

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.01.006

思路与方法

中医体质与疾病相关性临床研究的方法学挑战和设计实施建议

罗辉^{1,2}, 王琦^{*}

1. 北京中医药大学中医体质与生殖医学研究中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国藏学研究中心藏医药研究所

摘要 中医体质与疾病的相关性是中医体质学的关键科学问题之一。通过临床研究评价和验证体质与疾病的相关性, 对于中医病因学和治疗学发展也具有重要意义。从临床流行病学研究的视角, 分析体病相关临床研究的各种特殊性和方法学挑战, 包括体病相关临床方法学研究滞后、体病关系是易受混杂因素影响的“弱相关”、体质自身的特殊性增加了体病关系研究的难度。从研究设计类型、研究对象的纳入、测量中的质量控制措施、研究数据的处理等方面, 阐述体病相关临床研究的设计和应注意的事项并提出建议, 为提高体病相关临床研究方法学质量提供参考。

关键词 中医体质; 体质疾病相关; 临床研究方法学

中医体质与疾病的相关性, 简称“体病相关”, 是中医体质学的 3 个关键科学问题之一^[1]。体病相关理论认为, 人的体质与疾病的发生、发展和预后存在相关性, 表现为体质决定发病与否及发病的倾向性, 影响疾病的病机和证候性质, 是预测疾病预后的重要依据^[2, 233]。因此, 研究体质和疾病的相关性对于丰富中医病因学认识、指导辨体论治和“治未病”都具有重要的意义^[3]。2009 年 4 月《中医体质分类与判定》标准及中医体质量表^[4]发布以来, 分析体质与疾病相关性的临床流行病学研究在全国范围内得到开展, 发表的论文逐年增多^[5]。临床流行病学的观察性研究方法在评价体病相关中得到广泛应用, 为认识体质和疾病的关系提供了诸多证据。然而由于中医体质和体病关系的特殊性, 体病相关临床研究面临各种方法学挑战。遵循国内外公认的研究原则和方法, 结合中医体质学的特点, 通过临床对体质和疾病的关系作出谨慎、客观的评价, 是当前中医体质学体病相关临床研究面临的重要课题。本文从临床流行病学研究

的视角, 分析体病相关临床研究的各种特殊性和方法学问题, 阐述临床研究设计、实施环节中应注意的事项, 并提出相关对策建议, 为提高体病相关临床研究的方法学质量提供参考。

1 体病相关临床研究的特殊性

1.1 中医药领域观察性研究不足且方法学研究滞后

中医临床研究应遵循国际通行的临床研究基本原则和相应的设计、实施和报告规范, 同时应充分考虑中医药自身的特殊性, 构建符合中医学特色的临床研究方法学体系。近 40 年来中医药临床研究者不懈探索, 取得了丰硕成果。在随机对照试验国际报告规范 CONSORT 声明^[6]基础上, 结合中医药的特点, 制定了国际公认的 CONSORT 声明中药复方扩展版^[7]和针刺扩展版 STRICTA 声明^[8], 以麻杏石甘汤合银翘散加减治疗甲型流感^[9]、针刺治疗女性压力性尿失禁^[10]等为代表的一系列高质量临床研究成果相继发表于国际顶级医学期刊, 极大地推动了中医药的现代化发展以及与现代医学的接轨。然而, 中医药临床研究的重点始终聚焦于评价中医临床疗效的干预性研究尤其是随机对照试验, 而用于中医体质、证候、病因学和中药不良反应评价等方面的观察性研究不足, 发表的论文数量较

基金项目: 国家自然科学基金(81704197); 国家中医药管理局中医重点学科建设项目(2019-JYB-TSXX-001); 北京中医药大学基本科研业务费(2017-JYB-XS-012)

