

基于因子分析 探讨脑出血后脑水肿的中药组方用药规律

陈 涛,喻坚柏,龚金兵

(湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙,410007)

[摘要] 目的:采用因子分析的方法探寻脑出血后脑水肿的中药组方用药规律。方法:收集整理脑出血后脑水肿的现代中医文献,对搜集到的数据经标准化处理后建立脑出血后脑水肿用药数据库。采用 SPSS 20.0 对其用药规律进行频数分析与因子分析。结果:治疗脑出血后脑水肿常用药有大黄、水蛭、三七、石菖蒲、泽泻等 35 味,其中使用频率最高的是活血化瘀药,其次为清热药、泻下药、平肝息风药、利水渗湿药,提示血瘀、湿热、腑实、肝风、水湿内停是脑出血后脑水肿的重要病机。因子分析得到 12 个公因子,提示脑出血后脑水肿的中医病机有瘀血内阻、水湿内停、肝风内动、气虚血瘀、痰瘀互结,以及瘀血阻络、痰热腑实等。结论:本研究为脑出血后脑水肿的中医治疗提供了文献学依据。

[关键词] 脑出血;脑水肿;用药规律;因子分析

[中图分类号] R277. 739 **[文献标识码]** A **DOI:** 10. 16808/j. cnki. issn1003 - 7705. 2019. 06. 060

脑出血是神经科最常见的难治性疾病之一,占脑卒中患者的 25% ~ 55%,1 个月病死率高达 35% ~ 52%,是我国主要致残和致死性疾病之一^[1-2]。脑出血最常见及最危重的继发病理改变为脑水肿,可以导致严重的颅内压升高及脑疝形成,危及生命。本研究收集整理现代中医对脑出血后脑水肿的治疗经验,采用因子分析的方法探寻其用药规律,以冀为脑出血后脑水肿的中医治疗提供理论基础。

1 研究资料

1.1 资料来源 以“脑出血”“出血性中风”“脑水肿”为关键词,检索 1979 年 1 月至 2018 年 6 月中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普中文科技期刊数据库(VIP)等关于脑出血后脑水肿的研究。

1.2 资料筛选标准

1.2.1 入选标准 1)所选文献均应符合 2015 年《中国脑出血诊疗指南》中脑出血的诊断标准;2)明确指出并发脑水肿,并且有采用 CT 等检查对脑出血进行客观评价;3)国内期刊正式发表的文献;4)有完整、详细的方药组成与剂量的中药汤剂治疗。

1.2.2 排除标准 1)无中药治疗;2)非口服中药汤剂治疗;3)重复文献,如硕士论文与期刊论文相同者,取期刊论文。

2 研究方法

2.1 中药药名的规范 参照《中药学》^[3] 将所选文献中的药名进行规范统一,如“田三七”统一为“三七”“丹皮”统一为“牡丹皮”等。

2.2 数据采集 将检索到的文献中文献名称、第一作者、方

剂名称、具体药物组成等录入 EpiData 3.1 软件中,然后将所有数据导出至 Excel 2010 中。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 20.0 进行对所选数据进行频数分析、因子分析等。

3 结 果

3.1 文献分布情况 共入选文献 104 篇,涉及方 81 首,药物 122 味,总频次 745 次。

3.2 频数分析结果 将累积使用频数在 75% 以内者定为高频用药(总共 35 味),其中大黄使用次数最多,为 65 次,占总频次的 8.72%,提示通腑治法在脑出血后脑水肿中占重要位置,达“脏实者可泻其腑”之旨。其次为活血止血药物水蛭、三七,开窍药石菖蒲,利水渗湿药物泽泻,具体频次分布见表 1。

3.3 高频药物分类情况 按《中药学》^[3] 将上述高频用药分类为:活血化瘀药(水蛭、丹参、牛膝、川芎、桃仁、红花、郁金、土鳖虫、益母草)、泻下药(大黄)、清热药(赤芍、水牛角、黄芩、栀子、生地黄、牡丹皮)、利水渗湿药(泽泻、茯苓、猪苓、虎杖)、平肝息风药(地龙、钩藤、天麻、全蝎、羚羊角、牡蛎)、补气药(黄芪、白术、甘草)、止血药(三七)、开窍药(石菖蒲)、化痰止咳平喘药(胆南星、天竺黄)、解表药(桂枝)、补血药(当归)。从图 1 可以看出,使用频次最高的药类为活血化瘀药,共使用 152 次,占高频药物使用频次的 27%,提示血瘀是脑出血后脑水肿的主要病机。其次为清热药、泻下药、平肝息风药、利水渗湿药,各占 13%、12%、12%、10%,提示腑实、湿热、肝风、水湿内停等是脑出血后脑水肿的重要病机。

