

临床 研究

病证结合复方拆方临床研究

王 阶¹ 荆 鲁¹ 袁敬柏¹ 王永炎² 马丽红³ 刘剑刚¹

摘要 目的:探讨病证结合中药复方血府逐瘀汤拆方的临床疗效,以期进一步阐明中药复方配伍规律。方法:采用随机双盲安慰剂对照法,将 123 例患者随机分为血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组、安慰剂组。每人服药 10ml/次,每日 3 次,疗程为 4 周。结果:冠心病心绞痛病证疗效依次为血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组、安慰剂组($P < 0.01$);血府逐瘀各组改善血液流变性、血管内皮功能及降低炎症介质等客观指标优于安慰剂组。结论:(1)病证结合、方证对应的中药复方拆方研究平台的建立,有利于明晰中药复方的适应症,阐释复方配伍规律;(2)中医理论指导下的拆方药物具有其共同的作用基础,随着药物配伍的改变,作用程度及作用靶点出现差异,理法方药一致时临床疗效优于方药不一致时。

主题词 证候 @ 病证结合 @ 复方拆方

Clinical Study on Combination of Disease and Syndrome and Separated Complex Prescription

Wang Jie, Jing Lu, Zhong Jingbo, et al.

(Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091)

Objective: To probe into clinical therapeutic effects of separated TCM compound recipe Xuefu Zhuyu Decoction for combination of disease and syndrome, so as to further expound the law of TCM recipe formulation. **Methods:** By using randomized double blind placebo control method, 123 cases were randomly divided into Xuefu Zhuyu group, refine Xuefu Zhuyu group, drug-pair group and placebo group. Each case was administered 10ml each time, thrice daily, 4 weeks as one course. **Results:** The therapeutic effect for angina pectoris of coronary heart disease was in order of Xuefu Zhuyu group, refine Xuefu Zhuyu group, drug-pair group and placebo group ($P < 0.01$); Xuefu Zhuyu groups in improvement of hemorheological indexes, vascular endothelial function and decrease of inflammatory media was superior to the placebo group. **Conclusion:** (1) Establishment of the platform of studies on combination of disease and syndrome, recipe and syndrome corresponding separated TCM complex prescription is beneficial to clarifying indications of TCM compound prescription and expounding the law of TCM recipe formulation; (2) Separated drugs of compound prescription under guidance of TCM theory have common action basis, and when principle, method, recipe and drugs are uniform the therapeutic effect is better than that when they are not uniform.

Key Words Syndromes; @Combination of disease and syndrome; @Separated compound prescription

本研究从冠心病心绞痛的层面,选取符合血瘀气滞证诊断的患者,根据病证结合、方证对应、理法方药一致的原则给予血府逐瘀汤系列拆方药物,试图通过临床观察这一有着特殊意义的极为重要的途径,根据辨证论治进一步挖掘整理中医治疗冠心病心绞痛的有效方药,医药结合、病证结合,提高中药复方作用的有效性与针对性;并在观察复方临床疗效的基础上,初步探讨中药复方作用机制及配伍规律。

1 临床资料

1.1 研究对象:自 2003 年 6 月~2004 年 1 月,中国中医研究院西苑医院门诊及中国医学科学院中国协和

医科大学阜外心血管病医院门诊冠心病心绞痛患者 131 例,按照自愿原则选择符合纳入标准者,程序完成后签署知情同意书。试验结束共脱落病例 7 例,剔除 1 例,脱落率为 6.1%。计完成试验 123 例。

1.2 诊断标准:冠心病诊断标准参照 WHO 制定的“缺血性心脏病的命名及诊断标准”^[1],血瘀气滞证诊断标准参照中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会 1986 年制订的血瘀证诊断标准制定^[2]。

1.3 纳入与排除病例标准:符合中西医诊断与中医辨证标准者列入观察病例。不符合上述有关疾病诊断与证候诊断标准,智力障碍,精神、神志障碍,不能正确回答问卷者;冠心病急性心肌梗死、急性心力衰竭、合并严重高血压控制欠佳者,重度心律失常者(持续性快速房颤、房扑,频发室早、室速),合并糖尿病酮症酸中毒,合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者,妊娠或哺乳期妇女或过敏体质者。

