

用复杂网络分析史大卓教授治疗介入后冠心病用药规律

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:采用复杂网络挖掘技术分析史大卓教授辨治介入后冠心病的用药规律。方法:利用冠心病中医临床科研信息共享平台收集史大卓教授诊疗介入后冠心病的证候、中药信息,采用复杂网络挖掘技术分析史大卓教授治疗介入后冠心病的用药规律。以中药、证候、功效作为网络节点,构建中药-中药、证候-中药、功效-功效关系的复杂网络结构图。结果:以中药-中药为节点进行复杂网络分析显示,主要中药节点为丹参、生黄芪、川芎、莪术、赤芍、黄连、三七粉、金银花;以证候-中药为节点进行复杂网络分析显示,血瘀对应的主要中药节点是赤芍、丹参、莪术、川芎、红花、三七粉,气虚对应的主要中药节点是生黄芪、党参、西洋参,痰浊对应的主要中药节点是瓜蒌、薤白、半夏、陈皮、茯苓,热毒对应的主要中药节点是黄连、金银花、黄芩;以功效-功效为节点进行复杂网络分析显示,中药功效主要节点是益气、活血、化痰、解毒、安神。结论:史大卓教授善于应用益气活血解毒类中药治疗介入后冠心病,核心组方是丹参、生黄芪、川芎、莪术、赤芍、黄连、三七粉、金银花。

关键词 复杂网络;介入后冠心病;遣方用药规律

Complex Network Analysis of the Characteristics and Principles of Dialectical Medication and Treatment by Professor Shi Dazhuo in Coronary Heart Disease after Percutaneous Transluminal Coronary Intervention

Chai Hua^{1,2}, Zhang Xuan³, Qu Hua^{1,2}, Li Jinggen¹, Jiang Zhonghui^{1,2}, Gao Zhuye¹, Shi Dazhuo¹

(1 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3 Traditional Chinese Medicine Hospital of Haidian District, Beijing 100086, China)

Abstract Objective: To analyze the characteristics and principles of syndrome differentiation treatment by Professor Shi Dazhuo in coronary heart disease (CHD) after percutaneous transluminal coronary intervention (PCI) with complex network analysis method. **Methods:** The syndromes and TCM information of CHD after PCI by Professor Shi through TCM clinical information platform of CHD were collected, and the network node which includes Chinese herbs, syndromes and efficacy was used to build the complex network structure of Chinese herbs-Chinese herbs, syndrome-Chinese herbs and efficacy-efficacy. **Results:** The complicated network analysis of Chinese herbs-Chinese herbs showed that the main Chinese herb node including Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Astragali seu Hedysari, Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Rhizoma Curcumae, Radix Paeoniae Rubra, Rhizoma Coptidis, Radix Notoginseng, Flos Lonicerae. The complicated network analysis of syndrome-Chinese herbs showed that the main Chinese herb nodes corresponding to blood stasis were Radix Paeoniae Rubra, Radix Salviae Miltiorrhizae, Rhizoma Curcumae, Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Flos Carthami, and Radix Notoginseng. The main Chinese herb nodes corresponding to qi deficiency were Radix Astragali seu Hedysari, Radix Codonopsis, Radix Panacis Quinquefolii. The main Chinese herb nodes corresponding to phlegm were Fructus Trichosanthis, Bulbus Allii Macrostemonis, Rhizoma Pinelliae, Pericarpium Citri Reticulatae, Poria. The main Chinese herb nodes corresponding to pyretic toxicity were Rhizoma Coptidis, Flos Lonicerae and Radix Astragali seu Hedysari. The analysis of complex network of efficacy-efficacy showed that the main efficacy node contained activating blood circulation, clean heat, stopping pain and calm nerves. **Conclusion:** Professor Shi is likely to apply benefiting qi for activating blood circulation and detoxifying medicine to treat patients with CHD after PCI. The key materials in his prescription Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Astragali seu Hedysari, Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Rhizoma Curcumae, Radix Paeoniae Rubra, Rhizoma Coptidis, Radix Notoginseng, Flos Lonicerae.

