

## · 面向 21 世纪的中国传统医学 ·

# 癌症中医临床研究中存在的问题和出路

张培彤 朴炳奎

中医药是治疗恶性肿瘤的有效手段,但在临床研究的方法上还存在着一些严重的问题,妨害了中医肿瘤学术的发展。

### 临床研究方法亟待改进

1 科研选题中存在的问题,科研题目是贯穿于全部科研工作中的主题思想,大部分失败或收效甚微的科研题目多因选题不当,这是科研工作的先天缺陷。科研题目的选择包括查阅相关文献和建立工作假说的过程。一些中医肿瘤的临床科研题目在选题前对查阅相关文献的重视程度不够,人云亦云,导致大量重复课题在低水平上进行重演,造成了资金和人力的巨大浪费。科研题目虽然完成了,课题却因缺乏新意,没有独到见解,起点很低而没有任何意义,失去了科学研究的价值。建立科学假说是立题的核心与灵魂,假说质量的高低与合理与否从根本上决定科研工作的水平及成败。假说的提出须建立在全面相关文献查阅的基础上,研究者应对研究方向和研究现状有着深入的了解。某些从事中医肿瘤工作的临床医生不重视甚至忽略假说的建立过程,这就根本背离了科学研究的原则。不少中医肿瘤临床研究论文的论证强度颇低,以回顾性临床资料分析,直观临床经验体会居多,前瞻性随机对照的临床研究很少,这与不能提出好的研究假说有直接关系。

2 背离随机对照原则,导致研究结论不正确,研究结果不能重复。临床随机对照研究是较为科学的研究方法,但在恶性肿瘤的中医药临床研究中,仍广泛地延用着传统的非随机性临床研究方法。这种传统的研究方法不设立对照组或对照组设立不科学,对中医肿瘤临床研究的准确性造成了损害。

2.1 不设对照的单纯临床分析研究,这是一种在临床病例的分析研究中,对某一病种的一组患者进行某种治疗,治疗一段时间后,根据观察患者的治疗效果及其预后得出结论的方法。这种方法从根本上忽视疾病的自然病程变化以及会对疾病预后产生影响的各因素存在的可能性。我们经常可以看到某方某法治疗恶

性肿瘤多少例的报告,这种不设对照组的研究很难得出正确结论,即使作者研究的确实是一种有效方剂,也很难具有令人信服的说服力。

2.2 历史回顾性对照研究,在研究某一疗法的疗效时,采用以前同一病种未使用该种疗法时的患者做为对照,对比分析临床预后情况的方法,称为历史回顾性对照研究。这种方法由于采用了对照,与不设对照的单纯临床分析研究相比,具有一定的优越性,但其在方法学上仍然存在着许多严重的缺陷。历史回顾性对照研究的一个基本前提就是假设除了所研究的治疗方法以外,其他所有可能影响疾病预后的因素,在不同年代或时期之间是不变的。但事实上由于入选标准在不同年代或时期可能不同,患者的种类及分布也往往不一致,与既往的对照组相比,由于有意识与无意识的因素,治疗组中轻患者所占比例较高,故极易产生假阴性结果。不同年代或时期的患者,在一般状况上如营养、体质、年龄、性别分布以及心理行为等方面,均会有较大差异,这在一定程度上也会影响预后和疗效评价。人群中疾病的自然病程随着年代或时期的改变也会发生变化。不同年代或不同时期之间,研究环境也会存在较大差异。做为对照组的既往患者,病史记录相对不完整,也导致对照组存在很大偏性。在不同年代或时期临床上所使用的疗效评价标准或检测手段等方面均有一定差异,而且临床上其他疗法在不同年代或时期也往往有较大变化,这在两组患者中很难加以平衡,由于是历史回顾性对照研究,医生及患者对疾病和治疗的主观态度,导致一定的倾向性,极易报告出阳性结果。鉴于上述种种原因,研究组与历史回顾对照组之间不可能具有良好的可比性,研究结果也不可能科学可靠。临床上采用历史回顾性对照研究,探索治疗方法的临床疗效,通常总是得出假阳性或夸大了的治疗结果。出于不同的目的,如为了减少观察病例的例数,缩短研究时间,或证明自己的疗法更优越,某些从事中医肿瘤临床研究的医生总是自觉或不自觉地将自己或他人既往治疗或观察的病例作为对照进行现行研究,其结果是不可靠的。

