

基于数据挖掘探讨中医药治疗冠心病心衰的组方规律

杨青澍¹ 刘文慧² 张楠楠^{1,2} 孔令旗^{1,2} 王 静^{1,2} 常佩芬^{1,2}▲

摘要 目的:基于数据挖掘探讨中医药治疗冠心病心衰的组方规律。**方法:**检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普中文数据库(VIP),筛选中药治疗冠心病心衰的相关文献并建立数据库。借助 R 语言与 Microsoft Excel 进行频次统计、关联分析、聚类分析等以挖掘核心药物组合。**结果:**共提取中医药治疗冠心病心衰的方剂 164 首,使用频次较高的前 3 味中药依次是黄芪、丹参、茯苓;关联规则分析形成以川芎、当归、桃仁、红花和黄芪、丹参、茯苓为基础的核心组合;聚类生成分别针对血瘀证、气虚血瘀证、阴血亏虚证、阳虚水泛证及气滞痰凝证的中药组方。**结论:**冠心病心衰治疗的核心方药为川芎、当归、桃仁、红花,治法以益气活血为要,根据病证特点可佐以补阴药、行气药、祛痰药或利水渗湿药,临床可取得较好疗效。

关键词 冠心病;心力衰竭;R 语言;中医药;数据挖掘;用药规律

心力衰竭是各种心血管事件的最终结果和心脏功能或结构异常的累计效应,最终可导致心脏泵血功能下降,主要表现为呼吸困难、乏力及水液潴留,具有发病率高、病死率高等特点,已成为当今社会最受关注的疾病之一^[1]。冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)是由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或闭塞导致的心脏病,是导致心力衰竭的重要原因,经冠状动脉造影证实的冠心病约占新发心力衰竭的 50%^[2]。目前公认的能提高冠心病心衰患者生存率的药物包括血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)、血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(Angiotensin receptor blocker, ARB)、β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, SGLT2)抑制剂,但长期应用西药治疗会产生一定的不良反应^[3],如利尿剂抵抗,导致患者生活质量下降等。近年来,越来越多的证据表明,中医药对心衰患者生活质量的提高、住院率的降低等有独特优势^[4]。目前,心力衰竭的临床数据挖掘研究大多是慢性心力衰竭或冠心病心衰的某个证

型,鲜少围绕冠心病心衰的用药规律展开深度探讨。

本研究使用的 R 语言软件相较于中医传承辅助平台,具有个性化、可编辑化、算法自定义化、可视化程度高等优点^[5]。本研究基于 R 语言的统计功能,对冠心病心衰用药规律进行探究,以为临床治疗提供更多的参考依据和选择。

1 资料与方法

1.1 文献收集 检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普中文数据库(VIP),自建库至 2022 年 3 月,以主题词进行检索。以 CNKI 为例,检索式为:(中医 OR 中药 OR 中医治疗 OR 中药方剂治疗) AND(冠心病心衰 OR 冠心病心力衰竭 OR 冠心病合并心力衰竭 OR 冠心病合并慢性心力衰竭 OR 冠心病心功能不全 OR 冠心病并发心力衰竭)。

1.2 纳入标准 (1)研究类型为试验性研究、观察性研究或名老中医经验;(2)研究对象为已明确诊断冠心病所致心衰的患者;(3)治疗方法为中药治疗或联合西医常规治疗,中药治疗可为饮片、颗粒剂、注射剂、胶囊、丸剂或中成药等。

1.3 排除标准 (1)研究对象合并肝、肾、血液系统、肿瘤等严重原发病者;(2)重复发表的文献;(3)数据遗失、缺漏或雷同,无法获取原文或前后矛盾的文献;(4)对不同文献采取相同方剂的,纳入最新发表的文献;(5)中药处方不完整的文献。

1.4 文献资料提取 由 2 名研究者采取背对背录入的方式,严格根据纳入与排除标准筛选文献,并提取

▲通信作者 常佩芬,女,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师。主要从事慢性病的中西医结合临床研究。E-mail:13661022016@163.com

