

· 临床论著 ·

基于复杂网络的不稳定型心绞痛中药
配伍应用规律研究罗 静¹ 徐 浩² 周雪忠³ 陈可冀² 高 蕊⁴

摘要 **目的** 探索中医药治疗冠心病不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)有效病例的用药配伍规律。**方法** 以中国中医科学院西苑医院心血管中心中西医结合治疗 UA 的有效病例 156 例为基础,利用复杂网络分析方法,挖掘中医药治疗 UA 的用药配伍规律。**结果** 通过多尺度骨干网络分析和互信息分析,UA 症状改善病例的核心用药主要有川芎、赤芍、党参、半夏、茯苓、当归,常用核心药物配伍有川芎与赤芍、当归与川芎、党参与川芎、川芎与半夏、白术与茯苓、薤白与半夏,针对不同主症用药配伍略有不同。**结论** 本研究运用复杂网络探索挖掘了中医药治疗 UA 有效病例的用药配伍规律,其核心用药主要包括活血药、益气药和化痰药,可作为未来进一步深入研究的参考。

关键词 复杂网络;不稳定型心绞痛;数据挖掘

Combination Rules of Chinese Herbal Prescriptions for Treating Unstable Angina Based on Complex Network LUO Jing¹, XU Hao², ZHOU Xue-zhong³, CHEN Ke-ji², and GAO Rui⁴ 1 Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029), China; 2 Cardiovascular Diseases Centre, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China; 3 School of Computer and Information Technology, Beijing Jiaotong University, Beijing (100044), China; 4 Institute of Clinical Pharmacology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China

ABSTRACT **Objective** To explore combination rules of Chinese herbal prescriptions from effective cases for treatment of unstable angina (UA). **Methods** Prescription data from 156 UA patients effectively treated at Cardiovascular Diseases Centre of Xiyuan Hospital were analyzed using complex network method. **Results** According to multi-scale analysis of backbone network and pointwise mutual information analysis, core prescriptions from the 156 UA patients were presented as follows: *Rhizoma Ligustici wallichii*, *Radix Paeoniae rubra*, *Radix Codonopsis*, *Rhizoma Pinelliae*, *poria*, and *Angelica sinensis*. Meanwhile, core couplet medicines for these patients covered *Rhizoma Ligustici wallichii* and *Radix paeoniaerubra*, *Angelica sinensis* and *Rhizoma Ligustici wallichii*, *Radix Codonopsis* and *Rhizoma Ligustici wallichii*, *Rhizoma Ligustici wallichii* and *Rhizoma Pinelliae*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* and *poriacocos*, *Bulbus Allii Macrostemis* and *Rhizoma Pinelliae*. Among different primary symptoms, there was slightly difference in core prescriptions. **Conclusion** The core prescriptions for the treatment of UA include blood-activating drug, phlegm-resolving drugs. As an exploration of combination rules of Chinese herbal prescriptions in treating UA based on complex network, it can be used as a reference for further researches.

KEYWORDS complex network; unstable angina; data mining

基金项目:全国中医医疗与临床科研信息共享的推广应用研究(No.20120700102);北京市科技计划项目(No. D08050703020801)

作者单位:1.北京中医药大学研究生院(北京 100029);2.中国中医科学院西苑医院心血管科(北京 100091);3.北京交通大学计算机与信息技术学院(北京 100044);4.中国中医科学院西苑医院临床药理研究所(北京 100091)

通讯作者:高 蕊, Tel: 010 - 62835035, E-mail: 13911097756 @ 126.com; 徐 浩, Tel: 010 - 62875599, E-mail: xuhaotcm @ hotmail.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 12. 1420

不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)是介于稳定型心绞痛与急性心肌梗死和猝死之间的临床状态^[1]。尽管现代医学取得了长足的进展,UA 仍困扰着许多冠心病患者,且频繁出现的心绞痛症状预示着心血管事件的风险增加^[2]。中医药在 UA 防治方面具有丰富的经验和一定疗效优势。然而,个体化辨证论治的特点一定程度上限制了中医药的推广应用。在个体化的治疗中找到有一定标准可循的用药配伍规律具有积极的临床意义。

