

中医临床疗效评价差异化策略的提出

——个体化研究方法学元素初探

赵 晨¹ 刘 智¹ 商洪才^{2,3}

(1 天津中医药大学, 天津, 300193; 2 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室, 北京, 100700; 3 中国中医科学院临床基础医学研究所, 北京, 100700)

摘要 群体化研究方法能准确、高效地论证干预与疾病之间的相关关系,但其严格的一致性要求和偏倚控制措施并不符合中医的临床实践特征。多变化、细致的中医临床实践需要采用有效的个体化评价措施,但目前尚无成型的个体研究方法。本研究基于个体化研究方法学元素的探索性调查分析和个体化评价方法学集合的初步构建,提出中医临床疗效评价的差异化策略,即证据生产阶段依靠群体化研究方法,而在证据使用阶段重视个体化评价,目的在于尝试系统化地整合中医临床疗效评价环节,促进中医循证方法学由线性创新发展模式向集成创新模式转变。

关键词 差异化;个体化;证据生产;证据使用;方法学

Differentiation Strategy of Clinical Evaluation of Traditional Chinese Medicine: A Preliminary Study on Individualized Evaluation Methodology

Zhao Chen¹, Liu Zhi¹, Shang Hongcai^{2,3}

(1 Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2 Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education, Dongzhimen Hospital, Beijing 100700, China; 3 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract The group study method can accurately and efficiently demonstrate the correlation between interventions and diseases, but its consistency requirement and strict control measures are not suitable for the clinical practice of traditional Chinese medicine (TCM). Multi-varied elaborate clinical practice of traditional Chinese medicine needs effective individual evaluation measures, but there is not individualized evaluation methodology. This study is based on the exploratory investigation and analysis on the elements of the individual research methods and preliminary construct the individual evaluation method to put forward the differentiation strategy of TCM clinical efficacy evaluation, which means to rely on the group study methods in evidence-producing stage and pay attention to individual evaluation in evidence-using stage. The purpose of differentiation strategy is to systematically arrange the clinical efficacy evaluation procedure of TCM, and to promote the transformation of TCM evidence-based medicine methodology from linear innovation to integrated innovation.

Key Words Differentiation; Individualization; Evidence-producing; Evidence-using; Methodology

中图分类号: R241 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.004

近 30 年来,随着中医临床研究的发展,以随机对照试验为代表的群体化研究方法为中医临床疗效评价提供了诸多成功的案例^[1-5]。然而,群体化研究严格、一致的控制方法学与中医辨证论治细致、多变的实践特征较难契合,之间的矛盾日益突出^[6]。评价个体在疾病过程中治疗和疗效的差异性变化、反映出干预的个性化疗效细节是中医个体化评价的主要内容,能有效弥补中医群体化研究的缺失,但个体化疗效研究尚缺乏成型的方法学。在探索并构建个体化研究方法学元素的基础上,群体化与个体化研

究的有机结合将更全面、系统地评价中医的疗效。

1 中医临床疗效评价的视角

1.1 群体化视角研究 群体化视角研究以同质个体组成的群体作为基本分析单位。该类研究建立在临床流行病学、循证医学、统计学等学科方法学基础上,采用随机、对照、盲法、分层等控制手段,以大样本量减小抽样误差,能有效控制非主要矛盾、向均回归等干扰因素产生的影响,评价疾病的主要矛盾对治疗措施的应答效应,即治疗的特异性效应。群体化研究有较为完善的设计方法学基础,其中的随机

基金项目:第二批国家“万人计划”(编号:W02020052)

作者简介:赵晨,男,博士研究生, Tel: (022)27493265, E-mail: zzyzc2007@163.com

通信作者:商洪才,男,博士,研究员,博士研究生导师,重点实验室主任,研究方向:临床证据的评价与转化方法学及其机制研究, Tel: (010) 84012510, E-mail: shanghongcai@foxmail.com

