

栗锦迁教授治疗慢性舒张性心力衰竭的用药规律

曹云^{1*}, 李树茂², 裘东², 栗锦迁²

(1. 天津市和平区中医医院, 天津 300050; 2. 天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120)

[摘要] **目的:**分析和挖掘栗锦迁教授治疗慢性舒张性心力衰竭的用药组方规律。**方法:**收集栗锦迁教授治疗慢性稳定性舒张性心力衰竭的临床有效医案55例,通过“中医传承辅助平台(V2.5)”软件,采用频次分析、关联规则、复杂系统熵聚类及无监督的熵层次聚类等方法进行数据分析。**结果:**对筛选出的有效处方进行分析,得出64首方剂共包含70味药物,各种药物的使用频次总和为2 094次。其中党参、黄芪、川芎、枳壳、茯苓、桔梗、山茱萸、赤芍、麦冬及五味子出现的频次最高,且分别在用量30,50,20,15,30,15,30,20,15,20 g时使用频率最高。入组方剂中,频次在50次以上的3味及4味药物的组合分别为47及22组,频次在40次以上的5,6味及7味药物组合分别有155,67,10组,频次在35次以上的8味药物组合的有18组,频次在30次以上的9味药物组合有6组。通过药物之间的关联规则,演化得出核心组合7个,新处方2个。**结论:**栗锦迁教授辨治慢性舒张性心力衰竭总以益气温阳为纲,擅用补虚药补养心脏,配合活血、清热之品,共奏益气、养阴、行气、活血、祛痰之效。

[关键词] 慢性舒张性心力衰竭; 用药规律; 中医传承辅助系统

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)16-0215-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016160215

Analysis on Professor LI Jin-qian's Medication Regularity for Chronic Diastolic Heart Failure

CAO Yun^{1*}, LI Shu-mao², QIU Dong², LI Jin-qian²

(1. Tianjin Heping District Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300050, China;
2. Affiliated Hospital of Tianjin Academy of TCM, Tianjin 300120, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the composing principles of the prescriptions of professor Li Jin-qian for chronic diastolic heart failure based on Traditional Chinese Medicine (TCM) Inheritance Support System (V2.5). **Method:** Efforts were made to collect 55 patients' prescriptions of chronic diastolic heart failure cases, enter the data into the TCM inheritance support system, and analyze the data by using frequency analysis, association rules, complex system entropy clustering and unsupervised hierarchical clustering. **Result:** Totally 64 prescriptions were screened out for the analysis, including 70 herbs. And the total frequency was 2 094. The most frequently used ones were Codonopsis Radix, Astragali Radix, Chuanxiong Rhizoma, Aurantii Fructus, Poria, Platycodonis Radix, Corni Fructus, Paeoniae Radix Rubra, Ophiopogonis Radix, Schisandrae Chinensis Fructus. They were often used at the dosage of 30, 50, 20, 15, 30, 15, 30, 20, 15, 20 g. Among the prescriptions, there were 47 and 22 combinations of three and four herbs with the frequency of more than 50 times, 155, 67 and 10 combinations of five, six and seven herbs with the frequency of more than 35 times, and six combinations of nine herbs with the frequency of more than 30 times. Through the association rules among herbs, seven core combinations and two new prescriptions were evolved. **Conclusion:** Professor Li is good at using the principle of supplement Qi and warming Yang in treating chronic diastolic heart failure. Besides, he also applied deficiency-tonifying medicine to nourish the heart, and used blood-activating and heat-clearing medicines to replenish Qi,

[收稿日期] 20150831(014)

[通讯作者] *曹云, 硕士, 主任医师, 从事中医中药治疗心脑血管疾病研究, Tel: 13920058682, E-mail: 13920058682@139.com

nourish Yin and Qi and motivate blood.

[**Key words**] chronic diastolic heart failure; medication regularity; traditional Chinese medicine inheritance support system

心力衰竭是西医的病名,属中医学“喘证”、“痰饮”、“心悸”、“水肿”等范畴,是指由于任何心脏结构和功能的异常而导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征^[1]。临床上,根据左心室的射血分数的不同,常将心衰分为收缩性和舒张性。舒张性心衰具有射血分数(LVEF)正常或轻度下降、不伴有左心室增大和存在相关结构性心脏病的证据等特点^[2-3]。西医的临床研究还未证实有对该病有效的药物^[4],但中医药在改善生存质量方面具有一定的优势^[5]。

