预防性药物时代的到来——中医药走向世界的最佳契机

蒋文跃

中医药走向世界要注意策略。有人以为西方主流医药界尚未完全接受中医主要基于文化差异。这固然是一个重要因素,然而要等到弄明白"阴阳五行"才谈中医药走向世界,恐怕许多洋中药已充斥我们的药柜上。中医药具有整体动态调整和个体化治疗的优势。将中医药的优势按现代主流医药界能够理解的科学语言拿出证据来是中医药走向世界的策略。寻找与西药硝酸甘油扩张冠脉抗心肌缺血或抗肿瘤药的抑瘤效果相当的中药,或评估中药对某一临床指标的影响,间或有中药优于西药,但这显然是以中药之短与西药之长进行比较。因为单靶点拮抗正是西药之长,多靶点整体调节方是中药作用特色。在这方面我国至今没有过硬的证据,而预防药物时代的到来将是显示中医药优势的最佳时机。

1　慢性病治疗策略变化的新趋势

众所周知,当今疾病谱已发生重大变化。中国人口进入老龄化使这一现象凸现得更加明显。全球高血压病人数估计达 6 亿之多、糖尿病人 1.5 亿,我国现已有高血压病患者数已超过 1 亿,2 型糖尿病 4 000 多万,并且还在急剧增加,我国目前疾病负担的 60% 以上是来自于慢性病,总死亡人口的 82% 是缘于与老化相关的慢性病[1]。然而在用西药治疗这些慢性病的过程中,尤其是国际大样本多中心的临床试验结果表明如下几点。

1.1　疾病控制不理想　据卫生部及中国预防科学院的统计报告,>65 岁老年高血压患者对疾病的知晓率可达 80%,而血压控制率仅为 28%。美国作为世界上血压控制率最高的国家,平均控制率仅 29%[2]。高血压病处于发病率高、致残率高而控制率低的状态。糖尿病的控制现状也类似。2 型糖尿病尽管使用各种药物后,血糖的控制率也仅在 40%[3]。

1.2　治疗整个病人而非治疗单个指标　人体是一个自组织系统,对其调节必然服从以取得整体最佳效果而非个别指标最佳效果为终点和目的。因而以调节单一指标为设计策略治疗多系统衰退老化的复杂性慢性病时难以取得理想效果。以往西药设计思路主要针对某一关键病理靶点。然而近年来研究进展表明,绝大多数慢性病都很难用明晰单一的病理机制来解释。一项多国大样本研究表明,即便经过系统降压治疗血压控制在正常水平的高血压病患者,其心脑血管事件的发生率和死亡率仍高于无高血压的正常人,表明降压不是治疗高血压病的最终目标。《美国医学会杂志》曾载文指出[4],循证医学结果显示将降压作为衡量治疗高血压病新药的基础是不全面的,缓慢降压,同时对高血压病其他相关因素有较好作用的药物是治疗高血压病理想药物。防治高血压用整体心血管危险性的评估来代替单纯的血压控制,这一思想的提出即是基于这样的原因[5]。研究表明,不同作用机理的降压药合用,同时配合降糖降脂等对预防心脑血管事件具有更理想的作用。同样在治疗糖尿病过程中也发现,单纯的降糖有时并不能取得理想效果,英国糖尿病前瞻性研究是上世纪末进行的有关糖尿病治疗及预后的最大规模的临床试验,入组患者 4 209 例,历时近 20 年,结果表明强化降糖治疗并未显著降低糖尿病相关的死亡率,相关并发症的危险性也仅降低 12%[3]。再有如雌激素替代疗法对更年期妇女确实能增加骨密度和降低骨折的发生,但长期应用雌激素对老年人全身并不是最佳。激素替代疗法会明显增加健康妇女卵巢癌和乳腺癌的发病率[6,7]。这些现象的深层原因是由于用单靶点阻断治疗多系统紊乱的老化性慢性病难免会"顾此失彼",因此整体的多系统调整是唯一出路。然而至今在我国中药新药开发及诸多临床研究中,绝大多数研究仍是就中药与西药对某个(些)指标作用进行优劣比较,正是忽视了中医药自身的优势。一些报道还以中药对某个指标的改善优于西药的结果而沾沾自喜。对某个指标如血压、血糖、血脂等作用最强的并不意味就是理想的药物,问题是中药作用的这种整体优势的评估标准与可信数据需要我们研究并加以提供。

