

基于隐结构模型结合关联规则分析 病态窦房结综合征的方药规律

卫靖靖^{1,2}, 于瑞¹, 郝鹏乐¹, 李兴渊¹, 王新陆¹, 乔利杰², 朱明军^{1*}

(1. 河南中医药大学 第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

[摘要] 探讨中医药治疗病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS)的方药规律,为临床辨证治疗提供参考依据。分别检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)中医药治疗 SSS 的相关文献,提取合格文献信息并建立数据库,检索年限为建库至 2023 年 1 月 31 日。分别采用 Lantern 5.0 及 Rstudio 软件,对频率>3.00%的中药进行隐结构模型与关联规则分析,并结合频数描述,探讨中医药治疗 SSS 的用药规律。纳入中医处方 192 篇,涉及中药 115 味,累计频次 1 816 次。高频中药有附子、人参、甘草、黄芪、丹参等,功效以补虚药、辛温解表药和活血化瘀药为主。隐结构分析共获得 13 个隐变量、26 个隐类、8 个综合聚类模型,21 个核心方剂,推测 SSS 常见证候有心阳气虚证、心脾阳虚证、心肾阳虚证、阳虚血瘀证、气阴两虚血瘀证、阴阳两虚证等。关联规则分析获取 30 条强关联规则,其中支持度最高的是人参-附子。SSS 为本虚标实之证,以阳虚、气虚为本,寒、痰、瘀为标,临床治疗以温阳益气为主,随证配合活血化瘀、温里散寒、行气化痰等治法。

[关键词] 病态窦房结综合征; 隐结构; 关联规则; 用药规律

Regularity of prescriptions for sick sinus syndrome based on latent structure combined with association rules

WEI Jing-jing^{1,2}, YU Rui¹, HAO Peng-le¹, LI Xing-yuan¹, WANG Xin-lu¹, QIAO Li-jie², ZHU Ming-jun^{1*}

(1. the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] This study aims to mine the regularity of traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions for sick sinus syndrome (SSS) and provide a reference for clinical syndrome differentiation and treatment. The relevant papers were retrieved from CNKI, Wanfang, VIP, and SinoMed with the time interval from inception to January 31, 2023. The relevant information from qualified papers was extracted to establish a library. Lantern 5.0 and Rstudio were used to analyze the latent structure and association rules of TCMs with the frequency $\geq 3\%$, which combined with frequency descriptions, were used to explore the rules of TCM prescriptions for SSS. A total of 192 TCM prescriptions were included, involving 115 TCMs with the cumulative frequency of 1 816. High-frequency TCMs include Aconiti Lateralis Radix Praeparata, Ginseng Radix et Rhizoma, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Astragali Radix, and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma. The high-frequency medicines mainly had the effects of tonifying, releasing exterior with pungent-warm, and activating blood and resolving stasis. The analysis of the latent structure model yielded 13 hidden variables, 26 hidden classes, 8 comprehensive cluster models, and 21 core prescriptions. Accordingly, the common syndromes of SSS were inferred as heart-Yang Qi deficiency, heart-spleen Yang deficiency, heart-kidney Yang deficiency, Yang deficiency and blood stasis, both Qi and Yin deficiency and blood stasis, and Yin and Yang deficiency. The analysis of association rules predicted 30 strong association rules,

[收稿日期] 2023-04-18

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(82030120);国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目(国中医药人教函[2021]203号);河南省中医药科学研究专项(2018JDZX009)

[通信作者] *朱明军,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事中医药防治心血管疾病的临床和基础研究,E-mail:zhumingjun317@163.com

[作者简介] 卫靖靖,博士研究生,E-mail:13783669602@163.com

among which Ginseng Radix et Rhizoma-Aconiti Lateralis Radix Praeparata had the highest support. SSS is a syndrome with Yang deficiency and Qi deficiency as the root causes and cold, phlegm, and stasis as the manifestations. The clinical treatment of SSS should focus on warming Yang and replenishing Qi, which should be supplemented with the therapies of activating blood and resolving stasis, warming interior and dissipating cold, or regulating Qi movement for resolving phlegm according to the patients' syndromes.

[Key words] sick sinus syndrome; latent structure; association rule; prescription regularity

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20230728.501

病态窦房结综合征(sick sinus syndrome, SSS)是一组由窦房结功能障碍及其周围组织病变引起的起搏功能和(或)冲动传导功能障碍的综合征^[1]。该病起病隐匿,病程长,预后较差,自然病史伴有进行性心律失常和不良心血管事件,是心血管领域常见的疑难病证^[2]。最新统计数据显示^[3-4],美国每年有超过 75 000 例患有 SSS,65 岁及以上的老年人 SSS 发病率为 1/600,约 50% 的 SSS 患者会出现慢快综合征,与其他心脏疾病相比,SSS 患者中风和死亡的风险显著增加。现代医学针对有症状的 SSS 患者,尚无特效药物治疗,而人工心脏起搏器植入、生物起搏等,因价格昂贵、电池寿命、创伤风险以及对自主神经系统的调节缺乏反应等因素导致应用范围受限,同时研究表明心脏起搏器植入术只能改善患者症状而不能明显提高生存率^[5]。因此,寻找更为安全有效,且耐受良好的治疗方法具有重要意义。

中医药在防治 SSS 方面积累了丰富的经验,多项研究表明^[6-8],中医药辨证论治能够提高窦性心律、有效控制节律,缓解临床症状,减轻治疗费用,提高生存质量,且安全性良好,复发率低。当前中医药治疗 SSS 方药规律研究多基于个人经验^[9-10],临床辨证分型多样,缺乏科学规范的文献梳理。鉴于此,本研究通过隐结构结合关联规则,全面收集、整理、分析中医药治疗 SSS 方药分布特点和配伍规律,旨在为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

