

刘持年教授治疗青年人高血压的用药规律

李茜, 刘持年*

(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] **目的:**基于中医传承辅助平台(V2.5)软件,分析刘持年教授治疗青年人高血压的用药经验。**方法:**收集刘持年教授临证中用于治疗青年人高血压的医案,筛选处方用药,录入中医传承辅助平台软件,进行相应的数据挖掘,分析刘持年教授治疗青年人高血压的用药经验。**结果:**对筛选出的 60 首处方进行相关规则分析,挖掘药物的使用频次及药物之间的关联规则,结果得出 16 个核心组合和 8 首新处方。**结论:**刘持年教授治疗青年人高血压注重初期以实为主,渐至虚实互见的病理变化,分清阴虚与阳亢的主次轻重,以清肝泻火、疏肝理气、平肝潜阳等作为处方的主要立法依据,同时注重养肝柔肝,顾护肝阴。中医传承辅助平台对于分析名老中医处方用药规律具有实用性、客观性,对科学全面地总结名老中医的临床经验具有重要的价值。

[关键词] 刘持年; 青年人高血压; 用药规律; 中医传承辅助平台(V2.5)

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)23-0187-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016230187

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160920.0916.018.html>

[网络出版时间] 2016-09-20 9:16

Professor LIU Chi-nian's Herbal Medication Experience for Treating Young People with Hypertension

LI Qian, LIU Chi-nian*

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the medication experience of Professor LIU Chi-nian for treating young people with hypertension by using Traditional Chinese Medicine (TCM) Inheritance Support System. **Method:** The prescriptions for treating young people with hypertension were collected, and input into TCM Inheritance Support System. The composing principles were analyzed by using data mining methods, such as revised mutual information, complex system entropy cluster and unsupervised hierarchical cluster. **Result:** Based on the analysis on 60 prescriptions, the frequency of each herb and association rules among the herbs were determined, 16 core combinations and 8 new prescriptions were mined from the database. **Conclusion:** Professor LIU Chi-nian focused on the different-stage treatment for young people with hypertension. There are more excess syndromes and less deficiency syndromes in the early stage, which turned into the combination of both with the pathologic changes. According to the stages of the disease, we should distinguish Yin deficiency and Yang excess syndrome. Professor LIU Chi-nian made prescriptions on the basis of clearing liver and clearing liver fire, soothing the liver and regulating Qi, and suppressing hyperactive liver and subsiding Yang. At the same time, professor LIU Chi-nian attached great importance to nourishing and smoothing the liver, and protecting liver Yin. The TCM

[收稿日期] 20151018(003)

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(ZR2015HM056)

[第一作者] 李茜,在读博士,从事临床中药学及名医经验传承工作,Tel:15098899443,E-mail:luckyxiaoxi@yeah.net

[通讯作者] *刘持年,教授,博士生导师,全国名老中医药专家,从事中西医结合心脑血管疾病研究,中医经方研究,Tel:13065066153,E-mail:lxy2381@126.com

Inheritance Support System is practical and objective to analyze the TCM doctor' medication experience, and has important value to summarize his clinical experience in a scientific and all-round manner.

[Key words] LIU Chi-nian; young people with hypertension; herbal medication experience; Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System

青年人高血压,是指年龄在 20~40 岁的青年人收缩压 ≥ 140 mmHg,和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,或有高血压病史的临床综合征^[1]。临床多症状不明显或无相关症状表现,部分伴有家族遗传史,并发症较少,单纯血压偏高者多属继发性。对于青年人高血压的治疗,现代医学在降低血压方面有着长足的进步,但是对于缓解症状、改善生活质量及降低高血压病靶器官心、脑、肾损害方面,中医药治疗发挥着病证同治,综合调治的优势。高血压病多属中医学“眩晕”,“头痛”范畴^[2]。刘持年教授是国家级名老中医专家,从事中西医结合临床、教学、科研工作近 50 余载。曾先后师从中药方剂学家周凤梧教授和临床中医家周次清教授。刘持年教授临证善用经方验方,古今接轨,知守善变,不落巢窠,临床疗效突出。

