

中医药临床研究疗效评价中存在的问题与对策^{*}

□ 卞兆祥^{**} (香港浸会大学中医药学院 临床部)

摘要:中医药临床疗效评价的关键在于中医药临床疗效评判标准的广泛认可和接受以及推广实施。建立完整公认的疗效评价体系和规范化的随机对照实验要求,可以大幅提高中医药临床疗效评价的质量与水平。本文就有关中医名词术语规范化、症状表述规范化、证候诊断规范化等基础性工作进行了分析,并针对加强临床研究方法学培训,防止在实施过程中可能出现的评价偏差,以及如何在条件成熟的情况下开展系统评估提出了相应对策。

关键词:临床疗效 评价指标 症状表述 证候诊断

中医药发展业已几千年的历史,对中国及亚洲近邻产生了重要影响,但随着现代医学的产生和传播,中医药的存在价值开始受到怀疑。从清末国学大师余云岫所提的“废医存药”论^[1],到近期湖南学者张功耀提出《告别中医药》^[2],中医药临床疗效一直备受争议,成为中医药发展的百年梦魇。众所周知,蒙古草原的烈马永远踏不进温布尔顿赛马场的原因,并不是因为蒙古草原缺少赛马规则,而是因为规则的共通性。中医药的临床疗效判定的核心问题是因为所采用的标准缺乏广泛的认可和接受,或称之为缺乏认受性。因此,建立和完善公认的中医药疗效评价体系,成为迫在眉睫的要务。

一、临床医疗实践过程中的疗效评价现状分析

自古以来,中医药的临床实践一直是以个案形式为主。个案累积是中医学的理论体系形成的基石之

一。在长达千年的临床医疗实践过程中,无论是患者,还是医疗实践者,都是根据患者治疗前后的症状对比,作为治疗效果评估和治疗方案调整的依据。尽管在《本草图经》中有关于对照试验的记载^[3],可惜对照试验的萌芽如昙花一现,淹没在浩如烟海的个案文献中。显然,个案疗效评价的积极意义在于,个体化治疗过程可方便地进行治疗前后的对比,修正治疗方案,使治疗措施更切合个体。但这种方法的局限性在于:①治疗结果未必完全因于治疗因素而产生;②即便完全是因于治疗因素而引起,其反映的只是一种现象,还远未上升到规律的层面,毕竟一人有效,未必众人皆有效;③医生本人的主观因素及其医疗技能在很大程度上影响评判的结果。受这些因素的影响,这类临床评价证据的可信度级别就显得较低。因此,对于这一类评价证据的使用要持谨慎的态度。

勿庸讳言,这类证据中包含了疗效的真实内核,彰显了疗效的方法。因此,规范个体诊疗程序,包括从专

组稿日期:2007-07-28

* 世界中医药联合会临床疗效评价专业委员会成立大会暨首届国际学术交流会议论文。

** 联系人:卞兆祥,博士,副教授,主要研究方向:中医临床内科,Email:bzxiang@hkbu.edu.hk。

业名词术语的使用、症状与体征的采集和分析、诊断依据、中药材选择、药材炮制、质量管理、服药方法、患者的跟踪随访,以及诊疗数据的记录、收集、整理与存盘等等,规范程序配合真实、完整的素材记录,才是中医临床医疗过程中疗效评估的基础。此外,可考虑引入第三方独立评估治疗的确切效果。第三方引入的主要目的在于避免来于患者或医师的主观因素的影响,使得结果能够更加客观、可信。否则,基于临床医疗的疗效评估,永远也走不出“江湖传说”的宿命。

二、随机对照试验的发展现状

对照的萌芽产生于中医药实践^[3],而随机的概念是由医用化学家 Van Helmont 于 1662 年提出的^[4],但将此概念第一次应用于临床是在 260 年后的 1922 年,由 Amberson Jr JB 在验证 Sodium Gold Thiosulphate 在肺结核治疗中的作用时所采用^[5]。而第一篇发表的随机对照试验文章(Randomized controlled trial, RCT)是 1948 年由 D'Arcy Hart and Daniels 测试 Streptomycin 对肺结核的治疗作用的研究^[6]。自此以后,RCT 逐步被医学界所接受,并被公认为临床干预措施疗效评估的金标准^[7]。RCT 的核心价值在于确保临床试验中除受试因素外的其它因素一致的情况下,比较受试因素与对照因素的差异,也正由于除受试因素之外的其它因素的相同性,由此推断差异的结果是由于干预因素的产生。因此,要评价一种干预措施的效果,在目前的生物医学界,公认的方案仍是针对这一干预措施进行 RCT 分析。因此,要进行中医药临床疗效评价,选择 RCT 应是必然的。

