

慢性肾脏病Ⅲ期单病例随机对照临床试验

于大君* 翁维良 陆芳 高蕊 李睿

(中国中医科学院西苑医院,北京市海淀区西苑操场1号,100091)

*通讯作者:yudajunfly@yahoo.com.cn,13651229860

[摘要] **目的** 通过对慢性肾脏病(CKD)Ⅲ期病例的中医个体化治疗,研究单病例随机对照试验在中医药临床研究中的可行性。**方法** 按照 CKD 分期标准纳入患者,合格病例采用单病例随机对照设计,每个病例研究共分为 3 轮,每轮为 2 期,即治疗期和对照期,每期为 4 周。每一轮以计算机随机数字法简单随机分组,拟定随机化方案,治疗期采用中医辨证治疗和常规基础治疗,对照期采用常规基础治疗,疗效指标为主要症状积分、血肌酐(SCr)和肌酐清除率(Ccr)。每天由患者在固定时间记录症状分值,实验室指标试验前和每期试验后各记录 1 次。**结果** 共纳入 CKD 病例 3 例,3 例患者中医症状积分在每轮均有不同程度的改善,其中 1 例部分改善,2 例全部改善。3 例患者每轮治疗期与对照期相比,SCr 有不同程度的下降,Ccr 有不同程度的升高,治疗期均好于对照期。3 例患者全部 3 轮治疗期与对照期 SCr 和 Ccr 的数据合并后,显示差异有统计学意义。**结论** 单病例随机对照试验的研究方法能体现中医个体化的优势,该设计方案应用于中医药临床研究具有可行性。

[关键词] 慢性肾脏病;单病例随机对照试验;个体化治疗

Randomized Controlled Trials in Individual Patient of the Third Stage of Chronic Kidney Disease

YU Dajun, WENG Weiliang, LU Fang, GAO Rui, LI Rui

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

ABSTRACT **Objective** To study on the feasibility and advantages of randomized controlled trials in individual patient through the TCM individual treatment for chronic kidney disease (CKD) of the third stage. **Methods** The patients were enrolled according to the staging criterion of CKD. The randomized controlled design was adopted in the trial. Each of these patients was studied in 3 rounds, each round was divided into 2 phases, namely the treatment phase and control phase, each phase was of 4 weeks, and the first week of each phase was taken as the elution time. In each round, the randomized list was given by the computer for grouping the patients and the randomized plan was made. For the treatment phase, the Chinese medicinal decoctions based on the syndrome differentiation and the routine basic treatment were applied, whilst for the control phase, only the routine basic treatment was performed. The indices of efficacy included the scores of main symptoms, serum creatinine (SCr), and creatinine clearance rate (Ccr). The patient recorded the symptom score at the same time each day. Before and after each phase, the SCr and Ccr were tested and recorded as well. **Results** Three CKD patients of the third stage were enrolled. Their TCM symptom scores were improved to different degrees in three rounds. Of them, one was partially improved and two completely improved. In the comparison of each treatment and control phase of the 3 patients, SCr was decreased to different degrees, while Ccr was increased to different degrees, the treatment phase was better than the control phase. After the data of SCr and Ccr of all 3 rounds of the patients were summed up, there showed the statistical difference. **Conclusion** The studying method of randomized controlled trials in individual patient is able to embody the advantages of TCM individual treatment, and application of this design to the clinical studies of Chinese medicine is useful and feasible.

Keywords chronic kidney disease (CKD); randomized controlled trials in individual patient (N-of-1); individualized treatment

单病例随机对照试验(Randomized Controlled Trials in Individual Patient, N-of-1)是以单个病例自身作为对照,评价某种药物或多种药物与对照措施对患者本身的差异,它是随机对照试验的一种特殊形式。慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)是指肾脏结构或功能异常,疾病不断进展,终至尿毒症,以肾脏替代等疗法维持生命,对患者的健康造成极大的危害。中医的个体化治疗是其独特优势,本研究以 CKD 为例,探讨 N-of-1 在中医临床研

究应用的可行性和价值。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

CKD 诊断标准和分期标准参照《肾脏病学》^[1], 中医证候按照中华全国中医学会第三次中医肾病学术会议通过的慢性肾功能衰竭的中医辨证分型方案^[2]进行辨证。

1.2 纳入标准

符合诊断标准者;年龄 18~60 岁;原发性肾小

球或肾小管间质疾病;签署知情同意书。

1.3 排除标准

严重心脑血管疾病,妊娠妇女,精神系统疾病不能合作者。

1.4 治疗方案

1.4.1 设计方案 合格病例采用 N-of-1 设计(见图 1),每个病例研究分为 3 轮,每轮为 2 期,即治疗期和对照期,每期为 4 周,每 1 期开始前 1 周为洗脱期,时间共 30 周。每一轮治疗以计算机随机数字法简单随机分组,拟定随机化方案,确定治疗期或对照期的干预措施。

