

· 心血管病临床观察/研究 ·

基于数据挖掘探讨黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常的用药规律

程楷丽¹,刘煜德²,王嵩²,李荣²,吴辉²,吴伟²

摘要:目的 探讨黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常的用药规律。方法 收集黄衍寿教授门诊及住院部治疗缓慢性心律失常病例的中药处方,应用中医传承辅助平台系统,对黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常的用药规律进行数据挖掘。结果 共纳入病例 175 例,中药处方 175 首,涉及药物共计 140 味。处方中使用频次超过 30 次的药物共 18 味,前 10 位依次为炙甘草、川芎、党参、赤芍、黄芪、红花、丹参、当归、桃仁、桂枝;支持度为 45,置信度为 0.8,得到药物组合及关联规则各 30 个,其中红花、赤芍、川芎、党参、黄芪,炙甘草、桂枝等为常用药物组合;相关度为 8,惩罚度为 3,挖掘出“桃仁、赤芍、当归、降香、川芎、红花”等新处方 5 首。结论 黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常用药以益气、温阳、活血为主,佐以化痰。

关键词:缓慢性心律失常;数据挖掘;黄衍寿;用药规律

doi: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.21.018

Medication Rule of Professor Huang Yanshou for Treating Bradyarrhythmia Based on Data Mining

CHENG Kaili, LIU Yude, WANG Song, LI Rong, WU Hui, WU Wei

The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China

Corresponding Author: LIU Yude, E-mail: Liuyude@163.com

Abstract: Objective To discuss the medication rule of Professor Huang Yanshou for treating bradyarrhythmia. Methods The prescriptions of Chinese medicine used for bradyarrhythmia by Professor Huang Yanshou in outpatient service and inpatient department were collected. The medication rule of Professor Huang Yanshou was analyzed by the data-mining based on the platform system of traditional Chinese medicine inheritance support. Results A total of 175 cases were included, including 175 prescriptions of traditional Chinese medicine and 140 herbs. Totally 18 herbs were used frequently more than 30 times in the prescriptions and the top 10 herbs were liquoric root, Ligusticum wallichii, Codonopsis pilosula, red peony, Astragalus membranaceus, safflower, Salvia miltiorrhiza, Angelica sinensis, peach kernel, and Cinnamon Twig. With the 45 of support and 0.8 of confidence, there were 30 drug combinations and 30 association rules. Safflower-Red Peony-Ligusticum wallichii, Codonopsis pilosula-Astragalus membranaceus, and prepared liquoric root-Cinnamon Twig were the popular drug combinations. The relevancy was 8 and the punishment degree was 3. Peach Kernel, Red Peony, Angelica Sinensis, Lignum Dalbergiae, Ligusticum Wallichii, Safflower, and other five new prescriptions were excavated. Conclusion The herbs used by Professor Huang Yanshou for treatment of bradyarrhythmia were mainly benefiting qi, warming yang, promoting blood circulation, assisting with resolving phlegm.

Keywords: bradyarrhythmia; data mining; Huang Yanshou; medication rule

黄衍寿,教授,主任医师,博士研究生导师,广东省名中医,先后担任广州中医药大学第一附属医院急诊科主任、大内科兼心内科主任;为国家教委重点学科——中医内科学心血管方向学术带头人,国家中医药管理局心血管重点专科学术带头人。本研究收集黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常的中药处方共 175 首,运用数据挖掘技术分析黄衍寿教授治疗缓慢性心律失

常的用药规律。

1 资料与方法

1.1 处方来源 2012 年 3 月—2019 年 9 月黄衍寿教授在广州中医药大学第一附属医院门诊及住院部治疗缓慢性心律失常的病例 175 例。

1.2 纳入标准 ①符合缓慢性心律失常的西医诊断标准^[1]、中医诊断标准(参照人民卫生出版社出版的《中医内科学》第 3 版);②处方方药齐全。

1.3 排除标准 ①第一诊断不符合上述西医或中医诊断标准;②合并严重基础疾病的病人,如重度的高血压、主动脉夹层、急性心包炎或急性心包填塞、急性肺水肿、重度心力衰竭(心功能Ⅲ级以上)、急性心肌炎、心源性休克等,或精神障碍等疾病的病人;③急性心肌梗死、病毒性心肌炎、药物中毒等可逆性心率缓慢者。

