

血脂异常中医证型变化规律观察

孙明月 陆 芳 李 博 訾明杰 李 睿 李庆娜 高 蕊

摘要 目的 观察血脂异常患者中医证型变化规律。**方法** 选择 439 例血脂异常患者,观察基线期(初诊)、访视 1(第 4 周)、访视 2(第 8 周)、访视 3(第 12 周)中医证型及血脂情况,对 4 次访视进行多层隐类模型分析,归纳人群证型的变化情况。**结果** 439 例血脂异常患者初诊时无症状患者占 49.7% (218/439),在有症状的患者中,阴虚阳亢证最多[28.2% (124/439)],痰浊阻遏证[13.7% (60/439)]其次;至访视 1 时,有 134 例仍为无症状者,有症状的患者主要证型是阴虚阳亢证[23.5% (103/439)]与痰浊阻遏证[17.3% (76/439)]脱落 70 例;访视 2 时主要证型为血瘀痰阻证[21.4% (79/369)]与阴虚阳亢证[19.5% (72/369)],脱落 64 例;访视 3 时主要证型为痰浊阻遏证[11.8% (36/305)]与气阴两虚证[11.1% (34/305)],脱落 50 例。**结论** 随着病程的延长,血脂异常中医证型呈现变化及不稳定状态,中医证型作为血脂异常临床研究的主要疗效指标的依据尚不充分。

关键词 流行病学调查;血脂异常;中医证型;隐类分析

Laws of Syndrome Types of Chinese Medicine in Dyslipidemia Patients SUN Ming-yue, LU Fang, LI Bo, ZI Ming-jie, LI Rui, LI Qing-na, and GAO Rui *Institute of Clinical Pharmacology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

ABSTRACT Objective To observe changing laws of syndrome types of Chinese medicine (CM) in dyslipidemia patients. **Methods** Totally 439 dyslipidemia patients were recruited. Their syndrome types of CM and blood lipids were observed at the baseline (at the first visit), 1st interview (at week 4), 2nd interview (at week 8), and 3rd interview (at week 12), respectively. Analyses of multilayer latent class analysis model were performed in the 4 interviews. Changes of syndrome types of CM were summarized as well. **Results** Asymptomatic patients accounted for 49.7% of the total number (218/439) at the baseline. Among symptomatic patients, yin deficiency yang predominance syndrome occupied the top (28.2%, 124/439), and followed by sputum turbidity obstruction syndrome (13.7%, 60/439). At 1st interview there were still 134 asymptomatic patients. Among symptomatic patients, yin deficiency yang predominance syndrome occupied the top (23.5%, 103/439), and followed by sputum turbidity obstruction syndrome (17.3%, 76/439). And 70 patients were lost. At 2nd interview blood stasis phlegm stagnation syndrome (21.4%, 79/369) and yin deficiency yang predominance syndrome (19.5%, 72/369) were main syndrome types. And 64 patients were lost. At 3rd interview sputum turbidity obstruction syndrome (11.8%, 36/305) and qi-yin deficiency syndrome (11.1%, 34/305) were main syndrome types. And 50 patients were lost. **Conclusions** Syndrome types of CM in dyslipidemia patients showed changing and unstable state along with the prolongation of dyslipidemia. It was insufficient to take syndrome types of CM as main therapeutic indicators for clinical research on dyslipidemia.

KEYWORDS epidemiological investigation; dyslipidemia; types of Chinese medicine; latent class analysis

血脂异常即血脂代谢异常(dyslipidemia),是指

血浆中一种或多种脂质成分的增高或降低、脂蛋白量和(或)质的改变等,其主要表现为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高密度脂蛋白水平低下或脂蛋白代谢紊乱,可直接引起一些严重危害人体健康的疾病^[1]。中医学无血脂异常的病名,根据血脂异常的临床表现及特点,通常可将其归于中医学“膏”、“脂”、“痰湿”、

基金项目:国家重大新药创制科技重大专项(No. 2011ZX09101-002-11, No. 2012ZX09303010-002)

作者单位:中国中医科学院西苑医院临床药理研究所(北京 100091)

通讯作者:高 蕊, Tel:010-62835653, E-mail:ruigao@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.11.1304

