

· 临床论著 ·

基于陈可冀院士血瘀证辨证方法治疗冠心病稳定性心绞痛的实用性随机对照研究

王安璐¹ 罗 静² 于美丽¹ 高 翔³ 张 贺¹ 寇 娜¹ 车方远⁴
陈 卓⁵ 李金根¹ 徐 浩⁶ 史大卓⁶ 陈可冀⁶

摘要 目的 评价基于“陈可冀院士血瘀证辨证方法”论治冠心病稳定性心绞痛的有效性及安全性。方法 本研究为实用性随机对照试验,采用分层区组随机方法,将 300 例冠心病稳定性心绞痛患者分为试验组和对照组,每组 150 例。在西医常规治疗基础上,试验组接受“陈可冀院士血瘀证辨证方法”指导的治疗,对照组接受常规血瘀证辨治方法,疗程共 4 周。观察两组治疗前后主要指标(包括血瘀证计分、心绞痛计分)和次要指标(包括硝酸甘油停减情况、西雅图心绞痛量表评分、血液流变学各指标及其降低值)变化及不良反应。结果 最终纳入 253 例患者进行评价分析,试验组 127 例,对照组 126 例。与本组治疗前比较,试验组与对照组的血瘀证计分、心绞痛计分和血液流变学各指标均降低,西雅图心绞痛量表评分改善($P < 0.05$, $P < 0.01$);与对照组治疗后比较,试验组心绞痛计分、西雅图心绞痛量表评分、血液黏度(120.0 s^{-1})降低值均优于对照组($P < 0.05$),治疗过程中未发现明显不良反应。结论 基于“陈可冀院士血瘀证辨证方法”论治冠心病稳定性心绞痛安全有效,较常规血瘀证辨治方法具有一定优势。

关键词 陈可冀;血瘀证;冠心病;辨证论治;实用性随机对照试验

Pragmatic Randomized Controlled Trial on Treating Stable Angina Pectoris of Coronary Heart Disease Based on Chen Ke-ji's Pattern Identification Methods of Blood-Stasis Syndrome WANG An-lu¹, LUO Jing², YU Mei-li¹, GAO Xiang³, ZHANG He¹, KOU Na¹, CHE Fang-yuan⁴, CHEN Zhuo⁵, LI Jin-gen¹, XU Hao⁶, SHI Da-zhuo⁶, and CHEN Ke-ji⁶ 1 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029); 2 Department of TCM Rheumatology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029); 3 Department of TCM, Tieying Hospital of Fengtai District, Beijing (100079); 4 Cardiovascular Department, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Shunyi Branch, Beijing (101300); 5 Cardiovascular Diseases Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

ABSTRACT Objective To evaluate the effectiveness and safety of treatment based on "Chen Ke-ji's pattern identification (PI) methods of blood stasis syndrome (BSS)" for stable angina pectoris of coronary heart disease. Methods Totally 300 patients with stable angina pectoris were randomly assigned to the experimental group and the control group using pragmatic randomized controlled trial (PRCT), 150 cases in each group. All patients received routine Western medical treatment. Patients in the experimental group additionally took "Chen Ke-ji's PI methods of BSS"-guided treatment. Meanwhile, patients in the control group received "conventional diagnostic criterion of BSS"-guided treatment. The treatment lasted for four successive weeks. The primary outcomes (including BSS scores and scores of angina symptoms), secondary outcomes [including reduction of nitroglycerin, Seattle Angina Questionnaire (SAQ) scores and hemorrheology indexes] and adverse reactions were observed before and after treatment. Results Totally 253 cases were available, 127 in the experimental group and 126 in the control group. Compared with before treatment, BSS scores, scores of angina symptoms, and rheology indexes of blood in both groups were statisti-

基金项目:“十二五”国家科技支撑计划项目(No. 2013BAI13B01)

作者单位:1. 北京中医药大学研究生院(北京 100029); 2. 中日友好医院中医风湿病科(北京 100029); 3. 北京市丰台区铁营医院中医科(北京 100079); 4. 北京中医医院顺义医院心血管科(北京 101300); 5. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者:徐浩, Tel: 010-62835342, E-mail: xuhaotcm@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjtm.20170908.369

cally reduced in both groups, as well as SAQ scores was improved in both groups ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Better effect in improving angina scores, SAQ scores, and the reduction level of blood viscosity (120 s^{-1}) were obtained in the experimental group compared with the control group after treatment ($P < 0.05$). No adverse reaction occurred in the two groups during the treatment course. Conclusion Treatment based on "Chen Ke-ji's PI methods of BSS" was effective and safe in patients with stable angina pectoris, and had certain advantages compared with treatment based on "conventional diagnostic methods of BSS".

