

基于中医传承辅助平台的王阶教授治疗频发室性早搏 用药经验传承

李洪峥^{1,2}, 赵鑫², 王阶^{2*}, 但文超^{1,2}, 张辉^{2,3}, 连文静^{1,2}, 何庆勇²

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;
3. 河南中医药大学, 郑州 450000)

[摘要] 目的:借助中医传承辅助平台(V2.5)软件,研究王阶教授治疗频发性室性早搏的用药经验与组方规律,传承王阶教授临床诊疗频发室性早搏的经验。方法:收集并整理王阶教授2016—2020年治疗频发室性早搏的医案处方,采用改进的互信息法、关联规则、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类,对方中药物的性味、归经、应用频次、药对组合等进行统计、关联规则分析与新方发现。结果:共收集王阶教授治疗频发室性早搏处方122则,中药110味,多为辛、甘药物,归经则以脾经为主,兼有心、肾、肝、肺、胃经。使用单药频次最高的桂枝、白芍、生牡蛎、生龙骨、炙甘草、大枣,高频药对为桂枝-白芍116次(占95.08%);常用角药为桂枝-生龙骨-生牡蛎108次(占88.52%),桂枝-白芍-生龙骨106次(占86.89%),桂枝-白芍-生牡蛎106次(占86.89%)。常用药对为木香-砂仁等。核心处方药物为桂枝-白芍-炙甘草-生姜-大枣-生龙骨-生牡蛎-牛膝-党参-黄芪-肉苁蓉-茯苓-酸枣仁。结论:王阶教授治疗频发室性早搏的方以桂枝加龙骨牡蛎汤为主,药物以桂枝、白芍、生牡蛎、生龙骨、炙甘草、大枣等为主,临床诊疗时随病、证、症进行用药加减。

[关键词] 组方分析; 用药规律; 室性早搏; 中医传承辅助系统; 核心药物

[中图分类号] R714.252;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)07-0161-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210418

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20210203.1558.006.html>

[网络出版日期] 2021-2-4 8:37

Research on inheritance of Professor WANG Jie's Experience in Treatment of Frequent Ventricular Premature Complexes Based on Inheritance Support System of Traditional Chinese Medicine

LI Hong-zheng^{1,2}, ZHAO Xin², WANG Jie^{2*}, DAN Wen-chao^{1,2}, ZHANG Hui^{2,3},
LIAN Wen-jing^{1,2}, HE Qing-yong²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medicinal Sciences, Beijing 100053, China;
3. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** With the aid of the Inheritance Support System of Traditional Chinese Medicine V2.5 (TCMISS V2.5), to study the experience and prescription rules of professor WANG Jie in the treatment of frequent ventricular premature complexes, and inherit his clinical experience in diagnosis and treatment. **Method:** Professor WANG Jie's medical records and prescriptions for frequent ventricular premature complexes from 2016 to 2020 were collected and sorted out. Improved mutual information method, association rules, complex system entropy clustering, and unsupervised entropy hierarchical clustering were used to analyze the

[收稿日期] 20200924(026)

[基金项目] 国家中医药管理局中医传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)——国家中医药领军人才支撑计划项目

[第一作者] 李洪峥,在读硕士,从事中西医结合内科方向研究,E-mail:20180931809@bucm.edu.cn

[通信作者] *王阶,教授,主任医师,博士生导师,从事中西医结合防治心血管病,E-mail:wangjie0103@126.com

nature and flavor, channel tropism, concerted application rules, pair and combination of herbs for statistics, association rules analysis and discovery of new prescriptions. **Result:** A total of 122 prescriptions of professor WANG Jie on the treatment of frequent ventricular premature complexes were collected. 110 herbs, mostly with pungent and sweet flavors, were mainly on spleen channel and also on heart, kidney, liver, lung, and stomach channels. Cinnamomi Ramulus, Paeoniae Alba Radix, Os Draconis, Ostreae Concha, Glycyrrhizae Radix, and Jujubae Fructus had the highest frequency in use. The high-frequency herbal pair was Cinnamomi Ramulus-Paeoniae Alba Radix (116 times, accounting for 95.08%), the commonly used corner drugs were Cinnamomi Ramulus-Os Draconis-Ostreae Concha (108 times, 88.52%), Cinnamomi Ramulus-Paeoniae Alba Radix-Ostreae Concha (106 times, 86.89%), Cinnamomi Ramulus-Paeoniae Alba Radix-Os Draconis (106 times, 86.89%). Commonly used herbal pair was Aucklandiae Radix-Amomi Villosi Fructus. The core prescription herbs included Cinnamomi Ramulus-Paeoniae Alba Radix-Os Draconis-Ostreae Concha-Glycyrrhizae Radix-Jujubae Fructus-Zingiberis Recens Rhizoma-Achyranthis Bidentatae Radix-Codonopsis Radix-Astragali Seu Hedysari Radix-Cistanches Herba-Poria-Ziziphi Spinosae Semen. **Conclusion:** Professor WANG Jie's prescription for the treatment of frequent ventricular premature complexes is Guizhi Jia Longgu Multiang, and the main herbs are Cinnamomi Ramulus, Paeoniae Alba Radix, Os Draconis, Ostreae Concha, Glycyrrhizae Radix, and Jujubae Fructus. The final prescription could be adjusted according to the diseases and symptoms of patients.

