

· 中医药传承 ·

名老中医有效经验方发现研究的探索与实践

徐丽丽¹, 薛燕星^{1*}, 张润顺¹, 周雪忠², 刘保延³, 姚乃礼³, 王映辉¹

(1. 中国中医科学院 广安门医院, 北京 100053;

2. 北京交通大学 计算机与信息技术学院, 北京 100044; 3. 中国中医科学院, 北京 100700)

[摘要] 名老中医有效经验方是中医学学术传承发展的重要载体。目前名老中医经验方的研究缺少实证,对组成、适应症的确定主观性较强。本文提出名老中医经验方必须来源于真实临床,以病例数据作为证据支撑。在阶梯递进临床疗效评价方法的理论指导下,以薛伯寿教授宣透解毒饮为例展开实践,分为有效方药初步发现、有效方药优化、有效方药验证3个步骤。有效方药优化为梯面期,以观察性研究为主;有效方药验证为竖面期,以验证性研究为主。总结提出在研究过程中要注重病例积累,包括有效和无效病例;对计算机挖掘的数据需要进行人机结合交流;保留中医个体化辨证论治的特点,允许有效方药一定范围内的加减;提高研究质量,研究方法要符合临床研究基本要求,促进成果转化。

[关键词] 名老中医; 有效经验方; 知识发现; 经验传承

[中图分类号] R24;R289;R-0;R-1;R4;R-3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)07-0001-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015070001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150211.1458.001.html>

[网络出版时间] 2015-02-11 14:58

Exploration and Practice on Discovery Research of Effective Prescription from Prominent Traditional Chinese Medicine Doctors' Experience XU Li-li¹, XUE Yan-xing^{1*}, ZHANG Run-shun¹, ZHOU Xue-zhong², LIU Bao-yan³, YAO Nai-li³, WANG Ying-hui¹ (1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. School of Computer and Information Technology, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044, China; 3. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Prominent traditional Chinese medicine (TCM) doctors' effective prescriptions from experience are important carriers of development and inheritance of TCM academic. Some researches of prominent TCM doctors' prescriptions from experience were lacking evidence. The confirmations of compositions and indications were subjective. This paper proposed that a prominent TCM experiential prescription must come from clinical practice with cases as evidence. Under the guidance that ladder-like of progressive clinical evaluation method, a preliminary practice for discover of effective prescription has made by taking Xuantou Jiedu Yin from professor XUE Bo-shou as an example. The research included three steps, like preliminary finding, optimizing and verification. Optimization of effective prescription is the tread of ladder by observation research primarily, verification of effective prescription is the vertical surface of ladder based on validation study. This paper summarized that firstly should pay attention to accumulation of clinical cases in research process, including effective and invalid cases. Secondly, data from computer mining need man-machine communication. Thirdly, characteristics of TCM individualized differentiation should be retained, addition and subtraction of herbs in

[收稿日期] 20140722(017)

[基金项目] 国家“十二五”科技支撑计划项目(2013BAH13B04);国家自然科学基金重点项目(81230086)

[第一作者] 徐丽丽,博士,主治医师,从事名老中医特色有效方药传承研究,Tel:010-88001446,E-mail:xulili_tcm@126.com

[通讯作者] *薛燕星,硕士,副主任医师,从事外感热病防治、名老中医经验传承研究,Tel:010-88001446,E-mail:xueyanxing2931@sina.com

effective prescription is allowed in a certain rang. Lastly, improvement of research quality and method can promote transformation of achievement.

[Key words] prominent traditional Chinese medicine doctors; effective experience prescription; knowledge discovery; experience heritage

方药是中医学术传承发展的重要载体,历代医家特别是临床大家,其学术思想、临证经验、理论建树,无不集中体现在方药的运用上。总结名老中医经验方是中医学术传承和发展的主要内容^[1]。目前名老中医经验方多以名老中医本人总结或者对传承人口传心授为主,缺少大量临床应用病例数据的支撑;有些名老中医虽然有一定量病例资料,但缺乏从大量复杂个性化病例中总结相对固定且具有一定适应症和良好疗效的处方方法,上述原因导致了名老中医经验方的疗效缺少实证,对经验方组成、适应症的确定主观性较强,影响了经验方的有效传承,推广应用、成果转化受到限制。本文从临床实践出发,就发现名老中医有效经验方进行初步探索与实践。