1.4 分析软件 “中医传承辅助平台(V2.5)”软件,由

基金项目 黄衍寿广东省名中医传承工作室(No.21209)

作者单位 1.广州中医药大学第一临床医学院(广州 510405);2.广州中医药大学第一附属医院(广州 510405)

通信作者 刘煜德, E-mail: Liuyude@163.com

引用信息 程楷丽,刘煜德,王嵩,等.基于数据挖掘探讨黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常的用药规律[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(21):3938-3941.

中国中医科学院中药研究所提供。

1.5 数据录入 依据《中华人民共和国药典》^[2]对纳入的处方药物药名进行规范化处理,然后录入“中医传承辅助平台”软件,录入完成后,再由 2 人进行数据双审核,以保证数据分析的准确性。

1.6 数据分析 通过“中医传承辅助平台”软件对录入的 175 首中药处方进行数据分析。①药物频次分析:将录入的 175 首处方中的 140 味药物的使用频次从高到低排序,统计用药频次超过 30 次中药的使用情况。②组方规律分析:设置支持度为 45,置信度为 0.8,按药物组合出现频次从高到低排序,并采用关联规则分析得出药物之间的组合规则。③新方分析:设置相关度为 8,惩罚度为 3,基于改进的互信息法、复杂系统熵聚类两种核心算法首先进行聚类分析,进而挖掘新处方(核心算法是无监督的熵层次聚类)^[3-4]。

2 结果

2.1 用药频次分析 纳入的 175 首处方中,使用的中药共 140 味,进行频次统计,使用频次 > 30 次的中药

有 18 味,其中,使用频次前 10 位药物依次为炙甘草、川芎、党参、赤芍、黄芪、红花、丹参、当归、桃仁、桂枝。详见表 1。

表 1 用药频次 > 30 次的

药物使用情况			单位:次		
序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	炙甘草	112	10	桂枝	55
2	川芎	100	11	茯苓	54
3	党参	88	12	生地黄	51
4	赤芍	86	13	白术	49
5	黄芪	85	14	麦冬	46
6	红花	79	15	附子	38
7	丹参	74	16	法半夏	36
8	当归	65	17	细辛	35
9	桃仁	61	18	麻黄	33

2.2 基于关联规则的组方规律分析 设置支持度为 45,置信度为 0.8,根据药物组合频次由高到低排序,得到常用药物组合 30 个,详见表 2。关联规则分析结果见表 3,网络关联分析见图 1。

表 2 药物组合情况(频次 ≥ 45 次)

单位:次			单位:次		
序号	药物组合	频次	序号	药物组合	频次
1	赤芍、川芎	79	16	川芎、桃仁	50
2	红花、赤芍	70	17	赤芍、桃仁	49
3	红花、川芎	70	18	赤芍、当归	49
4	红花、赤芍、川芎	67	19	红花、黄芪	48
5	党参、黄芪	60	20	赤芍、川芎、黄芪	48
6	炙甘草、党参	59	22	赤芍、川芎、当归	48
7	川芎、当归	55	22	赤芍、川芎、党参	47
8	炙甘草、黄芪	54	23	赤芍、川芎、桃仁	47
9	川芎、黄芪	54	24	红花、川芎、桃仁	47
10	红花、桃仁	54	25	红花、当归	46
11	川芎、党参	52	26	桃仁、当归	46
12	川芎、丹参	52	27	红花、赤芍、桃仁	46
13	炙甘草、川芎	51	28	炙甘草、桂枝	45
14	赤芍、党参	50	29	红花、川芎、当归	45
15	赤芍、黄芪	50	30	川芎、桃仁、当归	45