对照试验目前仍被视为验证疗效的“金标准”。

在群体视角,纳入群体的受试者被视为同质,其共同特征是所研究的疾病状态,接受的治疗也会在整个研究阶段保持一致、稳定。因此,群体化研究的主要目的是在宏观层面探讨特定治疗与疾病在有效、安全等方面的相关性,得到的证据可以作为指导临床决策的医学准则。凭借多中心招募、回顾性数据挖掘以及系统评价方法的普及,群体化研究大大加快了医学准则的生产效率。但是,在同质性之下,个体的差异、治疗中的疗效变化和无效个体被方法学掩盖,导致证据的外部真实性受限。临床医生不仅可能存在决策时无恰当准则可用的困惑^[7],同时担忧决策后出现的准则外情况。

此外,与群体化研究生产的以宏观证据为主体的准则不同,传统中医的临床指导准则来源于临床病例经验的穷举,经长久积累形成了较为细致和繁杂的准则^[8],重视临证的个体对应性和操作的可行性。采用群体化研究方法生产的中医临床证据准则则不具备太多细节,在个体应用中缺乏相关的支持信息;若采用临床流行病学方法将中医准则重新一一验证,不仅工作量繁重,设计上也存在困难。以大承气汤治疗便秘的临床试验设计思路为例,在受试者招募、纳排标准制定、对照的选择、治疗时间确定、结局指标选择等设计上均会存在难点,中医临床实践中证候的定性、定量变化也不能获得有效评价。因此,群体化研究并不能有效形成中医临床个体实践准则。见图1。

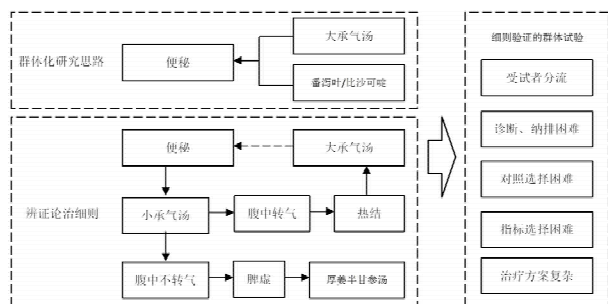


图1 大承气汤治疗便秘的临床研究思路
与辨证论治细则示例

1.2 个体化视角研究 个体化视角是以存在异质性的不同个体为基本分析单位,重视个体的干预及疗效在治疗全程中的变化。群体化研究对病例的纳入、排除以及干预的频率、剂量都有较为严格的限定,而个体化视角的研究可作为群体化研究的补充,用于兼顾来自于真实世界的复杂信息。中医个体化研究可与辨证论治原则相结合,反映证候和随证加减用药的个体、时空差异情况。

群体化、个体化视角的研究各有其适用特征,有机结合则能形成系统化的互补优势。但两者拥有不同的设计出发点和数据结构,一并进行、互相验证的做法并不合理,应在不同的空间和环节进行有机布置。

2 医学证据流动环节的不平衡

循证医学提倡以最佳证据指导临床决策,该定义将证据的流动环节分为证据的生产和使用。证据生产是通过临床研究或系统评价的方法,验证某种干预对疾病的疗效,为临床决策提供证据依据。证据使用则面向真实世界的个体患者,遵循循证实践的步骤,实现证据的实际应用和效果评价。循证实践过程依次包含确定问题、检索证据、评价证据、得到并使用证据和后效评价五个步骤^[9],而从实践看来,前四个步骤仍是基于决策需求的产证过程,仅后2个步骤涉及临床的实践运用。

目前,循证医学产证和用证2个环节的评价方法学发展并不平衡。产证环节依托于群体化研究方法学,具有完备的设计原则、设计方法和强度等级,能根据不同的研究目的、疾病临床定位、药物特征来设计研究方案,并根据研究控制因素的提升判别出研究的论证强度,论证干预与疾病的相关性;然而,尚未有较系统的后效评价方法,在个体用证环节对治疗做出有效的评价和指导。

