

· 述 评 ·

重视“证据”质量 大力推进中西医结合肝病研究

刘 平

突如其来的“SARS”进一步显示出中西医结合的临床优势及其生命力,从一个侧面显示了中西医认识疾病、治疗疾病思维方法上的互补性。西医以实验医学为基础,着眼于组织形态学或物质基础的改变,探究疾病发生、发展的关键环节以求阻断之;“唯物”是其学术发展的核心,中医是针对患病的个体,通过对患病机体在疾病过程中的反应状态的综合分析,谋求机体功能的调整与回复,动态、“辨证”地对待患病的人是其科学特征;从理论上讲,两者具有较好的互补性,也是思维方式结合的基础;“唯物”与“辨证”的结合与统一是中西医结合的关键科学问题。我们需要进一步加强中西医病证结合的规律研究,探讨“唯物”与“辨证”之间的有机联系。重要的问题是提高临床疗效,这是临床学科生存与发展的关键,必须坚持“循证医学”的原则,重视提高证据的质量,探求中西医结合的有效证据,为学科发展奠定科学基础。

1 临床疗效是学科生存与发展的关键,重点在于提高疗效证据的质量

中草药有效成分或复方已成为临床保肝、抗肝损伤的主要药物(如甘草甜素、联苯双酯、熊去氧胆酸、水飞蓟制剂、垂盆草制剂、当飞利肝灵、苦参素制剂、丹参注射液、黄芪注射液、茵栀黄注射液、肝炎灵注射液等)。但是也应该看到,这些药物虽在肝病临床上广泛应用,但国际上较为认可的甘草甜素、熊去氧胆酸的发现均非源自我国,其他除联苯双酯外,大多缺乏大样本且较为细致的有说服力的临床观察资料,尚缺乏指导临床应用的足够证据。

经验医学以适度的疗效指标(或“不满意的终点指标”)为主。适度疗效指标是指用症状的改善,实验室检测结果等指标的变化来评价治疗效果,至今的实践证明,这是不太可靠的。如肝炎灵注射液具有较好的降低血清 ALT 活性的作用,但停用后其 ALT 便又复增高,对肝炎的长期治疗究竟“灵不灵”?能否降低肝炎患者的肝硬化发生率?目前尚无确凿的证据。循证医学倡导以满意的终点指标为主要观察内容,满意的终点指标主要指重要临床事件的发生率(如慢性肝炎、

肝硬化的肝癌发生率、门脉高压的上消化道出血率、肝硬化腹水的再发生等)病死率、致残率、生存质量等。

如日本荒濑康司等^[1](东京虎门医院)观察总结长期(20 年)应用强力甘草甜素(SNMC)治疗慢性丙型肝炎 170 例的临床效果。结果血清 ALT 活性稳定(正常值上限的 1.5 倍以下)者 58.2%,而一般保肝治疗的对照组为 35.3%,经 Cox 比例危险模式分析其肝硬化的发生率,SNMC 组 10 年后为 11%,15 年后为 24%,对照组分别为 19%与 38%;肝癌的发生率 SNMC 组 10 年后为 8%,15 年后为 12%,对照组分别为 11%与 24%。首次肝组织的炎症分级、开始观察时的年龄及是否给予 SNMC 治疗分别为影响肝癌发生的独立因素;对肝组织炎症 3 级,年龄 50 岁以上经 SNMC 治疗后血清 ALT 的稳定与否与肝癌的发生关系作进一步分析显示,SNMC 治疗后 ALT 稳定在 1.5 倍以下与其平均值仍在 1.5 倍以上的患者相比,前者的肝癌发生率呈降低趋势,从而认为 SNMC 治疗后血清 ALT 稳定降低有益于抑制肝癌的发生率。尽管其为回顾性分析总结,但由于采用终点疗效指标,从而为较广泛应用 SNMC 治疗慢性丙型肝炎提供了较为充足的证据,值得我们思考与借鉴。