表 3 药物关联规则情况(置信度 ≥ 0.8)

序号	关联规则	置信度	序号	关联规则	置信度
1	赤芍、当归 → 川芎	0.979 592	16	红花 → 赤芍	0.886 076
2	红花、当归 → 川芎	0.978 261	17	红花 → 川芎	0.886 076
3	桃仁、当归 → 川芎	0.978 261	18	桃仁 → 红花	0.885 246
4	赤芍、黄芪 → 川芎	0.960 000	19	川芎、当归 → 赤芍	0.872 727
5	赤芍、桃仁 → 川芎	0.959 184	20	红花、桃仁 → 川芎	0.870 370
6	红花、川芎 → 赤芍	0.957 143	21	红花、桃仁 → 赤芍	0.851 852
7	红花、赤芍 → 川芎	0.957 143	22	赤芍、川芎 → 红花	0.848 101
8	赤芍、党参 → 川芎	0.940 000	23	红花 → 赤芍、川芎	0.848 101
9	川芎、桃仁 → 赤芍	0.940 000	24	当归 → 川芎	0.846 154

(续表)

序号	关联规则	置信度	序号	关联规则	置信度
10	川芎、桃仁→红花	0.940 000	25	桂枝→炙甘草	0.833 333
11	赤芍、桃仁→红花	0.938 776	26	桃仁→川芎	0.819 672
12	赤芍→川芎	0.918 605	27	川芎、当归→红花	0.818 182
13	川芎、党参→赤芍	0.903 846	28	川芎、当归→桃仁	0.818 182
14	川芎、桃仁→当归	0.900 000	29	赤芍→红花	0.813 953
15	川芎、黄芪→赤芍	0.888 889	30	桃仁→赤芍	0.803 279

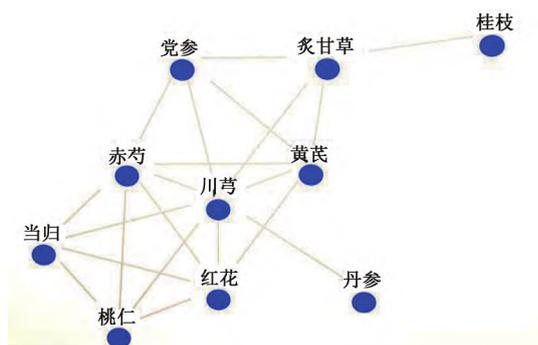


图 1 关联规则网络展示图

2.3 基于熵聚类的组方规律分析 依据处方数量,结合经验判断和不同参数提取数据的预读,设置相关度为 8,惩罚度为 3,基于复杂系统熵聚类的层次聚类分析,演化出 3~5 味药物核心组合,详见表 4。在以上核心组合基础上,运用无监督的熵层次聚类算法,得到治疗缓慢性心律失常的 5 个新处方,详见表 5。

表 4 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	桃仁、赤芍、当归、降香	6	桃仁、赤芍、川芎、红花、当归
2	竹茹、党参、枳实	7	党参、枳实、麦冬
3	桂枝、枳实、麦冬	8	桂枝、生地黄、麦冬、火麻仁
4	丹参、降香、毛冬青	9	丹参、延胡索、香附
5	法半夏、茯苓、枳实	10	茯苓、生地黄、白术

表 5 基于无监督熵层次聚类的候选新处方

序号	候选新处方
1	桃仁、赤芍、当归、降香、川芎、红花
2	竹茹、党参、枳实、麦冬
3	桂枝、枳实、麦冬、生地黄、火麻仁
4	丹参、降香、毛冬青、延胡索、香附
5	法半夏、茯苓、枳实、生地黄、白术

