

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.07.010

中医药辨治稳定性冠心病的病、证、症-疗效-用药规律的真实世界研究

毕颖斐¹, 王贤良¹, 王聪¹, 于潇涵², 熊可³, 王时望⁴, 贺晓旭⁵,
赵晶珊⁶, 赵志强¹, 郑青山⁷, 毛静远¹✉, 张伯礼³✉

1. 天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津市西青区昌凌路 88 号, 300380; 2. 四川省第二中医医院; 3. 天津中医药大学; 4. 杭州市中医院; 5. 杭州市红十字会医院; 6. 北京市海淀区田村路社区卫生服务中心; 7. 上海中医药大学

[摘要] **目的** 基于真实世界探讨中医药辨治稳定性冠心病患者的病-疗效-用药、证-疗效-用药、症-疗效-用药规律。**方法** 建立中医诊疗信息数据库, 在维持原西医治疗不变的基础上, 对来自全国不同地域的中医专家辨治稳定性冠心病患者的过程进行 1~2 周的跟踪和记录。统计治疗前纳入患者的证候要素及证候类型分布, 于治疗前后进行中医证候积分评价, 并以治疗后中医证候积分改善率 $\geq 50\%$ 为中医证候积分有效病例。治疗前后采用欧洲多维健康量表[包括多维健康描述系统(EQ-5D)评分、视觉模拟(EQ-VAS)评分]评价患者健康状况, 并以治疗后 EQ-VAS 评分改善率 $>10\%$ 为有效病例。选取冠心病的典型症状胸痛并记录发作情况进行中药联合应用的效应分析。**结果** 纳入 2046 例患者, 其中 2003 例患者有明确的证候要素诊断, 1998 例患者有明确的证候类型诊断, 1953 例患者有完整中医证候积分数据, 1954 例患者符合 EQ-5D 评分分析标准, 1906 例患者符合 EQ-VAS 评分分析标准, 1826 例患者有胸痛发作次数记录。治疗前中医证候要素分布前三位为血瘀(1793 例、89.5%)、气虚(1651 例、82.4%)、痰浊(1428 例、71.3%), 中医证候类型分布前三位为气虚血瘀(450 例、22.5%)、痰瘀互结(285 例、14.3%)、气虚痰瘀(233 例、11.7%)。治疗后符合中医证候积分有效标准的患者共 672 例, 在气虚血瘀、痰瘀互结、气虚痰瘀证中有效病例的占比分别为 37.5%、30.2%、33.0%。符合 EQ-VAS 评分有效标准的患者共 707 例, 使用频率前三位中药为丹参(484 例, 68.5%)、茯苓(420 例, 59.4%)、川芎(375 例, 53.0%)。胸痛症状消失的患者共 306 例, 使用频率前三位中药为丹参(207 例, 67.6%)、茯苓(196 例, 64.1%)、半夏(162 例, 52.9%)。有胸痛发作次数记录的患者使用频率较高($>10\%$)的中药共计 34 种, 合用指数(CI 值)前六位中药为丹参(0.306)、茯苓(0.264)、川芎(0.226)、半夏(0.221)、陈皮(0.207)、赤芍(0.205)。34 种中药用药频率与胸痛发作次数的相关性分析显示, 应用频次越高的单味中药对应病例胸痛发作次数下降率越高; 应用多元回归模型显示具有统计学意义($P=0.028$), CI 值较高的 6 味中药为胸痛发作次数下降的重要贡献者, 且药物间相互效应呈现相加性作用。**结论** 真实世界不同专家辨治稳定性冠心病有一定的病-疗效-用药、证-疗效-用药、症-疗效-用药规律, 其中丹参、茯苓、川芎、半夏、陈皮、赤芍为减少胸痛发作次数的核心用药组群, 且组群中药物合用的疗效明显强于任何单用药的疗效。

[关键词] 稳定性冠心病; 欧洲多维健康量表; 健康状况评价; 用药规律; 效应分析; 真实世界研究

基金项目: 国家中医药行业科研专项(201407001-6A); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202203); 天津市卫生健康委员会中医药重点领域科技项目(2022009)

✉ 通讯作者: 毛静远, jymao@126.com; 张伯礼, zhangbolipr@163.com

稳定性冠心病主要包括慢性稳定型心绞痛、陈旧性心肌梗死及成功血运重建治疗后病情稳定者,治疗的主要目的是缓解心肌缺血症状,维持或恢复患者满意的生活质量和运动耐量,预防疾病进一步发展至心力衰竭等。临床实践提示,中医药治疗对稳定性冠心病患者生活质量的改善效应明显^[1];同时,不同地域专家辨治同一病证的用药处方不尽相同且均能取得疗效,必然存在着其共性的合理内核即核心用药。本研究对来自全国不同地域的中医专家在真实世界辨治稳定性冠心病患者的诊疗经过及理法方药进行全程跟踪和详细记录,并建立中医诊疗信息数据库,整体评价不同地域不同专家对稳定性冠心病患者辨治的临床疗效;在此基础上,筛选符合健康状况评价改善标准的有效病例,综合开展病-效-药、证-效-药、症-效-药相关分析,提炼针对疾病、常见证候、主要症状改善的核心用药,以期临床规范辨治及遣方用药提供参考。本方案符合《赫尔辛基宣言》中对受试者权益保障的有关规定,经天津中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(伦理审批号:TYLL2016 [K] 字 024)。

