

## · 临床论著 ·

稳定性冠心病再发心血管事件中中药处方  
用药规律研究赖润民<sup>1</sup> 林 骞<sup>2</sup> 张 贺<sup>1</sup> 鞠建庆<sup>1</sup> 刘启予<sup>1</sup> 石 榴<sup>3</sup> 贾君迪<sup>3</sup> 徐 浩<sup>1</sup>

**摘要** **目的** 基于真实世界数据, 分析比较稳定性冠心病再发心血管事件中中药处方用药规律。**方法** 收集全国 10 家三级甲等医院共 3 646 例稳定性冠心病患者临床诊疗及随访数据, 根据随访结束时心血管事件的发生情况, 将再发心血管事件的患者定义为病例组 (346 例), 未发生心血管事件的患者定义为对照组 (3 300 例), 基于危险因素进行病例-对照匹配后, 匹配对照组纳入 200 例。应用频数统计及关联规则方法对病例组和匹配对照组中药处方进行分析。**结果** 病例组气虚、阳虚证型占比相对偏高, 而匹配对照组气滞、血瘀、痰浊证型占比相对偏高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。分析病例组 206 首处方、匹配对照组 161 首处方、总计 225 味中药。病例组使用频率最高中药依次为枳壳、白术、茯苓、当归和桃仁, 高频联用中药包括当归、川芎、桃仁和枳壳。匹配对照组使用频率最高中药依次为黄芪、丹参、半夏、炙甘草和柴胡, 高频联用中药包括黄芪、三七、丹参、瓜蒌和天麻。**结论** 在真实世界中, 再发心血管事件人群的中药处方偏重理气活血, 而未再发心血管事件人群的中药处方偏重益气活血、活血化痰。

**关键词** 稳定性冠心病; 心血管事件; 真实世界; 病例对照研究; 中药; 关联规则

**Study on Chinese Medicine Prescription Regularity in Stable Coronary Artery Disease Patients with Recurrent Cardiovascular Events** LAI Run-min<sup>1</sup>, LIN Qian<sup>2</sup>, ZHANG He<sup>1</sup>, JU Jian-qing<sup>1</sup>, LIU Qi-yu<sup>1</sup>, SHI Liu<sup>3</sup>, JIA Jun-di<sup>3</sup>, and XU Hao<sup>1</sup> 1 National Clinical Research Center for Chinese Medicine Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 2 Department of Cardiology, Beijing Changping District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing (102200); 3 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029)

**ABSTRACT** **Objective** To compare and explore Chinese medicine (CM) prescription regularity in stable coronary artery disease (SCAD) patients who encountered recurrent cardiovascular events using real world data. **Methods** Clinical and follow-up data from 3 646 SCAD patients in 10 Grade-A tertiary hospitals across the country was collected. The patients were assigned to case group (recurrent cardiovascular events, 346 cases) and control group (without recurrent cardiovascular events, 3 300 cases) according to the recurrent cardiovascular events. Totally 200 cases were included in paired-control group after the cases and the controls paired based on risk factors. Frequency statistics and association rules were adopted to analyze the regularity of CM prescription in both groups. **Results** The percent of Qi deficiency and Yang deficiency is higher in case group, the percent of Qi stagnation, blood stasis and turbid phlegm is higher in paired-control group ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). A total of 206 prescriptions in case group and 161 prescriptions in paired-control group, consisting of 225 herbs were analyzed. The most frequently used herbs in the case group were *Aurantii Fructus*, *Atractylodes Macrocephala Koidz*, *Poria Cocos* (Schw.) Wolf, *Angelicae Sinensis Radix*, and *Persicae Semen*. The most frequently associated herbs in the case group were *Angelicae Sinensis Radix*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Persicae Semen*, and *Aurantii Fructus*. The most frequently used herbs in the paired-control

基金项目: 国家重点研发计划项目 (No.2018YFC2002500); 中国中医科学院科技创新工程项目 (No.CI2021A00917)

作者单位: 1. 国家中医心血管病临床医学研究中心, 中国中医科学院西苑医院心血管病中心 (北京, 100091); 2. 北京市昌平区中西医结合医院心内科 (北京, 102200); 3. 北京中医药大学研究生院 (北京, 100029)

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

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20230216.112

group were *Hedysarum Multijugum Maxim*, *Radix Salviae*, *Arum Ternatum Thunb*, *Glycyrrhiza uralensis Fisch*, and *Radix Bupleuri*. The most frequently associated herbs in the paired-control group were *Hedysarum Multijugum Maxim*, *Panax Notoginseng*, *Radix Salviae*, *Trichosanthes Kirilowii Maxim*, and *Gastrodia Elata*. **Conclusions** In real word practices, CM therapeutic rule of promoting blood flow and regulating Qi was more commonly applied in patients with recurrent cardiovascular events, while CM therapeutic rule of invigorating Qi and harmonizing blood, combined with promoting blood flow and dissipating phlegm was more commonly applied in patients without recurrent cardiovascular events.

