

# 浅谈基于方证的证候类中药新药研发策略

林芳冰 刘强 朱文浩 高颖

【摘要】 辨证论治、有是证用是药是中医特色和生命力所在,证候类中药新药研发符合中医治疗传统特色和优势。对证候的界定和证候评估标准的确立,是目前证候类中药新药研发研究的难点和瓶颈之一。方证作为方剂用药的临床指征,将方药与证候有机联系在一起,从方证研究入手来确立证候类中药的评估体系,是解决证候类中药研发关键问题的有效途径,笔者根据现代临床的研究结果和思考,提出了基于方证的证候类中药新药研发相关思路的初步设想。旨在抛砖引玉。

【关键词】 方证; 证候类中药; 研究思路; 研究方法

【中图分类号】 R288 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.05.011

**Discussion on the research and development strategy of the new medicine of syndrome TCM based on formulas and syndromes** LIN Fang-bing, LIU Qiang, ZHU Wen-hao, et al. Encephalopathy Department, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China  
Corresponding author: GAO Ying, E-mail: gaoying973@126.com

【Abstract】 Treatment based on syndrome differentiation is the characteristic of traditional Chinese medicine. Research on new medicine of syndrome TCM conforms to the characteristics and advantages of TCM. But it is a difficult point, especially on the defining of TCM syndromes and the establishment of syndrome evaluation standard. The theory of formulas and syndromes, as a clinical guide for prescription, can link formula and medicine with TCM syndromes. The theory is a key to solve the problem. According to the results of modern clinical research and thinking, the author gives us some tentative ideas of how to go forward on the research of new medicine of syndrome TCM based on the theory of formulas and syndromes.

---

基金项目:北京中医药大学科研创新团队项目(2011-CXTD-22)

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院脑病证治研究室[林芳冰(博士研究生)、高颖];世界中医药学会联合会临床循证研究指导中心(刘强);山东省淄博市中医院脑病二科(朱文浩)

作者简介:林芳冰(1978-),女,2012级在读博士研究生,主治医师。研究方向:中医内科学。E-mail:linfangbing@163.com

通讯作者:高颖(1963-),女,博士,主任医师,博士生导师。研究方向:中医脑病学。E-mail:gaoying973@126.com

**【Key words】** The theory of formulas and syndromes; New medicine of syndrome TCM; Research ideas; Research methods

中国 2008 年颁布《中药注册管理补充规定》第八条中明确鼓励开发“主治为中医证候的中药新药”,开发证候类中药符合中医药治疗传统特色和优势。该类药物有别于“主治为病证结合的中药复方制剂”,抛开了现代医学的疾病概念,其研发必将有利于发扬中医药传统特色。但自从 2008 年政策制定以来,关于证候类中药的研发标准一直存在争议。由于证候相关问题业界分歧较多,部分问题尚无统一的认识,因此,证候类中药新药研究与评价标准悬而未决。

## 1 证候类中药研发势在必行

传统中药新药研发多以病证结合模式作为干预对象,以现代医学的诊断标准和疗效评价标准对中药新药进行评价,不验证中药新药本身所具有的辨证治疗的特点,忽视了对中药新药临床治疗的针对性,不利于体现中药临床优势与特色及中药新药的长远发展<sup>[1]</sup>。而证候类中药以证候作为干预对象,以辨证论治理论为基础,异病同治,其本身就体现了中医学的整体观念,有利于评价中医药的优势与特色,因此其研发之初就受到了众多专家学者的关注。中成药“六味地黄丸”即为该类药物的典型代表,其适用范围摆脱了现代疾病的束缚,自上市以来,因其简便效廉、适用范围广的特性,受到广大人民群众的欢迎,大大提高了中医药的健康服务能力。因此该类药物的研发推广,势必将进一步推动中医药事业的发展。