[Key words] prescription analysis; herbs application rule; ventricular premature complexes; Inheritance Support System of Traditional Chinese Medicine; central herbs

名医经验是中医药学传承发展中不可多得的宝贵财富,清末医家余听鸿先生对于传承有“医书虽众,不出二义;经文、本草、经方为学术规矩之宗;经验、方案、笔记为灵悟变通之用,二者并传不朽”的论述。2019年习近平总书记对全国中医药工作提出了“传承精华,守正创新”的重要指示,明确了名老中医积攒的临证、研究经验是现代中医学发展的动力所在,是中医药进一步创新的源泉。有鉴于此,传承与发扬名医经验对于提高临床医师诊疗水平,创新发展中医药学提供重要保障。

既往名老中医经验传承多以师徒型传承、院校型传承、科研型传承等形式为主^[1]。在近年政策扶持下,出现了深度访谈整理精华、科研立项式传承、国家政策式传承、中医院校研究生培养模式、名老中医工作室建立,多种形式交叉联合进行等方式^[2]。随着计算机技术、数学算法、人工智能技术的进一步发展,及多种中医交叉学科的涌现,通过数据挖掘技术,应用聚类分析、关联分析、判别分析、决策树方法和人工神经网络等方法,参考“临床信息采挖-挖掘提取经验-临床应用验证-机理机制研究-理论指导临床”模式^[3],人机合一得出客观结果,尽可能地经名老中医本人审核进而得到名老中医经验得以传承。这为传统名老中医经验传承注入了结构化、可视化的信息力量,结合药理学、病理生理学、生物信息学等领域知识结合分析,或可成为创

新型名老中医传承新途径。

本文共收集、整理2016—2020年间,王阶教授临床诊治频发性室性早搏的处方、用药,借助中医传承辅助系统(V2.5),利用数据挖掘方法,探讨王阶教授临床治疗频发室性早搏的遣方用药规律,为响应国家中医药领军人才支持计划,传承王阶教授临床诊疗经验提供参考。

1 资料和方法

1.1 处方来源 本研究收集、整理2016年2月至2020年9月,王阶教授于中国中医科学院广安门医院心血管病科门诊根据西医诊断明确诊断为频发性室性早搏患者的诊疗处方。共收集医案处方122则。

1.2 数据录入 将王阶教授治疗频发室性早搏的处方、用药信息录入中医传承辅助系统(V2.5),采用双人双机独立录入数据并交叉审核,保证差异率控制在5%以下。

1.3 数据标准化 参考2020年版《中华人民共和国药典》^[4]《中药大辞典》^[5]规范中药名称。为保证数据聚合程度,本研究基于王阶教授处方真实情况,统一中药名,如统一“醋柴胡”为“柴胡”等。

1.4 数据分析 利用中医传承辅助系统(V2.5)的“统计报表”和“数据分析”两功能模块完成,依次进行药物频次统计、药物性味归经分布统计、组方规律挖掘、新方发现研究。采用改进的互信息法、

关联规则、熵层次聚类,统计单药、对药、角药,并分析关联规则、探索处方规律^[6-7]。使用 Cytoscape 3.7.2^[8]软件构建中药共现网络,提取核心药物。

2 结果

2.1 一般信息 经统计分析,122个王阶教授临床治疗频发室性早搏的处方中共包含110味中药,其中常用药物情况见表1。统计王阶教授治疗频发室性早搏的药物四气、五味、归经发现,多用辛、甘类药物,所用药物依次多分布于脾、肺、胃、肝、肾、心经。见图1。

表1 治疗频发室性早搏常用单味药物(频数>50次)

Table 1 Professor WANG Jie's commonly used single herb in treatment of frequent ventricular premature beats(frequency>50)

| No. | 中药名称 | 频数/次 | 频率/% | No. | 中药名称 | 频数/次 | 频率/% |
|-----|------|------|-------|-----|------|------|-------|
| 1 | 桂枝 | 118 | 96.72 | 9 | 生姜 | 95 | 77.87 |
| 2 | 白芍 | 117 | 95.90 | 10 | 黄芪 | 93 | 76.23 |
| 3 | 生牡蛎 | 108 | 88.52 | 11 | 酸枣仁 | 76 | 62.30 |
| 4 | 生龙骨 | 108 | 88.52 | 12 | 茯苓 | 76 | 62.30 |
| 5 | 炙甘草 | 107 | 87.70 | 13 | 肉苁蓉 | 71 | 58.20 |
| 6 | 大枣 | 106 | 86.89 | 14 | 法半夏 | 59 | 48.36 |
| 7 | 党参 | 99 | 81.15 | 15 | 元胡 | 55 | 45.08 |
| 8 | 牛膝 | 96 | 78.69 | 16 | 黄连 | 52 | 42.62 |

表2 治疗频发室性早搏常用药对(频数≥95次)