复杂网络(complex network)将领域科学问题建模为以节点与边表示的网络模型,在此基础上进行的网络拓扑分析方法可以帮助发现现实世界中的复杂系统中各因素之间的复杂交互规律^[3]。针对疾病和人体生命系统的复杂性,基于复杂网络视角的网络医学已经成为研究热点^[4],而中医复方的多成分和组成特点,采用复杂网络进行研究是可行的方法^[5]。近年来,国内学者应用复杂网络分析方法,在发现中医有效处方和配伍规律方面进行了一些有益的尝试^[6-8]。本研究以中国中医科学院西苑医院心血管病中心中西医结合治疗 UA 的有效病例为基础,运用复杂网络分析方法挖掘分析方剂数据,以探索中医药治疗 UA 的用药配伍规律。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断符合 2011 年美国心脏病学会基金会(ACCF)/美国心脏协会(AHA)制定的“2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction”^[9]及中华医学会心血管病分会 2012 年制定的“非 ST 段抬高急性冠脉综合征诊断和治疗指南”^[10]。中医辨证标准参照中国中西医结合学会心血管学会修订的“冠心病中医辨证标准”^[11]。其中,血瘀证辨证参考 1986 年广州第二届全国活血化瘀研究学术会议上修订的血瘀证诊断标准^[12]。

2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)冠心病 UA 为西医第一诊断,UA 类型不限;(3)在常规西医治疗的基础上根据中医辨证给予中药汤剂治疗且总体症状改善(中医症状总计分疗效判定为有效、显效或临床控制)者;(4)年龄、性别、合并疾病、合并用药不限。

3 排除标准 (1)稳定型心绞痛、急性心肌梗死患者;(2)扩张性心脏病肥厚性心肌病、先天性心肌病、肺源性心脏病、心脏神经官能症、胸椎疾病、肺部疾病、

胸膜炎、胆心综合征、食道疾病等以“胸痛”、“胸闷”、“心悸”等为主诉就诊者。

4 一般资料 数据来源为 2012 年 6 月—2013 年 8 月于中国中医科学院西苑医院心血管病中心住院患者。符合纳入标准的研究对象共 156 例(156 诊次),均为冠心病 UA 在西医治疗基础上加用汤药治疗且总体症状改善者,男女比例为 27:25(男 81 例,女 75 例),年龄 33~87 岁,年龄中位数及四分位间距为 68.0(59.0~74.0)岁,既往有高血压病史 111 例,糖尿病病史 57 例,高脂血症病史 29 例,脑卒中病史 28 例,此次入院时冠心病病程为 3 h~30 年,病程中位数及其四分位间距为 3.0(0.5~8.8)年,此次住院天数中位数及其四分位间距为 16.0(13.0~18.8)天。156 例病例涉及处方 239 张,包含药物 88 味。数据采集依托于中医结构化科研电子病历系统^[13],由专业培训的研究人员对数据进行适时有效的核查,做到即查即改。

5 观察指标与方法

5.1 临床疗效 症状疗效评定标准:根据疗效指数分为临床控制、显效、有效、无效或加重 4 个等级,疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。(1)临床控制:症状消失或基本消失,疗效指数≥95%;(2)显效:症状明显改善,70%≤疗效指数<95%;(3)有效:症状减轻,30%≤疗效指数<70%;(4)无效或加重:症状无明显改善,甚或加重,疗效指数<30%。症状改善包括临床控制、显效和有效。

5.2 中医证候要素分布 中医证候参照《中医诊断学》^[14]和《中医证候鉴别诊断学》^[15]进行规范整理,并将证候分解为基本证候要素,如气虚血瘀证的基本证候要素为气虚、血瘀,分析入选病例的证候要素分布特点。

5.3 处方用药配伍规律 采用症状评价计分的方法(表 1)记录 UA 患者五大主症:胸痛、胸闷、气短、乏力、心悸的症状积分^[16],每个患者入院时和出院时各评价 1 次。分析总体症状改善患者的中医用药配伍规律,并分析单个症状改善患者的核心用药。