2 坚持学科特色,发掘综合判定疗效的“特色证据”

“病证结合”是中西医结合的主要特色之一,我们不仅要提高“病”的证据质量,中医证的证据同样需要重视。病理组织学变化、实验室检查是证据,临床症状与体征、生活质量同样是事实,最重要的是在循证医学基本原则的前提下进行科学的设计及实施过程中严格的质量控制,获得与实际相符合的高质量的观察资料,从中发现规律,为探讨肝脏病中西医结合理论上结合、发展医学理论作出贡献。但目前中西医结合肝病涉及中医证的研究太少。病是确定的,证是动态变化的,可以把“证”看作是疾病过程中某一阶段的病理反应,但每种疾病中医证的分布与演变规律如何?证候程度是否可以分级,证候减轻、缓解或演变与病变的关系如何?证候与相关终点指标有无关系?尚缺乏严格的、较大样本量、长期随访的临床流行病学调查、数理统计分析总结的资料。

我们曾系统采集 223 例肝炎后肝硬化患者中医四

诊信息和相关实验室指标,运用 SAS 6.11 软件进行系统聚类、主成分分析、逐步判别和方差分析等多元统计。结果初步表明可以采用数理统计学方法对中医临床证候进行有效的分类,从 Word's Minimum Variance cluster Analysis 输出结果,分为 Type 1:134 例和其他的 89 例,后者在 Semipartial R-Squared 0.024243 处又分出二类即 Type 2:62 例和 Type 3:27 例。223 例患者要分别观察的 109 个临床表现,选取主成分时,考虑累计贡献率大于 60% 和特征根大于 1 来确定,由此判别 Type 1 为湿热内蕴、瘀血阻络,Type 2 为脾肾气虚、湿邪内阻,Type 3 为肝肾阴虚、瘀热内蕴。以此为基础,分析 121 例肝炎后肝硬化患者的 32 项临床实验室检测指标资料在已分类的中医证候(湿热内蕴、瘀血阻络 67 例,脾肾气虚、湿邪内阻 40 例,肝肾阴虚、瘀热内蕴 14 例)间的变化显示,湿热内蕴、瘀血阻络邪实为主证候的血清 AST、ALT 显著高于正虚为主、兼有邪实的其他两类。肝肾阴虚、瘀热内蕴证候的血 F_n、FV、F VII、白蛋白(Alb)含量、血小板计数、血小板比率均显著低于其它两类证候。显示肝组织炎症性损伤可能是湿热内蕴病机的病理基础,肝实质功能损害可能是肝炎后肝硬化肝肾阴虚病机的病理学基础^[2],这与陈泽霖等人有关肝炎后肝硬化尸体病理解剖的结论基本上一致^[3]。提示以中医证候模式判识方法作为病的疗效指标进行深入、细致的研究可能是有实际意义的。

3 开展复方的比较研究,为临床辨证分类应用提供“基础证据”

中西医结合,采用现代医学的方法研究中药或复方仅是其中内容之一,这是一易于移植的思维方法,是判定中药疗效的有效方法之一,也是中西医结合初级阶段必要的研究形式。中西医结合,准确的说,应是中医药与西医的结合,而首要的应是思维方法上的结合,这是中西医结合研究的重要特点与优势。要进一步通过比较进行分类。从这个意义上可以说,比较是分类的前提,分类是比较的结果。病的分类是通过比较(病因或病理学)而确立的,而证的临床观察由于受诸多客观条件(如某些证候往往是交叉并存的)及伦理学的制约,难以进行细致的治疗学比较研究,仅能对动态观察的资料经思维加工进行证候分类处理,因而多为经验理论性的。中医辨证论治内容包括理、法、方、药等方面,“理”是在中医理论指导下的辨证,以证立法,以法统方,方是有形质的,是可资客观比较的。但目前的现状是临床经验性组方进行研究较多,缺乏针对疾病进行多种治法与代表方剂的分析比较研究。尚无针对疾病不同阶段的病理特征进行方药分类的基础比较证

