

· 专家论坛 ·

整体系统研究与比较疗效研究对中医药
临床研究的启示赵 静¹ 许家杰² 曹洪欣¹

科学技术的发展,推动了医学的进步。作为主流医学的西医学在现代科技的影响下,其研究一直以还原论的方法为主,注重于探究机体内相互独立的各局部的结构与功能,不断由细胞水平向分子水平深入。同样,在现代科技和西医学的影响下,目前中医学的大部分基础与临床研究也积极借鉴还原论的研究方法,不断向微观深入。毫无疑问,这一思路对现代中医学的发展具有积极的意义。但是,由于西医学与中医学属于两种不同的医学体系,有着不同的理论基础,西医学还原论的方法并不能完全适用于中医学的整体研究。而在整体观念(多种干预措施)、辨证论治(个体化诊疗)等最能体现中医临床特色的研究中,很难照搬照抄西医学现成的研究方法。因此,如何在借鉴西医学研究方法的同时,更好的体现中医学的特色,更客观、更科学的展示中医药疗效,是现代中医临床研究亟待解决的问题。本文通过对目前国际医学界用于结合医学/传统医学研究的两种主要方法进行介绍,并结合中医药治疗的特点,在此基础上将这两种方法运用于中医药临床研究的可行性进行分析,希望为中医药临床研究提供有益的启示。

中医药临床治疗的特点

复杂干预是中医治疗疾病的主要方式,也是影响中医临床评价的一个核心问题^[1]。中医药复杂干预源于中医学的整体观念和辨证论治指导下的个体化诊疗,是中医学的典型特点和其优势得以体现的基础。在长期的临床实践过程中,中医学形成了以中药为主,针、灸、推拿、导引等多种治疗方法并用的复杂干预模式。在疾病治疗过程中,医生可根据患者病情和需要,选择一种或多种方法相结合的方式进行治疗。

在过去,传统的中医药复杂干预以辨证论治的汤

剂或中药饮片随证加减为主,同时还可配合针、灸、推拿及气功导引等多种治疗方法。近年来,随着中医药的发展,中成药研发加速,中成药种类不断增多,临床治疗中也出现了中成药配合传统汤剂,或几种中成药联合使用的情况;同时,随着中西医结合的发展,病证结合理论逐渐推广,临床中中西药联合应用并配以针灸等不同疗法的治疗情况越来越多。因此,与原本就形式多样的中医药疗法相比,现代中医药干预更加复杂,这无疑也增加了中医疗效评价的难度。

针对中医药复杂干预的这一现状,如何进行疗效评价、更好的展示中医药疗效,是目前中医药疗效评价中的核心问题,也是亟待解决的问题。而目前在西医学临床研究中,经典随机对照试验(RCT)研究是公认的考量临床疗效的“金标准”。研究者根据随机、对照、盲法等原则尽量排除临床研究中干扰,以减少外部因素对研究结果的影响。这一方法大量用于各种治疗方法的疗效评价中,是目前临床研究的主要方法。但是,随着临床研究的不断深入,研究人员也发现其存在一定的局限性——由于特殊的随机和样本筛选方法,使得这一方法对内部真实性(internal validity)的评价很有说服力,但是对外部真实性(external validity)的关注却明显不足^[2],这对于注重整体及外部影响的中医学疗效评价就更显得不够全面。因此,以整体观念、个体化治疗及多种干预手段相结合的方法使得传统RCT方法难以用于中医药疗效的研究。

整体系统研究(whole systems research, WSR)和比较疗效研究(comparative effectiveness research, CER)为中医学临床研究提供了新思路

近年来,随着医学界对“非主流医学”的关注,作为补充替代医学(complementary and alternative medicine, CAM)的中医学、印度医学、顺势疗法等不同的治疗方法被越来越多的用于疾病治疗和症状缓解过程中,特别是草药的运用越来越多^[3]。针对CAM干预过程中的复杂性,国外学者也发现经典的RCT研究并不适用于这些复杂干预措施,因此在临床研究探索的过程中,将WSR和CER用于结合医学及CAM等干预措施的临床研究,为科学、客观地评价上述疗法提供了有效的方法。

