

应用中医传承辅助平台分析冠心病不稳定型心绞痛方剂的组方用药规律^Δ

侯王君^{1*}, 庄贺¹, 薛一涛², 刘伟³, 夏明峰¹, 庄慧魁^{4#}(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院心内科, 济南 250014; 3. 山东中医药大学护理学院教研室, 济南 250014; 4. 山东中医药大学第二附属医院神经内科, 济南 250000)

中图分类号 R288 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4478-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.04

摘要 目的:为深度挖掘中医药治疗冠心病不稳定型心绞痛和新药研发提供参考依据。方法:应用中医传承辅助平台软件,构建中医药治疗冠心病不稳定型心绞痛的组方数据库,采用软件的临床采集、平台管理、资料管理、知识检索、统计报表、数据分析功能,对方剂数据库进行四气、五味、归经分布、频次统计、组方规律、潜在新方等分析。结果:通过对治疗冠心病不稳定型心绞痛的178首方剂分析,涉及中药152味。四气分布频次前3位的分别是温(617)、寒(474)和平(288);五味分布频次前3位的分别是苦(750)、甘(732)和辛(497);归经分布频次前3位的分别为肝(860)、心(573)和脾(549)。出现频次高于10次的中药共40味,前5位分别是川芎、丹参、黄芪、当归和红花。依据药物组合出现的频次从高到低排列,前5位分别是川芎-丹参、川芎-当归、川芎-黄芪、红花-川芎和丹参-黄芪。演化得到新方共8首。结论:中国知网中收录治疗冠心病不稳定型心绞痛以药性多偏温平,药味甘苦,用药多选活血通经、祛瘀止痛、除烦安神等功效为主,体现了冠心病不稳定型心绞痛的“标本同治,补泻兼施”的治疗原则。

关键词 冠心病不稳定型心绞痛;中医传承辅助平台;方剂;组方规律

Analysis of the Regularity of Drug Use in Coronary Heart Disease Unstable Angina Prescriptions by TCM Inheritance Auxiliary Platform

HOU Wangjun¹, ZHUANG He¹, XUE Yitao², LIU Wei³, XIA Mingfeng¹, ZHUANG Huikui⁴(1. First Clinical Medical College, Shandong University of TCM, Jinan 250014, China; 2. Dept. of Cardiovascular Disease, the Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250014, China; 3. Teaching and Research Section, Nursing College, Shandong University of TCM, Jinan 250014, China; 4. Dept. of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for TCM in the treatment of coronary heart disease (CHD) unstable angina and new drug research and development. **METHODS:** TCM inheritance auxiliary platform software was adopted to build prescription database of TCM in the treatment of CHD unstable angina. The software function of clinical collection, platform management, information management, knowledge retrieval, statistics, data analysis were adopted to analyze prescription database in respects of four properties, five tastes, channel tropism distribution, frequency statistics, rules of prescriptions and potential new prescriptions, etc. **RESULTS:** Through analyzing 178 prescriptions of CHD unstable angina, 152 ingredients were involved. Top 3

- 科技进步与对策,2003,20(5):12-14.
- [8] (美)埃里克·弗鲁博顿,(德)鲁道夫·芮切特.新制度经济学:一个交易费用分析范式[M].姜建强,罗长远,译.上海:格致出版社、上海三联书店、上海人民出版社,2012:57-69.
- [9] 周俊,薛求知.交易专用性投资效应及治理机制研究评价[J].外国经济与管理,2009,31(9):18-28.
- [10] 宋成华.日本企业共同研发的经济学分析[J].现代日本经济,2005(6):45-48.
- [11] 徐向艺,任荣.产学研合作创新与企业间合作创新的比较研究[J].比较管理,2011(1):31-40.
- [12] 李丹阳,王健.激励性监管:“孤儿药”的特殊属性与政府监管政策初探[J].中国卫生产业,2013,10(27):186-187.
- [13] 易八贤,王广平,吴晓明.基于孤儿药制度的传统疑难杂症药物研发激励策略[J].中国医药工业杂志,2014,45(3):S16-S20.
- [14] 曾智,杨悦,令狐昌黎,等.拟建我国罕用药政策制度的探讨与建议[J].中国药房,2009,20(10):737-740.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81273703)

