

冠心病病证结合临床研究与实践

王 阶, 姚魁武, 邢雁伟, 李 军

(中国中医科学院广安门医院, 北京市宣武区北线阁 5 号, 100053)

摘要 冠心病是临床常见疾病。通过对冠心病病证结合的深入研究, 规范冠心病中医证候要素及证候诊断标准, 揭示冠脉动脉介入治疗前后冠心病中医证候演变规律, 并确立疗效评价体系。在阐明方证对应理论的科学内涵的基础上, 形成冠心病心绞痛中医诊疗指南, 探索冠心病心绞痛证候相关生物学基础, 推广应用先后形成的相关量表和临床指南, 提高中医药防治冠心病心绞痛的临床疗效, 并形成转化成果的新辨证方法体系。

关键词 冠心病; 病证结合; 证候; 疗效评价; 基因组学; 表观遗传学

世界卫生组织最近统计数据显示, 冠心病已超过肿瘤成为全球首位死亡原因, 并呈明显上升趋势, 成为重大公共卫生问题^[1]。西医介入治疗的出现是里程碑性进展, 但仍不能有效降低远期终点事件。中医药在防治冠心病方面具有独特优势, 并受到重视。冠心病病证结合治疗具有改善症状及预后等综合调治优势, 已受到国际医学界关注。然而冠心病证候诊断方法不统一, 证候演变规律不明确, 尚缺乏系统辨证论治的规范指导及疗效评价标准, 严重影响了临床疗效, 而提高临床疗效是中医发展的永恒主题。本课题组历经 20 余年, 在包括国家“973”计划项目在内的多项国家级研究项目的支持下, 围绕“提高冠心病临床疗效”这一目标, 对冠心病病证结合进行了深入研究。

1 规范冠心病心绞痛证候要素及证候诊断标准

辨证论治是中医的核心和精髓, 准确辨证是临床疗效的基础。目前关于冠心病证候的辨证方法复杂, 且无统一量化标准, 严重影响了辨证的准确性而降低临床的疗效。王永炎院士 2004 年首先提出“证候要素”辨证新体系^[2]。证候要素是辨证的基本要素, 具有低维度和不可分的特性, 数量较少, 便于掌握, 有助于临床医师迅速准确掌握辨证, 具有实用性、简洁性和易推广性。因此, 本课题组参加国家“973”计划“冠心病心绞痛病证结合的诊断标准与疗效评价体系研究”, 首先对冠心病心绞

痛证候要素及证候诊断标准进行研究, 于 2006 年首次提出冠心病证候要素的概念^[3], 并进一步提取证候要素, 把握应证组合规律, 为中医证候规范化研究和辨证方法体系构建的新方法奠定基础。

本课题组^[4-7]在 5099 例冠心病心绞痛的文献病例分析基础上, 对 1069 例经冠脉造影证实的临床病例创新性地采用“7+1”研究方法, 运用最大似然法计算各入选指标的条件概率, 从对应相关、熵关联度、多元线性回归、判别分析等多种算法对病例资料进行综合分析, 确定了冠心病心绞痛 8 个证候要素(包括血瘀证、气虚证、阴虚证、痰浊证、气滞证、阳虚证、寒凝证、热蕴证)与 6 个主要证候(包括气虚血瘀证、气阴两虚证、痰瘀互阻证、气滞血瘀证、痰阻热蕴证、阳虚寒凝证), 分别构建了《冠心病心绞痛病证结合证候要素诊断量表》^[8]和《冠心病心绞痛病证结合证候诊断量表》^[9]。将上述诊断量表和 1990 年冠心病中医辨证标准^[10]比较, 通过 1000 名冠心病心绞痛患者验证, 并与多名专家诊断做比较, 绘制 ROC 曲线, 得出 ROC 曲线面积分别为 0.91 和 0.82, 说明运用本课题组诊断量表有较高的准确性。在此基础上以大规模多中心冠状动脉造影确诊病例为基础, 引入证候要素概念, 采用多种算法结合专家经验综合筛选条目, 并对条目进行量化, 故而同时适合在西医院和住院医师推广, 以增加诊断的准确率。运用量表对 15 家中医院 332 名中医院住院医师进行培训, 3 个月后证候诊断准确率由 62% 提高到

