

# 《中华人民共和国药典》中成药治疗心悸的用药规律

董艳 王阶 姚魁武 姜文睿 张盈颖

(中国中医科学院广安门医院,北京,100053)

**摘要** 目的:应用中医传承辅助平台,分析和总结《中华人民共和国药典》(2015年版)中成药治疗心悸的病症特征及组方规律,并由此探讨新的处方,为临床更好地治疗心悸提供新的思路 and 理论依据。方法:梳理《中华人民共和国药典》(2015年版)“成方制剂和单味制剂”中“功能与主治”出现“心悸”相关病症的所有中成药,运用中医传承辅助平台,建立方剂数据库,并应用该平台中集成的数据挖掘技术,整理心悸的病症特征、成方组成的用药规律及探索新方。结果:对治疗心悸的107个中成药和195味药物进行了分析,得出《中华人民共和国药典》中成药所治心悸的病症特征和这些药物的性味归经特征、用药频次及组方规律。心悸主要见于冠状动脉粥样硬化性心脏病、心律失常及高血压,主要证型为心血瘀阻证,其次是气阴两虚证和气滞血瘀证。治疗方面以益气、活血药频数最高且为关键药物,而主要的关联规则为远志->当归和远志->炒酸枣仁(置信度均为0.8);通过分析进一步挖掘出18个核心药物组合,并探索出9个新处方。结论:通过中医传承辅助平台对《中华人民共和国药典》(2015年版)中治疗心悸的中成药进行数据分析,可明确心悸的病症特征及用药规律。该病最多见于冠心病心血瘀阻证,治疗以活血益气,补益肝肾为主。

**关键词** 心悸;《中华人民共和国药典》;中成药;关联规则;熵聚类;用药规律;活血益气;补益肝肾;新处方

## Analysis on the Chinese Patent Medicine for Palpitation in Pharmacopoeia of the People's Republic of China

Dong Yan, Wang Jie, Yao Kuiwu, Jiang Wenrui, Zhang Yingying

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**Abstract Objective:** To analyze and summarize the composing principles of the Chinese patent medicines for palpitation collected in Pharmacopoeia of People's Republic of China (2015) through traditional Chinese medicine (TCM) inheritance system. **Methods:** The Chinese patent medicines used for palpitation in Pharmacopoeia were collected and input into the TCM inheritance system. The relationships between disease and symptom, composing principles and new prescriptions were explored and discovered. **Results:** The basic characteristic and composing principles from 107 Chinese patent medicines and 195 single herbs were analyzed. Palpitation was mainly seen in coronary heart disease, cardiac arrhythmias and hypertension. The most common syndrome was blood stasis, which was followed by qi and yin deficiency, qi and blood stasis. Therefore, herbs with function of nourishing qi and promoting blood circulation were key drugs and were in the highest frequency of usage. The main association rules were discovered to be Radix Polygalae->Radix Angelicae Sinensis and Radix Polygalae->Fried Semen Ziziphi Spinosae by setting the confidence parameter to 0.8. Moreover, 18 core drug combinations and 9 new prescriptions were explored. **Conclusion:** By TCM inheritance system, we explored and analyzed the Chinese patent medicines in Pharmacopoeia. Palpitation was mostly found in coronary heart disease and blood stasis syndrome. The managements of treatment were promoting blood circulation, nourishing qi, and nourishing liver and kidney. By applying statistical algorithm to the analysis of drug use in Chinese medicine, new ideas and theoretical basis for the treatment of palpitations could therefore be provided.

