●证治规律●

引用:杨萍,瞿继兰. 基于“证-症-方-药”的慢性阻塞性肺疾病用药规律研究[J]. 湖南中医杂志,2023,39(4):19-24.

基于“证-症-方-药”的慢性阻塞性肺疾病用药规律研究

杨 萍[1],瞿继兰[2]
(1. 甘肃省中医院,甘肃 兰州,730050;
2. 甘肃省人民医院,甘肃 兰州,730013)

[摘要] 目的:探讨中医药治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的用药规律,以期为临床用药提供参考。方法:检索中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP),筛选中医药治疗 COPD 的文献,建立方剂数据库,采用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件进行关联规则分析,采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建核心药物网络图,采用 SPSS Statistics 21.0 软件进行系统聚类分析及因子分析。结果:共纳入处方 331 首,涉及药物 231 味,总用药频次 3606 次。COPD 证型以痰热壅肺证、肺肾两虚证、痰浊壅肺证、肺脾气虚证、痰瘀阻肺证等为主。症状以咳嗽、喘息、咳痰、胸闷、呼吸困难、气短、发热、乏力等为主。高频药物有茯苓、苦杏仁、甘草、法半夏等。药物四气以温热性为主,药味以甘、苦、辛味为主,多归肺、肝、脾、胃经。以补虚药应用最多,其次是化痰止咳平喘药等。关联规则分析发现关联强度较高的规则有 20 条,系统聚类分析得出 4 个新处方,因子分析可提取公因子 9 个。结论:中医药治疗 COPD 以化痰止咳、补虚、利水、理气、活血等为基本治则进行组方配伍。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;证型;症状;用药规律
[中图分类号]R259.63 [文献标识码]A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.04.005

Medication rule for chronic obstructive pulmonary disease: A study based on “syndrome-symptom-prescription-drug”

YANG Ping[1], QU Jilan[2]
(1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu, China;
2. Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730013, Gansu, China)

[Abstract] Objective: To investigate the medication rule in traditional Chinese medicine (TCM) treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to provide a reference for clinical medication. Methods: CNKI, WANFANG DATA, and VIP were searched for articles on TCM treatment of COPD, and a database was established for related prescriptions. IBM SPSS Modeler 18.0 software was used for association rule analysis, Cytoscape 3.7.2 software was used to construct a core drug network, and SPSS Statistics 21.0 software was used for hierarchical cluster analysis and factor analysis. Results: A total of 331 prescriptions were included, involving 231 TCM drugs, with a total frequency of 3606. The main syndrome types of COPD included syndrome of phlegm-heat obstructing the lung, syndrome of lung-kidney deficiency, syndrome of turbid phlegm obstructing the lung, syndrome of lung-spleen Qi deficiency, and syndrome of phlegm and blood stasis obstructing the lung, and the main symptoms included cough, wheezing, expectoration, chest distress, dyspnea, short breath, pyrexia, and weakness. High-frequency drugs included Poria cocos, Semen Armeniacae Amarum, Radix Glycyrrhizae, and Rhizoma Pinelliae Praeparatum. Most TCM drugs were warm or hot in nature and had a sweet, bitter or pungent taste, and they mainly entered the lung, liver, spleen, and stomach meridians. Deficiency-tonifying herbs were the most

第一作者:杨萍,女,硕士,主管中药师,研究方向:中药复方及配伍药效学研究

frequently used drugs, followed by phlegm-eliminating, cough-relieving, and asthma-relieving drugs. The association rule analysis showed 20 rules with a relatively high strength of association, the hierarchical cluster analysis obtained 4 new prescriptions, and the factor analysis obtained 9 common factors. Conclusion: In TCM treatment of COPD, compatibility of prescriptions is determined based on the principles of removing phlegm and relieving cough, tonifying deficiency, promoting diuresis, regulating Qi, and activating blood circulation.

