

## · 中医药临床疗效评价 ·

编者按 中医药学对保障我国人民群众的健康发挥着无可估量的作用。随着世界范围内对包括中医药在内的传统医学需求的增加,人们对中医药的临床疗效,尤其是新疗法、新复方的有效性倍加关注。然而,当前不少有关中医药临床疗效评价的研究其结论的真实性仍然存疑。结合中医药学科的特点,针对当前中医药临床疗效研究的有关认识和方法的一些共性问题,我们将设立“中医药临床疗效评价”栏目,陆续刊登中医药临床疗效评价中的因果关联推断、软指标的测量、结局指标的选择,如何看待随机对照试验和非随机对照的临床研究等文章。希望通过这些讨论能有助于学术界进一步探讨评价中医药临床疗效的相关思路和方法,共同为客观评价中医药的临床疗效做出努力。

# 中医药临床疗效评价因果关联推断的探讨

赖世隆

**摘要** 简要介绍科学研究和临床医学研究中因果关联推断的一般准则,指出群体研究方法在临床研究因果关联推断中的重要作用,同时回顾了随机对照试验方法的发展历程,论述了随机对照试验的基本要求。作者认同国际上普遍接受的观点,较其它类型的研究设计,随机对照试验对推断干预措施与效应的因果关联,其真实性最强。作者强调中医药干预措施的有效性评价必须遵从因果关联推断的通用科学准则和方法。随机对照试验不仅适用于对西医药的疗效评价,对中医药临床疗效评价也具有同样的价值。

**关键词** 中医药 疗效评价 随机对照试验

**General Contemplation on Causality in Appraising Clinical Efficacy of Traditional Chinese Medicine** LAI Shi-long DME Center, Guangzhou University of TCM, Guangzhou (510405)

This paper briefly introduced the general principles for causality in scientific researches and clinical studies, addressed the importance of population-based approaches in it, and also reviewed the developing course and presented the elementary requirements of randomized controlled trials (RCTs). The author identified with views that as compared with the research design of other types, RCTs is the most authentic one in the aspect of causality of efficacy and intervention. It is stressed that a causal inference for the efficacy assessment of traditional Chinese medicine (TCM) must meet the nomothetic criteria. The author emphasized that the scientific merits of RCTs are not only for assessing the efficacy of conventional treatments, but also for TCM intervention owing to RCTs yield stronger inferences about therapeutic intervention than other study designs, which are widely accepted by academic communities.

**Key word** traditional Chinese medicine; appraising clinical efficacy; randomized controlled trials

“因果关联”是反映事物(事件)相互之间联系的一种属性。如果两事物之间存在因果关联,那么,其中必有一事物是原因,而另一事物是结果。一事物作为原因,而另一事物作为这一原因引起之结果,这就称之为事物之间

的因果关联。“因果关联推断”则是运用一定的法则对事物之间是否具有因果关联的推理和判断过程。

如果我们试图探讨中医药某一特定干预措施是否能改善某一患病人群的临床结局,譬如生化指标、症状、体征是否改善,是否延缓了疾病的进展,是否提高了生存质量,是否免于死亡,那么这就是一个“因果关联推断”的命题。其中,“干预措施”充当着“原因”的角色,而相关的“临床结局”则被视之为“结果”。它们之

基金项目:广东省科技厅项目“循证医学方法研究”(No. 2KM058015)

作者单位:广州中医药大学 DME 中心(广州 510405)

Tel 020-81887253 转 31225, E-mail: darongwu@163.com

间是否具有因果关联,或者说,有关的临床结局确实是由干预措施所带来的,这既是我们的研究目的,也是我们需要回答的问题。

因果关联推断是科学领域中十分广泛的命题,也是一个十分复杂的难题。由于客观世界的多样性和复杂性,事物之间存在普遍的联系和相互作用;“因”、“果”之间可以有多种情况,例如一因一果、一因多果、多因一果、多因多果等,使因果关联的推断显得相当困难,在“多因”的情况下,因果关联必然呈现“多解性”。又由于各个原因之间的相互作用,以及混杂因素的影响,使因果关联的推断变得格外复杂。如果试图推断其中某一因素对于结果的可能作用,那么就必须以控制和识别其它各因素的作用为前提。这并非是轻而易举之事,发生错误的诊断并非罕见。在科学研究中,如何使因果关联推断的结论尽可能地符合客观事物的真实情况,是研究者必须时刻思考的问题。临床医学研究也毫不例外。