1.4 试验设计与分组:采用区组随机化分配,双盲,安

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(1999054408)

1 中国中医研究院西苑医院,北京市海淀区西苑操场 1 号(100091)

2 中国中医研究院

3 中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病医院

收稿日期:2004-06-04;修回日期:2004-08-10

慰剂对照。随机分为血府逐瘀组 33 例,平均年龄(61.26 ± 7.57)岁;精制血府逐瘀组 32 例,平均年龄(62.58 ± 7.15)岁;药对组 33 例,平均年龄(62.29 ± 7.27)岁;安慰剂组 33 例,平均年龄(63.57 ± 7.49)岁。4 组患者年龄、性别、症状严重程度等方面资料均衡性经方差分析($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 药物来源:血府逐瘀组(各药物比例:桃仁 12,红花 9,当归 9,生地黄 9,川芎 5,赤芍 6,柴胡 3,牛膝 9,桔梗 5,枳壳 6,甘草 3),精制血府逐瘀组(各药物比例:桃仁 12,红花 9,川芎 5,赤芍 6,柴胡 3,枳壳 6),药对组(各药物比例:柴胡 3,赤芍 3),安慰剂组(麦焦糖)药物均由中国中医研究院西苑医院制剂研究室采用道地药材经水提醇沉法统一配制生产,名称均为血府逐瘀口服液,每支含生药 15g,性状为黄棕色液体,气辛,味微苦。包装外观无差异,由制剂室统一制盲编号。

2.2 治疗方法:4 组药物均为 10ml/次,3 次/日,饭后服用。试验期间停止一切调节血脂的中西药物。西药常规使用硝酸酯类、钙拮抗剂、 β -受体阻滞剂、阿司匹林等。所有合并用药均需详细记录于病历记录表,临床观察时间为 4 周。

2.3 观测指标:分为安全性观测、疗效性观测和中医证候观测三部分,包括临床疗效、血液流变学变化,一氧化氮(NO)、内皮素(ET)变化,炎症介质白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、超敏 C 反应蛋白(CRP)变化及不良反应。

2.4 统计学处理:统计学检验应用 SAS6.12 软件进行处理。所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料的比较采用相对应的方差分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

3 结果

3.1 疗效判定标准:冠心病心绞痛疾病疗效判定标准与中医证候疗效判定标准参照国家药品监督管理局中药新药临床研究指导原则^[3]。证候疗效判定标准采用尼莫地平方法:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。显效:证候全部消失,积分为 0 或治疗前后证候积分之差 $\geq 70\%$ 者;有效:治疗前后证候积分之差

$\geq 30\%$ 而 $< 70\%$ 者;无效:治疗前后证候积分之差 $< 30\%$ 者;加重:治疗后症状积分超过治疗前者。

3.2 临床疗效:4 组心绞痛血瘀气滞证证候疗效为:血府逐瘀组显效 10 例,有效 15 例,无效 5 例,加重 1 例;精制血府逐瘀组显效 8 例,有效 15 例,无效 8 例;药对组显效 5 例,有效 14 例,无效 12 例;安慰剂组有效 15 例,无效 11 例,加重 4 例,组间比较差异有显著性($P < 0.01$)。4 组治疗前后硝酸甘油消耗量均减少,血府逐瘀组疗前(3.96 ± 1.27)片/周,疗后(1.15 ± 0.58)片/周($P < 0.01$);精制组疗前(3.79 ± 0.57)片/周,疗后(1.54 ± 0.38)片/周($P < 0.01$);药对组疗前(3.50 ± 0.61)片/周,疗后(1.28 ± 0.30)片/周($P < 0.01$);安慰剂组疗前(3.79 ± 0.77)片/周,疗后(2.20 ± 0.49)片/周($P < 0.05$)。