* 通讯作者: wangjie0103@126.com

85%; 应用在 10 家西医院 283 名住院医师, 3 个月证候诊断准确率由 15% 提高到 71%。

2 揭示介入治疗前后的证候演变规律

前期虽然构建了冠心病证候要素及证候诊断量表, 但中医临床辨证施治得以取效的灵活性在很大程度上取决于证候的动态时空特征。证候随着时间的迁移发生变化, 诊断和治疗也随之而变化, 即“随证治之”。然而由于方法等局限, 对于冠心病证候要素演变规律的研究较少, 且不能指导临床。因此, 根据冠心病病证结合证治体系的要求, 本课题组又对介入治疗前后证候演变规律进行了研究。我们首次运用生存分析和连续重复测量的方法, 研究了 202 例冠心病心绞痛患者冠状动脉介入术 (PCI) 治疗前后 835 例次多个时点的信息, 揭示了冠心病心绞痛介入前后证候演变规律及中医干预的影响: 1) 介入治疗后 1 周到 4 周较介入前胸痛、胸闷症状明显减轻, 但倦怠乏力、气短、口干、五心烦热症状明显增加, 介入治疗 12 周后, 胸痛、胸闷和畏寒的症状较介入后 1 周和 4 周增加; 2) 介入术后与术前相比, 随着时间的延长, 实性证候比例呈现先减少后增加的趋势, 虚性证候比例显著增加; 3) 介入治疗后患者证候要素组合先是向简单发展, 后期有向复杂方向转化的趋势; 4) 中药治疗能抑制实性证候 (血瘀、寒凝) 频数及证候积分的升高, 减少后期虚性证候 (气虚、阳虚、阴虚) 频数和积分, 并伴随后期炎症、血小板活化、心功能指标显著下降, 使证候要素组合朝着简单化方向变化^[8]。

同时, 针对成功接受 PCI 治疗的 112 例不稳定型心绞痛患者^[9], 采集介入术前、术后 1 周、4 周、12 周共 4 个时点的中医四诊信息, 运用聚类分析、因子分析等多元统计学方法分析证候分布特征及证候演变规律。结果显示, 气虚血瘀证是不稳定心绞痛介入术前至术后 12 周最多见的证候; 术后 4 周内实证不断减少, 虚证不断增加, 随时间推移, 实证可再次升高并重新成为不稳定心绞痛的主要证候。综合上述两项研究, 依据冠心病介入治疗前后中医证候演变规律, 借助多种算法及综合评价的方法, 对其治疗方案进行优化, 最终形成《冠心病介入前后中医诊疗指南》^[8]。在该指南中, 术前证候要素以血瘀、气滞、痰浊为主, 推荐冠心 II 号、血府逐瘀汤、黄连温胆汤等名方加减, 或速效救心丸、血府逐瘀胶囊、丹莪片等中成药; 术后 1~2 周证候要素以血瘀、气虚为主, 推荐冠心 II

号、血府逐瘀汤、生脉散加减, 或芪参益气滴丸、血府逐瘀胶囊、生脉胶囊等中成药; 术后 3~4 周证候要素以血瘀、气滞、气虚为主, 推荐冠心 II 号加减、血府逐瘀汤加减, 或速效救心丸、血府逐瘀胶囊、芪参益气滴丸等中成药; 术后 5~8 周证候要素以气虚、血瘀、阴虚为主, 推荐血府逐瘀汤、生脉散加减, 或血府逐瘀胶囊、生脉胶囊、芪参益气滴丸等中成药; 术后 9~12 周证候要素以气虚、血瘀、痰浊阴虚为主, 推荐血府逐瘀汤、黄连温胆汤、瓜蒌薤白半夏汤、生脉散加减, 或血府逐瘀胶囊、芪参益气滴丸、丹莪片等中成药。

3 确立冠心病心绞痛疗效评价体系

在规范证候诊断标准及揭示介入前后证候演变规律后, 中医疗效评价体系的建立便成为促进提高临床疗效的关键, 也是作为结局指标评价高质量临床试验的基础, 更是临床诊疗指南制定的重要依据。但目前临床实践和临床试验中, 中医药治疗冠心病的疗效评价方法和种类繁多, 始终不能形成行业标准。鉴于此, 本课题组以病证结合作为切入点, 又进一步对冠心病中医疗效评价标准进行了深入研究, 通过“专家咨询-问卷调查-条目筛选-量化赋分-制定量表-逼近理想解排序法 (TOPSIS) 评价”的方法, 制定了 3 个冠心病中医疗效评价量表, 引入基于患者报告的疗效评价理念和 TOPSIS 的量表考核方法, 为中医疗效评价方法打开了思路。

