

探讨三种不同中医症状赋分方法 对中医证候疗效评价的影响*

——以一种中药新药治疗中风的Ⅰ、Ⅱ期临床试验为例

王文萍*^{*} 李晓斌 李 晓 王华伟
喻 明 吕玉英 张 君 杨关林 (辽宁中医药大学附属医院 沈阳 110032)

摘 要: 目的: 探讨三种不同中医症状赋分方法对中风恢复期中医证候疗效评价及单项中医症状改善情况的影响。方法: 选取 2006 年 1 月至 2006 年 12 月在包括辽宁中医药大学附属医院等三家医院的药物临床试验机构专业科室就诊的符合该中药新药Ⅰ、Ⅱ期临床试验入选与排除标准的受试者 393 名的临床资料, 采用双人双录入的方法将其症状积分资料按改良的赋分方法录入设计好的 Epi-data2.0 数据库, 原赋分方法数据采用已录入完毕的临床试验资料数据库, 并采用卡方检验、秩和检验等方法按中医证候疗效判定标准及单项症状疗效判定标准进行分析。结果: 在总体疗效评价方面, 试验组与对照组相比, 原赋分方法与改良赋分方法 1 均无显著性差异 ($P=0.286$, $P=0.418$), 而改良赋分方法 2 中却有显著性差异 ($P=0.037$); 在单项症状疗效评价方面, 半身不遂这一主症治疗后症状评分与基线症状评分差值的原赋分方法与改良赋分方法 1 中试验组和对照组相比具有显著性差异 ($P=0.0364$), 改良赋分方法 2 中试验组和对照组相比无显著性差异 ($P=0.184$)。结论: 不同的症状赋分方法对中医证候疗效评价及对单项症状的疗效评价会有重大影响, 有些赋分方法的改变会使试验组和对照组的比较, 从具有显著性差异变成无显著性差异, 或从无显著性差异变成有显著性差异, 这些改变将直接关系到对中药新药疗效的评价。因此, 科学地确定主症、次症的项目组合, 确定主症、次症的赋分, 以及主症、次症分值在症状总分中所占的比例, 对中医证候疗效评价的研究, 具有重大的推动作用。研究结果还显示, 在中医症状赋分方法的研究中, 不仅主症在症状总分中所占比例的合理性很重要, 而且保证主症分值不能过高更为重要。

关键词: 证候 主症 次症 赋分 疗效评价

中药临床试验是总结归纳中药新药临床疗效的方法之一, 对中医药学的发展有重要意义。目前中药

新药临床试验的中医辨证的主、次症以及症状的分级量化仍没有统一的标准, 这已成为严重制约中药新药临床试验发展的关键环节^[1]。中医症状赋分标准的确立对于提高中医辨证的准确性, 提高临床疗效

收稿日期: 2007- 11- 09

修回日期: 2008- 02- 01

* 辽宁省高等学校创新团队支持计划课题 辽教发[2006]123 号: 中药新药临床试验关键技术研究, 负责人: 杨关林。

* * 联系人: 王文萍, 主任医师, 辽宁中医药大学附属医院国家药物临床试验机构办公室主任, Tel: 024- 86852889, E- mail: wenpingwang@hotmail.com。

评价标准的准确性也具有重要的意义 [2-3]。本文以一种中药新药治疗中风的 、 期临床试验数据为例,在原方案的中医症状赋分方法的基础上,结合中风病中医辨证相关文献又探索建立了两种新的赋分方法,探讨了三种不同中医症状赋分方法对中风恢复期中医证候疗效及单项症状疗效评价的影响,提出中医症状赋分方法科学性、严密性、合理性的重要意义。

一、资料与方法

1. 病例资料

病例资料来源于以我院承担的一种中药新药治疗中风的 、 期临床试验病例报告表,该临床试验由包括辽宁中医药大学附属医院在内的三家三级甲等医院的国家药物临床试验机构完成,收集2006年1月至2006年12月期间就诊的符合入选与排除标准的受试者393名,其中试验组260名,对照组133名。

2. 研究方法

中风(瘀血阻络证)的中医辨证标准参照《中药新药临床试验指导原则》[4] 以及其他参考文献 [5-8]制定,赋分方法主症、次症见表1,改良的主症、次症赋分方法在原赋分方法的基础上考虑到以下方面内容进行了一定的修改与探索:

(1) 主症与次症比例。主症应该在70%左右能更好地反应疾病的变化和疗效,因为主症能够更多更好地反应该疾病及或该证候的特点。原赋分方法的主症占证候总分的80%,因此将改良赋分方法1的次症分值由0,1,2,3分提高到0,1,3,5分,主症占证候总分的比例降低到71%。改良赋分方法2通过减少主症(去掉综合功能项)与主症赋分(由原赋分方法的最高36分减到最高24分),将主症占证候总分的比例调整到72%。