•作者单位 1.北京中医药大学(北京 100029);2.北京中医药大学东直门医院(北京 100700)

文献信息,对文献持不同意见者,交由第三名研究者决断。通过使用Notexpress(V3.5.0.9054)软件对所有文献进行管理,利用软件的查重、标记等功能对文献进行初步筛选,再由人工排查,以确定最终纳入文献。所提取的文献数据采用Microsoft Excel 365(V 2202 Build 16.0.14931.20128)建立表格,数据信息包括:题目、第一作者、所用方剂、中药名称及剂型等。

1.5 文献数据规范 参照2020版《中华人民共和国药典》^[6]对中药名称、性味等信息进行规范化处理。对于药味的不同名称,均规范为《中华人民共和国药典》所述名称,如“山萸肉”统一为“山茱萸”;对于同一药味的不同炮制方法,规范为同一中药,如“红参”统一为“人参”;保留因炮制方法导致性味产生明显差异的中药,如“地黄”与“熟地黄”等。

1.6 数据统计方法 采用R语言(Version 4.1.2)与Microsoft Excel结合进行数据挖掘及可视化分析。运用Microsoft Excel对药物的性味进行统计并制图;运用R语言的itemFrequencyPlot函数对中药使用频次进行分析,并用ggplot 2函数制图;运用arules、arulesViz函数对高频中药进行关联规则分析,以挖掘中药之间的内在联系;运用K-means与PAM算法求得最佳聚类数目,再对数据进行层次聚类及可视化展示。

2 结果

本研究最终纳入文献162篇,从中提取完整方剂164首。

2.1 药物使用情况 164首方剂共包含165味中药,对中药的使用频次进行统计,由高到低排序,提取频次排名前35位的中药制图,见图1。对165味中药的四气、五味进行分析:四气方面,以寒、温、平居多,见图2;五味方面,以甘、辛、苦居多,见图3。

2.2 关联规则 关联规则是揭示数据内在结构特征的重要手段,可以揭示中药间的潜在规律。其中,置

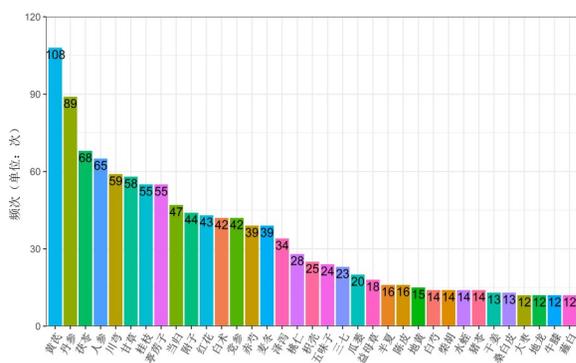


图1 治疗冠心病心衰中药频次统计(排名前35位)

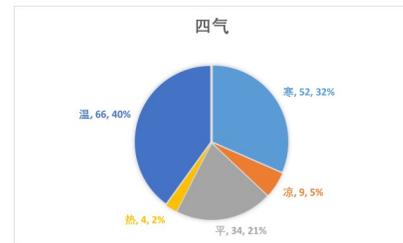


图2 治疗冠心病心衰中药四气频率统计

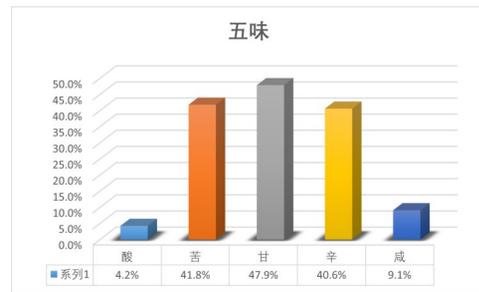


图3 治疗冠心病心衰中药五味频率统计

信度表示包含A药的方剂中同时包含B药的概率;支持度表示A药和B药同时出现在一个方剂中的概率;提升度表示A药的出现对B药的提升作用,提升度>1为行之有效。利用R语言的Apriori算法对已建立的数据库生成简单的关联规则分析。多次调试后最终设置置信度0.8、支持度0.1、提升度>1,为有效关联规则。根据支持度排列得到以下结果。

