

361例新型冠状病毒肺炎患者中药治疗用药规律分析

胡进¹, 张欢¹, 陈辉¹, 朱阳春¹, 黄敏², 谢周涛^{1*}

1. 湖北省中西医结合医院 药学部, 湖北 武汉 430015

2. 湖北省中西医结合医院 科教科, 湖北 武汉 430015

摘要: 目的 分析确诊为新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的中药饮片治疗处方, 统计分析用药规律。方法 收集湖北省中西医结合医院2020年2月1日—2月29日6个呼吸内科病区治疗COVID-19的中药处方, 利用Excel、SPSS 25软件进行频数频率分析、关联分析、聚类分析等。结果 共纳入361例COVID-19患者治疗用中药处方共计529张, 中药处方使用了292味中药, 使用频数前5位的中药为茯苓、甘草、法半夏、陈皮、黄芩; 中药类别频数前5位的为补虚药、化痰止咳平喘药、清热药、解表药、化湿药; 关联规则显示, 支持度最高的药对为茯苓和法半夏, 置信度最高的药对为麸炒白术和茯苓; 聚类分析共得11个聚类方。结论 通过对所收集COVID-19用药数据进行分析, 发现了中药以补虚为主, 辨证加入化痰、止咳、平喘、清热、健脾化湿的用药及组方特点, 与国家发布的COVID-19诊疗中医药治疗用药基本一致, 为COVID-19的中医药治疗提供了参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 关联分析; 聚类分析; 补虚药; 化痰止咳平喘药

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)09-1685-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.003

Analysis on medication rules of 361 patients of COVID-19 treated by Traditional Chinese Medicine

HU Jin¹, ZHANG Huan¹, CHEN Hui¹, ZHU Yangchun¹, HUANG Min², XIE Zhoutao¹

1. Department of Pharmacy, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, China

2. Department of Science and Education, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, China

Abstract: **Objective** Analyzed the prescriptions of traditional Chinese medicine (TCM) for patients diagnosed with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19), and the medication patterns were statistically analyzed to provide reference for the treatment of COVID-19. **Methods** Chinese medicine prescriptions for COVID-19 were collected from six respiratory wards in Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine hospital from February 1 to February 29, 2020. The Excel and SPSS 25 software were used in the frequency analysis, association analysis, cluster analysis, etc. **Results** In this study, a total of 361 COVID-19 patients were enrolled with 529 TCM prescriptions, and 292 TCM were used in these prescriptions. The top five Chinese herbs with highest frequency include: Fuling(Poria), Gancao (Glycyrrhizae Radix), Fabanxia (Pinelliae Rhizoma Praeparatum), Chenpi(Citri Reticulatae Pericarpium), Huangqin (Scutellaria Baicalensis). The most frequently used five categories of Chinese herbs include: medicine for tonify deficiency, dissolving phlegm, relieving cough and calming panting, clearing heat, and relieving exterior, clearing damp. The analysis based on association rule showed that Fuling and Fabanxia had the highest support. Fuchao cangzhu and Fuling had the highest confidence. A total of 11 clustering methods were obtained by cluster analysis. **Conclusion** Through the data analysis of treatment of COVID-19 in our hospital, it shows that the main treatment of COVID-19 in our hospital was tonic deficiency, combined with resolving phlegm, relieving cough, calming panting, clearing heat, clearing damp and invigorating spleen based on syndrome differentiation. These main treatments are basically consistent with the COVID-19 diagnosis and treatment medication of TCM released by the national health commission, which will provides reference for the TCM treatment of COVID-19.

收稿日期: 2020-04-12

基金项目: 国家中医药管理局2019年全国中药特色技术传承人才培养项目(国中医药人教函[2019]43号)

第一作者: 胡进, 主管中药师。E-mail: 76990704@qq.com

*通信作者: 谢周涛, 副主任药师, 研究方向为医院药学、医院制剂开发与利用研究。E-mail: benza202@163.com

Key words: novel coronavirus pneumonia; association analysis; cluster analysis; tonify deficiency medicine; resolving phlegm; relieving cough and calming panting

