

中药上市后证候疗效再评价的研究思路及方法探讨

何 伟

陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

摘 要: 中药上市后证候疗效再评价是对上市前证候疗效评价的必要补充, 由于研究阶段及研究目标的转变, 注定其需要在评价方法上有所突破和创新, 而考虑中医药证候理论的学术特色, 围绕证候疗效评价设计与实施过程的关键环节, 分析证候疗效评价中普遍存在的共性问题, 是改变当前证候疗效评价研究现状的迫切需求。通过分析中医药疗效评价的类型及层次, 阐释中药上市后证候疗效再评价的现状及需求, 进而提出重视中药上市后证候疗效再评价症状学研究, 包括症状单元研究、规范症状表述、症状筛选及优化等, 借鉴有效性登记式研究设计, 结合探讨因果关系研究理念等, 以期对建立中药上市后证候疗效再评价方法学有所启迪。

关键词: 中药; 证候; 疗效评价; 上市后再评价; 症状学

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)14-2173-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.14.026

Methodology on revaluation of syndrome therapeutic effect of post-marketing Chinese materia medica

HE Wei

Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: Revaluation of syndrome therapeutic effect of post-marketing Chinese materia medica (CMM) is a necessary complement to pre-ipo syndrome therapeutic effect evaluation. With the transition of research stage and research target, the evaluation method needs a breakthrough and innovation. So considering the academic characteristics of syndrome theory of traditional Chinese medicine (TCM), concerning the key link in the process of design and implementation in syndrome curative effect evaluation, and analyzing the common problems in syndrome curative effect evaluation are the urgent needs to change the current syndrome curative effect evaluation. Through analyzing the type and level of efficacy evaluation in TCM and interpreting the current situation and demand of syndrome therapeutic effect revaluation for post-marketing CMM, here this paper tried to put forward the research of revaluation of syndrome therapeutic effect for post-marketing CMM, which involved in research of symptoms unit, expression of specification symptoms, and symptoms of selection and optimization. Then drawing lessons from study design with effective registration and combining the concept of causality research could list some inspiration for how to establish the syndrome therapeutic effect revaluation for post-marketing CMM.

Key words: Chinese materia medica (CMM); syndrome; curative effect evaluation; post-marketing revaluation; semeiology

中药无论是在上市前临床试验, 还是上市后临床再评价, 证候疗效评价均是重点评价内容, 但受临床流行病学研究方法影响, 证候疗效评价往往重视试验设计及数理统计方法研究, 尤其是中药上市后证候疗效再评价, 要解决扩大应用人群后的中药治疗适应证候定位问题, 并评价其真实临床治疗效果, 这时面临着更复杂的医疗环境, 更多样的干预措施, 更巨大的样本量, 更繁乱的混杂因素等棘手问题, 使证候疗效

再评价设计、实施及评价方法上常顾此失彼, 难以全面兼顾和协调。故在充分重视证候临床再评价的同时^[1-2], 应侧重于证候疗效再评价方法及其影响因素探讨, 并相应提出应对措施及建议, 围绕证候疗效再评价关键领域及核心要素开展针对性研究, 以期达到客观评价中药临床疗效的目的。

1 中医药疗效评价与中药上市后证候疗效再评价

目前, 中医药疗效评价包括个体化疗效评价、

收稿日期: 2014-12-10

作者简介: 何 伟, 男, 副教授, 医学博士, 主要从事中医基础理论及中药疗效评价研究工作。

Tel: (029)38185123 E-mail: hewei7826@163.com

辨证论治疗效评价、证候疗效评价、证候疗效再评价等研究层次，它们看似一体，实则研究内涵、研究对象、研究方法等均存在较大差异，辨析它们之间的层次及关系，不仅可以规范中医药疗效评价术语表述，而且可以明确中医药疗效评价的研究内容及意义，指导中医药疗效评价工作的有序开展。我国在“中医药创新发展规划纲要（2006—2020年）”中，以中医药个体化疗效评价表述中医药创新发展的目标之一，其核心技术环节主要体现在个体化临床信息采集、个体化干预措施、个体化疗效评价模式及方法等方面，然而中医药临床治疗手段及形式丰富多样，包括丸剂、散剂、汤剂等传统中药制剂，颗粒剂、注射剂、滴丸等现代中药制剂，以及针灸、推拿、刮痧、拔罐、导引等理疗方法，临床常采用兼杂并用的多种干预方式。从研究对象来看，均属于个体化疗效评价干预措施范畴，是基于临床实际应用情况及真实治疗效果而提出的，以解决中医药学现代化、国际化及自身发展的瓶颈问题。常说的辨证论治疗效评价，主要针对广义中药而言，即随着疾病病情发展变化，针对病变阶段性本质，而采用灵活的加减用药治疗措施，多指在组方配伍原则指导下的中药汤剂疗效评价，也可指辨证取穴的针灸、推拿疗效评价。而中药证候疗效评价则指狭义中药而言，即上市前及上市后中药（中成药），其中，中药上市前证候疗效评价的干预措施及评价对象均较为单一及固定，难以真正体现中医药辨证论治特色。而中药上市后证候疗效再评价基于上市前临床疗效评价设计及结果的局限性，针对中药治疗适应证（疾病、证候及适用人群）所开展的真实证候疗效验证性研究，其更为关注评价对象的异质性，干预措施的真实性，数据分析方法的多样性等，但受证候评价模式限制，在评价指标上与上市前证候疗效评价无本质区别。从研究目标及意义来看，个体化疗效评价以挖掘中医药治疗规律为主要任务，辨证论治疗效评价以体现中医药治疗特色为主要任务，而证候疗效评价及再评价以揭示中成药治疗效力或效果为主要任务。因此，中医药疗效评价的设计及实施难度不言而喻，是当前中医药界仍普遍停留于开展中药证候疗效评价的重要原因之一。