1 临床资料

1.1 病例来源

基于冠心病中医临床研究联盟,纳入来自全国 17 个省、自治区、直辖市的 29 家三级中医医院的稳定性冠心病门诊患者。

1.2 诊断标准

西医诊断标准:参考相关指南^[2-4]制定。冠心病诊断标准具备以下任意一项:1) 冠状动脉造影或 CT 血管造影(CTA)提示冠状动脉至少一支主要分支管腔直径狭窄在 50% 以上;2) 有明确的心肌梗死病史;3) 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)或/和冠状动脉旁路移植(CABG)术后。同时应满足以下稳定性冠心病诊断标准:1) 近 60 天内心绞痛发作频率、持续时间、诱因或缓解方式没有变化;2) 否认近期心肌损伤的证据。

中医辨证标准:结合前期开展的证候要素特征性条目专家调查^[5]及临床流行病学调查结果^[6],参考《基于临床流行病学调查的冠心病心绞痛中医证候诊断建议》^[7],按照“主症辨病,兼症辨证”原则进行证候判断。主症(辨病):胸闷,胸痛。兼症(证候要素):1) 气虚:气短,乏力,神疲懒言,舌暗淡或胖大或边有齿痕;2) 血瘀:口唇紫暗,舌紫暗或暗红或伴瘀点、瘀斑,舌下络脉瘀滞;3) 痰浊:头身困重,形体肥胖,苔腻,脉滑;

4) 阴虚:口干,手足心热,盗汗,舌红苔少,脉细或细数;5) 阳虚:畏寒肢冷,气短,乏力,胖大舌或伴齿痕舌,脉沉迟;6) 气滞:胸胁胀满,善太息,情志不遂易发,脉弦;7) 热蕴:口干口苦,大便燥结,小便短黄,舌红苔黄,脉数。具备兼症中每项证候要素 1 或 2 项,结合舌脉,即可进行证候要素诊断,可通过组合主要证候要素进行证候类型判断。

1.3 纳入标准

1) 符合稳定性冠心病诊断标准的门诊首诊患者,性别、年龄不限;2) 心功能 II ~ III 级[加拿大心脏病学会心绞痛(CCS)分级]^[8];3) 自愿接受中药汤剂治疗;4) 签署知情同意书。

1.4 排除标准

1) 近 60 天内发生过心肌梗死或不稳定型心绞痛,或进行过冠状动脉血运重建术(包括 PCI、CABG);2) 有下列疾病之一:高血压病并经降压药物治疗后血压仍偏高(收缩压 ≥ 180 mmHg,舒张压 ≥ 100 mmHg),严重心律失常(房颤伴快速心室反应、房扑、阵发性室速等),肺源性心脏病,风湿性心脏病,心肌炎,心肌病,主动脉夹层,肺栓塞,甲状腺功能亢进、颈椎病、胆心综合症、胃-食管返流病或食道裂孔疝、神经官能症等疾病有胸痛症状,血清丙氨酸氨基转移酶或血清肌酐 > 2 倍正常参考值上限,血红蛋白 < 100 g/L 或有严重血液系统疾病,恶性肿瘤;3) 妊娠期、哺乳期或有生育要求的育龄妇女;4) 精神病或有认知功能障碍;5) 最近 2 周内口服过中药汤剂;6) 最近 1 个月内参加过其他临床试验。

1.5 剔除标准

1) 病例入选后发现不符合病例入选标准或符合排除标准;2) 病例入选后未曾按方案用药;3) 病例入选后无任何治疗后的访视记录。

1.6 脱落标准

1) 患者因任何原因自行退出;2) 被动脱落即研究者认为受试者不适宜继续本研究。

2 方法

2.1 研究设计

基于前期研究结果^[9],进一步运用 Delphi 法在全国范围内开展专家调查,确定稳定性冠心病中医辨治参考药物。在全国范围内遴选 36 位包括国医大师、全国名中医、省级名中医、全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师等在内的知名中医心血管病专家(见文后提供研究病例专家名单),记

录并收集专家治疗病例的相关信息,综合评价在维持原西医治疗药物不变的基础上,加载中医药治疗对患者健康状况、中医证候以及临床症状等方面的影响,之后筛选改善效应达到有效标准的病例,分别总结病-疗效-用药、证-疗效-用药、症-疗效-用药规律。

