



高血压国家专利中药复方的用药规律分析

王崇旭¹,郭校汕¹,姜红菊²

(1. 山东中医药大学,山东 济南 250355;2. 山东中医药大学第二附属医院,山东 济南 250001)

摘要:目的 挖掘治疗原发性高血压的国家专利中药复方,分析其用药规律,为临床选药组方提供启发。方法 以高血压 and 中药为检索关键词检索后整理国家知识产权局下属的中国专利公布公告网站公示的授权专利,通过 Microsoft Excel 2018 创建数据库并对中药频次进行统计分析;使用 SPSS Statistic 26.0 和 SPSS Modeler 18.0 对高频中药(频次 ≥ 20)进行性味归经分析、关联规则分析、系统聚类分析,构建复杂网络图;基于 Cytoscape 发掘核心处方。结果 筛选纳入专利复方 178 项,涉及中药 427 味,所用频次 ≥ 20 的中药有 26 味,排名前 3 位的分别是丹参、葛根、夏枯草,药物四气以寒、温、平为主,五味以甘、苦为主,归经中肝、脾、心、肾经居多。关联规则分析中支持度排名靠前的有丹参-葛根、丹参-杜仲、葛根-杜仲等药对;聚类分析得到 6 组中药组合;发掘的新处方药物组成为丹参、葛根、夏枯草、茯苓、川芎、钩藤、杜仲。结论 国家专利中药复方治疗原发性高血压多选用丹参、葛根、夏枯草等中药,并根据具体辨证配伍不同药物。

关键词:高血压;国家专利;数据挖掘;中药;聚类分析;关联分析

中图分类号:R255.3

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)06-0130-07

Data Mining and Analysis of Hypertension National Patent Chinese Medicine Compound

WANG Chongxu¹, GUO Xiaoshan¹, JIANG Hongju²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China;

2. Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong, China)

Abstract: *Objective* To explore the national patent Chinese medicine compound for the treatment of essential hypertension, analyze its medication rules and provide inspiration for clinical drug selection. *Methods* Using hypertension and traditional Chinese medicine as search keywords, the authorized patents published on the China Patent Announcement website affiliated to the State Intellectual Property Office were sorted out, and the database was created by Microsoft Excel 2018 and the frequency of traditional Chinese medicine was statistically analyzed. SPSS Statistic 26.0 and SPSS Modeler 18.0 were used to analyze the meridian tropism, association rules and cluster analysis of high-frequency Chinese medicines (frequency ≥ 20), and a complex network diagram was constructed. The core prescription was explored based on Cytoscape. *Results* A total of 178 patent compound prescriptions were screened and included, involving 427 kinds of Chinese drugs. There were 26 kinds of Chinese drugs with frequency ≥ 20 . The top three were Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix Et Rhizoma), Gegen (Puerariae Lobatae Radix) and Xiakucao (Prunellae Spica). The four properties of the drugs were mainly cold, warm and flat, and the five flavors were mainly sweet and bitter. The liver, spleen, heart and kidney meridians were the majority. In the analysis of association rules, Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix Et Rhizoma) - Gegen (Puerariae Lobatae Radix), Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix Et Rhizoma) - Duzhong (Eucommiae Cortex), Gegen (Puerariae Lobatae Radix) - Duzhong (Eucommiae Cortex) and other drug pairs ranked high in support; cluster analysis obtained 6 groups of Chinese drugs combination; the excavated new prescription drugs were composed of Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix Et Rhizoma), Gegen (Puerariae Lobatae Radix), Xiakucao (Prunellae Spica), Fuling (Poria), Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma), Gouteng (Uncariae Ramulus Cum Uncis) and Duzhong (Eucommiae Cortex). *Conclusion* The national patent traditional Chinese medicine compound in the treatment of essential hypertension mostly uses Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix Et Rhizoma), Gegen (Puerariae Lobatae Radix), Xiakucao (Prunellae Spica) and other Chinese drugs, regulating the compatibility according to syndrome differentiation.