基金项目:科技部国际科技合作项目:中医优势病种临床研究(2006DFA31770)

作者单位:1. 中国中医科学院临床所(北京 100700); 2. 加州大学洛杉矶分校(UCLA)东西医学中心(洛杉矶 CA90024)

通讯作者:曹洪欣, Tel: 010-64032659, E-mail: caohx@mail.cintcm.ac.cn

1 WSR

1.1 什么是 WSR WSR 的名称首见于 2002 年在温哥华召开的第一届北美国际替代医学系统研究方法大会,是在对中医及顺势疗法研究过程中,针对传统 RCT 不能对复杂干预措施的整体疗效及产生机理进行有效评价的情况而提出的一套研究思路与方法。其目的是使用适合的临床研究设计和方法,在其独特的解释模式中对疗效和整体作以综合评价^[4]。WSR 进行疗效评估的基本思路是将定量研究与定性研究相结合,从而对结局指标进行适当的评价。由于其对传统临床研究方法进行了改良,相对灵活,对于评价现代医学中多种干预方法的疗效具有积极的意义,也因此逐渐受到医学界的关注与重视。

1.2 WSR 的主要方法

与传统 RCT 的研究方法相比,WSR 在注重内部真实性的同时,对于外部真实性和模型真实性(model validity)也给予了同样的关注,尤其是注重模型真实性在研究中的重要作用。其评价模型真实性的内容包括:典型性、均衡性、可信性、模型一致性以及研究背景^[5]。针对这些标准,WSR 设计的目的就是要衡量整体。其方法主要是对传统 RCT 的变更,主要包括:(1)实用性试验(pragmatic trials):是相对于解释性试验(explanatory trials)的 RCT 而言。与注重效力(efficacy)研究的 RCT 相比,实用性试验注重于有效性(effectiveness)的研究。相比之下,两种研究的目的和结果产生的背景不同,前者的目的是回答一种治疗如何与为什么(how and why)有效的问题,其研究需要严格定义受试者并在理想条件(安慰剂、随机、对照)下进行;后者的目的则是回答一种治疗是否(whether or not)有效的问题,其研究者与普通患者可在临床常规治疗时进行^[6]。此外,两者在干预方式、对照组的设置、样本量、结局指标的评估等方面多存在着差异^[7]。事实上,后者是根据临床实际情况对前者做出的改良,使其更适合在“真实条件”(real-life conditions)中进行疗效评价。目前,实用性试验主要用于补充替代医学和复杂干预措施的研究中。(2)析因设计(factorial designs):是一种多因素的交叉分组设计。不仅可检验每个因素各水平间的差异,还可检验两个或两个以上因素间的交互作用。这种设计不仅可以提高试验效率,同时观察多个因素的效应;还能够分析各因素间的交互作用;并容许一个因素在其他各因素的几个水平上来估计其效应。但其所得结论在试验条件的范围内是有效的。(3)患者偏好试验(preference trials):即根据患者自身偏好来进行试验分组。随着临床研究的深

入,患者在治疗中的作用也逐渐引起研究人员的注意。患者的意愿与疗效具有一定的相关性,而经典试验中的随机分组并未考虑这一点,患者偏好试验则是针对这一情况而提出来的。在患者偏好试验中,无治疗意愿的患者被随机分组,而对治疗措施有倾向的患者则按照其自身意愿分组,并考虑到治疗偏好与治疗结局间的评估,更有利于患者在治疗中作用的发挥^[8]。(4)单人试验(n-of-1 trials)也可以称为“单人多次重复随机对照试验”,是近年来针对个体化治疗效果进行评价的方法^[9]。针对传统 RCT 设计只能提供群体患者的平均治疗作用而忽视单个患者信息的情况提出。即在特定治疗时期内在一个患者身上交替使用测试治疗和对照治疗(安慰剂或标准治疗)^[10],每一个时段的治疗都由随机分组的方式决定,对照组可以是安慰剂,也可以是其他治疗。以增加内部、外部及模型的真实性的真实性,为确定适当的治疗方式患者的意愿通常会被考虑其中,也可能采取个体化的治疗。同样,为了避免其只提供个体水平数据的不足^[11],可将多个独立的单人试验进行合并以增加这一方法的说服力^[12]。

