

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.16.018

证候类中药新药临床评价的靶式设计初探

张莉¹, 钟梦媛², 邢永发¹, 李多静², 吴哲颖², 黄宇虹¹✉

1. 天津中医药大学第二附属医院, 天津市河北区增产道 69 号, 300250; 2. 天津中医药大学

[摘要] 当前证候类中药新药临床评价方法及评价模式存在一定局限性, 尚缺乏符合中医药特点的临床评价体系。基于中医药“辨证论治”“方证对应”的特色, 在病证结合基础上提出靶式设计模型、假说及其应用范围。在充分考虑病、证双重因素基础上, 通过同一证型人群中不同证素的差异来区分“靶心”“中环”“外环”以判定证候符合程度的差异, 进而将同一证候人群按照“靶心”“中环”“外环”分层分析, 实现证候类中药新药的精准定位, 尝试为中医药辨证论治、精准干预提供研究思路及方法。

[关键词] 中药新药; 证候; 临床评价; 靶式设计; 病证结合; 方证对应

构建符合中医药特点的临床评价方法已成为当前中医药高质量发展的迫切需求^[1]。当前临床评价体系难以全面、客观的评价中医药疗效^[2], 制约了中医药的推广应用, 在中药新药研发以及中药大品种二次开发过程中难以彰显其优势和特色。根据国家药品监督管理局发布的《证候类中药新药临床研究技术指导原则》^[3], 证候类中药新药是指主治为证候的中药复方制剂新药, 临床定位于消除、改善或控制具有内在关联性的一组疾病的主要临床症状、体征等, 也可定位于通过证候改善达到疾病治疗等目的。可以说, 证候类中药新药是中医药的特色, 也是评价难点, 其核心的治疗依据是证候。本团队结合中医药临床评价工作实践经验与当前国内学者观点, 提出证候类中药新药临床评价的新设计方法——基于病证结合的靶式设计, 以期在证候类中药新药临床评价中能够突出中医辨证论治的优势和特色, 明确中药临床定位, 为中药临床评价方法的构建和完善提供思路。

1 证候类中药新药临床评价的局限性

当前药物临床评价方法多采用随机对照、病例对照等方法, 比较不同干预措施在相同患病人群中的疗效差异, 进而得出试验药物的特性^[4]。中药有其自身特点, 优势主要体现在辨证论治, 传统中医

药干预疾病为不同证型采用不同药物治疗的模式, 如六味地黄丸治疗肾阴虚证、黄连解毒汤治疗三焦火毒证, 同样是便秘, 麻子仁丸治疗津枯肠燥证、大承气汤治疗阳明腑实证。中药新药研发、上市后再评价、大品种二次开发均以客观评价药物临床特点为基础, 而如何科学准确揭示中药临床价值, 应在中医药理论指导下, 结合中医药辨证论治的特点。虽然当前有诸多中药作为治疗疾病的药物上市, 但并未充分彰显中医药辨证优势, 这与中医药临床评价多参照西医药评价方法有关。证候类中药新药是体现传统中医药特点的典型代表, 然而其临床评价存在诸多挑战, 最突出的问题是以西医病名为基础来评价中药治疗某疾病的疗效, 从评价模式上并未充分遵循中医药特点和规律^[5], 故评价结果往往难以体现中医药特色。

2 靶式设计理念

研发药物一般根据临床需求提出科学假说, 进而寻找、研究合适的药物, 即已经明确需求目标^[6]。而药物临床评价的目的在于客观揭示药物特性, 明确其疗效和安全性范围, 进而找出其临床定位, 最终能够合理使用药物并指导临床实践, 以便更好地服务于临床, 即药物特性已经客观存在, 研究者需要找出其特性^[7]。为了形象表述, 本团队将药物研发与药物评价比喻为“打靶”, 药物研发相当于提前确定“靶子”, 需要依靶而为, 以中靶率

基金项目: 国家自然科学基金(82004216, 82274682)

✉ 通讯作者: hyh101@126.com

判定药物研发成功与否；药物评价则是依枪而为，以是否能够准确指出待评价药物客观存在的临床定位判定评价成功与否。因此，靶式设计理念源于药物评价与药物研发思路的差异化。

