

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.14.005

队列研究在中医药防治糖尿病疗效评价领域的应用与思考

王思成¹, 田佳星¹, 张颖², 张博荀³, 王安铸⁴, 杭行^{1,2}, 金籽杉^{1,2}, 赵林华¹✉

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053; 2. 北京中医药大学; 3. 成都中医药大学附属医院; 4. 中日友好医院

[摘要] 通过系统分析目前中医药防治糖尿病的疗效评价研究结果及其推广困境, 认为队列研究作为观察性研究方法, 更适用于评价中医药防治糖尿病这类复杂且个体化的干预措施。结合前瞻性队列研究的设计特点与相关实践, 针对性地提出将以“态靶辨治”为核心、“分类-分期-分证”为框架的糖尿病现代中医诊疗体系作为顶层设计, 开展前瞻性队列研究, 围绕重视个体化防治、长周期多维度评价疗效, 深入探讨前瞻性队列研究应用于中医药防治糖尿病疗效评价的优势与价值, 以期为糖尿病中医药防治临床研究提供思路。

[关键词] 队列研究; 糖尿病; 临床疗效评价; 中医药疗效评价

国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF) 2021 年发布的第十版全球糖尿病地图^[1]显示, 我国糖尿病患者人数约为 1.4 亿, 预测至 2045 年我国将有 1.7 亿糖尿病患者。由于确诊前的糖尿病患者可能仅出现未达到糖尿病诊断标准的血糖水平升高, 常因缺乏显著临床表现无法引起足够重视, 这也进一步加剧了我国糖尿病高危人群的持续增长。因此, 亟需以动态视角探寻糖尿病(前期)及其并发症的发生发展规律、有效防控手段、综合诊疗体系, 以减轻社会经济和医疗卫生负担。

“未病先防、已病防变”的治未病思想强调了中医学重视疾病的转归及变化, 与糖尿病防治中的三级预防理念相符。在循证医学中, 队列研究(cohort study)常被用于探索不同因素间的因果关联, 其证据级别仅次于随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[2], 且队列研究设计在评价辨证论治疗效、体现个体化防治方面较 RCT 具有一定优势^[3]。本文通过系统分析中医药防治糖尿病临床研究结果的推广困境, 探讨开展前瞻性队列研究的必要性及其发展方向, 为更好地开展高质量中

医药临床研究提供方法学指导。

1 中医药防治糖尿病疗效评价研究结果的推广困境

临床研究是评价疗效的科学手段, 包括多种研究类型。其中, RCT 具有较高的内部真实性, 通常被认为是防治性临床研究设计的金标准^[4]。目前, 中医药防治糖尿病领域的 RCT 数量和质量都得到了极大提高, 取得了诸多具有突破性、代表性的高质量研究成果, 为中西医结合糖尿病三级防控体系的构建奠定了循证基础^[5-7]。但是, 中医药防治糖尿病疗效评价研究还存在以下问题。

1.1 研究缺乏覆盖疾病全程的防治体系指导

现代医疗模式的分级、分科制度使疾病的诊断与治疗更具针对性, 但同时也造成了治疗方案的彼此割裂, 难以形成综合防治思路。在循证医学框架下, 目前中医药干预糖尿病及其并发症的临床研究多聚焦于疾病的某一证型, 并由此获得了确切的疗效评价。但是, 若只截取现代疾病某一发展阶段的特点进行简单的中西医结合, 可能造成评价体系无法全面体现中医理论指导下干预方式的疾病防治能力^[8]。对于糖尿病而言, 亟需一种可以覆盖糖尿病全程的中医防治体系作为顶层设计, 指导糖尿病中医临床研究的框架搭建。

基金项目: 国家自然科学基金(82274343); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A01605)

✉ 通讯作者: melonzhao@163.com

1.2 RCT难以体现中医药个体化防治优势与远期疗效

RCT在评价中医药疗效上存在一定的局限性。RCT需设定较为严格的纳入、排除标准,对于研究对象的同质化程度要求较高,且干预措施相对单一,而中医临床实践中患者的个体化差异大,且临床强调个体化辨证论治,导致RCT中研究对象脱离了真实的临床诊疗环境,其研究结果难以真正与临床实践中的个体化防治接轨^[9]。而个体化防治也正是中医药的关键优势,其疗效的评价方式需要在兼顾科学严谨性的同时也要具备反映客观现实的灵活性^[10]。此外,中药复方往往具有多靶点、多途径、多效性的特点,中医药临床研究应既要探索干预结束时的疗效指标变化,又要尽可能以长周期视角审视疾病的预后和转归^[11]。