1 名老中医有效经验方的内涵及研究现状

名老中医有效经验方是指名老中医在长期临床实践中形成的组成相对稳定且主治、功效明确的处方,有自拟方、古方、经验方等多种来源。名老中医有效经验方多基于名老中医本人反复临床实践总结而成,或是继承人通过各种跟师方式传承而来。目前,有的经验方研究是直接采用随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行疗效验证研究^[2],而对于经验方的来源,即如何基于临床实际病例,确定经验方的组成、适应症的研究较少。这说明对经验方的观察性研究工作有待加强。另外,由于中医临床具有个体化的特点,经验方应用中的随证加减非常普遍,如何确保加减后仍以原方为主,需有相应的原则和方法。北京市科学技术委员会为促进中医药发展,在“十病十方”专项研发征集指南中提及,支持名老中医经验方向医疗机构中中药制剂开发,其中要求处方在临床使用期间,药味加减不超过该方的 20%^[3]。但该标准尚未得到国家相关管理部门或行业的确认,这给经验方的研究带来了挑战。RCT 研究是循证医学中证据级别较高的研究,强调检验因素的简单化和被检验对象的单一同质化^[4],强调通过控制非检验因素来测量检验因素的功效。在经验方组成、适应症及功效研究不是十分明确的条件下,投入大量的成本过早开展 RCT,研究遇到的风险较高。有学者提出了来源于中医传统知识与临床实践的中药新药发现研究策略,分为构建可分析的结构化的中医方剂及临床数据库,引进数据挖掘方法对中医方剂的组方规律和用药经验进行分析,结合专业判断和临床实践验证^[5]。基于中医从临床中来,到临床中去的特点,需确保名老中医经验方来源于真实临床,以病例数据作为证据支撑,通过一定量病例数据明确有效经验方的适应症、功效、主治、核心药物及随证加减、不良反应等。目前,本课题组已结合名老中医结构化采集的临床病例,对名老中医有效经验方的发现进行了初步探索。

2 阶梯递进临床疗效评价方法指导下的有效经验方发现思路

临床实践中,中医新技术、新方法、新方药的形成并非一种螺旋式上升的模式,而是一种渐进与突进结合的阶梯递进模式,可包括以下阶梯:①个体医生的临床实践积累阶段;②个人的学术观点形成阶段;③学术思想形成阶段;④学术流派形成阶段;⑤新理论形成阶段^[6-7]。每个阶梯都可以分为梯面与竖面两期。梯面是其应用积累期,当积累持续到一定时间和数量,共性特征获得提炼和升华时,则会递进到上一级阶梯的竖面。每升高一级阶梯,其适应范围和应用目标将更加明确。与阶梯递进过程相应的研究方法是观察研究与验证研究交替、定性研究与定量结合。在梯面期,以观察方法为主,竖面期则以验证方法为主^[8],见图 1。

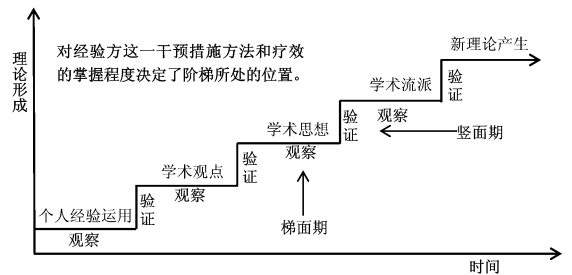


图 1 阶梯递进临床评价方法示意

Fig. 1 Schematic of ladder progressive clinical evaluation method

名老中医经验方作为一种新方药,研究过程与中医发展模式一致。在初步提出或发现经验方的基础上,根据经验方这一干预措施的成熟度,即其所处的阶梯位置,进行观察和验证研究。此外,阶梯递进的临床疗效评价方法还可为普通中医师形成自身经验提供研究思路和技术手段。以下以宣透解毒饮为示范介绍有效经验方的发现过程。

3 名老中医有效经验方发现研究实践

有效方药的发现要经历了 3 个过程,分别为有效方药初步发现,有效方药优化及确证,有效方药的验证。

3.1 有效方药初步发现 薛伯寿教授为蒲辅周先生入室弟子,深造 13 年,尽得其传并有所发挥创新。其学术继承人在长期跟师学习过程中,发现薛老诊治外感热病辨证思维有许多独到之处,疗效显著,对薛老诊治外感热病医案进行了系统梳理,在基于信息和数据挖掘技术的名老中医经验传承研究模式^[9]和方法^[10]指导下,利用名老中医临床信息采集系统^[11],在名老中医电子病例动态结构化数据录入规范的基础上,对薛老诊治外感热病的临床实际病例在保留原始文本病例信息的基础上,进行了结构化、规范化采集。利用数据挖掘技术,例如利用结合中医特色的复杂网络分析算法和复

杂网络分析系统,分析薛老诊治外感热病的临床中药配伍特点及加减变化规律。并跟薛老进行多次交流与访谈,对上述的挖掘结果,利用人机结合、以人为名的老中医经验整理研究方法^[12]进行了名老中医有效经验方的初步发现。