“浊阻”等证的范畴。如《黄帝内经灵枢集注》^[2]中所述:“中焦之气,蒸津液化,其精微溢于外则皮肉膏肥,余于内则膏脂丰满”,可看出古代医书中对“膏”、“脂”的认识与血脂异常的临床表现及特点很相似,但血脂异常是基于现代医学实验室检查诊断的疾病,在传统中医诊断学中,并无完全匹配的病名。

目前在血脂异常疾病中医疗效评价中,采用中医证候作为疗效指标的依据并不充分,指标的选择未经过大规模临床流行病学调查,且中医证候的变化对血脂异常疾病改善的意义不明确,根据实际临床的观察,很多血脂异常患者的中医症状不明显,在实际生活中存在无任何症状、“无证可辨”^[3]的情况。故当前的血脂异常的辨证不一定适合临床实际,本研究对现有的血脂异常证候与疗效的评定标准重新进行评价,观察单纯性血脂异常患者的中医证型分布及变化特点、规律,为中医药治疗血脂异常临床研究的中医证候疗效的评价提供依据。

资料与方法

1 诊断及判定标准 原发性血脂异常诊断标准参考《中国成人血脂异常防治指南》^[4]:在正常饮食情况下,如2周内2次禁食12~14 h后测血清TC $\geq$ 6.22 mmol/L(240 mg/dL)或血清TG $\geq$ 2.26 mmol/L(200 mg/dL)或HDL-C $<$ 1.04 mmol/L(40 mg/dL)或LDL-C $\geq$ 4.14 mmol/L(160 mg/dL)即可诊断。中医证候、症状的诊断标准主要依据《中药新药临床研究指导原则》^[5]制定,并参照《中医临床诊疗术语——证候部分》^[6],不限定血脂异常的中医证候分型。症状符合主症2项,次症1项即可诊断。

2 纳入、排除及终止标准 纳入标准:(1)符合诊断标准;(2)年龄18~65岁;(3)签署知情同意书;(4)如果有中医干预治疗者,医师判断观察期3个月内可以不更改中医治疗方案,不增减中药患者。排除标准:(1)需要进行中药汤剂干预或者中成药辨证用药治疗本病者(既往一直服用某一中成药,品种稳定1个月以上,且在调查期间不进行调整的不在排除之列);(2)合并其他疾病者;(3)妊娠妇女;(4)有药物或酒精滥用者;(5)依从性差。终止研究标准:(1)研究者决定的中止,如受调查者调查中病情变化,必须采取中医药加减辨证治疗者;(2)受调查者自行退出调查。剔除标准:患者在观察期的3个月内,经过中医药辨证论治,需调整原用药方案(主要指中药汤药、中成药及针灸等治疗的调整)1周以上。

3 一般资料 本研究经伦理委员会批准(批件

号:2011XL003-1),选择2011年4—10月中国中医科学院西苑医院(35例)、天津中医药大学第一附属医院(142例)、南京中医药大学江苏省中医院(72例)、成都中医药大学附属医院(48例)、山东中医药大学附属医院(142例)血脂异常且病情稳定的门诊患者439例,年龄20~75岁,平均(49 $\pm$ 11)岁,男性260例(59.2%),女性179例(40.8%)。

4 研究方法

4.1 调查内容 (1)患者的疾病相关一般信息,包括人口统计学、病史、中医辨证及治疗情况等,以及患者主诉、血脂的变化记录。(2)中医证候积分。

4.2 调查方法 上述内容由医生根据问诊及临床观测数据填写,记录患者12周以来的病情变化情况,在基线期(初诊)、访视1(第4周)、访视2(第8周)、访视3(第12周)4个时点,分别填写调查表,记录患者的病情变化情况。由经过培训考核合格的临床研究人员实时采集患者在病历报告表(CRF)中详细记录病史、症状、舌象、脉象和辨证分型,并输入经数据管理员设计测试过的EpiData3.1数据库中,由专职人员完成数据的输入,在广泛咨询专家基础上,根据隐树模型结构,主要依据《中药新药临床研究指导原则》^[5],并参照《中医临床诊疗术语——证候部分》^[6]辨证分型。

4.3 隐树结构分析(图1) 构建血脂异常患者隐树模型,如图1所示,数据包含共31个中医症状变量,将隐变量参照《中医临床诊疗术语——证候部分》归纳证候分型:Y0,Y4合为气滞血瘀证,Y5,Y9,Y6合为痰浊阻遏证,Y7,Y8合为脾肾阳虚证,Y1,Y2,Y3合为阴虚阳亢证。

