

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.13.008

中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期组方规律探讨

吴建军¹, 李欣^{2*}, 姜良铎³, 秦丰⁴, 邱岳¹, 靳锐锋¹

(1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京市朝阳区安定门外小关街 51 号, 100029; 2. 中国中医科学院眼科医院; 3. 北京中医药大学东直门医院; 4. 内蒙古自治区包头市第四医院)

摘要 **目的** 探讨中医药治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 急性加重期的常用药物组方规律。**方法** 以中国期刊全文数据库、中国医院数字图书馆、万方数据库、中国生物医学文献数据库为主要检索目标, 纳入中医药复方治疗 COPD 急性加重期临床研究文献, 提取药物建立数据库, 统计药物使用频次, 并分别对高频药物对药、三药组合、四药组合、五药组合、六药组合进行关联规则分析。**结果** 共纳入文献 251 篇, 涉及中药 181 味, 共计使用 2612 频次, 使用频次 > 15 的药物共 44 味。关联规则显示, COPD 急性加重期高频药物组方中, 置信度最高的药对为紫苏子、莱菔子; 三药组合为半夏、紫苏子、陈皮; 四药组合为杏仁、桑白皮、黄芩、半夏; 五药组合为半夏、桑白皮、黄芩、杏仁、甘草; 六药组合为紫苏子、桑白皮、黄芩、杏仁、半夏、甘草。**结论** COPD 急性加重期的用药是以祛邪为主, 重在清肺化痰、宣肺止咳、降气平喘。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重期; 组方规律; 关联规则

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是临床常见的慢性呼吸系统疾病, 患病人数多、病死率高, 且缓慢进行发展而严重影响患者的生活质量。中西医结合诊疗在 COPD 的防治中起着重要作用, 研究表明, 中西医结合治疗可有效改善 COPD 患者咳嗽、咯痰、呼吸困难等症状, 降低急性发作次数、延缓肺功能下降, 提高患者生活质量^[1-3]。本文拟通过关联规则方法, 研究近年来文献报道中中医药治疗 COPD 急性加重期的常用药物配伍规律, 探讨常用治疗方药, 以指导 COPD 的临床治疗。

1 资料与方法

1.1 文献来源

以中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国医院数字图书馆、万方数据库、中国生物医学文献数据库为主要检索目标, 对 1991 年 1 月至 2013 年 12 月报道的中药复方治疗 COPD 急性加重期的临床文献进行检索和筛选。检索关键词是“慢性阻塞性肺疾病/COPD”不包含“稳定期”, 学科选择为“中医学/中西医结合/中药学”。

基金项目: 北京中医药科技发展项目 (JJ2013-55); 北京中医药大学基本科研业务费项目 (2015-JYB-JSMS-150)

* 通讯作者: doudou8295@163.com, (010) 68688877 转 8826

1.2 文献纳入标准

1) 中药复方治疗 COPD 急性加重期的临床研究文献; 2) 对 COPD 有明确诊断标准; 3) 以中医药为主要治疗方法; 4) 病例样本量 > 20 例; 5) 取得确切临床疗效。

1.3 文献排除标准

1) 单味药物、中成药治疗 COPD 急性加重期的文献; 2) 复方中药物记录不全; 3) 综述、经验性、理论探讨性文献及个案报道; 4) 重复方剂仅选用 1 次。

1.4 数据预处理

中药名称以《中药学》^[4] 为准进行规范。确定中药正名, 保证中药名称的统一, 防止同药异名、异名同药; 将复合中药名称拆分到最小独立单位。

1.5 研究方法

采用 Excel 2007 建立数据库, 统计药物使用频次, 采用 Clementine 12.0 分别对高频药物对药、三药组合、四药组合、五药组合、六药组合进行关联规则分析, 并构建高频药物关联规则网络图。