传统中医药因在历次“瘟疫”“疫病”爆发流行期间发挥着重要作用而备受关注。2003年抗击非典,中西医结合的治疗方式被世界卫生组织评价为“安全有效的途径”。国家卫生健康委员会发布多版本《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(试行),从试行第三版开始推荐使用中医药进行新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的治疗。据报道,湖北中医药参与救治的COVID-19确诊病例占90.6%,中医药总有效率达90%以上,患者发烧、乏力、咳嗽等症状和影像学明显改善^[1]。湖北省中西医结合医院作为武汉市第三批COVID-19患者救治定点医院,2月份收治入院的患者主要以普通型COVID-19为主,收治患者具有一定的代表性。湖北省中西医结合医院采用中西医结合的治疗方法,取得了良好的治疗效果。本研究梳理了COVID-19患者的中药使用数据,将其中的中药使用频次、使用类别采用关联规则及聚类分析进行数据挖掘,分析用药特点及组方规律,总结临床使用中药治疗COVID-19的用药规律。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

参照《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(试行第七版)^[2],中医辨证为轻型:寒湿郁肺型、湿热蕴肺证;普通型:湿毒郁肺证、寒湿阻肺证;重型:疫毒闭肺证、气营两燔证;危重型:内闭外脱证;恢复期:肺脾气虚证、气阴两虚证。关于本病的诊断:①各型患者咽拭子新型冠状病毒(SARS-CoV-2)核酸检测呈阳性;②轻型:临床症状轻微,影像学未见肺炎表现;普通型:具有发热、呼吸道等症状,影像学可见肺炎表现;重型:出现气促,呼吸频率(RR)≥30次/min,或静息状态下指氧饱和度≤93%,或动脉血氧分压(PaO_2)/吸氧浓度(FiO_2)≤300 mmHg,或肺部影像学显示24~48 h内病灶明显进展>50%者;危重型:呼吸衰竭且需要机械通气,或出现休克,或合并其他器官功能衰竭需重症加强护理病房(ICU)监护治疗。

1.2 资料来源

通过医院信息系统(HIS)收集确诊患者的临床资料,收集2020年2月1日—2020年2月28日呼吸内科1~6病区所有确诊为COVID-19患者的中药饮片处方。用Excel 2007进行数据收集,收集内容包括患者姓名、年龄、性别、诊断、住院号、出院疗

效、中药汤剂中每味中药的名称。

1.3 纳入及排除标准

将在院治疗期间使用中药饮片汤剂治疗COVID-19并且出院诊断为治愈、好转的患者资料全部纳入研究。未用中药汤剂治疗或临床诊断为死亡的患者资料不纳入研究。

1.4 统计方法

将获取的处方输入Microsoft office Excel表,应用SPSS 25.0软件对所用中药的品种数、使用频率、聚类分析等进行排序。中药名称采用2015版《中国药典》一部,中药类别参照《临床中药学》^[3]进行统计和分析,相同中药处方进行合并。使用IBM SPSS Modeler 18对用药进行关联规则分析,分析治疗COVID-19的中药配伍规律,关联规则相关性用置信度、支持度及提升度等表示。

2 结果

2.1 一般资料

经过筛选,纳入符合标准的COVID-19患者共计361例,其中男168例,女193例,男女比例为1:1.15,年龄17~91岁,平均年龄(56.20±14.62)岁。按西医分型其中普通型247例(68.42%)、重型94例(26.04%)、危重型20例(5.54%)。

2.2 用药频次

本次共收集中药处方529首,涉及中药292味,使用频次前20位中药情况见表1,其中出现频数最高的中药为茯苓(219次)。

2.3 中药功效分类统计

根据《临床中药学》对292味中药的功效进行分

表1 使用频次前20位中药统计

Table 1 Statistics of frequency of application of top 20 TCM

排序	中药	频数	置信度/%	排序	中药	频数	置信度/%
1	茯苓	219	41.40	11	麸炒白术	113	21.36
2	甘草	209	39.51	12	黄芪	109	20.61
3	法半夏	203	38.37	13	党参	106	20.04
4	陈皮	183	34.59	14	桔梗	104	19.66
5	黄芩	173	32.70	15	山麦冬	104	19.66
6	煨苦杏仁	163	30.81	16	薏苡仁	100	1.56
7	柴胡	153	28.92	17	芦根	97	1.51
8	炙甘草	140	26.47	18	麸炒苍术	84	1.31
9	姜厚朴	129	24.39	19	太子参	82	1.28
10	广藿香	126	23.82	20	生姜	76	1.18