**KEYWORDS** stable coronary artery disease; cardiovascular event; real world; case-control study; Chinese medicine; association rules

心血管病是导致我国城市和农村居民死亡的首要疾病,且患病率逐年升高,其中冠心病死亡又占心血管病死亡的近半数<sup>[1]</sup>。尽管随着医疗水平的提升,越来越多冠心病患者得到及时、规范的诊疗,仍有不少患者存在再发心血管事件的残余风险,大大增加了医疗负担,降低了生活质量。著名的 ISCHEMIA 研究 (international study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches) 结果提示,对于有中、重度缺血的稳定性冠心病 (stable coronary artery disease, SCAD) 患者,在服用最佳药物和改变生活方式的基础上增加侵入性治疗策略并不能进一步改善患者预后;而接受规范二级预防的 SCAD 人群,5 年内仍有 18.2% 的患者再发心血管事件<sup>[2-3]</sup>。近年来,多项大规模、随机对照中医药临床试验结果的发表证实了包括清心解瘀胶囊<sup>[4]</sup>、心悅胶囊<sup>[5]</sup>和麝香保心丸<sup>[6]</sup>在内的中药改善 SCAD 患者长期预后的作用,为中医药在冠心病二级预防领域发挥其独特优势提供了明确方向。

不同于严格的随机对照试验,真实世界中的 SCAD 患者病情更为复杂,临床多运用中药复方综合调治。为了解真实世界中防治 SCAD 再发心血管事件的中药处方用药规律,本研究利用心血管病中西医结合临床科研一体化云平台中全国 10 家三级甲等医院的诊疗数据开展分析,旨在为临床医师选方用药提供参考依据,为前瞻性研究的开展奠定基础。

## 资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参考《2013 年欧洲心脏病学会稳定性冠心病管理指南》<sup>[7]</sup>,中医辨证分型标准参考中国中西医结合学会心血管学会修订的《冠心病中医辨证标准》<sup>[8]</sup>及中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的《冠心病血瘀证诊断标准》<sup>[9]</sup>。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合 SCAD 诊

断标准,包括以下 3 项中的任意一项:(1)经冠状动脉造影或冠状动脉螺旋 CTA 证实冠状动脉单支或多支狭窄 $\geq 50\%$ ;(2)有临床症状和心脏影像学检查或心电检查证据支持的明确心肌梗死病史;(3)急性冠状动脉综合征血运重建治疗后病情稳定 $\geq 1$ 个月,且年龄 $\geq 18$ 岁者。排除标准:(1)随访时长 $< 1$ 年;(2)中医四诊信息缺失及一般资料严重缺失者。

3 数据来源 数据来源于中国中医科学院西苑医院建立的心血管病中西医结合临床科研一体化云平台,本研究纳入 2015 年 1 月—2019 年 12 月全国 10 家三级甲等医院,其中中国中医科学院西苑医院 1 320 例、首都医科大学附属安贞医院 622 例、中日友好医院 506 例、北京中医药大学东方医院 213 例、青岛海慈医院 206 例、安徽中医药大学第一附属医院 179 例、天津中医药大学第二附属医院 174 例、河南濮阳中医医院 156 例、中国中医科学院广安门医院 141 例、北京市第一中西医结合医院 129 例,共 3 646 例中医四诊信息完整、临床随访至少 1 年的 SCAD 患者,对其临床基线信息和中药处方进行分析。本研究经中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准 (No.2020XLA051-4)。

4 一般资料 收集患者的年龄、性别、身高、体重、吸烟史,高血压病、糖尿病、陈旧性心肌梗死病史,经皮冠状动脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 和冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 手术史,超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平,中医四诊信息和中药处方数据。患者的一般资料由经培训的研究者进行录入,并对资料进行拍照存档作为核查依据,由另一名不同的研究者在研究随访阶段对录入的数据进行质控核查。本研究所分析的 SCAD 再发心血管事件范围包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、冠状

