

· 学术探讨 ·

消化系统中成药应用指南的编制问题解析

卞立群 陈 婷 程荟蓉 纪太军 唐旭东

摘要 中成药我国的医疗保健中发挥着重要作用,但其目前在临床应用中仍存在问题。中国中药协会为探索中成药在临床中的应用,组织专家开展了中成药治疗优势病种临床应用指南项目,项目本着“循证为主、共识为辅、经验为鉴”的原则,采取统一的方法学设计编制 10 余种疾病的临床应用指南。本文对指南编制过程中存在的问题如中成药临床应用特点、临床问题的确立、文献检索、证据分级及推荐强度、指标评价、中西医思维转化等方面进行说明和解析,为后续工作提供参考。

关键词 中成药;临床应用指南;编制过程

Problems and Discussions in Developing Clinical Application Guidelines of Chinese Patent Medicine BIAN Li-qun, CHEN Ting, CHENG Hui-rong, JI Tai-jun, and TANG Xu-dong *Institute of Spleen-Stomach Disease, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

ABSTRACT Chinese patent medicine plays an important role in medical services of China. But there were still some problems in its clinical use. In order to standardize the application of Chinese patent medicine, project of *Clinical Application Guidelines of Chinese Patent Medicine in Treatment of Common Diseases* had been organized and performed by China Association of Traditional Chinese Medicine, which taken evidence based first, consensus added, experiences referred as the main principle in developing such clinical application guidelines. In this article, problems and discussions in developing process guidelines such as clinical features of Chinese patent medicine, the setting of clinical questions, literature retrieval, evidence grading and recommendation strength, indicators assessment, and transformation of thinking were analyzed, with a purpose to provide references for future research.

KEYWORDS Chinese patent medicine; clinical application guidelines; developing process

中成药是我国中医药临床实践中的重要组成部分,在我国医疗实践中发挥着重要的作用。《中华人民共和国药典(2015 年版)》一部共收录中成药及单方制剂 1 586 种^[1];《新编国家中成药(第 2 版)》共收录中成药品种 7 260 种,含有不同处方 4 728 个^[2]。中成药在临床应用范围极为广泛,涉及内、外、妇、儿各科,如何认识和研究并合理地使用中成药,探索中成药的发展思路,无论是对于中成药的发展还是

对于我国医学临床事业的发展均具有重要的意义。

中国中药协会为探索中成药在临床的合理应用,成立了专家指导委员会,决定开展中成药治疗优势病种临床应用指南的项目研究工作,项目本着“循证为主、共识为辅、经验为鉴”的原则^[3],采取统一的方法学设计,制作过程大体按照构建临床问题、文献检索、文献筛选、资料提取、证据分析、证据分级和推荐、指南成稿等步骤完成。该指南面向西医为主。笔者课题组参与了其中部分工作,对中成药临床应用指南编制工作中的一些经验和体会讨论如下。

1 中成药临床应用特点 从中药新药临床研究的角度来看,中成药的开发大体有两种模式,即病证结合模式及中医证候为主的模式。与此对应,从临床应用的角度出发,中成药可分为两大类:一类是以证候为主的,更符合中医辨证论治特点的中成药,讲求的是“普效”,另一类是以病证结合为基础的,兼有病、证两方面的要素(不同的中成药中,病或证的因素各有偏

基金项目:北京市科技计划课题(No. Z171100000417052);国家“十二五”科技支撑计划项目(No. 2013BAI02B05);中医药行业科研专项项目(No. 201407001-12);国家自然科学基金项目(No. 81704070)

作者单位:中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所(北京 100091)

通讯作者:唐旭东, Tel: 010-64089777; E-mail: txdlly@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20191210.302

重)的中成药,讲求的是“专效”。

2 关于临床问题的确立 临床问题是一份指南的实际起点,也是决定该指南的临床目的和意义的核心所在。对于临床问题的把握需有较为丰富的临床经验,关注临床实践之中存在的关键问题^[4-6]。中成药应用指南的对象以西药为主,通常情况下,西医对临床问题关注的重点与中医有所区别,应当充分调研,明确西医关注的核心问题。同时,由于中西医两种医学体系的差异,对同一问题的关注点不同,往往针对同一问题的解决方式有较大的差异,如针对慢性胃炎消化不良的改善,西医可能关注于某个药是否有效,针对的具体症状及疗效水平,而中医关注的则是符合辨证论治要求的多个中成药的组合方案及其疗效水平,因此,在此过程中需发挥中医专家的作用,体现中医药的特色。

