

# 强直性脊柱炎湿热血瘀证辨证要素研究初探

周雍明\* 殷海波\* 王海隆\*

**摘要** 目的:研究强直性脊柱炎湿热血瘀证的辨证要素,探讨证候的研究方法。方法:把中医辨证理论与流行病学调研方法、多元统计分析方法有机地结合,选取就诊的强直性脊柱炎患者进行调查并对资料进行统计学处理。结果:聚类分析发现,强直性脊柱炎的主要症状为:腰脊活动受限、晨僵、腰骶疼痛、脊背疼痛。Logistic 分析得出湿热血瘀证候诊断的主要症状,对证候的归属进行判断,以预测概率 0.5 为判别分界点,总正确率为 88.1%。判别式分析得出对湿热血瘀证诊断有帮助的症状,并建立判断函数,符合率为 89.2%,灵敏度为 77.3%,特异度为 92.7%,Kappa 值为 0.695。结论:应用临床流行病学的调查方法并结合统计学分析进行证候研究,包括中医辨病和辨证要素的研究是可行的。

**主题词** 脊柱炎,强直性/诊断 湿热/诊断 血瘀/诊断

## Preliminary Study on Key-Factor of Syndrome Differentiation for Damp-Heat and Blood Stasis Syndrome of Akylosing Spondylitis

Zhou Yongming, Yin Haibo, Wang Hailong

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053)

**Objective:** To study on key-factor of syndrome differentiation for damp-heat and blood stasis syndrome of akylosing spondylitis.

**Methods:** By organically combining theories and methods of TCM syndrome differentiation with epidemiologic investigation methods and polyphyletic statistical analysis method, patients of akylosing spondylitis were selected for investigation and study, and data was statistically processed. **Results:** It was found by clustering analysis that main symptoms of akylosing spondylitis were limitation of lumbar spinal cord movement, morning rigidity, lumbasacral pain, pain in spinal cord and the back. Main symptoms of damp-heat and blood stasis syndrome were attained by logistic analysis, and classification of syndrome was judged. Taking prediction probability of 0.5 as judging point, the total correct rate was 88.1%. Discriminant analysis attained symptoms helpful to diagnosis of damp-heat and blood stasis syndrome, and established judging function, with conforming rate of 89.2%, sensitivity of 77.3% and specificity of 92.7%, Kappa value of 0.695. **Conclusion:** Application of clinical epidemiologic investigation method combined with statistical analysis to study on syndromes, including studies of key-factor of TCM disease differentiation and syndrome differentiation, is feasible.

**Key Words** Spondylitis, akylosing/diagnosis; Damp-heat/diagnosis; Blood stasis/diagnosis

强直性脊柱炎(AS)是以骶髂关节和脊柱慢性炎症为主的周身性疾病,病因不明,缺乏确切有效的药物及治疗方法。病程多呈慢性、进行性反复发作,严重影响患者的生活质量。本研究采用中医理论分析与聚类分析、Logistic 分析、判别式分析相结合,提出 AS 常见证候的主要辨证要素,并探讨其研究方法。本文仅就湿热血瘀证的辨证标准进行分析。

### 1 临床资料

选择 2004 年 4 月~2005 年 3 月本院门诊与住院的 AS 患者。共调查患者 194 例,其中辨证为湿热血瘀证者 44 例。男性 36 例占 81.8%,女性 8 例占 18.2%,男女比例为 4.5:1。分期属早期者 6 例占 13.6%,中期 22 例占 50.0%,晚期 16 例占 36.4%。年龄 14~65 岁,平均(33.64±12.18)岁。

**诊断标准:** 1984 年修订的纽约标准(Vander

Linden 修改)<sup>[1]</sup>。

中医证候诊断标准:主要根据《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·证候部分》,参考卫生部颁发的《中药新药临床研究指导原则》中“中药新药治疗强直性脊柱炎的临床研究指导原则”及“中药新药治疗痹证的临床研究指导原则”制定。

纳入标准:符合西医诊断标准及中医证候诊断标准并同意接受调查。

### 2 研究方法

2.1 调查方法:采用横断面调查研究的方法,通过文献研究结合临床,经有关专家进行论证,设计 AS 中医证候分布临床调查表,并遵照预先设定的统一标准操作规程,认真填写临床调查表。

2.2 统计软件及数据处理方法:将调查资料输入 Epidata 数据库,建立 AS 证候分布调查数据库,运用 SPSS 11.5 统计软件,对常见症状进行聚类分析、二分类 Logistic 分析及判别式分析,并根据临床实际和中医辨证的特点,确定证候的辨证要素。