KEYWORDS Chen Ke-ji; blood stasis syndrome; coronary heart disease; syndrome differentiation and treatment; pragmatic randomized controlled trial

国医大师陈可冀院士是我国当代著名中西医结合医学家,在血瘀证与活血化瘀研究领域具有很深的造诣,其主持的“血瘀证与活血化瘀研究”获得了国家科技进步一等奖。通过数十年的临床实践,陈可冀院士形成了自己独特的血瘀证辨证方法和论治体系,对临床具有重要的参考价值。本试验在国家十二五科技支撑计划课题“名老中医辨证方法传承研究”资助下,系统总结了陈可冀院士血瘀证独特辨证方法,在既往血瘀证诊断标准基础上,制定了“实用血瘀证诊断标准”^[1],并通过诊断性试验验证了其可靠性和真实性^[2]。在临床实践中,该标准指导下的血瘀证辨治方药临床疗效如何?本研究采用实用性随机对照试验(pragmatic randomized controlled trial, PRCT)的方法,共纳入 300 例冠心病稳定性心绞痛患者,通过与常规血瘀证辨证方法相比,评价基于“陈可冀院士血瘀证独特辨证方法”论治冠心病稳定性心绞痛的临床疗效和安全性,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 冠心病诊断标准参照国际心脏病学会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组报告《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[3]。慢性稳定性心绞痛诊断标准参照中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会 2007 年制定的《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[4]。血瘀证诊断标准参照“实用血瘀证诊断标准”^[1]和 1986 年中国中西医结合学会制定的“血瘀证诊断标准”(1986 血瘀证诊断标准)^[5]。冠心病血瘀证轻重分级判断参照课题组前期定性研究形成的“冠心病血瘀证量化分级标准”进行,瘀毒辨证诊断参照 2011 年陈可冀院士牵头制订的“冠心病稳定期因毒致病辨证诊断及量化标准”^[6]。

2 纳入标准 (1)符合西医冠心病诊断标准(符合以下任意一项):①明确的陈旧性心梗病史,或经皮冠状动脉支架植入术(percutaneous coronary artery stent implantation, PCI)史,或冠脉搭桥史者;②冠脉造影或冠状动脉血管成像(coronary CT angiography, CTA)结果提示至少一支冠脉狭窄且管腔狭

窄 $\geq 50\%$ 者;③负荷核素心肌扫描检查提示冠心病心肌缺血者;④运动平板心电图阳性(限男性患者)。(2)符合西医慢性稳定性心绞痛诊断标准,且心绞痛症状每周发作 ≥ 2 次;(3)“实用血瘀证诊断标准”或“1986 血瘀证诊断标准”诊断为血瘀证者;(4)CCS 心绞痛分级为 I ~ III 级者;(5)年龄 30 ~ 70 岁;(6)受试者自愿签署知情同意书。

3 排除标准 (1)重度心肺功能不全者(心功能 IV 级、肺功能重度异常);(2)高血压控制不良(治疗后收缩压 $\geq 160 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 100 \text{ mmHg}$)者;(3)合并肝肾功能损害,ALT 或血肌酐(creatinine, Cr) > 正常上限 1.5 倍者;(4)合并造血系统等严重原发性疾病、精神病者;(5)妊娠期、哺乳期女性或有妊娠计划者;(6)参加其他临床研究者。

4 脱落及剔除标准 脱落标准:所有填写了知情同意书并筛选合格进入随机化分组试验的受试者,无论何时因退出,只要未完成方案所规定的观察周期,或随访时间逾期 1 周,均记为脱落病例。剔除标准:(1)病例选择违反了纳入/排除标准,本不应随机化入组;(2)受试者不配合随机化入组,或入组后未配合辨证治疗,或用药极少($< 10\%$);(3)试验期间使用了其他有活血化瘀作用的中药治疗等,影响有效性和安全性判定者;(4)在随机化入组之后未采集到任何数据;(5)必须在盲态审核时由主要研究者、数据管理员、统计分析专家和课题申办者共同讨论后,判断病例是否剔除。

5 随机方案的产生及隐匿 本研究为 PRCT,采用分层区组随机的方法,运用 SAS 9.3 软件生成随机数字表,随机方案共分两层,区组数 50,区组长度 6。随机序列由专人保管,采用中心随机的方法实施随机化方案。由经过培训的病例采集者确定合格的研究对象后,通过电话将研究对象的基本信息传递给序列号保管员,并由该人集中给予随机序列的发放,从而确定分组和相应的治疗方案。