2.2.1 二阶关联规则结果 二阶关联规则为两项组合,共计6条。其中,{葶苈子}⇒{黄芪}支持度最高,为0.272;{泽泻}⇒{黄芪}置信度最高,为0.882;{五味子}⇒{麦冬}提升度最高,为3.635。二阶组合中黄芪为出现频次最高的后项。见表1。

表1 治疗冠心病心衰方剂二阶中药组合关联规则分析

序号	二阶组合	支持度	置信度	提升度	数量
1	{葶苈子}⇒{黄芪}	0.272	0.800	1.200	44
2	{红花}⇒{黄芪}	0.228	0.861	1.291	37
3	{党参}⇒{黄芪}	0.216	0.833	1.250	35
4	{泽泻}⇒{黄芪}	0.185	0.882	1.324	30
5	{桃仁}⇒{红花}	0.142	0.821	3.095	23
6	{五味子}⇒{麦冬}	0.130	0.875	3.635	21

2.2.2 三阶关联规则结果 三阶关联规则为三项组合,共计35条。其中,{丹参,茯苓}⇒{黄芪}支持度最高,为0.198;{丹参,党参}⇒{黄芪}置信度最高,为0.964;{白术,桂枝}⇒{茯苓}提升度最高,为2.283。见表2。

2.2.3 四阶关联规则结果 四阶关联规则为四项组合,共计10条。10组中药组合的关联规则支持度相同,均为0.105,其中置信度最高的组合分别是{当归,

表2 治疗冠心病心衰方剂三阶中药组合关联规则分析 (支持度排名前10位)

序号	三阶组合	支持度	置信度	提升度	数量
1	{丹参,茯苓}⇒{黄芪}	0.198	0.800	1.200	32
2	{丹参,甘草}⇒{黄芪}	0.173	0.800	1.200	28
3	{丹参,党参}⇒{黄芪}	0.167	0.964	1.446	27
4	{丹参,葶苈子}⇒{黄芪}	0.167	0.818	1.227	27
5	{白术,黄芪}⇒{茯苓}	0.148	0.828	1.972	24
6	{川芎,红花}⇒{黄芪}	0.148	0.828	1.241	24
7	{丹参,桂枝}⇒{黄芪}	0.148	0.800	1.200	24
8	{白术,桂枝}⇒{茯苓}	0.142	0.958	2.283	23
9	{当归,甘草}⇒{黄芪}	0.136	0.880	1.320	22
10	{党参,茯苓}⇒{黄芪}	0.130	0.955	1.432	21

红花,桃仁}⇒{川芎}、{川芎,当归,桃仁}⇒{红花}、{丹参,党参,茯苓}⇒{黄芪},均为1.000。提升度最高的组合为{川芎,当归,红花}⇒{桃仁},为4.918。见表3。

表3 治疗冠心病心衰方剂四阶中药组合关联规则分析

序号	四阶组合	支持度	置信度	提升度	数量
1	{当归,红花,桃仁}⇒{川芎}	0.105	1.000	2.746	17
2	{川芎,当归,桃仁}⇒{红花}	0.105	1.000	3.767	17
3	{丹参,党参,茯苓}⇒{黄芪}	0.105	1.000	1.500	17
4	{白术,桂枝,黄芪}⇒{茯苓}	0.105	0.944	2.250	17
5	{当归,红花,黄芪}⇒{川芎}	0.105	0.944	2.593	17
6	{川芎,红花,桃仁}⇒{当归}	0.105	0.850	2.930	17
7	{川芎,当归,红花}⇒{桃仁}	0.105	0.850	4.918	17
8	{川芎,当归,红花}⇒{黄芪}	0.105	0.850	1.275	17
9	{党参,茯苓,黄芪}⇒{丹参}	0.105	0.810	1.474	17
10	{茯苓,甘草,桂枝}⇒{黄芪}	0.105	0.810	1.214	17