* 博士研究生。研究方向:中医药治疗心血管系统疾病的临床研究。电话:0531-82436227。E-mail:331438192@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中西医结合治疗神经系统疾病的临床研究。电话:0531-82436227。E-mail:zhuanghuikui@163.com

(收稿日期:2016-11-05 修回日期:2017-01-07)

(编辑:胡晓霖)

in the list of distribution frequency of four properties were warm (617), cold (474) and mild (288). Top 3 in the list of distribution frequency of five tastes were bitter (750), sweet (732) and pungent (497). Top 3 in the list of distribution frequency of channel tropism were liver (860), heart (573) and spleen (549). A total of 40 ingredients were used more than 10 times, and top 5 were *Ligusticum chuanxiong*, *Salvia miltiorrhiza*, *Astragalus membranaceus*, *Angelica sinensis* and *Carthamus tinctorious*. According to the frequency of the drug combination, top 5 in descending order were *L.chuanxiong-S. miltiorrhiza*, *L. chuanxiong-A. sinensis*, *L. chuanxiong-A. membranaceus*, *C. tinctorious-L. chuanxiong* and *S. miltiorrhiza-A. membranaceus*. A total of 8 new prescriptions were obtained after evolution. CONCLUSIONS: Main prescriptions for CHD unstable angina included in CNKI are mild drug property, sweetness and bitterness in taste. Main selected ingredients can promote blood circulation, remove blood stasis and relieve pain, relieve restlessness and tranquilize the mind. It embodies the CHD unstable angina treatment principles of “treat both the incidental and fundamental aspects, tonification and purgation in combination”.

KEYWORDS Coronary heart disease unstable angina; TCM inheritance auxiliary platform; Prescription; Regularity

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary atherosclerotic heart disease, CHD),指由于某些原因冠状动脉发生粥样硬化造成管腔一定程度的狭窄或闭塞,从而导致心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病^[1]。不稳定型心绞痛(Unstable angina, UA)是冠心病急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome, ACS)的一种重要表现。其临床并发症多,病死率高,西医主要治疗方法是缓解缺血和预防严重不良反应,而中医在改善UA临床症状及生活质量方面具有明显优势。本文收集了1978—2016年文献中治疗UA的方剂,运用中医传承辅助平台软件分析组方用药规律,为进一步挖掘中医药治疗UA和新药研发提供参考^[2-4]。

1 资料与方法

1.1 资料来源

进入中国知网(CNKI)检索页面,点击“高级检索”,全文搜索“冠心病不稳定型心绞痛”、“不稳定型心绞痛”、“冠心病不稳定性心绞痛”并含“中医”或“中西医”,检索到CNKI上从1978年5月1日—2016年11月20日相关的参考文献共计1 169篇,构建冠心病不稳定型心绞痛数据库进行筛选^[5-6]。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:选择中医或中西医治疗UA的所有文献,包括随机对照试验、专家经验介绍及病案分析等方剂治疗的文献。

排除标准:(1)确诊为UA但伴有严重并发症者;(2)文献方剂组成未全列或未标明剂量者;(3)医学综述类文献中重复相同的方剂;(4)文献数据提示治疗效果较差者^[7-9]。根据以上标准,在1 169篇文献中筛选出符合标准的相关文献,整理后共得出178首方剂。其中,疗效突出,临床有效率在80%以上者79首,详见表1。

