

● 证治规律 ●

引用:胡彬,刘春华.基于数据挖掘探讨刘春华治疗原发性高血压病阴虚阳亢证的用药规律[J].湖南中医杂志,2023,39(10):19-24.

基于数据挖掘探讨刘春华治疗原发性高血压病 阴虚阳亢证的用药规律

胡彬¹,刘春华²

(1. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208;

2. 湖南中医药大学第二附属医院,湖南长沙,410005)

[摘要] 目的:基于数据挖掘探讨刘春华教授治疗原发性高血压病阴虚阳亢证的用药规律。方法:收集刘教授临床诊治原发性高血压病阴虚阳亢证的有效处方,采用 Excel、SPSS Statistics 25.0、SPSS Modeler 18.0 软件对中药频次、功效、性味归经、关联规则、聚类进行分析。结果:纳入处方 138 首,涉及中药 194 味,其中高频药物 21 味,功效以补益肝肾、平肝息风为主,药性以平、寒为主,药味以甘、苦为主,多归肝、肺、肾经。关联规则分析得到 5 组药对,聚类分析得出 4 组核心药物。结论:刘教授治疗原发性高血压病阴虚阳亢证的用药以补益肝肾、平肝息风为主要治法,兼顾活血、化痰,虚实同治。

[关键词] 原发性高血压病;阴虚阳亢证;数据挖掘;用药规律;刘春华

[中图分类号]R259.441⁺.1 **[文献标识码]**A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.10.006

Medication rule of Liu Chunhua in treatment of primary hypertension with Yin-deficiency and Yang-hyperactivity syndrome:A study based on data mining

HU Bin¹, LIU Chunhua²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan, China)

[Abstract] Objective:To investigate the medication rule of Professor Liu Chunhua in the treatment of primary hypertension with Yin-deficiency and Yang-hyperactivity syndrome based on data mining. Methods:Valid prescriptions were collected from the cases of primary hypertension with Yin-deficiency and Yang-hyperactivity syndrome diagnosed and treated by Professor Liu in clinical practice,and Excel,SPSS Statistics 25.0,and SPSS Modeler 18.0 were used to perform related analyses of traditional Chinese medicine (TCM) drugs in terms of frequency,function,nature/taste/meridian entry,association rule,and cluster analysis. Results:A total of 138 prescriptions were included,involving 194 TCM drugs,among which there were 21 high-frequency drugs,with the main function of tonifying the liver and kidney and pacifying the liver and extinguishing wind. Most drugs had a neutral or cold nature and a sweet or bitter taste,and they mainly entered the liver,lung,and kidney meridians. The association rule analysis obtained 5 drug combinations,and the cluster analysis obtained 4 groups of core drugs. Conclusion:In the treatment of primary hypertension with Yin-deficiency and Yang-hyperactivity syndrome, Professor Liu mainly uses the main therapies of tonifying the liver and kidney and pacifying the liver and extinguishing wind, with consideration to activating blood circulation and resolving phlegm and the treatment of both deficiency and excess.

基金项目:湖南省中医药科研计划重点项目(C2022013)

第一作者:胡彬,女,2021 级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治心血管疾病

通信作者:刘春华,女,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治心血管疾病,E-mail:amy12302006@126.com

[Keywords] primary hypertension; Yin-deficiency and Yang-hyperactivity syndrome; data mining; medication rule; Liu Chunhua

高血压病是全球最常见、负担最重的慢性非传染性疾病,也是中国面临的重要公共卫生问题。《中国心血管健康与疾病报告 2021》提示中国成人高血压患病人数为 2.45 亿,且粗患病率逐年上升^[1]。高血压病严重损害患者的心、脑、肾等重要靶器官和血液系统,进而出现冠状动脉粥样硬化性心脏病、心功能不全、脑出血等并发症,严重影响患者的健康及生存质量^[2]。随着研究的不断深入,中医药治疗原发性高血压病的疗效得到肯定,且毒副作用少,能提高患者的生活质量。