动脉血运重建术和非致死性脑卒中<sup>[10]</sup>。根据到随访结束时心血管事件的发生情况,将再发心血管事件的患者定义为病例组,未发生心血管事件的患者定义为对照组。研究平均随访时长 23 个月,最终病例组 346 例,对照组 3 300 例。与对照组比较,病例组患者的中位年龄、高血压病和陈旧性心肌梗死患者比例、hs-CRP、LDL-C 水平升高 ( $P<0.01$ ), 身体质量指数 (body mass index, BMI) 水平和有吸烟史的患者比例降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。在用药情况上,两组在二级预防药物的使用率上无明显差异,而病例组患者应用硝酸酯类药物的比例更高 ( $P<0.01$ )。基于年龄、BMI、吸烟史、高血压病史、陈旧性心肌梗死病史、hs-CRP 和 LDL-C 水平基线资料,利用倾向性评分将病例组和对照组人群进行匹配,得到匹配后的 200 例匹配对照组患者数据。病例组高血压患病率及二级预防药物应用率高于匹配对照组 ( $P<0.01$ ), 见表 1。

5 中药数据规范化 根据普通高等教育“十三五”规划教材《中药学》<sup>[11]</sup> 和 2015 年版《中国药典》<sup>[12]</sup>, 对中药名称进行规范化,并提取药物的种类信息。

6 中药处方规律分析 利用 Excel 2022 建立病例组和匹配对照组的中药处方矩阵,使用频数分析方

法计算病例组和匹配对照组各中药和中药类别在处方中出现的频率。使用 SPSS Modeler 18 中的 Apriori 算法对高频药对、角药配伍关系进行关联规则分析,设置支持度 $\geq 10\%$ ,置信度 $\geq 80\%$ 。使用 SPSS Modeler 18 中的网络图对药物两两之间的共现频率进行可视化呈现。

7 统计学方法 使用 SPSS 25 软件进行统计描述和比较。符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布的计量资料用中位数 (四分位距) [ $M (IQR)$ ] 表示,计数资料用例 (%) 表示,符合正态分布的计量资料用  $t$  检验进行比较,不符合正态分布的计量资料用非参数检验进行比较,计数资料的假设性检验使用  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 两组患者中医证候比较 (表 2) 病例组患者更多表现为气虚和阳虚证型,匹配对照组更多表现为气滞、痰浊和血瘀证型 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

2 两组患者中药使用频次比较 (表 3) 研究共分析病例组处方 206 首,匹配对照组处方 161 首,涉及药物 225 种,累计用药频次 4 702 次。两组中

表 1 病例组与对照组 (匹配前和匹配后) 基线资料比较

| 项目                                  | 病例组 (346 例)         | 对照组 (3 300 例)       | $P$    | 匹配对照组 (200 例)       | $P$    |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| 年龄 [ (岁, $M (IQR)$ ) ]              | 68 (60-77)          | 63 (56-70)          | <0.001 | 67 (59-75)          | 0.21   |
| 男性 [ 例 (%) ]                        | 222 (64.2)          | 2 279 (69.1%)       | 0.06   | 122 (61.0)          | 0.46   |
| BMI[kg/m <sup>2</sup> , $M (IQR)$ ] | 24.38 (23.04-26.58) | 24.97 (23.01-27.21) | 0.01   | 24.73 (23.12-26.79) | 0.22   |
| 吸烟史 [ 例 (%) ]                       | 205 (59.2)          | 2 330 (70.6)        | <0.001 | 119 (59.5)          | 0.95   |
| 高血压病 [ 例 (%) ]                      | 204 (59.0)          | 1 411 (42.8)        | <0.001 | 80 (40.0)           | <0.001 |
| 2 型糖尿病 [ 例 (%) ]                    | 95 (27.5)           | 782 (23.7)          | 0.12   | 64 (32.0)           | 0.26   |
| 陈旧性心肌梗死 [ 例 (%) ]                   | 81 (23.4)           | 365 (11.1)          | <0.001 | 38 (19.0)           | 0.23   |
| PCI 术后 [ 例 (%) ]                    | 100 (28.9)          | 830 (25.2)          | 0.13   | 54 (27.0)           | 0.63   |
| CABG 术后 [ 例 (%) ]                   | 7 (2.0)             | 88 (2.7)            | 0.48   | 7 (3.5)             | 0.29   |
| hs-CRP[mg/L, $M (IQR)$ ]            | 2.24 (0.86-6.31)    | 1.08 (0.49-3.09)    | <0.001 | 1.81 (0.58-6.18)    | 0.26   |
| LDL-C[mmol/L, $M (IQR)$ ]           | 2.31 (1.78-3.02)    | 2.16 (1.69-2.84)    | 0.002  | 2.21 (1.72-3.00)    | 0.49   |
| 抗血小板药物 [ 例 (%) ]                    | 322 (93.1)          | 3 019 (91.5)        | 0.31   | 160 (80.0)          | <0.001 |
| 他汀类药物 [ 例 (%) ]                     | 319 (92.2)          | 2 950 (89.4)        | 0.10   | 149 (74.5)          | <0.001 |
| $\beta$ 受体阻滞剂类药物 [ 例 (%) ]          | 214 (61.8)          | 2 072 (62.8)        | 0.73   | 97 (48.5)           | 0.002  |
| 硝酸酯类药物 [ 例 (%) ]                    | 187 (54.0)          | 1 402 (42.5)        | <0.001 | 76 (38.0)           | <0.001 |

