

疗机构、科研机构及大学建设一批中医药临床研究中心,吸纳多学科人才,强化方法学支撑,优化研究流程,规范科研管理,对于一些重大项目的组织加强顶层设计,作为区域中心推动中医药优势科技资源大尺度的整合,进而形成跨学科、跨地域的中医药临床协同研究网络体系,是加强中医药科技创新体系建设,组织大项目、建立大网络、形成大成果、做出大贡献的重要保障。

4.3 以临床需求和理论建设为导向,改进基础研究组织模式,是提高中医药科技转化率和贡献度的迫切需求

从“十一五”开始,国家重大基础研究发展计划专门设立了中医理论专项,在中医基本理论、针灸理论和中药理论的基础研究方面进行了布局,稳定了一支基础研究的队伍,快速推进了基础研究的发展,在一些中医药基本理论方面回答了一些基本问题,夯实了科学基础。但如何处理好传统和现代、宏观和还原两种思路方法的问题,如何更加有效促进解决临床实际问题,如何更加有效推进中医理论建设,尚处于探索之中;部分项目课题的实施中,基础研究、现代技术的快

速发展与临床实际问题脱节的现象也较严重。因此,适时建立若干中医理论基础研究公共服务平台,系统整合中医理论基础研究的信息和资源,为基础研究、临床应用和产业发展之间有效合作提供服务平台,改进重大项目的组织模式,使基础研究与临床应用之间建立更直接的联系,直接将研究成果快速转化为可应用的技术、产品、方法、方案或指南并应用到临床实践;同时大力加强中医理论框架体系的梳理和研究,推进中医理论建设的进度,已成为中医药科技自身发展和提高贡献度的迫切需求。

这些,相信对于“十二五”中医药科技做出历史性跨越和发展,将有所帮助。

注:本文部分数据来自《巴黎公立医院集团的临床研究:从理念到医疗》(内部资料,巴黎公立医院集团临床研发部 & 巴黎大区跨区域临床研究署)和《2011 年赴法国国家医学临床研究基地建设培训考察报告》(内部资料,国家中医药管理局科技司)。

(收稿日期:2011-12-28)

(本文编辑:张磊)

多中心方证相应临床研究的思考与探索

钟海珍 马斌 黄粤 曹克刚 高颖

【摘要】 笔者对目前方证相应临床研究作了简单概述,归纳总结了目前开展前瞻性、多中心方证相应临床研究存在的难点,同时以缺血性中风方证相应前瞻性、多中心临床研究为例,分析了目前开展缺血性中风方证相应临床研究的可行性。笔者认为目前开展前瞻性、多中心大样本方证相应临床研究存在以下难点:对照组难于设计,缺乏客观量化的证候诊断标准,缺乏规范的针对证候的治疗方案,切实可行的随机盲法难于设计。此外,前瞻性、多中心方证相应临床研究的开展还需要多中心研究平台的建立及充足的研究经费的支持。今后开展前瞻性、多中心方证相应临床研究需亟待完善标准、规范的获取、采集临床信息的方法及流程。

【关键词】 方证相应; 临床研究; 中风; 实验设计

【中图分类号】 R289.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.03.009

1 方证相应临床研究概述

1.1 方证相应临床研究的定义

随着方证相应研究的深入,学者们对“方证相应”概念的理解也逐步在深化。一方面,万变不离其宗,对“方证相应”的理解始终离不开方剂内的药味及其配伍关系与其针

对的病证病机之间的高度对应性。另一方面,“方证相应”更加强调证候内实外虚的特性。既重视方药对内实——病机的对应性,也强调方药对外虚——证机及证候外在表现的对应性。“方证相应”是组方的基本原则,也是辨证论治的依据^[1]。证的病机决定了方药的选择,而方中的药物配伍关系总是对应于病证的病机,“方证相应”强调了方药与病

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2003CB517102);国家科技重大专项“重大新药创制”(2009ZX09502-028);高等学校博士学科点专项科研基金(20090013110003)

作者单位:100875 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室(钟海珍);北京中医药大学东直门医院神经内科(马斌、曹克刚、高颖);首都医科大学附属北京朝阳医院中医科(黄粤)

作者简介:钟海珍(1983-),女,医学博士,在站博士后。研究方向:中医药防治中风病的研究。E-mail:haihai_005@sina.com

通讯作者:高颖(1963-),女,医学博士,教授,主任医师,博士生导师。研究方向:中风病防治研究、中风病临床诊疗标准研究。E-mail:gaoying973@126.com

文献标引格式:

钟海珍,马斌,黄粤,等.多中心方证相应临床研究的思考与探索[J].环球中医药,2012,5(3):197-200.

