

# 针对肝郁化热证的证候类中药新药临床评价研究

韩芳<sup>1</sup> 范吉平<sup>2</sup> 郭盛楠<sup>3</sup> 曹克刚<sup>1</sup> 姜思竹<sup>4</sup> 高颖<sup>1</sup>

(1 北京中医药大学东直门医院,北京,100700; 2 中国中医科学院,北京,100700; 3 中国中医科学院针灸研究所,北京,100700; 4 北京市和平里医院,北京,100013)

**摘要** 目的:为探讨证候类中药新药的临床评价方法,采用证病结合的临床研究模式,针对肝郁化热证,选择具有该证候的偏头痛、非器质性失眠和广泛性焦虑障碍患者,评价清肝解郁方对患者证候及生命质量的改善情况。方法:选取2013年07月至2014年12月北京中医药大学东直门医院收治的符合入组标准的患者180例,采用分层随机、阳性药对照的临床试验设计,将患者随机分为观察组和对照组,观察组采用清肝解郁方免煎颗粒进行治疗,偏头痛对照组患者使用天舒胶囊,失眠或焦虑对照组患者使用乌灵胶囊进行治疗。应用《肝郁化热证证候评价量表》对2组患者的证候改善情况进行评价,并采用SF-36生命质量量表评价2组患者生命质量。结果:1)经治疗后,2组患者肝郁化热证证候评分均呈下降趋势,治疗前后证候评分差值的组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组下降较对照组更明显;2)治疗前后,2组患者生命质量各维度得分均较治疗前提高,其中社会功能(SF)维度组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组改善更明显;3)肝郁化热证证候评分变化与生命质量各维度得分变化的相关性分析提示:生理功能(PF)、生理职能(RP)、精力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)与肝郁化热证证候评分变化呈显著正相关。结论:清肝解郁方可改善偏头痛、非器质性失眠及广泛性焦虑障碍患者的肝郁化热证证候,并可提高患者的生命质量。

**关键词** 证候类中药新药;证病结合;肝郁化热证;清肝解郁方;偏头痛;非器质性失眠;广泛性焦虑障碍;生命质量

## Clinical Evaluation Study on Syndrome-Based New Chinese Medicine with Liver Depression of the Heat Syndrome

Han Fang<sup>1</sup>, Fan Jiping<sup>2</sup>, Guo Shengnan<sup>3</sup>, Cao Kegang<sup>1</sup>, Jiang Sizhu<sup>4</sup>, Gao Ying<sup>1</sup>

(1 Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3 Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 4 Beijing Hepingli Hospital, Beijing 100013, China)

**Abstract Objective:** To explore the clinical evaluation methods of syndrome-based new formulas by adopting the clinical research model which combines with diseases to evaluate the efficacy of Qinggan Jieyu Formula in improving liver depression of the heat and life quality of patients with migraine, non-organic insomnia and generalized anxiety disorder (GAD). **Methods:** In this stratified randomized positive-controlled clinical trial, 180 eligible patients were recruited and randomized into experimental group and control group. Patients in the experimental groups received Qinggan Jieyu Herbal Formula Granule for 4 weeks. For the control groups, migraineurs received Tianshu Capsule for 4 weeks and patients with non-organic insomnia or GAD received Wuling Capsule for 4 weeks. The liver depression of the heat syndrome diagnostic scale was used to evaluate the improvement of syndrome, while the SF-36 questionnaire was used to evaluate the quality of life. **Results:** 1) After each treatment, the scores of the liver depression of the heat syndrome decreased at each visit. When compared the change of syndrome scores before with after treatment, there was a statistical significant difference between groups ( $P < 0.05$ ). 2) After treatment, the scores of each dimension of life quality were raised in both groups and the change of scores between the two groups was statistically significant for the dimension of social function (SF). 3) The analysis of correlation between change of syndrome and change of each dimension of SF-36 showed that, the physical functioning (PF), role physical (RP), vitality (VT), social functioning (SF) and role emotional (RE) were significantly and positively related to the change of syndrome. **Conclusion:** Qinggan Jieyu Formula can improve the liver depression of the heat syndrome and life quality of patients with migraine, non-organic insomnia and GAD.