1.3 中药名称规范

根据《中国药典》(一部)中记载的中药名称,对录入涉及到的中药名称进行标准化处理,如“橘皮”统一为“陈皮”,“白茯苓”统一为“茯苓”等。

1.4 方剂的录入与核对

应用中医传承辅助平台软件V 2.5,依照CNKI的“平台管理系统”,将方剂逐一录入软件,录入工作由双

人负责及复审,从而提高数据挖掘结果的准确。

1.5 方法

通过软件中的“统计报表”“数据分析”进行具体数据的统计分析,包括药物的四气、五味、归经、药物频率、组方规律、新方分析等。

2 结果

2.1 药物的四气、五味、归经分析

选择方剂统计,在“中医疾病”栏中输入“冠心病不稳定型心绞痛”,对中药四气、五味、归经等进行统计分析,四气、五味分布见表2,归经分布见表3。

2.2 用药频次分析

对录入的178首治疗冠心病不稳定型心绞痛的方剂中的药物频次进行分析,出现频次高于10次的中药共40味,其中前5位分别是川芎、丹参、黄芪、当归和红花,详见表4。

2.3 常用药物用量分析

进入数据分析系统,选择“用量分析”模块,点击“药味用量分析”,依次输入用量前5位的药物,单味药物用量分布见图1~图5。

2.4 基于关联规则的组方规律分析

设置支持度为40,置信度为0.90,在此条件下的药物组合频次见表5。由表5可见,依据药物组合出现的频次从高到低排列,前5位分别是川芎-丹参、川芎-当归、川芎-黄芪、红花-川芎和丹参-黄芪。分析方剂中药物组合关联规则,结果见表6。

2.5 基于熵聚类的方剂组方规律分析

根据文献组方数量,设置相关度为8,惩罚度为2,通过无监督的熵层次聚类算法提取相关组合,新方聚类的核心组合见表7。进而演化出8个冠心病不稳定型心绞痛的潜在新方组合,详见表8。冠心病不稳定型心绞痛潜在新方组合网络展示见图6。

3 讨论

中医传承辅助平台软件采用智能人工,根据用户个人需要,分别提供“临床采集、资料管理、统计报表、平台管理、知识检索、数据分析”功能^[10-12]。其运用多项网络支持,采用熵聚类方法运算,目前为疾病用药分析、专家