栗锦迁教授系天津市中医药研究院主任医师,天津中医药大学硕士研究生导师,中华中医学会仲景学说分会委员,全国第五批老中医药专家学术经验继承工作指导老师,从事中医内科临床、教学、科研工作达 50 余年,长于以益气温阳、健脾化痰、益气活血、益气养阴法治疗内科心系疾病及相关疑难杂症,对舌诊、脉诊的运用颇有见解,在临床工作中,精于辨证论治,并撰写有关论文 10 余篇。本研究收集了栗教授治疗慢性舒张性心力衰竭的有效处方,并利用中医传承辅助平台(V2.5)进行数据挖掘,旨在得出治疗本病的主方剂,为中医药干预处理做出临床建议与指导。

1 研究资料

1.1 病例来源 2014 年 4 月 1 日至 2015 年 3 月 31 日就诊于天津市中医药研究院栗锦迁教授门诊的 55 例(就诊次数为 64 次)慢性稳定性舒张性心力衰竭患者。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:采用《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[6]的诊断标准。中医诊断标准:主要参照 2014 年《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[7]标准。

1.3 纳入标准 符合西医、中医诊断标准的患者;患者就诊记录完整者;能坚持服药且有完整治疗记录者。

1.4 排除标准 诊断依据不明确者。合并重大疾病者,如脑卒中、肾功能衰竭等。病历、中药处方记录不完全者。

2 研究方案

2.1 分析软件 分析数据主要依托中国中医科学院中药研究所研发的“中医传承辅助平台(V2.5)”

软件。

2.2 处方数据的录入与核对 将筛选后的患者诊疗信息录入到中医传承辅助系统,采用双人单录的输入方式,并相互核对数据准确性,录入结束后以抽查的方式抽取 20 份病历的数据以进一步核对处方数据的准确性。

2.3 数据挖掘与分析 通过“中医传承辅助平台(V2.5)”软件中“数据分析”模块中的“方剂分析”功能,进行用药规律分析。将提取出的心衰的方剂,应用频次统计、组方规律、规律分析及新方分析整理分析。

3 结果

3.1 基本信息 本研究一共收集慢性舒张性心力衰竭患者 55 例,总就诊人次为 64 次。患者年龄最大的 86 岁,最小的 27 岁,平均年龄 60.86 岁。其中,男性患者 17 例(30.91%),女性患者 38 例(69.09%),男女比例 1:2.24。

3.2 用药频次分析 对栗锦迁教授治疗 55 例心衰患者的方剂进行“频次统计”,得出 64 首方剂共包含 70 味药物,各种药物的使用频次总和为 2 094 次。将使用频次大于 10 的药物按照频次从高向低进行排序后,得出以下的药物使用频次情况(表 1)。70 味药物中,补虚药 21 味,活血药 8 味,清热药 7 味,其余类别均在 5 味以下(表 2)。

表 1 所有方剂中频次在 10 次以上的药物

Table 1 Frequency of herbs with frequency of more than 10 times among all prescription

No.	中药	频数/次	No.	中药	频数/次
1	党参	63	12	桂枝	40
2	黄芪	61	13	白术	34
3	川芎	60	14	当归	32
4	枳壳	60	15	柴胡	30
5	茯苓	58	16	陈皮	25
6	桔梗	58	17	石菖蒲	18
7	山茱萸	57	18	苍术	17
8	赤芍	56	19	葛根	11
9	麦冬	53	20	牛膝	10
10	五味子	49	21	厚朴	10
11	半夏	40	22	香附	10

表 2 药物分类及数量统计

Table 2 Classification and total number of all herbs

药物分类	药味	药物分类	药味	药物分类	药味
补虚药	21	理气药	4	涩肠止泻药	1
活血药	8	温里药	3	攻下药	1
清热药	7	利水消肿药	3	祛风湿药	1
发散风寒药	5	安神药	2	消食药	1
化湿药	5	平肝熄风药	2		
止咳化痰药	5	开窍药	1		

应用数据分析系统中的方剂分析-用量分析-药味用量分析可以评价制定中药临床用量范围。因上述分析党参用药频次最多,所以重点分析其临床用量。分析结果显示,党参在 20,30 g 时,使用频次较高,30 g 时使用频次最高(图 1)。此外,运用同样方法分析用量前 10 位的药物,得出结论:黄芪、川芎、枳壳、茯苓、桔梗、山萸肉、赤芍、麦冬及五味子分别在用量 50,20,15,30,15,30,20,15,20 g 时使用频次最高。