Key Words Complex network analysis; Coronary heart disease after percutaneous transluminal coronary intervention; Rules of prescription and medication

中图分类号: R249.2/.7 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.09.055

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

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

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

史大卓教授从事中西医结合防治冠心病研究30余年。根据现代内科疾病病理生理特点和传统中医因病机认识,史教授倡导中医临床分期、分阶段辨病、辨证结合治疗的学术观点。在此基础上,史教授相继提出活血解毒、化瘀生肌治疗急性心肌梗死,益气养阴、活血透毒治疗病毒性心肌炎,益气养阴、活血利水治疗慢性心功能不全等,临床皆显示出较好疗效。尤其在支架术后冠心病的中医药治疗方面,史教授主张中医个体化宏观辨证和冠心病病理生理变化相结合,将中药的寒热温凉属性和现代药理研究进展相结合,在长期的临床实践中,积累了丰富的经验,形成了自己的特色。

应用数理统计学方法和数据挖掘技术,归纳、总结并发现名老中医药专家的临证经验,是做好名医传承工作的重要途径之一。本研究利用我院心血管中心构建的冠心病中医临床科研信息共享系统,收集了史大卓教授诊治的介入后冠心病患者的临床数据,应用复杂网络分析其临床遣方用药配伍规律。本研究仅观察史大卓教授诊治介入后冠心病患者的临床资料,无其他附加措施,经中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准。

1 资料与方法

1.1 资料 史大卓教授2016年1月1日至2016年12月31日于中国中医科学院西苑医院的门诊诊治的介入后冠心病患者。

1.2 诊断标准 冠心病诊断标准,参考2013年欧洲心脏病学会发布的《稳定性冠心病诊治指南》^[1]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^[2];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^[3]。

1.3 纳入标准 年龄>18周岁的介入治疗后冠心病患者。

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 数据收集方法 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。从数据库中抽取所需数据,经过数据转换、清洗,最终按照定义好的数据类型,借助ETL工具将数据加载到冠心病临床科研信息共享系统中进行分析。由于证候诊断名称、中药名称等的描述在诊疗病案中不完全统计,因此在

进行分析时,对中医证候、中药名称、功效的描述进行统一整理,如将三七、三七粉等整理为三七粉;将清虚热、清热凉血、清热解毒等整理为清热、凉血、解毒,将安神定志、养血安神等统一整理为安神、养血等。

1.6 数据分析方法 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,采用SPSS 13.0统计学软件进行统计分析,一般资料采用频数统计分析,计数资料采用卡方检验。运用复杂网络挖掘技术分析史教授治疗介入后冠心病的组方用药规律。以中药、证候、功效为网络的节点,基于处方中的中药使用频次建立复杂网络关联图,将中药-中药、证候-中药、功效-功效关系构建成复杂网络结构图。

2 结果

2.1 一般资料 317例患者中男208例(65.62%),女109例(34.38%),年龄(60.55±19.82)岁,总计诊疗1165次。

2.2 中医证候分布 参照冠心病中医辨证标准,中医证候总计1520诊次,分布情况以血瘀最多(1019诊次,占67.04%),其后依次是气虚(160诊次,占10.53%)、痰浊(98诊次,占6.45%)、阴虚(98诊次,占6.45%)、气滞(50诊次,占3.29%)、郁热(38诊次,占2.50%)、血虚(11诊次,占0.72%)、肝阳上亢(9诊次,占0.59%)、毒邪蕴结(7诊次,占0.46%)等。实证以血瘀、痰浊、气滞、郁热为主;虚证以气虚、阴虚、血虚为主。

2.3 组方用药规律的复杂网络分析

2.3.1 中药-中药的复杂网络分析 中药-中药的复杂网络分析显示,在节点度≥10时,主要中药关联节点有丹参、川牛膝、川芎、蒺藜、醋香附、薤白、莪术、茯苓、金银花、天麻、钩藤、党参、生黄芪、党参、三七粉、葛根、赤芍、红花、陈皮、当归、法半夏、生白术、黄芩、黄连。见图1。在节点度≥30时,主要中药关联节点有丹参、川芎、生黄芪、赤芍。见图2。

