

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.019

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230225.1718.002.html\(2023-02-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230225.1718.002.html(2023-02-27))

## 1990—2020 年中医药治疗下肢动脉硬化闭塞症的用药规律分析\*

徐洪涛<sup>1</sup>, 梁新雨<sup>2</sup>, 祝艳丹<sup>2</sup>, 王御震<sup>1</sup>, 李 骥<sup>1</sup>, 曹焯民<sup>1△</sup>

(1. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脉管科, 上海 200082; 2. 上海中医药大学  
市中西医结合临床医学院, 上海 201203)

**[摘要]** **目的** 基于数据挖掘探究中医药治疗下肢动脉硬化闭塞症(PAD)的用药配伍规律。**方法** 检索 1990—2020 年中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库(SinoMed)中关于中医药治疗 PAD 的文献, 纳入符合标准的研究, 建立方药数据库, 并对涉及中药的性味、归经、功效进行统计分析。**结果** 纳入文献 155 篇, 包含 182 首处方, 涉及 201 味中药。用药频次较高者为黄芪、当归、甘草、赤芍、川芎、丹参、地龙; 药物功效以活血化瘀药、补虚药为主; 药性以温、平为主; 药味以甘、辛、苦为主; 归经以肝经为主, 与心、肺、脾经关系密切; 药物关联分析获得 2 味药物组合 14 个, 3 味药物组合 72 个, 以行气活血、益气养血和清热凉血药物的配伍为主; 聚类分析得出 6 个核心组方, 主要涵盖扶正(益气、养血、滋阴、扶阳)和祛邪(化痰、凉血、散寒、化湿)两个方面。**结论** 中医药治疗 PAD 多用辛温、甘温、苦温药物, 常选用桃仁、红花、川芎、丹参等活血药物, 黄芪、当归等补益药物, 体现了“祛邪为先, 扶正为本”的治疗原则。

**[关键词]** 下肢动脉硬化闭塞症; 中医药; 治疗; 用药规律; 数据挖掘

**[中图分类号]** R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)06-0897-05

## Analysis on the medication regularity of Chinese medicine in the treatment of peripheral arterial disease from 1990 to 2020\*

XU Hongtao<sup>1</sup>, LIANG Xinyu<sup>2</sup>, ZHU Yandan<sup>2</sup>, WANG Yuzhen<sup>1</sup>, LI Ji<sup>1</sup>, CAO Yemin<sup>1△</sup>

(1. Department of Vascular, Shanghai TCM-Integrated Hospital, Shanghai 200082, China; 2. Clinical Medical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the medication compatibility regularity of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of peripheral arterial disease (PAD) based on data mining. **Methods** Literatures on TCM treatment of PAD from databases such as China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, VIP and SinoMed from 1990 to 2020 were searched, and the research meeting the standards were incorporated to establish a database of prescriptions and medicines. Statistical analysis was conducted on the nature, taste, meridian tropism and efficacy of TCM. **Results** A total of 155 literatures were included, including 182 prescriptions, involving 201 Chinese herbs. Some herbs are used frequently, including astragalus, angelica, licorice, radix paeoniae rubra, ligusticum chuanxiong, salvia miltiorrhiza and pheretima. The main herb efficacy was promoting blood circulation and removing blood stasis and tonifying deficiency. The herb properties are mainly warm and flat. The herb flavour are mainly sweet, pungent and bitter. The meridian tropism of herbs is mainly liver meridian, which is closely related to heart, lung and spleen meridian. The drug association analysis showed there were 14 combinations of two drugs and 72 combinations of three drugs, mainly the compatibility of herbs for activating qi and blood, supplementing qi and nourishing blood, clearing heat and cooling blood.

\* 基金项目: 国家科技重大专项(2019ZX09201004-002-091); 国家自然科学基金项目(82174382); 上海市 2020 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项(20Z21900200); 上海市临床重点专科建设项目; 上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划项目。 作者简介: 徐洪涛(1981—), 主治医师, 硕士, 主要从事中医药治疗脉管病临床与基础研究。 △ 通信作者, E-mail: Professorcao2021@126.com。

The cluster analysis revealed six core prescriptions, mainly covering two aspects: strengthening the body resistance (invigorating qi, nourishing blood, nourishing Yin and supporting Yang) and eliminating pathogenic factors (removing blood stasis, cooling blood, dispelling cold and eliminating dampness). **Conclusion** In the TCM treatment of PAD, pungent, sweet, and bitter herbs are often used. Blood-activating herbs such as peach kernel, safflower, ligusticum Chuanxiong and salvia miltiorrhiza, and nourishing herbs such as astragali and angelica are often used, which reflects the treatment principle of “dispelling evil is the first, and strengthening is the foundation”.

