

文献研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.07.016

近 20 年中药治疗慢性阻塞性肺疾病
稳定期组方用药规律文献研究李国栋¹, 牛洁², 吴志松², 龙杞¹, 焦扬^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学东方医院)

摘要 目的 总结中医药治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 稳定期的用药配伍及组方规律。方法 检索中国知网、万方数据库、维普期刊数据库 1998 年 1 月 1 日至 2018 年 8 月 31 日关于中医药复方治疗 COPD 稳定期的临床研究文献, 提取纳入文献中方剂及药物信息, 分别统计药物使用及性味归经分布情况, 对高频药物进行二项、三项关联分析及聚类分析。结果 共纳入文献 109 篇, 筛选方剂 109 首, 涉及药物 161 味, 药物类别 15 种。用药频次 ≥ 10 次的中药共计 35 味, 其中使用频次前 3 位的分别为黄芪 (76), 甘草 (60), 白术 (56); 药物类别出现频次前 3 位的分别为补益药 (46), 化痰止咳平喘药 (21), 清热药 (19)。用药频次 ≥ 5 的中药共计 48 味, 其药性频次前 3 位分别为温 (15)、平 (11)、微温 (9), 药味分别为甘 (25)、辛 (23)、苦 (18), 归经分别为肺 (26)、脾 (24)、肝 (17)。用药频次 ≥ 10 次的 35 味药物中二项关联共 12 对, 三项关联共 9 组, 聚为 7 类时聚类效果较好。结论 COPD 稳定期的治疗药物以辛温、归肺脾经者为多, 组方思路以补肺健脾益肾、化痰止咳平喘、化痰通络为主。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 稳定期; 中医药治疗; 用药规律; 数据挖掘

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的疾病^[1], 具有高发病率和高死亡率的特点, 是当前社会面临的主要公共健康问题之一^[2]。2017 年全球疾病负担报告指出, COPD 导致的死亡人数从 1990 年的 242.13 万人上升至 2017 年的 319.78 万人, 成为全球第三大致死性疾病^[3]。现代医学对 COPD 稳定期患者的治疗效果不甚理想, 须长期吸入支气管舒张剂及糖皮质激素等药物维持。而中医药对于 COPD 稳定期的治疗具有明显的优势, 通过辨证施治, 可明显改善患者的临床症状, 减缓疾病的进程, 提高患者的生活质量^[4-5]。本文收集整理近 20 年来中医药治疗 COPD 稳定期的相关文献, 进行组方用药配伍规律研究, 以期对 COPD 稳定期的中医药治疗提供思路。

1 资料和方法

1.1 文献来源及检索方式

以“慢性阻塞性肺疾病”“COPD”“稳定期”

为关键词, 检索中国知网、万方数据库、维普期刊数据库中 1998 年 1 月 1 日至 2018 年 8 月 31 日关于中医药复方治疗 COPD 稳定期的临床研究文献。

1.2 文献纳入标准

1) 中医药复方治疗 COPD 稳定期临床研究文献, 临床观察或者临床随机对照试验 (RCT), 在对照组西药治疗基础上加用中药复方治疗; 2) 具有明确的 COPD 稳定期诊断标准; 3) 中药有明确的剂量; 4) 样本量 >30 例且疗效确切。

1.3 文献排除标准

1) COPD 稳定期患者出现合并症; 2) 重复出现的方剂; 3) 结合针灸、外敷等中医治疗方法, 无法判断是否为中药产生疗效的临床研究。

1.4 数据预处理

1.4.1 数据的规范化 由于中药药名描述的多样性, 首先需要对中药药名进行规范。根据《中药大辞典》^[6]和《中药学》^[7]确定中药正名, 保证中药名称的统一, 如赤白芍规范为赤芍、白芍, 生地规范为生地、熟地, 生甘草、炙甘草规范为甘草, 生黄芪、黄芪规范为黄芪, 清半夏、法半夏