传承人薛燕星等运用名老中医临床诊疗信息采集系统结构化录入2006年1月至2011年10月期间跟师采集的病例709例,1904诊次,建立并充实薛伯寿教授临床诊疗信息数据库。以数据为基础,疾病为模块,筛选出薛老治疗外感热病病例272例,755诊次,占总病例数39.65%。分析薛老治疗发热性疾病中医诊断除发热外,包括感冒、乳蛾、暑温、抱头火丹等。常用方剂共155个,除复方外,最常用的成方为升降散、小柴胡汤、银翘散等。分析薛老常用方剂复杂网络图可显示其方剂配伍应用的频度,常用为小柴胡汤-升降散,升降散-银翘散,三拗汤-银翘散等,充分反映其融会贯通伤寒、温病、温疫方复方并施治疗外感热病特色。传承蒲老治外感热病经验论述——“温病最怕表气郁闭,热不得越;更怕里气郁结,秽浊阻塞;尤怕热闭小肠,小便不通,热遏胸中,以致升降不灵,诸窍闭滞。治法总以透表宣膈,升清降浊,而清小肠,不使邪热内陷,或郁闭为要。”薛老认为外感热病首要以不同透邪之法,逐邪外出,疏通表气郁闭为重点,使邪毒有外出之路^[13]。传承人从跟师体会中初步总结了薛老治疗外感热病的经验方,结合该经验方的主治功效特点,将该方命名为宣透解毒饮。

经验方一般有明确的药物组成、适应症、功用及禁忌等,通过复杂网络分析得出核心处方,结合专家的深入访谈,初步确定了宣透解毒饮的药物组成;结合病历资料,通过深入分析该方治疗前后临床表现及症状变化,明确该方的适应症;通过分析无效或不良事件的病历,可初步明确禁忌症;为总结该方的随证(症)加减规律,研究者借助于余弦相似性^[14]的数据挖掘方法,寻求病历之间、处方之间的相似性,将处方相近的病历、病历相近的处方进行比较,总结针对不同人群的加减使用方法。通过这些病例,进一步明确宣透解毒饮的药物组成、主治病症及随证加减使用方法。通过以上人机结合的处方发现模式,将跟师等主观总结与数据挖掘等客观总结结合,将原本较为主观化的经验型知识转变为以数据支持和导向的客观知识,为观察性研究奠定了基础。

3.2 有效方药的优化 以上知识发现得到的只是一个初步分析,需要小范围的临床应用进行观察。宣透解毒饮内涵蒲氏流派治疗外感热病的精髓,目前处于梯面期。梯面期以观察性研究为主。RCT虽具有良好的内部真实性,但其外部真实性较差,而观察性研究由于研究时限制的条件较少,其外部的真实性较好^[15]。因此,在这个阶段,强调以患者为核心,通过观察性研究优化前期初步发现的有效方药。

根据初步发现的宣透解毒饮的药物组成、适应症、禁忌症等内容,设计了病例系列研究对该复方进行优化。目前,在国家“十二五”科技支撑计划课题——名老中医特色有效方药传承研究的支持下,已经开展了宣透解毒饮为主治疗外感热病的临床观察研究,由名老中医本人及传承人应用该

方,对满足该方适应症的患者进行临床干预与观察。该研究尽可能遵从临床实际,医生随证加减应用本方。通过比较薛老和师承团队在实际临床过程中应用宣透解毒饮的情况,基于临床疗效,优化有效方的配伍、剂量、前期确定的适应症及禁忌症等,进一步明确其疗效特点,使宣透解毒饮的临床应用更有针对性。在这个阶段,在观察性研究基础上,结合访谈、文献研究等定性研究,完善反映该名老中医特色的有效方构成要素,最终形成宣透解毒饮的临床应用指南。这一优化过程可根据研究结果,选择合理的样本量,或重复进行多次优化研究,优化阶段中的有效方药应用方案是为后续有效经验方更大范围的验证做准备。

3.3 有效方药的验证 通过上一阶段对宣透解毒饮的观察性研究,得到较为明确的结果,即经验方的组成相对固定,主治、功效、不良反应等比较明确。此时,可酌情开展验证性研究。验证性研究可参照RCT方法进行设计及实施。由于前期已有大量临床数据的积累,RCT研究风险大大降低,获得预期成果的可能性进一步提高。为实现研究成果的转化,本期可结合相关研究,根据研究目标,如申请院内制剂或新药,可按照相关要求,开展药学、药效及毒理试验等,促进名老中医成果转化,更好地服务于大众。

4 讨论

4.1 注重病例积累 经验方总结需要大量的临床应用病例。对于病例中病史记录的完整性及各类标准术语的规范使用均具有一定要求。初步发现和优化阶段,研究要求基于病例资料,尽量采用多源混杂的全样本数据,而不是靠抽取小样本产生的数据^[16],因此,有效病例和无效病例均对优化该方的应用指导有重要价值。

