

· 中医药临床疗效评价 ·

替代指标和中间指标及其在中医药疗效评价
研究中应用价值的思考

郭新峰 朱 泉 赖世隆

摘要 论述了替代指标、中间指标的概念,其与主要结局指标之间的关系以及替代指标在临床疗效评价研究中的应用条件,同时讨论了在中医药疗效评价研究中如何选择替代指标和中间指标的问题。基于中医药整体性特点,使用单一替代指标难以全面而客观地反应中医药的疗效,合理地选择重要临床症状、若干症状的组合、病人的主观感觉、对于治疗的总体满意度等中间指标和生存质量,将有助于客观评价中医药干预措施的效能。

关键词 替代指标;中间指标;中医药;临床结局评价

Thinking on Surrogate Outcomes, Intermediary Outcomes and Their Application in TCM Clinical Efficacy Evaluation GUO Xin-feng, ZHU Quan, and LAI Shi-long DME Center, Guangzhou University of TCM, Guangzhou (510405)

Abstract In this paper, the concepts of surrogate outcomes and intermediary outcomes, their correlation with the primary outcome, how to select surrogate outcomes and intermediary outcomes and the particular requirements for using surrogate outcomes in assessing TCM clinical efficacy were discussed and described. It is difficult to evaluate clinical efficacy objectively and thoroughly by means of a single surrogate outcome for reason of the global characteristics of TCM, therefore, to rationally select such intermediary outcomes as important clinical symptoms, combination of several syndromes, patients' subject feeling, patients' satisfaction for treatment and quality of life, should be beneficial for objectively evaluating the efficacy of TCM intervention approaches.

Key words surrogate outcomes; intermediary outcomes; traditional Chinese medicine; clinical outcome assessment

临床结局评价(outcome assessment)对于干预措施与疗效之间的因果关联推断具有十分重要的作用。在临床疗效评价研究中,干预措施是否具有效能,具有什么样的效能,主要是从结局指标的数据分析推导而来的。因此,一项研究的结局指标是如何选择和确定的,结局指标具有什么特点,就成为评价该研究结论真实性和临床意义的重要部分。一项证实性临床疗效评价研究,首先其结论必须具有真实性,同时也必须具有临床意义才能够进行推广,这时该项研究才能被认为具有价值。而是否具有临床意义主要看两个方面:一

是结局指标本身的临床价值,二是结局指标效应的大小。我们首先谈一下第一个问题,指标效应大小的衡量与判断将在后面的文章中详细讨论。

临床试验中结局指标有哪些种类?什么是主要终点(结局)指标?什么是次要终点(结局)指标?什么是替代指标?它们各有什么作用?中医药临床疗效评价该如何选择指标?我们以前已经详细地讨论过^[1]。这里再就当前临床试验中广泛应用的替代指标问题稍微深入地加以讨论。

替代指标在证实性疗效评价研究中的作用

新药临床试验为的是证实疗效,医生给病人应用某药也是因为这种药治疗该病有效。然而,什么是有效?有效,就是说该药必须具有改变某一特定病症自然史的证据。如高血压的疾病自然史是血压升高导致心、脑、肾等重要脏器发生病理损害,病人发生中风、冠心病、高血压性肾病,最终导致病人死亡。那么治疗高

基金项目:广东省科技厅项目(No. 2KM05801S)

作者单位:广州中医药大学 DME 中心,临床流行病学应用研究室(广州 510405)

通讯作者:郭新峰, Tel: 020-36585404, E-mail: drguoxf@sohu.com

血压的药物只有在能够影响疾病自然史的时候(降低病人因高血压导致的死亡,至少是因高血压导致的重要脏器损害和中风、冠心病、肾衰的发生率),才能证实其对高血压病人具有最大的、或最终的益处。多数重要疾病自然史最终的终点是死亡、残疾、功能丧失和某些重要的临床事件,如骨折、失明等。所以只有提供上述最直接的、或者说最终的自然史改变的证据,才是疗效的证据。但无疑使用上述终点指标作为疗效评价的指标时,观察期长、花费大,所以许多新药临床试验很热衷于使用替代终点来证明其潜在的疗效,如实体肿瘤体积的缩小、胆固醇水平的改变、血压值的改变、CD4 细胞计数,或其它医学认为和某种疾病具有重要关系的生物学指标作为替代,以减少花费、缩短时间。如以血脂水平为终点进行降脂治疗试验,通常只需 100 例病人,观察时间 3~12 个月;而如果终点为心血管事件发生率(还不是最终的病死率),则需对数千例患者观察 4~5 年。主要结局指标在临床疗效评价研究中显然占有最重要的地位,但基于上述可行性上的问题,如果可以找到确实能够反应主要结局的其他指标来替代主要结局指标的测量,当然是非常理想的。