2.3.2 证候-中药复杂网络图分析 在节点度≥10时,进行证候与药物复杂网络分析,未发现明显的规律。在过滤节点度≥32时,与证候构成关联的药物主要以活血药为多,随着过滤节点度的提高,药物组成也相应减少。在过滤节点度≥32时,药物与冠心病主要证候的节点分布较为清晰明确,冠心病核心证候为血瘀证,核心药物组成以生黄芪、川芎、赤芍、丹参为主。见图3、图4。

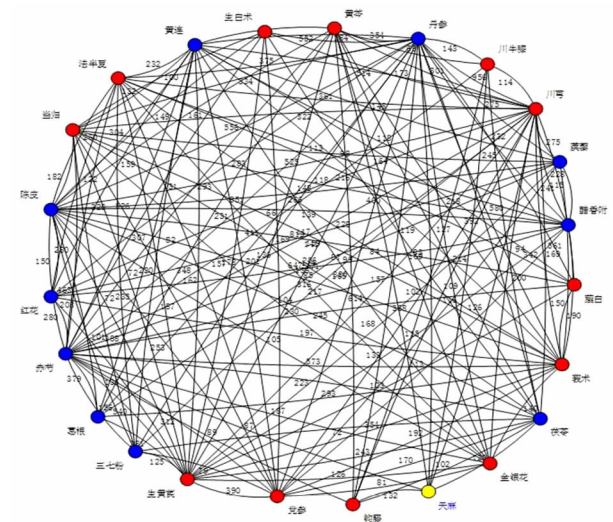


图 1 中药-中药的复杂网络节点分布图(节点度 ≥ 10)
注:图中每条连线上的数字为该关联的频数,节点度指一个节点拥有相邻节点的数目(下同)

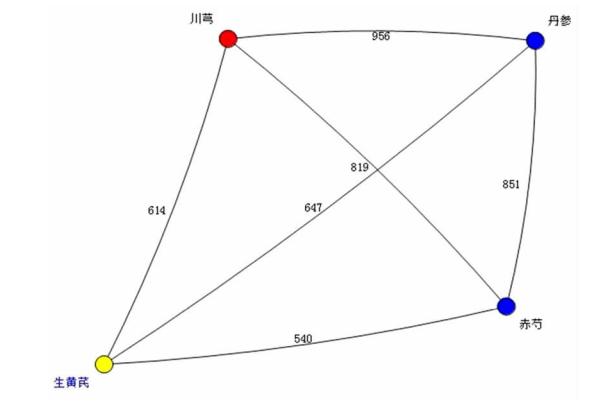


图 2 中药-中药的复杂网络节点分布图(节点度 ≥ 30)

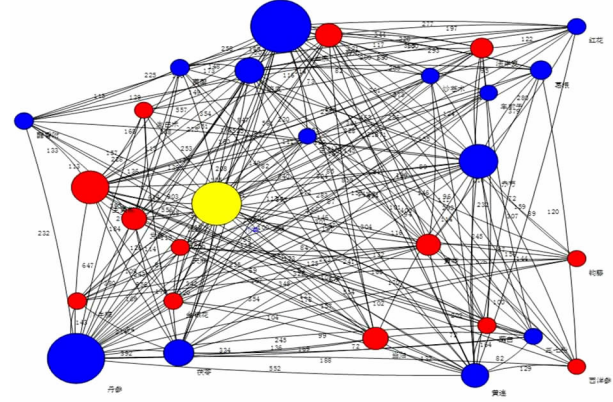


图 3 证候-中药的复杂网络节点分布图(节点度 ≥ 10)

2.3.3 中药-功效的复杂网络图分析 冠心病使用中药的功效间复杂网络图分析显示,在过滤节点度 ≥ 42 时,能较好地展示使用中药功效之间的关联关系,包含的中药功效有活血、清热、止痛、安神、和血。见图 5。

3 讨论

本研究中,证候分布显示毒邪蕴结有 7 诊次。

史教授认为,动脉粥样硬化斑块的形成是一系列炎症性反应的结果,与毒邪致病的特点多有类似之处^[4-6]。心脉之毒,多是血瘀、痰浊郁阻日久,蕴生之毒,除采用益气活血化瘀治法外,还应注重清化血脉之毒,这与处方中多应用金银花、黄连等清热解毒类药物相符^[7]。