1.3　治是为防　正是由于前述两点,加之慢性病治疗成本压力,促使慢性病治疗策略出现重大变化:向预防转化。多数慢性病是由遗传和环境(此处指遗传以外的所有因素)共同作用引起的。最近的《Science》载文指出[8],尽管这些复杂疾病与遗传易感性有关系,但后天环境因素占 80% 以上,因而也是可以通过各种措施进行防治的。前一阶段的治疗就是对下一阶段的预防。**最理想的预防当然是一级预防,即所谓"上工不**

作者单位:北京大学基础医学院中西医结合教研室(北京 100083)
Tel:010-82802782,E-mail: wyjiang@bjmu.edu.cn

万方数据

治已病治未病",对生活方式、环境等病因的干预是其中之一。而对易感高危人群进行内环境的调整也是重要方面。利用药物对疾病前期或高危人群进行预防自然成为国际循证医学的热点,并出现"循证保健"这样的新概念。上世纪 80 年代开始提出的肿瘤的"化学预防(chemoprevention)"近年来已成为专门的分支学科和研究热点,并渗透到其他学科。然而除了阿司匹林、维生素之外作为预防的化学药还不是很多。近年来国际上对心脑血管疾病的二级预防的大规模临床试验已有大量报道,大规模的药物一级预防的临床试验也有一些已见结果报道。笔者对近年来规模较大的用药对预防慢性病的临床试验(主要总结了一级预防)归纳,见表 1。

2 中药复方适合慢性病的预防性治疗

心脑血管疾病、糖尿病、骨质疏松症、良性前列腺增生等老化性慢性病具有如下一些共同特点:(1)病因病理环节复杂,往往要从整体多系统入手才可取得理想疗效;(2)与遗传易感性和环境均有关系;(3)这类疾病大多从青壮年后逐渐进展,需长期甚至终身服药。上述特点决定了治疗这类疾病的原则须从整体调整入手,药物必须作用温和、副反应小以适合长期服用。而中药复方正具备了防治上述老年病的作用特征[9]。原因之一是中医药治疗对象"证"正是对机体全身与局部病变的综合概括。一位同时具有高血压病、糖尿病、骨质疏松和前列腺肥大的老人也许需同时服用多种不同的西药,而在中医看来均属肾虚,服用补肾药即可。其次,中药复方含有多种成分,使之体现出多系统多环节整体调节的作用特点。这一优势已被近年来大量的药理学和临床研究所证实。在疾病具有急性症状时服用中药有时往往因短期内起效慢,患者依从性较差。而在疾病前期或亚临床时因症状不明显,且中药副反应小非常适合人群长期预防服用。许多单靶点拮抗性西药的副反应和毒性都是在药物长期应用后显现出来,中药相对安全、副作用相对小的优势也容易在长期应用中通过比较突现出来。尽管近来国内外对中医药的毒副反应有不少报道,这与中药品种命名紊乱,一些医生不注重辨证论治及剂量掌握不当等有关,相对西药而言,在合理运用的情况下,中药的毒副反应要少得多。对诸如补肾可同时改善机体多种老化疾病,需出示可信的数据后,才会使国际主流医药界转而来研究中医药治疗,也才有可能让中医的精髓影响现代医学的思维模式。

3 中药对慢性病前期人群预防干预的几个关键环节

据笔者所知至今我国尚未开展此类研究,各基金委(会)也没有资助过此类项目。中医药要在这方面突破必须明确两点,一是方法学要向高标准的国际水准看齐;二是思路上体现中医药的特色与优势。开展中医药对重大疾病的一级预防的临床试验涉及到以下几个关键点。