6 数据处理 利用中医临床数据仓库平台中的数据前处理软件^[17]对人口学资料、临床症状、证候、方药等数据进行规则、转换和加载。一般资料和证候要素利用 Oracle 10 g 数据库查询语言(SQL)工具进行频数统计分析。处方用药规律采用数据仓库平台中的复杂网络软件 Liquorice 系统进行挖掘分析。以处方为基础,处方中药物为节点,药物间配伍联系为边,边

表 1 中医症状计分表*

中医主症	计分(分)	症状分级计分标准
胸痛	0	无
	3	发作时经休息即缓解不影响日常生活
	6	发作时需药物治疗,缓解后可继续正常活动
	9	发作频繁,影响日常生活活动(如穿衣、进食、散步、大便可诱发症状发作)
胸闷	0	无
	3	偶感胸闷,可自行缓解
	6	胸闷发作较频繁,但不影响正常生活和工作
	9	胸闷持续不解,影响生活和工作
气短	0	无
	2	活动后气短
	4	稍动即气短
	6	平时亦感气短
乏力	0	无
	2	重度活动感乏力
	4	中度活动感乏力
	6	轻度活动即乏力
心悸	0	无
	1	偶发心悸,可自行缓解
	2	频繁发作,但能坚持工作
	3	心悸持续不解,影响生活和工作

* 表的制定参考《中药新药临床研究指导原则》

值表示药物配伍的频度,建立药物配伍网络。采用 Liguorice 系统实现的多尺度骨干(mutiscale backbone)网络分析方法^[18]抽取核心中药配伍网络,同时用点式互信息(pointwise mutual information, PMI)方法^[19]计算药物的互信息值,分析药物间的相关性。

结 果

1 临床疗效结果 根据入院前后总体症状积分改善情况,156 例病例治疗有效 85 例,占 54.5%;显效 54 例,占 34.6%;达到临床控制 17 例,占 10.9%。

2 中医证候要素分布情况(图 1) 156 例 UA 病例的证候要素分布情况:出现频率在 50% 以上的证候要素为血瘀证(143 例,91.7%)、气虚证(113 例,72.4%)、痰浊证(98 例,62.8%)。

3 处方用药规律复杂网络分析

3.1 总体症状改善病例的处方用药规律(图 2,表 2、3) 以 156 例总体症状改善病例的处方共 88 味药,建立药物配伍网络。多尺度骨干网络分析(采用筛选阈值为 0.95),同时,筛选边频度阈值为 60 得到核心药物配伍网络,调整边频度阈值得到前 10 种核心药物。结合药物配伍频度和药物互信息值大小可知 UA 总体症状改善病例处方以川芎与赤芍、白术与