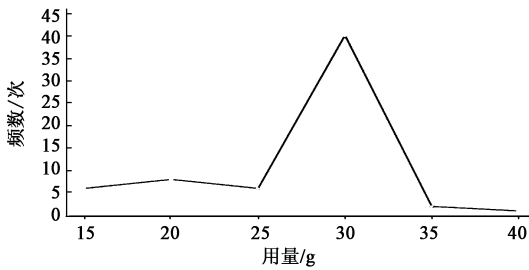


图 1 党参临床用量分析

Fig.1 Clinical dosage analysis diagram of Codonopsis Radix

3.3 基于关联规律的组方规律分析 在中医传承辅助平台分析界面上,通过数据分析系统-组方分析-组方规律,设定“支持度个数”为 32(支持度为 50%),“置信度”为 0.9,按照药物组合出现频次从大到小的顺序进行排列,得到出现频次在 50 次以上的两位组合(表 3)。

此外,入组方剂中,频次在 50 次以上的 3 味及 4 味药物的组合分别为 47 及 22 组,频次在 40 次以上的 5,6,7 味药物组合分别有 155,67 及 10 组,频次在 35 次以上的 8 味药物组合有 18 组,频次在 30 次以上的 9 味药物组合有 6 组。各种药物之间的相关规律(图 2)。

使用方剂“规律分析”分析所有药对的用药规律,结果共得到数据为 8 709 条,置信度均在 0.9 以上,其中置信度为 1 的数据共 1 093 条。

表 3 心衰病中频次在 50 次以上的两位药物的组合

Table 3 Combination of two herbs with frequency of more than 50 times in treating heart failure

No.	药物	频数/次	No.	药物	频数/次
1	党参,黄芪	60	18	赤芍,枳壳	54
2	川芎,党参	59	19	川芎,茯苓	54
3	党参,枳壳	59	20	川芎,山萸肉	54
4	党参,茯苓	58	21	茯苓,枳壳	54
5	川芎,黄芪	57	22	赤芍,川芎	53
6	川芎,枳壳	57	23	茯苓,山萸肉	53
7	党参,枳壳	57	24	麦冬,党参	52
8	黄芪,枳壳	57	25	麦冬,黄芪	52
9	川芎,桔梗	56	26	赤芍,桔梗	52
10	党参,山萸肉	56	27	茯苓,桔梗	52
11	桔梗,枳壳	56	28	桔梗,山萸肉	52
12	赤芍,党参	55	29	麦冬,枳壳	51
13	黄芪,茯苓	55	30	赤芍,茯苓	51
14	黄芪,桔梗	55	31	麦冬,川芎	50
15	黄芪,山萸肉	55	32	麦冬,山萸肉	50
16	枳壳,山萸肉	55	33	赤芍,山萸肉	50
17	赤芍,黄芪	54			

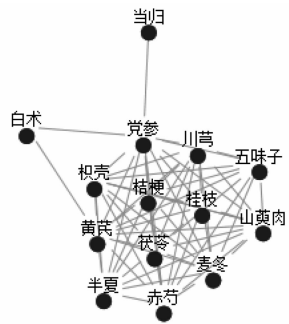


图 2 各位药物之间的相关规律

Fig.2 Relevant rules among herbs

3.4 基于熵方法的方剂组方规律分析

3.4.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析 根据方剂数量,结合经验判断和不同参数提取出数据的预读,设置相关度为 5,惩罚度为 2,进行聚类分析,得到治疗心衰病的 70 味中药两两之间的相关度,将其中关联系数在 0.25 以上的 17 个药对进行列表(表 4)。

3.4.2 基于复杂系统熵聚类的核心组合分析 以改进的互信息系法的分析结果为基础,按照相关度与惩罚度的约束,演化出 3 味药的核心组合共计 7 个(表 5)。基于无监督的熵层次聚类的新处方分析,在以上核心组合提取的基础上,点击“提取组

表 4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

Table 4 Correlation analysis on drug interactions based on improved mutual information method

药对	关联系数	药对	关联系数
苍术,淫羊藿	0.041 731	苍术,木香	0.030 662
藿香,玄参	0.041 391	半夏,远志	0.030 615
藿香,佩兰	0.041 391	茯苓,葛根	0.030 286
桔梗,厚朴	0.346 470	香附,橘红	0.029 691
苍术,黄连	0.034 395	厚朴,佩兰	0.029 691
淫羊藿,瓜蒌	0.033 389	厚朴,三棱	0.029 691
桔梗,石菖蒲	0.032 820	苍术,大枣	0.025 297
石菖蒲,远志	0.031 795	苍术,升麻	0.025 297
淫羊藿,赤芍	0.030 830		

