

急性冠状动脉综合征中医证候要素分析

王承龙 张大武* 王培利 史大卓

(中国中医科学院西苑医院心血管病中心, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973969)

* 通讯作者: dawu4403@yahoo.com.cn, (010)62835341

[摘要] **目的** 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)中医证候要素的分布特点。 **方法** 收集经冠状动脉造影证实的 ACS 患者 241 例, 根据其病史、症状、体征和相关实验室检查进行全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)危险评分, 并进行中医证候要素分类, 使用多因子降维法(MDR)模型筛选出影响 ACS 预后的具有交互作用的中医证候要素, 并且经 Logistic 回归分析验证。 **结果** 241 例 ACS 患者中血瘀证最为常见 213 例(88.4%), 其次是气虚证、阴虚证、痰浊偏寒证、痰浊偏热证、阳虚证、气滞证; 经 GRACE 危险分层, 高危患者 21 例(8.7%), 中低危患者 220 例(91.3%); 应用 MDR 模型和 Logistic 回归分析得出 Logistic 回归方程为: $\text{logit}P = -2.480 + 1.969(\text{血瘀} + \text{痰浊偏寒} + \text{阳虚})$, 发生不良预后危险的比数比例为 7.167 (OR = 7.167, 95%CI: 1.583, 32.441)。 **结论** ACS 患者主要证候要素为血瘀和气虚, 出现阳虚 + 血瘀 + 痰浊偏寒证的 ACS 患者较不出现的患者 6 个月内发生全因死亡事件可能性的百分比要高。

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 证候要素; 全球急性冠状动脉事件注册危险评分; 多因子降维模型

Analysis on the TCM Syndrome Elements of Acute Coronary Syndrome

WANG Chenglong, ZHANG Dawu, WANG Peili, SHI Dazhuo

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091)

ABSTRACT **Objective** To explore the distribution characteristics of TCM syndrome elements of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** We collect 241 ACS cases confirmed by coronary contrast examination. They were scored with the global registry of acute coronary events (GRACE) according to their medical history, symptoms and signs, and the related laboratory tests. After the TCM syndrome elements were classified, those having influence on the prognosis of ACS and interacting on each other were screened out by using multi-factors dimension reduction (MDR) models and verified with the Logistic regression analysis. **Results** Of the 241 ACS cases, the most common syndrome was blood stasis, which manifested in 213 cases (88.4%). Those syndromes in the second place were qi deficiency, yin deficiency, phlegm turbidity with cold, phlegm turbidity with heat, yang deficiency, and qi stagnation. With the GRACE risk scoring, there were 21 cases (8.7%) of high-risk and 220 cases (91.3%) of medium-risk or low-risk. By using the MDR models and Logistic regression analysis, the Logistic regression equation was set up as $\text{logit}P = -2.480 + 1.969(\text{blood stasis} + \text{phlegm turbidity with cold} + \text{yang deficiency})$, and the rate of risk of poor prognosis was 7.167 (OR = 7.167, 95%CI: 1.583, 32.441). **Conclusion** The main syndrome elements of the ACS patients are blood stasis and qi deficiency, the occurrence of which is the highest in percentage. The occurrence rate of all-cause death within 6 months is higher in those patients with the syndrome of yang deficiency + blood stasis + phlegm turbidity with cold than in those who were without the syndrome.

Key Words acute coronary syndrome; TCM syndrome elements; global registry of acute coronary events (GRACE) risk scoring; multi-factors dimension reduction (MDR) models

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)仍是目前人类健康的主要威胁。2006 年美国因 ACS 住院的患者有 1 365 000 例, 每 6 例死亡者中就有 1 例是冠心病患者, 1 年内因冠状动脉事件死亡的患者占 34%, 而其中 15% 死于心肌梗死^[1]。尽管现代医学采用冠状动脉介入治疗及抗心肌缺血、抗血小板、强化降脂等药物干预, 但介入术后住院死亡率和再梗死率仍达 5% 左右^[2]。介入

术后低或无复流、冠状动脉内血栓形成、支架内再狭窄等严重影响患者的预后及其生存质量。本研究通过总结 ACS 患者中医证候要素的分布规律, 并结合全球急性冠状动脉事件注册研究(global registry of acute coronary event, GRACE)危险评分, 探索中医证候要素与 ACS 危险分层的相关性, 从而为中医药早期靶向干预 ACS 患者不良预后提供依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