本课题组通过对 2288 例经冠脉造影证实的冠心病心绞痛病例资料, 以及全国 23 家三级甲等医院的 529 人次的专家咨询和 1843 份冠心病心绞痛患者调查问卷, 采用 5 种统计方法 (离散趋势法、因子分析法、相关系数法、Logistic 回归法、判别分析法) 及专家咨询综合筛选条目, 创新地引入非线性量化赋分方法, 从症状体征、客观指标、生存质量、卫生经济学及心脏终点事件等多层次多角度综合评价临床疗效, 研究制定了《冠心病心绞痛中医证候疗效评价量表》^[11], 包括冠心病心绞痛血瘀证疗效评价量表、冠心病心绞痛中医证候疗效评价量表以及基于冠心病心绞痛患者报告的临床结局评价量表。其中的《基于冠心病心绞痛患者报告的临床结局评价量表》^[11], 是我们创新性地将 PRO 量表引入到临床疗效评价中来, 体现基于患者报告的疗效评价理念。同时, 通过多中心收集的 409 例经冠脉造影证实的冠心病心绞痛病患, 对上述量表进行科学性考核, 认为该量表具有良好的效

度、信度和反应度,并借助 TOPSIS 法进行综合评价^[12]。该研究建立系统完整的疗效评价研制方法,为中医疗效评价研究提供新思路。

4 阐明病证结合、方证对应理论的科学内涵

规范证候诊断标准,揭示证候演变规律,形成疗效评价体系最终都是为了优化中医方药的运用,而方证是联系方剂与病证的桥梁,方证对应是探究方药与病证之间对应关系,是中医临床疗效的关键与临证取效的捷径。有是证用是方,证以方名,方随证立,方与证之间存在着高度的契合关系。但目前遣方用药杂乱,尚未受到医家与学者的重视。因此,本课题组以病证结合为切入点并根据方证对应思想,以经典为依据,以证据为内涵的要求,坚持方证原则、药证原则、量证原则、合方原则及类方原则,在前期基础上还对冠心病心绞痛病证结合、方证对应理论及科学内涵进行深入研究。

本课题组开展了以病证结合为基础,冠心病方证对应的临床示范性研究。其一,以冠心病心绞痛血瘀证和气阴两虚证为研究对象,采用随机双盲双模拟平行试验,将 63 例冠心病心绞痛患者,分为方证对应与方证不对应组,运用血府逐瘀汤及生脉散进行交叉干预,结果显示方证对应治疗不仅能改善临床症状,对客观指标也具有一定改善作用,效果优于方证不对应组,并认为临床疗效取决于方证对应程度^[13]。其二,本课题组还对经冠脉造影证实为冠心病心绞痛且辨证为气虚血瘀证及痰瘀互阻证的 198 例患者,采用随机双盲法分为方证对应、方证次对应以及常规医药组,治疗 28 天后分别观察中医证候疗效、患者生活质量及生物学指标疗效等。结果显示方证对应组在减少心绞痛发作次数及程度、提高中医证候疗效、改善生活质量等方面优于方证次对应组及常规西药组,并从炎症因子、斑块因子、血栓因子方面诠释了病证结合方证对应的临床疗效优于方证次对应治疗及单纯西药治疗的相关机理^[14]。综上,临床疗效取决于方证对应程度,方证对应与方剂配伍相关,阐明方证关系是方证深入研究的关键,寻找方对证契合点及方对病的靶点,是中医及中西医结合值得深入探索的课题。

5 形成冠心病心绞痛中医诊疗指南

基于上述研究基础,制定临床诊疗指南,有助于推广病证结合临床实践,进一步提高中医医疗整体的临床疗效。因此,在“十五”科技支撑计划课题资助下,本课题组通过“专家讨论-问卷调查-病例分析”的方法,确定条目池,创立证据评分