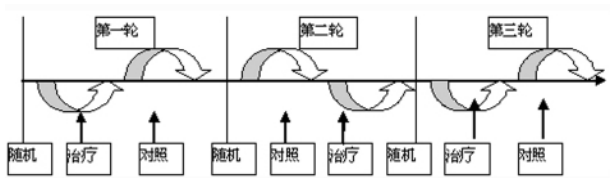


图 1 试验设计示意图

1.4.2 治疗期药物 中医辨证治疗和常规基础治疗。中医辨证治疗采用参芪地黄汤(党参 15g,黄芪 15g,生地黄 15g,山药 15g,牡丹皮 10g,茯苓 10g),在此方的基础上根据兼证的不同进行加减。每日 1 剂,分 2 次服。

1.4.3 对照期药物 对照期参照文献[1]给予常规基础治疗,包括饮食营养、控制血压、调整血脂、电解质和酸碱平衡等。服用金水宝胶囊(成分:虫草菌丝,江西济民可信金水宝制药有限公司生产,批号:国药准字 Z10890003),每次 6 粒,每日 3 次。

1.5 疗效指标及其观测时间点

患者主要症状积分^[3]、血肌酐(SCr)和肌酐清除率(Ccr)。在医患共同商定的前提下,选出患者的主要症状,制定表格。以自我评分的方式,患者逐日在固定时间记录分值。SCr 和 Ccr 在试验前和每期试验后各记录 1 次。

1.6 安全性指标

血常规,肝功能。试验前和每期试验后各检测

记录 1 次。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,组间 *t* 检验对数据进行统计分析。

2 结果

2.1 一般临床资料

选择 2008 年 4 月至 2009 年 8 月中国中医科学院西苑医院 CKD 患者 3 例,均为男性,年龄分别为 52 岁、57 岁、59 岁,慢性肾炎 2 例,慢性间质性肾炎 1 例,2 例并发高血压病。

2.2 研究对象中医症状积分及实验室指标分析

2.2.1 每例患者病情及中医症状积分情况 病例 1:孟某某,男,52 岁。CKD 病史 30 个月,主要症状:乏力,腰酸,大便不实,双目干涩,舌淡红,脉数。中医辨证为脾肾气虚伴肝阴虚,治疗以补益脾肾兼养肝阴。中药方剂为参芪地黄汤加味。常规基础治疗:硝苯地平控释片每次 30mg,每日 1 次。

病例 2:王某某,男,59 岁。CKD 病史 6 个月。主要症状:轻度乏力,时有腰酸,时有头晕,目睛干涩,舌质偏红,脉弦。辨证为肾气虚兼肝阴不足。中药方剂以参芪地黄汤加味。常规基础治疗:前两轮美托洛尔片每次 12.5mg,每日 2 次,硝苯地平缓释片 10mg,每日 2 次。第三轮硝苯地平缓释片 10mg,每日 2 次。

病例 3:侯某某,男,57 岁。CKD 病史 1 年。主要症状:乏力,时有腰酸,舌质暗,苔薄白,脉弱。辨证肾气不足。中药汤剂参芪地黄汤加味。常规基础治疗:金水宝胶囊,每次 6 粒,每日 3 次。

表 1 示,3 例患者各轮治疗期与对照期相比,中医症状积分均有不同程度的改善,其中病例 1 在第一轮有改善($P<0.01$),病例 2 和病例 3 在三轮治疗中全部改善($P<0.01$)。且将 3 例患者中医症状积分的治疗期和对照期合并后,病例 2 和病例 3 两期中医症状积分比较差异均有统计学意义($P<0.01$),病例 1 差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 3 例患者不同阶段中医症状积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

患者	期别	第一轮	第二轮	第三轮	全部 3 轮均值
病例 1	治疗期	4.16±2.89*	2.00±0	4.32±1.10	3.49±0.94
	对照期	4.72±1.51	2.64±0.95	4.48±0.87	3.95±1.47
病例 2	治疗期	7.10±0.45*	4.35±1.72*	5.13±1.31*	7.95±2.86*
	对照期	19.50±4.43	11.05±2.14	10.25±0.68	11.89±6.73
病例 3	治疗期	0*	3.00±0*	3.00±0*	2.00±1.44*
	对照期	8.80±2.48	9.80±3.01	8.40±0.96	9.00±2.31

