

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.18.009

方法学与临床评价

症状指标在藏医疗效评价中的应用

——基于国内藏医随机对照试验的现状分析

罗辉, 王茜, 仲格嘉*

(中国藏学研究中心藏医药研究所, 北京市朝阳区北四环东路 131 号, 100101)

摘要 目的 分析藏医临床研究中采用症状作为疗效评价结局指标的现状, 为改进藏医症状疗效评价方法提供依据。方法 在中国知网和万方数据库中进行文献检索, 文献检索时间为各数据库建库至 2015 年 6 月。纳入采用症状作为疗效评价结局指标的藏医随机对照试验文献, 提取各文献中报告的症状评价相关信息, 采用描述性统计方法, 分析藏医症状疗效评价的应用特征。结果 共纳入 22 篇随机对照试验文献, 均未对症状在结局中的重要程度作出定义。15 篇文献报告了症状评价所依据的标准, 其中《中药新药临床研究指导原则(试行)》是最常用的依据。对于症状的评价, 7 篇文献采用评分制的方法进行直接评价, 11 篇文献采用根据症状评分计算的有效率进行评价。4 篇文献未报告具体的评分规则。各研究具体的评价方法、规则均不一致。结论 藏医临床研究在结局指标中对症状的单独评价应用较少, 且缺乏统一、通用的评价标准应遵循藏医理论特色, 开发符合藏医自身特点且具有普适性的测量工具。

关键词 藏医; 症状指标; 随机对照试验; 疗效评价

藏医药是中华民族传统医药的重要组成部分, 至今仍在我国医疗卫生事业中发挥重要作用。疗效是藏医生存和发展的关键, 应用循证医学方法开展藏医临床研究, 评价藏医的临床疗效, 有助于藏医在国内外的传播和应用。研究表明, 藏医对许多疾病在改善症状和生存质量等方面具有良好的疗效优势^[1-3]。然而, 目前藏医临床研究多依赖现代医学的疗效评价标准, 主要采用生化指标、病理指标、影像学检查指标等替代指标作为疗效评价的结局指标, 导致其真实疗效难以得到全面客观的呈现, 限制了藏医在国内外的推广应用。因此, 在构建符合藏医自身特色的疗效评价体系中, 症状应是不可或缺的重要结局指标之一。为了解症状指标在藏医临床疗效评价中的应用现状, 为改进藏医症状疗效评价方法提供依据, 本研究对国内发表的藏医随机对照试验(RCT)进行检索和分析。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索 CNKI 和万方数据中与本研究相关的 RCT

文献, 检索策略(“藏医”或“藏药”) and “随机” and (“症状”或“证候”)。在标题或主题词中检索“藏医”或“藏药”, 在全文中检索“随机”“症状”或“证候”。检索年限均为各数据库建库至 2015 年 6 月。

1.2 纳入标准

1) 研究类型: RCT 文献。2) 治疗组干预措施: 藏医类干预措施, 包括藏药、藏医非药物疗法及藏医与其他医学干预措施的联合应用。3) 结局指标: 疗效评价中包括对治疗前后症状变化的定量评价, 有明确的评价标准。

1.3 排除标准

1) 重复发表的文献; 2) 以摘要形式发表, 无法获得研究细节的文献; 3) 疗效评价采用症状与体征、影像学、实验室检查等综合形成的复合结局指标, 无针对症状评价具体标准的文献。

1.4 资料提取与分析

全体作者通过讨论共同制定资料提取表格, 提取项目包括: 研究病种、治疗措施、是否藏医辨证、所用症状指标的依据、症状改善的评价规则、是否为主要结局指标、研究实施地等内容。

基金项目: 国家重大科技专项(2014ZX09301308-003)

