

# 基于聚类分析探究中药复方治疗肺间质纤维化临床用药规律

刘耸峰<sup>1</sup> 吕晓东<sup>1</sup> 庞立健<sup>2</sup> 刘创<sup>2</sup> 郑炜东<sup>1</sup> 臧凝子<sup>1</sup> 滑振<sup>1</sup> 赵仲雪<sup>1</sup>

(1 辽宁中医药大学, 沈阳, 110847; 2 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳, 110032)

**摘要** 目的:探讨和总结中药复方治疗特发性肺纤维化用药规律,探索名家经验整理方法。方法:临床应用治疗 IPF 的中药复方 65 首,选取记录频次≥4 次的高频药物共 43 味药中药,对所选医案中符合纳入标准的药物运用 Excel 表进行收录,后用 SPSS 18.0 统计软件进行聚类分析。结果:补气药、活血化痰药、化痰药、补血药、补阴药为中药复方治疗特发性肺纤维化的常用配伍药类。结论:聚类分析客观反映了临床治疗特发性肺纤维化以益气养阴,活血化痰通络为主要治疗方法。

**关键词** 特发性肺纤维化;中医药疗法;聚类分析;用药规律

## Study on Medicinal Rule of Compound Formulas in Treating Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Cluster Analysis

Liu Songfeng, Lyu Xiaodong, Pang Lijian, Liu Chuang, Zheng Weidong, Zang Ningzi, Hua Zhen, Zhao Zhongxue

(1 Liaoning University of TCM, Shenyang 110847, China; 2 The Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

**Abstract Objective:** To analyze the experience in using medicine for treating Idiopathic pulmonary fibrosis, and to explore the method for summarizing the experience of famous doctor of TCM. **Methods:** Sixty-five formulas were included in the study and 43 frequently-used herbs (Frequency≥4) were recorded by Excel table and analyzed by SPSS 18.0 statistical software. **Results:** It was found that the medicine commonly used by clinicians in the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) are qi-tonifying medicinal, blood-activating and stasis-resolving medicinal, phlegm-resolving medicinal, blood-tonifying medicinal and yin-tonifying medicinal. **Conclusion:** The cluster analysis results showed that the common treatment methods for treating idiopathic pulmonary fibrosis are replenishing qi and nourishing yin, activating blood circulation, dispelling phlegm and dredging collaterals.

**Key Words** Idiopathic pulmonary fibrosis; TCM therapy; Cluster analysis; Medicinal combination rules

中图分类号:R289 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.057

特发性肺纤维化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 是一种原因不明的,局限于肺部的,慢性,进行性,纤维化性,间质性肺炎的一种特殊形式。其病因不明,目前主要存在以下几种学说:基质形成与降解失衡,上皮-间充质细胞转化,氧化应激,细胞凋亡,细胞因子失衡,信号传导通路障碍,免疫炎症反应等等。流行病学研究显示,IPF 发病率呈不断上升趋势,目前约为 16.3/10 万,且 3 年内急性恶化发生率为 20.7%<sup>[1]</sup>。IPF 发病率和病死率较高,当前对其病因病机尚未形成统一认识,临床亦缺少公认、可靠的治疗方案,是中西医学共同面临的治疗难题。

虽然西医临床上常用糖皮质激素、N-乙酰半胱

氨酸、小剂量的大环内酯类抗生素及免疫抑制剂等药物治疗,但最新的 IPF 循证指南<sup>[2]</sup>已将上述药物列为“不推荐”项目,表明其确切的疗效仍未有达成共识。随着广大医疗工作者对 IPF 治疗研究的不断深入,越来越多的人将目光投到中医治疗领域,中医药治疗以其独特的辨证论治方法,独立的系统知识体系为 IPF 治疗提供了突破口,近年来对中医药治疗 IPF 的研究不断深入,故笔者通过对近 10 年来发表的有关 IPF 的临床实验观察、名家医案经验总结等与临床相关论文进行阐述分析,以系统聚类的方式研究组方用药规律,以期初窥 IPF 组方潜药规律,为临床医师有效论治 IPF 提供线索和依据。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81373579)——基于 TGF-β1/Smads 信号传导通路的益气养阴活血通络法干预特发性肺纤维化机制研究;辽宁省科技厅计划项目(编号:2012225018-202)——中医治疗优势病种关键技术研究和产品开发;“十二五”国家中医药管理局中医络病重点学科建设项目;辽宁省中医临床重点学(专)科服务能力建设项目(编号:2013-LNZYXZK-2)——基于络病理论“内外同治”防治特发性肺纤维化诊疗方案临床疗效研究;国家自然科学基金青年基金项目(编号:81403290)——基于肺络功效和肺热络瘀理论的清络饮协调 TH1/TH2 细胞因子平衡干预特发性肺纤维化机制研究;辽宁省高等学校科学研究一般项目基础研究(编号:L2014369)