2.2 治疗方案

1) 西医治疗:维持原西药常规治疗方案不变,包括抗血小板聚集、调脂等。2) 中医治疗:结合专家自身临床经验和患者具体情况进行辨证及加减用药,疗程1~2周,同时需避免应用其他任何中药制剂。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 中医证候积分 按照证候诊断标准^[5-7]统计纳入患者的证候要素及证候类型分布情况,治疗前后各评价1次。治疗前后运用六分制刻度尺对中医症状进行分级评分^[10]。中医证候积分改善率=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%,以中医证候积分改善率≥50%为有效病例。

2.3.2 欧洲五维健康量表^[11]评分 治疗前后各评价1次。欧洲五维健康量表由问卷和效用值换算表两部分组成,问卷又分为五维健康描述系统(EQ-5D)和视觉模拟评分(EQ-VAS)两部分。问卷调查结果可以用来描述人群的健康状况并获得EQ-VAS得分,使用效用值换算表则可进一步获得EQ-5D得分。EQ-VAS是一个长20 cm的垂直视觉刻度尺,顶端为100分,代表受试者“心目中最好的健康状况”,底端为0分,代表受试者“心目中最差的健康状况”。EQ-VAS评分改善率=(治疗后EQ-VAS评分-治疗前EQ-VAS评分)/治疗前EQ-VAS评分×100%,以EQ-VAS评分改善率>10%者为有效病例。

2.3.3 中药联合应用的效应分析 选取冠心病最典型的症状“胸痛”进行中药联合应用的效应分析。胸痛发作由患者报告,并由医师按照心绞痛发作标准^[8]进行判定。于入组当日和出组当日统计患者胸痛发作次数,出组当日未发生胸痛者判定为胸痛症状消失。以DR(decreasing rate)表示胸痛发作次数下降率,根据总病例数N,计算出合用指数(combination index, CI)。

$$CI = \sum_{i=1}^N DR_i / N^{[12]}$$

CI是连续变量,可作为判断某个中药重要程度的指标。DR=(治疗前胸痛发作次数-治疗后胸

痛发作次数)/治疗前胸痛发作次数×100%。

2.3.4 安全性指标 治疗前后观察并记录患者心率、血压等生命体征;检测患者血常规、尿常规、肝功能、肾功能、电解质水平等实验室指标;记录治疗期间发生的不良事件。

2.4 统计学方法

采用SAS 9.4软件进行统计分析。计数资料以例数和百分比表示,进行描述性分析;计量资料均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用线形图及多元回归模型对药物使用与疗效及联合应用的效应进行相关性分析。

3 结果

3.1 患者一般资料

于2016年12月8日纳入首例患者,2018年11月27日完成最后1例患者的临床评价,本研究共纳入患者2046例。其中男1364例(66.7%),女682例(33.3%);年龄35~91岁,平均(62.50±10.04)岁;有吸烟史689例(33.7%),有饮酒史448例(21.9%);伴随病史:高血压病1177例(57.5%),糖尿病478例(23.4%),高脂血症525例(25.7%),肥胖病67例(3.3%),脑卒中105例(5.1%)。本研究剔除病例15例,脱落77例,剔除与脱落病例占纳入病例的4.5%,治疗前后比较分析共纳入患者1954例。

3.2 治疗前患者中医证候要素及证型分布情况

在2046例患者中,治疗前共有2003例患者进行了明确的证候要素诊断,1998例患者进行了明确的证候类型判断,具体分布情况详见表1、表2。

表1 治疗前2003例稳定性冠心病患者中医证候要素(频率≥10%)分布情况

Table 1 Traditional Chinese medicine syndrome elements (frequency ≥10%) in 2003 stable coronary heart disease patients before treatment

证候要素	例次 (%)
血瘀	1793 (89.5)
气虚	1651 (82.4)
痰浊	1428 (71.3)
气滞	874 (43.6)
阴虚	785 (39.2)
阳虚	689 (34.4)
热蕴	516 (25.8)
血虚	442 (22.1)
寒凝	230 (11.5)

表2 治疗前1998例稳定性冠心病患者中医证候类型
(频率≥3%)分布情况

Table 2 Traditional Chinese medicine syndrome types
(frequency ≥30%) in 1998 stable coronary
heart disease patients before treatment

证候类型	例 (%)
气虚血瘀	450 (22.5)
痰瘀互结	285 (14.3)
气虚痰瘀	233 (11.7)
气阴两虚血瘀	175 (8.8)
气阴两虚, 痰瘀互结	171 (8.6)
阳气亏虚, 痰瘀互结	130 (6.5)
气滞血瘀	126 (6.3)
痰浊闭阻	60 (3.0)

3.3 纳入患者中医证候积分有效病例分布情况

具有治疗前后完整的中医证候积分数据的患者共1953例,符合中医证候积分有效病例标准者共672例,对表2中例数≥100的证型中医证候积分纳入病例及有效病例分别进行统计,详见表3。

