

冠心病中西药联用交互作用分析方法的思考

姜众会¹ 孟闫燕² 杨巧宁¹ 高铸烨¹

(1 中国中医科学院西苑医院,北京,100091; 2 北京中医药大学,北京,100029)

摘要 冠心病是目前全球最常见的死亡原因之一,是严重威胁人类健康的一类常见疾病,中西医结合是我国医疗体系中的特色,中药、西药联合运用在临床实践中应用非常普遍,但对于中西药联用的交互作用机制尚不十分明确,深入研究冠心病中药、西药交互作用分析方法,明确冠心病中西药联用的交互作用,有助于形成中西医结合干预临床疗效评价的新方法,从而能够更好地指导临床规范用药。

关键词 冠心病;中西药;联用;交互作用

Thoughts on Chinese and Western Medicine Combined Interaction Analysis Methods on Coronary Heart Disease

Jiang Zhonghui¹, Meng Yanyan², Yang Qiaoning¹, Gao Zhuoye³

(1 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Coronary heart disease (CHD) is one of the most common cause of death in the global, and it is a kind of common disease that seriously threatens to human health. Integrated traditional Chinese medicine with western medicine is characteristic of Chinese medical system. Combined application of Chinese medicine and western medicine is very common, but the interaction mechanism of that is not very clear. Further studying analysis methods of Chinese and western medicine combined interaction in treating CHD to specify the interaction of it can develop new methods of evaluating integrated Chinese and western medicine intervention of clinical efficacy, so as to better guide the clinical standard medication.

Key Words Coronary heart disease; Chinese and western medicine; Combined application; Interaction effect

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.078

冠心病(Coronary Heart Disease, CHD)、糖尿病、高血压等疾病是严重危害人类健康的常见病、多发病、慢性病。现有研究一致认为这些慢性病是多种危险因素共同作用的结果,常常呈现出多因、多果、动态变化的局面,其病理生理的复杂性决定了试图单一干预解决问题是不现实的。以慢性病的中西医结合治疗为例,患者服用的药物多达数十种,再加上每年不断发明的新药,中西药联用的种类多达数百种。联合用药的目的在于增强疗效,减少不良反应。但是,如何合理的联合用药以及如何分析中西药联用的交互作用需要深入的研究。

1 中西药联用成为普遍现象

中医药防治慢性病的优势在于整体观念和辨证论治,尤其注重患者的个体化差异,利用自然药物的阴阳属性(寒热、升降、润燥等)或其他方法纠正机体阴阳的偏盛偏衰,多层次、多环节、多靶点对机体进行综合调理,使之达到新的平衡状态,恢复机体的自我调控能力。中医药(尤其中成药)以其多靶点、多环节干预,安全性较好等优势,在慢性病防治领域

得到了广泛应用,中西药联合应用成为普遍现象^[1-3]。

随着研究证据的不断积累及循证医学的深入,慢病防治的概念与范围发生了重大变化。国际研究显示,慢性病的最佳治疗策略应为优化的综合治疗^[5]。以 CHD 为例,目前现代医学制定的二级预防措施主要包括应用抗血小板药物、应用 β 受体阻滞剂、调节血脂、控制血糖和健康教育^[6-7]。患者单纯服用的治疗 CHD 的药物至少 4 种以上,加上治疗糖尿病等合并病所需服用的药物可达 10 余种。如果再结合中医药治疗,服用的药物更多达数十种,在加上每年不断发明的新药,中西药联用的种类多达数百种。近年来,有关治疗 CHD 的中药与西药之间交互作用的研究论文陆续发表,如华法林和丹参合用会引起华法林过度抗凝血反应,导致身体出血现象;葶苈子与洋地黄类药物(地高辛)联用时,易于发生洋地黄中毒,增加不良反应^[8-9]。中西药联用已成为普遍现象,其药物间的交互作用及对结局的影响日益引起国内外学者的广泛重视^[11-12]。但中西药联用

基金项目:国家自然科学基金项目(81303150)——冠心病中西药联用交互作用评价的方法学研究;国家十二五科技支撑计划项目(2013BAI02B01)——基于病证结合降低冠心病稳定期心血管事件的临床研究