6 一般资料 300 例均为 2014 年 6 月—2016 年 4 月就诊于中国中医科学院西苑医院门诊的冠心病稳定性心绞痛患者,随机分为试验组和对照组,每组

150 例。本研究已通过中国中医科学院西苑医院医学伦理委员会伦理审查(批号:2014XL023-3)。

试验组完成患者共 127 例,男性 79 例(62.2%),年龄的中位数及四分位间距为 61.0 (55.0, 66.0) 岁;对照组完成患者共 126 例,男性 72 例(57.1%),年龄的中位数及四分位间距为 61.0 (54.0, 66.0) 岁。两组患者均为汉族,性别、年龄、心脑血管病史、心脑血管病家族史、吸烟史、饮酒史、基础用药等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表 1)。且患者在试验期间均停服长效硝酸酯用药,符合试验方案规定。

表 1 两组患者一般资料比较 [例(%)]

项目	试验组(127 例)	对照组(126 例)
吸烟史	62(48.8)	63(50.0)
饮酒史	49(38.6)	42(33.3)
CCS I 级	96(75.6)	88(69.8)
CCS II 级	31(24.4)	35(27.8)
CCS III 级	0(0.0)	3(2.4)
心梗病史	61(48.0)	49(38.9)
冠脉血运重建治疗	76(59.8)	71(56.3)
冠心病家族史	58(45.7)	67(53.2)
高血压家族史	73(57.5)	77(66.1)
脑卒中家族史	29(22.8)	32(25.4)
糖尿病家族史	32(25.2)	32(25.4)
高血压病病史	75(59.1)	79(62.7)
高脂血症病史	107(84.3)	99(78.6)
糖尿病病史	30(23.6)	32(27.0)
脑卒中病史	15(11.8)	20(15.9)
外周 AS 病史	74(58.3)	76(60.3)
性格急躁	98(77.2)	93(73.8)
A 型性格	86(67.7)	77(61.1)
阿司匹林	110(86.8)	109(86.5)
氯吡格雷	60(47.2)	54(42.9)
降糖药	27(21.3)	29(23.0)
硝酸酯类	32(25.2)	29(23.0)
β 阻滞剂	72(56.7)	75(59.5)
抗心律失常药	1(0.8)	0(0.0)
钙拮抗剂	39(30.7)	35(27.8)
地高辛	0(0.0)	1(0.8)
ACEI	11(8.7)	15(11.9)
ARB	22(17.3)	27(21.4)
利尿剂	3(2.4)	4(3.2)
他汀类	110(86.6)	104(82.5)
血瘀证(轻)	6(4.7)	9(7.1)
血瘀证(中)	35(27.6)	36(28.6)
血瘀证(重)	86(67.7)	81(64.3)
气虚证	102(80.3)	105(83.3)
阳虚证	9(7.7)	7(5.6)
阳脱证	0(0.0)	0(0.0)
阴虚	21(16.5)	28(22.2)
痰浊证	96(75.6)	88(69.8)
气滞证	59(46.5)	72(57.1)
寒凝证	49(38.6)*	29(23.0)
瘀毒证	47(37.0)	—

注:加拿大心血管学会(CCS);动脉粥样硬化(AS);血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI);血管紧张素受体拮抗剂(ARB);与对照组比较,* $P < 0.05$

在完成的 253 例患者中,两种血瘀证辨证方法均诊断血瘀证 196 例(占 77.5%),实用血瘀证标准诊断为血瘀证且 1986 年血瘀证标准诊断非血瘀证 57 例(试验组 26 例,对照组 31 例)。根据入组血瘀证计分,两组患者的血瘀证轻、中、重度患者分布比较,差异无统计学意义。其他兼证出现频率由高到低依次为:气虚证 > 痰浊证 > 气滞证 > 寒凝证 > 阴虚证 > 阳虚证。两组患者寒凝证出现频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余兼证两组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组患者诊断瘀毒证患者 47 例,对照组未进行瘀毒证诊断。

7 治疗方法 两组患者冠心病西药治疗均参考《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[4]进行。试验期间停用长效硝酸酯类药物,出现心绞痛发作时,可含服硝酸甘油。患者合并高血压病、糖尿病等其他疾病时,由研究者根据患者具体情况选择药物及使用剂量。

