

痰瘀同治法治疗顽固性高血压真实世界疗效评价的思路与方法

宇文亚¹ 韩学杰^{1*} 谢雁鸣¹ 刘玉祁¹ 沈绍功¹ 吕爱平^{1,2*}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京市东城区东直门内南小街 16 号,100700;

2. 香港浸会大学中医药学院)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81202846);中国中医科学院自主选题(Z0221)

* 通讯作者: xuejiehan@126.com; lap64067611@126.com

[摘要] 临床疗效评价实际上是干预措施与临床结局间因果关系的判断。痰瘀同治法治疗顽固性高血压在临床真实环境下的疗效优势是客观存在的事实,但由于缺乏科学的疗效评价方法,使其疗效很难得到行业认可。据此我们在明确痰瘀同治法治疗顽固性高血压有效性的基础上,开展真实世界研究中因果推断的方法研究,以期为该治法的疗效证据奠定方法学基础。

[关键词] 痰瘀同治;顽固性高血压;真实世界研究;疗效评价

顽固性高血压(resistant hypertension)是指高血压患者在接受了至少 3 种降压药物后,血压仍高于目标值或者需要至少 4 种药物才可以控制其血压者。2008 年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)首次公布的顽固性高血压诊疗建议中显示,高血压患者中有 20%~30% 为顽固性高血压^[1]。

研究显示,患者血压水平从 110/75 mmHg 开始,随着血压水平的升高心血管病发病危险持续增加^[2]。由于顽固性高血压与糖尿病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征及慢性肾炎有关,所以相对于高血压病,顽固性高血压更具有高心血管病发病风险。因此,有效治疗顽固性高血压、降低心血管病发生的风险是医学界关注的热点。

目前西医无标准的顽固性高血压治疗方法,虽然痰瘀同治在临床实际中治疗顽固性高血压有效,但缺乏国际医学界认可的辨证论治疗效评价方法^[3],缺乏充分的临床证据。因此,很难科学、客观地回答“痰瘀同治法治疗顽固性高血压有效性的问题”。据此,本文探索在真实世界中痰瘀同治顽固性高血压的疗效评价方法。

1 痰瘀同治法治疗顽固性高血压能体现中医辨证论治的疗效优势

中医认为,高血压是在人至中老年后脏腑渐损,阴阳气血失调的基础上化生风、火、痰、瘀而发病;治疗应从标本辨治,认为“以肝肾阴虚,气血不足为本,风火痰瘀为标”^[4]。有学者从高血压病的分级上探讨病机特征,认为 I 级高血压多见于高血压的始发态,多因劳烦过度、忧思恼怒而引发肝阳变动,动则

为风,风阳上旋,或脏腑气机失调,风阳卷痰上扰而致血压升高,清化风火,平肝潜阳可见效;但 II、III 级高血压多发生在肝肾阴虚、气血内亏的基础上,风阳夹痰带瘀凝滞络脉,临床中不少患者并发高脂血症、动脉硬化,血压值居高难降,故而顽固性高血压多发生在高血压病 II、III 级^[5]。如沈绍功教授认为,风痰滞津凝血,从而形成痰与瘀交结,这是顽固性高血压的主要病机特征;而痰湿阻滞、痰瘀交结、瘀血阻络是主要的证候类型^[6]。研究显示,化瘀通络治疗顽固性高血压不仅能扩张血管、减少外周阻力而使血压下降,还能改善微循环障碍及血液浓黏凝聚状态,甚至可逆转高血压左室肥厚,重塑因平滑肌细胞增殖导致的血管损伤,减少高血压对终端器官的损害^[7]。

综上所述,风阳化生痰瘀是顽固性高血压的病机特点,也是引发心血管疾病的病理因素,从痰瘀同治顽固性高血压的有效性不断在临床中得到证实。故而开展临床真实环境下,痰瘀同治法治疗顽固性高血压疗效评价方法的研究具有重要临床意义。

2 真实世界研究能反映在临床真实环境下痰瘀同治法对患者疗效的受益程度

真实世界研究(real-world study, RWS)是临床研究中的新理念,虽然随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)被认为是临床评价的“金标准”,但是作为中医诊疗技术的辨证论治,其所反映的多态性数据特征往往难以通过 RCT 来评价,所以越来越多的研究者开始探讨 RWS 在中医临床中

的应用^[8-10]。RWS 的最大优势在于它可以为日常临床环境下治疗措施的有效性和安全性提供证据。在过去 50 年里,医学研究者非常重视 RCT,特别是解释性随机对照试验(explanatory randomized controlled trial, ERCT)。但高级别的临床证据,特别是来自 RCT 的证据,其在社区和“真实世界”医疗实践中的推广性常常受到质疑^[11]。严格实施的 RCT 的价值无可争议,但关键的问题是这些试验的结果是否与日常医疗决策的制定相关^[12]。必须承认,一些 RCT 得出的结论缺乏实际应用机制。所以临床医生和研究者往往更关注药物或干预措施在真实临床环境下带给患者的受益程度,而非药物或干预措施在理想临床环境下带给患者的受益程度。