中医药研究领域的第一个 RCT 发表于 1983 年^[8]。经过 20 余年的探索,目前中医药 RCT 主要用于:

1. 评估中药治疗西医疾病的疗效

这一类试验完全遵循 RCT 核心要求,以现代医学的疾病为治疗对象,以中药复方作为固定不变的干预因素,采用现代医学指标对其疗效进行评价。

2. 中医与中药结合的药效评价方式

与第一种模式的差异在于,它治疗的对象是某病

之某证(病证结合模式),增加了中医的辨证理念,但其实施过程仍是按照随机对照试验的要求进行。

3. 以辨证论治为核心、着重于评价复方中药对证候的临床疗效。

三、随机对照试验问题分析

虽然 RCT 开始逐步被接纳作为一种中医药临床疗效的评估方法,但是评估质量不尽人意。针对中医药 RCT 的质量评估,先前已经有多篇文章有所讨论^[9-15],其中最为突出的问题包括:

1. 研究设计不完善

在参与者的选择中很少设立排除标准、缺少随机分配产生方法及随机分配隐藏方法、缺少恰当的盲法、很少进行实验前的样本量的计算等。

2. 对照组的选择不合理

对照组设立的理念不清晰、阳性药物的选择缺少足够证据证明其阳性效果、安慰剂不能结合相应研究的病种特征以及选择真正没有生物活性又不违背中医药性理论的安慰剂。

3. 用于临床试验用的中药材与药物缺少质量控制

由于研究的目标在于让所有受试者可以得到同质的受试药物,而现时的 RCT 中极少有试验进行药材的质量控制,这样不同质的干预因素其结果亦难以令人信服。

4. 随机临床试验报告质量有待提高

在研究结果的报告方面,存在报告格式不规范、重要信息遗漏、结果的表述不严谨、结果的适用范围阐述不完善等诸多问题。因此,多数评价报告的读者并不能从研究报告中取得足够的有关临床试验过程与结果的信息。

四、提高 RCT 的质量必须注意的原则

1. 加强 RCT 基本知识的培训

研究者在开始设计 RCT 之前,应真正理解 RCT 的每一个环节的意义和重要性。RCT 的每一个环节,环环相扣,一个环节的缺失或者不足,都会影响 RCT 的总体质量。

2. 重视 RCT 的设计和基于预试验的方案调整

RCT 的设计对于研究的总体质量至关重要。在设计过程中,应充分考虑到 RCT 的每一个环节,使方案尽可能完美,但是完美的方案往往未必实际。因此,在初步方案设计完成之后,应该进行预试验,并通过预试以了解在实验设计中看似完美实际上不足的环节,使得实验方案得以调整而更切合实际。

3. 重视对照组的设立和安慰剂或阳性药物的选择

在 RCT 中,干预因素的效果是基于与对照组干预措施的疗效的比较而得出的,因此,对照组的选择,直接影响干预措施的疗效判断。

4. 重视试验用药物的质量控制

从原药材、药材的加工炮制到制剂工艺的质量控制及终产品的质量控制在各个环节,加强药物的质量保证,同时注意药材中重金属、农药残留、微生物等含量的控制,确保每一位受试者可以得到同质的试验药物。

5. 提高 RCT 报告质量

由于在绝大多数情况下,RCT 的最终报告是读者知晓 RCT 设计、实施、及结果的唯一途径。为了提高中医药 RCT 的报告质量,CONSORT 中医药扩展版正在制定过程中^[16],相信这一指南对于促进中医药 RCT 的报告质量有一定的帮助。

四、提高中医药 RCT 质量应注意的关键点

为了更好地提高中医药 RCT 的质量,保证 RCT 结果的认受性,必须注意以下几个关键问题:

1. 术语规范化

症状、证候、体征、诊断名称等名词术语并不统一的问题由来已久,同一症状可以表述为多种类型,文学色彩浓厚,这会问题影响临床研究的质量。

2. 证候的诊断标准

1990 年国家中医药管理局曾颁布过 460 项证候的诊断标准^[17],但是这一标准的认受性较低,并没有被广泛接受和使用。虽然证候的诊断标准问题并不影响使用 RCT 评估中药对西医疾病的治疗效果,但是对于病证结合的疗效评估,会直接影响结果的认受性和可推广性。