各个不同病种指南的复杂程度有较大的区别,部分指南针对的疾病相对单一,临床问题较为简单,部分病种相对复杂,临床亚型、分期或其他亚临床状况较多,应当根据临床情况分别提炼出相应的临床问题,如慢性胃炎的临床实践关注点就包含了胃黏膜改变(主要指胃黏膜糜烂、出血)、伴胆汁反流、伴幽门螺杆菌感染、胃癌前疾病及胃癌前病变、伴消化不良症状及伴焦虑抑郁状态 6 方面的问题。

关于临床问题的 PICOS (participants, intervention, control, outcome, study design) 原则已经得到公认^[3]。这 5 个要素在临床问题中应当得到明确的界定,尤其是干预、对照方面,所采用的方法应当为西医所认可。无特殊情况下,干预方法避免采用中成药合用或中西医联合用药及不符合指南的用药;对照中尽可能避免中成药对照,对于例外的情况应给予合理的说明。

我国现行的文献中采用中西医联合用药的文献较多,经常采用加载试验,如采用中西医结合组与单纯的西医组比较,得出相关临床结论。加载试验在现阶段临床研究中并不提倡,一方面,加载试验中,中西医结合组的疗效优于西医组,并不能得出相关中成药的有效结论,只能证实特定的中西医结合治疗方案优于对照,与单个的中成药疗效无关;另一方面,在特定的临床条件下,如荆花胃康胶丸辅助根除幽门螺杆菌的相关研究,均在我国相关共识的推荐用药中选择西药药物,基础治疗方案用药的不同,会导致临床结论的差异。选用艾司奥美拉唑、胶体果胶铋、阿莫西林、呋喃唑酮为主的四联方案,明显存在着“天花板效应”,难以体现中成药荆花胃康胶丸的疗效^[7]。相对而言,采用单纯的阳性对照或安慰剂对照对药物疗效更有说服

力,无充足的理由,不建议采用中西医联合用药为干预的临床研究作为中成药疗效显示度的证据。

3 关于文献检索 现代的文献检索策略往往以国外的文献检索为基础,对临床问题加以分解,以中成药、疾病主题词、临床研究类型等组合成各个不同的检索式进行检索,这种检索方式尽管科学,但有意识的忽略了中国的文献实际情况,在应用中难以落地。中成药的临床应用文献毫无疑问绝大多数均集中于国内文献,而如何针对中国的文献现状,提出合理的文献检索方案,在各个指南的文献检索培训中往往视而不见,这种情况应当得到纠正。

从文献检索的实际情况来看,以常规的检索策略效果并不理想,对于疾病亚临床情况较多的病种尤其如此。在中成药临床实践指南中应当采取某些特殊的检索策略进行补充。以慢性胃炎中成药为例,共识小组通过文献检索、专家调研、国家药品监督管理局网站对可能的中成药均进行了筛选和整理,通过与说明书相比对,排除不相关的药品后整理出中成药品种目录。在制定文献的纳入与排除标准后,直接以中成药名称作为关键词进行初筛,并对检索到的文献根据其内容按照临床问题进行整理和归类。

4 关于证据分级和推荐强度 我国中成药的临床研究开展得相对薄弱,临床证据等级普遍较低,进而导致推荐强度不高。在临床指南中,强推荐的药品较少。目前各个指南中采取的证据分级及推荐强度也不尽相同,针对我国中医药临床实践指南的证据分级与推荐体系较为熟悉的为刘建平教授提出的证据等级体系,其采用了“证据体”的概念,与国外的分级体系相比,一定程度上提升了证据等级^[8]。在中成药临床实践指南的制作中,由于面向的对象为西医,应当注意证据分级及推荐强度的公认性,在现有的证据难以支撑高强度的推荐的情况下,不建议人为的拔高推荐级别。总项目组并未对证据分级及推荐强度作硬性统一,多数课题组采用了国际上较为通用的 GRADE 证据质量分级及推荐强度标准^[9]。

Meta 分析是我国各大指南中普遍推荐的、以提高证据质量的一种方法,但对其结果的采用应当谨慎。Meta 分析将理论上具有同质性的文献数据进行合并,并进行分析,得出一个综合的结论。其实参加过多中心临床试验的研究者都可感觉到,即使在相同设计、统一质控的情况下,出现多中心效应的情况不在少数。何况不同的临床试验之间,仅仅凭理论上的同质性分析而将数据合并分析,实际上这种同质性是很微弱的。另外,在已经发表的 Meta 中,许多细节问题不加注