3 讨论

心律失常是指心脏的起搏频率、节律及传导功能等异常的一类病症。缓慢性心律失常通常指心率低于 60 次/min, 或不伴有节律不齐, 主要包括窦性心动过缓、窦房结传导阻滞、房室传导阻滞、窦性停搏、病态窦房结综合征、慢室率心房颤动等。缓慢性心律失常属于中医学“心悸”“胸痹”“眩晕”“迟脉”“厥证”等范畴, 主要见于《中医内科学》“心悸”, 以心悸、气短、胸闷或胸痛、头晕、少气懒言、形寒肢冷、失眠为主要临床症状, 脉象多为迟脉或缓脉。缓慢性心律失常的病因多

与外邪内侵、饮食不节、劳逸失度、情志不调、禀赋异常相关, 基本病机为本虚标实, 主要以心气、血、阴、阳亏虚为本, 气滞、血瘀、痰饮、痰热为标, 最终导致气血失和、阴阳失调、脏腑功能失常而发为本病。黄衍寿教授总结前人经验并结合自身多年临床实践, 认为本病病位在心, 累及肺、肝、脾、肾, 本虚标实, 气虚, 重者气阳虚, 致气行不畅, 津液内停, 成瘀成痰, 气(阳)虚无力推动血运, 血行不畅, 气血瘀滞, 气虚血瘀为主, 重者气阳虚血瘀, 或兼有痰浊为缓慢性心律失常的主要病机, 益气、温阳、活血, 或兼化痰法应贯穿治疗的始终。

本研究药物频次统计结果显示, 黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常使用频次前 10 位的药物主要分为 3 类: 补气药(炙甘草、党参、黄芪)、活血药(川芎、赤芍、红花、丹参、当归、桃仁)、温阳药(桂枝)。其中使用频次居前 3 位的中药分别为炙甘草、川芎、党参, 此 3 味药包含补气药(炙甘草、党参)及活血化瘀药(川芎)。炙甘草汤为“脉结代、心动悸”的主方, 其中炙甘草甘平, 主归心、肺、脾、胃经, 具有益气复脉等功效, 对多种

原因的心律失常均有良好的治疗作用^[5]。党参甘平,主归脾、肺经,健脾补肺益气。黄芪甘温,主归肺、脾经,为常用补气药。黄芪、党参可能通过抑制过度激活的钙调蛋白激酶 II (CaMK II)、蛋白激酶 A (PKA) 等蛋白激酶,阻止心力衰竭导致的 L 型钙电流、钠钙交换体电流、晚钠电流等内向电流重构,缩短动作电位时程,抑制异常触发活动的发生,起到抗心律失常的作用^[6]。川芎、赤芍、红花、丹参、当归、桃仁均具有活血化瘀的功效。现代药理学研究表明,丹参、红花、赤芍、川芎、当归等活血化瘀药可通过抗氧化、促进血小板细胞活化、改善心脏血液流变学、防止心肌缺血再灌注损伤等,起到抗心律失常、心肌保护的作用^[7-8]。桂枝温通心阳,甘草益气和中,二味合用辛甘化阳,可助心阳、旺心血、缓动悸、镇冲逆^[9]。徐佳睿^[10]研究认为桂枝甘草汤可通过双向调节作用抗心律失常。另外,麻黄、附子、细辛 3 味药的使用频次也较高,三者共同组成的方剂麻黄附子细辛汤温经散寒,黄衍寿教授基于病人阳虚证候,将其作为迟脉证的主方之一。根据药物数量及总频次可以发现,黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常以益气、温阳、活血为主,同时佐以其他辨证加减药物。

