

· 专论 ·

# 冠心病血瘀证标准规范、生物学基础及循证评价 ——基于病证结合的“证候”研究思路与方法

王阶<sup>\*</sup>, 熊兴江, 邢雁伟, 刘咏梅, 董艳, 段练, 李军  
(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

**[摘要]** 冠心病已成为严重危害人类健康的重大疾病,属于中医学中的“胸痹”“真心痛”范畴,而血瘀证为其核心病机,贯穿疾病始终。在 30 余年临床实践基础上,以“冠心病血瘀证”为研究对象,在“标准规范-分子机制-循证评价”方面开展全面、深入、系统研究,建立了冠心病血瘀证定量诊断标准,创新了中医证候定量化和客观化的研究方向,还从宏观表征到器官细胞分子水平揭示了冠心病血瘀证的生物学基础,将上述研究成果应用冠心病的防治中,提升了中医诊断准确率及冠心病的中医临床疗效。

**[关键词]** 冠心病; 血瘀证; 诊断标准; 生物学基础; 循证医学

**[中图分类号]** R24;R22;R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)08-0001-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190845

## Researches on Diagnostic Criteria, Biological Basis, Evidence Based Medicine for Coronary Heart Disease with Blood Stasis Syndrome

WANG Jie<sup>\*</sup>, XIONG Xing-jiang, XING Yan-wei, LIU Yong-mei, DONG Yan, DUAN Lian, LI Jun  
(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** Coronary heart disease (CHD) has become a major disease that seriously endangers human health. It belongs to the category of "chest obstruction" and "genuine heart pain" in Chinese medicine, and blood stasis syndrome is its core pathogenesis of CHD, which runs through the disease all the time. On the basis of more than 30 years' clinical practice and taking "blood stasis syndrome of CHD" as the research object, the research group has carried out a comprehensive, in-depth and systematic studies on diagnostic criteria, biological basis, and evidence-based evaluation. The quantitative diagnostic criteria of blood stasis syndrome of CHD were established, and the research directions of quantification and objectivity of Chinese medicine syndromes were innovated. The biological basis of blood stasis syndrome of CHD was revealed from macroscopic characterization to organ cell molecular level. When the above research results are applied in the prevention and treatment, the accuracy of diagnosis and the clinical efficacy for CHD has been improved in Chinese medicine.

**[Key words]** coronary heart disease; blood stasis syndrome; diagnostic criteria; biological basis; evidence based medicine

《中国心血管病报告 2017》研究显示,我国心血管病现患人数达 2.9 亿,其死亡率占居民疾病死亡率的首位,高达 40% 以上。其中冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)人群 1 100 万,已成为严重危害

人类健康的重大疾病。虽然现代医学在冠心病的二级预防、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)、冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)等治疗手段

**[收稿日期]** 20190302(028)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81403375)

**[通信作者]** \* 王阶,主任医师,从事中医药治疗心血管疾病研究,E-mail:wangjie0103@126.com

上取得显著进展,然而目前临床仍然存在不能有效阻断冠脉临界病变、介入术后胸闷胸痛症状缓解不明显,不能耐受二级预防的药物治疗,不能空运重建的冠脉复杂病变、心梗后心衰的防治匮乏等现代医学亟待解决的临床关键科学问题<sup>[1-2]</sup>。因此,开展针对冠心病为核心的心血管疾病的中西医结合的全程防控研究已成为疾病治疗关键。

冠心病属于中医学中的“胸痹”“真心痛”范畴,而血瘀证为其核心病机,贯穿疾病始终。在 30 余年临床实践基础上,重读经典,通过对《伤寒论》等历代文献中血瘀证的系统梳理和中医基础理论的深入挖掘,按照“肯定现象-发现规律-规范标准-揭示机制-提高疗效”研究思路,重点围绕“证候”这一中医学的临床核心辨治体系,以“冠心病血瘀证”为研究对象,在“标准规范-分子机制-循证评价”方面开展全面、深入、系统研究,建立了冠心病血瘀证的标准规范,揭示了其生物学基础,提高了冠心病的中医临床诊断准确率与治疗有效率,得到国内外同行认可<sup>[3-7]</sup>。

