

· 专题笔谈 ·

中药临床研究设计的关键问题思考

高蕊



高蕊教授

1 关于中药临床定位的思考

开展中药临床研究,要首先明确中药的临床定位,中药可以定位于治疗病,或治疗同时符合中医某一辨证分型的疾病,即病证结合,或治疗中医的某一证候,或治疗疾病某一相关症状,如果定位于治疗现代医学体系下的疾病,临床研究

设计要遵循现代医学体系的相关要求;如果定位于病证结合的治疗,临床研究设计既要评价对现代医学体系疾病的疗效,又要评价改善中医证候的疗效;如果定位于治疗中医证候,临床研究设计要关注证候诊断和疗效评价的规范性和公认性,关注证候改善临床价值的阐述;如果定位于治疗疾病某一相关症状,临床研究设计要关注症状改善的临床价值和与疾病的相关性。中药临床定位的确定,既要尊重中药的临床实践经验,又要结合现代疾病的发生发展规律,以解决临床问题、体现临床价值为导向,要重视医师经验对确定临床定位、明确临床价值的支持作用。

2 关于中药评价指标的思考

中药临床研究中评价指标的选择,要反应中药特色、体现中药临床价值多样性。如何规范中医证候的诊断标准和疗效评价测量工具,如何建立人、病、证、症多维评价指标体系,如何评价中药综合受益的特点和优势,如何阐述中药临床价值的多样性,如何阐述中医学理论的科学内涵等问题一直是中药临床研究中的难点和热点。要注意不同临床定位的中药临床评价,其指标的选择应有不同的侧重,鼓励建立体现中药特色和优势的评价体系,要重视临床价值的共性指标和反映中药特色的个性指标的结合,鼓励创新评价技术和方法,鼓励建立人、病、证、症多维评价指标,综合评价

中药综合受益的特点和优势。中国科协“2019 年 20 个重大科学问题和工程技术难题”中,唯一的中医药重大科学问题为:中医药临床疗效评价技术与方法。2019 年 8 月 26 日颁布的中华人民共和国药品管理法(第二章第十六条)提出:国家鼓励运用现代科学技术和传统中药研究方法开展中药科学研究和药物开发,建立和完善符合中药特点的技术评价体系,促进中药传承创新。

3 关于研究设计方法的思考

鼓励运用多种研究技术和方法阐明中药临床价值、疗效特色和科学内涵,要关注研究方法的先进性、公认性、合理性,重视研究数据的系统性和逻辑性,观察性研究,探索性研究,确证性研究,是发现疗效特色,验证疗效特色的过程,目前中药临床研究设计的基本原则是:方法公认,鼓励创新。越来越多的评价方法开始考虑临床经验数据和个体化诊疗的特点,近期国家药品监督管理局药品审评中心颁布的《真实世界数据支持药物研发的基本考虑》(征求意见稿)中,明确指出,若能将真实世界研究与随机对照临床试验相结合,将为中药医院制剂探索出科学可行的临床研发路径和监管决策依据。特别强调了回顾性观察性研究所产生的真实世界证据,为下一阶段的研究设计提供了依据。更为普遍的,真实世界证据可为入选和排除标准、样本量估计的参数、非劣效界值的确定等提供有效的参考依据。因此,构建反映中药特点的研究设计方法,体现辨证论治体系下动态治疗的疗效特点;建立由标准化治疗人群到个体化诊疗人群的评价方法等,将为产生更多高质量的中药循证证据提供重要的方法学支撑。

4 关于安全性评价的思考

中药临床研究中,安全性评价标准越来越明确,评价过程更规范和严谨,国家也发布了相关技术指导原则,如《中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则》等,规范了安全性的评价标准,中药安全性的评价还需要特别关注证候转化问题,中药与化学药物联合应用时,药物间相互作用所可能产生的安全性问题,有毒药材或长期临床使用的安全性问题等。

5 关于中药特色的思考

丰富的临床经验和数据以及中医理论是中药临床

作者单位:中国中医科学院西苑医院临床药理研究所(北京 100091)