**Key Words** Palpitation; Pharmacopoeia of People's Republic of China; Chinese patent medicine; Association rules; Entropy clustering; Drug usage rules; Promoting blood circulation and nourishing qi; Nourishing liver and kidney; New prescriptions

中图分类号:R289.5;R541.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.057

心悸是临床常见疾病症状,既可作为一种独立的中医病名,又是许多其他疾病的常见症状,其门诊发生率为16%<sup>[1]</sup>,常反复发作,影响患者精神状况,降低生命质量,并导致住院及其他不良事件增加<sup>[2]</sup>。心悸常见于西医疾病中的器质性心脏病、精神心理疾病及某些系统性疾病等,其中,处于首要地位的是心律失常。而目前无论是西医药物、导管消融,还是

手术治疗等都有其局限性,各类抗心律失常药物并不能改善患者预后<sup>[1]</sup>。而中医药对“心悸”的认识和治疗则显现出独特的优势,尤其是目前运用广泛的中成药,因其具有简、便、廉、验的特点,故而临床使用频率较高。有鉴于此,我们基于《中华人民共和国药典》(2015年)中所有有关“心悸”病症的中成药记载,运用“中医传承辅助平台”软件,借助关联

基金项目:国家自然科学基金项目(81673847)——冠心病血瘀证相关 lncRNA-miRNA 调控网络研究;北京市科技计划课题(Z161100001816045);国家中医药管理局中成药治疗优势病种临床应用指南标准化项目(SATCM-2015-BZ[402])

作者简介:董艳(1990.09—),女,博士研究生,研究方向:中西医结合防治心血管病,E-mail:125676085@qq.com

通信作者:王阶(1956.01—),男,博士,主任医师,研究方向:中西医结合防治心血管病,E-mail:wangjie0103@126.com

规则和熵聚类等算法,探索心悸的病症特征及其组方用药规律,以期为更好地治疗心悸提供新的思路 and 理论依据。

## 1 资料与方法

1.1 文献来源 本文数据来源于《中华人民共和国药典》(2015年版)(以下简称《药典》)“成方制剂和单味制剂”中所有出现“心悸”症状的中成药。

1.2 检索策略 由2名中医专业人员按照纳入和排除标准,筛选《药典》中符合条件的中成药,再将2人的检索结果交给对方审核,结果共筛选出心悸相关中成药107个。

1.3 纳入标准 纳入《药典》“成方制剂和单味制剂”中“功能与主治”所有出现“心悸”相关病症者,如“心悸”“心慌”“怔忡”“惊悸”“心律失常”“心律不齐”及“心动过缓型病态窦房结综合征”。

1.4 排除标准 排除《药典》“成方制剂和单味制剂”中“功能与主治”没有出现“心悸”相关病症名称及“心律失常”相关医学名称者。

1.5 数据的规范与数据库的建立

1.5.1 数据库的建立 将筛选出的107个符合和纳/排标准的中成药建立独立的数据库,以备下一步数据规范化和录入工作。

1.5.2 数据库的规范 同一种证型出现频率 $\geq 2$ 次,但表述方式有不同者,须将这些表达进行规范:1)凡语义为气、血、阴、阳不足的表述,均规范为“虚证”,如“心气虚证、心血虚证”等;2)凡出现“瘀血”“瘀阻”等表述的均规范为“心血瘀阻证”。

同一种药物出现频率 $\geq 2$ 次,且出现不同的名称,或炮制不同,亦将这些药物进行规范后再录入,以便准确的进行数据分析:1)“珍珠粉”“牛角尖粉”“红芪”“地黄”“沙棘鲜浆”“槲寄生”“粉葛”“九节菖蒲”“南五味子”“墨旱莲”及“薄荷脑”等均统一规范为“珍珠”“水牛角”“黄芪”“生地黄”“沙棘”“桑寄生”“葛根”“石菖蒲”“五味子”“旱莲草”及“薄荷”;2)“酸枣仁”“龟甲”“附子(制附子)”,均统一规范为炮制后的药材名,即“炒酸枣仁”“醋龟甲”“黑顺片”;3)炮制后药物功效明显改变的“甘草、何首乌”,分别录入“炙甘草”和“甘草”“制何首乌”和“何首乌”;4)其他炮制后的药材,如“制女贞子、制黄精、炒菟丝子、制远志、炙黄芪、麸炒枳壳、酒五味子、半夏曲(法夏)、炒白术、酒白芍及煅珍珠母”等,均统一去掉炮制名称,只留原药材名,即“女贞子、黄精、菟丝子、远志、黄芪、枳壳、五味子、半夏、白术、白芍及珍珠母”等。