* 通讯作者: zhonggejia@sina.com, (010) 64972892

采用 Excel 2010 软件进行数据资料的提取和分析。应用描述性统计方法,分析纳入文献应用症状指标评价疗效的相关基本特征、藏医症状指标的应用特征和规律。

2 结果

2.1 纳入研究的一般特征

通过检索和逐篇阅读全文,纳入符合条件的 RCT 文献共 22 篇^[4-25],其中 1 篇为学位论文^[5],1 篇为会议论文^[22],其余均为期刊论文。各研究涉及的病种覆盖消化、呼吸、循环、内分泌、感染、免疫等系统的疾病。样本量为 60~496 例,平均样本量为 177 例。8 项研究^[4,7,8,11,13,16,21-22]在纳入研究对象时采用了藏医辨证。治疗组的藏医干预措施,4 项研究^[5,10,12,14]采用藏药制剂外用疗法,1 项研究^[8]采用藏药内服和外用相结合的疗法,其余均为藏成药内服治疗。对照组的治疗措施可分为西药、中药或者另一藏医疗法。各研究报告的结局指标除症状外,还包括复合结局指标、生化指标、影像学检查、不良反应等。在中医医院、西医医院开展的研究以及多中心研究,其目的均是评价单味藏成药的临床疗效;在藏医医院,还有 5 篇^[4,8,11,13,22]属于评价藏医辨证论治疗效的研究。具体的研究特征见表 1。

2.2 纳入研究对症状指标的应用特征

2.2.1 症状指标在结局评价中的重要程度 根据 RCT 的国际报告规范 CONSORT 声明^[24],研究者应在方法部分明确定义主要和次要结局指标。本研究中,4 篇文献采用的结局指标除不良反应外,仅报告了治疗前后的症状改善情况,可视为这 4 项研究将症状作为疗效评价的主要结局指标,分别用于评价藏医疗法治疗皮肤瘙痒^[8]、痛风^[14]、慢性盆腔炎^[12]、神经衰弱^[23]的疗效。其他研究均未定义主要和次要结局指标,即研究者未说明症状指标在其疗效评价诸指标中的重要程度。

2.2.2 症状评价所依据的标准 各研究采用的症状评价标准,15 篇报告了具体的依据,其中有 11 篇^[6,10-12,15,17-19,23-25]是根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[27]制定的针对所研究疾病的症状疗效评价标准,1 篇采用了《中国民族医药学会藏医药分会胃脘痛诊断、疗效指定标准》^[22]的症状评价标准,1 篇采用现代医学公认的症状评价指标,即评价治疗湿疹疗效的湿疹面积及严重度指数(EASI)^[9],2 篇^[7,14]采用其他文献的标准。另有 7

表 1 22 篇藏医随机对照试验文献基本特征

纳入研究	研究机构类型	疾病	结局指标
索朗扎西 2014 ^[4] 郑晨 2014 ^[5]	藏医院 中医院	消化性溃疡 婴儿湿疹	症状疗效、胃镜、不良反应 有效率、症状积分、不良反应
杜连平 2013 ^[6] 王智森 2013 ^[7] 杨本扎西 2013 ^[8]	藏医院 不明确 藏医院	冠心病 癫痫 类风湿关节炎	症状、心电图、不良反应 有效率、症状积分、脑电图 有效率、症状、类风湿因子
张建平 2013 ^[9]	西医院	冬季瘙痒症	症状改善(有效率)、不良反应
张磊 2013 ^[10] 斗周才让 2012 ^[11]	中医院 藏医院	痛风 萎缩性胃炎	症状疗效、不良反应 有效率、症状、胃镜检查 结果、生化指标、心电图、呼气试验
张世兰 2012 ^[12] 德吉白玛 2011 ^[13]	藏医院 藏医院	慢性盆腔炎 黄疸性肝炎	症状评分、不良反应 有效率、症状、生化指标、不良事件
彭光辉 2011 ^[14]	西医院	掌跖角化性 湿疹	症状积分、有效率、不良反应
赵学萍 2011 ^[15] 马永祥 2010 ^[16]	藏医院 不明确	高血压病 病毒性肝炎	血压、症状 有效率、生化指标、症状、不良反应
王辉 2010 ^[17] 多杰 2009 ^[18]	西医院 藏医院	消化性溃疡 中风后遗症	胃镜疗效、证候疗效 有效率、症状改善、生化指标
陈玉平 2008 ^[19]	西医院	消化性溃疡	胃镜疗效、证候疗效、不良反应
郭向飞 2008 ^[20]	多中心	类风湿关节炎	有效率、症状、体征、生化检查、不良反应
黄卫平 2005 ^[21]	多中心	类风湿关节炎	有效率、症状、体征、生化检查、不良反应
次仁巴珠 2001 ^[22]	藏医院	功能性消化不良	症状、B 超胃排空试验、不良反应
任世存 2001 ^[23]	西医院	肿瘤化疗白细胞减少	白细胞值、生存质量、免疫功能、症状积分
蒲丹 1998 ^[24]	多中心	慢性支气管炎	有效率、症状、体征、白细胞复常率
宋晓鸿 1998 ^[25]	西医院	神经衰弱	有效率、症状