表 2 两组患者中医证候比较 [ 例 (%) ]

| 组别   | 例数  | 气虚         | 阳虚        | 阴虚        | 气滞        | 痰浊         | 血瘀         |
|------|-----|------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| 病例   | 346 | 221 (63.9) | 48 (13.9) | 72 (20.8) | 48 (13.9) | 135 (39.0) | 184 (53.2) |
| 匹配对照 | 200 | 90 (45.0)  | 14 (7.0)  | 49 (24.5) | 39 (19.5) | 96 (48.0)  | 127 (63.5) |
| $P$  |     | <0.01      | 0.02      | 0.32      | 0.08      | 0.04       | 0.02       |

使用频率超过 20% 的中药各有 23 味, 使用重合率达 65%, 但在使用的优先次序上有较大差异。病例组中使用频率最高的前 5 味中药依次为枳壳 (53.40%)、白术 (47.09%)、茯苓 (46.12%)、当归 (44.66%) 和桃仁 (42.23%), 而此 5 味药在匹配对照组的的使用频率仅在 18%~34% 之间; 匹配对照组中使用频率最高的前 5 味中药依次为黄芪 (57.14%)、丹参 (47.20%)、半夏 (40.99%)、炙甘草 (40.99%) 和柴胡 (39.75%), 而病例组中此 5 味药的使用频率在 17%~39% 之间。

表 3 两组处方中出现频率 >20% 高频中药情况

| 病例组 |     |        | 匹配对照组 |    |        |
|-----|-----|--------|-------|----|--------|
| 药名  | 频数  | 频率 (%) | 药名    | 频数 | 频率 (%) |
| 枳壳  | 110 | 53.40  | 黄芪    | 92 | 57.14  |
| 白术  | 97  | 47.09  | 丹参    | 76 | 47.20  |
| 茯苓  | 95  | 46.12  | 半夏    | 66 | 40.99  |
| 当归  | 92  | 44.66  | 炙甘草   | 66 | 40.99  |
| 桃仁  | 87  | 42.23  | 柴胡    | 64 | 39.75  |
| 川芎  | 86  | 41.75  | 瓜蒌    | 61 | 37.89  |
| 半夏  | 82  | 39.81  | 桂枝    | 59 | 36.65  |
| 丹参  | 70  | 33.98  | 川芎    | 58 | 36.02  |
| 陈皮  | 68  | 33.01  | 三七    | 57 | 35.40  |
| 酸枣仁 | 66  | 32.04  | 党参    | 56 | 34.78  |
| 白芍  | 59  | 28.64  | 白术    | 55 | 34.16  |
| 木香  | 52  | 25.24  | 天麻    | 55 | 34.16  |
| 党参  | 51  | 24.76  | 枳壳    | 52 | 32.30  |
| 瓜蒌  | 50  | 24.27  | 茯苓    | 49 | 30.43  |
| 知母  | 49  | 23.79  | 陈皮    | 49 | 30.43  |
| 山药  | 49  | 23.79  | 当归    | 47 | 29.19  |
| 柴胡  | 48  | 23.30  | 延胡索   | 47 | 29.19  |
| 厚朴  | 47  | 22.82  | 薤白    | 45 | 27.95  |
| 薤白  | 45  | 21.84  | 肉桂    | 36 | 22.36  |
| 茯神  | 45  | 21.84  | 白芍    | 34 | 21.12  |
| 黄芪  | 44  | 21.36  | 郁金    | 34 | 21.12  |
| 桂枝  | 44  | 21.36  | 黄芩    | 33 | 20.50  |
| 红花  | 44  | 21.36  | 制何首乌  | 33 | 20.50  |