* 通讯作者: yangjiao2013@sina.cn, (010) 67689753

统一为半夏。

1.4.2 数据的量化 将数据库中的中药字段采用二值量化处理,此药物出现记为“1”,没有出现记为“0”。参照《中药学》^[1]对药物的四气五味进行统一规范,约定性寒者在寒项下赋值为“1”,余各项赋值为“0”;性热者在热项下赋值为“1”,其余各项赋值为“0”,以此类推。约定具有某味者,在该味下赋值为“1”,其余各项为“0”。若某药归某条经,则约定在该条经下记“1”,其余均为“0”。

1.5 统计学方法

采用 Microsoft Excel 2003 建立数据库并对中药使用频率进行统计。使用 SPSS Modeler 18.0 软件进行药物关联分析,关联分析方法采用 Apriori 算法^[2]。使用 SPSS 21.0 对使用频数较高的药物进行系统聚类分析。

2 结果

共纳入文献 109 篇,涉及中药复方 109 首。

2.1 中医药治疗 COPD 稳定期药物使用情况

109 首方剂共使用中药 161 味,其中黄芪使用次数最多,共 76 次,频率为 69.72%。用药频次≥10 的中药共计 35 味,详见表 1。

表 1 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期高频药物(用药频数≥10)使用情况

药物	频次	频率 (%)	药物	频次	频率 (%)	药物	频次	频率 (%)
黄芪	76	69.72	紫苏子	24	22.02	防风	17	15.60
甘草	60	55.05	山药	22	20.18	淫羊藿	17	15.60
白术	56	51.38	补骨脂	21	19.27	地龙	15	13.76
茯苓	54	49.54	杏仁	21	19.27	赤芍	14	12.84
五味子	52	47.71	蛤蚧粉	20	18.35	浙贝母	14	12.84
陈皮	50	45.87	川芎	19	17.43	款冬花	13	11.93
党参	50	45.87	桔梗	19	17.43	太子参	12	11.01
丹参	39	35.78	人参	19	17.43	瓜蒌	11	10.09
半夏	36	33.03	桑白皮	19	17.43	黄精	11	10.09
当归	31	28.44	紫菀	19	17.43	肉桂	11	10.09
熟地黄	26	23.85	山萸肉	18	16.51	川贝母	10	9.17
麦冬	25	22.94	桃仁	18	16.51			

2.2 中医药治疗 COPD 稳定期药物类别情况

对 161 味中药的功效进行分类,涉及药物类别 15 种,其中补益药使用最多,共使用 46 味,其次是化痰止咳平喘药 21 味。具体分类结果见表 2。

2.3 中医药治疗 COPD 稳定期药物性味归经情况

对用药频次>5 的 48 味中药进行分析,其药性频次(频率)具体分布如下:温,15 (31.25%);平,11 (22.92%);微温,9 (18.75%);微寒,6 (12.50%);寒,4 (8.33%);大热,2 (4.17%);

大寒,1 (2.08%)。

表 2 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期药物类别情况

药物类别	药味数	频率 (%)	药物类别	药味数	频率 (%)
补益药	46	28.57	收涩药	6	3.73
化痰止咳平喘药	21	13.04	利水渗湿药	5	3.11
清热药	19	11.81	消食药	5	3.11
解表药	13	8.07	平肝熄风药	4	2.48
活血化瘀药	9	5.59	泻下药	4	2.48
祛风湿药	9	5.59	温里药	3	1.86
理气药	7	4.35	安神药	3	1.86
化湿药	7	4.35			

药味频次(频率)具体分布如下:甘,25 (52.08%);辛,23 (47.92%);苦,18 (37.50%);微苦,5 (10.42%);酸,4 (8.33%);咸,3 (6.25%);淡,1 (2.08%);涩,1 (2.08%)。

归经频次(频率)具体分布如下:肺,26 (54.17%);脾,24 (50.00%);肝,17 (35.41%);肾,15 (31.25%);心,13 (27.08%);胃,10 (20.83%);大肠,6 (12.50%);膀胱,3 (6.25%);胆,2 (4.17%);心包,2 (4.17%)。