试验组患者接受陈可冀血瘀证传承人(均为主任医师)的辨证诊疗,并且根据传承人的临床经验判定血瘀证的轻重,具体处方由以下四种方案加减:(1)轻度血瘀证:和血方(当归 10 g、丹参 15 g、赤芍 10 g、鸡血藤 30 g、牡丹皮 15 g);(2)中度血瘀证:活血方(川芎 15 g、红花 10 g、丹参 15 g、延胡索 15 g、姜黄 10 g);(3)重度血瘀证:破血方(川芎 15 g、延胡索 15 g、桃仁 10 g、三棱 10 g、莪术 10 g);(4)瘀毒证:清瘀方(虎杖 15 g、黄连 10 g、银花 15 g、丹参 15 g、牡丹皮 15 g)。对照组同样由陈可冀血瘀证传承人(均为主任医师)进行诊治,接受以下处方加减治疗。通脉方(川芎 15 g、赤芍 10 g、丹参 15 g、红花 10 g、牡丹皮 15 g)。两组患者如有其他兼证,加用预先规定的临床常用药物治疗。具体兼证与药物如下:痰浊证(偏寒):薤白 10 g;痰浊证(偏热):栝蒌 15 g;气滞证:香附 10 g;寒凝证:桂枝 10 g;气虚证:炙黄芪 15 g;阳虚证:黑附片 10 g(先煎);阴虚证:麦冬 15 g。两组中药均为中国中医科学院西苑医院颗粒药房配方颗粒,所有患者中药连续服用 4 周,可在入选 2 周时根据证候变化进行调方。试验期间不能服用任何有活血化瘀作用的其他中药制剂。

8 观察指标及检测方法 主观评价指标由经过专门培训的具有硕士以上学历的中医师评价,评价全过程中医师不能获知患者的分组情况。同时制定了统一的血样采集及送检流程,所有血样由专人采集和送检。血液流变性于采样后 4 h 内检测,血脂于采集当天检测。患者入选 2 周时进行门诊或电话随访,入选

4 周时进行门诊随访,研究的全过程只有保管随机序列人员知晓患者分组情况。通过组内治疗前后比较和组间比较评价实用血瘀证辨证方法论治稳定性心绞痛的疗效与安全性。

8.1 主要评价指标 (1)血瘀证计分:参照文献方法[7]对患者的血瘀证症状、体征包括心绞痛、舌质、口唇、舌下脉络、脉象等进行评分,并计算血瘀证计分减少值(血瘀证计分减少值=4 周后血瘀证计分-入组血瘀证计分)。(2)心绞痛计分:参考中华人民共和国卫生部药政司颁布的《中药新药临床研究指导原则》^[8]制订评分表,心绞痛计分分级标准:轻度≤8 分,中度 9~16 分,重度≥17 分,并计算心绞痛计分减少值(心绞痛计分减少值=4 周后心绞痛计分-入组心绞痛计分)。

8.2 次要评价指标 (1)硝酸甘油停减情况;(2)西雅图心绞痛量表评分:参照文献[9],主要对患者躯体活动受限程度、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意度以及对疾病的认识程度进行评分,同时计算西雅图量表评分增加值(增加值=治疗后评分-治疗前评分);(3)血液流变性各指标及其降低值。

8.3 安全性指标 记录观察期间的不良反应,重点观察试验期间有无出血的不良反应,包括脑出血、胃肠道出血、肾脏出血、皮肤黏膜出血等。对出现不良反应者根据情况及时停药,给予对症处理,并进行血常规、肝肾功能等相关化验检查。

9 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析。首先对数据进行描述性统计分析:计数资料用频数、百分率或构成比描述;计量资料以中位数及四分位间距[M(IQR)]描述。计数资料采用χ²检验、一致性检验;计量资料符合正态分布用t 检验或者配对t 检验,方差不齐用校正的t 检验;计量资料不符合正态分布及等级资料用Wilcoxon 秩和检验,P<0.05 为差异有统计学意义。评价指标缺失数据采用意向性分析(intent-to-treat analysis, ITT),将上一次评价结果结转进行分析。

结 果

1 试验完成情况(图 1) 治疗过程中共脱落 26 例,试验组 14 例,对照组 12 例。患者中 18 例患者超过随访时间 7 天以上完成了 4 周随访,3 例患者在中心随机分配随机号时出现失误,导致随机号错误。最终采用符合方案分析纳入 253 例患者进行最终分析,其中试验组 127 例,对照组 126 例。