**[Key words]** peripheral arterial disease; traditional Chinese medicine; treatment; medication regularity; data mining

下肢动脉硬化闭塞症(peripheral arterial disease, PAD)是由于下肢大中动脉管壁发生不可逆的病理变化,造成下肢血流受限,组织营养障碍,以小腿酸痛、间歇性跛行为主要症状<sup>[1-2]</sup>。据统计,有症状的 PAD 患者在≤50 岁人群中的比例约 3%,而在>50 岁人群中的比例高达 30%<sup>[3-4]</sup>,且随着人口老龄化加剧,这一比例在不断升高。对于间歇性跛行、肢端麻木冷痛的早期患者,西医尚无特效药物治疗,而常规治疗(抗血小板、降脂、扩血管等)虽能降低心脑血管不良事件的发生,但作用十分有限<sup>[5-6]</sup>。虽然指南推荐运动锻炼作为早期干预的主要方式,但由于 PAD 患者高龄和合并症多的特点,运动疗法的临床获益尚存争议<sup>[6]</sup>。而腔内治疗虽能快速恢复下肢血供,但远期预后不理想的缺点突出<sup>[7]</sup>。近年来,中医药多成分、多靶点、多通路的作用特点,使其成为防治慢性、复杂性疾病的焦点之一,且系统综述/评价显示单纯中医药治疗 PAD 的效果并不劣于西药治疗,且不良反应较少<sup>[8-10]</sup>。中医药“辨证施治”“三因制宜”的诊疗特点,使得方药组成灵活多变,因此,本研究借助关联、聚类分析的手段探究中医药治疗 PAD 的用药特点和配伍规律,旨在为临床实践和新药开发提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

以“下肢动脉硬化闭塞症”“间歇性跛行”“脱疽”“脱骨疽”“脉痹”“中医”“中药”“中医药”为关键词或主题词,分别检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库(Chinese biomedical literature service system, SinoMed),检索时限为 1990 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日,并使用 NoteExpress 软件进行文献管理。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)西医诊断为 PAD,中医诊断为脱

疽,并符合如下相关诊断标准<sup>[11-12]</sup>,年龄>40 岁,有吸烟、糖尿病、高血压、高脂血症等高危因素,存在下肢缺血的临床表现,如间歇性跛行、患肢皮温下降等患肢足背或胫后动脉搏动减弱或消失等,动脉粥样硬化指数(ankle brachial index, ABI)≤0.9,彩色多普勒超声、CT 血管造影(computed tomographic angiography, CTA)、磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)或数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)等影像学检查显示相应下肢动脉的狭窄或闭塞等病变;(2)中医或中西医结合治疗 PAD 的临床观察,随机对照研究,医话医案等;(3)明确指出所使用中药的名称、用量及组成;(4)文献提及相关表现(间歇性跛行、患肢皮温下降等)得到改善,肯定其治疗效果者。排除标准:(1)诊断不明确的研究,如诊断为脱疽而没有充分信息判定为 PAD 者;(2)中药外敷,离子导入,针灸等非内服治疗的研究;(3)未明确描述方药组成或记录不完整者;(4)动物实验研究、药理机制、综述等非临床研究;(5)方药名称、组成完全一致者仅保留 1 篇;(6)未描述治疗后疗效的文献;(7)PAD 伴有严重并发症或合并症者,如肢端坏疽、严重心肺功能不全等。

### 1.3 文献筛选提取

浏览题目和摘要,获取相关文献并导入 NoteExpress 3.5.0 软件去重,获取全文进一步筛选,同时提取合格文献中的方药组成,建立中医药治疗 PAD 的方药数据库。录入完成后,由两名研究员分别交叉核对,确保录入数据的准确性和完整性。

### 1.4 数据规范化

根据 2020 版《中华人民共和国药典》<sup>[13]</sup>和十二五规划教材《中药学》<sup>[14]</sup>对方药数据库中的药物进行规范化处理,如银花、双花统一为金银花等,并参照《中药学》的有关内容整理归纳中药的性味、归经和功效。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS Modeler18.0 软件中 Apriori 功能构建核心药物的关联规则模型,并设置支持度为 10%,置信度为 80%,最大前项数为 2。计数资料以频数或百分率表示。支持度:药对组合同时出现的概率;置信度:前项出现时后项出现的概率。

