

肺动脉高压的中医证候分布及中药用药规律 文献研究

顾振华¹ 申春娣² 唐蜀华³ 曹新福¹

(1. 常州市中医医院心血管科,常州 213004; 2. 常州市中医医院呼吸科,常州 213004; 3. 江苏省中医院心内科,南京 210029)

【摘要】目的 基于数据挖掘技术和文献研究探讨肺动脉高压的中医证候分布特点及中药用药规律。**方法** 检索中国期刊全文数据库、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库自建库至 2022 年 3 月期间收录的中医药治疗肺动脉高压的随机对照研究或临床观察文献,对纳入文献的中医证型、药物使用频次、药物性味归经、功效分类、组方规律进行分析。**结果** 共纳入文献 55 篇,涉及患者 3 738 例,涵盖中医证型 25 种,频率较高的前 5 个证型为气虚血瘀痰阻 (1 060)、痰瘀阻肺 (581)、气虚血瘀 (398)、肺肾气虚 (286)、肺脾气虚 (201);共提取出 10 个病性证素和 4 个病位证素,病性证素频次前 3 位依次为血瘀 (2 689)、气虚 (2 361)、痰阻 (2 288),病位证素频次前 3 位依次为肺 (971)、肾 (805)、脾 (419);涉及处方 55 首,药味 95 味,用药以温性为主,五味以甘、苦、辛为主,主要归心、肝、肺、脾经,常用的药物有川芎、丹参、黄芪、当归、茯苓、赤芍、炙甘草、葶苈子、红花、白术等;常用药对组合有当归-川芎、丹参-川芎、炙甘草-川芎、黄芪-川芎、当归-丹参、黄芪-党参、丹参-水蛭、川芎-桃仁、丹参-贝母、川芎-水蛭等;并演化出 2 首新处方。**结论** 肺动脉高压证型多虚实夹杂,最常见的为气虚血瘀痰阻证;病性证素以实性居多,血瘀、痰阻最常见,虚性证素主要为气虚。中医药治疗肺动脉高压用药以补气行气、活血化痰、化痰平喘为基本大法,并兼顾补血养阴、利水渗湿、清热化痰等治法。

【关键词】 肺动脉高压;中医证候;用药规律;数据挖掘;文献研究

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2023.01.027

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是指由多种异源性疾病 (病因) 和不同的发病机制所致肺动脉血管结构或功能改变,引起肺血管阻力和肺动脉压力升高一种病理生理综合征^[1],可继而发展成右心衰竭甚至死亡,主要包括动脉性 PH、左心疾病所致 PH、肺部疾病和 (或) 缺氧所致 PH、慢性血栓栓塞性 PH 及不明或多种致病因素所致 PH 五大类^[2]。该病患率约占全球人口总数的 1%,其发病率、致残率和致死率均处于较高水平,严重威胁人类的生命健康^[3]。目前西医治疗 PH 的方法主要包括以磷酸二酯酶 5 抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列环素类似物及前列环素受体激动剂等为主的药物治疗,以及以球囊肺动脉成形术、外科手术、家庭氧疗等为主的非药物治疗,药物治疗疗效有限,器械治疗有创且价格昂贵^[4]。中医药在防治 PH 方面具有潜在优势,本研究对近

20 年来中医药治疗 PH 的随机对照研究或临床观察文献进行整理,总结 PH 中医证候特点及用药规律,以期为本病中医药诊治提供参考。

1 资料

1.1 文献来源

检索中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据知识服务平台等数据库从建库至 2022 年 3 月中医药治疗 PH 的相关文献。以“中医药”AND“肺动脉高压”OR“动脉性肺动脉高压”OR“左心疾病所致肺动脉高压”OR“肺部疾病和 (或) 缺氧所致肺动脉高压”OR“慢性血栓栓塞性肺动脉高压”OR“不明原因所致肺动脉高压”为检索策略,检索项选择“题名或关键词”,其余各项默认设置。

1.2 文献纳入标准

1.2.1 研究类型:临床观察或随机对照研究。

基金项目:2018 年全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (国中医药人教 2018-134)