3.3 血液流变性变化:冠心病患者血液呈明显黏、凝、聚状态,表 1、表 2 示,血府逐瘀口服液能改善冠心病心绞痛血瘀气滞证患者血液流变性。血府逐瘀组全血黏度、血小板黏附治疗前后经 t 检验差异有显著性($P < 0.05$);精制血府逐瘀组全血黏度、血小板黏附治疗前后经 t 检验差异有显著性($P < 0.05$);药对组血小板黏附、血浆黏度治疗前后经 t 检验差异有显著性($P < 0.01$);安慰剂组血小板黏附治疗前后经 t 检验差异有显著性($P < 0.05$)。

3.4 NO、ET 变化:表 3 示,血管内皮功能失调是参与 CHD 病变进展全过程。NO 和 ET 是反映血管内皮功能的重要指标。有资料表明,冠心病患者 NO 水平低于正常人水平。本研究表明,4 组治疗后 NO 水平均升高。血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组治疗前后经 t 检验差异有显著性($P < 0.05$),3 组间比较差异无显著性;安慰剂组 NO 治疗前后经 t 检验差异无显著性($P > 0.05$)。4 组治疗后 ET 均有轻度升高,4 组疗后 ET 差异无显著性($P > 0.05$)。ET 与 NO 间的平衡,维持血管基础张力稳定。研究结果表明,服用血府逐瘀口服液,可改善内皮功能,主要升高血清 NO,改善 NO/ET 平衡。

3.5 IL-6、IL-8、CRP 变化:大量研究表明,CHD 是一种炎症性、自身免疫性疾病,冠状动脉粥样硬化的形

表 1 4 组治疗前后血黏度变化比较(mPa $\cdot$ s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	全血黏度			血浆黏度		
		疗前	疗后	P 值	疗前	疗后	P 值
血府逐瘀组	31	4.95 ± 1.01	4.25 ± 1.26	0.026	1.74 ± 0.03	1.72 ± 0.03	0.086
精制血府逐瘀组	31	5.09 ± 0.95	4.65 ± 0.78	0.019	1.73 ± 0.04	1.73 ± 0.03	0.836
药对组	31	5.15 ± 1.05	4.70 ± 0.99	0.062	1.74 ± 0.04	1.71 ± 0.03	0.004
安慰剂组	30	5.17 ± 0.99	4.92 ± 0.90	0.331	1.73 ± 0.03	1.72 ± 0.03	0.157

表 2 4 组治疗前后血小板变化比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血小板黏附			血小板聚集		
		疗前	疗后	P 值	疗前	疗后	P 值
血府逐瘀组	31	29.43±3.31	26.51±3.25	0.002	56.91±23.11	54.71±18.91	0.703
精制血府逐瘀组	31	30.08±2.93	27.14±3.37	0.006	57.98±21.43	56.36±21.34	0.793
药对照组	31	30.06±3.75	27.03±2.41	0.001	53.46±21.09	52.99±21.92	0.936
安慰剂组	30	29.37±3.27	27.02±3.76	0.096	57.26±22.02	55.94±21.77	0.784

表 3 4 组治疗前后 NO、ET 变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NO($\mu\text{mol/L}$)		ET(pg/ml)	
		疗前	疗后	疗前	疗后
血府逐瘀组	31	70.24±8.34	76.79±8.48* Δ	61.42±12.27	64.16±17.70
精制血府逐瘀组	31	73.38±9.98	78.47±13.96* Δ	60.95±14.78	67.48±21.06
药对照组	31	73.63±9.64	80.39±17.22* Δ	68.21±23.29	70.27±18.17
安慰剂组	30	69.96±9.47	70.30±9.31	64.78±12.35	66.08±14.43