4.2 注重人机结合 在名老中医有效经验方总结中,前期初步发现阶段,应注重人机结合的研究方法。一方面,可由老专家本人根据临床实践提出经验方,或由跟师人员从跟师体会中提出某一有效方药;另一方面,利用数据挖掘方法验证该经验方,可借助计算机技术对回顾性的医案进行分析,此即刘氏等提出的中医临床科研一体化湿干研究模式^[7],同时将挖掘结果反馈给名老中医,反复多次深入进行人机结合交流。

4.3 注重保留中医个体化辨证论治的特点 名老中医有效经验方的优化要注重体现辨证论治,因此,在优化阶段,需要总结出应用有效方药的辨证论治方法,在这个阶段,允许纳入围绕有效方药一定范围随证加减使用的病例。但若加减幅度过大,则提示该经验方尚不稳定,则不在此观察范围之内。因此,在研究中应根据中医理论,制订经验方的判定标准。

4.4 注重成果转化 有效经验方是名老中医一生宝贵经验的积累,既要加强推广应用,服务患者,又要注意保护名老中医知识产权。因此,研究者可根据知识产权保护的相关法律法规,通过专利、申请新药等形式加以保护。在经验方研究的各个阶段,传承研究者要有知识产权保护意识,促进名老中医经验方的良性传承。以成果为导向,如院内制剂,均对

使用该处方的研究病例有相应的要求。

4.5 研究方法要符合临床研究基本要求 在上述整个研究过程中,均要注意质量控制。研究过程中可参照药物临床试验管理规范(good clinical practice, GCP)的原则进行质量控制。

5 结语

名老中医基于长期的临床实践和诊疗经验积累,能够总结提炼一些有效方药的雏形,但如何形成临床中可重复和推广的疗效确切方药是一个难题。本文在阶梯递进的临床疗效评价方法指导下,以真实临床病例为基础,借助于中医临床信息学的发展,通过将专家思维与实际数据证据相结合,临床观察与逐步验证优化相结合,选择适宜的挖掘分析方法,形成了临床组成相对固定、适应症及禁忌症明确、随症加减方案明确、不良反应可以预期的有效经验方的临床应用方案,以利于在更大范围内推广应用,是一种形成名老中医有效经验方发现,促进名老中医成果转化的可行方法。

[参考文献]

[1] 孙光荣,贺兴东,翁维良,等.当代名老中医经验方汇粹.上册[M].北京:人民卫生出版社,2014:11.

[2] 熊文媛,肖永华.名老中医经验传承方式及其特点概述[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2014,21(1):44-46.

[3] 北京市科学技术委员会.2013年“十病十药”研发专项征集指南[EB/OL].(2013-01-29)[2014-07-21].
<http://www.bjkw.gov.cn/n8785584/n8904761/n8904900/n9459154/n9459202/9580934.html>.

[4] 刘保延.有关辨证论治临床评价若干问题的思考[J].中医杂志,2007,48(1):12-14.

[5] 杨洪军,唐仕欢,申丹.源于中医传统知识与临床实践的中药新药发现研究策略[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(14):1-4.

[6] 张艳宏,刘保延,郭玉峰,等.框架理论及其在中医学研究领域的应用探讨[J].中华中医药杂志,2008,23(8):664-668.

[7] 刘保延,周雪忠.中医临床研究方法的思考与实践——系统生物学湿干研究模式与中医临床研究[J].世界科学技术——中医药现代化,2007,9(1):85-89.

[8] 刘保延.中医临床疗效评价研究的现状与展望[J].中国科学基金,2010,24(5):268-274.

[9] 王映辉,张润顺,吴洁,等.名老中医经验传承研究模式探索[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(6):417-418.

[10] 王映辉,姜在畅,闫英杰,等.基于信息和数据挖掘技术的名老中医临床诊疗经验研究思路[J].世界科学技术——中医药现代化,2005,7(1):98-105.

[11] 王映辉,刘保延,姜在畅,等.结构化名老中医临床诊疗信息采集系统设计规范[J].中国中医药信息杂志,2007,14(2):95-96.

[12] 张华,刘保延,田从豁,等.“人机结合、以人为本”的名老中医经验整理研究方法[J].中医研究,2007,20(2):4-7.

[13] 薛燕星.基于信息挖掘技术的蒲辅周外感热病辨治规律及传承研究[D].北京:中国中医科学院,2012.

[14] 维基百科.余弦相似性[EB/OL].(2014-05-13)[2014-7-21].
<http://zh.wikipedia.org/wiki/%E4%BD%99%E5%BC%A6%E7%9B%B8%E4%BC%BC%E6%80%A7>.

[15] 董晓梅.临床观察性研究在疗效比较研究中的应用[J].岭南心血管病杂志,2011,17(S1):12-13.

[16] 刘保延.大数据绘制当代中医航海图[N].中国中医药报,2013-06-05(3).

[责任编辑 刘德文]