此外,除了上述改良的试验方法,WSR 还可使用一些观察性的研究方法,如病例系列研究(case-series study)、病例对照研究(case-control study)等方法,其目的也是在真实环境中对大多数患者的干预措施效果进行研究。

由此可见,与传统 RCT 相比,WSR 是在临床真实的治疗条件下、对普通患者的干预措施进行评价,它所采用方法的目的是对研究的内部真实性、外部真实性与模型真实性进行整体关注,从而对干预措施进行全面、系统评价。这些研究方法采用不同于传统的 RCT 设计,考虑复杂干预手段的特点进行试验设计,治疗结局评估参考中医学的整体观,评价指标包括局部和全身改变等多个方面。应用中医学和结合医学研究中,可以体现在其不影响实际治疗的特点的同时能评估联合使用几种临床干预手段后的临床效果^[5]。

2 CER

2.1 什么是 CER CER 出现较早,是指通过提供不同治疗方法的有效性、效益以及害处的证据来帮助医疗卫生进行决策的一种研究方法,这些证据来源于不同药物、治疗设备、检查、外科手术与某种治疗方法间的比较研究。既包括已经存在的临床试验、临床研究、基础实验的其他研究,也包括为了获得所需研究证据而新进行的研究^[13]。其目的是帮助临床医生和患者选择最适合不同个体需要及倾向的疗法^[14]。近年来,随着医疗费用的不断攀升以及政府与专业团

体医疗决策的增多, CER 逐渐受到管理部门的重视。2009 年, 为应对日渐高涨且难以承受的医疗费用, 美国国会通过“美国复兴法案”(The American Recovery and Reinvestment Act) 开始为 CER 提供资助, 还成立了专门的 CER 联合协调委员会(Federal Coordinating Council for Comparative Effectiveness Research), 并于 2009 年向总统和国会提供了关于如何分配 11 亿美元 CER 经费的建议。在美国医学院关于 2009 年 CER 的 100 个优先研究的列表中, 有 5 个项目与结合医学密切相关^[15]。

2.2 CER 的主要方法 CER 的目的是获取现有治疗方法关于疗效、不足之处与成本效益等方面可靠的研究证据, 这些研究证据可来源于多个方面, 既可以是临床的, 也可以是基础实验研究的; 既包括已经建立的方法, 也包括正在形成的方法, 可分为 5 类: (1) 系统回顾已经完成的研究, 包括 meta-分析, 即通过对既往完成的研究进行总结, 以提供特定治疗方式是否有效等方面的证据。比较疗效证据的收集首先来源于对以往研究的系统整理和评估, 而循证医学中系统综述与 Meta-分析的方法是将临床研究证据进行综合评估的有效方法, 因此, 被引入到 CER 中。(2) 回顾性分析(retrospective study), 即对已经完成的临床或管理数据及其他试验研究进行回顾性分析, 综合分析结果以提供系统全面的研究证据。(3) 前瞻性的试验研究(prospective experimental studies), 包括经典的 RCT。对于很多尚未开展临床或基础研究的问题, 在没有相关临床证据的情况下, 可以开展新的研究以提供新的证据。(4) 前瞻性的非试验研究(prospective non-experimental studies), 对于向中医学以及其他补充替代医学等复杂疗法以及不适合进行 RCT 研究的治疗方法, 可进行队列研究和病例对照研究等非试验性临床研究。(5) 决策模型(decision modelling), 可包含成本信息。是为管理决策而建立的模型, 即为辅助决策而研制的数学模型。随着医学研究的发展, 许多运筹学的决策分析方法被引入到医疗决策中。它们将决策方法数学化和模型化, 由计算机予以实现, 成为实用的决策手段。CER 所采用的方法主要包括模拟试验和成本效益分析^[16]。