证之间的内在关系,即方剂的功用是特定方药与特定病证之间相互作用的结果,方证相应是动态对应^[1]。方作用于其对应的证之后,证随之发生变化,此时方与证之间就产生一定差距,由对应到不对应或对应程度较差,此时临床上须密切注意观察病情变化,及时调整和缩短方证之间的误差和距离,使之重新达到对应状态。因此,方证对应的动态性,要求在辨证论治原则指导下,随着病情的演变,适时地对方剂药味、药量、剂型进行灵活变化;若已转为他证者,则需另择他方^[2]。方证相应的动态性是中医药发挥个体治疗优势所在的基础,同时也为中医药的临床研究带来了前所未有的挑战。

目前国内对方证相应的研究可以大致分为理论研究、实验研究及临床研究三大类。临床研究是通过临床观察确定某方的临床指征,探讨该方的作用机理,或进行方证相对应的验证及方剂加减配伍的临床应用^[3]。

1.2 近年方证相应临床研究

近 5 年来方证相应临床研究主要是对方证相应的验证及方剂加减配伍临床应用的报道。如周庆兵等^[4]对周霁祥运用变化多样的补肾法治疗再生障碍性贫血经验的报道,杨海燕等^[5]从误治案例对小柴胡汤方证相应的临床观察,高广飞^[7]在方证相应思想指导下治疗咳嗽变异性哮喘的案例报道及王清^[8]对许润三以“病证结合,方证相应”为指导思想治疗子宫内异位症临床应用的报道。以上研究都遵循了方证相应的理念,把方药灵活多变的特性体现的很到位。但多为个人经验、个案报道,若不亲自跟师学习,其研究结果难以验证和推广。

此外,得益于文献研究方法的改进及文献检索及整理工具的进步,也有学者针对某一方剂收集、整理临床文献资料进行统计分析,确定该方的临床指征。如郁祥^[9]对血府逐瘀汤方证相应研究,李童对小青龙汤^[10]及归脾汤^[11]的研究,高艳秋^[12]对补中益气汤方证相应性研究,以及刘颖^[13]对高血压痰瘀互结证的临床研究等等。以上研究多为针对某一方或某一证的研究,通过对文献的整理分析来确定某方某证的核心临床指征及相应药物。由于这类报道所采用的临床文献资料多为缺乏对照的研究,所以所报道结果的可重复性及推广性比较有限。

2 方证相应临床研究中的难点

临床研究中如何进行方证相应研究的设计是目前临床研究所面临的一个难题。临床研究设计需遵循以下基本原则——对照原则、重复原则、随机化分组原则和盲法设计原则。方证相应临床研究要遵循以上原则,可谓个个都是难点。研究设计之外,方证相应临床研究尚存在其它的难题。现将方证相应临床研究中的难点归纳总结如下。

2.1 难点一——对照的设计

临床研究是以人为研究对象的研究,它与以动物为研究对象的实验研究不同,需要对参加试验的受试者病情负责,需要符合伦理道德。这就要求研究者在选择研究方剂时,不

论实验组还是对照组都必须选取符合受试者病情、对患者无害或者有益的方剂。

正所谓“没有比较就没有鉴别”,设立对照是研究设计的基本原则之一。通过对照,对非处理因素加以控制,则可以鉴别研究过程中有关因素对于疾病的发生或结局的影响,这样才可以提高研究结果的真实性和可靠性。方证相应临床研究有诸多难点,其中对照的设计是串连诸多难点的关键。对照的设计关系到研究随机方法及盲法的设计,可以说它决定了整个研究的方案。方证相应的对照,顾名思义即方证不对应。与西药及某一固定中成药的临床研究不同,由于方随证变、方药的动态变化正是“方证相应”的精髓所在,因此,方证相应实验组在选方上不能拘泥一方几药。然而临床研究的另一基本原则是重复原则,这决定了方证相应研究在选方用药时不可能一人一方。既要体现“方证相应”灵动变化的特性,又要遵循可重复的原则,这就要求研究者在两者之间找到一个平衡点。

