

· 临床试验方法学 ·

中药治疗痴呆临床试验中证候结局的评价

倪敬年¹ 时 晶¹ 田金洲¹ 刘炳林² 刘建平³ 刘铜华³ 徐世谦⁴ 崔公平⁴ 王永炎⁵

摘要 证候疗效作为次要疗效指标已经在中药治疗痴呆的临床试验中广泛使用,证候评估工具是证候疗效评价的关键,目前的痴呆证候评估工具有待进一步完善,包括内容设计、信度和效度评价等。笔者以中医学理论为基础,结合量表开发的共性要求,对证候评估量表设计相关的问题进行了述评。

关键词 证候;证候量表;痴呆;结局评价

Assessment of the Results of Syndrome in Clinical Trials of Dementia Treated by Chinese Herbal Medicine NI Jing-nian¹, SHI Jing¹, TIAN Jin-zhou¹, LIU Bing-lin², LIU Jian-ping³, LIU Tong-hua³, XU Shi-qian⁴, CUI Gong-ping⁴, and WANG Yong-yan⁵ 1 Third Department of Neurology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100700), China; 2 Drug Evaluation Center, State Food and Drug Administration, Beijing (100038), China; 3 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029), China; 4 Sanjianfang Community Health Service Centre, Beijing (100024), China; 5 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700), China

ABSTRACT Chinese medical syndrome efficacy, as a second efficacy indicator, has been widely used in clinical trials of treating dementia by Chinese herbal medicine. The syndrome assessment tool is a key point in assessing the efficacy of Chinese medical syndrome. The syndrome assessment tool for dementia used nowadays needs to be optimized in content, reliability, and validity. In this paper, the authors reviewed some problems correlated with the design of Chinese medical assessment questionnaire on the basis of Chinese medical theories by combining the common requirements for questionnaire development.

KEYWORDS syndrome; syndrome scale; dementia; outcome assessment

证候是中医学理论指导下的特有概念,是诊断学概念,同时又是治疗的靶点^[1]。病证结合理念已经成为目前中医药临床和研究的主要形式,目前的中药疗效评价主要是基于疾病的评价,缺乏成熟的证候评价工具,可能不适用于以“辨证论治”为特征的中医药干预的疗效评价^[2]。《中药注册管理补充规定》^[3]要求主治为证候的中药复方制剂应以证候作为疗效指标。

证候疗效已不仅限于在以证候为治疗目标的临床试验中使用,而且将其作为中医药治疗疾病结局评价指标的研究也越来越多^[4-6]。

1 证候作为结局评价指标的可行性

结局测量(outcomes measurement)是指对医疗卫生服务的效果(effectiveness)或成本-效果(cost-effectiveness)进行综合评价^[7]。通过结局测量,可以了解干预(治疗方案或卫生政策)所带来个人或人群健康水平的变化,可为临床医师提供治疗决策,药品或医疗设备审批,管理部门制定卫生政策,保险公司制定保险计划等提供参考。

我们将死亡、疾病复发等疾病的最终结局事件称为临床终点(clinical endpoint),它通常包括患者功能状态、个人感受和生存状态,也被称为直接测量指标。在实际研究中,临床终点(如死亡)观察周期比较长,很难在研究期间观察到终点事件,通常选择可以预测患者功能、个人感受或生存状态的可测量指标作为临床结局的

基金项目:高等学校学科创新引智基地计划(No.B08006);市委、市政府重点工作及区县应急项目预启动(No.Z111107056811043);国家重大新药创制平台建设项目[No.2011ZX09302-006-01-03(4)];北京中医药大学神经变性病创新团队(No.2011-CXTD-21)

作者单位:1.北京中医药大学东直门医院脑病三区(北京 100700);2.国家食品药品监督管理局药品审评中心(北京 100038);3.北京中医药大学(北京 100029);4.北京市朝阳区三间房社区卫生服务中心(北京 100024);5.中国中医科学院(北京 100700)

通讯作者:田金洲, Tel: 010-84013132, E-mail: jztian@hotmail.com

间接测量指标,称为替代终点(surrogate end-point)^[8],有时也称为生物标志物。人们并不总是关心临床终点或替代终点,尤其是慢性不能治愈的疾病,生活质量或患者当下感受也可能成为主要结局指标。

