

# 个体医师辨证论治疗效的评价方法 ——以失眠症为例

秦宇宁<sup>1</sup>, 何丽云<sup>1\*</sup>, 闫世艳<sup>2</sup>, 刘艳骄<sup>3</sup>, 王松龄<sup>4</sup>, 郭蓉娟<sup>5</sup>, 王平<sup>6</sup>, 艾艳珂<sup>1</sup>,  
吕晓颖<sup>1</sup>, 雒琳<sup>1</sup>, 张艳宏<sup>7</sup>, 李新龙<sup>8</sup>, 李凌香<sup>9</sup>, 白贺天<sup>10</sup>, 刘保延<sup>11\*</sup>

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700
2. 北京中医药大学国际针灸创新研究院, 北京 100029
3. 中国中医科学院广安门医院心理睡眠科, 北京 100053
4. 河南省中医院, 郑州 450053
5. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078
6. 湖北中医药大学老年医学研究所, 武汉 430065
7. 中国中医科学院针灸研究所, 北京 100700
8. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700
9. 内蒙古民族大学附属医院, 通辽 028007
10. 通辽市医院, 通辽 028000
11. 中国中医科学院, 北京 100700

**摘要** 为总结阶梯递进辨证论治疗效评价的研究阶段进展, 验证个体医师辨证论治失眠核心处方的疗效和安全性, 对比分析了“描述-探索-验证”3阶段中分别存在的科学问题和解决策略, 以名中医辨证论治疗效的观察性研究为基础, 进一步采用多中心、小样本的实用性随机对照试验设计进行疗效确认, 以133例中医辨证分型属于痰热扰神证的原发性失眠患者为研究对象, 随机分为清痰宁神方、香附温胆汤、黄连温胆汤3组治疗; 均制备为中药复方颗粒服药28 d。观察各组患者治疗前后总睡眠时间(TST)、入睡潜伏期(SL)的差异; 比较各组患者治疗前后的匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, *PSQI*)评分、失眠严重程度指数量表(insomnia severity index, *ISI*)评分及治疗4周后的下降值, 并计算睡眠效率(sleep ef-

收稿日期: 2023-03-23; 修回日期: 2023-05-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(81230086, 81673964)

作者简介: 秦宇宁, 硕士研究生, 研究方向为中医临床评价方法学, 电子信箱: alicia\_qin@qq.com; 何丽云(通信作者), 研究员, 研究方向为中医临床评价方法学, 电子信箱: hely3699@163.com; 刘保延(通信作者), 首席研究员, 研究方向为中医临床评价方法, 电子信箱: liuby@139.com

引用格式: 秦宇宁, 何丽云, 闫世艳, 等. 个体医师辨证论治疗效的评价方法——以失眠症为例[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 64-74; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.14.008

iciency, SE)及临床有效率。结果表明:经过4周治疗后,3组患者PSQI得分下降值分别为4.64、4.91、5.43;患者总睡眠时间平均延长1.22、1.14、1.62 h,入睡潜伏期平均缩短43.81、55.44、53.37 min, ISI得分下降值分别为6.79、7.98、7.43分, SE分别提升15.18%、10.26%、14.80%,总有效率为73.81%、73.33%、76.09%,组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与观察性研究结果相比,疗效有所降低。研究表明名中医辨证论治有效核心处方对痰热扰神型失眠患者疗效确切、安全可靠,阶梯递进的辨证论治疗效评价研究方法可以逐步提高中医临床研究证据级别,最终得到客观的、科学的研究结论。

**关键词** 失眠症;随机对照试验;辨证论治;疗效评价

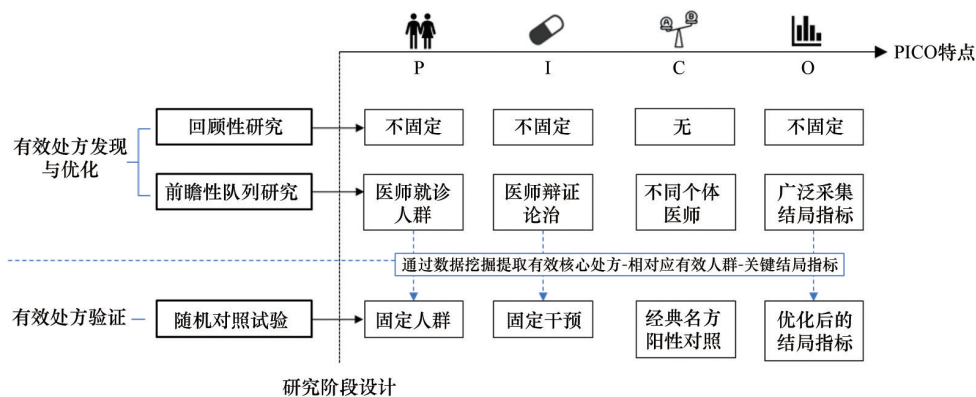
失眠症属于中医学“不寐”的范畴。在几千年的历史中,中医学积累了大量的关于失眠的认识和临床治疗经验,然而中医个体化诊疗的特点导致其发展长期以来受到临床疗效评价问题的制约。刘保延等<sup>[1]</sup>在《辨证论治临床疗效评价的新思路、新方法与新策略》一文中指出,目前中医药领域的临床疗效评价受制于方法学,尤其是体现辨证论治的疗效评价方法,因此提出建立阶梯递进的辨证论治疗效评价研究方法,通过“回顾性研究—前瞻性队列研究—随机对照试验”3个研究阶段,逐步提高证据质量,为中医药临床疗效评价提供可行思路。