**Key Words** Syndrome-based new Chinese medicine; Combination of syndrome with disease; Liver depression of the heat syndrome; Qinggan Jieyu Formula; Migraine; Non-organic insomnia; Generalized anxiety disorder; Quality of life

中图分类号:R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.07.018

基金项目:2012 国家公益性行业科研专项(201207009)——证候类中药新药疗效评价方法研究

作者简介:韩芳(1989.02—),女,博士研究生,研究方向为中医药防治神经系统疾病,E-mail:1989hanfang@sina.com

通信作者:高颖(1963.02—),女,博士,教授、博士研究生导师,研究方向:中医药防治神经系统疾病,Tel:(010)84013209,E-mail:gaoying973@126.com

现代中药新药的研发多采用病证结合的模式,即在明确疾病诊断的前提下,结合新药功能主治,选择适应证候,其针对的往往是某种疾病的某一证型,如针对中风病的气虚血瘀证,此种病证结合模式研发的新药常局限于某一疾病。而临床应用日久的传统中成药或经典方剂,多将常见证候作为临床适应证,遣方用药首先针对证候,如六味地黄丸可用于多种疾病的肾阴虚证,符合中医辨证论治的临床诊治模式。

近年来,证候类中药新药研究的技术方法逐步成为行业讨论的热点问题,是当今中药新药研发的创新领域,而如何建立针对证候类中药的临床评价方法是亟需解决的关键科学问题。目前比较共识的思路是以辨证论治为基础,以证候为中心及干预对象,在明确证候诊断的前提下,选择具有该证候的若干疾病进行研究。在证候类中药新药研究中,中医证候既是纳入标准,又是疗效评价指标<sup>[1]</sup>。探索以证候为中心、符合中医诊疗模式的证候类中药新药研发模式,对于发展中医药原创优势具有重要意义。证候类中药新药研究的重点在于评价证候的改善以及证候对疾病预后的影响。

肝郁是偏头痛、失眠及焦虑共同的病因病机<sup>[2-4]</sup>,其中肝郁化热证较为常见,临床特征容易辨识,中药干预效应明显,证候改善较迅速,与3种疾病的预后有不同层次的关联,能够很好地诠释证候改善与疾病预后的关系。本文主要报道清肝解郁方对肝郁化热证(偏头痛、非器质性失眠及广泛性焦虑)患者证候及生命质量的改善,并阐释证候变化与生命质量变化的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年7月至2014年12月北京中医药大学东直门医院门诊收治的患者或通过临床试验招募广告招募而来的偏头痛、非器质性失眠及广泛性焦虑障碍患者共180例。所有入组患者均签署了知情同意书,根据3种疾病进行分层随机,偏头痛、非器质性失眠及广泛性焦虑障碍患者各60例,之后将每层内的患者随机分为观察组和对照组,每组30例,本研究共有观察组和对照组患者各90例。最终进入符合方案数据集(PPS, Per Protocol Set)167例,其中,观察组84例,对照组83例。本研究包括6个访视及评价时点,即入组当天(第1次访视)、入组7d(第2次访视)、入组14d(第3次访视)、入组21d(第4次访视)、入组28d(第5次访视)及停药28d(第6次访视)。实验室安全性指

标、各组疾病相应的观察指标及生命质量分别于第1次和第5次访视时进行评价,中医临床症状、证候、舌脉、伴随用药及不良事件等均于每次访视时进行评价记录。访视时点的区间要求为访视点加减1d。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 证候诊断标准 中医证候诊断标准参照本团队前期研制的《肝郁化热证证候诊断量表》<sup>[5]</sup>,该量表用于诊断患者是否属于肝郁化热证,不局限于患者的年龄、性别和病种,是一个普适性的证候诊断量表。该量表包括8个项目,烦躁、口苦、胁胀、双目干涩、眠差之白天精神差、舌红、苔黄、脉弦等,各项均赋有分值,分别为7.5、5、5、5.5、4、9、8、5分,达到30分即可判断肝郁化热证证候成立。该诊断量表的研制过程科学规范,提高了肝郁化热证证候诊断的一致性,具有较好的敏感度、特异度和判断准确率。

