

急性冠脉综合征中医证候与相关实验室指标典型相关分析

张莹¹ 李庆祥² 陈立新³

(1 北京市宣武中医医院心内科, 北京, 100050; 2 首都医科大学附属北京安贞医院抢救中心, 北京心脑血管疾病研究所 35 病房, 北京, 100029; 3 世界中医药学会联合会, 北京, 100101)

摘要 目的:以北京地区汉族患者的临床资料为依据,探讨急性冠脉综合征(ACS)的中医证候与相关实验室指标之间的关系。方法:运用典型相关分析探讨 ACS 中医证候与 7 个实验室指标关系。结果:本组 ACS 证候为气虚、气滞、阳虚、寒凝、痰饮、血瘀、阴虚、热蕴。纤维蛋白原(FIB)与气虚、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与痰饮、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)与寒凝有相关性。结论:部分中医证候与相关实验室指标之间具有一定相关性。

关键词 急性冠脉综合征;中医证候;典型相关分析;实验室指标

Canonical Correlation Analysis of TCM Syndrome of Acute Coronary Syndrome and Related Laboratory Parameters

Zhang Ying¹, Li Qingxiang², Chen Lixin³

(1 Beijing Xuanwu TCM Hospital, Beijing 100050, China; 2 Anzhen Hospital, Capital Medical University & Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China; 3 World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100101, China)

Abstract Objective: This study probed into the TCM syndrome pattern of Acute Coronary Syndrome, in accordance with the sufficient sampling from Beijing and the use of modern statistical methods. In order to prevent ACS, we investigated the relationship between Laboratory parameters and the types of TCM syndromes. **Methods:** Using canonical correlation analysis, we investigated the relationship between the Laboratory parameters and the types of syndrome. **Results:** FIB was correlated with the deficiency-syndrome of qi; hs-CRP was correlated with the syndrome of sputum-turbid; cTNI was correlated with the accumulation-syndrome of pathogenic cold. **Conclusion:** Portion of TCM syndromes is related to laboratory parameters.

Key Words Acute Coronary Syndrome; Types of TCM syndromes; Canonical correlation analysis; Laboratory parameters

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.04.020

急性冠脉综合征(Acute Coronary Syndrome, ACS)是威胁人类健康的重要疾病。古代中医文献中,没有“急性冠脉综合征”的病名,但通过对文献记载资料研究,应归属为“胸痹”“心痛”“真心痛”“厥心痛”等范畴,其中医证候诊断目前尚无标准化依据。本研究分析 ACS 患者中医证候,从相关实验室指标探讨证候诊断的客观化依据,以期 ACS 辨证论治规范化提供参考。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料 315 例研究病例来源于 2007 年 12 月至 2008 年 12 月在安贞医院急诊和心内科就诊的住院患者。全部患者行冠状动脉造影检查。其中男 222 例,女 93 例;年龄 24 ~ 86 岁,平均年龄(61.44 ± 11.17)岁。极轻和轻体力劳动者 224 人(71.11%),中体力劳动者 54 人(17.14%),重体力劳动者 25 人(7.94%),无业者 12 人(3.81%)。家族史中冠心病最多,占 38.25%,其次是高血压(20.63%)和糖尿病(15.24%)。合并病以高血压为最多,占 60.95%,其次是血脂异常(40.63%)和糖尿病(22.86%)。吸烟

史 175 例(55.56%),饮酒史 108 例(34.28%)。

1.2 诊断标准 急性冠脉综合征诊断标准参照《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》^[1] 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^[2]。中医辨证标准:参照中国中西医结合学会心血管病学会“冠心病中医辨证标准”(1990 年修订)^[3]。

1.3 纳入标准及排除标准 1)纳入标准:符合急性冠脉综合征诊断,冠脉造影证实冠状动脉至少一处狭窄 ≥ 50%,年龄 ≥ 18 岁,发病 24 h 内的住院患者。2)排除标准:合并有重度高血压(SBP ≥ 180 mmHg 或 DBP ≥ 110 mmHg);重度心肺功能不全;重度心律失常,肝、肾、造血系统等严重原发性疾病;中重度痴呆或者精神疾病不能配合随访调查;哺乳期妇女。