总之, CER 是采用全面系统的方法, 综合分析已经存在的研究结果或有针对性开展新的研究, 为临床决策者、医生和患者提供关于某种疗法有效性、效益以及害处的综合证据, 帮助医生和患者达到选择最符合个体治疗需求和满足患者偏好的治疗方法目的^[17]。值得一提的是, 与传统 RCT 相比, CER 是通过比较不

同治疗方法的效果来进行医疗决策, 这一目的决定了其对疗效的评价是在真实世界中进行的。同时, CER 更关注患者意愿在决策中的作用, 传统 RCT 的临床研究相比更具有实际意义。

3 WSR 和 CER 对中医药研究的启示

3.1 注重整体系统性在疾病诊断治疗中的作用

随着医学的发展, 医学界对“人”的认识不断深入。人体不再是仅仅由不同器官和组织组成的以细胞为单位的简单生物体, 而是以不同器官/组织组成的整体网络, 是一个动态的非线性复杂系统。疾病的复杂性也不是仅仅用一种或两种药物或其它干预方法所能治疗的。因此, WSR 采用多种方法对复杂干预措施的治疗作用进行整体评价。这与中医学运用多种方法对患者进行综合治疗的特点契合。而 CER 虽然沿用循证医学的方法, 但其根本目的是通过对现有不同干预措施的比较来选择整体最优——即疗效肯定、患者满意、成本适当的治疗方法, 这也对治疗方法的整体性给予了充分重视。因此, 与经典的 RCT 相比, WSR 和 CER 方法更能体现中医学整体治疗的特点, 适合目前中医药的临床研究。

3.2 注重在真实世界中评价多种干预手段的效果

经典的 RCT 为了避免外界因素的干扰采用严格的标准来选择患者, 并用随机、盲法来确保组间的均衡性以避免偏倚。这对于确定某种药物(尤其是新药)的疗效很有帮助。但是, 真正的治疗并不是在“理想的世界”中进行的, 病情的轻重、合并症的存在与否以及患者体质与意愿的差异等客观存在的因素是真实临床治疗中不能忽视的。因此, 如何在真实世界中对已有治疗方法给予客观评价, 是 WSR 和 CER 运用的原因之一。众所周知, 中医学有着上千年的应用历史, 许多药物与治疗方法都是经过临床长期实践总结而来, 可以说, 他们很多都源于真实世界。但是, 不可否认的是, 由于疾病谱的变化、古代认识及科技发展水平的限制, 许多中医疗法需要现代的再次验证及科学研究证据的证明。最好的办法是找到既符合中医学特点, 又能得到广泛认可的研究方法对中医学的治疗方法进行再评价, 而 WSR 和 CER 中注重在真实世界中对多种干预手段进行评价的理念对于现代中医研究无疑大有帮助。

3.3 注重患者、医患关系、外部环境对疾病预后的影响

中医学强调“天人合一”, 即人体是一个整体, 同时, 人与自然、社会相协调。人体中任何局部的变化都会影响整体。同样, 自然与社会的变化也会对人体健康和疾病产生影响。因此, 在疾病的治疗中,

不仅要治疗疾病本身,还要对患病者的整体进行调理,即治疗患病的人。而患者自身的意愿与配合与否,直接关系到疾病的预后。中医学不仅通过中药、针灸、按摩、气功、调理饮食等手段对患者进行综合治疗,同时还注重良好的医患关系、以及患者所处环境对其疾病的影响。通过慎思行、调情智等方式来调动患者自身的积极性,从而对疾病产生良好的影响。与传统的临床研究方法相比,WSR 和 CER 都更加注重患者的意愿以及患者与医生、社会等外部环境对疗效的影响,这些与中医学以人为本、天人相应的大整体观念相似。

