

中医药治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究要点的思考

李建生^{1,2*} 余学庆²

(1. 河南中医学院老年医学研究所, 郑州市金水路 1 号, 450008; 2. 河南中医学院第一附属医院)

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划资助项目(2006BAI04A13); 国家自然科学基金资助项目(30772797);

国家中医药管理局中医药行业科研专项资助(2007070182007)

* 通讯作者: li_js8@163.com, (0371)65676568

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)具有较大的危害性, 中医药治疗 COPD 具有明显的疗效, 但由于缺乏较高质量的临床研究, 从而影响了中医药的推广应用及深入研究。基于近年国内外相关临床试验和诊疗指南, 结合国内中医药治疗 COPD 临床研究现状, 就开展中医药治疗 COPD 临床研究中若干要点进行了讨论, 包括研究预期目的和目标的确定、受试者的选择、试验方案设计、给药方案、临床疗效评价的结局及指标、访视与评价时间的确定、吸烟的管理、风险与获益等, 以期对中医药治疗 COPD 临床研究有所裨益。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 中医药; 临床研究; 思路与方法

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是由呼吸系统慢性炎症和气道及肺实质损害的一种慢性、进行性疾病, 常与吸烟或长期暴露于其他有害气体或有害颗粒环境中有关。表现为进行性气流受限, 有时需要予以支气管扩张药物方能部分缓解。COPD 的高患病率、高致残率和高死亡率, 给患者和社会带来巨大的经济负担。虽然 COPD 国内外诊疗指南不断更新, 其防治和康复方法取得一些进步。目前的化学药物治疗选择有限, 大多为对症治疗, 无法从根本上逆转 COPD 肺功能的下降。中医药治疗 COPD 具有明显的疗效和特色, 但缺乏高质量的临床研究, 从而影响中医药治疗 COPD 的推广应用及深入研究。

基于近年的国际多种临床试验^[1-4]和诊疗规范^[5]及 2007 年美国 FDA 发布的《COPD 药物临床研究指导原则》, 结合国内中西医结合治疗 COPD 临床研究现状^[6]和我们开展的中医治疗 COPD 的多中心临床试验研究, 就中医药治疗 COPD 稳定期的临床试验要点进行思考, 以期对中医药有关临床试验研究有所裨益。

1 预期目的与目标

1.1 预期目的与特点

根据国际上目前研究成果而已确立的研究预期目的和特点, 包括预期改善气流阻塞、减轻症状、预防急性加重、改善疾病进程和改善肺组织结构等。一种中药/方案可能对疾病的某一个方面有效, 也可能对疾病的几个或多个方面有效, 也可能对已确立

的预期目标以外的方面有效。对疾病的几个或多个方面有效常常是中医药的特点或优势。在开展某项临床试验时必须明确试验的预期目的与特点, 据此制定试验目标、合理可行的试验方案, 并应充分注意已确立预期目的以外方面的疗效评价信息, 以为评价疗效提供更多的依据。有关中医证候的疗效评价价值及其意义有所争议, 在临床研究中应鼓励探索。

1.2 治疗目标与适应症

临床试验方案应明确方案的目标, 是否针对所有类型的稳定期 COPD 患者, 或针对肺功能某一级别的患者, 或针对中医某一类证候的 COPD 患者, 或针对中医某一类证候的肺功能某一级别的 COPD 患者。因为一种药物/方案可能只能对一种情况有效, 也可能适合几种情况。因此, 在制定中医临床试验方案时, 根据研究方案的目标应明确所需研究对象的特定人群及相关规定。

2 受试者的选择

在临床试验中, 以 COPD 稳定期患者为试验对象。对于特定的临床试验, 应根据临床试验的预期目标、目的和药物/方案的特点等, 来确定受试者入选标准。COPD 具有多种西医病理学表现和中医病机及证候学特点。因此, 一种治疗药物/方案可能治疗各种表现的 COPD, 或仅针对该疾病的目标亚组, 如疾病轻、中度(肺功能 I 级、II 级)或重度、极重度(肺功能 III 级、IV 级)的患者, 或中医某一证候的轻度、中度或重度、极重度患者, 或 COPD 的并发病理变化或疾病等。根据研究目标和目的等要求, 就诊