2.2.4 可视化结果 利用arules、arulesViz包对关联规则进行可视化展示,包括网状图及平行坐标图。网状图中,圆圈大小代表置信度,圆圈越大表示置信度越高;圆圈颜色的深浅代表提升度,颜色越深表示提升度越高;连线的多少代表关联规则的数目,即连线越多的中药为核心中药。最终得出两组有意义的核心中药方——一是以黄芪为后项,丹参、茯苓为前项的中药集;二是以川芎为后项,当归、红花、桃仁为前项的中药集。见图4、图5。

2.3 聚类分析

聚类分析旨在揭露数据集中观测值的子集,找到客观数据中的“自然小类”。本研究对频数排列在前35位的中药进行聚类分析,由于K-means与PAM的质心聚类模型为非层次结构,且可视化表达不足,不能清晰地展示聚类层次,故将上述两种聚类数目作为层次聚类的数目进行表达。

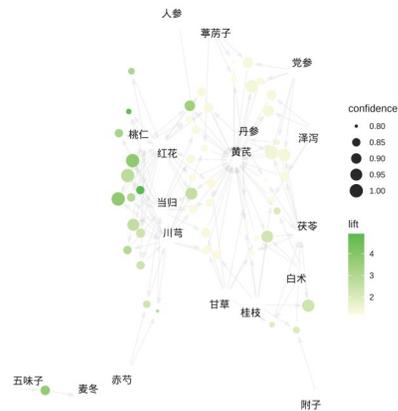


图4 治疗冠心病心衰中药关联规则网状图

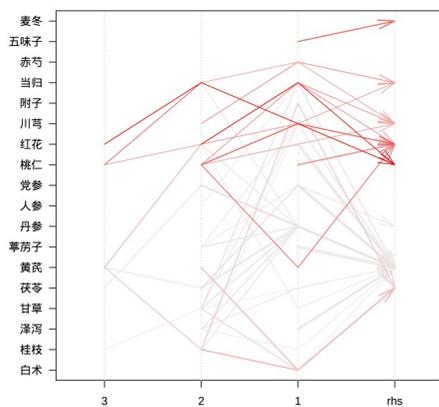


图5 治疗冠心病心衰中药关联规则平行坐标图

2.3.1 确定最佳聚类数 使用K-means算法与PAM算法对35味中药进行聚类分析测试,得出的结果为无最佳聚类个数。见图6、图7。

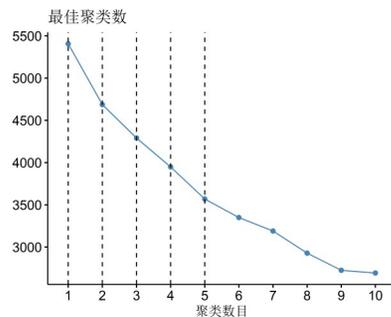


图6 基于K-means算法确定最佳聚类数目k

2.3.2 聚类结果 综合以上两种聚类算法,再经过多次不同聚类方法的测试,最终确定聚类数目为5,基于ward离差平方和法的层次聚类并以树状图为可视化展示,最终得到5组聚类中药。第一组为:川芎、红花、桃仁、当归、赤芍;第二组为:黄芪、丹参;第三组为:甘草、麦冬、五味子、党参、三七;第四组为:人参、