1.2.2 疾病诊断标准 偏头痛:参照2004年1月发布的《国际头痛疾病分类》第2版中的偏头痛诊断标准中有典型先兆的偏头痛和无先兆的偏头痛。非器质性失眠:参照美国《精神障碍诊断和统计手册》(第4版)非器质性失眠的诊断标准。广泛性焦虑障碍:参照美国《精神障碍诊断和统计手册》(第4版)广泛性焦虑障碍的诊断标准。

1.3 纳入标准 1)年龄在18~65岁之间,性别不限;2)中医辨为肝郁化热证的患者;3)符合西医对偏头痛或非器质性失眠或广泛性焦虑障碍这3种疾病的诊断;4)签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)有明显兼夹证候或合并证候者;2)正在使用其他干预措施治疗者;3)合并心、肝、脑、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;4)妊娠或准备妊娠、哺乳期妇女;5)已知对该类药物过敏及严重过敏体质者;6)近3个月内参加其他临床药物试验的患者。

1.5 脱落与剔除标准 1)严重违反纳入标准的病例;2)纳入后未曾用药或无任何可评价记录的病例。

1.6 治疗方法 观察组患者服用清肝解郁方免煎颗粒(由柴胡、郁金、黄连、半夏等组成),早晚冲服,200 mL/次,2次/d;对照组中,偏头痛患者服用天舒胶囊(口服,4粒/次,3次/d),失眠组或焦虑组患者服用乌灵胶囊(口服,3粒/次,3次/d),2组疗程均为4周,分别于入组当天、入组7d、入组14d、入组21d发放药物。所有试验用药由课题组统一免费发放,清肝解郁方免煎颗粒由北京康仁堂药业有限公

司生产,天舒胶囊由江苏康缘药业股份有限公司生产,乌灵胶囊由浙江佐力药业股份有限公司生产。入组后禁止使用研究方案以外的针对肝郁化热证证候及针对偏头痛或非器质性失眠或广泛性焦虑障碍的干预措施,如化学药品、中药汤剂、中药注射剂、中成药、针灸等。研究期间,患者用于控制血压、血糖等基础疾病的药物可以继续服用,但必须在病例报告中详细记录。

### 1.7 观察指标

**1.7.1 肝郁化热证证候的变化** 治疗前后肝郁化热证证候的变化为本研究的主要结局评价指标,采用《肝郁化热证证候评价量表》分别于入组当天、入组7 d、入组14 d、入组21 d、入组28 d及停药28 d等6个访视时点进行证候评价。《肝郁化热证证候评价量表》是基于心理测量学方法而编制的量表,其研制方法规范,临床操作性强,具有较强的信度、效度及反应度<sup>[6]</sup>。该量表包括主症和次症2个部分,主症包括急躁、易怒、胸闷、胁痛、心烦、口渴、喜饮、口干、口苦、目赤、耳鸣、小便黄、大便干等13个条目,每个条目分为4个等级,即无(0分)、轻(2分)、中(4分)及重(6分);次症包括头晕、面红、咽干、心悸、乏力等5个条目,每个条目亦分为4个等级,即无(0分)、轻(1分)、中(2分)及重(3分)。肝郁化热证的证候总分即为主症积分加次症积分。

**1.7.2 生命质量的改善情况** 治疗前后生命质量的改善为本研究的次要结局评价指标。生命质量是一个广泛用于评价疾病预后及临床疗效的综合性指标,能反映躯体、心理及社会等功能。本研究采用SF-36生命质量量表(中文版)<sup>[7-8]</sup>分别于入组当天

及入组28 d评价患者的生命质量。SF-36生命质量量表是普适性量表,共包括9个维度,前8个维度为量表的主体,评价健康相关生命质量的8个方面,即生理功能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、总体健康状态(GH)、生命活力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)、精神健康(MH);第9个维度反应过去1年内的健康变化,只用来作动态比较,不参与评分。用于统计分析时,需将各维度条目得分相加得到的原始分转换为标准分(0~100分),标准分越高,反映健康状况越好。

**1.8 统计学方法** 采用SPSS 24.0进行数据统计和分析。对于计量资料,用均数加减标准差( $\bar{x} \pm s$ )进行统计描述,符合正态性和方差齐性的用独立样本 $t$ 检验,不符合者用非参数检验;对于计数资料,用频数(构成比)进行统计描述,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料比较** 2组患者性别、年龄、身高、体重及肝郁化热证总分等基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

