 患者更关注的是关节疼痛、肿胀、关节功能、疲劳及生活质量等的改善程度, 其次才是血沉、C 反应蛋白等, 这也正是中医药治疗 RA 优势所在。中医药对疾病的治疗, 强调整体作用、辨证论治, 它不仅仅是“病因”治疗, 更注重调整、改善人体脏腑、气血功能, 改善反映证候要素的“症状”, 从而调整“证候”的失衡, 提高患者的生存质量。

“证候”是中医诊断与疗效评价的核心, 撇开“证”的改善, 完全用西医的指标体系评价中医的疗效, 无异于本末倒置, 不利于中医药的发展。因此, 中医药 RA 疗效评价, 不能照抄照搬现代医学的评价标准; 在 RA 西医疗效评定标准的基础上, 建立满足中医药发展需要, 健全中医学的理论体系, 这既顺应了现代医学模式和健康观念的转变, 又有利于显示中医药临床疗效的优势, 进而客观地评价中医药的临床疗效。

2 采用 RA 中医证候疗效积分, 忽略隐变量变化的时空性

美国替代医学办公室在 1995 年提交的替代医学研究方法论的报告中指出, 传统/替代医学疗法的“有效性评价是一个关键和核心的问题”^[5]。疗效评价体系是否能够全面科学地反映出干预措施的效果, 对于治疗方案或治疗方法的制定和应用极为重要。证候疗效指标的评价是中医药疗效的特色, 但从目前 RA 文献报道来看, 证候标准及中医药干预效果的评价较为薄弱, 对于证候的疗效评价多采用 2002 年卫生部制订的《中药新药临床研究指导原则》RA 中医证候疗效评价方法。

该评价标准涉及关节疼痛、肿胀、压痛、屈伸不利、晨僵、关节局部发热、夜间痛等方面, 其特点是在借鉴西医评价体系基础上, 纳入评价中医证候的指标, 即对证型的主要症状进行半定量, 各主要症状积分累加

形成证候积分。疗效评价时或采用尼莫地平法计算治疗前后的证候积分变化,或单独对主要症状积分变化进行评价。这种方法目前在多数中医临床研究中被采用,对中医药的发展起到了促进作用,但也存在诸多问题有待解决。该标准中采用 0、1、2、3 分表示症状的无、轻、中、重,即量表积分法。该法的 0、1、2、3 是医生事先制定的,这是等级计数资料,既不能计算每项和各项症状的代数和(总积分),也不能用计量资料的假设检验与方差分析,只能用非参数统计法逐项分析症状,这无疑影响疾病疗效评价的准确性。另外,主要证型的症状相加,能否涵盖 RA 疾病的证候整体;量化内容能否完全反映患者的真实感受;将证候诊断指标直接作为疗效评价指标是否恰当;能否体现中医证型的动态变化特点;量化的内容未经信度、效度、反应度等科学性考评,其结果的可信性、客观性需要进一步研究。因此,迫切需要建立并完善 RA 中医证候的评估体系。

中医学以患者的症状作为辨证分类和处方用药的重要依据,症状的有效组合是中医辨证分类的重要基础。证是望、闻、问、切四诊所得信息的综合表述,它是不能直接测量得到的。如 RA 湿热痹阻证,除关节疼痛、肿胀、晨僵等 RA 疾病共性症状外,尚有关节局部发热、口渴、烦闷不安等症状构成。证候的治疗转归在实际工作中无法直接测量,这些“证”作为隐变量,需要用一些能直接测量的“症状”指标来反映。但是组成隐变量的“症状”变量是动态变化的,“症状”积分的简单叠加或递减,并不能诠释隐变量变化的时空性。不同评价时点,“症状”变量的积分无法准确反映药物干预前后隐变量的动态变化。国内有学者在因子分析的基础上,运用结构方程模型,以病与证候相结合的方法进行证候的规范标准研究,值得借鉴^[6]。