(2) 单项症状的分值过高,可能对单项症状的疗效评价有一定的影响。因此改良赋分方法2将原赋分方法的上肢不遂、

下肢不遂的评分由各0,2,4,6分改为半身不遂单项0,1,2,3分。

采用双人双录入的方法将符合纳入标准的393例临床试验受试者证候积分资料按改良的赋分标准录入之前插入分别设计好的Epidata2.0数据库,原赋分方法数据采用已录入完毕的临床试验资料数据库,三者为相同的数据库。

3. 疗效判定

(1) 中医证候疗效判定标准。

痊愈:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少90%。

显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少70%。

有效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少30%。

无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚至加重,证候积分减少不足30%。

注:证候积分的计算公式(尼莫地平法)为[治疗前积分-治疗后积分]/治疗前积分]×100%

(2) 单项症状疗效判定标准。

计算治疗后单项症状评分与基线症状评分的差值,比较试验组和对照组单项中医症状改善情况。

表1 中风瘀血阻络证不同赋分方法一览表

脑中风 (瘀血阻络证)		原赋分方法		改良赋分方法1		改良赋分方法2	
		主症	次症	主症	次症	主症	次症
主症	半身不遂	0.2.4.6		0.2.4.6		0.2.4.6	
	上肢不遂	0.2.4.6		0.2.4.6			
	下肢不遂	0.2.4.6		0.2.4.6			
	口舌歪斜	0.2.4.6		0.2.4.6		0.2.4.6	
	音哑失语	0.2.4.6		0.2.4.6		0.2.4.6	
	偏身麻木	0.2.4.6		0.2.4.6		0.2.4.6	
次症	综合功能	0.2.4.6		0.2.4.6			
	头痛如刺		0.1.2.3		0.1.3.5		0.1.2.3
	面色晦暗		0.1.2.3		0.1.3.5		0.1.2.3
	口唇色暗		0.1.2.3		0.1.3.5		0.1.2.3
主症或次症最高总分		36分	9分	36分	15分	24分	9分
主症所占百分比		80%		71%		72%	

注:改良赋分方法2中选择原方案上、下肢不遂症状赋分高者填写,综合功能评分取消。

4. 统计方法

采用卡方检验、秩和检验等方法。

二、结 果

1. 不同症状赋分方法的试验组与对照组所得疗效的比较

各证候赋分方法所得疗效见表 2, 其中原赋分方法与改良赋分方法 1 的试验组和对照组的显效率比较无显著性差异 ($P=0.286$, $P=0.418$), 改良赋分方法 2 中试验组与对照组显效率比较有显著性差异 ($P=0.037$), 表明赋分方法的改变使得原本试验组和对照组显效率相比无显著意义的评价, 变成了具有显著性的评价。

2. 不同症状赋分方法的试验组与对照组所得单项症状疗效改善情况的比较

单项症状改善情况见表 3, 半身不遂这一主症治疗后症状评分与基线症状评分差值应用原赋分方法与改良赋分方法 1 赋分, 试验组和对照组比较均具有显著性差异 ($P=0.036$, $P=0.020$), 但由于赋分方法的改变, 使得改良方法 2 中的两组对比失去了显著意义 ($P=0.184$), 说明不同的症状赋分方法对单项症状的疗效评价均会有重大的影响。

三、讨 论

使用定量的方法来研究、规范中医的辨证, 对症状与常见证型之间的关系进行量化处理, 可克服辨证的模糊性、不确定性和主观性^[9], 还可以更加客观地评价药物的疗效。人机结合, 从定性到定量, 为中医药临床研究、诊疗评价提供新的思路和方法^[10]。

但目前中药新药临床试验中中医证候主症、次症赋分方法的确立尚存在一定的随意性, 多数以主症 0、2、4、6 分或 0、3、6、9 分, 次症 0、1、2、3 分或 0、1、3、5 分等为评分标准, 并且主症、次症在证候积分中所占有的比

例没有明确的规定, 症状赋分权重是否合理或主症、次症的项目组合是否充分等问题, 没有大样本的调查数据及统计分析的结论来支撑。但是随着临床流行病学、模糊数学等多学科的介入, 进行中医证候量化标准的研究成为可能^[11]。

本文通过采用不同的症状赋分方法, 确定相应主、次症的赋分比例, 得到了结果不同的显效率和单项症状改善情况, 并由此推测出:

(1) 主症在症状总分中所占比例的合理性很重要。

目前多认为主症与次症比例应该在 70%左右能更好地反应主症的变化和疗效, 因为主症能够更多地反应该疾病及或该证候的特点。

(2) 主症的分值在疗效评价中起到更为重要的作用, 次症分值很难左右疗效评价。

从统计结果可以看出, 主、次症分值均较高, 主症/证候积分较合理的改良赋分方法 1 组 (71%), 与主症分值较高, 次症分值较低, 主症/证候积分相对不太合理的原赋分方法组 (80%) 比较, 试验组与对照组的疗效无显著性差异。因此得出, 仅有主症/证候积分限定在一定的比例是不够的, 主症的分值不能过高, 因为次症分值所起作用甚微。但是主症的分值如何确立, 还是需要结合大样本的流行病学调查而进一步讨论的问题。