## 2 结 果

### 2.1 文献筛选

最终纳入 155 篇文献,包含 182 首处方,涉及 201 味中药,药物累计 2 054 次。文献筛选及研究流程图 1。

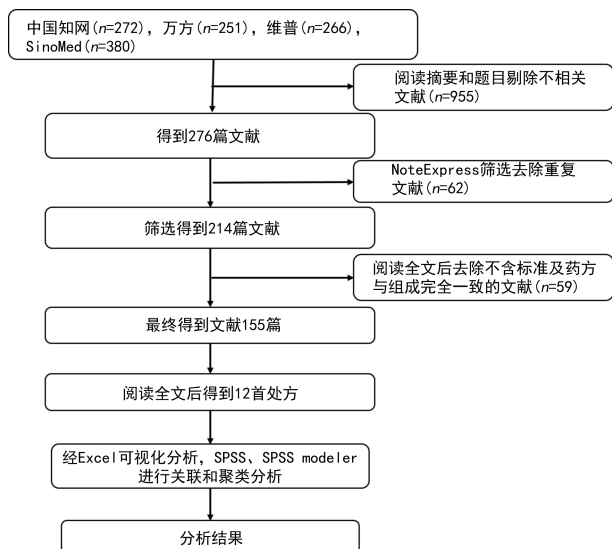


图 1 文献筛选及研究流程图

### 2.2 药物频次分析

#### 2.2.1 高频药物分析

182 首处方中药物频次范围为 1~129 次,将频次  $\geq 50$  次的药物视为高频药物,共计 13 味,累计 915 次,频次前 10 名的中药见表 1。

表 1 高频药物的频次分析

序号	药物	频次(次)	频率(%)
1	黄芪	129	70.88
2	当归	114	62.64
3	甘草	83	45.60
4	赤芍	75	41.21
5	川芎	73	40.11
6	丹参	72	39.56
7	地龙	71	39.01
8	红花	71	39.01
9	牛膝	67	36.81
10	桃仁	55	30.22

#### 2.2.2 药物功效分析

根据《中药学》有关内容,将高频药物按照功效进

行分类,见表 2。

表 2 PAD 高频药物的功效分类

项目	频次(次)	频率(%)	药物种类的常用代表药物
活血化瘀药	569	39.79	川芎、丹参、红花、牛膝、桃仁
补虚药	384	26.85	黄芪、当归、甘草
清热凉血药	192	13.43	金银花、地黄

#### 2.2.3 药物四气五味分析

根据《中华人民共和国药典》对核心药物的四气五味进行统计分析,药性累计 1 497 次,以温(470 次, 31.4%)、平(369 次, 24.65%)、微寒(281 次, 18.77%)、寒(186 次, 12.24%)为主;药味累计 2 346 次,以甘(865 次, 36.87%)、辛(464 次, 19.78%)、苦(588 次, 25.06%)为主。

#### 2.2.4 药物归经分析

根据《中华人民共和国药典》对药物归经进行统计分析,32 味核心药物归经累计 3 525 次,以肝经(936 次, 26.55%)、心经(672 次, 19.06%)、脾经(631 次, 17.90%)、肺经(403 次, 11.43%)为主。

### 2.3 药物关联规则分析

经关联规则分析,共得到 86 条关联组合,其中二联组合 14 条,三联组合 72 条。支持度前 5 位的二联组合和前 6 位的三联组合见表 3、4。高频药物进一步筛选出黄芪、当归、地龙、丹参、甘草、红花、桃仁、牛膝、川芎、赤芍 10 味核心药物。

表 3 高频药物二联组合关联规则表(%)

后项	前项	置信度	支持度
黄芪	丹参	81.94	39.56
红花	桃仁	85.45	30.22
当归	桃仁	80.00	30.22
黄芪	鸡血藤	84.91	29.12
黄芪	桂枝	82.69	28.57

表 4 高频药物三联组合关联规则表(%)

后项	前项	置信度	支持度
当归	地龙+黄芪	82.14	30.77
黄芪	地龙+当归	82.14	30.77
黄芪	丹参+当归	82.35	28.02
黄芪	川芎+赤芍	83.33	26.37
红花	桃仁+地龙	96.97	18.13
红花	桃仁+赤芍	96.88	17.58

### 2.4 药物聚类规则分析

经聚类分析,共得出6个药组,可较全面地显示近30年中医药治疗PAD的核心药物组合,见表5、图2。

表5 高频药物聚类组合

聚类组合	核心方药	主要功效
C1	桃仁、红花、赤芍、川芎、地龙、水蛭	活血化瘀通络
C2	玄参、金银花	清热凉血
C3	黄芪、鸡血藤	益气养血通脉
C4	桂枝、芍药、附子、川牛膝	温阳散寒通脉
C5	地黄、当归	滋阴养血
C6	白术、茯苓	益气健脾化湿

