

临证体会

史大卓教授治疗介入后冠心病遣方
用药规律的关联性分析柴 华^{1,2} 张 璇³ 曲 华^{1,2} 李金根¹ 姜众会^{1,2} 高铸烨¹ 史大卓¹

(1 中国中医科学院西苑医院,北京,100091; 2 中国中医科学院,北京,100700; 3 北京市海淀区中医医院,北京,100086)

摘要 目的:基于数据挖掘技术分析史大卓教授辨治介入后冠心病的遣方用药特点和规律。方法:利用关联规则分析,采用 WEKA 实现的 Apriori 算法(即 Agrawal 研究提出的算法),进行中药组方配伍的关联规则知识发现。结果:史教授辨治介入后冠心病常用的中药配伍有:莪术配丹参、赤芍配丹参、黄连配丹参、莪术配赤芍、川芎配丹参、生黄芪配丹参、莪术配川芎;常用的多个药物配伍(药组)有:川芎、莪术、赤芍、丹参,莪术、赤芍、丹参,川芎、黄连、赤芍、丹参,莪术、川芎、丹参,莪术、川芎、赤芍,赤芍、生黄芪、川芎、丹参,黄连、丹参、赤芍,赤芍、川芎、丹参,黄连、川芎、丹参等。结论:史教授治疗介入后冠心病常用的重要组方配伍为丹参、赤芍、黄连、川芎、生黄芪,体现了他临床善用益气、活血、解毒的遣方用药特点。

关键词 关联规则;介入后冠心病;遣方用药规律

**Correlation Analysis of the Rules of Prescription and Medication of Coronary Heart Disease
after Percutaneous Transluminal Coronary Intervention Treated by Professor Shi Dazhuo**

Chai Hua^{1,2}, Zhang Xuan³, Qu Hua^{1,2}, Li Jingen¹, Jiang Zhonghui^{1,2}, Gao Zhuyue¹, Shi Dazhuo¹

(1 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3 Haidian District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100086, China)

Abstract Objective: To summary the characteristics and principles of prescription and medication of coronary heart disease (CHD) after percutaneous transluminal coronary intervention (PCI) that diagnosed and treated by Professor Shi Dazhuo. **Methods:** Using the association rule analysis, the Apriori algorithm implemented by WEKA (the algorithm proposed by Agrawal research) was used to discover the knowledge of association rules of Chinese medicine prescription compatibility. **Results:** The common compatibility of Chinese herbs used by Professor Shi was as follows: Rhizoma Curcumae with Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Paeoniae Rubra with Radix Salviae Miltiorrhizae, Rhizoma Coptidis with Radix Salviae Miltiorrhizae, Rhizoma Curcumae with Radix Paeoniae Rubra, Rhizoma Ligustici Chuanxiong with Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Astragali seu Hedysari with Radix Salviae Miltiorrhizae, Rhizoma Curcumae with Rhizoma Ligustici Chuanxiong. Drug groups commonly used were Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Rhizoma Curcumae, Radix Paeoniae Rubra, Radix Salviae Miltiorrhizae; Rhizoma Curcumae, Radix Paeoniae Rubra, Radix Salviae Miltiorrhizae; Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Rhizoma Coptidis, Radix Paeoniae Rubra, Radix Salviae Miltiorrhizae; Rhizoma Curcumae, Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Radix Paeoniae Rubra; Radix Paeoniae Rubra, Radix Astragali seu Hedysari, Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Radix Salviae Miltiorrhizae; Rhizoma Coptidis, Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Paeoniae Rubra; Radix Salviae Miltiorrhizae, Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Radix Salviae Miltiorrhizae; Rhizoma Coptidis, Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Radix Salviae Miltiorrhizae and so on. **Conclusion:** Professor Shi commonly used compatibility of Chinese herbs in the treatment of CHD are as follows: Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Paeoniae Rubra, Rhizoma Coptidis, Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Radix Astragali seu Hedysari. The results revealed that Professor Shi focused on tonifying qi, promoting blood circulation, activating blood circulation and detoxification in the treatment of CHD after PCI.