2.4 中医药治疗 COPD 稳定期药物关联规则分析

将用药频次≥10 的 35 种药物作为分析对象,分别进行二项关联、三项关联分析,以挖掘常用的药对及药物组合。

2.4.1 二项关联结果 将前项最小支持度设置为 20%,规则的最小置信度设置为 75%,进行二项关联分析,结果见表 3。

表 3 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期高频(频次≥10)药物二项关联分析结果

后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)
黄芪	熟地黄	23.85	88.46
黄芪	白术	51.37	83.92
甘草	半夏	33.02	80.55
黄芪	丹参	35.77	79.48
黄芪	当归	28.44	77.41
茯苓	山药	20.18	77.27
五味子	熟地黄	23.85	76.92
黄芪	党参	45.87	76.00
甘草	陈皮	45.87	76.00
黄芪	陈皮	45.87	76.00
白术	茯苓	49.54	75.92
陈皮	半夏	33.02	75.00

2.4.2 三项关联结果 将前项最小支持度设置为 12%,规则的最小置信度设置为 90%,进行三项

关联分析, 结果见表 4。

表 4 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期高频 (频次 ≥ 10) 药物三项关联分析结果

后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)
黄芪	熟地黄、党参	12.84	100
黄芪	当归、白术	14.67	100
陈皮	半夏、茯苓	22.01	95.83
甘草	半夏、白术	19.26	95.23
黄芪	丹参、白术	19.26	95.23
黄芪	人参、白术	12.84	92.85
甘草	半夏、茯苓	22.01	91.66
陈皮	半夏、白术	19.26	90.47
黄芪	熟地黄、五味子	18.34	90.00

2.4.3 关联规则图 将 35 味中药按照彼此之间的链接进行分析, 对高于 70 的链接进行描绘, 颜色越深代表关联性越强, 如图 1 所示。

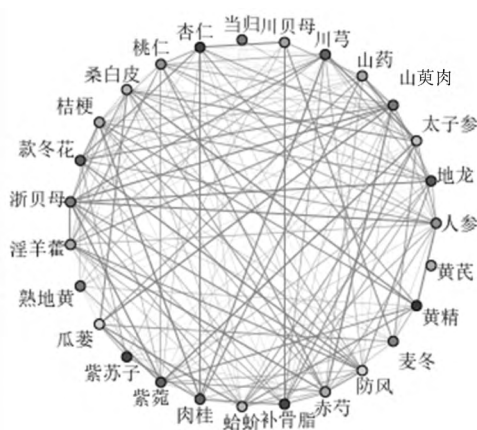


图 1 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期高频 (频次 ≥ 10) 药物关联图

2.5 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期药物系统聚类

对 35 味药物进行系统聚类分析, 聚类情况见图 2, 聚类结果见表 5。图 2 示, 当截距为 20、聚为 7 类时聚类效果较好; 表 5 示, 中医药治疗 COPD 稳定期常用的配伍组合有丹参、地龙、淫羊藿, 当归、太子参、麦冬、赤芍等。

表 5 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期药物系统聚类

聚类	成员数	药物	主要功效
C1	7	党参、熟地黄、五味子、款冬花、桑白皮、紫菀、肉桂	补肺益气, 止咳平喘
C2	7	陈皮、半夏、白术、茯苓、甘草、黄芪、紫苏子	益气健脾, 燥湿化痰
C3	5	山药、山萸肉、补骨脂、川芎、黄精	补脾益肾
C4	4	杏仁、浙贝母、瓜蒌、桃仁	止咳平喘
C5	5	人参、蛤蚧、防风、川贝母、桔梗	补肺化痰定喘
C6	4	当归、太子参、麦冬、赤芍	养阴通络
C7	3	丹参、地龙、淫羊藿	活血通络

