

· 学术探讨 ·

功能性胃肠病中医临床研究
规范化的若干问题

王伟岸 胡品津

近 10 年来,国外学者也开始关注包括中国传统医学(TCM)在内的经验性本草疗法(phyptherapy)在功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorder, FGID)治疗中的应用,国外文献也逐年增多^[1-4]。国内 FGID 中医临床研究现蓬勃发展,不但大量临床研究见诸文献,而且建立了主要 FGID 的中医诊治标准,为进一步科学总结中医在 FGID 治疗中的作用奠定了基础^[5]。但如何规范中医临床试验(clinical trial)的设计、评价,仍是中医药国际化的重要障碍^[5-7]。近新,本文作者受邀撰写罗马Ⅲ标准中有关功能性胃肠病中医治疗相关问题的内容,发现许多有悖循证医学原则的问题,值得未来研究重视。

1 进一步规范和强化 FGID 中医诊断和分型标准 FGID 是一组缺乏结构和生化异常基础的、以胃肠道症状为主要表现的症状群^[8]。我国已建立功能性消化不良(FD)和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)中医诊治标准,但文献报道的分型极为混乱,例如 FD 中医分型有几十种,难以进行不同研究间疗效比较,进行循证医学研究和文献荟萃分析几乎不可能。因此,进一步规范和强化中医诊治标准的临床应用,提高其学术权威性和普遍应用性是当前工作的重点;统一术语标准,准确进行标准和术语的外文翻译,促进国际交流,推动中医药治疗功能性胃肠病的国际化^[9]。

2 遵循循证医学原则,规范 FGID 中医临床研究 科学评价中医诊治体系是值得深入探讨的重大课题。中医是典型的经验医学,专家个人的经验是疾病诊治的重要法宝。但现代医学,尤其是循证医学要求,不能只根据个人经验或专家建议进行诊治决策,作为标准推荐的治疗方法必须有科学的依据。

2.1 FGID 中医临床研究现状 中医治疗 FGID 长期应用的确切疗效固然可作为有效的客观证据,但缺乏科学数据支持的“经验”难以推广应用。香港学者

Tang 等^[10]对我国 1999 年前期刊刊登的随机试验进行分析发现,盲法设计仅 15%,样本量 300 例以上的研究很少;不少研究采用一种疗效未经随机对照试验证实的中药作对照药,多数研究周期较短,缺乏长期疗效的随访研究。沈芸等^[11]对 1995 年 1 月—2000 年 12 月国内医学期刊发表的中医治疗 IBS 的文献进行评价,发现 41 篇 RCT 文章中高质量随机双盲设计非常少,选择的诊断标准混乱,多数研究疗效评定指标只采用定性指标。

尽管国内学者积累了大量 FGID 临床研究的经验,但存在如下几个明显缺陷:诊断标准缺乏共识,缺乏中、西医对 FGID 的平行诊断和分型;多数研究样本量小,缺乏真正意义上的随机双盲研究;对照研究设计中,对照药物多是西药或安慰剂,是否恰当值得商榷;疗效判断标准不明确,结果评价定义清晰;患者对治疗的依从性和长期随访研究很少,统计分析效力差;以致国内、外学者认为我国多数中医文献资料缺乏方法学详细叙述,不足以进行客观的疗效分析^[5-7,9-13]。

2.2 中医临床试验设计的特殊性 中医和西医(Western medicine)代表两种完全不同的有关人体健康的哲学体系,西医在方法学上寻找结构和功能之间的联系,药物针对特定的病原体 and (或)病变细胞或组织。在某种程度上,中医固有的哲学体系决定了按照西医试验设计要求进行临床研究的困难^[6,7],不但反映在中医诊断标准和术语不同于西医,还反映在中医以阴(yin)阳(yang)之间平衡(balance)的观点界定健康。与西医一旦确定诊断后医生就会给患者开出标准药物(standardized drug)不同,中医强调辨证论治。中医临床研究设计要符合个体化(individualization)的原则,不仅在治疗开始就具体患者遵循个体化原则,而且在治疗过程中要根据病情变化随时调整治疗方案。有证据显示,个体化的中药方剂比固定制剂(standardized preparation)更有效^[4]。这些特征就进一步增加了中药临床试验设计的复杂性,既要方法学的稳定性,又要治疗过程的灵活性。

中医理论和实践表明中药的效能是存在于各种中药的化学成分的复杂组合所特有的,是一种特殊的组

作者单位:中山大学附属第一医院消化科(广州 510080)