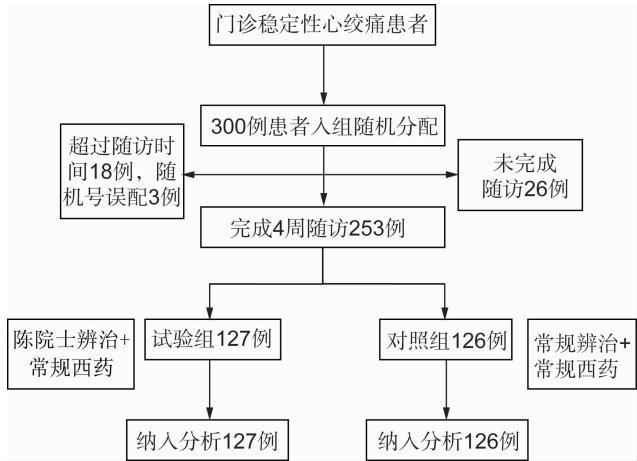


图 1 受试者流程图

2 两组血瘀证计分比较(表 2) 两组血瘀证计分入组前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与本组治疗前比较,两组治疗后 M(IQR)均降低($P<0.01$)。与对照组同期比较,治疗 4 周后试验组血瘀证计分及减少值差异均无统计学意义($P=0.24, 0.06$)。

表 2 两组血瘀证计分比较 [分, M(IQR)]			
组别	例数	时间	血瘀证计分
试验	127	入组	17(14, 20)
		治疗 4 周	14(8, 17) *
		减少值	-3(-7, 0)
对照	126	入组	17(14, 20)
		治疗 4 周	14.50(8, 17) *
		减少值	-3(-6, 0)

注:与本组治疗前比较, * $P<0.01$

3 两组心绞痛计分比较(表 3,图 2) 入组时试验组与对照组心绞痛计分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,治疗 2、4 周后两组心绞痛计分均降低($P<0.05$)。与对照组同期比较,治疗 4 周后试验组心绞痛计分降低($P<0.05$)。

表 3 两组心绞痛计分比较 [分, M(IQR)]			
组别	例数	时间	心绞痛计分
试验	127	入组	6(6, 8)
		治疗 2 周	6(4, 8) *
		治疗 4 周	2(0, 6) *△
		减少值(2 周)	-2(-4, 0)
		减少值(4 周)	-4(-6, -2)
对照	126	入组	8(6, 10)
		治疗 2 周	6(2, 8) *
		治疗 4 周	6(0, 6) *
		减少值(2 周)	-2(-4, 0)
		减少值(4 周)	-2(-6, 0)

注:与本组治疗前比较, * $P<0.01$;与对照组同期比较, △ $P<0.05$

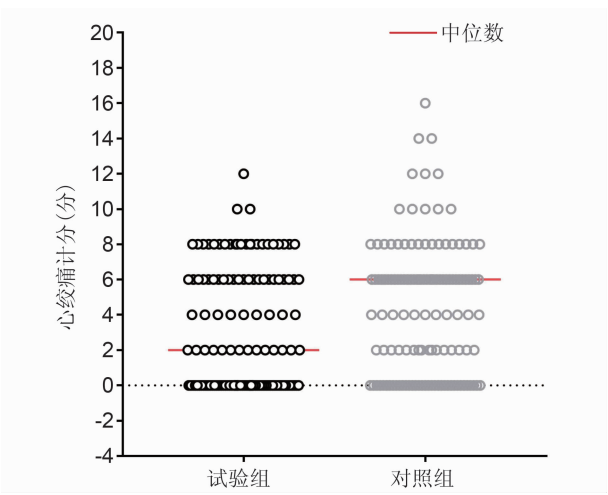


图 2 治疗 4 周两组心绞痛计分散点图

4 两组硝酸甘油减停情况及停减率比较(表 4)

两组患者治疗 2 周后,有 2 例(试验组 0 例,对照组 2 例)缺失硝酸甘油减停率资料,根据 ITT 分析原则,采用前一次(入组)结果结转,结转(入组时“使用”则结转为“不变”,入组时“未使用”则结转为“上一访视未用”,下同)。治疗 4 周后,有 4 例(试验组 1 例,对照组 3 例)缺失硝酸甘油停减率资料,根据 ITT 分析原则,采用前一次(2 周)结果结转。治疗 2、4 周后两组硝酸甘油减停率组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 两组患者硝酸甘油停减率比较 [例(%)]				
组别	例数	时间		硝酸甘油减停率
试验	127	治疗 2 周	停药	35(27.6)
			减量	16(12.6)
			不变	9(7.1)
			增量	1(0.8)
			上一次访视未用	66(52.0)
		治疗 4 周	停药	30(23.6)
			减量	17(13.4)
			不变	4(3.1)
			增量	0(0.0)
			上一次访视未用	76(59.8)
对照	126	治疗 2 周	停药	32(25.4)
			减量	13(10.3)
			不变	17(13.5)
			增量	0(0.0)
			上一次访视未用	64(50.8)
		治疗 4 周	停药	28(22.2)
			减量	14(11.1)
			不变	10(7.9)
			增量	1(0.8)
			上一次访视未用	73(57.9)