## 1 冠心病血瘀证标准规范

证候是中医学辨证论治的基础,是中医学的特色和优势所在。然而,数千年来,其诊断标准缺失,传统诊断方法存在主观、模糊等局限,严重限制临床诊疗的准确性。中医证候的局限性已经得到 *Nature*, *Nature Medicine* 等国际权威杂志关注<sup>[8]</sup>。因此,建立证候要素的标准规范,并揭示其分子机制,已成为该领域的研究难点与热点,该问题的解决对于提高中医临床疗效和新药研发具有重大意义<sup>[9]</sup>。

**1.1 血瘀证诊断标准** 血瘀证是冠心病及其他心脑血管疾病的主要证候。以此为目标,重点从事证候的标准规范研究,并在 20 世纪 80 年代率先采用多元回归分析及判别分析规范血瘀证诊断,对血瘀证临床症状、体征、客观指标、血液流变学等进行定量分析,研究发现,症状体征中的舌质紫暗、少腹部抵抗压痛、皮下瘀血斑、脉涩、病理性肿块、黑便,血液流变学中的全血黏度、体外血栓形成、血小板聚集、血栓弹力图等对血瘀证的贡献率最大。在 20 世纪 90 年代初,课题组在国际上率先制定《血瘀证诊断标准》<sup>[10]</sup>。该标准在两届中、日、韩国际会议上获得认同。将上述诊断标准运用于冠心病的中医药诊疗,并基于 1 000 例冠心病心绞痛患者进行验证研究,将临床疗效由 70% 提高到 88%。除心脑血管病外,该治法还推广到肿瘤科、妇科、消化科等其他临床学科。该标准实现了采用客观定量方法、中西医

结合研究中医证候的范例,实现了从传统“主观经验定性”向“客观数据定量”的思路转变。

**1.2 冠心病血瘀证诊断标准** 虽然上述研究已经建立《血瘀证诊断标准》,然而鉴于在冠心病心绞痛的中医辨证诊断上仍然存在不清晰、不统一的难题,直接影响诊疗过程中治则治法的确立,方药的选择优化,进而导致中医临床疗效下降、经不起重复与验证。课题组以此为研究目标,致力于建立冠心病心绞痛常见证候诊断标准。鉴于血瘀证为冠心病的关键证候,2000 年后,基于 5 099 例冠心病心绞痛文献病例及全国 5 个分中心的经冠脉造影证实的 1 069 例冠心病心绞痛病例,按照国际量表指定规范,综合开展文献研究、多轮次专家咨询及人工智能分析,建立了《冠心病心绞痛血瘀证诊断标准》及《冠心病心绞痛证候要素诊断标准》<sup>[11-12]</sup>。在“冠心病血瘀证诊断标准”中,诊断条目及赋分如下:①胸固定性痛,4 分;②舌质紫暗或舌体有瘀点瘀斑,4 分;③舌下静脉紫暗,3 分;④面色紫暗,3 分;⑤身体有瘀点或瘀斑,3 分;⑥肢体麻木,2 分;⑦口唇紫暗或暗红,2 分;⑧脉涩,2 分。根据该标准,诊断积分  $\geq 8$  分就能确立冠心病血瘀证诊断,且轻、中、重度划分标准为 8~12 分,13~16 分,17~23 分。为了考察该诊断标准的信度和效度,基于 1 000 例冠心病心绞痛的临床病例还进行反复检验,并绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC)<sup>[13]</sup>。与 1990 年“冠心病中医辨证标准”相比,该研究规范了冠心病的中医证候诊断,将冠心病证候诊断准确率从 76.2% 提高到 86.9%,提升了冠心病心绞痛中医诊断准确率。以此为基础,还建立了包括气滞血瘀证、痰瘀互阻证、气滞血瘀证、气阴两虚证、痰阻热蕴证、心肾阴虚证、阳虚寒凝证、心肾阳虚证等在内的 8 个冠心病心绞痛常见证型的诊断标准量表<sup>[14]</sup>。

