· 学术探讨 ·

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

唐旭东[1]　卞立群[2]　李振华[1]　李保双[1]

摘要　肠易激综合征是临床常见病之一,中医药治疗有一定的特色和优势,但其临床疗效一直难以得到广泛认同,其中临床疗效评价指标的选择是一个重要的原因。本文从中医药临床疗效的特点、临床疗效评价指标的特点出发,探讨肠易激综合征中医药临床疗效评价指标体系的内涵。

关键词　肠易激综合征;临床疗效评价;中医药

Some Ideas Regarding Establishment of Chinese Medicine Clinical Assessment Indices System for Studying Irritable Bowel Syndrome

TANG Xu-dong, BIAN Li-qun, LI Zhen-hua, et al *Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

ABSTRACT　Irritable bowel syndrome (IBS) is a commonly seen disease in clinical practice, and Chinese medicine shows certain preponderance in treating the disease contrasted with modern medicine. However, the clinical effect of Chinese medicine was hardly approved by the world, and the lack of widely accepted clinical assessment indices (CAI) is an important cause. The establishment of Chinese medicine CAI system for studying IBS was discussed in this paper based upon the characteristics of clinical effect and clinical assessment of Chinese medicine.

KEYWORDS　irritable bowel syndrome; clinical effect assessment; Chinese medicine

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛或腹部不适伴有排便性状或排便习惯异常为特征的一种功能性肠病。我国北京地区 IBS 的患病率按 Manning 标准和Ⅱ标准分别为 7.26% 和 0.82%[1],广州地区人群按Ⅱ标准患病率为 5.6%[2]。患者常因症状长期反复发作、不能及时确诊和治疗效果不理想而频繁就诊,严重影响其生活质量。中医药对 IBS 的治疗有一定的特色和优势,但其疗效一直难以被国内外广泛认同,其中除了临床研究科研设计的原因之外,临床疗效评价指标的选择是一个重要的因素[3]。国家《中医临床研究发展纲要(1999—2015)》认为"建立科学规范的临床疗效评价体系,是中医临床研究中存在的关键问题"。笔者拟从理论方面对中医药临床疗效评价的一些特点加以探讨,并对 IBS 的中医药临床疗效评价体系的建设提出自己的看法,以资交流。

1　中医药临床疗效的特点

1.1　临床疗效具有客观性　医学是一种以人体为研究对象的防病治病的科学,从不同角度提示人体发病及治疗的规律。现代医学以解剖、生理、病理、病理生理、流行病学、微生物学等为基础,中医学以传统中医基础理论为指导,研究疾病的病因、病机及相应的辨证治疗手段。无论现代医学还是中医学,临床疗效作为医学干预手段结果的一种体现,均有一定的作用机制作为支撑,无论我们现在对这种机制是否明了,它都是一种规律性的存在,具有客观性,不以人的意志为转移。

1.2　临床疗效具有可测量性　临床疗效作为一种客观存在,是研究机体对医学干预作用的反应,但其不能自发地显现。现代临床疗效评价是建立在群体医学基础上的一种对疾病的评价,反映纷繁复杂的现象背后的规律性,在条件相同的情况下,可以重复发生,因此是可以评价和测量的。个体疗效为我们提供了探寻临床疗效的启示,但并不能作为临床疗效的有效代表。

1.3　临床疗效的测量需借助于一定的评价指标　由于临床疗效是深藏于每个异质个体背后的共同规律,因此要透过现象看本质。同时,临床疗效的反映是

基金项目:国家科技部国际合作项目(No. 2007DFA30560)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院(北京 100091);2. 中国中医科学院研究生院

通讯作者:唐旭东,Tel:010 - 62835001,E-mail:txdly@ sina. com

多方面的。临床干预可以作用于人体的不同机制和环节,既可以表现为理化指标的改变,也可以表现为症状的改善;既可以表现病理形态的改善,亦可表现为生活质量及心理状态的改善。古语云“欲诣扶桑,非舟莫适”,同样,对于临床疗效的评估,我们需要借助于一定的评价指标和测量工具,从各个角度对临床疗效作出相应的反应。

2 临床疗效评价指标的特点

2.1 临床疗效评价指标的通用性 临床疗效评价指标是为了评价特定疾病或健康状态,通过一定的方法制作的评估工具。目前临床疗效的评价工具较多,这些评价工具的使用拓宽了人们的视野,丰富了人们对临床疗效的认识。根据临床研究的目的,临床疗效评价指标在不同的研究之间有一定的通用性。如对健康相关生活质量的评价,SF-36 量表广泛使用于各种不同疾病,使不同疾病的生活质量之间有了相互比较的桥梁。对于某一特定的临床疾病而言,评价指标可能存在理化检查指标、症状指标及生活质量等各种类型的评价指标,这些指标应当普遍适用于这一特定疾病的疗效评价,无论采取的是何种的干预措施。