## 2 证候类中药研发遇到的问题

目前证候类中药研发遇到的技术障碍,主要包括对证候的认识的分歧,证候评价标准的缺乏,以及证候疗效与疾病疗效的关系问题。

### 2.1 关于证候的认识分歧较多

按照传统的中医理论,证候是对疾病发展到一定阶段的病因、病性、病位及病势等的高度概括,具体表现为一组有内在联系的症状和体征,是临床辨证论治的依据。在实际运用中,证候有时所指为一组具有内在联系的临床症状,有时所指为一个核心病机,有时所指为一种体质状态等。证候定义的复杂性、模糊性,导致了证候在科学研究中的定位容易出现分歧。特别是在证候类中药新药研发的问题上,专家学者围绕证候的定义争论较多,使得其研发停滞不前。

目前为止,人们关于证候先后提出了十几种定义,但仍对其内涵和外延没有得到一个明确统一的界定。从证候的内涵和外延来看,内涵即概念的特定属性,笔者认为,证候的内涵应概括为机体的一种病理状态,是中医治疗的基本单位。外延是指概念所指的对象范围,证候的外延根据在具体临床和研究中的工作方法及其目的不同,表现为不同形式。如在临床辨证中,依据不同辨证体系(八纲辨证、脏腑辨证等),可概括为不同的形式,如虚证、气虚证、心阴虚证、风寒表实证等;在科学研究中,依据不同视角又可分为单纯中医证、基于中医病的中医证、基于西医病的中医证和方证等。在证候类中药新药研发中,首先应对所研究之证候的外延进行明确和界定。

### 2.2 证候的评估标准尚未达成共识

证候诊断的标准化是科学、客观、系统评价其临床疗效的前提,但是,由于这一工作的难度和研究方法学上仍不成熟,还有许多问题尚未解决。因此在现有工作的基础上制定和完善证候诊断标准,开展中医证候诊断和疗效评价方法与标准对证候类中药新药研发的研究具有重要意义。

近年来关于中医证候的诊断、疗效评价标准研究,常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<sup>[2-4]</sup>。通过量表法来研究、规范中医的辨证,对症状进行量化处理从而建立证候量化的诊断标准,在理论方面和实际操作层面均显示出较强的可行性,在一定程度上克服了辨证的模糊性、不确定性和主观性,被目前许多学者所认同,并已经进行了探索研究,但尚未获得突破性成果。

### 2.3 证候疗效与疾病疗效的关系问题

病、证统一在人体病变的基础之中,疾病在各个阶段是以证候表现出来的,证候是疾病在一定阶段及一定条件下的表现形式。其区别在于疾病是人体内环境动态平衡失调所表现出来的病变全过程,是由疾病的特殊本质决定的,疾病的特殊本质贯穿于疾病全过程的始终;证候是疾病所处某一阶段多种因素综合作用所致主要本质的反映,是疾病在这一阶段的主要表现形式,但又主要由疾病的特殊本质变化决定。由此可见,病、证是疾病不可

分割的两个方面。目前在中医药临床研究中,采用的多是病证结合的研究模式,在进行临床疗效评价时存在重疾病疗效轻证候疗效的情况。而辨证论治是中医药的精髓,更要重视证候疗效的评价,重视在中医药临床评价研究中,增加能反映中医药诊疗优势和特色的评价方法和指标。一些研究表明,证候与西医的疾病疗效体现出一定的相关性<sup>[5]</sup>。可是一旦与具体疾病疗效结合在一起,证候评价又回到了病证结合的体系内,偏离了证候类中药新药的研发目标。既需要突破疾病框架来评价证候改善,又需要充分体现证候改善对患者的积极临床作用,成为证候类中药新药研发过程中必须解决的问题。

### 3 基于方证研发证候类中药新药的思考

目前证候类中药的研发遇到了瓶颈,对证候类中药研究中“证候”的认识不统一是导致系列问题的根本,首先,进行“证候”的界定研究是研发证候类中药的前提和基础;其次,制定规范的证候评价标准是研发证候类中药的关键;最后,结合证候与疾病的关系完善证候类中药评估体系是证候类中药研发的有益补充。