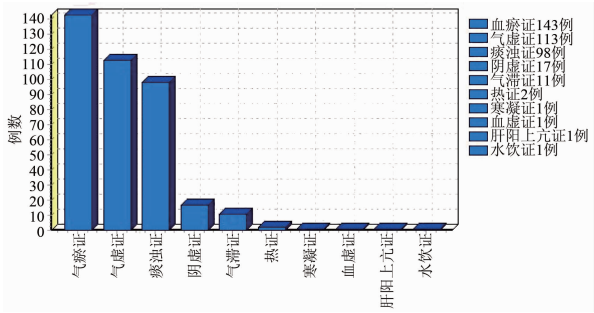


图 1 156 例不稳定型心绞痛患者的证候要素分布特点

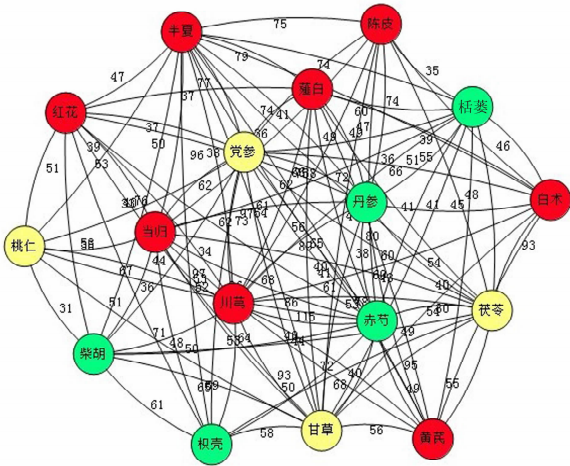


图 2 UA 总体症状改善病例核心药物配伍复杂网络图

表 2 UA 症状改善病例的前 10 种核心药物

项目	核心药物
总体症状改善	川芎、茯苓、半夏、党参、丹参、赤芍、当归、白术、薤白、红花
胸痛症状改善	赤芍、川芎、当归、党参、半夏、茯苓、白术、丹参、红花、陈皮
胸闷症状改善	川芎、赤芍、茯苓、白术、半夏、当归、党参、红花、黄芪、丹参
气短症状改善	川芎、赤芍、当归、茯苓、党参、半夏、丹参、黄芪、薤白、桔梗
乏力症状改善	茯苓、川芎、赤芍、白术、当归、半夏、红花、党参、陈皮、薤白
心悸症状改善	赤芍、川芎、党参、甘草、茯苓、当归、丹参、半夏、白术、柴胡

表 3 UA 总体症状改善病例核心药物互信息分析

节点一	节点二	频度	互信息值
川芎	赤芍	115	8.558 827 162 760 66
薤白	桔梗	74	6.293 815 771 061 562
白术	茯苓	93	5.347 003 378 651 569
当归	川芎	97	5.201 531 177 250 982
薤白	半夏	79	4.765 965 472 124 13
柴胡	枳壳	61	4.376 444 060 448 038
陈皮	半夏	75	4.321 317 138 402 03
党参	川芎	97	4.114 502 333 231 843
川芎	半夏	96	3.888 728 762 604 111 4
丹参	川芎	89	3.859 015 830 527 432 5
桔梗	半夏	74	3.599 901 865 094 568
川芎	红花	76	3.487 261 415 087 551
丹参	党参	75	2.987 732 308 349 642
红花	赤芍	62	2.904 567 643 754 446 3
丹参	半夏	74	2.795 752 039 411 458
党参	茯苓	80	2.752 404 630 829 496
当归	赤芍	68	2.648 048 049 571 743
党参	半夏	77	2.564 186 711 841 982 5

茯苓、当归与川芎、党参与川芎、川芎与半夏、丹参与川芎、薤白与半夏、薤白与栝蒌、党参与茯苓、川芎与红花配伍居多。

3.2 胸痛改善病例的处方用药规律(表 2) 以 135 例胸痛症状改善病例的处方共 81 味药为基础建立药物配伍网络。采用多尺度骨干网络分析,调整边频度阈值得到前 10 种核心药物。结合药物配伍频度和药物互信息值大小,可见胸痛症状改善病例的常用药物配伍有:赤芍与川芎、当归与川芎、党参与川芎、川芎与半夏、茯苓与白术、丹参与川芎、党参与茯苓、薤白与栝蒌、陈皮与半夏、半夏与薤白。

3.3 胸闷改善病例的处方用药规律(表 2) 以 112 例胸闷症状改善病例的处方共 77 味药为基础建立药物配伍网络。查询多尺度骨干网络图,调整边频度阈值得到前 10 种核心药物。结合药物配伍频度和药物互信息值大小,可见胸闷症状改善病例常用药物配伍包括:川芎与赤芍、白术与茯苓、川芎与半夏、当归与川芎、党参与川芎、红花与川芎、黄芪与川芎、丹参与川芎、薤白与半夏、茯苓与川芎。

3.4 气短改善病例的处方用药规律(表 2) 以 83 例气短症状改善病例的处方共 61 味药为基础建立药物配伍网络。采用多尺度骨干网络分析,调整边频度阈值得到前 10 种核心药物。结合药物配伍频度与药物互信息值大小,可见气短症状改善病例常用以下药物配伍:川芎与赤芍、栝蒌与薤白、当归与川芎、薤白与半夏、丹参与川芎、党参与川芎、半夏与栝蒌、茯苓与白术、川芎与半夏、黄芪与川芎。