Keywords: hypertension; national patent; data mining; Chinese drugs; cluster analysis; correlation analysis

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202103011004)

作者简介:王崇旭(1996-),男,山东邹城人,硕士在读,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病及冠脉介入。

通讯作者:姜红菊(1968-),女,山东济南人,主任医师,博士,研究方向:中西医结合心血管病的治疗及冠脉介入。E-mail: 1772033019@qq.com。

原发性高血压是心血管疾病、肾脏疾病高发病率的主要原因之一。根据世界卫生组织(WTO)统计的信息显示:全世界已超 10 亿人罹患高血压疾病,其中仅有约五分之一的患者血压处于控制之中,而中国高血压患者已高达 3 亿。^[1] 尽管在真实世界中血管紧张素转换酶拮抗剂、血管紧张素 II 受体拮抗



剂、利尿剂、长效钙通道阻滞剂和 β 受体阻滞剂已被广泛应用^[2],然而药物导致的头晕头痛、体位性低血压、性功能障碍等不良反应^[3]对临床治疗仍造成一定困扰。近几十年替代、补充疗法控制原发性高血压已成为研究热点,新开展的大量科学研究发现传统医学疗法、食疗、改善生活方式疗法等在治疗高血压疾病中有着显著的效果^[4]。在中国的传统医学中,高血压并没有单独的中医病名,多归属“眩晕病”“头痛病”。在中国超二成的高血压患者曾接受或正在接受中医药治疗,大量相关研究表明,中药可有效降低患者的高压及低压并减少相关并发症^[5]。中药复方专利作为中医药市场的重要组成部分和临床长期经验的结晶,有着显著的治疗效果且可重复性强^[6]。本研究通过数据挖掘技术分析治疗原发性高血压的中药复方专利的组方规律,以期对中医药治疗原发性高血压病给予有益的临床启发。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

登陆国家知识产权局官网,进入中国专利公布公告界面,以“高血压 and 中药”为关键词检索出2022年8月25日公告的专利,进行筛选后创建数据库。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①主治为原发性高血压病;②专利内容为中药复方。

1.2.2 排除标准 ①食品、保健品等非药物专利;②外治型专利,如足浴包、外敷封包等;③治疗继发高血压的专利;④中药数目不足3味。

1.3 数据规范

药物名称以2020年版《中华人民共和国药典》(下文简称《药典》)作为规范,《药典》未进行收录的中药,则按照最新公布的专利中采用的药物名称进行统一规范化处理。

1.4 统计学分析

借助Excel软件创建中药复方数据库(分别由两人录入并校对)并统计中药频数;基于IBM SPSS Modeler软件建模后实施Apriori关联规则分析;使用SPSS 26.0软件进行系统聚类分析;依靠Cytoscape挖掘核心处方。

2 结果

2.1 中药复方专利导出

按上文的检索方法搜集到专利262条,根据本研究制定的纳排标准共入组178项专利,统计到2018年发布专利数目最多,见插图XXN图1。

2.2 中药频数及其性味、归经

178个处方共有427味中药,频数较高的前3位分别是丹参、葛根、夏枯草,见插图XXN图2。统计频数>20的中药的四气、五味及归经,如插图XXN图3—图5所示,显示四气以寒、温、平为主,五味以甘、苦为主,归经以肝、脾、心、肾经居多。

2.3 中药关联规则分析

将数据导入至SPSS Modeler,顺序进行“建模”“关联”“Apriori”等操作,选择置信度 $\geq 50\%$,支持度 $\geq 10\%$ (支持度高代表对应的中药在关联规则中出现的频次越多),最大前项数为2。显示支持度排名靠前的有丹参-葛根、丹参-杜仲等药对。使用“网络”板块构建核心中药网络,见插图XXV图6。

表1 中药复方治疗低血压专利高频中药二项关联规则

后项	前项	实例支持度百分比/(%)		置信度百分比/(%)
丹参	葛根	52	29.21	50.00
丹参	杜仲	42	23.60	59.52
葛根	杜仲	42	23.60	50.00
葛根	山楂	41	23.03	53.66
决明子	山楂	41	23.03	51.22
丹参	菊花	37	20.79	54.05
茯苓	白术	29	16.29	58.62
川芎	桑寄生	28	15.73	57.14
杜仲	桑寄生	28	15.73	50.00
夏枯草	桑寄生	28	15.73	50.00

2.4 药物系统聚类分析

将频数排名前30位的中药数据导入SPSS,基于软件进行系统聚类规则分析,选取组间联接聚类规则及Pearson相关性,选取谱系图,可得到插图XXVII图7。当距离为22时,得到六组药物分类,第一组茯苓、白术、泽泻、甘草、栀子;第二组:黄芪、当归;第三组:牛膝、白芍、黄芩、川芎、桑寄生、杜仲、天麻;第四组:丹参、三七、菊花;第五组:地黄、枸杞;第六组:决明子、山楂、葛根、夏枯草、罗布麻、钩藤、地龙。

2.5 核心中药处方挖掘

将2.3中的高、中链接强度数据导入Cytoscape3.8.0;设置Degree>5,筛选出第一次的中药节点,见插图XXVII图8;设置Degree>10筛选得到第二组中药节点,见插图XXVII图9;设置Degree>17,筛选出新的节点并得到核心处方,见插图XXVII图10,新处方包括丹参、葛根、夏枯草、茯苓、川芎、钩藤、杜仲。

