

基于病证结合的中药复方临床拆方研究^{*}

□王 阶^{**} (中国中医科学院广安门医院 北京 100053)

荆 鲁 (中国中医科学院西苑医院 北京 100091)

摘 要:目的:探讨基于病证结合的中药复方临床拆方疗效,以期进一步阐明复方作用机理与证的病理机制。方法:123例冠心病心绞痛病人随机分为血府逐瘀汤原方组、精制血府逐瘀组、药对配伍组、安慰剂组四组进行干预治疗。结果:(1)四组心绞痛疗效经秩和检验依次为血府逐瘀组,精制血府逐瘀组,药对组,安慰剂组($P < 0.01$);(2)四组血瘀气滞证证候疗效经秩和检验依次为血府逐瘀组,精制血府逐瘀组,药对组,安慰剂组($P < 0.01$);(3)四组治疗后血脂及氧化低密度脂蛋白变化均无显著性差异($P > 0.05$);(4)炎症指标:血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组治疗后 IL-6 均降低,安慰剂组治疗后 IL-6 升高,经 t 检验有显著性差异($P < 0.05$)。四组间比较有显著性差异($P < 0.05$)。结论:(1)理法拆方可在一定范围内保持原方病证疗效,随着复方配伍的改变,复方功能靶向出现差异;(2)临床拆方研究对于明晰复方作用的物质基础,研究“证”病理机制,观察证一方、方一证的相互关系以及进一步加强中药复方的针对性,提高中医药临床疗效有着切实意义。

关键词:病证结合 中药复方拆方 血府逐瘀汤 冠心病心绞痛 中医现代化

方剂配伍理论是中医药学的特色和优势,从《黄帝内经》和《神农本草经》开始,已有中医方剂配伍的方法及原则论述。深入研究方剂配伍,尤其是通过对基于病症结合的中药复方临床拆方疗效的研究,阐明复方作用机理与证的病理机制,有可能从中发掘出具有民族知识产权的医药研究内容。血府逐瘀汤是活血化瘀的经典名方,血瘀证的研究深入而广泛,选择血府逐瘀汤进行临床拆方研究具代表意义。

一、复方临床拆方方法学现状

1. 血府逐瘀汤拆方现状

(1) 治法拆方。

王清任有“立血府逐瘀汤,治胸中血府血瘀症”之说。《医林改错》中列举了头痛、胸疼、胸不任物、胸任重物等 19 病证。彭氏^[1]对血府逐瘀汤进行拆方,将其分为活血组(桃红四物汤)与理气组(四逆散),并与总方进行比较,活血组与理气组间无显著性差异,在改善微循环及血液流变性方面,活血药与理气药的配伍能起到相辅相成的作用。余氏^[2]观察了血府逐瘀汤原方、

收稿日期:2006-04-10

修回日期:2006-10-21

* 国家 973 重点基础发展计划项目(2003CB517103)-证候规范及其与疾病、方剂的基础研究,负责人:王 阶。

** 联系人:王阶,本刊编委,副主编,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中西医结合心血管病防治、病证结合方证对症研究, E-mail wangjie0103@yahoo.com.cn

桃红四物汤与四逆散三方水煎液对血脂的影响,提示理气药与活血药在调解脂质代谢方面具有加合作用。冯氏等^[3,4]研究表明,桃红四物汤和血府逐瘀汤均有显著的对抗慢性肉芽肿生成的作用,与氢化可的松相类似。血府逐瘀汤可使胸腺萎缩,肾上腺增大,推测其抑制肉芽肿形成的机制与增强肾上腺皮质的功能有关,而桃红四物汤在抗炎的同时并不引起胸腺萎缩。血府逐瘀汤可降低大鼠血清 TC,但对血清 TG 和血糖无显著影响,而桃红四物汤对血清 TG 有降低趋势。

(2) 君臣佐使拆方。

有研究^[5]将传统的血府逐瘀汤方药由原来的 11 味药减为川芎、赤芍、红花、桃仁、柴胡、枳壳等 6 味药,保持了行气活血的功效,称为精制血府逐瘀制剂。实验与临床研究说明,保持行气活血配伍的精制血府逐瘀胶囊,在冠心病的治疗上保持了血府逐瘀汤的功效。

