

糖尿病合并冠心病用药规律文献研究

孙术宁¹, 黄华鑫¹, 黄超原¹, 刘敏^{2*}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院)

摘要 目的 探讨中医药治疗糖尿病合并冠心病的用药规律。方法 检索中国知网、万方数据库、维普数据库中 2000 年 1 月至 2017 年 7 月中医药治疗糖尿病合并冠心病临床研究文献, 采集纳入文献处方药物组成等信息建立数据库, 统计药物使用及功效、性味分布情况, 对高频药物进行聚类及关联规则分析。结果 纳入文献共 95 篇, 涉及方剂 114 首, 药物 17 类、115 味, 药物使用共 1167 次。使用频次前 5 位药物分别为丹参 (74)、黄芪 (60)、半夏 (55)、茯苓 (53)、当归 (52); 使用频次前 3 位药类分别为补虚药 (299)、活血化瘀药 (230)、清热药 (133); 药性以温性 (491) 和寒性 (410) 为主, 药味以甘味 (650)、苦味 (548)、辛味 (379) 为主。对使用频次大于 20 的 21 种药物进行聚类分析, 共得到 8 组药对和 5 组多味核心药组。通过关联规则分析, 共得 29 条药对及药组关联规则。结论 中医药治疗糖尿病合并冠心病的用药以补虚、清热、活血、化痰等为主, 常用药物有甘温药黄芪, 辛温药半夏, 苦寒药丹参、红花。

关键词 糖尿病; 冠心病; 用药规律; 聚类分析; 数据挖掘

研究显示, 糖尿病患者患冠心病的概率比非糖尿病患者高 2~3 倍^[1], 糖尿病患者致残和死亡的主要病因是合并心脑血管病变, 65%~80% 的 2 型糖尿病患者死于心脏病^[2]。目前, 糖尿病合并冠心病的发病机理尚未明确, 西医主要治疗方法包括改变生活方式、药物治疗、减肥手术, 适当增加体育锻炼, 严格控制血糖、血压、血脂等^[3]。中医药在防治糖尿病合并冠心病方面有其独特的优势, 且取得了较好的临床疗效^[4]。本文对近年中医药治疗糖尿病合并冠心病的临床研究文献进行数据挖掘, 分析总结其用药规律, 旨在对临床治疗糖尿病合并冠心病提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 文献来源及检索方法

检索中国知网、万方数据库、维普数据库 2000 年 1 月至 2017 年 7 月关于中医药治疗糖尿病合并冠心病的相关临床研究文献, 检索词包括中医、中药、糖尿病、冠心病等。检索策略: (中医 OR 中药) AND 糖尿病 AND 冠心病。

1.2 文献纳入标准

1) 中医药治疗糖尿病合并冠心病临床有效的报道; 2) 患者同时符合糖尿病和冠心病的诊断标准, 糖尿病诊断标准包括 WHO 糖尿病诊断标准^[5]、《糖尿病中医防治指南解读》^[6]等, 冠心病诊断标准包括 WHO 制定的《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[7]、《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》^[8]等; 3) 临床以中药处方为主要治疗措施, 并报道完整的中药处方, 或临床随机对照试验 (RCT) 为在对照组基础上加用中药处方治疗。

1.3 文献排除标准

1) 综述、动物实验、经验总结、名医医案、文献研究; 2) 重复发表的文献; 3) 结合其他治疗方法, 无法判断是否为中药产生疗效的临床研究。

1.4 数据录入及预处理

采用 Microsoft Excel 2007 建立中医药治疗糖尿病合并冠心病用药分析数据库, 采集纳入文献的编号、题目、第一作者、发表年限、处方药物组成等数据。

对数据进行规范化处理, 参照《中药学》^[9]对药物名称进行统一, 对别名、错别字、省略字等进行规范。如别名“栝楼”统一为“瓜蒌”, “山萸

* 通讯作者: liumery@163.com

肉”统一为“山茱萸”，“旱莲草”统一为“墨旱莲”，“元胡”统一为“延胡索”；错别字“果根”统一为“葛根”；省略字“生熟地”改为“生地黄”“熟地黄”，“赤白芍”改为“赤芍”“白芍”等。