3 病证结合，以证为准

中医理论中，同病异治与异病同治的核心是方证相应。同病可能存在不同证候则采用不同治疗方法，不同疾病可能属于同一证候则采用相同治疗方法。在中医“重视证”与西医“重视病”的现状下，我们根据陈可冀院士提出的病证结合治疗观^[8]，提出“病证结合，以证为准”，进而采取精准治疗措施以提高临床疗效。有学者提出风湿病的病证经纬理论^[9]，也强调了病与证相结合的重要性。但就证候类中药新药来说，证是治疗的根本要素，病是评价的主要参考，故本文强调病证结合，以证为准。

评价证候类中药新药应当考虑病、证双重因素，是在中西医两种理论体系融合下的评价模式。比如源于小柴胡汤的证候类中成药小柴胡颗粒，多用于治疗少阳证，而从疾病体系考虑，则可治疗急性慢性肝炎、胆囊炎、胆结石、流行性感、胸膜炎、乳腺炎、中耳炎、胃溃疡等多种疾病。如果直接根据疾病运用证候类中药，如见到胆囊炎、肝炎之类就用小柴胡颗粒，而不进行辨证论治，则这些疾病的治疗效果将大打折扣，体现不出证候类中药的优势；而如果仅按照少阳证的证型评价，则其外部真实性存在显著局限性，现行评价体系下难以推广至诸多具体疾病。综上，在评价过程中充分认识到病证结合、以证为准，设计临床研究方案体现出中医辨证论治的核心思想，结合符合中药特点的临床评价指标，如小柴胡汤评价少阳证下的胆囊炎，

则其疗效将大大提高，证候类中药的临床疗效优势得以彰显。

4 基于病证结合的靶式设计

当前的评价体系多以疾病的指标为判定标准，且一病多证，为了更加聚焦，中医药临床评价多在病与证的交集中选定适应证，如冠心病的气滞血瘀证。而此评价规则虽能够彰显临床疗效，但限制了中药临床适用范围，某些药品说明书中描述能用于治疗气滞血瘀证中的冠心病，而对于脑血管疾病、消化系统疾病等其他疾病的治疗效果则缺乏现代评价体系下的数据支撑，需要逐一开展相关临床研究。因此，中医药临床评价体系需要创新模式，靶式设计的提出将尝试为解决这一问题提供思考。

4.1 靶式设计模型

靶式设计模型为同心圆结构，自内向外分为三层。最内为靶心，向外依次为中环、外环，分别代表同一证型下不同的符合程度。临床上即使相同证候，其病症的符合程度仍不尽相同。如同为气滞血瘀证，患者证候表现完全符合气滞血瘀证，出现心烦易怒、两胁胀满、刺痛拒按、舌有瘀斑、脉弦涩，女性伴有乳房胀痛、经期血块等症，判定为完全符合，应当处于靶心位置；如出现两胁胀满、胸胁疼痛、舌有瘀斑、脉弦或涩而无其他表现，判定为部分符合，处于气滞血瘀靶盘中环；若患者仅存在胸胁胀满、心前区疼痛不移而无舌脉典型特征表现，判定为处于气滞血瘀靶盘外环。

简而言之，证候由诸多证素组成，对证素的准确把握是靶式设计能否成功的基础，如证素俱在则为靶心，证素越少，病症离靶心越远。如图 1 所示，同一证候下 3 种疾病，中药甲治疗为方证相应，对照药物按照疾病治疗而不考虑证型。从疾病

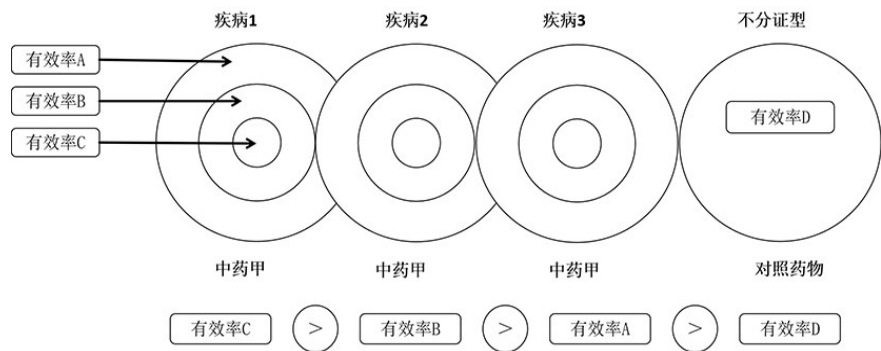


图 1 证候类中药新药临床评价中的靶式设计示意图

Figure 1 Schematic diagram of target design in clinical evaluation of new Chinese herbal medicines for syndromes