5 统计学方法 采用SAS 9.2统计软件分析,描述性分析包括对人口学资料、病情等数据的分析;应用因子分析法、聚类分析、隐类结构等多因素统计分析方法对血脂异常证候要素的研究;应用相关分析、结构方程模型等方法评价PRO量表的科学性和实用性。

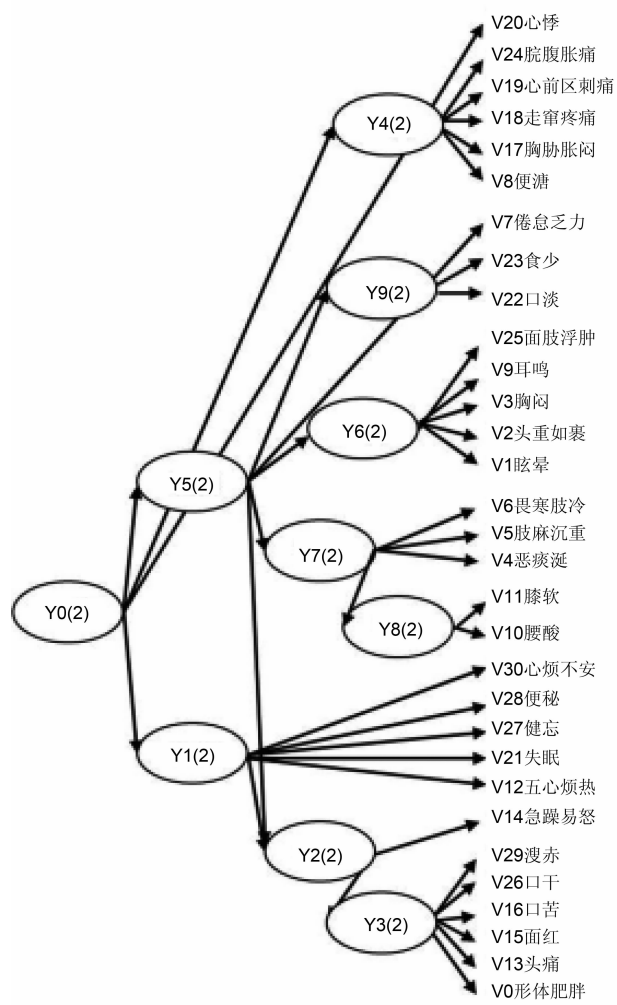
结 果

1 439例血脂异常患者基线期血脂水平(表1) 所有患者均符合纳入标准。

表1 439例血脂异常患者基线期血脂水平 (mmol/L)

血脂	例数	最小值	最大值	$\bar{x} \pm s$
TC	439(3)	2.90	10.42	5.9 $\pm$ 1.3
TG	439(4)	0.37	17.40	2.8 $\pm$ 1.9
HDL-C	439(9)	0.20	2.95	1.2 $\pm$ 0.4
LDL-C	439(7)	0.60	7.81	3.4 $\pm$ 1.1

注:()内为缺失例数



注:箭头表示直接的概率依赖性;如,从变量 Y0 到变量 Y1 有一个箭头,这意味着 Y1 直接依赖于 Y0,这种依赖性通过条件概率 $P(Y1/Y0)$ 来刻画,即对于每一个 Y0 的取值都给出 Y1 的一个分布。同样的原理,可以解释 V0, V1, …, V30 与它们对于隐变量之间的依赖关系;V0 ~ V30 是来自血脂数据的中医症状显变量, Y0 ~ Y9 是数据分析过程中引入的隐变量,每个隐变量后面括号里的取值表示对应隐变量的取值个数(即隐类状态)

图 1 血脂异常患者隐树模型

2 各时间点证型分布比较(表 2) 部分患者仅有肥胖而无或其他症状得分极少(其他症状得分 ≤ 2)而归为无症状组。患者中医证型可随着病程延长而发生变化。

3 基线期到访视 1 证型变化情况(表 3) 基线期中无症状者共 218 例,在访视 1 中仍为此型的有 123 例(56.4%);访视 1 中无症状者共 134 例,其中来自基线期的该型患者 123 例,占访视 1 中该型人数的 91.8%。基线期证型比例由高至低分别为阴虚阳亢证、痰浊阻遏证、脾肾阳虚证、气滞血瘀证;无症状者最多,共 218 例,占 49.7%。访视 1 中,证型比例由高至低分别为阴虚阳亢证 103 例,痰浊阻遏证 76 例,阳虚气滞证 51 例,气滞血瘀证 5 例。