缺血性中风“病证结合、方证相应”随机盲法、平行对照、多中心临床研究课题组(以下简称缺血性中风课题组)对这个平衡点进行了初步的摸索,将方证相应组的选方定在了临床针对该病证机 80% 的方剂范围,随证变化选方,某方药物成分及剂量固定。将方证不相应组的选方定为针对该病基本病机的唯一药方,药物成分及剂量固定。这样的对照设计虽然不能与中医临床完全契合,却仍不失为一种既不失“方证相应”动态变化特性又不违背临床研究设计原则的方法。

毕竟任何研究都只是相对的科学,不能做到绝对的科学。任何形式的模拟研究都伴随着一定信息的丢失。然而把这个难中之难解决之后,并不意味着方证相应的临床研究就可以顺利进行,它还存在以下难点,需要研究者一一解决。

2.2 难点二——客观、量化的证候诊断标准

临床研究结果要可重复、可推广,就必须规范。方证相应临床研究要规范,首先要规范证候的诊断,其次要规范证候的治疗。中医证候诊断主要是对疾病某一阶段的定性描述,缺乏定量观察,虽然舌脉面色是客观表现,但由于受到方法学上的制约,即便是文献记载或专家诊断也难免出现某种程度的主观偏倚,为临床诊断和疗效评价带来许多困难^[14]。证候诊断的研究开始于上世纪 80 年代,较早的著作应该是赵恩俭主编的《中医证候诊断治疗学》^[15]。进入本世纪以来,证候诊断规范化研究越来越受重视。不少学者对如何规范证候诊断进行研究,如赵晖等《试论证候诊断规范化的研究思路和方法》^[16]、姜小帆等《浅谈如何借鉴生存质量量表的研究方法建立证候量化诊断标准》^[17]、赵倩义等《小儿肺炎咳嗽痰热闭肺证证候标准专家问卷分析》^[18]。

中风病证候诊断规范的研究自上世纪 80 年代就开始了,经几代人的努力,不断的深入完善,是中医证候规范研究中比较全面及系统的。

1985 年第 2 期的《中医药学刊》首次刊登了全国中医内科学会中风病诊断、疗效评定标准(试行)^[19]。该标准中诊断标准有四方面的内容:病名诊断标准、分证标准、证候标准及

分期标准。1986 年中华全国中医学会内科学会公布了《中风病中医诊断、疗效评定标准》^[20],该标准由中华全国中医学会内科学会于 1983 年 7 月初次制定(烟台市);经卫生部中医急症中风病协作组于 1984 年 3 月第一次修订(咸阳市)和 1985 年 3 月第二次修订(北京市);又经全国第二届中风病科研讨论会于 1985 年 10 月通过专家咨询(长春市);最后由中华全国中医学会与卫生部中医急症中风病科研协作组,于 1986 年 6 月在泰安市召开《中风病中医诊断、疗效评定标准》鉴定会,通过专家鉴定。该标准是 1985 年试行标准的修订版,与 1985 年试行标准相比,在诊断标准的名称上更加规范。

1988 年孟家眉等^[21]以临床经验和专家意见为基础提出了《脑血管病中医辨证量表》。该量表的编制遵循敏感、特异、规范、可计量、可靠、可行 6 个原则,将中风病的证候分为风证、火热证、痰证、血瘀证、气虚证及阴虚阳亢证 6 个基本证候。每个证候总分为 30 分,大于 7 分则判断该证候成立。经过 100 例的验证,所有的患者均可通过该量表辨证,大多数患者为多证复合的状况,与以往经验吻合。该量表作为中风病中医证候的客观定性和粗略定量的初步尝试,较以往向前迈进了一大步。之后形成的行业标准并广泛用于临床研究的中风病辨证诊断标准都是在此基础上进行的改进。

