

· 述评 ·

对中医药临床研究结局评价问题的研讨

盖国忠 张志强 陈仁波 李鹤

【摘要】 随着中医药临床研究的不断深化,逐渐暴露出一些深层次的问题。本文针对目前中医药临床研究中结局评价极不规范的现状和国外对于临床评价中结局评价的研究近况,指出中医药临床研究需要转变理念,与时俱进。同时阐述了中医药临床研究结局评价中的有关概念化的知识和深层次的整体理念,指出了今后中医药临床研究在疗效性研究和探索性研究中结局指标选择的六大基本原则与四个相应的选取技巧,以便更好的解决中医临床研究中的许多关键问题。

【关键词】 中医药; 临床研究; 结局评价

【中图分类号】 R24 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.05.001

Discussion about clinical research outcome evaluation of TCM GAI Guo-zhong, ZHANG Zhi-qiang, CHEN Ren-bo, et al. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Corresponding author: GAI Guo-zhong, E-mail: gaigzh@126.com

【Abstract】 With the continuous deepening of clinical research of TCM, it's also gradually exposed some deep-seated problems. In this paper, we pointed out that the clinical research of TCM need to change the philosophy and advance with the times, based on the status quo of the outcome evaluation of clinical research of TCM which is highly irregular and the recent foreign research for clinical evaluation of outcome evaluation. This paper also described the outcome evaluation of clinical research of TCM on the conceptualization of knowledge and the overall deep-seated concept. And pointed out the six basic principles of clinical research in the future choice of outcome measures in efficacy studies and exploratory research and the four selection techniques, to solve bitterly many key issues in TCM clinical research.

【Key words】 TCM; Clinical research; Outcome evaluation

中医药学是世界医学的重要组成部分,随着人类健康理念和医疗保健模式的不断深化,中医药学在人类医疗保健中的作用也越发突显出来。世界卫生组织^[1]于2002年5月在日内瓦发布了以“传统医学——不断增长的需求”为题的传统医学报告。2008年11月8日在中国北京举行的世界卫生组织传统医药大会上通过的《北京宣言》^[2]中明确指出:“应根据每个国家的具体情况,尊重、保护、促

进以及广泛并且适当地传播传统医学、治疗和实践的知识。”中医药有良好的发展机遇。同时也应该看到中医的科学研究,特别是中医临床研究仍有许多关键的技术问题没有很好地解决。如“关于传统医学的多数学术文献在安全性和效力方面提出的依据不足”等。正如美国替代医学办公室顾问委员会^[3]在“替代医学研究方法”中明确地指出传统/替代疗法的“有效性评价是一个关键和核心的问题”,“其疗效必须用人们认可的终点指标来加以证实”。这是摆在中医药科研工作者,特别是从事临床研究人员面前的迫切任务。如何在当今循证医学和个体化医疗保健为主流的医学体系之中寻求中医药学术的地位是重大的学术问题。在这样的背景下,解决突出的临床有效性与安全性评价相关问题有其重要的现实意义。本文仅就中医药临床研究中的结局评价有关的学术问题研讨如下。

项目基金:财政部、国家中医药管理局 2009 年中医药行业科研专项(200907001-1);国家中医药管理局 2011 年中医药行业科研专项(201107006)

作者单位:100700 北京,中国中医科学院中医临床基础医学研究所

作者简介:盖国忠(1962-),博士,主任医师,教授,博士生导师。研究方向:中医慢病的防治研究,未病理论、慢病临床防治方法。E-mail: gaigzh@126.com

1 理念上的差异,需要与时俱进

中医药学虽有几千年的发展演变,积淀了独具特色的系统理论和整体和谐的医疗保健方法,已为人类的繁衍生息做出了显赫的贡献。中医能为社会上大量的需求人群提供合理的医疗保健服务(包括大量的外国人),且整体的效果很好(中国能用很少的钱完成大量的医疗保健工作,成效显著)。为何还要拿什么证据?为何还要进行什么规范?个体化如何标准化?等等。这就需要中医人转变观念,要用发展的战略眼光看问题,要与时俱进,要遵守国际上的临床研究规范,要不断地研究和探索先进的临床研究方法才行。这是一个历史过程:医学研究的初始源于个体的案例研究,从最基本的症状学开始,逐步到体征学的推理,而后再到病理、生理学的理论指导客观的医疗实践。中医自古就有十分重视个体医案的传统^[4],从《史记·扁鹊仓公列传》(包括淳于意的诊籍)到《名医类案》及现代各种各样的医案著作可以看出,有的还纳入了教学体系之中。近代中医大家恽铁樵在《清代名医大全·序》中明言:“我国汗牛充栋之医书,其真实价值不在议论而在方药,议论多空谈,药效乃实事,故造刻医案乃现在切要之图。”上海名医姜春华先生也有同感:“我学习每家医案能收到或多或少的养料。如王孟英的养阴疗法、薛立斋的平淡疗法、吴鞠通的用药剧重,在临床上各有用处。”