Table 2 Professor WANG Jie's commonly used pair medicinal combinations in treatment of frequent ventricular premature beats (frequency≥95)

| No. | 对药配伍 | 频数/次 | 频率/% | No. | 对药配伍 | 频数/次 | 频率/% |
|-----|---------|------|-------|-----|---------|------|-------|
| 1 | 白芍-桂枝 | 116 | 95.08 | 11 | 大枣-生龙骨 | 102 | 83.61 |
| 2 | 生龙骨-生牡蛎 | 108 | 88.52 | 12 | 大枣-生牡蛎 | 102 | 83.61 |
| 3 | 桂枝-生牡蛎 | 108 | 88.52 | 13 | 炙甘草-大枣 | 98 | 80.33 |
| 4 | 桂枝-生龙骨 | 108 | 88.52 | 14 | 桂枝-党参 | 97 | 79.51 |
| 5 | 桂枝-大枣 | 106 | 86.89 | 15 | 炙甘草-生龙骨 | 96 | 78.69 |
| 6 | 白芍-生龙骨 | 106 | 86.89 | 16 | 炙甘草-生牡蛎 | 96 | 78.69 |
| 7 | 白芍-生牡蛎 | 106 | 86.89 | 17 | 党参-白芍 | 95 | 77.87 |
| 8 | 白芍-炙甘草 | 105 | 86.07 | 18 | 牛膝-白芍 | 95 | 77.87 |
| 9 | 桂枝-炙甘草 | 105 | 86.07 | 19 | 桂枝-牛膝 | 95 | 77.87 |
| 10 | 大枣-白芍 | 105 | 86.07 | 20 | 桂枝-生姜 | 95 | 77.87 |

2.3 常用角药分析 在方剂分析模块中,设置支持度个数为60,置信度为0.95,聚类分析王阶教授医案处方中出现频数≥100次的角药。常用角药配伍有桂枝-生龙骨-生牡蛎108次(占88.52%),桂枝-白芍-生龙骨106次(占86.89%),桂枝-白芍-生牡蛎106次(占86.89%),白芍-生龙骨-生牡蛎106次(占

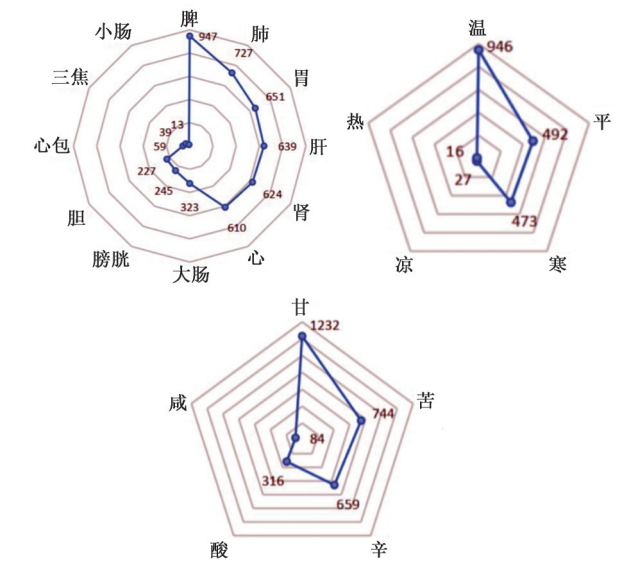


图1 治疗频发室性早搏用药的四气、五味、归经情况

Fig. 1 Characteristic of professor WANG Jie's prescription on four properties, five tastes and meridian tropism

2.2 常用药对分析 在方剂分析模块中,设置支持度个数为60,置信度为0.95,聚类分析王阶教授医案处方中出现频数≥95次的药对。常用药对有桂枝-白芍116次(占95.08%),生龙骨-生牡蛎108次(88.52%),桂枝-生龙骨108次(88.52%),桂枝-生牡蛎108次(88.52%)。根据使用频次,由高到低排序,见表2。

86.89%),桂枝-白芍-大枣105次(占86.07%),桂枝-白芍-炙甘草104次(85.25%)。根据使用频次,由高到低排序,见表3。

2.4 常用药物组合分析 在方剂分析模块中,设置支持度个数为60,置信度为0.95,聚类分析王阶教授医案处方中出现频数≥60次的药物组合。常用药

表3 治疗频发室性早搏常用角药(频数≥100次)

Table 3 Professor WANG Jie's commonly used triple medicinal combinations in treatment of frequent ventricular premature beats (frequency≥100)

| No. | 角药配伍 | 频数/次 | 频率/% | No. | 角药配伍 | 频数/次 | 频率/% |
|-----|------------|------|-------|-----|------------|------|-------|
| 1 | 桂枝-生龙骨-生牡蛎 | 108 | 88.52 | 7 | 桂枝-大枣-生龙骨 | 102 | 83.61 |
| 2 | 桂枝-白芍-生龙骨 | 106 | 86.89 | 8 | 桂枝-大枣-生牡蛎 | 102 | 83.61 |
| 3 | 桂枝-白芍-生牡蛎 | 106 | 86.89 | 9 | 大枣-生龙骨-生牡蛎 | 102 | 83.61 |
| 4 | 白芍-生龙骨-生牡蛎 | 106 | 86.89 | 10 | 大枣-白芍-生龙骨 | 101 | 82.79 |
| 5 | 桂枝-白芍-大枣 | 105 | 86.07 | 11 | 大枣-白芍-生牡蛎 | 101 | 82.79 |
| 6 | 桂枝-白芍-炙甘草 | 104 | 85.25 | | | | |