标准,评定证据等级,制定临床指南,形成 1 个临床证据评分标准和 1 个临床诊疗指南^[8]。

本课题组通过学习国内外证据制定的原则,考证中医“证据”的构成体系,明确中医临床证据应包括病因、病机、证候、症状等方面,进而经多轮专家委员会讨论,确定了经典医籍、名医经验、师承经验及个人经验、统编教材及各类中医临床标准与规范、临床研究等为中医临床主要证据来源。基于以上系列研究,结合 376 份专家调查问卷、4109 例文献病例、500 例回顾性病例资料及不同来源的中医证据系统分析,最终确立主要证据,包括四大经典、临床研究、名医经验、(国家)行业标准四大类。在此基础上总结出中医临床证据条目池,成功引入“100 mm 刻度法”量化,创立了既符合中医临床又结合国际证据模式的中医临床证据分级评分标准,并以此为依据对冠心病心绞痛常见证候的治疗方药进行证据评级,建立证治推荐规范。根据以上中医临床证据分级和评分标准,结合文献分析,推荐临床常见证候的方剂及中成药,对所推荐的治疗方案进行方证对应的分级评分,形成了系统规范的《冠心病心绞痛中医诊疗指南》^[8]。其中,气滞血瘀证,推荐血府逐瘀汤加味;痰瘀互阻证,推荐瓜蒌薤白半夏汤合血府逐瘀汤加味;气虚血瘀证,推荐生脉散合桃红四物汤加味;寒凝血瘀,推荐当归四逆汤合血府逐瘀汤加味。

6 探索冠心病心绞痛证候生物学基础

在前期临床研究的基础上,为进一步提高临床疗效,为重大新药创制提供理论基础,为病证结合理论得到世界主流医学的认可,中西医结合证候生物学基础研究,作为中医药学和西医学有机结合,取长补短、融会贯通的整合医学研究模式,一直以疾病的发生发展与病理改变、功能变化及基因调控密切相关为理论基础,而冠心病心绞痛证候本质是否也存在生物学基础?本课题组针对冠心病冠状动脉粥样硬化和冠状动脉痉挛的病理基础,以及冠心病中医证候实质相关的微循环障碍、血液高凝滞状态、血小板活化和黏附聚集、血栓形成、免疫功能障碍等病理改变,从早期血液流变学水平、炎症相关指标的组织功能水平,到目前基因组学与表观遗传学的分子水平进行了深入研究。

在血液流变学水平,本课题组对冠心病气阴两虚合并心血瘀阻型给予生脉芍药汤干预^[15],对痰瘀互结证给予葛兰心宁软胶囊干预^[16],结果显示,治疗组在全血黏度、血沉、血沉方程 K 值、红细

胞聚集指数、全血低切黏度等方面改善有统计学意义,治疗后血小板黏附率与血小板聚集率显著降低。在炎症因子水平,我们对心绞痛瘀血互阻型患者给予丹莪片干预,超敏 C 反应蛋白 (Hs-CRP)、同型半胱氨酸 (HCY)、白介素-6 (IL-6)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 水平治疗后均显著降低^[17];心绞痛血瘀气滞证给予血府逐瘀汤干预,治疗后 IL-6 显著降低^[18]。在血液流变学和炎症因子的研究基础上,我们进一步从基因水平揭示其机理,对临床冠心病血瘀证患者进行差异基因表达谱研究,运用外周血 mRNA 差异显示法获得差异条带、反向 Northern 法阳性验证,并进行临床验证。结果显示,28 条真实差异基因片段序列,于 NCBI human genomic 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中对比分析,获得了 5 个同源性较高的差异基因 25b、23b、b13、49b、57d。临床验证冠心病血瘀证组 49b、57d、b13 基因均呈显著高表达状态。其中 b13 与 23b 分别是淋巴细胞活化信号分子家族成员 1 (SLAMF1) 与 BCL2 相关转录因子 1 (BCLF1),SLAMF1 参与多系统的炎症反应,而 BCLF1 抑制细胞凋亡,与冠心病血瘀证的病理改变显著相关^[19-22]。

在差异表达谱的基础上,我们试图从表观遗传学层面进一步说明其调控网络。研究表明,miRNA 是心血管疾病最重要的调控因子之一,miRNA 可能为冠心病血瘀证重要的分子标志物。有鉴于此,我们采用 miRNA 芯片技术筛选冠心病血瘀证差异表达的 miRNA,并整合差异基因表达谱结果,从 miRNA 与 mRNA 两个层面进行生物信息学分析,预测 miRNA 调控的靶基因,试图确定各组中起关键调控作用的 miRNA 及其靶基因,并进行 qRT-PCR 验证。结果显示,miRNA 表达谱中 25 个 miRNA 有差异,其中 23 个 miRNA 上调,2 个 miRNA 下调;在基因表达谱中,血瘀证组和健康对照组相比,差异基因 1081 个,其中 673 个基因上调,408 个基因下调。miRNA-mRNA 聚类分析的热图显示各组组内的样本一致性较好;KEGG 通路分析发现基因富集的 13 条通路,其中 NOD 样受体信号通路、凋亡通路和细胞因子和受体相互作用通路,抗原呈递和处理通路和 p53 信号通路与不稳定性心绞痛密切相关;通过 qRT-PCR 验证推断,miR-146b-5p, miR-199a-5p, CALR 和 TP53 可能是冠心病血瘀证的特定生物标志物^[23]。随着时代的发展,冠心病心绞痛证候本质也将随着生命科学技术进步而不断得到新的诠释。