随着世界范围内对包括中医药在内的传统医学需求的增加,人们对中医药的有效性和安全性也倍加关注。当前,中医药临床研究的广度和深度迅猛发展,在揭示和证实中医药对防治疾病的效能方面取得了显著的进展。但是另一方面,我们也必须看到,中医药的临床疗效尚未能得到广泛的认可。尽管其中的原因是多方面的,然而,从因果关联推断这一层面看,中医药临床疗效评价实际上是中医药干预措施与临床结局之间是否具有因果关联的研究。对于一项具体的临床疗效研究来说,通常是确定特定的干预措施,选择合格的受试者,考察、判断干预措施作用在受试对象之后所出现的有关效应是否确实由这一干预措施所引起。这时,研究者做出的干预措施与临床结局之间的因果关联推断是否客观、合理,是否具有充分的理据是令人高度关注的问题。如果说,研究者的推断缺少充分的事实依据,推理不恰当或不合理,人们就有理由对你所做出的研究结论产生怀疑,乃至不予认同。

尽管因果关联推断是如此的复杂和困难,在人类的认知活动和科学实践过程中还是逐步形成和发展了认识、判断因果关联的共同思路和相关准则,为揭示事物间因果关联的规律奠定了科学基础。临床医学研究中遵循相关的法则,借助特定的研究设计、逻辑思维及数理统计的理论和方法常常是减少错误推断、提高推断合理性的有效途径。中医药临床疗效的评价恐怕也不例外。中医药临床疗效评价一方面要十分重视中医药学的自身规律、优势和特点;另一方面,也必须十分重视中医药学与其它学科的共同思维模式和认识论,吸

收当代科学技术的研究成果,尤其是相关的科学研究方法。这对于提高中医药临床疗效研究中因果关联推断的合理性,减少随意性、乃至谬误是十分重要的。

## 1 因果关联推断的一般准则和医学领域若干命题的因果关联推断

在科学发展的历程中,科学家们不懈努力,提出过许多因果关联的准则。1862 年,Mill JS(穆勒)首次系统提出了因果关联 5 种归纳法,即求同法、求异法、求同求异并用法、共变法、剩余法<sup>[1,2]</sup>。这一推断法引起了人们的普遍关注,尽管它仍有不完备之处,但对启迪因果关联推断的思路是有益的,至今仍为人们所普遍应用。Babbie E 认为<sup>[3]</sup>,从普遍的科学规律角度看,因果解释必需满足 3 个条件,即(1)原因先于结果(2)两者(变量)之间具有相关性(3)结果不能用其它原因(变量)来解释。这是对于因果关联推断准则的高度概括。不同的学科领域,不同的学者对因果关联推断可能有不同的认识,但普遍认同因果关联推断的“必要条件”和“充分条件”准则,认为只有同时满足了“必要条件”和“充分条件”,因果关联的推断才能成立。不同的因果关联研究命题,其“必要条件”和“充分条件”并不相同,然而时间顺序上的“先因后果”这一“必要条件”却是共同的、始终不变的。这就不难理解在同一时点的调查(横断面调查)所发现的一事件与它事件的相关性不能被确认为具有因果关联,而“从果到因”的回顾性研究对比于“从因到果”的前瞻性研究来说,在因果关联的推断上具有更多的不确定性。可是,我们并不能认为,发生在前的事件一定是后发者之原因,要确定先后事件之间的因果关联,还必须具有相关的“充分条件”。然而,许多情况下,对于事件发生的时间顺序的判断也相当困难。自古以来,小鸡和鸡蛋的存在究竟谁先谁后的问题并没有解决。

在医学领域病因学研究方面,作为病因推断的第一个里程碑是 Henle-koch 原理(1882 年),论述了关于疾病的病原体推断的 4 条标准,包括(1)在相应疾病患者中,总是能检出该病原体(2)在其它疾病的患者中不能检出该病原体(3)能从相应疾病患者中分离到该病原体,传过几代的培养物能引起实验动物患相同疾病(4)能从患该病动物中分离到相同病原体<sup>[2,4,5]</sup>。这一标准对于“SARS”病原体的确定发挥着极其重要的作用。“SARS”的病原体究竟是什么?细菌、衣原体、副黏病毒?抑或一种新的冠状病毒?WHO 的实验室网络研究结果表明,只有新冠病毒符合 Henle-koch 的 4 条标准<sup>[4,5]</sup>;“SARS”的病原体从而得到了确认。因果关联推断的难度,从有关“SARS”病原体之争

论已可见一斑。但是,我们也应该看到,只要遵循一定的法则,就有可能对“因”、“果”之间的关系做出正确的推断。此外,“SARS”病原体的存在仅仅是构成“SARS”发生的“必要条件”,而对于诸如传染源、传播途径、个体的易感性等构成“SARS”发生的“充分条件”,人们还知之不多,还需要继续探索和研究。