**1.3 冠心病血瘀证疗效评价标准** 中医证候疗效评价标准的缺乏是制约中医学临床研究的瓶颈。针对既往中医学在治疗冠心病心绞痛过程中,临床疗效评价存在主观、定性、模糊、宽泛的现状,课题组致力于建立能够客观反应中医学临床疗效的评价标准。围绕冠心病心绞痛血瘀证这一关键证候,参考疗效评价标准的研究流程与规范,通过全国多中心的 481 例经冠脉造影证实的冠心病心绞痛血瘀证病例资料,综合开展专家咨询、多元统计等研究方法,确立冠心病心绞痛血瘀证疗效评价标准的研究条目。在此基础上,还对该标准的研究条目进行综合

量化,研究确立《冠心病心绞痛血瘀证疗效评标准》。该量表共包括如下 4 维度及 11 个条目,①疾病的症状、体征:胸痛(胸固定部位痛)、胸闷、心悸;②血瘀证的症状、体征:唇龈暗红、皮肤粗糙;③舌脉:舌紫暗、舌有瘀斑瘀点、舌下脉络曲张、脉涩;④理化病理检查:冠脉病变、低密度脂蛋白升高。在此基础上,还从信度、效度及反应度三方面,对形成的《冠心病心绞痛血瘀证疗效评标准》进行考评,克朗巴哈系数(Cronbach's alpha)为 0.886,提示科学性较好<sup>[15]</sup>。以此为基础,还建立了《冠心病心绞痛中医疗效评标准》,适用于冠心病心绞痛的多证型的疗效评价<sup>[16]</sup>。

## 2 冠心病血瘀证生物学基础

2000 年后,以冠心病血瘀证为研究切入点,先后提出以实验室生化指标、基因组学、转录组学、表观遗传学等靶点为中医学证候的潜在分子机制假说。采用临床试验与细胞实验相结合,在体实验与离体实验相结合,综合运用高通量测序、实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)、斑点杂交法、生物信息学分析等方法,从 DNA 甲基化(DNA methylation),微小核糖核酸(microRNA, miRNA, miR),长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA),mRNAs 差异层面,筛选出中医证候的关键调控节点,并进行氧化损伤细胞模型和临床随机对照试验验证,筛选冠心病血瘀证的关键靶点与调控机制,建立中医证候生物标志物研究方法,为病证结合诊断的客观化提供依据,为筛选中药有效成分及新药研发奠定基础。

**2.1 冠心病血瘀证生化机制** 证候作为一种客观存在,是否具有深刻的生物学基础和病理生理学机制?这一难题的攻克对于破解证候的发生机制,寻找药物的作用靶点将产生重大影响。2000 年后,课题组从生化机制角度开展了冠心病血瘀证研究。文献研究发现,既往针对冠心病血瘀证的分子生物学基础研究主要集中在血液流变性、黏度及微循环的改变,凝血/纤溶活性改变,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)升高,高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)降低,免疫异常等<sup>[17]</sup>。在既往开展的一项基于 308 例冠心病血瘀证和非血瘀证患者的生化指标对血瘀证诊断贡献度的比较研究中,回归分析发现,甘油三酯(triglyceride, TG),HDL,LDL,全血黏度,血浆黏度,RBC 压积,RBC 变形,一氧化氮(nitric oxide, NO)对冠心病心绞痛血瘀证贡献度较大<sup>[18]</sup>。

**2.2 冠心病血瘀证基因组学机制** 基因组学(genomics)是用于对生物体内所有基因进行绘图,核苷酸序列分析,基因定位及基因功能分析的新兴学科。基因组学研究主要包括两方面的内容:以全基因组测序为目标的\*\*结构基因组学(structural genomics)\*\*和以基因功能鉴定为目标的功能基因组学(functional genomics),后者又称为后基因组学研究(post-genomics)。中医学与基因组学的交叉、渗透,有利于深层次阐明中医学证候的分子机制,揭示中草药的疗效机制。然而,在中医药的基因组学研究中,大多侧重于相关性研究,停留在基因与证候的相关性层面,仍然不能揭示证候的实质,而从基因及其调控网络进行分析的尚不多见。2000 年后,课题组确立了从基因组学角度开展了冠心病血瘀证的分子机制研究。基于 40 例冠心病血瘀证等病例的基因组学研究,获得与人类基因 100% 同源基因 3 条(b13,49b,23b)。其中,高表达的 b13 为淋巴细胞激活信号分子家族成员 1(SLAMF1),表达于 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞表面,参与炎症反应;23b 为 BCL2 相关转录因子 1(Bcl-2-associated transcription factor 1, BCLAF1),参与凋亡调控基因 Bcl-2 的转录过程。上述研究揭示,冠心病血瘀证的病理改变与炎症、凋亡密切相关<sup>[19]</sup>。