使用替代指标进行疗效论证的理由与教训

根据替代指标进行疗效论证的一般推理和逻辑是:一个危险因素(包括生物学指标)可导致并发症和死亡,因为干预降低了该危险因素的水平,所以这种干预可以降低并发症和死亡的风险。然而,这种方法提供的只是一种基于“一因一果”的简单逻辑推论,而没有考虑因果关联的复杂性,也未能提供充分的经过实践验证的证据。试想:能保证干预(尤其是某种未人群中使用过的新药)只作用于这一个危险因素(生物学指标)吗?而且疾病复杂的病理过程中的某一个单一的生物学指标一般只能反映疾病的一个环节、一个侧面(虽然有时是重要的环节),极少能完全反映患某个复杂疾病的复杂人体的全部,即预测全部后果。后面我们还会谈到,许多通过替代指标进行疗效评价而获批准的新药最终被证实是对人体有害的(或者说弊大于利),其根本原因可能就是因为绝大多数药物的作用机理都远比我们认识的要复杂,也就是说:其出现的未预计、未认识、未证实的作用(假如是副作用的话),综合起来大于起初批准它时所认识的效益;反之亦然,也有可能某药出现了未预计的、未认识、未证实的其它益处,使得该药的综合效果高于我们的预期。如贝特类降脂药氯贝特(Clofibrate)可使患者发生缺血性心脏病的危险性降低 20%,但是总病死率增高 44%^[2],显然贝特类药物虽能有效降低胆固醇水平,但其未预计、未

认识、未证实的副作用增加病死率的危害远大于它们降脂的益处。上市后广泛使用的氟司奎南(Flosequinan)只维持了 4 个月,便由于其对生存率的不良作用而被废除;非甾体类镇痛药罗非昔布(万络)、塞来昔布(西乐葆)因为会增加病人患心血管事件的机率已经被撤出市场。而另一方面,在心脏预后预防试验(HOPE)中发现血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类制剂雷米普利能预防各种心脑血管事件,并对糖尿病可能有一级预防作用^[3];几项大型他汀类降脂药物防治冠心病的临床试验一致表明,这些药物可改善心血管病患者的预后。虽然上面提到的不全是坏消息,但应用替代指标证实药物的总体治疗效果存在不确定性是不言而喻的。这种不确定性已经说明:过于依赖单一替代终点指标作为判断治疗成功的尺度通常反映的是一种简单逻辑指导下的直觉的临床判断事物的方法。

1987 年进行的心律失常抑制试验(CAST)^[4,5]令人震惊的结果对整个医药学界都是一个惨痛的教训。随后,医学界对替代指标的使用是否合理进行了大量的研究,通过一系列大样本的随机对照试验,发现在肿瘤、心血管临床试验中常用的肿瘤缩小、室性心律失常、房颤、高血压临床试验中的血压值、骨质疏松症中的骨矿物质密度等替代指标的使用在许多情况下是不恰当的,应该使用生存、心梗、骨折的发生作为临床试验的终点指标。Fleming^[6]和 Bucher^[7]等详细讨论了多个医学领域内替代指标误用的情况和可能的原因,对此感兴趣的读者可以进一步阅读。

为什么使用替代指标经常出现错误?应用替代指标的条件是什么?