1.4 方法

1.4.1 观察方法及指标 根据病例报告表,记录患者的基本信息、生活习惯、既往病史(糖尿病、高血压、血脂异常、慢性心力衰竭)、家族史(高血压家族史、冠心病家族史、早发冠心病家族史)、中医主症、兼症。实验

基金项目:首都发展基金资助项目(编号:2006-1002)

通信作者:陈立新,电话:010-58650041, E-mail:wfems@hotmail.com

室指标包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、同型半胱氨酸(HCY)、纤维蛋白原(FIB)。

1.4.2 统计方法 采用 SAS 8.0 统计分析软件进行分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用因子分析方法分析中医证候。采用典型相关分析(canonical correlation analysis)进行实验室指标(TC、TG、LDL-C、hs-CRP、cTnI、HCY、FIB)与中医证候的相关研究。

2 结果

2.1 ACS 患者中医证候的提取 以 SAS 8.0 统计分析软件对中医症状信息(主症、兼症)进行因子分析,找出支配变量的公因子。将特征根值 >1 当做因子取舍标准,累积贡献率 $>60\%$,得出 16 个公因子,并根据中医辨证标准,将 16 个公因子归属不同的证候,结果为:F1 为痰饮;F2 为血瘀;F3 为阳虚;F4 为气虚;F5 为气滞;F6 为寒凝;F7 热蕴;F8 为阴虚;F9 气虚;F10 为气滞;F11 为阳虚;F12 为痰饮;F13 为气虚;F14 为阳虚;F15 为血瘀;F16 为热蕴。将相同的因子合并后可得到 8 个证候,即痰浊、血瘀、阳虚、气虚、气滞、寒凝、热蕴、阴虚。

2.2 典型相关分析 每位 ACS 患者均隶属于 1 个公因子(F),研究证候与实验室指标之间有无相关性,可以采用典型相关分析。以 X 代表实验室指标,X1~X7 分别为 TC、TG、LDL-C、hs-CRP、cTnI、HCY、FIB;Y 代表中医证候,Y1~Y16 同上述因子分析结果(F1~F16)。对 ACS 患者的相关实验室指标与中医证候 2 组变量进行典型相关分析,结果显示,共得到 7 对典型变量(表 1)。将 7 对相关系数作假设检验, $P_1 = 0.0001$, $P_2 = 0.0002$, $P_3 = 0.0018$,其 P 值均 <0.05 。因此,第一对、第二对、第三对典型相关系数(r_1 、 r_2 、 r_3)有统计学意义。其它四对 P 值均 >0.05 ,无统计学意义。因此,只保留 r_1 、 r_2 和 r_3 ,进一步做四种其他方法的假设检验, $P < 0.05$,确定 r_1 、 r_2 和 r_3 有统计学意义(表 2)。

表 1 典型相关系数的近似 F 检验

	似然比	近似 F 值	分子自由度	分母自由度	P 值
1	0.3501	2.9900	112.0000	1897.5000	<0.0001
2	0.5327	2.1800	90.0000	1654.3000	<0.0001
3	0.6961	1.5900	70.0000	1403.8000	0.0018
4	0.8247	1.1200	52.0000	1144.6000	0.2577
5	0.9138	0.7500	36.0000	875.2900	0.8535
6	0.9577	0.5900	22.0000	594.0000	0.9314
7	0.9849	0.4600	10.0000	298.0000	0.9169

表 2 四种其他方法的假设检验

统计方法	统计值	F	分子自由度	分母自由度	P 值
Wilks' Lambda	0.3501	2.9900	112.0000	1897.5000	<0.0001
Pillai's Trace	0.9195	2.8200	112.0000	2086.0000	<0.0001
Hotelling-Lawley Trace	1.2128	3.1500	112.0000	1354.6000	<0.0001
Roy's Greatest Root	0.5215	9.7100	16.0000	298.0000	<0.0001

2.3 标准化典型系数 对第 1 对、第 2 对、第 3 对典型变量作进一步分析,结果显示:第一对典型变量中 X7 与 Y9、第二对 X4 与 Y12、第三对 X5 与 Y6 的标准化典型系数较大,提示 FIB 与气虚、hs-CRP 与痰饮、cTnI 与寒凝存在相关性(表 3、表 4)。