结局指标具有复杂性和多样性,测量内容受关注角度不同可以不一样。临床医生更关注与终点事件相关的客观指标的变化以早期判断干预的效果和疾病转归;而患者对功能状态、个人感受(心理压力或舒适感)关注更多;照料者(可以是家属,或生活照料者,或是护理人员)对护理负担(心理上和身体上)会更多地关注;卫生政策制定者除了关注干预措施可能的疗效外,同时也关注卫生经济指标。

证候源于望、闻、问、切,整合了患者的症状和体征信息,可能对细微的改变缺少敏感性,但比单纯的客观测量信息(如血液生化指标)更直接地反映了患者的感受,变化的临床意义可能更显著。由于某些治疗效果仅能患者感知,患者对治疗的观点应该被了解^[9],因此基于患者报告的结局测量已经受到了药品评审部门的重视。目前缺乏成熟的证候结局评价工具,很难对证候变化的临床意义进行估计,因此,开发稳定有效的证候评价工具是中医临床结局评价的关键。

2 证候结局评价工具的形式

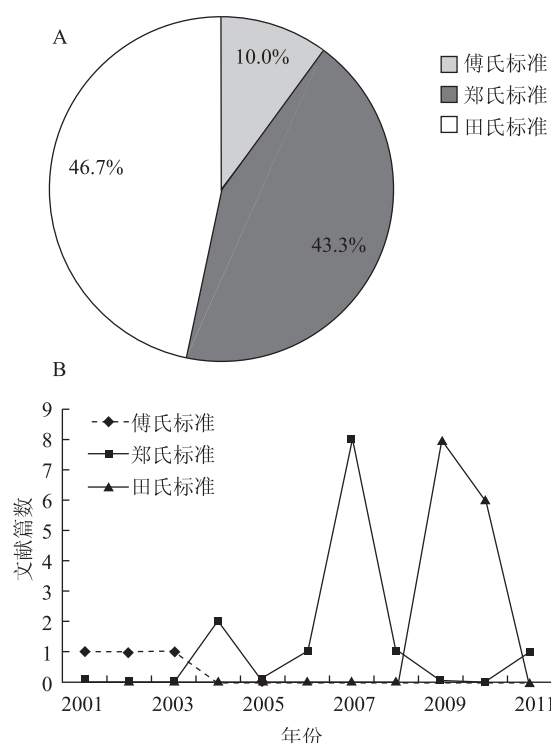
以往的研究已对证候评价方法积累了经验,通过文献回顾,了解到 3 种常用评价方法:经验判断、半定量评价及定量评价。(1)经验判断是传统方式,这种方法是依据既往习得的经验,对证候(或证候因素)作二分类(有或无)的定性判断,比如见到舌质暗、有瘀斑,认为存在瘀血证候因素,但缺少一致的诊断术语,不同评价者间的一致性较差。(2)半定量评价,是事先规定特定证候的表现,根据患者症状与证候表现的符合程度,对证候进行总体评分,比如 0~3 分(0=无,1=轻度,2=中度,3=重度)^[10]。半定量评价在一定程度上可以减少既往经验差异对证候判断的影响。(3)定量评价是目前临床研究中最主要的证候评估方法,该方法事先规定证候包含的内容(条目),根据条目在该证候中的重要性赋权(重),评价时对各条目评分,根据条目分计算证候得分,是一种定量评价方法,最大程度地减少经验差异对评价结果的影响。

笔者对中国期刊全文数据库(CNKI)近十年(2001—2011)发表的治疗血管性痴呆的随机对照试验进行了回顾,检索时间 2012 年 1 月 22 日,文章标题中含有“血管性痴呆”和“治疗”,并且摘要中含有“随机”和“证候”。检索到文献 33 篇,排除 1 篇系统综述^[11],纳入 32 篇,其中 93.8%(30/32)的文献将

证候作为结局指标进行了评价。

32 篇文献中有 2 篇未清楚说明证候疗效评估标准^[12,13],其余的 30 篇文献均采用了定量或半定量证候评估方法,有 3 种方法被引用,分别为傅氏标准^[14]、郑氏标准^[10]和田氏标准^[15]。田氏标准文献引用率为 46.7%(14/30),郑氏标准的引用率为 43.3%(13/30),傅氏标准的引用率为 10.0%(3/30)(图 1)。田氏标准对量表内容进行赋分,并提供了轻重程度分级建议,是使用最多的标准,近年来引用率最高。