替代指标的使用为什么会经常导致如此严重的后果?什么时候才能应用替代指标呢?本文试图从几个例子对此进行进一步的剖析。简单地讲,替代指标必须和特定的治疗和特定的临床终点均有高度相关性,能可靠而敏感地预测干预措施对疾病临床终点的总体效果;或者说,合格的替代指标要满足两个条件:一是该指标必须与真正的临床结局有高度相关性(非一般相关),并可预测疾病结局;二是它可以完全解释由治疗引起的临床结局变化的净效应。第二条更为重要,但可惜的是,现在应用的替代指标极少满足第二个条件。也就是说,实际上,目前临床试验中所应用的替代指标用于疗效评价多数是不合格的。其原因有多方面,主要可能与以下两个有关:一是疾病的因果通道(疾病发展到其终点的病理机制)有多个,替代指标只位于其中一个通道上,故无法反映干预对每个通道的

独立作用,因此无法反映多个通道的综合的效果(即临床结局);二是干预对临床有未预计、未认识、未证实的作用机制,而这些作用对疾病的发展过程有独立的作用。对于第一种情况,我们只需充分掌握每一种疾病发生、发展的全部病理机制便可以避免(虽然有时这也是困难的),但第二种情况的复杂性远远超乎我们的想象。随着研究的深入,我们越来越意识到替代指标的选择和使用应更为谨慎。如果有来自同类和(或)不同类型药物的随机对照试验的证据表明,替代指标的改善可以相应地导致主要临床结局的改善,则是对该替代指标的正面支持。然而实际情况又往往更加复杂,因为随着不断发布的大样本的评价疗效的随机对照试验的结果。我们发现:针对同一疾病,一个药品临床结局与替代指标的关系不一定适用于不同作用机制的其他类药品,甚至同类药品的不同剂量的临床研究中,替代指标与临床结局的关系亦发生变化。例如:大剂量利尿剂和小剂量利尿剂治疗可对冠心病患者的预后造成不同影响。也就是说,我们是在随机对照试验证实了几种他汀类降脂药还具有降脂以外的莫大益处后才开始重视他汀类药物的其他作用机制,如他们可以增加斑块稳定性、降低类异戊二烯类物质以及其对血小板、凝血、内皮功能和炎症反应的有益影响等^[8,9]。

作为一种替代终点,骨矿物质密度(BMD)曾广泛用于治疗骨质疏松症(预防骨质疏松性骨折)。那么,到底 BMD 能不能证实治疗骨质疏松药物的潜在疗效(减少骨质疏松患者骨折的发生率,而非只是增加其 BMD)呢?在预防绝经后妇女骨质疏松性骨折的依替磷酸钠(etidronate)和阿兰屈酯(alendronate)试验中,BMD 增高与椎骨新的骨折发生率减低平行;但另一项使用氟化钠在绝经后妇女进行的二级预防试验则出现了相反的结果;虽然氟化钠在 5 年内使腰椎 BMD 增高 35%,但是与安慰剂相比,治疗组发生了更多的椎骨和非椎骨骨折(氟化钠组 101 例妇女分别发生 163 次和 72 次骨折,安慰剂组 101 例妇女分别发生 136 次和 24 次骨折)。在另一项随机对照试验中,氟化物亦显示 BMD 显著增高,但骨折率却无任何改变。还有一项在老年人进行的有关钙和维生素 D 的研究显示,虽然骨密度实际上无改变,但骨折危险率却降低约 50%^[10]。以上证据均说明:BMD 作为防治骨质疏松性骨折的替代终点存在着很大的不确定性。为什么会如此?我们可以从病(疾病发展到最后终点的所有病理机制)和药(该药对患者所有的作用机制)两方面进行分析。首先是疾病病理方面:骨质疏松患者是否发生骨折,最重要的是骨的生物力学强度,而 BMD 值只

是骨骼单纯的结构指标,其高低除了受骨质疏松病情的影响外,还与骨骼的几何形状、受试者的体重等有关;且骨质疏松患者是否发生骨折,除了与骨力学强度相关外,很可能还与其他可能因素(身体灵活性等)有关。肥胖者 BMD 与体重呈反比,故虽然其 BMD 增高,但抗骨折能力可能会下降;亚洲人骨峰值比欧洲人低 5~15%,中国妇女腰椎密度比美国白人妇女低 15%,但脊椎骨折患病率比美国白人妇女低 5.5%^[11]。其次,我们是否明白以上每种药物对患者的所有作用机制?从前面提到的有限的例子可以看出,恐怕很少有哪个药物不存在未预计、未认识、未证实的作用。