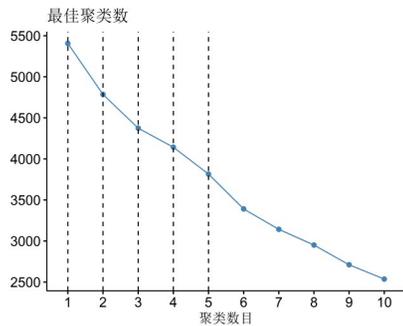


图7 基于PAM算法确定最佳聚类数目k

葶苈子、桂枝、泽泻、茯苓、附子、白术；第五组为：瓜蒌、半夏、薤白、地黄、牛膝、枳壳、陈皮、柴胡、益母草、桑白皮、水蛭、地龙、猪苓、白芍、干姜、大枣。见图8。

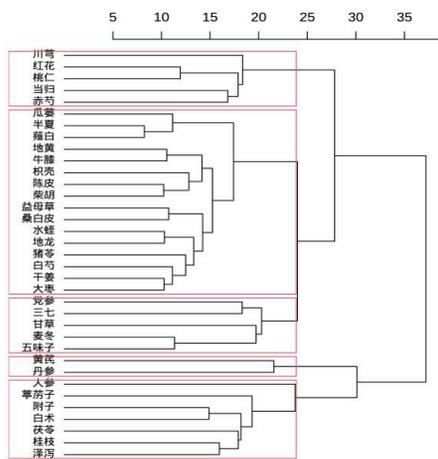


图8 治疗冠心病心衰中药聚为5类的层次聚类树状图

3 讨论

心力衰竭归属于中医学“心痹”“心水”“心胀”的范畴^[7]。对心衰的最早描述可追溯到《黄帝内经》，如《素问·痹论》曰：“脉痹不已，复感于邪，内舍于心……心痹者，脉不通，烦则心下鼓，暴上气而喘。”心衰的基本病机可大致概括为虚、瘀、水^[8]。近现代医家对心衰病因病机的见解有所补充和发展：国医大师郭维琴教授^[9]认为，“正气亏虚是心衰的发病之本，血瘀水饮是心衰的发病之源”；冠心病心衰有其特殊性，阮士怡教授^[10]将“癥积”与冠状动脉粥样硬化相结合，提出“脉中积”的理论，认为其与痰浊、瘀阻、热毒有关。可见，冠心病心衰的治疗离不开补和通，补为补心气，借气的运行推动津液与营血；通为通血瘀，血行则气利，阴阳相宜则生化无穷，故临床上常以活血化瘀为基本方法，辨证施治。

3.1 高频药物及性味分析 中药使用频次统计结果显示，使用频率最高的药物是黄芪，而后依次是丹参、茯苓、人参、川芎、甘草、桂枝、葶苈子、当归、附子等。从高频使用药物的分类看，益气、活血、利水为治疗心衰的主要方法，这与慢性心衰诊疗的专家共识一致^[11]。《名医别录》记载，丹参具有“养血，去心腹痼疾结气”的功效，可活血祛瘀，通经止痛。现代药理研究表明，酚酸类及丹参酮为丹参发挥药理作用的基础^[12]，丹参酮ⅡA可通过降低心肌细胞氧化损伤、调节心肌离子通道、调节Ca²⁺等来保护心肌^[13]。黄芪味甘，微温，具有补气升阳之效。黄芪甲苷可改善心肌线粒体功能和SERCA效率，抑制心衰进展；其还可通过抑制ROS介导的MAPK活化，纠正能量代谢异常来抑制心肌的纤维化进程^[14]。人参、党参可补脾益肺，生津养血，在增加心肌耐缺氧方面^[15]，有显著效果；白术、甘草补气健脾，缓急燥湿，具有抗动脉粥样硬化^[16]，降低血脂水平的功能^[17]。慢性心力衰竭后期常兼见水饮证，故此期常配合使用利尿药物^[8]。茯苓中茯苓素是利尿消肿的主要成分，作用机制与激活肾小管上皮细胞基底膜上的Na⁺-K⁺-ATP酶、拮抗醛固酮受体有关^[18]。黄芪、丹参、茯苓，居于高频药物的前3位，也佐证了该病以益气、活血、利水为主的治疗大纲，初步揭示了气、血、水相须为用，相互关联与转化的特点。