刘春华教授系全国优秀中医临床人才,湖南省高层次卫生人才,师从国医大师刘祖贻和全国名老中医药专家王净净,从事中西医结合治疗心血管疾病工作二十余年,临床经验丰富,遣方精准,疗效显著。本研究对刘教授治疗原发性高血压病阴虚阳亢证的中药处方进行整理和分析,探索其遣方用药规律,以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2022 年 3 月 30 日至 2023 年 3 月 30 日就诊于湖南中医药大学第二附属医院刘教授门诊的原发性高血压病阴虚阳亢证患者的病例资料。

1.2 纳入标准 1) 患者符合原发性高血压病的诊断标准,且为第一诊断,其诊断标准参照《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[3]制定:在未使用降压药的情况下,收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa) 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg; 2) 符合《中药新药临床研究指导原则》^[4] 中阴虚阳亢证的辨证标准:眩晕、头痛、腰酸膝软、五心

烦热、舌红少苔、脉弦细而数; 3) 病例资料中包括明确的药物名称及剂量。

1.3 排除标准 1) 未按规定用药或资料不全; 2) 有明显能引起高血压病的原发性疾病; 3) 治疗后症状无改善和(或)血压无明显下降,或治疗后血压升高,出现靶器官损害。

1.4 中药名称规范 根据《中药学》^[5] 和《中华人民共和国药典·一部》^[6] 对中药名称进行规范化处理。如“枣皮”规范为“山茱萸”、“仙灵脾”规范为“淫羊藿”、“夜交藤”规范为“首乌藤”等。

1.5 数据分析 本研究采用 Excel 软件对方用药进行初步整理,建立原发性高血压病组方用药数据库,对录入数据库中的中药作频次、频率分析,对高频药物进行性味归经分析;使用 SPSS Statistics 25.0 软件对纳入处方的药物进行聚类分析;使用 SPSS Modeler 18.0 软件进行关联规则分析。

2 结 果

2.1 检索结果 138 例患者中,男 74 例,女 64 例;年龄 21~87 岁,平均 58.4 岁。共收集处方 138 首,涉及中药 194 味。

2.2 中药使用频次分析 194 味中药中,使用频次 ≥ 30 次的药物共 21 味,总使用频次 1166 次。排前 10 位的中药分别是葛根(99 次,71.7%)、天麻(94 次,68.1%)、青钱柳(74 次,53.6%)、红景天(73 次,52.9%)、牛膝(66 次,47.8%)、石决明(64 次,46.4%)、菊花(63 次,45.7%)、天冬(59 次,42.8%)、茯神(56 次,40.6%)、泽泻(55 次,39.9%)。(见图 1)

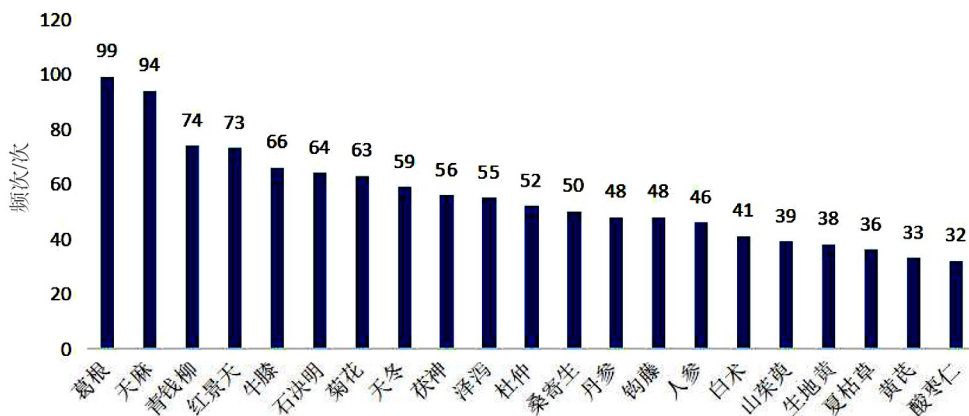


图 1 高频中药使用频次情况(频次 ≥ 30 次)

2.3 中药功效分析 结果显示,药物功效以补益肝肾(304次,26.07%)、平肝息风(201次,17.24%)为主,其次为健脾(176次,15.09%)、清热生津(173次,14.84%)、活血(121次,10.38%)、清肝泄热(99次,8.49%)、化痰(55次,4.72%)、安神(32次,2.74%)。