作者简介:姜众会(1991.07—),女,中国中医科学院西苑医院 2016 级硕士研究生(心血管),研究方向:中西医结合临床心血管方向,E-mail:1043457031@qq.com

通信作者:高铸烨(1978.02—),男,博士,主任医师,研究方向:中西医结合临床心血管方向,Tel:(010)62835392,E-mail:zhuyegao@126.com

的交互作用机制(增效、减效、减毒、产毒等)尚不十分明确。探索建立 CHD 中西药联用交互作用机制分析的方法,不仅有助于指导规范用药,而且有助于形成中西医结合干预临床疗效评价的新方法。

2 中西药联用交互作用的分析是临床研究的一个关键环节

交互作用指一因子对另一因子的不同水准有不同的效果,即一个实验中有 2 个或 2 个以上的自变量,当一个自变量的效果在另一个自变量的每一个水平上不一样时,就存在着自变量的交互作用。当存在交互作用时,单纯研究某个因素的作用是没有意义的,必须区分另一个因素的不同水平对该因素的作用大小。事实上,因素之间总是存在着或大或小的交互作用,它反映了因素之间互相促进或互相抑制的作用,这是客观存在的普遍现象^[13-16]。交互作用的试验设计是指因素间的联合搭配对试验指标的影响作用。实验中经常遇到涉及 2 个因素的实验,若两因素有交互作用,则需采用析因设计、正交设计等设计类型,但这些设计通常需要进行较多次实验。当试验中涉及到 3 个或多个因素,而由于前述各项原因无法考察这些因素之间的交互作用,可根据试验目的、试验因素特点等选用拉丁方设计、交叉设计、含区组因素的析因设计、重复测量设计、正交设计、裂区设计或多因素嵌套设计,常用的统计方法有方差分析、回归分析等^[17-19]。但在实际临床科研工作中,研究者有时以专业知识为依据可认为多个因素间相互独立(即不存在交互作用)或受试验条件及样本量等的限制无法考察多因素间的交互作用时,往往需要采用一些比较特殊的试验设计类型,如实用性随机对照研究。

任何药物之间,都可能存在交互作用。有些影响强烈而明显,有的程度轻微。交互作用,有时候是优点,如提高疗效或减少不良反应,但是,也有可能发生不良反应。西药与西药之间的交互作用,现代医学已累积大量的研究,包含动物实验、人体试验、不良反应个案资料收集等。中药与中药之间的交互作用,在我国已经有了几千年的应用历史,积累了及其丰富的药物相互作用的知识,如四气五味,升降浮沉,归经,妊娠禁忌,十八反,十九畏等中药理论,以及君臣佐使的方剂规律,已形成独特的理论,并指导中医临床实践。目前,中西药联用已成为普遍现象。从中西药联用的理论方面分析,中西药联用既要掌握中医基本理论,又要懂得西医基础知识,更要了解中西药各自的药性特点以及联用后的必然反应(包

括物理的、化学的、生物的等尽可能考虑到的因素)。从临床方面分析,中西药联用已为广大医务工作者所默认,中西药联用具有协同增效、降低药物的毒副作用等优势,常能达到标本兼顾、相辅相成的效果。但从药理学、药代学和药效学方面分析,中西药联用可能发生拮抗、协同及相加等作用,若配伍不当不仅会造成药效变化甚至减低,还可能产生化学反应和毒性反应,甚至诱发某些药源性疾病。

中医药的强大生命力在于临床疗效,而临床疗效的产生,是辨证思维指导下的整体观、形神统一观、平衡协调论等中医优势与特色在临床实践中体现出来的^[20-22]。既往中医药临床研究中,往往注重单方、单药对疗效的影响,不能全面、客观地体现中医整体观和辨证论治的精髓。尽管已经证实交互作用在中西药联用中起着重要的作用,但是如何识别交互作用仍然具有挑战性。一个重要的原因是有可能潜在数量众多的交互作用,而且我们无法知道哪一个药物是交互作用中最主要的。由于中西药联用交互作用的研究涉及病情、药物、效果等因素,其变量关系不符合基于独立同分布假设为基础的传统统计方法的前提,具有局部复杂相关性、涌现性等特点,且数据离散值和连续值并存。目前,尚无合适的分析方法。近年来不断发生的中药严重不良事件,也提示我们有必要从临床实践中发现潜在的、隐藏的中西药联用交互作用机制。如何分析中西药联用交互作用对疗效的影响,探索基于临床实践的中西药联用交互作用机制的分析方法成为国内外研究的热点和难点,也是中医药临床研究的关键环节。