随着流行病学的发展,临床医学新兴学科——临床流行病学和循证医学的崛起,为探索 and 解决医学领域众多的因果关联命题提供了新的思路和方法。现代病因学因果关联推断的另一个里程碑是美国“吸烟与健康报告”委员会 1964 年提出的 5 条标准,即(1)关联的时间顺序(2)关联的强度(3)关联的特异性(4)关联的一致性 or 可重复性(5)关联的连贯性或合理性(与现有理论知识的吻合)<sup>[1,2,4]</sup>。此后,病因学因果关联的推断准则不断得到充实和完善。人们运用上述的这些准则,通过严格的科研设计和实施,以及合理的逻辑推理,已成功地证明了诸如“吸烟与肺癌”、“HBsAg 与原发性肝细胞癌”、“孕妇服用己烯雌酚与少女阴道腺癌”、“反应停(Thalidomide)与海豹肢症”的因果关联。这些研究成果都已载入医学发展的史册。

有关防治措施在维护、促进健康方面的有效性评价 Grembowski D 综合了多位学者的观点,认为因果推断的真实性需要满足以下 5 条要求<sup>[6]</sup>:(1)基于该项研究所定义的因果关联的理论上、概念上或实践上的基础(2)在时间上,所研究的干预措施先于结局(3)排除其它的可能解释(4)所研究的干预措施和结局之间的关联具有统计学意义(关联不是由机遇所引起);(5)结局的测量是可靠和真实的。这些准则对疾病防治领域因果关联推断的命题具有普遍的指导意义。正如前述所指出,中医药临床疗效评价是中医药干预措施与临床结局之间是否具有因果关联的研究。对于这一因果关联的推断同样也必须遵循因果推断的通用准则。人体健康状况的改变,疾病的发生、发展、转归和预后,疾病的临床结局往往是多种因素共同作用的综合效应。某一干预措施作用在受试者身上,是否具有效能,是否给受试者带来了益处,只有在控制或识别了其它可能影响疾病的转归和预后的因素作用之后,我们才能确认这一干预措施与临床结局之间的因果关联。

## 2 临床研究中因果关联推断的群体方法

“群体”是同类(同质)个体”的集合。“群体”离不开“个体”。没有“1”,不可能有“2”、……“100”……。离开了对个体的观察,就不可能积累群体的有关数据。因此,我们应该认为,所谓“群体”研究方法实际上是“个体”与“群体”相结合的研究方法。

诚然,我们必须强调对个体的观察、研究的重要性。但是,也不得不承认,由于生物学变异的普遍存在,以及多种因素的影响,即使是同一疾病,不同个体的差异常常异常明显,可以表现为不同的临床经过、类型和预后。对单个患者的“个体水平”的观察,固然可以获取对疾病病因、临床过程、诊治效能的某些信息,然而这些信息是极不完整的。从同类疾病的不同个体所获取信息也可能不尽一致,甚至完全相反。显然仅从个别或少数“个体”所获取的信息而推导的因果关联的结论难以推及其它同类疾病的患病个体。临床医学的核心任务是寻找和发现防病治病的方法,揭示防病治病的规律,提高防病治病的效能和人群的健康水平。无疑,仅仅依靠对患病个体的“个体水平”的观察和研究的方法是难以达到临床医学研究的预期目标的。群体的研究方法通过对具有同性质的足够数量的患病人群或健康人群的观察,获取较充分的信息和数据,才有可能对医学科学许多因果关联的命题做出符合客观实际的推断。中医药干预措施与临床结局之间因果关联的推断是以个别或少数的“个体”为基础还是建立在具有足够的同质个体(“群体”)基础之上关乎推断的合理性和正确性。只有通过“群体”研究才有可能获取指导治疗决策的最佳证据。

科学理论的产生通常经历过从“个别到一般”(归纳)和“一般到个别”(演绎)的反复实践和验证的过程。从临床研究的角度看,这就是个体与群体相结合的研究方法。在诸多个别事物中寻求它们之间的共性,发现规律,建立理论,进而检验理论、完善理论,这是科学家最具有挑战性和意义的工作。

应该说,在中医学发展过程中占有重要地位的六经辨证论治体系的形成,卫气营血学说、脏腑辨证理论等的产生,无不与个体与群体研究方法、归纳与演绎的运用密切相关。

我们必须承认“个体与群体”、“个别与一般”之间的相互依存关系。否则,任何学科理论都无法建立。如果说“六经证治”理论的产生是个例外,那么,它的科学性就应该受到质疑,它在中医学中的地位也会动摇。中医学的其他理论也是如此。如果这一观点并没有违背科学准则的话,那么,中医药临床疗效评价研究的“群体”原则也应该是无可争议的。

我们认为群体是同质个体的集合,但是却不能认为“个别代表了一般”。判断“个别事件”的价值,主要是看事件本身是否可能存在尚未被认识的“潜在”的普遍性意义,是否提出了相关领域尚待解决的科学命题。如果这样的“个别事件”存在“潜在”的科学价值,那么,