1.6 数据分析 数据录入和分析软件为“中医传承辅助平台(V2.5)”,由中国中医科学院中药研究所提供。数据录入工作由2名中医专业人员进行,录入完成后,再将两人的录入数据分别交给对方审核,以确保数据录入及挖掘结果的准确性和可靠性。

运用该软件的“临床采集”系统,我们建立了治疗心悸的中成药数据库,再通过“统计报表”及“数据分析”系统,对病症特征、用药规律及药证关系进行分析,具体步骤如下:1)提取数据源,在“方剂主治”选项中输入“心悸”,提取出治疗心悸的107个中成药方。2)病症分析,选择“统计报表”中“方剂分析”,分别点击“基本信息统计”模块中的相应按钮,将中医疾病、西医疾病及证候统计等结果以Excel文件形式导出。3)药物基本特性,选择“基本信息统计”模块,分别点击“四气统计”“五味统计”及“归经统计”按钮,将结果以Excel文件形式导出。4)药证分析,选择“数据分析”系统中的“医案分析”,分别选择“网络展示”和“关键药物”模块,通过设置合适的“节点阈值”,分析这些中成药的药证对应关系及关键药物,将结果以Excel文件和图片形式导出。5)用药规律,选择“数据分析”系统中的“方剂分析”,通过设置合适的参数,分别对药物的频次、组方规律及新方进行分析,将结果以Excel文件和图片形式导出。

## 2 结果

2.1 病症特征 《药典》所载107首治疗“心悸”的中成药,其涉及的中医疾病有8种,西医疾病12种,不同证型有25个,按频率由高到低排列的前5种疾病及证型分别是,中医疾病:心悸(62.2%)>胸痹(28.9%)>头痛(2.6%)>虚劳(1.8%)=消渴(1.8%);西医疾病:冠心病(37.2%)>心律失常(25.6%)>高血压(6.9%)>病毒性心肌炎(4.7%)=脑动脉粥样硬化(4.7%);证候分布:心血瘀阻证(14.7%)>气阴两虚证(13.3%)>气滞血瘀证(10.5%)>气血两虚证(9.1%)=气虚血瘀证(9.1%)。

2.2 药物基本特征 本研究录入的107首中成药,涉及中药195味,按照频率由高到低排列,这些药物的四气、五味及归经分布特征如下,四气:温(45.4%)>寒(28.1%)>平(21.8%)>凉(3.7%)>热(1%);五味:甘(42.0%)>苦(27.3%)>辛(19.1%)>酸(7.8%)>咸(2.9%)>涩(0.9%);归经(前5位):心(19.8%)>肝(19.5%)>脾(15.7%)>肺(14.4%)>肾(12.4%)。

2.3 用药频数统计 将107个中成药的195个组成药物进行频数统计,并按频数由高到低的排列顺序,列出前15味药。

表1 用药频数统计

中药名称	频数	中药名称	频数
黄芪	35	生地黄	19
丹参	35	茯苓	18
五味子	25	山楂	17
川芎	24	三七	16
当归	23	炒酸枣仁	16
麦冬	23	赤芍	15
人参	22	远志	15
党参	19		

2.4 药证分析 运用“中医传承辅助平台”我们构建了《药典》中107个中成药的药-证网络,并分析195味中药的关键药物,将节点阈值设置为50(表示一个要素至少和其他50个要素发生关系时,方可出现在图中),我们得到的关键药物依次为:丹参,黄芪,人参,当归,红参,生地黄,麦冬,党参,茯苓及川芎,相应的药-证网络图如下。

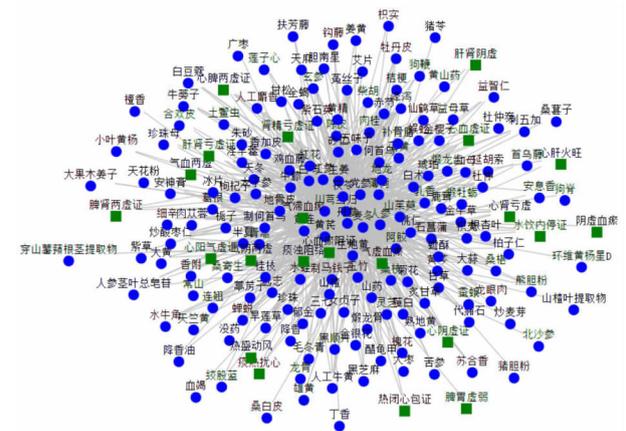


图1 药-证网络(节点阈值为50)