全面检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)中应用中医药治疗 SSS 的文献。检索策略如下: (“病态窦房结综合征”OR“窦房结功能不全”OR“病窦综合征”OR“窦房结功能障碍”OR“病窦”OR“窦性心动过缓”)AND (“中医药”“草药”OR“汤药”OR“方剂”OR“中药”OR“中西医”)。采用主题词结合自由词进行检索,并手工补充检索临床试验

注册平台、系统评价及相关综述的参考文献清单,保证文献的全面程度。检索年限均为各数据库建库至 2023 年 1 月 31 日。

1.2 纳入标准

研究对象均确诊为 SSS 患者;研究类型为中医药治疗 SSS 的临床研究;治疗方案涉及具体中药组方,且中医药疗效确切。

1.3 排除标准

不以 SSS 为唯一治疗目的的文献;干预措施包含中医外治法、中药注射液等非口服汤剂的文献;综述、个案报道、动物实验以及重复发表的文献。

1.4 文献检索与筛选

将数据库检索的文献导入 Endnote 软件查重,由 2 名研究人员根据纳入和排除标准对文献进行筛选,提取信息,并进行交叉核对。采用标准化数据提取表提取数据,提取信息包括标题、第一作者、发表年份、证型、方剂组成、药物剂量等。

1.5 数据库建立与名称规范化处理

应用 Microsoft Excel 2019 软件建立治疗 SSS 的中药及方剂数据库,中药名称、性味归经、功效类别参考《中国药典》^[11] 2020 年版及《中药学》^[12] 进行规范,如将“红参”规范为“人参”,将“仙灵脾”规范为“淫羊藿”,将“麦门冬”规范为“麦冬”,将“黑顺片”规范为“附子”,将“云苓”规范为“茯苓”,将“山萸肉”规范为“山茱萸”,将“当归尾”规范为“当归”等。再参照《中医临床诊疗术语第 2 部分·证候》^[13] 对辨证分型的证型名称进行规范化处理,对于未涉及的证型,可参考《中医诊断学》^[14]、《中医证候鉴别诊断学》^[15] 进行规范,对上述标准中未描述而不便归类的证型,遵照原文献保留。

1.6 数据分析

采用 Microsoft Excel 2019 软件对提取文献中的药物进行频次、剂量、性味归经等统计分析。根据隐结构分析相关原理^[16-17],使用 Lantern 5.0 软件中的双步隐树分析算法(LTM-EAST),对频率>3.00%的

中药构建隐结构模型;结合专业知识对隐变量进行综合聚类,推断治疗 SSS 的方药规律,采用贝叶斯信息准则(BIC)评分评价所得模型,绝对值越大表示所得模型越好。基于 Rstudio 软件中的 Apriori 模块进行关联规则分析及可视化网络展示,设置支持度>25.00%、置信度>70.00%、提升度>1.00。

2 结果

2.1 文献筛选

检索数据库共获得文献 2 806 篇,使用 Endnote 软件剔除各数据库重复文献 2 085 篇,剩余 721 篇。经阅读标题、摘要后排除不符合文献 367 篇,仔细阅读全文排除不合格文献 162 篇,最终纳入 192 篇。文献筛选流程见图 1。

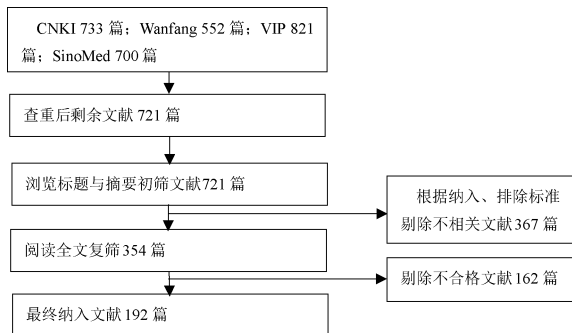


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Article screening process

2.2 SSS 的病因构成

192 篇文献中 116 篇记录了 SSS 的病因,涉及患者 7 081 例。结果显示,除去病因不详的 897 例外(12.67%),冠心病 3 403 例(48.06%)、心肌炎 870 例(12.29%)、高血压病 824 例(11.64%)为 SSS 的主要病因构成,见表 1。

表 1 病态窦房结综合征的病因构成

Table 1 Etiology of sick sinus syndrome

No.	病因	样本量/例	频率/%
1	冠心病	3 403	48.06
2	心肌炎	870	12.29
3	高血压病	824	11.64
4	心肌病	560	7.91
5	风湿性心脏病	257	3.63
6	糖尿病	160	2.26
7	特发性硬化-退行性变	69	0.97
8	甲状腺功能减退	41	0.58
9	病因不详	897	12.67

2.3 SSS 的证型分类

192 篇文献中 47 篇详细记录了 8 种证型,涉及患者 3 230 例。结果显示,心肾阳虚证 1 095 例(33.90%)、阳虚血瘀证 1 082 例(33.50%)、阳气亏虚证 253 例(7.83%)为 SSS 的主要证型,见表 2。

表 2 病态窦房结综合征的证型分布

Table 2 Syndrome distribution of sick sinus syndrome

No.	证型	文献量/篇	样本量/例	频率/%
1	心肾阳虚	19	1 095	33.90
2	阳虚血瘀	14	1 082	33.50
3	阳气亏虚	5	253	7.83
4	气虚下陷	3	210	6.50
5	气虚血瘀	2	191	5.91
6	脾肾阳虚	1	183	5.67
7	心脾阳虚	1	126	3.90
8	心阳不振	2	90	2.79

2.4 中药分布

对 192 篇文献中全部中药进行整理,通过中药名称标准化后共提取中药 115 种,总频次 1 816 次。将药物使用频次由高至低排序,频率>3.00%的高频中药共 55 味,累计使用频次 1 664 次(91.63%)。频次(频率)最高的前 6 味中药依次是附子 132 次(68.75%)、人参 115 次(59.90%)、甘草 114 次(59.38%)、黄芪 108 次(56.25%)、丹参 102 次(53.13%)、桂枝 94 次(48.96%)。高频中药频次分布见表 3。