表3 不同证型(例数≥100)稳定性冠心病患者治疗后
中医证候积分有效病例分布情况

Table 3 Effective cases regarding the traditional Chinese
medicine syndrome score (cases ≥100) within different syn-
dromes of stable coronary heart disease patients after treatment

证型	纳入病例	有效病例	有效病例占比/%
气虚血瘀	440	165	37.5
痰瘀互结	278	84	30.2
气虚痰瘀	221	73	33.0
气阴两虚、痰瘀互结	168	59	35.1
气阴两虚血瘀	163	51	31.3
阳气亏虚、痰瘀互结	127	36	28.3
气滞血瘀	123	48	39.0

3.4 治疗前后患者健康状况评分比较

3.4.1 治疗前后EQ-5D评分比较 1954例患者治疗前EQ-5D评分为(0.79±0.13)分,治疗后为(0.85±0.14)分,治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.01$)。表4示,治疗后EQ-5D各维度评分均较治疗前下降($P<0.01$)。

表4 1954例稳定性冠心病患者治疗前后EQ-5D各维度评分比较

Table 4 Pre- and post-treatment comparison of the EQ-5D domain scores in 1954 stable coronary heart disease patients (分, $\bar{x}\pm s$)

时间	例数	行动能力	自我照顾	日常活动	疼痛或不适	焦虑或抑郁
治疗前	1954	0.30±0.58	0.15±0.44	0.22±0.48	0.87±0.73	0.52±0.68
治疗后	1954	0.21±0.48	0.11±0.37	0.13±0.36	0.49±0.61	0.33±0.54
<i>t</i> 值		9.280	5.530	10.935	23.461	16.158
<i>P</i> 值		$P<0.01$	$P<0.01$	$P<0.01$	$P<0.01$	$P<0.01$

注:EQ-5D,欧洲五维健康量表五维度健康系统。

3.4.2 治疗前后EQ-VAS评分比较 具有治疗前后完整的EQ-VAS评分数据的患者共1906例,治疗前EQ-VAS评分为(64.70±20.60)分,治疗后为(72.10±21.26)分,治疗前后比较差异有统计学意义($t=23.072, P<0.01$)。

3.5 EQ-VAS评分有效患者病-效-药分析结果

符合EQ-VAS评分有效病例标准者共707例,对表2中例数≥100的证型中EQ-VAS评分纳入病例及有效病例分别进行统计,其具体分布情况见表5。

表5 不同证型(例数≥100)稳定性冠心病患者治疗后
EQ-VAS评分有效病例分布情况

Table 5 Effective cases regarding the traditional Chinese
medicine EQ-VAS score (cases ≥100) within different syn-
dromes of stable coronary heart disease patients after treatment

证型	纳入病例	有效病例	有效病例占比/%
气虚血瘀	427	156	36.5
痰瘀互结	272	100	36.8
气虚痰瘀	216	91	42.1
气阴两虚、痰瘀互结	163	51	31.3
气阴两虚血瘀	162	65	40.1
阳气亏虚、痰瘀互结	126	53	42.1
气滞血瘀	121	46	38.0

注:EQ-VAS,欧洲五维健康量表视觉模拟评分。

707例EQ-VAS评分有效患者中药使用情况分析结果显示,使用频率较高(≥30%)的中药为:丹参484例(68.5%)、茯苓420例(59.4%)、川芎375例(53.0%)、半夏337例(47.7%)、黄芪336例(47.5%)、陈皮334例(47.2%)、白术315例(44.6%)、赤芍313例(44.3%)、炙甘草294例(41.6%)、当归268例(37.9%)、瓜蒌245例(34.7%)、红花237例(33.5%)。

3.6 EQ-VAS评分有效患者证-效-药分析结果

156例气虚血瘀证有效患者使用频率较高(≥30%)的中药为:黄芪120例(76.9%)、川芎108例(69.2%)、丹参104例(66.7%)、赤芍96例(61.5%)、白术93例(59.6%)、当归90例

(57.7%)、茯苓 82 例 (52.6%)、炙甘草 75 例 (48.1%)、郁金 63 例 (40.4%)、红花 59 例 (37.8%)、陈皮 58 例 (37.2%)、瓜蒌 55 例 (35.3%)、党参 52 例 (33.3%)、桃仁 52 例 (33.3%)。

100 例痰瘀互结证有效患者使用频率较高 ($\geq 30\%$) 的中药为: 丹参 84 例 (84.0%)、半夏 68 例 (68.0%)、茯苓 66 例 (66.0%)、陈皮 57 例 (57.0%)、川芎 49 例 (49.0%)、赤芍 43 例 (43.0%)、瓜蒌 43 例 (43.0%)、红花 41 例 (41.0%)、薤白 36 例 (36.0%)、白术 33 例 (33.0%)、砂仁 31 例 (31.0%)、黄连 30 例 (30.0%)、炙甘草 30 例 (30.0%)。