**2.2 肝郁化热证证候评分** 治疗后,2组患者肝郁化热证证候总分均较治疗前下降,观察组下降更明显,且第3次、第4次、第5次及第6次访视时点证候评分的组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前后肝郁化热证证候总分差值(第1次访视证候评分与第6次访视证候评分差值)的组间比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明清肝解郁方在改善肝郁化热证证候方面明显优于对照组。见表1。

表1 各时点肝郁化热证证候评分变化( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	第1次访视	第2次访视	第3次访视	第4次访视	第5次访视	第6次访视	治疗前后差值
观察组( $n=84$ )	40.45 ± 7.70	30.75 ± 7.11	25.23 ± 6.22	20.35 ± 5.56	15.14 ± 5.98	12.33 ± 4.58	25.39 ± 7.28
对照组( $n=83$ )	38.05 ± 8.72	31.60 ± 8.05	27.53 ± 6.00	23.73 ± 5.70	19.39 ± 5.22	16.27 ± 5.04	19.02 ± 8.17
$P$	0.088	0.376	0.032*	0.001*	0.000*	0.000*	0.000*

注: \*  $P < 0.05$

表2 治疗前后2组生命质量各维度得分的变化( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
观察组( $n=84$ )								
治疗前	91.02 ± 10.32	46.68 ± 45.49	68.20 ± 18.58	44.36 ± 18.59	51.75 ± 18.18	63.40 ± 20.64	42.16 ± 44.81	48.92 ± 16.87
治疗后	95.06 ± 7.83	76.52 ± 36.07	80.54 ± 13.51	57.43 ± 17.55	66.65 ± 16.85	75.15 ± 16.95	75.61 ± 39.56	64.19 ± 16.26
对照组( $n=83$ )								
治疗前	93.37 ± 9.99	53.75 ± 41.16	67.81 ± 17.02	48.24 ± 14.08	57.25 ± 14.64	71.72 ± 16.85	47.92 ± 39.63	54.8 ± 14.96
治疗后	95.52 ± 8.29	79.87 ± 31.68	78.38 ± 15.26	57.89 ± 12.37	68.64 ± 12.29	76.29 ± 14.56	77.48 ± 33.96	67.06 ± 12.64

表3 治疗前后2组生命质量各维度得分差值的组间比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
观察组( $n=84$ )	4.19±7.09	30.25±40.06	13.05±18.01	13.05±14.32	15.06±15.56	11.73±16.09	33.33±42.16	15.35±14.24
对照组( $n=83$ )	1.91±8.60	28.28±36.82	10.35±12.25	9.91±13.94	12.10±12.14	4.76±10.96	31.14±36.65	12.31±12.93
<i>P</i>	0.212	0.548	0.632	0.078	0.051	0.007*	0.620	0.221

注: \* $P < 0.05$ 

2.3 生命质量比较 治疗4周后,2组患者生命质量各维度得分均较治疗前提高,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。治疗前后生命质量各维度得分差值的组间比较,社会功能(SF)维度比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

2.4 肝郁化热证证候评分变化与生命质量各维度得分变化的相关性分析 将治疗前后肝郁化热证证候评分变化与生命质量各维度得分的变化进行相关性分析,结果示生理功能(PF)、生理职能(RP)、精力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)与肝郁化热证证候评分的变化呈显著正相关,说明肝郁化热证证候的改善可使患者生命质量提高,尤其在生理功能、生理职能、精力、社会功能及情感职能方面。见表4。

表4 SF-36生命质量各维度得分变化与肝郁化热证证候评分变化的相关性分析

项目	相关系数 rho	<i>P</i>
肝郁化热证		
PF	0.234	0.012*
RP	0.277	0.003*
BP	0.058	0.554
GH	0.044	0.797
VT	0.206	0.029*
SF	0.272	0.028*
RE	0.260	0.005*
MH	0.182	0.053