篇^[4,8-9,13,16,20-21]采用自拟的症状疗效评价标准,未说明其标准的制定依据。

2.2.3 症状疗效评价的具体规则 7 项研究采用评分制的方法,以症状评分的数值大小直接评价疗效,其中 3 篇^[4,14,23]按照症状的无、轻、中、重,分别计为 0、1、2、3 分;3 篇^[5,10,13]主症计为 0、2、4、6 分,次症计为 0、1、2、3 分;1 篇^[12]将症状评分 5~9 分、10~15 分、>15 分评价为轻、中、重。11 项研究以症状评分为基础,计算出症状积分减少率或疗效分数 $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%]$ 进行间接评价。2 篇按照疗效分数将疗效分为“痊愈、有效、无效”

3 级, 其中 1 篇^[6]以症状积分为 0、积分减少 1/3 以上、积分减少 1/3 以下判断疗效, 1 篇^[3]以疗效分数 > 70%、30% ~ 70%、< 30% 判断疗效; 9 篇^[6-9, 11, 17-19, 21]疗效分为“痊愈、显效、有效、无效”4 级, 以症状积分减少或疗效分数的百分比划分疗效等级。另有 4 项研究未报告具体的评分规则^[20, 22, 24-25]。

3 讨论

本研究分析了国内藏医药 RCT 疗效评价中症状指标的应用情况, 结果显示, 无论是藏医医师评价藏医辨证论治疗效, 还是藏、中、西医研究者评价单味藏成药疗效, 在选择结局指标时对症状均有采用, 显示藏医药领域临床研究对于症状已有一定程度的重视和应用。将症状纳入藏医疗效评价的综合体系, 改变既往在生物医学模式下主要依赖生化、病理、影像等替代指标评价疗效的做法, 既是重视患者主观感受和生存质量的需要, 也有助于获得相对全面和客观的有关藏医临床疗效的证据, 对于研究藏医疗效的定位、发掘藏医优势病种、促进藏医的临床应用具有重要意义。

症状指标在藏医疗效评价中的应用, 目前主要存在以下两个方面的问题: 1) 从总体上看, 这一指标在藏医疗效评价研究中的应用尚属少见。前期对国内藏医类 RCT 的系统综述结果显示, 截至 2014 年 7 月, 共检索得到 227 篇 RCT 文献, 研究的病种广泛分布于临床各科常见、多发疾病^[9]。进一步检索在疗效评价的结局指标中包括症状的 RCT, 得到 22 篇文献。说明将症状作为一项独立的指标纳入到疗效评价的 RCT 仅占全部藏医类 RCT 的 1/10 左右。大多数 RCT 的疗效评价指标中未纳入症状, 或者虽然纳入了症状, 但将其作为复合结局指标 (如“有效率”“愈显率”) 中的一个因子, 未能单列其具体信息。2) 藏医临床研究中对症状指标的评价本身缺乏比较公认和通用的标准, 尤其是符合藏医特色的症状评价方法尚未建立。从本研究纳入的 22 篇 RCT 文献对症状指标的应用情况看, 没有研究对症状在结局中的重要程度作出定义; 在报告了症状评价依据标准的 15 篇 RCT 文献中, 绝大多数 (11 篇) 是根据《中药新药临床研究指导原则 (试行)》而制定的症状疗效评价标准, 采用藏医行业标准或现代医学症状评价标准各 1 篇, 采用其他文献标准 2 篇, 其余均为自拟的评价方法, 且缺乏对其方法的严格评价。即使