Key Words Correlation analysis; Coronary heart disease after PCI; Rules of prescriptions and medication

中图分类号: R249.2/.7 文献标识码: B doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.08.034

基金项目:国家十二五科技支撑计划项目(2013BAI02B01)——基于病证结合降低冠心病稳定期心血管事件的临床研究;中国中医科学院苗圃课题(ZZ11-066)——基于 Choline/TMA/TMAO 代谢通路研究黄连素抗动脉粥样硬化机制

作者简介:柴华(1990.01—),女,硕士研究生,研究方向:中西医结合心血管疾病研究,E-mail:15210013009@163.com

通信作者:高铸烨(1978.02—),男,医学博士,主任医师,研究方向:中西医结合心血管疾病研究,E-mail:zhuyegao@126.com

经皮冠状动脉介入治疗 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) 是冠状动脉狭窄或闭塞后改善心肌血流灌注的有效方法,从 1977 年对冠状动脉粥样硬化狭窄病变实行经皮冠状动脉腔内成形术 (PT-CA),至今已有 40 年的历史。我国从 1984 年开展 PCI 到 2013 年,由每年几十例增至每年 45 万例左右。冠脉支架植入的血运重建机制主要是血管重塑,但其只能解决血管病变部位狭窄,并不能解决心脏所有动脉的狭窄病变,更没有消除引起动脉粥样硬化狭窄的原因,且同时还会带来再狭窄、血栓形成、心肌组织无复流等问题,严重影响了临床预后。中药可作用于 PCI 后相关病理改变的多个病理环节^[1-8],对改善预后具有重要意义^[9]。

近年来,关联规则等数据挖掘技术不断引入中医药研究中,在探索分析中医药知识和规律方面发挥了重要的作用^[10-12]。本研究应用数理统计学方法和关联规则技术,从理、法、方、药方面,对史教授治疗介入后冠心病的遣方用药特点进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2016 年 12 月中国中医科学院西苑医院门诊接受史大卓教授诊治的介入后冠心病患者 317 例,总计诊疗 1 165 次,其中男 208 例,占 65.62%,女 109 例,占 34.38%;平均年龄 (60.55 ± 19.82) 岁。

1.2 诊断标准 CHD 诊断标准,参考 2013 年欧洲心脏病学会发布的《稳定性冠心病诊治指南》^[13] 和美国心脏病协会/心脏病学院 2014 年发布的 ST 段抬高型心肌梗死的治疗指南^[14];中医证候诊断标准,参照 1990 年中国中西医结合学会冠心病中医辨证标准^[15]。

1.3 纳入标准 1) 年龄大于 18 周岁;2) 经介入治疗后的冠心病患者,其中冠心病的诊断参考中华医学会 2007 年发布的《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》、ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of patients With Chronic Stable Angina 规定。

1.4 排除标准 1) 合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病、精神病、重度神经官能症者;2) 妊娠、计划妊娠或哺乳期妇女;3) 缺少中药处方、单个患者累计中药处方剂数少于 3 剂。

1.5 数据的收集与分析 利用冠心病中医临床科研信息共享系统,由经过培训考核合格的研究人员采集患者的信息,并输入数据库。从数据源中抽取所需数据,经过数据转换、清洗,最终按照定义好的数据类型,借助 ETL 工具将数据装载到冠心病临床

科研信息共享系统中进行分析。由于临床证候诊断名称、中药名称等的描述在诊疗病案中不完全统计,因此,在进行数据分析时,首先对中医证候、中药名称、功效的描述进行了统一整理,如将熟大黄、生大黄、酒大黄等统一为大黄。

1.6 统计学方法 利用 Oracle 10.0 工具对人口学资料、一般临床特点、证候及方药数据进行转换、加载,利用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,一般资料采用频数统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差描述,计数资料采用卡方检验。关联规则分析采用 WEKA 实现的 Apriori 算法 (即 Agrawal 研究提出的算法) 进行中药组方配伍的关联规则知识发现。