3.2 关联规则分析 在二、三、四阶的关联规则中，{葶苈子}⇒{黄芪}，{丹参，茯苓}⇒{黄芪}，{当归，红花，桃仁}⇒{川芎}为支持度最高的组合；在网状图及平行坐标图中，连线最多的后项集中在黄芪，而提升度最大的后项集中在桃仁、红花、当归、川芎。从关联规则看，中药种类主要是补气类、活血化瘀类与利水渗湿类，与上文提及的气、血、水病机相互成对应关系。如丹参、茯苓、黄芪组，丹参归心、肝经，可养血活血，破瘀除痰；黄芪归肺、脾经，能补气升阳，益气固表；茯苓归心、脾、肾经，给邪以出路，利水渗湿。如葶苈子、黄芪相配伍，可强心利尿、泻肺平喘，在心衰发展至终末期，气虚甚重，气喘不能平卧，步行不能时尤为有效。关联规则网络中，补气类、活血化瘀类与利水渗湿类相辅相成，三者常同为一个组合，以药测证，说明冠心病心衰的基本病机为本虚标实，本虚为心脾肾阳气虚，标实为气滞血瘀，水凌心肺。国医大师邓铁涛^[19]认为，心衰与五脏相关，以心病为本。故在治疗上，应谨查阴阳虚实，标本同治。

从关联规则网状图中可总结出冠心病心衰的核心治法。《丹溪心法》认为“悸者与之逐水消饮之剂”。

《景岳全书》认为,心衰怔忡应“速宜养气养精,滋培根本”。《血证论》认识到,“水病累血,血病累气”,“血积既久,其水乃成”,将血瘀与利水结合起来。现代医家多将三者结合起来,辨证论治。网状图及平行坐标图中,黄芪仍是最核心的单味中药,取其补益心气,升举阳气之功。当归、桃仁、红花和川芎为核心中药组合,合用可破血行瘀,行气通经,此组合最早出现于清代吴谦《医宗金鉴》中的桃红四物汤,是养血活血的代表方剂,提示了益气活血在心衰治疗过程中的重要性。

3.3 聚类结果分析 第一组聚类方主要为活血类中药,是以川芎、当归、桃仁、红花的活血核心药物,与清热散瘀之赤芍构成,活血功效之力强,故第一组聚类方多用于血瘀证较为突出的心衰病。第二组聚类方主要为益气活血药,黄芪升举,丹参破瘀,偏向于治疗气虚血瘀证之心衰病。第三组聚类方主要为养阴活血药,麦冬、五味子养阴生津,收敛固涩,党参虽补气力薄,但健脾生津力厚,再合三七祛瘀生新,止血不留瘀,化瘀不伤正,甘草甘平调和诸药,共奏益气养阴,活血健脾之功。第三组聚类方偏于以阴血不足为病机的心衰病,马晓昌教授认为,阴血不足病因与长期服用利尿剂、久病阳损及阴有关^[20]。第四组聚类方主要为温阳化饮、益气强心药,心阳不振,水气不得温化而上泛,故以类苓桂术甘汤为底,温阳化痰,健脾利湿,佐以葶苈子泻肺平喘、行水消肿,搭配泽泻增强利水渗湿的作用,附子补火助阳,人参大补元气,补脾益肺。《金匱要略》言“病痰饮者,当以温药和之”,又言“夫短气有微饮者,当从小便去之”,故第四组聚类方以脾为调和的核心,主治阳虚水泛证之心衰病。第五组聚类方以行气祛痰,活血祛瘀为主,针对以气滞痰凝,瘀阻脉络为病机的心衰,心衰后期,肝脾不和,气滞、痰凝、血瘀并行,加之焦虑、抑郁等负面情绪的累积,故治以瓜蒌薤白半夏汤与四逆散,配伍牛膝、水蛭、益母草等活血类中药,治法以调和肝脾为核心。