1994 年,国家中医药管理局脑病急症科研组研制成《中风病辨证诊断标准》^[22]。该标准把中风病复杂证候的诊断降维成 6 个基本证候(要素)的诊断,使得中风病证候的诊断简单而规范,大大增强了临床辨证的灵活性和适用性。该标准将中风病的证候诊断量化,使得中风病证候及疗效的研究具有了可比性。因此,该标准在临床上得到广泛的推广及应用。

缺血性中风课题组在既往研究的基础上,通过两轮专家问卷及前瞻性的四诊信息收集,采用专家经验和临床数据相结合的模式,完成了《缺血性中风证候要素诊断量表》的编制,并对其进行了临床验证,获得了令人满意的诊断效果^[23]。《缺血性中风证候要素诊断量表》的研制成功^[24]为缺血性中风证候的诊断提供了客观、量化工具。

从中风病证候诊断标准的形成历程可以看出,一个客观、量化证候诊断标准的形成需要经过几代人几十年坚持不懈的努力。

2.3 难点三——规范的针对证候的治疗方案

规范、有效的针对证候的治疗方药是设计方证相应临床研究实验组治疗方案的前提。中医治疗疾病自古就是百家争鸣,百花齐放。由于各医家所处的时代不同,所面对的患者群各异,因此对同一疾病的认识往往是仁者见仁、智者见智。不同的认识必然导致选方用药的不同,取效当然也是各有千秋。这种随着中医自身发展形成的百家争鸣特点,使得选方用药方案的规范颇为困难。尽管从上世纪 90 年代起,不少具有权威性与约束力的国家或行业规范标准纷纷出台。然而很多因为缺乏多中心、大样本临床数据的支持与验证而难以得到推广运用。国家“十五”科技攻关课题组集中中医药治疗中风病的优势和有效方法,结合循证医学的研究成果,建立了中风

病急性期综合治疗方案,并进行了多中心、前瞻性、随机对照的临床验证与评价^[25]。此研究成果为缺血性中风方证相应临床研究的展开提供了规范而有效的系列方剂。

2.4 难点四——切实可行的随机盲法试验设计

方剂的灵活变化是方证相应的精髓所在,在临床研究中如何进行盲法设计是研究设计中另一个难点。试验组及对照组药物在外观包装上的一致是盲研究者、盲患者的一个关键。由于目前临床研究不允许自制研究用药将多味中药饮片混合研末装胶囊或制成丸药,而要求明确标明每味中药饮片的名称及剂量。在缺血性中风方证相应的临床研究中,尽管择衷的将动态辨证论治组(方证完全相应组)的方剂选择限定在化痰通络汤、星萎承气汤、益气化痰汤和育阴熄风汤四个方剂,将针对基本病机治疗组(方证不全相应组)的方剂限定为化痰通络汤一个方剂,同时对每个方剂的药味及剂量也作了相对的固定,然而毕竟四个方剂药物组成及剂量各异,因此,如何将两组药物在外观包装上做到一致使盲法切实可行成为一个棘手的问题。

缺血性中风课题组通过核心小组反复讨论,并经专家论证后,最终采取了一级设盲,双盲、双模拟的盲法设计。即将动态辨证论治组(方证完全相应组)设计为中风 1 号方(化痰通络汤)、中风 2 号方(星萎承气汤+化痰通络汤模拟方)、中风 3 号方(益气化痰汤+化痰通络汤模拟方)及中风 4 号方(育阴熄风汤+化痰通络汤模拟方),针对基本病机治疗组(方证不全相应组)设计为中风 1 号方(化痰通络汤)、中风 2 号方(化痰通络汤+星萎承气汤模拟方)、中风 3 号方(化痰通络汤+益气化痰汤模拟方)及中风 4 号方(化痰通络汤+育阴熄风汤模拟方)。无论方证完全相应组或方证不全相应组,判断证候后,均根据证候要素组合的形式与特征,以“病证结合、方证相应”为指导原则,调整处方。“痰瘀证”选用中风 1 号方,“痰热证”选用中风 2 号方,“气虚血瘀证”选用中风 3 号方,“阴虚证”选用中风 4 号方。每日按照证候所对应方剂,给予 4 种免煎颗粒剂中的一种,力求做到动态辨证换方。