2 中药上市后证候疗效再评价的现状 & 需求

由于中药上市后证候疗效再评价未引起国家食品药品监督管理总局、中药生产企业及中药疗效评价研究者应有的重视，或受到证候疗效再评价设计

及评价方法不成熟等因素影响，故其处于自主开展和研发阶段。中药上市前证候疗效评价受临床试验局限性、证候研究资料陈旧性、治疗适应证的多样性、中药说明书规范性等影响，迫切需要开展上市后证候疗效再评价，以进一步明确中药治疗适应病证、应用人群、功效特点、禁忌症，乃至借助大样本有效性评价，发现小概率不良反应等安全性信息，因此，开展中药上市后证候疗效再评价是中药持续及健康发展的必经之路。

目前，我国的中药临床疗效评价常在先病后证的病证结合模式下开展，这显然不符合中医学辨证论治体系的“异病同治”理论，而其疗效评价指标也多以理化指标或问卷、量表为主，而证候相关指标仅作为次要疗效评价指标，且主要疗效指标设置与中药临床作用优势常不相匹配。另外，证候疗效评价指标多沿用《中药新药临床研究指导原则》对疾病证候分类、症状表现及赋分量化标准，不能体现多种中药治疗同一疾病及证候的临床疗效特点。评价设计多采用大样本量的多中心随机对照临床试验或实用性随机对照临床试验方法，力求提高证候疗效试验结果的外推性，但仍难以获取足够数量病例数。因此，在中药上市后证候疗效再评价设计及实施过程中，应着重考虑中医药学理论特点，从临床症状学研究入手，探索简捷、灵便的证候疗效再评价设计类型，结合数据及信息时代研究理念及技术，“由粗到细，由面到点”，循序渐进地开展证候疗效再评价。

3 中药上市后证候疗效再评价方法的研究思考与建议

3.1 重视证候疗效再评价症状学研究

证候疗效评价试验设计及统计分析是再评价的焦点和重心，但过于关注乃至深陷其中，并不利于中药证候疗效评价的开展，也不符合研究的时序性要求，在此提倡重视证候疗效再评价前期的设计方法、中期的实施过程质量控制、后期的数据分析评价等全过程，尤其侧重于前期，即围绕证候疗效再评价的各种症状，进行临床症状单元研究、规范症状单元表述、进一步对获取症状进行筛选及优化，由于中药疗效评价多为病证结合模式，因此，在进行中药上市后证候疗效再评价时，应在全面参考治疗适应病种及其临床表现特点、国家疾病及证候诊疗原则和标准、中药组方配伍特点、中药说明书、期刊研究报道、临床医生实践经验等基础上，进一

步开展症状单元研究及规范化表述。

3.1.1 证候疗效再评价应关注症状筛选及优化 目前的四诊信息表中症状条目及表述形式,大多未经前瞻性的临床流行病学调查或临床试验评价的结果验证,其真实性及实用性受到很大影响,故证候疗效再评价应注重症状全面获取及筛选优化,这是保障评价结果真实性的根本措施。在症状筛选时,需要全面获取临床病象,包括疾病临床表现、中药治疗适应证,以及相关的各层次研究成果。症状筛选及优化可借助于数理统计方法得以实现,如采用无监督学习的支持向量机方法,获取各症状权重系数,依据其相关性及重要程度,筛选各症状并用于证候疗效再评价。