让我们再看一下梗塞体积在脑梗塞防治研究中的例子^[12]。虽然治疗脑梗塞的许多药物在动物实验中获得了成功,但最终成功(证实对临床上脑梗塞病人的终点,即病死率有效)者甚少,部分原因就是药物研发的临床前阶段和临床阶段使用了不同的结局测量,因为在脑梗塞治疗的临床试验中,经常用梗塞体积作为替代终点。在中风的临床试验中,所用药物有神经系统以外的作用并不少见,如 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA receptors)拮抗剂、细胞间黏附分子拮抗剂不仅对受损的脑组织,而且对全身都会产生一系列的效应,可以想象此类药物虽然可以减少梗塞体积,但其会对全身功能产生非预计的改变,最终可能导致病死率的增加。在此例中,疾病的因果通道有多个,替代指标只位于其中一个通道上。再看第二个例子,某药对存活神经细胞的神经可塑性有作用,故对临床终点有益,但因为对梗塞区体积大小无作用,故使用替代指标导致临床无效的假阴性结论。在此例中,同样存在多个因果通道,而干预作用于其中一个重要因果通道,故对临床终点有益,但替代指标却不在这个通道上,所以替代指标未能反映干预措施对临床终点的疗效。上述两个例子足以说明在新的干预措施的详细作用机理未完全阐明前,仅关注一个中间效应的替代指标,常常妨碍其他预期或非预期效应的评估,也就是说使用替代指标很容易制约临床试验所有有用信息的采集。

中间指标是什么? 如何使用?

国外有学者将替代指标与中间指标(intermediate end point, intermediary outcome)视为同一概念^[13]。而有的学者认为中间(非最终)终点是指症状和功能评价,例如高血糖症状、心绞痛发作频度或运动耐量,不应与替代终点混淆^[14]。我们认为,广义上讲,所有替代主要结局测量的指标都属于替代指标,包括实验室的生物学指标(biochemical markers)和与症状、功能评价相关的指标等,而后者相对于生物学指标来讲,临床

意义较为明确;狭义上讲,为了和生物学指标相区别,可以认为中间指标是特指症状与功能活动相关的指标。中间终点尽管不是疾病的最终终点(例如生存率或其它严重不可逆并发症的发生率),但其本身就具有重要的临床价值,如提高心衰患者的运动耐力具有一定的临床价值,减少心绞痛的发作频率和减轻转移性癌症患者的疼痛也可能作为治疗的一个主要结果。这种中间终点引起的争论比替代指标要小些,因为它确实反映出病人获得的临床利益,虽然经常未证明其对患者的主要终点(或最大获益,通常是延长生命)有作用。中间终点通常是 FDA 批准药物进入市场的依据之一。即使如此,以中间终点作为替代指标亦存在着一定的不确定性。如 ACEI 心衰治疗试验证明,运动能力增高与死亡减低平行,提示运动能力为有效的替代终点;而密利隆(milrinone)和前列环素(prostacyclin)均被证明可改善性心衰患者的运动耐量,但在随机对照试验中,两种药物均显示可增高心血管病患者的病死率^[10]。

如何在临床试验中使用替代指标?

无论是研究人员还是临床医生,在替代指标的问题上似乎总是处于一种两难的境地,在假阴性和假阳性间,或者说在疾病的严重后果和替代指标可能引起的严重后果间艰难地抉择,如果疾病后果非常严重(在可预见的较短时间内威胁生命等)且目前无有效的治疗措施,那么宁愿先用那些通过替代指标表明可能对病人主要终点有益的药物对病人进行治疗,因为病人得不到可能有效治疗的后果会大于替代终点不当所造成的损害;当然在应用的同时前瞻性地开展高效率的研究以评价该类药物治疗该病使用该替代指标的科学性;如果疾病后果不那么严重,或目前已有一定效果的治疗药物,那么在评价一个新药的治疗效果时,还是尽量用主要终点指标。因为替代指标的科学性问题实在是太复杂了,即使该替代终点已经同类药物治疗某一疾病的临床试验验证过了,其用于一个不可能预见其所有可能作用的新药,仍然是有危险的。正如 Bucher 等所说的一样,解决替代终点难题的唯一可靠办法是等待随机试验验证治疗对患者重要结果的效果^[10]。

当然,我们不能只是等待,虽然替代指标异常复杂,但医学界还是在大量的研究中取得了一些进展。现代流行病学对疾病危险因素的研究已较少用单一的危险因素对疾病预后进行预测,而改用综合了多个危险因素对疾病影响的多元回归模型,这是和当前多因素致病的疾病的复杂性相适应的。与多因素预后分析类似,当存在多个与干预措施和临床终点指标同时相