* 通讯作者: wangqi710@126.com

少,且缺乏高质量研究^[1]。

中医体质学的诞生和兴起为中医学提供了新的学术增长点。近 10 年来,围绕中医体质学的 3 个关键科学问题——体质可分、体病相关、体质可调所开展的临床研究数量从无到有并增长迅速,极大地丰富了中医临床研究的内涵。体质可调的研究本质上属于评价体质调理措施的疗效,研究方法与传统的评价中医药干预措施疗效的临床试验方法基本相同,面临的方法学问题相对较少。体质可分、体病相关研究需采用观察性研究方法以描述研究对象的体质分布规律,研究体质和疾病关联性。据统计,自 2006 年以来体病相关临床研究每年发表的文献达数百篇^[2],已成为中医药观察性研究论文的重要内容。但由于观察性研究自身的特点,以及中医体质研究的特殊性,开展高质量体病相关临床研究仍面临各种方法学挑战。在体病相关研究领域,与针对具体疾病的观察性研究论文发表数量逐年增长的趋势相比,临床方法学研究则明显滞后,目前尚未见到专门的研究论文发表。遵循临床研究基本原则并适应中医体质自身特色的观察性研究方法学体系亟待建立。

1.2 体病关系临床研究的全过程易受混杂因素影响

1.2.1 体质对疾病的影响贯穿疾病始终

疾病的发生、发展和转归预后是内外多种因素综合作用的结果,体质因素的影响贯穿疾病的始终: 1) 体质与疾病发生: 当相同的外界致病因素作用于人体时,有发病者也有不发病者,其根源为个体内部因素的差异,这种差异在一定程度上可以从中医体质类型差异的角度去解释。例如,一项研究远洋航海人员中医体质类型与晕动病关系的队列研究^[3]显示,145 名体检和体能测试均合格的受试者通过体质辨识被分为 9 个体质队列,各队列人群在航行过程中晕动病的发生率呈现明显差异,湿热质人群的发病率(100%)显著高于平和质人群(50.7%)。2) 体质与疾病发展: 人体发病后,病情或邪气可能随着患者的中医体质状态而发生相应的变化,发生“体质从化”现象,不同个体发生相同疾病,因体质差异可表现出不同的病证特征,即疾病的中医证候证型不同。如一项基于 281 例宫颈上皮内瘤变患者中医证候与体质相关性的横断面研究^[4]发现,比例最高的 3 种体质类型与和其性质相近的中医证型(湿热质与热毒瘀结证、阳虚质与肾阳虚证、痰湿质与脾虚湿盛证)具有较高的相关性(相关系数 > 0.76),与其他证型的相关性则无统

计学意义。3) 体质与转归预后: 体质是影响疾病转归预后的重要因素之一,在 9 种中医体质中,平和质人群脏腑功能状态较佳、抗病能力较强,患病后的预后较偏颇体质为佳。不同偏颇体质者疾病的转归预后也存在差异。一项评价 151 例原发性肝癌患者中医体质类型与预后相关性的队列研究^[5]显示,平和质、湿热质、阳虚质、气虚质的中位生存期分别为 13.3、10.2、6.1、3.7 个月,呈现生存期“平和质 > 实性偏颇体质 > 虚性偏颇体质”的特征。

因此,与其他因素和疾病的相关性相比,体病关系的内涵更加丰富,研究体病相关应确定具体的研究内容,各内容的研究方法和挑战有所不同。例如体质与发病,两者的因果关系强度因病而异,如某些疾病与中医体质类型关联程度相对较低,则需要更大的样本量^[6],更加严格地控制混杂因素的干扰,以发现统计学差异,获得体质和疾病客观、真实的关联结论。在体质与疾病证型的相关性研究中,证型的判定应采用公认的辨证标准,力求客观、量化、可重复。体质与疾病预后的研究需采用队列研究方法,研究实施的难度较横断面研究、病例对照研究更高。

1.2.2 体病关系受多种混杂因素影响

人的生理现象(体质)和病理现象(疾病)密切相关,并同时受内外各种因素的共同影响。在研究体病关系时,如果这些共同影响因素在比较的人群各组中分布不均,即为混杂因素,可导致混杂偏倚的产生,形成对体质和疾病关系的错误评价。因此,一切对生命活动有影响的内外因素均可能属于潜在的混杂因素。常见的重要混杂因素包括年龄、性别、饮食习惯、烟酒嗜好、睡眠、运动、既往病史、现患其他疾病、兼夹其他体质等。研究体质与疾病预后的关系时,混杂因素还包括病情轻重、治疗措施等。