通讯作者:王伟岸, Tel: 020 - 87757766 转 8172, E-mail: wwa66@

163.net

合医学(combinative medicine)治疗模式。尽管可通过形态学和化学成分分析、生物学鉴定法(biological assay)等现代技术确定中药中的某些成分,但每一种中药方剂含有若干中药成分,每种中药又有数百种化学成分。其中,许多成分的性质及其对药物最终疗效的影响并不清楚。加上每种草药天然的易变性以及方剂化学组成的复杂性,所以沿用现代临床试验设计的观察方法又触及许多现实难以逾越的困难^[12]。比如道理上,一旦患者接受了中药治疗,在患者血液和尿中就可能检测到其活性成分,进而研究药物的药代动力学。对复杂的中药成分而言,要做到这一点是极其困难的,因为不知道方剂中何种活性成分在生物学上最重要。目前推荐通过主要活性和关键的成分含量检测及其化学指纹图谱(chemical fingerprint)来评价产品的质量和稳定性。

临床上所采用的药物剂量基本上是经验性的,不可能有准确的血药浓度检测指标。中药临床终效的测评通常是主观性的,如何尽可能多地采用可以计量和可重复的测量指标评价中药治疗效果是一个现实的问题。

总之,中药临床试验应以反映这种制剂特征的方式进行设计,而不是单纯地满足西医临床试验的金标准(gold standard),即随机、双盲、安慰剂对照试验(randomized, double-blind placebo trial)。

2.3 中医功能性胃肠病临床试验设计范例 澳大利亚学者 Bensoussan^[4,7]以 IBS 为例提出中医治疗的规范化问题,值得借鉴。符合罗马 I 标准的 IBS 患者 116 例随机进入安慰剂、固定方剂治疗组和个体化治疗组,草药和安慰剂均以同样颜色和气味的干粉装入胶囊,安慰剂设计类似于草药。治疗过程中,中医师根据患者病情变化对所有患者进行处方,但医师只对个体化组调整处方,疗程 16 周,随访 14 周。结果发现,治疗结束时固定方剂组和个体化治疗组均明显优于安慰剂组,但个体化组疗效不优于固定方剂组,而随访发现个体化组长期疗效明显^[4]。这项研究既说明中医药治疗试验研究设计的复杂性,又提示中药对 FGID 独特的疗效^[5]。

2.4 中医 FGID 临床试验研究报告的规范化 重视中医药临床试验报告的科学性和系统性,是推广中医药走向国际的重要前提。Tang 等^[10]发现,我国中医文献普遍缺乏恰当的试验随机化方法描述,大多数未报告患者的依从性和随访的完成情况,一半以上未报道患者的基线特征或药物治疗的副作用信息;很少采用定量方法描述治疗效果,根本未进行意向治疗分

析(Intention to treat analysis)。许多试验报告以短篇报道的形式发表;多数试验认为治疗组有效,可能存在发表偏倚。沈芸等^[12]的研究进一步说明我国 FGID 临床试验报告存在大量值得重视的缺陷,除上述缺陷外,很少描述用药的不良反应。缺乏恰当的意向性治疗分析(ITT 分析)。所有文章未报告患者对治疗方法的依从性。研究者忽视重要临床试验细节的报告是普遍的现象;通常对所设定观察指标的可靠性、有效性和终效测评指标的临床意义也未进行必要的讨论,难以提供令人信服的科学资料。

在恰当的试验设计基础上,如何进行试验报告呢?一般而言,好的试验报告应包括所有重要的试验信息,即不但要包括实验对象的一般人口社会统计学信息,还要包括所采用诊断标准、纳入和排除标准、症状严重程度标准及其在治疗组 and 对照组分布特征、试验设计方法、样本量的估计方法、疗效和不良事件(反应)的判定标准,以及出现不良反应后的处理方法,还应说明实验数据的统计学处理方法。同时,不能忽视性别和年龄因素的影响。对中医药试验而言,应尽可能列出西医诊断标准以及相应的中医诊断及分型标准,还应包括潜在影响疗效的中药产地、加工炮制、贮存、服用方法等。详细报告试验中所发生的药物不良事件和不良反应及其处理。

3 重视重要复方、成方暨经典方剂的临床研究和机制探讨 遵循循证医学基本原则确定经典方剂、治则和有效性,是推动中医现代发展的必经之路。中药复方化学成分复杂,揭示复方配伍的科学内涵及作用机制极为困难。中药复方的拆方研究为复方配伍中各药对全方的贡献度分析展示了一个新领域,对于确认发挥作用的药效物质的研究是一项关键的基础性工作。但对 FGID 治疗有效的诸多方剂中,已进行拆方研究的很少。今后应在中医药性理论和病机理论指导下,遵循病证结合、方证关联、理法方药统一的思路,对某些疗效确切的代表性复方进行研究。在筛选治疗 FGID 治疗药物时,应引进现代科学的研究手段,如指纹图谱、模式识别等^[14,15],是保证临床和基础实验资料的可比性和重复性。

4 加强与功能性胃肠病相关的中医基础理论 中医临床实践是建立在中医哲学理论体系之上的,中医典籍对 FGID 有着详尽的描述,也有行之有效的方剂。这些方剂的疗效需要进一步科学验证。因此,也应建立一整套符合中医理论体系的 FGID 基础研究方法^[5]。