2 结果

2.1 文献概况

检索出相关文献 2617 篇, 共纳入符合要求的

文献 251 篇。

2.2 药物使用频数分析

251 篇文献共涉及中药 181 味, 2612 频次, 出现频次 >15 的有 44 味, 属高频药物。

2.3 高频药物组方分析

2.3.1 高频药物对药分析 设支持度 11%, 置信度 75%, 高频药物对药关联规则分析具体见表 1。

表 1 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期
高频药物对药关联规则分析

编号	后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)
1	紫苏子	莱菔子	13.439	88.235
2	半夏	陈皮	35.968	85.714
3	紫苏子	白芥子	11.858	83.333
4	杏仁	麻黄	26.087	78.788
5	半夏	紫苏子	30.830	76.923
6	甘草	款冬花	11.462	75.862
7	甘草	陈皮	35.968	75.824
8	甘草	地龙	14.625	75.676

2.3.2 高频药物三药组合分析 设支持度 11%, 置信度 85%, 高频药物三药组合关联规则分析具体见表 2。

表 2 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期
高频药物三药组合关联规则分析

编号	后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)
1	半夏	紫苏子、陈皮	15.020	94.737
2	半夏	陈皮、茯苓	25.296	90.625
3	甘草	桃仁、半夏	11.067	89.286
4	半夏	陈皮、杏仁	13.043	87.879
5	杏仁	桑白皮、黄芩	16.601	85.714
6	半夏	陈皮、黄芩	12.648	87.500
7	甘草	黄芩、茯苓	12.648	87.500
8	半夏	陈皮、甘草	27.273	85.507
9	甘草	麻黄、半夏	16.206	85.366

2.3.3 高频药物四药组合分析 设支持度 10%, 置信度 87%, 高频药物四药组合关联规则分析具体见表 3。

表 3 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期
高频药物四药组合关联规则分析

编号	后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)
1	杏仁	桑白皮、黄芩、半夏	11.858	96.667
2	半夏	紫苏子、陈皮、茯苓	10.277	96.154
3	半夏	陈皮、茯苓、甘草	19.763	92.000
4	黄芩	桑白皮、杏仁、半夏	12.648	90.625
5	甘草	麻黄、杏仁、半夏	11.462	89.655
6	半夏	陈皮、杏仁、甘草	10.672	88.889
7	半夏	紫苏子、杏仁、甘草	12.253	87.097
8	黄芩	桑白皮、杏仁、甘草	12.648	87.500
9	杏仁	桑白皮、黄芩、甘草	12.648	87.500

2.3.4 高频药物五药组合分析 设支持度 10%, 置信度 62%, 高频药物五药组合关联规则分析具体见表 4。

表 4 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期
高频药物五药组合关联规则分析

编号	后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)
1	半夏	桑白皮、黄芩、杏仁、甘草	11.067	75.000
2	甘草	桑白皮、黄芩、杏仁、半夏	11.462	72.414
3	桑白皮	黄芩、杏仁、半夏、甘草	11.462	72.414
4	茯苓	紫苏子、陈皮、半夏、甘草	11.067	67.857
5	黄芩	紫苏子、杏仁、半夏、甘草	10.672	66.667
6	紫苏子	桑白皮、黄芩、杏仁、半夏	11.462	62.069
7	紫苏子	黄芩、杏仁、半夏、甘草	11.462	62.069

2.3.5 高频药物六药组合分析 设支持度 8%, 置信度 47%, 高频药物六药组合关联规则分析具体见表 5。

表 5 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期
高频药物六药组合关联规则分析

编号	后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)
1	紫苏子	桑白皮、黄芩、杏仁、半夏、甘草	8.3	61.905
2	陈皮	桑白皮、黄芩、杏仁、半夏、甘草	8.3	52.381
3	贝母	桑白皮、黄芩、杏仁、半夏、甘草	8.3	47.619

