

中医治疗缓慢性心律失常的临床组方规律分析

殷胜骏¹, 韩涛^{2*}, 张刚¹, 刘炜¹

(1. 天津医科大学第二医院, 天津 300211; 2. 北京中医药大学日本分校, 东京 113-0033)

[摘要] **目的:**借助数据挖掘手段,探讨中医药治疗缓慢性心律失常临床研究的组方规律。**方法:**检索 CNKI 数据库 1975—2015 年中医药治疗缓慢性心律失常的临床研究文献,采用频数分析、剂量分析和关联规则探索常用有效中药、药对及剂量。**结果:**对筛选出的 56 张处方中 102 味中药进行分析,确定处方中药物的使用频次和药物之间的关联规则,挖掘出 6 味核心中药和 2 个核心药对(桂枝+附子、附子+细辛+麻黄),并确定其参考剂量为黄芪 15~50 g,附子 6~20.5 g,丹参 12~30 g,桂枝 9~20 g,麻黄 5~10 g,细辛 3~10 g。**结论:**中医药治疗缓慢性心律失常的核心药物为黄芪、附子、丹参、桂枝、麻黄、细辛,黄芪宜为君药。

[关键词] 缓慢性心律失常; 中医药; 组方规律; 数据挖掘; 黄芪; 附子

[中图分类号] R259;R287;R289;C37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)11-0220-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017110220

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170309.1013.046.html>

[网络出版时间] 2017-03-09 10:13

Analysis of Clinical Prescription Rule of Bradyarrhythmias Treated by Traditional Chinese Medicine

YIN Sheng-jun¹, HAN Tao^{2*}, ZHANG Gang¹, LIU Wei¹

(1. The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China;

2. The Japanese Department of Beijing University of Chinese Medicine, Tokyo 113-0033, Japan)

[Abstract] **Objective:** To analyze the prescription rule of traditional Chinese medicine (TCM) medication for bradyarrhythmias by means of data mining. **Method:** The clinical research literature on TCM for bradyarrhythmias from 1975 to 2015 was searched in CNKI, a database of TCM decoctions for bradyarrhythmias was established. The frequency, dosage and association rule of the herbs were analyzed. **Result:** Based on the analysis of 102 herbs in 56 prescriptions, the frequency and dosage of each herb and association rules among the herbs were computed, 6 main herbs and 2 core combinations were mined from the database. **Conclusion:** The core herbs of TCM for bradyarrhythmias are Aconiti Lateralis Radix Praeparata, Cinnamomi Ramulus, Astragali Radix and so on, Astragali Radix should be as a monarch herb in prescription.

[Key words] bradyarrhythmias; traditional Chinese medicine; prescription rule; data mining; Astragali Radix; Aconiti Lateralis Radix Praeparata

缓慢性心律失常是临床常见疾病,可诱发其他系统疾病,重者可危及生命,以病态窦房结综合征、窦性心动过缓和各种传导阻滞较为多见^[1]。中医学将该病归为心悸、怔忡、胸痹、迟脉证、虚劳等范

畴。中医药治疗该病具有独特的优势和发展潜力,特别是在改善症状、提高患者生活质量方面^[2]。但是缓慢性心律失常临床研究以经方加减方和临床经验总结的自拟方为主,病机和治法仍存在一定的争

[收稿日期] 20161221(009)

[第一作者] 殷胜骏,博士,讲师,从事中药药性理论的文献及临床研究,Tel:022-88328922,E-mail:birdyinxingjun@163.com

[通讯作者] *韩涛,博士,副教授,从事中医药免疫调节机制研究,E-mail:htht8@163.com

议,处方庞杂而无系统性,降低了对临床应用的指导性。本文利用数据挖掘方法对这些文献数据进行总结和分析,筛选常用中药及其配伍,并以此反证,梳理病机和治法,提供客观的临床用药依据,为缓慢性心律失常的治疗提供参考。

1 研究对象

1.1 来源 检索数据库为 CNKI 数据库的医药卫生科技辑专栏目录。检索时限 1975—2015 年。检索策略为心动过缓(全文)或传导阻滞(全文)或病态窦房结综合征(全文)或慢性心律失常(全文)和中医(摘要)。共检索出相关文献 2 732 篇。