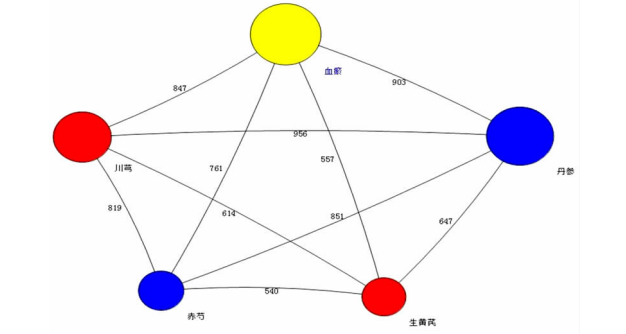


图 4 证候-中药的复杂网络节点分布图(节点度 ≥ 32)

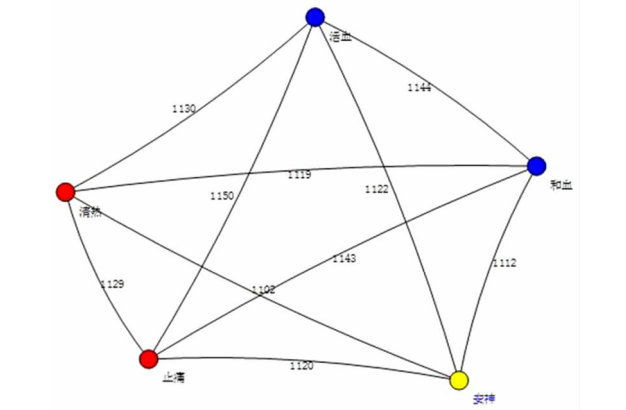


图 5 功效-功效的复杂网络节点分布图(节点度 ≥ 42)

复杂网络中的节点度原理与中医方剂配伍的君臣佐使理论有相似之处,即节点度越大,该节点越重要。本研究将中医君臣佐使配伍原则与复杂网络节点度计算方法有机结合,筛选出较高的关联节点。中药-中药的复杂网络图分析显示,在过滤节点度 ≥ 30 时,使用中药的前 4 位关联是丹参、川芎、赤芍、生黄芪,边缘中药节点包括清热解毒、祛痰化浊、养心安神、疏肝理气等中药,数据挖掘结果和史教授临床辨证经验相吻合。现代药理学研究显示,黄芪治疗冠心病可改善心肌缺血再灌注、改善冠状微循环、减轻钙超载、抗氧自由基生成^[8-9]。丹参具有抗血小板凝聚、改善微循环、扩张冠状动脉、防止心肌缺血再灌注损伤、降低心肌耗氧量等作用,可抑制 AS 斑块的形成,具有明确的抗 AS 作用^[10-11]。川芎主要有效成分为川芎嗪和阿魏酸等,具有清除氧自由基、钙拮抗、扩血管、抑制血小板聚集、抗凝、防止血栓形成、扩张冠状动脉、抗动脉粥样硬化、抗心肌缺血等多种作用^[12]。赤芍对心脏的保护机制主要有抗凝、

抗血小板聚集、抗氧化损伤、调节凋亡基因与促凋亡基因的表达以及维持细胞内外环境的平衡等^[13]。从组方配伍角度分析,上述药物配伍和血府逐瘀汤、桃红四物汤、八逆散等经典方的配伍相似。配伍是中医学辨证用药的特色,史教授认为,药有个性之特长,方有合群之妙用,药物配伍的目的在于调其偏性,制其毒性,充分发挥药物间相辅相成或相反相成作用,使其成为一个有机整体,以符合在辨证基础上遣方用药治疗疾病的需求。

证候-中药复杂网络分析发现,冠心病核心证候为血瘀证,与证候分布规律一致,核心药物组成以生黄芪、川芎、赤芍、丹参为主。中药-功效复杂网络分析发现,史教授治疗介入后冠心病使用中药的功效以活血、止痛、清热为主,兼以安神、和血,与冠心病本虚标实的病机特点基本相符。

史教授在临床辨治慢性病时,常强调重视疾病独特的发生发展规律,认为其存在一些特殊的病理变化,且病因病机相对固定。介入后冠心病患者血小板粘附聚集、血栓形成等均归属于现代血瘀证的范畴,且瘀血贯穿病程之始终,故各个阶段均可以活血化瘀为主;再根据具体辨证不同,灵活运用益气活血、养血活血、行气活血、破血逐瘀等不同治法。