4 小结

本研究初步探究得出冠心病心衰的用药规律如下:对冠心病心衰而言,气虚血瘀水停为其基本病机,这与前人的观点基本一致^[21],但本研究发现,益气活血于冠心病心衰更为重要,可能与冠心病瘀血阻络的病机特点有关,其活血核心方为当归、川芎、桃仁、红花组合,临证可少佐理气药或温补药以加强行血之功;聚类分析挖掘出针对不同证候的治疗冠心病心衰的新处方,对临床有一定的指导意义。

目前采用R语言进行挖掘中药潜在用药规律的

文献较少,分析统计方法缺少标准化流程,故不同算法计算出的结果可能有所区别。此外,此研究是基于文献的数据挖掘,文献质量参差不齐,且未对中药剂量作规范或分析,研究结果有待于临床进一步证实。

参考文献

- [1]国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.心力衰竭合理用药指南(第2版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(7):1-78.
- [2]国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.冠心病合理用药指南(第2版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(6):1-130.
- [3]杨明月,杜 晔,王丹丹,等.中医药治疗冠心病心力衰竭的研究进展[J].中国中医急症,2018,27(9):1664-1666,1683.
- [4]岳 林,高 磊.现代中医药治疗慢性心衰研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2022,20(4):198-200.
- [5]樊雪鸣,王柳丁,申 伟,等.基于R语言数据挖掘的中药治疗紧张型头痛的用药规律探析[J].中草药,2021,52(15):4614-4625.
- [6]国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:153-1812.
- [7]沈 会.心力衰竭古今中医文献的整理与研究[D].北京:北京中医药大学,2006.
- [8]魏佳明,王健章,张彤瑜,等.郭志华运用桔梗治疗心衰经验[J].辽宁中医杂志,2019,46(12):2507-2509.
- [9]毕 然,于赛飞,王亚红.郭维琴教授益气活血利水法治疗心力衰竭的经验[J].现代中医临床,2021,28(1):27-31.
- [10]方子寒,张 琴,谢盈彧,等.阮士怡从“脉中积”理论治疗冠心病冠状动脉粥样硬化经验[J].中医杂志,2018,59(21):1812-1814,1823.
- [11]陈可冀,吴宗贵,朱明军,等.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2016,36(2):133-141.
- [12]董 帅,王 辉,谢治深.丹参功用本草考证及现代药理认识[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(11):152-155.
- [13]代晓光,苏长兰.丹参化学成分及药理研究进展[J].中医药信息,2018,35(4):126-129.
- [14]蒋 微,蒋式骊,刘 平.黄芪甲苷的药理作用研究进展[J].中华中医药学刊,2019,37(9):2121-2124.
- [15]黄圆圆,张 元,康利平,等.党参属植物化学成分及药理活性研究进展[J].中草药,2018,49(1):239-250.
- [16]顾思浩,孔维崧,张 彤,等.白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J].中华中医药学刊,2020,38(1):69-73.
- [17]李葆林,麻景梅,田宇柔,等.甘草中新发现化学成分和药理作用的研究进展[J].中草药,2021,52(8):2438-2448.
- [18]梁志培.茯苓化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].中国城乡企业卫生,2018,33(8):51-53.
- [19]金 政,吴 伟,皮建彬,等.国医大师邓铁涛辨治心力衰竭的经验[J].中国中西医结合杂志,2020,40(6):754-755.
- [20]郭丽君,马晓昌,王晓婧.马晓昌治疗心力衰竭经验[J].中华中医药杂志,2018,33(12):5438-5440.
- [21]王 倩,姚歌圳,潘光明,等.基于数据挖掘的慢性心力衰竭气虚血瘀证用药规律分析[J].中国中药杂志,2017,42(1):182-186.

(收稿日期:2022-04-15)

(本文编辑:蒋艺芬)