与本组疗前比较,* $P<0.05$;与安慰剂组比较, $\Delta P<0.05$

表 4 4 组治疗前后 IL-6、CRP、IL-8 变化比较(pg/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	IL-6	IL-8	CRP
血府逐瘀组	疗前	31	89.54±7.41	0.44±0.029	30.42±5.120
	疗后	31	70.95±5.48* Δ	0.42±0.022	25.98±4.197
精制血府逐瘀组	疗前	31	84.76±7.16	0.44±0.046	31.71±5.760
	疗后	31	62.70±5.50* Δ	0.36±0.020	26.75±5.091
药对照组	疗前	31	91.29±6.60	0.43±0.019	35.24±5.480
	疗后	31	71.83±6.08* Δ	0.40±0.021	27.02±4.406
安慰剂组	疗前	30	81.47±6.58	0.43±0.017	28.14±5.040
	疗后	30	99.98±11.15	0.37±0.018*	27.89±5.042

与本组疗前比较,* $P<0.05$;与安慰剂组比较, $\Delta P<0.05$

成、进展与炎症反应有关。IL-6 主要源于活化的单核巨噬细胞,作为炎症细胞分化的主要调节因子,并可诱导肝细胞产生急性期反应蛋白 CRP 和 FBG 等,促进炎症反应和血栓形成。CRP 是在人体肝脏中合成的一种典型的急性期反应蛋白,由细胞因子所诱导,在炎症和组织损伤后 6~12h,血中 CRP 浓度即明显增高,且几乎与炎症和组织损伤程度呈正比,当病理状态恢复时,CRP 浓度也下降。IL-8 系一种多源性的细胞因子,可由体内多种细胞分泌,与炎症有密切关系。

表 4 示,资料显示,阿司匹林可降低稳定性心绞痛患者循环血 IL-6 水平,本研究观察到,治疗 4 周后,包含小剂量阿司匹林的血府逐瘀各组 IL-6 水平降低显著,安慰剂组 IL-6 未见降低,提示血府逐瘀可能通过降低炎性细胞因子水平,发挥其抗炎作用。

血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对照组、安慰剂组治疗前后 IL-8 均降低,拆方各组治疗前后 IL-8 比较差异无显著性,安慰剂组治疗前后 IL-8 降低,差异有显著性($P<0.05$)。4 组治疗后 CRP 较疗前均降低,治疗前后及 4 组疗后组间比较差异无显著性($P>0.05$)。

3.6 不良反应:本试验出现不良反应 2 例。揭盲后为药对照组 1 例,不良反应为腹泻、头晕,经检查血压、心电图、肝肾功能未见异常,停药后头晕消失,再次用药后仍出现头晕,患者希望坚持治疗,疗程结束后效果良好。安慰剂组 1 例,不良反应为腹痛、腹泻、头晕,患者申请退出试验。余未见不良反应。

4 讨论

研究平台的建立:中医以复方为手段治疗疾病,复方通过配伍针对病或证的主要病理环节产生治疗作用。通过多途径的拆方研究,解读中药复方中有效部位、组分或功能团的配伍机理,科学简化处方行为要素,全面阐释中药复方对疾病的多靶点治疗作用,建立治疗临床疾病的新型高效中药的组方优化理论和方法学,寻求充分反映药物疗效性和安全性的指标评价及合理拆方存在一些困难。因此,在前期工作基础上,选取临床现代医学基础阐明充分,证候研究深入的疾病病证结合方证对应,设计随机对照盲法的临床试验,进行临床拆方研究,有助于密切联系中医的临床实际,从病和证的不同角度、不同层面反映方证对应理法方药一致的前提下,药物配伍变化对人体疾病治疗产