冠心病临床多有心前区刺痛或闷痛的特点,史教授在处方用药时善用止痛、安神法,以缓解患者症状及紧张焦虑情绪。在辨证论治方药的基础上随症加减,即史教授强调的“对症治疗”。本研究中,通过对中药-功效复杂网络分析发现,史教授在辨治介入后冠心病时常选用有活血、止痛功效的药物,契合了急则治其标的治疗思想,更体现了史教授以“辨病为先导,以辨证为主题,以辨证为补充”的临证思路。

周祯祥等^[14-15]依据功能靶点研究发现,中药功效具有目标多样性、一义多词、层次重叠等特点。临床常用中药多存在一药多效的现象,如赤芍既有清热、凉血的功效,又有散瘀、止痛的功效;川芎、延胡索既有活血、行气的功效,又有止痛的功效;三七既能化瘀、止血,又能活血、止痛。史教授善于应用每味药物的不同功效,使药物能多环节、多靶点充分作用于机体,从而发挥药效。且多种功效的联合作用,也反映了中医整体辨证的观点,即在针对病因病机治疗的同时,也兼顾患者生命质量的相关症状。

用复杂网络研究中医药是近年来中医学术传承的研究热点。复杂性科学理论和技术方法与传统中医药学理论及思维方法有诸多相似性,有助于解释

证候、方剂、中药等的整体、系统、协调方面的复杂问题。临床中证候的形成、方剂中药物的综合效应等,不能仅看作大量微观组分相互碰撞的结果,中药之间具有复杂的相互作用,单纯的概率统计方法不足以处理方、证系统中的复杂关系。本研究通过复杂网络,挖掘史大卓教授治疗介入后冠心病组方用药规律,分析结果与其临床遣方用药基本一致,表明将现代复杂科学方法应用于中医临床经验挖掘的可行性,且具有推广应用价值。

参考文献

- [1] Task force members, Montalescot G, Sechtem U. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296.
- [2] 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, 2012, 13 (4): 198-199.
- [3] 中国中西医结合学会心血管专业委员会. 冠心病中医辨证标准 [J]. 中国中西医结合杂志, 1991, 11 (5): 257.
- [4] 刘龙涛, 陈可冀, 付长庚, 徐浩, 史大卓. 从“因瘀致毒”谈冠心病的病因病机 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (11): 1378-1380.
- [5] 徐浩, 曲丹, 郑峰, 等. 冠心病稳定期“瘀毒”临床表征的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30 (2): 125-129.
- [6] 徐浩, 史大卓, 殷惠军, 等. “瘀毒致变”与急性心血管事件: 假说的提出与临床意义 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28 (10): 934-938.
- [7] 徐浩. 活血解毒中药抗炎及稳定易损斑块的探索与思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28 (5): 393-394.
- [8] 曹明明, 高彦宇, 马育轩, 等. 黄芪化学成分及对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展 [J]. 中医药信息, 2015, 32 (3): 122-123.
- [9] 孙政华, 邵晶, 郭政. 黄芪化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医临床研究, 2015, 7 (25): 22-25.
- [10] 李筱筱, 武雪玲, 贾世亮, 等. 丹参酮 II A 药理作用的研究进展 [J]. 生物化学杂志, 2016, 33 (6): 91-94.
- [11] 付萍. 中药丹参治疗冠心病的药理成分及作用研究 [J]. 中西医结合心血管病杂志, 2015, 3 (28): 183-184.
- [12] 徐彤彤, 莫碧文, 阳耀忠, 等. 川芎素对冠心病血浆脂质过氧化物及血流动力学影响 [J]. 华夏医学, 2001, 14 (6): 775-776.
- [13] 陆小华, 马骁, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46 (4): 595-602.
- [14] 周祯祥, 廖广辉. 构建中药功效名词术语规范化平台 [J]. 湖北中医学院学报, 2008, 10 (1): 57-58.
- [15] 肖斌, 陶欧, 顾浩, 等. 基于功能靶点的中药功效术语规范 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9 (3): 252-256.