

对新版《中药新药临床研究指导原则》的若干意见

□梁茂新* 洪治平 (辽宁省中医研究院 沈阳 110034)

摘要: 新版《中药新药临床研究指导原则》, 对提高中药新药临床研究水平产生了积极的影响。但其中也存在一些亟待解决的问题: 普遍混淆了证与证候两者之间的从属关系; 有的证与所属症状不具有合理的对应关系; 病证所属复合症状中, 多半由两个关联不大或毫无关联的症状拼凑而来; 证属症状的分级一概分为主要症状和次要症状二级; 对病证所属的一组症状, 未能将历时症状和共时症状加以区分; 对症状中起注释作用者未能区别对待; 将极端症状与其他症状混同。这些问题对中医病证的诊断和疗效判定产生了明显的负面影响, 应当解决。

关键词: 中药 新药 证 证候 症状 临床研究 书评

新版《中药新药临床研究指导原则》(简称《原则》)于2002年正式颁发^[1]。与20世纪80年代、90年代两次颁发的《原则》相较, 新版有了明显的提高。主要表现在增加了“总论”。其中对中药新药临床研究特点和临床分期、临床试验方案设计、临床试验数据管理与统计分析、临床试验总结报告的撰写等均做出比较明确的阐述, 体现了法规性、科学性、可行性和前瞻性的统一; 对提高中药新药临床研究的客观化、标准化和规范化

水平, 具有重要的指导作用。但在“各论”中某些问题有待商榷, 现分述如下。

一、证与证候的层次关系混淆

关于证与证候的基本含义, 应当是十分明确的。学术界应该且必须按照全国统编教材《中医基础理论》的约定进行表述, 否则, 我们会陷入无法克服的逻辑混乱之中。按照《中医基础理论》的解释, 证“是机体在疾病发展过程中的某一阶段的病理概括”。进一步的阐述是, 证“包括了病变的部位、原因、性质, 以及邪正关系, 反映出发

收稿日期: 2004-06-07

修回日期: 2004-08-20

* 联系人: 梁茂新, 研究员, 博士生导师, 从事中药临床药理、中医基础理论和中药新药开发研究, Tel: 024-86800474, E-mail: lmxin@126.com。

40 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

展过程中某一阶段的病理变化的本质,因而它比症状更全面、更深刻、更正确地揭示了疾病的本质。”显而易见,中医的证是对疾病本质做出的病理诊断。而证候则是“机体在疾病发展过程中的某一阶段出现的各种症状的概括”,即证候是相互关联的症状的组合。此即说明,证反映的是疾病的本质,而证候是证借以抽象的外在表现(即临床症状),一个是本质,一个是现象,证候从属于证,两者表义完全不同。遗憾的是,学术界普遍将这两个概念混为一谈,以至于以讹传讹,这在《原则》中也不例外。

《原则》中惯用的形式是,在“中医证候诊断标准”之下,列“证候”(冠心病心绞痛中称“中医证型辨证”)一项,其下列出的是具体的证。而在“疗效判定”之下,给出的是“证候疗效判定标准”,而不是“证的疗效判定标准”,这样,证与证候之间的从属关系完全被颠倒了。所谓辨证论治实际变成了辨证候论治,果真如此,作为中医特色的证与辨证论治便没有存在的必要了。

二、证与所属症状难以吻合

在《原则》中,有多病所辖之证的具体症状与证的基本属性不符。例如:

1. 慢性支气管炎所属的痰湿壅肺证,其症状为咳嗽气粗、痰多黄稠、口干口苦、烦躁不安、大便秘结、小便黄赤、舌红苔黄腻、脉滑数,可谓一派热象。以痰湿壅肺证相称未能全面反映病变的本质,而应确认为痰热壅肺证。

2. 心力衰竭所属的痰饮阻肺证,其或然症状中夹杂痰黄粘稠、发热口渴、舌绛紫、苔黄腻和脉滑数等,这些症状属于入里化热的征象,与痰饮阻肺证的本质相背,若欲保留痰饮阻肺证,则应将这些症状删除,若临床上确实出现了上述症状,便应从痰与热的角度另出一证。

