

试论证候类中药新药临床试验四诊信息采集规范

申春悌¹ 张磊² 王忠³ 陈启光⁴ 陈炳为⁴
袁野¹ 钟远¹ 朱娟¹ 陈怡¹ 王永炎^{3*}

(1. 南京中医药大学附属常州中医院, 江苏省常州市和平北路 25 号, 213003; 2. 国家食品药品监督管理局药品审评中心; 3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所; 4. 东南大学公共卫生学院)

基金项目: 国家中医药管理局行业专项资助项目(201207009)

* 通讯作者: wangyongyan@sina.cn

[摘要] 就证候类中药新药临床试验四诊信息采集中可能出现的问题进行相关研究。提出证候类中药新药临床试验时, 首先应规范病例报告中四诊信息的名称和定义, 其次要规范四诊信息采集程序和方法。临床试验前, 须在对各中心研究者四诊信息采集规范化培训基础上, 进行各试验中心内研究者的一致性评估, 才能使证候类中药新药临床试验中疗效评价更加科学、客观。

[关键词] 证候; 中药新药; 诊断; 信息采集; 术语规范; 疗效评价

自 1998 年《药品临床试验质量管理办法》(GCP) 颁布后, 中药新药临床试验质量逐年提高, 中药新药临床研究取得了很大的成绩。但因受历史条件的限制, 病例报告中四诊信息的名称表述尚欠统一, 四诊信息采集方法亦欠规范, 这些问题都严重影响了中药新药各试验机构之间四诊信息采集的一致性、中药新药临床试验辨证的准确性及中药新药证候疗效评价的科学性。因此, 中医四诊信息临床采集的规范操作, 对证候类中药新药临床试验研究非常重要。

1 中药新药临床试验四诊信息采集的现状

目前中药新药临床试验的各研究单位的研究者仍然沿用中医学传统的望、闻、问、切四诊信息采集方法, 即依靠研究者的视觉、触觉、听觉、嗅觉等感觉器官收集临床病例资料。但因缺乏四诊信息采集规范, 导致临床信息采集不统一, 搜集的症状缺乏客观性。因此, 在填写新药临床试验病例报告表时, 不同的研究者对同一患者的四诊信息采集往往有较大差异^[1]。

1.1 四诊信息术语名称欠规范

中医四诊信息内容丰富, 但相当多的症状和体征内涵模糊, 表述不精确, 尤其是有些症状含义相同却表述各异^[2]。例如, 与纳呆含义相似的症状有纳差、胃纳减少、少食、食欲减退等; 与腰膝酸软含义相似的症状有腰酸肢软、腰酸膝软、腰腿酸软等; 与形寒肢冷含义相似的症状有身寒肢冷、形寒怕冷、肢体畏寒、形寒怕冷等。这种现象不利于证候类中药新

药辨证标准和疗效判定标准的确定。此外, 在《中药新药临床研究指导原则》中还有许多与某一个症状组合而形成的复合症状, 如与头痛组成的复合症状有头痛咳嗽、头痛咽干、头痛头晕、发热头痛等; 和眩晕相关的有头晕心烦、眩晕耳鸣、目赤眩晕、头晕胸闷等。这些复合症状在病例报告中不利于研究者对试验资料的收集, 并存在如何量化的问题。实际上, 这些问题往往源于四诊信息术语的不规范而严重影响研究者对信息的理解和把握, 导致病例报告中四诊信息采集时缺乏客观性。

1.2 信息采集表编制欠科学

编制病例报告表是为了保证参与试验的研究者根据试验方案的要求, 有效、完整地记录每个受试者的信息。在中药新药临床试验中, 病例报告表是临床资料的记录方式, 贯穿于临床试验始终, 其科学性关系到整个临床试验的成效; 病例报告表的观察指标应该简单明了, 意义明确。证候类新药的病例报告中临床四诊信息的采集部分, 是针对受试者真实的临床信息而设计的, 如何制定既符合中医四诊理论, 又能够按研究中药新药适应证候要求全面采集所需四诊信息, 是证候类中药新药临床试验病例报告表制定的关键内容之一; 如果研究者在设计病例报告表时, 缺乏科学性, 没有经过信度、效度的检测, 就会影响病例报告中四诊信息采集的客观性、可靠性^[3]。

1.3 信息采集操作过程欠统一

目前各临床试验单位的研究者根据病例报告表

的设计,通过望、闻、问、切收集受试对象的病例资料,结合受试者的主观感受,加之对受试者的主观判断,记录各类临床信息。不同的研究者虽然已经过统一培训,依据统一的病例报告表采集资料,但信息采集的结果却存在着不同程度的差异,这是因为缺乏统一、标准的四诊信息采集程序和方法,严重影响了四诊信息采集的客观性和可靠性。例如同样是问“腰膝酸软”,但因缺乏对“腰膝酸软”规范的定义表述和明确的程度划分及问诊方式、方法,造成不同患者不一样的回答。