5 血液流变学指标

5.1 各组血液流变学指标比较(表 5) 试验组治疗 4 周后 6 例患者缺失血流变指标,采用 ITT 对上一次数据结转。入组时,试验组血小板聚集率、血液黏度(120 s^{-1})高于对照组($P<0.05$)。与本组治疗前比

表 5 两组血液流变学指标比较 [M(IQR)]

项目	试验组(127 例)			对照组(126 例)		
	入组	4 周	差值	入组	4 周	差值
血小板最大聚集率(%)	57.4 (47.90, 63.50) *	47.80 (41.70, 56.48) Δ	-5.50 (-18.20, 0.00)	54.45 (48.70, 63.10)	47.60 (41.90, 54.70) Δ	-4.65 (-15.30, 1.21)
血小板黏附率(%)	29.65 (28.47, 30.63)	27.30 (25.59, 28.89) Δ	-2.86 (-4.04, -0.17)	29.64 (28.6, 30.65)	26.53 (25.69, 28.64) Δ	-2.61 (-4.64, -0.49)
红细胞聚集率(%)	17.30 (13.3, 21.6)	15.60 (12.00, 20.40) Δ	-1.50 (-6.30, 2.60)	16.95 (14.30, 20.90)	15.70 (13.30, 19.60) Δ	-0.50 (-4.3, 1.89)
红细胞变形率(%)	53.90 (51.90, 57.60)	55.30 (51.30, 58.50)	0.20 (-3.00, 4.90)	53.50 (50.20, 56.70)	54.60 (51.30, 57.60)	0.55 (-2.50, 5.10)
血液黏度 $1.0\text{ s}^{-1}(\text{mpa}\cdot\text{s})$	19.06 (17.25, 21.23)	17.54 (15.67, 19.81) Δ	-1.49 (-4.19, 1.01)	18.68 (16.81, 20.53)	17.64 (15.32, 20.18) Δ	-0.88 (-3.10, 1.01)
血液黏度 $5.0\text{ s}^{-1}(\text{mpa}\cdot\text{s})$	14.32 (12.28, 16.33)	13.01 (11.01, 15.32) Δ	-0.72 (-3.21, 0.83)	13.99 (12.24, 15.62)	12.91 (11.42, 14.78) Δ	-0.57 (-2.49, 0.69)
血液黏度 $10.0\text{ s}^{-1}(\text{mpa}\cdot\text{s})$	10.12 (9.26, 11.41)	9.45 (8.55, 10.39) Δ	0.34 (-0.53, 1.83)	9.84 (9.23, 11.29)	9.52 (8.62, 10.42) Δ	0.11 (-0.60, 1.21)
血液黏度 $35.0\text{ s}^{-1}(\text{mpa}\cdot\text{s})$	6.48 (5.84, 7.22)	6.17 (5.51, 7.04) Δ	-0.01 (-1.11, 0.62)	6.27 (5.59, 7.12)	6.23 (5.59, 6.88)	0.00 (-0.68, 0.52)
血液黏度 $120.0\text{ s}^{-1}(\text{mpa}\cdot\text{s})$	5.06 (4.66, 5.60) *	4.82 (4.53, 5.35) Δ	-0.20 (-0.83, 0.36) $\blacktriangle$	4.89 (4.44, 5.42)	4.78 (4.47, 5.27) Δ	-0.06 (-0.11, 0.01)

注:与对照组治疗前比较, * $P<0.05$;与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$;与对照组同期比较, $\blacktriangle P<0.05$

较,治疗 4 周后,试验组血小板最大聚集率、血小板黏附率、红细胞聚集率、血液黏度(1.0 s^{-1})、血液黏度(5.0 s^{-1})、血液黏度(10.0 s^{-1})、血液黏度(35.0 s^{-1})、血液黏度(120.0 s^{-1})均降低($P<0.05$);对照组血小板最大聚集率、血小板黏附率、红细胞聚集率、血液黏度(1.0 s^{-1})、血液黏度(5.0 s^{-1})、血液黏度(10.0 s^{-1})、血液黏度(120.0 s^{-1})均较降低($P<0.05$)。治疗 4 周后,试验组和对照组血液流变性各指标差异无统计学意义($P>0.05$),两组血液流变学指标降低差值比较,试验组血液黏度(120.0 s^{-1})降低程度大于对照组($P<0.05$)。