3 两组中药使用种类比较 (表 4) 在病例组和匹配对照组中, 活血祛瘀药、补气药、理气药、化痰

止咳平喘药和清热药均在使用频率的前 5 位, 然而使用的优先次序均不同。病例组用药首重活血祛瘀 (14.42%), 其次为补气 (14.02%), 理气药的使用频率也相对较高 (12.17%); 而匹配对照组用药首重补气 (16.18%), 其次为活血祛瘀 (15.44%), 比起理气则更偏重于化痰止咳平喘 (10.12%)。

表 4 两组使用中药种类频次分布前 5 位

| 病例组     |     |        | 匹配对照组   |     |        |
|---------|-----|--------|---------|-----|--------|
| 种类      | 频数  | 频率 (%) | 种类      | 频数  | 频率 (%) |
| 活血祛瘀药   | 366 | 14.42  | 补气药     | 350 | 16.18  |
| 补气药     | 356 | 14.02  | 活血祛瘀药   | 334 | 15.44  |
| 理气药     | 309 | 12.17  | 化痰止咳平喘药 | 219 | 10.12  |
| 化痰止咳平喘药 | 288 | 11.34  | 清热药     | 190 | 8.78   |
| 清热药     | 224 | 8.82   | 理气药     | 188 | 8.69   |

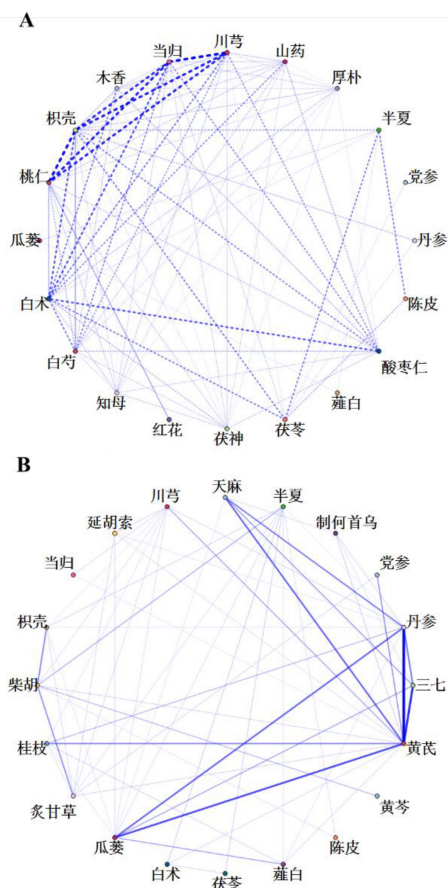
4 两组中药联用情况比较 (表 5、6, 图 1) 病例组最为常用的药对组合为当归和川芎, 关联规则支持度达 41.75%, 其次依次为白术和酸枣仁、白术和白芍、当归和白芍及白术和木香; 匹配对照组最为常用的药对组合为黄芪和三七, 关联规则支持度为 35.4%, 其次依次为柴胡和黄芩、黄芪和制何首乌、丹参和制何首乌及天麻和制何首乌 (见表 5)。在三味中药联用方面, 病例组最常见的角药组合为桃仁、川芎、当归; 匹配对照组最常见的角药组合为黄芪、天麻、丹参 (见表 6)。通过网络图对病例组和匹配对照组的中药使用情况进行可视化呈现 (见图 1), 两个节点间的连线粗细程度代表中药之间关系的强弱, 即中药在处方中共同出现的频率, 连线越粗则该药对出现的频率越高。基于网络图可直观地提取病例