类统计,共有18类,使用中药功效分类前10位情况详见表2。这10类功效中药的累计使用频率达93.30%,其中使用最多为补虚药(24.18%),补虚药中以补气类最多(67.64%),见表3。

表2 使用中药功效分类前10位统计

排序	功效	频次	频率/%	累计频率/%
1	补虚药	1 502	24.18	24.18
2	化痰止咳平喘药	928	14.94	39.12
3	清热药	907	14.60	53.72
4	解表药	683	10.99	64.71
5	化湿药	513	8.26	72.97
6	利水渗湿药	455	7.32	80.30
7	理气药	349	5.62	85.91
8	活血化瘀药	197	3.17	89.09
9	消食药	157	2.53	91.61
10	安神药	105	1.69	93.30

表3 补虚药中药使用分析

功效类别	频次	比例/%
补气	1 016	67.64
补阴	299	19.91
补血	182	12.12
补阳	5	0.33

2.4 关联规则分析

采用 IBM SPSS Modeler 18 对药物进行关联规则分析。Apriori 算法是一种最有影响的挖掘布尔关联规则频繁项集的算法,其核心是基于两阶段频集思想的递推算法,该关联规则在分类上属于单维、单层、布尔关联规则,Apriori 算法采用了逐层搜索的迭代的方法,算法简单明了易于实现。设置最低支持度 10%,最小置信度 20%,最大前项为 5,对药物进行关联规则分析。根据 Apriori 算法,一共产生 978 条规则,中药药物间网络化关联图见图 1。所得的关联网络图中线段越粗表示关系越密切,说明该药物同时出现的可能性越大,即联用的可能性越大。由图可知,法半夏-陈皮、陈皮-茯苓、茯苓-法半夏、甘草-茯苓、甘草-法半夏、黄芩-柴胡、黄芩-法半夏、茯苓-麸炒白术等药对关系紧密。

组方的高频药物关联规则分析采用 Apriori 算法,常用有支持度、置信度等指标参数。支持度表示包含某种中药组合的方剂数量与全部方剂数量的百分比,置信度(中药 A→中药 B)表示包含中药

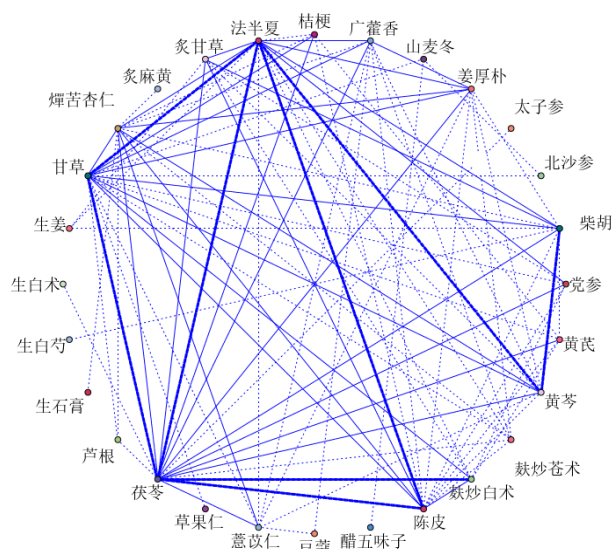


图1 中药药物间网络化关联图

Fig. 1 Network association diagram of TCM

A 的方剂中包含中药 B 的频率。为更好地挖掘潜在配伍规律,通常选择使用频率较高的单味中药或药组为指标,计算与其他药味或药组的配伍频率,发现关联规则。如果支持度数值一样的,再依次对置信度数值进行排序。基于 Apriori 算法的关联规则分析中,支持度越高代表前项与后项出现在同一组数据中的概率越高,而置信度越高代表在有前项的一组数据中后项也出现的概率越高^[4]。

