

• 方法学与临床评价 •

中药上市后证候临床再评价模式探索

何 伟¹ 谢雁鸣^{2*}

(1. 中国中医科学院博士后流动站,北京市东直门内南小街 16 号,100700;

2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所)

基金项目:中国博士后科学基金资助项目(20100470512)

* 通讯作者:zhinanb2010@yahoo.com.cn,(010)64014411 转 3302

[摘 要] 中药上市后证候临床再评价模式是需要慎重思考的顶层设计内容,应明确其分类、适用条件及优缺点等重点内容。证候临床再评价模式大致分为病证结合再评价模式、证候再评价模式及西医病症再评价模式,其中以病证结合再评价模式最为常用,后两者应用范围有限。在中药上市后证候临床再评价中,应根据再评价目的及设计方法等要求,选取适宜的证候临床再评价模式。

[关键词] 中药;上市后临床再评价;证候

Exploration on the Mode of Postmarketing Evaluation of Chinese Medicine on TCM Syndromes

HE Wei¹, XIE Yanming²

(1. Postdoctoral Research Station, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. Institute of Preclinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT The mode of postmarketing evaluation of Chinese medicine on TCM syndromes is the top design content which requires a careful thinking. In the design, the key contents should be confirmed on the classification, application conditions, and advantages and disadvantages of the mode. The mode of TCM syndromes evaluation include the disease-syndrome in combination re-evaluation mode, syndrome re-evaluation mode, and disease re-evaluation mode, of which, the first one is most commonly used, and the application of the other two is not common. In the postmarketing evaluation, the appropriate clinical re-evaluation mode of TCM syndromes should be selected on the basis of purpose and design method.

Keywords Chinese medicines; postmarketing evaluation of Chinese medicines; TCM syndromes

以病例入选及评价依据来划分,中药证候临床再评价模式大致可以分为 3 类,即病证结合再评价模式、证候再评价模式及西医病症再评价模式。其中,基于西医理化指标及中医证候的病证结合疗效评价方法得到中医药界的认可,而被广泛用于中药的基础及临床研究,但考虑中药组成、疗效的复杂性及病证结合模式的局限性,并不能简单以病证结合模式解决所有中药上市后再评价面临的问题。因此,需要具体分析中药上市后证候再评价模式的类型、适用条件、范围及优缺点,为证候临床再评价研究模式的选择提供理论及实践指导。

1 中药上市后证候临床再评价模式

以明确中药上市后治疗适应证候为目的的证候临床再评价,主要涉及病证结合再评价模式,在某些情况下也可采用证候再评价模式和西医病症再评价模式。

1.1 病证结合再评价模式

此模式首先界定一种或几种评价病种,并以相应的西医诊断标准及中医证候诊断标准来筛选目标人群,其疗效评价也包括西医病症和中医证候两方面,这种“先界定病种,再限定证候,病证并重”的评价模式是中药临床研究普遍采用的方法。

病证结合再评价模式的优势在于,由于考虑到病与证的互相依存关系,先依西医疾病诊断标准纳入,再限定具体中医证候,使得评价的对象和依据更为明确,一定程度上避免了单纯中医证候模式无确切实验室诊断依据的弊端,为探讨实验室指标与中医病因病机间的内在联系提供了客观依据。但病证结合模式也存在一些缺点,如单一的病证结合模式不能解决中药对不同疾病同一证候的疗效评价问题;还由于对治疗疾病的分期、分型等划分过细,往往造成“辨病为主,辨证为辅”的局面。

1.2 证候再评价模式

证候再评价模式是指单以中医证候诊断标准来筛选目标人群,观察中药干预前后患者中医证候及其症状群的改善情况。其优势在于符合中医药整体观念及辨证论治思维,但无法对临床疗效进行共识的评价。需要阐明的是,虽然本模式以证候诊断标准为主来纳入病例,但这不代表它会脱离疾病前提而独立存在,因为证候是对疾病某一阶段的病理概括,病与证密不可分。而所说的证候再评价模式实质上是在中医“病”下的“证候”评价,如金叶败毒颗粒治疗风温肺热病(热在肺卫证)的随机双盲临床试验^[1],即在“风温肺热病”前提下筛选“热在肺卫证”的目标人群,也可看出,这种中医病证下的证候再评价模式,需要待评价的证候基本可以反映疾病的主要病因病机特征。