#### 3.1 基于方证开展证候类新药研发

证候类中药新药的研发,“证候”的界定问题亟待解决。该类证候要求应相对固化,只有以相对固化的证候作为研究对象,方能够进一步制定研究方案和评价标准。方证是应用某一方剂的临床指征,反映了患者综合的、特异性的病理状态,是在长期的临床实践中逐渐摸索出的客观的、相对固定的结论<sup>[6]</sup>。笔者认为,方证作为中医临证的精华,有相对固定的临床表现,能够将证候类中药要研究之“证候”与要开发之“方剂”有机的结合起来,可以作为中药新药研究的载体,运用方证可以使研究更直接,与临床疗效更密切,因此如果以方证为切入点,将克服证候研究的分歧,有利于推动证候类中药的研发。同时,证候类中药新药研发就是要将有确切疗效的方剂开发成中成药,广泛应用于临床。而每一首方剂都有其临床应用指征,即方证。在证候类中药研发过程中,将方剂与证候作为一个有机整体去研究,符合临床实际。

另外,以方证作为研究对象,有助于建立证候类中药评价体系。方证对应是目前中医药研究的新领域,方证对应是中医临证选方的重要原则之

一,是方剂发挥临床疗效的关键所在,求得方证的最佳对应是临床治疗的最高目的。因此可从方证对应的角度出发,明确要研究的方剂的适应证,围绕适应证去制定诊断标准和疗效评价标准,避免泛泛开展针对证候的研究而带来的诸多困惑,以此可作作为解决证候类中药新药研发的突破口。

#### 3.2 建立基于方证的药物有效性评价体系

在明确了所研究证候为方证的前提下,可以根据方证的临床表现制定证候的评价量表。如美国食品药品监督管理局发布的关于基于患者的病例报告应用于临床药物研制和疗效评价的指南草案<sup>[7]</sup>中指出:在临床试验开始之前,若没有切实可行的适合该药物的标准,则可根据具体情况,研制新的量表作为标准。参考这一原则,在一定规范的方法学指导下制定的针对特定方证的证候评价量表,可以作为证候类新药的研发过程中参考的评价标准。

中医证候量表的研制方法与研究模式是目前研究的热点之一,有学者采用包括将专家问卷调查与临床信息采集同步进行、传统德尔菲法与数据挖掘技术有机结合、借鉴吸收诊断学试验方法和心理测量学方法的中医证候量表研究方法,研制出肝郁化热证候诊断量表和评价量表<sup>[8]</sup>。研究表明,此种量表研制的方法符合临床客观实际,为中医证候评价量表的编制提供了方法学上的参考,为从方证角度探讨证候类中药新药临床研究评价标准的研制提供了方法学上的指导。

#### 3.3 妥善处理方证与疾病的关系

开展证候类中药的研究要突破病证结合的研究模式,就是要按照中医学的思维特点,充分体现“异病同治”的思路,在不同的疾病发展过程中,如果出现了相同的临床表现,就可以参照方证对应的思路进行治疗,这样更能评价中医的疗效。在制定评估体系过程中,要以证候为研究中心,选择普适性证候、与常见疾病关系密切的证候作为研究对象,使得证候类中药的研发更具临床实用价值。

方证作为临床治疗的视角下疾病的最小单元,方证的改善必然基于患者痛苦的缓解。从这一角度来说,证候的改善必然推动疾病向好的方向发展。在证候类中药新药评价体系中,要以证候疗效为主要结局指标,相关疾病疗效作为观察指标,同时,从药物研究安全性角度考虑,在研究证候疗效的同时,也要客观记载疾病的改善情况,作为该药

物观察安全性指标。证候类中药新药的疗效要以缓解疾病进展或改善病人生活质量为原则,以对疾病无不良事件为前提条件,将相关疾病疗效纳入证候类中药新药研发的评估指标中,为其提供有益补充。