第一作者:陈涛,男,医学硕士,主治医师,研究方向:脑血管病的中西医防治

通讯作者:龚金兵,男,医学硕士,主治医师,研究方向:脑血管病的中西医防治,E-mail:gjb09@163.com

表 1 脑出血后脑水肿高频药物频数表

药名	频次 (次)	频数 (%)	累积频数 (%)	药名	频次 (次)	频数 (%)	累积频数 (%)
大黄	65	8.72	8.72	黄芩	12	1.61	59.19
水蛭	38	5.10	13.83	水牛角	12	1.61	59.19
三七	34	4.56	18.39	益母草	12	1.61	59.19
石菖蒲	25	3.36	21.74	栀子	11	1.48	60.67
泽泻	24	3.22	24.97	红花	10	1.34	63.36
赤芍	22	2.95	27.92	生地黄	10	1.34	63.36
地龙	20	2.68	30.60	天麻	9	1.21	65.77
丹参	19	2.55	40.81	郁金	9	1.21	65.77
黄芪	19	2.55	40.81	白术	8	1.07	71.14
牛膝	19	2.55	40.81	牡丹皮	8	1.07	71.14
桃仁	19	2.55	40.81	全蝎	8	1.07	71.14
川芎	18	2.42	43.22	天竺黄	8	1.07	71.14
茯苓	15	2.01	49.26	土鳖虫	8	1.07	71.14
甘草	15	2.01	49.26	虎杖	7	0.94	73.02
钩藤	15	2.01	49.26	猪苓	7	0.94	73.02
胆南星	14	1.88	51.14	羚羊角	6	0.81	73.83
当归	12	1.61	59.19	牡蛎	6	0.81	74.63
桂枝	12	1.61	59.19				

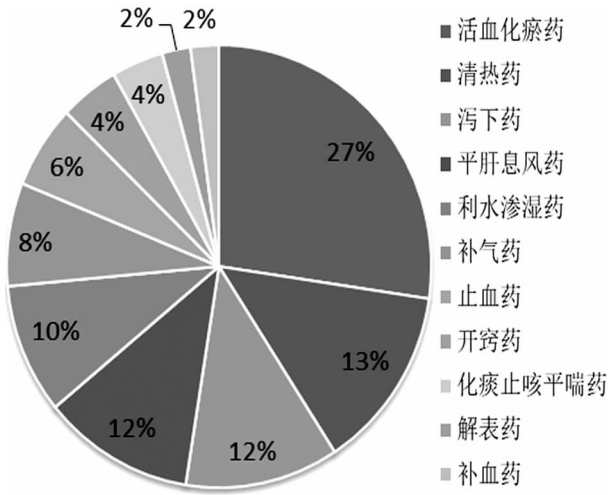


图 1 脑出血后脑水肿各类药物使用情况

3.4 因子分析结果 选择累计频数达 75% 的高频药物进行因子分析,根据载荷值的大小对变量进行分类,得到 12 个公因子,即 12 组药物。这 12 个公因子累计解释了总变异的 73.40%,从图 2 的碎石图可以直观的看出这 12 个公因子的地位。根据统计学原理与专业知识,取载荷值在 0.35 以上的中药进行提取,得到每个公因子的中药组成,具体见表 2。F1:本组药物主要有王清任《医林改错》补阳还五汤之黄芪补气,桃仁、红花、川芎、赤芍、当归、牛膝、地龙活血通络,钩藤、牡蛎平肝息风,黄芩、栀子清肝泻热,天竺黄清热化痰,提示气虚血瘀、肝热生风是脑出血后脑水肿的基本病机之一。F2:本组药物中丹参活血通脉,五苓

散之桂枝、白术、茯苓、泽泻、猪苓等利水渗湿,主在活血利水,提示瘀血阻络、水湿内停是脑出血后脑水肿的基本病机之一。F3:该组药物包括补阳还五汤之黄芪、川芎、地龙、当归、红花、全蝎、三七益气活血,水牛角、牡丹皮、生地黄清热凉血,天麻平肝息风,牛膝活血通经、引火下行,旨在清热解毒、凉血散瘀,暗合犀角地黄汤之意,正如清代名医叶天士所谓“入血就恐耗血动血,直须凉血散血”(《外感温热篇》)。提示气虚血瘀、蓄血瘀热同样是本病的基本病机之一。F4:该组药物中赤芍、牡丹皮、生地黄、水蛭、土鳖虫活血通络,虎杖利湿,同样提示瘀血阻络、水湿内停是脑出血后脑水肿的基本病机之一。F5:本组药物中大黄泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经,丹参、三七活血化瘀,天竺黄清热化痰,牡蛎软坚散结,甘草调和诸药,提示瘀血阻络、痰热腑实是本病的重要病机。F6:该组药物中石菖蒲、天竺黄清热化痰,虎杖利湿,土鳖虫化痰通络,共奏化痰祛瘀之功,提示痰瘀互结是本病的基本病机。F7:本组药物中地龙、全蝎息风通络,郁金活血行气,提示肝风内动、瘀血阻络是本病的基本病机之一。F8:本组药物中胆南星清热化痰,益母草活血祛瘀消水,同样提示痰瘀互结是本病的基本病机之一。F9:该组药物中羚羊角平肝息风,水蛭破血逐瘀,天竺黄清热化痰,提示肝风内动,痰瘀互结是本病的基本病机之一。F10:该组药物中羚羊角、天麻平肝息风,胆南星清热化痰,提示肝风内动,痰热阻窍是该病的基本病机之一。F11:该组药物中羚羊角平肝息风,辛苦温之石菖蒲、辛苦寒之郁金化痰开窍,取《温病全书》菖蒲郁金汤之旨,提示肝风内动、痰蒙神窍是脑出血后脑水肿的病机之一。F12:该组药物中天麻平肝息风、祛风通络,泽泻利水渗湿,提示肝风内动、水湿内停是本病的基本病机之一。