于2008年5月至2009年1月纳入241例ACS患者,研究病例来自中国中医科学院西苑医院、卫生部中日友好医院、首都医科大学附属安贞医院、首都医科大学附属同仁医院、北京军区总医院、上海复旦大学附属中山医院。其中男201例,平均年龄(60.1±9.2)岁;女40例,平均年龄(65.5±6.9)岁。经冠状动脉造影证实单支病变者47例(19.5%),双支病变者85例(35.2%),三支病变者109例(45.3%);合并高血压病151例(62.6%),糖尿病68例(28.2%),血脂异常85例(35.5%),脑卒中13例(5.4%),陈旧性心肌梗死36例(14.9%),有冠心病家族史67例(27.8%),吸烟史151例(62.6%)。

1.2 诊断及辨证标准

ACS诊断标准参照《不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》^[3]和美国心脏病协会/心脏病学院2007年发布的ST段抬高型心肌梗死的治疗指南^[4]。

ACS常多个证候要素相兼出现,故本研究采取证候分解的方法,将每位患者身上复杂的证候分解成若干个相对单纯的证候要素,便于分析。中医辨证标准参照《冠心病中医辨证标准》^[5]。

1.3 纳入标准

符合ACS诊断标准及中医辨证标准者;年龄40~75岁;签署知情同意书。

1.4 排除标准

合并严重肝、肾、造血、神经系统等疾病及精神病、恶性肿瘤者;依从性较差者;妊娠期或哺乳期妇女;参加其他研究者。

2 方法

2.1 研究方法

基于文献研究和专家咨询结果制定病例报告表,包括患者的基本资料(姓名、性别、年龄、文化程度、职业、病案号、联系方式)、病史相关内容、四诊资料(中医主症、兼症、舌象、脉象表现共116项)、生命体征、实验室检查资料以及经皮冠状动脉介入诊断和治疗相关情况。根据其病史、症状、体征和相关实验室检查进行全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)危险评分,评分标准^[6-7]包括患者年龄、慢性心力衰竭病史、心肌梗死病史、静息心率、收缩压、ST段压低、血清肌酐水平、心肌损伤标志物、住院期间有无经皮冠状动脉介入治疗干预等9个方面

计算出ACS患者出院后6个月内可能发生全因死亡事件的百分比。根据相关文献报道^[8-9],将≥120分者设为高危组,<120分者设为中低危组。

按照中医诊断标准进行中医证候要素的分类,即气虚、阴虚、阳虚、血瘀、痰浊、气滞、寒凝。考虑中医证候要素之间存在较强的交互作用,Logistic回归分析未能提取各变量间存在的交互作用项。故使用多因子降维法(multifactor dimensionality reduction, MDR)分析^[10],提取复合中医证候要素。MDR针对诸如疾病状态等分类变量,采用数据降维的思想,从而解决在有限样本量条件下,分析高维数据之间的交互作用。具体步骤如下:①将中医证候要素7个变量排成7列,设置变量X1=血瘀;X2=痰浊偏寒;X3=痰浊偏热;X4=气虚;X5=阴虚;X6=阳虚;X7=气滞,用1表示“有”,0表示“无”进行赋值;②分类变量class用于区分高危和中低危患者,用1表示高危,0表示中低危;③打开MDR software 1.1.0版本软件,载入已经清理好的数据,在程序默认的参数设置下运行;④多因子分类的集合中包含了MDR模型中各因子的组合,通过交叉验证和置换检验两个重要手段评估MDR模型是否有统计学意义。首先进行交叉验证一致性检验,即通过10次交叉验证,比较同一个因子组合被确定的次数,如果该因子组合有1次被确定,则交叉验证得分为最小值1,如果该因子组合有10次被确定,则交叉验证得分为最大值10。通过十重交叉验证,在一定程度上可以避免因数据分组的偶然性而产生假阳性结果。其次看模型的假设检验, $P<0.05$,认为该模型有统计学意义,假设检验使用置换检验结果分析。

2.2 统计学方法

采用SPSS 16.0软件包进行频数分析和Logistic回归等统计学分析,使用MDR software 1.1.0版本软件进行多因子降维方法分析。

3 结果

3.1 中医证候要素分布情况

241例ACS患者中血瘀证最为常见,为213例(88.4%),其次是气虚证150例(62.2%),阴虚证79例(32.8%),痰浊偏寒证49例(20.3%),痰浊偏热证29例(12.0%),阳虚证21例(8.7%),气滞证2例(0.8%)。标实证中以血瘀、痰浊为主;本虚证以气虚和阴虚为主。