3.1 笼统的亚健康不宜作为中医药干预的研究对象 自苏联学者 Berkman 提出在疾病与健康之间存在着亚健康的第三状态后,这一问题被广泛重视。有学者指出,亚健康包括:难以确诊的身心上的不适感

表 1 近年来国际上大规模的药物预防临床试验小结

试验名称	药物名称及干预对象	预防目标	试验设计	试验结论	文献来源
NAVIGATOR	那格列奈、缬沙坦干预糖耐量低减人群	预防 2 型糖尿病发生及心血管事件发生	多中心、随机双盲、安慰剂对照,有 40 个国家、800 个中心参与,入选 7 500 例患者	将在 2009 年完成	Biotech Week 2001:16—17
DPP	二甲双胍干预糖耐量低减人群	预防 2 型糖尿病发生	多中心、随机双盲、安慰剂对照,有 20 个中心参与,入选3 234例患者	生活方式和药物均可预防糖尿病的发生	N Engl J Med 2002; 346:393—403
AFCAPS/Tex-CAPS	洛伐他汀干预健康中老年人	预防心血管事件发生	多中心、随机、安慰剂对照,入选 6 505 例患者	洛伐他汀可以预防健康中老年低危人群心血管事件发生	JAMA 1998; 279:1615—1622
MORE	雷洛昔芬	预防骨质疏松症绝经后妇女的脊椎骨折	多中心、随机、安慰剂对照,入选 7 705 例患者	雷洛昔芬可以预防骨质疏松症绝经后妇女的脊椎骨折	JAMA 1999; 282:637—645
阿司匹林对心绞痛的预防试验	阿司匹林干预美国 40~84 岁健康医生	预防心绞痛的发生	多中心、随机、安慰剂对照,入选 22 071 例患者	低剂量阿司匹林并未减少心绞痛的发生	Am J Med 1990; 89(6): 772—776
LIFE	氯沙坦和阿替洛尔干预左心室肥厚高血压患者	预防心脑血管事件的发生	多中心、随机、双盲平行对照,入选9 193例患者	氯沙坦能预防心脑血管事件的发生	Lancet 2002; 359:995
LIPS	氟伐他汀干预首次导管治疗术成功后冠心病患者	预防心血管不良事件发生	多中心、随机双盲、安慰剂对照,57 个中心参与,入选 1 677 例患者	氟伐他汀可预防导管术后心血管不良事件发生	JAMA 2002; 287(24): 3215—3222

万方数据

觉;某些疾病的临床前阶段;疾病恢复期;衰老的虚弱状态。认为其共同特点是虽有临床表现,但找不出阳性的理化检查结果。由于中医药在面向世界时最缺乏的是可信证据,笔者以为以笼统的无严格界定的亚健康作为中医药防治对象正是犯忌的思路。事实上,随着人们对疾病认识深入,纯粹的所谓无阳性指标的亚健康是不可能存在的,只是我们的认识水平有限或原先的诊断标准需要修改。现代流行病学上所谓的高危、中危、低危人群均有许多病理指标的界定,如在正常人与糖尿病之间的中间过渡阶段,称为糖耐量低减,规定为在空腹血糖介于 6.1～7.0mmol/L 或餐后 2h 血糖在 7.8～11.0mmol/L 之间。其他如肿瘤前期的预警指标、动脉硬化前期(指标如 C-反应蛋白、颈动脉内中膜厚度)、高血压病等均可找出其某些前期变化特征。随着人类基因组学工作的深入,结合人群易感基因以及现代流行病学、生物信息学的成果和方法,绝大多数所谓的无阳性指标的亚健康均可以用较严格的数据来表示。中医药选择干预对象应以已有严格界定的具体某一疾病的亚临床状态入手,才可取得可信的数据,如糖尿病前期、动脉硬化前期、癌前期等。