2.4 高频药物关联规则网络

将高频药物中出现频次 ≥ 45 的对药构建关联规则网络图, 具体见图 1。

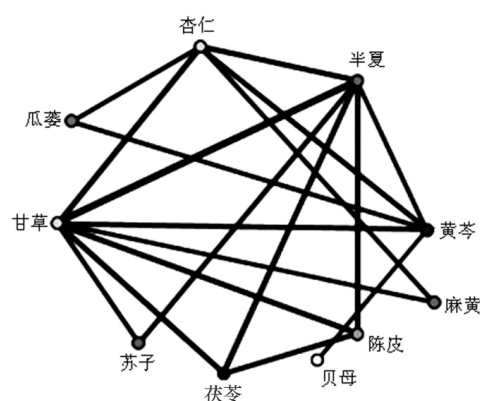


图 1 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期
高频药物关联规则网络

3 讨论

COPD 属于中医学“喘证”“肺胀”等范畴, 其病理变化为本虚标实, 急性加重期以实为主, 稳定期以虚为主^[7-8]。研究表明, COPD 急性加重期的用药以化痰止咳平喘、活血化瘀、益气养阴类中药为主, 化痰瘀、益气阴是 COPD 急性加重期的基

本治则^[8]。

本研究通过对出现频率较高的药物进行关联规则分析,发现药物组合以清肺化痰、宣肺止咳、降气平喘药为主,其中对药组合主要包括紫苏子、莱菔子、半夏、陈皮,紫苏子、白芥子,杏仁、麻黄,半夏、紫苏子等;三药组合主要包括半夏、紫苏子、陈皮,半夏、陈皮、茯苓,半夏、甘草、桃仁等;四药组合主要包括杏仁、桑白皮、黄芩、半夏,半夏、紫苏子、陈皮、茯苓,半夏、陈皮、茯苓、甘草等;五药组合主要包括半夏、桑白皮、黄芩、杏仁、甘草,甘草、桑白皮、黄芩、杏仁、半夏等;六药组合主要包括紫苏子、桑白皮、黄芩、杏仁、半夏、甘草,陈皮、桑白皮、黄芩、杏仁、半夏、甘草等。可见许多经方出现在其中,如二陈汤、桑白皮汤加减,这与 COPD 急性加重期以邪实为主,以肺热、痰热为常见有关。故 COPD 急性加重期治疗上以清肺化痰、宣肺止咳、降气平喘为法,用药多以桑白皮、黄芩清肺化痰,麻黄宣肺平喘,半夏、茯苓、陈皮、莱菔子化痰,紫苏子、杏仁降气平喘。

对药方面,如半夏、陈皮配伍,半夏辛温燥烈,功擅燥湿化痰,降逆止呕;陈皮辛苦而温,长于理气健脾,燥湿化痰。两药合用,半夏得陈皮之助则气顺而痰自消,化痰湿之力尤胜;陈皮得半夏之辅则痰除而气自下,理气和胃之功更著。两者相使相助,共奏燥湿化痰、健脾和胃、理气止呕之功。临床常用于痰湿上犯之胸膈胀满、咳嗽痰多,脾胃失和、湿浊内困而致脘腹胀满、恶心呕吐等。《太平惠民和剂局方》中橘皮半夏汤即以二药治痰饮、食积、寒痰停积、恶心呕吐、目眩昏闷及瘴疟。再如麻黄、杏仁配伍,麻黄味辛、微苦,性温,归肺、膀胱经,可发汗解表,宣肺平喘,利水消肿,散寒通滞,用于风寒感冒、咳嗽气喘等;杏仁味苦性微温,有小毒,归肺、大肠经,可止咳平喘,润肠通便,用于咳嗽气喘。二者一宣一降,相互为用,为治咳嗽之要药,随证配伍可治多种咳嗽病证。治外感风寒表实证之麻黄汤,风寒表实重证而兼里有郁热的大青龙汤,外感风邪、邪热壅肺证的麻黄杏仁甘草石膏汤,风寒外束、痰热内蕴证的定喘汤等,方中均有麻黄、杏仁同用。