1996年,循证医学的创始人 David Sackett 完善的循证决策3要素中,提出在获得最优证据后仍需结合医生的经验和患者的价值观综合判断^[10],为临床用证提供了指导原则。任何干预都不能保证在群体化研究中完全有效,研究中出现的无效个体也代表了被抽样人群中潜在的无效部分。临床决策中虽然难以避免群体化证据误用在未知的无效个体上,但应尽力通过有效的个体评价,修正、增益或中止正在进行的临床干预。实现这种调整需要依赖于合理的个体化评价,基于客观的疗效,结合患者意愿和医师经验进行再决策,即生产个体化证据。

3 中医临床疗效评价的差异化策略

归纳和演绎是科学发展的基本方法。医疗准则的生产可以采用群体化的归纳方法,而准则在现实复杂环境中进行演绎则是医学理论实践的重要环节。相比西医,中医在个体化临床实践中拥有更多的变化,包括个体证候的差异、体质的差异、证候随时间的变化、治疗随证候变化的调整。在群体化证据密集产生的当下^[2,11],具有复杂思辨因素的中医临床实践更需要客观、规范的方法指导证据在个体

层面的应用转化模式,而不单单凭借不可测量的主观经验和缺乏指导的患者意愿进行决策和调整^[12]。因此,中医学的产证和用证的方法学发展宜采用差异化策略,在产证环节依靠群体化研究方法,高效、准确地获得临床治疗的准则性证据;在用证阶段则以群体化研究生产的“最佳证据”决策为开端,重视个体化数据收集与处理,观察个体在真实世界条件下的差异化信息,基于即时的客观疗效数据调整证据的实施方案,实现群体化证据获益的最大化;同时通过疗效信息反馈,合理指导患者参与治疗的意愿。

采取差异化策略的基础是中医的群体化、个体化研究均具有完备的设计方法学。相比发展成整的群体化研究方法学体系,个体化研究尚缺乏成型的设计方法。目前提出的中医个体化疗效评价方式主要有 2 种方式:1)打破原有随机对照试验对于干预措施和受试对象的一致性要求,从真实世界数据源头出发,收集多个患者的个性化诊疗信息,通过交叉学科的数据挖掘方法,总结整体或不同亚组层面的疗效信息,以指导临床实践^[13];2)收集个体患者在不同时点的数据,采用纵向数据分析的方法,分析比较不同干预/暴露组的动态时序性数据资料,发现不同时期变量的发展特征。这两类研究形式并不是真正意义上的个体化疗效评价,而是“个性化采集,群体化分析”的一种产证模式,仍着重于提炼共性规律。由于这种研究方法的数据大多来源于临床医疗,难以避免数据缺失带来的问题;加之各个体间数据差异大,挖掘共性规律还需较大的样本容量。目前尚缺乏成功案例。

单病例随机对照试验是一种针对个体的疗效评价方式^[14]。该研究方法使患者在设定的各个时间段内随机接受不同的治疗,进而在没有个体差异的情况下比较各种干预的疗效。该方法适合研究反复发作,或不能痊愈的慢性疾病,是一种有效的个体化评价方法,但由于中医的诊治以证候为核心^[15],而证候具有时序变化性,难以在长时间的反复治疗中保持性质稳定,即使疾病状态并未改变。其次,该方法仍是一种在严格控制下进行的实验性研究方法,并不适用于在真实世界环境评价临床实践效果。

4 中医个体化研究的方法学元素初探

4.1 个体化研究的方法学元素多学科文献调查与群体化研究完备的方法学体系不同,基于真实世界用证疗效评价的个体化医学研究并无现成的设计方法,传统的病例报告也仅是以文字和时序性的数据差异来描述疗效,难以深入解读治疗措施的适用