表 2 各时间点证型分布比较 [例(%)]

证型	基线期	访视 1	访视 2	访视 3
无症状	218(49.7)	134(30.5)	110(29.8)	161(52.8)
气滞血瘀	5(1.1)	5(1.1)	0(0)	1(0.2)
痰浊阻遏	60(13.7)	76(17.3)	0(0)	36(11.8)
脾肾阳虚	32(7.3)	0(0)	3(0.8)	0(0)
阳虚气滞	0(0)	51(11.6)	0(0)	0(0)
阴虚阳亢	124(28.2)	103(23.5)	72(19.5)	16(5.2)
气滞痰凝	0(0)	0(0)	41(11.1)	2(0.9)
血瘀痰阻	0(0)	0(0)	79(21.4)	0(0)
阳虚血瘀	0(0)	0(0)	0(0)	5(1.6)
气阴两虚	0(0)	0(0)	0(0)	34(11.1)
病例脱落	0(0)	70(15.9)	64(17.3)	50(16.4)

表 3 基线期到访视 1 证型变化情况 (例)

基线期 主要证型	访视 1 主要证型						总数
	无症状	气滞 血瘀	痰浊 阻遏	阳虚 气滞	阴虚 阳亢	病例 脱落	
无症状	123	0	4	36	27	28	218
脾肾阳虚	1	1	8	8	7	7	32
气滞血瘀	0	0	4	0	0	1	5
痰浊阻遏	0	2	45	2	7	4	60
阴虚阳亢	10	2	15	5	62	30	124
总数	134	5	76	51	103	70	439

4 访视 1 到访视 2 证型变化情况(表 4) 访视 1 中无症状者共 134 例在访视 2 中仍为此证 92 例,占 68.7%,变为气滞痰凝证 7 例,转化率为 5.2%,变为血瘀痰阻证 2 例,转化率为 1.5%,变为阴虚阳亢证 11 例,转化率为 8.2%,22 例脱落。访视 2 证型比例由高至低分别为血瘀痰阻证、阴虚阳亢证、气滞痰凝证、脾肾阳虚证。

表 4 访视 1 到访视 2 证型变化情况 (例)

访视 1 主要证型	访视 2 主要证型						总数
	脾肾 阳虚	气滞 痰凝	无症状	血瘀 痰阻	阴虚 阳亢	病例 脱落	
无症状	0	7	92	2	11	22	134
气滞血瘀	0	0	0	3	2	0	5
痰浊阻遏	2	6	3	43	2	20	76
阳虚气滞	0	1	4	8	30	8	51
阴虚阳亢	1	26	10	23	27	16	103
病例脱落	0	1	1	0	0	68	70
总数	3	41	110	79	72	134	439

5 访视 2 到访视 3 证型变化情况(表 5) 访视 2 中无症状者有 110 例,访视 3 时,有 89 例仍为此型,转化率为 80.9%;2 例变为气阴两虚证,转化率为 1.8%;19 例脱落。病例脱落 15 例。访视 2 证型比例由高至低分别为痰浊阻遏证、气阴两虚证、阴虚阳亢证、阳虚血瘀证、气滞痰凝证、气滞血瘀证。

表 5 访视 2 到访视 3 证型变化情况 (例)

访视 2 主要证型	访视 3 主要证型								总数
	无症状	气阴 两虚	气滞 痰凝	气滞 血瘀	痰浊 阻遏	阳虚 血瘀	阴虚 阳亢	病例 脱落	
无症状	89	2	0	0	0	0	0	19	110
气滞痰凝	24	5	0	0	3	1	1	7	41
脾肾阳虚	0	0	0	0	0	3	0	0	3
血瘀痰阻	7	17	2	1	30	1	10	11	79
阴虚阳亢	41	9	0	0	3	0	4	15	72
病例脱落	0	1	0	0	0	0	1	132	134
总数	161	34	2	1	36	5	16	184	439