表1 冠心病不稳定型心绞痛疗效突出方剂

Tab 1 Prominent prescription table of CHD unstable angina

方剂名称	有效率, %	n(中药组/对照组)	方剂名称	有效率, %	n(中药组/对照组)
八珍汤加减	96.70	30/30	加味小陷胸汤	86.67	30/30
补肾健脾汤	93.30	30/30	自拟冠心通汤	97.78	45/41
补阳还五汤加减	86.70	30/30	健脾祛瘀汤	80.00	30/30
补元益心汤	90.00	30/30	解毒通络合计	92.00	50/50
血府逐瘀汤加减	97.50	40/40	开心片	86.67	30/30
参红通络方	96.60	30/30	抗凝护心号	96.67	30/30
参降汤	90.63	32/32	宽胸通络汤	91.30	46/46
参芎益心汤	90.00	30/30	理气活血汤	90.00	30/30
柴胡宽胸汤	90.00	30/30	络风宁1号方	86.70	30/27
调脾通络颗粒	93.75	32/30	自拟益气舒胸通络汤	90.63	32/32
丹参饮合生脉散	92.30	78/40	平肝养心汤	86.67	30/30
丹菱片	85.30	34/34	蒲黄小复方	88.68	53/52
丹七益心汤	90.79	76/76	自拟温阳通络饮	94.80	58/58
复方丹参饮	82.35	34/32	小陷胸汤合冠心2号方	86.70	90/30
冠心汤	90.00	30/30	清热解毒方	93.30	60/40
桂枝茯苓汤加减	90.90	33/33	疏肝豁痰化痰法	93.30	30/30
化痰祛瘀通脉汤	93.00	27/15	疏肝健脾法	86.67	30/30
化痰逐瘀汤	91.43	35/33	疏肝益心汤	93.30	30/30
黄连降脂合计	86.70	30/30	舒胸饮	95.00	70/38
黄连解毒胶囊	84.37	32/34	化痰祛瘀方	84.00	25/25
黄芪一号方	88.57	35/35	自拟温阳通络饮	94.80	58/58
活血定痛汤	81.43	42/40	通痹汤	92.50	80/40
活血化痰汤	93.33	30/30	冠心通阳汤	92.00	50/50
活血化痰通络汤	93.33	60/60	温胆汤加味	86.70	30/30
益气活血解毒方	93.30	30/30	温通合剂	97.00	34/36
加减补阳还五汤	94.40	36/30	温心宁痛汤	90.00	30/30
加减暖肝煎胶囊	93.93	33/33	稳心汤	86.40	118/110
加减瓜蒌薤白桂枝汤	92.50	40/38	五参汤	76.92	26/24
加味桃红四物汤	86.67	30/30	心痹1号	91.30	46/46
益气活血补肾汤	95.20	42/42	心痛安方	80.00	30/30
益气活血方	88.90	27/26	心痛舒方	83.30	30/30
益心祛瘀冲剂	91.70	48/48	养心通脉汤	94.29	35/34
愈本通冠丸	92.50	40/36	养血祛风通络法	93.33	30/30
枳实薤白桂枝汤	94.00	33/31	益气化痰活血汤	89.47	38/38
枳实薤白桂枝汤加味	90.00	30/30	自拟心脉通方	82.20	45/37
自拟丹夏通脉汤	90.00	30/30	自拟益气化痰汤	81.25	32/30
自拟化痰祛瘀通脉汤	93.33	30/30	血府逐瘀汤加味	82.00	50/46
自拟栝楼蚯蚓汤	94.20	52/52	瓜蒌薤白半夏汤加减	95.83	48/48
自拟心绞痛方	92.31	65/65	温胆汤合瓜蒌薤白半夏汤	96.67	30/30
桂枝茯苓丸合瓜蒌薤白半夏汤	93.33	30/30			

表2 冠心病不稳定型心绞痛的药物四气、五味分布

Tab 2 Distribution of four properties and five tastes of ingredients for CHD unstable angina

四气	频次	五味	频次
温	617	苦	750
寒	474	甘	732
平	288	辛	497
热	14	酸	114
凉	6	咸	90
		涩	4

个人经验总结等方面提供重要支持,是体现中医传承特色的平台软件。

中医古代文献中并无冠心病不稳定型心绞痛这个病名,根据其临床表现,可将其归属于“胸痹、心悸、真心痛”等病证的范围^[5]。经过软件统计分析,对录入的方剂

表3 冠心病不稳定型心绞痛的药物归经分布

Tab 3 Frequency of channel tropism of ingredients for CHD unstable angina

归经	频次	归经	频次
肝	860	胆	242
心	573	大肠	178
脾	549	肾	173
肺	414	膀胱	83
胃	316	三焦	12
心包	261	小肠	9

统计发现,出现频次前10位的中药分别是川芎、丹参、黄芪、当归、红花、赤芍、瓜蒌、三七、桃仁和薤白,以上药物多具活血通经、祛瘀止痛、除烦安神、补气健脾、益卫固表、利尿消肿、宽胸散结等功效,且药物组成与桃仁红花煎组成相仿,主治心血瘀阻引起的心悸等,具有活血化

表4 处方中出现频次10以上的药物统计

Tab 4 Ingredients used more than 10 times

序号	中药名称	频次	序号	中药名称	频次
1	川芎	131	21	人参	31
2	丹参	125	22	半夏	29
3	黄芪	86	23	枳壳	27
4	当归	86	24	地龙	27
5	红花	77	25	茯苓	25
6	赤芍	74	26	枳实	22
7	瓜蒌	69	27	白芍	22
8	三七	50	28	牛膝	21
9	桃仁	49	29	山楂	21
10	薤白	46	30	降香	20
11	水蛭	45	31	陈皮	20
12	甘草	42	32	五味子	19
13	郁金	38	33	生地黄	19
14	葛根	38	34	桔梗	18
15	元胡	37	35	黄连	17
16	党参	37	36	淫羊藿	14
17	桂枝	35	37	法半夏	13
18	炙甘草	34	38	石菖蒲	12
19	柴胡	34	39	檀香	12
20	麦冬	33	40	白术	12