本研究团队在前期邀请全国9个临床专家团队参与研究,首先围绕辨证论治失眠的疗效进行了观察性研究,每位专家都在其回顾性病例基础上,总结分析,初步形成了治疗失眠的方案;其次,将这些方案在前瞻性观察研究中得到疗效的确认和方

案的优化,这些方案充分反映了中医学认识失眠的病因病机,以及辨证论治个体化治疗,均体现出了每位专家的诊疗思路和用药特色。本研究属于验证性研究,作为整体研究的第三阶段,主要以名老中医失眠有效核心方为例,采用实用性随机对照试验设计,对优化后的辨证论治核心方案的有效性与其安全性进行验证,通过对失眠方案的科学评估,证实阶梯递进辨证论治疗效评价方法的科学性与实用性。

## 1 阶梯递进的辨证论治疗效评价研究总体思路

刘保延及研究团队<sup>[2]</sup>遵循“从临床中来,到临床中去”的中医药发展模式,提出中医辨证论治疗效评价阶梯递进的“证-治-效”研究(图1),将疗效评



P 为 population, 研究对象; I 为 intervention, 干预措施; C 为 comparison, 比较; O 为 outcome, 结局

图1 研究总体思路

价过程分为辨证论治有效处方发现、处方优化、疗效验证3个阶段,依次采用回顾性研究、前瞻性队列研究与随机对照研究方法,通过阶梯递进的研究设计,对辨证论治疗效评价过程中大量出现的偏倚与混杂加以控制和消除,进而提高研究证据级别。

研究的第一阶段是基于临床数据的回顾性研究,以原发性失眠为例,对各位名老中医的辨证论治临床实际数据进行分析 and 总结,提炼出各自的失眠治疗方案。第二阶段,在真实世界诊疗环境下,前瞻性采集每位名老中医辨证论治失眠数据,构成了研究队列,分析各队列失眠患者人群特征,并采用统一的标准进行临床疗效评价;随后构建面向临床的个体中医师辨证论治知识图谱<sup>[9]</sup>,将中医师辨证论治的隐形知识体系与诊疗特点可视化呈现,获得其治疗有效人群的临床特征、治疗方案思路及有效核心方药的组成,通过复杂网络数据挖掘结果,对医师临床中实际应用的处方进行合理的优化。通过以上研究过程获得优化后的名老中医核心方药的组成是相对固定的,因此第三阶段的研究围绕疗效验证开展,基本思路是采用实用性随机对照试验方法,对优化后的辨证论治失眠的某个证候类型方药的有效性进行验证,基于名老中医治疗失眠的有效核心方,设立失眠的中医经典名方为对照,进行疗效比较,实现逐步提高辨证论治失眠临床研究的证据级别,并以此证实阶梯递进辨证论治疗效评价的过程与方法学,再现中医复杂干预的真实世界研究范式。

## 2 名中医辨证论治疗效的临床研究

### 2.1 研究对象

采用多中心实用性随机对照设计,设立4个临床研究中心,分别为中国中医科学院广安门医院、河南中医药大学第二附属医院、北京中医药大学附属东方医院、湖北省中医院,于2019年5月至2020年12月在医院门诊招募符合纳入标准的受试者作为研究对象。本研究已通过中国中医科学院中医临床基础医学研究所伦理委员会审查和批准(批件号:2017-5),所有入组患者均签署知情同意书。

### 2.2 研究设计

1) 分组:按照1:1:1比例随机分为3组,其中,试验组为清痰宁神方组(试验组A)和香附温胆汤组(试验组B),2组的方药是队列研究数据挖掘分析并与中医专家本人确认的有效核心处方,另外,黄连温胆汤组(对照组C)属于传统经典有效方剂,作为阳性对照组;所有研究用药均为免煎颗粒剂,由药房按照规定的流程统一进行配给,然后交由研究专员发放给患者。

2) 随机方法:采用中央随机方法,随机系统由中国中医科学院中医临床基础医学研究所临床评价中心提供,患者入组后由系统自动分配随机到不同治疗组,由系统管理员告知现场研究人员受试者入组情况。

3) 样本量估算:作为真实世界下实用性随机对照研究设计,暂无公认的统一样本量计算方法,因此参考非劣效、等样本量设计随机对照试验的计算方式估算。根据近年文献[4]、[5],阳性对照组(黄连温胆汤)治疗失眠4周后匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, *PSQI*)总分下降值为 $4.74 \pm 2.86$ ,*PSQI*在失眠人群中的最小重要差值(minimal important difference, *MID*)变化范围为1.63~3.98,假定试验组与对照组治疗后*PSQI*总分下降值的均值、标准差相等,结合临床经验与小组讨论,确定非劣效界值 $\delta = -1.80$ ,高优指标,单侧检验,取 $\alpha = 0.025$ ,把握度 $1 - \beta = 0.8$ ,使用样本量计算软件PASS 11计算得每组样本量 $N_1 = 41$ ,考虑15%样本脱落率,得到每组各48例,总样本量144例。

4) 盲法的考虑:本研究是实用性随机对照研究,开放性设计,为控制偏倚,采用盲法评价,对疗效评价者及统计分析人员设盲。

### 2.3 病例选择

#### 2.3.1 纳入标准

1) 符合西医诊断及中医证候分型。西医诊断标准参照《中国成人失眠诊断与治疗指南》(2017版)<sup>[6]</sup>如下:(1)存在入睡困难、睡眠维持困难、早醒、迟睡中的1种或多种表现,同时伴有日间功能障碍症状;(2)睡眠异常症状缺少明确病因;(3)慢性失眠符合相关症状至少每周出现3次,持续至