91 例气虚痰瘀证有效患者使用频率较高 ($\geq 30\%$) 的中药为: 茯苓 67 例 (73.6%)、丹参 62 例 (68.1%)、半夏 60 例 (65.9%)、黄芪 55 例 (60.4%)、陈皮 50 例 (54.9%)、炙甘草 41 例 (45.1%)、瓜蒌 40 例 (44.0%)、川芎 39 例 (42.9%)、薤白 39 例 (42.9%)、白术 35 例 (38.5%)、党参 32 例 (35.2%)、三七 31 例 (34.1%)、当归 30 例 (33.0%)、竹茹 28 例 (30.8%)。

65 例气阴两虚血瘀证有效患者使用频率较高 ($\geq 30\%$) 的中药为: 丹参 45 例 (69.2%)、麦冬 39 例 (60.0%)、川芎 37 例 (56.9%)、炙甘草 36 例 (55.4%)、黄芪 35 例 (53.8%)、赤芍 32 例 (49.2%)、茯苓 27 例 (41.5%)、当归 25 例 (38.5%)、党参 25 例 (38.5%)、生地黄 25 例 (38.5%)、白术 24 例 (36.9%)、陈皮 23 例 (35.4%)、红花 23 例 (35.4%)、白芍 21 例 (32.3%)。

53 例阳气亏虚、痰瘀互结证有效患者使用频率较高 ($\geq 30\%$) 的中药为: 茯苓 40 例 (75.5%)、丹参 36 例 (67.9%)、白术 28 例 (52.8%)、赤芍 27 例 (50.9%)、炙甘草 26 例 (49.1%)、半夏 25 例 (47.2%)、陈皮 25 例 (47.2%)、黄芪 23 例 (43.4%)、桂枝 22 例 (41.5%)、川芎 21 例 (39.6%)、红花 20 例 (37.7%)、瓜蒌 19 例 (35.8%)、薤白 19 例 (35.8%)、党参 17 例 (32.1%)、当归 16 例 (30.2%)、桃仁 16 例 (30.2%)。

51 例气阴两虚、痰瘀互结证有效患者使用频率较高 ($\geq 30\%$) 的中药为: 丹参 41 例 (80.4%)、川芎 30 例 (58.8%)、茯苓 29 例 (56.9%)、半夏

26 例 (51.0%)、赤芍 26 例 (51.0%)、陈皮 22 例 (43.1%)、当归 22 例 (43.1%)、黄芪 22 例 (43.1%)、红花 20 例 (39.2%)、炙甘草 20 例 (39.2%)、党参 19 例 (37.3%)、麦冬 19 例 (37.3%)、瓜蒌 18 例 (35.3%)、薤白 18 例 (35.3%)、白术 17 例 (33.3%)、枳壳 17 例 (33.3%)、白芍 16 例 (31.4%)。

46 例气滞血瘀证有效患者使用频率较高 ($\geq 30\%$) 的中药为: 丹参 32 例 (69.6%)、川芎 31 例 (67.4%)、郁金 23 例 (50.0%)、炙甘草 22 例 (47.8%)、赤芍 21 例 (45.7%)、当归 21 例 (45.7%)、白术 20 例 (43.5%)、茯苓 20 例 (43.5%)、白芍 19 例 (41.3%)、半夏 18 例 (39.1%)、瓜蒌 18 例 (39.1%)、陈皮 17 例 (37.0%)、黄芪 17 例 (37.0%)、红花 16 例 (34.8%)、枳壳 15 例 (32.6%)。

3.7 胸痛症状消失患者症-效-药分析结果

经治疗后胸痛症状消失患者共 306 例, 使用频率较高 ($\geq 30\%$) 的中药为: 丹参 207 例 (67.6%)、茯苓 196 例 (64.1%)、半夏 162 例 (52.9%)、川芎 162 例 (52.9%)、陈皮 160 例 (52.3%)、黄芪 146 例 (47.7%)、赤芍 127 例 (41.5%)、当归 125 例 (40.8%)、瓜蒌 125 例 (40.8%)、炙甘草 125 例 (40.8%)、红花 119 例 (38.9%)、白术 116 例 (37.9%)、薤白 97 例 (31.7%)。

3.8 有胸痛发作次数记录患者中药联合应用的效应分析结果

3.8.1 单味中药应用情况及 CI 值分析结果 有胸痛发作次数记录的患者共 1826 例, 使用频率较高 ($> 10\%$) 的中药 34 种, 其具体应用情况及 CI 值分析结果见表 6。以 CI 值从大到小排序, 前六位常用中药为丹参、茯苓、川芎、半夏、陈皮、赤芍。

3.8.2 用药频率与疗效的相关性分析结果 针对上述最常用的 34 种中药用药频率与胸痛发作次数的相关性进行线形图分析, 图 1 示, 应用频率越高的单味中药对应病例胸痛发作次数下降率越高, 提示用药频率与疗效呈正相关的趋势。