1.5 数据分析

将数据库数据转化为计算机可识别的二分类变量模式，即以“1”代表纳入处方中存在的药物，以“0”代表处方中不存在的药物，导入数据分析软件。利用 Microsoft Excel 2007 进行频次及频率统计。频率统计以不同性味的药物频次/总频次进行计算。采用 SPSS 22.0 统计软件进行描述性分析，对常用药物进行聚类分析，采用系统聚类分析法，以树状图表示结果。采用 SPSS Clementine 12.0 数据挖掘软件内置的 Apriori 算法，设置参数：支持度 $\geq 20\%$ ，置信度 $\geq 85\%$ ，最大前项数 3，进行关联规则分析。

2 结果

2.1 用药频次分析

共纳入文献 95 篇，涉及处方 114 首，共计使用药物 115 味，药物出现频次总计 1167 次，其中使用频次 ≥ 15 次的药物 28 味。用药使用频次排名前 10 位的是丹参、黄芪、半夏、茯苓、当归、瓜蒌、赤芍、地龙、五味子、红花。使用频次超过 15 的药物的频次、频率详见表 1。

表 1 95 篇糖尿病合并冠心病文献常用药物
(使用频次 ≥ 15) 使用情况

中药名称	频次	频率(%)	中药名称	频次	频率(%)
丹参	74	64.91	陈皮	24	21.05
黄芪	60	52.63	葛根	24	21.05
半夏	55	48.25	山楂	24	21.05
茯苓	53	46.49	山药	22	19.30
当归	52	45.61	熟地黄	22	19.30
瓜蒌	39	34.21	郁金	22	19.30
赤芍	36	31.58	三七	21	18.42
地龙	36	31.58	山茱萸	20	17.54
五味子	35	30.70	甘草	18	15.79
红花	34	29.82	天花粉	18	15.79
麦冬	34	29.82	桃仁	17	14.91
川芎	30	26.32	黄连	16	14.04
生地黄	27	23.68	厚朴	15	13.16
水蛭	26	22.81	薤白	15	13.16

2.2 中药功效频次、频率分析

以《中药学》^[9] 为标准，对 115 味(出现 1167 次) 中药进行归类，共计 17 类。其中以补虚药最多，其次为活血化瘀药和清热药。详见表 2。

表 2 95 篇糖尿病合并冠心病文献 115 味中药
功效分布情况

药物类别	药味数	频次	频率(%)
补虚药	24	299	25.62
活血化瘀药	13	230	19.71
清热药	13	133	11.40
化痰止咳平喘药	11	105	9.00
利水渗湿药	8	76	6.51
理气药	10	57	4.88
收涩药	5	44	3.77
平肝熄风药	6	43	3.68
解表药	4	38	3.26
化湿药	4	24	2.06
消食药	1	24	2.06
止血药	2	22	1.89
安神药	7	17	1.46
温里药	3	15	1.29
开窍药	1	6	0.51
泻下药	1	5	0.43
祛风湿药	2	2	0.17

2.3 药物性味分析

将所有药物(115 味出现 1167 次) 的药性分为寒、热、温、凉、平 5 种，药味分为酸、苦、甘、辛、咸、淡、涩 7 种。表 3 示，中医药治疗糖尿病合并冠心病使用药物的药性以温性、寒性为主；表 4 示，药味以甘、苦、辛为主。