2.4 中药性味归经分析 药性分析结果显示,平性药(445次,38.2%)使用最多,寒性药(363次,33.7%)、温性药(221次,18.9%)次之,凉性药(147次,12.6%)使用较少,使用的高频药物中无热性药(见图2-1)。药味分析结果显示,甘味药(846次,72.5%)、苦味药(535次,45.9%)使用频率较高,其次为酸(320次,27.4%)、辛(209次,17.9%)、淡(111次,9.5%)、咸(64次,5.5%)味药(见图2-2)。归经分析结果显示,肝经(702次,60.2%)药物使用最多,其次为肺(447次,38.3%)、肾(405次,34.57%)、心(367次,31.5%)、脾(275次,23.4%)经等(见图2-3)。

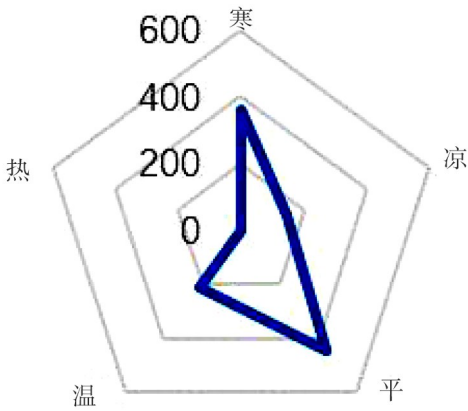


图 2-1 中药药性雷达图

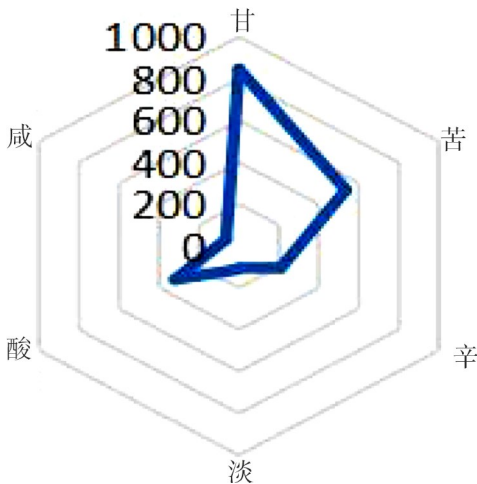


图 2-2 中药药味雷达图

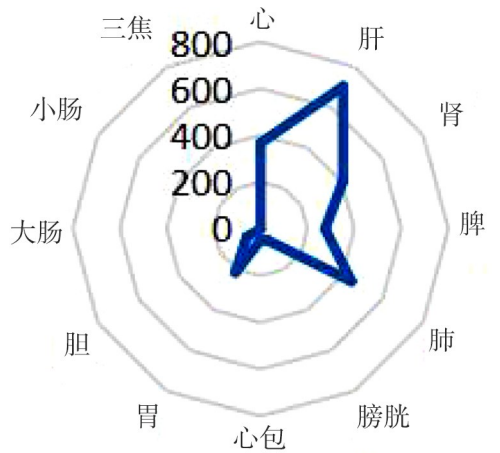


图 2-3 中药归经雷达图

图 2 中药性味归经分析图

2.5 高频中药关联规则分析 对高频药物(频次≥30次)进行关联规则分析,设置支持度为10%,置信度为80%,最大前项数为5,将所得到的药对组合按支持度从高到低排序,得到支持度最高的5条相关规则:红景天→葛根;牛膝→天麻;菊花→天麻;石决明→天麻;青钱柳、葛根→天麻。所得药对的支持度为42.754%~52.899%,置信度为81.356%~93.651%,表明药对组合在处方数据库中出現频率较高,增益为1.220~1.405倍,增益>1则表明药物组合间具有良好正相关性。(见表1)

表 1 高频中药关联规则分析

前项	后项	实例/个	支持度/%	置信度/%	增益
红景天	葛根	73	52.899	93.151	1.325
牛膝	天麻	66	47.826	81.818	1.227
菊花	天麻	63	45.652	93.651	1.405
石决明	天麻	63	45.652	85.714	1.286
青钱柳、葛根	天麻	59	42.754	81.356	1.220