2. 病证结合研究现状

病证结合是运用中医学理论和方法诊治现代疑难病的有效途径。病证结合的治疗体现在两个方面,一是针对病理的改变,二是针对临床证候的改变。

冠心病是严重危害人类健康的重要疾病。冠心病心绞痛的研究和诊疗技术已有很大发展,动脉硬化的形成机制是一个极其复杂和漫长的病理过程,目前使用的多种动物模型及体外实验,不能观察到与人类相似的多年来自然形成病变时发生的细微而重要的变化,缺乏准确、无创重复测量动脉粥样硬化病变程度的可靠方法。中医学有着数千年防病治病的实践基础,对冠心病的防治有独特优势。历代医书有与冠心病心绞痛病理进程不同阶段和表现相对应的中医学病名、病因病机、治法方药等记载。大量临床资料表明,从瘀论治,运用活血化瘀方药治疗冠心病疗效肯定。

血府逐瘀汤原方主治病症有胸疼、心悸、胸部感觉异常、情绪异常、睡眠异常、头痛、汗出异常等 19 种。近年来其主治病症不断增多,基础及临床研究较多地集中在冠心病心绞痛方面,临床历经验证且疗效确切。

现代医学认为,冠心病心绞痛是由于冠状动脉粥样硬化而导致冠状动脉管腔狭窄、闭塞和痉挛,猝然引起心肌短暂的缺血、缺氧所致。其重要的临床特点是胸骨后或心前区固定作痛,兼以舌质紫暗,这是中医血瘀的表现。王清任之“立血府逐瘀汤,治胸中血府血瘀症”,即为活血化瘀法运用的古代经验。结合病人

临床表现,血瘀气滞证为主证较为多见。基于病证结合、方证对应的原则,依据冠心病心绞痛诊断,选择血瘀气滞证病人,针对主证用理气活血法,方用血府逐瘀汤系列拆方药物,对于明晰复方的适用范围,确定复方作用的物质基础—证,研究“证”的病理机制,观察证—方、方—证的相互关系以进一步加强中药复方的针对性,改善方证之间所存在的特殊对应关系,提高中医药临床疗效有着切实意义。

二、临床拆方研究

1. 受试药物

(1) 饮片来源。

所需中药饮片由河北省安国市药材市场隆联药材公司提供地道药材,中国中医研究院西苑医院制剂研究室药检组鉴定。

(2) 制剂工艺。

血府逐瘀组(川芎、桃仁、红花、当归、生地、赤芍、柴胡、枳壳、牛膝、桔梗、甘草) 11 味药物按配方投料,由中国中医研究院西苑医院制剂研究室采用水提醇沉法统一配制生产。生药含量为 $1500\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,性状为黄棕色液体,气辛,味微苦。精制血府逐瘀组(川芎、桃仁、红花、赤芍、柴胡、枳壳),药对组(柴胡、赤芍),安慰剂组(麦焦糖)等组制剂工艺同上,包装外观无差异,名称为血府逐瘀口服液,由制剂室统一制盲编号。

2. 临床资料

(1) 研究对象。

自 2003 年 6 月至 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阜外心血管病医院门诊冠心病心绞痛病人 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。

(2) 诊断标准。

冠心病心绞痛诊断标准参照 WHO 制订的《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[6]制订;冠心病心绞痛症状分级标准参照 1979 年中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会制定的《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》制订。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》^[7]制订。

(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的予以排除。

(4) 试验设计与分组。

采用区组随机化分配, 双盲、安慰剂对照。随机化分为血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组、安慰剂对照组四组。血府逐瘀组 31 例, 男 16 例, 女 15 例, 平均年龄为 (61.29 ± 7.57) 岁, 按照心绞痛分级标准, 轻度 22 例, 中度 9 例。精制血府逐瘀组 31 例, 男 15 例, 女 16 例, 平均年龄为 (62.58 ± 7.15) 岁, 心绞痛分级轻度 24 例, 中度 7 例。药对组 31 例, 男 15 例, 女 16 例, 平均年龄 (62.29 ± 7.27) 岁, 心绞痛分级轻度 23 例, 中度 8 例。安慰剂组 30 例, 男 16 例, 女 14 例, 平均年龄为 (63.57 ± 7.49) 岁, 按照心绞痛分级轻度 24 例, 中度 6 例。四组年龄、性别、症状严重程度等经统计学分析 ($P > 0.05$), 具有可比性。