2.3 非随机并列对照研究,非随机并列性对照研究与标准的临床随机试验极易混淆,因为它和临床随机

试验一样,研究设计也是前瞻性的,并且对照组患者与治疗组患者往往同时入选,因而更具隐蔽的危害性。它与临床随机试验根本不同之处,就是患者入选到何组是非随机确定的,往往根据事先定好的某种系统方法或直接由医生主观决定。患者入选不随机,研究组和对照组之间在许多方面的可比性就不可能得到满足,得出的研究结果也就不可能科学可靠。临床上还有一种潜在偏差更大的研究设计,这种研究以医院为单位入组患者,较常见的方法就是把到医院甲就诊的患者全部分到治疗组,而到医院乙就诊的患者全部分为对照组。由于不同医院的诸多可比因素很难平衡,得出的研究结果自然也就不会可靠。

要客观地考核评价临床治疗方法的疗效,唯一科学可靠的方法就是组织开展严格的临床随机对照试验。少数研究者在既定的临床随机对照试验的操作过程中,出于不同的动机,违背试验设计,以主观意愿人为地变动分组状态,删改或删除阴性数据或无效病例,造成虚假结果,同时也导致试验结果不能重复。

3 不能正确地使用统计方法,导致错误的试验结论。一个在设计上有错误的科学实验不可能用统计方法来弥补其缺陷,但不正确的统计方法得出的不正确结论易为人误信,则更加有害。

3.1 很多统计方法是建立在样本资料呈正态分布的基础上,不做正态分布的检验不能使用该种统计方法。

3.2 方差是表示变异度的一个统计指标,方差齐性检验是进行  $t$  检验和  $F$  检验的前提,必须事先对方差进行有无差异的假设检验,方差不齐应使用非参数统计方法。

3.3 对于多组均数间的两两比较应采用  $q$  检验而不是  $t$  检验。

3.4 对于半计量资料或等级资料应采用 Ridit 分析。

3.5 部分受试者在随访中失去联系,使资料不完整,在总结时,不能任意剔除这部分受试者。因为随访中断的原因可能与疗效有关,剔除病例可能造成假象。

3.6 极端异常数据除非明显地是测定错误或笔误,否则不应剔除,有条件应实行复测,尤其是对实际结果有实质影响的极端值更应慎重。

3.7 利用“率”的概念对两个同类总体作比较时,常因两个总体内部构成的差异而影响结果的正确分析。消除内部差异要采用标准化法。

3.8 为了充分利用观察资料,对生存率的计算宜使用寿命表法。

3.9 不宜片面地无限度追求大样本,忽视实验条件和其他误差控制的大样本并不如精选的小样本更易得出科学的结论。

### 自拟标准、自拟方过多妨害学术交流和合作

1 统一的诊断标准和疗效标准便于医学工作者之间的交流与合作,它不仅为同行业的医生对比疗效和正确诊断提供依据,也促进临床医生改进自己的工作。一些中医肿瘤临床医生喜欢自己制定一些诊断和疗效标准,经常在专业杂志或其他大众传媒上发表有效率在 90% 以上的报告,造成混乱。从这类文章中常常只是看到主观症状的改善,而肿瘤的客观缓解并不明显,生存期亦未作过统计。这样的治疗效果再好,也无多大实际意义,而且会给人造成假象,促使作者产生盲目的骄傲和自满。

2 由于商品经济潮流的冲击和发明意识的增强,许多从事中医肿瘤临床工作的医生愿意将根据自己的临床经验或归纳既往文献资料自拟的方剂开发成新药,相关基础和临床工作的研究报道对处方的组成和剂量密而不宣,国内国外从事类似药物研究的人很难重复验证这个方剂的疗效,从事类似研究方向的研究者和临床医生也无法对比各自的研究工作,所以很难避免走这项研究曾走的弯路,从而使本来就很复杂的中医复方研究蒙上了更加复杂而神秘的面纱。另外,对自拟方的研究一般需要比较长的时间作毒理和药理方面的验证工作。由于可以想见的原因,这些方剂在临床疗效上往往达不到已知古代名方的治疗效果,造成了不必要的人力和物力的浪费。在日本和韩国,比较注重古代著名方剂的研究,一些著名经典医籍上的方剂在应用时有固定的组成、剂量和剂型,临床应用时使临床研究的内容更易把握,这样的研究重现率高,客观性比较好,研究成果易于参照,非常有利于学术交流。中医肿瘤学者如能更多地进行古代名方的发掘研究,既可以集古代之大成,又能对前辈医家的经验进一步深化和提高,也有利于与国外和国内同行在共同研究的基础上进行学术交流,从而共同提高,共同进步。

### 缺乏适应现代临床医学规律的中医基础理论指导临床工作,忽视中医证型的研究

随着生命医学对微观世界研究的深入,中医药理论显现了明显的不足,过分陈旧的基础理论严重阻碍了临床医学的发展,妨碍了临床医生医学观念的更新,导致中医肿瘤临床医生不能根据结合了现代科技知识的新的中医药理论指导临床研究。只有掌握先进的现代医药生物学知识才有可能在研究的立题和假说的建立过程中推陈出新。