4.1 发病机制研究 目前有关 FGID 发病机制

的中医理论研究还多限于理论阐述,缺乏深层次研究。既缺乏对具体病症的科学系统阐述和可检测指标的定量化概括,又缺乏药物机制的详尽了解。未来研究要结合西医 FGID 诊断标准和中医的辨证分型,在明确中医分型标准后,进一步从中医理论体系研究 FGID 的发病机制,进而结合现代医学理论阐明其发病基础,为 FGID 中医治疗奠定科学基础。

4.2 药物作用机制研究 用于 FGID 治疗的中药极多,加上不同的组方,方剂数量极为可观。尽管中药方剂中的某些成分可通过分离萃取得到,进而达到生物学鉴定法(biological assay)所要求的化学药品标准化(chemical drug standardization)。但这似乎不符合中药特殊的作用形式。因为分离到的某些药物成分可能并非真正的药物活性成分,体外药物实验结果有可能不同于人体实验的结果。应借助现代技术和手段建立可计量的和重复的方法,结合方剂成分不同组合的在体实验和体外器官、组织、细胞水平研究,确定方剂真正的活性成分和作用机制以及可能的量效关系等检测指标。化学指纹图谱的应用有助于保持方剂成分的一致性和效能的可比性。

总之,加强中医中药基础理论研究和发掘的同时,采用现代技术方法,遵循循证医学的基本原则,确定 FGID 中医治疗原则、方剂筛选和作用机制研究,将是中医药治疗 FGID 实现理论和实践飞跃、加速中医药治疗 FGID 的国际化进程的必经之路。

参 考 文 献

- 1 Freckelton I. Complementary medicine and challenges for western medical practice. J Law Med 2003;10:257—259.
- 2 Xue T, Roy R. Studying traditional Chinese medicine. Science 2003;300(5620):740—741.
- 3 Bensoussan A, Myers SP. Towards a safer choice. The practice of traditional Chinese medicine in Australia. Sydney: University of Western Sydney, 1996.
- 4 Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1585—1589.
- 5 赵荣莱,王伟岸.重视功能性胃肠病中医药临床研究的规范化.胃肠病学和肝病学杂志 2002;11:293—294.
Zhao RL, Wang WA. Pay more attention to the standardization of clinical study of traditional Chinese medicine in functional gastrointestinal disorders. Chin J Gastroenterol Hepatol 2002;11:293—294.
- 6 Pach D, Willich SN, Becker-Witt C. Availability of research results on traditional Chinese pharmacotherapy. Forsch Kom-

plementarmed Klass Naturheilkd 2002;9:352—358.

- 7 Bensoussan A. Establishing evidence for Chinese medicine: a case example of irritable bowel syndrome. Chinese Medical J (Taipei) 2001;64:487—492.
- 8 Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al. Rome II: The Functional Gastrointestinal Disorders. 2nd edition. Allen Press, Inc, Lawrence, KS, 2000:1—29.
- 9 Wiseman N. Main contentions to the claim that Chinese medicine has a terminology requiring standardized English equivalents. Clin Acupuncture Orient Med 2001;2:98—101.
- 10 Tang JL, Zhan SY, Ernst E. Review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine. BMJ 1999;319(7203):160—161.
- 11 沈芸,蔡淦.中医药治疗肠易激综合征临床随机对照研究文献评价.中国中西医结合消化杂志 2003;11(2):103—104.
Shen Y, Cai G. Assessment of published papers on randomized control-clinical trials in the treatment of IBS with traditional Chinese medicine. Chin J Integr Tradit West Med Dig 2003;11(2):103—104.
- 12 俞国培,高思维,李怡,等.中药临床治疗试验的调查.中国中西医结合杂志 1994;14(1):50—52.
Yu GP, Gao SW, Li Y, et al. A study of the quality of clinical trials in traditional Chinese medicine. Chin J Integr Tradit West Med 1994;14(1):50—52.
- 13 Xie ZF, Li N. Methodological analysis of clinical articles on therapy evaluation published in Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine. Chin J Integr Tradit West Med 1995;1(4):301—306.
- 14 Yuan R, Lin. Traditional Chinese medicine: an approach to scientific proof and clinical validation. Pharmacology Therapeutics 2000;86:191—198.
- 15 Zhao YX, Li ML. Application of pattern recognition to quality assessment of the traditional Chinese medicine. China J Chin Materia Medica 2002;27:808—811.

(收稿:2004-04-23 修回:2004-07-02)

出 书 立 传 中 医 古 籍 出 版 社 帮 您 忙

《中国当代医疗百科专家专著》系列丛书出版登记表(回执)

姓名	地址	邮编
电话	传真	手机
书名	字数	
内容简介		
书稿寄出时间	订购册数	
是/否请领导(专家)题词		是/否参加科技著作大赛或展览

注:请按此表格式自制表格,寄回,以提前安排出版事宜。

通信地址:100026 北京市水碓子邮局 43 号信箱

咨询电话:(010)64008810;64014411 转 3219