“中医传承辅助平台”由中国中医科学院中药研究所提供,该软件采用规则分析、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类数据挖掘方法,对于方剂组方规律分析及新处方发现提供了技术支持^[3-5]。本研究通过收集刘持年教授治疗青年人高血压的 60 首处方,应用中医传承辅助平台的关联规则 Apriori 算法、复杂系统熵聚类等分析方法,分析处方中药物的使用频次及药物之间的关联规则、处方规律^[6],以探讨刘持年教授治疗青年人高血压的组方用药经验,阐述用药思路。

1 资料与方法

1.1 处方来源 以 2013 年 3 月—2015 年 5 月刘持年教授在门诊的纸质处方为来源。

1.2 纳入标准 以陆再英、钟南山主编的《内科学》教材中高血压病的症状为主要评判标准,再结合相关患者自身情况,排除处方不完整,年龄不符,患有多种疾病和恶性疾病等情况,筛选出符合条件的治疗青年人高血压处方 60 首。

1.3 数据挖掘及分析软件 使用由中国中医科学院中药研究所提供的“中医传承辅助平台(V2.5)”软件。该软件可用于名医处方的保存以及用药规律的分析 and 挖掘。

1.4 处方的录入和核对 以《中国药典》(2010 年版)上的中药名称为参照,对药物名称进行统一规范,如丹皮记作牡丹皮,生地记作地黄,怀牛膝记作

牛膝,夜交藤记作首乌藤等。双人将上述筛选后的处方录入“中医传承辅助平台(V2.5)”,并审核,保证数据真实可靠,在系统的“诊断治疗”栏下的“西医疾病”填写“高血压病”。

1.5 数据分析 通过“中医传承辅助平台(V2.5)”软件中的“方剂分析”中的各项功能,进行处方用药规律分析。

1.5.1 频次统计分析 在“组方分析”中点击“频次统计”按钮,进行药物频次的统计。点击“药频导出”按钮,在进行整理分析。

1.5.2 组方规律分析 “支持度个数”指的是药物组合在所选处方中出现的频次。将其设置为 13,即支持度为 22%,并将“置信度”设为 0.9。得到的药物组合频次按照从高到低依次排序,再点击“规则分析”进行分析。

1.5.3 新方分析 选择合适的相关度和惩罚度,进行聚类分析,发现新组方,予网络图展示。

2 结果

2.1 用药频次分析 对 60 首处方中的药物频次进行分析,见表 1。

表 1 使用频次 ≥ 10 次的药物情况

Table 1 Analysis of frequency of herbs (≥ 10)

| No. | 药物 | 频数/次 | No. | 药物 | 频数/次 |
|-----|-----|------|-----|-----|------|
| 1 | 白芍 | 45 | 13 | 当归 | 14 |
| 2 | 钩藤 | 33 | 14 | 丹参 | 13 |
| 3 | 川芎 | 30 | 15 | 野菊花 | 12 |
| 4 | 地黄 | 25 | 16 | 炒栀子 | 12 |
| 5 | 菊花 | 25 | 17 | 首乌藤 | 12 |
| 6 | 夏枯草 | 25 | 18 | 防风 | 12 |
| 7 | 牛膝 | 24 | 19 | 菟蔚子 | 11 |
| 8 | 黄芩 | 21 | 20 | 牡丹皮 | 11 |
| 9 | 石决明 | 16 | 21 | 牡蛎 | 11 |
| 10 | 龙胆草 | 16 | 22 | 甘草 | 11 |
| 11 | 茯苓 | 15 | 23 | 羌活 | 10 |
| 12 | 天麻 | 15 | 24 | 桑寄生 | 10 |