3.1.2 证候疗效再评价应重视症状单元研究 中药上市后证候疗效再评价虽以证候改善程度为主要评价依据,但证候系由一系列相关症状群构成,并反映当前疾病状态的病因、病机、病位、病性及转归,故症状疗效评价形式及方法决定着证候疗效评价结果,因此,必须重视临床症状单元研究。此外,由于中医药学属于临床实践科学,其基础与诊疗理论带有浓厚的传统文化的哲学特色,因此,主观意象思辨的疾病认知及临床诊疗,容易造成中医药临床术语混乱现象,故在临床症状单元研究基础上,应进一步理清症状逻辑结构,规范症状表述方式。由于证候由证候要素及证候要素靶位构成,而症状作为证候要素及其靶位特征提取信息来源,主要由病变部位及病变表象信息组成,如头晕,头为病变部位,晕为病变表象。另外有些症状虽未明示部位,但由于其指向性很强,已隐含了症状的病位特征,如呕吐的基本病位在胃。可以借鉴医案文献症状单元系统分类及整理研究成果。也可参考历代医案症状数据分析与整理方法,将四诊信息区分为症状单元及其临床特征和限定因素^[3],将症状部位及症状性质具有包含关系的独立症状合并为内涵最小的独立症状^[4],以说明最小化症状单元的出现及消失频率,进而准确评价症状及证候改善程度,同时,精确定位证候要素靶位,并评价中药对靶位脏腑组织器官的特异性治疗效果,最大限度还原证候疗效评价结果真实性。

3.2 可借鉴有效性登记式研究设计

医院集中监测属于主动性监测方法,主要用于药品上市后安全性研究,其优点是安全性信息采集快速便捷,能在短期内收集到大量符合纳入要求的

病例,从而有效提高研究效率,满足罕见不良反应筛查的需求。而采用主动监测的有效性登记式研究,设计以症状改善及证候变化为主的有效性登记表,采取宏观的整体证候疗效与局部的核心症状疗效相结合的评价方法,如采取痊愈、好转、无效、恶化等整体证候疗效评价。应注重患者个体化信息采集,设置较为灵活的用药治疗及评价周期,以及较为宽泛的年龄、合并症、合并用药等病例纳入条件要求。与解释性随机对照临床试验、队列研究等经典有效性试验设计,以及实用性随机对照试验、实效研究等真实世界有效性试验设计比较,能较快获取足够数量的观察病例,具有较好的实效性 & 外部真实性,以揭示中药上市后的证候疗效特征,还可以发现中药新的治疗适应证及适用人群等,为进一步开展确证性的有效性研究提供依据。

3.3 可着眼于干预措施与证候疗效的相关关系

当今是海量数据充斥的大数据时代,由此引发处理社会及科学问题时的思维方式变更,产生研究无限的可能性。大数据时代强调的是相关关系,而不再刻意追求因果关系。对于重功能而轻物质的中医药理论来说,以实证性研究方法诠释中医药理论本质,由“功能”的“果”去探求“物质”的“因”,虽不能说不可为,但实际上显得步履维艰,其研究成果仅是只见树木不见森林,是思维模式局限的自我束缚。而基于大数据背景下的中医药理论研究,通过推求辨证论治干预措施与证候改善治疗效果的相关关系,便可以解决中医药临床实际问题,如中药上市后证候疗效评价,尤其是中医药个体化疗效评价问题。虽然,目前实施大数据的证候疗效评价的数据获取来源仍很有限,而且技术条件也不成熟,在较长时间内,临床流行病学试验设计仍是当前的主要评价手段,但大数据研究理念及思维浪潮必将冲击未来中药证候疗效评价方法的变革。

4 总结与展望

以上仅是对开展中药上市后证候疗效再评价的一些建议,希冀引起对当前证候疗效评价重点领域及发展趋势的关注与思考,切实提高证候疗效评价结果的实用价值,使之成为促进中医药临床诊疗理论发展的动力,不至于徘徊于中医药理论体系之外。由于中医药生命力来源于临床实践,揭示并验证其临床疗效作用机制及特点,是涉及中医药文化脉动及根基的复杂工程,因此,中医药疗效评价应攻克解决中药证候疗效评价方法难题,进而加强中药上

市后证候疗效再评价的开展,应深刻掌握中医药基础理论及诊疗理论内涵,并熟知中医药临床应用实际情况,从临床实践诊疗活动中挖掘中医药疗效评价的切入点及方式,探讨中药证候疗效的设计、实施、评价、推广等关键技术环节,不断践行构建中医药证候疗效评价方法之路。

参考文献

[1] 何伟,谢雁鸣,王永炎. 中药上市后临床再评价应关

注证候再评价 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(11): 1498-1500.

[2] 何伟,谢雁鸣,王永炎. 血脂康胶囊上市后治疗血脂异常证候再评价研究的思考 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 1929-1931.

[3] 张启明,王义国,白舒霞,等. 四诊信息中的症状单元 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(11): 725-727.

[4] 张启明,王义国,张磊,等. 内涵最小的独立症状 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(1): 5-10.