表 5 两组中药药对关联规则分析 (前 5 位)

| 病例组      |         |         | 匹配对照组     |         |         |
|----------|---------|---------|-----------|---------|---------|
| 关联规则     | 支持度 (%) | 置信度 (%) | 关联规则      | 支持度 (%) | 置信度 (%) |
| 当归 + 川芎  | 41.75   | 80.23   | 黄芪 + 三七   | 35.40   | 85.96   |
| 白术 + 酸枣仁 | 32.04   | 83.33   | 柴胡 + 黄芩   | 20.50   | 96.97   |
| 白术 + 白芍  | 28.64   | 84.75   | 黄芪 + 制何首乌 | 20.50   | 93.94   |
| 当归 + 白芍  | 28.64   | 81.36   | 丹参 + 制何首乌 | 20.50   | 90.91   |
| 白术 + 木香  | 25.24   | 94.23   | 天麻 + 制何首乌 | 20.50   | 84.85   |

表 6 两组中药角药关联规则分析 (前 5 位)

| 病例组          |         |         | 匹配对照组        |         |         |
|--------------|---------|---------|--------------|---------|---------|
| 关联规则         | 支持度 (%) | 置信度 (%) | 关联规则         | 支持度 (%) | 置信度 (%) |
| 桃仁 + 川芎 + 当归 | 33.50   | 85.51   | 黄芪 + 天麻 + 丹参 | 26.09   | 80.95   |
| 枳壳 + 川芎 + 当归 | 33.50   | 81.16   | 黄芪 + 瓜蒌 + 丹参 | 26.09   | 80.95   |
| 桃仁 + 川芎 + 枳壳 | 31.55   | 81.54   | 黄芪 + 三七 + 丹参 | 24.84   | 90.00   |
| 当归 + 川芎 + 枳壳 | 31.55   | 86.15   | 黄芪 + 天麻 + 丹参 | 24.22   | 87.18   |
| 川芎 + 桃仁 + 当归 | 31.55   | 90.77   | 黄芪 + 天麻 + 三七 | 21.74   | 94.29   |



注: A 为病例组; B 为匹配对照组

图 1 两组中药联用关联规则网络图

组和匹配对照组的核心中药组，分别为川芎、当归、枳壳、桃仁和黄芪、丹参、三七、瓜蒌、天麻。

## 讨 论

本研究基于 3 646 例真实世界 SCAD 患者临床诊疗和随访数据, 比较再发心血管事件与未发生心血管事件患者的中医证候及临床用药规律。病例组的气虚证和阳虚证患者占比显著升高, 而匹配对照组的血瘀证和痰浊证患者占比显著升高, 整体呈现“本虚”患者较“标实”患者更易再发心血管事件的趋势。王传池等<sup>[13]</sup>调查统计了 1990—2020 年我国 64 596 例冠心病患者中医证候的分布情况, 结果显示在人群中, 出现频率最高的前 3 种证型依次为血瘀、气虚和痰浊证。总体上, 本研究中的冠心病人群中中医证候分布与目前流行病学特征相符。

在中医学理论中,有“久病多瘀”“久病多虚”的学术观点,这一观点在病程长且病情反复发作、迁延不愈的慢性复杂性疾病如冠心病中得到了较好的印证<sup>[14]</sup>。在陈可冀院士的带领下,现代中医药学形成

了冠心病本虚标实、以血瘀为主的病机共识；在此基础上，陈可冀院士团队针对冠心病再发急性心血管事件的病因病机进一步提出了“因瘀致毒，瘀毒致变”的学说，指出瘀毒形成的基础在于瘀血日久、正不抵邪，量变产生质变，使毒邪坏血伤脉，从而引发急性心血管事件。在“瘀毒致变”引发急性心血管事件之前的量变过程中，传统“毒”的临床表征并不多见，使早期辨识“瘀毒内蕴”患者成为一大难点<sup>[15]</sup>。本研究中病例组与匹配对照组的中医学证候分布特征或可为早期识别和干预此类高危患者提供启发——在血瘀这一共性病机下，“本虚”更重的患者为瘀毒从化提供了更充分的条件，因此在临床诊治时，应更加关注这类患者的病机转化，施以扶正固本方药，并在适当的时机配合活血解毒之品<sup>[16]</sup>。