2 结果

2.1 中药使用情况

2.1.1 单味中药应用频次 收集的 1 165 首方剂涉及药物 250 种,使用频次共计 14 334 次。丹参 (频次 1 050 次,占 7.33%)、川芎 (频次 972 次,占 6.78%)、赤芍 (频次 853 次,占 5.95%)、生黄芪 (频次 664 次,占 4.63%)、薤白 (频次 242 次,占 1.69%)、莪术 (频次 577 次,占 4.03%)、金银花 (频次 238 次,占 1.66%) 白蒺藜 (频次 290 次,占 2.02%)、醋香附 (频次 244 次,占 1.70%)、陈皮 (频次 591 次,占 4.12%)、茯苓 (频次 437 次,占 3.05%)、生白术 (频次 212 次,占 1.48%)、黄连 (频次 561 次,占 3.91%)、黄芩 (频次 363 次,占 2.53%)、法半夏 (频次 402 次,占 2.80%)。见表 1。

表 1 单味中药应用频次 (频次前 20 位药物)

药物	频次 (次)	百分率 (%)	药物	频次 (次)	百分率 (%)
丹参	1050	7.33	法半夏	402	2.80
川芎	972	6.78	当归	392	2.73
赤芍	853	5.95	黄芩	363	2.53
生黄芪	664	4.63	蒺藜	290	2.02
陈皮	591	4.12	红花	288	2.01
莪术	577	4.03	醋香附	244	1.70
黄连	561	3.91	薤白	242	1.69
茯苓	437	3.05	金银花	238	1.66
葛根	421	2.94	生白术	212	1.48
党参	419	2.92	西洋参	187	1.30

2.1.2 中药功效 将患者使用中药按照《中药学》^[16] 统编教材的中药功效进行拆分分析,涉及到的功效共计 228 种,平均每个方剂涉及 43 种中药的功效。使用中药功效频次见表 2。

2.2 临床中药处方的关联性分析 对治疗介入后冠心病的中药进行挖掘分析,关联规则定义 SUP (补充英文全称和中文译义) > 40%, CON (补充英文全

称和中文译义) >90%。治疗介入后冠心病时,常用的中药配伍有:莪术配丹参、赤芍配丹参、黄连配丹参、莪术配赤芍、川芎配丹参、生黄芪配丹参、莪术配川芎。常用的药组有:川芎、莪术、赤芍、丹参,莪术、赤芍、丹参,川芎、黄连、赤芍、丹参,莪术、川芎、丹参,莪术、川芎、赤芍,赤芍、生黄芪、川芎、丹参,黄连、丹参、赤芍,赤芍、川芎、丹参,黄连、川芎、丹参等。见表 3、4。

表 2 患者使用中药功效表

功效	频次 (次)	百分率 (%)	功效	频次 (次)	百分率 (%)
活血	1156	2.29%	养血	1111	2.21%
止痛	1156	2.29%	祛瘀	1107	2.20%
和血	1145	2.27%	消痈	1082	2.15%
清热	1137	2.26%	解毒	1067	2.12%
安神	1125	2.23%	燥湿	1052	2.09%
祛风	1123	2.23%	行气	1035	2.05%
凉血	1113	2.21%	健脾	1011	2.01%

表 3 中药药对关联表

药味	CON	药味	CON
莪术 == > 丹参	0.98	川芎 == > 丹参	0.97
赤芍 == > 丹参	0.98	生黄芪 == > 丹参	0.96
黄连 == > 丹参	0.98	莪术 == > 川芎	0.95
莪术 == > 赤芍	0.97		

表 4 中药药组关联表

药味	CON
川芎 + 莪术 == > 赤芍 + 丹参	0.97
莪术 == > 赤芍 + 丹参	0.96
赤芍 + 莪术 == > 川芎 + 丹参	0.95
川芎 + 黄连 == > 赤芍 + 丹参	0.95
莪术 == > 川芎 + 丹参	0.94
丹参 + 莪术 == > 川芎 + 赤芍	0.94
莪术 == > 川芎 + 赤芍	0.93
赤芍 + 生黄芪 == > 川芎 + 丹参	0.93
黄连 + 赤芍 == > 川芎 + 丹参	0.93
黄连 == > 丹参 + 赤芍	0.92
莪术 == > 川芎 + 丹参 + 赤芍	0.92
赤芍 == > 川芎 + 丹参	0.92
黄连 == > 川芎 + 丹参	0.90