RWS 在研究人群的选择、样本量的大小、随机和对照的应用、评价的时间点和指标的确定、数据收集和统计分析等方面具有自身的特点。在研究对象上,RWS 旨在通过使用宽泛的纳入标准和较少的排除标准,获得一组无选择偏倚或较少选择偏倚的受试者。RWS 所需的样本量大小,主要根据研究的目的和试验条件的不同而不同。在随机和对照上,在 RWS 中研究人员通常是根据患者的实际病情和意愿选择药物或干预措施,而非随机分组的方法。在评价的时间点和指标上,RWS 的结局测量主要针对有广泛临床意义的指标,而不是以一个特定症状或特征为评价目标^[13]。在数据采集和统计分析上,RWS 需根据数据的类型灵活选用统计方法。质量控制是 RWS 研究中非常值得关注的问题,通过临床医生和受试者的培训,在数据采集、管理和分析上采取严格的控制措施,研究者希望通过 RWS 得到“真实”的结论。故此我们认为,RWS 可以解决痰瘀同治法治疗顽固性高血压在日常临床环境下所体现中医疗效的真实性问题。

3 因果推断可精确定义真实世界中中医干预措施与临床结局间因果效应

评价临床疗效,必须依据临床事实进行合乎逻辑的推理和判断。探讨事物之间的因果关系是医学研究的最终目的,故因果模型作为因果推断的一种非常重要的工具,已逐渐成为流行病学和医学研究中进行因果推断的标准。因果推断是运用一定的法则对事物之间是否具有因果关系的推理和判断过程,它不仅给出关于因果作用的最精确的定义和描述,同时给混杂予以完整的形式化定义^[14-16]。

从因果推断这一层面看,中医药临床疗效评价

实际上是中医药干预措施与临床结局之间是否具有因果关系的研究^[17]。因果模型既可以用于 RCT 的疗效评价也可以用于观察性试验的疗效评价。我们前期研究发现,虚拟事实因果模型可以客观评价中医药实用性 RCT 的疗效^[18-19]。传统的统计方法如 t 检验、卡方检验往往得到的是相关关系,但是相关关系不等同因果关系。因为随机化使得暴露因素和非暴露因素具有可替代性,所以只有在经典的 ERCT 中,相关关系可以等同于因果关系,相关的干预措施可以被解释为产生结果的干预措施。但是在真实世界中,由于暴露因素和非暴露因素一般是不能相互替代的,因而相关关系不能解释为因果关系^[20]。据此,在真实世界中进行痰瘀同治法治疗顽固性高血压的疗效评价思路与方法如下。

3.1 精确定义痰瘀同治与顽固性高血压临床结局间因果关系的科学内涵

痰瘀同治法治疗顽固性高血压的临床疗效评价,就是痰瘀同治与顽固性高血压临床结局间是否具有因果关系的判定。根据虚拟事实因果模型的原理,引入潜在的虚拟结果,若同一个顽固性高血压患者接受痰瘀同治和未接受痰瘀同治的两个相应结果都能观测到,这两个相应结果的差可以用来评价痰瘀同治对这个患者的因果作用。在临床实际中,在同一个时间点,每一个顽固性高血压患者或者接受痰瘀同治,或者不接受痰瘀同治,仅处在一个处理状态下,其观测不到的结果是虚拟结果。但是临床实际中人们往往更关注痰瘀同治对一个顽固性高血压群体的疗效,而不是对某一个患者的疗效。如果能找到试验组和对照组两组同质的顽固性高血压患者,则未接受痰瘀同治患者的观测值就是对照组的观测值。因此,如何找到两组同质的患者是评价痰瘀同治法治疗顽固性高血压临床疗效的关键。

3.2 识别和处理真实世界中的混杂因素,建立两个同质顽固性高血压群体

RWS 中根据顽固性高血压患者的意愿和病情分组,造成两组间在合并疾病、病程、年龄、生活方式等方面可能存在差异,这种差异的因素为混杂。混杂因素的识别和处理是正确进行因果推断的关键。采用虚拟事实因果模型的可比较性准则进行混杂因素的识别,若存在混杂因素,则采用倾向性评分法进行混杂因素的处理。通过识别和处理真实世界中痰瘀同治法治疗顽固性高血压的混杂因素,使得试验组和对照组成为两个同质的顽固性高血压群体。

3.3 构建虚拟事实因果模型, 计算总体平均因果作用值(ACE)

