

中药到底能不能被科学验证？



护士正在为脑出血术后吞咽障碍患者鼻饲试验用中药汤剂。受访者供图

南方周末特约撰稿 袁端端

这是国际顶级医学期刊《柳叶刀》(The Lancet)自1823年创刊200年来,首次刊登中草药多中心临床研究论文,且领衔学者均为中国团队,其罕见程度令医学界瞩目。

英国当地时间2024年11月12日,一项关于中药治疗急性脑出血的大规模临床试验结果在《柳叶刀》主刊发表,该研究由广东省中医院郭建文教授团队和复旦大学脑智能科学与技术研究院宋莉莉及克雷格·安德森(Craig Anderson)教授团队共同牵头,在中国12个省份26家医院完成。研究题为《传统中药中苏醒脑口服液治疗急性脑出血:一项多中心随机、安慰剂双盲对照临床研究》(以下简称“CHAIN研究”)。

“这一研究非常不易,我们没有想到这么顺利被国际顶刊接收,并引起了诸多关注。”论文的共同第一作者兼通讯作者郭建文教授既意外又欣喜地告诉南方周末,这是迄今为止全球最大规模的中药治疗急性脑出血的多中心、随机、安慰剂对照临床研究。

评估传统医药的范例

在文章正式在线上公开之前,郭建文一直惴惴不安,“怕影响太大,中医界炸了窝”。可还没等国内中医药界发出声响,西方医学界已经按捺不住了。

2024年10月23日到26日,郭建文和合作团队一起前往阿拉伯联合酋长国的首都阿布扎比参加第16届世界卒中大会(World Stroke Conference, WSC 2024)。和往年的旁观者身份不同,这次他和宋莉莉教授以主场报告的形式向全球顶尖的脑血管病专家们作了细致的汇报。据统计会议现场有世界各地约3000名卒中领域的专家学者。

CHAIN研究跨越了近半个中国,共纳入1641例发病48小时内且经CT证实的自发性脑出血患者。通过中央随机化系统,根据分中心、神经功能缺损程度和血肿位置等因素分层进行区组随机,以确保关键预后因素的组间平衡。随机给予药物口服或鼻饲28天中药或安慰剂,在入组第90天、180天进行随访。

文章结论显示:这项大型随机化、安慰剂对照、双盲临床试验显示,传统中药复方FYTF-919对重度颅内出血全部患者的功能恢复、存活率及与健康相关的生活质量未产生效果。但该试验评估其他传统中药方在急性卒中治疗中的作用提供了一个范例,特别是在中国及其他使用日益增长的补充与替代医学的地区。

《柳叶刀》也为这一研究同期配发了评论文章称,“CHAIN试验采用循证研究框架评估了传统中医药的疗效和安全性,为评估传统中医药提供了科学循证的方法典范。未来研究若能对FYTF-919及其他中草药的活性成分进行提取和检测,将有望为卒中治疗提供更好的证据。”

“尽管研究对纳入的全部患者主要结局指标未达预期,但在预设的亚组分析中,脑出血量大于15ml、脑叶出血两个亚组显示了具有潜在获益,可提高90天随访的独

国际顶级医学期刊《柳叶刀》首次刊登有关传统中医药的多中心临床研究论文,该研究将中草药的评估融入现代医学的循证研究框架,为评估传统医药的疗效和安全性提供了方法论上的范例。

立生活能力。两组的不良反应无明显差异,具有良好的安全性。”郭建文说道,不过他也强调,中国患者的流行病学和临床特征以及脑内出血的模式与其他高收入国家的患者有所不同,因而尚不知能否推广到其他地区。

团队另一名主要研究者、广东省中医院神经外科主任医师黄涛则表示,本次研究还表明,中药治疗之后,患者入住ICU的比例、气管插管和机械通气的比例,以及使用利尿药、脱水药和物理降温及亚低温的比例明显下降,说明中药具有控制脑水肿、减轻神经毒性损害,促进神经康复的功效,在他们看来,“中西医协同,可发挥1+1>2的效果,显著改善脑出血的预后”。

汇报结束,他们的团队获得了全场瞩目,几乎所有的执行委员会成员都走上台向他们祝贺这一研究的完成。

世界卒中大会的现任主席杰亚·潘丹(Jeyaraj Pandian)格外激动。在他看来,“CHAIN是一项非常创新的研究,具有重要的意义,打开了传统医学走向国际医学之的大门,让我们这些医生明白,哪些患者是适合用中医药的,哪些是需要继续深入研究的。”