到了上世纪中叶,受到西医的影响,中医也有一些不规范的临床对照研究和少数的临床随机对照研究报导,开始引入西医病名和部分疗效评定标准。近二十年来更加规范,有了中医证候的诊断标准和证候的评定标准,这是一大历史性的进步。但其评价的内容十分庞杂,多注重近期的疗效指标,多以中药新药的模式开展中医药的临床研究,对意义重大的探索性研究多忽视之,多无终点指标的结局性评价。近几十年来,随着信息与网络技术的快速发展,临床科研方法的不断进步,医疗保健模式向整体、长远方向发展,特别是临床随机对照研究和 Meta 分析的结果,让临床医生们大吃一惊。已有众多的证据证实:以往理论上推理有效的疗法和短期有效的疗法对于整体的远期疗效结果大不一样。如 1987-1988 年在欧美多中心进行的“心律失常抑制试验(CAST 试验)”,从选择的 2315 例研究对象的结果发现,服药组病死率明显高于安慰剂对照组(分别为 4.5% 和 1.2%),从而否定了这一疗法^[5]。

故此,近些年来国际上的临床疗效评价多从临床的结局(终点)进行长期的、整体的评价。

常规的方法多依据世界卫生组织在有关的研讨会上提出的临床研究试验应当引起高度关注的六大关键环节^[6]:(1)纳入标准;(2)合适的对照;(3)随机分组;(4)盲法;(5)报告所有的入选病例的结果;(6)选择明确的、有临床意义的、以病人为基础的终点指标。此处与以往的临床研究设计原则中的随机、对照、盲法等原则相提并论的是第六条,突出地强调了因果关系、明确的个体化状况和整体、长远的临床意义。这其中十分重要的是必须要转变观念,不能固守在历史的整体观念之中,要跟上国际的、时代的步伐,要发展、要进步、要在公认的平台展示中医药的优秀成果与实用技术,就必须要大胆地引进和再消化创新。如中医的个体化诊断模式的评价方法、中医证候的诊断与评价标准、如何选取和评价能体现中医药的主体性的客观、特异、敏感性指标是个大项目,也是必须要抓紧落实的重要工作之一。同时要对循证医学的理论与方法做到:一要加紧学习并加以掌握;二要弄懂其基本的原理与方法;三要在临床实践中合理地加以应用;四是要知道其自身的局限性与不足;五要按照中医临床的自身发展变化规律的主体性原则,为我所用。

2 结局评价的原则

随着医学模式的转变和个体、循证医学的不断推进,原有的生物医学的理念已逐步被以病人为中心的整体、长远的理念所取代。从受精卵开始到人死亡是一个整体的过程,涉及的因素极其复杂。终点是病人的死亡和疾病的痊愈没有争议,但是以死亡或疾病的痊愈为终点结局指标的临床研究有相当多是不可行的。如病期长、疗效差的疾病,如感冒这样很快就痊愈的疾病,如死亡率低的疾病等。

从疾病的状态入手(WHO 的分类)分析:(1)病理,就是与疾病有因果联系的生物学参数;(2)损害,就是由于病理性的损害引起的系列症状、体征和行为;(3)能力减退,指日常生活中思维能力、活动能力等;(4)残障,因病而形成的病人社会功能的缺陷。(1)(2)是医生比较关注的问题和研究的主要内容,(3)(4)则是病人最为关心的焦点。历史上的医学研究以病为主,忽视了人这一主体方面的客观需求和医学的整体、长远性。但人又是极其复杂的、个体化极强的组合。因此,临床研究要以对病

人最直接、影响最大,病人最为关心的、最想避免的临床事件为主要指标,包括疾病的终点(死亡、残疾、功能丧失或痊愈)、重大的临床事件(如发生心肌梗死、脑梗死、骨折等)、功能状态(生物标志物、行为状态等)和生存质量,也包括影响病人身心健康的重大事件(抵抗应激压力的情况)和病人自我的主观感受^[7]。

由此可见,中医药临床研究中结局评价的原则要从如下几方面考虑:

一是相对客观、稳定。诸如病人的死亡、疾病的痊愈、残疾和功能丧失等指标,不论是谁都能够十分客观地判定,指标变化不大。

二是能够代表具体疾病的本质联系。疾病发生、发展的复杂化和深入研究的情况不同,能够代表具体疾病的本质联系的指标也是不断变化的。如骨质疏松症病人可逆转的概率太小,骨折是病人最为关心和影响最大的临床结局。故此,骨折可作为骨质疏松症临床研究的选择指标,能代表疾病的本质。

三是能够体现疾病的动态变化。疾病的本质是一种机体的不良状态和变化过程。可以选择能够体现出病情的动态变化、可以替代疾病的终点指标的实验室测量指标。临床症状和体征等也可以反应病人的主观自我感觉、功能状态和一定的生存情况,也是一种可行的选择。但要有极其规范的依据和良好的信度、效度(经过严格的筛选和相应的研究证实的可选)。

四是个体化的研究定位。由于疾病复杂、病人不一、疗法差异等,临床研究的目的相差太大。故此,要依据研究的目的和选取的病种、个体的病人等具体情况具体分析,个体化解决。如同一种新疗法,作为临床探索性研究项目要以病理机制为核心展开,后期作为疗效性研究则要以结局评价为中心进行。这是一个原则。病、证、人及其它相关的因素等个体化是复杂的大问题。

五是权威性。应由权威的部门(卫生管理、药监部门)或相应的组织(学会)等组织有关专家充分论证后,正式发布的为标准。如中国政府发布的关于中医药的国家标准和行业标准等(如中药新药临床研究指导原则)。权威的另一层含义是临床研究要进行严格而规范的科研设计,主要是指临床探索性研究领域的研究项目,其指标多应有一定的效度和信度的评价。

六是要体现中医药临床研究的学科特点。中

医药作用的机制与西医不同,故此其评价的指标体系也应有一定的区别。建议临床终点的结局评价要一致,要体现中医药的国际化。另一方面要加大病、证、证标准的建设和加强相关特异性生化指标(生物标识物)的寻找,加快拥有学科特色的功能状态、生存质量方面的评价工作。这是一项长期艰苦的工作,也是意义重大的基础工作。

其它如卫生经济学、临床可行性等也是需要认真考虑的方面。

3 结局评价的指标选取技巧

“无巧不成书”是言书的编写要依靠一个“巧”字,即作者的巧妙布局、精心策划。任何工作都需要“巧”,这是提高研究工作效率的法宝和节约资源的利器。中医药临床研究中结局评价的“巧”在如下几方面。

一要有明确的临床研究的目标。目标来源于研究目的,目的源于社会和需求。目的是方向性的,而目标则是十分具体的,可分为几个部分去支撑目的的。目标不明确已是目前多数中医药临床研究的一大通病,要加大这方面的关注力度。当前的中医药临床研究项目都十分相近,好像都在做中药新药研究,多过度地关注“临床疗效”,研究目标不确定。如温阳补肾法(汤)治疗肾阳亏虚证消渴(2型糖尿病)的前瞻性随机对照研究,有处理因素、有施治对象,有随机、有前瞻、有盲法,但是缺乏关键的效应指标,选取的指标均是大众化的血糖、血脂、尿糖、胰岛素水平等常规指标,与研究目的关系不大,那么其研究的结论必然是低证据性和苍白乏力的。补肾以防止糖尿病肾合并症的出现为目标,可选取血肌酐、尿中微球 β 蛋白为结局评价指标为好,血糖不如糖化血红蛋白和糖化白蛋白为好,其稳定性明显为优^[8]。

二是要分清主次,综合选取。结局评价的体系目前已十分完备,包括主要的结局指标、替代或次要的结局指标(中间指标)、综合指标三大部分。主要的结局指标是指临床研究主要选取的指标或必须选取的指标,根据临床研究的目的可以是疾病的死亡率、发病率、生存率、重大医疗事件发生率或医疗费用等。这是临床研究的金标准。然而在实际的临床研究中,由于人民生活水平的不断提高,临床防治技术的不断进步,临床主要结局指标的出现时间在明显地延长,临床研究中的不可控变量在增多,又有伦理方面的限制和人力、物力、财力以及病