2 规范四诊信息采集的策略

2.1 规范四诊信息的名称和定义

按照科技术语的命名要求和制定四诊信息命名原则,对证候类中药新药常用的四诊信息进行规范:①一个症状名称反映一种或一类临床现象所独有的属性,如疼痛中的头痛、胸痛,是指头部疼痛或胸部疼痛,部位十分清楚;②一个症状名称所反映的临床表现在临床上应单独出现,有其独立的含义;③症状名称应简洁明了,且能反映疾病内容;④由一个症状名词可派生出许多具有逻辑相关的症状名称,如头痛可派生出全头痛、偏头痛、前额痛等,据此修改和完善常用四诊信息的名称和含义,进一步规范以上内容^[4]。

2.2 规范四诊信息采集程序和方法

在四诊信息术语表述标准化的基础上,四诊信息采集的操作程序与方法就显得尤为重要。四诊信息采集的操作主要包括采集方法、采集顺序、注意事项3个方面。在参考当代对中医四诊最新认识的基础上,对长期实践中应用的四诊操作程序及方法进行归纳和整理,并根据时代的发展和科技的进步,结合最新的、成熟的研究成果进行修订、补充及完善。

我们在制定普适性四诊信息采集标准的同时,还要根据证候类中药新药研究的特点,制定和各脏腑系统证候相关的四诊信息采集操作方法。在四诊信息采集过程中,问诊所获取的信息最为丰富。据统计,在常见的症状和体征中,大约有70%以上的信息是通过问诊获得的^[5];而证候类中药新药临床问诊,是要通过了解“方证相应”的证候,即研究中药新药所对应的适应证,包含四诊信息的动态变化,测量信息与信息之间,信息与证候之间治疗前后的状态,因此,问诊是获得证候信息的最主要手段。在证候类中药新药临床试验研究中,如何根据患者的主诉和证候的特异性症状,有针对性地采集证候信息,

对于证候类新药研究非常重要。

2.3 规范病例报告表中四诊信息的制定

病例报告表填写的术语必须使用通用的标准医学学术语,同时不要联合用语,如“头晕或眩晕”,应该选其中的一个,如果确实两者都有则应分别填写^[6]。长期以来中药新药临床试验的病例报告表制作中的中医四诊信息内容是由主要研究单位根据相关要求撰写,并在临床试验方案讨论会上修改确定,该病例报告表的四诊信息未经直接参与临床试验所有研究者的充分讨论,导致其四诊信息不能全面反映所研究的证候。

作为证候类中药新药临床试验中所要采集主要研究指标的某个或某些四诊信息,在临床试验前应进行制定内容的效度检验,在确定各临床试验机构和直接参与临床试验研究者的基础上,对直接参与的研究者进行四诊信息的征询,内容包括:各四诊信息表述是否规范,是否能反映所研究证候,主症、次症是否明确,四诊信息的等级划分是否具有可操作性。通过征询进一步修改完善病例报告表的内容。

2.4 各临床试验中心研究者的一致性检验

如果直接参与临床试验的研究者对病例报告表中的四诊信息了解不充分,可能导致研究者对四诊信息的收集存在偏差。因此,临床试验前,有必要对各中心的研究者进行四诊信息采集规范化的培训,并利用修改完善后的病例报告表对中心内研究者进行一致性评估。在医学研究工作中常常会遇到某些指标的观察值是由医生主观判断的,这些指标的观察值是否具有可重复性是属于观察值的一致性问题^[7]。如不同的研究者对相同的对象测定症状的有或无时,能否得出相同或相近的值。对于观察值的一致性评价方法,首先可抽取各中心的3~5名直接参与临床试验研究者对收集四诊信息进行一致性考核。研究者应同时收集10~20名受试者的四诊信息。为避免研究者在收集资料时存在的沾染,在收集资料时应进行质控。质控应在第三方(监查员)监查下完成,每个研究者在收集信息的时间上不能重叠。根据指标的性质,分别采用相应的一致性检验方法,计算出一致性系数,一般而言,一致性系数应在0.50~0.85之间。如果一致性检验未达到要求,需对该中心的临床试验研究者继续培训,以提高测量者的一致性,从而减少四诊信息收集时的偏差,以提高证候类中药新药的研究质量。

