

- [10] 李广德,马继松,罗元恺. 何子淮治崩漏精义[J]. 贵阳中医学院学报,1988,1:15-17.
- [11] 曾进浩,胡霞,潘华锋,等. 刘友章教授运用岭南草药特色采菁[J]. 广州中医药大学学报,2013,30(4):588-590.
- [12] 李向荣. 毛冬青药理作用研究概述[J]. 环球中医药,2011,4(3):238-240.
- [13] 乔宛虹. 毛冬青的药理作用及临床应用研究概况[J]. 中国现代药物应用,2008,2(5):104-106.
- [14] 萧步丹. 岭南草药录[M]. 广州:广东科技出版社,2009:142-143.
- [15] 广州部队后勤部卫生部. 常用中草药手册[M]. 北京:人民卫生出版社,1969:582-583.

(收稿日期:2014-01-07)

(本文编辑:董历华)

· 学术论坛 ·

从证病结合模式探讨证候类中药新药的临床研究方法

王少卿 高颖

【摘要】 本文提出在证病结合、以证统病的模式下进行证候类中药新药的临床研究。针对证候类中药新药的设计要点及难点,诊断标准、纳入与排除标准、疗效评价标准、疗程、对照组的设置、安全性观察、生物学指标采集时点等关键问题进行了探讨,讨论如何建立以证候为中心的、符合中医诊疗模式的、可以体现中医特色的中药新药的临床研究新模式。

【关键词】 证候类中药; 临床试验; 证病结合

【中图分类号】 R28 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2014.09.020

辨证论治是中医临床理论体系区别于其他医学体系的一大特色。中药新药的研制与中医证候理论有着密切的关系。目前中成药的临床研究多采用病证结合的模式,即在明确疾病诊断的前提下,结合新药功能主治,选择适应证候,这是借鉴了化药的临床研究模式,有一定的局限性。而中医治疗强调辨证论治,遣方用药均是首先针对证候而来。如六味地黄丸治疗肾虚证,在中医临床中广为应用,并在长期的临床实践中得到不断发展和创新,应用范围不断扩大,肿瘤、慢性肾炎、更年期综合征、自身免疫病如红斑狼疮、重症肌无力等数十种疾病表现为肾虚证者均可运用其进行治疗。如果单纯运用病证结合的模式针对六味地黄丸进行研究,其主治范围便会被禁锢于某一个具体疾病的肾阴虚证,主治范围的外延无法扩展,大大缩小了其治疗范围,无法充分的发掘中药的治疗范围及治疗效果,不能充分的体现中医的辨证理念与中医特色。因此,证候类中药新药的概念被提出,证

候类中药即主治为中医证候的中药新药^[1],区别于以往主治为某种疾病某一证候的中药,其研究意义在于探索以证候为中心的、符合中医诊疗模式的、可以体现中医特色的中药研发新模式。证候类中药新药的研究屡屡被提及,但却始终未突破瓶颈^[2],本文针对证候类中药的临床研究方法进行探讨。

1 证候类中药的临床研究模式

证候类中药是主治为中医证候的中药新药,其研究模式应当是以中医证候为中心的,符合中医诊疗模式及特点的。既往中药的临床研究多采用病证结合的模式,即针对某一个疾病的某一个证候来进行新药研究,例如针对中风病的气虚血瘀证进行了消栓颗粒的临床研究。但是中医诊疗是以证候为中心的,强调辨证论治,病证结合的模式将新药的适应症范围局限在了所研究的疾病,例如消栓颗粒的药物组成来源于著名方剂补阳还五汤,补阳还五汤作为益气活血法的代表方剂,除了可以治疗中风病气虚血瘀证以外,对于冠心病、糖尿病肾病的气虚血瘀证也有较好的疗效。而正是因病证结合的研究模式,其适应症范围仅限于中风病的气虚血瘀证。

因此证候类中药的研究模式应当从借鉴化药的病证结合模式过渡到符合中医诊疗理念的证病结合模式。其研究应当在明确证候诊断的前提下确定可以反映同一证候特点的不同疾病来进行研究,即在同一个证候下选择若干个疾病