表 3 95 篇糖尿病合并冠心病文献 115 味中药
药性分布情况

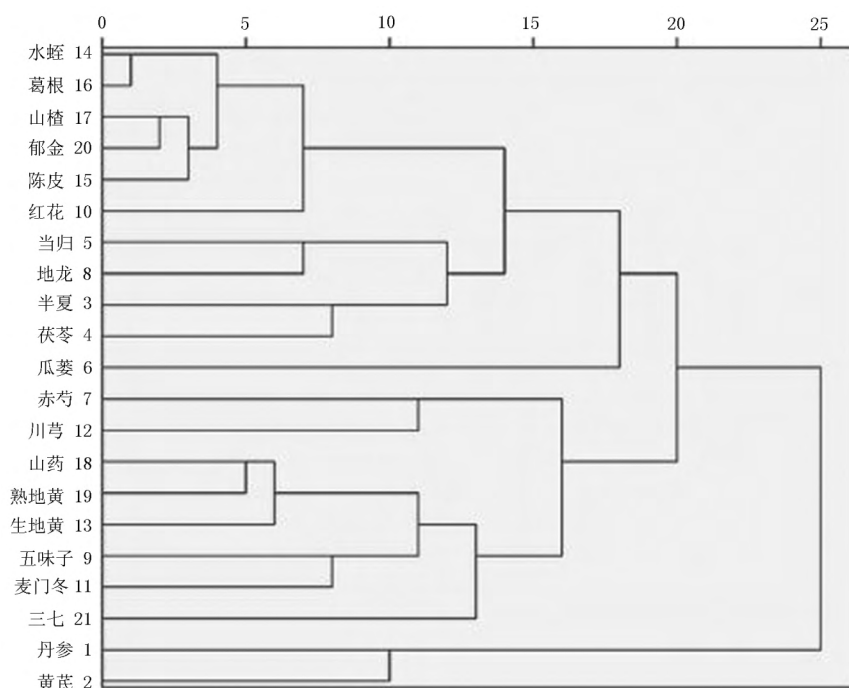
药性	频次	频率(%)
温	491	42.07
寒	410	35.13
平	216	18.51
凉	35	3.00
热	15	1.29

表 4 95 篇糖尿病合并冠心病文献 115 味中药
药味分布情况

药味	频次	频率(%)
甘	650	55.70
苦	548	46.96
辛	379	32.48
酸	120	10.28
咸	78	6.68
淡	71	6.08
涩	33	2.83

2.4 高频药物聚类分析

用药频次分析结果显示，用药频次大于 20 的药物共 21 种，占有所有药物频次的 64.3%，为糖尿病合并冠心病的常用核心药物。对上述核心药物进行聚类分析，当横坐标(相对距离)取 17.5 时，



注：横坐标表示相对距离，纵坐标为药物的频次排序

图 1 95 篇糖尿病合并冠心病文献 21 种药物（频次≥20）聚类分析树状图

得到的 5 组聚类较为符合中医理论，结果如图 1。共得到 5 组多味核心药物聚类组和 8 组 2 味核心药物聚类组，详见表 5、表 6。

表 5 95 篇糖尿病合并冠心病文献中多味核心药物聚类组

序号	核心药物
C1	水蛭、葛根、山楂、郁金、陈皮、红花、当归、地龙、半夏、茯苓
C2	瓜蒌
C3	赤芍、川芎
C4	山药、熟地黄、生地黄、五味子、麦冬、三七
C5	丹参、黄芪

表 6 95 篇糖尿病合并冠心病文献中 2 味核心药物聚类组

序号	核心药物
A1	水蛭、葛根
A2	山楂、郁金
A3	当归、地龙
A4	半夏、茯苓
A5	赤芍、川芎
A6	山药、熟地黄
A7	五味子、麦冬
A8	丹参、黄芪