3 讨论

一般情况下某一类或一种中药使用频率越高, 代表着该类 (种) 药物在治疗某病时的地位越重要, 可以反映出药物在治疗某种疾病时的作用。中药复方治疗 COPD 稳定期的文献中, 用药频数 ≥ 10 的中药共计 35 味, 从类别统计结果可以看出, 补益药和止咳化痰平喘药使用频率较高, 其中黄芪、白术的用药频次远高于其他药物, 这与既往认为 COPD 稳定期基本病机以气虚为主^[8]相符。用药频次 >5 的 48 味中药性味归经分析, 涉及 7 种药性, 8 种药味, 归属 10 经。从药性来看, 温热药比例重于寒凉药; 从药味来看, 辛、甘味药物比例均占半数左右; 从药物归经来看, 归属肺、脾经的药物占半数或者以上。综合分析, 中药治疗 COPD 稳定期以辛、甘温药物为主, 辛温入肺, 可散痰结、通经络; 甘温入脾, 可补气助阳; 以肺、脾二经的药物为主, 可直达病所, 肺脾同补, 与 COPD 稳定期病机契合, 又兼顾心、肝、肾, 五脏同调。

本研究数据挖掘中的二项关联分析结果显示, 治疗 COPD 稳定期常用药对为黄芪配伍熟地黄、白术、党参、陈皮、丹参、当归, 茯苓配伍山药, 五味子配伍熟地黄, 白术配伍茯苓以及陈皮配伍半夏, 以补气健脾、燥湿化痰为主, 脾气得健而痰湿自消; 三项关联如黄芪、党参、熟地黄, 黄芪、人参、白术, 补气健脾, 截断生痰之源; 黄芪、熟地黄、五味子, 肺肾同补, 对于咳喘日久、肺肾两虚尤为适宜; 陈皮、半夏、茯苓, 陈皮、半夏、白术渗湿与燥湿同用, 则已生成之痰湿可化。

聚类结果显示, 聚一类为党参、熟地黄、五味子、款冬花、桑白皮、紫菀、肉桂, 此即《永类铃方》所载补肺汤之加减。党参甘平, 归肺、脾二经, 补脾肺气; 熟地黄味甘, 性微温, 归肝、肾经, 可补血养阴, 填精益髓。《脉因证治》云: “虚喘由肾虚”; 《景岳全书·喘促》亦云 “虚喘者无邪, 元气虚也”。肾为肺之子, 子虚必盗母气以自养, 故先滋肾水, 肾精充足则可纳气平喘。五味子酸、甘, 性温, 归肺、肾经, 功善收涩, 能敛肺气, 又可滋肾阴。桑白皮泻肺平喘, 紫菀、款冬花润肺化痰止咳。肉桂温经通脉、引火归元, 《神农本草经》认为其可 “主上气咳逆, 结气喉痹吐吸, 利关节, 补中益气”。诸药合用, 共奏补肺健脾益肾、纳气平喘、止咳化痰之功, 而以补肺气为要。聚二类为陈皮、半夏、白术、茯苓、甘草、黄