3.2　疾病前期的证型与流行状况　要体现中药优势必须坚持辨证论治。因而在中药预防慢性病时要体现这一特色,其前提首先是基本知晓某一具体慢性病前期人群的证型特点和流行分布,在某一具体病前期下进行证的分层。病前期的证型与病显现时的证型是不完全相同的,如糖尿病前期多见痰湿,而后期则多阴虚。由于证的量化诊断尚未普遍确立,加之慢性病大多为复合证,在目前状态下,笔者以为在研究某一具体病证时,暂时只要体现其辨证思想即可,不必求全求细。如可粗分寒、热两证或肾虚与非肾虚证、血瘀与非血瘀证等。在研究中药预防的临床试验时,其证型诊断的理化指标选择也应以简单实用为出发点,否则在大型临床研究时很难有实际的操作价值,如不妨先以尿 17-羟和性激素变化来区分肾虚与非肾虚,尿木糖醇排泄率来区分脾虚与非脾虚、以植物神经平衡指数来区分寒证与热证等,尽管此类指标并非是金指标,但目前阶段以能基本体现在病的基础上进行分层治疗即可。

3.3　临床干预方案的质量　尽管药物的临床研究有多种方法,但随机对照试验被认为是最科学最有说服力的途径。尤其是近年来随着循证医学的兴起,大量的大样本多国多中心的随机对照双盲临床药物试验结果出现在各种国际医药期刊上。而这里几乎看不到中医药的影子。中医药走向世界首要任务并不是弄清楚药效物质基础及其作用机理,而是在严格的方法学前提下证明其确实有效,安全有效才是硬道理。

3.4　药物的质量控制　中药预防试验要经得起检验的另一前提是稳定的药物质量控制。那么中药在成分不完全明了的状况下能否实行质量控制?答案是肯定的[10]。在质控中必须明确 3 点,一是采取多环节多手段,所谓"多环节"在成分未完全明了的现状下必须在药材生产、加工、药品生产等每一步实行规范化,如药物产地规范(Good Natural Practice, GNP)、药物种植规范(Good Agriculture Practice, GAP)、药物生产规范(Good Manufacture Practice, GMP);所谓"多手段"指应用多种理化技术手段获得的有关中药材或中成药的多维特征性信息与计算机模糊智能识别相结合。二是应强调相对可控,绝对的"指纹图谱"的重现性既不可能,也不必要。谢培山[11]指出的中药指纹图谱的基本属性应是"整体性"和"模糊性"切中要害。三是开展与药效评估相联系的质量控制。虽说在中药材及中成药的栽培至生产每一环节对中药有效成分及指纹图谱有不同影响,但这种成分差异对药效(尤其是临床药效)变化的影响知之不详。孤立地研究道地药材或中成药的所谓"有效"成分或其指纹图谱是不够的。严格意义上说,药材和药品质量评价的最后一关不是指纹图谱而是药效。

总之,在当前预防性药物和循证医学的大背景下,中医药如果做到在药物质量控制的前提下,选择某些重大疾病的前期及亚临床阶段,按随机对照药物试验的国际高标准对中药预防老化慢性疾病的疗效进行严格评估,并同时在设计中体现中医药辨证和多靶点的整体调整优势,才可能使中医药走向世界主流医药有着可信可靠的基础,而不是虚弱的呐喊。

参 考 文 献

1 杨功焕. 健康模式转换与中国慢性病控制策略. 中国慢性病预防与控制 2001;9(4):145—148.
Yang GH. The transition of health mode and the control strategy on chronic diseases in China. Chin J Prev Control Chron Non-commun Dis 2001;9(4):145—148.

2 Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2413—2446.

3 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in pa-

万方数据

tients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352(9131):837—853.

4 Louis Lasagna. Diurectic vs α-blockers for treatment of hypertension: lessons from ALLHAT. JAMA 2000;283:2013—2014.

5 任树生.更新高血压防治观念 强化综合防治意识.中国慢性病预防与控制 1999;7(5):193—195.
Ren SS. Updating concepts of prevention and therapy for hypertension, strengthening idea of comprehensive prevention and treatment. Chin J Prev Control Chron Non-commun Dis 1999;7(5):193—195.

6 Carmen Rodriguez, Alpa VP, Eugenia EC, et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. JAMA 2001;285:1460—1465.