作者简介:顾振华,男,38 岁,硕士,副主任医师。研究方向:中医药防治心血管病。

通信作者:曹新福,E-mail:1003770442@qq.com

引用格式:顾振华,申春娣,唐蜀华,等.肺动脉高压的中医证候分布及中药用药规律文献研究[J].北京中医药,2023,42(1):

1.2.2 研究对象：明确诊断的 PH 患者，包括动脉性 PH，左心疾病、肺部疾病和（或）缺氧所致 PH，慢性血栓栓塞性 PH，不明原因所致 PH 等。

1.2.3 干预措施：治疗组单用中药汤剂口服，或与西药联合，对照组单用西药口服。

1.3 文献排除标准

①重复发表的文献，仅录入其中 1 篇；②文献中未提及具体处方组成或用药信息不完整者。

2 方法

2.1 数据规范化

2.1.1 证型及证素规范：证型名称参照《中医临床诊疗术语·证候部分》^[5] 及《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[6] 中相关标准进行统一，对于以上标准规范中未涉及又不便于规范者，按原文献予以保留；参考朱文峰教授提出的 50 个共性证素^[7] 将各证型拆为病性证素及病位证素进行统计，如“肺脾气虚，血瘀痰阻证 60 次”，证素统计时计“肺 60 次、脾 60 次、气虚 60 次、血瘀 60 次、痰阻 60 次”。

2.1.2 中药规范：参考《中药学》^[8] 及《中华人民共和国药典》^[9] 对中药药物名称、功效、性味归经进行规范化处理，如将“淫羊藿、仙灵脾”统一为淫羊藿。

2.2 数据库建立

运用 Microsoft Excel 2020 软件建立 PH 的中医证候和方药数据库，包括证型、病例数及处方用药，由 2 名研究人员分别进行数据录入，产生分歧由第 3 名工作人员进行决断。

2.3 统计学方法

运用 Microsoft Excel 2020、SPSS 24.0、SPSS Modeler18 软件对文献中涉及的中医证候、药物频次、药物分类、性味归经进行频数统计，对组方用药规律进行关联规则分析和聚类分析。

3 结果

共检索出中医药治疗 PH 的文献 312 篇，依据纳入、排除标准筛选后最终纳入文献 55 篇，涉及中医证型 25 个，处方 55 首，药味 95 味。

3.1 证候分布统计

共有 20 篇文献报道了中医证型，涉及 3 738 例患者，涵盖 25 种证型。PH 证型虚实夹杂，以实证为主，出现频次较高的证型有气虚血瘀痰阻、痰瘀阻肺、气虚血瘀、肺肾气虚、肺脾气虚等。见表 1。

表 1 3 738 例 PH 患者频次≥80 次的高频中医证型分布

证型	频次(%)	证型	频次(%)
气虚血瘀痰阻	1 060(28.36)	肺脾肾虚、血瘀痰阻	100(2.68)
痰瘀阻肺	581(15.54)	肺阴亏虚、瘀血阻肺	100(2.68)
心虚血瘀	398(10.65)	痰阻气逆	96(2.57)
肺肾气虚	286(7.65)	肺肾气虚、血瘀痰阻	95(2.54)
肺脾气虚	201(5.38)	肺肾阳虚、水饮内停	86(2.30)
痰热蕴肺	121(3.24)	阳虚血瘀、水饮内停	80(2.14)

3.2 证素分布特点

对 25 个证型进行证素分析，共提取出 10 个病性证素和 4 个病位证素。病性证素总频次 8 317 次，其中实性证素占 66.58%，以血瘀频次最高，其次为痰阻、水饮及火热；虚性证素以气虚频次最高，其次为阳虚、阴虚及血虚。病位证素总频次 2 593 次，以肺频次最高，占 37.45%，其次为肾、脾。见表 2。

表 2 3 738 例 PH 患者中医病性及病位证素分布(n=8 317)