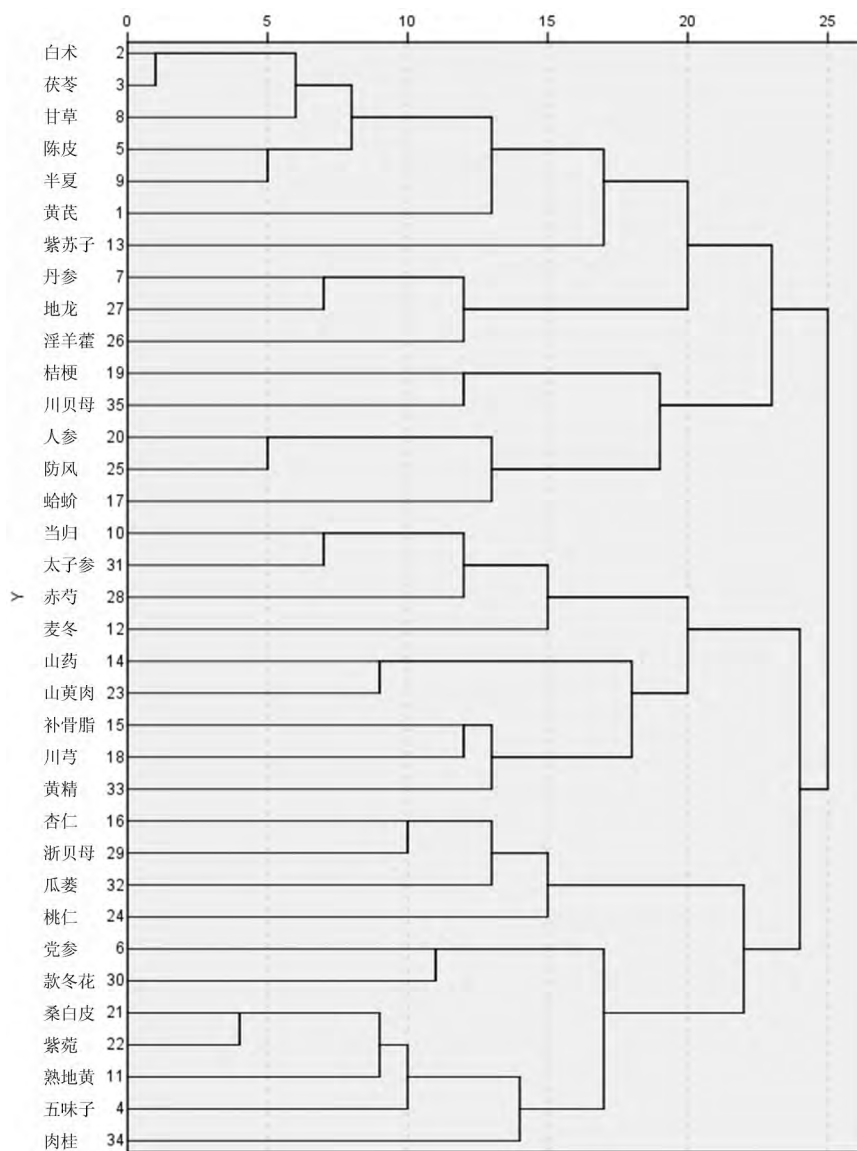


图 2 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期药物系统聚类分析树状图

芪、紫苏子，此为六君子汤加减。六君子汤源自《医学正传》，在四君子汤健脾益气基础之上加陈皮、半夏，六药合用可发挥燥湿、化痰、益气、健脾之效。在六君子汤原方基础上易人参为黄芪，补气之力略减，但黄芪有益卫固表之功，另加紫苏子以降气化痰。聚三类为山药、山茱萸、补骨脂、川芎、黄精。山药、黄精味甘性平，均有补肺、健脾、益肾之功；山茱萸酸涩、微温，补肝肾；补骨脂苦辛温，归脾、肾二经，补肾壮阳，温脾止泻，纳气平喘；川芎辛温，行气活血，入诸补益药之中使补而不滞。此组合补益脾肾，以补肾为重。聚四类为杏仁、浙贝母、瓜蒌、桃仁。杏仁苦、微温，归肺、大肠经，降气止咳平喘，润肠通便；浙贝母苦、寒，归心、肺经，化痰止咳；瓜蒌甘、微苦、寒，归肺、胃、大肠经，清热涤痰，宽胸散结，润

燥滑肠；桃仁苦、甘、平，归心、肝、大肠经，活血祛瘀，润肠通便。该类药物具有清热化痰、润肠通便之用。聚五类为人参、蛤蚧、防风、川贝母、桔梗。人参、蛤蚧即参蛤散之意，补肺清热，化痰定喘；川贝母化痰止咳力强；防风可增解表之力；桔梗宣肺祛痰，载药上行。此组合具有补肺化痰、止咳平喘之功。聚六类为当归、太子参、麦冬、赤芍。当归辛、甘、温，补血活血通络；太子参平、甘、微苦，补气生津；麦冬甘、微苦、微寒，归心、肺、胃经，养阴生津，润肺清心；赤芍苦、微寒，归肝经，清热凉血，散瘀止痛。四药共同发挥养阴通络的作用。聚七类为丹参、地龙、淫羊藿。丹参活血通经，地龙既可平喘又可通络，淫羊藿补肾壮阳、祛风除湿，三药合用共奏活血通络之功。