频率>3.00%的高频中药功效共涉及 13 类,以补虚药(675 次,37.17%)、解表药(268 次,14.76%)、活血化瘀药(208 次,11.45%)为主。其中补虚药以补气药(407 次)为主;解表药以辛温解表药(240 次)为主;活血化瘀药以活血调经药(149 次)为主。性味归经统计显示,高频中药药性偏温(859 次,51.62%)、寒(341 次,20.49%)、平(276 次,16.59%);药味偏甘(1 113 次,43.53%)、辛(729 次,28.51%)、苦(570 次,22.29%);主归心经(1 027 次,22.20%)、肺经(880 次,19.02%)、脾经(804 次,17.38%)。具体中药功效分布见表 4,性味归经分布见图 2。

2.5 隐结构分析

2.5.1 模型构建 将频率>3.00%的 55 味高频中药记为显变量,分别记为 X_1 、 X_2 、 X_3 、…… X_{55} 。通过隐结构模型学习,共得到隐变量 13 个,依次记为

表 3 高频中药的使用频次分布

Table 3 Frequency distribution of high-frequency traditional Chinese medicines

No.	中药	频次	频率/%	No.	中药	频次	频率/%
1	附子	132	68.75	29	熟地黄	14	7.29
2	人参	115	59.90	30	酸枣仁	14	7.29
3	甘草	114	59.38	31	桃仁	14	7.29
4	黄芪	108	56.25	32	大枣	13	6.77
5	丹参	102	53.13	33	干姜	12	6.25
6	桂枝	94	48.96	34	龙骨	12	6.25
7	麦冬	78	40.63	35	黄连	11	5.73
8	细辛	71	36.98	36	升麻	11	5.73
9	麻黄	69	35.94	37	土鳖虫	11	5.73
10	川芎	48	25.00	38	阿胶	10	5.21
11	五味子	47	24.48	39	柴胡	10	5.21
12	当归	42	21.88	40	桔梗	10	5.21
13	党参	42	21.88	41	白芍	9	4.69
14	肉桂	37	19.27	42	桑寄生	9	4.69
15	淫羊藿	37	19.27	43	水蛭	9	4.69
16	三七	32	16.67	44	白术	8	4.17
17	赤芍	31	16.15	45	甘松	8	4.17
18	生地黄	29	15.10	46	瓜蒌	8	4.17
19	红花	24	12.50	47	枳壳	8	4.17
20	山茱萸	24	12.50	48	葛根	7	3.65
21	冰片	20	10.42	49	山药	7	3.65
22	蟾酥	20	10.42	50	菟丝子	7	3.65
23	麝香	20	10.42	51	知母	7	3.65
24	鹿茸	17	8.85	52	鹿角胶	6	3.13
25	洋金花	16	8.33	53	生姜	6	3.13
26	补骨脂	14	7.29	54	薤白	6	3.13
27	枸杞	14	7.29	55	玉竹	6	3.13
28	黄精	14	7.29				

注:仅列出频率>3.00%的中药。

表 4 高频中药的功效分布

Table 4 Efficacy distribution of high-frequency traditional Chinese medicines

No.	功效	药味数	功效分类	分类频次	总频次	频率/%
1	补虚药	20	补气药	407	675	37.17
			补阴药	112		
			补阳药	81		
			补血药	75		
2	解表药	7	辛温解表药	240	268	14.76
			辛凉解表药	28		
3	活血化瘀药	6	活血调经药	149	208	11.45
			活血止痛药	48		
			活血疗伤药	11		
4	温里药	3	清热凉血药	60	181	9.97
5	清热药	4	清热燥湿药	11	78	4.30
			清热泻火药	7		
6	收涩药	2	敛肺涩肠药	47	71	3.91
			固精缩尿止带药	24		
7	开窍药	3	—	—	60	3.30
8	化痰止咳平喘药	3	止咳平喘药	16	34	1.87
			清热化痰药	18		
9	止血药	1	—	—	32	1.76
10	理气药	3	—	—	22	1.21
11	安神药	1	—	—	14	0.77
12	平肝息风药	1	—	—	12	0.66
13	祛风湿药	1	—	—	9	0.50

注:—,无数据。

$Y_0, Y_1, Y_2, \dots, Y_{12}$ 。所有隐变量均有 2 个隐类,共得到 26 个隐类。所得模型 BIC 评分为-3 063.69 分。建立的隐结构模型见图 3。

2.5.2 综合聚类 使用综合聚类法对 13 个隐变量进行聚类,结果共聚为 8 类,分别记为 $Z_1, Z_2, \dots, Z_8$ 。以 Z_1 为例, Y_1, Y_4, Y_5, Y_{11} 聚于 Z_1 ,包括桂枝、甘草、黄芪、知母、桔梗、柴胡、升麻等,主要功效为补心益气、升阳举陷,核心方剂为桂枝甘草汤、升陷汤、保元汤,以方测证可推测为心阳气虚证,适用于疾病初期。综合聚类模型 BIC 评分为-393.71~-1 095.93 分,综合聚类见表 5。结果除 Z_7 外,各综合聚类模型 BIC 评分绝对值均较高,表明模型尚可。

2.6 关联规则分析

为挖掘治疗 SSS 方剂中不同药物间的组合规律,通过 Rstudio 软件中的 Apriori 函数对高频中药进行关联规则分析及可视化网络展示,结果共获得 30 条核心关联规则,最大前项数为 2,提升度均>1.00。30 条关联规则中 2、3 项中药组合各 15 条,见表 6,图 4、5。

3 讨论

中医学无病态窦房结综合征的病名,根据患者心悸、头晕、胸闷、气短、乏力、喜温恶寒、脉迟等主要临床表现,多将其归属于“心悸”“怔忡”“眩晕”“厥证”“脉迟症”“脉结代”等范畴。针对其病机,古代