(5) 服药方法。

四组药物均为 10mL/次, 3 次/日, 饭后服用。所有符合入选条件的心绞痛患者均可维持原标准治疗 (根据临床需要选用硝酸酯类、钙拮抗剂、 β -受体阻滞剂、小剂量阿司匹林等)。所有合并用药均需详细记录于病历记录表。临床观察时间为四周。

(6) 观测指标。

①安全性观测: 一般项目检查; 血尿常规检查; 心肝肾功能检查; 不良反应检测; 上述检测项目于试验前后各查 1 次, 记录详细数据。

②疗效性观测: 心绞痛发作的诱发因素, 体力活动的大小、程度, 疼痛的次数、程度、持续时间, 硝酸甘油制剂的用量及相关症状; 相关体征如心率、心律、血压、心电图等; 相关理化检查如血脂、炎症介质等。

③中医证候观测: 采用半定量积分法, 主症无为 0 分, 轻为 2 分, 中为 4 分, 重为 6 分; 次症无为 0 分, 轻为 1 分, 中为 2 分, 重为 3 分。

(7) 统计学处理。

本组试验数据统计学检验应用 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

(1) 疗效判定标准。

①心绞痛疗效标准及心电图疗效判定标准。

冠心病心绞痛疾病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^[8]制订。

②证候疗效判定标准

采用尼莫地平方法: $\frac{\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}}{\text{治疗前积分}}$

$\times 100\%$ 。显效: 证候全部消失, 积分为 0 或治疗前证候积分之差 $\geq 70\%$ 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。

(2) 临床疗效。

①心绞痛疗效分析。

四组心绞痛疗效如下: 血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组、安慰剂组四个药物组的平均秩和依次为 49.7419、53.6290、65.3709、79.8333, 四组之间的差别具有显著性意义, 平均秩和愈小, 疗效愈好。因此, 四组药物疗效依次为血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组、安慰剂组 ($P < 0.05$), 见表 1。

②证候疗效分析。

四组血瘀气滞证证候疗效如下: 血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组、安慰剂组四个药物组的平均秩和依次为 49.6290、54.6774、64.7741、79.4833, 四组之间的

表 1 四组心绞痛疗效比较 (例)

分组	显效	有效	无效	加重	平均秩和
血府逐瘀组	11	16	3	1	49.7419
精制血府逐瘀组	10	15	6	0	53.6290
药对组	6	15	10	0	65.3709
安慰剂组	0	18	8	4	79.8333

表 2 四组血瘀气滞证证候疗效比较 (例)

分组	显效	有效	无效	加重	平均秩和
血府逐瘀组	10	15	5	1	49.6290
精制血府逐瘀组	8	15	8	0	54.6774
药对组	5	14	12	0	64.7741
安慰剂组	0	15	11	4	79.4833

表 3 四组硝酸甘油消耗量比较 (片/周) ($\bar{x} \pm s$)

组别	硝酸甘油消耗量 (片)		
	疗前	疗后	P 值
血府逐瘀治疗组	3.96 ± 1.27	1.15 ± 0.58	$P < 0.01$
精制血府逐瘀治疗组	3.79 ± 0.57	1.54 ± 0.38	$P < 0.01$
药对治疗组	3.50 ± 0.61	1.28 ± 0.30	$P < 0.01$
安慰剂治疗组	3.79 ± 0.77	2.20 ± 0.49	$P < 0.05$

差别具有显著性意义, 平均秩和愈小, 疗效愈好。经秩和检验四组药物证候改善疗效依次为血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组、安慰剂组 ($P < 0.01$), 见表 2。