疾病是在病因作用下,自稳调节紊乱,引发一系列代谢、功能、结构的变化而发生的异常生命活动过程。证候是疾病发生和演变过程中某一阶段病理本质的反映,是中医诊断的理论基础,临床治疗的辨证依据。而病证结合是两种医学优势的结合与互补,是两种医学体系交叉融合的良好切入点,亦是中西医结合临床研究模式。冠心病是临床常见疾病,本课题历经数年努力,以“病证结合”为切入点,以“证候要素”“证候诊断”“证候要素演变规律”和“疗效评价体系”为关键技术突破口,构建了“证候要素诊断-证候要素演变-基于证据的诊疗指南”冠心病证治体系,先后形成了 4 个量表和 2 个临床指南,并在临床推广应用,形成转化成果的新辨证方法体系。

参考文献

- [1] Kelly BB, Narula J, Fuster V. Recognizing global burden of cardiovascular disease and related chronic diseases [J]. Mt Sinai J Med, 2012, 79(6): 632-640.
- [2] 王永炎. 完善中医辨证方法体系的建议 [J]. 中医杂志, 2004, 45(10): 729-731.
- [3] 王阶, 李军, 姚魁武. 冠心病心绞痛证候要素与应证组合研究 [J]. 中国中医药报, 2006-10-30(004).
- [4] 李军, 王阶. 冠心病心绞痛证候要素与应证组合的 5099 例文献病例分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(12): 926-927.
- [5] 王阶, 李军, 姚魁武, 等. 冠心病心绞痛证候要素与应证组合研究 [J]. 中医杂志, 2007, 48(10): 920-922.
- [6] 王阶, 李军, 姚魁武, 等. 冠心病心绞痛证候要素和冠脉病变的 Logistic 回归分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(9): 1209-1211.
- [7] 王阶, 邢雁伟, 姚魁武, 等. 冠心病心绞痛中医证候要素研究及临床应用 [J]. 湖北中医学院学报, 2009, 11(3): 3-5.
- [8] 王阶, 姚魁武, 朱明军, 等. 冠心病病证结合证治体系的建设应用 [J]. 中国科技成果, 2014(3): 55-56.
- [9] 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.
- [10] 褚福永, 王阶, 刘红旭, 等. 不稳定型心绞痛冠脉介入期间中医证候动态演变规律研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 627-630.
- [11] 何庆勇. 冠心病心绞痛病证结合疗效评价体系研究 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [12] 何庆勇, 王阶, 姚魁武, 等. 以证候要素为内容的冠心病心绞痛中医疗效评价体系研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3809-3811.
- [13] 张兰凤, 王阶, 袁敬柏, 等. 冠心病病证结合方证对应临床研究 [J]. 中医杂志, 2004, 45(6): 444-446.

(下转第 2097 页)

医杂志, 2007, 48(6): 485-486, 494.