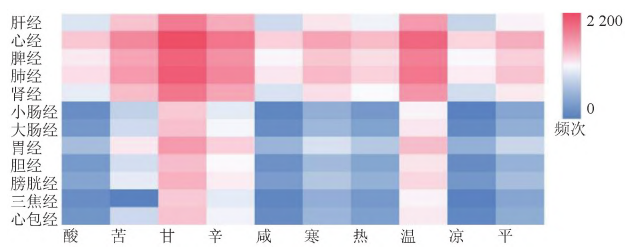
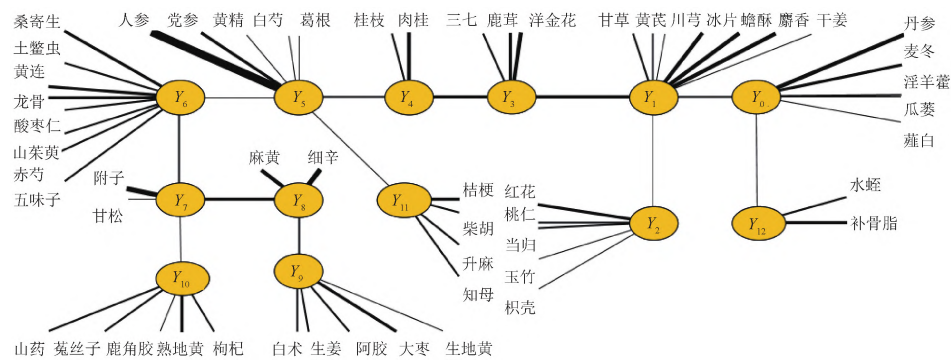


图2 高频中药的性味、归经热图

Fig. 2 Heatmap of nature, flavor, and meridian tropism of high-frequency traditional Chinese medicines

文献早有论述,《素问·阴阳别论篇》云“迟者为阴”。《濒湖脉学》又云“迟而无力定虚寒,代脉都因元气虚,结脉皆因气血凝”,明确指出虚寒、气虚、血凝可致脉道滞涩而成“脉迟症”。《灵枢·本神》又云“肾气虚则厥”,提示肾气不足可致“厥证”。现代医家多认为 SSS 为本虚标实之证,病机以五脏阳气亏虚致运化失职为本,脉络瘀阻、痰浊阻滞、寒邪凝滞为标,病程绵延则易出现阳损及阴而致阴阳两虚。根据“虚者补之、寒者热之、劳者温之”治则,临床采用



线条越粗代表 2 个节点间互信息越大;所有隐变量均有 2 个隐类。

图3 隐结构模型

Fig. 3 Latent structure model

表5 隐结构综合聚类分析

Table 5 Comprehensive clustering of latent structures

聚类	BIC 评分	隐变量	中药	主要功效	核心方药	以方测证	疾病阶段
Z ₁	-1 084.52	Y ₁ , Y ₄ , Y ₅ , Y ₁₁	桂枝、甘草、黄芪、知母、桔梗、柴胡、升麻、干姜、肉桂、人参、党参、黄精、白芍、葛根、川芎、冰片、麝香、蟾酥	补气 益气, 升阳举陷	升陷汤、桂枝甘草汤、保元汤	心阳气虚	初期
Z ₂	-703.98	Y ₄ , Y ₅ , Y ₇	人参、附子、桂枝、党参、黄精、白芍、葛根、肉桂、甘松	温补心脾	参附汤、桂枝人参汤	心脾阳虚	中期
Z ₃	-560.20	Y ₄ , Y ₇ , Y ₁₀	附子、桂枝、肉桂、山药、菟丝子、鹿角胶、熟地黄、枸杞、甘松	温肾助阳	右归丸、阳和汤、桂枝附子汤	心肾阳虚	中期
Z ₄	-951.08	Y ₁ , Y ₃ , Y ₇ , Y ₈	麻黄、细辛、附子、甘草、干姜、黄芪、川芎、冰片、蟾酥、麝香、三七、鹿茸、洋金花、甘松	温阳活血	麻黄附子细辛汤、干姜附子汤、四逆汤、心宝丸	阳虚血瘀	中期
Z ₅	-555.23	Y ₅ , Y ₆	人参、五味子、党参、黄精、白芍、葛根、桑寄生、土鳖虫、黄连、龙骨、酸枣仁、山茱萸、赤芍	益气 养阴, 活血化痰	生脉散、稳心颗粒、参松养心胶囊	气阴两虚血瘀	中期
Z ₆	-1 095.93	Y ₄ , Y ₅ , Y ₇ , Y ₉ , Y ₁₀	桂枝、肉桂、人参、党参、黄精、白芍、葛根、附子、甘松、白术、生姜、阿胶、大枣、生地黄、山药、菟丝子、鹿角胶、熟地黄、枸杞	回阳 固脱, 益气滋阴	参附汤、炙甘草汤、左归丸	阴阳两虚	后期
Z ₇	-393.71	Y ₂ , Y ₁₁	红花、桃仁、当归、玉竹、枳壳、桔梗、柴胡、升麻、知母	理气 行血, 化痰止痛	血府逐瘀汤	血瘀	兼证
Z ₈	-855.94	Y ₀ , Y ₄ , Y ₉	瓜蒌、薤白、桂枝、肉桂、白术、生姜、阿胶、大枣、生地黄、丹参、麦冬、淫羊藿	理气 祛痰, 宽胸散结	瓜蒌薤白半夏汤、苓桂术甘汤	痰浊	兼证

温阳益气以治本,行气、活血、化痰以祛有形实邪的治法。郭维琴认为本病病机主要为虚、寒、瘀,心脾

肾阳气虚损为本,血瘀痰阻为标,虚实夹杂,贯穿疾病始终^[18]。国医大师刘志明认为 SSS 病在心脉,根

表 6 高频中药的关联规则分析

Table 6 Association rules analysis of high-frequency traditional Chinese medicines