在本研究中,基于单药使用频率与多药联用关联规则的分析结果显示,两组在中药的选择和配伍上有较大差异。病例组中多用枳壳、白术、桃仁、当归,常与川芎、白芍等配伍,治法重理气破血而兼补益气血;匹配对照组中多用黄芪、丹参、半夏,常与三七、瓜蒌、天麻、制何首乌等配伍,治法重益气活血而兼活血化痰。从方机对应角度来看,病例组处方偏于祛实邪而疏于补本虚,重用理气破血之品,反更易耗伤本已亏虚的正气;匹配对照组处方则首重益气扶正,用药少峻烈而多和缓,更加切中患者气虚血瘀痰浊的病机。

《神农本草经》记载黄芪“可治一切气血虚衰之证”。彭瑜等<sup>[17]</sup>通过网络药理学研究探讨了黄芪治疗冠心病的相关机制,结果提示包括黄芪甲苷、黄芪多糖、毛蕊异黄酮、四氢叶酸在内的多种黄芪有效成分可通过调节脂代谢相关蛋白、凝血相关蛋白和抗氧化损伤相关蛋白参与对应代谢途径,实现心肌保护和冠心病治疗作用。丹参的单体化学成分、提取物、单方及配伍制剂也被广泛用于冠心病的治疗,收获了较好的临床疗效,其中尤以针对活性成分丹参酮ⅡA的基础研究最为深入,揭示了其抗血小板聚集、保护心肌、抗心肌肥厚、抗炎抗氧化等系列药理作用<sup>[18]</sup>。张云等<sup>[19]</sup>通过对联用黄芪和丹参治疗冠心病的临床研究开展网状 Meta 分析,发现两药联用治疗的临床有效率显著高于单药应用。因此,在临证处方时,临床医师可考虑将黄芪和丹参作为君药,并随证加減配伍。

瓜蒌薤白半夏汤为《金匮要略》中主治疗浊闭阻、胸阳失展的经方,目前已成为治疗冠心病痰瘀互结证的代表方剂。基础研究证实其可通过降低半乳糖凝

集素-3 的表达改善心肌梗死大鼠的心功能,减轻心肌纤维化和细胞凋亡,调节机体炎症反应<sup>[20]</sup>。吴珊等<sup>[21]</sup>通过分析近 30 年中医药治疗冠心病痰瘀互结证用药概况,发现使用频次最高的前 3 位中药依次为瓜蒌、丹参和半夏。在本研究中,此 3 味药的使用频率及配伍频率亦在匹配对照组中药使用的前列,为在气虚血瘀基础上合并痰浊证患者的处方配伍提供了用药依据。

值得注意的是,在本研究中,匹配后的匹配对照组患者虽更多表现为血瘀证和痰浊证,其气虚证和阳虚证分布比例显著低于病例组,在组内气虚证的占比也低于血瘀证和痰浊证,但所应用的益气药比例较病例组更高,结合“久病多虚”理论和冠心病本虚标实的特点,这一处方规律也给广大临床医师带来启示:对于疾病病机动态演变规律的精准把握,可使中医发挥其治未病的最大优势,将病邪扼制于未成之时。

综上所述,本研究基于真实世界 SCAD 患者临床诊疗与随访数据开展病例对照研究,分析比较了再发心血管事件与未发生心血管事件人群的中医证候和中药处方用药规律,发现以气虚、阳虚为代表的虚证可能是导致再发心血管事件的关键病机,未再发心血管事件人群的中药处方多以益气和血、活血化痰为法,以黄芪、丹参、三七、瓜蒌等相配伍,而再发心血管事件人群的中药处方多偏理气活血破血,以枳壳、川芎、桃仁、当归等相配伍,为中医药在冠心病二级预防领域提供了临床用药依据。本研究同时也存在部分不足:(1)由于真实世界患者病情复杂,数据混杂因素较多,因此本研究采用倾向性评分以消除部分混杂因素带来的影响,不可避免地损耗了研究样本量。然而与大样本流行病学和文献调查研究比对结果显示,本研究结论与临床实际较为一致,一定程度上弥补了小样本带来的把握度不足;(2)本研究所分析病机分布及中药处方仅为患者基线数据,缺少对病机演变、处方加减、中药累积应用时间及用药依从性的分析,因此存在一定的局限性,有必要基于纵向、时序中医药诊疗数据,采用更复杂的数据挖掘手段,在现有结论上进一步深入探索,形成更符合中医诊疗规律的用药证据;(3)本研究为病例对照研究,虽揭示了未再发心血管事件人群中中药处方较再发心血管事件人群中中药处方偏向益气和血的规律,但并不能证明其中的因果关系,因此还有待前瞻性研究的进一步开展和深入。