1 的三环分析,证候为靶心的患者群体接受中药甲治疗,有效率最高,中环的有效率次之,外环最低,但三者仍比不辨证分型而根据疾病治疗的有效率高。同理,疾病 2、疾病 3 也应出现同样的评价结果。此为病证结合、以证为准的靶式设计模型。当然,在设计过程中,需要首先明确核心证素,即病症表现为该证型的必要核心证素,同时需要明确该证型可能表现出的相关次要证素,进而根据权重不同予以赋分。

4.2 靶式设计假说

药物评价多采用有效率的表述方式。在临床研究中,目标人群的 70% 或 90% 接受特定干预措施有效,但对于无效部分人群,将无效的原因简单归为概率问题并不妥当,应该给予更科学的解释。临床实践以及临床研究中,药物有效率往往很少为 100%。方证对应为起效的关键,在患者依从性、药物质量保障的情况下,理论上方证对应则能起效。如不效,则可能为辨证不准^[10]。因此原则上,患者病证属于靶心,则有效率为 100%;若患者病证不及靶心,处在中环,则疗效稍差或在 80%;若患者病证处在外环,则疗效更差或不及 70%。当然,如需准确客观分层,则需设计相应分层标准,可通过严格设计证素评分表,评价患者对同一证候的符合程度,进而按照评分分层。比如,冠心病之痰瘀互结证,胸痛以胸闷痛为特点,症见痰多体胖,头晕多寐,身体困重,大便黏腻不爽,舌苔厚腻,脉滑等。痰瘀互结包括痰湿证与瘀血证,痰湿证素包括胸闷痛、痰多体胖、舌胖苔厚腻、大便黏腻等症状,瘀血证素包括固定性胸痛、舌质紫暗或舌体有瘀斑瘀点、面色紫暗等症状。为每一证素赋分,单一证候要素得分相加达到一定分值后判定为痰湿证或瘀血证,同时满足痰湿证与瘀血证,则判定为痰瘀互结证,如得分为满分或满分的 95% 以上,则该痰瘀互结证处于靶心位置,如得分为满分的 80% 以上,可判定为中环,如虽然满足痰瘀互结证,但得分不及满分的 80%,判定为外环。

总之,靶式设计的假说建立在方证对应一致性的程度上。靶式设计以疾病的证候为靶心,如患者证候与药物方证对应,则可精准干预。当前以疾病为靶心的评价模式具有干预对象疾病的唯一性^[11],但中药传统方剂在组方之初并非以治疗“病靶”为目标,而是朝向“证靶”^[12]。根据病证结合,证候类药物所治疗的病证应当具有特定证候的共性,也可能存在不同疾病的差异性。而共性部分,仍存在

不同强度的差异。

4.3 靶式设计应用范围

鉴于证候类中药是针对病证的干预措施^[13],而方证对应是中药起效的前提,又因为相同证候存在不同程度的差异,因此,证候类中药新药的临床评价采用辨证与辨病相结合的模式,其疗效应当优于仅采用辨病论治的模式^[14]。靶式设计适合应用于证候类中药新药的临床评价。

靶式设计是基于证候的符合程度差异而应用的,故辨证需要精细化,对同一证候需分出“靶心”“中环”“外环”之别,以提高证候类中药新药临床评价的客观性、准确性。否则,以证候类中药新药治疗“外环”之结果作为其治疗该证候的结果,以 70% 的有效率作为该药物治疗该证候病症的疗效,掩盖了中医药的特色,难以彰显其优势,也不能准确评价药物的临床定位。同时,对于经验方、院内制剂的临床评价,采用靶式设计,也可为优化处方提供参考。因此,靶式设计为证候类中药新药辨证治疗疾病、精准定位、提高疗效提供了方法保障,也为探索建立符合中医药特点的临床评价方法提供了思路。

