

安慰剂可以引起大脑中内源性阿片样肽类物质产生,从而起到镇痛等作用,遂提出“条件反射”理论。最近,Sauro 等^[11]通过对以往关于安慰剂在治疗疼痛方面的研究文献进行 Meta 分析,认识到安慰剂可以减轻患者的痛感,且内源性阿片样肽类物质拮抗剂——盐酸纳洛酮的应用可以逆转这种效应,进一步证实内源性阿片样肽类物质是安慰剂效应产生的一个中间环节。

这两种假说究竟是不同的两个作用途径还是一个作用途径的两个不同环节,有待于今后进一步研究。

(三) 安慰剂的局限性

虽然安慰剂在某些条件下有着一定治疗效果,仍有相当一部分人持反对态度。他们认为安慰剂治疗是一种欺骗性的治疗手段。究其原因是人们还没有完全揭示安慰剂的作用机制及其途径,无法理解安慰剂效应对人体所起的巨大作用。主要表现在以下两方面:

1. 作用机制及疗效不确切。研究人员观察到,对于部分患者安慰剂基本无效;而同样情况下,有患者则抱怨安慰剂的“药力太强”。有学者认为安慰剂本身也会存在 Nocebo 效应^[12],即指无毒、无害药物治疗或处置所诱发的负面作用。医师很难向患者解释清楚,如果告诉患者真相或者停用安慰剂,难免会影响到医患之间的信任关系甚至引发矛盾,由此导致了安慰剂在临床上不能广泛使用。

2. 适用范围难以确定。安慰剂不具有药理成分,如何确定其适用范围也是一个令人头疼的问题。绝大多数急性感染或者重症患者是不能寄希望于安慰剂及其类似治疗的,即使对一些主观性很强的症状如疼痛、恶心等,安慰剂也不是 100% 有效。目前,何种情况下选用安慰剂治疗主要根据医师的自身经验判断,难免会产生一些缺乏科学根据的主观臆断。

(四) EBM 对安慰剂临床应用的影响

EBM 在指导临床实践时,强调对现有证据进行系统评价,“循证”的意义是利用计算机网络快速地从全世界范围内获取最新的临床宏观证据,再用严格的方法学原则去评价这些证据。过去对安慰剂疗效的研究取得了一定成果,但是这些结论在 EBM 这种新医疗研究模式中并不能被人们认可。比如安慰剂对于镇痛的有效率,在过去的研究中有报道达到 60%,但是缺乏大样本、多中心随机对照试验的支持,无法满足 EBM 对于临床决策证据的要求。2001

年国外学者对以往 130 组临床试验报告进行系统分析,得出安慰剂对于大多数疾病及症状无明显改善作用的结论^[1],这就对安慰剂是否真正具有疗效提出了质疑。

此外,EBM 还强调了诊疗措施的制定必须有足够的科学证据,而目前对于安慰剂的作用机制尚未阐明,这使得安慰剂在疾病治疗中的处境更加尴尬。例如对患者应用抗生素,至少应该证实确有感染的存在或者感染可能性较大,再具体一些还应该根据感染细菌的种类选择合适的抗生素。对于治疗心绞痛等疾病,必须确定药物的有效性才能够应用,否则被认为会延误患者的病情。在这种模式下安慰剂几乎被封杀在治疗之外,如何合理地处理好两者之间的关系,目前尚无定论。

二、安慰剂在临床试验中的应用

医学研究的主要目的是改进预防、诊断和治疗的方法以及了解疾病的病因与发病机制,更好地为增进人类身心健康服务。临床试验是以人为研究对象进行观察的前瞻性研究,用以比较干预措施的效果是否比对照更有效、更有价值。在试验中安慰剂常被用来作为对照组的处理措施,其优点是操作简单、可靠性强,可以排除在试验中由于患者的心理因素或医生的主观因素造成的系统偏倚,特别是在治疗疼痛、眩晕等主观性较强的疾病或症状时,采取安慰剂作对照,可以清楚得知试验药物是否真正地具有临床药理作用。EBM 要求任何临床决策应遵循和应用科学证据^[13],对药品临床试验的要求也愈来愈高,随机、双盲、安慰剂对照试验已经被认为是临床试验中的“金标准”。尽管临床试验中应用安慰剂作为对照的优点诸多,但是一直以来存在一些非常棘手的问题。随着社会的发展,其中所涉及的伦理学问题亦日益突出^[14]。1946 年《纽伦堡法案》针对不法科学研究行为通过了《赫尔辛基宣言》。该宣言明确指出,在药品临床试验中,安全性成了受试者的第一权利^[15]。尊重受试者权益被视为药品试验科学研究的重要前提,主要体现在两个方面:

(一) 选择权

国际公认的药品临床研究规范(good clinical practic, GCP)认为,在任何医学研究中,对每一个患者,包括对照组的患者,应保证提供业已证实的最佳治疗措施或是通过试验(实验)证明具有相当疗效的新治疗方案。该措施或方案无论对于试验组还是对照组来说,其效果是完全一致的,对于患者也没有任何不利作用。而安慰剂没有明确的药理疗效,有