基金项目:北京中医药大学脑病中医临床评价研究团队项目(2011-CXTD-22);国家中医药管理局2012行业专项(201207009)

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院脑病科[王少卿(博士研究生)、高颖]

作者简介:王少卿(1986-),女,2013级在读博士研究生。研究方向:中医药防治中风病。E-mail:jjwsq2404@sina.com

通讯作者:高颖(1963-),女,博士,博士生导师,主任医师。研究方向:中医药防治中风病。E-mail:gaoying973@126.com

进行新药研究。证候的选择应当具有代表性,疾病的选择需要充分参考前期证候学研究基础,所研究证候必须是所选择疾病的常见证候,而且所选择的若干疾病需病因病机相似,预后转归相仿,以便于访视点及疗程的统一设定,使得临床观察具有可比性。例如针对气虚血瘀证进行新药研究,即可选择中风病、冠心病、糖尿病肾病来进行研究,此三种疾病均为血管性疾病,病因病机相似,均为慢性病程,且气虚血瘀证为此三种疾病的常见证候,符合证病结合的模式要求。

2 证候类中药的证候的诊断标准

2.1 全面的证候诊断标准

鉴于医学实践的不断发展和临床情况的复杂性,尚无达成共识的证候诊断标准可供借鉴,目前形成的证候诊断标准有以下模式:定性定量的诊断模式、宏观与微观相结合的诊断模式、单纯的证候诊断模式以及病证结合的证候诊断模式^[3]。但是,上述诊断模式均是针对具体证候而来,其中唯有病证结合模式将疾病的因素纳入了诊断标准,但仅限于特定疾病的特定证候。如果在证病结合、以证统病的模式下进行中药新药研究,现有的证候诊断标准存在不够全面的问题。考虑到西医疾病由于其发病机制及临床特点的不同,其证候分布特征也存在差异,同一个证候在不同疾病中除核心共性症状外还会出现特异性表现,如脑梗死的气虚血瘀证会出现肢体肿胀、肢体偏瘫、肢体麻木,冠心病的气虚血瘀证胸闷、气短等症状更为明显,糖尿病肾病的气虚血瘀证会出现肌肤甲错、癥瘕积聚等特异性症状。

在证病结合模式下的证候类中药的证候诊断标准,当以证候为中心,兼顾疾病的不同特点,形成共性证候诊断标准。首先,核心证候诊断标准需确立,此核心证候诊断标准即单纯的证候诊断标准,暂不考虑病(包括中医和西医的病)的特性;其次,根据所选择的纳入临床研究的疾病,充分考虑其西医病理因素,总结证候在疾病中的不同特异性表现,将其纳入到诊断标准中去。形成“证”+“病”的诊断模式,以证候为核心,以疾病为外延,逐渐将外延放宽,纳入疾病因素,丰富诊断标准。

2.2 证候转化时的客观判定

证候具有恒动性,在治疗过程中,证候亦可随着病情的变化而发生变化,可出现痊愈、好转、加重、转化等情况,临床干预方法也会随之而产生变化。如果证候出现转化,例如在针对气虚血瘀证的治疗过程中,气虚血瘀证转化为痰热腑实证,此时临床干预应当从益气活血法转化为化痰通腑法,此种情况出现在临床研究中时,需要运用证候诊断方法对转化后证候进行判定,判定目前证候是否仍属于所研究范畴,而目前的临床研究所采用的证候诊断计分表或是诊断量表大多仅针对所研究证候而研制,并不涉及所研究证候以外的项目,仅可对所研究证候进行判断,无法对非研究证候进行判定,如果面对此种情况时仅运用专家经验判断的方法来对证候转化作出判定,难免有不客观之嫌。

此问题可以通过证候要素诊断量表来解决。在前期工

作中,可先对纳入临床研究的若干疾病的证候分布规律进行总结,筛选出各个疾病中与所研究证候密切相关的证候(即常出现相互转化的证候),根据上述结果研制相应的证候要素诊断量表,可通过此量表进行证候的判定,判断当前证候是否仍属于所研究范畴。如果已非研究范畴,可作相应处理。