[**Keywords**] chronic obstructive pulmonary disease; syndrome type; symptom; medication rule

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性气道炎症性疾病,具有破坏力强、发病率高、致死率高的特点,发病后可迅速累及全身,且伴有心脑血管疾病、代谢综合征、骨骼肌功能障碍等多种并发症[1]。本病主要病变特点为呼气气流受限,病情发展常合并呼吸衰竭[2]。其病程较长,迁延难愈,直接影响患者的健康以及生存质量[3]。COPD 可归属于中医学“咳嗽”“喘证”“肺胀”等范畴,以咳、痰、喘、满、闷为主要临床表现,分为急性加重期和稳定期,肺、肾气虚是 COPD 稳定期最基本的病理改变[4-5]。

目前,临床治疗 COPD 常用的药物有支气管舒张剂、β2 受体激动剂、抗胆碱能药物、茶碱类和糖皮质激素等,可以改善患者呼吸功能,但效果并不理想,且面临疾病复发的风险[6]。中药治疗 COPD 毒副作用小,能有效减轻患者临床症状,减少急性加重次数,提高机体免疫能力,提高活动耐力和生活质量[7]。基于此,本研究收集整理中医药治疗 COPD 的临床文献,采用数据挖掘方法分析基于“证-症-方-药”的组方用药规律,以期为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 *资料来源* 计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP),以“慢性阻塞性肺疾病”或“COPD”为关键词,并且全文包含“方剂”或“复方”或“中医”或“中药”,检索范围为建库至 2021 年 7 月 31 日。

1.2 *纳入标准* 1)文献均为临床研究;2)有具体的病例数及疗效判断标准;3)方剂药物组成齐全。

1.3 *排除标准* 1)综述、动物实验类文献;2)个案、验案报道。

1.4 *术语规范* 参照《中华人民共和国药典·一部》[8]和《中药学》[9],对文献中使用的中药名称进行规范。如“蝉衣”规范为“蝉蜕”,“薏米仁”规范为“薏苡仁”,“霜桑叶”规范为“桑叶”,“淮山药”规范为“山药”,“扁豆”规范为“白扁豆”,“云苓”规范为“茯苓”,“山萸肉”规范为“山茱萸”,“广地龙”规范为“地龙”。参考《中医内科学》[10]、《中医诊断学》[11]对中医学证、症等专业名词进行规范,如“痰热蕴肺证”“痰热壅肺证”“痰热郁肺证”统一为“痰热壅肺证”,“痰浊痹阻证”“痰浊阻肺证”“痰浊内阻证”统一为“痰浊壅肺证”,“痰瘀蕴肺证”“痰瘀交阻证”“痰瘀互阻证”“痰瘀互结证”统一为“痰瘀阻肺证”,“便干”“便秘”“大便多干结”“大便硬结”统一为“大便干结”,“纳呆”“纳少”“食少”“食欲减退”统一为“食欲不振”,“肢体困重”“倦乏”“神疲”“倦怠乏力”统一为“乏力”。

1.5 *数据分析* 将按照上述标准筛选出的文献进行方剂信息提取,包括方名、药物组成、证型、症状、药材的性味归经、功效等,建立方药数据库。由 2 名研究者负责录入 Excel 2019 中,并进行复核,确保数据的完整性和准确性。采用 Excel 2019 进行方剂中药材的分类排序和用药频次、性味归经分析,采用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件进行关联规则分析,采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建核心药物网络图,采用 SPSS Statistics 21.0 软件进行系统聚类分析及因子分析。

2 结 果

2.1 *检索结果* 共纳入方剂 331 首,其中急性加重期 167 首,稳定期 164 首;共涉及证型 51 种,症状 288 种,涉及药物 231 味,总用药频次 3606 次。

2.2 *证型分析* COPD 证型频次排前 3 位的依次是痰热壅肺证(45 次,占比 19.57%)、肺肾两虚证(36 次,占比 15.65%)、痰浊壅肺证(21 次,占比 9.13%)。(见表 1)