\* 中国中医科学院广安门医院风湿免疫科,北京市宣武区北线阁 5 号(100053)

收稿日期:2005-09-12;修回日期:2006-01-10

2.3 质量控制:为保证质量,参加研究的医生均为专科工作人员,具有主治医师以上职称,并且经过相应的培训。

3 结果

3.1 聚类分析:对所有患者症状进行聚类分析,采用系统聚类分析(Hierarchical Cluster)进行变量聚类,按腰骶疼痛、脊背疼痛、腰脊活动受限、……夜尿频、髋部疼痛,分别命名为变量 X1、X2、……X41、X42,按有=1、无=0 进行赋值。选两分类变量聚类,结果 X3、X4、X1、X23、X9、X2、X12 聚为一类,即腰脊活动受限、晨僵、腰骶疼痛、脊背疼痛、腰膝酸软、肢体困重、疼痛夜重。结合临床认为强直性脊柱炎的主要症状为前 4 种,即腰脊活动受限、晨僵、腰骶疼痛、脊背疼痛。

3.2 Logistic 分析:表 1 示,以证候的有无作为因变量,以证候中出现的症状、舌象、脉象作为自变量,进行二分类 Logistic 分析,进入方程内变量的方法采用 Forward LR 法,最大迭代次数为默认 20 次。逐步 Logistic 分析共进行了 11 步,变量 X18、X23、X20、X42、X43、X10、X32、X6、X9、X31、X57 依次进入方程。对证候的归属进行判断,以预测概率 0.5 为判别分界点,总正确率为 88.1%。由表 1 各症状系数可见,关节红肿热痛、肢体困重、足跟痛、驼背、脉细弦对湿热血瘀证候的辨证最有意义。

表 1 湿热血瘀证 Logistic 回归结果

| 变量  | 症状     | B      | S.E   | Wald   | df | Sig   | Exp(B) |
|-----|--------|--------|-------|--------|----|-------|--------|
| X6  | 关节红肿热痛 | 2.063  | 0.726 | 8.075  | 1  | 0.004 | 7.867  |
| X9  | 肢体困重   | 1.635  | 0.596 | 7.513  | 1  | 0.006 | 5.127  |
| X10 | 寒重热轻   | -3.398 | 1.192 | 8.120  | 1  | 0.004 | 0.033  |
| X18 | 畏寒喜暖   | -2.015 | 0.816 | 6.092  | 1  | 0.014 | 0.133  |
| X20 | 足跟痛    | 1.685  | 0.721 | 5.464  | 1  | 0.019 | 5.394  |
| X23 | 腰膝酸软   | -4.132 | 0.976 | 17.922 | 1  | 0     | 0.016  |
| X31 | 手足心热   | -2.412 | 0.993 | 5.901  | 1  | 0.015 | 0.090  |
| X32 | 心悸心慌   | 2.683  | 0.889 | 9.098  | 1  | 0.003 | 14.624 |
| X42 | 驼背     | 4.502  | 1.317 | 11.685 | 1  | 0.001 | 90.228 |
| X43 | 舌淡红    | -2.585 | 0.728 | 12.592 | 1  | 0     | 0.075  |
| X57 | 脉细弦    | 2.882  | 1.215 | 5.627  | 1  | 0.018 | 17.847 |

3.3 判别式分析:以证候的有无作为分组变量,以证候中出现的症状、舌象、脉象作为自变量,用逐步判别分析方法,以证候有无可作为先验概率,逐个引入和剔除变量,建立 Fisher 判别函数。从表 2 中各症状系数可以看出,对湿热血瘀证诊断有帮助的症状主要为关节红肿热痛、肢体困重、足跟痛、心悸心慌、驼背、脉弦滑。并建立 Fisher 判别函数如下:

$$\text{湿热血瘀(有)} = -5.416 + 3.333X6 + 2.971X9 + 0.148X18 + 1.227X20 + 1.837X23 + 2.317X32 + 2.688X42 + 2.584X43 + 4.242X56$$

Copyright © 2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2 湿热血瘀证判断分析系数表

| 变量  | 症状     | 湿热血瘀   |        |
|-----|--------|--------|--------|
|     |        | 无      | 有      |
| X6  | 关节红肿热痛 | 1.447  | 3.333  |
| X9  | 肢体困重   | 1.969  | 2.971  |
| X18 | 畏寒喜暖   | 2.364  | 0.148  |
| X20 | 足跟痛    | -0.111 | 1.227  |
| X23 | 腰膝酸软   | 4.144  | 1.837  |
| X32 | 心悸心慌   | 0.805  | 2.317  |
| X42 | 驼背     | 0.191  | 2.688  |
| X43 | 舌淡红    | 4.052  | 2.584  |
| X56 | 脉弦滑    | 2.696  | 4.242  |
|     | 常数     | -4.580 | -5.416 |