物配伍组合均为在桂枝加龙骨牡蛎汤基础上进行 用药加减得到。见表4。

表4 治疗频发室性早搏常用药物组合(频数≥60次)

Table 4 Professor WANG Jie's commonly used medicinal combinations in treatment of frequent ventricular premature beats(frequency≥60)

| 类型 | No. | 常用配伍 | 频数/次 | 频率/% | 类型 | No. | 常用配伍 | 频数/次 | 频率/% |
|-----|-----|-------------------|------|-------|-----|------------------------|-------------------------------|-------|-------|
| 4味药 | 1 | 桂枝-白芍-生龙骨-生牡蛎 | 106 | 86.89 | 6味药 | 13 | 桂枝-白芍-炙甘草-大枣-生龙骨-生牡蛎 | 94 | 77.05 |
| | 2 | 桂枝-大枣-生龙骨-生牡蛎 | 102 | 83.61 | | 14 | 桂枝-白芍-生姜-大枣-生龙骨-生牡蛎 | 91 | 74.59 |
| | 3 | 桂枝-白芍-大枣-生龙骨 | 101 | 82.79 | | 15 | 桂枝-白芍-大枣-牛膝-生龙骨-生牡蛎 | 86 | 70.49 |
| | 4 | 桂枝-白芍-大枣-生牡蛎 | 101 | 82.79 | | 16 | 桂枝-炙甘草-生姜-大枣-生龙骨-生牡蛎 | 85 | 69.67 |
| | 5 | 白芍-大枣-生龙骨-生牡蛎 | 101 | 82.79 | | 17 | 桂枝-白芍-炙甘草-生姜-生龙骨-生牡蛎 | 85 | 69.67 |
| 5味药 | 6 | 炙甘草-大枣-白芍-桂枝 | 97 | 79.51 | 7味药 | 18 | 桂枝-白芍-炙甘草-生姜-大枣-生龙骨-生牡蛎 | 84 | 68.85 |
| | 7 | 桂枝-白芍-大枣-生龙骨-生牡蛎 | 101 | 82.79 | | 19 | 桂枝-白芍-炙甘草-大枣-牛膝-生龙骨-生牡蛎 | 79 | 64.75 |
| | 8 | 桂枝-炙甘草-大枣-生龙骨-生牡蛎 | 95 | 77.87 | 20 | 生姜-牛膝-大枣-白芍-桂枝-生龙骨-生牡蛎 | 79 | 64.75 | |
| | 9 | 桂枝-白芍-炙甘草-生龙骨-生牡蛎 | 95 | 77.87 | 8味药 | 21 | 桂枝-白芍-炙甘草-生姜-大枣-党参-生龙骨-生牡蛎 | 70 | 57.38 |
| | 10 | 桂枝-白芍-炙甘草-大枣-生龙骨 | 94 | 77.05 | | 22 | 桂枝-白芍-生姜-大枣-牛膝-党参-生龙骨-生牡蛎 | 66 | 54.10 |
| | 11 | 桂枝-白芍-炙甘草-大枣-生牡蛎 | 94 | 77.05 | | 23 | 炙甘草-牛膝-党参-大枣-白芍-桂枝-生龙骨-生牡蛎 | 63 | 51.64 |
| | 12 | 炙甘草-大枣-白芍-生龙骨-生牡蛎 | 94 | 77.05 | 9味药 | 24 | 桂枝-白芍-炙甘草-生姜-大枣-牛膝-党参-生龙骨-生牡蛎 | 60 | 49.18 |

2.5 基于关联规则的王阶教授医案处方配伍规律及药对分析 在方剂分析模块中,设置支持度个数为60,置信度为0.95,发现5 234条关联规则。常见配伍有生龙骨→生牡蛎等6个置信度为1.00的2味药配伍方式;生龙骨,生牡蛎→桂枝等83个置信度为1.00的3味药配伍方式;牛膝,酸枣仁→生龙骨,生牡蛎等置信度为1.00的4味药配伍方式;生姜,白芍,生龙骨,生牡蛎→桂枝等509个置信度为1.00的5味药配伍方式;炙甘草,生姜,酸枣仁→桂枝,生龙骨,生牡蛎等536个置信度为1.00的6味药配伍方式;牛膝,大枣,白芍,酸枣仁→桂枝,生龙骨,生牡蛎等299个置信度为1.00的7味药配伍方式;炙甘草,生姜,牛膝,大枣,白芍,生龙骨,生牡蛎→桂枝等63个置信度为1.00的8味药配伍方式;9味药配伍方式如炙甘草,生姜,牛膝,党参,白芍,桂枝,生龙骨,生牡蛎→大枣,置信度0.983 6,见表5。