3 纳入标准与排除标准

证病结合模式下的证候类中药新药研究的纳入与排除标准需分为证候和疾病两个方面,证候的纳入与排除标准要统一,而疾病的纳入与排除标准需分别制定。证候的纳排标准中应当明确限定可纳入的证候,而排除标准中需要加入对混杂证候的限定,如针对气虚证的药物的排除标准中应当排除阳虚证,针对阴虚证的药物的排除标准中需要排除血虚证。

4 疗效评价标准

证候疗效评价尚无一个统一的标准,目前应用的证候评价方法有四级标准法、量表法、循证医学法等方法^[4-5]。证候类中药疗效评价时,疾病和证候的评价的均衡性是一个尚需考虑的问题^[6]。首先,无论是运用四级标准法还是量表法,证候疗效评价标准均涉及到与诊断标准同样的问题,即标准内容涵盖面的问题。疾病的证候表现并不完全相同且各有侧重,评价时如何做到全面、客观,仍然值得商榷。其次,随着疾病的自然发展及药物的干预,证候变化的同时疾病亦会产生变化,证候的变化会促使疾病好转或是恶化,需要客观评价。因此,客观全面的评价证候与疾病,均衡证候与疾病的关系,仍是一个研究的难题。

证候类中药新药的临床疗效评价需分别对证候和疾病进行评价。证候的变化应当作为主要疗效指标,疾病的变化作为次要疗效指标^[7-8],新药对证候的疗效是决定证候类新药是否可获批的关键。证候的评价标准应当是统一的,而疾病的评价标准可分别参照现行国家或行业标准制定。首先,评价标准的设定需在充分考虑核心证候的基础上,纳入具体疾病的不同证候表现,扩大评价标准的涵盖面,囊括证候在不同疾病中的特异性表现,以对证候进行全面的评价。其次,为了实现证候评价的客观化,可综合考虑医生的客观评价与患者的主观感受,采用自评与他评相结合的模式。可将基于患者报告的临床结局评价量表引入到证候评价体系中,或根据其思路制定相关的量表,对证候疗效进行评价。再次,在临床研究开展之前,进行充分的证候学调查,明确证候与疾病转归之间的关系,以便判断证候的转化与疾病预后之间的关系。

5 疗程

首先,证候的动态变化为疗程设置带来困难,证候的动态性使得其在治疗过程中会出现如痊愈、好转、加重、转化等情况。如果在疗程内证候发生痊愈或转化的情况,继续服药

有可能会因药不对证而带来不良反应,如果出现证候加重的情况,继续服药有可能对治疗无益。由此可见,化药的疗程设置方法并不能够契合动态波动的中医证候。其次,目前的疗程设置方法并没有兼顾证候与疾病两方面的因素。在证病结合模式下,证候类中药面向证候的同时尚需面向不同的疾病,疗程的设置不仅要考虑统一的证候因素,而且要结合不同的疾病因素,兼顾不同疾病的不同病理特点。

疗程的设置首先要以前期证候特征研究为基础,充分的考虑证候的特点,如风寒证变化迅速,常在数天之内即痊愈或者入里化热,故而针对风寒感冒的药物疗程设置应当相对较短,数天即可,而血瘀证则相对稳定,变化相对缓慢,故而针对血瘀证的中药疗程多在数月。其次,疗程的设置尚需结合疾病的特点,同一个证候在不同的疾病中往往有其特异性表现,病情转归预后均有不同。如血瘀证出现在外科疾病和内科疾病中时,其病因病机并不相同,疗程亦不可一概而论。

证候具有“恒动性”,是不断动态变化的,因此针对证候的中药新药临床研究的疗程推荐使用动态疗程。动态疗程的设置需综合考虑前期证候学研究基础及相关疾病病理特点来设定,以此为基础经过预实验得出动态疗程的上限。在服药过程中证候痊愈或转化即可停药,如未达到停药标准且证候未转化,则一直服用药物至疗程结束。