作者简介:刘耸峰(1990—),男,硕士研究生,研究方向:中医药防治肺纤维化的基础和临床研究

通信作者:吕晓东(1966—),女,教授,博士生导师,研究方向:中医药治疗肺系疾病的基础和临床研究,E-mail:deanoftcm@126.com

## 1 古代论著对 IPF 的认识

古代未有“IPF”的专论,结合相关研究,笔者倾向于以“肺痿”论治:金代张从正《儒门事亲》曰:“夫男女年少,……更加涎嗽不止,或喘满面浮,此名曰肺痿”,唐代王焘论《外台秘要·卷九·徐仁则疗咳方》:“肺气咳者,不限老少,……此咳不早疗,遂成肺痿”。从流行病学角度来讲,符合 IPF 发病年龄广泛,早期治疗可避免疾病发展的现代研究,从临床表现角度来讲论证了 IPF 活动性呼吸困难,渐进性加重,常伴干咳的临床特征。《金匮要略》将本病分为虚热、虚寒两种病机,前者是由上焦虚热,肺络受灼,致肺叶枯萎而成,同 IPF 中晚期双肺体积会缩小相似。后者为上虚不能制下,肺中虚冷,阳虚不能化气所致,同 IPF 晚期影像学见“蜂窝肺”,甚至损毁肺,肺功能丧失殆尽相近。

## 2 临床上众医家对治疗 IPF 学术思想概述

岳惠杰<sup>[3]</sup>认为在中医辨证治疗 IPF 时需考虑肺部反复感染,邪气积留,宣肃不彻,肺中津液受损,生痰浊瘀血。此病本虚而标实,虚在肺脾肾,实在痰热瘀浊。治法突出补气滋阴温阳兼化痰瘀、通肺络。宋建平<sup>[4]</sup>认为肾气亏虚、肺气损伤、血脉瘀滞是本病的基本病机。补益肺肾、活血为治疗准则。而徐志璜<sup>[5]</sup>认为 IPF 临床表现为痰、瘀、热、湿互结,气虚、阴亏互为因果,推崇以清肺祛痰、软坚散瘀、健脾理气以治疗 IPF,善用软坚活血化瘀药。荆阳<sup>[6]</sup>等认为,本病源于外感毒邪,内生脏毒,起病急骤,症属本虚标实、虚实夹杂,主要病机为痰瘀毒郁滞于肺络,与脾、肾两脏关系密切,治疗应在益气养阴、健脾化湿、祛痰散结、活血化瘀的基础上配合解毒排毒的方法。蔡代仲<sup>[7]</sup>认为 IPF 的主要病机为“上盛下虚”,“上盛”即指邪毒挟湿,壅塞肺脏;“下虚”是指肾阴阳虚损,支持“因痹而痿”理论。上盛下虚的病位主要在肺和肾,其病机重点为邪和虚 2 方面。曹世宏教授<sup>[8]</sup>认为本 IPF 之病机为肺气虚冷、肺燥津伤,津气亏耗,失于濡养,致肺叶枯萎。崔红生<sup>[9]</sup>认为因肝肾不足或阳气虚弱,风寒湿邪侵入,里舍于肺,形成瘀血与湿痰,共同痹阻肺络。气血不行因而成病。综上所述,各医家,各派系对治疗 IPF 皆有研究进展,但仍存在问题:由于众学者对 IPF 的病名归属、病因病机、辨证分型等认识不同,临床上使用的中药复方在治法、组方等方面存在较大差异,造成了临床上虽然可选方法、方剂较多,但不知如何选择的面。故笔者以系统聚类的方式研究临床中药复方治疗 IPF 组方用药规律。