1.2 研究对象筛选 全部文献按照以下 9 条原则筛选^[3]:①纳入以缓慢性心律失常(包括心动过缓、病态窦房结综合征、传导阻滞)为主要诊断,且有明确的相关诊断标准和疗效评价标准的研究;②纳入口服中药治疗有效、有阳性药对照,且结论经统计学处理可以显示实验处方的疗效与对照组比较有显著优势的临床研究文献;③剔除综述、描述性研究、动物实验、理论探讨、例数 < 30 例的小样本临床研究类文献;④剔除治疗方式在口服中药的基础上配合其他方式治疗而结果不能排除其他方式影响的文献,如中药口服加针灸治疗、口服中药加西药而对对照组无相应针灸、西药单独治疗的研究;⑤剔除无明确完整药物组成或处方保密的文献;⑥剔除含有禁用药物的处方;⑦剔除有明显抄袭痕迹的文献;⑧同一种口服中药处方发表 2 篇或以上文章的,取时间在先的 1 篇;⑨剔除含有无明确剂量药物的处方。由于本研究期望梳理本病病机和治法,因此不对证型进行筛选。从 2 732 篇文献中共纳入合格文献 56 篇。

2 方法

2.1 药物计入方式 药物在计入时遵循以下 3 条原则:①同一个研究中针对不同证型使用不同处方者,药物分别记录,不予合并;②同一研究中,若采用基础方随证加减的方式,则只计入基础方药物;③参照 2015 年版《中国药典》和《中华本草》记录药物的功效和推荐使用最大剂量,以上书籍未包含的药物参考地方中药志记载的功效和推荐剂量。共纳入处方 56 张,均为汤剂,涉及中药 102 味。

2.2 药物功效分类方式 将具有同一或相似功效的药物归为一类,功效类别名称参考《中药学》(高学敏教授主编),如丹参使用频数 30 次,具有活血、清热、宁心除烦作用,故将其归为清热药、活血药和宁心安神药,3 类各增加使用频数 30 次;再如桂枝,

其解表作用与治疗缓慢性心律失常无明显关联,但其温通经脉、助阳化气功效与本病相关,故将其归为温里药和温经药。

2.3 数据整理和分析 将上述筛选所得文献进行整理,各处方中出现的中药名称进行标准化处理,统一编码。采用 Excel 2003, Access 2003, EpiData 3.1 软件录入和整理数据并进行逻辑校对。数据分析包括:①药物功效频数分析;②单味药的使用频数和频率分析;③采用关联规则分析中药配伍规律,计算支持度和置信度,设定支持度最小阈值 20%;④分析常用药物使用剂量,计算剂量最大值、最小值、平均值、剂量占比、剂量级别和 80% 可信区间。

3 结果

3.1 药物功效分类情况 102 味中药按功效共分为 18 类,累积频率 ≥ 80% 的共有 11 类药物,其中使用频数最多的 4 类功效依次为补气、温里、清热和活血化瘀,累计频率 42.83%。这 11 类药中,使用频数 ≥ 10 次的药物作为高频药物,见表 1。

表 1 中医药治疗缓慢性心律失常口服药的功效类别

Table 1 Efficacy category of oral medicines in traditional Chinese medicine prescription for bradyarrhythmias

功效	使用频率/%	高频药物(频数 ≥ 10 次)
补气	12.10	黄芪、炙甘草、人参、党参、五味子
温里	10.82	附子、桂枝、细辛
清热	10.13	丹参、麦冬、赤芍、瓜蒌
活血化瘀	9.79	丹参、当归、川芎、赤芍
宁心安神	7.73	丹参、人参、五味子
补阴	5.58	麦冬
利尿	5.41	黄芪、麻黄
祛风湿	5.06	细辛、川芎、淫羊藿
补血	4.98	当归、党参
理气	4.81	川芎
温经	3.86	桂枝

3.2 药物频数分析 在 102 味中药中,出现频率 > 2% 的共有 14 味中药,见表 2。按出现频数从高到低排列依次为附子、桂枝、丹参、黄芪、麦冬、炙甘草、人参、麻黄、细辛、当归、川芎、五味子、党参和淫羊藿。

3.3 中药关联规则分析 为了筛选出治疗缓慢性心律失常的常用中药组合以及中药之间的强关联关系,采用关联规则挖掘算法进行计算。关联规则挖掘具有 2 个重要的属性:支持度 $P(A \cup B)$,即 A 和 B 这 2 个项集在事务集 D 中同时出现的概率;置信

表 2 中医治疗缓慢性心律失常的高频药物

Table 2 Main herbs in traditional Chinese medicine prescription for bradyarrhythmias

药物	频数 / 次	频率 / %	累计频率 / %	药物	频数 / 次	频率 / %	累计频率 / %
附子	40	6.87	6.87	麻黄	21	3.61	40.72
桂枝	38	6.53	13.40	细辛	20	3.44	44.16
丹参	30	5.15	18.56	当归	18	3.09	47.25
黄芪	28	4.81	23.37	川芎	16	2.75	50.00
麦冬	27	4.64	28.01	五味子	14	2.41	52.41
炙甘草	27	4.64	32.65	党参	14	2.41	54.81
人参	26	4.47	37.11	淫羊藿	13	2.23	57.04