注: \* $P < 0.05$ 

2.5 安全性 治疗后,2组患者复查血常规、肝肾功能检查,未发现具有临床意义的异常变化。研究期间,2组患者均未发生严重不良事件。

### 3 讨论

证病结合模式下的证候类中药新药临床研究主要涉及以下几类问题,包括证候的选择、疾病的选择、证候诊断标准的确立、疗效评价方法的选择、疗程的设定、安全性指标的设置以及对对照组的设置等。本文重点探讨了清肝解郁方对肝郁化热证患者证候及生命质量的改善情况。

中医证候观察是中药新药研究的技术关键,新药对证候的疗效是决定证候类新药是否可获批的关键。证候诊断及证候评价既互相联系又有本质区

别。证候诊断旨在判断证候的有无,证候评价重点测评证候的轻重程度。证候诊断方面,目前的证候类中药新药临床试验中比较常用的是证候诊断量表、主次证传统方法以及自拟证候诊断,其中,证候诊断量表的优先等级最高<sup>[9]</sup>。本研究中,肝郁化热证的证候诊断采用的是团队前期研制的《肝郁化热证证候诊断量表》,该量表为普适性量表,达到诊断阈值即可诊断证候成立。证候评价方面,本研究采用的是团队前期研究中制定的《肝郁化热证证候评价量表》,保证了中药干预证候效应评价的一致性。上述2个量表是我们团队在借鉴国内外诊断性试验及心理测量学相关方法的基础上,结合中医学特点及肝郁化热证的证候特点研制成功的,诊断量表具有较好的敏感度、特异度和判断准确率,评价量表具有较满意的信度、效度及反应度<sup>[10]</sup>。

对于证候类中药而言,证候评价最为重要,中药干预前后的证候变化是证候类中药新药研究的主要疗效指标,而生命质量的评价亦是该类研究的重要方面。本研究实现了从“一病一证”的病证结合模式到符合中医诊疗理念的证病结合模式的转变,以肝郁化热证的证候为核心,筛选出了以偏头痛、非器质性失眠及广泛性焦虑障碍为代表的3种疾病,探讨了清肝解郁方对患者证候及生命质量的改善,临床中具有该类证候特征的疾病均可运用清肝解郁之法进行治疗。

### 参考文献

- [1] 邱瑞瑾,张晓雨,商洪才. 证候类中药新药临床疗效评价方法探索[J]. 世界中医药,2017,12(6):1230-1234.
- [2] 赵志付. 董建华治疗内伤头痛经验[J]. 中国医药学报,1994,(3):581.
- [3] 陈景春. 陈克进治疗焦虑症经验[J]. 湖北中医杂志,2006,28(8):16-17.
- [4] 彭建中,杨连柱. 赵绍琴临证验案精选[M]. 北京:学院出版社,2000:143-146.
- [5] 郭盛楠,刘强,王少卿,等. 肝郁化热证证候诊断量表的研制[J]. 中医杂志,2014,55(14):1219-1222.
- [6] 郭盛楠. 肝郁化热证诊断与评价量表的研制及其方法学探讨[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

(下接第1640页)

神失控导致,患者气机逆乱,肝肾受损,阴不足而生热生风,进一步导致脾胃损伤,精微不布,痰浊内聚,封闭脑窍,故引发癫痫,患者突然间出现意识丧失,不省人事,口吐涎沫,四肢抽搐,可严重影响患者的生命质量<sup>[13-14]</sup>。因此,卒中后癫痫的治疗以平肝熄风为主。本研究在常规治疗的基础上采用清心温胆汤治疗卒中后癫痫,观察了其疗效和安全性,清心温胆汤首载于《古今医鉴》,有平肝解郁,清火化痰,益心生血的功效,方中半夏可燥湿化痰,为君药;竹茹有清热化痰、除烦止呕之功,为臣药,一温一凉,化痰和胃,止呕除烦之功备;陈皮理气行滞化痰,枳实苦寒,降气导滞消痰;佐以白术、茯苓以健脾,杜绝生痰之源;黄连清热除烦,香附行气祛痰,远志、石菖蒲开窍,川芎行气活血,人参益气,气为血帅,气足则瘀除;麦冬、白芍滋阴敛阴和营,避免诸药过燥伤阴。整方共奏气顺则痰消,痰浊得去则肝气自平。本研究结果显示,在常规治疗的基础上采用清心温胆汤治疗卒中后癫痫可明显改善疗效,且其对机体造成的不良反应小,是可安全有效改善卒中后癫痫的方法之一,且有助于癫痫致病因素之一的氧化应激的控制,其机制可能是清心温胆汤中的药物可清热平肝,理气化痰,凉血清心,涤痰开窍<sup>[15-16]</sup>,达到癫痫治疗目的,而药汤对机体影响较小,其安全性良好。且本研究亦发现清心温胆汤有助于卒中后癫痫的氧化应激的控制,氧化应激改善亦可能为其改善卒中后癫痫疗效的机制之一,这有待进一步研究证实。