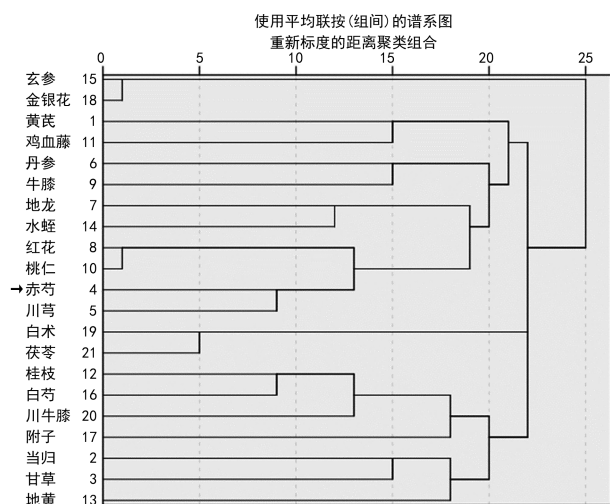


图2 高频药物聚类分析树状图

### 3 讨论

中医称PAD为“脉痹”“脱疽”。“……其状色黑者,死不治,不色黑者,不死……”,《灵枢》最早记载了脱疽的症状和预后。“气血瘀滞则痛,脉道阻塞则肿,久瘀而生热”,孙思邈认为气血瘀于脉络是脱疽的基本病机,而瘀久则会化热的证机转变。“疽者,五脏不调所生也……若喜怒不测,饮食不节,阴阳不和,则五脏不调,……营血得寒则涩而不行,积聚成疽……发于足趾,名曰脱疽”,巢元方认为外界因素刺激也可导致脱疽。综上所述,中医认为脱疽的发生主要由于与正气亏虚、感受外邪、饮食劳倦等因素有关,而机体阳气不足,经脉失于温煦,邪(痰、湿、瘀、毒)滞脉络是本病证机所在。

研究发现,前10位的高频药物中5味为活血化瘀药(川芎、丹参、红花等),3味益气养血药(黄芪、当归等),1味凉血药(赤芍),1味熄风通络药(地龙)。对于药物归经则以肝经为主,足厥阴肝经为多血少气之经,且循行于足大趾、足背、小腿内侧等,若肝的功

能异常,可表现为循行部位的麻木不适。对于药物的性味,药性以温、平为主,药味以甘、辛、苦为主。温味驱散寒湿,辛味发散寒湿。“营血得温则行”,甘温以扶阳行气血。辛温以驱散寒邪,苦温以燥化痰湿,辛苦温合用则可化痰浊、祛寒湿、通血脉。关联规则分析显示,支持度最高(39.56%)为黄芪→丹参,《本经疏证》述黄芪“利营卫之气”“丹参功效四物”,二味相合,具有补而不滞、攻中有守的特点,此药对气血并治,攻补兼施可用于PAD的各个证型。有研究发现,黄芪甲苷可抑制白细胞介素-6等产生,减轻炎症反应,改善动脉粥样化<sup>[15]</sup>;丹参有效成分丹参酮ⅡA可降低胆固醇水平,改善动脉硬化<sup>[16-17]</sup>。置信度较高的(约97%)为红花→桃仁+地龙和红花→桃仁+赤芍,桃仁、红花治疗血瘀的常用组合,赤芍凉血养阴,地龙可熄风通络,三味相合以祛邪为主,可荡涤顽痰旧瘀、疏通血脉。研究发现,赤芍有效成分芍药总苷具有抗血栓形成、抗氧化、抑制炎症反应的作用<sup>[18]</sup>。地龙提取物可调节血管活性物质保护血管内皮减轻血管壁的炎症反应<sup>[19-20]</sup>。而桃仁与红花配伍可减少淋巴结中T细胞含量以对抗动脉粥样硬化<sup>[21]</sup>。

共得出6个核心组合,主要涉及扶正和祛邪两个方面。C1聚类以祛瘀通络为主,包括地龙、桃仁、红花、赤芍、川芎。均为补阳还五汤的重要组成,主要用于治疗气虚血瘀之中风后遗症,而脱疽“因虚引邪,因邪致瘀”的证机特点,同样可采用补阳还五汤进行治疗,体现了中医药“异病同治”的诊疗理念。C2聚类是清热凉血药对,玄参和金银花是治疗热毒炽盛型脱疽的核心组合。C3聚类以益气养血为主,包括黄芪、鸡血藤,二味相配,既可生新血也可化旧瘀。C4聚类以温阳散寒通脉为主,桂枝、芍药调和营卫,附子大辛大热之品,三味相合可改善下肢发凉怕冷麻木症状。C5聚类以滋阴养血为主,包括地黄、当归和甘草。C6聚类以益气为主,包括白术和茯苓,二味配伍可健脾气,防止病理产物形成。