讨 论

在中医药临床研究中主要通过治疗前后证候积分的变化来评价中医药疗效,多未考虑疾病在发展中证型自身的变化,中医证候指标和疾病的相关性、证候评价标准的一致性与科学性仍有许多争议^[7]。目前对中医药治疗血脂异常的临床研究中,疗效评价多采用实验室检测的血脂指标及中医证候指标,如何客观、科学、系统地判定中医药对血脂异常的疗效,明确疗效指标,探索可反映中医药特色的临床疗效评价指标,对提高中医药临床研究的国际认可程度和指导临床治疗具有重要意义。

隐类分析(latent class analysis)是一个基于隐类模型的聚类方法,作为隐类分析的一种工具,隐树模型(latent tree model),即多层隐类模型(hierarchical latent class model,HLCM),是一种含有多个隐变量及隐结构的树状形贝叶斯网,其中所有叶节点是可观测的变量,称为显变量(比如中医的症状),所有内节点是不可观测的变量,称为隐变量(如中医证候)。隐树模型中的所有变量都是离散型变量,能够发现并挖掘出变量之间的隐结构即局部依赖关系且利用条件概率很好的解释变量之间的相互依赖关系。隐树模型已被探索性应用于中医证候的客观化、量化研究领域,相对于依赖医生经验的辨证来讲,隐树模型在中医的辨证归类中,体现了更好的客观和定量的优点,隐类分析作为一种流行的统计方法,适用于中医证候的定量研究分析^[8]。

本研究通过对 439 例血脂异常患者证候调查数据进行隐类分析,在中医学理论指导下,结合多层隐类模型中证候结构,通过每次访视对证候分布的聚类分析得到在每个访视间证型的变化情况。根据调查结果可知,血脂异常患者中存在一部分患者无症状,无证可辨;在不同的访视时间,在未使用中医药治疗干预的情

况下,大部分患者的证候出现变化,可见对血脂异常疾病来讲,其中医证候并不稳定,与疾病的相关性亦不强,即使无药物干预证候也可出现改变或改善,故以中医证候作为血脂异常的主要疗效评价指标依据并不充分;在基线期中无症状组的患者共 218 例,4 周后则仅有 134 例患者为此型,说明随着病程的延长及发展,患者可逐渐出现某些症状,而在访视 1 中 134 例无症状组的患者中有 123 例来自基线期中此型患者,仅 8.2% 的患者来自其他证型,说明已有症状的人群较少能在无中医药干预的情况下自行恢复,此时则可通过中医辨证论治对其进行治疗,寻找中医药干预的最佳时机,以进一步研究验证中医治疗的有效性;在基线期时患者的主要证候为阴虚阳亢与痰浊阻遏,随着病程的延长,在访视 2、访视 3 时,患者证型逐渐转为血瘀痰阻、气滞痰凝、气阴两虚、痰浊阻遏及阴虚阳亢,可以看出血脂异常病变的主要病理因素是痰浊,痰浊郁久则化热伤阴而致阴虚阳亢,痰浊阻滞气机及血运则气滞血瘀,久病不愈则耗气伤阴而致气阴两虚。因此,血脂异常患者应注重“未病先防,既病防变”,在适宜的时机采用中医药干预如早期积极开展针对性的治疗并建立患者正确的生活方式,可使该病患者得到更佳的治疗、预后,同时该研究结果亦为本课题后续的临床试验设计提供了更科学的思路。

参 考 文 献

[1] 陈灏珠,林果为,爰雪怡,等主编. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009:1089.

[2] (清)张志聪著. 孙国中,方向红,点校. 黄帝内经灵枢集注(卷 1)[M]. 北京:学苑出版社, 2006:6,11.

[3] 李柱,倪进军,崔应珉,等. 600 例血脂异常中医症状规律性的研究[J]. 中医学报, 2010, 3(25): 502-504.

[4] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:390-419.

[5] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:86-87.

[6] 中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分[S].GB/T 16751.2—1997.

[7] 刘东,郭娇,朴胜华. 血脂异常中医临床评价与分析[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(13): 28-29.

[8] 徐雯洁,王天芳,王智瑜,等. 基于隐结构法的慢性阻塞性肺疾病稳定期常见证候要素的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(2): 82-86.

(收稿:2015-10-12 修回:2016-08-16)