意,如看似相同的指标,其内涵不尽相同,如有效率,不同研究间有效率的具体内容并不一致;或干预措施差异大,或无节制的扩大范围合并数据(如将不同的西药作为一个“西药”的整体进行合并),这些研究的结论可信度不高^[10],因此,不建议将质量不高的 Meta 分析作为高质量证据直接使用,如确实存在同质性较好的多篇 RCT,建议重新进行 Meta 分析。在慢性胃炎中成药临床应用指南的编制过程中,对检索到的每一篇 Meta 分析均进行了细致的分析,尤其是相关方法学及临床疗效评价指标的同质性方面,最终未采纳相关文献的研究结果^[11,12]。

5 关于指标的评价 疗效指标是文献质量评价的重要内容,有终点指标及替代指标的不同,不同的评价指标其临床价值及意义有较大的差别,有侧重于症状评价、理化检查及最终临床结局等差异,其在临床问题中的定位及相互关系应当明确^[13]。

应当关注临床指标的实际可操作性。以慢性胃炎癌前病变为例,对于肠上皮化生、上皮内瘤变的病理学评价的价值要远大于一般的症状学评价及内镜下胃黏膜表现的评价。但由于客观技术的原因,对肠上皮化生、上皮内瘤变的评价目前尚缺乏可行性的操作方案,难以保证目标病变治疗前后的一致性比较。因此,对于此类研究的疗效指标的评价方法多数描述含糊,可靠性较低。对于此类研究文献的结论应当保持谨慎。

6 关于中、西医思维转化 中、西医两种医学模式在我国并存,共同为人们的健康发挥着重要的作用。但多年来,关于中西医结合、或是中西医融合、整合的问题一直对医学工作者造成困扰。中、西两种医学体系在思维方式方面有着重大的区别,但从临床的角度而言,两者有其共通性,因而能够在一定程度上实现互补。

中、西医研究的客观对象都是人,只不过西医从症状、体征进一步向实证化的方向发展,并最终期望从组织、细胞、基因的角度对病情做出解释,并延伸出相关的诊疗手段;中医由于古代技术的限制,直接开创了以肉眼可感知的症状、体征为核心的诊疗手段。中医学诊疗的最初动因多为症状、体征,以此为核心,发展出了以方证对应、辨证施治两种相对占主导地位的临床用药法式。其中辨证论治在近、现代得到官方认可,将症状、体征进行汇总分析,上升为具有一定哲学意义的“证”,统率病因、病位、病性等,并实施相应的治疗。

中、西医的最初出发点均为症状和体征,不过两者关注的重点有所区别。西医更关注症状的共性,并导出疾病诊断;中医更关注症状的个体性,并认为某单一

症状与个体表现出的其他症状有所关联,不能独立存在。在对这些症状群进行分析和总结的基础上,形成了“证”。

中西医思维转化。一者,向西医靠近。如慢性胃炎的临床问题中,分为慢性胃炎伴胃黏膜糜烂出血、胆汁反流、伴癌前病变和癌前状态、伴焦虑抑郁、伴幽门螺杆菌感染等,以西医固有的表述方式对问题进行表述。二者,向中医靠近。中成药一般都是以中医学理论为指导开发的,辨证论治是其核心。对于缺乏中医专业训练的医师而言,熟练掌握可能有一定的难度。但回归本体,中医的“证”归根结底是由一组可以感知的症状、体征构成,各个不同的症状、体征在“辨”的权重中又有所差异,因此,对构成“证”的关键症状、体征进行符合现代医学的改造,符合西医的认知,是加强双方沟通和认可的手段之一。

举例而言:由于消化系统中功能性疾病较多,许多疾病中对症状的治疗占了很大的比重,而现代医学在许多方面缺乏有效的治疗手段,中成药在消化系统疾病中的使用已经引起了部分西医的重视。有西医同行专家曾作对中成药的使用作如下表述:您就告诉我使用的对象是什么,支持的症状有哪些,不能多,两三个就行;排除的指征是什么。在慢性胃炎中成药临床应用指南中,在西医的框架下,将中成药使用的核心指标进行提炼,加强用药的精准性。

7 关于超说明书使用的问题 药品说明书是指指导临床用药的法定文件,具备法律效应。在中成药临床应用指南的编制中,不提倡超说明书用药,即便是某种药品在理论和实践中对某些疾病或适应证具有较好的疗效。建议按照规范的程序对药品说明书进行修订,使之符合临床需求。