3 注重生存质量评价,成为中医疗效评价体系的重要组成部分

RA 致残率高,是世界上导致残疾的主要疾病之一^[7],给患者带来的最大威胁是生理、心理、社会活动和日常生活方面的负面影响。因目前尚无治愈方法,所以传统的评价指标如治愈率、病死率等则显得不够灵敏、准确、有效^[8]。生存质量评价是一种综合评价体系,它不仅注重患者的生存数量,而且考察患者的生存质量,强调患者对自身的生理功能、心理健康、经济状况、家庭生活、工作状况和社会交往等方面的主观满意程度,因此,在一定程度上弥补了既往 RA 疗效评价指标的不足。

世界卫生组织(WHO)生存质量研究组织对与健康有关的生存质量的定义是^[9]:不同文化和价值体系

中的个体对与他们的目标、愿望、标准以及所关心的事物有关的生存状况的体验。WHO 的生存质量测定包括生理领域、心理领域、独立性领域、社会关系领域、环境领域、精神/宗教领域 6 个领域。早在 20 世纪 60 年代,美国就开始对关节炎患者的生活质量进行评价。当时主要是通过患者和医生分别评价疾病状况,评价指标包括疼痛、关节肿胀、晨僵、握力、步行时间、系纽扣试验、系带试验以及关节活动的总体评价。评价工具包括疼痛量表、关节活动指标等。但当时主要是针对患者生活质量的某一方面的一维测量。从 20 世纪 70 年代开始,西方医学界开始全面关注患者的主观感受以及疾病和治疗对患者生理、心理和社会生活的影响,出现了大量包括生理功能、心理功能、社会生活及治疗副反应等方面的多维测量量表。目前国内用于 RA 的常用健康评估问卷调查表多选用《健康评估调查表》HAQ (health assessment questionnaire) 和《简明健康调查表》SF-36 (short-form 36),包含躯体功能、躯体角色、肢体疼痛、总体健康状况、活力、社会功能、情绪角色和心理卫生等多个领域,其中有些内容可能与国人的生活习惯不完全相符,如开瓶塞、开车门等,有必要作某些修改,但总的说它们均较全面地反映了 RA 患者的健康状况,较为符合类风湿关节炎的生理、病理特点。现代生存质量的研究与传统的中医学有着相同的理念,有其内在一致性。只是由于中西文化背景的不同,导致表达方式的差异^[10]。从一定意义上来说,“证”是中医从自身角度对生存质量的一种独特认识与判断。中医的辨证施治是通过应用望、闻、问、切四诊合参收集包括患者症状、精神心理、舌脉象在内的证候信息,然后通过调整机体的阴阳平衡来达到治疗疾病的目的,中医四诊合参的内容实际上已经反映了包括患者的躯体功能、主观感受和自觉症状等现代生存质量所研究的内容。因此,中医辨证施治的过程就是在动态观察患者证候的基础上,施以相应的治疗措施,使患者达到“阴平阳秘,精神乃治”的理想状态,改善生存质量。

4 RA 中医临床疗效评价体系构建的设想

对临床疗效的科学诠释和评价已经成为关乎中医药生存和发展的重大科学问题。中医药学的强大生命力在于临床疗效,而临床疗效的产生,是辨证思维指导下的整体观、形神统一观、平衡协调论等中医优势与特色在临床实践中的具体体现。目前中医药治疗 RA 的临床疗效评价方法,要么照搬西医疗效评价标准,要么采用粗浅的中医证候评分方法,虽有生存质量评价的参与,但如何将三者有机的结合起来,亟需从理论上予以阐释和用科学的技术与方法加以研究。

临床流行病学专家赖世隆教授指出:完善的中医临床疗效评价指标体系可从以下几方面进行构建:①对于“病”的公认的常规疗效评价指标;②构成证候特征变化的评价指标;③生命质量的评价指标,包括通用的生命质量评定量表、体现中医学特点的通用生命质量量表、疾病特异性的生命质量量表^[11]。因此,RA 中医疗效评价系统的构建,应该是既遵循中医理论,突出中医特色,又符合现代医学重证据、重标准的要求,宏观和微观相结合,整体和局部相结合,身心状态和生存质量相结合,更好地共同表达和反映中医药干预措施对 RA 疾病个体特定病证的临床状态、自然进程、疾病结局或预后的干预影响。