是应用最多的《中药新药临床研究指导原则 (试行)》标准, 其评分方法也有评分制和间接评价两种, 具体的量化计分方法差异更大。因此, 藏医现采用的症状评价方法分类众多, 各标准不一致, 这种情况不便于同类藏医药 RCT 研究之间的比较, 也不利于藏医与其他医学 (现代医学或中医学) 在治疗疾病疗效方面的交流与比较。

综上, 根据本研究的发现, 提出改进藏医症状疗效评价方法的思路和建议。

一是在计划实施临床研究之前, 应根据具体的病种, 综合考虑文献、专家经验、临床实践等因素, 对藏医治疗该疾病的疗效定位有充分的认识, 如果研究者预期藏医区别于现代医学的疗效优势是改善症状, 则可以考虑在疗效评价结局指标中纳入对症状的评价, 且将症状作为主要结局指标予以重点观察。

二是采用症状评价疗效时, 如行业内存在公认和通用的评价标准, 藏医在疗效评价时可直接采用。例如对于睡眠障碍患者的睡眠质量评价, 美国匹兹堡大学 Buysse 博士等人于 1989 年研制的匹兹堡睡眠指数 (PSQI)^[26], 其调查的内容包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物用量、日间功能 7 个维度, 国内外研究均证实该量表具有良好的信度和效度, 可用于对失眠患者睡眠质量的综合评价^[28-29]。又如针对疼痛症状的视觉模拟评分法 (VAS)^[30], 简单易行, 国内外应用广泛。此类量表应用于藏医领域, 同样可以客观地评价藏医的疗效, 且有助于藏医和其他医学体系的交流和比较。

三是当藏医对某一疾病 (或者藏医特有的病种, 如“培根木布病”“白脉病”) 具有改善症状或提高生存质量的效果, 且目前对于该疾病的症状评价缺乏公认、通用的测量工具时, 可以采用医学界通行的量表研制方法开发针对症状疗效的评价工具。可在藏医理论的指导下, 筛选出与疾病结局具有较大相关性的症状、证候指标, 或者根据患者报告的结局确定该疾病的主要症状, 构建针对该疾病的藏医症状疗效评价量表, 通过德尔菲法、临床预调查等方法评价其信度和效度, 加以完善, 从而形成既体现藏医特色、又具有普适性的症状疗效评价标准^[31-32]。目前, 藏医界在诊断学领域已有这方面的尝试, 例如青海大学仁青东主教授开展的藏医热病证候诊断量表研究^[33]。

四是在应用症状分数评价症状疗效时, 应避免

采用以症状积分减少的百分比或者疗效分数,将疗效结果划分为“痊愈、有效、无效”之类的等级资料,以有效率作为结局指标的做法。这种做法降低了临床研究数据的精确度,应直接比较治疗前后组内和(或)组间的积分数值大小,并提供效应值、95%可信区间和 P 值,以获得藏医症状疗效的确切数据。

本研究的资料来源限定纳入的原始文献类型为 RCT,未纳入和分析其他类型的评价藏医临床疗效的临床研究文献,例如个案报告、病例系列研究、非随机的对照试验等,故研究的结果及对结果的解释与推断可能会有一定的偏倚。