中医神志病学学术体系与发展框架的构建

赵永厚 赵玉萍* 于明 林雪莲 包珊珊 白冰

黑龙江神志医院, 国家中医药管理局中医神志病学重点学科, 黑龙江省哈尔滨市香坊区横道街 153 号, 150036)

* 通讯作者: zhaoyh777@126.com, (0451)55635231

[摘要] 中医神志病学学科是与现代精神病学、心理学、心身医学的最新研究成果相比较而建立起来的, 发挥中医药防治优势与特色的, 兼顾基础理论与临床应用双重性质的学科。本文从学科整体建设与发展的高度, 系统阐释了学科的理论内涵, 全面论述了基于本学科性质与特点的发展框架, 阐明了其理论体系、中医诊察技术体系、治疗体系、预防体系及基础教育体系的构建要点, 以及学科、专科、重点研究室、传承工作室、学术团体的“多维度”学术基地体系的构建思路, 旨在为中医神志病学学科的建设与发展方向提供借鉴。

[关键词] 中医神志病学; 学术体系; 心理学; 神志疾病

随着时代与社会要素的发展变化, 医学模式已逐渐发生转变, 由视野局限的生物医学模式转为更加宽广的生物—心理—社会医学模式, 各类精神、心理、心身疾病的发病率不断增高。中医学所强调的天人合一、形神一元整体观念, 重视情志致病因素以及疾病转化过程中的心理、社会因素影响, 正是体现了生物—心理—社会—环境医学模式的基本思想, 其诊疗优势日益突出, 在精神卫生工作中的作用愈加重要, 中医神志病学正是适应时代要求而产生的一门重要的兼顾基础理论与临床应用的学科。近 20 年以来, 神志病证已逐渐从临床各科中分化出来, 自身独特的理论体系逐渐完善, 相关治疗原则及方法逐渐成熟, 形成了“理论—临床—实验”三位一体的现代学科发展模式。

1 中医神志病学的理论内涵

中医神志病学是运用中医理论研究神、志本质及神志异常疾病, 探寻其生理、病理机制及其预防和

治疗的一门学科, 是在深入挖掘传统“五神、五志”理论的基础上, 与现代精神病学、心理学、心身医学的最新研究成果相比较而建立起来的理论与临床实践相结合的学科。

1.1 “神志”的中医学内涵

神的活动在《黄帝内经》中以“五神”和“五志”来表述, 而“五神”和“五志”分属于五脏, 故《素问·宣明五气篇》有“五藏所藏, 心藏神, 肺藏魄, 肝藏魂, 脾藏意, 肾藏志”之“五脏神”理论的记载, 并将魂、神、意、魄、志统称为五神。《素问·阴阳应象大论》载有“人有五脏化五气, 以生喜怒悲忧恐”, 是把“七情”按照五行学说与五脏相配属的五种情志, 即心在志为喜, 肝在志为怒, 肺在志为忧, 脾在志为思, 肾在志为恐之“五脏志”理论。“神志”是中医神志病学理论体系中的核心概念, 其建立在五行学说基础之上, 从而使得脑神与五神、五志、脏腑、形窍等构成了生理、病理相互影响的网络系统。

3 小结

在证候类中药新药的临床试验中, 四诊信息采集操作的规范非常重要, 因而规范中医四诊信息名称和操作流程, 让各临床试验单位研究者掌握统一的中医临床四诊信息采集操作标准, 加强不同试验单位和不同研究者对四诊信息采集的一致性, 才能提高中医临床辨证的精确性和可重复性, 使中药新药临床试验中疗效评价更加科学、客观。

参考文献

- [1] 王天芳, 王庆国, 薛小琳, 等. 中医症状规范化研究的现状与思路[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3): 19-21.
- [2] 赵燕, 王天芳, 于春光, 等. 关于中医临床研究中症状信息

采集的思考[J]. 中医杂志, 2005, 16(12): 883-884.

- [3] 闫丽芳. 试论中医症状的规范[J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(8): 427-428.
- [4] 张启明, 张振中, 李檬. 作为科技术语的中医症状的命名[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(12): 797-799.
- [5] 张天奉. 问诊采集证候信息的基本方法[J]. 中医药信息, 2009, 26(1): 4-6.
- [6] 向楠, 邓阿黎, 丁晓娟. 中药新药临床试验病例报告表的标准化及电子化研究讨论[J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(4): 297-299.
- [7] 华琳, 阎岩, 张建. 关于对诊断一致性 Kappa 系统的探讨[J]. 数理医药学杂志, 2006, 19(5): 518-520.

(收稿日期: 2012-11-02; 修回日期: 2013-05-06)

[编辑: 崔京艳]