3. 结局判定指标的选择

如何根据试验目的选择恰当的指标,准确反映临床试验的结果很值得关注。现阶段的结局评估指标,有的是以疾病指标为重点,有的是以证候指标为重点,有的是两者结合,因此如何选择评估指标一直是争议的焦点之一。问题的核心仍需要回到临床试验的目的以及疾病与证候的关系上来。如果临床试验的目的是为了评估药物对疾病的疗效,毫无疑问,应以疾病指标作为标准,证候指标可以作为参考。但如果为了治疗某病之某证,则两者都应考虑。此外,也不应该将病证指标完全对立。同一种疾病可能存在几种证候,因此证候指标与疾病指标肯定不统一,但也应注意,证候的核心指标,也不可能背离疾病指标,在同病基础上的不同证,通常是在核心指标(共通指标)的基础上,加合以疾病的边缘指标或者与该疾病不相关的整体指标,而这些指标恰恰是证候的鉴别诊断指标。因此,从这个概念上理解,在中医药的疗效判定中,应该考虑将两者结合进行综合评价的重要性。

五、随机对照试验作为中医药临床疗效评估的争议

RCT 作为中医药临床疗效评估的工具,一直存在争议,焦点在于 RCT 用于以西医疾病为基础的干预措施的疗效评价。而中医药是以证候为中心的,而证候在治疗过程中是不断变化的,临床治疗强调辨证论治指导下的个体化治疗,因此,治疗措施与方药应随证候的变化而变化。证候不断改变的特征及干预措施随证变化的特征,与 RCT 所强调的干预措施在治疗过程中的相对稳定及治疗对象的同质要求不吻合,因此,RCT 并不适合于中医药,至少,RCT 必须进行“改良”。

证候真的变幻莫测不可捉摸么?我们在强调个体化治疗中方证对应的同时,不应否认群体中同质个体的普遍性,否则象六味地黄丸等中药也不可能广为流传,穿越千年。早前有学者提出,中医药本身存在统一诊断与统一治疗的做法,没有理由认为随机对照试验不能用于中医药^[18]。实际上,同一证候类型的普遍性及同一干预措施应用的广泛性,为中医药实施 RCT 提供了基础。证候当然是变化的,正如疾病也是变化的一样,应该允许证候在 RCT 过程中的变化,变化是必

然的,当然如果出现质的差异——证的性质而非程度的变化,则另当别论。同时,也应注意到,同一疾病的证候类型有其自身的规律,这一方面,需要有足够的针对疾病证候类型的临床流行病学研究基础,分析掌握疾病之证候类型及其演变特征,在此基础上,再进行针对病证的临床研究,这样才能够有的放矢。现阶段极度缺乏针对证候特别是疾病的证候分型的临床流行病学研究基础,教科书上所列的疾病的证候类型,通常是根据专家的个体经验所得,没有足够的群体调查依据,所选择的证候研究对象也缺乏代表性。因此,有必要开展大规模以疾病为基础的证候流行病学调查研究,同时针对疾病证候的稳定性进行研究,把握临床第一手数据,为临床科研提供可信的证据基础。显然,过分强调证候的变化莫测,否认同一证候的普遍性特征,可能只会让中医成为一门玄学,违背中医理论的科学精神。

六、临床疗效的系统评价

在循证医学理论指导下,对临床证据的系统评价,是近年发展起来对中医药临床疗效评估的新手段。系统评价的核心要义是针对临床问题收集相关的 RCT,采用临床流行病学的方法,去伪存真,系统地评价其质量,合并分析有足够相似性的研究结果,这样在一定程度上减少机遇的影响,以获得全面的有关该干预因素的综合信息,为医疗卫生决策提供依据。一般情况下,在这一基础上所产生的证据,其可信度要高于单一 RCT 所得出的结果。因此,系统评价越来越成为临床疗效评估的重要工具。

随着循证医学理念的广为传播,采用系统评价方法进行中医药的临床疗效评估已有很多尝试,但尝试的结果并不乐观。

我们曾对 2006 年 9 月前发表在 Cochrane Library 上的中医药临床疗效的系统评价进行分析*,结果发现几乎所有的系统评价都得出相类似的结论:一是中医药治疗有潜在疗效,但是现有的证据不足以证明其疗效;二是高质量的临床研究是必须的,但应该承认的

是中医药的 RCT 质量的确有待提高。系统评价之所以得出这样的结论,是因为中医药临床疗效评价在方法学上存在以下问题:

1. 问题缺乏特异性。
2. 将针对同一疾病的不同中药复方的临床研究进行合并分析。
3. 没有对纳入研究的 RCT 设立统一的质量标准等。

毋庸讳言,基于高质素 RCT 基础上的系统评估,其产生的证据是令人信服的,但是现阶段针对中医药的系统评价,看来却是徒劳的。原因不只是因为方法学问题,同时还因为现时缺少原始材料。因此,从头做起,积累数据,是正途。