3.2 GRACE危险评分情况

241例ACS患者经GRACE危险评分,其中高

危组 21 例(8.7%),中低危组 220 例(91.3%)。表 1 示,高危组患者血瘀证最为常见 19 例(90.5%);中低危组血瘀证 194 例(88.2%),两组患者中医证候要素分布无统计学差异($P>0.05$)。

表 1 241 例 ACS 患者不同 GRACE 危险分层的中医证候要素分布情况[例(%)]		
证候要素	中低危组	高危组
血瘀	194(88.2)	19(90.5)
气虚	140(63.6)	10(47.6)
阴虚	73(33.2)	6(28.6)
痰浊偏寒	45(20.5)	4(19.0)
痰浊偏热	26(11.8)	3(14.3)
阳虚	17(7.7)	4(19.0)
气滞	2(0.9)	0

3.3 中医证候要素的多因子降维法分析

表 2 示,血瘀+痰浊偏寒+阳虚的交叉验证一致性最好,10 次交叉验证均达到 100%,其次是血瘀+痰浊偏寒的交叉验证一致性较好,为 90%(9/10);检验样本准确度方面以血瘀+痰浊偏寒+气虚+阳虚最高,为 0.6307,其中 4 个模型的置换检验均 $P<0.05$,但血瘀+痰浊偏寒+痰浊偏热+气虚+阳虚的交叉验证一致性差,故将其剔除。

表 2 ACS 中医证候要素的 MDR 模型			
模型	检验样本准确度	P 值	交叉验证一致性
X2	0.5758	0.095	9/10
X1X2	0.5859	0.027	9/10
X1X2X6	0.6092	0.024	10/10
X1X2X4X6	0.6307	0.003	8/10
X1X2X3X4X6	0.6023	0.002	4/10

将血瘀、痰浊偏寒、痰浊偏热、气虚、阳虚五因素的交互作用树状图进行交互作用效应和强度的分析,提示血瘀和痰浊偏寒显示有强的协同作用,但阳虚与血瘀、痰浊偏寒聚在一起时交互作用欠佳。

结合交互作用树状图,将血瘀、痰浊偏寒两因素交互作用体和血瘀、痰浊偏寒、阳虚 3 因素交互作用体与其他中医证候要素一起进行 Logistic 分析,结果见表 3,进入回归方程的自变量是血瘀、痰浊偏寒、阳虚三因素交互作用体,卡方检验, $\chi^2=4.137$, $P<0.05$,故 Logistic 回归方程有统计学意义。Logistic 回归方程为: $\text{logit}P=-2.480+1.969$ (血瘀+痰浊偏寒+阳虚),结果表明同时表现为血瘀、痰浊偏寒和阳虚证候要素的与不出现这 3 证素的 ACS 患者相比,发生不良预后危险的比数比例为

7.167,可以认为出现阳虚+血瘀+痰浊偏寒的 ACS 患者较不出现的患者 6 个月内发生全因死亡事件可能性的百分比要高。

表 3 241 例 ACS 中医证候要素的 Logistic 回归分析						
自变量	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95%置信区间
血瘀+痰浊偏寒+阳虚	1.969	0.770	6.535	0.011	7.167	1.583—32.441
常数项	-2.480	0.245	102.177	0.000	0.084	

4 讨论

本研究以基于循证医学证据的 GRACE 危险评分结果作为评价标准,采用多因子降维法和 Logistic 回归分析评价 241 例 ACS 患者的中医证候要素分布,显示血瘀和气虚在 ACS 患者人群中占有较大比例,这与以往报道急性心肌梗死患者中医证候要素的分析结果一致^[11-12]。

GRACE 危险评分是 GRACE 研究中用于对 ACS 患者住院死亡率和出院后 6 个月死亡率的预测评分系统^[6]。ElbarouniB 等^[9]分析了 12242 例加拿大 ACS 患者,平均 GRACE 危险评分是 127 分,第 25%和 75%的百分位数分别是 103 分和 157 分,从所有患者出现的全因死亡事件和 GRACE 危险评分的结果分析来看,GRACE 危险评分是一个有效的和强有力的心血管事件预测模型。尽管有许多能够较准确的预测住院和 30 天死亡风险的因素^[13-14],但并不能增加 GRACE 危险评分对 ACS 患者住院和 30 天全因死亡事件预测的精确性。而且 GRACE 危险评分可以针对 ACS 的不同临床分型进行全因死亡的预测^[8,15-16]。