使用Cytoscape 3.7.2软件构建中药关联关系网络,计算中药在网络中的拓扑学特征,根据各个药物的度值大小提取核心药物,并绘制核心药物网络关系图,构建最终核心网络。结果显示王阶教授治疗频发室性早搏临床处方的核心药物为桂枝-白芍-炙甘草-生姜-大枣-生龙骨-生牡蛎-牛膝-党参-黄芪-肉苁蓉-茯苓-酸枣仁,见图2。此外对于药对,共获取木香-砂仁,关联系数0.060 9,葛根-大枣,关联系数0.057 0等药对5 729对,见表6。

2.6 基于熵方法的王阶教授医案处方核心组合及新方提取 使用中医传承计算系统,根据方剂数量、经验判断及不同参数提取的数据预读,设置相关度为6,惩罚度为2,进行复杂系统熵聚类分析,获得103组2味药核心组合。通过提取功能,运用无监督的熵层次聚类算法,得到聚类后的10组3~4味药的核心组合,结果见表7。基于无监督的熵层

表5 基于关联规则的王阶教授频发室性早搏医案处方配伍组合规律举例

Table 5 Examples of professor WANG Jie's prescription composing laws in treatment of frequent ventricular premature beats according to association rules

| 类型 | No. | 关联规则 | 置信度 | 类型 | No. | 关联规则 | 置信度 | |
|-----|-----|----------------|-----|-----|-----|-------------------------------|-----------------------|---|
| 2味药 | 1 | 黄连→桂枝 | 1 | 5味药 | 16 | 炙甘草,党参,生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 | |
| | 2 | 生姜→桂枝 | 1 | | 17 | 牛膝,大枣,生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 | |
| | 3 | 生龙骨→桂枝 | 1 | | 18 | 生姜,白芍,生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 | |
| | 4 | 生牡蛎→桂枝 | 1 | | 6味药 | 19 | 炙甘草,牛膝,党参,生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 |
| | 5 | 生牡蛎→生龙骨 | 1 | | | 20 | 炙甘草,生姜,酸枣仁→桂枝,生龙骨,生牡蛎 | 1 |
| 3味药 | 6 | 生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 | 21 | | 牛膝,黄芪,大枣,生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 | |
| | 7 | 生姜,白芍→桂枝 | 1 | 7味药 | 22 | 炙甘草,生姜,牛膝,党参,大枣,白芍→桂枝 | 1 | |
| | 8 | 生姜,黄芪→桂枝 | 1 | | 23 | 炙甘草,大枣,白芍,酸枣仁→桂枝,生龙骨,生牡蛎 | 1 | |
| | 9 | 生姜,牛膝→桂枝 | 1 | | 24 | 牛膝,大枣,白芍,酸枣仁→桂枝,生龙骨,生牡蛎 | 1 | |
| | 10 | 党参,大枣→桂枝 | 1 | 8味药 | 25 | 炙甘草,牛膝,党参,大枣,白芍,生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 | |
| 4味药 | 11 | 炙甘草,党参,白芍→桂枝 | 1 | | 26 | 生姜,牛膝,党参,大枣,白芍,生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 | |
| | 12 | 炙甘草,生姜,牛膝→桂枝 | 1 | | 27 | 炙甘草,生姜,牛膝,大枣,白芍,生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 | |
| | 13 | 牛膝,酸枣仁→生龙骨,生牡蛎 | 1 | 9味药 | 28 | 炙甘草,生姜,牛膝,党参,白芍,桂枝,生龙骨,生牡蛎→大枣 | 0.983 6 | |
| | 14 | 生姜,生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 | | 29 | 炙甘草,生姜,牛膝,党参,大枣,桂枝,生龙骨,生牡蛎→白芍 | 0.983 6 | |
| | 15 | 白芍,生龙骨,生牡蛎→桂枝 | 1 | | 30 | 炙甘草,生姜,牛膝,党参,桂枝,生龙骨,生牡蛎→大枣,白芍 | 0.967 7 | |

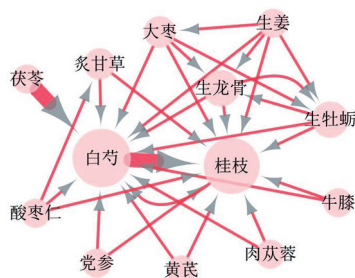


图2 治疗频发室性早搏核心处方药物关联关系网络
Fig. 2 Drug association network on professor WANG Jie's prescription

表6 治疗频发室性早搏常用药对分析(关联系数≥0.41)
Table 6 Professor WANG Jie's commonly used medicine suits in treatment of frequent ventricular premature beats (correlation coefficient≥0.41)

| No. | 药对 | 关联系数 | No. | 药对 | 关联系数 |
|-----|--------|---------|-----|--------|---------|
| 1 | 木香-砂仁 | 0.060 9 | 6 | 党参-竹茹 | 0.043 7 |
| 2 | 葛根-大枣 | 0.057 0 | 7 | 党参-黄柏 | 0.043 7 |
| 3 | 牛膝-炒山楂 | 0.052 8 | 8 | 木香-大枣 | 0.043 5 |
| 4 | 陈皮-大枣 | 0.045 6 | 9 | 党参-琥珀粉 | 0.041 5 |
| 5 | 酸枣仁-大枣 | 0.043 7 | 10 | 砂仁-陈皮 | 0.041 2 |