8 其他问题

8.1 中成药开发及应用趋势 尽管中成药是在传统中医药理论指导下开发出来,其应用应当受中医药相关理论的指导。但随着现代医学的发展,现代中成药也出现了两种趋势:(1)以现代医学疾病和病理特征为主要对象,弱化中医辨证的因素,在相当程度上变成了专病、专症的治疗药品;(2)结合部分疾病的主要症状,但仍在相当程度上受中医药学理论的指导,针对某种证候下的临床症状用药。目前国家卫生健康委员会对西医开具中成药问题进行了新的规范和说明,要求西医师必须经过中成药的培训合格后方可使用;在社会上引起了较大的反响。其实这个问题可以分开来看,对于第一种类似于专病、专症的药品不应当作太多的限制,完全可以单独列出药品名录,临床按说明书

正常使用,对于第二种以证候为主的药品,应当加以适当的培训,但培训的要求可适当降低,加强以核心症状为主的常见证候的识别。在药品的使用方面,可参考《中成药治疗慢性胃炎临床应用指南》中所采用的方法,即在以临床疾病或亚临床分类的情况下,辅以通俗化的少量具有特征性的症状描述,以便于理解和使用。

8.2 不良反应问题 与西药相比,我国对中成药的不良反应的关注和监测尚不完善,中药的不良反应主要来源于以下方面:(1)中成药的药品组成中含有的个别单味药品如果超药典剂量使用可能带来不良反应;(2)中成药的使用与中医辨证相悖逆;(3)其他情况如改变用药途径、产品质量不合格等^[14]。在临床应用中,一方面,对于明确含有毒性的中成药注意服药疗程,不宜长期服用,并定期监测;另一方面,加强学习,尽可能的学习中医辨证方法,提高中医辨证的准确性。在国家层面,应当加强对上市后药品不良反应的监测和报告^[15]。

8.3 经典品种的生存问题 在指南的制作过程中,循证医学证据较多的药品多数为单一厂家的独门品种,而许多经典药品如香砂六君子、保和丸等,由于门槛较低,生产厂家较多,反而缺乏投入,临床研究证据较少,在以循证证据为主的推荐要求下,面临着被不断淘汰的风险,这需要社会的共同解决。

以上结合临床实际操作,对中成药临床实践指南编制中存在的部分问题进行了探讨。在现阶段,临床应用指南的编制应当以临床需求为核心。由于我国目前的中成药文献的现实状况,基于循证证据的指南应当循序渐进,不宜一步到位。在指南被临床医师接受,符合临床需求的情况下,加以引导和宣传,提高指南的导向作用,引导社会对相关品种开展循证医学评价,从而提升指南的制作质量。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015年版一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 6-18.
- [2] 宋民宪, 杨明. 新编国家中成药[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 7-58.
- [3] 田金洲, 张伯礼, 高学敏, 等. 制定中成药治疗优势病种临床应用指南的指导意见[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(1): 7-11.
- [4] 王波, 詹思延. 国外循证临床实践指南制定的方法与经验[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(4): 334-336.
- [5] 廖星, 于丹丹, 谢雁鸣, 等. 如何撰写一份清晰透明的临床实践指南编制说明——实例分析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4520-4528.
- [6] 卞立群, 唐旭东, 李振华, 等. 慢性胃炎中医循证临床实践指南制作实例介绍[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3070-3074.
- [7] 李建勋, 吕宾, 杜勤, 等. 荆花胃康胶丸联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌阳性慢性胃炎多中心随机对照研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(12): 998-1004.
- [8] 陈薇, 方赛男, 刘建平. 基于证据体的中医药临床证据分级标准建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(3): 358-364.
- [9] 曾宪涛, 冷卫东, 李胜, 等. 如何正确理解及使用 GRADE 系统[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 985-990.
- [10] 陈秒旬, 林海雄, 陈瑞芳. 枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良临床观察的系统评价与 Meta 分析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(22): 154-158.
- [11] 廖纬琳, 陈国忠, 胡辉, 等. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(1): 11-15.
- [12] 胡学军, 杨小静, 刘少南, 等. 枳术宽中胶囊治疗功能性消化不良的系统评价和 Meta 分析[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(1): 16-22.
- [13] 唐旭东, 卞立群, 李振华, 等. 对肠易激综合征中医药临床疗效评价指标体系建设的一些思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(5): 538-541.
- [14] 朱峰, 吕晓川, 高峰, 等. 中成药不良反应的诱发原因及热点问题分析[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(1): 127-130.
- [15] 廖星, 谢雁鸣, 王连心, 等. 中成药上市后临床安全性医院集中监测报告规范的建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2): 242-248.

(收稿: 2019-09-01 在线: 2020-02-14)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