同时,我们回顾了 2001—2012 年 CNKI 收录的中药治疗阿尔茨海默病的随机对照试验,筛选出 26 篇文献,其中 6 篇对证候结局进行了评价,采用了傅氏(3 篇)或郑氏标准(2 篇)。阿尔茨海默病的证候评价远不如血管性痴呆普遍,临床中超过半数的痴呆均是阿尔茨海默病,因此,开发适用于阿尔茨海默病的证候评估工具非常有必要。



注: A 为近 10 年 3 种主要痴呆证候评估标准的文献引用比率;B 为不同痴呆证候评估标准文献引用的时间分布

图 1 不同痴呆证候评估标准的文献引用情况

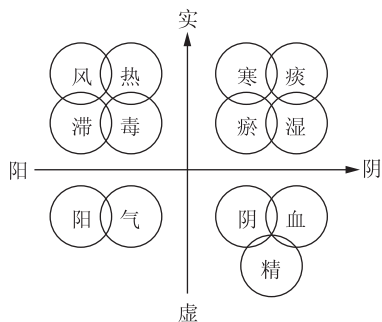
3 痴呆证候量表设计的概念框架

量表的开发通常遵循一定的步骤:(1)定义测量领域;(2)设立测试条目;(3)评价测量属性;(4)修改测量工具。理想的结局测量工具通常具备良好信度、效度和反应度^[9]。田氏标准最初版本发表至今已经

超过 10 年,侧重于血管性痴呆,对主要痴呆类型阿尔茨海默病相关的证候因素设计不足,有必要修订相关测试内容和计分方法。

郭蕾等^[16]通过分析将 4 232 条证候分析为 29 个证候因素,筛选出的主要证候因素包括:(1)外感六淫(风寒暑湿燥火);(2)内生五气(风寒湿燥火);(3)痰饮、水、毒;(4)气相关因素(气虚、气滞、气逆、气脱、气陷);(5)血相关因素(血虚、血瘀、血燥、出血);(6)阴阳相关因素(阴虚、阳虚、阴盛、阳亢)。

证候可以分解为若干证候因素,按中医学理论将目标疾病(痴呆)常见症状、体征、舌脉编成条目池。将上述 29 个证候因素中与内科疾病最相关的因素根据阴阳虚实可作如图 2 的归类,依此作为痴呆证候量表的 4 个维度(象限),包括 13 个测试领域(证候因素)。结合痴呆患者的常见四诊信息,确定各个领域的计分条目,比如,“瘀(血)”领域的测试条目可以包括疼痛、舌暗、脉涩等与瘀相关的四诊信息。



注:按阴阳虚实分 4 个象限,右上代表阴邪,瘀指血瘀;左上代表阳邪,滞指气滞;左下代表阳虚,包括阳虚和气虚;右下代表阴虚,包括阴虚、血虚和精亏

图 2 痴呆最相关的 13 证候因素图

证候属于特定的健康维度,与功能状态、生活质量一样,是不同疾病的共性维度。不同疾病均会引起证候(因素)的变化。不同疾病有其特异性,在编制证候因素条目时应考虑这些因素,使证候量表能反应特定疾病人群的情况。例如疼痛通常提示瘀血,但需要将脑病患者的疼痛特化为头痛,骨病患者的疼痛特化为关节痛以提高量表的疾病特异性。

证候属于中医经典理论概念,证候因素条目应该以中医四诊为信息来源,不能进行中医经典理论分类(阴阳五行)(图 2)的症状、体征或检查结果不应纳入量表条目。据此,近年来证候实质研究发现的很多与证候相关的生物指标并不能纳入证候量表,因为会带来解释方面的困难。一些疾病特异性症状,如记忆力减退,由于对证候归类没有实用价值,同样不作为证候

量表的记分条目。

计分方法会对量表的反应度产生重要影响。传统的证候评价是对证候的存在与否进行定性判断(二分类),通常遵循《伤寒论》“但见一证便是”的诊断原则,比如见舌暗即判断体内存在瘀血。实际上,舌暗存在不同程度的差异,可能代表了瘀血与疾病的关联强度,仅记录有无舌暗会限制我们进一步分析瘀血与疾病的关联程度,因此,建议新的痴呆证候量表应该对证候因素的条目进行程度计分,结合条目权重转换后获得证候因素得分。