次聚类算法,将表7中核心药物组合进一步提取、组合,获得5个由4~6味药物组成的新方,运用空间网络图展示,见图3。

表7 医案处方熵聚类的核心新处方

Table 7 Professor WANG Jie's new prescription in treatment of frequent ventricular premature beats according to entropy clustering

| No. | 核心组合 | No. | 核心组合 |
|-----|--------------|-----|--------------|
| 1 | 肉苁蓉-浮小麦-巴戟天 | 6 | 肉苁蓉-巴戟天-琥珀粉 |
| 2 | 竹茹-枳壳-黄柏 | 7 | 竹茹-黄柏-陈皮-远志 |
| 3 | 丹参-茯苓-白术 | 8 | 丹参-茯苓-三七 |
| 4 | 五味子-山萸肉-麦冬 | 9 | 五味子-山萸肉-白术 |
| 5 | 生牡蛎-砂仁-大枣-黄连 | 10 | 生龙骨-砂仁-大枣-黄连 |

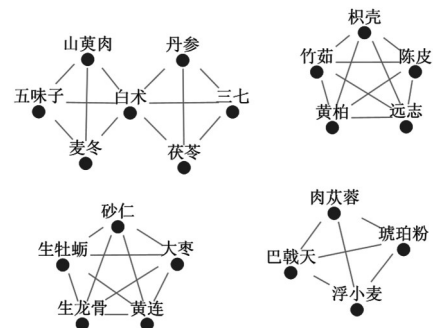


图3 基于无监督的熵层次聚类算法新方组合网络展示
Fig. 3 Display of new combination network based on unsupervised entropy hierarchical clustering algorithm

3 讨论

3.1 频发室性早搏的中医病证治法认识 频发室性早搏以心慌、心悸、怔忡、胸闷等为主要表现,属

中医“心悸”病范畴,最早见于《伤寒论》第177条“伤寒脉结代、心动悸,炙甘草汤主之”,以心阴阳气血俱虚为核心病机,临床也可根据症状表现分为气血亏虚、心阴不足、心阳不振、痰火扰心、心血瘀阻与水气凌心6种类证型^[9]。因此在治疗上,养心安神或镇心安神为主,对证予温阳、滋阴、益气、化痰、活血、利水、养血等法。应用中医传承辅助系统进行数据挖掘分析后发现,王阶教授治疗频发室性早搏多用辛、甘类中药,可起到“辛甘化阳”的作用。其核心处方药物为桂枝-白芍-炙甘草-生姜-大枣-生龙骨-生牡蛎-牛膝-党参-黄芪-肉苁蓉-茯苓-酸枣仁,常用药物的桂枝、白芍、生牡蛎、生龙骨、炙甘草、大枣,出自《金匱要略》血痹虚劳病脉证并治第六,属具有调和阴阳,潜镇摄纳之功效的桂枝加龙骨牡蛎汤方。喻嘉言在《医门法律》中评价此方:“用桂枝汤调其营卫羈迟,脉道虚衰,加龙骨、牡蛎涩止其清谷、亡血、失精。一方而两扼其要,诚足宝也”。桂枝加龙骨牡蛎汤方的应用,符合中医学对心悸病的基础病机认识^[10],其治则、治法也同室性早搏证候分布规律相对应^[11]。

3.2 王阶教授治疗频发室性早搏主方分析 基于无监督的熵层次聚类分析,结合关联分析,得出王阶教授治疗频发室性早搏的相应新方主方组成为“桂枝-白芍-生姜-炙甘草-大枣-生龙骨-生牡蛎-牛膝-党参-黄芪-肉苁蓉-酸枣仁”。结合对王教授的访谈可知,王阶教授认为频发室性早搏主要病位在心,可与肝、脾、肺、肾四脏关联,核心病机为心阴阳气血俱虚,心神不安,而其病性则可虚、可实、可虚实夹杂。因此,王教授认为应以桂枝、生龙骨、生牡蛎组合(即角药所得)为君,以温补心阳,安神定悸;白芍酸苦微寒,可敛阴养血,辅助桂枝起到调和阴阳作用,酸枣仁酸甘,可养心补肝,宁心安神辅助君药加强安神之效,共为臣药;党参、黄芪益气调中,牛膝、肉苁蓉补肝益肾,佐助君、臣药,减轻因频发室性早搏产生的乏力感,同时佐制龙牡重镇潜阳太过,共为佐药;姜枣草联用顾护中焦,调和诸药,共为使药。

针对主方中药物组成部分,现有药理研究指出,桂枝-白芍药对经煎煮后,可增强肉桂酸、没食子酸等有机酸和芍药苷、芍药内酯苷等芍药总苷单萜类化合物及香豆素类成分吸收^[12],且香豆素与肉桂酸的煎出率有所提高^[13],起到抗炎作用^[14]。桂枝-黄芪共同煎煮后,黄酮类及皂苷类化合物的煎出率也有所提高^[15],起到心肌缺血预适应保护作用^[16]。