3 多学科知识交叉为中西药联用交互作用的分析提供了技术支撑

针对中西药联用交互作用的问题,既往研究多针对单方单药或某一药物组分或某些药物组合进行分析,这种分析方法降低或掩盖了中医药的实际疗效,从而影响中医药疗效的客观评价。因此,中西医结合临床研究应回归临床实际,强调中西药联用交互作用对结局的影响。由于受到干预措施和混杂因素的影响,近年来所进行的针对中西药联用交互作用的大多数研究,基本是对已知或可能的中西药因素进行分析,以验证假设的正确性,对中西药联用之间交互作用的影响研究不足。现代生物信息技术为分析中西药交互作用的机制提供了重要工具和技术方法支撑。现代生物信息技术弥补了以往分析方法的缺陷,具有无需预先知道原始数据的分布类型、对样本含量要求不高、灵敏度较高、无指标量限制、可

充分利用已有信息、减少误差的特点。目前在方法学方面,最常用且可靠的几种数据挖掘方法有多因子降维法^[23]、复杂网络^[24-25]、关联规则^[26-27]、神经网络^[28]、支持向量机^[29]、随机森林等^[30]。中西医结合干预的临床数据具有涌现性、复杂性、非线性等特点,不符合传统的基于独立同分布的统计分析方法的基本前提,其中的变量既不独立也不同分布。数据挖掘技术正逐步向生物信息学、临床医学和社会学等方面渗透,且出现了旨在处理复杂非线性关系的多关系数据挖掘研究模式,在中医药研究中具有较高的实用价值^[31]。

明确 CHD 中西药联用的交互作用,有助于指导规范用药,减少不良反应,发挥中医药特色和优势。因此,在既往研究成果的基础上,借鉴以往应用生物统计和数据挖掘解决中医临床研究问题的经验,以明确的研究问题和研究目的为前提,充分利用现代流行病学、数理统计、数据挖掘、人工智能等方法,进行 CHD 中西药联用交互作用分析方法的探索研究,明确 CHD 中西药联用交互作用的机制和强度。能为指导 CHD 中西药合理联用、客观评价和研究水平的提升提供方法学支撑;同时,也可为中医学其他类似研究提供可借鉴的技术方法。