症状在藏医临床疗效评价中的应用目前尚较为少见,且缺乏统一、通用的评价标准,符合藏医特色的症状评价方法亟待建立。遵循藏医理论特色,并借鉴现代医学、中医学的疗效评价研究方法,开发科学、规范的藏医症状评价量表,使之成为符合藏医自身特色、并具有普适性的测量工具,从而促进藏医临床研究的客观化、标准化和规范化,推动藏医药的现代化和国际化。

参考文献

- [1] 白秀英. 藏医诊疗培根本布(消化性溃疡)方案探讨[J]. 中国民族民间医药杂志, 2012, 21(6): 2-5.
- [2] 措吉. 藏医治疗更年期综合征疗效观察[J]. 中国民族医药杂志, 2013, 19(7): 5-6.
- [3] LUO H, ZHONG G, YUE L, et al. Traditional Tibetan medicine in China: A systematic overview of randomized clinical trials[J]. Eur J Integr Med, 2015, 7(5): 450-459.
- [4] 索朗扎西, 杨林, 王均一, 等. 藏医药治疗木布病(消化性溃疡)的临床疗效研究[J]. 中国民族医药杂志, 2014, 20(10): 17-19.
- [5] 郑晨. 荆三黄洗剂联合青鹏软膏治疗婴儿湿疹临床疗效观察[J]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [6] 杜连平, 陈海莲, 先巴, 等. 藏药三味檀香颗粒治疗冠心病 150 例临床观察[J]. 中国民族医药杂志, 2013, 19(7): 1-3.
- [7] 王智森, 赵献超, 赵正平, 等. 二十五味珊瑚丸治疗癫痫强直-阵挛性发作临床疗效观察[J]. 中西医结合研究, 2013, 5(6): 285-287.
- [8] 杨本扎西, 彭毛东主, 辛措吉, 等. 藏医治疗类风湿性关节炎的临床疗效评价研究[J]. 中国民族医药杂志, 2013, 19(5): 18-20.
- [9] 张建平, 周宗立, 胡佳圆, 等. 青鹏软膏治疗冬季瘙痒症 51 例疗效观察[J]. 中国初级卫生保健, 2013, 27(4): 107-108.
- [10] 张磊, 李艳秀, 丁梅. 雪山金罗汉止痛涂膜剂治疗痛风瘀血阻络型 65 例[J]. 河北中医, 2013, 35(3): 415-416.
- [11] 斗周才让, 完项青. 藏医治疗普如病(萎缩性胃炎)的临床疗效评价研究[J]. 中国民族医药杂志, 2012, 18(4): 10-16.
- [12] 张世兰. 藏西医综合疗法治疗慢性盆腔炎 40 例临床分析[J]. 青海医药杂志, 2012, 42(6): 79-80.
- [13] 德吉白玛. 催泻疗法治疗赤巴口匝久病临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2011, 3(11): 18-20.
- [14] 彭光辉, 张尚军, 王京生, 等. 青鹏软膏联合派瑞松乳膏治疗掌跖角化性湿疹临床观察[J]. 河北医药, 2011, 33(20): 3178-3180.
- [15] 赵学萍. 藏药配合西药治疗高血压病 50 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2011, 43(4): 32-33.
- [16] 马永祥, 朵德详. 二十五味松石丸治疗病毒性肝炎的随机对照临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(11): 807-809.
- [17] 王烨, 宋珍, 陈玉萍. 智托洁白丸治疗消化性溃疡的临床观察[J]. 中国伤残医学, 2010, 18(2): 77-78.
- [18] 多杰, 付加雷. 珍龙醒脑胶囊治疗中风后遗症临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(10): 73.
- [19] 陈玉平, 王淑云, 陆海燕. 智托洁白丸治疗消化性溃疡的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 30(5): 555.
- [20] 郭向飞, 沈霖, 王松. 然降多吉胶囊治疗活动性类风湿性关节炎(湿痹/寒湿阻络证)Ⅲ期临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(3): 24-26.
- [21] 黄卫平, 李娟, 许军, 等. 然降多吉胶囊治疗活动性类风湿性关节炎(寒湿阻络证)随机双盲安慰剂对照多中心Ⅱ期临床试验[J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(4): 286-290.
- [22] 次仁巴珠, 多吉. 藏药仁青芒觉丸、十五味黑药丸治疗功能性消化不良 108 例临床疗效观察[J]. 中国民族医药学会、民族医药报社. 全国民族医药专科病学术研讨会论文选编, 2001: 13-15.
- [23] 任世存, 李积德, 任延明. 中藏药复方升白合剂治疗肿瘤化疗白细胞减少 80 例[J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28(5): 282-283.
- [24] 蒲丹, 何诚然. 十味龙胆花颗粒治疗慢性支气管炎 239 例疗效观察[J]. 四川医学, 1998, 19(6): 476-477.
- [25] 宋晓鸿, 陈祥林, 张玉良, 等. 藏药唐蕃健脑液治疗神经衰弱 95 例疗效观察[J]. 中国民族医药杂志, 1998, 4(4): 10-11.
- [26] SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials[J]. Ann Intern Med, 2010, 152(11): 726-732.

- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [8] BUYSE DJ, REYNOLDS CF, MONK TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. Psychiatry Res, 1989, 28(2): 193-213.
- [9] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析 [J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 260-263.
- [10] CARLSSON AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale

[J]. Pain, 1983, 16(1): 87-101.

- [1] MARSHALL S, HAYWOOD K, FITZPATRICK R, et al. Impact of patient-reported outcome measures on routine practice: a structured review [J]. J Eval Clin Prac, 2006, 12(5): 559-568.
- [2] 聂慧, 王奇. 基于结局指标相关性的中医证候疗效评价 [J]. 中医杂志, 2011, 52(2): 111-113.
- [3] 仁青东主, 洛桑东智, 波毛措, 等. 藏医热病证候诊断量表研究初探 [J]. 西部中医药, 2015, 28(5): 72-74.

Application of Symptom Index in Tibetan Medicine Effect Evaluation: Analysis Based on the Status of Tibetan Medicine Randomized Controlled Trials in China

LUO Hui, WANG Qian, ZHONG Gejia

(Tibetan Medicine Institute of Chinese Tibetology Research Centre, Beijing, 100101)

ABSTRACT Objective To analyze the status of taking symptoms as outcome index for treatment effect evaluation in Tibetan medicine clinical researches and to provide reference for improving Tibetan medicine symptom effect evaluation method. **Methods** Literature databases China National Knowledge Internet and Wan Fang Data were searched to find papers on Tibetan medicine randomized controlled trials published from time the databases were built until June of 2015. Tibetan medicine randomized controlled trials in which symptoms were taken as outcome index for treatment effect evaluation were included. Symptom evaluation related information reported in the papers was extracted. The application characteristics of Tibetan medicine symptom effect evaluation were analyzed by descriptive statistical method. **Results** Totally 22 papers of randomized controlled trials were included, and none of them mention about the definition of the significant degree of symptoms in outcomes. Criteria for symptom evaluation were reported in 15 papers. Among them, *Guiding Principle of Clinical Research on New Drugs of Chinese Medicine (for Trial Implementation)* was the most common used basis. About symptom evaluation, 7 papers made direct evaluation with score method; 11 papers evaluated with effective rate calculation according to symptom scores. Four papers did not report specific scoring rules. Specific evaluation methods and rules in these researches were different. **Conclusion** There are few of symptom evaluation application in outcome index in Tibetan medicine clinical researches and lack of unified common evaluation criterion. Following the theoretical characteristics of Tibetan medicine, measurement tools in line with Tibetan medicine own characteristics and with universality should be developed.

Keywords Tibetan medicine; symptom index; randomized controlled trial; treatment effect evaluation

(收稿日期: 2015-09-16; 修回日期: 2015-12-10)

编辑: 焦爽