**2.3 冠心病血瘀证表观遗传学机制** 表观遗传学(epigenetics)是指非 DNA 变异而改变表型的可遗传的现象,主要通过对基因转录或翻译过程的调控,影响其功能和特性。表观遗传学包括 DNA 甲基化、非编码 RNA 调控(non-coding RNA regulation)、基因组印记(genomic imprinting)、染色体重塑(chromatin remodeling)等。2010 年后,课题组在差异基因表达谱的研究基础上,确立了从表观遗传学角度深化冠心病血瘀证的分子机制研究。

miRNA 是一种在真核生物中发现的内源性的非编码 RNA 分子,大约由 21 ~ 25 个核苷酸组成。这些小的 miRNA 在细胞内具有多种重要的调控作用,能够导致其靶基因的降解,或者阻碍其靶基因的翻译,最终达到调控基因表达目的。每个 miRNA 可以靶向调控一个或多个 mRNA,可以在翻译水平进行抑制,或者使靶标 mRNAs 断裂。同样,数个 miRNA 也可能调控同一个靶基因。迄今为止,已经发现 3 000 多个 microRNA,大部分 microRNA 在体内起着关键性的调控作用,调控机体的生长、发育、代谢等生命过程,类似于人体内“总开关”作用,是最重要的基因表达调控因子之一。miRNA 表达谱

的紊乱也是导致疾病的重要原因。最新研究发现, miRNA 与心血管疾病密切相关, 包括动脉粥样硬化 (atherosclerosis)、高血压 (hypertension)、心律失常 (arrhythmia)、心肌梗死 (myocardial infarction, MI)、心肌肥厚 (myocardial hypertrophy) 及心力衰竭 (heart failure, HF)。一项基于 80 例患者冠心病心绞痛血瘀证等病例资料, 筛选差异表达的 microRNA 网络及其靶基因, 并进行 PCR 验证, 研究发现, 在不稳定性心绞痛 (unstable angina, UA) 血瘀证中, miR-146b-5p, miR-199a-5p, CALR 和 TP53 可以作为潜在的生物标志物, 参与减轻炎症和调控凋亡的病理机制<sup>[20]</sup>。并且通过 80 例的随机、双盲、安慰剂对照临床研究进行验证, 发现活血化瘀中成药血塞通胶囊在改善血瘀证, 心绞痛症状, 心电图, 血液流变学, TG, 总胆固醇 (total cholesterol, TC), LDL 同时, 还能显著下调 hsa-miR-199a-5p, hsa-miR-146b-5p, 上调 KIR3DS1, TP53, 细胞应激诱导蛋白 (SES2), 穿孔素 1 (PRF1)<sup>[21]</sup>。该研究进一步证实了 miR-146b-5p, miR-199a-5p 和 TP53 在冠心病血瘀证关键病理环节中的调控机制。

lncRNA 是一类长度 > 200 核苷酸的非编码 RNA 分子。lncRNA 本身并不参与蛋白编码, 而是以 RNA 的形式在表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等多种层面上调控基因表达。大量研究表明, 某些特定的 lncRNA 表达水平的变化与心血管疾病密切相关, 在机体生命活动中发挥重要调控作用。一项基于 15 例冠心病血瘀证及对照病例研究, 筛选冠心病血瘀证相关的 lncRNA 差异基因表达谱, 并构建调控网络及关键节点的 Real-time PCR 验证, 发现 CTA-384D8.35, CTB-114C7.4, RP11-567M16.6 和 hsa-miR-3158-3p 是冠心病血瘀证 lncRNA 调控网络中的关键节点, 其功能与通路分析结果与免疫和炎症相关<sup>[22]</sup>。