2.2 临床疗效评价指标的特异性 临床疗效各评价指标在特定健康状态或某一疾病中具有通用性的同时,评价指标之间也存在着相对的特异性。人体是一个复杂的系统,疾病的发生往往是多个环节、多种发病机制相互作用的结果,而干预措施的作用靶点及表现方式也是多种多样的。不同的临床疗效评价指标从不同方面揭示了干预的效力,理化指标侧重于患者临床检验指标的改善,症状指标侧重于其临床表现的好转,生活质量则是一个综合指标,评价人们的生活质量。采用不同的评价方法作为临床疗效评价指标时,结论有可能不同甚至截然相反。

2.3 临床疗效评价指标的结构性 对不同的疾病而言,不同评价指标在临床疗效评价指标体系中的重要性是不同的。其重要程度主要由临床疾病的性质所决定。如对于高血压病、糖尿病,理化指标的改善较单纯症状改善更有意义;对于某些功能性疾病来说,症状的好转较理化检查的改善更为重要;对于某些特定的疾病如失去手术机会的肿瘤而言,患者的生活质量更值得重视。因此,对一个疾病评价应当使用的是一个有机的评价体系,在这个体系中,理化检查指标、症状指标、生活质量指标等共同存在并体现出一定的结构性和层次性。

3 临床疗效评价指标的分类 临床疗效评价指标多种多样,不同属性的指标在临床疗效评价中的意义、认可度、可操作性均有一定的差别。同一指标可隶属于不同的类别,临床指标的选择应当根据疾病的临床评价指标的发展情况具体选择。

3.1 终点指标与替代指标 终点指标是指患者最为关心的,最想避免的,对患者影响最大、最直接的,有重大意义的临床事件,如死亡、心脑血管事件的发生、伤残、生活质量的改善等。替代指标是指与终点指标相关的,能够反应终点指标变化的指标,常见的为各种实验室检查指标和体格检查发现,如血糖、血压的变化等。

终点指标是疾病真正的临床结局,采用终点指标能够反映医学干预真正的效果,目前越来越得到重视。但其出现的时间较晚,观察周期较长,所需的样本量较大,某些软指标的测量困难较大,且易受其他因素的影响,使其应用受到了一定限制。替代指标不是真正的结局指标,而是与临床结局相关的,在一定程度和范围内能够反应终点指标变化的客观指标,其变化较为敏感,观察时间较短,且相对易于操作,目前在临床试验中应用得较为广泛[4]。

3.2 硬指标与软指标 硬指标是指以客观数据为基础的测量指标,通常借助于一定的器械进行,其结果不以人的意志为转移,多为定量指标,如各种理化检查指标等,其结果之间易于相互比较。软指标是与硬指标相对的,由半定性的或非定性测量工具测量的一些软性指标,受人的主观意志的影响较为明显,多表现为定性结果,如各种各样的生活质量,心理状态的测量等。在目前的临床研究中,软指标的选择和应用越来越广泛,尤其是某些被视为终点指标的软指标如生活质量评价等,有良好信度、效度和反应度的量表等软指标测量工具得到了普遍应用。

3.3 医护人员报告结局指标与患者报告结局指标 在以往的临床研究中,临床疗效评价指标的选择多以医护人员为中心,侧重于从医护人员的角度看待病情的变化,将相关的理化检查改善视为疾病的好转。随着医学模式由单一的生物医学模式向“生物——心理——社会”医学模式的改变,人们开始意识到医学不仅仅是治“人的病”,也应该是治疗“病的人”,临床治疗应当以患者为中心,而不是以医护人员为中心,患者在临床疗效评价中的作用得到了重视。临床治疗的目的应当从“病”、“人”两个角度出发,既重视疾病相关的客观指标的改善,也重视患者的主观感受。近年来出现的多种多样的基于患者报告临床结局量表(patient reported outcomes,PRO)就是这方面的代表。

3.4 病的指标、证候指标与症状指标 病的指标

是指与现代医学某一疾病相关的临床疗效评价指标，如对高血压病患者血压的测量等；证候指标是中医药研究特有的，以证候改善为基础的测量指标；症状指标是以临床症状为基础建立的测量指标。目前病的指标是应用的主体，其优点是研究结果容易得到公认；证候指标使用范围较为局限，仅限于中医药临床研究中使用，鉴于证候指标的应用目前尚有许多理论问题没有解决，且缺乏可信的测量工具，其结果尚难得到广泛的认可；症状是衡量疾病状态的重要指标之一，常贯穿于各种测量指标之中，在不同的疾病中，其重要性相差较大。