断标准、排除标准和中医证候诊断标准等在临床试验方案中应予以明确的规定及必要的说明。

在疾病诊断标准方面,应根据国际权威诊疗指南中的标准如《COPD 全球倡议》(GOLD)的新近诊断标准及有关说明,并结合国内的诊断标准及有关新近报道,如此的临床研究结果既有利于国际学术交流又可在国内推广应用。中医证候的辨识是制定治疗方法的前提,应在试验方案中应对证候诊断标准及纳入标准予以明确的规定。已往的文献中多是对 COPD 及相关疾病的证候特征进行了描述,近年已有对 COPD 证候诊断标准建立见诸报道^[7-8],可参考应用。

3 临床试验设计

我们对近年来 COPD 的西医治疗和肺康复试验的报道进行了系统评价,在所收集的有关临床试验中,35 项随机对照试验中有 5 项对随机方法进行了描述,其余研究仅仅提到随机并未进行详细说明,所有文章均未对随机分配方案的隐藏进行描述,27 项药物试验报道中仅有 3 项使用了盲法。随机对照试验的研究方法学质量较低,根据《Cochrane 系统评价手册》中随机对照试验(RCT)质量评价标准,仅有 10 项报道的研究质量属于 B 级,Jadad 评分为高质量的仅 3 项。近年来中医药治疗 COPD 稳定期临床报道的 11 项 RCT 中只有 2 项提到随机方法,对于随机方案的实施及分配方案隐藏均未描述;1 项采用单盲方法但无其方案;1 项描述了失访但未进行意向性资料分析。研究质量均属于 C 级^[6]。因此,中医药治疗 COPD 的临床试验设计及实施质量亟待加强。

根据试验目的和实施条件,可以采用各种类型的试验设计,如 RCT、序贯试验、队列研究等。有关以评价药物或治疗措施有效性为目的的治疗性研究中,目前公认的最佳设计类型为 RCT。但无论是经典的解释性 RCT(explanatory randomized controlled trial, ERCT)还是实用性 RCT(pragmatic randomized controlled trial, PRCT),在解决中医药治疗性研究中的辨证治疗动态变化特点时仍有待改善。在有效性的前提下,基于效力的研究,采用“真实世界研究”(real world study, RWS)方法,这种方法将成为中医临床试验和中药上市后再评价研究的一种新方法^[9]。中医治疗 COPD 的方法/方案包括两大类即药物治疗或非药物治疗。药物治疗是 COPD 中治疗的重要部分,包括复方、有效部位、基

于辨证治疗而形成的方案等,实际上临床多采用综合的治疗方法。中医药复方多为针对疾病的主要病机或某一主要证候而开展的研究,如我们所开展的补肺益肾方药治疗 COPD 稳定期(肺功能 I、II、III 级)肺肾气虚证患者的 RCT 研究。疾病的发展过程中,证候多呈动态变化,这就决定了辨证治疗的动态变化,所以我们制定了 COPD 的辨证治疗方案,开展了 COPD 稳定期辨证治疗方案的 RCT 研究,这既体现了中医辨证治疗的规律,又突出了患者治疗个体化的特点。原则上对于中医药治疗 COPD 的临床试验,为客观评价其疗效、安全性,减少偏倚,最好采用随机、盲法(双盲或单盲)、平行对照设计,根据试验的类型及其具体情况,一般有以下几种方案:①在健康教育的基础上,以安慰剂为对照,观察中医药的临床疗效、安全性。②以西医标准治疗为对照,观察中医药的临床疗效、安全性,可采用双盲双模拟方法,即对照组患者在西医标准治疗之外给予中药模拟剂,而试验组患者在中药治疗基础上给予对照药物模拟剂。③以西医标准治疗为对照,观察中药+西医标准治疗联用的临床疗效、安全性,如比较氨茶碱治疗与中药+氨茶碱治疗联用。④以西医标准治疗方案为对照,观察中医治疗方案或中西医结合治疗方案的临床疗效、安全性,即对照组患者采用西医标准治疗方案,而试验组患者采用中医治疗方案或中西医结合治疗方案。