3. 偏头痛所属的肾虚头痛,实际上是病证结合称谓者。其症状中有五心烦热、舌红少苔、脉沉细无力等,为典型的阴虚表现。结合其他各症状,确定为肾虚头痛便显得笼统,即把上位证肾虚证与下位证肾阴虚证等同起来。故而应予以纠正。

4. 慢性肾功能衰竭所属的风动证,设有手足搐搦、抽搐、痉厥3个症状,没有给出舌、脉象和其他携带证信息的症状。实际上,风动证只是3个症状的简单抽象,未能明确引起风动的病变本质,因而无法辨证论治,故应加以补充和调整。

诸如上述,均应在重新规范时予以取舍,使证与其所属症状彼此照应,即证是由所属症状准确抽象而来,症状应共同折射出证的本质特征。

三、证属复合症状存在逻辑问题

在《原则》中,将关联不大或毫无关联的两个症状拼凑到一起的情况仍很普遍。经过检索与归纳,至少有烦躁出汗、口干多汗、口干尿黄、口干咽痛、咽痛咳嗽、头痛咳嗽、头痛咽干、头痛恶寒、头痛头晕、头昏心悸、心悸失眠、心悸健忘、心悸盗汗、心悸汗出、心悸气喘、心悸气急、失眠健忘、神疲纳呆、腰膝少腹冷痛、腰酸带下、胸闷食少、尿赤便秘、气短眩晕、头晕耳鸣、头晕心烦、眩晕耳鸣、耳鸣遗精、耳鸣口苦、耳鸣咽干、体胖多痰、发热头痛、肢冷便溏、呕吐腹泻、呕吐泄泻、吐泻腹痛、尿少腹胀、腹胀便溏、食少便溏、腹痛便秘、腹胀发热、遗精盗汗、心烦乏力、崩漏便血、脉微自汗、烦闷癫狂、头晕胸闷、目赤眩晕、头痛眩晕、耳鸣耳聋等复合症状,不应勉强组合到一起。不难看出,构成这些复合症状的两个症状均有独立存在的自主性,两症状之间并无确切的逻辑关系。

将关联不大的两个症状组合到一起的弊端是,在制定病、证诊断标准和疗效判定标准时,进行症状的量化分级非常困难;当临床上仅出现复合症状中的单一症状,或复合症状虽同时出现,但轻重程度有别,便无法进行操作。临床研究者唯一的选择是通过剪裁临床事实以迎合业已制定的诊断和疗效判定标准,由此得出的疗效判定结果自然是靠不住的^[2]。故而应当及时拆分这些复合症状。

四、证属症状的分级问题

众所周知,证是由一组相互关联的症状表征的。在证属症状中,各自对证的诊断的贡献率均不

相同。依据贡献率的大小进行症状分级处理,在证的诊断和疗效判定中具有非常重要的意义。《原则》注意到这个问题,并进行了症状的分级处理。需要指出的是,将所有病证的症状一概分为主要症状和次要症状二级,似有不妥。根据病、证及所辖症状的具体情况,应区别对待。

将病证所属症状进行分级,目的是便于对症状加权量化处理,进而对病证进行比较科学的量化诊断和量化疗效判定。例如,冠心病心绞痛的分出8证,无论对哪个证而言,胸痛均是必有症状,舍此便无法做出病的诊断,病之不存,证便无从辨识。因此,胸痛便可确定为该病的特异症状,而支持8证诊断的其他症状则可分为主要症状和次要症状两级。如气虚血瘀证的气短,阴寒凝滞证的畏寒、四肢欠温、心肾阴虚证的腰膝酸软、心烦、不寐和盗汗等即可作为各证的主要症状,其他临床上可有可无的症状则可作为次要症状。于是,冠心病心绞痛诸证的症状分级便不应是二级,而应是三级。具体划分为特异症状、主要症状和次要症状三级。

在疗效判定方面,由于客观地将病、证所属症状分为二级或三级,并对特异症状和主要症状给予较高的权重,这样,疗效评价的重点自然向特异症状或主要症状倾斜,这无疑是正确的。一般说来,特异症状的改变是判定疾病疗效的关键;而特异症状和主要症状的改变,则是判定病证诸证疗效的基础。如果对病证所属症状应当分为三级却按二级划分,势必淡化特异症状在诊断和疗效判定中的地位,导致诊断结果和疗效判定结果的较大偏差。经过对《原则》中收录的近80个病证的综合分析,我们认为,各病证所属症状可根据各自特点或分二级,或分三级,具体划分情况是:

1. 所属症状分为二级的病证

哮喘缓解期肺气亏虚、脾气亏虚、肾气亏虚3证;高脂血症、慢性肾炎、慢性肾功能衰竭、白细胞减少症、再生障碍性贫血、糖尿病、小儿缺铁性贫血、小儿厌食症、骨质疏松症10种疾病所属各证;脾气虚证、肝郁脾虚证、肝胃不和证、寒湿困脾证、湿热蕴脾证、胃热证、胃阴虚证、气虚证、血虚证、血

瘀证、肾阳虚证、肾阴虚证和肺气虚证13证。另外,在中药新药对放化疗的减毒增效作用的临床研究中,放化疗状态下的中医各证的症状也以分为二级为宜。

2. 所属症状分为三级的病证

慢性支气管炎、感冒、哮喘发作期、高血压病、老年期痴呆、中风病、偏头痛、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、慢性萎缩性胃炎、慢性非特异性溃疡性结肠炎、痞满、泄泻、病毒性肝炎、消化性溃疡、特发性血小板减少性紫癜、时行感冒、疟疾、流行性乙型脑炎、流行性出血热、疟疾、原发性肝癌、原发性支气管肺癌、甲状腺功能亢进、亚急性甲状腺炎、月经不调、盆腔炎、早期先兆流产、小儿外感发热、维生素D缺乏性佝偻病、小儿泄泻、急性乳腺炎、慢性胆道感染、胆石病、痔疮、寻常痤疮、湿疮、白疔、急性卡他性结膜炎、单纯疱疹病毒性角膜炎、糖尿病视网膜病变、原发性开角型青光眼、原发性视网膜色素变性、急性鼻窦炎、急性非化脓性中耳炎、急性咽炎、复发性口疮、外伤性骨折、软组织损伤、颈椎病、骨性关节炎、股骨头无菌性坏死等54种病所属各证的症状分级,均以三级为宜。

五、应将历时症状和共时症状加以区别

在慢性支气管炎肺气虚弱证、哮喘肺气亏虚证、慢性肾炎肾气虚证和气阴两虚证所属症状中,均将“易感冒”作为症状之一。应当指出,在这些病证中,“易感冒”与其他症状的发生时序是明显不同的。易感冒为历时症状,而其他症状则属共时症状。同样,哮喘中风哮有“鼻痒、咽痒、喷嚏、咳嗽”4个症状,均为风哮的前驱期症状,也应属于历时症状。这些历时症状主要参与疾病的诊断或鉴别诊断,而对临床疗效的判定意义较小。可以注意到,在《原则》中对慢性支气管炎肺气虚弱证中的易感冒已做了量化处理,说明已将其作为疗效的考察指标之一。其他病证中的这些症状虽未做量化处理,但只要把这些症状列属于各证之下,势必会造成一种错觉,即在临床试验方案设计和临床观察时,也作为疗效性考核指标。故而有必要提出来,对是否把

某些历时症状作为疗效判定指标?如果作为疗效判定指标又当如何考察?做出审慎、客观和科学的处理。

六、应对起注释作用的症状加以区别

在病证所属症状中,有不少症状属于注释性症状。此类症状通常包括两个功能,一是用于证的诊断;二是对相关症状的程度进行表述。例如:疼痛固定不移、疼痛夜甚、痛有定处、遇寒痛增得热痛减、喜暖喜按、头如裹等症状,主要对血瘀证、虚寒证和湿证加以注释。而动则尤甚、甚则胸痛彻背、活动后加重、动则汗出、不能平卧、不耐劳累、自汗动则加剧、时发时止、反复发作、持续发作等,则是对症状程度的表述,应作为症状轻重划分的内容。以往对具有注释作用的症状一概进行量化处理,作为症状疗效的考察指标,实际上是不妥当的。我们认为,对证起注释作用的症状,不宜进行量化处理而参与疗效判定;而对于症状程度进行定位的表述,不宜再作为独立的症状来对待,应作为症状量化的内容予以保留。