#### 4 结论

辨证论治、有是证用是药是中医特色和生命力所在,证候类中药新药研发符合中医药治疗传统特色和优势,对证候的界定和证候评估标准的确立,是目前证候类中药新药研究的难点和瓶颈之一。“方证”是中医学术体系中的重要命题,其将表现于外之“证”与临床治疗所用之“方”有机的联系在一起,蕴含了方与证之间的相依互动性,不仅是把握证候特征、临床用药的逻辑基础,也是从方证对应角度进行证候类中药新药研发思路取向的重要逻辑依据。同一首方剂在不同病种的应用,充分体现了证候类中药研究的优势。从方证角度研究入手,克服了一般证候的模糊性、复杂性,尤其适用于中药新药的临床研究。因此,通过方证的研究和分析更符合中医学的特色优势,更能反映中医学理、法、方、药的方剂辨证体系,更适合确定为证候类中药研发中的研究对象。

证候类中药新药研发可建立在方证研究的基础上,选取具有普适性的、疗效确切的名方或成方作为研究对象,通过客观规范的研究方法制定评价标准,开展疗效及安全性等方面的研究。通过对方证的分析,以达到研究证候的目的,这种研究方法是符合中医本质的,它比既往的从证

到方来研发证候类新药的思路更具可行性和操作性。

证候类中药新药的开发符合中医理论特色,从方与证之间的联系性和规律性出发,通过对方证对应模式的研究,筛选出针对性强、应用指征明确、疗效显著的方剂或药物进行新药开发,可以充分发挥中医治疗优势,为保障人民健康做贡献。因此从方证相应角度进行证候类中药新药的研发应该具有广阔的前景。

#### 参 考 文 献

- [1] 高学敏,钟赣生,王淳,等. 中药新药研发中存在的问题及对策[C]//中华中医药学会中药基础理论分会第二届临床中药学学术研讨会论文集,2009:10-18.
- [2] 张永玲,王保和. 中医证候临床疗效评价方法研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2010,34(5):463-464.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:361.
- [4] 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.
- [5] 程晓燕,朱克俭. 中医药临床评价中证候、疾病疗效相关性的探讨[J]. 湖南中医杂志,2007,23(3):3-4.
- [6] 刘喜平. 蛋白质组学与中医方证研究思考[J]. 中医杂志,2004,45(4):247-248.
- [7] 美国国家人类健康服务部食品药品监督管理局. 基于病人报告的结局测量在支持医药产品开发标签说明中的应用指南草案[S]. 2006.02.
- [8] 郭盛楠,刘强,王少卿,等. 肝郁化热证证候诊断量表的研制[J]. 中医杂志,2014,55(14):1219-1222.

(收稿日期:2015-02-24)

(本文编辑:蒲晓田)

## · 启 事 ·

### 首期国医大师学术经验传承研修班招生通知

“医道传承”系列公益项目首期培训班由北京仁医堂国医馆全程资助,旨在通过开展研修班以更好的继承名老中医的学术思想,培养优秀中医药人才。此次研修班由中华中医药学会主办,中华中医药学会编辑出版分会、北京仁医堂国医馆承办,北京市华夏中医药发展基金会、《世界中西医结合》杂志社协办。相关会议事宜,现通知如下:

首期国医大师学术经验传承研究班 2015 年 7 月于北京举办。本期培训班免培训费,限定报名 100 人。即日起开始报名,报名截止日期为 7 月 1 日。住宿、交通费自理,学时 1 天。

拟邀请国医大师路志正、颜正华、孙光荣等及国家级名老中医莅临授课。研修内容包括:1 国医大师学术经验(疑难病诊疗经验、经验方等)讲座;2 国医大师现场答疑与学员交流;3 学员交流心得并成果展示。

学员可获得国家级 I 级继续教育学分 10 分;学员需提交培训心得,具体格式请参考《世界中西医结合杂志》国医传承栏目,心得论文请发至 hcmf2015@163.com。国医大师学术经验传承研修班回执表可于 <http://www.zhongxi.org/> 资源下载栏目内下载。

报名电话 010-64822253,邮箱 hcmf2015@163.com,张恺 15010198125,徐睿瑶 13240374033