判断符合率为 89.2%,灵敏度为 77.3%,特异度为 92.7%,Kappa 值为 0.695。

4 讨论

中医证候诊断标准化、规范化的研究是中医证本质研究的前提,流行病学从宏观或群体的角度研究疾病的分布特点、流行因素以及消长规律,探讨疾病在人群中发生和流行的原因,并制定合理的防治对策和措施。而疾病证候的流行病学调研则可借鉴其现况研究的方法,根据具体的疾病,首先对证作出客观的研究,借助临床流行病学的方法与手段明确证的客观存在,其次借助于现代数理统计手段,对其客观存在作出合理的数据分析。有学者<sup>[2]</sup>认为,疾病的症状表现可大致分为三类:第一类是代表疾病本身特征的症状,即特异症状;第二类是代表证本身特征的症状,即主要症状,这是我们辨证的主要依据;第三类是对辨证辨病皆意义不大的症状,即次要症状。在证的诊断标准制定中第一类症状往往来自于明确的中西医疾病诊断,第二类症状的选取就成为辨证规范化研究的关键。

本研究通过聚类分析找出强直性脊柱炎的第一类症状,即强直性脊柱炎的主要临床表现:腰脊活动受限、晨僵、腰骶疼痛、脊背疼痛。对第二类症状的研究主要采用 Logistic 分析法及判别式分析法。Logistic 分析法属于概率性非线性回归,是研究二分类观察结果与一些影响因素之间关系的一种多变量分析方法,通过 Logistic 回归分析这些变量对因变量的不同贡献率来加以取舍,就可以筛选出对证候辨证有决定意义的主要症状。结果:关节红肿热痛、肢体困重、足跟痛、驼背、脉细弦为湿热血瘀证候诊断的主要症状,以预测概率 0.5 为判别分界点,总正确率为 88.1%。判别式分析是根据判别对象若干个指标的观测结果判别其应属于哪

一类的统计学方法,目的是从现有已知类别的样本数据中提出一个判别函数来,以后再有未知类别的数据进入,就可以利用建立的函数来判断其类别。我们采用逐步判别分析方法,以证候的有无作为分组变量,以证候中出现的症状、舌象、脉象作为自变量,以证候有无可构成比作为先验概率,逐个引入和剔除变量,建立 Fisher 判别函数。根据各症状系数,发现对湿热血瘀证诊断有帮助的症状主要为关节红肿热痛、肢体困重、足跟痛、心悸心慌、驼背、脉弦滑,据此建立的判断函数判断符合率为 89.2%,灵敏度为 77.3%,特异度为 92.7%,Kappa 值为 0.695。

结果表明,湿热血瘀证辨证要素为:关节红肿热痛、肢体困重、足跟痛、驼背、苔薄黄或黄厚、脉细弦或弦滑。应用临床流行病学的调查方法并结合统计学分析进行证候研究,包括中医辨病和辨证要素的研究是可行的。所采用的聚类分析、二分类 Logistic 分析、判别式分析等方法比较适宜,具有较高的判断准确率及临床符合率,提高了临床实用性及操作性。

### 参考文献

- 1 张乃峥.临床风湿病学.上海:上海科学技术出版社,1999:165.
- 2 梁茂新,刘进,洪治平,等.中医证研究的困惑与对策.北京:人民卫生出版社,1998:107~110.

## 济心胶囊抗心力衰竭的实验研究

李 静<sup>1</sup> 刘勤社<sup>1</sup> 张金培<sup>2</sup> 周 洁<sup>3</sup> 张晓艳<sup>3</sup>

中药复方制剂济心胶囊是我们临床治疗心力衰竭的经验方,为阐明其治疗心力衰竭的机理,我们研究了济心胶囊对与心肌细胞凋亡及心室重塑相关的神经内分泌激素、细胞因子的影响,现报告如下。