5.2 两种血瘀证辨证方法诊断结果相异患者的血液流变性情况 对 57 例实用血瘀证标准诊断为血瘀证而 1986 血瘀证标准诊断为非血瘀证患者的入组血液流变性指标进行分析。参照各项指标的正常值范围,49 例患者(占 85.96%)的血液流变性指标(血小板最大聚集率、血小板黏附率、红细胞聚集率、血液黏度(1.0 s^{-1})、血液黏度(5.0 s^{-1})、血液黏度(10.0 s^{-1})、血液黏度(35.0 s^{-1})、血液黏度(120.0 s^{-1})中至少 1 项高于正常值范围,存在高血凝状态。经过 4 周治疗,比较上述 49 例患者血液流变学指标,发现治疗后血小板最大聚集率、血小板黏附率、红细胞变形率、血液黏度(1.0 s^{-1})、血液黏度(5.0 s^{-1})、血液黏度(10.0 s^{-1})均较治疗前降低,以方测证,提示该 49 例患者存在一定程度的血瘀状态。

6 两组西雅图心绞痛量表评分比较(表 6) 两组入组时西雅图心绞痛量表评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与本组治疗前比较,两组治疗后西雅图量表评分明显升高($P<0.05$),治疗 4 周后试验组后西雅图心绞痛量表评分、评分差值均优于对照组($P<0.05$)。

表 6 两组西雅图心绞痛量表评分比较 [分, M(IQR)]			
组别	例数	时间	西雅图量表评分
试验	127	入组	71(67, 77)
		治疗 4 周	81(77, 84) * Δ
		增加值	8(4, 13) Δ
对照	126	入组	71(65, 76)
		治疗 4 周	78(73, 83) *
		增加值	6(3, 10)

注:与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$

7 安全性评价 患者共脱落 26 例,试验组 14 例,对照组 12 例。在 2 周随访时,试验组脱落 5 例,其中 2 例患者分别于服药的第 5 天和第 7 天出现腹泻,可自行缓解,在服药 2 周后在随访时要求退出

试验。3 例患者服药后出现心悸,可自行缓解,在 2 周随访时退出试验;对照组脱落 5 例,其中 2 例自觉服药后头晕,停药后可缓解,在 2 周随访时退出试验,1 例患者因个人原因要求退出,2 例患者出现腹泻,可自行缓解。在 4 周随访时,试验组共 9 例,对照组共 7 例患者因个人原因未能完成随访而脱落。无患者出现出血现象。试验组与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

本研究发现,基于“陈可冀院士血瘀证辨证方法”论治冠心病稳定性心绞痛,在改善心绞痛计分、西雅图心绞痛量表评分、血液流变学血液黏度(120 s^{-1})指标等方面优于常规血瘀证辨治方法,治疗过程中未发现明显不良反应。本研究入组患者均停用长效硝酸酯类药物,故提示常规治疗配合陈可冀院士血瘀证辨证方法指导中药治疗,可以帮助患者在停用长效硝酸酯类药物的基础上,减少硝酸甘油使用量,间接说明了该联合治疗可以改善患者心绞痛症状(降低了心绞痛计分)。同时,在减少硝酸甘油使用量方面,陈可冀院士血瘀证辨证方法指导中药治疗同常规血瘀证辨证方法指导中药治疗的作用相似。既往研究提示,冠心病心绞痛患者血液的黏滞性常增高,血小板聚集性常增加,血液处于高凝状态^[10,11]。同时,不同低剪切率下的血液黏度可以反映红细胞聚集条件下的血液黏度。本研 究结果显示,常规治疗配合陈可冀院士独特血瘀证辨治方法与常规血瘀证辨治方法相比,对冠心病稳定性心绞痛患者血液黏度改善效果更佳,两种辨治方法联合常规治疗均可降低冠心病稳定性心绞痛患者的血液黏度。西雅图心绞痛量表对患者活动耐力、心绞痛发作次数、症状轻重、服用硝酸甘油情况以及对于治疗的满意程度方面均进行了评估。治疗 4 周后,陈可冀院士血瘀证辨证方法指导下的处方用药较常规血瘀证辨证方法指导下的处方用药相比,西雅图心绞痛量表评分降低更明显,差异有统计学意义,表明前者在改善患者活动耐力、心绞痛发作次数、症状轻重、服用硝酸甘油以及患者对于治疗的满意程度方面优于后者。综上所述,本研究提示基于“陈可冀院士血瘀证辨证方法”论治冠心病稳定性心绞痛安全有效,较常规血瘀证辨治方法具有一定优势。