少3个月。中医诊断标准参照《失眠症中医临床实践指南(WHO/WPO)》(2016版)<sup>[7]</sup>中不寐之痰热内扰证:(1)失眠时作,恶梦纷纭,易惊易醒;(2)头目昏沉,脘腹痞闷,口苦心烦,饮食少思,口黏痰多;(3)舌质红,苔黄腻或滑腻,脉滑数。

2) 年龄在18~60周岁,男女不限,签署知情同意书。

3) 病程≥1个月的短期失眠或慢性失眠。

4) 原发性失眠(家族致死性失眠除外)。

5) Spiegel睡眠问卷<sup>[8]</sup>评估近1周患者睡眠情况,总分≥9分。

### 2.3.2 排除标准

1) 中医辨证不属于“痰热扰神”病机的失眠患者。

2) 焦虑、抑郁状态引发失眠者,或躯体疾病引发失眠者(如脑卒中后、帕金森病等)或其他继发性失眠者。

3) 正在参加其他临床研究。

4) 妊娠或哺乳妇女。

### 2.3.3 治疗方案

本方案总疗程4周,服用方法:免煎颗粒,每日1剂,分2次沸水冲化(或微波炉加热1 min)服用。

A组处方:清痰宁神方(青礞石30 g、大黄6 g、黄连10 g、胆南星5 g、竹茹20 g、茯神30 g、麸炒枳

实15 g、白术30 g、薏苡仁30 g、龙齿30 g)加减治疗。

B组处方:香附温胆汤(醋香附30 g、陈皮10 g、清半夏6 g、柴胡12 g、茯苓10 g、竹茹10 g、麸炒枳实10 g、首乌藤15 g)加减治疗。

C组处方:黄连温胆汤(黄连10 g、法半夏10 g、竹茹20 g、橘红12 g、麸炒枳实15 g、茯神30 g、甘草5 g、生姜5片、大枣10枚)加减治疗。

对于处方中加减的说明:每种处方中保留4个常用加减药物,加减的药物以单味药物颗粒的形式与核心处方一起包装为一袋,每袋为1周用量。

### 2.3.4 观察指标

1) 主要疗效指标:PSQI评分下降值。PSQI<sup>[9]</sup>由9个自评条目和5个他评条目组成,其中自评条目共组成7个睡眠因子,每个因子按0~3分计分,7个睡眠因子累计评分之和为PSQI总分,范围为0~21分。本次试验观察周期共4周,分别于基线及每周治疗后记录。

2) 次要疗效指标:患者治疗前后的总睡眠时间(TST)、入睡潜伏期(SL)、失眠严重程度指数(ISI)评分<sup>[10]</sup>、睡眠效率(SE)、临床有效率。临床总有效率(%)=(临床痊愈例数+有效例数)/患者总例数×100%,具体疗效判定标准见表1。

3) 安全性指标:记录患者发生不良反应(如腹胀、腹泻等)的情况,及总体不良反应例数与发生率。

表1 疗效判定标准

疗效	标准
临床痊愈	PSQI和SE均改善(PSQI评分降低≥0分,SE提高≥0%)的前提下,PSQI评分降低≥3分或SE提高≥10%,且最终PSQI<5分,SE>85%
有效	PSQI和SE均改善,PSQI评分降低≥3分或SE提高≥10%,但最终PSQI≥5分,或SE≤85%
部分有效	PSQI和SE其中之一有效(PSQI评分降低≥3分或SE提高≥10%),但另一指标恶化
无效	PSQI降低<3分且SE提高<10%

### 2.3.5 统计学处理

使用IBM SPSS Statistics 22.0统计软件进行数据分析。定性资料用频数(百分率)表示;定量资料中,服从正态分布的以均值±标准差表示,否则用中位数(25%,75%四分位数间距)表示。

采取修正意向性分析(modified Intention-to-

treat Analysis, mITT)作为主要分析集。所有随机化入组的受试者信息构成全数据集(full analysis set, FAS),其中基线不全者、治疗后未采集到任何疗效及安全性信息者将被剔除,缺失值处理采用均值差补和末次结转,即未完成随访的患者,将最后一次观察数据结转到最后的结果;所有随机入

组后经过至少1次治疗,并具有治疗后安全性评价数据的病例构成本研究的安全性数据集(safety set,SS)。根据数据分布特征及类型采用配对样本 $t$ 检验、Mann-Whitney U检验、单因素方差分析、Kruskal Wallis秩和检验、Pearson卡方检验等方法,检验显著水平设定为 $\alpha=0.05$ (双侧检验)。

### 3 结果

#### 3.1 基线特征分析

2019年5月至2020年12月,共招募并完成随机化分组受试者144例,清痰宁神方组(试验组A)、

香附温胆汤组(试验组B)、黄连温胆汤组(对照组C)各48例;最终成功完成125例,试验期间脱落19例,脱落率为13.19%。全部受试者中有11例(随机号001026、002001、002003、002010、002014、002016、002018、020020、003007、004010、004012)因治疗后未采集到任何疗效及安全性信息被剔除;由于复诊不便,随机号001004、001032、002002、003018于第二次复诊后脱落,001006、001021、001025于第三次复诊后脱落;随机号004009第三次服药后日间乏力、嗜睡严重,故终止试验;以上8例结转记录中的末次疗效信息后纳入mITT分析,最终进入修正意向性分析人群133例(表2)。