以年龄为例,年龄是最常见的混杂因素之一,与体质和疾病都有关系。例如,骨质疏松症是一种与增龄相关的骨骼疾病,有研究^[7]对中老年人骨质疏松症的患病情况与体质类型进行调查,发现在低骨量与骨质疏松人群中,以阳虚、气虚体质多见,故得出了“阳虚、气虚体质人群骨质疏松发病可能性更大”的结论。然而这两种体质在老年一般人群中本身即具有较高的比例。全国常模研究^[8]结果显示,60 岁以上的老年人比例最高的两种偏颇体质为气虚质(20.01%)、阳虚质

(12.04%)；一项对全国 36486 例中老年人体的研究^[18]也发现，比例最高的两种体质为气虚质(23.04%)和阳虚质(22.15%)。因此，尽管该研究发现阳虚质、气虚质在中老年低骨量和骨质疏松人群中的比例较高，但这两种体质类型本身就有随年龄而增高的趋势，故年龄作为体质与骨质疏松症之间的混杂因素，可能夸大了体质对疾病的影响。

此外，体质与疾病还相互影响，互为因果。某些偏颇体质可能导致疾病的发生，而发病后持续的疾病状态则可导致人体阴阳气血失衡，迁延日久会进一步加重体质的偏颇。因此，研究体病关系应注意关联性和因果关系的差异，采用合理的研究设计类型和数据分析方法进行验证，谨慎地作出判断。

1.3 体质自身的特殊性对体病关系研究的影响

1.3.1 体质测量的主观性对调查质量提出更高要求 体质是对人体在形态结构、生理功能和心理状态方面综合的、相对稳定的固有特质的总结归类。《中医体质分类与判定》^[4]是目前公认的、应用最为广泛的标准化测量工具。这一标准以量表的形式对研究对象的体质特征进行调查，通过量化加权评分。研究对象根据自己近 1 年的体验和感觉回答量表的 60 个问题(条目)，如果研究对象存在对量表内容缺乏理解、思考问题角度有偏颇、问卷填写不认真、将短期的疾病症状(证候)与长期的体验感觉(体质)混淆等问题，就会出现自我评价结果与实际情况不符的情况。如结果出现 3 种或以上兼夹体质，阳虚质和阴虚质、阳虚质和湿热质等相反的体质兼夹，平和质与偏颇体质兼夹，严重慢性病患者被判定为平和质等情况，提示量表填写存在质量缺陷，也说明体质的调查测量存在一定的主观性和不确定性^[19-22]。但需要指出的是，这种主观性和不确定性主要来源于调查过程中研究对象填写量表的认知和态度，而非量表本身。事实上，量表通过对多次横断面研究数据的再现性分析、内部一致性评价、效标效度、区分效度等统计学检验，证实具有良好的信度和效度^[23]。近年来开展的中医体质与慢性阻塞性肺疾病^[24]、孕期糖尿病^[25]相关性的队列研究，分别于研究对象入组时、入组 1 年后或孕晚期进行体质测量，均发现入组和随访两次判定的结果较为稳定，变化很小，即证实了体质的相对稳定性，也说明中医体质量表具有很好的重测信度。

对体病相关研究来说，疾病的正确诊断和体质

的正确判定是客观评价两者关系的前提。疾病的诊断绝大部分都有客观、公认的诊断标准，结果稳定可靠。因此，体病相关临床研究的结果要达到真实可靠，则对量表调查的实施质量要求很高，研究者、调查员、研究对象应各司其职，通力配合，最大限度地减少量表调查过程中的不确定因素，使判定结果符合研究对象的真实情况。

1.3.2 体质的动态可变性不利于长周期研究的开展 体质是相对稳定性和动态可变性的矛盾统一体。相对稳定性是指在一般情况下，体质在一定时间内不易发生大的改变；动态可变性是指体质在生命过程中会因内外环境中诸多因素的影响而发生一定限度的变化^[238-239]。《中医体质分类与判定》^[4]将所有条目测量研究对象体验和感觉的时间范围确定为 1 年，兼顾了体质的这两种特点。

