

## 补阳还五汤对中风患者血清基质金属蛋白酶-9 及超敏 C-反应蛋白水平的影响

王珩<sup>1</sup>, 王彦云<sup>2</sup>, 刘琳<sup>1</sup>, 辛永飞<sup>2</sup>

(1. 天津市南开医院, 天津 300100; 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

**【摘要】** 目的 探讨补阳还五汤对气虚血瘀型缺血性中风患者血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平及炎症反应的影响。方法 选择发病 24~48 h 内入住天津市南开医院的气虚血瘀型急性缺血性中风患者 39 例, 按随机数字表法分为两组。西医治疗组 18 例给予抗血小板、降脂及脑保护治疗; 补阳还五汤组 21 例在常规治疗基础上口服补阳还五汤。观察两组治疗前及治疗后 72 h 和 7 d 血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平变化。以同期健康体检者 20 例为健康对照组。结果 西医治疗组和补阳还五汤组治疗前血清 MMP-9 和 hs-CRP 水平均高于健康对照组 [MMP-9 ( $\mu\text{g/L}$ ):  $403.3 \pm 32.9, 417.9 \pm 45.3$  比  $86.5 \pm 6.1$ ; hs-CRP (mg/L):  $7.4 \pm 0.7, 6.9 \pm 0.6$  比  $2.2 \pm 0.4$ ; 均  $P < 0.05$ ]。两组 MMP-9 和 hs-CRP 水平于治疗 72 h 时最高, 治疗 7 d 时降低; 治疗 7 d 时西医治疗组和补阳还五汤组 MMP-9 和 hs-CRP 水平明显低于治疗 72 h 时 [西医治疗组: MMP-9 ( $\mu\text{g/L}$ ):  $190.4 \pm 58.0$  比  $528.9 \pm 65.1$ , hs-CRP (mg/L):  $5.8 \pm 0.7$  比  $11.1 \pm 0.8$ ; 补阳还五汤组: MMP-9 ( $\mu\text{g/L}$ ):  $89.5 \pm 11.4$  比  $437.6 \pm 55.2$ , hs-CRP (mg/L):  $3.1 \pm 0.9$  比  $7.3 \pm 0.6$ , 均  $P < 0.05$ ]。结论 急性缺血性中风患者血清 MMP-9 和 hs-CRP 水平均明显增高, 经规范治疗后均逐渐下降, 且补阳还五汤治疗组下降更显著, 提示补阳还五汤对气虚血瘀型急性缺血性中风患者有显著疗效。

**【关键词】** 补阳还五汤; 中风; 基质金属蛋白酶-9; 超敏 C-反应蛋白

**Effects of Buyang Huanwu decoction on serum levels of matrix metalloproteinase-9 and high sensitivity C-reactive protein of patients with acute cerebral infarction** Wang Heng\*, Wang Yanyun, Liu Lin, Xin Yongfei. \*Nankai Hospital of Tianjin City, Tianjin 300100, China  
Corresponding author: Wang Heng, Email: wangheng5102@sohu.com

**【Abstract】** Objective To study the effects of Buyang Huangwu decoction (BHD) on serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and inflammatory reaction of patients with ischemic stroke accompanied by Qi deficiency and blood stasis syndrome. Methods Thirty-nine patients with acute ischemic stroke onset for 24-48 hours accompanied by Qi deficiency and blood stasis syndrome were admitted into Nankai Hospital of Tianjin City, and in accordance with the random number table, they were divided into BHD treatment group (21 cases) and conventional western treatment control group (18 cases). The patients in both groups were given conventional western medicine, such as anti-platelet, descent of blood lipid and protection of brain. In the BDH group, the patients were additionally given BHD oral administration. Before and after treatment for 72 hours and 7 days, the changes of serum levels of MMP-9 and hs-CRP were observed in both groups. In the mean time, 20 subjects having taken physical healthy examinations in outpatient clinics were assigned in the healthy control group. Results Compared to the healthy control group, before treatment the levels of MMP-9 and hs-CRP in western treatment control and BHD groups were significantly higher than those in the healthy control group [MMP-9 ( $\mu\text{g/L}$ ):  $403.3 \pm 32.9, 417.9 \pm 45.3$  vs.  $86.5 \pm 6.1$ ; hs-CRP (mg/L):  $7.4 \pm 0.7, 6.9 \pm 0.6$  vs.  $2.2 \pm 0.4$ , all  $P < 0.05$ ]. After treatment for 72 hours, the levels of MMP-9 and hs-CRP achieved their peaks, after treatment for 7 days, the levels of MMP-9 and hs-CRP were significantly lower than those at 72 hours in both groups [the control group: MMP-9 ( $\mu\text{g/L}$ ):  $190.4 \pm 58.0$  vs.  $528.9 \pm 65.1$ , hs-CRP (mg/L):  $5.8 \pm 0.7$  vs.  $11.1 \pm 0.8$ ; the BDH group: MMP-9 ( $\mu\text{g/L}$ ):  $89.5 \pm 11.4$  vs.  $437.6 \pm 55.2$ , hs-CRP (mg/L):  $3.1 \pm 0.9$  vs.  $7.3 \pm 0.6$ , all  $P < 0.05$ ]. Conclusions In patients with acute cerebral infarction, the serum levels of MMP-9 and hs-CRP are significantly increased. After conventional treatment, the levels gradually decline, and the descent in the group with addition of BHD is more remarkable, suggesting that BHD have prominent effect for treatment of patients with acute cerebral infarction accompanied by Qi deficiency and blood stasis syndrome.