药物关联网络采用 SPSS Modeler 18.0 建立节点图,网络分析结果中,线条越粗表示药物间关联度越高,得出较强相关性的药物是葛根、天麻、红景天、青钱柳、菊花。(见图3)

2.6 高频中药聚类分析 对高频药物(频次≥30次)进行聚类分析,构建聚类树状图。聚类间距为20,得出4组核心药物。第1组:人参、白术、山茱萸、黄芪。第2组:丹参。第3组:茯神、酸枣仁。第4组药物过多,以聚类间距为15分为3个小组。第1小组:葛根、红景天、青钱柳;第2小组:菊花、天冬、天麻、钩藤、石决明、夏枯草、生地黄;第3小组:牛膝、桑寄生、杜仲、泽泻。(见图4)

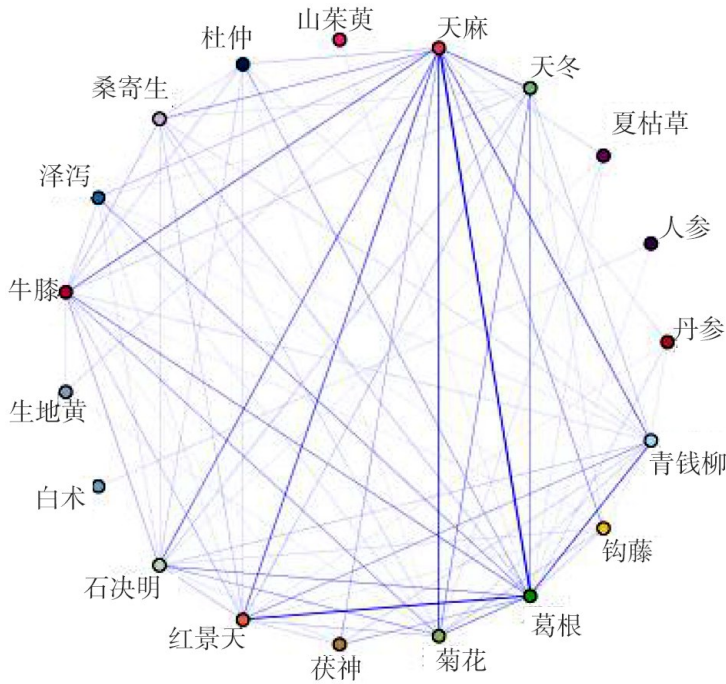


图3 高频药物关联网络图

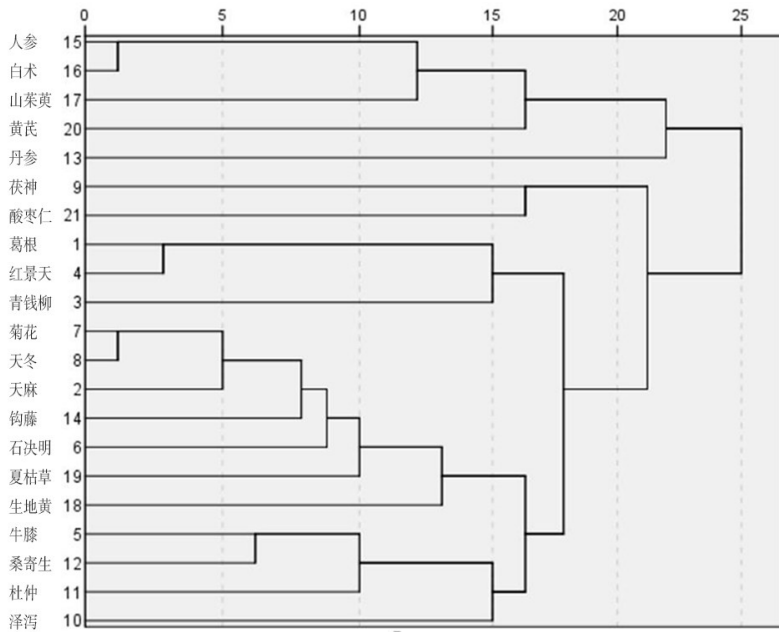


图4 高频药物聚类分析树状图

3 讨论

原发性高血压病是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管疾病,是心血管疾病的主要危险因素,长期的高血压病会导致冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、中风、甚至猝死等并发症^[2]。高血压病在中医学中并无此病名,根据其临床表现,可将其归于“眩晕”“头痛”等范畴。刘教授认为原发性高血压病多与不良饮食结构和生活方式及