③心电图疗效分析及硝酸甘油消耗量。

血府逐瘀组治疗后心电图疗效显效 1 例, 有效 2 例; 精制血府逐瘀组治疗后显效 1 例, 有效 1 例; 药对组治疗后显效 1 例, 有效 1 例; 安慰剂组治疗后有效 1 例。四组治疗前后硝酸甘油消耗量见表 3。

④血脂及氧化低密度脂蛋白变化。

四组治疗后血脂及氧化低密度脂蛋白变化组间比较无显著性差异, $P > 0.05$ (见表 4)。

⑤炎症细胞因子 IL-6 的变化。

精制血府逐瘀组、药对组治疗前后 IL-6 均降低, 安慰剂组治疗前后 IL-6 升高, 经 t 检验有显著性差异。血府逐瘀组疗前为 IL-6 为 89.54 ± 7.41 , 疗后为 70.95 ± 5.48 ; 精制血府逐瘀组疗前 84.76 ± 7.16 , 疗后为 62.70 ± 5.50 ; 药对组疗前为 91.29 ± 6.60 , 疗后为 71.83 ± 6.08 ; 安慰剂组疗前为 81.47 ± 6.58 , 疗后为 99.98 ± 11.15 ($P < 0.01 \sim 0.05$)。四组 IL-6 疗后组间比较有显著性差异 ($P < 0.05$), 血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组治疗后 IL-6 组间比较无显著性差异, $P > 0.05$ 。

⑥不良反应。

本试验出现不良反应 2 例。揭盲后为药对组 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。

三、讨 论

1. 病证结合与拆方

辨证论治是中医的精髓, 辨病论治也不可偏废。中

医病名的出现最早见于甲骨文, 是根据疾病的部位, 生理功能来命名的。中医病证结合的创立是在中医学的发展中, 随着病名分类逐渐系统化, 证候逐渐完善, 以病分类, 病下分证的体例逐渐延续下来的。至中西医汇通, 中西医病证用之于临床, 西医病与中医证相结合, 显示了各自的优势与不同。

在现代治疗中, 辨病与辨证相结合应用日趋增多。辨病辨证结合大致有两种方式: 中医辨病, 西医辨证的模式; 西医辨病, 中医辨证的模式。为了体现中西医及医学一体化原则, 又不偏废中医理法方药一致性, 采用西医辨病 (诊断), 中医辨证的方法病证结合, 既可从宏观认识疾病的临床症状与个体差异, 又可从微观方面了解疾病的病理变化, 对某种意义上证的广泛性加以具体化, 起到优势互补的作用。血府逐瘀拆方组治疗冠心病心绞痛疗效、客观指标变化, 血瘀气滞证证候、临床单个症状的改善, 优于安慰剂组。病证结合双重诊疗优于单纯对病治疗。

2. 理法与疗效一致性

病证疗效显示血府逐瘀方组、精制血府逐瘀方组、药对组治疗冠心病心绞痛血瘀气滞证疗效优于安慰剂组, 理法一致时疗效优于理法不一致时。实验室指标显示: 血府逐瘀组、精制血府逐瘀组、药对组 IL-6 治疗后均降低, 治疗前后经 t 检验有显著性差异 ($P < 0.01$); 三组间疗后比较无显著性差异, $P > 0.05$ 。分析其配伍, 均为行气活血之法。血府逐瘀拆方各组针对冠心病心绞痛存在其共同的物质作用基础, 行气活血法配伍的药物组成针对冠心病心绞痛血瘀气滞证有其共同作用靶点。血府逐瘀汤及精制血府逐瘀汤针对冠心病心绞痛病证疗效良好。理法拆方可在一定范围内保持原方病证疗效。

3. 配伍不同, 靶点差异

药物组成变化而方剂变化适应不同证候是方剂

表 4 四组疗后血脂及氧化低密度脂蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	胆固醇	甘油三酯	高密度脂蛋白	低密度	极低密度	氧化低密度脂蛋白
血府逐瘀组	4.98 ± 1.17	1.70 ± 0.16	1.47 ± 0.51	2.58 ± 0.78	0.77 ± 0.07	64.03 ± 20.46
精制血府组	4.61 ± 0.82	1.68 ± 0.17	1.42 ± 0.44	2.49 ± 0.72	0.78 ± 0.08	61.89 ± 16.82
药对组	5.08 ± 0.98	1.65 ± 0.11	1.57 ± 0.46	2.73 ± 0.97	0.79 ± 0.05	63.18 ± 22.51
安慰剂组	5.00 ± 1.36	2.03 ± 1.06	1.40 ± 0.42	2.73 ± 0.95	0.92 ± 0.09	64.27 ± 17.12