3 讨论

高血压病分为原发与继发,原发性高血压指引起血压升高的病因尚未明确。血压过高也是心脑血管疾病发生的重要风险因子,原发性高血压患者(95%以上高血压患者归属此类)除血压升高引起的头晕等相关临床症状以外,长期血压过高对心、脑、肾等人体关键脏器也会产生严重的不良影响,终期可导致对应靶器官的衰竭。中医药干预在高血压病的预防与治疗中扮演着重要角色,本研究对治疗原发性高血压的中药复方专利进行分析并总结规律,讨论如下:

本研究纳入178个复方专利,共427味中药,出现频数较高的前3位药物分别是丹参、葛根、夏枯草。丹参出现频次为64。其性苦,微寒;归心、肝经,具有活血祛瘀,通经止痛,清心除烦,凉血消痈的作用。尚唱等^[7]筛选CNKI数据库近五年中药治疗原发性高血压病的临床试验类文献,丹参在318首方剂中参与比高达31.45%;丹参中的主要降压成分是酮类化合物,丹参酮IIA可基于降低一氧化氮(NO)水平和抑制内皮素-1的生成而起到降血压的效果^[8]。钟慧等^[9]发现丹参酮IIa通过抑制NF- κ B和 β -catenin信号通路降低血管钙化的发生,提示丹参酮IIa可能是治疗血管钙化的潜在药物,该研究提示丹参或可通过治疗血管钙化,增加血管弹性而产生降低血压效果,但缺少相关证据支撑。葛根出现频次为52,其性甘、辛,凉;归脾、胃、肺经。国医大师张志远^[10]及中医名专家喻正科^[11]、陈颖等^[12]多用葛根治疗原发性高血压(眩晕);葛根降血压主要依赖于其包含的活性成分葛根素和芒柄花黄素。动物实验发现葛根素通过触发细胞外Ca²⁺内流,可浓度依赖



性的抑制大鼠主动脉的收缩,该机制与两种途径有关,一种与 NO 产生相关的内皮细胞依赖途径相关;另一种与 K^+ 通道开放有关的内皮细胞非依赖途径相关^[13]。而芒柄花黄素则主要依靠降低 p47phox 和 NOX4 的 mRNA 含量起到间接性降压效果^[14]。夏枯草出现频次为 51,其性辛、苦、寒;归肝、胆经。具有清肝泻火,明目,散结消肿的作用。夏枯草水提物能够抑制动脉收缩,改善高血压患者预后,有且存在量效关系。在自发性高血压大鼠模型的实验中发现夏枯草水提物持久有效的降低其收缩压与舒张压^[15];大鼠实验中夏枯草水提物较临床常用西药相比目前未发现任何药物不良作用^[16];其降压机制依靠升高血清中 CGRP 含量和下调血清中 ANG II、NE、ET、TXB2 含量;另有药理学研究提示下调血管紧张素 II 和内皮素-1 (ET-1) 水平、升高 NO 及心房钠利尿肽 (ANP) 水平、拮抗细胞外钙离子的内流及细胞内钙离子释放是夏枯草具有明显的降压活性的机制^[17]。

对频数大于 20 的中药进行二次分析,其四气以寒、温、平为主,五味以甘、苦为主,归经中肝、脾、心、肾经居多。高血压(眩晕)主要责之肝、脾、肾相关脏腑。《素问·至真要大论篇》中提及:“诸风掉眩,皆属于肝”^[18]。《类证治裁》中阐释:“肝胆乃风木之脏”^[19]。这表明肝乃高血压病的核心发病脏腑,肝阳上亢是高血压疾病中最常见的症型,治法多选用寒、平、苦药平肝潜阳。若饮食不节,脾胃失调,痰饮内停,发为眩晕,则遵循痰饮者当以温药和之的原则使用温、甘药物健脾化痰。肾阴亏虚,水不涵木,亦可引发眩晕,多予滋补肝肾等治疗方案。另心主血脉,心气不足,血脉淤阻亦是一重要病机,从心论治高血压也越来越受到重视。

二项关联中排名前十的药对中,丹参、葛根配伍,气血同治,生津通脉,祛瘀止痛,对高血压所致的头痛、头晕、项背强痛、肢体麻木均有改善作用;丹参、杜仲配伍能够补肾益肝,活血通络,适用于肝肾亏虚型眩晕病;葛根、杜仲两者在现代药理学研究中均发现有血管扩张的效果,两者合用能够增强降压疗效。另外几组药对中茯苓、白术是健脾运湿的经典配伍,广泛应用于高血压痰饮内停证,山楂、决明子配伍适合做代茶饮,现代药理学中山楂有改善血脂水平及降低血压的作用,决明子含有的低聚糖亦可降压调脂。两药配伍能够显著增强改善血压血脂的疗效,另决明子产生的泄泻等药物不良反应可被山楂的酸涩性味约束。