2.5 组方规律 《药典》中所载107个治疗“心悸”的中成药,涉及疾病种类较多,所用药味较为分散,故我们运用关联规则对组方规律进行深入分析,设置支持度个数(药物组合在所有成方中同时出现的频数)为12(即支持度=11%),置信度(指某药物出现时,另一药物出现的概率,该参数越接近1,概率越高)为0.6。

表2 107个中成药的药物组合频次(支持度为11%)

序号	药物模式	出现频次	序号	药物模式	出现频次
1	麦冬,五味子	15	6	党参,黄芪	13
2	丹参,五味子	13	7	当归,远志	12
3	丹参,黄芪	12	8	远志,炒酸枣仁	12
4	川芎,丹参	14	9	川芎,黄芪	12
5	丹参,人参	14	10	人参,黄芪	12

表3 107个中成药药物组合关联规则(置信度为0.6)

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	远志->当归	0.8	4	党参->黄芪	0.684210526
2	远志->炒酸枣仁	0.8	5	麦冬->五味子	0.652173913
3	炒酸枣仁->远志	0.75	6	人参->丹参	0.636363636

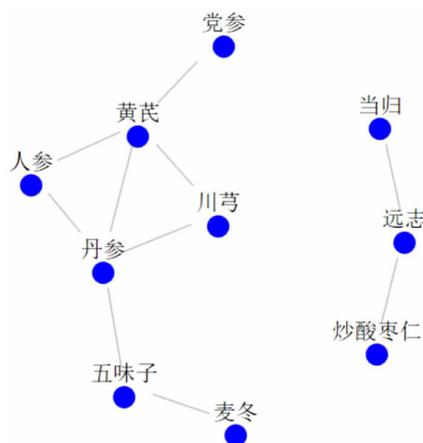


图2 关联规则网络(支持度11%,置信度0.6)

由频数统计可知,用药频数最高的前3味药是黄芪、丹参和五味子,通过设置支持度为20%,置信度为0.9,我们进一步运用关联规则得出这些主药与其他药物的配伍关系。

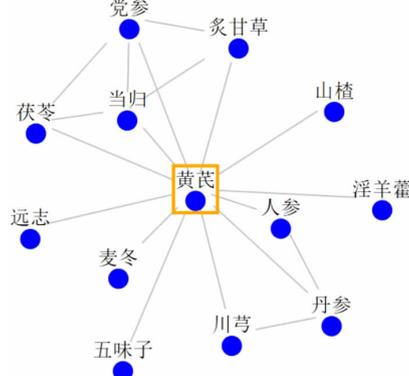


图3 黄芪与其他药物的配伍网络(支持度为20%,置信度为0.9)

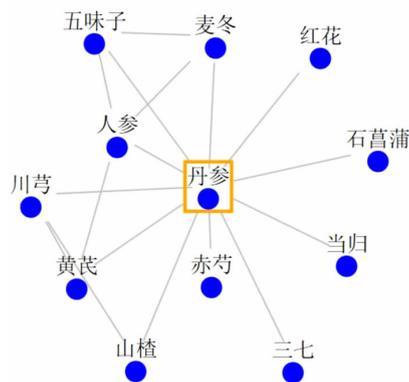


图4 丹参与其他药物的配伍网络(支持度为20%,置信度为0.9)

2.6 新方分析 通过对药物组合规律的分析,我们进一步运用基于改进的互信息法、复杂系统熵聚类及无监督熵层次聚类的方法探索新的方剂组合,设置相关度(根据改进的互信息法,定量描述药物与药物之间的关联)为8(按关联度从大到小排列,取前面的1~7个),惩罚度(减少负面数据信息干扰的一个参数)为2。