表 1 COPD 证型频次分布(排前 10 位)

序号	证型	频次/次	频率/%	序号	证型	频次/次	频率/%
1	痰热壅肺证	45	19.57	6	肺气虚证	12	5.22
2	肺肾两虚证	36	15.65	7	肺脾肾虚证	8	3.48
3	痰浊壅肺证	21	9.13	8	痰湿阻肺证	6	2.61
4	肺脾气虚证	19	8.26	9	肺肾两虚夹痰瘀证	5	2.17
5	痰瘀阻肺证	15	6.52	10	气阴两虚证	4	1.74

注:总频次为 230 次。

2.3　症状分析　COPD 症状频次排名前 3 位的依次是咳嗽（113 次）、喘息（87 次）、咳痰（86 次）。（见表 2）

表 2　COPD 症状频次分布（排前 10 位）

序号	症状	频次/次	频率/%	序号	症状	频次/次	频率/%
1	咳嗽	113	8.08	6	气短	37	2.64
2	喘息	87	6.22	7	发热	32	2.29
3	咳痰	86	6.15	8	乏力	31	2.22
4	胸闷	68	4.86	9	食欲不振	30	2.14
5	呼吸困难	38	2.72	10	大便干结	25	1.79

注：总频次为 1399 次。

2.4　药物频次分析　共使用单味中药 231 味，累计出现频次 3606 次。其中，频次≥20 次的药物共 49 味，累计出现 2767 次，占全部药物使用频次的 76.73%。出现频数最高者 169 次，最低者 1 次。使用频次排名前 15 位的药物分别是茯苓、苦杏仁、甘草、法半夏、陈皮、黄芪、紫苏子、党参、桑白皮、丹参、桔梗、五味子、紫菀、白术、黄芩。（见表 3）

表 3　高频药物分布（排前 30 位）

序号	药物	频次/次	频率/%	序号	药物	频次/次	频率/%
1	茯苓	169	4.69	16	桃仁	64	1.77
2	苦杏仁	159	4.41	17	当归	64	1.77
3	甘草	151	4.19	18	炙甘草	61	1.69
4	法半夏	125	3.47	19	瓜蒌	56	1.55
5	陈皮	120	3.33	20	款冬花	51	1.41
6	黄芪	118	3.27	21	川芎	50	1.39
7	紫苏子	103	2.86	22	浙贝母	49	1.36
8	党参	94	2.61	23	蜜麻黄	43	1.19
9	桑白皮	86	2.38	24	地龙	43	1.19
10	丹参	85	2.36	25	麦冬	43	1.19
11	桔梗	81	2.25	26	葶苈子	41	1.14
12	五味子	78	2.16	27	熟地黄	41	1.14
13	紫菀	70	1.94	28	山药	41	1.14
14	白术	70	1.94	29	麻黄	38	1.05
15	黄芩	69	1.91	30	补骨脂	35	0.97

注：总频次为 3606 次。

2.5　药物性味、归经、功效分析　温热性药物共出现 97 次，频率为 41.81%；寒凉性药物共出现 86 次，频率为 37.07%（见图 1-1）。药味以甘、苦、辛味为多，频率分别为 32.50%、28.89%、26.94%（见图 1-2）。药物多归肺、肝、脾、胃经，频率分别为 23.29%、14.36%、14.36%、14.19%（见图 1-3）。功效分类以补虚药应用最多，其次是化痰止咳平喘药、清热药、解表药、活血化瘀药，频率分别为 22.75%、15.88%、13.30%、8.58%、7.30%（见图 1-4）。