表2 受试者入组情况描述

临床研究中心	入组人数/人				剔除人数/人			mITT人数
	筛选	排除	随机入组	成功完成	A	B	C	
中国中医科学院广安门医院	44	8	36	30	0	1	0	35
河南中医药大学第二附属医院	53	17	36	28	5	1	1	29
北京中医药大学附属东方医院	48	12	36	34	0	1	0	35
湖北省中医院	60	24	36	33	1	0	1	34
合计	205	61	144	125	6	3	2	133

注:mITT=修正意向性分析;A=清痰宁神方组,B=香附温胆汤组,C=黄连温胆汤组。

本研究纳入病例以女性为多,3组中女性所占比例分别为66.67%、62.22%和63.04%,平均年龄分别为 $40.79\pm 10.38$ 、 $44.13\pm 15.69$ 、 $40.83\pm 13.74$ 岁;3组病例的民族、婚姻等一般信息数据经分析,差异无统计学意义;Spiegel睡眠量表评分分析可见纳入病例以中、重度失眠症患者较多,但分布相对均衡,焦虑、抑郁量表评分的组间差异无统计学意义,各组病例中合并慢性疾病的人数分别为18、12、10例。以上情况均表明3组病例的基线一般特征和疾病情况是可比的,数据分析见表3。

#### 3.2 各组治疗前后的疗效比较

在主要疗效指标方面,3组治疗前PSQI总分接近,分别为13.88分、14.62分、13.70分;经过4周治疗后,3组患者PSQI评分均显著下降( $P<0.001$ )。对治疗后3组PSQI总分相对基线的下降值进行分析,各组数据均符合正态分布,经单因素方差分析,3组PSQI下降值分别为4.64、4.91、5.43,经典方对

照组下降值高于其他两组,但差异无统计学意义( $F=0.588, P>0.05$ )(表4)。采用LSD法进行事后多重比较,两两之间差异均没有统计学意义。

在次要疗效指标方面,3组患者治疗前各指标水平基本均衡可比,治疗后较治疗前均有显著改善( $P\leq 0.001$ )(表5)。对于总睡眠时间,清痰宁神方组、香附温胆汤组的TST延长值均低于黄连温胆汤组;对睡眠潜伏期,香附温胆汤组的SL缩短值( $55.44\pm 81.23$ )则优于另两组;此外,香附温胆汤组治疗后的ISI得分下降值( $7.98\pm 4.53$ )高于清痰宁神方组、黄连温胆汤组;在睡眠效率方面,清痰宁神方组治疗前后的提升值居于3组之首,为( $15.18\pm 13.95$ );前述比较的组间差异均无统计学意义(表5)。临床有效率方面,清痰宁神方组总有效率73.81%,香附温胆汤组总有效率73.33%,黄连温胆汤组总有效率76.09%,3组相比,差异无统计学意义( $P=0.839$ )(表6)。

表3 研究对象的基线资料特征

特征	总人群	清痰宁神方组	香附温胆汤组	黄连温胆汤组	P值
人数/人	133	42	45	46	—
年龄:均值±标准差/岁	41.93±13.50	40.79±10.38	44.13±15.69	40.83±13.74	0.408
性别:人数					
男性	48(36.09)	14(33.33)	17(37.78)	17(36.96)	0.901
女性	85(63.91)	28(66.67)	28(62.22)	29(63.04)	
BMI:均值±标准差	23.11±3.31	23.33±3.07	22.93±3.51	23.09±3.31	0.853
少数民族人数(占比/%)	4(3.01)	1(2.38)	2(4.44)	1(2.17)	0.843
婚姻情况:人数					
未婚	33(24.81)	6(14.28)	10(22.22)	17(36.96)	0.14
已婚	94(70.67)	33(78.57)	34(75.56)	27(58.70)	
其他	6(4.51)	3(7.14)	1(2.22)	1(4.35)	
均值±标准差	20.83±7.31	21.69±6.53	19.31±8.13	21.52±7.06	0.232
Spiegel睡眠评分					
轻度:人数(占比/%)	39(29.32)	7(16.67)	18(40.00)	14(30.43)	0.136
中度:人数(占比/%)	51(38.35)	21(50.00)	15(33.33)	15(32.61)	
重度:人数(占比/%)	43(32.33)	14(33.33)	12(26.67)	17(36.96)	
SAS评分:M(IQR)	40.00(11.88)	38.13(12.81)	40.00(13.13)	40.63(11.56)	0.266
BDI评分:M(IQR)	3.00(2.00)	2.50(2.50)	3.00(4.50)	3.00(3.25)	0.465
合并慢性疾病:人数(占比/%)	40(30.08)	18(42.86)	12(26.67)	10(21.74)	0.081

注:SAS为焦虑自评量表;BDI为贝克抑郁自评量表。

表4 3组治疗前后PSQI评分及下降值的变化情况分析(均值±标准差)

变量	清痰宁神方组(n=42)	香附温胆汤组(n=45)	黄连温胆汤组(n=46)	F值	P值
治疗前	13.88±3.11	14.62±3.41	13.70±3.30	0.996	0.372
治疗后	9.24±3.12	9.71±3.52	8.26±3.47	2.263	0.108
下降值	4.64±3.12	4.91±3.52	5.43±3.79	0.588	0.557
<i>t</i> <sub>配对</sub>	9.638	9.355	9.734	—	—
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	—	—

注:下降值=治疗前PSQI评分-治疗后PSQI评分。

表5 3组治疗前后的次要疗效指标比较(均值±标准差)