1.3 临床研究评价指标单一

中医药防治糖尿病临床研究的疗效判定主要围绕着包括血糖、血脂在内的传统疗效指标^[12]。中药复方多成分的特点决定了其与人体相互作用的复杂性,目前常用的疗效评价指标一方面难以体现中医药疗效优势,另一方面更难以阐明中医药的作用机制,是阻碍中医药科研进步及新药研发的瓶颈难题^[13]。因此,应积极探索中医特色评价指标,并进一步结合糖尿病疾病进展特点研究其与现代医学疗效指标、危险因素与终点结局的关系。

2 围绕糖尿病防治选择前瞻性队列研究的探索与实践

队列研究作为探索因果关联的观察性研究方法,允许研究者在不同的随访时间节点,以动态视角系统揭示疾病的时间、空间特点及变化规律,目前被广泛应用于检验病因假说、评价综合防治措施、药品上市后评价、探索疾病进程及预后等^[14]。根据队列研究设计和实施的时间关系,即在研究开始时结局是否已经发生,可将队列研究分为回顾性队列研究、前瞻性队列研究和双向性队列研究三大类^[15]。

在队列研究中,由于回顾性队列研究的数据质量受原始记录的限制,不可避免地存在着信息记录不全、诊疗措施不规范的情况,甚至是出现数据无法兼容而导致的“数据孤岛”现象^[16],影响研究结果的准确性和可靠性。而前瞻性队列研究通过预先构建试验方案的方式有效锚定试验目的,并在获得基线数据与长时间、定期随访观察的基础上有效控制各类偏倚,保证了其具有更高的证据强度^[11]。因此,前瞻性队列研究对于个体化治疗为主导的诊

疗体系评价有着独特的优势,在保证辨证论治措施准确、规范的前提下,可以进一步探索具体治疗措施的疗效^[17]。

在糖尿病领域,欧洲糖尿病诊断标准合作分析(diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe, DECODE)作为全球知名的大型循证医学研究,汇总了欧洲不同的前瞻性队列,其不同随访阶段获得的研究结果综合推动了欧洲糖尿病诊断标准的统一,明确了糖尿病增加心血管疾病风险,并最终促进了世界范围内糖尿病诊疗标准的更新^[18]。贾伟平院士先后主持开展了一系列前瞻性队列研究,这些高质量研究成果分别从糖尿病的危险因素识别^[19]、早期诊断与预后判定^[20-21]、发病机制探讨^[22]等层面完善了中国糖尿病防治体系。

3 围绕中医药防治糖尿病开展前瞻性队列研究的思考

基于上述对前瞻性队列研究特点与适用范围的分析,我们认为今后可加强队列研究对中医药复杂性、个体化干预措施的疗效评价,体现中医药防治糖尿病的优势。

3.1 把握顶层设计,建立覆盖糖尿病全程的中医药防治体系

俞根初《通俗伤寒论》提到的“以六经钤百病”对中医学辨证论治体系有着深远的影响,对提高临床疗效有重要指导意义。从本质上看,俞根初所论强调了中医学对于患者疾病状态下整体态势的感知。针对糖尿病的现代中医药防治,全小林院士提出融会中西的新医学体系——态靶医学理论体系^[23],构建了以“态靶辨治”为核心、以“分类-分期-分证”为框架的糖尿病现代中医诊疗体系,针对糖尿病的不同阶段细化相应的中医证候特点,进一步结合病靶、症靶、标靶精准治疗以提高临床疗效^[24]。糖尿病中医诊疗新体系规范了糖尿病不同阶段的中医辨证论治模式,可优化糖尿病中医临床诊疗方案。

3.2 采用注册登记研究,综合评价中医药个体化诊疗疗效

随着美国21世纪治疗法案^[25]的颁布,真实世界研究(real world study, RWS)得到了世界范围内不同研究机构、政策制定部门的关注。作为RWS研究的一种,病例注册登记研究基于队列研究设计发展形成,并在近年来中医临床疗效评价中得到了广泛的应用^[26]。病例注册登记可以瞄准一

种或多种研究目的,在现代信息化平台的帮助下,对采集的信息进行规范化处理以获得一致性数据。病例注册登记研究在确保数据标准化的基础上,因样本量大、纳入标准宽泛,使得研究结果在外部真实性上具有优势。