4 证候评价量表的效能评估

量表设计后一般要进行信度和效度评价。信度反映了测量工具的稳定性,良好的信度可保证测量结果的变异最大程度的来源于被试的变化。结构化的访谈技术能减少测量误差和保证检查结果的一致性^[9],因此在量表开发的同时应该编制统一的指导用语,用于施测者的培训。效度反映的是测量工具在多大程度上反映了预计测试的内容,通常通过标准关联效度、内容效度和结构效度等指标进行评价。如果将其作为临床试验疗效指标,还应能反映治疗前后被试病情的变化,即通常所说的反应度。

临床和研究过程中使用证候量表通常有 2 个目的,一是进行证候诊断(诊断属性),另一个是评价证候对治疗的反应(疗效属性)。证候(因素)诊断可以通过设定合适的分界值来确定,高于此分界值则认为证候成立,低于此数值则认为证候不成立。如田氏标准包括 7 个证型,各个证型总分为 30 分,证型评分达到 7 分则认为该证型成立,低于 7 分则认为该证型不成立^[15]。

使用证候进行疗效评价时可以使用量表总分、维度得分或领域得分(证候因素得分),但无论依据哪个计分方法进行疗效评价,都需要确定分值变化的临床意义。

综上,本文就中药治疗痴呆临床试验中证候结局评价的问题及对策进行了探讨,结合中医药理论和实践的具体要求,重点讨论了证候结局量表开发的一般过程,以及在研发过程中应重点考虑的问题。痴呆证候量表开发应考虑不同疾病证候评价的共性以及不同疾病证候评价的特殊性。希望本文对致力于痴呆证候结局评价的研究者有所帮助。

参 考 文 献

- [1] 田金洲,王永炎,时晶,等. 证候的概念及其属性[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(5): 6-8.
- [2] 商洪才,张伯礼,李幼平. 中医药临床疗效评价实践中的

- 思路与方法[J].中国中西医结合杂志, 2008, 28(3): 266-268.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 中药注册管理补充规定. [2012-05-01] <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/27432.html>.
- [4] 吕爱平, 陈可冀. 疾病的证候分类研究思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(9): 843-845.
- [5] 田金洲, 时晶, 张新卿, 等. 轻度认知损害临床研究指导原则(草案)[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(1): 9-14.
- [6] 郭明冬, 周文泉, 韦云, 等. 参芎补肾胶囊治疗血管性痴呆患者的疗效及对其生活质量的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(6): 593-597.
- [7] Health Outcomes Research Committee. Advances in health outcomes measurement [OL]. [2012-5-1] http://www.rcmar.ucla.edu/NCI_DIA_-_IRT_and_CAT_Conference_Program.pdf.
- [8] De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of National Institute of Health Workshop [J]. Control Clin Trials, 2001, 22(5): 485-502.
- [9] Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance [J]. Health Qual Life Outcomes, 2006, 4: 79.
- [10] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 91-99.
- [11] 牛亚利, 梁伟雄. 中药治疗血管性痴呆的系统评价[J]. 天津中医药, 2007, 24(3): 190-194.
- [12] 黄琳娜, 安军明, 苏同生, 等. 头针治疗血管性痴呆随机对照临床研究[J]. 上海针灸杂志, 2010, 29(2): 79-82.
- [13] 杜庆娟, 闫伟, 张哲一. 益脑增智胶囊治疗血管性痴呆的临床研究[J]. 吉林医学, 2009, 30(24): 3129-3130.
- [14] 傅仁杰. 老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准(讨论稿)[J]. 中医杂志, 1991, 32(2): 56.
- [15] 田金洲, 韩明向, 涂晋文, 等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(5): 16-24.
- [16] 郭蕾, 王永炎, 张俊龙, 等. 关于证候因素的讨论[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(7): 643-644.

(收稿: 2012-07-23 修回: 2012-12-04)

欢迎订阅 2013 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖; 2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2002—2010 年连续 9 年被评为“百种中国杰出学术期刊”; 3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助; 4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”。并被多种国内外知名检索系统收录, 如: 中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等; 为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 被编入《中文核心期刊要目总览》, 每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本, 月刊, 144 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 20.00 元/期。全年定价: 240.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370, 国内统一刊号: CN 11-2787/R, 国内邮发代号: 2-52, 国外代号: M640。国内外公开发行人, 在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62874291; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>