### 1 材料

日本大耳白兔 64 只,体重 2.2~2.5kg,雌雄各半,由西安交通大学医学院实验动物中心提供。济心胶囊由黄芪、川芎、淫羊藿、西洋参、赤芍、茯苓、厚朴等药物组成,由陕西省中医医院制备,每粒净重 0.35g,含生药 4.1g/10g。用蒸馏水配制成高、中、低 3 种不同的浓度,分别为  $1.14\text{g} \cdot 5\text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.76\text{g} \cdot 5\text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.38\text{g} \cdot 5\text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  (分别相当于正常人临床常规用量 15 倍、10 倍、5 倍)。生脉胶囊由人参、麦冬、五味子组成(正大青春宝药业有限公司生产),每粒 0.3g,用蒸馏水配制成  $0.25\text{g} \cdot 5\text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  (相当于正常人临床常规用量 5 倍)。卡托普利片(常州制药厂生产),25mg/片,用蒸馏水配制成  $6.25\text{g} \cdot 5\text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$  (相当于正常人临床常规用量 5 倍)。Ang II 放免试剂盒、ET-1 放免试剂盒、TNF- $\alpha$  放免试剂盒均由北京北方生物技术研究所提供。

### 2 方法

2.1 动物分组:采用随机数字表法将 64 只大耳白兔分为 8 组,每组 8 只,分别为空白组、假手术组、模型组、济心胶囊高剂量组、济心胶囊中剂量组、济心胶囊低剂量组、生脉胶囊对照组、卡托普利对照组。

2.2 心力衰竭模型的制备:采用何智明等的方法[中国临床解剖杂志,1994,12(1):54~56]结扎冠状动脉,制备心力衰竭动物模型。模型制备成功后,济心胶囊高、中、低剂量组,生脉胶囊组和卡托普利组根据各自的体重,分别按上述相应的浓度灌胃,模型组、假手术组及空白组亦根据体重给予灌服  $5\text{ml/kg}$  的蒸馏水,每日 1 次,共 4 周。实验过程中所有动物均自由饮水与

饮食。给药过程中无动物死亡。

2.3 观察指标及方法:(1)给药第 30 日经下腔静脉取血 6ml,其中 2ml 室温下静置 2 小时后离心 15 分钟,分离血清检测 TNF- $\alpha$ ;(2)取 2ml 静脉血,试管中加入 25  $\mu\text{L}$  抗凝剂二乙胺四乙酸二钠(EDTA-Na)、15  $\mu\text{L}$  2-巯基丙醇、25  $\mu\text{L}$  8-羟基喹啉及 10  $\mu\text{L}$  抑肽酶,混匀,低温离心 7 分钟后分离血浆检测 Ang II。(3)取 2ml 静脉血,试管中加入 3  $\mu\text{L}$  抗凝剂 EDTA-Na 及 40  $\mu\text{L}$  抑肽酶,混匀,低温离心 7 分钟后分离血浆检测 ET-1。

### 3 结果

各组 ET-1、Ang II、TNF- $\alpha$  水平变化比较:结果显示:(1)模型组与空白组相比动物血浆 Ang II 水平明显升高( $P < 0.01$ );与模型组相比,低剂量组血浆 Ang II 水平明显降低( $P < 0.05$ )、高、中剂量组及卡托普利组血浆 Ang II 水平降低更为显著( $P < 0.01$ );高剂量组与卡托普利组血浆 Ang II 水平相比差异无显著性( $P > 0.05$ ),中剂量组与卡托普利组相比,卡托普利组血浆 Ang II 水平降低更为显著( $P < 0.05$ );(2)模型组较空白组血浆 ET-1 水平显著升高( $P < 0.01$ );与模型组相比,各治疗组血浆 ET-1 水平均显著降低( $P < 0.01$ );高剂量组与低剂量组、生脉胶囊组相比血浆 ET-1 水平显著降低( $P < 0.05$ );(3)模型组与空白组相比血清 TNF- $\alpha$  水平明显升高( $P < 0.01$ );与模型组相比,低剂量组血清 TNF- $\alpha$  水平明显降低( $P < 0.05$ )、高、中剂量组、卡托普利组及生脉胶囊组血清 TNF- $\alpha$  水平降低更为显著( $P < 0.01$ )。

### 4 讨论

本研究显示,济心胶囊能显著降低心力衰竭动物血浆 Ang II 水平,有明显的量效关系,其效果优于中药组,与西药组相当;能降低心力衰竭动物血浆 ET-1 水平,且有一定的量效关系,其效果与西药组、中药组相当;能降低血清 TNF- $\alpha$  水平,且有一定的量效关系,其效果与西药组、中药组相当。其治疗心衰的机理可能与降低 Ang II、ET-1、TNF- $\alpha$  等神经内分泌激素、细胞因子的水平,在一定程度上减少这些相关因素所引起的细胞凋亡,进而减轻或阻止心肌细胞数量的继续减少,抑制心室重塑,延缓心力衰竭的进展有关。

1 陕西省人民医院,西安市碑林区友谊西路 256 号(710068)

2 西安交通大学医学院 2003 级硕士研究生

3 西安交通大学医学院 2005 级硕士研究生

收稿日期:2006-01-23