3 讨论

本研究通过数据挖掘技术分析临床应用中药,史教授使用频次最高的是丹参,其次是川芎、赤芍、生黄芪,高频药物多有益气活血的功效。提示史教授在治疗介入后冠心病时,多采用益气活血之法,在此基础上,结合清化热毒中药,这契合了介入后冠心病患者心气虚损进一步加重,运血无力,络脉失养,瘀血内停,痰浊内生,瘀阻络脉,形成虚实夹杂、多虚

多瘀的病机特点。丹参、赤芍、川芎活血化瘀、理气行血,配伍生黄芪益气托毒、化腐生肌。史教授认为益气药与活血化瘀药配伍,不仅有利于活血通脉、促进血行,还有助于引益气药入血分,达到气主血脉、气摄血脉,促进血管再生、改善心肌血液循环的目的^[17-18]。在此基础上,随证加减,如佐以薤白通阳宣痹,莪术、金银花破血解毒,白蒺藜、醋香附疏肝柔肝、调和气机,茯苓、生白术健脾运脾,黄连、黄芩、法半夏清热化浊等。

通过对中药功效使用频次的分析,患者使用中药的功效以活血、止痛、和血、清热、安神、祛风、凉血、养血、祛瘀、消痈、解毒、燥湿、行气、健脾为主,反映了冠心病血瘀、痰浊、气虚、气滞的病机特点。另一方面也可看出,清热、凉血、解毒、消痈功效药物也有较多应用,提示冠心病临床存在郁热毒蕴的病机。《医林改错》有云:“温毒在内烧炼其血,血受烧炼,其血必凝”。史教授认为,心脉之毒,多是瘀血、痰浊阻郁日久酿生之毒邪,治疗时应注重活血散血、祛痰化浊以助毒邪清化。常用解毒药与活血化瘀药配伍,以清解血分热毒,使瘀热毒清、邪不内滞。

本研究通过对临床中药处方的关联性分析,发现史教授常用药对组合有:莪术配丹参、赤芍配丹参、黄连配丹参、莪术配赤芍、川芎配丹参、生黄芪配丹参、莪术配川芎,体现了史教授治疗介入后冠心病善用益气、活血、破血、解毒配伍特点。常用的药组有:川芎、莪术、赤芍、丹参,莪术、赤芍、丹参,川芎、黄连、赤芍、丹参,莪术、川芎、丹参,莪术、川芎、赤芍,赤芍、生黄芪、川芎、丹参,黄连、丹参、赤芍,赤芍、川芎、丹参,黄连、川芎、丹参等。这些药组与冠心病 2 号方、四物汤、补阳还五汤等经方的组方配伍多有相似之处,多具有益气活血、化瘀解毒的功效。体现了史教授治疗介入后冠心病善用益气、活血、破血、解毒的配伍特点,也与介入后冠心病的主要中医证候为气虚、血瘀、痰浊、邪毒等相一致,反映出史教授辨治介入后冠心病时理法方药一致性。目前有研究证实,黄芪与丹参^[19]二者合用可明显抑制血小板聚集,减少心肌细胞受损和坏死,改善心肌纤维变性

及血管重构及“血瘀”大鼠血液流变学的各项指标^[20]。莪术配丹参活血通络^[21],丹参配赤芍、川芎配丹参、莪术配赤芍、莪术配川芎等常用活血中药的配伍^[22]能干预基因缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块的进展,有稳定斑块作用,其机制可能与调节脂质代谢和抑制炎症反应、降低心肌缺血大鼠的低密度脂蛋白有关。

关联规则是形如 $A \rightarrow B$ 的蕴涵式,它反映 A、B 同时出现的概率和 A 出现的条件下 B 出现的条件概率。关联规则挖掘是数据挖掘的一个重要方法,目的是发现多维数据中隐藏的关联规则。应用关联规则对大量方剂中的药证数据进行分析,能揭示类方用药及药物与证候对应的规律,可为临床及实验研究提供进一步研究的方向。

本研究采用关联规则技术,对史大卓教授辨治介入后冠心病遣方用药特点进行分析,虽然药物配伍规律比较明确,用药思路比较清晰,符合介入后冠心病的临床辨治思路,但中药具体配伍关系不明确,不能反映处方中药物的君臣佐使关系,且药物剂量不能显示,需要联合其他数据挖掘技术进行进一步总结分析。