根据试验的目的对拟开展中医药治疗 COPD 临床试验时,应特别注意 RCT 方法学质量,在试验方案中应对随机方法、随机分配方案隐藏方法、盲法、样本含量的估算方法、失访或退出患者数据分析方法等有关问题予以详细的描述,并注重实施中提高质量。

4 给药方案

在临床试验中,本着科学、合理及伦理的原则,应保证患者不会因参加试验而延误治疗而影响预后。应详细说明药品的剂型、规格、批号及生产厂家等具体情况。明确给药方案,包括剂量、方法、间隔时间及疗程等;对于注射剂,尚需说明给药速度、时间等。

根据临床试验的预期目的等,规定用药疗程,只要有足够的疗程才能显示出具有临床意义的效果。按照治疗 COPD 的化学药物 III 期临床研究建议,改善气流阻塞方面,支气管扩张药物至少为 3 个月,非支气管扩张药物至少为 6 个月;症状缓解方面,至少为

6个月;预防加重方面,可能需要至少1年;改变疾病进展方面通常为至少3年;改变肺结构方面一般为数年。有关中医药治疗持续时间的规定尚乏充分的依据,中医药的作用靶点、效应(包括起效时间、持续时间等)等与化学药物可能有所差异,并且中医治疗COPD的临床研究与新药的临床研究有所不同,但可参考上述有关化学药物临床研究建议并结合中医治疗COPD临床试验的具体目的、特点和预试验结果等而确定疗程。

此外,为了避免合并药物或治疗措施对试验药物的影响,试验方案中应对合并用药等问题有明确的规定;应详细说明试验期间禁止使用、允许使用的药物和治疗措施。应根据需要允许合并用药以控制疾病症状,记录每一患者的合并用药并记录至最后一次评价点。

5 临床疗效与安全性评价

5.1 疗效评价

5.1.1 评价指标 随着医学模式的转变,医学研究对象不仅仅是针对疾病,而是对患者整体包括精神、心理和社会活动能力等。COPD是一种以不完全可逆气流受限为特征的疾病,化学药物治疗后肺功能的改善有限,常规的生物学指标不能令人满意地反映疾病对患者健康状况的影响和疗效的变化。故需要多维的评价指标。

目前反映COPD病情和疗效的指标或具有潜在意义的指标较多,Jones等^[10]就有关COPD候选指标分成三类包括生物学指标8项、生理学指标11项和症状性指标5项。Franciosi等^[11]基于1978—2003年国际发表的652项研究报道共计146255例COPD基础上,列出了COPD患者有关人口学指标、肺功能指标、临床指标、细胞学指标、生化指标等5项28个候选指标。其后又有学者对这些指标的临床意义进行了评述和总结^[12-13]。我们将上述指标分成生理学指标、临床指标、生物学指标、综合的评估指标四类^[14]进行了探讨。

就国内应用情况而言,其质量和规范程度等亟待提高。我们对近20年来COPD的西医治疗和肺康复的试验进行系统评价,35篇RCT研究中涉及到的临床结局指标有10余种,较多的结局包括肺功能、急性加重、症状积分、生存质量、6min步行距离(6MWD)、血气分析、MRC呼吸困难评分等,其他结局指标的应用仅有一篇报道,如疗效满意度、BODE指数、Borg量表、药物吸入情况、速效 β_2 受

体激动剂使用情况、5年存活率、病情恶化情况、营养学指标等。近年中医药治疗COPD稳定期的11项RCT报道中评价指标涉及症状、肺功能、急性加重、感染次数、生活质量^[6]。

综上所述,疗效评价指标主要包括生理学指标、患者或评价者报告指标、生物学指标和重大临床事件等四类,其中生活质量和重大临床事件(如急性加重、合并症、死亡率)为总体临床指标。需要注意的是,并不是所有的疗效指标均适合所有试验药物/方案。