**【Key words】** Buyang Huanwu decoction; Stroke; Matrix metalloproteinase-9; High sensitivity C-reactive protein

补阳还五汤出自《医林改错》,为晚清名医王清任所创,倍受现代医家所推崇,为益气活血法之代表

方剂,主要治疗气虚血瘀所致的中风,具有补气、活血、通络的功能,近年来,现代医学的发展对该方的药理学研究日益深入,但是研究多局限于临床疗效的观察。我们通过观察急性缺血性中风患者外周血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 及超敏 C-反应蛋

白 (hs-CRP) 水平变化,探讨补阳还五汤治疗急性缺血性中风的效果和机制。

### 1 资料与方法

**1.1 研究设计及病例选择:**采用前瞻性研究方法,选择 2013 年 5 月至 2014 年 3 月在本院脑病科住院且发病 24~48 h 内的脑梗死患者 39 例,诊断符合第四次全国脑血管病学术会议制定的脑梗死标准,并经头颅 CT 或磁共振成像 (MRI) 证实。脑梗死体积  $\geq 1.5 \text{ cm}^3$ 。中医辨证分型符合急性缺血性中风气虚血瘀型。另外选择同期 20 例健康体检者作为健康对照组。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得受试者或家属知情同意。

**1.2 患者一般资料及分组:**按随机数字表法将患者分为西医治疗组 18 例和补阳还五汤组 21 例。两组患者性别、年龄、脑梗死体积等临床资料比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ; 表 1), 具有可比性。

表 1 3 组受试者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	梗死体积 ( $\text{cm}^3, \bar{x} \pm s$ )
		男性	女性		
健康对照组	20	10	10	71.5 $\pm$ 7.4	
西医治疗组	18	11	7	72.9 $\pm$ 10.5	22.1 $\pm$ 23.0
补阳还五汤组	21	11	10	73.6 $\pm$ 11.2	23.9 $\pm$ 21.5

注:空白代表无此项

**1.3 治疗方法:**两组患者均给予西医常规治疗,如奥扎格雷抗血小板聚集,阿托伐他汀 (立普妥) 降血脂,稳定动脉硬化斑块,依达拉奉脑保护治疗。补阳还五汤组在上述常规治疗基础上加用补阳还五汤,每日 1 剂,400 mL,分两次口服。方剂主要成分有黄芪 60 g, 当归 6 g, 川芎 3 g, 赤芍 3 g, 桃仁 3 g, 红花 3 g, 地龙 3 g。

**1.4 观察指标及方法:**两组患者分别于治疗前及治疗后 72 h 和 7 d 取外周血,测定血清 MMP-9 和 hs-CRP 水平。健康对照组在体检时取外周血测定血清 MMP-9 和 hs-CRP 水平。MMP-9 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测, hs-CRP 采用速率散射比浊法检测。

**1.5 统计学方法:**使用 SPSS 11.7 软件对数据进行统计学处理,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间比较用  $t$  检验,计数资料比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

表 2 结果显示,两组患者入院时血清 MMP-9

和 hs-CRP 水平均高于健康对照组 (均  $P < 0.01$ ), 但两组患者间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后 72 h 两组患者外周血清 MMP-9 和 hs-CRP 水平均较入院时升高,且以西医治疗组升高更显著 (均  $P < 0.05$ ); 治疗 7 d 时两组 MMP-9 和 hs-CRP 水平均较治疗 72 h 显著降低 (均  $P < 0.05$ ), 且以补阳还五汤组下降更显著 (均  $P < 0.05$ ); 但仍高于健康对照组。