合”按钮,通过无监督的熵层次聚类算法,得到以下核心组合(表 6)。基于熵层次聚类,表 6 核心组合可以进一步组合,形成治疗心衰病的新方。候选新处方 1 为红花,藿香,姜黄,苍术,厚朴;候选新处方 2 为半夏,淫羊藿,巴戟天,甘草,大枣,赤芍,并进行网络可视(图 3)。

表 5 基于复杂系统熵聚类的治疗心衰病的核心组合

Table 5 Core combinations for treatment of heart failure based on complex system entropy clustering

No.	药对	No.	药对
1	熟地黄,麦冬,泽泻	5	苍术,藿香,厚朴
2	红花,藿香,姜黄	6	牛膝,麦冬,泽泻
3	半夏,淫羊藿,巴戟天	7	甘草,大枣,赤芍
4	桂枝,升麻,知母		

表 6 用于新方聚类的核心组合

Table 6 Core combinations for clustering new prescriptions

No.	核心组合 1	核心组合 2
1	红花,藿香,姜黄	苍术,藿香,厚朴
2	半夏,淫羊藿,巴戟天	甘草,大枣,赤芍



图 3 治疗心衰病新方药物网络展示

Fig.3 Network of new prescriptions for treating heart failure

4 讨论

慢性心力衰竭是临床常见病、多发病^[8],是诸多心血管疾病的终末期,即使处于生存期也是生存

质量十分低下^[9],有较高的死亡率^[10]。随着人口老龄化等原因,其发病率有增加的趋势。祖国医学认为,本病病位在心,亦与肺、脾、肝、肾有关。病机上总属本虚标实、阴盛阳衰^[11],以心气虚、心阳虚为本,因虚而致的瘀血、痰浊、水停为标。栗教授非常注重心阳在发病中的重要性,一旦心阳失于温煦,寒凝血脉,则肺之肃降、脾之运化、肝之疏泄、肾之蒸腾都会受到影响,而致气滞、血瘀、痰阻、水停。因此,在治疗上,栗教授以益气温阳为总纲^[12],配合活血、清热之品,共奏益气、养阴、行气、活血、祛痰之效。同时,栗教授也特别注意舌的变化。他认为舌乃心之苗,心之气血阴阳的盛衰往往可从舌上反映出来。

经过软件分析统计,对用药频次进行排列,总结出栗锦迁教授治疗心衰病常用的前 10 位的药物有 22 个,这些药物多具有补气、养阴、行气、活血、祛痰等功效。应用数据分析系统对党参进行药味用量分析,发现其临床常用量在 30 g 是最为常见,频次高达 40 次。对常见药的统计结果可显示出栗锦迁教授治疗心衰时用药的集中性。统计结果得出栗锦迁教授最常用的药对有 33 对。基于关联规律对组方进行分析,发现党参和黄芪的配伍使用率最高,频次可达 60 次。频次在 50 次以上的 3,4 味药物的组合分别为 47 及 22 组,频次在 40 次以上的 5,6,7 味药物组合分别有 155,67 及 10 组,频次在 35 次以上的 8 味药物组合有 18 组,频次在 30 次以上的 9 味药物组合有 6 组。结合“关联规律”分析结果可以得出,栗锦迁教授最常用于治疗心衰病的药物方剂主要包括赤芍,川芎,党参,黄芪,茯苓,桔梗,五味子,枳壳,山茱萸。通过熵方法分析数据,得出 7 对核心药物组合,以活血、滋阴、补肾类的药物为主。此外,经无监督的熵层次聚类处方分析后,得出 2 组核心药物组合及 2 个候选新处方,分别是以燥湿化痰、活血为主的药物组合红花-藿香-姜黄-苍术-厚朴及以补肾助阳、活血、燥湿为主的药物组合半夏-淫羊藿-巴戟天-甘草-大枣-赤芍,皆为治疗心衰病提供参考数据。

以上药物及配伍符合栗锦迁教授对心衰病的病机认识。通过对临床数据的分析,栗教授治疗心衰的常用药对和药物组合中,以黄芪-党参-川芎-枳壳-茯苓-桔梗-山茱萸-赤芍-麦冬-五味子最为常见,用量分别在 50,30,20,15,30,15,30,20,15,20 g 时疗效最佳,这些组合具有补气养血的功效,是名方生脉散、升陷汤的核心组成。栗教授认为心衰以心气虚、心阳虚为本,所以治疗时重用补虚药。其中,党参善补脾肺之气以养心,气虚轻症用党参以鼓舞清阳,振