病性证素	频次(%)	病性证素	频次(%)	病位证素	频次(%)
血瘀	2 689(32.33)	火热	121(1.45)	肺	971(37.45)
气虚	2 361(28.39)	阴虚	115(1.38)	肾	805(31.05)
痰阻	2 288(27.51)	气逆	96(1.15)	脾	419(16.16)
水饮	284(3.41)	血虚	62(0.75)	心	398(15.35)
阳虚	241(2.90)	气滞	60(0.72)		

3.3 用药频次统计

本次共纳入 55 首处方，涉及中药 95 味，使用频次 556 味次。使用频次较高的药物的药物有川芎、丹参、黄芪、当归、茯苓、赤芍、炙甘草、葶苈子、红花等。见表 3。

表 3 使用频率最高的前 15 味药物(n=556)

药物	频次(%)	药物	频次(%)	药物	频次(%)
川芎	40(7.19)	赤芍	18(3.24)	半夏	13(2.34)
丹参	39(7.01)	炙甘草	17(3.06)	甘草	13(2.34)
黄芪	31(5.58)	葶苈子	17(3.06)	瓜蒌	13(2.34)
当归	26(4.68)	红花	16(2.88)	桃仁	13(2.34)
茯苓	22(3.96)	白术	13(2.34)	贝母	12(2.16)

3.4 药物功效分类统计

涉及的 95 味药按功效可分成 21 类，其中使用频率较高的前 10 类药物分别为补气药、活血化瘀药、清热凉血药、止咳平喘药、化痰药、补血药、理气药、利水渗湿药、发散风寒药、补阴药，这

10 类药物的累计使用频率达 87.05%。见表 4。

表 4 使用药物前 10 类功效分类情况(n=556)

药物种类	频次	频率(%)	累计频率(%)
补气药	109	19.60	19.60
活血化瘀药	76	13.67	33.27
清热凉血药	65	11.69	44.96
止咳平喘药	60	10.79	55.76
化痰药	49	8.81	64.57
补血药	33	5.94	70.50
理气药	27	4.86	75.36
利水渗湿药	27	4.86	80.22
发散风寒药	20	3.60	83.81
补阴药	18	3.24	87.05

3.5 药物的性味归经统计

四气五味统计显示,中药药性以温性为主,药味以甘、苦、辛为主。归经结果显示,药物归肝、肺、脾、心经的频次较高。见表 5、表 6。

表 5 使用药物药性(n=556)和药味(n=807)情况(%)

药性	频次	百分比(%)	药味	频次	百分比(%)
温	234	42.09	甘	283	35.07
平	147	26.44	苦	258	31.97
凉	88	15.83	辛	213	26.39
寒	80	14.39	酸	33	4.09
热	7	1.26	咸	20	2.48

表 6 药物归经统计(n=1 324)

药物归经	频次	百分比(%)	药物归经	频次	百分比(%)
肝	244	18.43	大肠	78	5.89
肺	233	17.60	胆	48	3.63
脾	233	17.60	膀胱	53	4.00
心	217	16.39	三焦	2	0.15
胃	111	8.38	心包	8	0.60
肾	93	7.02	小肠	4	0.30

3.6 药物关联规则分析

运用 SPSS modeler 18.0 软件对使用频次较高的前 30 味药使用 Apriori 算法进行关联规则分析,设置最小规则置信度为 80%,最低条件支持度 15%。支持度最高的为当归-川芎,置信度最高的为黄芪-党参,将其关联规则进行网络化展示。见表 7,图 1。