5.1.1.1 生理学指标 ①肺功能试验:采用肺量测定法的肺功能试验是用来评价气流阻塞的方法,用于COPD严重程度和疗效评价常用指标有:时间肺活量(FEV)、深吸气量(IC)、呼气峰流速(FEFR)、呼气中期最大流速(MMFR)、气道阻力和弥散功能等,其中反映FEV的第1秒钟用力呼气容积(FEV₁)和FEV₁/用力肺活量(FVC)为最常用而较肯定的指标,最近有人推荐将FEV₆代替FVC。其他肺功能参数在疗效评价意义方面应予以鼓励探讨。②运动量:运动量的减低是气流阻碍结果,也与患者心理动机有关。常通过跑步机或自行车测量法进行评价,目前应用6MWD所替代,但所有这些运动量测定方法都有其局限性,表现为运动的心理动机影响、国内尚乏6MWD操作指南和标准化等。常将运动量联合肺功能进行评价疗效。

5.1.1.2 患者或评价者报告的指标 ①症状评分: COPD的主要症状为咳嗽、咯痰、呼吸困难等,对其疗效评价为辅助指标,以丰富疗效的证据。因其评价具有主观性、缺乏准确性和标准,常不将症状评分作为COPD疗效评价的主要指标或单独指标。有关新的症状评分方法必须经验证后方可应用。目前国内COPD临床研究报道中有关症状评分方法亟待进一步规范。②活动性量表:常用的有MRC呼吸困难评分、Borg量表、基础呼吸困难指数(BDI)和短暂呼吸困难指数(TDI)等,操作简单,可作为疗效的支持指标。但因其局限性而不适于为主要指标和单独疗效指标。③健康相关的生活质量量表:应用于COPD病情评估和疗效评价的此类工具较多^[15-16],包括普适量表和疾病特异量表,普适量表用来评价患者总体的生活质量,因其条目涉及较广,在疗效评价时可发现意想不到的效果和副作用,对患者症状加重时比较敏感,而对症状减轻则不敏感,难以发现细微的疗效。常用的有疾病影响程度测定

量表(SIP)和医学结局调查-36 条目(MOS-SF36)。疾病特异量表用来评价与疾病相关的患者生活质量,对患者轻微的变化较敏感,常用的包括 St. George 呼吸问卷(SGRQ)、慢性呼吸疾病问卷(CRQ)等,近年有学者在 SGRQ 基础上研发出 COPD 评估测试(CAT)工具^[17],CAT 的操作更为简便而实用。采用这些测评工具可从不同方面评价疗效。应注意的是,当药物/方案只是对 COPD 某一具体方面的疗效显著时,这些量表可能无法确定其他效应。这些量表在不同国家应用时应进行语言和文化等方面的验证。上述的疾病特异量表是基于 COPD 临床基础理论模型而建立的,不可能考虑到中医疾病理论的特点,这对于评价中医药疗效时可能有所局限。因此,我们基于 COPD 的理论模型并结合中医肺病基础理论模型而初步建立了 COPD 的患者报告结局(PRO-COPD)工具,具有较好的信度、效度和反应度。

5.1.1.3 重大临床事件 ①急性加重:包括加重持续时间、加重程度、频率等,COPD 急性加重是 COPD 的重要评价指标。②并发症:随着 COPD 的病情进展,部分患者可出现并发症或原有合并症恶化,并发症及其病情程度是评价疗效的主要指标。③死亡率:死亡率是很多临床试验的观察终点,可以评价患者的全疾病死亡率或者疾病特异性死亡率。由于 COPD 患者可伴有多种严重疾病,故采用全疾病死亡率较为可靠。目前国际上有几个临床药理试验以死亡率为终点指标^[3,18-19]。

5.1.1.4 生物标志 生物标志包括肺组织结构放射学评价,如高分辨的计算机体层摄影(CT)、在呼出气体或呼吸冷凝液中某些气体的浓度、体液中的炎性细胞或介质、基于放射标记气体影像进行的气流灵敏测评、营养等。除了高分辨 CT 以外,其他指标可否作为疗效终点或支持特定的适应症尚未进行充分的验证。