关的替代指标时,可以采用多元分析模型进行筛选,将相关性和显著性高的多个替代指标综合成一个替代指标^[15]。在 AIDS 病研究中,最早为了加速审批,使许多受到死亡威胁的患者尽早得到治疗,FDA 批准以 CD4 细胞计数作为替代终点进行 AIDS 药品的审批。CD4 细胞计数是否能有效地评价某药治疗 AIDS 的疗效也一直存在争论^[16-19],但已有随机对照试验(CONCORDE)证实;尽管治疗组 CD4 细胞计数下降更缓慢,但两组 3 年生存率相同。总体来说,倾向于采用综合指标进行评价,例如有 Meta 分析表明,CD4 计数和 HIV-1 RNA 联合应用是一个反应治疗效应的有效替代指标。有学者则总结了整个疾病发生、发展进程中(即从无症状 HIV 感染到临床 AIDS 病的进展,以及发病后的生存时间)相关的替代终点指标,认为几项指标的结合(CD4/CD 29 细胞百分比、疲劳程度、年龄、血红蛋白水平)比单用 CD4 细胞计数能更好地预测病程的进展。

中医药临床疗效评价中选择和使用替代指标的思考

从以上分析我们可以看到,正是因为疾病的复杂性(多因果通道)和治疗的复杂性(多治疗效应),使得干预和疗效的因果关联推断显得非常复杂,而试图用单一替代指标来评价干预的确实效果几乎成为不可能的事。针对某一确定病理环节、某一特定作用靶点开发的化学药物尚且如此,而中医药复方的多层次、多环节、多靶点的作用如果也通过应用某一单一替代指标的效果来预测其对疾病的最终结局的影响,其合理性必然受到质疑。可以想像,其结果也必然难以反映中医药临床治疗的真正效能。中医药干预措施的疗效评价研究不应从单纯生物医学模式出发,仅着眼于应用生物学指标来评价其疗效,而应该从中医药的整体调节优势和机体对于干预措施的整体反应性建立综合的疗效评价指标体系^[20]。

重要临床症状、若干症状的组合、病人的主观感觉,对于治疗的总体满意度和生存质量等,对比于单一生物学指标具有更明确的临床意义。在中医药的传统的临床实践中,实际上在很大程度上涵盖了这些方面的内容,并将其作为判断临床疗效和疾病预后的重要依据。当选用主要终点指标有困难时,有针对性地、合理地选择这些中间指标,将有助于客观评价中医药干预措施的效能。然而,需要注意的是,正如前面已经提到的,中间指标虽然未引起替代指标那么激烈的争论和关注,但实际上它也是替代指标,也存在不确定性。它反映某一治疗对于某一疾病的真正效能如何,同样需要经过严格和复杂的验证。

与使用中间指标相关联的另一个重要问题是, 症状、症状组合、生存质量等都属于软指标(soft index)。它们的测量不同于诸如胆固醇、血糖这一类的硬指标(hard index), 具有更大的模糊性; 由软指标综合而来的复合指标在量化方法上也显得十分复杂, 需要按照一定的科学方法和程序, 对指标进行筛选, 赋予不同指标合理的权重, 最后还要根据其作为评价工具所必须具有的效度、信度、灵敏度等多方面进行考察, 才能真正形成一个科学的综合指标体系(有关这方面的内容, 将在后面的文章作进一步论述)。从当前的情况看, 应用于中医药临床疗效评价的绝大多数此类指标的综合从形成到临床应用并未经过上述的科学步骤。这样会极大地影响这些综合指标的科学性和应用价值, 这可能也是我们众多的中医药临床试验的结论难以得到国际上认可的一个重要原因, 当然这应该是我们在临床疗效评价方法学上亟待改进的重要一环。

参 考 文 献

- 郭新峰, 赖世隆, 梁伟雄. 中医药临床疗效评价中结局指标的选择与应用. 广州中医药大学学报 2002;19(4):251—255.
Guo XF, Lai SL, Liang WX. Choice and application of the outcome indexes in clinical effectiveness assessment of traditional Chinese medicine. J Guangzhou Univ TCM 2002;19(4):251—255.
- Oliver MF, Heady JA, Morris JN, et al. for the Committee of Principal Investigators. WHO cooperative trial of primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Lancet. 1984;2:600—604.
- Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355(9200):253—259.
- Echt DS, Leibson PR, Mitchel LB, et al. Cardiac arrhythmia suppression trial. N Engl J Med. 1989;321:406.
- 黄峻, 王文, 主编. 心脑血管疾病大型临床试验. 南京: 江苏科学技术出版社, 1998:818—850.
Huang J, Wang W, editors. Large-scale clinical trials of cardio-cerebrovascular diseases. Nanjin: Jiangsu Science and Technology Publishing House, 1998:818—850.
- Fleming TR, De Mets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med, 1996;125(7):605—613.
- Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, et al. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results.