据,从某种意义上说,这是在思维方法学上忽略了中医学的特征优势。通过采用国际同行认可的、可以参比的动物病理模型,立足疾病的中医病机或基本证型,根据治法,结合临床常用药物,选择有代表性的经典方剂进行比较对照(包括对同一病理模型不同病理状态的动态对照观察)研究,以期获得可靠的比较证据,这应是中西医结合实验研究的重点内容之一。

如中医药抗肝纤维化仍是当前我国肝病研究领域的热点,但其研究的方药大多为自行组方,所用药物又大多类同(主要以活血化瘀药物为主),各方药尚无法进行对照比较研究,多是对一个复方作深入的研究,结果往往导致我们的研究思路越走越窄。如何进一步发挥其优势特色、优化治疗方案或药物是当前应当思考的问题。我们基于肝炎后肝硬化的中医病机,采用多种肝纤维化动物模型(二甲基亚硝胺、四氯化碳、胆管结扎及猪血清致免疫性等 4 种肝纤维化大鼠模型),多方法(清热利湿的茵陈蒿汤、活血化瘀的下瘀血汤、益气的黄芪汤、养阴的二至丸以及和解少阳的小柴胡汤)进行干预性比较对照研究,结果初步显示,对于以肝窦壁病理损伤为主要特征的二甲基亚硝胺大鼠肝纤维化,清热利湿的茵陈蒿汤呈现显著的抑制作用,对于肝细胞损伤、细胞脂肪变为重要病理变化的四氯化碳大鼠肝纤维化及猪血清腹腔注射所致免疫性大鼠肝纤维化,活血化瘀的下瘀血汤的抗肝纤维化作用显著,而对于以胆汁淤滞、胆管上皮细胞增生为主要特点的胆管结扎大鼠肝纤维化,清热利湿的茵陈蒿汤及益气的黄芪汤均显示出显著的抑制作用(未发表资料),既提示不同治法例方的作用特点,同时也预示不同造模方法制备同一疾病模型可能具备某些方证的病理学基础,若在此基础上进一步作不同治法方药对不同模型的干预或治疗的动态观察比较,根据其比较结果紧密结合病理学变化特征,可以对不同治法方药作用的病理学进行分类,对指导临床治疗,提高临床疗效将具有实际意义,也是开发中药新药的重要创新源之一。

再如针对体外活化肝星状细胞(HSC,肝纤维化形成过程中的关键细胞)的 DNA 合成,小柴胡汤提取物在 400 μg/ml 以上时对细胞胶原的合成及 α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA,细胞活化的指标)表达呈现抑制作用,而 200 μg/ml 的茵陈蒿汤提取物即可显著抑制 HSC 的胶原合成及 α-SMA 表达,抑制 HSC 的收缩功能,400 μg/ml 茵陈蒿汤对 HSC 的胶原合成抑制率则达 50%。茵陈蒿汤提取物中含有 10% 的栀子甙(geniposide),栀子甙口服后在肠道细菌的作用下脱去糖链转化为都桉子素(genipin)吸收入血,在活化的 HSC 培养

液中加入 20 μ g/ml、40 μ g/ml 的 genipin, 细胞 DNA 的合成降低至 10% 与 1%, 但对细胞的蛋白合成并无影响(表明抑制 DNA 的合成并非是细胞毒性所致);而栀子甙在体外对 HSC 的 DNA 合成并无明显作用^[4]。提示按照传统给药方式进行实验研究及复方药动力学研究的重要性, 也提示茵陈蒿汤抗肝纤维化可能比小柴胡汤更好, 当然仍需进行更深入的临床研究。