在研究体质和疾病关联性的病例-对照研究和队列研究中，体质是暴露因素，相对稳定性(理想状态下保持不变)是研究得以实行的基础和前提。但由于体质对疾病发展的影响是一个较长期的过程，体质的动态可变性给体病相关队列研究和病例-对照研究的实施带来困难。当随访观察的周期较长，研究对象在周期内因身体状况(如罹患重大疾病)、生活环境等因素发生重大改变时，其原有的中医体质类型可能随之变化，暴露水平改变(即体质评分升高或降低)，甚至出现流行病学研究中的迁移性偏倚(migration bias)现象^[24]，即研究对象从一个体质队列转移至另一个队列，这样就破坏了原来设计精良的队列或观察组的结构均衡性，降低了组间可比性，从而影响最终的观察结果(通常会低估暴露与疾病的关系)^{[24] 187}。

2 体病相关临床研究设计和实施的相关建议

2.1 研究设计类型的选择与比较

在研究体质和疾病相关性的临床观察性研究中，横断面研究、病例-对照研究、队列研究 3 种设计类型各有其应用范围和作用，对揭示体质和疾病的关联或因果关系的论证强度也有差异。

2.1.1 横断面研究 用于调查待研究疾病人群的中医体质类型分布特征，描述各体质类型的构成比，并可按照性别、年龄、病程、病情、中医证型等进行分层分析，以明确不同特征患者的体质特点。一般认为，由于横断面研究是调查某一时点的某病患病及其暴露因素情况，研究者同时评估暴露和结局，两者无时序性，故无法评价暴露和结局之

间的因果联系, 只能为具有因果关系提示及论证能力的病例-对照研究和队列研究提供线索。然而体病相关的横断面研究却具有相对较高的应用价值。

1) 对因果关系的论证价值: 尽管横断面研究只调查某一时点的疾病与暴露的状态, 但对于不会发生改变的暴露, 例如性别、年龄、血型等, 仍存在暴露在前、发病在后的时序性, 故可以进行因果推论, 其论证能力不亚于病例-对照研究和队列研究^{[27] 229}。对于体病相关研究而言, 如果纳入的研究对象为新发病例, 体质状况在近 1 年内没有受外界因素的重大影响而发生显著变化 (体质的相对稳定性), 则可以认为体质与疾病存在时间上的先后顺序, 此时对照组的横断面研究具有一定的因果关系推论价值。2) 对中医临床诊疗的参考价值: 中医学重视“三因制宜”的治则思想, 疾病的诊治应考虑人群、地域、发病时间的差异, 因人、因地、因时制定个体化的治则治法。针对某一地区待研究疾病开展体质横断面调查, 获得该地区这种疾病人群的中医体质分布特征及其相关影响因素, 一方面有助于医生了解当地该疾病人群的主要体质和证候特点, 为辨体-辨病-辨证诊疗提供参考, 从而提高中医临床疗效; 另一方面可以根据体质辨识的结果, 对疾病现患人群进行有针对性的体质调理干预, 从而达到中医“治未病”——已病防变的目的。

2.1.2 病例-对照研究 可用于调查所研究疾病与中医体质类型的因果关系。选择患有该疾病的人群和对照人群, 测量体质和其他与疾病有关系的暴露因素, 在控制其他混杂因素后, 比较患该病与未患病的人群中各体质的分布情况, 以判断各体质类型是否与该病的发病相关。研究结果可为从体质角度提前干预调整偏颇体质预防该疾病提供依据。体病相关临床研究如病例组纳入的是新发病例, 对照组为未患该病的人群, 并能获得两组人群既往 (例如一两年前) 的体质调查数据, 则是体质作为暴露因素在前, 疾病作为结局在后, 属于典型的病例-对照研究。但实际中获得既往数据较为困难, 让研究对象回忆过去的体质状况更缺乏可行性, 通常是在入组时测量其体质。这种情况如前文所说, 体质具有相对稳定性, 作为一定时期内不会发生改变的暴露, 仍可认为体质与疾病存在时间上的先后顺序, 符合病例-对照研究的特征。其与有对照的横断面研究的区别在于: 病例-对照研究在研究设计和实施阶段需要专门制定对照组的纳入标准, 确