5 总结与展望

长期以来,缺乏符合中医药特点的临床评价方法是制约中医药高质量发展的关键问题。靶式设计在循证医学理念指导下,结合中医药辨证论治与方证对应的特点,探索性提出了一种临床评价设计思路。靶式设计的核心在于对受试者的分层分析,但在临床研究方案设计中应当有所考虑,如准确界定同一“证靶”上的“外环、中环、内环”三类人群,需要针对每一个特定证候的证素进行分析,明确核心证素,即病症表现为该证型的必要核心证素,同时需要明确该证型可能表现出的相关次要证素。此外,建立证候类评价指标也是关键所在。当前,获得行业共识的证候类指标明显不足,不利于具有中医药特色临床评价的开展,可在病证结合基础上,将疾病类指标与证候类指标相结合,作为最终完全采用中医证候类评价指标的过渡阶段。当前,靶式设计的提出仅存在于理论探索阶段,仍需要在实践中不断完善。

参考文献

- [1] 中华中医药学会. 中医药重大科学问题和工程技术难题[J]. 中医杂志, 2019, 60(12): 991-1000.
- [2] 郭蕾, 韩俊莉, 刘宁. 论现代医学架构下中医证候临床

- 疗效评价体系的瓶颈[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8):3357-3360.
- [3]国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布证候类中药新药临床研究技术指导原则的通告(2018 年第 109 号)[EB/OL]. (2018-11-06)[2024-06-23]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/201811061557-01473.html>.
- [4]郭思瑞,徐文峰,金鹏飞. 基本药物综合评价方法研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(4):510-512.
- [5]袁冰. 建立适合中医学的科学的临床评价体系[J]. 医学与哲学, 2020, 41(10):56-63.
- [6]班娜,曹世奎. 中国创新药物研发现状[J]. 应用化学, 2022, 39(5):857-858.
- [7]唐镜波. 临床药物评价的意义与方法[J]. 中国药房, 1996, 7(6):243-246.
- [8]陈可冀. 病证结合治疗观与临床实践[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8):1016-1017.
- [9]姜雯,姜泉,周新尧,等. 基于“病证经纬”理论探讨中医风湿病药靶方略[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(12):1701-1704.
- [10]黄煌. 方证相应与“方-病-人”思维模式[J]. 江苏中医药, 2023, 55(5):1-5.
- [11]胡大一. 以疾病为中心,还是以患者为中心[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(1):1.
- [12]陈银潇,李兆栋,李佳颖,等. 中西医结合背景下“辨证论治”传承创新的路径探讨[J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(2):158-161.
- [13]马莲,王可彬,吴圣贤. 基于“理论创新”视角探讨证候类中药新药的研发[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20):5048-5056.
- [14]张曦,石作荣. 整体观视角下探讨肿瘤的辨病与辨证论治[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(1):74-76.

Clinical Evaluation of New Chinese Herbal Medicines for Syndromes: A Preliminary Study on Target Design

ZHANG Li¹, ZHONG Mengyuan², XING Yongfa¹, LI Duoqing², WU Zheyang², HUANG Yuhong¹

1. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300250; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT There are certain limitations in the current clinical evaluation methods and evaluation modes of new Chinese herbal medicines for syndromes, and there is a lack of a clinical evaluation system that meets the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM). Based on the characteristics of TCM "syndrome differentiation and treatment" and "correspondence of formulas and syndromes", the target design model, hypothesis and its scope of application are proposed on the basis of the combination of diseases and syndromes. On the basis of fully considering the dual factors of diseases and syndromes, we distinguished the "centre of the target", "middle ring" and "outer ring" through the differences of different signs and symptoms in people with same syndrome, in order to determine the degree of conformity of the syndrome. Then, the population with same syndrome could be analysed according to the "centre of the target", "middle ring" and "outer ring", so as to achieve the precise positioning of new Chinese herbal medicines for syndromes, and try to provide research ideas and methods for syndrome differentiation and treatment of TCM and precise intervention.

Keywords new Chinese herbal medicines; syndromes; clinical evaluation; target design; combination of diseases and syndromes; correspondence of formulas and syndromes

(收稿日期: 2023-08-17; 修回日期: 2024-06-23)

[编辑: 姜冰]