七、展 望

中医药临床疗效的评价,需要采用公认的评价体系。RCT 是目前进行中医药临床疗效评估的最佳选择。过分强调中医药理论体系的特殊性,对评价体系进行过多的“改良”并非明智之举。切实跟从 RCT 的要求,拿出确有影响力的数据,才能将中医药从疗效倍受争议的漩涡中挽救出来。为了配合中医药随机对照试验的开展,应着手解决中医药 RCT 相关的基础问题,如术语的标准化、证候诊断的标准化、中药材的质量控制、临床报告的规范化等。这是一项基础性很强的工程性工作。尽管这些问题并不直接影响 RCT 的进行,但是影响其结果的认受性。针对中药治疗西医疾病的 RCT,按照 RCT 的设计要求,规范中药材的质量控制,是提高这一类 RCT 质量的基础。针对病证结合类型的 RCT,开展相关疾病证候类型的流行病学调查,配合基础性工作的开展,可大幅提高 RCT 结果的认受性。在扎扎实实开展中医药 RCT 的基础上,开展系统评价,应是中医药临床疗效评价的发展方向。

参考文献

- 1 余云岫,我国医学革命之破坏与建设. 中西医药, 1936, 23: 164 -

* CHENG CW, MOHER D., DAGENAIS S., WU TX, BIAN ZX, Review about systematic review on Chinese herbal medicine, unpublished data.

- 178.
- 2 张功耀. 告别中医中药. 医学与哲学(人文社会医学版), 2006, 30(6): 14 ~ 17.
 - 3 宋·苏颂. 本草图经. 合肥:安徽科学技术出版社, 1995
 - 4 Armitage P. The role of randomisation in clinical trials. *Stat Med* 1982, 1(4): 345 ~ 352.
 - 5 Amberson Jr JB, McMahon BL, Pinner M. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Amer Rev Tuberc* 1931, 24: 401 ~ 435.
 - 6 Medical Research Council Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment for pulmonary tuberculosis. *BMJ*, 1948, ii: 769 ~ 782.
 - 7 Pocock SJ, *Clinical Trial: A practical Approach*. New York. *John Wiley & Sons*. 1982.
 - 8 Analysis of the effect of Buxux harlandii on coronary heart disease by double blind method. Report of 110 cases. *J Tradit Chin Med*, 1983, 24(5): 37 ~ 40.
 - 9 Bian ZX, Li YP, Moher D, *et al*. Improving the quality of randomized controlled trials in Chinese herbal medicine, part I: clinical trial design and methodology. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2006, 4(2): 120 ~ 129.
 - 10 Bian ZX, Moher D, Dagenais S, *et al*. Improving the quality of randomized controlled trials in Chinese herbal medicine, part II: control group design. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2006, 4(2): 130 ~ 136.
 - 11 Leung KS, Bian ZX, Moher D, *et al*. Improving the quality of randomized controlled trials in Chinese herbal medicine, part III: quality control of Chinese herbal medicine used in randomized controlled trials. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2006, 4(3): 225 ~ 232.
 - 12 Bian ZX, Moher D, Dagenais S, *et al*. Improving the quality of randomized controlled trials in Chinese herbal medicine, part IV: applying a revised CONSORT checklist to measure reporting quality. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2006, 4(3): 233 ~ 242.
 - 13 李廷谦, 王刚, 王蕾, 等. 我国中医药临床研究的现状和评价. *中国循证医学杂志*, 2005, 5(6): 431 ~ 437.
 - 14 李廷谦, 毛兵, 常静, 等. 中西医、中医核心杂志临床研究文献评价. *华西医学*, 2000, 15(3): 266 ~ 269.
 - 15 Jinling Tang, Siyan Zhan, Edzard Ernst: Review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine. *BMJ* 1999, 319: 160.
 - 16 CONSORT for TCM group. 创建中医临床试验统一报告标准, 促进中医药现代化. *中国循证医学杂志*, 2006, 6, 2332 ~ 2335.
 - 17 中华人民共和国国家中医药管理局. 疾病证候诊断与疗效标准. 1994.
 - 18 Tang JL. Research priorities in traditional Chinese medicine. *BMJ*, 2006, 333(7564): 391 ~ 394.

Clinical TCM Evaluation: Problems and Response Strategies

Bian Zhaoxiang

Clinical Department, Hong Kong Baptist University TCM School

Evaluation of TCM clinical therapeutic effects is to review the acceptance of the standards for such evaluation, and associated diffusions and implementation. The establishment of a well – functioned and widely recognized evaluation system, and well regulated random and control experimental requirements, can greatly raise the quality and level of evaluation of TCM clinical therapeutic effects. This paper analyzes an array of aspects of standardization, including clinical TCM nomenclatures, symptom expressions, diagnosis, and evaluation of therapeutic effects. In the meantime, author proposes to strengthen methodology training for clinical study, in an attempt to avoid possible bias, along with the strategies for systematic evaluations.

Keywords: traditional Chinese medicine; clinical therapeutic effects; evaluation; standardization

(责任编辑:张志华, 责任译审:邹春申)