## 3 以系统聚类方式分析临床验方药物配伍规律

所谓聚类,是指将样本数据在没有“先验知识”的前提下,根据数据的诸多特征,按照其在性质上的“亲疏程度”进行的一种自动分组,分组的标准是内部个体的结构特征具有较大相似性,而组之间个体的特征相似性却较小。其中,系统聚类是将样品归类的方法,以统计量作为划分类型的依据,把一些相似程度大的变量(或样品)首先聚合为一类,而把另一些相似程度较小的变量(或样品)聚合为另一类,直到所有的变量(或样品)都聚合完毕,最后根据各类之间的亲疏关系评价聚类结果,其目的是找出样品间的共性——通过某种算法计算数值之间的“距离”或“相似度”,“距离”接近或者“相似度”较大的“数”会聚在一起。

3.1 具体方法 搜索自 CNKI 数据库建库以来关于 IPF 临床观察,名家经验总结等临床应用治疗 IPF 的中药复方 65 首。记录方剂名称(若无名称则以医家姓名代替)及其药物组成构成原始数据库,将所选方剂涉及药物(药物名称统一按《中药学》(新世纪第二版)名称修正后录入)列为纵坐标,方剂名称列为横坐标,每个方剂包括的变量(药物)均变成二值变量,如有该药物赋值为 1,无则赋值为 0,使用 Microsoft office 2010 中文版进行药物频次及频率分析,共录入 620 个药次,平均每个处方 9.5 味药,选取记录频次 ≥ 4 次的高频药物共 43 味药中药。见表 1。

表 1 43 味高频中药分布表

中药	频次	频率	中药	频次	频率	中药	频次	频率
黄芪	38	6.13%	生地黄	10	1.61%	川贝母	6	0.97%
甘草	31	5.00%	太子参	10	1.61%	三七	6	0.97%
川芎	29	4.68%	杏仁	10	1.61%	枳壳	6	0.97%
当归	26	4.19%	桔梗	9	1.45%	陈皮	6	0.97%
丹参	25	4.03%	地龙	9	1.45%	蛤蚧	6	0.97%
熟地黄	22	3.55%	水蛭	9	1.45%	桑白皮	5	0.81%
麦冬	20	3.55%	黄芩	9	1.45%	莪术	5	0.81%
党参	15	3.23%	赤芍	8	1.29%	款冬花	5	0.81%
半夏	15	2.42%	山茱萸	8	1.29%	全蝎	4	0.65%
北沙参	15	2.42%	苏子	8	1.29%	紫菀	4	0.65%
五味子	13	2.42%	瓜蒌	7	1.13%	冬虫夏草	4	0.65%
桃仁	12	2.10%	白术	7	1.13%	鱼腥草	4	0.65%
浙贝母	11	1.94%	茯苓	7	1.13%	山药	4	0.65%
红花	11	1.77%	百合	6	0.97%			
麻黄	11	1.77%	白芍	6	0.97%			

3.2 功效归类 根据上表数据研究可知,临床上治疗 IPF 中药复方构成复杂,可选择的药物种类较多,再加之地理因素,各医家用药习惯之不同等因素造成以变量(药物)进行系统聚类时过于分散,不利于

分析用药规律,故选择在此基础上继续优化。按照普通高等教育“十一五”国家级规划教材《中药学》(新世纪第二版)规定,依其功效,将上述药物归为13大类。见表2。

表2 13类不同功效中药分布表

药物功效分类	药物组成
化痰药	半夏、浙贝母、桔梗、瓜蒌、川贝母
止咳平喘药	杏仁、苏子、桑白皮、款冬花、紫菀
清热药	黄芩、鱼腥草
解表药	麻黄
收涩药	五味子、山茱萸
理气药	枳壳、陈皮
利水健脾药	茯苓
通络药	地龙、全蝎、水蛭
活血化瘀药	赤芍、丹参、桃仁、红花、三七、川芎、莪术
补气药	黄芪、甘草、党参、太子参、白术、山药
补血药	当归、白芍、熟地黄
补阴药	生地黄、麦冬、北沙参、百合
补阳药	蛤蚧、冬虫夏草