保对照组与病例组在年龄、性别、居住地、社会经济文化等主要人文特征方面均衡可比; 横断面研究在设计实施阶段不需要设立专门的对照组, 而是确定某一研究对象群体, 调查其在特定时点上的体质特征和是否患病, 在资料处理和分析阶段根据其是否患病来进行分组和队列研究^{[27] 198, 228}。

2.1.3 队列研究 可用于调查所研究疾病与中医体质类型的因果关系, 应用范围更加广泛, 研究价值最大: 1) 体质与发病: 可用于验证横断面研究和病例-对照研究所得的病因假设, 如这些研究发现某种 (或某些) 体质类型可能是某种疾病的危险因素, 则可结合该病的病因学特征纳入高危人群, 测量研究对象的体质类型, 随访观察一段时间以比较各体质类型人群的发病率。2) 研究体质与证型: 因体质与疾病发生具有从化现象, 队列研究可用于观察中医体质类型与疾病的中医证型之间的相关性。3) 体质与预后转归: 观察不同体质类型患者的预后转归情况是否存在差异, 如痊愈时间、复发率、死亡率、并发症发生率、不良反应发生率、对治疗措施的应答反应和疗效等。4) 体质与疾病的剂量反应关系: 因中医体质评分是定量的数据, 还可按照各体质类型得分值的高低, 观察体质与疾病发病、预后、疗效等的剂量-反应关系。5) 疾病对体质的影响: 体质可以影响疾病, 与此同时疾病也是体质的影响因素之一, 队列研究可以观察患病前后、不同病程阶段的体质动态变化过程。

2.1.4 三种研究设计的比较 从因果关系的论证强度看: 横断面研究仅用于描述特定疾病人群中各中医体质类型的分布特征, 初步分析体质与疾病的关联, 体质和疾病同时存在, 如缺乏合理的对照则不能确定两者的因果关联。病例-对照研究从结果推及原因, 属于回顾性研究, 受回忆偏倚的影响较大, 具有一定的因果关系论证能力。队列研究从原因推及结果, 体质在前、发病在后, 属于前瞻性研究, 对体质和疾病的因果关系论证能力最强。

从研究的实施难易程度看: 横断面研究对确诊为所研究疾病的人群进行一次体质量表调查即可完成, 实施容易。病例-对照研究需要选择合适的对照组, 实施难度较横断面研究略大。队列研究需纳入合适的研究对象并进行足够长时间的追踪随访, 研究对象的依从性不易保证, 实施的难度最大。

2.2 研究对象的纳入和基线资料的采集

2.2.1 样本量 研究前应估算样本量。观察性研究样本量的估算方法可参考相关文献^[13], 而对于

发病率低、病例不易获得的少见疾病,调查其中医体质分布规律的探索性横断面研究可根据病例来源情况选择适当的样本量。需要指出的是,在开展队列研究观察体质与疾病发病或预后的关系时,如果按中医体质分组将形成 9 个队列,导致样本量过大,事实上并非所有体质类型均与目标研究疾病有关系,为提高研究效率、降低研究成本,可考虑前期通过实施难度和成本较低的病例-对照研究或有对照的横断面研究,筛选与疾病可能相关的二三种体质类型进行队列研究,并以平和质作为对照。

2.2.2 研究对象的纳入 横断面研究和病例-对照研究中,病例的纳入应诊断明确,且排除合并其他严重疾病的患者;对照人群的纳入应选择一般人群,包括健康人和患有其他疾病的患者(完全健康者来源有限,且会导致偏倚)^[28],要求在年龄、性别等方面与病例组人群有较好的可比性,排除患目标疾病、与目标疾病有关联的疾病以及其他严重疾病。病例-对照研究病例组研究对象应纳入发病前后自觉体质状况未发生重大明显改变的人群,尽可能选择新发病例,如不可行则记录疾病病程,以便统计分析时校正病程这一重要混杂因素对体病相关性结果的影响。对于队列研究而言,如观察体质与疾病发病率之间的关系,由于体质的动态可变性以及体质对疾病发病的影响是较长期的过程,应纳入终点事件(如疾病的发病)在较短周期内有一定发生率的病种/事件及相应人群进行研究,以确保样本量不至于过大,减少失访偏倚、迁移性偏倚等。例如,体质与妊娠糖尿病的相关性研究选择孕早期人群,体质与脑卒中患者复发的相关性研究选择首次发生脑卒中的病例等。如果希望发挥中医体质辨识和“治未病”在重大慢病预防中的作用,则应该结合现代医学的认识,选择疾病前期人群或高发人群作为研究对象进行体质辨识,观察不同队列人群目标疾病的发病率,从而为精确筛选疾病高危人群进行健康干预预防提供指导。