关联规则	支持度/%	置信度/%	提升度
人参→附子	45.31	75.65	1.11
黄芪→附子	43.75	77.78	1.14
丹参→附子	37.50	70.59	1.03
桂枝→甘草	36.98	75.53	1.28
桂枝→黄芪	35.42	72.34	1.29
细辛→附子	33.33	90.14	1.32
麻黄→附子	31.25	86.96	1.27
麦冬→甘草	30.73	76.62	1.30
麦冬→丹参	29.69	74.03	1.39
麦冬→人参	29.69	74.03	1.24
丹参+附子→黄芪	29.17	77.78	1.38
丹参+黄芪→附子	29.17	83.58	1.23
麻黄→细辛	28.13	78.26	2.12
细辛→麻黄	28.13	76.06	2.12
附子+甘草→黄芪	28.13	75.00	1.33
甘草+黄芪→附子	28.13	75.00	1.10
麦冬→附子	28.13	70.13	1.03
细辛→黄芪	27.60	74.65	1.33
甘草+黄芪→桂枝	26.56	70.83	1.45
甘草+桂枝→黄芪	26.56	71.83	1.28
桂枝+黄芪→甘草	26.56	75.00	1.27
附子+细辛→黄芪	26.04	78.13	1.39
黄芪+细辛→附子	26.04	94.34	1.38
细辛→丹参	26.04	70.42	1.33
附子+麻黄→细辛	25.00	80.00	2.16
附子+细辛→麻黄	25.00	75.00	2.09
附子+桂枝→黄芪	25.00	75.00	1.33
黄芪+人参→附子	25.00	90.57	1.33
麻黄+细辛→附子	25.00	88.89	1.30
桂枝+黄芪→附子	25.00	70.59	1.03

于肾,并与五脏相关,病机以心肾阳虚为本,标实为痰、瘀、湿等病理产物,治疗时强调五脏兼顾、重调肝肾、通阳活血、温通兼施^[19]。朱明军认为 SSS 以阳虚、气虚为本虚,阴寒、痰浊、瘀血为标实,治疗上主张益气温阳^[20]。

本研究对 192 篇中医药治疗 SSS 的临床文献进行数据挖掘,116 篇详细记录了 8 种 SSS 病因,其中最常见的是冠心病、心肌炎、高血压病、心肌病等,这与指南中流行病学显示的 SSS 常见病因一致^[21]。经文献挖掘,47 篇详细记录了 8 种 SSS 中医证型,其中心肾阳虚证、阳虚血瘀证、阳气亏虚证以及气虚下陷证对应的治疗方剂最多,结果与李悦等^[22]研究结论相近,进一步支持了阳气亏虚在发病病理机制中的关键作用。值得注意的是,当前并没有统一的 SSS 证候分型标准。虽然许多学者在 SSS 证候研究方面做了大量工作,但通常从疾病的病理类型、临床分期、用药规律、预后等多个层面进行 SSS 中医证型的分布规律探讨,以期建立统一的证候标准^[23]。然而,仅总结若干个常见的固定证型来代表 SSS 临床分型标准,既不能为 SSS 证候规范化提供足够的客观化证据,也不符合临床和科研的实际需求。因此,需要开展多中心、大样本的临床研究,揭示 SSS 证候规律及统一分型标准,促进中医药在临床实践中的应用和推广。

药物使用频次分析发现,纳入治疗 SSS 文献的药物涉及 115 种,使用频次最高的 10 味中药中绝大

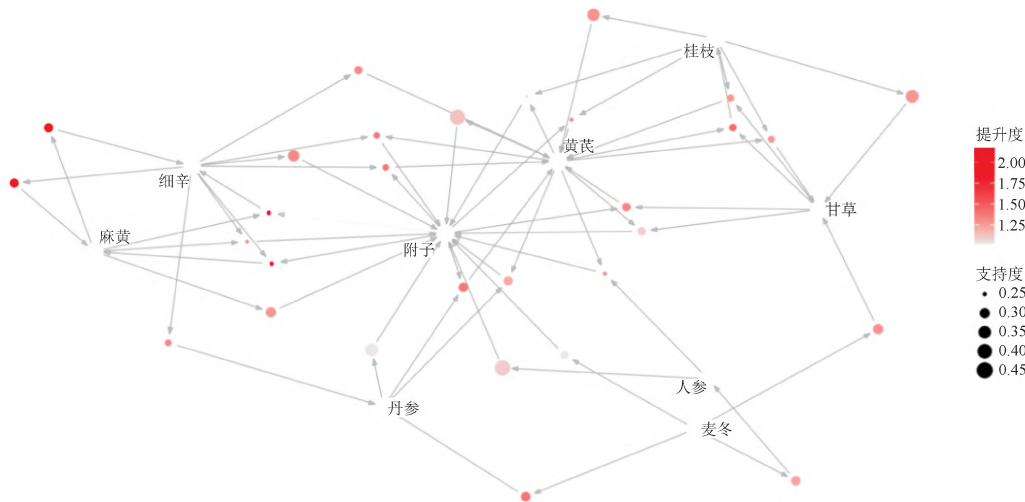


图 4 高频中药的关联规则网络展示

Fig. 4 Network display of association rules among high-frequency traditional Chinese medicines