5.1.2 疗效终点 在制定临床试验方案时,应根据试验目的、拟研究药物/方案的预期作用等,在试验方案中应明确疗效终点。

5.1.2.1 主要疗效终点 主要疗效终点反映试验药物的作用靶点和治疗特点,明确主要终点是中医临床设计的关键点。①改善气流阻塞:中医药在改善气流阻塞方面具有支气管扩张和或非支气管扩张的药理作用,对于支气管扩张的主要疗效终点为给药后的 FEV₁,而非支气管扩张的疗效终点

为给药前的 FEV₁。根据试验药物的作用特点而选择给药后或给药前的 FEV₁。由于中医药复方作用靶点、特异的支气管扩张药理作用欠明确及作用缓慢等,试验中常更重视给药前的 FEV₁ 测评。②缓解症状:选择的症状的缓解应有临床意义,改善的程度应有临床显著性。如果药物的作用目标是基础过程而不是针对症状,则应注意对其他方面如肺功能、气流、排痰量等的评价。③预防急性加重:包括加重持续时间、加重程度、加重发生延迟或加重发生频率等减低,试验方案中应对这些加重方式的标准予以规定。对这几个指标应进行综合分析,例如,如果试验期间急性加重频繁出现,则首次加重发生的延迟则是无临床意义的。④改变疾病进展:主要疗效终点是在试验期间对 FEV₁ 进行一系列的测评,评价其下降的幅度。应排除可能出现的活性药物治疗与开始和持续的支气管扩张效应引起 FEV₁ 平行下降。⑤改善肺组织结构:这可能为一种灵敏的肺组织结构放射学评价,其支持性证据可证实改善的肺组织是有功能的,并具有明显的临床意义。⑥降低死亡率:测评患者的全疾病死亡率和 COPD 疾病特异性死亡率,更注重全疾病死亡率。由于以死亡率为终点的试验时间长、耗费大、质量不易控制等因素,目前较少以死亡率为终点指标。

5.1.2.2 次要疗效终点 根据试验方案的目标和预期目的等,在确定主要疗效终点时,应选择适当的次要疗效终点,以便较全面而充分地获得疗效评价方面的信息,为主要疗效终点提供支持,也可探讨药物对疾病的其他作用。常用次要疗效终点较多,如肺部感染、运动量、症状评分、活动性量表、与健康相关生活质量量表等,有时生物标志也可作为疗效支持。

5.1.3 有效性评价要点

5.1.3.1 疗效终点的选择 就多数研究而言,预期目的较明确时可采用单一的主要疗效终点结合支持性的辅助疗效终点,疗效结果稳定并有临床意义,可以满足确定有效性;有些临床试验,可能需要 2 种及以上的主要疗效终点评价有效性。在选择多变量作为主要疗效终点时,应考虑效应大小或重复性问题。由于中医药效应广泛、作用强度不大等特点,应选择较为广泛的疗效评价终点并注意综合疗效评价。有时在预试验中难以明确对 COPD 的主要疗效终点时,可考虑采取综合疗效评价。只有在那些有明确目的的临床试验中才可选择较为窄的疗效终点

5.1.3.2 基线比较和依从性等分析 除了上述的主要终点和次要终点的评价外,应注重基线比较和依从性及合并用药情况分析。在进行基线比较时,应对各组主要人口学的如年龄、性别等和适应症的,如病情、病程、影响疗效因素等,指标及主要疗效指标基线值进行比较分析;对各组患者对试验方案的依从性和合并用药情况进行分析,以明确其对疗效的影响。

5.2 安全性评价

需要权衡试验药物/方案期望的效益和潜在的危险,确保试验药物/方案在应用中足够安全。由于COPD的疗程较长,因而应收集长期安全性评价信息,并应注意由于伴随疾病而可能合并药物的影响。

6 吸烟的管理

为了保持入选试验的患者具有适当的医疗标准,应鼓励重度吸烟者戒烟,并予以适当的辅导,这对长期试验尤为重要。受试中的部分患者是现在或过去的吸烟者,试验期内改变吸烟状况将影响患者对药物反应的结果。因此,试验方案中对吸烟状况的处理应明确规定及说明,包括监督戒烟的方法、改变吸烟状况患者结果信息的分析等。可根据现在和以前的吸烟状况将患者分成亚组,以分析吸烟状况对疗效结果的影响。