2.2 基于关联规则的组方规律分析 应用辅助平台的网络展示功能得到的关联规则网络图见图 1。将药物组合出现频次由高到低依次排序,见表 2,3。

表 2 处方中支持度为 22% 条件下的药物组合频次

Table 2 Combination frequency of herbs in prescriptions with support of 22%

| 药物 | 频数/次 | 药物 | 频数/次 | 药物 | 频数/次 |
|---------|------|------------|------|-------------|------|
| 川芎,白芍 | 27 | 夏枯草,白芍,龙胆草 | 16 | 黄芩,川芎 | 13 |
| 白芍,钩藤 | 23 | 地黄,川芎 | 15 | 当归,白芍 | 13 |
| 夏枯草,白芍 | 21 | 白芍,菊花 | 15 | 黄芩,白芍 | 13 |
| 牛膝,菊花 | 20 | 钩藤,天麻 | 15 | 黄芩,夏枯草 | 13 |
| 地黄,白芍 | 19 | 地黄,川芎,白芍 | 15 | 川芎,当归,白芍 | 13 |
| 牛膝,钩藤 | 17 | 川芎,钩藤 | 14 | 川芎,当归,钩藤 | 13 |
| 地黄,钩藤 | 16 | 夏枯草,川芎 | 14 | 川芎,白芍,钩藤 | 13 |
| 白芍,龙胆草 | 16 | 当归,钩藤 | 14 | 黄芩,川芎,白芍 | 13 |
| 牛膝,白芍 | 16 | 菊花,石决明 | 14 | 当归,白芍,钩藤 | 13 |
| 菊花,钩藤 | 16 | 牛膝,菊花,石决明 | 14 | 牛膝,白芍,菊花 | 13 |
| 夏枯草,龙胆草 | 16 | 黄芩,地黄 | 13 | 牛膝,菊花,钩藤 | 13 |
| 牛膝,石决明 | 16 | 川芎,当归 | 13 | 川芎,当归,白芍,钩藤 | 13 |

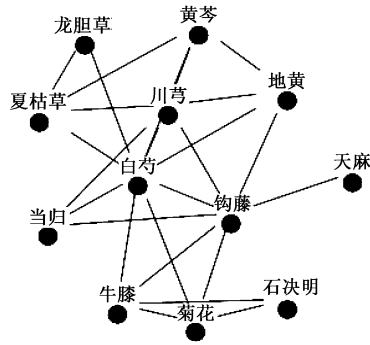


图 1 药物关联规则网络展示(支持度 22%,置信度 0.9)

Fig. 1 Drug association rule network map (support of 22%, confidence of 0.9)

2.3 基于熵聚类方法的组方规律分析

2.3.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析^[7] 将相关度与惩罚度分别设置为 10 和 2,对数

表 4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

Table 4 Analysis of correlation between herbs based on improved mutual information method

| 药对 | 关联系数 | 药对 | 关联系数 | 药对 | 关联系数 |
|-------|----------|---------|----------|--------|----------|
| 菊花,地黄 | 0.113 17 | 牛膝,白术 | 0.074 85 | 白芍,川芎 | 0.063 29 |
| 川芎,菊花 | 0.102 72 | 牛膝,香附 | 0.074 85 | 黄芩,益母草 | 0.062 84 |
| 菊花,白芍 | 0.090 18 | 菊花,龙胆草 | 0.071 17 | 黄芩,白术 | 0.062 84 |
| 菊花,黄芪 | 0.090 18 | 天麻,防风 | 0.065 47 | 天麻,栀子 | 0.061 93 |
| 川芎,地黄 | 0.088 59 | 白芍,防风 | 0.065 46 | 川芎,黄柏 | 0.061 56 |
| 当归,牛膝 | 0.081 56 | 茯苓,首乌藤 | 0.065 47 | 川芎,炒杜仲 | 0.061 56 |
| 菊花,佛手 | 0.079 11 | 茯苓,防风 | 0.065 47 | 天麻,夏枯草 | 0.061 35 |
| 菊花,柴胡 | 0.079 11 | 石决明,甘草 | 0.064 03 | 当归,炒栀子 | 0.060 36 |
| 菊花,白术 | 0.079 11 | 石决明,茺蔚子 | 0.064 03 | 当归,防风 | 0.060 36 |
| 川芎,香附 | 0.079 11 | 石决明,杜仲 | 0.063 76 | 川芎,决明子 | 0.059 68 |

表 3 处方中药物组合的关联规则(支持度 22%)

Table 3 Drug combination association rules in prescriptions (support of 22%)

| 关联规则 | 置信度 | 关联规则 | 置信度 |
|-------------|-----|------------|----------|
| 当归->钩藤 | 1 | 地黄,川芎->白芍 | 1 |
| 龙胆草->白芍 | 1 | 菊花,石决明->牛膝 | 1 |
| 天麻->钩藤 | 1 | 当归,钩藤->川芎 | 0.928 57 |
| 龙胆草->夏枯草 | 1 | 川芎,钩藤->当归 | 0.928 57 |
| 石决明->牛膝 | 1 | 川芎,钩藤->白芍 | 0.913 46 |
| 白芍,龙胆草->夏枯草 | 1 | 当归,钩藤->白芍 | 0.912 11 |
| 夏枯草,龙胆草->白芍 | 1 | 当归->川芎 | 0.911 72 |
| 龙胆草->夏枯草,白芍 | 1 | 当归->白芍 | 0.908 72 |