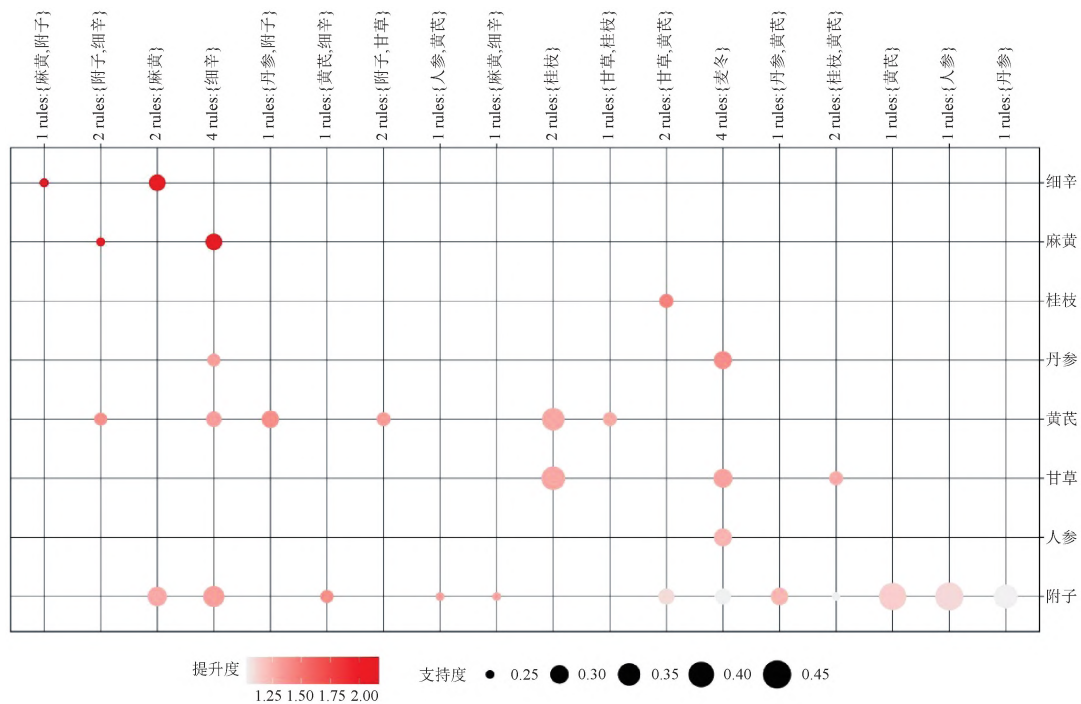


图5 高频中药关联规则气泡图

Fig. 5 Bubble plot of association rules among high-frequency traditional Chinese medicines

多数为温阳益气之品,部分为辛温助阳、活血化瘀之物,其中附子、人参、甘草、黄芪均为补气温阳之要药,桂枝、细辛、麻黄为辛温散寒助阳常用药,丹参、川芎可奏活血化瘀之功。附子、人参、甘草、黄芪使用最多。附子辛、甘,大热,属心、肾、脾经,具有补火助阳之功,《本草汇言》称其为“命门主药”“十二经纯阳之要药”,现代药理研究证实^[24-25],附子作用于蛋白质、核酸、多糖等生物大分子,影响心肌电生理学、心肌离子通道、线粒体功能以及抗氧化应激损害等机制拮抗心律失常。人参为百草之王,使用已有上千年,《神农本草经》言其“主补五脏,安精神,止惊悸,除邪气,明目,开心益智”,现代用于防治心律失常作用明显,能够调节多种离子通道,改善自主神经活动,改变电生理活性^[26]。甘草性甘、平,属心、肺、脾、胃经,被称为“国老”“众药之主”,《伤寒类要》指出其单用可治疗心悸、脉结代,现代药理研究表明^[27],甘草含有甘草次酸、黄酮类,通过参与调解心肌细胞膜离子通道,发挥双向调节心律失常的作用。黄芪性温味甘,归脾、肺经,《医学衷中参西录》指出其“能补气,兼能生气,善治胸中大气下陷”,现代研究显示^[28],黄芪主要成分能够通过干预心肌细胞钠-钾泵、胞内离子浓度以及膜电流,发挥抗心律失常的作用。高频中药以补虚药、辛温解表助阳药、

活血化瘀药、温里药为主,辅以理气、祛痰、化湿、开窍等药物,说明SSS中医药治疗,以补虚扶正为治疗大法,在温助阳气、补养正气基础上,结合SSS的“寒”“痰”“瘀”病理机制,采用温里散寒、理气化痰、活血化瘀等治法,这与既往SSS的中医证候文献研究结果基本一致^[29-30]。

四气五味分析可知,治疗SSS的中药以温性药居多(859次,51.62%),温热属阳,热能补心,温以助阳。《医学启源》有言“心小肠,气热补,寒泻”,温性药具有温经散寒、温肾助阳、温通心脉等功效。研究显示,温性药具有调节交感神经兴奋,改善循环系统功能等^[31]。药味中甘和辛使用频次最多,甘味能补、能和、能缓,具有补益气血、扶助正气的功效,《灵枢·邪气藏府病形》云“阴阳形气俱不足,……而调以甘药也”,提示甘味药能改善SSS本虚之病机。辛味属阳,能行能散,可调达气机而通行血脉。《素问·至真要大论》曰“辛甘发散为阳”,辛甘并用,以达阳生,阳主升发,故开心窍,这也提示固护阳气是本病治疗的关键。归经分析显示,频次最高的为心经,其次为肺、脾、肾、肝经,由此可知,SSS病位在心,与肺、脾、肾、肝关系密切,《灵枢·口问》有言“心动则五脏六腑皆摇”,心病可累及他脏,反之其他脏腑病变亦可累及于心。心是君主之官,五脏六腑之