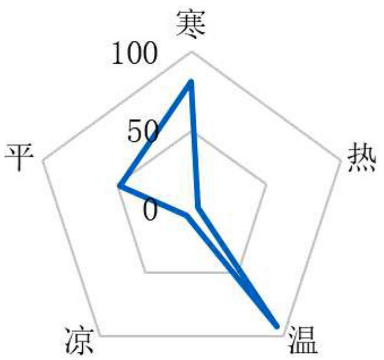

图 1-1　四气分布

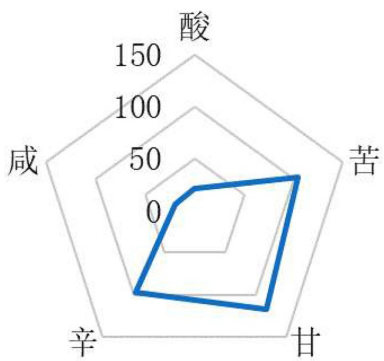

图 1-2　五味分布

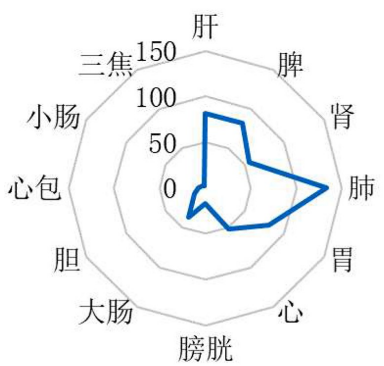

图 1-3　归经分布

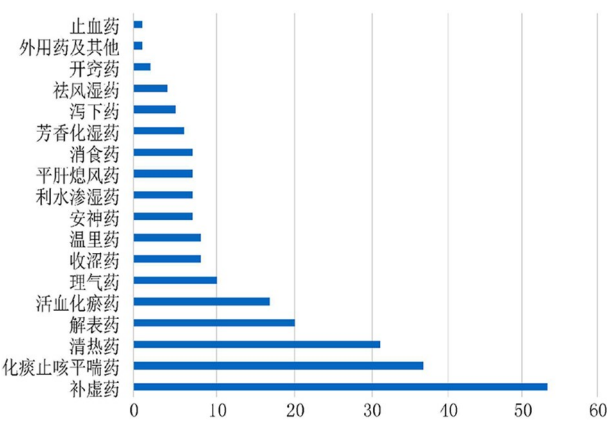

图 1-4　功效分布

图 1　药物性、味、归经、功效分布图

2.6 关联规则分析 设置参数为置信度≥65%,支持度≥15%,最大前项数为 2,共筛选出 20 个关联规则,其中二阶关联规则 6 个,三阶关联规则 14 个,“法半夏→茯苓”支持度最高,为 37.76%,“陈皮,法半夏→茯苓”置信度最高,为 83.56%(见表 4)。核心药物有甘草、苦杏仁、茯苓、陈皮、法半夏等。最常用的药物组合有法半夏-茯苓、陈皮-茯苓、陈皮-茯苓-法半夏、法半夏-茯苓-甘草、桔梗-甘草、白术-茯苓等(见图 2)。

2.7 新方组合 对频次排前 25 位的中药进行系统聚类分析,得到 4 个新方。新方 1:紫菀、款冬花、五味子、麦冬,以养阴润肺、化痰止咳为主,可用于肺肾两虚证、肺气虚证;新方 2:茯苓、陈皮、法半夏、甘草、桔梗、苦杏仁、黄芩、桑白皮、浙贝母、蜜麻黄、紫苏子,以泻肺平喘、利水消肿为主,可用于痰热壅肺证、痰湿阻肺证;新方 3:黄芪、党参、白术、炙甘草,以健脾益肺、祛痰止咳为主,可用于痰浊壅肺证、肺脾气虚证;新方 4:桃仁、瓜蒌、地龙、当归、川芎、丹参,以活血祛瘀、清热化痰为主,可用于痰瘀阻肺证。可以看出,新方组合主要以补虚祛实为原则,多采用补虚、化痰止咳、利水、活血等治法(见图 3、表 5)。

表 4 中医治疗 COPD 处方关联规则分析(%)