性。本研究采用多学科文献调查的方法,获得各类个体化研究中的方法学设计元素,初步构建个体化研究的设计元素集合。

本调查纳入以单个个体为研究对象,或研究多个有差异性质的个体,但以单个个体作为数据分析基本单位的各学科文献。首先以“个体”“个体化”“个性化”为检索词,以“题名+摘要+关键词”为检索字段,粗检中国知网(CNKI)中有关个体化评价研究的文献,总结各学科分类中常见的个体对象指代词,拟定检索策略。由粗检发现,各学科有关单个个体的评价研究文献数量巨大,因本研究为探索性方法学调查,更注重学科广度,故仅检索 2015 年 1 月 1 日至 2015 年 6 月 30 日之间发表的期刊文章进行文献现状调查。最终拟定中文字词“某”“单”“个体”等为检索词,以题名为检索字段开启检索。检索策略见图 2。

```
#1TI % '某'
#2TI % '单'
#3TI % '个体'
#4TI % '个性'
#5TI % '白'
#6TI % '案例'
#7TI % '个案'
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9TI % '评价'
#10 #8 AND #9
#11 #10LIM YE BETWEEN ('2015/01/01','2015/06/30')
```

图 2 CNKI 检索策略

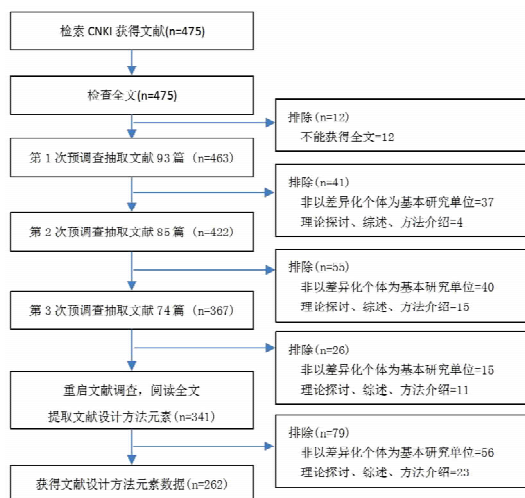


图 3 文献筛选及数据提取流程

检得文献 475 篇。排除不能获得全文、非以个体为评价单位的文献,经筛选后得到 262 篇。文献筛选过程见图 3。首先采用抽样调查方法,逐次随机抽取 20% 文献,阅读全文,细化、完善调查指标和选项,同时排除不合格文献,直至无新的调查指标添

表1 文献调查所得的个体化研究方法学元素

评价对象	处理措施	评价决策效应	主要评价设计
独立个体	稳定处理	效应差异值	个体之间对照
拆分个体	可变处理	效应变化速率	个体前后对照
差异个体集成的群体	无处理	事件发生	群体之间对照
—	—	效应续次	以标准为对照
—	—	效应相关度	判别个体
—	—	效应趋势或分布	聚类个体
—	—	—	指标相关性
—	—	—	描述趋势、分布
—	—	—	个体排序

目前常见元素			启发性新元素		
独立个体	稳定处理	事件发生	拆分个体	可变处理	无处理
差异个体集成的群体	效应差异值	描述趋势、分布	效应变化速率	效应续次	个体排序
个体之间对照	个体前后对照	群体之间对照	判别个体	聚类个体	效应相关度
效应趋势或分布	以标准对照		指标相关性		

加,重新开启文献调查,记录各元素频数,发掘高频元素(各指标内构成比超过20%),以及群体化研究中不常采用的启发性元素。最终获得有关研究对象、处理措施、评价决策效应、主要评价设计方法4个方面共计21项的个体化研究设计因素。见表1。

根据文献调查结果,对照目前的评价方法学,总结出10项有启发性的个体化研究设计新元素。

4.2 个体化研究方法学元素启发意义探讨 调查得出的10项有启发性个体化设计新元素,在评价对象方面,“拆分个体”是指在个体的多个部位不同性质的部位检测数据(如在斜坡的不同部位测量地质成分、结构以评价整体稳定性),或是在同一性质的部位多次采集数据(如在某条生产线的一个区域多点测量噪声程度),将单个体、多指标的线性数据拆分成成为多个体、多指标的矩阵数据,以达到全面收集信息或增加信息精确度的目的。在个体的中医临床疗效评价中,可仿此设计反映不同系统、不同方面的指标,全面反映个体疗效;同时对于证候、舌脉等一类可能产生主观差异的诊断和疗效评价元素,采用多次诊断、第三方评价的方法,增加其判断准确度。