变量	清痰宁神方组(n=42)	香附温胆汤组(n=45)	黄连温胆汤组(n=46)	F值	P值
治疗前	4.84±1.53	4.69±1.42	4.57±1.70	0.346	0.708
治疗后	6.06±1.19	5.83±1.26	6.19±1.20	0.988	0.375
TST/h					
<i>t</i> <sub>配对</sub>	-7.411	-6.698	-7.14	—	—
P值	< 0.001 <sup>△</sup>	< 0.001 <sup>△</sup>	< 0.001 <sup>△</sup>	—	—
延长值	1.22±1.07	1.14±1.15	1.62±1.54	1.858	0.16
治疗前	91.31±51.27	98.56±79.27	87.93±70.85	0.141	0.868
治疗后	47.50±28.82	40.11±33.00	34.57±24.69	2.189	0.116
SL/min					
<i>t</i> <sub>配对</sub>	6.12	4.579	6.063	—	—
P值	< 0.001 <sup>△</sup>	< 0.001 <sup>△</sup>	< 0.001 <sup>△</sup>	—	—
缩短值	43.81±46.39	55.44±81.23	53.37±59.70	0.4	0.671
治疗前	15.64±4.63	17.64±4.78	15.20±5.07	3.274	0.041*
治疗后	8.86±5.24	9.67±5.60	7.76±4.34	1.616	0.203
ISI/分					
<i>t</i> <sub>配对</sub>	9.329	11.813	10.075	—	—
P值	< 0.001 <sup>△</sup>	< 0.001 <sup>△</sup>	< 0.001 <sup>△</sup>	—	—
下降值	6.79±4.71	7.98±4.53	7.43±5.00	0.683	0.507

表5 3组治疗前后的次要疗效指标比较(均值±标准差)(续)

变量	清痰宁神方组(n=42)	香附温胆汤组(n=45)	黄连温胆汤组(n=46)	F值	P值
治疗前	60.68±18.31	64.84±19.21	63.24±20.60	0.506	0.604
治疗后	75.86±14.33	75.17±18.39	78.04±15.07	0.409	0.665
SE/%					
$t_{\text{配对}}$	-7.051	-3.546	-5.379	—	—
P值	< 0.001 <sup>△</sup>	0.001	< 0.001 <sup>△</sup>	—	—
提升值	15.18±13.95	10.26±19.42	14.80±18.66	1.075	0.344

注:TST=总睡眠时间,SL=入睡潜伏期,ISI=失眠严重程度指数评分,SE=睡眠效率;<sup>△</sup>表示与治疗前比较, $P < 0.001$ ;<sup>\*</sup>表示与其他组比较, $P < 0.05$ 。

表6 3组治疗前后临床有效率比较 例(率/%)

效果	清痰宁神方组 (n=42)	香附温胆汤组 (n=45)	黄连温胆汤组 (n=46)
临床痊愈	1(2.38)	2(4.44)	4(8.70)
有效	30(71.43)	31(68.89)	31(67.39)
部分有效	2(4.76)	2(4.44)	4(8.70)
无效	9(21.43)	10(22.22)	7(15.22)
总有效	31(73.81)	33(73.33)	35(76.09) <sup>*</sup>

注:<sup>\*</sup>表示3组比较, $P > 0.05$ 。

### 3.3 安全性分析

在整个治疗观察期间,清痰宁神方组有1例出现恶心反酸,予奥美拉唑 20 mg bid,并减量服药后好转;3例出现腹胀、便溏、腹泻症状,减量服药后缓解。香附温胆汤组有1例出现腹泻,未予特殊处理自行消失;1例出现痞满,予雷尼替丁 150 mg bid;1例出现口干、烦躁、便秘,2例出现腹胀、恶心,辨证加减处方后缓解。黄连温胆汤组有2例出现恶心反酸,辨证加减处方后缓解;1例出现困倦乏力、白日嗜睡,于第三次访视后由研究者判定终止试验。未观察到其他不良反应(表7)。3组不良反应发生率经卡方检验,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表7 不良反应情况

组别	清痰 宁神方组 (n=42)	香附 温胆汤组 (n=45)	黄连 温胆汤组 (n=46)	合计 (n=133)
不良反应数/例	4	5	3	12
无不良反应数/例	38	40	43	121
不良反应 发生率/(%)	9.52	11.11	6.52	9.02

## 4 结论

### 4.1 个体医师辨证论治疗效评价应该有其阶段性

整个研究过程的3个阶段中,首先通过回顾性研究方法,从既往真实世界诊疗数据和医师团队自述中,整理出医生个体化辨证论治诊疗方案清单,初步确认医师辨证论治失眠的主要人群、诊疗特点与疗效特征;随后开展观察性研究,采用前瞻性队列研究设计,以医师为核心构建失眠患者队列,医师凭借自身知识体系对失眠患者进行个体化辨证论治,评价其辨证论治失眠的效果,分析医师队列间的患者人群特征及治疗效果的差异与特点。

该阶段研究在真实世界诊疗环境中,前瞻性构建了9个医师队列<sup>[11-12]</sup>,参与研究的9名中医师均具备20年以上中医药诊疗失眠的临床经验,形成稳定成熟的辨证论治经验,拥有相对固定的患者群。采集各位医师辨证论治失眠的实际诊疗数据,于2014—2016年共完成并获得了994例患者、2697诊次的诊疗数据。失眠患者总体均呈现出女性多于男性、脑力劳动者为主、文化程度中到高级居多的特点;基线失眠情况分布显示,不同地域、不同医师的患者群体失眠的特点有明显区别;经过对失眠辨证论治有效病例<sup>[13]</sup>的定义后,对703例有效病例数据进行疗效分析评价,全部队列中共500例患者结局判定为临床缓解或有效,治疗总有效率最高的队列可达到98.2%,其次为97.9%与72.7%,平均总有效率为71.1%,中位总有效率为65.8%。