DNA 甲基化为最早发现的 DNA 化学修饰途径之一, 能够在不改变 DNA 序列的前提下, 导致遗传表现发生变化。大量研究发现, DNA 甲基化能够引起染色质结构, DNA 构象, DNA 稳定性及 DNA 与蛋白质相互作用方式发生变化, 从而达到调控基因表达目的。正常的 DNA 甲基化在机体胚胎发育、免疫、防御过程中起着重要作用, 而异常的 DNA 甲基化修饰与肿瘤、心血管疾病、糖尿病等密切相关。目前已发现, DNA 甲基化与冠心病的发生、发展机制相关。一项基于 40 例冠心病不稳定型心绞痛血瘀证在内的病例资料的高通量测序、生物信息学筛选

及 Real-time PCR 验证研究发现, 在冠心病血瘀证 DNA 甲基化-miRNA-mRNA 调控网络中, miR194 promoter/miR194/MAPK 信号通路为其关键节点。通过随机、对照临床试验进行验证, 冠心病血瘀证改善后, 该信号通路的关键节点也发生变化<sup>[23]</sup>。由此可见, 冠心病血瘀证存在基因组学、表观遗传学调控机制, 参与免疫和炎症反应, 调控细胞凋亡。

### 3 冠心病血瘀证循证评价

围绕冠心病血瘀证, 先后开展了活血化瘀治疗冠心病心绞痛的临床研究, 行气活血法治疗冠心病 PCI 术后等临床研究, 结果表明, 活血化瘀等治法可以明显改善冠心病心绞痛症状, 缓解缺血症状, 抑制炎症反应, 提高生活质量等。

**3.1 活血化瘀治疗冠心病心绞痛** 既往中医学认为“痛则不通”“通则不痛”。冠心病心绞痛属于“胸痹”范畴, 多由胸阳痹阻, 心脉不通所致。瘀血、痰浊、气滞、寒凝、热蕴均能导致胸闷、胸痛, 临床多采用活血化瘀法治疗冠心病心绞痛。

血塞通软胶囊的主要成分为三七总皂苷, 具有活血化瘀, 通络止痛功效, 可用于主治冠心病心绞痛、胸痹心痛、脑血管疾病后遗症、中风偏瘫等经中医辨证属于血瘀证的心脑血管疾病。课题组开展的一项基于 80 例冠心病不稳定型心绞痛血瘀证患者的随机、双盲、安慰剂对照临床研究表明, 在常规西药治疗基础上, 经过 4 周的血塞通软胶囊干预, 能够显著改善冠心病不稳定型心绞痛患者的胸痛、胸闷等心肌缺血症状, 西雅图心绞痛质量评分 (Seattle Angina Quality Score, SAQS), 血流动力学指标 (全血黏度、血浆黏度、红细胞刚性指数) 以及脂质代谢 (TG, TC, LDL-C)<sup>[21]</sup>。

葛兰心宁软胶囊是由葛根总黄酮、山楂提取物、绞股蓝总皂苷组成的中成药制剂, 具有活血通脉, 化瘀止痛功效, 可用于瘀血内阻导致的冠心病、心绞痛。另外一项基于 120 例冠心病心绞痛血瘀证患者的随机、双盲、双模拟临床研究表明, 经过 4 周葛兰心宁软胶囊干预后, 能够显著缓解冠心病心绞痛患者的胸闷、胸痛症状, 改善中医证候积分, 提高心绞痛总有效率, 降低血浆全血黏度、内皮素 (endothelin, ET) 及 NO 水平<sup>[24]</sup>。

银丹通络胶囊是由丹酚酸、三七总皂苷、银杏提取物组成, 具有活血化瘀, 通络止痛功效, 主治冠心病心绞痛经中医辨证属于瘀血内阻证者。银丹通络胶囊是课题组基于多年临床实践经验而形成的院内制剂, 目前已经被纳入国家重大新药创制研究中。

课题组开展的一项基于 90 例的冠心病不稳定性心绞痛血瘀证患者的随机、对照、临床研究表明,与血府逐瘀汤常规治疗及血塞通相比,经过 1 个月的银丹通络胶囊干预后,患者的血浆纤溶酶原激活剂抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)水平及 Fas 系统相关凋亡因子显著下降,纤溶酶原激活剂(t-plasminogen activator, t-PA)水平显著上升;研究还发现,血清 PAI 与 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及 HDL-C 相关。研究表明,银丹通络胶囊有效组分分配伍能够显著改善不稳定性心绞痛患者纤溶活性及凋亡,从而改善其血瘀证的病理机制<sup>[25-26]</sup>。