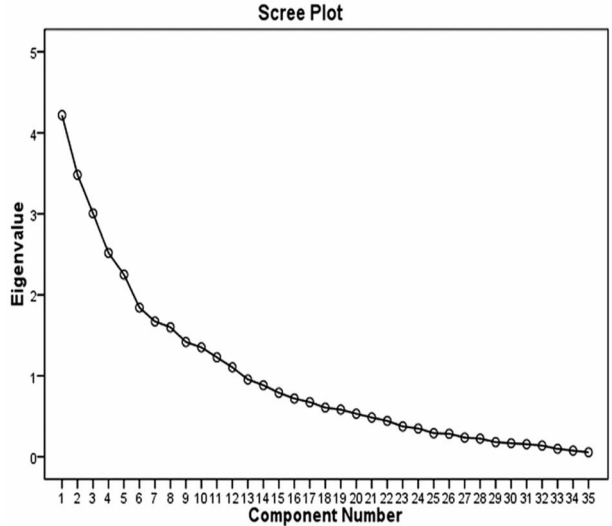


图 2 脑出血后脑水肿高频药物因子分析碎石图

表 2 脑出血后脑水肿高频药物的因子载荷值及归类表

因子	载荷值
F1	赤芍(0.373)、川芎(0.603)、地龙(0.394)、当归(0.587)、钩藤(0.649)、红花(0.545)、黄芪(0.561)、黄芩(0.647)、牡蛎(0.363)、牛膝(0.406)、桃仁(0.556)、天竺黄(0.364)、栀子(0.663)
F2	白术(0.769)、丹参(0.376)、茯苓(0.780)、桂枝(0.600)、泽泻(0.674)、猪苓(0.772)
F3	川芎(0.540)、地龙(0.400)、当归(0.418)、红花(0.360)、黄芪(0.408)、牡丹皮(0.361)、牛膝(0.501)、全蝎(0.420)、三七(0.374)、生地黄(0.355)、水牛角(0.498)、天麻(0.415)
F4	赤芍(0.703)、虎杖(0.370)、牡丹皮(0.561)、生地黄(0.587)、水蛭(0.382)、土鳖虫(0.424)
F5	大黄(0.347)、丹参(0.345)、甘草(0.562)、牡蛎(0.645)、三七(0.591)、天竺黄(0.349)
F6	虎杖(0.575)、石菖蒲(0.569)、天竺黄(0.368)、土鳖虫(0.434)
F7	地龙(0.529)、全蝎(0.399)、郁金(0.627)
F8	胆南星(0.375)、益母草(0.594)
F9	羚羊角(0.421)、水蛭(0.463)、天竺黄(0.495)
F10	胆南星(0.501)、羚羊角(0.381)、天麻(0.380)
F11	羚羊角(0.367)、石菖蒲(0.428)、郁金(0.393)
F12	天麻(0.424)、泽泻(0.367)