表 2 不同症状赋分方法的试验组与对照组所得疗效的比较

	原赋分方法			改良赋分方法 1			改良赋分方法 2		
	试验组	对照组	P 值	试验组	对照组	P 值	试验组	对照组	P 值
显效率	14 5.38%	4 3.01%	0.286	17 6.54%	6 4.51%	0.418	28 10.77%	6 4.51%	0.037
有效率	183 70.38%	97 72.93%	0.598	181 69.62%	101 75.94%	0.188	165 63.46%	97 72.93%	0.059
总数	260	133		260	133		260	133	

表 3 不同症状赋分方法的试验组与对照组中主症半身不遂疗效比较

	P 值		
	原赋分方法	改良赋分方法 1	改良赋分方法 2
疗后- 基线 (试验组与对照组比较)	0.036	0.020	0.184
总例数	393	393	393

参考文献

- 1 梁茂新,王雪峰,董丹.中医辨证规范所要解决的基本问题.世界科学技术:中医药现代.2005,7(3):18~23.
- 2 张志斌,王永炎.辨证方法新体系的建立.北京中医药大学学报,2005,28(1):1~3.
- 3 张志斌,王永炎.证候名称及分类研究的回顾与假设的提出.北京中医药大学学报,2003,26(2):1~5.
- 4 郑筱萸.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,2002.5.
- 5 任吉祥,赵建军.银杏内酯注射液治疗中风瘀血阻络证 48 例临床观察.长春中医学院学报,2006,22(1):1.
- 6 王丽平,王健.银杏叶冻干粉针治疗中风瘀血阻络证 72 例.长春中医药大学学报,2007,23(3):1.
- 7 韩景献,韩力.注射用丹参总酚酸治疗缺血性中风瘀血阻络证临床研究.天津中医药,2005,22(4):287~289.
- 8 韩力.注射用银杏叶治疗缺血性中风瘀血阻络证临床研究.中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(1):22~24.
- 9 邹忆怀,谢颖桢,孟繁兴.希臣通舒胶囊治疗缺血性中风 30 例临床观察.中国中医急症,2003,12(2):113~114.
- 10 朱文锋,樊新荣,姜瑞雪,等.用评定量表法进行中医辨证研究.湖南中医学院学报.2006,26(2):17~21.
- 11 侯风刚,赵钢.中医证候量化诊断标准研究存在问题的思考.中医药学刊,2004,22(9):1622~1623.

Comparison Study of Gold Standard and Stroke Syndrome Evaluation

Wang Wenping, Li Xiabin, Li Xiao, Wang Huawei, Yu Ming,

Lu Yuping, Zhang Jun, Yang Guanlin

(Liaoning University TCM Hospital, Shengyang, 110032)

We investigated the relationships between syndrome evaluation and individual symptom improvement of stroke patients, using three different evaluation methods. In the study, 393 subjects were enrolled from January 2006 to December 2006 to attend phase and phase clinical trials, in line with selected and exclusion criteria of new medicine. Patients' clinical symptom score data were fed into Epidata2.0 database using double-double entry method, while the original evaluation data were recorded in the clinical trial database. Chi-square test and rank test were used for the purpose. Improved method 2 indicated a significant difference ($P = 0.037$) between the test group and the control group. In the context of individual symptoms, there was a significant difference ($P = 0.0364$) between the original and improved method 2 in main symptom score margins and baseline symptom score of the paraplegia, before and after the treatment. We have come to the following conclusions: different symptom evaluation and individual symptom evaluation methods are differed significantly in results. The differences will, thus, have a direct bearing on the evaluation of new Chinese medicines. In this context, the identification of portfolio and score of main symptoms and minor symptoms, and the symptoms' percentile in the percentage of the overall scores will improve syndrome evaluation in a significant manner.

Keywords: syndrome, major symptom, minor symptom, score, evaluation of treatment

(责任编辑:张述庆,责任译审:邹春申)

中药研制首次要求明确药材的产地

国家药监局宣布,《中药注册管理补充规定》的制定工作已经完成,正式颁布实施。《补充规定》是与 2007 年 10 月 1 日正式实施的《药品注册管理办法》相配套的第一个规范性文件,细化和明

确了有关中药注册管理的要求。

《补充规定》首次提出了中药研制应当明确药材来源、产地和工艺技术参数要求,从源头上提高这些技术要求,并且纳入到保证中药质量的控制环节中,结合成品质量检测指标,逐步形成“源头控制”、“过程控制”和“指标控制”三者相结合的质量保证体系,进一步确保中药质量的稳定和均一。(文摘)