可见,以医生为核心的队列研究可以对辨证论治疗效进行评价,医师本人诊疗过程中证-治-效关系的紧密程度较高,而医师间的这一关系则存在

差异<sup>[12]</sup>;中医辨证论治是医患交互的过程,对拥有20年以上从业经验的成熟中医师而言,其患者人群往往表现出某些固定的倾向与特征,因此分析中医师辨证论治的规律和特点,进而形成其个体化临床路径,是可行且必要的。

随后基于队列研究获得的真实世界数据,结合回顾性研究中得到的个体化辨证论治诊疗方案清单,通过数据挖掘和复杂网络分析,可以获得医师使用的核心处方及其相应的适宜人群特征与疗效变化特点,整合出医师对患者临床表现的认识及诊断、治疗体系,并以知识图谱的形式可视化呈现。以河南中医药大学第二附属医院王松龄的医师队列为例<sup>[9]</sup>,首先基于真实世界数据创建临床用药同质网络,通过模块划分得到若干个核心方及其药物组成,取其中模块度最高的核心方“清痰宁神方”(医师本人命名)进行有效人群探索;通过计算患者临床实际用药与清痰宁神方药物组成的余弦相似度,得到队列中使用本核心方的患者数据,提取其中疗效判定属于有效人群的部分,进行人群特征挖掘,结果显示主症表现为舌红、苔黄、早醒、入睡困难、苔腻、多梦;兼证表现为大便干、口干、口苦、脉实、情志不宁、脉弦、头晕;结合中医临床辨证论治诊疗经验与专家研判,本核心方的有效人群中中医辨证主要属于痰、热、实证,在失眠患者中表现为痰热扰神证。

最后研究推进到疗效验证阶段,需对得到的辨证论治有效核心处方的有效性与安全性做进一步验证。基于此前研究,选取其中疗效稳定且经过合理优化的2个核心处方,即河南中医药大学王松龄自拟清痰宁神方与中国中医科学院广安门医院刘艳骄的香附温胆汤,及随症加减方法,通过严格设计的实用性随机对照试验研究进行疗效的检验。

#### 4.2 有效核心处方疗效验证的临床试验优势与问题分析

该阶段研究在2019—2020年共纳入中医辨证分型属于痰热扰神证的失眠患者144例为研究对象分为3组,分别以清痰宁神方、香附温胆汤作为干预措施,黄连温胆汤作为对照;除此之外,3组患者性别、年龄等一般信息与失眠、抑郁焦虑等量表

得分的基线均衡可比。研究结果显示,通过处方挖掘与优化后获得的2个中医师核心处方对痰热扰神型失眠患者疗效确切:有学者使用锚定法对本研究主要疗效指标PSQI的MID值进行评估<sup>[5]</sup>,得出在治疗29 d时患者PSQI的MID为1.93,代表了临床有意义的变化,即患者的睡眠质量较前好转;本试验中2个核心处方的表现分别为4.64、4.91,均高于上述MID值;同时能显著延长总睡眠时间,缩短入睡潜伏期,提升睡眠效率,降低失眠严重程度,改善睡眠质量,且与经典名方黄连温胆汤相比,疗效接近。以核心处方清痰宁神方组为例,其来源于河南队列,在基于前瞻性队列数据获得的应用人群中,总有效率为95.00%<sup>[14]</sup>;而在本阶段研究严格选择同质化人群后,在中医辨证分型中强调了与前述有效人群特征的对应性,一定程度上保持了个体化辨证的效果,此核心方的总有效率为73.81%,较队列研究阶段有所降低。

赖世隆针对中医药临床疗效评价曾提出2个关键思考,在建立中医药有效性科学假说时,前提是把握中医药理论与临床诊疗的基本特点与优势,并采用现代临床研究方法对其加以检验<sup>[15]</sup>。中医学诊疗特点突出整体观念下的辨证论治,辨证论治是2个层面:其一是证候分型的诊断,其二是干预的评价。当下中医界对证候标准尚未形成统一的规范,在不同研究中即使纳入相同证型名称的人群,其症状表现也未必完全一致<sup>[16]</sup>,证候诊断的模糊性不可避免地会影响干预手段的标准化,简单地把针对患者具体证候的治疗,上升为对群体类证候的治疗手段是不妥的,其疗效也势必受到影响。同时值得注意的是,中医辨证论治的个体化除了医师对患者的个体化诊疗,还注重患者的个体化特征,如症状、体征、舌脉等表现。在某种程度上可以说,中医辨证论治的个体化程度越高,疗效越好,固定人群、固定干预、强调受试者“同质化”的随机对照临床试验,既在一定程度上抹去了患者的个体化特征,也限制了医生的遣方用药与药物加减的把握度,可能会因此产生疗效损失。