4 讨 论

中国古代医家对出血性疾病并水肿具有深刻的认识,汉代张仲景在《金匱要略·水气病脉证并治》中就提出“血不利则为水”^[4],道出了脑出血后脑水肿的中医病机,脑出血后瘀阻脑络,络中津液在内则凝聚为痰,旁渗络外则为水饮。清代医家唐容川^[5]在其《血证论·瘀血》中言“血积既久亦能化为痰水”“瘀血化水亦发水肿,是血病而兼水也”。国医大师张学文在此基础上提出“颅脑水瘀证”的观点,认为脑出血后脑水肿是由脑内瘀血与水湿痰浊互结阻滞脑窍所致,表现为神明失主、肢体失用、七窍失司等^[6]。另有学者认为脑出血后脑水肿的中医病机是一个动态演变的过程,初起为肝阳上亢、化风动血;12h 后由薄黄苔转为黄苔甚至黄腻苔,痰瘀征象逐渐加重,腑气不通,此时脑水肿逐渐加重;经过 3~4 周后黄腻之苔逐渐消退,痰瘀逐渐去除,腑气通畅,逐渐演化为气阴亏虚、络脉瘀阻之证,这时脑水肿亦逐渐消退,故脑出血痰瘀的形成、加重与消退与脑水肿的发生、发展及消退一致^[7]。现代医学认为血肿是导致脑出血后脑水肿的重要原因;1)血肿周围继发缺血改变或血肿血凝块回缩导致水肿形成;2)血肿炎性细胞浸润、激活小胶质细胞刺激凝血酶大量合成,导致血管通透性下降和细胞毒性,引起血管源性脑水肿及细胞毒性脑水肿;3)后期血肿溶解和血红蛋白降解产生的代谢物质进一步加重脑水肿^[8-9]。结合现代医学认识与中医学理论可以知道瘀血是导致脑水肿的根本原因,痰水是瘀血的病理产物,痰水为害,蒙蔽清窍,导致脑之神明失用。

从文献研究结果来看,高频药物的频次分析显示使用最多的药物是大黄,遵《素问·五常政大论》“病在上,取之下”之旨,亦提示腑实是脑出血后脑水肿的重要病机。从药

类分析来看,使用频次最高的药类为活血化瘀药,主要药物有水蛭、丹参、牛膝等,共 152 次,占高频药物使用频次的 27%,提示血瘀是脑出血后脑水肿的主要病机之一;其次为清热药、泻下药、平肝息风药、利水渗湿药,提示血瘀、湿热、腑实、肝风、水湿内停是脑出血后脑水肿的重要病机。从现代文献因子分析的结果来看,其中 F2、F4 2 组药物均在于活血通络、利水渗湿,其中以丹参、赤芍、牡丹皮、生地黄、水蛭、土鳖虫等活血通络,以五苓散利水渗湿,提示瘀血内阻、水湿内停是脑出血后脑水肿的基本病机,是“瘀血化水”理论的具体体现。F7、F9、F10、F11、F12 5 组药物主要由平肝息风之天麻、地龙、全蝎、羚羊角等为基础,或加化痰之天竺黄、胆南星、石菖蒲,或加活血祛瘀之郁金、水蛭,或加利水渗湿之泽泻等,提示肝风内动是脑出血后脑水肿的重要病机。F1、F3 2 组药物以益气化瘀为主,其中以黄芪补气,桃仁、红花、川芎、赤芍、当归、地龙等活血祛瘀,遵王清任《医林改错》补阳还五汤制方之原理。气虚,气不行水,导致水液代谢障碍,旁渗于脉外,积聚为痰水,“气虚致水”亦是脑出血后脑水肿的病机之一。F6、F8 2 组药物由活血通络之土鳖虫、益母草,以及清热化痰之胆南星、石菖蒲、天竺黄构成,提示痰瘀互结是本病的基本病机。F5 组药物中大黄通腑,丹参、三七活血化瘀,天竺黄清热化痰,提示瘀血阻络、痰热腑实是本病的重要病机。综合因子分析的结果可知,脑出血后脑水肿的中医病机有瘀血内阻、水湿内停,肝风内动,气虚血瘀,痰瘀互结,以及瘀血阻络、痰热腑实等。

本文通过搜集整理现代中医治疗脑出血后脑水肿的文献,采用频数分析、因子分析等,总结出治疗脑出血后脑水肿常用药物及基本病机,为脑出血后脑水肿的中医治疗提供了文献学依据。

参考文献

[1] Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2015, 46(7): 2032-2060.

[2] 中国医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014)[S]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-442.

[3] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.

[4] 张仲景撰, 何任, 何若苹整理. 金匱要略[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 54.

[5] 唐宗海著, 魏武英等整理. 血证论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 5, 105.

[6] 李军. 张学文教授论颅脑水瘀证治[J]. 中国中医急症, 1993, 2(5): 209-211.

[7] 彭广军, 梁璐, 杨光福. 中西医结合治疗脑出血后脑水肿研究进展[J]. 中国实用医药, 2011, 6(19): 233-236.

[8] Linhing K, Rincon F. Secondary Hematoma Expansion and Perihemorrhagic Edema after Intracerebral Hemorrhage: From Bench Work to Practical Aspects[J]. Frontiers in Neurology, 2017, 8(1): 74.

[9] Zheng H, Chen C, Zhang J. Mechanism and Therapy of Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage[J]. Cerebrovascular diseases, 2016, 42(3-4): 155-169.

(收稿日期: 2018-10-02)