利益冲突:无。

## 参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要 [J]. 中国循环杂志, 2022, 37 (6): 553-578.
- [2] Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2020, 382 (15): 1395-1407.
- [3] 于林童, 马晓娟, 段文慧, 等. 基于 ISCHEMIA 研究探讨中医药治疗稳定性冠心病的优势与研究设计的优化 [J]. 中医杂志, 2022, 63 (7): 608-611, 617.
- [4] Li J, Gao Z, Zhang L, et al. Qing-Xin-Jie-Yu Granule for patients with stable coronary artery disease (QUEST Trial): a multicenter, double-blinded, randomized trial[J]. Complement Ther Med, 2019, 47: 102209.
- [5] Guo M, Wang P, Du J, et al. Xinyue Capsule in patients with stable coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial[J]. Pharmacol Res, 2020, 158: 104883.
- [6] Ge JB, Fan WH, Zhou JM, et al. Efficacy and safety of Shexiang Baixin pill (MUSKARDIA) in patients with stable coronary artery disease: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase IV randomized clinical trial[J]. Chin Med J (Engl), 2020, 134 (2): 185-192.
- [7] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2013, 34 (38): 2949-3003.
- [8] 中国中西医结合学会心血管学会. 冠心病中医辨证标准 [J]. 中西医结合杂志, 1991, 11 (5): 257.
- [9] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 冠心病血瘀证诊断标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36 (10): 1162.
- [10] Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: a report of the American College of Cardiology/

- American Heart Association task force on clinical data standards (Writing committee to develop cardiovascular endpoints data standards) [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66 (4): 403–69.
- [11] 钟赣生主编. 中药学 [M]. 第 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 59–454.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 3–385.
- [13] 王传池, 吴珊, 江丽杰, 等. 1990 ~ 2020 年我国冠心病中医证的流行病学调查研究概况 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26 (12): 1883–1893.
- [14] 刘妍彤, 吕晓东, 庞立健, 等. 慢性复杂性疾病中医共性证治探究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27 (3): 669–671.
- [15] 徐浩, 史大卓, 殷惠军, 等. “瘀毒致变”与急性心血管事件: 假说的提出与临床意义 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28 (10): 934–938.
- [16] Jiao Y, Li SW, Shang QH, et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of the correlation of Chinese medicine syndrome evolution and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease [J]. Chin J Integr Med, 2014, 20 (5): 341–346.
- [17] 彭瑜, 王永祥, 秦红岩, 等. 基于网络药理学的黄芪治疗冠心病机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40 (8): 935–940.
- [18] 郝晨伟, 李正翔, 张铭慧, 等. 丹参及其配伍制剂治疗冠心病的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52 (13): 4096–4106.
- [19] 张云, 刘宗莲. 黄芪和丹参联用治疗冠心病的疗效评价及 Meta 分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48 (7): 14–18, 255.
- [20] 苏世家, 于瑞丽, 赵琳, 等. 防治冠心病中药经典方剂及其作用机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23 (8): 146–150.
- [21] 吴珊, 王传池, 林明欣, 等. 近 30 年中医药治疗冠心病痰瘀互结证用药概况分析 [J]. 中医杂志, 2022, 63 (17): 1685–1690.
- (收稿: 2022-09-26 在线: 2023-03-27)  
责任编辑: 邱 禹

## Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)

2021 年 SCI 影响因子为 2.626

2022 年 6 月 29 日, 科睿唯安公布 2021 年 *Journal Citation Reports*, *Chinese Journal of Integrative Medicine* (CJIM, 《中国结合医学杂志》英文版) 影响因子为 2.626。

*Chinese Journal of Integrative Medicine* 创办于 1995 年, 2007 年被 SCI 收录。杂志由中国中医科学院和中国中西医结合学会主办, 国家中医药管理局主管, 主编为陈可冀院士。本刊 2012—2020 年连续被中国知网评选为最具国际影响力学术期刊之一。2019 年入选中国科技期刊卓越行动计划。

期刊以创办国际化期刊为目标, 不断促进结合医学发展为己任, 欢迎大家积极向我刊投稿、赐稿。在今后的工作中, 我们将力争为广大读者、作者提供更好服务!