此外,还有一类“症状”,如无痰、不发热、不渴、口不渴、无汗、不恶寒等,实际上不能算作标准的症状。它们与其他症状混同,只起鉴别诊断的作用,也不宜参与症状疗效的判定。

尚需指出,在病毒性肝炎中医各证所属症状中,加入了“蜘蛛痣、肝掌”的体征;而慢性肾炎湿浊证的症状中纳入“血尿素氮、肌酐增高”的生化检测指标。这些均不宜作为证的基本症状和体征,故应予以剔除。而这些体征和检测指标的变化情况,完全可在疾病疗效的判定时使用。

七、应对极端症状加以区别并作特殊处理

在病证所属症状中,还有一类比较特殊的症状,其特点是或最重,或最轻,即所谓的极端症状。这些症状既可体现病症的轻重程度,又有协助诊断的特殊意义。由于它们从极端角度业已确认了程度水平,故而无法对其再度进行轻度、中度和重度的量化处理。提出并确认极端症状,对其赋分采取要么

赋最高分,要么赋最低分的特殊处理方式,改变一概以轻度、中度和重度进行三级划分的方法,有利于客观真实地考察这些症状的疗效。

在《原则》中,最重的极端症状至少包括面色晦滞、不寐、大汗淋漓、四肢冰冷、面色苍白、拒食、(肾功能衰竭出现)尿少或无尿、咳声无力、唇甲青紫、四肢厥冷、不语、黑便等;最轻的极端症状则有胃痛隐隐、低热(微热)、出血轻微、微汗出、微恶风等。

综上所述,《原则》各论中某些实际问题,确实有待系统解决,以利提高中药新药临床研究的水准;以利廓清中医理论研究中客观存在的逻辑混乱。因而势在必行。

参考文献

- 1 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行). 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- 2 梁茂新, 刘进, 洪治平等. 中医证研究的困惑与对策. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 97.

(责任编辑: 刘维杰 许有玲)

美医疗体系迈入电子病历时代

美国政府已推出了“医疗信息电子化”10年计划。根据该计划在美国以笔墨书写病历和处方的方法将成为历史,电子病历和处方时代即将来临。政府将和私人机构合作确立技术标准,使医生、医院、实验室、药店和保险公司的计算机系统可以相互连接、分享信息。联邦政府也将以“联邦医疗保险”计划和“医疗补助”计划为后盾,借助强大的采购能力,加速医疗体系向电子病历的转化进程。

美国卫生与公众服务部部长汤普森说:“政府将扮演绝对重要的角色。但由于医疗单位的分散,政府必须鼓励标准化,以医疗信息技术投资的风险。”同时,一个由企业主管、医疗专家组成的“卫生信息技术领导小组”(HITLP)负责向政府提供有关医疗信息技术成本与效益的咨询信息。该计划其他内容还包括政府建立一个网站,以供医疗受益人了解他们所能获得的服务内容。

政府和保健专家说,医疗信息电子化可大大节省医疗成本,并挽救很多生命。据估计,病历电子化后,美国每年可节省1400亿美元,相当于节约近10%的全美医疗支出。除了减少使用纸张外,电子系统自动化还可大幅度降低医疗过错,从而避免每年因医疗过错而造成的4.5万到9.8万人的死亡,这一死亡数字超过由乳腺癌、艾滋病或摩托车意外事故造成的死亡人数。(文 摘)

Establishment of Screening Platform for Medicines Resistant to Vascular

Diseases Caused by Diabetes with RAGE as Their Target

Meng Zhengjie and Lu Yin (R&D Center for New Drugs and Marine Medicaments,
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Nanjing 210029)

The receptor of advanced glycation end – products (RAGE) has a greatly important role in the process of the occurrence and evolution of the vascular diseases caused by diabetes, therefore it can be taken as the target for the prevention and treatment of such diseases. The establishment of *in vivo* and *in vitro* screening systems with RAGE as their target to screen the extracts of Chinese medicinal materials will evidently improve the screening efficiency and accuracy of the effective components of Chinese medicinal materials resistant to vascular diseases caused by diabetes and have notable significance in the explanation of the mechanisms by which vascular diseases caused by diabetes can be treated by Chinese medicines and in the acceleration of the modernization of traditional Chinese medicine.