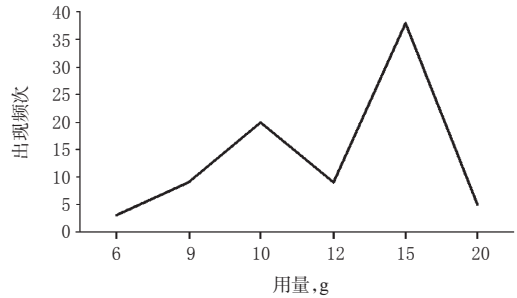


图4 当归用量分布

Fig 4 Analysis of the dose of *A. sinensis*

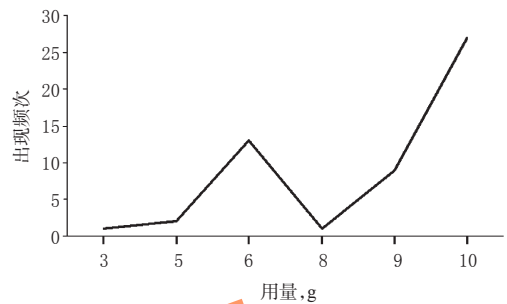


图5 红花用量分布

Fig 5 Analysis of the dose of *C. tinctorios*

表5 支持度为40置信度为0.90的药物组合频次表(频次≥40)

Tab 5 Frequency table of drug combination with support degree of 40 and confidence of 0.90 (frequency ≥40)

药物组合	出现频次	药物组合	出现频次
川芎-丹参	91	川芎-丹参-当归	49
川芎-当归	75	红花-川芎-当归	48
川芎-黄芪	71	红花-赤芍	48
红花-川芎	71	川芎-瓜蒌	47
丹参-黄芪	64	红花-赤芍-川芎	46
赤芍-川芎	61	赤芍-川芎-丹参	43
丹参-当归	57	川芎-黄芪-当归	43
丹参-瓜蒌	56	川芎-桃仁	42
红花-丹参	56	赤芍-当归	41
赤芍-丹参	53	红花-黄芪	40
川芎-丹参-黄芪	52	丹参-三七	40
红花-当归	51	红花-桃仁	40
红花-川芎-丹参	51	薤白-瓜蒌	40
黄芪-当归	50		

表6 方剂中药物组合关联规则(置信度>0.90)

Tab 6 Regularity of drug combination association in prescriptions (confidence > 0.90)

序号	关联规则	置信度
1	红花→川芎	0.922078
2	红花-赤芍→川芎	0.958333
3	红花-当归→川芎	0.941176
4	红花-丹参→川芎	0.910714

瘀、理气通络之功效。统计共使用152位中药,中药药性多属温、寒,药味多苦、甘、辛,药物多为肝、心、脾经者,分析本病多为本虚标实之证,本虚多因气血阴阳不足,标实多因寒凝、痰浊、淤血等,药物四气、五味及归经皆