国际药物经济与疗效研究协会提出,临床疗效评估应包括 4 个方面的内容:临床(医务)人员报告资料、生理报告资料(实验室指标)、照顾者报告资料、患者报告资料或患者的自我感受(patient-reported outcome, PRO)。这 4 个方面评价的要素具有交叉性、相对独立性、时空性和多维性。采用不同指标在不同时点应用的敏感性分析,凸现中医药干预 RA 的疗效反应点,初步形成 RA 中医临床疗效评价指标体系框架,综合信息,建立较完善的 RA 中医临床疗效评价方法、指标体系和评价标准,利于推广应用。这是一项复杂的系统工程,是一个多层次、多领域、多指标、多维度的综合评价体系,是一个动态的不断修改和完善的过程。

参考文献

[1]刘风云,刘喜德,陈滢.中医药诊治类风湿关节炎的临床及实验研究进展[J].中华中医药学刊,2008,26(8):201-205.
[2]Giannini EH, Lovell DJ, Hepburn B. FDA draft guidelines

for the clinical evaluation of anti-inflammatory and antirheumatic drugs in children. Executive summary [J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(5):715-718.
[3] Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, et al. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on findings in patients treated with placebo [J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(4):477-484.
[4] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(6):727-735.
[5] Levin JS, Glass TA, Kushi LH, et al. Quantitative methods in research on complementary and alternative medicine. A methodological manifesto. NIH Office of Alternative Medicine [J]. Med Care, 1997, 35(11):1079-1094.
[6] 申春梯,陈启光,张华强,等.建立病证结合疗效评价体系的思路和方法[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(10):749-751.
[7] Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases [J]. Rheumatology, 2000, 39(Suppl 2):3-12.
[8] 徐丽玲,詹思延,李俊.生存质量评价在类风湿关节炎及其疗效评价中的应用[J].中华风湿病学杂志,2004,8(10):633-635.
[9] 方积乾,万崇华,郝元涛.与健康有关的生存质量的研究概况[J].中国康复医学杂志,2000,15(1):40-43.
[10] 刘建平.循证中医药临床研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,2006:194-198.
[11] 赖世隆.中医药临床疗效评价若干关键环节的思考[J].广州中医药大学学报,2002,19(4):245-250.

(收稿日期:2009-12-29;修回日期:2010-03-29)
[编辑:黄健]

(上接第 1032 页)

肌组织中 ATP 含量显著增高。说明灯盏花素能有效保护心肌细胞线粒体,改善 I/R 模型心肌能量代谢障碍,提高心肌组织能源储备,防止心肌进一步损伤,从而保护心肌细胞。本研究发现,灯盏花素对缺血再灌注心肌超微结构及能量代谢障碍有明显的改善作用,其心肌能量代谢的细胞水平和分子水平的作用机制尚需进一步研究。

参考文献

[1]章小兵,彭代银,朱满芳,等.灯盏花素滴丸对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].安徽中医学院学报,2003,22(1):45-46.
[2]史俊玲,张小民,孙文彩.灯盏花辅助治疗急性心肌梗死的疗效观察[J].中国中西医结合杂志,2002,22(3):227-228.
[3] Lopaschuk G. Regulation of carbohydrate metabolism in ischemia and reperfusion [J]. Am Heart J, 2000, 139(2 Pt

3):S115-119.
[4] Simpson PJ, Fantone JC, Mickelson JK, et al. Identification of a time window for therapy to reduce experiment canine myocardial injury: suppression of neutrophil activation during 72 hours of reperfusion [J]. Circ Res, 1988, 63(6):1070-1079.
[5] Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, et al. New pharmacologic options in the treatment of acute coronary syndromes and myocardial ischemia-reperfusion injury: potential role of levosimendan [J]. Minerva Cardioangiol, 2007, 55(5):625-635.
[6] Lopaschuk GD, Folmes CD, Stanley WC. Cardiac energy metabolism in obesity [J]. Circ Res, 2007, 101(4):335-347.

(收稿日期:2010-04-07;修回日期:2010-05-06)
[编辑:行之]