其中,原属于“息风止痉药”的地龙、全蝎以及员属于“破血消症药”的水蛭在本文中笔者将其归于“通络药”,通过对相关IPF治疗的文献研究表明地龙作为虫类药可以“搜络中混处之邪”松透病根,可使血无凝着,气可宣通;全蝎性善走窜,长于搜风通络,又能攻毒散结,且药性平和,走络中之血分,其可搜络中之邪,通达常规药物未通达之处;水蛭善活血通经,《本草经百种录》记载其性“迟缓善入,迟缓则生血不伤,善入则坚积易破血”,近代研究表明水蛭可能通过减少TGF-β1蛋白表达,降低PAI-1,从而减轻博来霉素诱发的大鼠肺纤维化<sup>[10]</sup>。故将其三者列为“通络药”。将“化痰止血药”之三七归类于“活血化瘀药”是因为三七不仅素有“止血圣药”之名,又可“活血又止血”,IPF中晚期时因气血壅滞于肺络,瘀而化热,络破肺伤,常出现咯血症状,而三七的使用不尽可起到止血作用,更能行肺络中瘀,瘀散而络通,络通血行常道而不外溢,故将其归为“活血化瘀药”。同时归属于“清热凉血药”的生地黄,赤芍根据长期临床应用经验也分别将其归属于“补阴药”及“活血化瘀药”中,在此不做赘述。

3.3 聚类分析 将各味中药进行功能归类后,聚类分析。根据系统聚类分析表可知将本次聚类分析归为5大类,第5类又可分为4亚类:C1:补气药;C2:活血化瘀药;C3:化痰药;C4:补血药、补阴药;C5:止咳平喘药、通络药、收涩药、补阳药、解表药、清热药、利水健脾药、理气药;C5-1:止咳平喘药;C5-2:通络药;C5-3:收涩药;C5-4:补阳药、解表药、清热药、利

水健脾药、理气药。

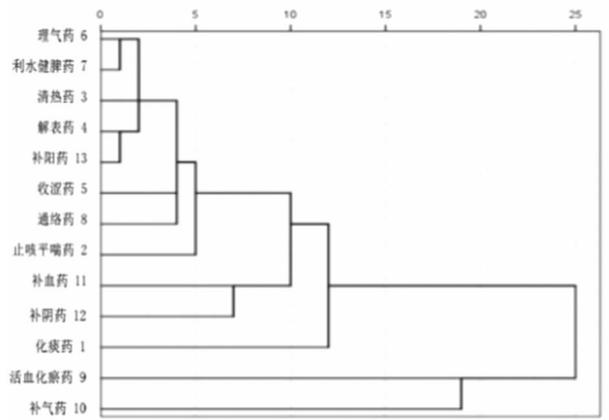


图1 使用平均联接(组间)的树状图重新调整距离聚类合并

### 4 讨论

本研究通过对出现频率较高的药物进行统计,发现黄芪、甘草、川芎、当归、丹参为IPF常用中药,尤以黄芪为最。黄芪者,入脾、肺经,善补气升阳、固表止汗。尤以脾肺气虚证。肺痿以肺脾肾3脏亏虚,以肺气虚为先,脾气虚为枢,适用以黄芪补宜脾肺。且现代研究表明黄芪可以通过抑制肺成纤维细胞增殖及其分泌胶原、调节Th1/Th2细胞因子、调节MMPs/TIMPs比例、NO代谢等方式发挥治疗肺纤维化的作用<sup>[11]</sup>。甘草,调和诸药,在此暂且不论。而川芎善活血行气。其所含有的川芎嗪<sup>[12-13]</sup>能抑制肺纤维化大鼠IV型胶原、III型胶原、层粘连蛋白表达,减少细胞外基质积聚,调节肺间质纤维化大鼠的自由基代谢,抑制因炎症反应导致的纤维增生,防治肺纤维化。当归善补血活血,《神农本草经》中有:“当归味甘温无毒,主治欬逆上气”之言,也有研究指出其<sup>[14]</sup>对肺纤维化早期有一定的预防和治疗作用,减轻肺纤维化程度和炎症反应。丹参则长于活血祛瘀,其中含有的丹参总酚酸<sup>[15]</sup>减轻肺纤维化和肺泡炎,降低HYP水平,丹参素<sup>[16]</sup>可以调节TGF-β/Smads信号通路抗纤维化。上几味药物补中兼通,通亦含补,可见在IPF的治疗中当通补兼施,气血兼顾,且应多层次、多靶点治疗。

将高频药物进行功能归类后,共有13类,结合聚类分析表,可将其主要归为5类,即C1:补气药;C2:活血化瘀药;C3:化痰药;C4:补血药、补阴药;C5:止咳平喘药、通络药、收涩药、补阳药、解表药、清热药、利水健脾药、理气药。各类药物之间联系紧密,用药方面往往补气药,活血化瘀药,化痰药、补血药等同时使用,辅以通络药、理气药等。可见IPF的病机繁琐,虚实错杂,虽以正虚为本,但虚可累及肺、

