

· 综 述 ·

真实世界研究方法在中医证候研究中的应用现状与思考

赖润民¹ 高铸烨² 徐 浩²

自 20 世纪末提出真实世界研究(real-world study, RWS)的概念至今,这一基于临床实际的研究方法近年来愈发受到关注。美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)在 2016—2019 年颁布的一系列文件,肯定了真实世界证据(real world evidence, RWE)在医药和生物制品审批和监管中的作用,推动 RWS 成为临床研究的热点。RWS 目前尚无明确的定义,张俊华等^[1]认为:RWS 并非是一种特定的研究方法,而是强调数据来源的日常化、常态化。其出现与互联网、大数据等信息技术的发展、科研人员节省研究成本的需求相关,同时使研究更符合伦理和受试者的临床需求。中医药几千年来实践积累了大量真实世界数据,其三因制宜、注重实际疗效的理念也与 RWS 的特点相契合,因此成为了我国最早引入并开展 RWS 实践的领域。

辨证论治为中医药临床实践的核心,证候分型和证素是中医药大数据的重要组成部分。由于中医证候的复杂性、非线性、模糊性的特点,基于大数据的 RWS 是进行中医证候特征研究的重要研究方法^[2]。笔者以“真实世界”“证候”为关键词检索了中国知网、万方数据、维普网等中文数据库,检索时限不限,检索领域为医药卫生和工业技术,结果在中国知网共检索到 120 篇文献,在万方数据库共检索到 114 篇文献,在维普数据库共检索到 65 篇文章,经去除重复和不相关文献,筛选纳入中文文献 65 篇。本文通过对纳入的文章进行归纳分析,并结合本课题组既往研究成果,旨在介绍 RWS 在中医证候研究中的应用现状,并对未来的研

究思路 and 方向进行展望。

1 证候分布及演变规律

目前大部分涉及中医证候的 RWS 集中在证候分布及演变规律方面,数据来源多为医院信息系统(hospital information system, HIS),涉及的统计方法包括频数统计分析和聚类分析、关联规则分析等数据挖掘方法。王永炎、谢雁鸣等人利用中国中医科学院中医临床基础医学研究所建立的全国 20 家三级甲等医院 HIS 数据仓库,带领团队开展了针对一系列疾病的中医证候分布规律分析,包括冠心病、高血压病、脑出血、帕金森病、胃恶性肿瘤等。其中,针对 84 697 例冠心病患者,该团队利用频数统计方法对患者的入院中医证候和出院中医证候进行描述性分析,揭示了患者住院期间的证候变化规律;同时结合分层分析,进一步描述了这一变化规律在不同性别、不同年龄层之间的差异,为研究中医证候的转化和转归提供了依据^[3]。除了针对某一疾病进行证候分布分析,该团队还探索了中医证候在不同节气的分布情况,研究结果之一揭示了高血压发病住院的两个高峰期:寒露、霜降至小寒和雨水、惊蛰至春分^[4]。此发现对发病有一定时间节律的疾病防治及对中医学天人相应理论的阐释都有重要作用。另外,针对特定药物的用药人群也可进行证候分布分析。陈李圳等^[5]从 HIS 中提取使用清开灵注射液的青少年患者 615 例,利用频数统计分析和药物关联规则分析,发现用药患者中以痰湿内阻证型为多,但由于实际分析样本较小,其结果仍需要进一步验证。此类研究思路可进一步与用药不良反应报告结合,对中药制剂进行上市后再评价,还可用于探索药物更广泛的适应症,推动药物说明书和用药指南的完善。

然而, HIS 亦存在病例资料结构化不足、数据之间逻辑关联不强等问题,因此,本课题组基于冠心病中医临床个体化诊疗研究数据平台,有针对性地采集包括疗效评价及随访结局的临床信息,并进行结构化录入,通过频数统计和聚类分析,对 1 072 例冠心病合并其他疾病^[6]和 744 例急性心肌梗死患者^[7]的中医证型分布进行探索,揭示了冠心病住院患者和急性心肌梗

基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2018YFC2002500);首都卫生发展科研专项攻关项目(No. 2018-1-4171);中国中医科学院中医药科技重大成果引导项目(No. ZZ13-ZD-03)

作者单位:1. 北京中医药大学研究生院(北京 100029);2. 中国中医科学院西苑医院国家中医心血管病临床医学研究中心(北京 100091)

通讯作者:徐 浩, Tel: 010-62835341, E-mail: xuhaotcm@hotmail.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20201027. 049

死患者中医证候均以血瘀、痰浊、气虚、阴虚为主,而根据合并病的不同,又有痰热、阳虚、水饮等证候分布的差异,为冠心病临床辨证和选方用药提供了参考依据。同时,利用多因子降维分析手段,本课题组发现稳定性冠心病患者血瘀证、痰毒证和气虚证之间的相互演化与心血管事件的发生密切相关,提示稳定性冠心病患者再发心血管事件过程中因毒致虚、因毒致瘀的病机转变^[8,9],从中医学视角为冠心病的二级预防提供了新的思路。