2.5 难点五——多中心研究平台的建立

多中心进行研究扩展了研究对象的来源,有利于研究数据的采集,能加快研究的进度。中医选方用药,因地制宜。多中心的参与也使研究结果更具有普适性。多中心研究平台的建立是一个长期的过程,需要有志于临床研究的临床工作者们长期共同努力。北京中医药大学东直门医院从上世纪 80 年代开始致力于中医脑病的临床研究,是国家中医药管理局全国脑病急症协作组组长单位,是国家中医药管理局中医脑病重点学科和重点专科建设单位、国家中医药管理局中医脑病重点专科协作组组长单位,目前在全国拥有 67 家成员单位,可以联合全国多家脑病重点专科协作组单位开展研究。

2.6 难点六——充足的研究经费的支持

规范的中药临床研究用药及其模拟剂的制作,由于制作工艺的要求,需要耗费大量的资金。尤其是中药模拟剂的制作,由于其色、味、口感的特殊要求,需要反复试验和尝试,比中成药制剂更加耗时耗力。此外,由于前瞻性研究具有一定

的不可预知性,为了研究的顺利进行,通常需多预留一定数量的研究用药。而以上种种,如果没有充足的研究经费,都将使研究无法顺利进行。缺血性中风“病证结合、方证相应”临床研究受国家重点基础研究发展计划(973 计划)课题——缺血性中风病证结合的诊断标准与疗效评价体系研究资助。

——解决上述难点后,缺血性中风课题组以缺血性中风急性期患者为研究对象,在“证候要素、应证组合”思路指导下,针对证候要素的组合形式与特征,以“病证结合、方证相应”为指导原则,试探性的开展了前瞻性、多中心、随机对照研究——缺血性中风“病证结合、方证相应”随机盲法、平行对照、多中心临床研究。该研究共观察缺血性中风急性期患者 252 例,研究结果将在其它的篇章中予以报道。

3 结语

综上,目前要开展方证相应临床研究,首先需要建立公众认可、有临床数据支持的证候量化诊断标准。其次,需要参考、借助已有的国家、行业规范标准或课题成果,采用循证医学的方法开展多中心、大样本临床研究,形成规范的有数据支持的治疗方案。在以上基础上,遵循对照、重复、随机化分组和盲法设计原则,设计临床可操作的研究方案。

缺血性中风方证相应临床研究是首个建立在规范证候的诊断与治疗基础上、在全国范围内开展的多中心方证相应临床研究,也是目前样本量最大的前瞻性方证相应临床研究。该研究在前期规范缺血性中风证候诊断及治疗方案的基础上,试探寻找方证相应临床研究对照设计中的平衡点,首次运用一级设盲、双盲双模拟、随机对照的方法,对缺血性中风方证相应进行了研究。一级设盲、双盲双模拟、平行对照的设计方法,遵循了临床研究对照、重复、随机化分组和盲法设计的原则,相对较好地契合了方证相应临床研究中方药灵活多变的特性。在今后的方证相应临床研究中,尚有下列问题值得思考与探索。

证候诊断和评价标准的制订是证候客观、量化的手段,制订方法通过几十年的摸索已经相对成熟。但在证候诊断、评价标准(量表)推广应用过程中要达到客观、定量诊断及评价证候的效果,却有两项非常重要的工作必须做。一项是症状、体征、舌脉等四诊信息的标准化、规范化,另一项是获取、采集这些四诊信息的方法、流程的标准化、规范化。前一项工作是中医名词术语规范化的一部分,这项工作开始的时间较早。2000 年首届中医药学名词审定委员会(简称中医药名词委)的成立,可谓这项工作开始的标志。首届名词委公布的《中医药学名词》成为世界卫生组织西太区 2007 年《传统医学术语国际标准》的蓝本。经过中医学者们十余年的努力,这项工作正逐步趋于完善。后一项工作可谓刚刚起步,亟待完善。