序号	关联规则	支持度	置信度	序号	关联规则	支持度	置信度
1	法半夏→茯苓	37.76	65.60	11	黄芩→苦杏仁	20.85	78.26
2	陈皮→茯苓	36.25	75.83	12	法半夏,苦杏仁→甘草	20.54	69.12
3	陈皮,茯苓→法半夏	27.49	67.03	13	法半夏,苦杏仁→茯苓	20.54	70.59
4	法半夏,茯苓→陈皮	24.77	74.39	14	陈皮,甘草→法半夏	20.24	71.64
5	法半夏,茯苓→甘草	24.77	68.29	15	陈皮,甘草→茯苓	20.24	79.10
6	桔梗→甘草	24.47	65.43	16	陈皮,苦杏仁→茯苓	19.64	78.46
7	法半夏,甘草→茯苓	22.96	73.68	17	瓜蒌→苦杏仁	16.92	67.86
8	白术→茯苓	22.36	78.38	18	桔梗,甘草→苦杏仁	16.01	66.04
9	陈皮,法半夏→甘草	22.05	65.75	19	桔梗,苦杏仁→法半夏	15.71	65.38
10	陈皮,法半夏→茯苓	22.05	83.56	20	桔梗,苦杏仁→甘草	15.71	67.31

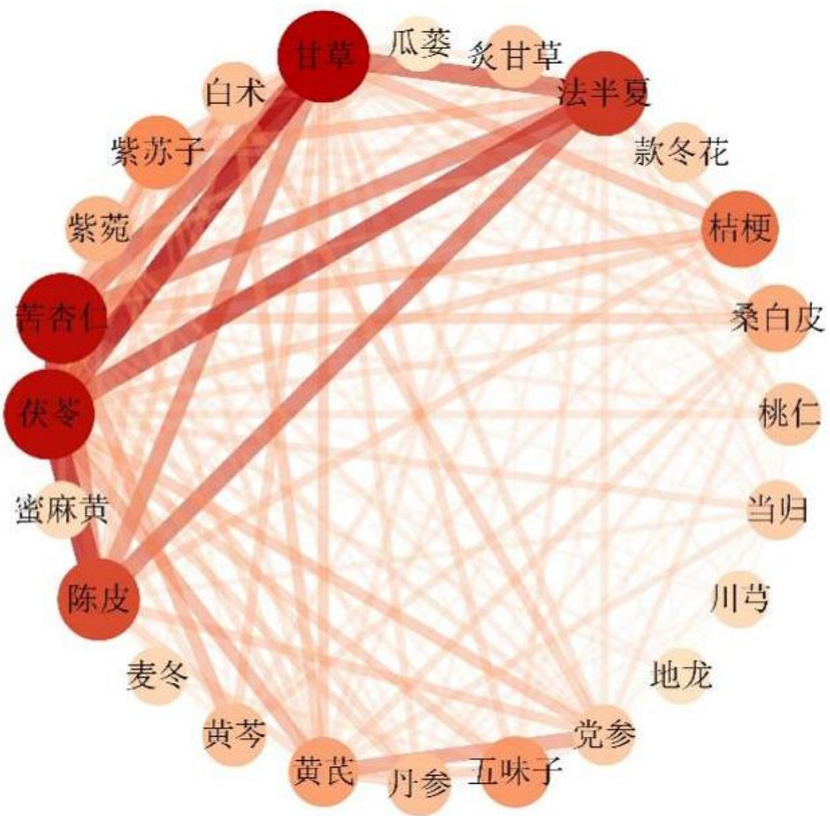

图 2 核心药物网络图

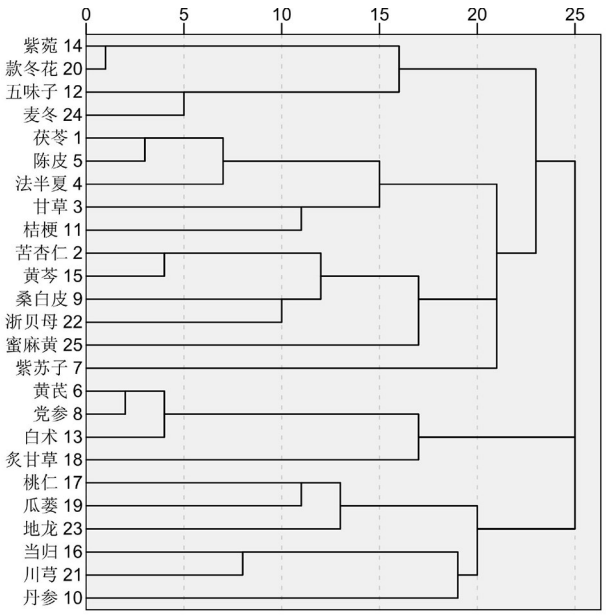

图 3　高频药物聚类分析

表 5　基于聚类分析的中医治疗 COPD 新方组合

序号	新方组合	治法
1	紫菀、款冬花、五味子、麦冬	养阴润肺，化痰止咳
2	茯苓、陈皮、法半夏、甘草、桔梗、苦杏仁、黄芩、桑白皮、浙贝母、蜜麻黄、紫苏子	泻肺平喘，利水消肿
3	黄芪、党参、白术、炙甘草	健脾益肺，祛痰止咳
4	桃仁、瓜蒌、地龙、当归、川芎、丹参	活血祛瘀，清热化痰

2.8　因子分析　对排前 25 位的中药进行因子分析，得出 KMO = 0.601 > 0.5，Bartlett 球形度检验 P = 0.000 < 0.01，表示数据相关性较强，可进行因子分析。采用主成分分析法，默认特征值为 1，所得碎石图见图 4；可提取 9 个公因子，累计方差贡献率为 60.092%，公因子分布情况见图 5；进一步分析旋转变化后的因子载荷矩阵，设置载荷系数最小绝对值为 0.5，以确定各因子代表药物（见表 6）。