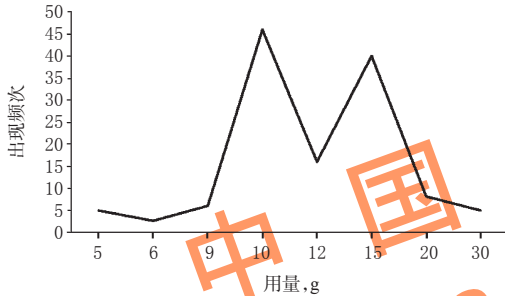


图1 川芎用量分布

Fig 1 Analysis of the dose of *L. chuanxiong*

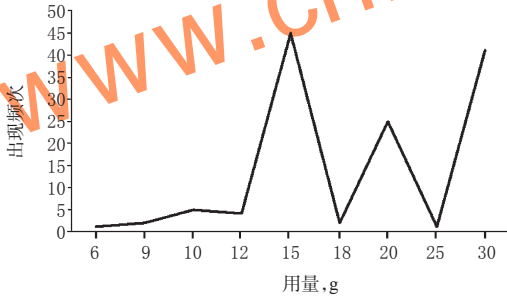


图2 丹参用量分布

Fig 2 Analysis of the dose of *S. miltiorrhiza*

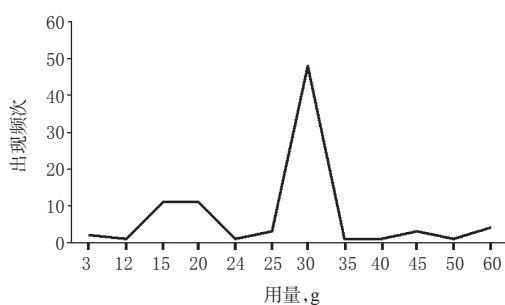


图3 黄芪用量分布

Fig 3 Analysis of the dose of *A. membranaceus*

表7 用于新方聚类的核心组合

Tab 7 Core combination of new prescription clustering

序号	核心组合	序号	核心组合
1	全蝎-羌活-鬼箭羽	9	全蝎-细辛-蝉蜕
2	当归-川芎-黄连	10	枳壳-当归-生地黄-牛膝-红花
3	何首乌-红参-枸杞子	11	红参-白术-山药
4	黄芪-柴胡-牛膝	12	枳壳-当归-生地黄-柴胡-牛膝-桔梗
5	白芥子-五灵脂-浙贝母	13	五灵脂-蒲黄-制天南星
6	半夏-石菖蒲-瓜蒌	14	半夏-枳实-陈皮-瓜蒌
7	菟丝子-五味子-肉桂	15	菟丝子-五味子-黄精
8	赤芍-石菖蒲-瓜蒌	16	枳壳-生地黄-桃仁-赤芍-红花

表8 基于熵聚类冠心病不稳定型心绞痛的潜在新方组合

Tab 8 Potential new prescription combination of CHD unstable angina based on entropy clustering

序号	潜在新方组合
1	全蝎-羌活-鬼箭羽-细辛-蝉蜕
2	当归-川芎-黄连-枳壳-生地黄-牛膝-红花
3	何首乌-红参-枸杞子-白术-山药
4	黄芪-柴胡-牛膝-枳壳-当归-生地黄-桔梗
5	白芥子-五灵脂-浙贝母-蒲黄-制天南星
6	半夏-石菖蒲-瓜蒌-枳实-陈皮
7	菟丝子-五味子-肉桂-黄精
8	赤芍-石菖蒲-瓜蒌-枳壳-生地黄-桃仁-红花

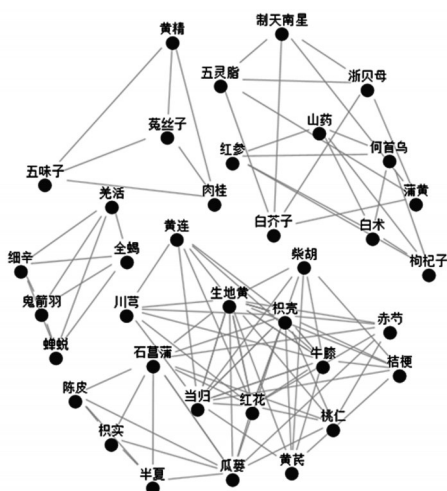


图6 冠心病不稳定型心绞痛潜在新方组合网络展示
Fig 6 Network show for potential new prescription combination of CHD unstable angina