3.5 乏力改善病例的处方用药规律(表 2) 以 88 例乏力症状改善病例的处方共 70 味药为基础建立药物配伍网络。经多尺度骨干网络分析(调整边频度阈值)得到前 10 种核心药物。结合药物配伍频度与药物互信息值大小,可知乏力症状改善病例常用药物配伍有:川芎与赤芍、白术与茯苓、当归与川芎、茯苓与半夏、川芎与红花、茯苓与党参、半夏与陈皮、半夏与薤白、黄芪与川芎、半夏与栝蒌。

3.6 心悸改善病例的处方用药规律(表 2) 以 66 例心悸症状改善病例的处方共 48 味药为基础建立药物配伍网络。采用多尺度骨干网络分析,调整边频度阈值得到前 10 种核心药物。结合药物配伍频度与药物互信息值大小,可见心悸症状改善病例的常用药物配伍为:赤芍与川芎、党参与川芎、川芎与当归、甘草与茯苓、川芎与甘草、丹参与川芎、白术与茯苓、川芎与半夏、党参与甘草、白术与甘草。

讨 论

本研究利用结构化的电子病历系统,采集临床数据,应用复杂网络分析方法,挖掘分析中医药治疗 UA 有效病例的用药配伍规律,并针对单个有效症状分析核心用药。对 156 例有效病例的证候要素分析发现,UA 核心证候要素为血瘀、气虚、痰浊,与既往相关研究结果相似^[7,20],提示 UA 治疗应注意活血化瘀、益气化痰。对处方分析结果发现,UA 症状改善病例的核心用药主要有川芎、赤芍、党参、半夏、茯苓、当归,常用核心药物配伍有川芎与赤芍、当归与川芎、党参与川芎、川芎与半夏、白术与茯苓、薤白与半夏;对胸痛症状改善,薤白与栝蒌、陈皮与半夏配伍也较常用;对胸闷、气短、乏力症状改善,黄芪与川芎是常用配伍;对心悸症状,甘草是核心药物之一。这些结果表明改善 UA 症状,中医治疗以活血、行气、益气、化痰为主,与疾病本虚标实的病性和血瘀、气滞、痰浊的基本病机相符,故值得重视。改善 UA 的症状不仅可以改善患者的生活质量,还可能减少潜在心血管事件的发生风险,故本研究的结果具有积极的临床意义。

然而,本研究也存在一定的局限性。首先,本研究样本量较小,其结果只是对 UA 症状改善病例用药规律的一次探索,某些临床常用的药对如黄芪与丹参,并未成为本次研究筛选出的常用药物配伍,还有待大样本研究的验证。其次,本研究只挖掘分析了 UA 治疗有效病例的处方用药规律,虽然有效处方来源于治疗有效的病例,但治疗有效病例使用的处方不一定就是有效处方,因此,研究结果可能存在一定的偏倚,可作为未来进一步深入研究的参考,应用时需结合临床与既往研究结果综合考虑。此外,本研究评价有效仅以症状为标准,缺乏客观检查指标和长期随访终点事件的评价,未来研究需进一步完善。

值得一提的是,本研究采用的复杂网络分析方法虽然有助于发现中医学的复杂用药规律,但是在分析研究结果时需结合临床实际情况考虑。例如,对胸痛症状改善的病例,复杂网络分析结果提示甘草是核心药物,对此结果需谨慎。甘草常作为调和药,故在配伍网络中出现频度较高,但对胸痛症状不是有针对性的药物;然而对于心悸症状,炙甘草汤是治疗“脉结代、心动悸”的名方,临床应用广泛,因此甘草在心悸症状改善病例中应是核心药物。

随着结合医学的发展,中医药治疗 UA 受到越来越多的关注。中医药在心血管病防治尤其是支架术后再狭窄、老年心血管病、症状改善等方面具有一定的优

势^[21-23],并显示出良好的前景。然而,中医辨证论治、复杂干预的特点使其处方用药规律的发现与总结存在困难。面对处方配伍规律和核心药物组成的分析问题,将中药处方构建成以药物为节点、以配伍联系为边的中药网络,运用复杂网络分析方法帮助我们发现有效处方和总结用药规律,可以更好地指导临床治疗,值得深入研究与推广。