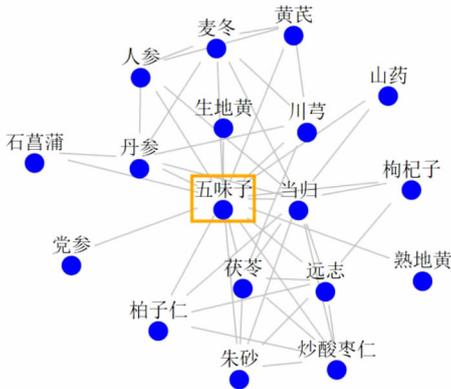


图5 五味子与其他药物的配伍网络 (支持度为 20%,置信度为 0.9)

表4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析 (关联系数 0.045 以上)

药对	关联系数	药对	关联系数
当归 桃仁	0.05980788	党参 半夏	0.04605903
当归 山药	0.05407402	党参 肉桂	0.04605903
当归 朱砂	0.05264468	当归 川芎	0.04597831

表5 基于复杂系统熵聚类的治疗心悸的核心组合

序号	药物组合	序号	药物组合
1	鹿茸,熟地黄,砂仁	10	鹿茸,熟地黄,山药
2	珍珠,人工牛黄,安息香	11	珍珠,人工牛黄,水牛角,猪胆粉
3	党参,黄芪,桑椹	12	党参,黄芪,炙甘草,白术
4	大枣,阿胶,丹参	13	大枣,阿胶,桂枝,黑芝麻
5	天竺黄,广枣,紫檀香	14	菊花,琥珀,天竺黄,胆南星
6	甘草,牛膝,红花	15	赤芍,红花,地龙
7	红参,麦冬,黑芝麻	16	红参,麦冬,人参
8	麦冬,五味子,朱砂	17	麦冬,五味子,人参
9	远志,炒酸枣仁,山药,茯苓	18	当归,远志,炒酸枣仁,茯苓,柏子仁

表6 基于无监督熵层次聚类的治疗心悸新处方

序号	新方组合	序号	新方组合
1	鹿茸,熟地黄,砂仁,山药	6	甘草,牛膝,红花,赤芍,地龙
2	珍珠,人工牛黄,安息香,水牛角,猪胆粉	7	红参,麦冬,黑芝麻,人参
3	党参,黄芪,桑椹,炙甘草,白术	8	麦冬,五味子,朱砂,人参
4	大枣,阿胶,丹参,桂枝,黑芝麻	9	远志,炒酸枣仁,山药,茯苓,当归,柏子仁
5	天竺黄,广枣,紫檀香,菊花,琥珀,胆南星		