人依从性的降低等复杂因素,对一些病情相对稳定的慢性病而言,选取主要结局指标几乎是不可行的。此时就可以考虑选取一些能够反应疾病的基本本质的、能够反映疾病的基本预后情况的、可以替代的效价相对较低的指标作为其研究的核心指标也是可行的,更有利于病人的整体和长远利益。因为病人身上进行的试验,病人得不到可能有效的治疗的后果会大于选取替代的次要指标不当所造成的损害。故而,近几十年来,国外替代指标或次要指标的研究十分流行,是临床研究的焦点和热点。可将其限定在:一种可以替代临床主要结局指标,并在临床主要结局指标不可取的情况下,能够充分反应病人的自我感觉、功能状态或生存质量等情况的可测量的临床稳定的指标。其必须满足以下条件:(1)与临床研究的主要结局指标有良好的相关性,可以反应疾病的本质信息,有生物学合理性;(2)能够客观地反应干预措施对真正的临床结局的核心效应,如临床结局的预测价值^[9]。如艾滋病可选取 CD4⁺细胞,心衰研究可选取运动能力、前列腺素等。但是常规的如骨质疏松症研究的误区多选取骨密度。骨质疏松症的临床结局指标为骨折,骨折与骨密度无良好的相关性,不能反应其临床结局的预测价值^[7]。其它如生存质量、病人的自我感觉等综合性软指标也可选取为支持性证据,但其效应影响力不高。这些方面多是中医药临床研究的软肋,要多加以重视。

三是要注重个体化医疗的问题。个体化医疗已是今后临床医学的发展趋势,为现今最高水平的医疗模式。依据于临床研究目标的大原则,必须兼顾临床个体化是一个大问题,这也是临床研究结局指标选取的一大原则,其目的是直接受益于个体的病人。目前国际上对此研究成功的不多,虽已发现了基因多态性的不同效应和不同代谢类型对药效、不良反应的差异是十分明显的,但是临床研究者不多。在这一方面中医临床研究可能是其长处——辨证论治。惜其在临床随机对照方面有了一定的进步,但在临床结局指标的选取上仍有很大的不足,研究的证据仍不够充分。先行以中医药的探索性研究开路,然后再行疗效性的接续研究是今后的大方向。以证、以体为中心展开相应的研究可以探索,一方一法的多证、多体的优化也是探索的方向。

四是要跟踪前沿,我主人随。限于中医药临床研究的现状,中医科研人员不可能也不必要大量地研究临床的结局指标和替代性指标,但是一定要跟

踪国际的研究前沿,特别是国外已经进行过效度和信度广泛研究的临床验证的指标。应该进行其替代机制的研究,结合中医药的主体研究模式,使之更好地为中医药的临床研究服务。同时,更应该注重中医药临床研究中的探索性研究,这是中医药发展的核心动力,是阐释中医药科学内涵和提供强有力科学证据的最佳途径。比之于疗效性的多中心、大样本的随机临床试验研究要更加经济、研究的效率也高,也最符合中国的现有国情。

笔者坚信:今后中医药的临床研究必会在不断改进临床结局指标等研究环节和提高研究过程中的质量控制等方面,更加高效率、更加科学地开展卓有成效的中医临床研究工作,不断地提供更有科学证据和价值的研究成果,从而奠定中医药更加健康地走向世界,为更多的人民提供可及的中医药服务,共享中医药的医疗保健成果。

参 考 文 献

- [1] 世界卫生组织.“传统医学——不断增长的需求”[EB/OL]. http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.4_chi.pdf, 2002,5.
- [2] 世界卫生组织.《北京宣言》[EB/OL]. http://www.who.int/medicines/areas/traditional/TRM_BeijingDeclarationCH.pdf, 2008,11.
- [3] Levin JS, Glass TA, Kushi LH, et al. Quantitation methods in research on complementary and alternative medicine. A methodological manifesto. NIH Office of Alternative Medicine [J]. Med Care, 1997, 35(11):1079-1094.
- [4] 陈大舜. 历代名医医案选讲[M]. 北京:上海中医药大学出版社, 1996:6-7.
- [5] 黄峻, 王文. 心脑血管病大型临床试验[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 1998:818-850.
- [6] Kogure K. (1999) Research and practice on herbal medicine and acupuncture. In: Report of the Consultation Meeting on Traditional and Modern Medicine: Harmonizing the Two Approaches. Beijing Nov 1999. Manila, World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 1999, 191-198.
- [7] 徐小国, 蒋萌. 替代指标在临床研究试验中的应用与局限性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(10):1194-1197.
- [8] 黄芳华. 抗糖尿病中药新药临床前有效性评价与思考[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1):95-97.
- [9] Ellenberg S, Hamilton JM. Surrogate endpoints in clinical trials: cancer[J]. Stat Med, 1989, 8(4):405-413.
- [10] 王永炎, 刘保延, 谢雁鸣. 应用循证医学方法构建中医临床评价体系[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(3):17-23.

(收稿日期: 2012-02-14)

(本文编辑: 刘群)