主,主血脉,其功能的正常运行需要多脏腑协调。这与国医大师刘志明“五脏皆可致悸,辨治心悸从五脏着手”的观点相一致^[19]。

隐结构模型是一种特殊的聚类分析,与传统的聚类、回归等方法相比,能够对临床收集的无监督数据进行多维聚类划分,直观地显示数据间的联系,揭示数据间的隐藏规律^[32]。近年来,隐结构模型在中药组方规律挖掘、中医证候特征研究中应用广泛,为中医临床辨证论治提供了客观依据^[33-34]。本研究采用隐结构模型对 SSS 中药处方进行分析,结合相关专业知识,对 13 个隐变量进行综合聚类,共聚为 8 类。聚类 Z_1 组由隐变量 Y_1 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_{11} 构成,主要包含桂枝、甘草、黄芪、知母、桔梗、柴胡、升麻等,构成了升陷汤、桂枝甘草汤等;聚类 Z_2 组主要构成参附汤、桂枝人参汤;聚类 Z_3 组对应右归丸、阳和汤等;聚类 Z_4 组构成麻黄附子细辛汤、干姜附子汤等;聚类 Z_5 组构成生脉散、稳心颗粒等;聚类 Z_6 组构成参附汤、炙甘草汤等;聚类 Z_7 组构成血府逐瘀汤;聚类 Z_8 组构成瓜蒌薤白半夏汤、苓桂术甘汤。以方测证是探索证候诊断的有效方法,推测聚类 $Z_1 \sim Z_6$ 分别对应的证候为心阳虚证、心脾阳虚证、心肾阳虚证、阳虚血瘀证、气阴两虚血瘀证、阴阳两虚证,依据前期辨治 SSS 的临床经验与相关文献挖掘^[20,35-36],推断上述证候依次适用于疾病初期、中期、后期。聚类 Z_7 、聚类 Z_8 分别对应血瘀证和痰浊证,适用于疾病的兼夹证,体现了本病兼有痰凝、血瘀标实的特点。SSS 是一种慢性进展性疾病,疾病初期病情较轻,以心气阳虚为特点,仅表现为头晕、乏力、心悸,选用升陷汤合桂枝甘草汤以补心益气、升阳举陷,此时积极治疗对预后具有重要意义;中期心阳虚进一步发展,以心脾、心肾阳虚为特点,临证可见头晕、心悸、乏力明显加重,畏寒、肢冷、健忘相继伴见,治宜补脾温中、温肾助阳,选用参附汤、右归丸等;中后期阳虚加剧,并导致痰浊、瘀血互结,或病久耗气伤阴,而致气阴两虚,故治宜温阳活血、益气养阴;疾病后期,阳损及阴,阴阳俱虚,病情复杂,临床可出现心悸、怔忡、胸痛、晕厥、脉搏散乱等危重表现,治疗上以回阳固脱、益气滋阴为主。

本研究共筛选到强关联规则 30 条,2、3 项关联规则各 15 条。按功效主要分为益气温阳组,如人参-附子,黄芪-附子,桂枝-甘草,桂枝-黄芪;温阳活血组,如丹参-附子,丹参-附子-黄芪;益气养阴组,如麦冬-人参。同时,隐结构模型获取的证候类型与关

联规则分析结果中的药物组合存在相关性,如隐结构模型中 Z_1 组对应的心阳虚证,包含的核心药物桂枝、甘草、人参、黄芪等,与关联规则中益气温阳组的桂枝-甘草、桂枝-黄芪等相互印证,其他聚类和关联规则组合也呈现一致性,表明隐结构模型分析和关联规则在揭示 SSS 方药组合规律方面相互支持和补充。关联规则中支持度最高的人参-附子相互配伍,具有上助心阳、下补肾阳、中健脾阳的妙用,使先后天齐建,气阳同救,二药可作为本病治疗的基础用药,正如《删补名医方论》言“补后天之气无如人参,补先天之气无如附子,二药相须,用之得当,则能瞬息化气于乌有之乡,顷刻生阳于命门之内”。一项^[37]纳入 99 篇随机对照试验的荟萃分析显示,参附制剂能有效改善缓慢性心律失常的临床症状,提高总体疗效。体内外实验显示^[38],参附制剂能够通过诱导骨髓间充质干细胞增殖,促进其向起搏器样细胞的分化能力,并增加超极化激活及环化核苷酸调控的阳离子通道亚型 4(HCN4) 基因和间隙连接蛋白的表达,改善窦房结起搏功能。置信度较高的是细辛-附子、麻黄-细辛-附子、麻黄-附子,均为麻黄细辛附子汤的药物组成,其出自中医经典《伤寒论》,主治素体阳虚外感之证,具有温肾强心、扶阳通脉的功效,现代医学对其应用进行了拓展,临床常用于治疗 SSS^[39],系统药理学研究显示该方通过调节心肌细胞的肾上腺素能、cGMP-pkg 信号通路、钙信号通路、cAMP 信号通路等实现抗缓慢型心律失常的作用机制^[40]。

综上所述,本研究基于数据挖掘融合隐结构技术系统分析了中药治疗 SSS 的用药规律,揭示了 SSS 为本虚标实之证,阳虚、气虚为本,寒、痰、瘀为标,阳虚、气虚是病理本质。临床根据病情阶段与阳虚程度不同分为心阳虚证、心脾阳虚证、心肾阳虚证、阴阳两虚证等,治疗当以益气温阳为主,随证配合散寒、活瘀、化痰之法,挖掘出附子、人参、甘草、黄芪等临床高频用药,以及参附汤、麻黄附子细辛汤、桂枝甘草汤、生脉散、血府逐瘀汤等常用基础方,为 SSS 临床用药以及药物研发提供数据支撑。但由于纳入文献主要来源于已发表的临床研究,且处方含有大量自拟方和经验方,所得结果与临床用药存在一定偏差,疾病分期推断与核心用药仍需进一步探索,并结合临床实践来验证和确认。

【参考文献】

- [1] MANOJ P, KIM J A, KIM S, et al. Sinus node dysfunction: current understanding and future directions [J]. Am J Physiol