据进行聚类分析,得到药物间的关联度,筛选出关联系数 >0.05 的药对,见表 4。

2.3.2 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析

运用药物间的关联度分析结果,进一步演化出 3~4 味药核心组合,见表 5。

表 5 治疗青年人高血压的药物核心组合

Table 5 Core drug combinations of drugs for treating young people with hypertension based on complex system entropy clustering

| No. | 核心组合 | No. | 核心组合 |
|-----|----------------|-----|----------------|
| 1 | 竹茹,女贞子,制何首乌 | 9 | 竹茹,大黄,芒硝 |
| 2 | 当归,野菊花,香附 | 10 | 当归,香附,夏枯草 |
| 3 | 白芍,茯苓,山茱萸 | 11 | 白芍,茯苓,党参 |
| 4 | 茯苓,代赭石,白术 | 12 | 茯苓,白术,夏枯草 |
| 5 | 决明子,黄芪,白术 | 13 | 黄芪,白术,夏枯草 |
| 6 | 地黄,首乌藤,熟地黄 | 14 | 地黄,野菊花,香附 |
| 7 | 黄芩,龙胆草,炒栀子,茺蔚子 | 15 | 龙胆草,炒栀子,钩藤,茺蔚子 |
| 8 | 川芎,菊花,炒栀子,石决明 | 16 | 川芎,炒栀子,菊花,牛膝 |

2.3.3 基于无监督熵聚类的新处方分析

运用无监督熵层次聚类算法,得到 8 个新处方,见表 6。运用网络展示功能将药物不同组合之间的关系展现出来,见图 2。

表 6 治疗青年人高血压的新处方

Table 6 New prescriptions for treating young people with hypertension based on hierarchical clustering entropy

| No. | 候选新处方 |
|-----|-------------------|
| 1 | 当归,野菊花,香附,夏枯草 |
| 2 | 黄芩,龙胆草,炒栀子,茺蔚子,钩藤 |
| 3 | 白芍,茯苓,山茱萸,党参 |
| 4 | 茯苓,代赭石,白术,夏枯草 |
| 5 | 决明子,黄芪,白术,夏枯草 |
| 6 | 地黄,首乌藤,熟地黄,野菊花,香附 |
| 7 | 竹茹,女贞子,制何首乌,大黄,芒硝 |
| 8 | 川芎,菊花,炒栀子,石决明,牛膝 |

3 讨论

本研究运用关联规则和复杂熵聚类方法等分析了刘持年教授治疗青年人高血压的用药规律及经验。经过药物频次统计,使用频次较高的药物有白芍、钩藤、川芎、地黄、菊花、夏枯草、牛膝、黄芩、石决明、龙胆草、天麻、当归等,这些药多数具有清肝泻火、平肝潜阳等功效。基于关联规则的组方规律分析得到常用的药物配伍有①川芎、白芍;②白芍、钩藤;③夏枯草、白芍;④牛膝、菊花;⑤地黄、白芍;⑥牛膝、钩藤;⑦地黄、钩藤;⑧白芍、龙胆草;⑨牛膝、白芍;⑩菊花、钩藤。药物组合的关联规则较密切的有:①当归->钩藤;②龙胆草->白芍;③天麻->钩藤;④白芍,龙胆草->夏枯草;⑤夏枯草,龙胆草->白芍;⑥地黄,川芎->白芍。基于改进的互信息法的关联度较大的药物组合有菊花、地黄,川芎、