表 2 3 组受试者血清 MMP-9、hs-CRP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数 (例)	MMP-9 ( $\mu\text{g/L}$ )	hs-CRP ( $\text{mg/L}$ )
健康对照组		20	86.5 $\pm$ 6.1	2.2 $\pm$ 0.4
西医治疗组	入院时	18	403.3 $\pm$ 32.9 <sup>a</sup>	7.4 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>
	治疗 72 h 点	18	528.9 $\pm$ 65.1	11.1 $\pm$ 0.8
	治疗 7 d 点	18	190.4 $\pm$ 58.0 <sup>b</sup>	5.8 $\pm$ 0.7 <sup>b</sup>
补阳还五汤组	入院时	21	417.9 $\pm$ 45.3 <sup>a</sup>	6.9 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>
	治疗 72 h 点	21	437.6 $\pm$ 55.2 <sup>c</sup>	7.3 $\pm$ 0.6 <sup>c</sup>
	治疗 7 d 点	21	89.5 $\pm$ 11.4 <sup>bc</sup>	3.1 $\pm$ 0.9 <sup>bc</sup>

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与本组治疗 72 h 点比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与西医治疗组同期比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;空白代表无此项

### 3 讨论

补阳还五汤全方由黄芪、当归、赤芍、川芎、红花、桃仁、地龙 7 味中药组成,本方重用黄芪大补元气,少佐活血化瘀之品,两药合用,使气旺血行、瘀祛络通。现代药理学研究表明,补阳还五汤具有抑制凝血酶活性、刺激血管壁释放抗血管性假血友病因子 (vWF) 的作用。凝血因子参与血小板黏附于内皮下组织,在止血和抗血栓形成中起重要作用。有研究显示,补阳还五汤可降低脑梗死患者天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (caspases 3) 水平<sup>[1]</sup>,抑制脑缺血/再灌注 (I/R) 损伤老龄大鼠促炎因子核转录因子- $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ )、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、神经型一氧化氮合酶 (nNOS) 的表达,从而发挥拮抗脑 I/R 损伤的作用<sup>[2]</sup>;并可在一定程度上增加热休克蛋白 70 (HSP70)、内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 表达,保护神经细胞,减轻脑水肿,减少细胞凋亡,具有脑保护作用<sup>[3-7]</sup>。有研究表明,补阳还五汤能下调缺血早期脑组织内白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的蛋白和 mRNA 表达,减少脑缺血后梗死面积,减轻脑组织水肿,是其脑保护作用的机制所在<sup>[8]</sup>。补阳还五汤能上调缺血脑内蛋白激酶 B (AKT1) mRNA 和 c-Jun 氨基末端激酶 1/2 (JNK1/2) 的蛋白表达水平,可能是通过调控 AKT1 和 JNK1/2 的表达来减少脑缺血后梗死面积,

减轻脑组织的水肿,从而达到脑保护的作用<sup>[9]</sup>。补阳还五汤能促进脑梗死患者神经功能康复,改善生活质量,其机制可能与增强神经血管内皮生长因子(VEGF)水平有关<sup>[10-11]</sup>。有研究证实补阳还五汤对大鼠脑内移植神经干细胞(NSCs)治疗局灶性脑缺血的影响是积极的,能促进移植 NSCs 的存活,增加新生神经元数量,促进神经功能的恢复;中药联合移植疗法是一种安全、有效的辅助方法<sup>[12]</sup>。特别是补阳还五汤治疗脑梗死的临床报道更是层出不穷,提示补阳还五汤对脑梗死患者神经功能缺损的恢复和日常生活的改善有积极作用<sup>[13-15]</sup>。