Part A: How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. JAMA 1999;282(8):771—778.

- Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al. 心血管病危险因素治疗的替代终点、健康预后和药物批准过程. 美国医学会杂志中文版 2000;19(4):198—201.
Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al. Surrogate end point, health outcomes and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. JAMA (Chinese Edition) 2000;19(4):198—201.
- Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al. Surrogate end points, health outcomes and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. JAMA. 1999;282(8):786—790.
- Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, et al. 医学文献使用指南 XIX. 临床试验结果的应用 A. 怎样使用那些只测量替代终点疗效的论文. 美国医学会杂志中文版 2000;19(4):192—197.
Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, et al. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. JAMA 2000;19(4):192—197.
- 陈传琦, 童南伟, 冉兴无, 等. 肥胖、腹腔内脂肪与骨矿密度、骨强度关系. 生物医学工程杂志 2002;19(3):471—472.
Chen CQ, Tong NW, Ran XW, et al. The relationship between obesity, intra abdominal fat area and bone mineral density and bone strength. J Biomed Eng 2002;19(3):471—472.
- Johnston K. What are surrogate outcome measures and why do they fail in clinical research? Neuroepidemiology 1999;18(4):167—173.
- The Cochrance Reviewer' Handbook Glossary (Version 4.1.4), 26—27. The Cochrane Collaboration 2001.
- Temple R. 替代指标足以评估心血管疾病药物吗? 美国医学会杂志中文版 2000;19(4):202—206.
Temple R. Are surrogate markers adequate to assess cardiovascular disease drugs? JAMA (Chinese Edition) 2000;19(4):202—206.
- 游伟程, 高非. 关于肿瘤研究中的终点评价替代指标. 中华医学杂志 2003;83(3):177—178.
You WC, Gao F. Surrogate end points in cancer research. Natl Med J China 2003;83(3):177—178.
- Chuang-Stein C, DeMasi R. Surrogate endpoints in AIDS drug development: current status. Drug Information J 1998;32:439—448, 457—459.
- Gould AL. Discussion of "Surrogate endpoints in AIDS drug development: current status" by C. Chuang-Stein and Ralph DeMasi. Drug Information J 1998;32:453—456.

- 18 Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir Ther* 1998;3(3):139—145.
- 19 Ellenberg SS. Commentary on "Surrogate endpoints in AIDS drug development: current status" by C. Chuang-stein and R. DeMasi. *Drug Information J* 1998;32:453—456.

- 20 赖世隆. 中医药临床疗效评价若干关键环节的思考. *广州中医药大学学报* 2002;19(4):245—250.
- Lai SL. Key points about clinical effectiveness assessment of traditional Chinese medicine. *J Guangzhou Univ TCM* 2002;19(4):245—250.

(收稿:2005-03-02)

中药离子导入治疗神经衰弱 180 例

沈鲁宁

1996 年 8 月—2004 年 2 月,笔者用中药直流电离子导入治疗神经衰弱 180 例,并与溴化钠离子导入治疗的 180 例作对照,现报告如下。

临床资料 360 例均为本院门诊或住院患者,诊断参照《中医病证诊断疗效标准》和《临床疾病诊断依据治愈好转标准》,以脑功能衰弱症状持续 3 个月以上,并符合神经衰弱症诊断标准制定。排除:各种慢性病和各种创伤等伴发的神经衰弱或明显抑郁,精神行为异常者。按就诊先后顺序数字表法随机分为两组,治疗组 180 例,男 142 例,女 38 例;年龄 20~54 岁,平均 (38.5 ± 4.6) 岁;病程 0.3~5.3 年,平均 (3.2 ± 1.6) 年。对照组 180 例,男 137 例,女 43 例;年龄 19~55 岁,平均 (37.5 ± 5.4) 岁;病程 0.3~5.1 年,平均 (3.1 ± 1.8) 年。两组患者资料比较差异无显著性 ($P > 0.05$),具有可比性。