三药配伍方面,如半夏、陈皮、茯苓,为二陈汤的主要药物组成。半夏、陈皮配伍寓意有二:一为等量合用,不仅相辅相成,增强燥湿化痰之力,而且体现治痰先理气,气顺则痰消之意;二为半夏、陈皮皆以陈久者良,而无过燥之弊,故方名

“二陈”。此为本方燥湿化痰的基本结构,可佐以茯苓健脾渗湿以助化痰之力,健脾以杜生痰之源。鉴于陈皮、茯苓是针对痰因气滞和生痰之源而设,故二药为祛痰剂中理气化痰、健脾渗湿的常用组合。再如半夏、紫苏子、陈皮组合,在二陈汤的基础上加用紫苏子。紫苏子味辛性温,归肺、大肠经,可降气消痰,止咳平喘,润肠通便。三药合用于燥湿化痰之中喻降气、理气成气顺痰消之意;于降肺气之中喻降胃气,肺胃同治,而同降脾胃逆气。

四药配伍方面,如杏仁、桑白皮、黄芩、半夏,为《古今医统》桑白皮汤的主要药物组成。桑白皮味甘性寒,归肺经,可泻肺平喘,利水消肿,清肝止血,能清泻肺火,治疗肺热咳嗽。黄芩苦寒,归肺、胆、脾、胃、大肠、小肠经,可清热燥湿,泻火解毒,止血,安胎,善清泻肺火及上焦实热,用治肺热壅遏所致咳嗽痰稠。桑白皮、黄芩合用可增强清肺泻热之功,桑白皮合杏仁则增强泻肺平喘之效。半夏辛温,有毒,归脾、胃、肺经,可燥湿化痰,降逆止呕,消痞散结,为燥湿化痰、温化寒痰之要药,尤善治脏腑之痰湿。黄芩、半夏合用增强清肺泻热、燥湿化痰之功。四药合用则共奏泻肺平喘、燥湿化痰之功。

五药配伍方面,如黄芩、紫苏子、杏仁、半夏、甘草,在四药基础上加用甘草,一则祛痰止咳,二则调和诸药。

六药配伍方面,如紫苏子、桑白皮、黄芩、杏仁、半夏、甘草,在五药基础上加用紫苏子。紫苏子辛温,归肺、大肠经,可降气化痰,止咳平喘,润肠通便,长于降肺气、化痰涎,用治痰壅气逆、咳嗽气喘、痰多胸痞甚则不能平卧之症。六药合用共成清肺降气、化痰止咳平喘之效。

本研究结果中除出现传统的药物组合如麻黄、杏仁配伍,半夏、陈皮配伍,半夏、陈皮、茯苓配伍外,还发现了一些新的药物组合,如半夏、紫苏子,半夏、陈皮、杏仁,半夏、紫苏子、陈皮,半夏、紫苏子、陈皮、茯苓,甘草、麻黄、杏仁、半夏,茯苓、紫苏子、陈皮、半夏、甘草,陈皮、桑白皮、黄芩、杏仁、半夏、甘草。这些药物组合主要有 2 个特点: 1) 以指标为主。COPD 急性发作期以邪实为主,肺热、痰热为其主要病机,故清肺、化痰为其主要治疗方法,药物配伍多在增强其清肺、化痰方面形成组合,如半夏、紫苏子合用增强降气化痰之效,桑白皮、黄芩合用增强清肺之功。2) 调畅气机为主要方法。肺主气,司呼吸,肺之病变多有气机升降出入的失常,出现喘息、咳

嗽、呼吸困难等,在治疗上多用药以复其宣降之性,使喘咳自平。在药物使用方面宣肺、降气药物多配合其他药物而起效,如在清肺、化痰药物中加入紫苏子以降气化痰。

COPD 是一种慢性疾病,久病致瘀,但在本研究药物分析中发现,活血化瘀药物在高频药物配伍中并未出现,可能有两个原因:一方面 COPD 急性期是以肺热、痰热为主,因虚致瘀或因痰致瘀只是其疾病发展的一部分,而并非疾病的关键所在,另一方面可能与样本量小有关,这一结论有待于在以后的研究中深入探讨。