聚类分析中药物基本聚类为平肝熄风、利水化湿、补益肝肾等类,与真实世界中高血压中医论治的常用药类契合。

通过 cytoscape 挖掘出新的核心处方:丹参、葛根、夏枯草、茯苓、川芎、钩藤、杜仲。方中夏枯草、川芎、钩藤清泻肝火、平抑肝阳,葛根、杜仲,生津养阴、滋补肝肾,茯苓健脾运湿,丹参活血化痰,全方补肝肾,平肝阳,兼顾健脾、化痰。肝肾阴虚,水不涵木而至肝阳上亢发为眩晕,疾病日久入络,血络不通,脑窍不通,则眩晕头痛日重,此方符合该病机,临床遇此病机可予以参考。

综上,此研究通过发掘治疗高血压的中药复方专利,发现其用药规律与高血压的实际临床治疗情况相符;但本研究纳入样本量较小,且因绝大多数中药复方专利未明确表明治疗的高血压病中医证型故未能根据中医证型探讨相关组方规律,因而

此研究结果仅为临床配伍用药时提供相关参考,其发掘的新核心方剂或对于高血压疾病的临床新药开发提供一定启示。

参考文献

- [1] HUANG K, SONG Y T, HE Y H, et al. Health system strengthening and hypertension management in China[J]. Glob Health Res Policy, 2016, 1: 13.
- [2] UNGER T, BORCHI C, CHARCHAR F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines[J]. J Hypertens, 2020, 38(6): 982-1004.
- [3] YACH D, HAWKES C, GOULD C L, et al. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control [J]. Jama, 2004, 291(21): 2616-2622.
- [4] MOHAMMED S A D, HANXING L, FANG L, et al. Integrated Chinese herbal medicine with Western Medicine versus Western Medicine in the effectiveness of primary hypertension treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 300: 115703.
- [5] REN W, WANG M, LIAO J, et al. The Effect of Chinese Herbal Medicine Combined With Western Medicine on Vascular Endothelial Function in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 823.
- [6] 但文超,何庆勇,王阶,等. 基于国家专利的中药复方调治病毒性心肌炎用药规律研究[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(7):94-98.
- [7] 尚唱,王玉玲,向密,等. 基于中医传承辅助平台探讨中药治疗原发性高血压病用药规律[J]. 辽宁中医杂志,2023,50(7):189-193.
- [8] CHEN L, GUO Q H, CHANG Y, et al. Tanshinone IIA ameliorated endothelial dysfunction in rats with chronic intermittent hypoxia[J]. Cardiovasc Pathol, 2017, 31: 47-53.
- [9] 钟慧,李带瑛,王苏樱,等. 丹参酮 IIa 通过 NF- κ B 和 β -catenin 信号通路抑制血管钙化[J]. 生理学报,2022,74(6):949-958.
- [10] 朱京,刘桂荣. 张志远运用葛根经验[J]. 中医杂志,2022,63(2):111-114.
- [11] 杨中敏,喻正科,欧阳璐,等. 基于数据挖掘探讨喻正科治疗原发性高血压病的用药规律[J]. 湖南中医杂志,2022,38(3):18-22.
- [12] 黄仁寿. 陈颖教授辨证治疗高血压病的回顾性研究[D]. 长春: 长春中医药大学,2022.
- [13] 郭梦婷. 葛根素通过内皮细胞 TRPV4 通道调节血压的机制研究[D]. 无锡:江南大学,2022.
- [14] 于雪,苏聪平,王旭,等. 山奈酚和芒柄花黄素对 H9c2 细胞缺氧损伤的保护作用[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(3):154-156.
- [15] 李艳丽. 夏枯草水提物对自发性高血压大鼠降压作用的研究[J]. 中外医学研究,2012,10(30):147.
- [16] 闫玉冰,王磊,杨博鸿,等. 夏枯草提取物对自发性高血压大鼠血压及血管活性物质的影响[J]. 中华中医药学刊,2019,37(7):1653-1656.
- [17] 张金华,邱俊娜,王路,等. 夏枯草化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2018,49(14):3432-3440.
- [18] 马晶晶,任路,尚德阳,等.《黄帝内经》五脏虚实辨证及治疗[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(9):1421-1425.
- [19] 孙莘一,黄文佐,祝美珍. 祝美珍辨治眩晕临证心得[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(9):1551-1553.