度 P(B|A),即在出现项集 A 的事务集 D 中,项集 B 也同时出现的概率^[4]。设定支持度最小阈值 20%,置信度最小阈值 0.7,得到了 15 对 2 味中药组合和 55 对 3 味中药组合,见表 3,4。根据频数、支持度和置信度大小,选出常用中药组合。2 味中药组合中附子 + 桂枝支持度最高,3 味中药组合时附子 + 细辛 + 麻黄的支持度和置信度最高。说明这 2 组药物组合为缓慢性心律失常的核心药对。见图 1。

表 3 中医治疗缓慢性心律失常的常用 2 味中药组合

Table 3 Main combination of two herbs in traditional Chinese medicine prescription for bradyarrhythmias

药对	使用频数 / 次	置信度	支持度 / %
附子-桂枝	27	0.71	48.21
附子-人参	21	0.81	37.50
附子-麻黄	19	0.90	33.93
附子-细辛	17	0.85	30.36
桂枝-炙甘草	21	0.78	37.50
桂枝-丹参	21	0.70	37.50
桂枝-人参	19	0.73	33.93
桂枝-麦冬	19	0.70	33.93
麻黄-细辛	18	0.90	32.14

3.4 常用药物的剂量分析 根据以上数据挖掘发现,中医药治疗中医治疗缓慢性心律失常的常用药物为附子、桂枝、丹参、黄芪、麦冬、炙甘草、人参、麻黄、细辛、当归、川芎、五味子、党参、淫羊藿、赤芍、瓜蒌。对该病常用药物的剂量进行分析,医学参考值大多采用 80% 可信区间来确定,见表 5。

4 讨论

心律失常是临床上常见疾病,可分为缓慢性心律失常和快速性心律失常。有研究表明该病与年

表 4 中医治疗缓慢性心律失常的常用 3 味中药组合

Table 4 Main combination of three herbs in traditional Chinese medicine prescription for bradyarrhythmias

药对	使用频数 / 次	置信度	支持度 / %
麻黄-附子-细辛	16	0.94	28.57
附子-麻黄-细辛	16	0.89	28.57
附子-桂枝-人参	15	0.79	26.79
附子-桂枝-丹参	15	0.71	26.79
细辛-附子-麻黄	16	0.84	28.57
桂枝-附子-丹参	15	0.75	26.79
桂枝-附子-人参	15	0.71	26.79

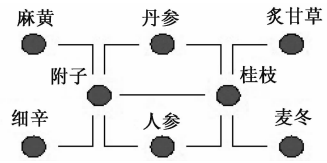


图 1 中医治疗缓慢性心律失常的常用中药组合分析

Fig. 1 Analysis of common Chinese medicine combination for bradyarrhythmias

表 5 治疗缓慢性心律失常的主要药物剂量分析

Table 5 Dosage analysis of main herbs for bradyarrhythmias

药物	最大值 /g	最小值 /g	均值 /g	90% 百分位值/g	10% 百分位值/g	剂量级别均值/g	剂量占比均值 / %
附子	60.00	3.00	13.30	20.50	6.00	0.89	10.83
桂枝	30.00	5.00	12.61	20.00	9.00	1.26	8.97
丹参	50.00	10.00	21.63	30.00	12.00	1.44	14.37
黄芪	60.00	12.00	29.54	50.00	15.00	0.98	18.72
麦冬	30.00	10.00	14.59	24.00	10.00	1.22	9.09
炙甘草	30.00	6.00	13.59	20.00	9.60	1.36	10.71
人参	20.00	5.00	12.00	17.50	10.00	1.33	9.05
麻黄	15.00	3.00	8.76	10.00	5.00	0.88	8.01
细辛	10.00	2.00	5.40	10.00	3.00	1.80	5.05
当归	15.00	10.00	12.33	15.00	10.00	1.03	9.45
川芎	15.00	6.00	10.94	15.00	9.00	1.09	7.10
五味子	30.00	6.00	11.71	15.00	8.00	1.95	7.06
党参	60.00	10.00	21.86	37.00	11.50	0.73	13.89
淫羊藿	20.00	10.00	14.54	19.00	10.40	1.45	8.88
赤芍	20.00	9.00	13.27	15.00	10.00	1.11	9.23
瓜蒌	30.00	10.00	19.00	30.00	10.00	1.27	11.86