3.8.3 中药联合应用的效应分析结果 以药物使用 ($x=1$) 与不使用 ($x=0$) 为自变量, 以 CI 值为因变量 (y), 重点以 CI 值最高的 6 味中药 (丹参、茯苓、川芎、半夏、陈皮、赤芍) 进行相互作用分析。结果显示, 应用多元回归模型具有统计学意义 ($P=0.028$), CI 值较高的 6 味中药为胸痛发作次数

表6 1826例有胸痛发作次数记录的稳定性冠心病患者常用中药（频率>10%）应用情况及CI值分析结果

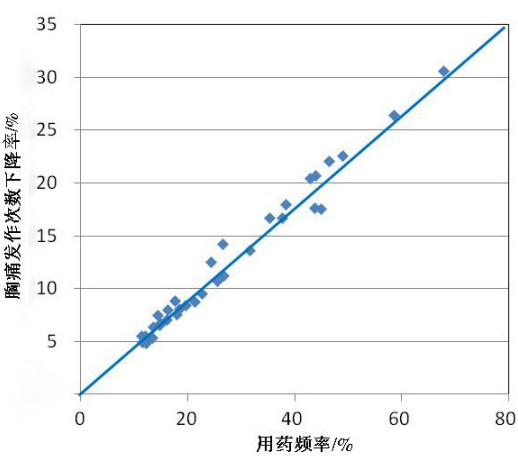
Table 6 Frequently used herbs (frequency>10%) and CI values in 1826 stable coronary heart disease patients with records of chest pain				
排序	中药	应用例数	应用频率/%	CI 值
1	丹参	1238	67.8	0.306
2	茯苓	1071	58.7	0.264
3	川芎	893	48.9	0.226
4	半夏	849	46.5	0.221
5	陈皮	803	44.0	0.207
6	赤芍	782	42.8	0.205
7	炙甘草	699	38.3	0.180
8	白术	798	43.7	0.177
9	黄芪	819	44.9	0.176
10	红花	646	35.4	0.167
11	当归	688	37.7	0.167
12	薤白	485	26.6	0.142
13	党参	576	31.5	0.137
14	桃仁	445	24.4	0.126
15	枳壳	487	26.7	0.112
16	郁金	465	25.5	0.107
17	白芍	414	22.7	0.095
18	枳实	321	17.6	0.089
19	桂枝	390	21.4	0.087
20	牛膝	359	19.7	0.084
21	黄连	337	18.5	0.081
22	三七	298	16.3	0.080
23	麦冬	327	17.9	0.076
24	桔梗	264	14.5	0.075
25	生地黄	294	16.1	0.070
26	砂仁	271	14.8	0.067
27	黄芩	270	14.8	0.065
28	竹茹	248	13.6	0.063
29	延胡索	207	11.3	0.055
30	地龙	220	12.0	0.055
31	瓜蒌皮	246	13.5	0.054
32	薏苡仁	224	12.3	0.051
33	太子参	212	11.6	0.049
34	牡丹皮	223	12.2	0.048

注：CI，合用指数。

下降的重要贡献者（见表7），且药物间相互效应呈现相加性作用。

3.9 安全性评价结果

治疗前后患者生命体征及实验室检测指标无明显变化。治疗期间共报道不良事件24例，其中感冒4例，腹泻2例，胆绞痛2例，咽痛2例，慢性支气管炎急性发作（需住院治疗）1例，带状疱疹1



注：每一个■代表相应药物，按照用药频率，纵坐标由上到下依次为丹参、茯苓、川芎、半夏、陈皮、赤芍、炙甘草、白术、黄芪、红花、当归、薤白、党参、桃仁、枳壳、郁金、白芍、枳实、桂枝、牛膝、黄连、三七、麦冬、桔梗、生地黄、砂仁、黄芩、竹茹、延胡索、地龙、瓜蒌皮、薏苡仁、太子参、牡丹皮。

图1 1826例有胸痛发作次数记录的稳定性冠心病患者34种中药用药频率与胸痛发作次数的相关性分析图

Figure 1 Correlation Graph between frequency of 34 herbs and occurrence of chest pain in 1826 stable coronary heart disease with records of chest pain

表7 1826例有胸痛发作次数记录的稳定性冠心病患者高频药物（CI值前六位）与胸痛发作次数下降相关性的最终多元回归模型分析结果

Table 7 Multivariate regression results between high frequent herbs (top six CI values) and occurrence of chest pain in 1826 stable coronary heart disease with records of chest pain			
变量	多元回归系数	参数值	标准误
参考值	B0	0.361	0.030
x ₁ （丹参）	B1	0.012	0.025
x ₂ （茯苓）	B2	0.005	0.025
x ₃ （川芎）	B3	0.027	0.025
x ₄ （半夏）	B4	0.049	0.026
x ₅ （陈皮）	B5	0.029	0.026
x ₆ （赤芍）	B6	0.053	0.025