生的变化规律。同时,对保持复方系统的相对稳定,方—证的客观量化起到积极作用。

从本研究结果来看,血府逐瘀组治疗冠心病心绞痛疗效、改善血瘀气滞证证候及客观指标疗效优于拆方各组及安慰剂组,通过多组分、多靶点整合调节,可降低血液黏度、血小板黏附性,提高红细胞变形性;升高 NO,改善 NO/ET 平衡,降低 IL-6 等炎症介质。从临床单个症状的改善来看,血府逐瘀拆方各组治疗失眠、头痛、肢体麻木、乏力、健忘疗效均优于安慰剂组。血府与精制血府逐瘀组治疗头痛疗效均优于药对组。舌体瘀斑、舌质紫暗、舌下静脉曲张等症各组治疗后未见明显改善,拆方各组治疗 1~2 周情绪急躁、易怒等症可见改善。说明临床治疗血瘀气滞证时,气滞证临床取效为先。安慰剂组治疗 1~2 周可见乏力、健忘等症改善,第 2 次随访上述症状反复。血府逐瘀拆方各组临床主证与症状改善与原方主治病证有很大的趋同性。综合实验室指标结果,病证结合双重诊疗优于单纯对病治疗,中医理论指导的拆方各组在一定范围内保持了其临床作用一致性,行气活血法配伍的药物组成针对血黏度、血小板黏附、NO、IL-6 等有其共同作用靶点,随着药物配伍的不同出现契合点的不同,不同证候和指标在拆方中的反映与不同药物配伍作用机理有

关,也与方证之间对应差距有关,由对应到不对应或对应程度较差,药物配伍与方证所建立的对应程度不同。血府逐瘀汤、精制血府逐瘀汤以及药对组三方治法均为活血行气,但由于其配伍不同,疗效亦出现差异。血府逐瘀汤方用桃仁、红花、当归、川芎、赤芍活血化瘀,更以牛膝祛瘀血,通血脉,引瘀血下行;柴胡疏肝解郁,升达清阳;桔梗开宣肺气,载药上行,又配以枳壳一升一降,开胸行气,使气行则血行;生地黄凉血清热,合当归又能养阴润燥,使祛瘀而不伤阴血;甘草调和诸药。全方配伍特点是既行血分瘀滞,又解气分郁结,活血而不伤血,舒肝解郁而不耗气。而精制血府逐瘀汤活血选用桃仁、红花、川芎、赤芍,行气选用柴胡疏肝解郁,配以枳壳开胸行气,与血府逐瘀汤相比,本方虽少了引血下行的牛膝、载药上行的桔梗、调和诸药的甘草以及养阴润燥之生地黄、当归,但仍保留了原方活血行气的主要药物,故在治疗冠心病心绞痛时两者疗效相似。而药对组则不同,由于该方中仅保留了疏肝行气之柴胡以及活血化瘀之赤芍,虽配伍简练,但疗效当减。本研究结果表明,相同治法,不同配伍的中药复方临床疗效及客观指标的改善出现差异,理法方药一致时优于理法方药不一致时。同时,关于病证结合方证对应条件下的理法方药一致性问题值得深入探讨。

参考文献

- 1 国际心脏病学会协会及世界卫生组织命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准. 中华内科杂志, 1981, 20(4): 254.
- 2 第二届全国活血化瘀研究学术会议. 血瘀证诊断标准. 中西医结合杂志, 1987, 7(3): 129.
- 3 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中国医药科技出版社, 2002, 1: 68.

北京现代医苑医学书店特惠邮购书目

中医大辞典(第2版)(李经纬等)。

由中国中医研究院、广州中医药大学联合主编, 全国 11 个中医科研、教学单位的 227 位著名专家分工协作, 历时 20 年, 分 3 个阶段编写而成。第 2 版修订止辞目约 10000 条, 新增辞目 2217 条, 删除辞目 41 条, 共收辞目 38505 条。是中医药科研、教学、临床等多方面、多层次读者的必备工具书。

定价: 330.00 元 优惠价: 280.50 元

中医皮肤美容方剂大全(张民庆)

本书查阅了上自东汉末年, 下迄当今最新中医方书、专著以及各类期刊文献中的有关资料, 结合临床运用实际情况, 对诸如烟毒的中医美容方剂进行了较为系统的整理。在选材指导思想上, 既重视前人的实践经验, 又吸收现代有关研究成果; 既力求资料的丰富完整, 又注重内容的精炼实用; 既体现中医辨证论治的理论, 又便于一般无医学知识者据病索方方面或按病择方。全书共载方 5000 余首, 堪为皮肤美容类方剂集大成之作。

定价: 109.00 元 优惠价: 76.30 元

中华养生大全(顾德馨)