综上所述,常规治疗基础上采用清心温胆汤治疗是卒中后继发性癫痫安全有效的治疗方法,而氧化应激可能为其疗效评估的参考指标。

参考文献

[1] Hansen J, Åsberg S, Kumlien E, et al. Cause of death in patients with poststroke epilepsy: Results from a nationwide cohort study [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0174659.  
 [2] Chou CC, Yen DJ, Lin YY, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibi-

tors and Poststroke Epilepsy: A Population-Based Nationwide Study [J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(2): 193-199.  
 [3] 王晓飞. 浅谈温胆汤的临床运用 [J]. 大家健康(下旬版), 2016, 10(3): 44.  
 [4] 巫祖强, 刘吉昌, 粟漩, 等. 中西医结合治疗脑血管病继发癫痫的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(2): 175-176.  
 [5] 姚宇晨, 涂悦, 陈旭义, 等. 癫痫病中医病因证型研究进展 [J]. 中国医药, 2014, 9(4): 599-601.  
 [6] 吴韶蕊, 毓青, 姚晓娟, 等. 卒中后癫痫的临床特点和抗癫痫药物治疗转归 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(11): 1016-1020.  
 [7] 何保军, 王江涛. 中西医结合治疗难治性癫痫 52 例 [J]. 陕西中医, 2005, 26(2): 135-136.  
 [8] Wood H. Epilepsy: New insights into the treatment and consequences of poststroke epilepsy [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(8): 425.  
 [9] Arntz RM, Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, et al. Poststroke Epilepsy Is Associated With a High Mortality After a Stroke at Young Age: Follow-Up of Transient Ischemic Attack and Stroke Patients and Unelucidated Risk Factor Evaluation Study [J]. Stroke, 2015, 46(8): 2309-2311.  
 [10] Zelano J, Lundberg RG, Baars L, et al. Clinical course of poststroke epilepsy: a retrospective nested case-control study [J]. Brain Behav, 2015, 5(9): e00366.  
 [11] Zelano J. Poststroke epilepsy: update and future directions [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2016, 9(5): 424-435.  
 [12] Kanner AM. Association Between Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor Antidepressants and Increased Risk of Poststroke Epilepsy [J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(2): 179-181.  
 [13] 张雅静. 菖郁温胆汤治疗癫痫 48 例 [J]. 国医论坛, 2001, 16(6): 24.  
 [14] 周加信, 景红. 小柴胡汤合温胆汤加味治疗小儿癫痫 36 例 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(3): 385-385.  
 [15] 陈晨. 周正华运用温胆汤临床验案举隅 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(8): 102-103.  
 [16] 宋瑞雯, 张丽萍. 温胆汤及其类方治疗情志病作用机制研究进展 [J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(1): 77-79.  
 [17] 孔祥军, 徐进广, 李庆辉, 等. 柴桂温胆定志汤治疗癫痫 35 例临床观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(8): 40-41, 43.  
 (2018-03-22 收稿 责任编辑: 芮莉莉)

(上接第 1636 页)

[7] I Failde, I Ramos, F Fernandez-Palacín. Comparison between the GHQ-28 and SF-36 (MH 1-5) for the assessment of the mental health in patients with ischaemic heart disease [J]. European Journal of Epidemiology, 2000, 16(4): 311-316.  
 [8] McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs [J]. Med Care,

1993, 31(3): 247-63.  
 [9] 高颖, 吴圣贤, 王少卿, 等. 证候类中药新药临床试验的证候诊断路径思考 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(8): 1010-1012.  
 [10] 郭盛楠. 肝郁化热证诊断与评价量表的研制及其方法学探讨 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.  
 (2018-06-08 收稿 责任编辑: 王明)