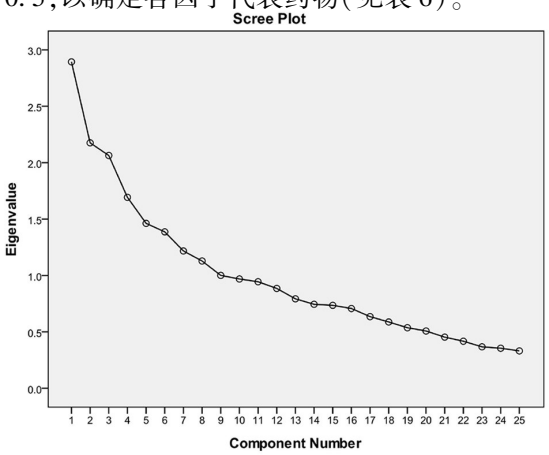

图 4　高频药物因子分析碎石图

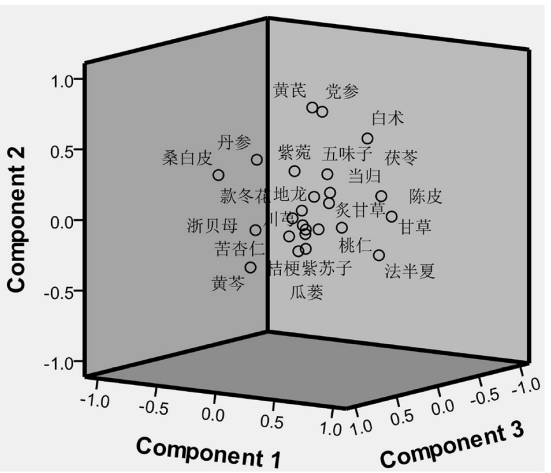

图 5　高频药物旋转载荷图

表 6　因子分析中公因子的药物组成及载荷系数

序号	公因子	药物（载荷系数）
1	F1	陈皮（0.759）、茯苓（0.629）、法半夏（0.600）
2	F2	党参（0.725）、黄芪（0.717）、白术（0.563）
3	F3	黄芩（0.705）、浙贝母（0.599）、桑白皮（0.595）、苦杏仁（0.502）
4	F4	款冬花（0.806）、紫菀（0.639）
5	F5	瓜蒌（0.694）、地龙（0.607）、桃仁（0.576）
6	F6	炙甘草（-0.846）、甘草（0.715）
7	F7	川芎（0.754）、当归（0.698）
8	F8	麦冬（0.848）、五味子（0.623）
9	F9	蜜麻黄（0.746）

3　讨　　论

COPD 属于中医学“咳嗽”“哮证”“喘证”“肺胀”范畴。《类证治裁》曰：“肺为气之主，肾为气之根。”肺病日久，可累及肾，出现张口抬肩、呼吸困难，最终肺、脾、肾虚合而为病。该病是以痰、湿、瘀为病理因素，肺、脾、肾虚损为基本病理改变的本虚标实之证[12]。近年来，中医经辨证论治并根据“急则治其标，缓则治其本”的原则，发作期邪盛标实以宣散伏邪为主，稳定期正气耗损以固本扶正为主，正虚邪实需标本兼顾，采用中药、穴位贴敷等手段治疗，取得了一定疗效，可减少 COPD 发作次数，提高患者生活质量[13]。

本研究中证型分析结果显示，痰热壅肺证出现频次最高，其次是肺肾两虚证、痰浊壅肺证、肺脾气虚证、痰瘀阻肺证等。中医学认为，COPD 为本虚标实之证，稳定期以虚为主，病位在肺、肾、脾，虚、痰、瘀是主要病理要素[14]。在证候构成中，以正虚邪实、虚实夹杂证为主，但也存在着单纯的虚证或实证。虚证中，尤以气虚和阴虚多见，不同疾病期患

者虚实证候分布有显著差异[15]。症状分析结果显示,咳嗽、喘息、咳痰出现频次较高,其次是胸闷、呼吸困难、气短、发热、乏力等,这与COPD的三大症状即“咳、痰、喘”相一致。

用药频次分析发现,使用频率较高的前10味药分别是茯苓、苦杏仁、甘草、法半夏、陈皮、黄芪、紫苏子、党参、桑白皮、丹参。茯苓、苦杏仁、甘草即为茯苓杏仁甘草汤,可宣肺利气化饮,用于胸痛、胸中气塞、短气等。茯苓作用于中焦,可健脾化痰逐中焦之水,平上冲之气,用于水肿胀满、痰饮咳逆等;杏仁作用于上焦,逐胸中之水,降肺之逆气,又可开胸散结;甘草缓中健脾,使水饮去而肺气利。

性味归经分析结果显示,四气以温热性为主,药味以甘、苦、辛味为主,归经主要集中在肺、肝、脾、胃经。本病为本虚标实之证,虚则补之,补虚药多为温热性;味甘能补,苦能清热、祛湿,辛能行散、化瘀,临床证型寒热虚实错杂,提示采用辛开苦降温补调和之法改善患者症状;“脾为生痰之源”“肺为贮痰之器”“肝主疏泄,调畅气机”,若肝失疏泄,气机不畅,水液停积,则凝聚为痰[16],李东垣言:“脾胃一虚,肺气先绝”,故归肺、肝、脾、胃经与本病病位病机相符。药物归类结果显示,功效分类以补虚药应用最多,其次是化痰止咳平喘药、清热药、解表药、活血化瘀药,这与其证候表现相对应。COPD早期常见的证型为痰热壅肺证,治以清肺化痰,其次为痰浊壅肺证,治以化痰降气兼健脾益肺,肺肾气虚证和肺脾气虚证当补益肺脾肾三脏,痰瘀阻肺证治以祛痰化瘀,对于咳嗽、喘息、咳痰、胸闷、呼吸困难等临床症状发挥治疗作用。