本书共 3 篇 22 章。上篇为养生基础, 主要概述了中医养生的起源、发展、充实、争鸣, 上下五千年的历史, 以及各个历史时期著名人物的学术思想和学术贡献; 中篇(十章)为养生方法, 主要从精神调摄、生活起居、运动锻炼、房室、针灸、推拿、药物、食疗、外治法等九个方面, 具体介绍了 140 多种有助于修身养性、祛病强身的自我保健方法, 养生健身之道, 便于您随时操练; 下篇(七章)为养生应用, 主要按内、外、

妇、儿、伤骨、五官等科分类, 介绍了 300 多种常见病证和疾病的临床表现、辨证分型、养生及治疗原则、养生及保健方法、注意事项。

定价: 110.00 元 优惠价: 55.00 元

中国历代名医医话大观(上下册)(沈洪瑞)

历代千千万万的中医中药学家, 在长期与疾病作斗争中, 探讨医理, 总结疗效, 积累下丰富经验, 其中高明之士, 在继承前人经验的基础上, 发挥聪明才智, 不断创新, 撰写了大量医药书籍。本书有鉴于医话医论诸书, 最能嘉惠学人, 不独医生见之可释疑解惑, 提高医术; 既注重养生保健人士阅之亦可增益见闻, 不为庸医劣药所误, 而达健康长寿之阶, 书中集六十种医话之精语于一编。

定价: 200.00 元 优惠价: 140.00 元

中国现代名中医医案精华(全6册)(董建华)

本书共收录 24 个省市自治区(包括台湾)的和人民解放军系统的 288 位名中医精深的医案 3734 多例, 以及大量的按语、评注。这些医案涉及到内、外、妇、儿、五官、骨伤、针灸等各病的众多疑难重症, 罕见奇病和常见多发病症的治疗经验, 是现代名中医医案精华之总汇。这些医案、按语和评注, 充分反映出各家名医灵活运用中医理、法、方、药的独特风格和高深造诣。本书网罗名家之广、选材之精和资料之多, 为目前国内所少见, 是广大中医医务人员的重要参考书。

定价: 274.00 元 优惠价: 191.80.00 元

古今名医临证金鉴丛书(全22种, 30册)(单书健)

继十年前《当代名医临证精华》丛书后, 又经

单书健同志广为征集, 精心编选, 画龙点睛, 引人入胜。

外感热病卷(上下) 36.00	哮喘肺胀卷(上下) 36.00
胃痛痞满卷(上下) 36.00	水肿关格卷(上下) 36.00
黄疸胁痛腹胀卷 36.00	痹证卷(上下) 36.00
妇科卷(上下) 36.00	儿科卷(上下) 36.00
心悸怔忡卷 18.00	胸痹心痛卷 18.00
腹泻痢疾卷 18.00	头痛眩晕卷 18.00
淋证癃闭卷 18.00	中风卷 18.00
癫狂痫卷 18.00	五官科卷 18.00
消渴卷 18.00	血证卷 18.00
男科卷 18.00	肿瘤卷 18.00
奇症卷 18.00	外科卷 18.00

全套定价: 540.00 元 优惠价: 378.00 元
(单册购买 8 折优惠)

中医养生学 136.00 元 优惠价: 102.00 元
现代养生保健中药辞典 49.50 元 优惠价: 39.60 元
中医美容学(二版) 37.50 优惠价: 31.90 元
中药美容保健品研究与开发 80.00 优惠价: 60.00 元
黄帝内经太素校注(上下) 95.00 优惠价: 80.80 元
备急千金要方校释(繁体) 108.40 优惠价: 81.30 元
简明中医辞典(人卫修订本) 46.50 优惠价: 39.50 元

汇款地址: 北京和平街北口北京中医药大学 37 信箱 邮编: 100029 收款人: 李明江 联系电话: 010-64287550

邮购图书: 50 元以下加收 5 元邮挂费, 50 元以上免收邮费。欢迎光临中国医学图书网: <http://www.chinamedbook.com>