根据上述聚类结果可以提炼出两个基本方，即

补肺汤和六君子汤, 并且可以总结出中药复方在治疗 COPD 稳定期时的基本治法为补肺健脾益肾、降气止咳平喘、化痰祛瘀通络, 今后可将聚为同一类的药物加强使用, 增强治疗效果。

参考文献

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2019 REPORT) [EB/OL]. (2018 - 11 - 04) [2018 - 11 - 19]. <https://goldcopd.org>.
- [2] 陈云坤, 冯英凯. GOLD 2017 新版指南要点解读 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(4): 481-483.
- [3] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980—2017: a sys-

tematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1736-1788.

- [4] 杨勤军, 李泽庚, 张星星, 等. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期研究进展 [J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(5): 113-116.
- [5] 吴娟娟, 何焕荣. 中医药治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病作用机制研究述评 [J]. 中医学报, 2015, 30(12): 1735-1738.
- [6] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [7] 高学敏, 王永炎. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [8] 薛薇, 陈欢歌. 基于 Clementine 的数据挖掘 [M]. 北京: 中国人民大学出版社, 2012: 435-450.
- [9] 胡宗仁. 慢性阻塞性肺疾病稳定期的古代文献研究 [J]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.

Medication and Prescription Rules of Chinese Medicine Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Stable Stage: A Literature Research of Recent 20 Years

LI Guodong¹, NIU Jie², WU Zhisong², LONG Qi¹, JIAO Yang²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To summarize the compatibility and prescription rules of traditional Chinese medicine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at stable stage. **Methods** The clinical research literatures on the stable stage of COPD with Chinese medicine compound treatment from January 1, 1998 to August 31, 2018 were retrieved from Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database and VIP Journal Database. The prescriptions and drug information in the included literature were extracted. Drug use, and the distribution of nature, flavor, and channel tropism were counted, and high-frequency drugs were analyzed by binomial and tertiary correlation analysis and cluster analysis. **Results** A total of 109 papers were included in the literature, and 109 prescriptions were screened, involving 161 drugs and 15 drug classes. There are a total of 35 kinds Chinese medicines with a frequency ≥ 10 times, of which the top 3 frequencies were Huang qi [*Radix Astragali seu Hedysari* (76)], Gancao [*Radix Glycyrrhizae* (60)], and Baizhu [*Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* (56)]. The top 3 drug categories were replenishing and invigorating drugs (46), dissipating phlegm, reliving cough and anti-asthmatic drugs (21), heat-clearing drugs (19). There are a total of 48 kinds Chinese medicine with a frequency of ≥ 5 , and the top 3 drug natures were warm (15), neutral (11), and slight warm (9), and the top 3 flavors were sweet (25), pungent (23), and bitter (18). The channel tropism was the lung (26), spleen (24), and liver (17). Among the 35 drugs with frequency ≥ 10 times, there were 12 pairs of two associations, and the three associations totaled 9 groups. When clustered into 7 categories, the clustering effect was better. **Conclusion** The treatment drug of COPD in stable stage was characterized by pungent and warm in nature and channel tropism of the lung and spleen. The prescriptions ideas are mainly to invigorate the lung, spleen and kidney, dissipate phlegm, relive cough and anti-asthmatic and resolve the stasis and unblock the collaterals.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; stable stage; traditional Chinese medicine treatment; medication rule; data mining

(收稿日期: 2018 - 12 - 23; 修回日期: 2019 - 01 - 23)

编辑: 崔京艳