关联规则分析可知,核心药物有甘草、苦杏仁、茯苓、陈皮、法半夏等。甘草可祛痰止咳,苦杏仁止咳平喘,茯苓利水渗湿、健脾宁心,陈皮理气健脾、燥湿化痰、法半夏燥湿化痰之力强。法半夏和茯苓配伍燥湿化痰、和胃化饮作用增强;陈皮伍茯苓可用于湿痰、寒痰咳嗽,且陈皮辛行苦泄而能宣肺止咳,为治痰之要药;陈皮、茯苓、法半夏配伍可用于痰湿所致恶心呕吐、胸膈痞闷者,加甘草即为二陈汤组方。

因子分析结果显示,因子F1理气健脾、燥湿化痰、利水消肿,F2补气健脾,F3清热化痰、止咳平喘,F4、F6、F9润肺止咳平喘,F5活血祛瘀、清热化痰、利气宽胸,F7养血活血,F8养阴润肺。聚类分析与因子分析结果存在相似性,类1即F4+F8,类2即F1+F3+F9配伍甘草、桔梗、紫苏子,类3即F2配伍炙甘草,类4即F5+F7配伍丹参,表明中医药治疗COPD主要应用补虚药、化痰止咳平喘药、利水渗湿药、活血化瘀药等。

本研究基于“证-症-方-药”探讨中医药治疗COPD的用药规律,系统梳理发现其治则治法均以补虚祛实为主,采用补益兼祛痰止咳、利水、理气、活血等方法改善COPD患者症状,为中医临床诊疗及遣方用药提供了参考,后期可进一步进行实验研究验证。

参考文献

[1] 席玉婕,唐璇,唐仕欢,等.基于多靶标药效评价体系的经典方治疗慢性阻塞性肺疾病用药规律解析[J].中国中药杂志,2021,46(21):5710-5718.

[2] 李黎,童佳.麻桂柴苓汤联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的研究[J].检验医学与临床,2021,18(15):2196-2200.

[3] 苏淑丹.中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J].现代医学与健康研究电子杂志,2021,5(10):26-29.

[4] 李强,翟春苗,周佳,等.养肺益肾颗粒治疗肺肾气阴两虚证慢性阻塞性肺疾病稳定期临床研究[J].新中医,2021,53(9):31-35.

[5] 沈睿,朱亚琴.补肺温肾活血方对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能、炎症因子及MMP-9、TIMP-1表达的影响[J].新中医,2021,53(15):47-52.

[6] 董杨.定喘方联合西医治疗中度慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床效果观察[J].中医临床研究,2020,12(29):21-23.

[7] 田燕歌,李亚,李建生,等.调补肺肾法对COPD大鼠JAK/STAT信号转导的影响及远后效应[J].中国中药杂志,2013,38(1):75-80.

[8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·一部[M].北京:中国医药科技出版社,2010:263.

[9] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2007:521-523.

[10] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2003:5-62.

[11] 朱文锋.中医诊断学[M].北京:中国中医药出版社,2002:10-150.

[12] 刘信松,谌洪俊,欧江琴.慢性阻塞性肺疾病与中医体质的相关性研究进展[J].中国民间疗法,2021,29(19):111-114.

[13] 马靖.中医药治疗慢阻肺疾病的研究进展[J].内蒙古中医药,2021,40(7):161-162.

[14] 黄少君,傅汝梅.培土生金方对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者气道重塑机制的观察[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(1):174-179.

[15] 杨帆.慢性阻塞性肺疾病的中医辩证分型初探[D].成都:成都中医药大学,2008.

[16] 李江全,王治世.论“肝亦为生痰之源”[J].甘肃中医学院学报,2005,22(5):12-13.

(收稿日期:2022-08-23)