本课题组在既往血瘀证标准基础上,结合陈院士辨证经验,建立了“实用性血瘀证诊断标准”^[11]。该标准与既往血瘀证诊断标准相比较具有条目简洁、涵盖面广、判断标准简单、临床可操作性强的特点。同时,

该标准对判定条目赋分,使得诊断结果得以量化,能够判断血瘀证的程度,兼顾了科学研究和临床实用性。另一方面,陈可冀院士在临床实践过程中提出了冠心病稳定期“瘀毒致变”理论。他认为冠心病稳定期急性心血管事件发生当存在瘀毒转化的病因病机,进而制定了冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断量化标准(以下简称“瘀毒证量化标准”)^[6]。基于陈可冀院士的学术思想和临床实践经验,本研究中试验组患者接受陈可冀院士血瘀证辨证方法指导下的处方用药,根据患者血瘀证的轻重不同采用相应的方药,轻、中、重血瘀证患者分别对应和血方、活血方及破血方,对于满足“瘀毒证量化标准”的患者给予清瘀方,体现了陈院士的辨治特点,较常规血瘀证辨治方法更有针对性。

既往名老中医经验的传承中,大多是对个体病案的回顾性研究或横断面分析,总结出一些症状证候特点及方药应用规律,缺乏对名老中医经验临床疗效的评价,导致名老中医临床经验成果的临床显示度不足。本研究采用随机对照研究方法,根据患者不同诊次间的证治信息及随访情况,客观评价基于陈可冀院士血瘀证辨治方法的有效性及安全性。在试验设计上,由于评价的是辨证方法指导下的辨证论治,因此采用了 PRCT 的试验设计方案。在干预方案中允许各组在固定方药的基础上根据患者的兼证进行规定范围内的加减用药,这样使得本试验的干预措施更接近于临床实践条件下的治疗措施,得出的研究结果具有较大的外部真实性和可推性。另外,以辨证方法的不同作为随机分层的要素,并在层内进行区组随机,保证了试验组和对照组组间和组内良好的可比性^[12]。另外,在今后的研究中如有条件应当做平板负荷试验进一步比较治疗前后患者的心功能。

本研究为探索性研究,缺乏既往相似研究作参考,样本量估算主要根据专家经验和课题要求,故纳入 300 例患者可能存在样本量不足。但本研究具有以下特点:(1)辨证是中医诊治疾病的核心和基础,不同于既往多数中医临床研究,本研究评价的是陈可冀院士血瘀证辨证方法指导中药治疗的疗效与安全性(而非一方一药),在研究内容上具有一定的创新性;(2)本研究有预先设计的研究方案和研究流程,并通过伦理委员会的伦理审查,研究设计、实施规范,并有严格的质

量控制措施,提高了研究的合理性和结果的可靠性;(3)本研究采用了实用性分层随机对照试验的方法,PRCT 对干预措施的控制相对宽松,较传统的解释性随机对照试验方法更适宜于评价中医复杂干预的疗效,试验结果也更接近临床实际。

参 考 文 献

- [1] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 实用血瘀证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1163.
- [2] 罗静, 王安璐, 赵维, 等. 实用血瘀证诊断标准及其可靠性与真实性评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(8): 950-956.
- [3] 徐济民译. 缺血性心脏病的命名及标准——国际心脏病学会和协会/世界卫生组织临床命名标准化专题组的联合报告[J]. 国际血管病杂志, 1979, 6(6): 365-366.
- [4] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [5] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证诊断标准[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(3): 129.
- [6] 陈可冀, 史大卓, 徐浩, 等. 冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断量化标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 313-314.
- [7] 陈可冀主编. 活血化瘀研究与临床[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993: 7.
- [8] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 40.
- [9] Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 25(2): 333-341.
- [10] 陈可冀, 薛梅, 殷惠军. 血小板活化与冠状动脉粥样硬化性心脏病和血瘀证的关系[J]. 首都医科大学学报, 2008, 29(3): 266-269.
- [11] 陈永斌. 血瘀证与血小板活化关联的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(11): 70-72.
- [12] 费宇彤, 杨红, 刘建平. 实用性随机对照试验及其在中医药领域的应用[J]. 中医杂志, 2008, 49(2): 116-118, 122.

(收稿: 2017-04-24 修回: 2017-09-04)

责任编辑: 白 霞