表 3 相关实验室指标的标准化典型相关系数

变量	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
x1	-0.11807	0.119724	-0.00216	-0.02362	0.599094	-0.39424	0.469413
x2	0.024337	0.056487	0.080675	-0.08877	-0.24862	0.318747	0.426507
x3	-0.00531	-0.03945	-0.53081	0.009434	0.148735	0.53725	-0.25615
x4	-0.1805	0.943836	-0.22193	1.085845	-0.64503	-0.50232	-0.22118
x5	0.084684	0.048169	0.836785	0.604454	0.698005	0.607616	-0.42884
x6	-0.54328	-0.20786	0.101121	-0.17259	-0.06261	-0.03201	-0.04227
x7	1.605323	-0.49523	-0.3802	0.812593	-0.11169	-0.48264	0.691194

表 4 中医证候的标准化典型相关系数

变量	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
Y1	-0.10012	0.318696	0.182581	-0.25317	0.303053	0.028121	0.014866
Y2	-0.02151	0.353361	0.320074	0.212334	0.207554	-0.32741	0.027316
Y3	0.247595	-0.13366	0.335823	0.11952	0.043244	0.322901	-0.08512
Y4	0.051993	0.274998	0.178284	-0.33088	-0.13698	-0.1928	0.051785
Y5	-0.06554	-0.12123	-0.08622	0.168547	0.409563	0.365006	0.093366
Y6	0.237564	-0.28827	0.607726	0.082675	-0.20064	0.130273	0.290533
Y7	-0.10303	0.071968	0.165709	-0.45783	0.099703	0.052202	-0.15797
Y8	0.281861	0.209363	-0.02415	-0.25685	-0.22362	0.416712	0.008796
Y9	0.685533	0.293604	-0.2472	0.309251	0.254527	-0.1645	-0.03751
Y10	0.21922	0.149843	-0.22805	-0.29487	0.019442	0.341916	0.182923
Y11	-0.05073	-0.21978	-0.00847	-0.29032	0.56045	0.013013	-0.23881
Y12	-0.38235	0.538872	0.140765	0.265817	0.073124	0.310562	0.294258
Y13	-0.00482	-0.24816	-0.12814	-0.13331	0.256051	-0.1877	0.799549
Y14	0.205824	-0.04571	0.405608	-0.04692	0.298618	-0.1126	-0.09996
Y15	-0.24821	-0.14894	0.013948	0.299739	0.063334	0.145639	-0.20642
Y16	0.065814	-0.01164	-0.02213	0.094103	0.180815	0.338522	-0.02772

4 讨论

现代医学的迅猛发展,为人类健康事业做出巨大贡献,尤其是现代医学影像检查、实验室检查、病理检查、甚至基因检查对疾病的诊断和治疗提供更为精准的依据。古代中医的辨证依据为症状、舌脉等宏观因素,而将现代检查结果纳入中医辨证,也即是“微观辨证”概念的提出,成为当前研究的热点。“微观辨证”是在中医理论的指导下,从器官水平、细胞水平、分子水平、基因水平等深层次上辨别证候和阐述证候发生机制,用现代医学科学微观知识丰富中医学诊断^[4]。中医学发展,需要“微观辨证”作为传统辨证的重要补充,从而指导中医临床诊疗以及证候辨识。

近年来,中医学者将典型相关分析应用于中医证型“微观辨证”的相关研究。典型相关分析(canonical correlation analysis)是研究2组数据指标间关系的一种多元统计方法。主要思想类似于主成分分析的降维,将2组指标间的相关信息挖掘出来,当作一个整体进行分析,寻找少数几个综合变量替代原变量,将原2组变量关系化为少数几对综合变量的关系。这里的综合变量就是典型变量,典型变量间的相关系数称作典型相关系数^[5]。

研究认为,某些与易损斑块相关的实验室指标,尤其是炎症因子,能体现斑块成分、细微结构以及生理功能^[6]。筛选相应的实验室指标,并探讨与某些证候的关系,可以作为冠心病患者的早期预警,适时干预,防止心脏不良事件的发生^[7]。本研究选取总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)、同型半胱氨酸(HCY)、纤维蛋白原(FIB)共7个实验室指标,以典型相关分析方法研究实验室指标与证候之间的相关性,从而寻找ACS中医微观辨证依据。结果发现FIB与气虚、hs-CRP与痰饮、cTnI与寒凝相关。