下面以中成药六味地黄丸为例说明证候再评价模式的局限性。六味地黄丸出自宋代钱乙的《小儿药证直诀》,功能滋阴补肾,主治由肾阴亏虚引起的头晕耳鸣、腰膝酸软、遗精盗汗等症。由于该方配伍精当,对多种疾病表现为肾阴虚证者均有一定疗效,说明书中以证候为主要用药依据,而无具体治疗病种限定,导致临床用药范围过宽,用药不规范现象在所难免,为了明确治疗适应证范围,理应进行上市后证候临床再评价。由于六味地黄丸所治证候来源于古典医籍记载,而且,多种疾病发展到后期均可出现肾阴虚证表现,若每个病证均进行临床评价,恐难以全面展开。因此,六味地黄丸并不适宜于单纯证候再评价模式,而应以病证结合再评价模式,选取常见病、重大病、疑难病等表现为肾阴虚证,进行优先和重点评价。从上述可以看出,本研究模式不适宜于具有较多治疗病种的中药证候评价,应用范围有限。

1.3 西医病症再评价模式

此模式只依据西医疾病诊断标准纳入病例,并采用西医疗效判定标准来评价中药疗效。其优点是病例入选及评价依据科学性强,但缺点也显而易见,即未以证候为纳入及疗效评价依据,脱离中医药理论指导,缺少中医药特色,因此,在中药临床研究中并不提倡采用。但在某些特殊情况下的中药上市后证候临床再评价中也会应用,如血脂康胶囊上市后中医证候临床再评价,其目的是筛选血脂康上市后的治疗适应证。研究以西医血脂异常诊断标准纳入病例,而不对中医证候做具体限定,疗效评价亦以血脂水平改善为主要依据,但不同的是研究设计中结

合了血脂异常中医证候量表,涵盖了血脂异常临床常见证候的症状表现,由于未对症状条目进行轻重分级量化处理,因此,量表以证候诊断性为主,疗效评价性为辅,从疗效评价依据来看,本研究当属于西医病症再评价模式。

上述3种分类是以病例纳入及评价方法为依据,若从广义病与证的涵义来看,也可以将其他两种评价模式归为病证结合评价模式,如证候再评价模式是中医疾病诊断下的证候评价,也可称为病证结合评价模式;当用于证候再评价时,西医病症再评价模式往往结合了中医证候诊断量表,似乎也可以归为病证结合再评价模式。而如何对中药上市后证候临床再评价模式进行分类,并不是简单的命名问题,而是对探索适宜中药上市后证候临床再评价研究方法和体系的深入思考,值得进一步商榷。

2 中药上市后证候临床再评价展望

随着对中医证候实质研究的深入,“证候”研究范围、内容及方法日趋广泛,如证候的基础理论研究涉及证候的规范化、标准化研究、证候的定量诊断等;证候实验研究涉及证候与实验室指标相关性研究、证候与影像学相关性研究、证候动物模型建立方法等;证候的临床实践研究涉及疾病证候演变规律研究、疾病证候分类研究、疾病证候相关影响因素研究等。虽然证候在上述基础及临床研究领域引起广泛重视,但对于在我国医疗体系中起着重要作用的中药来说,存在新药申报阶段证候研究不规范或缺少证候研究,上市后也没有针对上市前证候研究缺陷进行再评价的情况,使得上市中药的疗效及安全性并未得到最大程度的发挥和保障。因此,进行上市后证候临床再评价显得必要而迫切,但考虑到证候临床再评价是涉及诸多证候研究领域的系统工程,需要将证候基础理论与药物流行病学、循证医学等现代临床研究方法相结合,是将其他证候研究成果综合应用于临床实践的转化过程,包括证候临床再评价试验方法选择、中医四诊信息量表研制、证候评价指标选取、证候的诊断、量化及疗效判定、证候要素提取及分析评价方法、证候名称规范化等研究内容,要深入开展中药上市后证候临床再评价,需要在方法学上进行不断的尝试和探索。随着国家对中药上市后临床再评价的日益重视,相关法规已陆续出台,中药生产企业、经营者、使用者、研究者对上市后临床再评价的认知程度不断提升,如通过

(下转第313页)