在处理措施方面,“可变性处理”和“无处理”是群体化研究中不常见的设计元素。可变处理通常配有反馈和再决策机制,在即时性的测量中发现相关变化,对处理方法及时做出调整(如定时例会讨论发现问题后调整企业管理策略);无处理通常是观察个体在自然情况下的变化。可变性处理方法正如同中医药的辨证论治原则,以即时疗效为反馈信号进行治疗的调整,形成疗效-治疗信息的协同采集和处理。无处理方法也提示观察期间应包含未行治疗的随访期,观察患者治疗后的延续效应和自然变

化。

在评价决策效应和设计方法元素中,“效应的变化速率”将评价效应结合了时间元素,提示中医个体化观察的计量指标也可结合时间计算变化速率,用于判断干预的平均治疗效率和停止治疗的复发速度,预测慢性疾病的治疗时间和复诊期。“个体续次”常用于排列多个异质性个体的效果先后,可直观描述个体的疗效在整个群体中的定位,判断个体对治疗的敏感度和应答度。多个差异性个体疗效的“判别”或“聚类”,可以在个体差异中挖掘共性,赋予个体之前未知的群体性质或等级。以多层次指标体系评价个体的时序数据资料(如某地连续5年的经济、社会、环境发展情况评价数据),运用一定方法处理指标和时间形成的矩阵,可计算指标间的“相关性”,或可获得权重,提示该方法可以分析经多次访视的个体患者在治疗中所产生的疗效优势或个体的疾病性质。

综上,结合各评价设计元素,初步构建中医个体化临床疗效评价方法学元素有机集合。见图4。

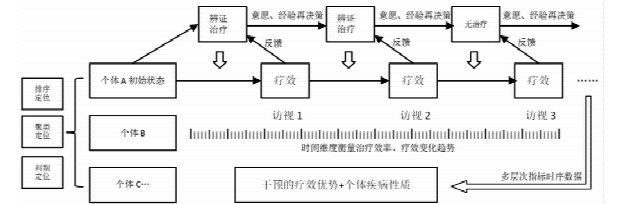


图4 中医个体化临床疗效评价方法学元素集合

5 小结

中医个体化临床疗效评价在完善证据使用方法、提炼临床经验方面具有重要作用,其方法学需继续发展完善,在能规范临床实践的同时,也能推动循证医学研究由不断升级复杂方法学的线性创新模

式,向证据使用新领域的集成创新方向转变。基于多学科的文献调查结果仅能提供较广泛的启发性参考,具体的个体化疗效评价设计还需以研究目的和疾病、干预性质为导向,合理组织有效的设计元素。

参考文献

- [1] 陈可冀,钱振淮,张问渠,等. 精制冠心病片对冠心病心绞痛双盲望法治疗 112 例疗效分析[J]. 医学研究通讯,1982,11(11):24-25.
- [2] Tang J L,Zhan S Y,Ernst E. Review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine[J]. Bmj British Medical Journal, 1999,319(7203):160-161.
- [3] Shang H,Zhang J,Yao C,et al. Qi-shen-yi-qi dripping pills for the secondary prevention of myocardial infarction: a randomized clinical trial[J]. Evidence-based complementary and alternative medicine, 2013, 2013(7329):738391.
- [4] Li X,Zhang J,Huang J,et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure[J]. Journal of the American College of Cardiology,2013,62(12):1065-72.
- [5] Wang C,Cao B,Liu QQ,et al. Oseltamivir compared with the Chinese traditional therapy maxingshigan-yinqiaosan in the treatment of H1N1 influenza: a randomized trial[J]. Annals of internal medicine,2011, 155(4):217-25.
- [6] 于亚南,荆志伟,刘骏,等. 适应性治疗临床试验设计与辨证论治疗效评价的思考[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(3):316-318.
- [7] Neto A C D A,Chen T F. When pharmacotherapeutic recommenda-

tions may lead to the reverse effect on physician decision-making[J].

International Journal of Clinical Pharmacy,2008,30(1):3.