有一些片面受西方医学影响的中医肿瘤医生,只辨病不辨证,采用一方治一病的方法进行临床研究,忽视证型在疾病中的客观存在。采用一方治一病的方法,至少应明确该方或该种疗法对各种证型患者的疗效各占百分之几,使治疗方法在今后的运用上更有针对性,很难想象一个方剂对某种疾病的各种证型均产生疗效而无不良作用。加强“证”的研究,强调辨病与辨证相结合,强化整体观念,可使恶性肿瘤的治疗既不失中医特色,又有严谨的科学基础。借助现代生物学和新的医药学知识对证及其相关领域的研究,促进中医基础理论的发展是当务之急。

#### 不注重基础研究,研究手段和指标过于陈旧

“单凭观察所得的经验是决不能充分证明必然性的”,恩格斯强调必然性的证明要“在实验中”。人体的生命活动和疾病过程,有些可以自然观察到,多数则不能自然观察到,需要安排实验,人为地制造便于观察的条件,才能搜集到所需要的科学资料。由于医学发展十分迅速,医学理论不断更新,既往采用的一些实验指标和研究技术将因缺乏代表性而需要修正。如果不能及时选择更新更好的指标和研究技术,则会导致临床研究的萎缩。由于历史的原因,中医临床医学研究与中医基础医学研究相比,基础医学研究受到相当的轻视,在基

础医学研究的投资相对较少,实验设备陈旧老化,不能及时更新换代,加上缺乏训练有素的基础研究人员,直接影响了中医肿瘤临床研究的进展。近年兴起的开发新药热潮,虽然搞出了一批较为有效的药物,创造了一些经济效益,但却助长了急功近利的思想和科学研究的短期行为。由于不注重基础研究设施和人员培养方面的投资,使看似红火的临床研究缺乏后劲,将导致出色的临床研究成果在今后的难产。

#### 学术风气不端正,学术成果评定方法欠严谨

好的立题,严密的实验设计和良好的操作技能至关重要,正派的学术风气和科学道德也必不可缺。个别从事中医肿瘤临床研究的医生违背科学道德,不顾临床事实,以自己的主观意愿任意篡改数据,更改实验结果,只为沽名钓誉,不顾虚假实验造成的危害,实在是医学工作者的耻辱。

在学术成果的评定上,应以工作假说的合理性,实验设计的严谨性,实验结果的可重复性和准确性从整体来考评其科研成果的好坏和学术水平的高低。杜绝搞人情评定,钱物评定或非本学科专家跨学科评定的现象,使学术成果的评定有一个真正公允、科学、清洁的环境。

(收稿:1997-12-08)

## 关于召开全国中西医结合药学学术会议 征文通知

中国中西医结合学会与湖北省中西医结合学会将于 1998 年第三季度在湖北宜昌市召开药学学术会议。现将征文有关事项通知如下:

**征文内容** (1)中药和中西医结合药物制剂的开发及临床研究;(2)中药和中西医结合新药,新剂型、新工艺、新辅料及其质量标准的研究;(3)中药和中西医结合药物制剂的药理学研究,现代药理学方法在阐明传统中医药理论方面的运用与研究;(4)中药及天然药物活性成份的提取、分离、结构鉴定、光导化合物的优化及构效关系的研究;(5)中药饮片炮制研究,中药古方研究,中药鉴定及其质量分析;(6)制备中药新工艺、新剂型、新辅料的设备介绍;(7)中药和中西医结合药物其他方面的研究。

**征文要求** (1)应征论文须是未公开发表过的,主题明确、内容清楚、层次分明、数据可靠;(2)论文字数限 3000 字以内(包括参考文献在内)并另附有 800 字以内的摘要,无摘要者恕不录用;(3)录取论文,按《中成药》杂志要求,将推荐优秀论文 50 篇左右,在《中成药》杂志上刊登发表;(4)论文请用 A4 纸打印或誊写在 400 字的稿纸上,文字清晰,论文题目下按顺序注明工作单位、邮政编码、作者姓名。

**征文截止日期:**1998 年 6 月底(以邮戳日期为准)。请将应征稿件寄至:武汉市云架桥 110 号湖北中医学院植化教研室芦金清老师收(邮编:430061),并在信封上注明“全国中西医结合药学学术会议论文”字样。应征论文经专家评审录用后,将发给第一作者论文录用通知,未录用者恕不退稿,请自留底稿。会议具体时间、地点另行通知。