有研究认为,血浆纤维蛋白原是冠状动脉事件的独立预报因子,可增高血黏度,与低密度脂蛋白结合促进动脉硬化的发生发展^[8]。ACS患者在行冠脉造影检查时常可看到血流通过缓慢,现代医学仍未明确此种现象的病理生理学机制^[9]。而中医学理论认为,气是构成人体和维持人体生命活动的最基本物质。血液的运行需要气的推动作用。气虚与FIB之间可能存在一定联系。而本研究通过典型相关分析进行临床数据挖掘,其结果为气虚与FIB关系提供临床依据。

hs-CRP是一种急性期反应蛋白,属于血管炎性因子,直接参与炎症过程。而动脉粥样硬化(AS)是一个损伤与抗损伤的慢性炎性过程,并且研究显示,ACS患者hs-CRP在斑块破裂部位沉积较多^[10],因此,ACS不仅仅是脂质沉积疾病,其是一个炎症性疾病的观点已被广泛认可。hs-CRP是一种独立的ACS高危风险预测因子^[11-12]。《黄帝内经》载:“所谓胸痛少气者,水气在脏腑也。水者阴气也。阴气在中,故胸痛少气也。”中医自古就认识到痰饮是胸痹重要的发病机制。现代研究认为,痰饮是低度炎症的主要病理产物^[13]。本研究结果:hs-CRP与痰饮相关,说明痰饮可能与ACS的炎症机制有关。

心肌肌钙蛋白I(cTnI)是目前最理想的心肌损伤标记物。cTnI增高预示心肌损伤程度的增加。多项研

究证实,随着中医证型——寒凝的出现,患者冠脉病变有严重趋势,寒凝为ACS的严重证候^[14-16]。本研究结果发现cTnI与寒凝相关,从客观指标进一步说明随着寒凝证候的出现,病变趋于严重。

脂质代谢异常在ACS的发生发展中有重要的地位,同型半胱氨酸(HCY)亦是动脉粥样硬化的一个独立危险因素。本研究未发现血脂和HCY与某种证候相关,将在今后进一步研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 中国中西医结合学会心血管分会. 冠心病中医辨证标准[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(5): 257-258.
- [4] 李端琛. 宏观与微观辩证论治的临床运用[J]. 医学与哲学, 2010, 31(10): 51-52.
- [5] 杨俊英, 杨洋, 唐龙妹, 等. 典型相关分析[J]. 临床荟萃, 2006, 21(1): 52-53.
- [6] reia - Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF, et al. Diagnosis and treatment of coronary vulnerable plaques[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008, 6(2): 209-222.
- [7] Ramasamy L. Biochemical markers in acute coronary syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(15-16): 1279-1296.
- [8] Acevedo M, Foody JM, Pearce GL, et al. Fibrinogen: Associations with cardiovascular events in an outpatient clinic[J]. Am Heart J, 2002, 143(2): 277-282.
- [9] 李军, 马长生. 冠状动脉慢血流现象的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(3): 356-359.
- [10] Alberto Dominguez - Rodriguez, Maria Carrillo - Perez Tome, Pedro Abreu - Gonzalez. Interrelation between arterial inflammation in acute coronary syndrome and circadian variation[J]. World J Cardiol, 2011, 3(2): 57-58.
- [11] Abd TT, Eapen DJ, Bajpai A, et al. The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial[J]. Curr Atheroscler Rep, 2011, 13(2): 154-161.
- [12] Schiele, Francois; Meneveau, et al. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2010, 31(3): 290-297.
- [13] 张红敏, 谢春光, 陈世伟. 动脉粥样硬化、2型糖尿病等疾病发病学说中低度炎症的中医病理探讨[J]. 中医杂志, 2005, 46(2): 83-85.
- [14] 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.
- [15] 林谦, 王晓才, 农一兵, 等. 冠心病中医证候与冠脉病变程度的相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(12): 843-845.
- [16] 李春兰, 陈哲林, 游卫华. 急性心肌梗死患者冠脉病变程度与中医证型关系研究[J]. 中国中医急症, 2011, 20(5): 713-714.

(2013-01-30 收稿)