奋中气,无刚燥之弊。同时,栗教授尤擅于使用黄芪治疗心血管疾病。黄芪质轻气薄,为补气药之长。古人谓之性味甘温,气薄味厚,可升可降,既是皮表之药又是中州之药,还可补肾脏元气,《本草汇言》:“补肺健脾,实卫敛汗。”《医学衷中参西录》:“能补气,兼能升气,善治胸中大气下陷。”心衰病重用黄芪在于:其一为黄芪性味甘温,偏于益气升阳,入脾肺两经,补脾又补肺,功效更全;其二为黄芪有升健之意,其气更易达于胸中。现代研究显示,黄芪可以通过扩张血管以降低外周血管阻力,从而改善心功能^[13]。并且,黄芪皂苷能够增强心肌收缩力、改善心脏收缩和舒张功能,对心衰有明显的治疗作用^[14]。此外,补气药配合使用补血药、补阴药及补阳药,总凑补养心脏之功。如具有养阴、清心之效的麦冬,可稳定心肌细胞膜,减少胞浆酶 LPH 外露,同时有正性肌力作用,可显著提高心肌收缩力和心脏泵血功能;但与有正性肌力作用的温阳药物不同的是,麦冬具有 β 受体阻滞作用,对心肌有明显的保护,可使受损严重的心肌细胞较快地得到修复,提高抗缺氧能力^[15],柴胡等药物以柔肝。处方中还选用了收敛固涩等药,如五味子,以收敛阴气、固护正气,敛阴而不敛邪。现代医学证明,益气温阳之法能够改善血液动力学指标,改善心脏收缩能力,延缓心衰的发展^[16]。然而,心衰的治疗同样需要辨证论治,重视温阳法的同时更应注重整体合参,注意多脏腑的协调。

慢性稳定性舒张性心力衰竭用药具有多样性和集中性,结合临床病例,运用中医传承辅助软件分析其用药规律,运用熵层次聚类方法进一步挖掘数据,对总结栗锦迁教授治疗该病的临床经验有很大帮助。但经过演化得到的核心组合及新处方的临床价值还需要进一步评判。

[参考文献]

[1] 中华医学会心血管病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志,2014,2(42):98-122.

[2] Arnold J M, Liu P, Demers C, et al. Canadian cardiovascular society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management[J]. Can J Cardiol,2006,22(1):23-45.

[3] Paulus W J, Tschöpe C, Sanderson J E, et al. How to

diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the european society of cardiology[J]. Eur Heart J,2007,28(20):2539-2550.

[4] Yamamoto K, Origasa H, Hori M, et al. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure study (J-DHF) [J]. Eur J Heart Fail,2013,15(1):110-118.

[5] 孙伯青. 益气活血法治疗充血性心力衰竭的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(1):44-47.

[6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.

[7] 毛静远,朱明军. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识 [J]. 中医杂志,2014,S5(14):1258-1260.

[8] 顾东风,黄广勇,吴锡桂,等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率 [J]. 中华心血管病杂志,2003,31(1):3-6.

[9] 张子彬, Tsung O C, 张玉传. 充血性心力衰竭学 [M]. 北京:科学技术文献出版社,2002:3-24,551-570.

[10] Remme W J, Swedberg K. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2001, 22(23):2217-2218.

[11] 张以坤,韩景波. 方显明教授治疗慢性心力衰竭的经验总结 [J]. 广西中医药,2011,34(3):37-38.

[12] 高健步,李玉东,杨守忠. 芪蒴强心胶囊治疗慢性充血性心力衰竭 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(7):233-234.

[13] 焦雄文,段颖. 黄芪注射液对充血性心力衰竭左心室重构影响的临床研究 [J]. 陕西中医学院学报,2006,29,(3):19-20.

[14] 陈颖丽,李伟,付萍,等. 黄芪皂苷注射液对戊巴比妥钠所致心衰犬心脏舒缩功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(11):79-81.

[15] 白海波,万海同,宋子荣. 中药复方拮抗小鼠运动应激时血中儿茶酚胺升高 [J]. 中草药,2002,33(8):716-718.

[16] 沈淑静,洗绍祥,黄衍寿,等. 益气温阳活血利水中药对心力衰竭兔的血流动力学影响和配伍研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(5):195-199.

[责任编辑 邹晓翠]