3.7 药物聚类分析

运用 SPSS 24.0 软件对使用高频次的 30 味药进行聚类分析,据此可将常用药物分为 9 类。见

表 7 高频药物支持度、置信度前 15 味关联规则

后项	前项	支持度(%)	后项	前项	置信度(%)
当归	川芎	74.15	黄芪	党参	100.00
丹参	川芎	73.14	丹参	水蛭	100.00
黄芪	川芎	71.56	川芎	桃仁	94.26
炙甘草	川芎	71.11	丹参	党参	92.38
当归	丹参	69.18	川芎	水蛭	91.16
黄芪	丹参	69.14	丹参	贝母	89.84
川芎	丹参	69.14	川芎	当归	86.25
当归	黄芪	58.42	丹参	黄芪	85.10
甘草	黄芪	58.42	炙甘草	桃仁	84.76
丹参	黄芪	58.42	川芎	赤芍	84.76
川芎	黄芪	58.42	川芎	黄芪	84.28
丹参	当归	51.14	丹参	赤芍	84.28
黄芪	当归	51.14	川芎	甘草	84.28
炙甘草	当归	50.21	丹参	葶苈子	83.29
川芎	当归	50.21	杏仁	麻黄	82.14

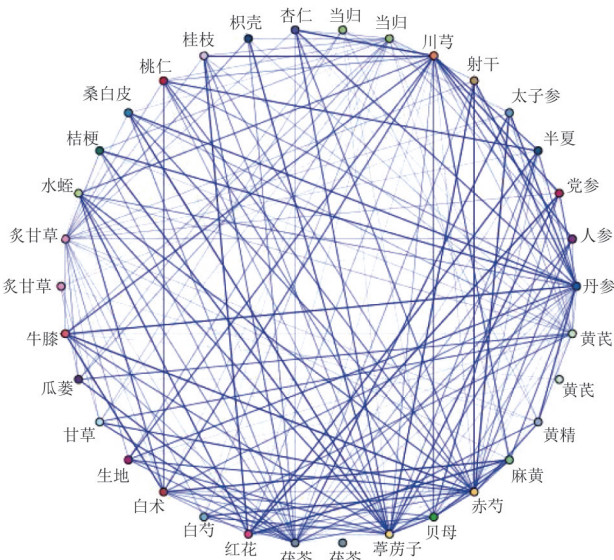


图 1 高频药物关联规则网络图

图 2, 表 8。

表 8 高频药物聚类分析结果

类别	药物组成
I	杏仁、麻黄、射干、党参
II	桃仁、牛膝、红花、枳壳、桔梗、赤芍
III	丹参、黄芪、川芎、当归、炙甘草、白术、茯苓、生地黄
IV	人参、半夏、桂枝
V	桑白皮
VI	太子参、黄精、葶苈子、贝母、水蛭
VII	甘草
VIII	白芍
IX	瓜蒌

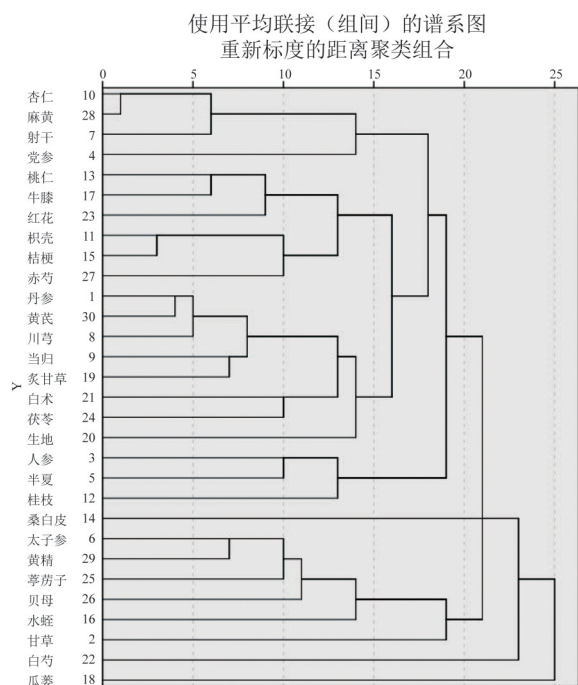


图2 高频药物聚类分析树状图

4 讨论

PH 主要症状有胸闷、气短喘促、动则喘甚、唇甲青紫、面青肢冷等，舌质紫暗、有瘀斑，脉象多见沉弱或细涩^[10]，可归属于中医学“肺胀”“喘证”“胸痹”等范畴。目前中医学对于 PH 的辨证分型尚无统一标准，颜乾麟^[11]认为本病病机以宗气不足为本，痰瘀阻滞为标；徐浩^[12]认为本病病机为大气下陷，后期可兼夹瘀血、水饮、阳虚和阴虚等证；王国斌^[13]认为本病病机主要为心气亏虚、气血不畅和心脉瘀阻等。