长期不良情绪刺激密切相关,肝、脾、肾功能失调,致风、痰、瘀内生而发眩晕、头痛。《素问·至真要大论》载:“诸风掉眩,皆属于肝”,提出眩晕与肝关系密切。《灵枢·海论》载:“髓海不足,则脑转耳鸣”,肾阴不足,水不涵木,使肝阳上扰,发为眩晕,治疗上“当以治肾阴”为主。汉代张仲景认为,痰饮是眩晕发病的原因之一,为后世“无痰不作眩”的论述提供了理论基础。《医林改错·血府逐瘀汤所治

之症目》云:“查患头痛者,无表证,无里证,无气虚、痰饮等证,忽犯忽好,百方不效,用此方一剂而愈”,说明瘀血可致眩。故刘教授认为本病以肝、脾、肾亏虚为本,阳亢、血瘀、痰浊为标,治疗应从肝脾肾论治。

所选取的 138 首处方中,使用频次 ≥ 30 次的药物共 21 味,其中排第一位的葛根具有良好的降压作用,其味辛、甘,性凉,辛可发散,辛凉可透邪,甘凉可生津,长于运行经脉气血,濡养经脉,缓解高血压病所致的项背强痛及头痛眩晕;葛根归脾胃经,可鼓舞脾胃清阳上升,促进津液化生及输布排泄,使痰无所生,脑窍得以清明,头痛眩晕自止;葛根还可通经活络,调达督脉,使气机得畅。叶天士云:“葛根辛甘和散,气血活,诸痹自愈。”因此中国科学院院士全小林教授善用葛根汤治疗高血压病^[7]。青钱柳为我国民间广泛饮用的茶饮,被称为“医学界的第三棵树”。据《中国中药资源志要》^[8] 记载,其具有清热解毒、生津止渴的功效。青钱柳作为刘教授自拟方晕清降压方的主要成分之一,临床及实验研究表明其有良好的降压作用^[9-10]。天麻为治风圣药,《本草纲目》云其“治风之神药”,与钩藤并为天麻钩藤饮之君药,是治疗高血压病的常用药对。石决明味咸,可平肝潜阳,三药合而用之,增平肝息风之功。菊花、夏枯草清肝泄热,为阳亢型高血压病之常用中药;天冬、生地黄性寒味甘,入肾经,可滋养肝肾之阴,以制约肝阳。杜仲、桑寄生、山茱萸、牛膝补益肝肾,以制约肝阳,同时牛膝性甘苦,可引逆乱之血下行,使血压恢复正常。人参、黄芪、白术补气健脾,促水液运化。泽泻淡渗利水、祛湿泄浊。丹参、红景天活血逐瘀。酸枣仁、茯神养心安神。现代药理学研究表明,葛根中丰富的葛根素通过降低血管紧张素 II 受体的表达而降低血压,同时也可改善胰岛素抵抗^[11]。天麻中所含的天麻素能降低内皮素含量、升高一氧化氮含量、抑制炎症因子,从而降低血压^[12],其所含的部分聚苜基类化合物、天麻多糖亦可发挥降压作用^[13]。近年来多项研究发现青钱柳醇提取物和水提取物如三帖、黄酮、多糖和有机酸等对高血压病有明显的降压作用^[14]。红景天昔通过增加冠脉血流量和心输出量、抑制平滑肌细胞钙通道、减少氧化应激损伤等多种机制来降低大鼠的血压^[15]。牛膝皂苷作为牛膝的主要活性物质,可提高内皮型一氧化氮合酶和超氧