3.5　单一指标与复合指标　单一指标是指测量疾病某个单方面功能状态的指标，如测量生活质量的 SF-36 量表，测量血糖高低的血糖值，测量证候改善的指标等，单一指标从各自的角度反映病情的变化，容易反应医疗干预的优势所在，便于不同干预措施之间的比较；复合指标是指将各个单一指标拆解，组合成一套新的指标评价体系，如将“临床症状、体征消失，理化检查恢复正常”定义为临床痊愈，“临床主要症状、体征基本消失，积分减少 >2/3，理化检查明显改善”定义为显效，“主要症状、体征减轻，积分减少 >1/3，理化检查有所改善”定义为有效，“达不到上述有效标准或恶化者”定义为无效。笔者认为复合指标仅仅是一种形式上的整合，在临床使用中存在着界限模糊，不容易操作的特点，且不便于不同干预措施间的比较。

4　IBS 临床疗效评价指标体系的建构

4.1　IBS 的临床疗效评价需以公认性为前提　临床疗效评价的目的是为了得到大家的认可，其中临床疗效评价指标的选择是疗效得到认可的重要因素。目前国内 IBS 的研究无论是中医还是西医，都是以自拟的症状指标为主，不同研究间所选择的指标各不相同，各研究结果间缺乏可比性。笔者以为，在 IBS 中医药临床疗效评价体系的建设中，如果存在通用的国际标准，我们应当采用国际通用标准，提高临床研究的国际认可程度；在临床疗效评价指标的选择上，应尽量选择与该疾病的轻重程度及预后密切相关的指标，同时，疗效指标要做到软硬并重、医患并重。

4.2　IBS 临床疗效评价指标体系的层次　赖世隆认为临床疗效评价指标体系可以从以下 3 个方面构建：(1)对“病”的公认的常规疗效评定指标；(2)构成证候症征的评定指标；(3)生活质量评定指标，包括通用的生活质量评定量表，体现中医学特点的通用的生活质量量表，疾病特异性生活质量量表[5]。具体而言，IBS 的中医药临床疗效评价体系应当有如下内容。

4.2.1　反映疾病的临床疗效评价指标　目前国际上常用的反映 IBS 疾病的临床疗效评价指标包括“明显减轻(adequate relief, AR)”和“IBS 症状严重程度量表(IBS symptom severity scale, IBS-SSS)”。AR 的问题是“在过去的一周内，你的 IBS 疼痛和不适症状有明显的减轻吗”，受试者回答为“是”或“否”[6]。IBS-SSS 量表从腹痛的程度、腹痛的频率、腹胀的程度、排便满意度及对生活的影响 5 个方面计算总分，其有效性、可靠性及对治疗的敏感性已得到了验证[7,8]。由于 IBS 属于功能性疾病，目前的疗效评价指标以软指标为主，一些硬指标、替代指标如血浆胃动素、胃泌素、β-内啡肽、小肠传递时间、直肠动力及内脏感觉的相关指标均未在临床研究中得到广泛认可。

4.2.2　反应生活质量的临床疗效评价指标　IBS 严重影响患者的生活质量，对 IBS 患者生活质量的测评量表包括普适性的量表与疾病特异性量表。SF-36 是目前国际上应用得最为广泛的普适性量表，该量表从躯体职能、躯体功能、情感职能、生命活力、心理健康、社交功能、躯体疼痛、总体健康 8 个维度评价患者的生活质量。国内常用的为浙江大学李鲁教授的汉化版本[9]。IBS 特异性生活质量量表目前国际上较为通用的为 IBS-QOL 量表，该量表由 34 个自我评价的条目构成，从心境恶劣、行为障碍、躯体意念、健康担忧、逃避进食、社会功能和性关系 8 个维度评价生活质量，通常作为 IBS 临床疗效评价的次要结局指标使用[10]。国内研制的“基于慢性胃肠疾病患者报告临床结局量表”以患者为中心，从全身症状、消化不良、反流、心理、排便、社会功能 6 个维度评价慢性胃肠疾病的干预效果，该量表具有良好的信度和效度，可尝试作为慢性胃肠疾病临床研究的疗效评价工具[11]。

4.2.3　反映中医特色的临床疗效评价指标　IBS 中医研究的临床疗效评价多以 2002 年版的《中药新药临床研究指导原则》为根据，以患者的症状、证候改善为主要临床结局指标，但一直难以得到业界的认可。如何发展具有中医特色的临床疗效评价体系是目前学术界研究的热点之一。