参考文献

- [1] 王兰娣,潘文. 沙美特罗替卡松联合益气养阴合剂治疗轻症及缓解期 COPD 36 例 [J]. 西部中医药, 2012, 25 (5): 76-77.
- [2] 林水玉,黄河清. 六君子汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺脾气虚型患者的临床研究 [J]. 福州: 福建中医药大学, 2013.
- [3] 刘俊沛,杨仁旭. 香砂六君子汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期营养不良(脾肺气虚型)的临床观察 [J]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [4] 冯毅,杨祎,周丽华. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病气虚血瘀证临床观察 [J]. 中国中医急症, 2013, 22 (2): 301-302.
- [5] 夏广彬. 益气健脾化痰方治疗 COPD 稳定期(脾肺气虚证)患者临床观察及对 T 淋巴细胞的影响 [J]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2013.
- [6] 雷载权. 中药学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998.
- [7] 吴建军,李欣,秦阳. 基于聚类分析的慢性阻塞性肺疾病稳定期用药规律探讨 [J]. 中医药导报, 2015, 21 (4): 11-13, 17.
- [8] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版) [J]. 中医杂志, 2012, 53 (1): 80-84.
- [9] 吴建军,李欣,秦阳. 基于聚类分析的慢性阻塞性肺疾病急性加重期用药规律探讨 [J]. 中国中医急诊, 2013, 23 (8): 1436-1437, 1450.

Composing Prescription Principles of Chinese Medicine Treating Chronic Obstructive Pulmonary Disease at Acute Exacerbation Stage

WU Jianjun¹, LI Xin², JIANG Liangduo³, QIN Feng⁴, QIU Yue¹, JIN Ruifeng¹

(1. Third Affiliated Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 4. The Forth Hospital of Baotou, Inner Mongolia Autonomous Region)

ABSTRACT Objective To explore the composing prescription principles of common herbs of Chinese medicine treating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at acute exacerbation stage. **Methods** The authors took Chinese Journal Full Text Database, China Hospital Digital Library, Wan Fang Data and Chinese Biological Medical Literature Database on disc as main retrieval targets. Clinical research papers of compound Chinese medicine treating COPD at acute exacerbation stage were included. Herbs were extracted to build database, and herb use frequency was accounted. The authors made analysis of association rules on paired herbs, three herbs combination, four herbs combination, five herbs combination, six herbs combination of high frequency herbs. **Results** In total, 251 papers were included, 181 herbs involved, with the use frequency of 2612. There were 44 herbs of which the use frequency was more than 15. Association rules showed that in the prescriptions with high frequency herbs of treating COPD at acute exacerbation stage, the paired herbs with the highest confidence level were Zisuzi [*Fructus Perillae*] and Laifuzi [*Semen Raphani*]. Three herbs combination was Banxia [*Rhizoma Pinelliae*], Zisuzi and Chenpi [*Pericarpium Citri Reticulatae*]. Four herbs combination was Xingren [*Semen Armeniacae Amarum*], Sangbaipi [*Cortex Mori*], Huangqin [*Radix Scutellariae*] and Banxia. Five herbs combination was Banxia, Sangbaipi, Huangqin, Xingren and Ganciao [*Radix liquiritiae*]. Six herbs combination was Zisuzi, Sangbaipi, Huangqin, Xingren, Banxia and Ganciao. **Conclusion** The herbs used to treat COPD at acute exacerbation stage were most eliminating pathogen. Herbs of clearing lung-heat, eliminating phlegm, ventilating lung Qi, relieving cough, descending Qi and relieving asthma were emphasized.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation stage; composing prescription principle; association rule

(收稿日期: 2015-09-07; 修回日期: 2015-10-20)

编辑: 黄 健