明确设置自变量和因变量, 构建虚拟事实因果模型。在混杂因素识别和处理的基础上, 筛选出两组同质人群, 利用同质人群估算潜在的虚拟结果值, 计算出顽固性高血压痰瘀同治的总体 ACE。

设置痰瘀同治为自变量, 血压、心电图、血脂、心血管事件发生率等顽固性高血压的临床结果指标为因变量, 自变量与因变量的关系为一因多果的关系。在混杂因素识别和处理的基础上, 使得混杂因素在试验组和对照组间达到平衡, 两组顽固性高血压人群达到同质, 因果关系判断的假设成立, 建立虚拟事实因果模型, 根据对照组的数据估算虚拟量, 计算出 ACE。即通过试验组的平均效应值减去对照组的平均效应值, 分别评价出痰瘀同治对顽固性高血压患者血压、心电图、血脂、心血管事件的 ACE。

4 结论

总之, 正确评价中医临床疗效的两个关键环节是建立中医干预措施有效性科学假说和利用科学方法检验假说^[21]。科学的本质是可靠的方法学。在我们此前开展的顽固性高血压研究中, 以痰瘀同治法治疗顽固性高血压的临床疗效业已得到证实, 那么, 假说 RWS 中的观察设计能为痰瘀同治在临床真实环境下的有效性、安全性提供证据, 而虚拟事实因果模型又能精确定义和描述干预措施的因果效应和混杂因素, 我们就有必要开展痰瘀同治法治疗顽固性高血压在真实环境下的因果关系评价方法研究。

参考文献

- [1] Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American heart association professional education committee of the council for high blood hypertension research[J]. Circulation, 2008, 117(25): e510-e526.
- [2] 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35~64 岁人群血压水平与 10 年心血管病危险的前瞻性研究[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(10): 730-734.
- [3] Levin JS, Class TA, Kushi LH, et al. Quantitative methods in research on complementary and alternative medicine. A methodological manifesto[J]. Med Care, 1997, 35(1): 1079-1094.
- [4] 王永炎, 鲁兆麟. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999, 285-286.
- [5] 刘力, 沈舒文. 顽固性高血压的中医分型治疗[J]. 陕西中医, 2002, 23(8): 754-755.
- [6] 韩学杰, 朱妍, 李成卫, 等. 痰瘀互结、毒损心络导致高血

压病的理论探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(3): 201-204.

- [7] 韩学杰, 王丽颖, 李娜, 等. 痰瘀同治、解毒通络法治疗高血压病的动态临床研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(3): 377-379.
- [8] Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, et al. Asthma control in Europe: a real world evaluation based on an international population-based study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2007, 120(6): 1360-1367.
- [9] Gale CP, Manda SOM, Batin PD, et al. Predictors of in-hospital mortality for patients admitted with ST-elevation myocardial infarction: a real-world study using the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database[J]. Heart, 2008, 94(11): 1407-1412.
- [10] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [11] Sharpe N. Clinical trials and the real world: selection bias and generalisability of trial results[J]. Cardiovasc Drug Ther, 2002, 16(1): 75-77.
- [12] Grapow MT, Von Wattenwyl R, Guller U, et al. Randomized controlled trials do not reflect reality: real-world analysis are critical for treatment guidelines[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132(1): 5-7.
- [13] Kraemer HC. "Rules" of evidence in assessing the efficacy and effectiveness of treatment[J]. Dev Neuropsychol, 2003, 24(2-3): 705-718.
- [14] Wichramaratne PJ, Holford TR. Confounding in epidemiologic studies the adequacy of the control groups as a measure of confounding[J]. Biometrics, 1987, 43(4): 751-765.
- [15] Geng Z. Collapsibility of relative risks in contingency tables with a response variable[J]. J R Statist Soc B, 1992, 54(2): 585-593.
- [16] Greenland S, Robins JM. Identifiability exchangeability and epidemiologic confounding [J]. Int J Epidemiol, 1986, 15(3): 413-419.
- [17] 赖世隆. 中医药临床疗效评价因果关联推断的探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(4): 293-296.
- [18] 宇文亚, 谢雁鸣, 赵性泉, 等. 中医综合康复方案对缺血性中风患者早期康复的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(4): 526-530.
- [19] 谢雁鸣, 宇文亚, 耿直, 等. 基于因果模型的中医临床疗效评价方法探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(10): 777-779.
- [20] Hernan MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data[J]. J Epidemiol Community Health, 2006, 60(7): 578-586.
- [21] 魏华凤, 郑培水, 季光. 中医疗效评价的思路与方法[J]. 中西医结合学报, 2005, 3(3): 185-186.

(收稿日期: 2013-07-22; 修回日期: 2013-09-10)

[编辑: 崔京艳]