- Heart Circ Physiol, 2023,324(3):H259.
- [2] DE PONTI R, MARAZZATO J, BAGLIANI G, et al. Sick sinus syndrome[J]. Card Electrophysiol Clin, 2018,10(2):183.
- [3] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2022,145(8):e153.
- [4] BODIN A, BISSON A, GABORIT C, et al. Ischemic stroke in patients with sinus node disease, atrial fibrillation, and other cardiac conditions[J]. Stroke, 2020,51(6):1674.
- [5] DANG D, GALAND V, LOIRAT A, et al. Procedural safety and long-term follow-up after pacemaker implantation in nonagenarians[J]. Clin Cardiol, 2018,41(10):1315.
- [6] 耿乃志,沈艳伟,徐倩倩,等. 中医药治疗病态窦房结综合征研究进展[J]. 时珍国医国药,2018,29(3):685.
- [7] 何兴晶,侯平. 参仙升脉口服液联合隔盐灸治疗病态窦房结综合征的临床疗效及对动态心电图和窦房结相关指标的影响[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(11):65.
- [8] 刘欣毅. 桂枝人参汤治疗心脾阳虚型病态窦房结综合征的疗效及对动态心电图的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022,20(4):694.
- [9] 张杼惠,刘建和,曹蛟,等. 程丑夫基于“阴病治阳”理论辨治病态窦房结综合征经验[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(12):110.
- [10] 吴巧敏,郭艳琼,刘金凤,等. 刘如秀运用通阳守阴法治疗老年病态窦房结综合征经验[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(1):39.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [12] 钟赣生,杨柏灿. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2021.
- [13] 国家市场监督管理总局,国家标准化管理委员会. 中医临床诊疗术语第2部分·证候: GB/T16751.2-2021[S]. 2021.
- [14] 李灿东. 中医诊断学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社,2016.
- [15] 中国中医研究院. 中医证候鉴别诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,1987.
- [16] 张连文,袁世宏,王天芳,等. 隐结构分析与西医疾病辨证分型(Ⅰ):基本原理[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2011,13(3):498.
- [17] 张连文,许朝霞,王忆勤,等. 隐结构分析与西医疾病的辨证分型(Ⅱ):综合聚类[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2012,14(2):1422.
- [18] 李颖妃,崔晓云,林谦,等. 郭维琴教授治疗病态窦房结综合征经验[J]. 现代中医临床,2022,29(3):26.
- [19] 郭艳琼,常兴,刘金凤,等. 国医大师刘志明治疗病态窦房结综合征经验[J]. 中华中医药杂志,2021,36(3):1417.
- [20] 张建民. 朱明军益气温阳法治疗病态窦房结综合征经验[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(6):891.
- [21] KUSUMOTO F M, SCHOENFELD M H, BARRETT C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society[J]. Circulation, 2019,140(8):e382.
- [22] 李悦,朱灵妍,裴福荣,等. 近20年心律失常中医证候分布规律的文献分析[J/OL]. 世界中医药[2023-04-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20221124.1918.002.html>.
- [23] 程佳新,侯平. 病态窦房结综合征中西医结合诊治进展[J]. 实用中医内科杂志,2022,36(11):39.
- [24] LEI H, ZHU J J, ZHANG X X, et al. Therapeutical effect of Radix Aconiti and Astragalus extracts on models of experimental bradycardia animal[J]. Pak J Pharm Sci, 2014,27(3):439.
- [25] 刘诗韵,杨洋,冉凤英,等. 附子抗心律失常作用机制研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(2):221.
- [26] GOU D, PEI X, WANG J, et al. Antiarrhythmic effects of ginsenoside R_{g2} on calcium chloride-induced arrhythmias without oral toxicity[J]. J Ginseng Res, 2020,44(5):717.
- [27] 蒋森,刘德明,陈薇,等. 甘草次酸对乌头碱致大鼠心律失常的拮抗作用[J]. 中药药理与临床,2021,37(4):132.
- [28] 姚红旗,侯雅竹,王贤良,等. 黄芪心血管药理作用研究进展[J]. 河南中医,2019,39(2):302.
- [29] 韩朋朋,袁智宇,陈亚南,等. 基于数据挖掘技术分析中医药治疗缓慢性心律失常用药规律[J]. 现代中医药,2023,43(1):36.
- [30] 姚舜宇. 病态窦房结综合征的知识图谱及通阳活血方机制研究[D]. 北京:中国中医科学院,2022.
- [31] 李瑞奇,苗明三. 药性温的现代研究及相互关系[J]. 中医学报,2012,27(11):1456.
- [32] 宋佳,王至婉. 基于不同数据类型的隐结构模型在中医研究中的应用与进展[J]. 世界科学技术(中医药现代化),2022,24(5):2079.
- [33] 张东,冯贞贞,王露,等. 基于隐结构结合关联规则的中晚期肺癌方药规律分析[J]. 中国中药杂志,2022,47(1):235.
- [34] 李秦,李桓,李松伟. 基于隐结构模型的古代痹证辨证分型及用药规律研究[J]. 中国中药杂志,2020,45(19):4784.
- [35] 王振涛,韩丽华,朱明军,等. 孙建芝教授辨治病态窦房结综合征经验[J]. 中华中医药杂志,2007,22(9):616.
- [36] 郭艳琼,常兴,刘金凤,等. 基于聚类分析的中药治疗缓慢性心律失常用药规律[J]. 中医药导报,2020,26(12):88.
- [37] 章轶立,贾敏,谢雁鸣,等. 参附注射液治疗缓慢性心律失常的有效性和安全性研究:随机对照试验的系统评价和Meta分析[J]. 北京中医药大学学报,2016,39(7):595.
- [38] CHEN Q, KANG L, LI Y, et al. Effect of Shenfu Injection on differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into pacemaker-like cells and improvement of pacing function of sinoatrial node[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 4299892.
- [39] 蔡峤,乾玲. 麻黄附子细辛汤治疗病态窦房结综合征经验总结[J]. 甘肃医药,2019,38(11):987.
- [40] 罗蔚,郑景辉,徐文华,等. 基于系统药理学的麻黄细辛附子汤治疗缓慢性心律失常的作用机制研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化),2019,21(11):2338.

[责任编辑 张燕]