注：CI，合用指数。

例，行外科手术（肾囊肿）1例，考虑以上不良事件肯定与研究无关；胸痛4例，心悸3例，胸闷2例，肩背酸痛2例，考虑上述症状不除外心绞痛，严格按照疗效评价标准及剔除、脱落标准进行数据处理。24例事件中，有4例不良事件导致病例脱落，其中胆绞痛2例，慢性支气管炎急性发作1例，行外科手术1例。

4 讨论

辨证论治是中医药诊疗疾病的特色和优势，在

已把握证候特征的基础上,如何优化遣方用药成为临床取效的关键。目前中医辨治用药方案研究多限于某地区的专家个人经验,不同医家往往因地域、时空差异及个人体会的不同而形成对同一疾病理法方药的不同认识。但在临床实践中发现,针对同一疾病,不同地域、不同专家、不同处方、不同用药的不同患者均可取得一致的治疗效果。我们认为,出现这一现象,其中有不同个体差别和基于不同时空的个人经验,但也一定存在针对病、证、症取效的共性规律和核心用药群组。这些群组应是基于当代临床实践的有效核心处方,但目前尚缺乏基于不同专家临床实效集成的中医辨治用药方案。

本研究针对稳定性冠心病患者群体,跟踪真实世界中全国不同地域名中医门诊中医辨治过程,结合名医专家反馈意见将疗程设置为 1~2 周,符合临床实际情况,也方便真实世界研究的开展,在维持原有西医基础治疗不变的基础上,评价不同专家辨证施治对患者健康状况的影响。健康状况评价可直接反映患者生活质量,作为能够凸显中医药治疗优势的重要指标,类似于临床医师询问患者的治疗反应,客观、真实、可行性强。本研究结果显示,纳入的 2046 例患者治疗后符合中医证候积分有效标准的患者共 672 例,符合 EQ-VAS 评分有效标准的患者共 707 例,胸痛症状消失的患者共 306 例;EQ-VAS 评分有效患者使用频率前三位中药为丹参、茯苓、川芎,胸痛症状消失患者使用频率前三位中药为丹参、茯苓、半夏,胸痛发作次数下降患者 CI 值前六位中药为丹参、茯苓、半夏、川芎、陈皮、赤芍,多元回归分析显示 CI 值较高的 6 味中药为胸痛发作次数下降的重要贡献者,且药物间相互效应呈现相加性作用。因此,丹参、茯苓、川芎、半夏、陈皮、赤芍为纳入分析的名医治疗稳定性冠心病减少胸痛次数的核心用药,且使用频率较高的 6 味中药合用的疗效明显强于任何单用药的疗效。

本研究通过对不同专家辨治稳定性冠心病的有效病例进行了病、证、症-效-药分析及中药联合应用的效应分析,挖掘共性规律,确定了核心用药群组,并探索了基于药效的病、证、症-方、药的筛选研究模式,可为临床辨病、辨证以及对症加减治疗提供参考。

附:提供研究病例专家(按姓氏拼音排列)

安冬青、戴小华、邓悦、董波、樊瑞红、郭维

琴、韩丽华、胡元会、蒋梅先、李应东、林谦、刘超峰、刘建和、刘真、刘中勇、毛静远、牛天福、沈宝藩、史大卓、王凤荣、王清海、王晓峰、王振涛、吴焕林、吴伟、冼绍祥、肖长江、徐惠梅、薛一涛、杨传华、张伯礼、张学文、张艳、赵明君、赵英强、朱明军。

参考文献

- [1] 毕颖斐,毛静远,王贤良,等. 中医药防治冠心病临床优势及有关疗效评价的思考[J]. 中医杂志,2015,56(5): 437-440.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(3):195-206.
- [3] TASK FM, MONTALESCOT G, SECHTEM U, 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.
- [4] FIHN SD, BLANKENSHIP JC, ALEXANDER KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(18): 1929-1949.
- [5] 毕颖斐,毛静远. 冠心病中医证候要素特征性条目的专家调查[J]. 中医杂志,2012,53(18):1580-1584.
- [6] 毕颖斐,王贤良,毛静远,等. 冠心病现代中医证候特征的临床流行病学调查[J]. 中医杂志,2017,58(23): 2010-2015.
- [7] 毕颖斐,王贤良,毛静远,等. 基于临床流行病学调查的冠心病心绞痛中医证候诊断建议[J]. 中医杂志,2018, 59(22):1977-1980.
- [8] CAMPEAU L. Letter: grading of angina pectoris [J]. Circulation, 1976, 54(3):522-523.
- [9] 毕颖斐,王时望,王贤良,等. 基于 Delphi 法的慢性稳定性冠心病中医临床辨证用药专家调查[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(5):549-551.
- [10] 毕颖斐,毛静远. 对中医证候要素定量评价与方证对应的思考[J]. 中华中医药杂志,2012,27(8):1994-1997.
- [11] 李明晖,罗南. 欧洲多维健康量表(EQ-5D)中文版应用介绍[J]. 中国药物经济学,2009,4(1):49-57.
- [12] 赵军宁,王海南. 转化中医药[M]. 北京:人民卫生出版社,2021:296.