配伍的规律。研究结果表明, 相同治法的拆方药物配伍在一定范围内保持了其临床作用的科学性和一致性。活血行气法配伍的药物组成针对冠心病心绞痛血瘀气滞证有其共同作用靶点。随着复方配伍的改变, 中药复方的功能靶向出现差异。

4. 病证结合、方证对应与拆方配伍

进行中药复方临床拆方研究, 有利于明晰复方作用的物质基础—证。研究“证”病理机制, 观察证—方、方—证的相互关系以进一步加强中药复方的针对性, 改善方证之间所存在的特殊对应关系, 对于提高中医临床疗效有着切实意义。

参考文献

- 1 彭康, 郑有顺. 血府逐瘀汤对红细胞变形性及全血粘度的影响. 实用

中西医结合杂志, 1991, 4(8): 495

- 2 余冬严, 魏康伯, 沃兴德. 血府逐瘀汤对气滞血瘀型高脂血症降脂作用的临床观察与实验研究. 中西医结合杂志, 1988, 8(10): 601.
- 3 冯菊英, 谢人明. 血府逐瘀汤抗炎及对糖脂代谢的影响. 陕西中医, 1988, 9(3): 126.
- 4 谢人明, 冯菊英. 桃红四物汤抗炎及降脂作用的实验作用. 中成药研究, 1986, 8: 29.
- 5 王伟, 史大卓, 陈可冀, 等. 精制血府胶囊刺激缺血缺氧心肌细胞 NA 及蛋白质合成的研究. 北京中医药大学学报, 1997, 20(2): 17.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.

A Clinical Study of Separated Complex Prescriptions Based on Disease and Syndrome

Wang Jie

Guang Anmen Hospital of Traditional Chinese Medical Science, Beijing 100053

Jing Lu

Xiyuan Hospital of Traditional Chinese Medical Science, Beijing 100091

This study investigates the therapeutic effects of separated TCM compound recipes of Xuefu Zhuyu Decoction in a clinical environment based on the combined consideration of both disease and syndrome in an attempt to expound the relationship between TCM recipe formulation and syndromes. In this study, a randomized design of double blind placebo control is used for the clinical trials where 131 cases were randomly divided into four groups for Xuefu Zhuyu refined Xuefu Zhuyu drug-pair and placebo. Each case was administered with 10ml of the medicine each time, three times a day, 4 weeks for a therapeutic session. Our findings suggest that 1) the medicine produces an therapeutic effect on coronary angina pectoris patients in the following order: Xuefu Zhuyu group, refined Xuefu Zhuyu group, drug-pair group, and placebo group ($P < 0.01$); 2) for blood stasis and qi stagnation patients, the therapeutic effect works in the following order: Xuefu Zhuyu group, refined Xuefu Zhuyu group, drug-pair group, and placebo group ($P < 0.01$); 3) there are no differences between the levels of blood lipoprotein and ox-LDL in all four groups before and after treatment ($P > 0.05$); 4) the level of IL-6 comes down in the Xuefu Zhuyu group, refined group and drug-pair group though goes up in the placebo group showing a statistically significant difference before and after treatment ($P < 0.05$). It is concluded that the therapeutic effect of separated recipes based on the TCM principle may retain its originally desired strength to some extent. Such effect, however, will be changed when the medicine is differentiated in applications. Clinical study of separated complex prescriptions makes a useful tool for clarifying the syndromes, screening the targets for TCM compound prescriptions, and expounding the principles under which TCM recipes are formulated.

Keywords: combined consideration of both disease and syndrome; separated compound prescriptions; Xuefu Zhuyu Decoction; Angina pectoris of coronary heart disease; RCT

(责任编辑: 张述庆, 责任编审: 张志华, 责任译审: 邹春申)