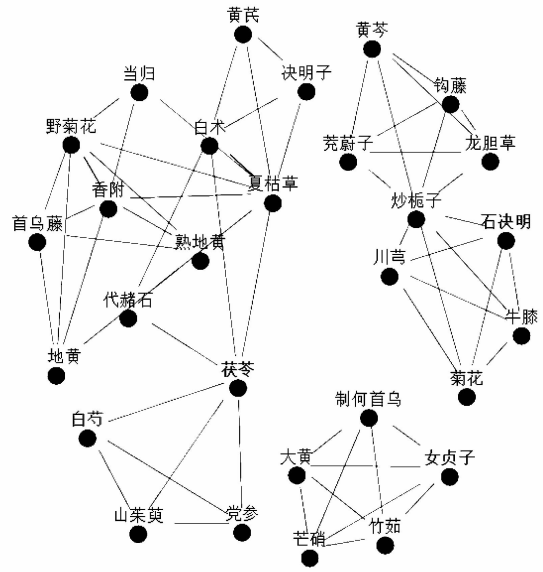


图 2 治疗青年人高血压新处方的药物网络展示

Fig. 2 Drug network of new prescriptions for treating young people with hypertension

菊花,菊花、白芍,菊花、黄芪,川芎、地黄,当归、牛膝,菊花、佛手,菊花、柴胡,菊花、白术,川芎、香附等。基于无监督熵层次聚类的新处方有①当归,野菊花,香附,夏枯草;②黄芩,龙胆草,炒栀子,茺蔚子,钩藤;③白芍,茯苓,山茱萸,党参;④茯苓,代赭石,白术,夏枯草;⑤决明子,黄芪,白术,夏枯草;⑥地黄,首乌藤,熟地黄,野菊花,香附;⑦竹茹,女贞子,制何首乌,大黄,芒硝;⑧川芎,菊花,炒栀子,石决明,牛膝。

本研究来源可靠,内容丰富。刘教授认为,青年人高血压常因过大的工作与生活压力,造成精神紧张或恼怒忧郁而成。其病机主要为肝失疏泄,表现为肝气郁结,肝火上炎及肝阳上亢的主要病证。整个病理变化以实为主,或因气郁化火或肝阳疏泄太过,木火内生导致肝火上炎证;或因精神抑郁,情志失调,使肝失疏泄,气机不利而导致肝气郁结证。本病经过发展也会出现本虚标实、阴虚阳亢的病理变化,重要的是在辨证过程中,应注意阴虚与阳亢的主次轻重。青年人高血压一般来讲偏于阳亢重,阴虚轻。刘教授认为,临证应以清肝泻火、疏肝理气、平肝潜阳等作为处方的主要立法依据,同时注重养肝柔肝,顾护肝阴。本研究的结果显示,单味药出现频率最高者为白芍。白芍,味苦酸,性微寒,归肝脾经,能够养血柔肝,既能补肝阴之不足,又能抑肝阳之上亢。现代研究也证明其对中枢神经有镇静作用,可以扩张冠脉血管及外周血管,降低血压^[8]。其次为

钩藤,钩藤味甘,性微寒,归肝、心包经,善清热平肝,息风止痉。《本草纲目》曰:“皆肝风相火之病,钩藤通心包于肝木,风静火熄,则诸症自除。”对于肝火上炎及肝阳上亢所致头晕颇效。川芎味辛性温,归肝、胆、心包经,能够活血行气,祛风止痛,《本草汇言》曰:“芎藭,上行头目,下调经水,中开郁结,血中气药。”其能畅通肝木条达上升之性,并能散郁火,即“火郁发之”之意。现代药理研究表明,川芎嗪有明显舒张血管的作用,能对抗多种不同诱发因素引起的不同血管段收缩^[9]。地黄,味甘而苦,性凉,归心肝肾经,功能滋阴凉血,凉肝养阴,研究表明^[10],地黄对于血凝及血流变学均有影响,具有生血、降压等作用。菊花性味辛、甘、苦、微寒,归肺肝经,功善疏风清热,清肝泻火,《本草正义》曰:“凡花皆主宣扬疏泄,独菊花则摄纳下降,能平肝火,熄内风,抑木气之横逆。”对于目赤肿痛、头晕头痛等症状有明显的缓解作用。《本草正义》又谓其“摄纳虚阳而归于下”,菊花尚有滋肾阴的作用^[11]。夏枯草,味苦、辛,性寒,归肝、胆经,能够清肝火,平肝阳。《滇南本草》谓其“祛肝风,行经络”。对于肝阳上亢,眩晕头痛有良好的效果。中药现代药理研究表明,钩藤、菊花、夏枯草所含皂苷均有舒张血管,降低血压的作用^[12-14]。