潘丹在台下告诉郭建文,他感到兴奋的另一个原因是像他的母国印度这样的国家,超过一半的患者都在使用传统医药,亟须这类经过严谨设计和精心的研究,明确适合干预的人群,“我们应该向你们学习,包括缺血性卒中在内,设计一些创新强、高质量的临床试验,拿到科学数据,促进传统医学走向世界,造福广大患者。”

在场的欧洲卒中协会前主席、意大利卒中学会主席薇拉·卡索(VALERIA CASO)也有类似的评价,在她看来,这一试验设计严谨、执行良好,是一个高质量的临床研究。结果显示(中药对)较大的血肿患者显示了非常有前景的治疗效果。中药给予了病情如此严重的患者更多生存和防止致残的希望。“我期待着你们团队

未来针对较大出血量的患者进行进一步研究。”薇拉·卡索说道。

三顾茅庐 说服合作者

一种新药能不能用于临床投入市场,随机双盲大样本的临床试验是现代医学的“金标准”。它是因果判定缺陷的修订者,也是幸存者偏差的纠正者。因为大样本排除了偶然性,随机排除了个体差异,双盲排除了主观偏向。而一直以来,中药的疗效始终无法得到主流医学界的认可,一个重要原因便是缺乏定量评估有效性和安全性的高质量循证医学临床随机对照研究,某些时候,中药的起效带有浓厚的文化和玄学色彩,在信奉现代科学体系的人群里备受质疑。

美国中西医师、美国中医药针灸学会前会长李永明博士告诉南方周末,国际顶级期刊极少发布中医药的文章,之前国内仅有中药通络治疗急性心梗研究刊登在了美国医学会会刊JAMA杂志。一个重要原因是中药制剂通常是多种药材组合复方,非单一成分,且难以标准化,即便研究得到阳性的结果也很难说明是哪一种成分或者组合起效。

中国目前有不少中药临床试验尝试按照循证医学的要求去探索、挖掘及验证中医药的价值,其中多数因样本量小、使用替代终点,盲法不详,无专用安慰剂等不足而不被国内外同行认可。这点郭建文和合作伙伴也十分清楚,因此在选择研究项目和合作伙伴上都非常谨慎。

他们选择的研究目标疾病——急性自发性脑出血(ICH)是最严重、治疗手段最少的卒中类型,导致三分之二的患者死亡或者致残,每年大约340万人的生命健康因此受到威胁,给社会和家庭造成严重负担。脑出血的继发损害可能受到血肿、炎症和神经毒性作用等多重因素的影响,需要多途径、多靶点的治疗措施,单纯的内科、外科治疗难以获效。

“按照国际和国内脑出血诊疗指南,对于深部脑出血,手术的效果并不好,靠近脑表面(脑叶)的出血手术较好。因为脑的深部神经核团很多,一旦出血,红细胞、白细胞从血管破出,释放很多炎症因子,导致脑水肿和神经细胞不可逆的损害,而且术后也容易并发感染、脑积水等并发症。”作为神经外科的医生,黄涛深知手术治疗的局限性。

复旦大学类脑智能科学与技术研究院宋莉莉及克雷格·安德森(Craig Anderson)教授团队是国内专攻脑出血和脑梗塞临床研究的顶尖团队,也是这次项目研究设计和临床执行监督的重要部分。

“在整个脑出血的研究领域,除去我们2023年有一个项目发表(INTERACT-3)是没有任何的阳性结果出现的。这意味着,我们至今没有找到对于脑出血任何被验证的、有效的治疗方法,包括药物和手术。”宋莉莉告诉南方周末,这也是她答应合作的重要因素。

宋莉莉向南方周末坦言,面对郭建文的上门邀约,她曾经三次拒绝。原因很简单,“我是西医出身,对现代医学的理念根深蒂固,对中医的理论和效果既不了解也不感兴趣,所以婉转地拒绝了。”但郭十分坚持,反复将自己的试验想法和研究设计讲给宋莉莉听,而这样的坚持和科学精神最终打动了她。