龄、器质性心脏病、手术损伤、药物等因素有关,基因突变导致的离子通道功能障碍也是发病的重要因素之一^[5-7]。西医治疗缓慢性心律失常的方法主要为药物和起搏器,常用药物有拟交感神经药、迷走神经

抑制药物或碱化剂等^[8-9]。但药物治疗存在作用持续时间短、停药后易复发、不良反应的缺点。起搏器存在费用昂贵、为有创治疗的缺点。而且很多患者在使用以上治疗后,虽然心率达到正常值,但心悸、乏力等症状仍存在;而中医药治疗该病有减轻患者疾病经济负担、改善临床症状的优势。

中医学并无“缓慢性心律失常”的病名,根据其症状以迟、涩、结、代脉为特点,可归为心悸、怔忡、胸痹、迟脉证、虚劳等范畴。该病的病机仍存在争议。《黄帝内经·素问·痹论》云“心痹者,脉不通”,认为该病与瘀滞有关。《黄帝内经·素问·脉要精微论》曰:“代则气衰,细则气少,涩则心痛”,提出了气虚与代脉的关系。《伤寒论》记载:“脉来数,时一止复来者,名曰促,脉来缓,时一止复来者,名曰结,脉来动而中止,更来少数,中有还者反动,名曰结,阴也,脉来中止,不能自还,因而复动者,名曰代,阴也”。《濒湖脉学》指出“有力而迟为冷痛,迟而无力定虚寒”。这提示本病的发生与阳虚有关。目前,大多医家认为本病以阳虚为主,兼有血瘀、痰湿、气滞等,病位在心和肾,临床研究多采用经方加减方和临床经验总结的自拟处方。也有学者认为本病以心气虚为主,可采用张锡纯的升陷汤治疗^[10]。

本研究对 CNKI 数据库近 40 年来中医治疗缓慢性心律失常的临床研究文献进行统计分析。功效类别的分析数据表明主要药物功效有 11 类,补气、温里、清热和活血化瘀 4 类功效使用频率最高。但是清热、安神、利尿、祛风湿、补血 5 类功效的高频药物在本病各处方中不以发挥这些功效为主,而是具有养阴、活血、补气、温阳等功效的药物兼有的作用。因此,清热、安神、利尿、祛风湿、补血不宜作为本病的治法。温里药的高频药物以温阳为主,而且 11 类主要功效中并未包括补阳药,可见本病的阳虚并不是肾阳虚,而是阳气不足。补阴药中高频药物麦冬以养阴为主,可佐制温阳伤阴,养阴不宜作为主要治法。结合药物频数和功效类别频数分析,认为本病病机以气虚、阳气不足、瘀阻心脉为主,治法宜补气、温阳、活血为主,兼以理气、养阴。本病的常用药物有附子、桂枝、丹参、黄芪、麦冬、炙甘草、人参、麻黄、细辛、当归、川芎、五味子、党参、淫羊藿、赤芍、瓜蒌。通过药物剂量分析,发现五味子和细辛的剂量级别最大,分别达到 1.95 和 1.80。细辛为《伤寒论》治疗少阴病之主药,其剂量一直有较大争议。细辛味辛,性温,入心、肾经,具有散寒之功,其剂量一直有“不过钱”之说。有学者通过对《外台秘要》进行整

理,认为细辛的剂量范围宜在 6.9 ~ 69 g^[11]。但是也有学者认为长期大剂量服用细辛可能对心功能有一定的抑制作用^[12]。五味子性温,具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心的作用。张元素在《医学启源·用药备旨》即引用《黄帝内经·素问·脏气法时论》论述并加以具体药物举例:心苦缓,急食酸以收之,五味子。现代药理研究发现五味子可通过改善氧化应激而改善阿霉素所致的心肌损伤^[13]。五味子乙素可减轻炎症反应、抑制凋亡进而改善局部缺血所致心肌损伤^[14]。笔者认为细辛和五味子治疗缓慢性心律失常时用量可稍大,参考剂量分别为 3 ~ 10 g 和 8 ~ 15 g,但细辛用量应根据临床情况,不宜过大。通过剂量占比分析,笔者发现黄芪剂量占比最大,其次是丹参和党参。黄芪和党参为临床常用补气药。结合功效分析,推测本病病机以气虚为核心,治疗宜以黄芪为君药。丹参具有活血养血功效,临床常用于冠心病证属血瘀者,本文研究数据表明丹参应为治疗缓慢性心律失常的核心药物。炙甘草的使用频率和剂量均较大,不宜作为佐使药对待。炙甘草是《伤寒论》中治疗“心动悸、脉结代”炙甘草汤的君药。本研究纳入的处方中有 5 篇文献明确以炙甘草汤加减治疗本病,因此,炙甘草重在发挥补气作用,而不是调和诸药。通过关联规则分析,本病常用药对为桂枝 + 附子、附子 + 细辛 + 麻黄。有研究表明麻黄细辛附子汤可明显提高缓慢性心律失常大鼠的心率、左室收缩压、左室舒张末期压力、左室内压最大上升速率和左室内压最大下降速率^[15]。麻黄碱、乌头碱、去甲乌头碱和 β -细辛醚均可作用于心肌细胞膜离子通道而发挥调节机制^[16]。麻黄具有发汗散寒、宣肺平喘、利尿消肿作用,但有研究认为麻黄具有兴阳作用,现代药理研究也证实麻黄的有效成分对心血管系统具有调节作用,故笔者认为麻黄在本病的治疗中发挥助阳作用。附子具有加快心率及缩短 QRS 间期的作用,且附子的强心作用具有“效-毒”关联^[17]。因此,麻黄、附子、细辛、桂枝宜为治疗本病的核心药物。但附子辛、甘,有大热,用量不宜过大,有关附子的剂量有待于进一步研究确定。