2.2.3 基线资料的采集 体病关系研究易受多种混杂因素的影响,在采集基线资料时应结合专业判断和已有的疾病危险因素研究文献,列出所有与待研究疾病可能有关系的影响因素,测量这些因素的有无、强度、频率、持续时间等。如不易获得准确的定量资料,可将暴露水平粗略分为等级资料。

2.3 体质测量中的质量控制措施

体质测量存在主观性和不确定性,容易受多种因素的影响,因此,在纳入研究对象进行体质量表

调查时,应根据研究对象的文化水平、疾病类别和症状采取相应的质量控制措施,确保每一例研究对象认真、准确地根据自身的情况填写量表,以保证测量结果的可靠性。

首先,应从专业 and 态度两方面培训调查员,使其熟悉各体质类型的特征和养生调护方法,充分理解量表的结构以及每一个条目,能独立指导研究对象填写问卷;同时向调查员强调质量控制的重要性,树立其认真负责的意识。

其次,应纳入有意愿参加调查的研究对象,向其充分说明研究的意义和需要采集的信息,做到知情同意。如有可能,还可告知研究对象,研究者可以向其反馈体质测量的结果,为其提供有针对性的养生保健建议,以提高研究对象的参与积极性。

再次,应决定体质测量的方式,分为研究对象自填、研究者逐条询问研究对象代填(简称“研究者代填”)、研究对象自填或研究者代填+研究者人工辨识 3 种。研究对象自填适用于样本量较大、研究团队没有足够人力采用其他方式辨识、研究对象具有正确理解量表条目能力、所研究疾病的病情症状较轻微的研究。事前质量控制要求研究者对研究对象强调是根据近 1 年来(而不是当下或近期)的体验和感受来填写,此为有效区分体质和疾病证型的关键,也是避免受外界自然或社会环境变化而夸大体质倾向的关键。例如,学生在考试前测量体质,其气郁质评分可能较考试后偏高;冬季测量体质,阳虚质评分可能较夏季测量偏高。事后质量控制要求研究者在回收问卷时首先检查问卷填写的完整性,确保无漏填、错填、多填等,再检查填写内容的合理性。体质量表中有部分条目属于相反条目,例如“您精力充沛吗?”和“您容易疲乏吗?”“您能适应外界自然和社会环境的变化吗?”和“您比别人容易感冒吗?”等,均为意思相反的提问。如研究对象在这两个题目上填写的方向相同或相近,则提示填写存在问题,应及时与研究对象确认。研究者代填适用于样本量较小、研究对象对量表理解能力不足、所研究疾病的病情症状较明显的研究。研究对象自填或研究者代填+研究者人工辨识适用于对研究精确度要求较高的体病相关基础研究和队列研究,要求研究者对中医体质辨识技术有充分理解和熟练应用。

此外,队列研究涉及随访,还应重视随访期间的质量控制。观察期间如研究对象经历容易导致体质发生显著改变的事件,如重大手术、放疗、化

疗、流产、严重意外伤害、服用相关药物等,则不宜继续纳入队列观察。定期(半年或1年)随访研究对象,询问其体质状况,并测量体质类型,以确保将在研究期间体质相对稳定的研究对象纳入最终统计分析。