治疗方法 治疗组采用中药制剂导入法,取酸枣仁 40g,五味子、淫羊藿各 30g,加水浸泡 12h 后,煎煮 3 遍,过滤浓缩至 200ml 备用。应用上海产 ZGL-1 型直流感应电疗机,使用时将衬垫清洗蒸热保持一定温度,患者取仰卧位,将主电极 $6\text{cm} \times 10\text{cm}$ 衬垫上均匀浸入药液后放置额头用绷带加压砂袋固定,接阴极(经电泳分析证实导入的极性为阴极);辅电极 $8\text{cm} \times 12\text{cm}$ 衬垫置于颈后接阳极,输出电流强度为 3~5mA,通电后以局部皮肤有轻微针刺感,以能耐受为宜,每次 20min,每日 1 次,10 次为 1 个疗程,间隔 7 天再行第 2 个疗程。对照组除采用 10% 溴化钠溶液接阴极需做溴离子导入外,所用仪器、操作方法、药物极性、剂量、时间及疗程均同治疗组。所观察病例在离子导入治疗期间不加用其他药物和治疗。两组均治疗 3 个疗程后评定疗效。统计学方法:采用四格表、 χ^2 检验。

结果

1 疗效评定标准 参考《常见疾病的诊断与疗效判定标准》并结合临床实际拟定。治愈:精神症状和躯体症状消失,睡眠基本恢复正常;显效:精神症状和躯体症状基本消失,睡眠明显改善;有效:精神症状和躯体症状减轻,睡眠有改善;无效:症

状与体征无改善。

2 两组疗效比较 治疗组 180 例,治愈 60 例(33.3%),显效 56 例(31.1%),有效 52 例(28.9%),无效 12 例(6.7%),总有效率 93.3%;对照组 180 例,治愈 28 例(15.6%),显效 41 例(22.8%),有效 58 例(32.3%),无效 53 例(29.4%),总有效率为 70.6%,两组愈显率和总有效率比较差异均有显著性 ($\chi^2 = 25.25, \chi^2 = 31.56, P < 0.01$),治疗组疗效优于对照组。

3 不良反应 治疗期间两组患者未见不良反应,导入药物局部皮肤无过敏现象发生,治疗前后对两组患者血常规及肝肾功能检查,均无明显变化。

4 两组患者随访情况 疗程结束后 3~6 个月,治疗组随访 50 例,除 2 例患者因家中意外事故受刺激而又出现失眠、心悸等症状,其他患者未见病情复发。对照组随访 48 例,有 12 例出现反复,两组比较差异有显著性 ($P < 0.01$)。

讨论 失眠,中医称“不寐”,多属虚证,是由于不良的精神刺激和某种情感因素使大脑处于高度的紧张状态,导致大脑皮质的兴奋与抑制过程失调持续时间过久引起人体的阳阴失调,气血运行紊乱,经脉不通而发生疾病,因肝血不足,阴虚阳亢、虚火内动、上扰于心,故见虚烦。用中药离子导入进行治疗,具有药液及直流电的双重作用,方中酸枣仁养肝宁心、益阴敛汗为主药,五味子安神敛肺滋肾为辅药,淫羊藿补肾益精为佐药,诸药合用之酸温以敛心气,心气平则神自安。直流电治疗可刺激头枕部经穴,使末梢神经产生节律性收缩,改善组织的营养和代谢,促使局部毛细血管扩张使内皮细胞间隙加宽,细胞膜渗透性增高。根据电学的同性相斥、异性相吸的原因,使带负电荷的中药离子在阴极下产生定向移动,利用有效离子通过汗腺直接导入治疗部位,在皮内形成“离子堆”作用时间比其它给药方法停留的时间为长。同时能避免药物内服或注射等方法的不良反应,借助直流电保持作用部位较高的药物浓度发挥了药理作用,并有良好的镇静催眠作用。本法不会产生药物的不良反应,易于患者接受,值得临床推广使用。

(收稿:2005-01-21 修回:2005-04-20)

作者单位:甘肃省人民医院康复理疗科(兰州 730000)