2 证候诊断标准的构建与验证

中医药标准化是中医药现代化发展的重要工作组成,而这一工作的主要体现之一则是中医临床诊疗指南及其他指导性文件的制订与修订。用于证候诊断的条目及基于辨证的诊疗方案需要从临床中来,到临床中去,因此将 RWS 纳入指南的制订、在真实世界考察指南的临床适应性,对于指南及其他指导性文件的推广和修订有重要意义。付长庚等^[10]在前期文献研究、专家咨询的基础上开展 RWS,纳入 4 826 例冠心病患者,并对 1 503 例患者进行了为期一年的随访,以血瘀证为切入点进行了冠心病病证结合研究并建立了冠心病血瘀证病证结合诊断标准,与既往《血瘀证诊断标准》相比有更高的诊断价值,对血瘀证和活血化瘀研究进一步深入发展起到了推动作用。王丽颖等^[11]则通过回顾性研究分析了 800 例高血压病住院患者,分析各类证候出现频次并比较临床诊疗与指南推荐建议的一致性,结果显示尽管大部分指南中推荐的证候分类在临床中出现频率较高,但也存在临床出现频率较低的指南推荐证候分类如冲任失调,和指南未提及但临床频繁出现的证型如痰瘀互结证。

3 证候与客观指标的相关性

随着中医药现代化发展和循证医学理念的深入,许多学者探索了中医证候与可量化的客观指标之间的相关性,在中医辨证分型的规范化、客观化、科学化方面取得了丰硕的成果。贺忆培等^[12]通过问卷调查形式收集了 322 例慢性肾脏病 2~4 期患者的中医证候资料,并采集了客观指标如 24 h 尿蛋白定量、血肌酐、血脂和生活质量评估量表等,结果显示在不同证型患者之间,估算的肾小球滤过率、血红蛋白、生活质量指数等指标均有显著差异($P<0.05$)。徐正伟^[13]运用临床科研一体化平台,观察并采集了 142 例胸痹患者的中医证型分布和血脂水平、冠脉病变程度资料,分析结果显示痰阻血瘀型患者血脂中总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平平均高于其他证型,且不同证型间的冠脉造影 Gensini 积分差异均有统计学意义($P<0.001$)。本课题组既往

亦基于真实世界病例,发现稳定性冠心病患者中痰热证与超敏 C 反应蛋白的相关性^[14],并通过巢式病例对照研究,结合随访心血管事件,发现不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)可能是稳定性冠心病痰毒证患者的分子标记物^[15]。现有涉及证候与客观指标相关性的研究较多,但此次检索所得结果较少,与大部分研究有相对严格的纳排标准,未体现真实世界背景有关。基于现有大多研究样本偏小,未来可利用 HIS 大样本、检验检查等客观指标资料较全面的特点,在现有研究结果的基础上在真实世界环境中进一步验证、拓展相关结论。

4 证候的临床表征

中医证候的诊断依赖于各种临床表征的存在,可以说中医证候即为多个临床表征的“集合”,随着临床表征、证候要素的丰富和细化,现有证候与临床表征、证素之间的相关性应得到更新和补充,对于新出现的证候类型,也应对其临床表征进行探究。基于陈可冀院士团队提出的“瘀毒致变”假说,本课题组基于真实世界病例、结合随访心血管事件,分析了稳定性冠心病患者再发心血管事件的临床表征,发现胸骨后疼痛、头痛、脉涩或结代、平素经常咽痛等指标可作为稳定性冠心病患者痰毒证的相关临床表征^[16],为探索痰毒证的证候诊断标准提供了依据。

5 证候与疾病预后

病证结合的中医医疗模式能够考察疾病不同证型的预后特点,提高对不同证型病机的理解,在真实世界背景下研究中医证候与疾病预后的关系,有利于为更好的临床决策提供依据^[2]。徐峥等^[17]收集了 191 例慢性心力衰竭患者住院病历并通过随访了解患者生存情况,探索不同证候要素对慢性心力衰竭患者远期预后的影响,结果显示阳虚组患者预后显著差于其他中医证候要素患者,考虑阳虚为慢性心衰疾病终末阶段的表现;而伴有血瘀的患者不良预后随着时间逐渐增加,提示血瘀证可能促进了慢性心衰疾病的进展和恶化。孙凯等^[18]则利用 HIS 纳入 394 例因胃恶性肿瘤死亡的患者,经频数统计分析,得出死亡患者的中医证候主要为脾胃虚损、瘀毒内阻、气阴两虚,且不同性别和年龄段之间的主要证候均略有差异。本课题组利用冠心病中医临床个体化诊疗研究数据平台,对 1 005 例冠心病住院患者中医证候和心血管事件的发生进行回归分析,结果显示气虚、阴虚证候与急性心血管事件的发生有密切关系($P=0.036$)^[19]。此研究思路能够从病证结合的角度为早期鉴别高危患者、中医药干预加强风险防控提供真实世界依据。