A Real-world Study on the Diseases/Syndromes/Symptoms-Curative Effects-Medication Rules of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Stable Coronary Heart Disease

BI Yingfei¹, WANG Xianliang¹, WANG Cong¹, YU Xiaohan², XIONG Ke³, WANG Shiwang⁴, HE Xiaoxu⁵, ZHAO Jingshan⁶, ZHAO Zhiqiang¹, ZHENG Qingshan⁷, MAO Jingyuan¹, ZHANG Boli³

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine/National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin, 300380; 2. Sichuan Second Hospital of Traditional Chinese Medicine; 3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; 4. Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine; 5. Hangzhou Red Cross Hospital; 6. Tiancunlu Community Health Service Center, Haidian District, Beijing; 7. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT **Objective** To explore disease/syndrome/symptoms-curative effects-medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of patients with stable coronary heart disease (SCHD) in a real-world study. **Methods** An information database for TCM diagnosis and treatment was established, and records for pattern differentiation and treatment of SCHD in addition to maintaining the western medicine by TCM experts from different regions of China were tracked for 1 to 2 weeks. The syndrome elements and syndrome types of the included patients were counted before treatment. The TCM syndrome scores were evaluated before and after treatment, and the patients with an improvement rate equaling or exceeding 50% after treatment were regarded as the effective cases. The European five-dimensional health scale including EuroQol-5D (EQ-5D) score and visual analogue (EQ-VAS) score were used to evaluate the patient's health status, and those with improvement rate of EQ-VAS score after treatment exceeding 10% were taken as the effective cases. Chest pain as a typical symptom of CHD was recorded to analyze the effect of the combined application of Chinese herbal medicine. **Results** Of the included 2046 patients, there were 2003 cases with definite syndrome elements and 1998 cases with definite syndrome types regarding the diagnosis. Totally, 1953 cases had complete data in terms of the TCM syndrome score, while 1954 cases and 1906 cases had eligible data for EQ-5D and EQ-VAS analyses, respectively. Occurrence of chest pain was recorded in 1826 cases. Before treatment, the top three syndrome elements were blood stasis (1793 cases, 89.5%), *qi* deficiency (1651 cases, 82.4%), and phlegm turbidity (1428 cases, 71.3%), and the top three syndrome types were *qi* deficiency and blood stasis (450 cases, 22.5%), binding of phlegm and stasis (285 cases, 14.3%), and *qi* deficiency and phlegm stasis (233 cases, 11.7%). Totally, 672 cases met the effective criteria of TCM syndrome score after treatment, and the effective cases accounted for 37.5%, 30.2%, and 33.0% of all the cases with *qi* deficiency and blood stasis syndrome, binding of phlegm and stasis syndrome, and *qi* deficiency and phlegm stasis syndrome, respectively. A total of 707 cases met the effective criteria of the EQ-VAS score, and the top three frequent herbs were Danshen (*Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae*, 484 cases, 68.5%), Fuling (*Poria*, 420 cases, 59.4%), and Chuanxiong (*Rhizoma Chuan-xiong*, 375 cases, 53.0%). There were 306 patients whose chest pain symptom disappeared, and for them the top three frequently used herbs were Danshen (207 cases, 67.6%), Fuling (196 cases, 64.1%), and Banxia (*Rhizoma Pinelliae*, 162 cases, 52.9%). Thirty-four herbs were frequently used (>10%) by patients with chest pain records, and the top six herbs regarding the CI values were Danshen (0.306), Fuling (0.264), Chuanxiong (0.226), Banxia (0.221), Chenpi (*Pericarpium Citri Reticulatae*, 0.207), and Chishao (*Radix Paeoniae Rubra*, 0.205). The linear correlation graph between the frequency of 34 herbs and the occurrence of chest pain showed that higher frequent herb was associated with more reduction of the occurrence rate of chest pain; multivariate regression model showed statistical significance ($P = 0.028$), and six herbs with higher CI contributed importantly to the decrease of chest pain occurrence, and additive effect was shown among the herbs. **Conclusion** This real-world study shows certain disease, syndrome, symptom-curative effect-medication rules of different experts in the pattern differentiation and treatment of SCHD. Danshen, Fuling, Chuanxiong, Banxia, Chenpi and Chishao are the core herbs for decrease the occurrence of chest pain of SCHD patients, and the additive effect between the herbs make it better when combining the herbs than using single herb alone.

Keywords stable coronary heart disease; European five-dimensional health scale; health status assessment; medication rules; effect analysis; real-world study

(收稿日期: 2022-10-02; 修回日期: 2023-02-12)

[编辑: 焦 爽]