2.4 研究数据的处理和统计分析

2.4.1 兼夹体质的处理 兼夹体质是客观存在的体质现象,在人群中有一定的比例。排除因量表填写不当而出现的多种兼夹体质,对正常结果的兼夹体质,建议在结果部分对所有单一体质和兼夹体质组合都进行报告,描述其人数和比例。如研究目的为分析疾病人群体质分布比例的横断面研究,可在此基础上将兼夹体质分解为基本体质,并分别计入构成兼夹的各基本体质人数;同时可开展对兼夹体质的进一步研究,例如采用关联规则分析的方法研究哪些体质易于兼夹的规律^[29]。评价体质与疾病因果关联的病例-对照研究和队列研究,建议将得分最高的体质作为主要体质类型进行统计分析,当出现两个或以上相等的最高分时,可由专业中医师人工判定其主要体质类型^[24]。当然,如果样本量充足,或涉及比较不同体质代谢、肠道菌群、基因等差异的体病相关生物学机制研究,则应该尽可能纳入典型体质。

2.4.2 数据的统计分析 无对照组的横断面研究,除描述各体质类型的分布人数和比例,以及研究对象的性别、年龄、病程等基线资料外,建议进一步按照这些基线资料进行分层分析,全面描述患者体质与各种因素的关系。有对照组的研究还应该采用多元统计分析方法,控制各种混杂因素的影响^[30]。例如,一项评价老年人认知损害与体质相关性的研究^[31]显示,在患有认知损害的人群中,比例最高的3种体质类型依次为阴虚质、痰湿质和阳虚质,为校正混杂因素,以是否发病作为因变量,以9种体质以及性别、年龄、吸烟、文化程度、锻炼习惯、实验室检查指标等作为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,9种体质中仅血瘀质入选回归方程,是认知损害的危险因素。

2.4.3 结论的得出 根据设计类型、研究对象的代表性和研究结果,谨慎、客观地作出体质类型与疾病关系的结论,避免夸大。如果研究仅调查了某一疾病人群的体质构成比,在研究对象具有较好代表性(即纳入的研究对象在性别、年龄、职业、病程、病情等方面与这一疾病人群总体的特征基本一致)的前提下,可以得出“某体质是该疾病患

者人群的主要体质类型”的结论,但不能得出“某体质容易导致该疾病”或者“某体质是该疾病的危险因素”的结论。有对照的横断面研究、病例-对照研究可得出“某体质是某病的危险因素”或“某体质发生某病的风险是其他体质的多少倍(OR 值)”等结论。仅有队列研究才能得出有关发病率的结论,如“某体质人群某病的发病率是其他体质人群的多少倍(RR 值)”。

3 结语

体病相关临床研究作为特殊的观察性研究,存在体质研究自身的特殊性以及观察性研究相对于实验性研究的局限性,面临较多的方法学挑战。研究设计应遵循国际通行的观察性研究基本原则,适应中医体质的特殊性,实施过程中高度重视质量控制,总结报告遵循相关的国际报告规范,才能产生高质量的临床研究证据,为中医辨体论治和“治未病”提供可靠的参考。

参考文献

- [1] 王琦. 论中医体质研究的3个关键问题(下) [J]. 中医杂志, 2006, 47(5): 329-332.
- [2] 王琦. 中医体质学 2008 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [3] 王琦. 从发病学看体病相关的新视角 [J]. 天津中医药, 2019, 36(1): 7-12.
- [4] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(4): 303-304.
- [5] 罗辉. 中医体质学体病相关临床研究的系统评价和方法学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019: 33.
- [6] SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. BMC Medicine, 2010, 8(1): 10-18.
- [7] CHENG CW, WU TX, SHANG HC, et al. CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(2): 112-121.
- [8] MACPHERSON H, ALTMAN DG, HAMMERSCHLAG R, 等. 针刺临床试验干预措施报告标准修订版 CONSORT 声明的扩展 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(10): 1228-1239.
- [9] WANG C, CAO B, LIU QQ, et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy Maxingshigan-Yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: a randomized trial [J]. Ann Intern Med, 2011, 155(4): 217-225.
- [10] LIU Z, LIU Y, XU H, et al. Effect of electroacupuncture on urinary leakage among women with stress urinary