7 Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 1995;332:1589—1593.

8 Walter CW. Balancing life-style and genetics research for disease prevention. Sci 2002;296:695—698.

9 蒋文跃,黄 熙.中医方药作用特点及现代药效评价标准的缺陷.中国中西医结合杂志 2003;23(3):222—224.
Jiang WY, Huang X. Characteristics of Chinese recipes and drugs, and the deficit of modern standard for evaluating effects of drug. Chin J Integr Tradit West Med 2003;23(3):222—224.

10 蒋文跃.寻找物质基础非当前中药现代化关键.中草药 2003;34(1):1—4.
Jiang WY. Searching efficacy substance is not the key to modernization of Chinese materia medica. Chin Tradit Herbal Drugs 2003;34(1):1—4.

11 谢培山.色谱指纹图谱分析是中草药质量控制的可行策略.中药新药与临床药理 2001;12(3):141—169.
Xie PS. A feasible strategy for applying chromatography fingerprint to assess quality of Chinese herbal medicine. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol 2001;12(3):141—169.

(收稿:2003-11-15 修回:2004-02-28)

中国中西医结合学会肝病分会工作会议暨慢性乙型肝炎中西医结合治疗专题学术研讨会纪要

2004 年 4 月 10 日在苏州召开了"中国中西医结合学会肝病专业委员会工作会议暨慢性乙型肝炎的中西医结合治疗专题学术研讨会"。王宝恩教授以及 32 名委员会成员参加了会议,另有全国各地的近百名特邀代表参加了会议交流。学术交流会上,主任委员刘平教授作了"慢性乙肝相关肝纤维化、肝硬化的治疗现状与展望"的报告,展示了我国 10 多年来中医药抗肝纤维化治疗的研究成果和目前在该领域中医药治疗的优势,如"扶正化瘀法在抗肝纤维化治疗中的应用和基础研究"获得 2003 年国家科技进步二等奖。不少三类中药新药已在近年先后上市或进入临床试验,如鳖甲软肝片、扶正化瘀胶囊、复方 861 合剂等。副主任委员刘克洲教授、贾继东教授、巫善明教授分别做了"中西医结合治疗慢性乙肝的探讨——抗病毒治疗是关键"、"慢性乙肝治疗亚太指南"、"贺普丁国内外临床研究资料回顾"、"拉米夫定临床应用专家共识"等专题报告。强调了抗病毒治疗在乙肝治疗中的重要性,中医药联合治疗乙肝的互补性,特别是深入广泛地介绍了拉米夫定抗乙肝病毒临床研究的新进展,对指导临床抗乙肝病毒治疗的合理应用具有重要意义。同时,上海中医药大学附属曙光医院王灵台教授交流了"联合应用拉米夫定和补肾方治疗慢性乙型肝炎的疗效及对 YMDD 变异的影响",无锡传染病医院余平医师交流了"拉米夫定及联合复方丹参对慢性乙型肝炎肝纤维化指标的影响"的研究报告。研究提示,中药联合拉米夫定抗病毒治疗,可以提高临床整体疗效、减轻拉米夫定治疗过程中出现的 YMDD 变异、加强抗肝纤维化的作用。与会专家认为,中西药联合治疗慢性乙肝有其独特优势,是一临床发展方向。但目前的临床研究资料上还比较薄弱,需要按循证医学的要求,加强临床研究,以获得有充分说服力的研究证据。此外,有专家提出,目前我国国内已上市和正在研究的抗肝纤维化中药三类新药发展很快,一方面反映了中药抗肝纤维化的优势和成果,但另一方面也要注意避免不必要的重复,可以开展一些对照比较性研究,探讨中医不同治法、组方的作用特点及其作用机制,进一步提高疗效和研究水平。

委员会工作会议同时讨论了今后一些研究工作的设想,将针对目前我国慢性乙型肝炎治疗中的难点,抓住关键问题,开展中西药物联合治疗方案的临床研究。

(胡义扬整理)

万方数据