我国是慢性乙型肝炎的高发地区, 慢性乙型肝炎及其肝硬化、肝癌的治疗仍是一关系我国国计民生的重大问题, 如何发挥中西医结合的优势, 加强临床与基础研究, 仍是中西医结合肝病工作者的重大课题。无论是慢性乙型肝炎、还是肝炎肝硬化及其并发症, 均需要进一步付于更大的努力。近年来, 我国的脂肪肝、酒精性肝病有明显增加的趋势, 原发性胆汁性肝硬化(PBC)的确诊病例也在增多, 药物性(包括中药肝损伤)肝病也是不容忽视的问题, 应该引起我们中西医结合肝病工作者的高度重视。在加强严格临床试验研究的同时, 结合病理机制(如慢性乙型肝炎的免疫病理机制)探讨、在方药比较的基础上深入研究中医药治疗的作用机制。能就中医药治疗这些疾病的突出优势与难点, 何种情况下单用中医药为好, 何种情况下中西药并用最佳, 何种情况下不宜使用某些中医治法方药等开展研究, 以期获得有价值的证据。

参 考 文 献

- 1 荒瀬康司, 池田健次, 熊田博光. 慢性肝炎に対する強力ネオミノフアーグンシーの効果. 肝胆 2002; 44(3): 303—310.
Arase Y, Yokosuka S. Effect of Stronger-neomynophagen-C for chronic hepatitis. Kan Tan Sui (Japan) 2002; 44(3): 303—310.
- 2 张 琴, 刘 平, 陈惠芬, 等. 肝炎后肝硬化中医证候特点的临床调查研究. 中西医结合学报 2003; 1(2): 108—112.
Zhang Q, Liu P, Chen HF, et al. Clinical investigation on characteristics of TCM Syndrome of posthepatitic cirrhosis. J Integr Tradit and West Med 2003; 1(2): 108—112.
- 3 陈泽霖, 戴豪良, 张清波, 等. 肝肾阴虚、湿热内蕴: 肝炎后肝硬化 肝肾综合征. 中医杂志 1981; 22(5): 54—58.
Chen ZL, Dai HL, Zhang QB, et al. Gan-yin and Shen-yin deficiency Syndrome with inner retention of damp-heat: the posthepatitic cirrhosis and the hepatorenal syndrome. J TCM 1981; 22(5): 54—58.
- 4 持田 智, 藤原研司. 基础的研究—茵陈蒿汤. 肝胆 2002; 44(3): 335—339.
Mochida S, Fujiwara K. Inchin-Ko-To as a therapeutic agent for liver fibrosis. Kan Tan Sui (Japan) 2002; 44(3): 335—339.

(收稿 2003-10-15)

《中国中西医结合杂志》第六届编委会名单

名誉总编 季钟朴

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 沈自尹 肖培根 陈维养(常务)

顾 问 吴咸中 辛育龄 关幼波 邓铁涛 尚天裕 王永炎 侯 灿

编辑委员	马必生	王一涛	王书臣	王今达	王宁生	王 阶	王学美	王 佩	王宝恩
	王硕仁	王雪苔	尹光耀	史大卓	史载祥	刘干中	刘建勋	刘耕陶	刘猷枋
	危北海	匡调元	朱 兵	吕爱平	吕维柏	齐清会	孙 燕	李 恩	李乃卿
	李大金	李玉光	李连达	李廷谦	李国贤	李国栋	李鸣真	李顺成	李恩宽
	杨任民	杨秀伟	时毓民	陈士奎	陈小野	陈冬燕	陈香美	吴伟康	陆付耳
	张大钊	张之南	张永祥	张伯礼	张国玺	张亭栋	张荣华	张家庆	张梓荆
	林求诚	林志彬	林瑞超	郁仁存	周文泉	周 俊	周霭祥	金益强	赵伟康
	唐由之	顾振纶	郭赛珊	徐治鸿	梁晓春	黄晓愚	曹小定	葛秦生	谢宗万
	谢竹藩	董福慧	曾晓春	雷 燕	蔡定芳	裴正学	黎磊石	廖家桢	廖福龙
	戴瑞鸿								