一项研究分析了中国临床试验注册中心(<http://www.chictr.org.cn>)建立至2021年5月26日的注册信息,发现中医药注册登记研究主要围绕心血管疾病、骨关节疾病和生殖系统疾病开展,而以糖尿病为代表的代谢性疾病则有着极大的发展空间^[27]。近年来,中医药治疗特发性膜性肾病^[28]、直肠腺瘤^[29]等领域先后发表了获得行业内普遍认可的病例注册登记研究试验方案,为中医药防治糖尿病领域注册登记研究的开展提供了重要参考。

个体化诊疗是中医辨证论治的特点。前瞻性队列研究通过预先设计研究方案并进一步制定辨证论治方案,将服用中药视作一种暴露因素,可综合评价中药与其他疗法在有效性、安全性方面的差异^[30-31]。在保证中医药个体化诊疗的前提下,基于注册登记的队列研究在设计层面应充分结合患者接受不同治疗方式的真实意愿,将接受一段时间的中药干预作为暴露因素,进而自然形成不同的干预队列与暴露水平分层^[32]。结合糖尿病三级预防理念与疾病阶段特点,临床研究应综合考虑基础治疗、强化生活方式干预、代谢减重手术等干预措施,以还原真实的糖尿病临床治疗环境,基于现代化信息平台与大样本数据库提高研究结果的外部真实性,真实、充分地反映中医药独立干预、联合干预防治糖尿病的个体化诊疗优势。

3.3 基于长周期视角,多维度评价临床疗效

血糖监测是糖尿病临床研究的基本单元,然而慢性病的疗效不能简单地通过单一维度的化验指标进行评价^[33]。2021年8月,美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)对2型糖尿病缓解(type 2 diabetes remission)的标准进行了明确的定义,即停用降糖药物至少3个月后,糖化血红蛋白 $<6.5\%$ ^[34]。糖尿病缓解定义的更新旨在促进患者恢复正常生活、提高生活质量,也为近年来糖尿病临床研究设计提出了新的要求。长周期视角下动态观察远期疗效是未来糖尿病临床研究的发展趋势。

证候可反映当下阶段病理状态的本质。不同的试验设计与观察周期会影响证候的判定,进而造成研究结果的偏差。在探索中医药是否会影响糖

尿病缓解率、并发症发生率、终点事件发生率等远期疗效(结局)指标的同时,证候的变化同样值得关注,但需注意主观因素对辨证结果和证候相关指标评价的影响。另外,由于传统中医缺乏对于微观指标的认识,目前中医证候与现代医学微观病理学指标的相关性还不明确,针对宏观辨证与微观指标联系的相关研究仍有待加强^[35]。

中医证候的量化是中医临床研究的重要落脚点^[36]。将量化的证候变化与客观性中医四诊信息作为评价指标,构建包括中医指标、疾病表型、理化检查指标、生物标志物的科学体系,可以丰富糖尿病中医诊疗新体系内涵。近年来,通过构建高标准生物样本库,借助多组学技术、生物信息学技术阐释中医药疗效已成为中医药研究的重要方法。基于长时间随访的前瞻性队列研究在满足糖尿病患者获得个体化诊疗的基础上,可观察糖尿病不同阶段的表现特点,探索疾病证候动态演变规律,以进一步指导临床实践,提高临床疗效,并最终促进糖尿病的中医药防治从个体化走向群体化。

4 展望

作为一种观察性研究方法,前瞻性队列研究更加贴近真实的中医临床环境,适用于辨证论治框架下的个体化诊疗模式的疗效评价。而在长周期随访的基础上,前瞻性队列研究还可以更好地观察到相对较大样本量的糖尿病患者疾病转归的情况。但是不可否认的是,队列研究也有实施难点。相较于其他类型的观察性研究,前瞻性队列研究患者纳入标准较为宽松,因此在具体实施时具有较高的患者管理成本,特别是在多中心、长周期随访的研究中涉及海量数据,因此在研究设计、病例收集、人员调度、数据存储等层面需要大量资金甚至是政策层面的大力支持。同时,前瞻性队列研究还有着队列迁移、患者失访、协变量难以控制、选择性偏倚等系统性问题^[37],开展前瞻性队列研究并不能解决所有中医药临床疗效评价难题。因此,队列研究与RCT可互为补充,以更准确、高效地评价中医药临床价值。

在未来的研究和应用中,以肠道菌群及测序技术为例,可借助高通量测序实现微生物多样性及结构特点分析,进一步探索微生物功能与不同表型关联形成的复杂网络^[38]。探索“菌群-宿主”交互作用有助于深化理解糖尿病中医证候的本质与规律^[39]。我们前期开展的观察性研究揭示了糖尿病前期人群