2.5 高频药物关联规则分析

对高频药物进行关联规则分析，共得到 29 对药对与药组关联规则。表 7 示，所有药对及药组提升度均大于 1，提示所有组合在统计学上均为有效组合^[4]。

表 7 95 篇糖尿病合并冠心病文献药物关联规则分析结果

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	提升度(%)
丹参	黄芪	52.17	86.67	1.35
	水蛭	22.61	88.46	1.38
	山楂	20.87	87.50	1.36
	葛根	20.87	95.83	1.49
	当归 + 黄芪	24.35	85.71	1.33
	半夏 + 黄芪	21.74	96.00	1.50
	红花 + 黄芪	20.87	87.50	1.36
	茯苓 + 黄芪	20.87	91.67	1.42
半夏	陈皮	20.87	95.83	2.00
	茯苓 + 当归	31.30	88.89	1.86
	地龙 + 当归	26.96	87.10	1.82
	地龙 + 茯苓	24.35	96.43	2.02
	陈皮 + 茯苓	20.87	95.83	2.00
	红花 + 茯苓	20.00	91.30	1.91
	地龙 + 茯苓 + 当归	24.35	96.43	2.02
茯苓	陈皮	20.87	100	2.17
	半夏 + 当归	27.83	100	2.17
	地龙 + 当归	26.96	90.32	1.96
	地龙 + 半夏	24.35	96.43	2.09
	陈皮 + 半夏	20.00	100	2.17
	地龙 + 半夏 + 当归	23.48	100	2.17
当归	地龙	31.30	86.11	1.94
	地龙 + 茯苓	24.35	100	2.26
	地龙 + 半夏	24.35	96.43	2.17
	地龙 + 茯苓 + 半夏	23.48	100	2.26
	红花 + 茯苓	20.00	86.96	1.96
黄芪	葛根 + 丹参	20.00	86.96	1.67
	水蛭 + 丹参	20.00	86.96	1.67
赤芍	五味子 + 当归	20.00	86.96	2.78

3 讨论

中医学认为,糖尿病属于“消渴”范畴,冠心病属于“胸痹”范畴。《诸病源候论·消渴候》曰“厥阴病,消渴重,心中痛”,说明心中痛是消渴后期的严重症状。消渴初期症状多以燥热为主,热邪煎灼阴血津液,化为瘀血痰浊;日久形成气阴两虚的证候,气虚推动无力,加之津液不足,血液运行无力,生成瘀血痰浊。故针对糖尿病合并冠心病的治疗多以益气、养阴、活血、化痰、行气为主要治则。

本研究结果显示,用药频次最高的前 2 位是丹参和黄芪。丹参,味苦,微寒,无毒,归心、心包、肝经,《本草纲目》谓其“活血,通心包络,止疝痛”,且“一味丹参,功同四物”,说明丹参具有很好的活血养血的效果。现代研究表明,丹参可以改善微循环、扩张血管、防治动脉粥样硬化,在临床上被广泛地用于心血管疾病的治疗^[1]。黄芪的使用频次仅次于丹参,其味甘,微温,归脾、肺经,具有大补元气、益卫固表、利水消肿的作用。黄芪活性成分可有效防治 2 型糖尿病,其作用机制主要包括改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性、抗炎、抗氧化等^[2]。二者合用,可补气活血,对糖尿病合并冠心病的患者有较好的疗效。

对 115 味中药进行归类分析,结果共分为 17 类,其中使用最多的是补虚药,其次是活血化瘀药、清热药和化痰止咳平喘药。糖尿病合并冠心病证属本虚标实,气阴两虚贯穿糖尿病病程始终,为本虚;血瘀、痰浊为糖尿病最常见的病理产物,痹阻心脉,引发胸痹,为标实^[3]。从药味频次分析结果可知,糖尿病合并冠心病的治法以益气养阴、活血化瘀为主。补虚药中黄芪大补元气,健脾益肺;当归补血活血止痛,温散寒凝;麦冬养阴生津,润肺清心。活血化瘀药中丹参活血凉血,消痛止痛;红花活血通经,祛瘀止痛;川芎为“血中之气药”,可活血行气止痛;水蛭破血通经,逐瘀消癥。清热药中赤芍清热凉血,且可活血化瘀;生地黄清热兼有养阴之功效。化痰止咳平喘药中半夏长于燥脾湿而化痰浊,瓜蒌清热涤痰、行气宽胸,二者合用,为治疗胸痹经方瓜蒌薤白半夏汤的主要组成药物,对胸痹有较好的治疗作用。