注:与同一轮对照期中医症状积分比较,* $P<0.01$

2.2.2 3例患者肾功能基线及各轮治疗前后情况

表2示,3例患者每轮治疗期与对照期相比,SCr和Ccr均有一定程度的变化,SCr有不同程度的下降,Ccr有不同程度的升高,治疗期均好于对照期。

表2 3例患者SCr和Ccr基线平均值和各期平均值比较

轮次	SCr($\mu\text{mol/L}$)		Ccr(ml/min)	
	治疗期	对照期	治疗期	对照期
基线	152.7		47.96	
第一轮	97.57	117.10	69.72	59.90
第二轮	89.27	105.57	79.28	67.10
第三轮	89.03	108.13	75.64	65.54

表3示,3例患者在本研究中,SCr和Ccr治疗期均好于对照期($P<0.01$),3例患者全部3轮治疗期与对照期SCr和Ccr的数据合并后,差异有统计学意义($P<0.01$)。提示中药干预CKDⅢ期有一定疗效。

表3 3例患者全部3轮SCr和Ccr的平均值比较($\bar{x}\pm s$)

期别	SCr($\mu\text{mol/L}$)	Ccr(ml/min)
治疗期	91.96 $\pm$ 12.25*	74.88 $\pm$ 6.30*
对照期	110.27 $\pm$ 12.22	64.18 $\pm$ 6.04

注:与对照期比较,* $P<0.01$

3 讨论

N-of-1于20世纪70年代末首先应用于心理学领域,观察药物和行为干预措施的效果。其目的是通过反复在同一个体身上进行多次交叉对照研究,观察患者对某药物及其对照的反应,对结果做出统计分析,应用于个体病例的医疗^[4]。近年来,N-of-1在临床研究的应用不断增加,如感冒、糖尿病、难治性寻常型天疱疮等^[5]。有研究者从卫生经济学的角度,提出N-of-1可以较少病例而得出研究结论,可以节约研究经费^[6]。N-of-1使在循证理念指导下的中医个体化诊疗方案得到科学的评价。目前国内中西医结合领域有关N-of-1研究的报道尚不多,学者已逐渐认识到了N-of-1的意义^[7]。

N-of-1以单个病例做为研究对象,其研究过程与中医临床诊疗模式完全吻合,与中医的个体化诊疗原则一致。其设计方案符合循证医学原则^[8]。其实施过程简单,可操作性强,研究病例要求不多,其研究结果的证据等级高。

本文选择CKDⅢ期进行N-of-1研究,该病符合N-of-1的一些试验标准:①疾病进展缓慢;②中医辨证论治,个体化治疗方案突出;③患者能够长期坚持服药;④医患沟通融洽。以中国中医科学院老

专家治疗经验基础上形成的宝贵经验,按照N-of-1设计方案,评价中医药对单个个体患者的中医症状、肾功能状态等的影响,探索性研究N-of-1在中医药临床试验中的可行性,分析N-of-1在中医药临床研究的价值和作用。

本研究共包括3轮,采用计算机简单随机拟定随机化方案,3例患者中医症状积分在每轮治疗期与对照期,1例部分改善(可能与患者中医症状不明显有关),2例全部改善。3例患者每轮肾功能实验室指标治疗期与对照期相比有一定疗效,将3例患者的数据合并,经统计分析后,治疗前后有统计学差异。提示中医药对慢性肾脏病的症状和实验室指标均有一定疗效。本研究3例患者中医辨证论治的方案虽然都是以参芪地黄汤为主方,但症状不完全相同,中药加味不同,所以中医证候因人而异,所应用药物不同。这体现了中医辨证论治个体化这一本质特征。这种异质性难以用群体化的研究方法来进行临床试验,因考虑N-of-1本身病例数要求不多,应用于中医临床尚属于探索性,所以本研究选择病例数较少。在今后的研究中,可以扩大研究病例,以涵盖慢性肾脏病的各证型,使其研究结果更具说服力。

本研究初步显示N-of-1在中医临床研究中,能体现中医个体化的优势,该设计方案应用于中医药临床研究具有可行性。

参考文献

- [1]王海燕.肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:1815-1823.
- [2]刘宏伟.慢性肾衰中医辨证分型和疗效判定标准[J].中医药信息,1991,8(2):27-28.
- [3]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:163-164.
- [4]刘建平.单个病例随机对照试验的设计与应用[J].中国中西医结合杂志,2005,25(3):252-254.
- [5]Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions [J]. Diabetologia, 2008,51(6):921-925.
- [6]Kravitz RL, Duan N, White RH. N-of-1 trials of expensive biological therapies: a third way? [J]. Arch Intern Med, 2008,168(10):1030-1033.
- [7]李先涛,张伯礼.简单介绍一种个体化诊疗设计:N-of-1[J].天津中医药,2008,28(4):271-273.
- [8]于大君,翁维良,陆芳,等.单病例随机对照试验在中医临床研究中的应用[J].中医杂志,2011,52(14):1196-1198.

(收稿日期:2011-04-22;修回日期:2011-11-11)

[编辑:行之]