Tel: 010-62862428, E-mail: ruigao@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20191015. 326

研究中不可忽略的特色,中药的临床应用要尊重中医学理论,重视既往的临床和实践经验对确定临床定位、用法用量和预期的临床价值的支持作用,充分利用多种研究方法,缩短真实世界的证据到真实世界的证据的距离,提高研究的效率。

要处理好中药特色和行业公认之间的关系,既要尊重中医药辨证论治特点,又要重视指标和术语的规范化和标准化,中医临床术语中,普遍存在一词多型及一词多义的情况,临床研究中要格外关注中医术语的科学规范表述,并保证辨证结果的准确性和客观性,2018 年 11 月 1 日,国家药品监督管理局发布的《证候类中药新药临床研究技术一般原则》要求证候诊断可以用定性或半定量方式、主次症的方法,并推荐制定证候诊断量表,根据具体研究内容辅以客观诊断指标等方式规范证候诊断,并制定了证候疗效评价的基本原则。另外,世界卫生组织第 11 版国际疾病分类

(The 11th Revision of the International Classification of Diseases, ICD-11) 首次纳入起源于中医药的传统医学章节,也有助于中药真实世界研究的证据与国际标准相衔接。西苑医院作为临床数据交换标准协会(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)在中国第一家医院会员,牵头开发了第一个中医药治疗领域(冠心病心绞痛 CAD-Angina)数据标准已通过 CDISC 官网公开发布,这些规范化和标准化的工作的进展,对规范中医药的临床研究,推动用科学规范的语言阐述中药的疗效特色和临床价值有重要的意义。

总之,尊重传统历史、符合共性规律、明确临床价值,创新评价思路,体现中药优势是中药的临床研究设计中的关键环节,需要我们共同的努力去发展创新。

(收稿:2019-10-07 在线:2019-11-04)

责任编辑:李焕荣

针灸治疗心血管疾病的循证医学证据与未来设计思路

刘存志



心血管疾病是全球第一大死因,严重危害人类健康。世界卫生组织(WHO)估计每年约有 1 790 万人死于心血管疾病,占全球死亡总数的 31%^[1]。针灸作为非药物疗法具有治疗方法简便、见效快、效力持久、不良反应少等特点,在高血压病、心绞痛、心肌缺血、房颤等心血管疾病的临床

应用中已有丰富的经验积累。目前有关针灸治疗心血管疾病的临床研究逐年增加,进一步证实了它的可行性和有效性。

1 针灸临床应用现状

WHO《传统医学战略 2014—2023》指出,目前整个传统医学、补充替代医学领域中,被大家接受最多的是针灸疗法。世界针灸学会联合会开展的调查结果显示,在 202 个国家中,已有 183 个国家和地区应用针

灸,36 个国家和地区设立了有关针灸的法律法规,18 个国家和地区将其纳入国家保险体系。

中国学者对针灸病谱的研究结果表明,针灸对 16 类 461 种病症可发挥治疗作用,涉及内、外、伤、妇、儿、五官、皮肤等各科的多数疾患^[2]。近年来在 JAMA 及其子刊、*Annals of Internal Medicine* 等国际权威期刊上发表的来自中国针灸研究者的临床研究结果,在一定程度上体现了国际社会对于针灸在某些重大疾病治疗中发挥协同作用的认可^[3,4]。美国国立临床诊疗指南数据库(NGC)共有 2 475 个治疗指南,其中有 39 个指南提出了有关使用针灸的 80 条推荐意见,包括 49 条明确推荐针灸治疗,25 条反对针灸,6 条未表示明确的推荐。

2 针灸治疗心血管疾病的临床证据

2.1 针灸治疗高血压病 通过检索 PubMed 数据库发现,目前针灸治疗高血压病的临床研究已发表 100 余篇,取得了一些高质量的临床证据。2006 年 *Hypertension* 发表一项针刺治疗高血压病的随机对照试验(RCT)^[5],将 192 例轻中度高血压病患者(收缩压 140~179 mmHg 及舒张压 90~109 mmHg)随机分为个体化针刺组、标准化针刺组和假针刺组,治