6 小结与展望

本文通过检索现有应用 RWS 方法进行中医证候相关研究的文献,并结合本课题组既往研究成果,归纳总结出有研究主要涉及领域:证候分布及演变规律、证候诊断标准的构建与验证、证候与客观指标的相关性、证候的临床表征和证候与疾病预后的相关性。将上述研究思路相结合,可在现有基础上进一步深入探索,如:构建基于中医证候分布与演变规律的疾病预后风险评分、构建中医证素和客观指标相结合的证候诊断标准等。同时,HIS 虽为现有较好的中医药大数据来源,但存在证候诊断依据不清、依赖于主观判断、数据结构化不足等问题,而互联网的发展和 5G 时代的到来,使得我们能够结合现有的科技手段更好地获取和利用医疗数据。依托于云平台,健康医疗大数据的存储、计算及分析处理将更加方便快捷^[20],因此应鼓励有条件的研究人员开发结构化的中医证候调查问卷或建立云平台,实现临床资料向结构化数据的实时转化,开展中医证候注册登记研究。此外,基于真实世界数据的机器学习算法,被广泛应用于人工智能的开发,投入到如影像诊断、临床决策等领域,中医的辨证分型或许也将受益于此类人工智能的开发和应用。在此基础上结合医院诊疗和可穿戴设备,形成诊前—诊中—诊后、线上一线下的风险预警、临床诊疗和健康管理闭环,将进一步拓展中医证候的研究和应用。

参 考 文 献

- [1] 张俊华, 郑文科, 张伯礼, 等. 真实世界研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3101-3105.
- [2] 邢永发, 王保和, 黄宇虹. 真实世界研究在中医药临床评价方面应用进展及数据质控[J]. 环球中医药, 2018, 11(4): 625-630.
- [3] 杨然, 谢雁鸣, 杨薇, 等. 基于电子医疗病历的真实世界冠心病患者中医证候特征分析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 3864-3868.
- [4] 马金辉, 廖星, 杨薇, 等. 运用大样本 HIS 数据探索高血压发病时间及虚实证型与节气的规律[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(11): 1516-1517, 1572.
- [5] 陈李圳, 谢雁鸣, 王连心, 等. 基于 HIS 真实世界的使用清开灵注射液青少年患者临床特征分析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2864-2870.
- [6] 李鸥, 徐浩, 高铸焯. 1 072 例冠心病住院患者中医证候分布特点的多中心横断面研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(4): 385-386.
- [7] 高铸焯, 徐浩, 史大卓, 等. 急性心肌梗死中医辨证分型的聚类研究[J]. 中国中医急症, 2007, 16(4): 432-434.
- [8] Jiao Y, Li SW, Shang QH, et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of the correlation of Chinese medicine syndrome involvement and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med, 2014, 20(5): 341-346.
- [9] Gao Z, Li S, Shang Q, et al. Complex networks approach for analyzing the correlation of traditional chinese medicine syndrome involvement and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015: 824850.
- [10] 付长庚, 高铸焯, 杨巧宁, 等. 冠心病血症证结合诊断标准的相关研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(11): 1473-1475.
- [11] 王丽颖, 李元, 韩学杰, 等. 高血压病中医诊疗指南真实世界适用性分析[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3250-3252.
- [12] 贺忆培, 沈剑箫, 牟珊, 等. 基于真实世界探讨三级综合性医院慢性肾脏病中医证型与疾病关联的多中心研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(11): 959-963.
- [13] 徐正伟. 真实世界下胸痹证型与血脂及冠脉造影的病变程度的分析[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.
- [14] 郑峰, 曲丹, 徐浩, 等. 冠心病稳定期患者中医辨证与超敏 C 反应蛋白相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(6): 485-488.
- [15] Xu H, Chen Z, Shang QH, et al. Asymmetric Dimethylarginine predicts one-year recurrent cardiovascular events: potential biomarker of "toxin syndrome" in coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25(5): 327-333.
- [16] 徐浩, 曲丹, 郑峰, 等. 冠心病稳定期“瘀毒”临床表征的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 125-129.
- [17] 徐峥, 张并璇, 宋庆桥, 等. 真实世界下不同中医证候要素慢性心力衰竭患者远期预后的比较分析[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(9): 635-640.
- [18] 孙凯, 谢雁鸣, 张寅, 等. 基于医院信息系统的真实世界胃恶性肿瘤死亡患者中医证候特征研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(3): 98-101.
- [19] 李鸥, 徐浩. 冠心病住院患者心血管事件的发生与中医证候分布规律研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(5): 603-606.
- [20] 王鹏, 周静, 王凯曦, 等. 健康医疗大数据云平台研究综述[J]. 中国医疗设备, 2020, 35(5): 161-165, 174.

(收稿: 2020-07-14 在线: 2020-11-19)

责任编辑: 白 霞