本研究对 20 篇临床观察和临床随机对照研究文献中涉及的 3 738 例患者的中医证候进行了统计分析，共涵盖 25 种证型，提示 PH 的中医证型虚实夹杂居多，涉及肺、脾、肾、心等脏腑，实证主要为血瘀痰阻，兼见痰热蕴肺、痰阻气逆及水饮内停，虚证则多见肺脾气虚、肺肾气虚、肺肾阴虚，其中出现频次最高的证型为气虚血瘀痰阻证，其次为痰瘀阻肺和心虚血瘀证。证素分析提示，血瘀、气虚、痰阻为 PH 最常见病性证素，肺则为频次最高的病位证素，其次为肾、脾；且证素组合以复合证素及虚实证素夹杂为主，提示 PH 病机复杂。肺脾肾气虚为 PH 的基础病机，血瘀、痰阻则为 PH 的关键病机，肺脾肾气虚无力推动气血运行，久之则气滞血瘀；气虚水饮失于运化，久之则痰饮内生阻肺；痰瘀互结于肺，肺气失于宣降，

而发生 PH。

从用药频率、功效类别及性味归经统计结果可以看出，治疗 PH 所用药物以补气药为主，其次为活血化瘀、清热凉血、止咳平喘及化痰药，药性以温、平为主，药味主要为甘、苦、辛，主要归肝、肺、脾、心经。如前所述，PH 的基础病机为肺脾肾气虚，关键病机为血瘀、痰阻，这些药用特点与病机基本相应。相关结果提示我们在临证治疗 PH 遣方用药时应以补气活血化瘀为基本用药原则，同时兼顾证型，适当加减。

关联规则分析结果显示（表 7、图 1），相关药对主要以补气药、活血化瘀药、化痰药及补血药之间相互配伍为主，如当归-川芎、炙甘草-川芎、黄芪-川芎、黄芪-党参、丹参-水蛭、丹参-贝母等。其中支持度最高药对为当归-川芎，置信度最高药对为黄芪-党参，这 2 组药对功效主要为补气活血，切合 PH 气虚血瘀的病机，现代药理学亦提示其对治疗 PH 有较显著效果。如当归注射液可抑制缺氧性肺血管收缩，减少内皮素 1（ET-1）、血管紧张素-II（AT-II）、内源性洋地黄（EDF）的合成与释放，从而降低肺动脉压^[14-15]；川芎嗪可通过扩张肺血管、抗血栓、抗肺纤维化等降低 PH^[16-17]；黄芪可通过降低肺组织中 ET-1 含量，提高一氧化氮含量，抑制血管平滑肌增殖，从而降低肺动脉压^[18]；长期服用党参能够提高 PH 患者缺氧耐力，减轻 PH 患者胸闷气短等症状^[19]。其余药对的功效或以补气为主，或以活血为主，或以化痰为要，更多的则是功效相兼，如补气活血等，临证时相关药对的选择需兼顾患者的证型恰当使用。

通过系统聚类分析法对 30 味高频药物进行聚类分析，发现高频药物可分为 9 类。9 类药物组合功效各有侧重，或偏重于行气活血，或偏重于化痰平喘，或侧重于益气生津。结合该病的病因病机及聚类结果，本研究可演化出 2 首治疗 PH 的新处方：① II + III + V + IX：赤芍、川芎、当归、黄芪、桃仁、红花、牛膝、丹参、枳壳、桔梗、生地黄、茯苓、白术、炙甘草、桑白皮、瓜蒌。组方为补阳还五汤加减，功效为补气滋阴、行气活血、化痰平喘；② I + IV + V + VI + IX：麻黄、桂枝、杏仁、射干、葶苈子、桑白皮、半夏、瓜蒌、贝母、人参、太子参、黄精、水蛭。组方为麻黄汤和桑白皮汤加减，全方以化痰降气、宣肺平喘为