提示UA的“标本兼治，补泻并施”的用药原理。统计提示，出现频次前5位的川芎、丹参、黄芪、当归和红花的最佳用量分别为10、15、30、15和10g，以供临床参考。药物组合前5位为川芎-丹参、川芎-当归、川芎-黄芪、红花-川芎和丹参-黄芪，且川芎-丹参出现91次，可推断活血祛瘀、行气止痛被广泛用于UA，用于临床或可收效。

通过软件进行复杂系统熵聚类的方法，挖掘出核心组合和潜在的新方组合。分析得到16个核心组合、8首新方。这些组合中，有常用的药物组合，如枳壳-生地黄-

桃仁-赤芍-红花、红参-白术-山药等，也有不常用的组合，如全蝎-羌活-鬼箭羽等。新方3由参苓白术散加减而来，具有益气健脾、滋补肝肾之功；新方4由当归补血汤加减而来，具有行气补血之功；新方6由黄连温胆汤加减而来，具有清热化痰、安神宁心之功；新方2由桃仁红花煎加减而来、新方5为失笑散加减而来、新方8为血府逐瘀汤加减而来，皆具有活血化瘀、通络止痛之功。也有不常用的药物组合，如新方1、7等，这些潜在新方可与已有的178首方剂辨证配伍使用，但其结果有待于临床上进一步验证。

综上所述，通过中医传承辅助平台分析可知，CNKI中收录治疗UA以药性多偏温平，药味甘苦，用药多选活血通经、祛瘀止痛、除烦安神等功效为主，体现了冠心病不稳定型心绞痛的“标本同治，补泻兼施”的治疗原则。该平台为深入分析挖掘用药组方规律提供了良好的技术平台。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永建.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:227.
- [2] 庄贺,赵艳青,侯玉君,等.基于中医传承辅助平台的慢性阻塞性肺疾病治疗方剂组方规律分析[J].时珍国医国药,2016,27(7):1785-1787.
- [3] 庄贺,郭伟星.从脾胃论治冠心病理论探讨[J].山东中医杂志,2013,32(5):303-304.
- [4] 赵艳青,滕晶.基于中医传承辅助平台的肺病治疗方剂组方用药规律分析[J].中国中药杂志,2015,40(6):1203-1206.
- [5] 薛一涛,潘延飞.扩张型心肌病中西医结合治疗进展[J].山东中医杂志,2002,21(10):634-636.
- [6] 石衍梅,张庆蕊,段佳均,等.基于中医传承辅助平台(V2.5)软件的《伤寒论》方剂组方用药规律分析[J].中国药房,2016,27(16):2296-2298.
- [7] 侯玉君,庄贺,薛一涛.基于中医传承辅助平台的薛一涛教授治疗冠心病的方剂组方用药规律分析[J].时珍国医国药,2016,27(10):2508-2510.
- [8] 向阳,何小霞.阿托伐他汀治疗高血压伴不稳定型心绞痛的临床观察[J].中国药房,2015,26(33):4636-4638.
- [9] 袁琛皓,高燕,郭炜.基于中医传承辅助平台的中药穴位贴敷治疗冠心病心绞痛用药规律分析[J].山东中医药大学学报,2017,41(1):37-39.
- [10] 王波,王临池,赵翼洪,等.2009—2013年苏州20岁及以上居民冠心病发病率变化趋势及类型分析[J].中国全科医学,2015,18(24):2952-2956.
- [11] 高嘉良,李军,王阶.“扶阳活血法”在冠心病不稳定型心绞痛治疗中的运用[J].中国中药杂志,2016,41(3):550-552.
- [12] 薛一涛,陈瑞雪,高翔宇,等.复心汤对大鼠原代心肌细胞IP3-Ca²⁺/CaM-CaN通路的影响[J].中国中医急症,2017,26(1):1-4.

(收稿日期:2016-12-26 修回日期:2017-04-14)

(编辑:晏妮)