- [4] Lian F, Wu L, Tian J, et al. The effectiveness and safety of a danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 71-77. doi: 10.1016/j.jep.2015.01.048.
- [5] 周水平, 郭治昕, 全小林, 等. 复方丹参滴丸对糖尿病大鼠视网膜病变的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(S1): 174-178.
- [6] 丁英钧, 肖永华, 傅强, 等. 糖尿病肾病“微型瘢痕”病理假说解析 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(1): 27-30.
- [7] 张丽芬, 吕仁和, 赵进喜, 等. 中医辨证治疗方案对糖尿病肾病肾功能不全患者生存质量的影响: 多中心临床研究 [J]. 中医杂志, 2008, 49(2): 119-122.
- [8] 李景, 赵进喜, 王世东, 等. 中医药综合治疗方案全程干预对糖尿病肾病终点事件的影响 [J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 568-571, 580.
- [9] 杨丽平, 李平, 杜金行, 等. 350 例 2 型糖尿病肾病患者中医证候分布及其与实验室指标的相关分析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 686-689.
- [10] 倪青, 姜山, 肖月星, 等. 芪药消渴胶囊逆转 2 型糖尿病慢性肾脏疾病白蛋白尿的临床观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(9): 808-810.
- [11] Luo XX, Duan JG, Liao PZ, et al. Effect of qiming granule on retinal blood circulation of diabetic retinopathy: a multicenter clinical trial [J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(5): 384-388.
- [12] 齐月, 于世家. 木丹颗粒联合甲钴胺治疗痛性糖尿病周围神经病变的临床观察 [J]. 世界中医药, 2015, 10(3): 356-358.
- [13] Li JL, Li M, Pang B, et al. Combination of symptoms, syndrome and disease: treatment of refractory diabetic

gastroparesis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(26): 8674-8680.

- [4] 罗国安, 梁琼麟, 王义明. 中医药系统生物学发展及展望 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(4): 242-248.
- [5] 陈可冀. 发展中医药的一些思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(4): 294.
- [6] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula [J]. ISME J, 2015, 9(3): 552-562.
- [7] Li H, Zhao L, Zhang B, et al. A network pharmacology approach to determine active compounds and action mechanisms of ge-gen-qin-lian decoction for treatment of type 2 diabetes [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014; 495840. doi: 10.1155/2014/495840.
- [8] Li X, Lian FM, Guo D, et al. The rs1142345 in TPMT affects the therapeutic effect of traditional hypoglycemic herbs in prediabetes [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013; 327629. doi: 10.1155/2013/327629.
- [9] 徐文娟, 黄宇虹, 王龙星, 等. 血浆游离脂肪酸代谢轮廓柱前衍生定量方法在糖尿病患者中医虚证分型中的应用 [J]. 色谱, 2010, 28(6): 547-550.
- [10] 荆志伟, 王忠, 高思华, 等. 基因芯片技术与中药研究: 中药基因组学 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(4): 289-292.
- [11] 刘建仁, 樊粤光, 王海彬, 等. 蛋白质组学在中医药现代化研究中的应用探讨 [J]. 新中医, 2005, 37(2): 3-6.
- [12] 全小林, 何莉莎, 赵林华. 论“态靶因果”中医临床辨治方略 [J]. 中医杂志, 2015, 56(17): 1441-1444.

(收稿日期: 2015-11-01)

编辑: 柴倩云

(上接第 2092 页)

- [4] 王师蓓, 王阶, 李霁, 等. 病证结合方证对应模式干预冠心病心绞痛的临床及生物学基础研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(10): 2242-2245.
- [5] 李军, 王阶, 李长生. 生脉芍药汤治疗冠心病心绞痛的临床观察 [J]. 中华中医药学会心病学分会. 中华中医药学会心病学分会成立暨第八次全国学术年会论文精粹. 芜湖: 中华中医药学会心病学分会, 2006: 4.
- [6] 王阶, 许军, 李十红. 葛兰心宁治疗冠心病心绞痛临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4(3): 203-206.
- [7] 王师蓓, 王阶, 李霁, 等. 丹萎片治疗痰瘀互阻型冠心病心绞痛的疗效评价 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1051-1055.
- [8] 王阶, 荆鲁, 袁敬柏, 等. 血府逐瘀汤拆方临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(8): 90-94.
- [9] 王阶, 杨保林, 姜燕. 冠心病血瘀证相关基因研究 [J].

世界科学技术-中医药现代化, 2005, 7(1): 16-19.

- [10] 王阶, 姜燕, 杨保林. 运用差异显示筛查冠心病血瘀证相关基因 [J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(2): 84-85.
- [11] 杨保林, 王阶, 姜燕. 反向 Northern 筛查冠心病血瘀证差异片段 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(9): 29-30.
- [12] 杨保林, 王阶, 姜燕. 冠心病血瘀证相关基因 b13 的筛查和临床验证 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(1): 69-71.
- [13] Wang J, Yu G. A systems biology approach to characterize biomarkers for blood stasis syndrome of unstable angina patients by integrating microRNA and messenger RNA expression profiling [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013; 510208. doi: 10.1155/2013/510208.

(收稿日期: 2015-11-01)

编辑: 柴倩云