7 风险—获益

任何一项临床试验都应遵循伦理学原则,充分考虑受试者的受益与风险情况。风险获益取决于所研究人群以及试验药物的安全特征。需要权衡试验药物/方案期望的效益和潜在的危险,确保试验药物在应用中安全。COPD是老年人常见病、多发病,具有基础疾病多见、合并症较多等特点,这些因素有可能使患者的治疗副作用和不良事件发生率明显增加。因此,在评价治疗有效的同时着重评价药物的副作用,并注意合并用药的影响。应收集不良事件信息和安全性实验室数据。无论受试者是否继续使用试验药物,都应在每次访视或评价时对所有患者进行安全性评价。不论试验是否结束,所有不良事件的随访应持续到不良事件解决为止。

COPD具有疾病负担重的特点。因此,获益不仅应考虑疗效,而且应关注有关卫生经济学方面情况,尤其在进中医药治疗COPD稳定期患者的临床试验研究中,经济学方面指标为直接医疗费用和间接医疗费用指标等。目前较为实用的评价指标是采用最小成本分析、成本—效果分析、成本主要计算

患者用于疾病诊断治疗的直接成本,即治疗总费用。

参考文献

- [1] Decramer M, Celli B, Tashkin DP, et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial [J]. COPD. 2004, 1(2):303-312.
- [2] Vestbo J. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol [J]. Eur Respir J, 2004, 24(2):206-210.
- [3] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(1):19-26.
- [4] Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety [J]. Cur Opin Pulm Med, 2010, 16(2):97-105.
- [5] Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD), updated 2006, Global Strategy for the Diagnosis, Management, and prevention of chronic obstructive lung disease <http://www.goldcopd.com>.
- [6] 李建生, 王至婉, 余学庆, 等. 中药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的系统评价 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(2):229-231.
- [7] 李建生, 王至婉, 余学庆, 等. COPD急性加重期证候诊断标准的建立 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7):971-975.
- [8] 李建生, 王至婉, 李素云, 等. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(讨论稿) [C]// 中华中医药学会内科分会. 全国中医内科肺系病第十四次学术研讨会论文集. 2010: 428-431.
- [9] 田峰, 谢雁鸣. 真实世界研究: 中医干预措施效果评价的新理念. 中西医结合学报, 2010, 8(4):301-306.
- [10] Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2006, 27(4):822-832.
- [11] Franciosi LG, Page CP, Celli BR, et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2006, 19(3):189-199.
- [12] Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers [J]. Eur Respir J, 2008, 31(2):416-469.
- [13] Lacoma A, Prat C, Andreo F, et al. Biomarkers in the management of COPD [J]. Eur Respir Rev, 2009, 18(112):96-104.
- [14] 李建生, 王明航, 余学庆. 评估慢性阻塞性肺疾病病情和疗效的指标研究 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(1):118-121.

(下转第1821页)

中柴胡、枳实、陈皮、香附、佛手疏肝理气、和胃止痛；蒲公英、黄芩清胃燥湿；白芍、百合养阴柔肝；薄荷、刺蒺藜、徐长卿疏风散邪止痛。

2.3 脾胃积热

本证以腹部胀痛伴口干、口臭、便秘，舌红为辨证要点。以自拟止痛合剂—3治之，方药组成：藿香、栀子、石膏、防风、大黄、陈皮、香附、佛手、白芍、甘草。主要用于脾胃积热所致腹痛。本方系泻黄散加味而成，具有清泻脾胃、理气止痛之功效。方中泻黄散清泻脾胃积热；白芍、甘草缓急止痛；香附、佛手、陈皮疏肝理气和中。