可能延误受试者的病情治疗。目前大多数人认为, 仅在所研究的疾病目前无任何充分证据表明现有应用于临床的药物有效, 即安慰剂的心理效应可能被认为是一种治疗效果的前提下, 可以选用安慰剂作对照。GCP 同时强调对一种新方法的可能价值、危险和不适, 均须与现有的最佳诊疗方法的优点进行比较, 而违背此原则的试验不允许被实施, 也不允许公开发表。

(二) 知情权

《赫尔辛基宣言》在第 22 条指出: “任何有关人类受试者的试验, 必须充分告知受试者试验目的、方法、资金来源, 可能出现的利益冲突, 研究者的所在单位情况以及试验可能产生的不适。……”也就是说, 任何一项人体试验必须有受试者签署的或口头同意的“知情同意书”。这里的知情必须是“真实”的知情和“全面”的知情, 临床试验的组织者不能为达到某种研究目的而向患者隐瞒试验内容。但是实际操作中很难做到, 随机双盲试验中的“第一盲”是不能告诉受试者谁在试验组、谁在对照组, 谁服用试验药物、谁服用安慰剂, 这显然与知情同意原则不符, 也是伦理学争议的焦点所在^[16]。

EBM 与传统医学模式不同, 它不只局限于临床试验中得出的某项治疗措施或药物的短期疗效指标, 更注重如总病死率、生活质量、功能状态等预后终点指标^[17], 其要求将试验终止的方式、受试者的后期治疗以及生活质量、长期随访情况等纳入临床试验。换言之, EBM 强调以患者为中心, 观察内容是患者的总体状况, 对于使用安慰剂的患者来说, 是否存在延误治疗或者远期的不良反应等, 更容易引起研究者的重视, 这点有助于解决临床试验中的伦理学问题。

总而言之, 在安慰剂的问题上众说纷纭, 从其存在至今争论不休。不妨换一个角度, 用辩证的思维看待这一问题, 兴许可以找到其解决的途径。EBM 的提出是医学发展的必然结果, 它指导人们在对人体疾病的诊治上朝更科学的方向发展, 而安慰剂是被许多实践证明确实有效的一种治疗手段。如何协调两者之间的矛盾, 其本质就是理论与实践的验证与更新。从安慰剂的作用机制来看, 它主要通过心理-生理的模式来发挥治疗作用, 然而现阶段这方面的科学研究水平尚不能完全解释这一现象的机制,

以至于安慰剂的治疗无理论可循, 导致了实际治疗及临床试验中的争议, 并引起了伦理学上的争议。相信随着科学的发展, 安慰剂的作用机制将被揭示, 其作用范围及应用方式会更符合新医疗模式规范的要求。

参 考 文 献

- 1 Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*, 2001, 344:1594 - 1602.
- 2 Beecher HK. Powerful placebo. *J Intern Med*, 2004, 256:91 - 100.
- 3 肖建初. 安慰剂及其在医学中的应用. *新医学*, 2001, 32:504 - 505.
- 4 樊朝美, 王雪峰. 安慰剂在心血管病临床研究中的作用. *中华心血管病杂志*, 2000, 28: 396 - 398.
- 5 McQuay H, Carroll D, Moore A. Variation in the placebo effect in randomised controlled trials of analgesics: all is as blind as it seems. *Pain*, 1996, 64:331 - 335.
- 6 彭新贤. 精神科治疗中的安慰剂效应. *国外医学精神病学分册*, 2001, 28:227 - 230.
- 7 de Craen AJ, Moerman DE, Heisterkamp SH, et al. Placebo effect in the treatment of duodenal ulcer. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48:853 - 860.
- 8 Lee PC, Jawad MS, Hull JD, et al. The antitussive effect of placebo treatment on cough associated with acute upper respiratory infection. *Psychosom Med*, 2005, 67: 314 - 317.
- 9 Haour F. Mechanisms of placebo effect and of conditioning; neurobiological data in human and animals. *Med Sci (Paris)*, 2005, 21:315 - 319.
- 10 Milling LS, Kirsch I, Allen GJ, et al. The effects of hypnotic and nonhypnotic imaginative suggestion on pain. *Ann Behav Med*, 2005, 29:116 - 127.
- 11 Sauro MD, Greenberg RP. Endogenous opiates and the placebo effect: a meta-analytic review. *J Psychosom Res*, 2005, 58:115 - 120.
- 12 Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, et al. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA*, 2002, 287: 622 - 627.
- 13 张大庆. 临床决策: 医学哲学研究的一个重要领域. *医学与哲学*, 2004, 25:17 - 20.
- 14 王蕾, 王刚, 李廷谦, 等. 国外药品临床试验中的伦理学现状及思考. *中国新药与临床杂志*, 2003, 22:628 - 632.
- 15 Tollman SM, Bastian H, Doll R, et al. What are the effects of the fifth revision of the Declaration of Helsinki. *BMJ*, 2001, 323: 1417 - 1423.
- 16 曹永福, 杨同卫. 难题、辩护与原则的确定——对“安慰剂对照双盲法人体实验”的医学伦理思考. *医学与哲学*, 2003, 24: 34 - 36.
- 17 林荡, 蔡映云. 循证医学对药物临床试验提出的要求. *药学服务与研究*, 2002, 2: 109 - 111.

(收稿日期: 2005 - 04 - 26)

(本文编辑: 赵敏)