脾、肾3脏,伤及气、血、阴、阳;实以痰瘀为标,但常久入脉络,息聚成疾,易入难出,经久不愈,加之在疾病的发生发展过程中,正虚与邪实可相互为病,互为因果。C1:补气药和C2:活血化瘀药侧面反应了IPF“气运失常”“血运失常”的病机特点。清代医家王清任在《医林改错》中有论:“治病之要诀,在明白气血,无论外感内伤,要知初病伤人何物,不能伤脏腑,不能伤筋骨,不能伤皮肉,所伤者无非气血”。《证治汇补》云:“人之气道,贵乎清顺,则津液流通,何痰之有”,C3:化痰药的方法应用,亦证实了“治咳不治痰,非其治也”之言。C4与C5类药物也提示了本病治疗时需整体调整气血阴阳、标本兼顾。综上可知益气养阴,活血化瘀是IPF病基本治法,用药以补气药、活血化瘀药、祛痰药及补阴血药为主。然后根据患者具体病情将辨病与辨证相结合,佐以止咳平喘、补火助阳,清热利水,理气解表等方法,在研究中发现越来越多的医家在治疗肺纤维化的方剂中加用通络药,提示络病理论正在成为肺纤维化研究的新方向。

#### 参考文献

[1] Navaratnam V, Fleming KM, West J et al. The rising incidence of Idiopathic pulmonary fibrosis in the U. K [J]. Thorax, 2011, 66(6):462-467.

[2] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement [J]. L Idiopathic pulmonary fibrosis: evidencebased guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183:788-824.

[3] 岳会杰. 辨证治疗特发性肺间质纤维化[J]. 河南中医, 2005, 25(4):34-35.

[4] 宋建平. 特发性肺纤维化的中医论治[J]. 浙江中医学院学报, 2009, 15(12):899-900.

[5] 陈瑞琳, 裴生梁, 徐志瑛. 徐志瑛治疗特发性肺间质纤维化经验浅析[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(7):484-485.

[6] 荆阳, 付小燕. 从毒论治肺间质纤维化[J]. 四川省卫生管理干部学院学报, 2006, 25(1):58-60.

[7] 盛丽, 姚岚, 王丽, 等. 水蛭、地龙抗实验性小鼠肺纤维化作用的研究[J]. 中医研究, 2006, 19(2):15-17.

[8] 万毅刚, 曹世宏. 论间质性肺病与特发性肺纤维化[J]. 江苏中医, 1998, 19(2):11-12.

[9] 崔红生, 邱冬梅, 武维屏. 肺间质纤维化从络病辨治探析[J]. 中医杂志, 2003, 44(12):946-947.

[8] 李晓娟. 水蛭对大鼠肺纤维化模型干预作用及机制的研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2007.

[9] 王要军, 孙自勤, 权启镇, 等. 黄芪对成人纤维细胞 ICAM-1, CD126 表达及合成 ECM 的影响[J]. 中国临床病理学与治疗学杂志, 1999, 4(3):209.

[10] 彭清, 辛建保, 苏良平, 等. 黄芪对肺纤维化大鼠 MMP-2 和 TIMP-1 表达的影响[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2007, 36(1):35.

[11] 张毅, 李金田, 刘永琦, 等. 黄芪多糖对肺纤维化大鼠血清中 Th1/Th2 细胞因子平衡、NO 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(10):1185-1187.

[12] 李江, 黄茂, 武芳. 川芎嗪对博莱霉素致肺纤维化大鼠病理形态学及细胞外基质的干预作用[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(9):613-615.

[13] 崔娜, 王晶晶, 孙晓芳, 等. 川芎嗪防治肺纤维化大鼠自由基损伤作用的实验研究[J]. 医学研究与教育, 2010, 27(6):22-24.

[14] 柴文成, 李永春, 王洪新, 等. 中药当归治疗肺间质纤维化的实验研究[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(7):819-822.

[15] 林军, 冯一中, 顾振纶, 等. 丹参总酚酸对博莱霉素致肺纤维化小鼠的治疗作用[J]. 中草药, 2008, 39(3):400-403.

[16] 秦静, 赵铭山, 李君. 丹参素干预对肺纤维化大鼠 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(5):937-940, 946.

(2015-07-02 收稿 责任编辑:徐颖)