4.2.4　其他辅助指标　IBS 是一种功能性疾病，其发病与精神心理因素密切相关。对精神心理状态的测量常作为 IBS 临床疗效评价的辅助指标。常用的有医院焦虑与抑郁量表(HAD)、焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁自评量表(HAMD)等，各个量表之间的繁简程度不一，可根据具体临床研究目的选择使用。

4.3　IBS 中医药临床疗效评价体系的研究展望

IBS 的中医药临床疗效评价体系的建立应当以公认性与可操作性为前提。在临床指标的选择方面,对于国外已有的被公认的指标应大胆的实行“拿来主义”,对国外没有而与中医药临床评价密切的指标,可以借鉴国外的相应的方法,自行开发并努力争取国外的认可。在临床指标体系的构建方面,应当注意指标的结构性与层次性,合理组织,将终点指标与替代指标相结合,硬指标与软指标相结合,医护人员报告结局指标与病人报告结局指标相结合,对肠易激综合征而言,目前可按反应疾病疗效的评价指标(IBS-SSS、AR)——反应生活质量的评价指标(IBS-QOL、SF-36)——反应心理状态的评价指标(HAD、SAS、SDS、HAMA、HAMD)——中医药特色的评价指标的模式建立。临床研究中,根据研究目的,从上述体系中选择相应的指标,避免自拟指标,促进中医药治疗 IBS 的临床疗效评价向规范化方向发展。

参 考 文 献

[1] 潘国宗,鲁素彩,柯美云,等. 北京地区肠易激综合征的流行病学研究:一个整群、分层、随机的调查[J]. 中华流行病学杂志, 2000, 21(1):26-28.
Pan GZ, Lu SC, Ke MY, et al. An epidemiologic study of irritable bowel syndrome in Beijing——a stratified randomized study by clustering sampling[J]. Chin J Epidemiol, 2000, 21(1):26-28.

[2] 熊理守,陈旻湖,陈惠新,等. 广东省社区人群肠易激综合征的流行病学研究[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(4):278-281.
Xiong LS, Chen MH, Chen HX, et al. A population-based epidemiologic study of irritable bowel syndrome in Guangdong province[J]. Nat Med J China, 2004, 84(4):278-281.

[3] 王伟岸,胡品津. 功能性胃肠病中医临床研究规范化的若干问题[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(10):941-943.
Wang WA, Hu PJ. Some problems on standardization of clinical study on functional gastrointestinal diseases in Chinese medicine[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2004, 24(10):941-943.

[4] 郭新峰,赖世隆,梁伟雄. 中医药临床疗效评价中结局指标的选择与应用[J]. 广州中医药大学学报, 2002, 19(4):251-255.
Guo XF, Lai SL, Liang WX. Choice and application of the outcome indices for clinical effectiveness assessment of traditional Chinese medicine[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2002, 19(4):251-255.

[5] 赖世隆. 中医药临床疗效评价若干关键环节的思考[J]. 广州中医药大学学报, 2002, 19(4):245-250.
Lai SL. Key points about clinical effectiveness assessment of traditional Chinese medicine[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2002, 19(4):245-250.

[6] Lembo A, Weber HC, Farraye FA, et al. Alosetron in irritable bowel syndrome[J]. Drugs, 2003, 63(18):1895-1905.

[7] Francis CY, Moris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress[J]. Alim Pharmacol Ther, 1997, 11(2):395-402.

[8] Drossman DA. Rome Ⅲ:功能性胃肠病[M]. 北京:科学出版社, 2008:707.
Drossman DA. Rome Ⅲ: The functional gastrointestinal diseases[M]. Beijing: Science Press, 2008:707.

[9] 李鲁,王红妹,沈毅. SF-36 健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(2):109-113.
Li L, Wang HM, Shen Y. Development and psychometric tests of a Chinese version of the SF-36 Health Survey Scales[J]. Chin J Prev Med, 2002, 36(2):109-113.

[10] Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, et al. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure[J]. Dig Dis Sci, 1998, 43(2):400-411.

[11] 唐旭东,王萍,刘保延,等. 基于慢性胃肠疾病患者报告临床结局测量量表的编制及信度、效度分析[J]. 中医杂志, 2009, 50(1):27-29.
Tang XD, Wang P, Liu BY. Development and analysis of a patient reported outcome instrument for chronic gastrointestinal diseases[J]. J Tradit Chin Med, 2009, 50(1):27-29.

(收稿:2009-07-06 修回:2009-10-14)