源于桂枝甘草汤的桂枝-甘草配合使用,有助于降低肉桂酸、甘草酸和甘草次酸的消除速度,增强有效成分的吸收利用^[17],从而起到抗心肌缺血再灌注损伤作用^[18],进一步联合具有镇静、抗惊厥作用的生龙骨、生牡蛎后^[19],共同抑制心室肌细胞内向整流钾通道作用,从而抑制心室肌细胞兴奋传导^[20],起到抗心律失常作用。酸枣仁的通过调节 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -三磷酸腺苷(ATP)酶的活性从而增强镇静作用^[21],肉苁蓉通过提高缺血心肌细胞超氧化物歧化酶和硒谷胱甘肽过氧化酶活性、降低过氧化脂质含量,减轻心肌超微粒结构损伤程度,从而保护心肌细胞^[22],怀牛膝或可通过增强呼吸兴奋性从而增加肺通气量,提高氧含量,调整机体氧分压来调整心肌收缩力及 Ca^{2+} 流动情况^[23]。有鉴于此,诸药合用在控制心室率,改善心律失常的同时,还可起到保护心肌细胞的作用。

3.3 王阶教授治疗频发室性早搏的加减用药经验探讨 在临证应用上,王阶教授秉承《伤寒论》第16条文所言:“观其脉证,知犯何逆,随证治之”的原则,如关联分析结果所示,处方用药可因患者症状表现不同,随症用药。如疲惫、短气患者,加用补中益气汤加减,党参、黄芪等益气升提方药;舌尖红,心烦患者,加用小剂量黄连清心经实热;纳呆、痞满患者,加用木香、砂仁、陈皮一类理气醒脾;失眠患者,联用酸枣仁汤加减或增用酸枣仁、柏子仁一类安神药物;神疲、腰膝酸软患者,加用巴戟天、肉苁蓉、淫羊藿等补肾药;自汗患者,加用浮小麦清虚热而止汗;胸痛患者,加用元胡、蒲黄等中药活血止痛。也可因患者辨证差异在处方加减中有所侧重,如合并虚羸少气、自汗、盗汗、舌光、少苔、脉细数等心阴阳两虚证者可联用炙甘草汤^[24-25],合并神疲、气短、自汗、乏力、少气懒言、咽干、口渴等气阴两虚证者可联用生脉散^[26],合并胆怯、心惊、心烦、恶心、呕吐、呃逆、纳呆、多梦、苔腻等胆郁痰扰证者可联用温胆汤^[27]等方药使用。还可因患者合并基础病的情况调整用药加减,如针对合并冠心病的患者,联用冠心病2号方^[28-29]、瓜蒌薤白半夏汤^[30]、丹参饮^[31]等宽胸活血;针对合并高血压病的患者,联用天麻钩藤饮^[32]、龙胆泻肝汤^[33]、五苓散^[34]等平肝利水,或加以补肾活血中药^[35-36];针对合并房颤的患者,加以苦参^[37]、琥珀粉^[38]等中药复律;针对合并高脂血症患者,加用焦三仙降脂化浊。

3.4 数据挖掘名老专家经验研究的不足与思考 本研究也折射出利用中医传承辅助系统(V2.5)

分析名老专家经验时的有待进一步分析的问题。如从数据挖掘得到的“新方”组成角度提示有“生龙骨-生牡蛎-黄连-砂仁-大枣”“枳壳-竹茹-黄柏-远志-陈皮”“巴戟天-肉苁蓉-琥珀粉-浮小麦”等,此类新方或对于兼见不同证候时可以使用,但不适于作为王教授治疗频发室性早搏的通病通方。如“枳壳-竹茹-黄柏-远志-陈皮”或可在合并痰热互结证,兼见痞满、纳呆、口中黏腻、小便黄味道大、苔黄腻、脉滑数等症状时联用。但通过无监督的熵层次聚类分析得到的结果与王教授常用对病(频发室性早搏)治疗药物及处方本意有所出入,且与用药配伍原则有一定差距。通过寻求王阶教授本人意见,审核分析结果,综合得到本文结论,认为“桂枝-白芍-生姜-炙甘草-大枣-生龙骨-生牡蛎-牛膝-党参-黄芪-肉苁蓉-酸枣仁”为王阶教授治疗频发室性早搏的经验处方。有鉴于此,使用现代算法研究名老中医传承经验时,需结合多种算法的分析结果分析研究,应尽可能地访问名老专家本人经验,不可单纯基于单一分析结果擅下“新方”的定论。

[参考文献]

[1] 陶有青,徐春波,包文虎,等. 名老中医经验传承的内涵及实践要素[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(11):1371-1373.

[2] 李健阳,张志强,赵建磊. 名老中医经验传承模式现状及思考[J]. 国医论坛, 2017, 32(3):64-66.

[3] 陆施婷,陈清光,徐佩英,等. 名老中医经验传承模式研究概述[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8):3629-3631.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:1-6.

[5] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社, 2014.

[6] ZHONG X X, HE Q Y, LIAO J Q, et al. The compatibility law of Chinese patent medicines for the treatment of coronary heart disease angina pectoris based on association rules and complex network[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(6):9418-9424.

[7] 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.