(致谢:本研究的临床病例采集和数据处理得到以下医院及研究人员的大力支持:中国中医科学院西苑医院史大卓、董国菊、杜健鹏、訾明杰、赵迎盼、邱禹、刘玲玲;北京中医药大学李思铭、于美丽、陈卓、焦阳;中国中医科学院广安门医院张润顺、祁海勋、宋观礼;北京交通大学杨丽。)

参 考 文 献

- [1] 陈灏珠主编. 实用内科学[M]. 第 11 版. 北京:人民卫生出版社, 2001:10.
- [2] Luo J, Shang QH, Han M, et al. Traditional Chinese medicine injection for angina pectoris: an overview of systematic reviews [J]. Am J Chin Med, 2014, 42(1): 37-59.
- [3] Newman M. Networks: an introduction[M]. USA: Oxford University Press, 2010.
- [4] Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease[J]. Nature Rev Genetics, 2011, 12(1): 56-68.
- [5] 周雪忠,刘保延,王映辉,等. 复方药物配伍的复杂网络方法研究[J]. 中国中医药信息, 2008, 15(11): 98-100.
- [6] 张润顺,周雪忠,姚乃礼,等. 基于复杂网络分析的肝脾不调证的配伍特点研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2010, 12(6): 882-887.
- [7] 高铸焯,张京春,徐浩,等. 用复杂网络挖掘分析冠心病证候-治法-中药关系[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3): 238-243.
- [8] 李昕,王天芳,薛晓琳,等. 运用复杂网络分析中医药治疗肝炎肝硬化的用药规律[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报), 2013, 28(5): 1495-1499.
- [9] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2011, 123(18): e426-e579.
- [10] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5): 353-367.
- [11] 中国中西医结合学会心血管病学会. 冠心病中医辨证标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1991, 11(5): 257.
- [12] 中国中西医结合研究会第二次全国活血化瘀研究学术会议, 血瘀证诊断标准[C]. 中西医结合杂志, 1987, 7(3): 129.
- [13] 刘保延, 周雪忠, 李平, 等. 个体诊疗临床科研信息一体化平台[J]. 中国数字医学, 2007, 2(6): 31-36.
- [14] 季绍良, 成肇智主编. 中医诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 99-174.
- [15] 姚乃礼主编. 中医证候鉴别诊断学[M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 19.
- [16] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:68-73.
- [17] Zhou X, Chen S, Liu B, et al. Development of traditional Chinese medicine clinical data warehouse for medical knowledge discovery and decision support [J]. Artif Intell Med, 2010, 48(2-3): 139-152.
- [18] Serrano MA, Boguñá M, Vespignani A. Extracting the multiscale backbone of complex weighted networks [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(16): 6483-6488.
- [19] 王映辉,周雪忠,张润顺,等. 利用复杂网络与点式互信息法分析挖掘名老中医用药经验研究[J]. 中国数字医学, 2011, 6(4): 76-80.
- [20] 李欧,徐浩,高铸焯. 1072 例冠心病住院患者中医证候分布特点的多中心横断面研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(4): 385-386.
- [21] Chen KJ, Shi DZ, Xu H, et al. XS0601 reduces the incidence of restenosis: a prospective study of 335 patients undergoing percutaneous coronary intervention in China[J]. Chin Med J, 2006, 119(1): 6-13.
- [22] Jia YL, Huang F, Zhang S, et al. Is danshen (*Salvia miltiorrhiza*) Dripping Pill more effective than isosorbide dinitrate in treating angina pectoris? A systematic review of randomized controlled trials [J]. Int J Cardiol, 2012, 157(3): 330-340.
- [23] Luo J, Xu H, Chen KJ. Potential benefits of Chinese herbal medicine for elderly patients with cardiovascular diseases [J]. J Geriatr Cardiol, 2013, 10(4): 305-309.

(收稿:2014-02-26 修回:2014-09-16)