- incontinence: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2493-2501.
- [1] 周莉. 中医药领域病例-对照研究相关技术规范制订的初步研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014: 15-17.
 - [2] 莫烽锋, 郑国银, 吴良能, 等. 145 名远洋航海人员中医体质类型与晕动病关系探讨 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(4): 390-394.
 - [3] 朱丽红, 杜冬青, 董晶. 281 例宫颈上皮内瘤变患者中医证型与体质类型的关系初探 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1): 301-305.
 - [4] 杨小兵, 胡学军, 吴万垠, 等. 中医体质类型与原发肝癌预后的相关性 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(4): 992-994.
 - [5] 万霞, 刘建平. 临床研究中的样本量估算: (2) 观察性研究 [J]. 中医杂志, 2007, 48(7): 599-601.
 - [6] 陈文辉, 李双蕾, 粟麟, 等. 广西南宁地区中老年骨质疏松危险因素调查及中医体质分析 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 102-106.
 - [7] 王琦, 朱燕波. 中国一般人群中医体质流行病学调查: 基于全国 9 省市 21948 例流行病学调查数据 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(1): 7-12.
 - [8] 战文翔, 申芳芳, 沈伟, 等. 36486 例中老年人中医体质分类研究 [J]. 中国临床研究, 2014, 27(9): 1150-1152.
 - [9] 辛海, 吴剑坤, 郭昕, 等. 中医九型体质量表临床应用中的问题探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1841-1843.
 - [10] 杨晓光, 李学智, 任毅, 等. 中医体质分型及量表的应用与研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(8): 1003-1007.
 - [11] 姚实林. 论不同健康状态的体质辨识 [J]. 中医学报, 2014, 29(2): 215-216.
 - [12] 李英帅, 杨寅, 李玲孺, 等. 中医体质量表应用中的疑难问题解读 [J]. 中医杂志, 2015, 56(10): 844-846.
 - [13] 朱燕波, 王琦, 折笠秀树. 中医体质量表的信度和效度评价 [J]. 中国行为医学科学, 2007, 16(7): 651-654.
 - [14] 谢丽媛, 李凤森. 慢性阻塞性肺疾病患者一年前后中医体质情况观察研究 [J]. 新疆中医药, 2015, 33(1): 1-2.
 - [15] 黄晓燕. 孕期中医体质演变与妊娠期糖尿病的相关性研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
 - [16] 王家良, 王滨有. 临床流行病学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 118.
 - [17] 王家良. 临床流行病学: 临床科研设计、测量与评价 [M]. 4 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2014.
 - [18] KENNETH F, SCHULZ DAG. 《柳叶刀》临床研究基本概念 [M]. 王吉耀, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 74.
 - [19] 王丽新, 马卉, 张靖宇, 等. 199 例慢性荨麻疹患者兼夹体质类型的分布与演变规律 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2628-2630.
 - [20] 李新, 关明云. 医学实验研究中混杂因素的控制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(7): 194-195.
 - [21] LIU ZZ, YANG HQ, ZHANG MZ, et al. The interaction effect between blood stasis constitution and atherosclerotic factors on cognitive impairment in elderly people [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018: 8914090. doi: 10.1155/2018/8914090.

Methodological Challenges and Suggestions for Design and Implementation of Clinical Research on Correlation between Disease and Body Constitution of Traditional Chinese Medicine

LUO Hui^{1,2}, WANG Qi¹

1. Traditional Chinese Medicine Constitution and Reproductive Medicine Research Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Institute for Tibetan Medicine, China Tibetology Research Center

ABSTRACT The correlation between body constitution of traditional Chinese medicine (TCM) and disease is one of the key scientific issues of TCM constitutionology. Evaluating and verifying the correlation between constitution and disease through clinical research is of great significance to etiology and treatment of TCM. From the perspective of clinical epidemiology, this paper analyzed various specificities and methodological challenges in clinical research on the correlation between constitution and disease, including the lag in clinical methodological research related to constitution and diseases, the constitution and disease relationship is a “weak correlation” susceptible to confounding factors, the specificity of constitution itself increases difficulty in the research of constitution and disease relationship. From the research design type, the inclusion of research objects, the quality control measures in the measurement, the processing of research data, etc., this paper proposed the matters needing attention and related suggestions in the design and implementation of clinical research on this issue, so as to provide reference for improving the methodological quality of clinical research on the correlation between constitution and disease.

Keywords traditional Chinese medicine body constitution; constitution and disease correlation; clinical research methodology

(收稿日期: 2019-05-04; 修回日期: 2019-09-25)

编辑: 焦爽