C-反应蛋白(CRP)被公认为是与动脉粥样硬化关系密切的炎症反应标志物,是一种由白细胞介素-6(IL-6)刺激肝脏产生的炎症反应蛋白。CRP 能刺激与动脉粥样硬化血栓形成相关的内皮细胞和平滑肌细胞的炎症反应,能与细胞核中的物质结合,损害细胞膜,诱导细胞凋亡。CRP 在脑卒中的作用机制可能是通过补体活化,调节单核细胞聚集,造成内皮损伤,使炎症反应不断扩大,启动了凝血过程,从而造成脑血管疾病的发生<sup>[16]</sup>。研究表明,hs-CRP 与脑血管疾病的危险因素显著相关,在急性脑卒中发生后可呈反应性上升,提示 CRP 升高可能是由炎症反应引发脑血管疾病的危险因素之一<sup>[17]</sup>。hs-CRP 能够反映低水平的炎症反应,能更早预测可能发生心脑血管意外事件的人群,说明炎症因子 hs-CRP 在急性脑梗死(ACI)的发病中起重要作用,其水平与病情严重程度相关,与脑梗死部位无关<sup>[17]</sup>。hs-CRP 有可能作为 ACI 发病的重要预测指标,控制炎症反应,降低 hs-CRP 水平,对 ACI 的早期预防有积极作用<sup>[18]</sup>。血清 hs-CRP 水平可能对 ACI 的发生有预测意义,监测血清 hs-CRP 水平有助于 ACI 病情判断及预后评价<sup>[19]</sup>。

MMP-9 又称明胶酶 B,由巨噬/泡沫细胞以及 T 淋巴细胞分泌,主要功能是降解和重塑细胞外基质。有研究表明,MMP-9 升高是细胞凋亡的重要因素之一<sup>[20-21]</sup>。ACI 患者血清 MMP-9 水平显著升高,与患者病情严重程度有相关性,在脑缺血时 MMP 被激活,包括血脑屏障在内的细胞外基质和细胞骨架成分被分解,破坏血管基质膜,血脑屏障通透性增加,形成血管源性脑水肿,细胞内出血,钙超载,钙蛋白酶激活,通过“瀑布”效应,促进细胞凋亡<sup>[22]</sup>。还有学者对 ACI 患者溶栓治疗前后血浆 MMP-9 含量的变化进行研究,发现溶栓治疗后 MMP-9 含量明显升高,发生出血患者的 MMP-9 水平升高尤为

明显,因此认为,在溶栓的再灌注损伤和出血中,MMP-9 的表达可能起关键性作用,其机制可能主要与氧化应激反应等细胞内蛋白激酶级联反应上调 MMP-9 的表达并激活其活性有关<sup>[23]</sup>。

炎症反应在 ACI 发病机制中发挥重要作用。本研究选择 MMP-9 和 hs-CRP 两项缺血性中风较敏感的炎症指标,观察补阳还五汤治疗 ACI 的临床疗效。本研究结果提示,急性缺血性中风气虚血瘀型患者发病后血清 MMP-9 及 hs-CRP 水平较健康对照组显著增高,治疗 72 h 达到峰值。随着治疗时间延长,病情好转后患者血清 MMP-9 及 hs-CRP 水平逐渐下降,而补阳还五汤组下降更明显。提示补阳还五汤对治疗 ACI 患者有效,其机制可能通过抑制 MMP-9、hs-CRP 及炎症因子诱导的炎症反应通路和细胞凋亡通路,减轻炎症反应,减少神经元细胞凋亡,发挥脑保护作用<sup>[5,24]</sup>,而且对气虚血瘀型急性缺血性中风患者有显著疗效。

#### 参考文献

- [1] 贾小庆,刘军明,王新芳,等.补阳还五汤对脑梗死患者天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 影响的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(4):209-221.
- [2] 高剑峰,吴磊,刘轲,等.补阳还五汤对老龄大鼠脑缺血/再灌注核转录因子- $\kappa$ B 和一氧化氮合酶的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(5):296-299.
- [3] 李章平,陈寿权,李惠萍,等.补阳还五汤对大鼠心肺复苏后脑水肿和细胞凋亡的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(2):90-92.
- [4] 王宗仁,赵燕玲,曲友直,等.益气活血方对脑缺血/再灌注后神经细胞凋亡及相关基因表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(6):335-337.
- [5] 李建生,任小巧,刘轲,等.老龄大鼠脑缺血/再灌注神经细胞凋亡变化规律研究[J].中国危重病急救医学,2004,16(3):151-154.
- [6] 徐晶,辛随成,张青川.补阳还五汤治疗缺血性脑血管病的研究进展[J].山西中医学院学报,2009,10(4):73-76.
- [7] 赵燕玲,曲友直,王宗仁.黄芪对脑缺血/再灌注后神经细胞凋亡及凋亡相关基因表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(6):341-343.
- [8] 易健,黄昕,俞悦,等.补阳还五汤对大鼠脑缺血后白细胞介素-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 表达的影响[J].中国危重病急救医学,2010,22(10):599-601.
- [9] 刘芳,尹天雷,戴飞跃,等.补阳还五汤对大鼠脑缺血后蛋白激酶 B1 和 c-Jun 氨基末端激酶 1/2 表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(5):275-278.
- [10] 蔡光先,刘柏炎.超微补阳还五汤对脑梗死恢复期患者神经功能/生活质量及血清血管内皮生长因子的影响[J].中国危重病急救医学,2010,22(10):591-594.
- [11] 刘柏炎,蔡光先,陈雪梅,等.补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠神经元再生的影响[J].中华神经医学杂志,2007,6(8):762-765.
- [12] 刘柏炎,赖鼎元,谢一勇,等.补阳还五汤对脑缺血大鼠经侧脑室移植神经干细胞存活和分化的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(1):22-25.
- [13] 郭志平,王玉玲,刘秀金.补阳还五汤加减治疗脑梗死后遗症的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(6):380.
- [14] 谢明剑.补阳还五汤与低分子肝素钙治疗急性脑梗死临床疗