参 考 文 献

- [1] 聂惠民.“方证相应”论浅议[J]. 中医杂志,2008,49(6): 570-571.
- [2] 张兰凤,王阶,王永炎,等. 方证对应研究[J]. 中华中医药杂

- 志,2005,20(1):8-10.
- [3] 王欣.“方证相应”的理论内涵及其研究价值[J]. 山东中医药大学学报,2006,30(6):439-440.
- [4] 刘丽梅,陈琳,王瑞海,等. 对中医方证相应研究的思考[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(6):406-407.
- [5] 周庆兵,胡晓梅. 从方证相应探析周霭祥辨治再生障碍性贫血经验[J]. 上海中医药杂志,2011,57(6):1-2.
- [6] 杨海燕,王萍,刘新亚,等. 从误诊误治案例看小柴胡汤的方证相应[J]. 江西中医药,2009,40(9):16.
- [7] 高广飞. 方证相应论在咳嗽变异性哮喘治疗中的应用[J]. 河北中医,2009,31(1):60-61.
- [8] 王清. 许润三“病证结合,方证相应”治疗子宫内膜异位症[J]. 中医杂志,2007,48(5):475-476.
- [9] 郁祥. 血府逐瘀汤方证相应研究[J]. 江西中医学院学报,2009,21(6):39-40.
- [10] 李童. 小青龙汤方证相应研究[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(2):176-178.
- [11] 李童. 归脾汤方证相应研究的文献统计分析[J]. 中医学报,2011,26(5):577-578.
- [12] 高艳秋. 补中益气汤方证相应性研究[D]. 南京:南京中医药大学,2009.
- [13] 刘颖. 高血压病痰瘀互结方证相应的临床研究[D]. 北京:中国中医科学院,2008.
- [14] 朱立鸣,卢健,段永强,等. 中药新药研发中证候规范化及其临床疗效评价[J]. 中国中医基础医学杂志,2006,12(7):533-535.
- [15] 张志斌,王永炎. 证候名称及分类研究的回顾与假设的提出[J]. 北京中医药大学学报,2003,26(2):1-5.
- [16] 赵晖,陈家旭. 试论证候诊断规范化的研究思路和方法[J]. 天津中医药,2008,25(6):465-468.
- [17] 姜小帆,段俊国. 浅谈如何借鉴生存质量量表的研究方法建立证候量化诊断标准[J]. 时珍国医国药,2009,20(2):509-510.
- [18] 赵倩义,汪受传. 小儿肺炎喘嗽痰热闭肺证证候标准专家问卷分析[J]. 长春中医药大学学报,2009,25(1):42-43.
- [19] 全国中医内科学会中风病诊断、疗效评定标准(试行)[J]. 中华中医药学刊,1985,30(2):358-359.
- [20] 中华全国中医学会内科学会. 中风病中医诊断、疗效评定标准[J]. 中国医药学报,1986,1(2):56-57.
- [21] 孟家眉,梁宝华,张树懿. 脑血管病临床辨证规范化量化初探[J]. 中西医结合杂志,1988,8(3):173-175.
- [22] 国家中医药管理局脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1994,17(3):64-66.
- [23] 刘强,高颖. 证候诊断量表的理论基础[J]. 中华中医药杂志,2010,25(7):989-992.
- [24] 高颖,马斌,刘强,等. 缺血性中风证候要素诊断量表编制及方法学探讨[J]. 中医杂志,2011,52(24):2097-2101.
- [25] 张伯礼,王玉来,高颖,等. 国家“十五”攻关—中风病急性期综合治疗方案研究与评价——附 522 例临床研究报告[J]. 中国危重病急救医学,2005,17(5):259.

(收稿日期:2011-12-28)

(本文编辑:钮丽霞)