肠道微生物群和血清代谢物特征,发现肠道菌群及循环代谢物失调是早于糖代谢紊乱出现的重要病理改变^[40]。另有研究基于肠道菌群多组学分析联合机器学习算法揭示了粪便微环境分层与相关差异菌群在糖尿病领域的重要临床意义^[41]。肠道菌群与宿主的交互作用是解开糖尿病中医病机实质与疗效作用机制的重要突破点,测序技术的成本下降也为今后采用队列研究开展相关人群肠道菌群研究提供了更多机会。

综上,我们提出将以“态靶辨治”为核心的糖尿病现代中医诊疗体系为顶层设计,聚焦糖尿病中医药防治,构建大样本、长随访周期的前瞻性队列研究。在充分体现中医辨证论治个体化诊疗优势的基础上评价中医药防治糖尿病临床疗效,结合现代生物学进展,整合中西医临床诊疗信息,推动生物样本、医疗大数据等资源的高效整合利用,深化糖尿病现代中医诊疗体系的理论内涵并丰富其临床实践。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 10th ed [EB/OL]. (2021-01-01)[2023-12-05]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
- [2] CONCATO J, SHAH N, HORWITZ RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(25): 1887-1892.
- [3] 林翠清,段玉婷,陆丽明. 队列研究在中医药领域的应用[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2): 189-193.
- [4] ATKINS D, BEST D, BRISS PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490.
- [5] WANG H, GUO L, SHANG H, et al. Jinqi Jiangtang tablets for pre-diabetes: a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11190.
- [6] XU J, LIAN F, ZHAO L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. *ISME J*, 2015, 9(3): 552-562.
- [7] ZHAO J, TOSTIVINT I, XU L, et al. Efficacy of combined abelmoschus manihot and irbesartan for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a multicenter randomized double-blind parallel controlled clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(7): e113-e115.
- [8] 丁齐义,赵林华,宋斌,等. 两个重构:中医药传承创新发展的重要路径[J]. *中医杂志*, 2023, 64(9): 865-869.
- [9] 刘建平. 循证医学与中医疗效评价[J]. *中医杂志*, 2007, 48(1): 26-28.
- [10] 陈薇,陈可冀,刘建平. 中医药真实世界研究证据的构成及分级标准建议[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(5): 608-611.
- [11] 王承龙,史大卓,王强,等. 运用 Markov 模型评价益气活血中药干预不稳定性心绞痛远期疗效的探索[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(4): 406-411.
- [12] TIAN J, JIN D, BAO Q, et al. Evidence and potential mechanisms of traditional Chinese medicine for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(8): 1801-1816.
- [13] 全小林,赵林华,张博荀. 表型组学与中医药创新发展[J]. *科学*, 2022, 74(1): 22-25.
- [14] 刘建平. 队列研究的设计、实施及方法学问题[J]. *中西医结合学报*, 2008, 49(4): 331-336.
- [15] 邢建民,费宇彤,陈薇,等. 观察性研究在中医临床研究中的应用(1): 队列研究方法与设计[J]. *中医杂志*, 2008, 49(6): 502-503.
- [16] 戴国华,赵晨,龙凤玺,等. 238 例心肌梗死患者终点事件发生情况队列研究[J]. *中医杂志*, 2015, 56(1): 31-35.
- [17] 吕国芳,徐厚谦. 前瞻性队列研究在中医药研究中的应用[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2016, 33(5): 107-110.
- [18] The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(6): 647-654.
- [19] YE X, YU R, JIANG F, et al. Osteocalcin and risks of incident diabetes and diabetic kidney disease: a 4.6-year prospective cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(4): 830-836.
- [20] LIU D, WU L, GAO QM, et al. FGF21/adiponectin ratio predicts deterioration in glycemia: a 4.6-year prospective study in China [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 157.
- [21] GU Y, WANG C, ZHENG Y, et al. Cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes treated with human insulin: a cohort study in Shanghai [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53411.
- [22] YAN J, PENG D, JIANG F, et al. Impaired pancreatic beta cell compensatory function is the main cause of type 2 diabetes in individuals with high genetic risk: a 9 year prospective cohort study in the Chinese population [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7): 1458-1462.
- [23] 全小林,何莉莎,赵林华. 论“态靶因果”中医临床辨治方略[J]. *中医杂志*, 2015, 56(17): 1441-1444.
- [24] 全小林,刘文科,王佳,等. 糖尿病郁热虚损不同阶段辨治要点及实践应用[J]. *吉林中医药*, 2012, 32(5): 442-444.
- [25] Congress of the United States. H. R. 34-21st Century