Key Words: screening of medicinal materials, RAGE, diabetes, vascular diseases

Preparation of Dissolving – out Rate and Bioactivity of Three Chinese Medicinal Herbs by Micro – technology and Comparative Study of Their *in vivo* Dynamics—Exploration of Micron Chinese Medicine

Du Lijun, Xing Dongming, Ding Yi, Zhang Lujun, Wang Xueli, He Xihui,
Gai Guosheng, Chen Yunyun and Yan Xiaoling (Laboratory of Materia Medica and Pharmacology,
Department of Material Science and Technology of Tsinghua University, Beijing 100084)

To fully know the characteristics of the preparation of Chinese herbal medicine by micro – technology so as to better the use of this technology a comprehensive experiment of *in vitro* dissolving – out and *in vivo* absorption as well as the bioactivity and safety of prepared fine powders of three Chinese medicinal herbs — pseud – ginseng, the root of kudzu vine and rhizoma anemarrhenae has been carried out and all the indications of them have been compared respectively with those of the powders of the said three medicinal herbs prepared according to the method assigned in the 2000 edition of the Chinese Pharmacopoeia. The result indicates that the dissolving – out rate of the effective components of the said three medicinal herbs can be improved in its degree when the herbs are worked into fine powders, and then their release and absorption in human body can speed up and in a given degree their original activity can be kept without apparent increase of toxicity. The study shows that the advantages of Chinese medicinal materials prepared by micro – technology can be demonstrated in the dissolution of their effective components, but in the practical application this technology should be used in accordance with the physico – chemical properties of the medicinal materials to be prepared and on a selective basis.

Key Words: micron Chinese medicine, ultrafine powdering, pseud – ginseng, root of Kudzu vine, rhizoma anemarrhenae, dissolving – out rate, *in vivo* dynamics, bioactivity

Some Opinions and Proposals for New Edition of “Guiding Principles for

90 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

Clinical Study of New Chinese Medicines”

Liang Maoxin and Hong Zhiping (Liaoning Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110034)

The new edition of “Guiding Principles for Clinical Study of New Chinese Medicines” has exerted positive influence on the improvement of clinical study of new Chinese medicines. There exist, however, some problems which need to be settled urgently, such as, the relationship of subordination between disease and its syndromes is generally confounded, some diseases do not have rational corresponding relationship with their symptoms, in the symptom compounds of diseases most of them are pieced together by two symptoms which have little even no bearings each other, all the symptoms of diseases are divided into two classes—primary symptoms and secondary ones, in a group of symptoms of a disease duration symptoms and simultaneous symptoms are not marked off, the symptoms which have an explanatory role in all the symptoms are not dealt with in a different way, and the extreme symptoms and other ones are confounded. These problems have apparently produced negative influence on the diagnosis and the judgment of curative effectiveness of diseases in the field of traditional Chinese medicine and should be resolved.

Key Words: Chinese medicine, new medicine, disease, syndrome, symptom, clinical study, book review

Thinking and Scheme Design of Second Development of Patent Technologies for Chinese Medicine

Song Xiaoting (Shanghai Center for Intellectual Property Right Study of Chinese Medicine, Shanghai 201203)

The second development of patent technologies may bring about the subsidiary patents of them on the basis of the original patents so that enterprises are able to take initiative in the field of technology. The thinking of the second development of patent technologies for Chinese medicine principally consists of the following four steps: the choice of technical areas, the retrieval of patents, the exploration of development points and the formation of new technical scheme. In the meantime, attention should be paid to the nature and demonstration of the original patents as well as the license of their implementation.

Key Words: patent of Chinese medicine, patent technology

Exploration of Intellectual Property Right Protection of Special Medicinal Materials in Region South of Five Ridges in China

Chen Xianchun (Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Guangzhou 510405)

The region south of Five Ridges in China is situated in the tropical and sub-tropical zones, where there are rich geothermal and hydrothermal resources and different varieties of animals and plants are fit to grow and breed. Therefore, there exist abundant varieties and resources of Chinese medicinal materials, which are widely distributed and yield in large quantities, of which many are genuine materials of high quality, being praised as “medicinal materials from Guangdong and Guangxi provinces” generally. This article discusses the protection of the intellectual property right of special medicinal materials in this region and suggests that measures could be taken to protect the products from their

(*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*) 91