综上所述,与现代医学经典的临床研究方法相比,WSR 和 CER 的出现为中医学、结合医学的研究提供了新的思路和方法,为客观、科学评价整体疗效提供了有利的手段。但是,也应看到,由于这两种方法是近年来才出现的,许多理念也在不断的摸索、充实和完善。因此,在具体应用时,应多参考国外已进行的相关临床研究^[18,19]进行全面衡量与判断。只有这样,才能得到既被国际医学界接受,又能体现中医学特色的证据,最终对中医学、结合医学的疗效给予客观、科学的评价。

(致谢:感谢 UCLA 东西医学中心的张卫军博士, Sue W. Fan 女士在文章修改过程中提出的宝贵意见)

参 考 文 献

- [1] 吕爱平,赵静,姜森. 中医证候分类和复杂干预措施是影响中医临床疗效评价的核心问题[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(4):449-451.
Lu AP, Zhao J, Jiang M. Pattern differentiation theory and complex interventions are the key problems impacting the clinical therapeutic effect of TCM[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2011, 31(4): 449-451.
- [2] Marja Verhoef, George Lewithb, Cheryl Ritenbaughc, et al. Complementary and alternative medicine whole systems research: beyond identification of inadequacies of the RCT[J]. Complementary Therapies Med, 2005, 13(3): 206-212.
- [3] Ernst E. Usage of complementary therapies in rheumatology: a systematic review [J]. Clin Rheumatol, 1998, 17(4): 301-305.
- [4] Ritenbaugh C, Verhoef M, Fleishman S, et al. Whole systems research: a discipline for studying complementary and alternative medicine [J]. Altern Ther Health Med, 2003, 9(4): 32-36.
- [5] Verhoef MJ, Lewith G, Ritenbaugh C, et al. Complementary and alternative medicine whole systems research: beyond identification of inadequacies of the RCT [J]. Complement Ther Med, 2005, 13(3): 206-212.
- [6] Martin R, David JT. Understanding controlled trials: What are pragmatic trials [J]. BMJ, 1998, 316(1): 285.
- [7] Hugh MP. Pragmatic clinical trials [J]. Complement Ther Med, 2004, 12(1): 136-140.
- [8] Bower P, King M, Nazareth I, et al. Patient preferences in randomised controlled trials: conceptual framework and implications for research [J]. Soc Sci Med, 2005, 61(3): 685-695.
- [9] Price JD, Evans JG. N-of-1 randomised controlled trials (n-of-1 trials): singularly useful in geriatric medicine [J]. Age Ageing, 2002, 31(4): 227-232.
- [10] Johnston BC, Mills E. N-of-1 randomized controlled trials: an opportunity for complementary and alternative medicine evaluation [J]. J Altern Complement Med, 2005, 10(6): 979-984.
- [11] Ernst E. RCTs for CAM [J]. Focus Altern Complement Ther, 2005, 10(1): 9-12.
- [12] Institute of Medicine. Complementary and alternative medicine in the United States. Board on population health and public health practice. Chapter 4. Need for innovative designs in research on CAM and conventional medicine [M]. Washington: The National Academic Press, 2005: 108-128.
- [13] <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/what-is-comparative-effectiveness-research/>
- [14] Patrick H. Conway and Carolyn Clancy. Comparative-effectiveness research — implications of the Federal Coordinating Council's Report [J]. N Engl J Med, 2009, 361(6): 328-330.
- [15] Institute of Medicine, editor. Initial national priorities for comparative effectiveness research [M]. Washington, DC: The National Academic Press, 2009: 1-252.
- [16] Implementing comparative effectiveness research: priorities, methods and impact [M]. Tunis: Brookings, 2009: 36.
- [17] Iglehart JK. Prioritizing comparative-effectiveness research—IOM recommendations [J]. N Engl J Med, 2009, 361(4): 325-328.
- [18] Benson K, Hartz AA. Comparison of observational studies and randomized controlled trials [J]. N Engl J Med, 2000, 342(25): 1878-1886.
- [19] Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs [J]. N Engl J Med, 2000, 342(25): 1887-1892.

(收稿: 2011-05-05 修回: 2011-07-10)