参考文献

- [1] 赵静,宫丽鸿,高峰,等. 解毒活血中药对急性冠状动脉综合征患者冠状动脉介入术后炎症反应因子的影响[J]. 中医杂志,2011,52(18):1554-1557.
- [2] 罗敏,黄力. 中药药物后适应对急性心肌梗死 PCI 患者再灌注损伤心肌保护作用的 Meta 分析[C]. 福州:全国中西医结合血瘀证及活血化瘀研究学术大会,2012.
- [3] 刘玉洁,孙根义,刘志勇,等. 川芎嗪防治冠心病经皮冠状动脉介入术后再狭窄的临床研究[J]. 中国心血管杂志,2004,9(2):90-91,95.
- [4] 卢正华,孔刚,宫丽鸿. 解毒活血中药对急性冠脉综合征患者 PCI 术后 CD40-L 及 tPA 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(7):781-783.
- [5] 李建杰,平玉娟,郑轶. 中医药在 PCI 术后抑郁症治疗中的临床运用[J]. 光明中医,2011,26(7):1394-1395.
- [6] 张光银,张军平,丁彬彬. 冠状动脉介入术后中西医结合防治再狭窄初探[J]. 中华中医药杂志,2010,25(8):1180-1183.
- [7] 伍裕. 中医治疗对心肌梗死患者介入治疗后心肌再灌注和心功能的改善作用[J]. 中国医药导报. 2015,12(4):129-132,136.
- [8] 何劲松,刘婧,白法文,等. 中医药防治冠心病 PCI 术后再狭窄的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(5):599-600.

- [9] 张智超. 益气活血中药干预 PCI 术后患者生命质量临床研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016.
- [10] 刘智. 关联规则挖掘方法及其在冠心病中医诊疗中的应用研究[D]. 大连:大连海事大学,2012.
- [11] 李文林,赵国平,陆建峰,等. 关联规则在名医临证经验分析挖掘中的应用[J]. 南京中医药大学学报,2008,24(1):21-24.
- [12] 吴荣,刘岷,王阶,等. 基于关联规则的名老中医冠心病用药规律研究[J]. 中国中药杂志,2007,32(17):1786-1788.
- [13] Montalescot G,Sechtem U,Achenbach S,et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease;the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J,2013,34(38):2949-3003.
- [14] Fabbiochi F,Bartorelli AL,Montorsi P,et al. Elective coronary stent implantation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction;in-hospital and six-month clinical and angiographic results[J]. Catheter Cardiovasc Interv,2000,50(4):384-389.
- [15] 潘涛,陈晓虎. 冠心病中医辨证客观指标探讨[J]. 南京中医药大学学报:自然科学版,2007,23(6):406-408.
- [16] 钟麟生. 中药学[M]. 9 版. 北京:中国中医药出版社,2012:51-502.
- [17] 王培利,王少丽,张大武,等. 益气活血中药对急性冠脉综合征患者介入术后气虚血瘀证候的影响[J]. 中医杂志,2015,56(24):2104-2107.
- [18] 张蕾,张庆翔,刘剑刚,等. 益气活血法在冠心病治疗中的应用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(11):1358-1360.
- [19] 杨雷,毛秉豫,徐国昌,等. 黄芪和丹参提取物配伍对大鼠心肌梗死后心肌组织病理变化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(8):175-179.
- [20] 张璇,崔杰,谢连娣,等. 益气活血凉血生肌方对冠心病冠状动脉介入术后的康复作用[J]. 吉林中医药,2015,35(10):1012-1015.
- [21] 杨同广,李婷,郑宝林,刘奔流,郭奇虹. 蠲痹泻肺方联合西药治疗结缔组织病早期肺动脉高压[J]. 实用中医内科杂志,2017,31(2):52-54.
- [22] 杨振伟,杨冰,党遵,等. 温心通痹汤治疗急性冠脉综合征 100 例[J]. 中医研究,2015,28(6):17-19.

(2017-09-09 收稿 责任编辑:王明)