参考文献

- [1] 陈可冀. Blood Stasis Syndrome and Its Treatment with Activating Blood Circulation to Remove Blood Stasis Therapy[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2012, 18(12): 891-896.
- [2] 郭东梅, 胡蓉. 冠心病危险因素研究新进展[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(4): 519-521.
- [3] 杨兴华, 刘国安. 中医药治疗冠心病心绞痛的研究进展[J]. 中医临床研究, 2011, 3(20): 120-122.
- [4] Kottke TE. The lessons of COURAGE for the management of stable coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(2): 138-139.
- [5] 陈可冀. Courage 临床研究对中西医结合治疗冠心病的启示[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(8): 677.
- [6] Robert A Henderson, Adam D Timmis. Almanac 2011: stable coronary artery disease. An editorial overview of selected research that has driven recent advances in clinical cardiology[J]. Heart, 2011, 97: 1552-1559.
- [7] Santschi V, Chiolerio A, Burnand B, et al. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Arch Intern Med, 2011, 171(16): 1441-53.
- [8] Haber SL, Cauthon KA, Raney EC. Cranberry and warfarin interaction: a case report and review of the literature[J]. Consult Pharm, 2012, 27(1): 58-65.
- [9] 王妍, 贾济宇. 葶苈子的化学成分及药理作用研究[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 25(1): 39-40.
- [10] Wong K, Yu SK, Holbrook A. A systematic review of medication safety outcomes related to drug interaction software[J]. J Popul Ther Clin Pharmacol, 2010, 17(2): e243-255.
- [11] LoRusso PM, Piha-Paul SA, Mita M, et al. Co-administration of vismodegib with rosiglitazone or combined oral contraceptive in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: a pharmacokinetic assessment of drug-drug interaction potential[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(1): 193-202.
- [12] Reddy MB, Chen Y, Haznedar JO, et al. Impact of low-dose ritonavir on danoprevir pharmacokinetics: results of computer-based simulations and a clinical drug-drug interaction study[J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(7): 457-465.
- [13] Schwaber EA. Towards a definition of the term and concept of interaction[J]. Int J Psychoanal, 1995, 76(pt3): 557-564.
- [14] Shahtahmasebi S, McNamara N. Towards understanding the nurse/research interaction[J]. Int J Adolesc Med Health, 2011, 23(3): 187-192.
- [15] Howard GJ, Webster TF. Contrasting theories of interaction in epidemiology and toxicology[J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(1): 1-6.
- [16] 陈雪平, 张应山. 交互作用的两类定义及其关系推导[J]. 数理统计与管理, 2010, 29(4): 642-647.
- [17] 鲍晓蕾, 胡良平. 可以考察交互作用的多因素试验设计类型(英文)[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(12): 1371-1374.
- [18] 耿直, 胡永华. 交互作用的统计推断[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(3): 66-69.
- [19] 欧春泉, 陈平雁, 黄浙明. 分析固定因素和伴时变量交互作用的三种方法比较[J]. 中国卫生统计, 2010, 27(2): 115-117.
- [20] 史大卓, 高铸焯. 病因病机研究与提高中西医结合临床水平[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 293-294.
- [21] 闫秀峰, 倪青, 王利芬, 等. 中药西用和中西药合用的现状和趋势[J]. 中医杂志, 2012, 53(21): 1870-1872.
- [22] Fang YH, Chiu YF. SVM-based generalized multifactor dimensionality reduction approaches for detecting gene-gene interactions in family studies[J]. Genet Epidemiol, 2012, 36(2): 88-98.
- [23] Zavareh Z, Almaas E. Complex network analysis in microbial systems: theory and examples[J]. Methods Mol Biol, 2012, 881: 551-71.
- [24] 高铸焯, 张京春, 徐浩, 等. 用复杂网络挖掘分析冠心病证候-治法-中药关系[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3): 238-243.
- [25] Lopez FJ, Cuadros M, Cano C, et al. Biomedical application of fuzzy association rules for identifying breast cancer biomarkers[J]. Med Biol Eng Comput, 2012, 50(9): 981-90.
- [26] 黄伟, 张碧华, 高素强. 脉血康胶囊治疗冠心病心绞痛临床疗效观察[J]. 中国医药, 2013, 8(8): 1051-1052.
- [27] Roschin VY, Frolov AA, Burnod Y, et al. A neural network model for the acquisition of a spatial body scheme through sensorimotor interaction[J]. Neural Comput, 2011, 23(7): 1821-34.
- [28] Wang X, Wang CC, Zhang YQ, et al. Prediction of nicotinamide adenine dinucleotide interacting sites based on ensemble support vector machine[J]. Protein Pept Lett, 2012, 19(5): 559-66.
- [29] Chang C, Calzado CJ, Ben Amor N, et al. Multi-scale multireference configuration interaction calculations for large systems using localized orbitals: partition in zones[J]. J Chem Phys, 2012, 137(10): 104102.
- [30] Zhu-ye Gao, Hao Xu, Da-zhuo Shi, et al. Analysis on Outcome of 5284 patients with Coronary Artery Disease: the Role of Integrative Medicine[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(2): 578-83.
- [31] Zhou X, Chen S, Liu B, et al. Development of traditional Chinese medicine clinical data warehouse for medical knowledge discovery and decision support[J]. Artif Intell Med, 2010, 48(2-3): 139-152.