穴腰骶椎的改变与腰椎间盘突出症有一定相关性。

病症在耳廓上的表现,亦即腰椎间盘突出后,使机体产生神经冲动,由于神经元发生聚合反应,而且耳廓软骨和骨骼同源,故出现耳穴腰骶椎区域的结节状改变,和较为明显的压痛反应;与此同时,神经元的频繁放电使得血管收缩或舒张,色素沉着于局部,形成颜色差异和血管的变化。本研究通过数码相机采集局部皮肤颜色,可以避免接触式测色时可能带来的压迫皮肤变色等问题,也同时避免了在测定较大曲率部位的皮肤时,接触式色差仪会出现漏光的问题。另外数码相机可以收集到所有皮肤影像,记录所有皮肤的色彩特征。这一方便性不必受到测色仪器功能及探头大小的限制。利用数码相机采集的颜色,在采集、传递和处理过程中,都是可以进行量化,而这种量化的结果恰恰是可以为色彩分析打下基础。

脊柱出现病变主要反映在对耳轮^[4],且经观察颈椎病患者在耳穴颈椎区常出现结节增生^[5],而腰椎间盘突出症患者正是在对耳轮9区(腰骶椎),本研究中观察组对耳轮9区的色差值为 (90.06 ± 11.64) NBS,而对照组的色差值是 (33.67 ± 4.00) NBS,说明腰椎间盘突出症患者在腰骶椎区域确实发生颜色改变,而且从病史和肉眼分辨来看,新发以鲜红色为主,旧病以暗红色为主。

本研究通过色彩分析、视诊、触诊的方法,观察到耳廓腰骶椎区域特征变化与腰椎间盘突出症具有相关性,这也是耳穴特异性的反映。临床上掌握耳穴的特异性,既是耳针治疗中辨证取穴的依据,同时为研究耳穴辅助诊断提供临床依据。

耳廓望诊早在春秋时期就已有记载,至现代,包括耳廓望诊在内的望诊法却被现代医疗设备所逐步替代,还有因其学习的繁琐而被放弃。但是,通过耳廓望诊,不仅能辨明病变部位,而且能通过简单的耳廓望诊,通过中医整体观念,对可能发生疾病有先兆诊断的功能。正如本文所研究的腰椎间盘突出症一样,西医学可以通过CT、MRI等先进设备对其进行准确定位及诊断,但是除手术治疗外,缺乏其他治疗手段。中医学通过耳廓望诊,不仅能辅助诊断、无辐射无创伤,而且通过耳廓上相应反映点,成为针灸治疗的特定点,配合体针,能起到很好的治疗效果^[6]。

综上所述,本研究的数据进一步说明耳廓变化与病症的对应关系,为临床耳廓望诊提供依据,并为研究耳穴特异性及耳穴治疗机理提供基础。

参考文献

- [1]国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社,1994:214.
- [2]国家中医药管理局. 耳穴名称与定位[M]. 北京: 中国标准出版社,2008:6.
- [3]王金茂,冯京生,周作民等. 组织胚胎学[M]. 5版. 南京: 江苏科学技术出版社,2002:210.
- [4]孙国杰,盛灿若,严洁. 针灸学[M]. 上海: 上海科学技术出版社,1998:194.
- [5]张向丽,管耀辉,张录煊,等. 颈椎病的耳诊观察与研究[J]. 中医杂志,2007,48(9):837-838,842.
- [6]黄丽春. 耳穴诊断治疗学[M]. 北京: 科学技术文献出版社,1991:16.

(收稿日期:2011-06-16;修回日期:2011-09-06)

[编辑:崔京艳]

(上接第298页)

254位临床医师对中成药上市后再评价认知度问卷调查结果显示,上市后中成药再评价必要性已得到临床医师广泛认同(93.7%)^[2]。

3 结语

在进行证候再评价时选择何种模式是首先应该考虑的问题,无论是证候模式再评价还是病证结合模式再评价,都需要观察中药对目标人群中医证候的改善,其核心是证候疗效评价方法的选择。虽然病证结合评价模式涵盖了中医药的动物模型、临床试验等研究领域,但仍需辩证选择已有的证候再评价模式,并不断努力尝试建立更为适宜的证候临床再评价模式和体系,合理安排和处理再评价目的、病

种、指标等关键环节,使中药上市后临床再评价既能体现中医药特色,又有客观的循证医学证据可循,最终得到广泛的认同。

参考文献

- [1]毛兵,李廷谦,李明权,等. 金叶败毒颗粒治疗风温肺热病(热在肺卫证)的随机双盲临床试验[J]. 中国循证医学杂志,2003,3(2):115-120.
- [2]黎元元,谢雁鸣. 临床医师对中成药上市后再评价认知度的调查分析[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(8):911-913.

(收稿日期:2011-07-15;修回日期:2011-11-24)

[编辑:崔京艳]