药物组合及关联规则分析结果显示,高频药物组合多为益气、温阳、活血之品的组合。提示黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常时,治法以益气、温阳、活血为主。所得置信度较高的关联规则中亦为益气、温阳、活血 3 类药物相辅相成,如“赤芍,黄芪→川芎”“桂枝→炙甘草”等。此外,研究发现川芎作为使用频次较高的药物,也在高置信度的关联规则中频繁出现,如置信度为 0.979 592 的“赤芍、当归→川芎”,提示其可能是黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常的基础药物。关联规则网络展示与用药频次、药物组合、关联规则分析结果相一致。心主血脉,对于缓慢性心律失常的病人,无论气血阴阳亏虚,还是痰浊,在临床上均会有血瘀。黄衍寿教授认为外感内因而致心气不足,重者气阳虚,致气行不畅,则瘀血内停、痰饮、痰热积滞,为缓慢性心律失常的主要病因病机。此外,心律失常是一种慢性疾病,长期迁延不愈可发展为心力衰竭,临床出现合并心肾阳虚为主要表现的证候。通过数据挖掘结果分析可以发现,黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常多以补益心气、温补心肾、活血化瘀之品,酌情加入化痰药,标本兼顾,主要体现出黄衍寿教授辨治缓慢性心律失常“益气、温阳、活血,佐以“化痰”的学术思想。有效治疗缓慢性心律失常的同时,还可起到延缓病情进展,防治心力衰竭的作用。

基于熵聚类演化出核心组合基础上获得的候选新处方如“桃仁、赤芍、当归、降香、川芎、红花”“竹茹、党参、枳实、麦冬”。降香活血化瘀止血,降气止痛。高原等^[11]研究表明,降香的挥发油成分具有抑制血栓的作用,黄檀素具有抗凝作用,可有效舒张血管增加冠状动脉血流。竹茹、枳实化痰,可用于心律失常兼痰湿或痰热者。枳实注射液可增加冠状动脉血流^[12]。诸药相配,共奏活血、行气、化痰之功,与黄衍寿教授对缓慢性心律失常病因病机的认识相吻合,对临床用药具有启发意义。

本研究应用中医传承辅助平台系统对黄衍寿教授治疗缓慢性心律失常的用药规律进行数据挖掘分析,主要体现出其辨治缓慢性心律失常“益气、温阳、活血为主,佐以化痰”的学术思想,为黄衍寿教授在缓慢性心律失常经验的挖掘及传承提供一定的参考依据。关于本研究挖掘出的治疗缓慢性心律失常的候选新处方,因病例处方数目有限,加之数据挖掘亦有其局限性,还需进一步临床验证。

参考文献:

- [1] 邹萍,魏武.内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2007:142-172.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·三部(2010年版)[M].北京:中国医药科技出版社,2010:1-5.
- [3] 唐仕欢,申丹,卢朋,等.中医传承辅助平台应用评述[J].中华中医药杂志,2015,30(2):329-331.
- [4] 孙玉姣,李盼盼,原嘉民,等.国医大师颜德馨含川芎膏方用药规律的数据挖掘[J].时珍国医国药,2015,26(12):3026-3028.
- [5] 张玉龙,王梦月,杨静玉,等.炙甘草化学成分及药理作用研究进展[J].上海中医药大学学报,2015,29(3):99-102.
- [6] 李思耐,林谦,高群,等.黄芪党参对心肌梗死后心衰小鼠心肌复极时间的干预研究[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):232-236.
- [7] HUO M, WANG Z, WU D, et al. Using coexpression protein interaction network analysis to identify mechanisms of Danshensu affecting patients with coronary heart disease[J]. International Journal of Molecular Sciences,2017,18(6):E1298.
- [8] GONG P, LI Y, YAO C, et al. Traditional Chinese medicine on the treatment of coronary heart disease in recent 20 years[J]. J Altern Complement Med,2017,23(9):659-666.
- [9] 张斌.张斌伤寒论气化学说通俗讲话[M].北京:中国中医药出版社,2017:1-5.
- [10] 徐佳睿.桂枝甘草汤治疗心系疾病现代研究概况[J].现代医学与健康研究电子杂志,2018,2(10):181-184.
- [11] 高原,威玥桐,张晓萌,等.降香化学成分与心血管药理作用研究进展[C].哈尔滨:中国商品学会第五届全国中药商品学术大会论文集,2017:495-499.
- [12] 张廷模.临床中药学[M].北京:中国中医药出版社,2004:326.

(收稿日期:2021-03-10)

(本文编辑:郭怀印)