- Cures Act [EB/OL]. (2015-01-06) [2023-09-25].
<https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/34>.
- [26]高武霖,戴国华,董雪燕,等. 中医临床疗效评价队列研究设计类型的选择与应用[J]. 中华中医药杂志, 2023,38(1):401-404.
- [27]刘举,黄晓强,詹会霞,等. 基于临床试验注册平台的中医药注册登记研究现状分析[J]. 中国食品药品监管,2022(7):50-57.
- [28]YANG L, CHEN X, LI C, et al. Real-world effects of Chinese herbal medicine for idiopathic membranous nephropathy (reach-mn): protocol of a registry-based cohort study [J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 760482. doi: 10.3389/fphar.2021.760482.
- [29]CHENG Y, DI YM, ZHANG AL, et al. Does Chinese herbal medicine (CHM) reduce colorectal adenoma (CRA) recurrence: protocol of a registry-based, cohort study and a qualitative interview[J]. BMJ Open, 2023, 13(11):e073969.
- [30]李青,张惠敏,费宇彤,等. 中西医结合治疗糖尿病肾病多中心前瞻性队列研究[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(3):317-321.
- [31]王学谦,侯炜,郑佳彬,等. 中医综合治疗方案维持治疗晚期非小细胞肺癌的多中心、大样本、前瞻性队列研究[J]. 中医杂志,2020,61(8):690-694.
- [32]曲淼,孙文军,黄世敬,等. 基于云数据的中医药方案防治抑郁障碍自杀风险临床疗效的多中心、前瞻性队列研究[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(9): 882-889.
- [33]赵静,孙伟. 中医肾脏病临床研究的几个关键问题[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2017,19(7): 1151-1154.
- [34]RIDDLE M, CEFALU W, EVANS P, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2021, 44(10): 2438-2444.
- [35]陈路平,刘保成,吕爱平,等. 中医证候与精准医学结合创新诊疗模式:精准证候医学[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(10):1157-1160.
- [36]王翼天,仝小林. 分类、分期、分证思想对慢性病中医理论构建的启示[J]. 中医杂志,2017,58(24):2091-2094.
- [37]王梅. 中医药疗效评价队列研究方法学探索[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016.
- [38]彭红叶,鲁春丽,黄晓强,等. 多组学技术在中医药领域中的应用现状与前景分析[J]. 中医杂志,2024,65(8):775-781.
- [39]张博荀,赵林华,金籽杉,等. 2型糖尿病“郁-热”病机与肠道菌群关系的思考[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022,28(8):1286-1289.
- [40]ZHANG B, ZHANG X, LUO Z, et al. Microbiome and metabolome dysbiosis analysis in impaired glucose tolerance for the prediction of progression to diabetes mellitus [J]. J Genet Genomics, 2024, 51(1):75-86.
- [41]GUO Q, GAO Z, ZHAO L, et al. Multi-omics analyses with stool-type stratification in patient cohorts and Blautia identification as a potential bacterial modulator in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes,2024,73(3):511-527.

Application and Considerations of Cohort Study in Effectiveness Evaluation of Traditional Chinese Medicine in the Prevention and Treatment of Diabetes

WANG Sicheng¹, TIAN Jiaying¹, ZHANG Ying², ZHANG Boxun³, WANG Anzhu⁴, HANG Xing^{1,2}, JIN Zishan^{1,2}, ZHAO Linhua¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Beijing University of Chinese Medicine; 3. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 4. China-Japan Friendship Hospital

ABSTRACT Through the systematic analysis of the current research results on the effectiveness of traditional Chinese medicine (TCM) in the prevention and treatment of diabetes and its promotion dilemma, it is believed that cohort study, as an observational research method, is particularly suitable for evaluating complex and individualized interventions such as traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of diabetes. Considering the design features and relevant practices of prospective cohort studies, it is specifically proposed to carry out prospective cohort studies using a modern TCM diagnostic and treatment system for diabetes, centered on "state-targeted differentiation and treatment", and framed by "classification-staging-syndrome differentiation". Focused on personalized prevention and treatment, long-term multidimensional assessment of therapeutic effectiveness and syndrome changes, this paper gives in-depth exploration of the advantages and value of applying prospective cohort studies in the effectiveness evaluation of TCM in prevention and treatment of diabetes, aiming to provide insights for clinical researches on TCM for diabetes.

Keywords cohort studies; diabetes; clinical effectiveness evaluation; traditional Chinese medicine effectiveness evaluation

(收稿日期: 2023-12-05; 修回日期: 2024-02-06)

[编辑: 柴倩云]