[8] OTASEK D, MORRIS J H, BOUCAS J, et al. Cytoscape automation: empowering workflow-based network analysis[J]. Genome Biol, 2019, 20(2):2498-2504.

[9] 沈绍功. 中医心病诊断疗效标准与用药规范[M]. 北

京:北京出版社, 2001:9-10.

[10] 耿晓娟,阮士怡,张军平. 心悸病因病机及方药演变初探[J]. 中医杂志, 2018, 59(20):1717-1721.

[11] 高雅. 基于多元统计分析的室性早搏患者中医证候研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.

[12] 陈永财,钱江辉,王彬辉,等. “桂枝与白芍”药对入血成分UPLC-Q/TOF-MS分析[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(12):1707-1711.

[13] 王连芝,董静艳. 桂枝与白芍配伍的HPLC指纹图谱研究[J]. 中医药信息, 2010, 27(4):32-34.

[14] 杨清鑫,吕红君,王小博,等. 基于整合药理学平台的桂枝-白芍药对抗脓毒症的分子机制研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13):2691-2700.

[15] 娄桂芹,边洪荣,张艳. 黄芪桂枝五物汤中黄芪不同配伍对总黄酮含量的影响[J]. 中药材, 2009, 32(8):1298-1299.

[16] 俞春林,杜正彩,郝二伟,等. 四类不同功效桂枝药对化学成分与药理作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1):226-234.

[17] WANG S N, SUN L J, GU L Q, et al. The comparative pharmacokinetics of four bioactive ingredients after administration of Ramulus Cinnamomi-Radix Glycyrrhizae herb pair extract, Ramulus Cinnamomi extract and Radix Glycyrrhizae extract [J]. Biomed Chromatogra Bmc, 2016, 30(8):1270-1277.

[18] 李冀,赵伟国,李胜志,等. 桂枝甘草汤提取物组别对大鼠心肌缺血再灌注心律失常的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8):2052-2054.

[19] 张晗,张磊,刘洋. 龙骨、牡蛎化学成分、药理作用比较研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13):1839-1840.

[20] 王国娟. 心悸宁浸膏粉溶液对豚鼠心室肌细胞内向整流钾电流的影响[D]. 郑州:河南中医学院, 2008.

[21] 史琴,王慧,武静,等. PCPA失眠后大鼠不同时间大脑皮质钠-钾ATP酶和钙-镁ATP酶活性变化及酸枣仁汤的干预作用[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5):1050-1052.

[22] 宋志宏,雷丽,屠鹏飞. 肉苁蓉属植物的药理活性研究进展[J]. 中草药, 2003, 34(9):113-115.

[23] 赵兴梅,徐光忠,李建利,等. 川牛膝和怀牛膝的现代药理研究概况[J]. 华西药学杂志, 2004, 19(3):205-207.

[24] 王兆博,沈晓旭,杨涛,等. 炙甘草汤对比西药抗心律失常药物治疗室性期前收缩临床随机对照试验的Meta分析[J]. 中国中医急症, 2018, 27(4):576-581.

[25] 董佰冰,季康寿,侯平. 生脉注射液治疗缓慢性心律失常有效性和安全性的Meta分析[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(11):2055-2060.

[26] 王安铸,马晓昌,郭丽君. 炙甘草汤对比抗心律失常

- 药物治疗室性期前收缩的Meta分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(14):2193-2200.
- [27] 马娜娜,李平,朱国东,等. 温胆汤治疗心律失常疗效的Meta分析[J]. 中国中医急症,2016,25(6):993-996.
- [28] 北京地区防治冠心病协作组. 冠心2号方治疗冠心病心绞痛疗效的初步报告[J]. 新医药学杂志,1972(1):29-32.
- [29] 中国医学科学院基础医学组. 冠心2号方对家兔实验性动脉粥样硬化斑块和血脂的影响[J]. 新医药学杂志,1972(1):32-35.
- [30] 高飞,荆莹飞,李静华,等. 瓜蒌薤白半夏汤加减方治疗冠心病心绞痛的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(23):3410-3415.
- [31] 王景科,钟江华,黄康,等. 丹参饮合温胆汤加减对稳定型心绞痛的心肌缺血保护机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201132.
- [32] 付晓乐. 天麻钩藤饮联合硝苯地平治疗高血压(肝阳上亢)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2018,32(5):40-42.
- [33] 张珊珊. 基于随机对照试验的龙胆泻肝汤治疗高血压的meta分析[D]. 济南:山东中医药大学,2016.
- [34] 李玉爽,孙国梁. 五苓散治疗高血压的临床疗效研究[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(18):57-58.
- [35] 王阶,熊兴江,刘巍. 补肾法治疗高血压病[J]. 中国中药杂志,2013,38(9):1277-1279.
- [36] 杨晓忱,熊兴江,王阶. 补肾降压法治疗原发性高血压108例临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(10):1083-1086.
- [37] 冯思意. 苦参抗心律失常功效分析[J]. 中国卫生工程学,2008,17(S1):70-71.
- [38] 盛爱华,吴培俊. 中药琥珀在治疗心律失常中的作用初探[J]. 时珍国药研究,1993,4(1):10.

[责任编辑 顾雪竹]