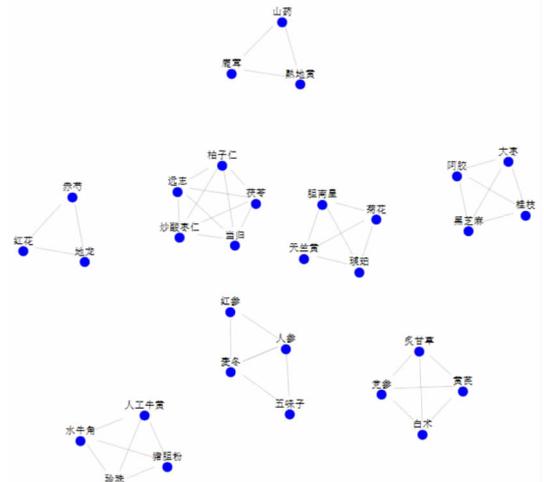


图6 治疗心悸的核心组合网络

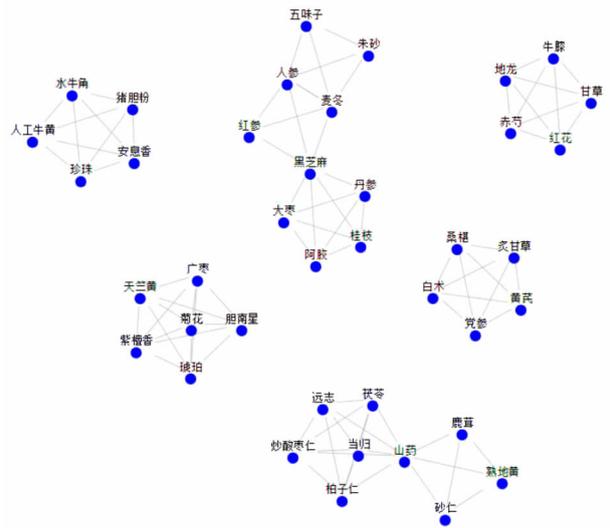


图7 治疗心悸新方药物网络

### 3 讨论

本研究借助“中医传承辅助平台”软件,运用关联规则和熵聚类算法,较深入挖掘《药典》中“心悸”相关中成药的用药规律,得出心悸治疗的关键药物、药物配伍、核心组合和“药证”关系,并进一步探索出新的方剂。1)心悸治疗的关键药物是丹参、黄芪和人参。其中丹参“活血,通心包络”(《本草纲目》),黄芪“逐五脏恶血者,血不自行,随气而行,参合血药则能之矣”(《神农本草经疏》),人参“主补五脏,安精神,止惊悸”(《神农本草经》)。此外,现代药理研究显示,丹参的活性成分丹参酮II A 具有抗氧化<sup>[3]</sup>、抗炎<sup>[4]</sup>、抗血小板聚集<sup>[5]</sup>及抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)的作用<sup>[6]</sup>。而黄芪的活性成分黄芪皂苷亦具有抗氧化<sup>[7]</sup>、抑制 RASS,逆转左心室肥厚的作用<sup>[8]</sup>,并能抗心肌缺血<sup>[9]</sup>及抗缺血再灌注损伤<sup>[10]</sup>。人参皂苷则可以通过抑制凋亡、抑制自噬、抗炎、抗氧化及促血管生成等作用<sup>[11]</sup>保护

缺血心肌细胞;并能对抗心肌肥大,逆转心肌纤维化和降低间质增生<sup>[12]</sup>。2)药物配伍方面,通过规则分析,我们发现益气活血常用配伍组合为人参、黄芪、五味子和丹参;党参、黄芪和当归。养心安神的常用配伍药物则为远志、炒酸枣仁及当归。补益肝肾常用配伍是淫羊藿、熟地黄、生地黄、五味子及肉苁蓉等。3)基于复杂系统熵聚类算法,心悸中成药的核心组合包括鹿茸、熟地黄、砂仁;珍珠、人工牛黄、安息香;党参、黄芪、桑椹;大枣、阿胶、丹参。4)“药证”方面,通过“以药测证”,目前已有研究证实气虚和血瘀是心悸的2个重要证素<sup>[13]</sup>,故临床上采用益气活血法可以有效治疗心悸。而另一项对古方数据库心悸怔忡的用药规律研究亦显示,养心安神为古代常用治法,且远志,酸枣仁及当归的使用频数排在前10位<sup>[14]</sup>。此外,尚有研究报道从肝、肾论治心悸者<sup>[13]</sup>,与本研究中注重补益肝肾治法相合。5)运用无监督熵层次聚类分析方法,我们得出了9个治疗心悸的新方。新方1:鹿茸、熟地黄、砂仁、山药,重在填补肾精,补益肝肾,佐以砂仁以理气健脾,防诸药过于滋腻碍胃。此方乃从肾治,体现了脏腑之间的相关性,突破了传统治疗心悸以心药为主的处方思维。另外,新方4、7于益气养阴(血)药中加入阿胶、黑芝麻以补肾益精,也是凸显补肾之功,其组方配伍寓《伤寒论》炙甘草汤之意。而新方3:党参、黄芪、桑椹、炙甘草、白术,组方似四君子化裁,侧重益气健脾兼以补肾。处方8(麦冬、五味子、朱砂、人参)和9(远志、炒酸枣仁、山药、茯苓、当归、柏子仁)则以养心安神为法,重在滋阴养血兼以清热安神。另外3个新方则专攻邪实,方2(珍珠、人工牛黄、安息香、水牛角、猪胆粉)只以重镇安神,清热开窍为用;而方5(天竺黄、广枣、紫檀香、菊花、琥珀、胆南星)以清热化痰,安神定惊为法;新方6(甘草、牛膝、红花、赤芍、地龙)则以活血通络为功。