2.4 饮食积滞

本证以腹胀，腹痛拒按，厌食，嗳腐吞酸，大便臭秽，苔厚为辨证要点。以自拟止痛合剂—4治之，方药组成：鸡内金、(炒)莱菔子、(炒)谷芽、(炒)麦芽、神曲、山楂、陈皮、香附、佛手、徐长卿、白芍、甘草。具有消食和胃、理气止痛之功效。主要用于伤食、积滞所致腹痛。方中(炒)谷芽、(炒)麦芽、神曲、山楂、鸡内金、(炒)莱菔子助运消食化积；香附、佛手、陈皮疏肝理气和中；白芍、甘草合徐长卿缓肝和脾止痛。

2.5 中阳虚寒

本证以腹痛喜温喜按，时作时止，纳差面黄，舌淡苔白为辨证要点。以自拟止痛合剂—5治之，方药组成：党参、吴茱萸、干姜、砂仁、陈皮、香附、佛手、徐长卿、白芍、甘草。具有温中散寒、行气止痛之功效。主要用于脾胃虚弱，中焦虚寒，脏腑失却温养所致腹痛。方中党参健脾益气；吴茱萸、干姜温中散寒止痛；香附、佛手、陈皮、砂仁疏肝理气和中；白芍甘草合徐长卿缓肝和脾止痛。

3 验案举例

邱某，男，1岁5个月，2005年4月27日初诊。家长代诉：纳差伴腹痛二三天，患儿二三天前无明显

诱因开始出现食纳减少，有时摸腹，腹部隐痛，未诉明显疼痛部位，无呕吐，无腹泻，不发热，大小便正常，精神状态可。检查：一般情况可，呼吸平稳，不发绀，全身皮肤无黄染及出血点；咽红，扁桃体Ⅰ～Ⅱ度肿大，无脓点附着；双肺呼吸音粗，心音有力，律齐，未闻及杂音。舌质红、苔薄白；指纹紫达风关。中医诊断为食积腹痛（乳食内积），治宜消食化积、理气和中为法，自拟止痛合剂—4加减治之。处方：(炒)麦芽、(炒)谷芽各15g，神曲、山楂各15g，香橼8g，陈皮6g，佛手6g，藿香8g，白芷10g，防风6g，白芍18g，甘草3g，徐长卿10g，4剂，温水冲服，每日1剂，分3次服。2005年9月21日复诊，述服药后腹痛未再发，纳食好。

按：小儿先天脾胃不足，脾虚运化不及，易致饮食停滞，阻碍气机，运化失调。本次发病无明显原因出现食纳减少，有时摸腹，腹部隐痛，无其他不适，可拟诊为食积（乳食内积）。病程短，病性属实，故治疗以消食化积，理气和中为法。方中(炒)麦芽、(炒)谷芽、神曲、山楂、藿香醒脾和胃消积；防风、香橼、白芷、佛手、陈皮、徐长卿疏肝理气消滞；芍药合甘草缓肝和脾止痛。本案为食积轻证，症状并不十分典型，倪教授仔细诊察，除食纳减少，有时摸腹，腹部隐痛外，无其他不适。遂根据小儿脾本不足，易发乳食内积的特点，治疗及时，效果良好。此外，本案中所用香橼、佛手、防风、白芷等，亦可体现倪教授治脾不忘治肝及治脾胃病善用“风药”的思辨特点。

参考文献

[1]封玉琳. 中医辨证治疗小儿肠痉挛性腹痛36例[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(9): 745.

[2]刘晓鹰. 调治小儿脾胃, 倡导“抑木扶土”[J]. 光明中医, 2009, 25(5): 811.

(收稿日期: 2010-12-29; 修回日期: 2011-03-20)

[编辑: 洪 涛]

(上接第1809页)

[15]李建生, 余学庆, 王明航. 慢性阻塞性肺疾病患者相关量表的研究现状[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(15): 1998-2001.

[16]李建生, 李素云, 王明航. 慢性阻塞性肺疾病的功能状态和健康相关生存质量的变化[J]. 河南中医学院学报, 2007, 22(1): 19-21.

[17]Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test[J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 648-654.

[18]McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee[J]. Thorax, 2007, 62(5): 411-415.

[19]Celli B, Decramer M, Kesten S, et al. Mortality in the 4-Year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(10): 948-955.

(收稿日期: 2010-12-14; 修回日期: 2011-08-15)

[编辑: 黄 健]