化物歧化酶的活性,具有改善血液流变学和抗炎的作用,也可通过干细胞发挥降糖作用^[16]。石决明中的有效成分通过影响钙离子通道的调节,抑制肾素-血管紧张素的过度活化,缓解内皮依赖性血管舒张功能等方面来降低血压^[17]。菊花水提物和醇提物有抗炎、抗氧化、降压、降脂等心血管保护作用,其含有的黄酮类和有机酸类化合物能调节内皮功能及抑制肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统活性^[18]。

对高频药物进行性味分析得出,治疗原发性高血压病阴虚阳亢证的中药以甘平或甘寒药物为主,以苦寒药物为辅,其中甘味药能补、能和、能缓,可补益肝肾、调和药性;平性药作用缓和,可调和阴阳;寒性药平肝潜阳、镇静安神;此外,所用的高频药物中苦味药能泄、能燥、能坚,具有清热燥湿、泄气降浊、泻火存阴之功。该病具有本虚标实的特点,应用甘味药、平性药补益肝肾,苦味药、寒性药平肝潜阳、祛瘀化浊,恢复脏腑功能。归经分析结果显示,高频药物以归肝经为主,其次为肺、肾、心、脾经。高血压病的病因病机虽以肝肾阴阳平衡失调、阴虚阳亢为其关键,但临床证实气虚夹痰瘀亦是其主要病机之一。《素问·灵兰秘典论》云:“脾胃者,仓廩之官。”若脾失健运,则气血生化乏源,气虚则血运无力,血流不畅,久而成瘀;气虚则运化无能,膏粱厚味变生痰浊,乃至气虚痰瘀互为因果。痰瘀作为脏腑功能异常的病理产物,又是致病因素,故治疗上应据脉证加减,佐以健脾等治法。

运用关联规则分析预测药物之间的相关性,挖掘出红景天-葛根、牛膝-天麻、菊花-天麻、石决明-天麻、青钱柳-葛根-天麻为治疗原发性高血压病的核心药对。天麻、石决明均为平肝息风类药物,加用牛膝补益肝肾、红景天活血化瘀,使得血脉通畅、补而不滞。另外,青钱柳、葛根、菊花等可清热生津,治疗阴虚燥热。药物配伍体现了补益肝肾与平肝息风并重,清热与活血共用,这是现今中医药治疗原发性高血压病阴虚阳亢证的一大趋势。

将常用的药物进行聚类分析,获得 4 组核心药物。第 1 组主要为补气健脾药,人参大补元气,白术为补气健脾第一要药,山茱萸性温,温补脾肾,黄芪为补气圣药,四药合用,益气健脾,运脾升清,则脏腑功能正常;第 2 组的丹参为活血化瘀的第一要药,“一味丹参饮,功同四物汤”,其可破宿血、补新血,被广泛应用于心脑血管疾病的治疗中;第 3 组

的茯神、酸枣仁宁心安神;第 1 小组为葛根、红景天、青钱柳,清热与活血并用;第 2 小组为平肝潜阳药,天麻、钩藤平肝息风,菊花、夏枯草清肝泄热,天冬、生地黄滋阴潜阳,石决明重镇潜阳;第 3 小组的牛膝、桑寄生、杜仲、泽泻为补益肝肾药,肝阴不足可损伤肾阴,肾阴不足则水不涵木,使阳亢上扰清窍,发为眩晕头痛。这些药物配伍补益与清泻同施、平衡阴阳、调理气血。

刘教授认为,中医药治疗阴虚阳亢型原发性高血压病以肝肾为中心,同时需注重健脾,治疗上常以补益肝肾、平肝息风为主,兼顾活血、化痰。在原发性高血压病的治疗过程中应虚实论治,标本兼顾,寒温并用,补泻兼施,在药物辨证施治的同时,还要对患者进行心理疏导及饮食宣教,嘱其调畅情志,适当运动,从整体上进行调护。

参考文献

[1] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读[J].中国全科医学,2022,25(27):3331-3346.

[2] WHELTON PK,CAREY RM,ARONOW WS,et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCN A guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [J]. Hypertension, 2018, 71(6):1269-1324.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.

[4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科

技出版社,2002.

[5] 钟赣生.中药学[M].9版.北京:中国中医药出版社,2017.

[6] 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,2020.