在刘教授治疗青年人高血压的处方中,白芍和川芎、钩藤和白芍配伍经常出现,这与研究结果的常用药物配伍是一致的。白芍敛肝阴,川芎行气血,一清一敛,疏肝而使肝阴不致耗伤太过;钩藤清热平肝,白芍养血柔肝,一养一清,相辅相成。关联规则较前的药物组合地黄,川芎->白芍和当归->钩藤也同样证明了刘教授善用钩藤膏(钩藤、当归、地黄、白芍、川芎)以补肝血,柔肝息风。同时,刘教授临证常用菊花散加减以行气利血。菊花、川芎配伍能够治疗头晕、头昏及偏正头痛。亦以菊花与白芍配伍,一清一敛,清肝疏肝而使肝阴不致耗伤太过。此外,刘教授善以泻青汤加夏枯草、白芍、茺蔚子,自拟清泻肝火降压方用于治疗青年人高血压,疗效颇佳。这与本研究的分析结果是一致的。

本研究得到的 8 组新处方亦是刘持年教授治疗青年人高血压用药思路的体现,如新处方“当归,野菊花,香附,夏枯草”中清肝、疏肝药与养肝药并用以顾护肝阴,防止清泻太过。这些新处方的发现为进一步探讨刘持年教授治疗青年人高血压的用药规律供了更多的参考。

总之,中医传承辅助平台软件将一般统计法、文本挖掘、关联规则、复杂系统熵方法等挖掘分析方法

加以集成,已经在名医医案数据挖掘、疾病方剂用药规律分析等方面得到了广泛的应用^[15]。本研究运用此软件对刘持年教授治疗青年人高血压的处方遣药规律进行了数据挖掘与初步分析,通过网络图等直观的形式展示了刘教授临证处方遣药的规律及经验知识,符合刘持年教授治疗青年人高血压的用药思路和治疗特点,为进一步挖掘和传承名医经验提供了有力的参考。当然,应用中医传承辅助平台软件进行数据挖掘而得到的高频药物、药物组合,组方规则及新的处方等还需要进一步临床验证,但其具有科学全面的总结与分析经验知识的价值,值得进一步推广和应用。

[参考文献]

- [1] 赖璐华,陈青云,彭育欢,等.青年人高血压及其影响因素的研究[J].广西医学,2006,28(4):476-477.
- [2] 王艳霞,张艳,柳士博,等.高血压病眩晕的中医病机及治法[J].长春中医药大学学报,2014,30(5):847-849.
- [3] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等.基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J].世界科学技术—中医药现代化,2009,11(2):225-228.
- [4] 卢朋,李健,唐仕欢,等.中医传承辅助系统软件开发与应用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):1-4.
- [5] 陈建新.中医证候的复杂系统建模及其与疾病的相关性研究[D].北京:中国科学院研究生院,2008.
- [6] 闫军堂,赵妍,王雪茜,等.基于中医传承辅助系统的王庆国教授治疗溃疡性结肠炎[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(14):186-190.
- [7] 杨洪军,赵亚丽,唐仕欢,等.基于中医传承辅助系统治疗失眠组方规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):4-7.
- [8] 张利,白芍的药理作用及现代研究进展[J].中医临床研究,2014,29(6):25-26.
- [9] 张廷模,马逾英,曾南,等.川芎[J].中药与临床,2010,1(2):6-11.
- [10] 刘朵,章丹丹,卞卡,等.地黄药理药化及配伍研究[J].时珍国医国药,2012,23(3):748-750.
- [11] 庞艳阳,高如宏.从肝论治激素依赖性皮炎[J].山东中医杂志,2014,33(4):2882-2883.
- [12] 汪江涛,丁伯平.钩藤碱和异钩藤碱药理作用研究进展[J].中国医药导刊,2012,14(7):1224-1225.
- [13] 田硕,苗明三.菊花的研究及应用现状[J].中医学报,2014,29(3):378-380.
- [14] 崔体圣,苗明三.夏枯草的化学、药理及临床应用探讨[J].中医学报,2014,29(3):386-388.
- [15] 唐仕欢,申丹,卢朋,等.中医传承辅助平台应用评述[J].中华中医药杂志,2015,30(2):329-331.

[责任编辑 邹晓翠]