综上所述,利用数据挖掘方法对临床研究数据进行分析,认为缓慢性心律失常的病机以气虚、阳气不足、血瘀为主,治法宜补气、温阳、活血为主,兼以理气、养阴。常用药物有 16 味,核心药物包括黄芪、附子、丹参、桂枝、麻黄、细辛,核心药对为桂枝 + 附子、附子 + 细辛 + 麻黄,其中黄芪宜为君药。本研究可为中医药治疗缓慢性心律失常的临床治疗和基础

研究提供数据支持,总结出的治法和常用药物有待于进一步的基础研究和临床研究证实。

[参考文献]

- [1] Suda S, Kasai T, Kato M, et al. Bradyarrhythmias may induce central sleep apnea in a patient with obstructive sleep apnea[J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(4):554-557.
- [2] Hosoda J, Ishikawa T, Sumita S, et al. Development of atrioventricular block and diagnostic value of stored electrograms in patients with sick sinus syndrome and implanted pacemaker [J]. *Circ J*, 2015, 79 (6): 1263-1268.
- [3] 殷胜骏,韩涛,薛新丽,等. 溃疡性结肠炎临床用药聚类分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2008, 14 (6): 77-78.
- [4] 雷蕾,温先荣,杨硕,等. 基于关联规则挖掘治疗失眠中药处方研究 [J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2015, 39(1):16-19.
- [5] LIN L, WANG Y, CHEN Y, et al. Bradyarrhythmias secondary to topical levobunolol hydrochloride solution [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, doi: 10.2147/CIA.S69420.
- [6] GENG N, JIANG N, PENG C, et al. Sodium hydroxide pinpoint pressing permeation method for the animal modeling of sick sinus syndrome [J]. *Int Heart J*, 2015, 56(4):439-443.
- [7] Ishikawa T, Jou C J, Nogami A, et al. Novel mutation in the α -myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(2):400-408.
- [8] Pellegrini C N, Scheinman M M. Bradycardia; sinus and AV node dysfunction [J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2015, 26(3):175-191.
- [9] 王凤,杜文婷,章怡祎,等. 辨病症论治心律失常概况与展望 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21 (13): 217-221.
- [10] 强立新,安颖奇,王玉华. 升陷汤加味方治疗病态窦房结综合征 98 例 [J]. *中国中医急症*, 2011, 20(11):1827-1828.
- [11] 杨琳,傅延龄,张林. 细辛在《外台秘要》汤剂中的用量研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(4):969-972.
- [12] 游姣娥,周祯祥,黄芳,等. 细辛长期毒性对 SD 大鼠心电图及心肌酶谱的影响 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2015, 17(4):1-3.
- [13] YOU J S, PAN T L, HOU Y C. Schisandra chinensis protects against adriamycin-induced cardiotoxicity in rats [J]. *Chang Gung Med J*, 2006, 29(1):63-70.
- [14] CHEN P, PANG S, YANG N, et al. Beneficial effects of schisandrin B on the cardiac function in mice model of myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (11): e79418.
- [15] 马召田,陈明. 麻黄细辛附子汤对缓慢性心律失常大鼠心功能的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(3):884-885.
- [16] 赵莹莹,侯平. 麻黄附子细辛汤中有效成分治疗缓慢性心律失常机制研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(3):70-73.
- [17] 李晓宇,栾永福,孙蓉. 附子对脾肾阳虚型心衰大鼠的效-毒关联评价 [J]. *中国药物警戒*, 2015, 12(8):449-453.

[责任编辑 刘德文]