由此可见,运用统计学方法可以挖掘出方剂的组方规律,并“以药测证”分析相应疾病的证候特征及其与药物之间的相互联系。此外,一些隐含在方剂药物之间的潜在联系也能被这些复杂算法所发现,进而创造性地推演出新的组方。因此,这种“以药测证”的方法是一种逆向思维,它从药到理,通过挖掘用药规律来分析证候病机。它不依赖中医基础理论,不受分析者主观基础知识和学术思想的影响,能相对客观地反映药物之间的相关性,具有较高的可重复性,故而能为临床辨证论治和处方用药提供一定的指导。但是,这种基于算法的数据挖掘方法

通常需要较大的样本量,以及较完善的处方信息,其结果才具有较高的准确性。而本研究中满足筛选条件的中成药数量相对较少,虽然可以在一定程度上挖掘出药物的潜在配伍规律及“药证”相关信息,但探索出的新处方却表现出功效单一的特点,因而仅适用于治疗证候单一的心悸。而对于那些证型复杂,有多种兼夹证候者则需采用多方叠用或随证加减,才能达到较好的治疗作用。

因此,基于关联规则及熵聚类算法挖掘的《药典》中107个中成药的病症特征及组方规律,可以为心悸的中医药治疗和中成药发展提供了一定研究思路。但对于探索出的新方则需进一步扩大样本量,并经实践验证才能实现其临床意义。

#### 参考文献

- [1]毛家亮,鲍正宇,何奔.心悸、心律失常与心理障碍[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2008,22(3):203-205.
- [2]郑黎晖,姚焰,张涛.欧洲心律协会2011年心悸诊疗专家共识解读[J].心血管病学进展,2012,33(2):161-163.
- [3]Fu J, Huang H, Liu J, et al. Tanshinone II A protects cardiac myocytes against oxidative stress-triggered damage and apoptosis [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 568(1-3):213-221.
- [4]Miettinen KH, Lassus J, Harjola VP, et al. Prognostic role of pro-and anti-inflammatory cytokines and their polymorphisms in acute decompensated heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(4):396-403.
- [5]邓惠英.丹参及其有效成份的药理研究概况[J].现代医药卫生, 2007, 23(12):1812-1813.
- [6]龚丽娅,郑智,熊玮,等.丹参酮II A抑制血管紧张素II诱导的大鼠心肌细胞肥大[J].华西药理学杂志,2004,19(1):24-27.
- [7]Meng D, Chen XJ, Bian YY, et al. Effect of astragalosides on intracellular calcium overload in cultured cardiac myocytes of neonatal rats [J]. Am J Chin Med, 2005, 33(1):11-20.
- [8]石海莲,马春来,刘燕,等.黄芪皂苷甲抑制压力过载型心肌肥大大鼠肾素-血管紧张素的过度激活[J].中国中药杂志,2009,34(24):3242-3246.
- [9]Zhang L, Liu Q, Lu L, et al. Astragaloside IV stimulates angiogenesis and increases hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  accumulation via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(2):485-491.
- [10]Xu XL, Chen XJ, Ji H, et al. Astragaloside IV improved intracellular calcium handling in hypoxia-reoxygenated cardiomyocytes via the sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase [J]. Pharmacology, 2008, 81(4):325-332.
- [11]李清,李娜,杨跃进.人参皂甙对缺血心肌保护作用及机制研究进展[J].中国分子心脏病学杂志,2014,14(3):974-977.
- [12]张凌志,邸菁,柏树令,等.人参皂甙预防大鼠心肌肥大的评价[J].中国药理学通报,2008,24(2):233-236.
- [13]焦华琛.从肝论治心悸浅探[J].河北中医,2003,25(4):208.
- [14]许云,李嘉璇,付姝菲,等.心悸怔忡古方数据库的构建及组方配伍规律分析[J].中医学报,2016,31(212):105-108.