综上所述,本研究采用文献挖掘的方式,发现中医药治疗PAD的用药规律:药性以温、平为主,药味以甘、辛、苦为主,治疗上多以黄芪和当归扶正,应用桃仁、红花、川芎、地龙等祛邪同时多辅以凉血、散寒、化湿。然而本研究也存在一定的局限性:(1)尽管多项系统综述均提示中医药治疗下肢动脉硬化闭塞具有优势,然而受限于纳入文献的数量和质量,中医药治疗对PAD的临床疗效仍需大样本量、高质量的临床研究进一步验证;(2)本研究对近30年的文献

仅进行整理分析,而未对所纳入的文献逐一进行质量评价,研究结果可能存在一定的偏倚;(3)由于各研究药物剂量间存在较大差异,本研究并没有对药物剂量展开分析。因此,今后将对 PAD 不同证型、不同分期及药物剂量的临床用药进一步分析,为临床实践用药和新药开发提供更加有力的数据支持。

## 参考文献

- [1] HAMBURG N M, CREAGER M A. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease[J]. *Circ J*, 2017, 81(3):281-289.
- [2] CAMPIA U, GERHARD-HERMAN M, PIAZZA G, et al. Peripheral artery disease: past, present, and future[J]. *Am J Med*, 2019, 132(10):1133-1141.
- [3] ADAY A W, MATSUSHITA K. Epidemiology of peripheral artery disease and polyvascular disease[J]. *Circ Res*, 2021, 128(12):1818-1832.
- [4] BOLTON L. Peripheral arterial disease: scoping review of patient-centred outcomes [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(6):1521-1532.
- [5] GOLLEDGE J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(7):456-474.
- [6] MCDERMOTT M M, DAYANIDHI S, KOSMACK K, et al. Walking exercise therapy effects on lower extremity skeletal muscle in peripheral artery disease [J]. *Circ Res*, 2021, 128(12):1851-1867.
- [7] 郑月宏. 下肢动脉硬化闭塞症诊治进展概述[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(1):7-10.
- [8] 汤紫薇, 谷依檬, 薛梅. 基于免疫炎症学说中医药防治动脉粥样硬化研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(7):1192-1198.
- [9] 朱忠才, 李响, 于鑫鑫, 等. 针药联合疗法对下肢动脉硬化闭塞症患者临床症状的改善作用及对血液流变学、CRP 的影响[J]. *中国中医药科技*, 2022, 29(6):983-986.
- [10] 屈颖, 李朝敏. 糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症的中医诊治进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2021, 21(93):92-93, 96.
- [11] 黄薇, 王宏宇, 刘金波, 等. 下肢动脉硬化闭塞症患者踝肱指数与冠状动脉狭窄程度的相关性研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2022, 41(7):754-756, 767.
- [12] 陈红凤. 中医外科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2005:318-320.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:5.
- [14] 钟赣生, 杨柏灿, 陈蔚文. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:6.
- [15] 秦合伟, 张勤生, 李彦杰, 等. 黄芪甲苷调控 miR-17-5p 与 PCSK9/VLDLR 信号通路抗动脉粥样硬化的分子机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2):492-498.
- [16] 秦魏, 邢露, 杨智慧, 等. 丹参活性成分在抗动脉粥样硬化中的作用与机制研究进展[J]. *陕西中医*, 2021, 42(7):977-979.
- [17] 巩子汉, 刘丽梅, 李园白, 等. 基于关联规则挖掘治疗心血管疾病常用中药组分药理作用研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(8):1330-1334.
- [18] 吴玲芳, 王子墨, 赫柯芊, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18):198-206.
- [19] 耿路, 张诗意, 廖慧玲. 蛭龙活血通瘀胶囊拆方组分抗大鼠动脉粥样硬化及降血脂作用[J]. *西南医科大学学报*, 2021, 44(3):222-227.
- [20] 商焯, 齐丽娜, 金华, 等. 地龙化学成分及药理活性研究进展[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(5):989-996.
- [21] 王怡茹, 张一凡, 韦婧, 等. 桃仁红花煎通过抑制淋巴管增生改善 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化的炎症反应[J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2021, 42(1):62-70.