通过药性频次及频率分析可知,温性、寒性药物明显较多。温性药物可振奋阳气、活血行气,寒性药物可清热泻火、滋养阴液,两种药性的药物使

用频率较为接近,提示糖尿病合并冠心病的治疗用药以寒温并用为主。通过药味频次及频率分析可知,糖尿病合并冠心病用药以甘味、苦味、辛味为主。甘味能补、能和、能缓,具有补益虚损、和中缓急的作用;苦味能泄、能燥、能坚,具有清热泄火、燥湿坚阴的作用;辛味能散、能行,可活血行气、消痞散结。综合分析表明,糖尿病合并冠心病用药多以甘温的药物如黄芪,辛温的药物如半夏,苦寒的药物如丹参、红花为主。

对频次大于 20 的高频药物进行聚类分析,共得到 8 组 2 味药聚类组和 5 组多味药聚类组。5 组多味药物聚类分析显示, C1、C3 组主要由活血化瘀药组成; C2 组瓜蒌被单独分为一组,瓜蒌具有宽胸行气化痰的作用,是治疗胸痹心痛的要药,《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证并治》中的瓜蒌薤白半夏汤、瓜蒌薤白白酒汤等治疗胸痹心痛的经方均以瓜蒌为君药; C4 组主要由养阴药组成; C5 组为活血化瘀药与补气药的组合。其中, C1、C2、C3 组针对糖尿病合并冠心病瘀血、痰涎这两个病理因素所导致的痰瘀互结的标实之证,体现了活血化瘀的治则; C4、C5 组针对糖尿病合并冠心病气阴两虚的本虚之证,体现了益气养阴的治则。8 组 2 味药聚类组分析显示, A1 为水蛭、葛根,现代研究表明,水蛭除具有抗凝、抗血小板、抗血栓作用外,还可改善血管内皮功能^[4-1];葛根素能明显扩张冠状动脉血管,改善心脏缺血区的血流和改善缺血再灌注引起的心功能损害^[8]。A2 为山楂、郁金,两者均有活血化瘀的作用。A3 为当归、地龙,两者是补血活血通络的常用药对。A4 为半夏、茯苓,均为健脾燥湿化痰的要药。A5 为赤芍、川芎,为活血祛瘀的常用药对。A6 为山药、熟地黄,是健脾养阴的常用药对。A7 为五味子、麦冬,是生脉饮的组成药物,具有养阴生津的功效。A8 为丹参、黄芪,补气活血,两者均为治疗糖尿病的常用药物。

关联规则分析结果显示,常用药对和药组主要由活血化瘀药、补虚药、化痰止咳平喘药、利水渗湿药等组成,如活血化瘀药-补虚药(丹参-黄芪)、化痰止咳平喘药-利水渗湿药-补虚药(半夏-茯苓-当归)。上述结果体现了中医药治疗糖尿病合并冠心病以补虚、活血、化痰等治法为主。

本研究通过数据挖掘的方法,对近年来国内中医药治疗糖尿病合并冠心病的相关临床有效报道进行了回顾性分析,为深入探索治疗糖尿病合并冠心

病的方法提供了借鉴。本研究存在一定的局限性:

1) 纳入的文献数量较少, 样本量略显不足。2) 纳入文献使用的诊断标准及有效标准不同。3) 大部分纳入的文献均以有效率为衡量治疗效果的主要标准, 存在较大的主观性。基于以上问题, 将在未来扩展研究文献的范围, 并通过问卷调查等方法, 扩充样本量, 同时期待更多高质量临床研究的出现。