主, 兼顾补气生津、活血化瘀。2 首新方均有补气活血及化痰平喘之功, 区别在于前方侧重于补气活血, 后方侧重降气化痰。需要指出的是, 新处方只为临证提供了一个新思路, 具体应用还应做到辨证而治, 有是证用是方, 不可盲目套用, 相关疗效也有待临床进一步验证。

综上所述, PH 证型虚实夹杂居多, 最常见的为气虚血瘀痰阻证; 病性证素以实性居多, 血瘀、痰阻最常见, 虚性证素主要为气虚。中医药治疗 PH 用药以补气行气、活血化瘀、化痰平喘为基本法则, 并兼顾补血养阴、利水渗湿、清热化痰等治法。基于数据挖掘技术对中医药辨治 PH 的文献进行研究, 可为中医药在该领域的深入研究提供新的思路。但数据挖掘的方法亦有局限性, 所得出的结论还需要结合中医理论和临床实践进一步分析和验证^[20]。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(1): 11-51.
- [2] HOEPER MM, HUMBERT M, SOUZA R, et al. A global view of pulmonary hypertension[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(4): 306-322.
- [3] BENZA RL, MILLER DP, BARST RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry[J]. Chest, 2012, 142(2): 448-456.
- [4] 刘润, 阿纳尔古丽·麦麦提, 张俟, 等. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压治疗新进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(5): 773-776.
- [5] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语·证候部分[M]. 北京: 中国标准出版社, 1997.
- [6] 郑筱萸. 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.
- [7] 朱文锋, 黄碧群, 陈新宇. 病性证素辨别的意义与方法[J]. 中医杂志, 2006, 24(2): 204-205.
- [8] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [10] 王传博, 李泽庚, 彭波, 等. 慢性阻塞性肺疾病及并发肺动脉高压之中医述要[J]. 中医临床研究, 2011, 3(15): 8-10.
- [11] 刘珺, 王博, 颜琼枝, 等. 颜乾麟教授从调补宗气法治疗原发性肺动脉高压经验[J]. 中国中医急症, 2016, 25(10): 1886-1887.
- [12] 张杰, 张贺, 李秋忆, 等. 徐浩教授“大气下陷”论治肺动脉高压经验浅析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(8): 1271-1273.
- [13] 谈佳玮, 车志英, 李顺景. 王国斌教授运用桃红四物汤加减治疗肺动脉高压经验[J]. 中医学报, 2016, 31(11): 1691-1694.
- [14] 孙先军, 陶梦婕, 邓文丽, 等. 当归注射液对大鼠慢性肺动脉高压的影响[J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(3): 249-251.
- [15] 许军阳, 李光绍. 当归注射液对低氧性肺动脉高压血管收缩肽的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(6): 467-468.
- [16] WAN XP. Effect of tetramethylpyrazine on pulmonary artery hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease at acute exacerbation[J]. Chin J Exp Tradit Med Formul, 2013, 19(9): 326-330.
- [17] 赵方允, 王琰, 张春芳, 等. 治疗肺动脉高压的中药及其药理学研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(11): 1496-1500.
- [18] 柳济成, 安昌善, 王吉发, 等. 黄芪注射液对低氧性肺动脉高压大鼠肺组织内皮素 1 与一氧化氮分泌的影响[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(1): 46-48.
- [19] 张西洲, 刘春根, 周忠江, 等. 硝苯吡啶和复方党参防治高原性肺动脉高压现场研究[J]. 解放军预防医学杂志, 1995, 13(2): 103-106.
- [20] 曹新福, 刘子豪, 李享, 等. 全国各地防治新型冠状病毒肺炎中医药方案用药规律分析[J]. 北京中医药, 2020, 39(5): 418-422.

Literature study on TCM syndrome distribution and TCM medication law of pulmonary hypertension

GU Zhen-hua, SHEN Chun-di, TANG Shu-hua, CAO Xin-fu

(收稿日期: 2022-05-11)