“我很惊奇地发现,郭老师具备了十分科学的研究态度,对临床试验也认识颇深,他们甚至提前找了一个专家组来讨论项目。”在宋莉莉看来,不仅是三顾茅庐的恳切打动了她,更重要的是他具备了一个良好合作伙伴的素质,这在一定程度上极大改变了她既往对中医的看法。

他们研究的疾病是宋莉莉十分熟悉和擅长的,宋莉莉在投身学术界之前是神经内科的医生。正是基于对这一领域的了解及期待,她最终愿意一试,也成功说服了老板克雷格·安德森(Craig Anderson)教授。克雷格是中风和心血管疾病其他方面的病因、治疗和管理的国际权威专家,不仅领导着许多国家的国际临床试验和人群研究,还制定了多项国家临床指南,并担任《脑血管病》杂志主编。

尽管接受了合作,但宋莉莉一开始就给郭建文泼了冷水,“研究是阴性结果的可能性极大,上千万的研究经费可能会打水漂,能接受吗?”郭的答复很肯定,“没问题,我能接受!”

宋还开玩笑说自己存着一点私心,“如果试验结果无效,那么至少也能告诉临床医生不要再给病人用了”。

而郭建文的坚持源于他对中西医的深刻理解,“大家普遍认为中医是慢郎中,但在一些急症上一样有效”。

试验用药“中风醒脑液”(文章中代号FYTF-919)是一种由红参、三七、川芎、大黄组成的口服中药医院制剂,由郭的博士导师、国医大师、成都中医药大学附属医院主任中医师陈绍宏发明创制的,荣获中国专利及美国专利,作为成都中医药大学附属医院内制剂临床应用二十余年,具有抗血栓、抗炎和神经保护的特性。

“大家都知道很有效,但因为没有过硬的数据,始终难以得到广泛的认可。”郭建文说道,这一经典中药制剂在临床中应用多年,且已经有了一些小规模的对照研究,研究结果也很积极,但仍属于低至中等质量的临床证据,因此利用国际认可的大型随机对照试验(RCT)验证疗效是他们一直以来的愿望。

和有制药企业的雄厚资金和人力发起的临床研究相比,没有药厂支持的中药制剂想要做临床研究只能靠研究者发起或者科研基金资助,很难支撑起大型临床研究。2019年,机会终于降临了。他们以此为研究课题申请到了岭南中医药现代化项目,广东省科技厅对此支持800万元的研究经费,医院为了支持临床医生做科研也按照1:1支持。尽管比启动动辄数十亿美元的西药临床试验,这1600万元是杯水车薪,但已经足够让他们开启项目了。

中医临床研究 难在哪儿?

上述课题的评选结果于2020年3月正式公布。彼时,郭建文作为国务院新冠肺炎联防联控专家组成员一边在武汉雷神山医院参加疫情科研攻关组工作,一边思索该项目该如何启动。2021年3月,项目组与乔治全球健康研究院签署正式合作协议,宋莉莉教授、克雷格·安德森教授加盟CHAIN研究,他们团队做过大量国内外卒中临床试验,在试验设计和指导上颇有经验。

“尽管这是我做的第一个中药临床研究,其实我并不觉得这一项目和我们之前做的其他项目有何不同。”宋莉莉坦言,尽管这一项目他们花费了超出以往的精力,但本质上仍然是以国际认可的高标准来设计和执行的一项大型临床试验。

两个团队密切合作,在每一个环节都争取做到最优。在研究设计上,宋莉莉将郭建文团队的三个子项目合并,对研究对象、结局指标、研究基础、质量控制都进行了全面优化,从而形成了国际上最大样本的中医药治疗急性脑出血的安慰剂随机对照临床研究。

中药研究的一个重要问题便是药品一致性的保障和安慰剂的制造,如何生产出色香味完全相同的制剂用于试验是很多研究的难题。为了制作合格的安慰剂,郭建文找过多个厂家进行开发,还与食品添加剂的专门研发公司合作,反复改进,再对安慰剂样品进行评分,最终选定的安慰剂测试结果表明其口感、气味与中风醒脑口服液难以区分。

2021年初项目伊始,当头一棒便是疫情起伏,无论是患者入组还是临床医生的配合都遭遇了巨大的困难。由于没有资金雇佣专业的CRA(临床监查员)团队,所有去临床现场监督执行的都是郭建文的同事或学生。在上岗之前,他们全都经过了严格培训并取得相关证照。之后的几年时间,他们多次因疫情调整了执行细节,其中艰辛难以详述。