[7] 王涵,何莉莎,顾成娟.态靶辨证在寒凝经脉型高血压病中的应用——葛根汤加牛膝、天麻[J].辽宁中医杂志,2021,48(2):1-3.

[8] 中国药材公司.中国中药资源志要[M].北京:科学出版社,1994.

[9] 杨晴,刘春华,张楠,等.基于 TRPM8 通路探讨晕清降压方治疗肥胖型代谢性高血压的机制[J].现代中西医结合杂志,2023,32(4):470-476.

[10] 刘飞,刘春华.刘春华教授从肝脾论治代谢性高血压经验[J].中国现代医生,2022,60(7):150-153,196.

[11] 薛守宇,廉婷,李怡琛.葛根素治疗心脑血管疾病的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2022,31(15):2186-2190.

[12] 王焕军,杨雯晴,于瑞雪,等.基于代谢组学技术的天麻降血压作用研究[J].中国中西医结合杂志,2020,40(3):324-330.

[13] 于涵,张俊,陈碧清,等.天麻化学成分分类及其药理作用研究进展[J].中草药,2022,53(17):5553-5564.

[14] 徐若宸,张鹏,向明.青钱柳化学成分及抗代谢性疾病药理作用研究进展[J].中草药,2023,54(9):2962-2977.

[15] 王笑妍,李玫,沈志纲,等.红景天苷药理作用研究进展[J].中成药,2022,44(12):3932-3935.

[16] 罗懿钊,欧阳文,唐代风,等.牛膝中皂苷和甾酮类物质基础及药理活性研究进展[J].中国现代中药,2020,22(12):2122-2136.

[17] 马笑凡,李星锐,崔伟锋,等.基于数据挖掘技术分析中医药治疗高血压肾病的用药规律[J].辽宁中医杂志,2023,50(6):1-7.

[18] 汪诗沁,朱芊芊,尹宣,等.菊花提取物对肝旺痰阻型高血压大鼠的降压作用研究[J].中南药学,2023,21(4):953-958.

(收稿日期:2023-06-22)

[编辑:韩晗,刘珍]

(上接第 14 页)

[2] 杨闻君,糜晓梅.复方大七气汤联合 TC 方案治疗晚期卵巢癌疗效及对患者血清 B7-H4、HE4 水平的影响分析[J].四川中医,2021,39(8):153-156.

[3] 汪笑秋,虞伟妃,赵雨萍,等.奥拉帕利联合阿帕替尼对卵巢癌患者 SMRP、MALAT-1 水平的影响[J].中国妇幼健康研究,2022,33(10):96-101.

[4] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(7):739-749.

[5] 李灿东,吴承玉.中医诊断学[M].北京:中国中医药出版社,2012:162-164.

[6] 闫旭,张爱臣,佟玲玲.聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂治疗卵巢癌新进展[J].中国计划生育和妇产科,2020,12(11):13-16.

[7] 宫晗,聂丹,黄玥,等.聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂在复发性卵巢癌维持治疗中的作用[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2021,17(1):1-6.

[8] 朱风婷,姜靖雯,张慧.康艾注射液联合紫杉醇和顺铂化疗方案治疗晚期卵巢癌的临床效果及不良反应[J].世界中医药,2022,17(4):527-530.

[9] 田璐.扶正抗癌汤含药血清调节 EMT 进程抑制人卵巢癌 HO-8910PM 细胞转移及侵袭作用的研究[J].中国比较医学杂志,2021,31(1):43-49.

[10] 许君芬,岑以璇,汤桑桑,等.奥拉帕利联合 IL-1 β 抑制剂对 HRD 阴性卵巢上皮性癌细胞生长的抑制作用[J].中华妇产科杂志,2022,57(7):519-529.

[11] 吕勃川,董延龙,葛明,等.大黄蛰虫丸联合血府逐瘀汤加减防治下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄的临床研究[J].中医药信息,2021,38(10):58-62.

[12] 彭皇青,边庆华,陈荣荣.桂枝茯苓丸联合大黄蛰虫丸治疗卵巢囊肿的临床疗效[J].检验医学与临床,2023,20(3):383-386.

(收稿日期:2023-07-12)

[编辑:刘珍]