- [8] 刘渡舟. 刘渡舟伤寒论讲稿[M]. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [9] 何俐,屈云,李幼平. 循证医学的定义、发展、基础及实践[J]. 中国组织工程研究,2003,7(4):540-541.
- [10] Sackett DL,Rosenberg WMC,Gray JAM,et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't[J]. Bmj,1996,312(7023):71-72.
- [11] Zhang JH,Shang HC,Gao XM,et al. Methodology and reporting quality of systematic review/meta-analysis of traditional Chinese medicine[J]. Journal of Alternative & Complementary Medicine, 2007,13(8):797-805.
- [12] Zhao C,Liu Z,Lin J,et al. Standardizing individualized efficacy evaluation to optimize evidence-using pattern in traditional Chinese medicine—preliminarily establishing traditional Chinese medicine evidence-based case reporting system[J]. World Journal of Traditional Chinese Medicine,2016,2(4):49-54.
- [13] Zhang RS,Wang YH,Liu BY,et al. Preliminary Embodiment Design of Real-World TCM Clinical Research Paradigm Based on Sharing System[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine,2014,55(18):1551-1554.
- [14] 李江,翟静波,商洪才,等. 单病例随机对照试验的起源与发展[J]. 中国循证医学杂志,2017,17(2):235-238.
- [15] 张伯礼. 辨证论治与循证医学[J]. 中国循证医学杂志,2002,2(1):1-3.

(2017-05-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 1220 页)

- [12] 翁新愚. 加拿大《天然健康产品管理办法》简要分析[J]. 国外医学:中医中药分册,2005,27(2):67-70.
- [13] Food and Drug Administration. Botanical Drug Development Guidance for Industry. 2016 Dec 27th. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm458484.pdf>.
- [14] 周华. 美国第一个植物药 Veregen™ 简介及其对中药研发的启示[J]. 中药新药与临床药理,2008,19(4):326-328.
- [15] 敬志刚,陈永法,叶正良,等. FDA 批准的第一例口服植物药 Fulvazq 情况及启示[J]. 现代药物与临床,2013,28(3):421-423.
- [16] 宋琼芳. 胆宁片走出国门有启示[N]. 健康报,2017-02-16(2).
- [17] Liu R,Zhang J,Liang M,et al. Simultaneous analysis of eight bioactive compounds in Danning tablet by HPLC-ESI-MS and HPLC-UV[J]. J Pharm Biomed Anal,2007,43(3):1007-1012.
- [18] Ji G,Fan JG,Chen JJ,et al. Effectiveness of Danning Tablet in Patients with non-alcoholic fatty liver of damp-heat syndrome type: a multicenter randomized controlled trial[J]. Journal of Chinese Integrative Medicine,2008,6(2):128-133.
- [19] 冯国梧,李颖. 复方丹参滴丸完成美国 FDA 三期临床试验[N]. 科技日报,2016-12-24(1).
- [20] 上海和黄药业. 麝香保心丸大规模循证医学研究项目进入收官

阶段[EB/OL]. 2015. Available from: http://www.shpl.com.cn/hh/News/News_View.asp?NewsId=1721.

- [21] 龙钢,龙梅,宋联进,等. 益气活血复方治疗心绞痛患者 1499 例疗效评价[J]. 中国中医急症,2009,18(4):603-604.
- [22] 樊涛,王刚,王蕾,等. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛随机对照试验的质量评价[J]. 中国循证医学杂志,2007,7(6):641-646.
- [23] 张俊华,商洪才,高秀梅,等. 复方丹参方制剂治疗稳定性心绞痛随机对照试验的系统评价[J]. 天津中医药,2007,24(3):195-200.
- [24] 宁田海. 复方丹参滴丸治疗慢性稳定性心绞痛美国 II 期临床试验报告学术研讨会纪要[J]. 中华心血管病杂志,2010,38(9):780.
- [25] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京:人民卫生出版社,2015:附录 VIB.
- [26] 刘炳林. 从临床角度看中药新药适应症的定位[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(2):226-227.
- [27] 中华心血管杂志编委会心血管药物对策专题组. 心血管药物临床试验评价方法的建议[J]. 中华心血管病杂志,2011,26(6):405-413.

(2017-05-10 收稿 责任编辑:徐颖)