“脑出血的患者都是危重病人且是急症,即便不是疫情时期,在短时间内向家属解释研究并说服他们参与试验难度相当的大。”郭建文说。

“再难也得坚持。”2021年11月至2023年12月的两年时间,CHAIN研究共筛选了9000名患

者,最终纳入1648例急性脑出血患者,超出了预设患者数一百多例。

2024年3月31日,他们完成了最后一例患者90天随访。之后,团队大量的时间花在了数据清理和复核上。5月13日,揭盲和数据分析会议于瑞士巴塞尔举行,6月30日项目完成180天随访,研究结论也随之得出。最终的结果既在意料之中,也在意料之外。

“主要终点没有达到,但亚组分析发现药物对较大血肿(15ml)的患者更加有效,尤其65岁以上人群。”郭建文告诉南方周末,这说明病情越严重、年龄越大反而可能越有效,这打破了传统认为中医是“慢郎中”的误解,提示救治危急重症也可尝试使用中医药。

同样感到惊喜的还有宋莉莉,“毕竟整个领域都没有什么阳性的结果,这个研究给脑出血领域的治疗带来了一线曙光,也给了我们继续研究下去的动力”。

下一步郭建文他们将继续对现在两个有潜在获益的亚组开展新的研究,希望能拿出更扎实的数据证明药物的有效性,并希望将这一院内制剂最终开发成为新药上市,让更多患者获益。

缘何得到 《柳叶刀》青睐

CHAIN研究从投递到接收只用了短短三个月时间。

2024年7月12日,他们将文章投稿到《柳叶刀》,8月9日便收到编辑部反馈,中间经过一轮修改,10月11日收到正式接收邮件,郭建文和宋莉莉他们觉得“一块石头落了地”。

“对于这样的研究,我们之前都很忐忑,会觉得审阅很长时间,没想到这么快。”郭建文说。

“这么顺利?《柳叶刀》没有什么疑问吗?”南方周末问。

“有。他们请了7个专家审稿,并问了107个问题,我们收到后吓了一跳。”郭建文答道,“好在《柳叶刀》的问题非常专业,全部集中在试验设计、执行、数据统计等技术问题上,我们团队按照问题的类型分为三块,逐一回复,只一轮就顺利通过了”。

“我很好奇,他们到底关心哪些问题呢?”

“他们问了很多细节,比如脑出血很多病人是昏迷的,中药是如何服用的呢?又比如安慰剂是如何制作的,怎么保证和试验药一致?为什么这个药既可以治疗脑梗塞又可以治疗脑出血?最终的数据统计细节又是如何得出的等等问题。”郭建文说。

当被问到,文章为何会被《柳叶刀》接收,以及会产生多大的影响时,主要研究者都认为,这和项目设计的科学性、研究的高质量和项目的启示意义相关。

“我们对试验质量的要求是非常高的,郭老师团队也是深刻体会到了这点,和我感叹‘这几年像是被抓了层皮’。”宋莉莉说道。在她看来,文章最终被顶刊接收还有一个重要原因是一用西方人能听懂的语言翻译了我们的中医理论和实践,让大家不再认为中医一定是个体化治疗,而是具有普适性价值。譬如“中风醒脑液”的中医治疗理论为“益气活血”,翻译成大家可理解的语言便是“促进血肿吸收和增强机体免疫”。

传统上中医不实行大规模双盲试验,中医的理论架构没有可证伪性的关系。即便是在现代科学发展到分子生物学的今天,许多中医概念仍没有找到对应的实物证据,因而被质疑。如:气、经络、穴位、阴阳五行、寒热湿气等。而一些中医病名与现代医学的病名之间也没有完全做好转化。

“不能在文章里写什么热证、湿证,这样西方人一定无法理解,更不可能接受了。要真正把药物的机理、试验的过程用科学规范的语言表达出来,这是我给中医药研究者的最大建议。”宋莉莉强调。

而说到对研究本身的评价,她希望大家以平常心看待,更多地关注这一研究的过程而非结果,“大家应该看到的是,中医肯用国际认可的大规模随机双盲对照试验的方式来研究,本身就是一大突破,也是很大的进步了。”