就有可能在此基础上,逐渐形成该命题的科学假说。我们是否也可以应用这一观点去考虑临床医学中“个案”(case report)的价值。

这里,有必要顺便讨论一下“群体”研究方法在临床个体化治疗中的作用,以进一步理解这一方法的重要性和价值。中医学在整体观与辨证论治理论的指导下,历来十分重视因人、因时、因地制宜的个体化治疗。既然,中医学强调“个体化”治疗,那么,现代医学强调的“群体”临床研究方法能否适合于中医学呢?这是一个值得探讨的问题。

现代医学的医疗模式也正在向着个体化治疗发展。然而这种个体化治疗的临床决策是否正确却是来自群体研究结论的科学性和可应用性为前提的。中医学的“个体化”治疗决策自然也决不是凭空产生的,它同样是以通过群体观察所积累的经验为基础的。

大体来说,中医学传统的“个体化”治疗是指医者根据患者的临床表现、自我感受,在中医药学理论的指导下,并结合医者自身临床经验,提供“量体裁衣”式的适合于病者的治疗决策。换句话说,“量体裁衣”式的个体化治疗决策的基础除了中医药学理论的指导作用外,十分重要的另一方面就是医者的临床经验。这里,有必要简单地讨论一下什么叫“临床经验”?所谓“经验”就是经历的事情多了,正面、反面的感知积累多了,如果碰上同类的临床问题,就会变得聪明些,在总结既往的“成功”之道和吸取“失败”教训的基础上更恰当地医治病者,从而减少了失误。看来,“临床经验”的积累,也就是看的患者多了(群体),反复实践的次数多了(重复),就会不断地提升对于疾病的诊治规律的认识,并应用这些“认识”和“经验”,作出对患同类病证的患者更为恰当的诊疗决策。毫无疑问,经验的获取和丰富同样是经历从个别到一般(归纳),又从一般到个别(演绎)的不断反复的过程。

“个体化”治疗要求医生针对每一个患者的具体情况,做出准确的诊断和符合患者病情的治疗方案,以最有效地改善患者健康状况。从群体研究应用概率方法所推导的结论在一定条件下难以包含每个具体病例的特殊性,因而任何一项研究,其结论的外推及其可应用性都不可避免地一定程度上受到了限制,无法完全满足临床个别患者的需求。这就需要依靠医生凭借自己的知识、经验和判断能力,综合多项研究成果,考虑多种因素以制订合理的治疗方案。从这一角度上看,

“最佳”证据也具有局限性。因此,现代临床医学在强调“最佳证据”对指导临床决策作用的同时,也十分强调医者自身经验的作用,将“最佳证据”和医生的知识、经验、患者的利益结合在一起,这就是“循证医学”的基本要素<sup>[7]</sup>。它与中医学的临床诊治模式并无矛盾。

我们必须辩证地把握“个别”与“一般”、“个体”与“群体”的关系,才有可能更好地回答因果关联推断中所提出的命题。

(待续)

## 参 考 文 献

- 1 Kenneth J. Rothman, Sander Greenland. Modern epidemiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:24—28.
- 2 谭红专主编. 现代流行病学. 北京:人民卫生出版社, 2001:19—27.
- 3 Tan HZ, editor. Modern epidemiology. Beijing: People's Medical Publishing House 2001:19—27.
- 4 Babbie E. The practice of social research. 9th ed. Thomson Learning, Inc. 2001:75—76.
- 5 耿贯一主编. 流行病学. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 1995:54—56.
- 6 Geng GY, editor. Epidemiology. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1995:54—56.
- 7 罗会明, 余宏杰, 倪大新, 等. 传染性非典型肺炎的病因研究和现场调查思路. 中华流行病学杂志 2003;24(5):336—339.
- 8 Luo HM, Yu HJ, Ni DX, et al. Study on etiology and methodology of spot investigation of infections atypical pneumonia. Chin J Epidemiol 2003;24(5):336—339.
- 9 Grembowski D. The practice of health program evaluation. Sage Publications, Inc 2001:68—69.
- 10 Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, et al. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 2nd ed. Churchill Livingstone, 2000:1.

(收稿 2004-12-26)

## · 名词解释 ·

反应停与海豹肢:反应停(Thalidomide)导致新生儿海豹肢畸形(Phocomelia)是发生于20世纪60年代初震惊世界的药害事件。反应停生产于当时的西德。1957年,该药以商品名“Contergan”正式上市,随后的几年,即有1000多例的发生神经炎副反应的报告;接着,不断有关于孕妇服用该药而出现新生儿海豹肢者,累积至1963年,全世界范围内由此而罹患者已超过万例。经实验研究、流行病学的病例对照研究和队列研究,最终肯定了反应停与海豹肢畸形的因果关联。