MDR 是一种分析交互作用的新方法,2001 年由 Ritchie 等^[17]研究散发性乳腺癌时首次提出。2004 年,Coffey 等^[18]应用其分析心肌梗死基因—基因交互作用,他们将基因型组合区分为高、低风险后,以“低风险型”组合为参照,经 Logistic 回归拟合,分析发现“高风险型”罹患心肌梗死的危险度增高,差异有统计学意义($OR=1.44,95\%CI:1.06-1.95$)。本研究通过 MDR 模型筛选出影响 ACS 预后的具有交互作用的中医证候要素,并且经 Logistic 回归分析验证,结果表明同时表现为血瘀、痰浊偏寒和阳虚证候要素的患者与不出现这些复合中医证素的 ACS 患者相比,发生不良预后危险的比数比例为 7.167($OR=7.167,95\%CI:1.583-32.441$),可以认为出现阳虚+血瘀+痰浊偏寒的 ACS 患者

较不出现的患者6个月内发生全因死亡事件的可能性要高,这为中医药早期、合理干预ACS患者心血管事件的发生提供了依据。由于我们的样本量较少,阳虚+血瘀+痰浊偏寒复合中医证候要素在整个受试者人群中仅有8例,故分析和验证在出院后6个月发生的全因死亡率意义有限,需要扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] Writing group members, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2010, 121(7): e46—e215.
 - [2] Singh M, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Twenty-five-year trends in in-hospital and long-term outcome after percutaneous coronary intervention: a single-institution experience[J]. *Circulation*, 2007, 115(22): 2835—2841.
 - [3] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4): 295—304.
 - [4] Canadian Cardiovascular Society, American Academy of Family Physicians, American College of Cardiology, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2): 210—247.
 - [5] 中国中西医结合学会心血管病学会. 冠心病中医辨证标准[J]. *中西医结合杂志*, 1991, 11(5): 257.
 - [6] Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry[J]. *JAMA*, 2004, 291(22): 2727—2733.
 - [7] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) [J]. *BMJ*, 2006, 333(7578): 1091.
 - [8] Ferreira-González I, Permayner-Miralda G, Heras M, et al. Patterns of use and effectiveness of early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an assessment by propensity score [J]. *Am Heart J*, 2008, 156(5): 946—953.
 - [9] Elbarouni B, Goodman SG, Yan RT, et al. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada [J]. *Am Heart J*, 2009, 158(3): 392—399.
 - [10] 金明娟, 刘冰, 张爽爽, 等. 多因子降维法在人群散发性结直肠癌交互作用分析中的应用[J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(6): 535—539.
 - [11] 王玲, 刘红旭, 邹志东. 北京地区中医医院急性心肌梗死住院病人中医证候特征研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2008, 6(4): 379—380.
 - [12] 毛静远, 牛子长, 张伯礼. 近40年冠心病中医证候特征研究文献分析[J]. *中医杂志*, 2011, 52(11): 958—961.
 - [13] Timóteo AT, Toste A, Ramos R, et al. Does admission NT-proBNP increase the prognostic accuracy of GRACE risk score in the prediction of short-term mortality after acute coronary syndromes? [J]. *Acute Card Care*, 2009, 11(4): 236—242.
 - [14] Correia LC, Rocha MS, Bittencourt AP, et al. Does acute hyperglycemia add prognostic value to the GRACE score in individuals with non-ST elevation acute coronary syndromes? [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 410(1-2): 74—78.
 - [15] Jedrzkiewicz S, Goodman SG, Yan RT, et al. Temporal trends in the use of invasive cardiac procedures for non-ST segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk stratification [J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(11): 370—376.
 - [16] Nallamothu B, Fox KA, Kannelly BM, et al. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events [J]. *Heart*, 2007, 93(12): 1552—1555.
 - [17] Ritchie MD, Hahn LW, Roodi N, et al. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(1): 138—147.
 - [18] Coffey CS, Hebert PR, Ritchie MD, et al. An application of conditional logistic regression and multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions on risk of myocardial infarction: the importance of model validation [J]. *BMC Bioinformatics*, 2004, 5: 49—58.
- (收稿日期:2010-12-15;修回日期:2011-03-23)

[编辑:邓媛]

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951—1986年(4张光盘)480元;1987—1994年(1张光盘)260元;1995—2004年(1张光盘)280元。光盘合订本为计算机用数据光盘,收入了同期出版的全部《中医杂志》的内容,可对所有文章进行任意字检索,方便实用。

汇款地址:北京东直门内南小街16号中医杂志北京医海林音像书店,邮政编码:100700,电话:(010)64035632。网址:<http://www.jtcm.net.cn>。