6 对照组

对照药的选择是关系到临床试验的质量的一个重要环节。证候类中药新药的对照组可以有对照证候和对照疾病两种模式。对照证候的模式可以针对选定的证候选择一个临床常用药物作为对照药,在以证统病的模式下,纳入临床研究的不同疾病均使用同一种药物来进行对照,如针对脾气虚证的中药新药可以将四君子丸作为对照药物,针对血虚证的中药新药可以将八珍颗粒作为对照药物。对照疾病的模式则是针对不同疾病设置不同药物来进行对照,如针对气虚血瘀证的中药新药,中风病可选用消栓颗粒或脑安胶囊做对照药,冠心病可选用通心络胶囊做对照药。

7 安全性观察

证候类中药的安全性观察亦包括证候与疾病两个方面。证候方面,关注患者服用药物后出现的证候变化,是否出现证候不良事件,例如患者服用补气药物后是否会出现“上火”而出现口舌生疮、便秘腹胀等症状,患者服用泻下药物是否出现纳呆、胃脘冷痛等苦寒伤胃的症状。同时需观察药物的干预是否促使了证候的转化,而证候转化之后是否会使得疾病加重,因此证候的变化是安全性观察的重要内容。疾病方面,应当将与疾病变化密切相关的一些指标例如血压、血糖、心脑血管事件等作为安全性指标,观察证候改善后疾病的变化,对证候和疾病的不良反应进行综合观察。

8 生物学指标的采集时点

针对证候进行新药的研发,核心对象是证候的变化,因此生物学指标的采集时点应当打破化药的采集模式,寻求在证候的拐点进行生物学标本的采集,以动态观察证候的变化与生物学指标的变化的关系。证候拐点的寻找需建立在访视点的合理设置的基础之上,多时点动态采集证候变化的信息,判断证候的转归,寻找证候拐点采集生物学指标。

9 讨论

证候类中药的研究方法虽然上文中已作讨论,但仍有许多问题亟待解决。证候是动态时空、多维界面的,其复杂性决定了以证候为主治的证候类中药的研究模式的探索难度。证候的诊断与评价便是其中最大的难点所在,如何在证候的动态变化中对其进行干预,并作出客观判断与评价仍待探索,而由此衍生出的疗程、采血时点等问题均需依托于证候的诊断与评价方法的完善。因此,证候的诊断与评价方法是证候类中药研究模式的核心所在,是需要探索与研究的重点。

证候类中药新药的研究方法虽仍在讨论之中,但其理念的提出便已是中药新药研发的一大创新。证候类中药的临床研究应当是符合中医特色的,能够充分体现并发挥中医优势的。要改革创新,便需要打破常规,挣脱化药的固有研究模式的束缚,突破瓶颈,开拓符合中医特色与精髓的临床研究新模式。

参 考 文 献

- [1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:361.
- [2] 吕佳康. 从脾气虚证探讨证候类新药中药新药临床试验的设想[J]. 中国临床药理学杂志,2011,27(9):732-734.
- [3] 王天芳,杜彩凤,王庆国,等. 基于证候要素及病证结合建立证候诊断标准的思路[J]. 中西医结合学报,2009,10(7):901-906.
- [4] 张永玲,王保和. 中医证候临床疗效评价方法研究进展[J]. 山东中医药大学报,2010,34(5):464-465.
- [5] 黄毓娟,杨志宏,沈舒文. 基于循证医学的中医药临床疗效评价[J]. 吉林中医药,2010;9(30):744-746.
- [6] 田元祥,翁维良,李睿. 中医临床研究诊断标准的优化[J]. 中华中医药杂志,2010,25(2):253-256.
- [7] 元唯安,朱蕾蕾,胡慧慧. 关于中医临床疗效评价的若干思考[J]. 世界科学技术,2013,15(4):743-745.
- [8] 高颖. 关于构建中医临床评价体系若干问题的思考[J]. 中国中医基础医学杂志,2006,12(4):256-258.

(收稿日期:2014-03-18)

(本文编辑:董历华)