**3.2 活血化痰治疗冠心病心绞痛 痰瘀互结**是冠心病心绞痛的常见中医证型之一。丹萎片由瓜蒌皮、薤白、葛根、川芎、丹参、赤芍、泽泻、黄芪、骨碎补、郁金等药物组成,具有宣痹通阳,宽胸,散结,化痰,活血化痰功效,可用于治疗冠心病痰瘀互结证。一项基于全国 4 个分中心的 66 例冠心病心绞痛痰瘀互结证患者的随机、双盲、双模拟、安慰剂、对照研究发现,经过 28 d 的丹萎片干预,不仅能够显著改善冠心病患者的心绞痛发作频次,疼痛持续时间,心绞痛积分,服用硝酸甘油后心绞痛缓解时间,硝酸甘油用量,胸闷痛持续时间,疲乏及中医证候积分,还能够调节超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、可溶性 CD40 配体(sCD40L)、同型半胱氨酸(HCY)、白细胞介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、髓过氧化物酶(MPO)及血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)。研究表明,丹萎片在改善临床症状的同时,还具有抗炎,稳定斑块及抗氧化等多靶点整体调节作用<sup>[27-28]</sup>。

**3.3 行气活血治疗冠心病 PCI 术后** PCI 是指经心导管技术,疏通狭窄甚至闭塞的冠状动脉管腔,从而达到改善心肌的血流灌注目的,为目前冠心病的非药物疗法之一。根据冠心病患者就诊的时机及初始治疗的不同,PCI 策略包括直接 PCI,转运 PCI,补救 PCI,易化 PCI。在挽救大量急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的同时,仍有部分患者术后持续存在胸闷、胸痛、焦虑、抑郁等问题<sup>[29]</sup>,因此开展围手术期的中医药干预,促进 PCI 术后早期康复已成为当前临床亟待解决的关键难题。血府逐瘀汤源于经典名方血府逐瘀汤,可以活血化痰,行气止痛,主治冠心病气滞血瘀证患者<sup>[30]</sup>。一项基于 90 例冠心病不稳定型心绞痛 PCI 术后血瘀证患者的随机、双盲、双模拟、安慰剂对照试验显示,经过 4 周的血府逐瘀汤干预,能够显著改善简明生活质量量表(Short Form-36, SF-36)及

西雅图心绞痛量表(Seattle Angina Questionnaire, SAQ),提高近期生活质量<sup>[31]</sup>。

#### 4 冠心病血瘀证研究展望

近 30 年来,针对冠心病血瘀证这一关键难题,围绕诊断标准、生物学基础及循证评价这三个研究方向开展深入研究,建立了血瘀证定量诊断标准,创新了中医证候定量化和客观化的研究方法,还从宏观表征到器官细胞分子水平揭示了冠心病血瘀证的生物学基础,并将上述研究成果运用冠心病的防治,提升了中医诊断准确率<sup>[32]</sup>。在此基础上,还进一步凝练提出“冠心病证候要素”概念,构建了“证候要素诊断-证候要素演变-疗效评价标准-基于证据的诊疗指南规范”冠心病证治新体系,研发冠心病临床新药,显著提高了临床疗效<sup>[33-34]</sup>。值得注意的是,血瘀证研究已经成为中医学证候研究中相对成熟的领域,以此为示范,有助于推动其他中医临床学科的发展。