参考文献

- [1] 王丹丹, 李敬林. 从脾胃论治糖尿病合并冠心病 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(3): 18-19.
- [2] INSULL W JR. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment [J]. Am J Med, 2009, 122(1 Suppl): S3-S14.
- [3] 张馨月, 童南伟. 2015 年 AHA/ADA 成人 2 型糖尿病心血管疾病预防科学声明解读 [J]. 临床内科杂志, 2015, 32(11): 790-792.
- [4] 庞健丽, 林兰, 倪青, 等. 糖尿病性冠心病中医研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(1): 150-152.
- [5] 冯爱萍, 赵跃青, 石云. 糖尿病诊治与预防新概念 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2006: 127-131.
- [6] 仝小林, 倪青, 宋军, 等. 糖尿病中医防治指南解读 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 230.
- [7] 国际心脏病学会和协会, 世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准 [J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75.
- [8] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [9] 陈蔚文. 中药学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [10] 熊平. 数据挖掘算法与 Clementine 实践 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2011: 88.
- [11] 何帅兵, 张百霞, 王慧慧, 等. 基于“中药作用机理辅助解析系统”的丹参治疗心血管疾病作用机制解析 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3713-3717.
- [12] 段炼, 李会军, 闻晓东, 等. 黄芪治疗糖尿病研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(7): 776-792.
- [13] 朱明丹, 杜武勋, 柴山周乃, 等. 糖尿病性冠心病中医研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2009, 28(2): 110-112.
- [14] 瞿新艳. 水蛭的抗凝血作用研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(13): 1582-1583.
- [15] 李宁, 赵霞, 张文高. 水蛭微粉对不稳定性心绞痛血小板活化抑制作用观察 [J]. 医药世界, 2009, 11(4): 25-26.
- [16] 吴喜国, 肖光艳, 韩志. 水蛭醇提物的抗血栓作用研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2009, 30(2): 35-37.
- [17] 王峰, 刘琼, 王植荣, 等. 水蛭在心血管疾病方面的应用状况 [J]. 河北医药, 2015, 37(3): 416-418.
- [18] 徐蕴. 葛根素对心血管疾病治疗作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3114-3115.

Literature Study on Prescription Regularity in the Treatment of Diabetes Mellitus Complicated with Coronary Heart Disease

SUN Shuning¹, HUANG Huaxin¹, HUANG Chaoyuan¹, LIU Min²

(1. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the medication rule of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of diabetes mellitus complicated with coronary heart disease (CHD). **Methods** Literatures on TCM treatment of diabetes complicated CHD were searched in Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang database, VIP database (VIP), retrieve related articles from January 2000 to July 2017. The prescriptions of include literatures were collected to establish the database. The distribution of herbs, functions, properties and flavor were analyzed. The frequency analysis, cluster analysis and association rules analysis were conducted to high frequency herbs. **Results** Totally 95 related literatures were included, involving 114 prescriptions, 17 kinds, 115 herbs with 1167 times of frequency. The top 5 herbs were Danshen [*Radix Salviae Miltiorrhizae*] (74), Huangqi [*Radix Astragali seu Hedysari*] (60), Banxia [*Rhizoma Pinelliae*] (55), Fuling [*Poria*] (53), and Danggui [*Radix Angelicae Sinensis*] (52); The top 3 kinds of herbs were tonifying deficiency herbs (299), activating blood and resolving stasis herbs (230), clearing heat herbs (133); The properties of herbs were mainly warm (491) and cold (410). The flavor of herbs was mainly sweet (650), bitter (548), and acrid (379). Cluster analysis was performed for 21 herbs with over 20 frequencies, and 8 herb pairs and 3 cluster groups were obtained. Through correlation analysis, 29 correlated rules of herb pairs and combinations were obtained. **Conclusion** Traditional Chinese medicine treatment of diabetic coronary heart disease is mainly used to supplement deficiency, clear heat, activate blood, resolve phlegm. The commonly used herbs are sweet and warm Huangqi, acrid and warm Banxia, bitter and cold Danshen and Honghua [*Flos Carthami*].

Keywords diabetes mellitus; coronary heart disease; medication rule; clustering analysis; data mining

(收稿日期: 2017-11-05; 修回日期: 2018-02-19)

编辑: 柴倩云