现代临床科研方法学则以临床流行病学与循证医学为主导,以RCT作为评价干预措施有效性

的“金标准”,尽管 RCT 的证据等级更高,但其结论的外推性差,在实际应用于临床时往往面临挑战。2020 年国家药品监督管理局发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》<sup>[17]</sup>指出,利用真实世界证据支持药物研发与评价及监管决策,可将真实世界研究与随机临床试验相结合,探索临床研发的新路径,并在海南乐城先行区开展临床真实世界数据应用研究试点,氟轻松玻璃体内植入剂成为中国首个完全基于真实世界研究数据获批新药申请(new drug application, NDA)的新药<sup>[18]</sup>;此外,散寒化湿颗粒作为首个严格按照中药 3.2 类新药评审标准的创新中药,通过严格设计的队列研究<sup>[19-20]</sup>与随机对照研究<sup>[21]</sup>(临床试验注册号:ChiCTR2200058080)2 类证据,证实其综合疗效与安全性可靠,于 2022 年 10 月获批正式注册,成为基于真实世界研究与随机临床试验相结合进行中药新药研发的标杆,也是中医药守正创新的生动实践。

随着临床科研深入进展,关于中医临床疗效评价方法的探索从未止步,研究人员在近 20 年内做出了大量有益尝试。如张惠敏等<sup>[22]</sup>认为在辨证论治疗效评价研究中,应坚持保持辨证论治特色、尊重病证结合诊疗模式、改良循证医学方法三大原则;李友林等<sup>[23]</sup>从中医特色角度出发,强调辨证论治的目标为“形与神俱”,应将反映物质层面“形”的客观指标体系,与反映“神”之内涵的中医四诊信息综合评价,获取形神一体观基础上的循证辨证论治证据;任丽丽等<sup>[24]</sup>则从评价方法改良的角度基于模糊数学的综合评价法构建结合中西医特点的个体化疗效评价指标模型;除了在传统评价方法基础上的改良创新外,还有研究人员<sup>[25-27]</sup>将适应性治疗策略这一新概念引入中医领域,提出采用新的临床试验设计,即序列多重分配随机试验设计,以解决辨证论治中对个体诊疗、复杂干预的疗效评价问题,然而此种评价方法仍处于探索阶段,统计学、伦理学等方面也需考量,尚待更多深入探讨与研究。

#### 4.3 在辨证论治疗效评价过程中有效病例的定义至关重要

在中医药研究中应用循证医学方法不是一蹴而就的工程,需要逐步提高证据可靠性。本研究采

用的辨证论治疗效评价研究方法以医师个体为核心、探索与验证相结合的过程,将“证-治-效”视为一个整体,通过阶梯递进的设计,评价其辨证论治的疗效表现,在不扭曲中医学固有特征的前提下将中医师个体化辨证论治与现代临床科研方法紧密结合,从真实世界数据到严格设计的随机对照数据,逐步提高研究证据级别,最终得到客观的、科学的研究结论。

疗效是中医发展的生命力,是任何医学方法的通用语言;辨证论治是中医治疗的基本特征,也是中医临证的最高境界,是确保中医药疗效得以正常发挥的场景。固定方药的治疗是在群体层次上的治疗,在降低个体化程度的同时,可能会带来疗效降低的风险,这正是中医临床辨证论治个体化治疗作为大原则,不可变更的原因所在。随着循证医学、临床流行病学的发展,以随机对照试验及其系统评价为代表形成的高等级临床证据成为评价某种干预措施时最有力的支撑;然而不同的个体对干预有不同的反应,群体层面的治疗永远不能面面俱到,因此在治疗中平衡群体与个体、统一与个性,是所有医学方法终将通向的未来发展方向。

综上,中医疗效评价必须坚守辨证论治,才能得到真正符合临床实际的结果与结论。至于何时宜群体治疗、何时宜个体治疗,则要因人因时因地而异,这也是广大研究人员今后研究的方向。

#### 参考文献(References)

- [1] 刘保延,何丽云,周雪忠,等. 辨证论治临床疗效评价的新思路、新方法与新策略[J]. 中医杂志, 2020, 61(2): 93-97.
- [2] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [3] 李新龙. 中医师辨证论治失眠症知识图谱构建方法研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [4] 叶守蛟,常柏. 黄连温胆汤加减与舒乐安定治疗失眠的临床观察[J]. 天津中医药大学学报, 2015, 34(4): 211-214.
- [5] 路桃影,李艳,潘集阳,等. 基于中医临床试验的匹兹堡睡眠质量指数最小重要差值的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(4): 574-578.

- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.
- [7] 中医中医科学院失眠症中医临床实践指南课题组. 失眠症中医临床实践指南(WHO/WPO)[J]. 世界睡眠医学杂志, 2016, 3(1): 8-25.
- [8] 白贺天, 李晓彤, 何丽云. 失眠常用量表临床应用状况分析[J]. 现代中医临床, 2020, 27(3): 21-26.
- [9] Buysse D J, Reynolds C F, Monk T H, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research[J]. Psychiatry Research, 1989, 28(2): 193-213.
- [10] Bastien C H, Vallières A, Morin C M. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research[J]. Sleep Medicine, 2001, 2(4): 297-307.
- [11] 李凌香. 失眠症状群及其方证相应的分子网络关联机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [12] 孙亚男, 于长禾, 袁玉虎, 等. 辨证论治失眠疗效评价医生队列研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(9): 73-77.
- [13] 总局关于发布药物临床试验的生物统计学指导原则的通告(2016年第93号)[EB/OL]. (2016-06-03) [2023-01-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160603161201857.html>.
- [14] 李新龙, 刘岩, 周莉, 等. 基于方剂相似度的核心方药及其适应症挖掘方法研究——以失眠症为例[J]. 中医杂志, 2021, 62(2): 118-124.
- [15] 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(4): 245-250.
- [16] 陈晓燕, 蔡治国, 王康锋. 黄连温胆汤加减治疗痰热内扰型失眠临床观察[J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(12): 2064-2065.
- [17] 国家药监局关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)的通告(2020年第1号)[EB/OL]. (2020-01-03) [2023-01-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20200107151901190.html>.
- [18] 温医大眼视光团队引领国内首个使用真实世界数据获批的新药正式上市[EB/OL]. (2022-06-21)[2023-01-03]. [http://mp.weixin.qq.com/s?\\_\\_biz=MzAwOTU3NzQ2Mg==&mid=2651313861&idx=3&sn=24d5a36d0a83db7e72fcd2301596a70b&chksm=80ae005cb7d9894a7671ecca30a23c89bcaeb8b797964d1daad5ded2f9dc545983ee7f2f451f#rd](http://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MzAwOTU3NzQ2Mg==&mid=2651313861&idx=3&sn=24d5a36d0a83db7e72fcd2301596a70b&chksm=80ae005cb7d9894a7671ecca30a23c89bcaeb8b797964d1daad5ded2f9dc545983ee7f2f451f#rd).
- [19] Tian J, Yan S, Wang H, et al. Hanshiyi Formula, a medicine for Sars-CoV2 infection in China, reduced the proportion of mild and moderate COVID-19 patients turning to severe status: A cohort study[J]. Pharmacological Research, 2020, 161: 105-127.
- [20] 何丽云, 李凌香, 张小平, 等. 武汉抗疫1号方治疗社区隔离人群发热的疗效分析[J]. 吉林中医药, 2021, 41(3): 281-286.
- [21] 中国临床试验注册中心-世界卫生组织国际临床试验注册平台一级注册机构[EB/OL]. [2023-01-03]. <https://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=164586>.
- [22] 张惠敏, 罗辉, 刘兆兰, 等. 辨证论治临床疗效评价方法探讨[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(6): 1-4.
- [23] 李友林, 晁恩祥, 王伟. 形神统一是循证辨证论治疗效评价的最佳证据形式[J]. 中华中医药杂志, 2006(5): 291-292.
- [24] 任丽丽, 戴国华, 高武霖, 等. 中医辨证论治个体化疗效评价指标构建思路与方法[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(2): 789-794.
- [25] 曹卉娟, 鲁春丽, 刘建平. 序列多重分配随机试验设计方法及其在中医药领域的应用探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(4): 482-486.
- [26] 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.
- [27] 鲍爱霞, 文天才, 高莉敏. 适应性治疗策略及其在中医药领域应用前景[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(6): 9-11.

## Exploration and comparison of methods for evaluating the efficacy of evidence-based treatment by individual practitioners: The case of insomnia

QIN Yuning<sup>1</sup>, HE Liyun<sup>1\*</sup>, YAN Shiyan<sup>2</sup>, LIU Yanjiao<sup>3</sup>, WANG Songling<sup>4</sup>, GUO Rongjuan<sup>5</sup>, WANG Ping<sup>6</sup>, AI Yanke<sup>1</sup>, LV Xiaoying<sup>1</sup>, LUO Lin<sup>1</sup>, ZHANG Yanhong<sup>7</sup>, LI Xinlong<sup>8</sup>, LI Lingxiang<sup>9</sup>, BAI Hetian<sup>10</sup>, LIU Baoyan<sup>11\*</sup>

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
2. International Acupuncture & Moxibustion Innovation Institute, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
3. Sleep Disorder Clinic, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China
4. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China
5. Dongfang Hospital Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China
6. Institute of Geriatrics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China
7. Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
8. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
9. Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028007, China
10. Tongliao Hospital, Tongliao 028000, China
11. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

**Abstract** To summarize the research phases of the efficacy evaluation of stepwise progressive evidence-based treatment, and to verify the efficacy and safety of the core prescriptions of evidence-based treatment of insomnia by individual practitioners, the scientific problems and solution strategies in the three stages of "description-exploration-validation" were compared and analyzed in this paper. Based on the observational study of the evidence-based treatment efficacy by famous TCM practitioners, the further validation of the efficacy was carried out through a multicenter blinded randomized controlled trial design. 133 insomnia patients with TCM classification of phlegm-heat-disturbing-the-mind were used as the study population. The patients were randomly divided into three treatment groups, namely Qing Tan Ning Shen Fang, Xiang Fu Wen Dan Tang and Huang Lian Wen Dan Tang; all of them were prepared as Chinese medicine compound granules and taken for 28 days. The differences in total sleep time (TST) and sleep latency (SL) were observed before and after treatment; the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scores, Insomnia Severity Index (ISI) scores before and after treatment were compared between the groups. After 4 weeks of treatment, sleep efficiency (SE) and clinical efficiency were calculated. After 4 weeks of treatment, the decrease of PSQI score was 4.64, 4.91, and 5.43 in the three groups, respectively; the total sleep time was prolonged by 1.22, 1.14, and 1.62 hours, and the sleep latency was shortened by 43.81, 55.44, and 53.37 minutes on average, the decrease of ISI score was 6.79, 7.98, and 7.43 in the three groups, and the SE was improved by 15.18% and 10.26%, respectively. The overall effective rates were 73.81%, 73.33%, and 76.09%, with no statistically significant differences between groups ( $P>0.05$ ). Compared with the results of the observational study, the efficacy was reduced. The effective core prescriptions of the famous TCM discriminative treatment are effective, safe and reliable for patients with phlegm-heat disturbed insomnia, and the stepwise progressive discriminative treatment efficacy evaluation research method can gradually increase the level of evidence of TCM clinical research and finally obtain objective and scientific research conclusions.

**Keywords** insomnia; randomized controlled trial; evidence-based treatment; efficacy evaluation ●



(责任编辑 徐丽娇)