- 效比较[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14 (3): 189-190.
- [15] 高晓论, 张凤强. 补阳还五汤加银杏达莫注射液治疗急性脑梗死 60 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (1): 29.
- [16] 周伟君, 童建善, 叶静, 等. 超敏 C-反应蛋白与脑血管疾病危险因素的相关性研究[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19 (6): 325-328.
- [17] Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance[J]. Curr Probl Cardiol, 2004, 29 (8): 439-493.
- [18] Makita S, Nakamura M, Satoh K, et al. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population[J]. Atherosclerosis, 2009, 204 (1): 234-238.
- [19] 周平, 李迎秋, 李卫东, 等. 急性脑梗死患者血清高迁移率族蛋白 B1 和超敏 C-反应蛋白水平的变化及其临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24 (5): 265-268.
- [20] 王知非, 廖达光, 吴浩, 等. 大鼠弥漫性脑损伤中基质金属蛋白酶-9 通过激活钙蛋白酶导致细胞凋亡[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20 (9): 1336-1338.
- [21] 何晨. 炎症因子与急性冠状动脉综合征的关系研究进展[J]. 心血管病学进展, 2011, 32 (5): 680-684.
- [22] 李慧明. 血清基质蛋白酶 9 白介素 18 在急性脑梗死患者的表达及与预后的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16 (11): 13-15.
- [23] 王鹏军, 宋荣蓉, 张卓伯, 等. 急性脑梗死患者溶栓治疗前后血浆基质金属蛋白酶-9 含量的变化及意义[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22 (10): 621-623.
- [24] 刘芳, 白雪松, 刘柏炎, 等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠碱性成纤维细胞生长因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (1): 9-12.

(收稿日期: 2014-08-04)

(本文编辑: 李银平)

## • 读者 • 作者 • 编者 •

### 本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MeSH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中, 药名一般不得使用商品名, 确需使用商品名时应先注明其通用名称。中医名词术语按 GB/T 16751.1/2/3-1997《中医临床诊疗术语疾病部分/证候部分/治法部分》和 GB/T 20348-2006《中医基础理论术语》执行, 腧穴名称与部位名词术语按 GB/T 12346-2006《腧穴名称与定位》和 GB/T 13734-2008《耳穴名称与定位》执行。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文名称。冠以外国人名人的体征、病名、试验、综合征等, 人名可以用中译名, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“s”。文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用, 例如: DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者, 若为中文可于文中第一次出现时写出全称, 在圆括号内写出缩略语; 若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。

### 本刊对运用统计学方法的有关要求

- 1 统计学符号: 按 GB 3358.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体。
- 2 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。例如: 调查设计分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究; 实验设计应告知具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等; 临床试验设计应告知属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施、受试对象的纳入和剔除标准等, 并提供临床试验注册机构的名称和注册号。主要做法应围绕重复、随机、对照、均衡 4 个基本原则概要说明, 尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。
- 3 资料的表达与描述: 用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表达近似服从正态分布的定量资料, 用中位数 (四分位数间距或四分位数) [ $M (Q_R)$  或  $M (Q_L, Q_U)$ ] 表达呈偏态分布的定量资料。用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚。用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则。用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。
- 4 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析。对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。
- 5 统计结果的解释和表达: 当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时, 应说对比组之间的差异具有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异; 应写明所用统计学方法的具体名称 (如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等), 统计量的具体值 (如:  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等); 在用不等式表示  $P$  值的情况下, 一般情况下选用  $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  共 3 种表达方式, 无须再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.000 1$ 。当涉及总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 应再给出 95% 可信区间。