#### [参考文献]

- [1] XIONG X J, WANG Z, WANG J. Innovative strategy in treating angina pectoris with Chinese patent medicines by promoting blood circulation and removing blood stasis: experience from combination therapy in Chinese medicine [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13 (4): 540-553.
- [2] XIONG X J, Borrelli F, Ferreira A S, et al. Herbal medicines for cardiovascular diseases [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, doi: 10.1155/2014/809741.
- [3] 王阶,陈可冀.论血瘀证的概念和范畴[J].*中国医药学报*,1989,4(3):7-9,79.
- [4] 王阶,陈可冀.中日两国对血淤证病因病机的认识[J].*辽宁中医杂志*,1991,18(3):44-47.
- [5] 王阶,陈可冀.血淤证古典辨证诊断探讨[J].*辽宁中医杂志*,1992,19(3):12-14.
- [6] 王阶,姚魁武,李军,等.冠心病“痰瘀滞虚”病机及临床研究[J].*中国中西医结合杂志*,2019, doi: 10.7661/j. cjim. 20190102. 031.
- [7] 熊兴江.《伤寒论》与急危重症——基于 CCU 重症病例及中西医结合诠释经典条文内涵、经方剂量与六经实质[J].*中国中药杂志*,2018,43(12):2413-2430.
- [8] WANG J, WANG P Q, XIONG X J. Current situation and re-understanding of syndrome and formula syndrome in Chinese medicine [J]. *Int Med*, 2012, 2: e1000113.
- [9] WANG J, XIONG X J. Current situation and perspectives of clinical study in integrative medicine in

- China [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012; e268542.
- [10] 王阶, 陈可冀, 翁维良, 等. 血瘀证诊断标准的研究[J]. 中西医结合杂志, 1988, 8(10): 585-589.
- [11] 邢雁伟, 王阶, 衷敬柏, 等. 采用聚类分析和对应相关方法研究 1069 例冠心病心绞痛证候应证组合规律[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(11): 747-750.
- [12] 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, 930.
- [13] 王阶, 邢雁伟. 冠心病心绞痛证候要素诊断标准[J]. 中医杂志, 2018, 59(6): 539-540.
- [14] 王阶, 李军, 毛静远, 等. 冠心病心绞痛主要证型的辨证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 154-155.
- [15] 王阶, 何庆勇. 冠心病心绞痛血瘀证疗效评价标准[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 1-3.
- [16] 王阶, 何庆勇. 冠心病心绞痛中医疗效评价标准[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 7-10.
- [17] 杨保林, 王阶, 姜燕. 冠心病血瘀证研究概况[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(7): 86-87.
- [18] 姚魁武, 王阶, 朱翠玲, 等. 血瘀证患者实验室指标诊断贡献度比较研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(1): 42-44, 47.
- [19] 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, 135.
- [20] 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, 2013; e510208.
- [21] 王阶, 滕菲, 刘咏梅, 等. 血塞通对冠心病不稳定型心绞痛血瘀证患者 microRNA 的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 11-16.
- [22] 廖江铨, 王阶, 刘咏梅, 等. 高通量测序筛选冠心病血瘀证相关 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 28-33.
- [23] 段练. 冠心病血瘀证相关 miRNA 表达的甲基化调控机制及生物标志物的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [24] 王阶, 许军, 温林军, 等. 葛兰心宁对冠心病心绞痛患者中医证候疗效及血管内皮功能的影响[J]. 中国医药学报, 2004, 19(10): 595-597.
- [25] 王阶, 李霁, 杨戈, 等. 活血化瘀药对不稳定性心绞痛患者纤溶活性的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(2): 234-237.
- [26] 李霁, 王阶, 赵艳, 等. 活血化瘀药组分配伍对不稳定型心绞痛患者 Fas 系统的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(7): 1128-1129.
- [27] 熊兴江. 方证对应理论及其在冠心病心绞痛临床研究中的运用[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [28] 王师茵, 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.
- [29] 熊兴江, 姚魁武, 褚福永, 等. 冠心病介入术后精神抑郁伴顽固性汗出治愈 1 例[J]. 中医杂志, 2010, 51(9): 856-857.
- [30] 熊兴江, 王阶. 血府逐瘀汤方证特征[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 3026-3031.
- [31] 褚福永, 王阶, 孙晓伟, 等. 血府逐瘀胶囊改善不稳定型心绞痛介入术后血瘀证患者近期生活质量的随机双盲对照试验[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(8): 729-735.
- [32] XIONG X J. Integrating traditional Chinese medicine into Western cardiovascular medicine: an evidence-based approach [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(6): 374.
- [33] 王阶, 邢雁伟, 姚魁武, 等. 冠心病“痰瘀滞虚”理论内涵与外延[J]. 中医杂志, 2019, 60(4): 280-284.
- [34] 王阶, 陈光. 基于复杂系统的冠心病痰瘀滞虚理论及临证应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(1): 11-15.

[责任编辑 孙丛丛]