以使用频率最高茯苓为指标,设置最低支持度为 41,发掘与其他药味的配伍频率;支持度最高的药对为茯苓→法半夏(41.399%)。设置最低置信度为 57,发掘与其他药味的配伍频率;置信度最高的药对为麸炒白术→茯苓(72.566%),高支持度前 10 名和高置信度前 10 名中药组见表 4。3 味中药之间主要关联分析,以使用频率最高法半夏-茯苓药组为指标,设置最低支持度为 21,发掘与其他药味的配伍频率;支持度最高的 3 味中药为法半夏+茯苓→陈皮。设置最低置信度为 63,置信度最高的 3 味中药为麸炒白术+甘草→茯苓,高支持度前 10 名和高置信度前 10 名中药组见表 5。4 味中药之间主要关联分析,设置最低支持度为 13,支持度最高的四味中药为陈皮+法半夏+茯苓→甘草。设置最低置信度为 37,置信度最高的 4 味中药为法半夏+甘草+茯苓→陈皮,高支持度前 10 名和高置信度前 10 名中药组见表 6。

2.5 高频药物系统聚类分析

聚类分析是对指标进行分类的一种多元统计分析方法,将性质相近的归为一类。运用 SPSS15.0 软件,选取高频中药(频次≥50 次)做聚类分析,一共

表4 2味中药之间主要关联分析

Table 4 Main correlation analysis between two TCM

序号	高支持度前10名			序号	高置信度前10名		
	中药组	支持度/%	置信度/%		中药组	置信度/%	支持度/%
1	茯苓→法半夏	41.399	52.511	1	麸炒白术→茯苓	72.566	21.361
2	茯苓→陈皮	41.398	48.403	2	醋五味子→山麦冬	68.254	11.909
3	茯苓→甘草	41.397	48.402	3	生白术→茯苓	67.857	10.586
4	茯苓→麸炒白术	41.397	37.443	4	生石膏→煨苦杏仁	67.188	12.098
5	茯苓→党参	41.396	30.137	5	豆蔻→广藿香	65.455	10.397
6	茯苓→桔梗	41.396	27.397	6	豆蔻→薏苡仁	63.636	10.396
7	茯苓→姜厚朴	41.395	27.396	7	生白芍→柴胡	62.963	10.208
8	茯苓→煨苦杏仁	41.394	27.395	8	党参→茯苓	62.264	20.038
9	茯苓→广藿香	41.394	26.484	9	陈皮→茯苓	57.923	34.594
10	茯苓→柴胡	41.393	26.481	10	桔梗→茯苓	57.692	19.660

表5 3味中药之间主要关联分析

Table 5 Main correlation analysis between three TCM

序号	高支持度前10名			序号	高置信度前10名		
	中药组	支持度/%	置信度/%		中药组	置信度/%	支持度/%
1	法半夏+茯苓→陈皮	21.739	62.609	1	麸炒白术+甘草→茯苓	84.906	10.019
2	法半夏+茯苓→甘草	21.738	47.826	2	麸炒白术+陈皮→茯苓	82.143	10.586
3	法半夏+茯苓→姜厚朴	21.737	37.391	3	陈皮+法半夏→茯苓	72.000	18.904
4	法半夏+茯苓→麸炒白术	21.737	35.652	4	姜厚朴+茯苓→法半夏	71.667	11.342
5	法半夏+茯苓→党参	21.736	33.043	5	柴胡+法半夏→黄芩	69.231	14.745
6	法半夏+茯苓→煨苦杏仁	21.735	33.043	6	陈皮+茯苓→法半夏	67.925	20.038
7	法半夏+茯苓→柴胡	21.735	30.435	7	党参+法半夏→茯苓	66.667	10.775
8	法半夏+茯苓→广藿香	21.734	29.565	8	陈皮+甘草→法半夏	64.557	14.934
9	法半夏+茯苓→黄芩	21.734	29.564	9	麸炒白术+陈皮→法半夏	64.286	10.586
10	法半夏+茯苓→炙甘草	21.734	26.957	10	煨苦杏仁+茯苓→法半夏	63.333	11.342

表6 4味中药之间主要关联分析

Table 6 Main correlation analysis between four TCM

序号	高支持度前10名			序号	高置信度前10名		
	中药组	支持度/%	置信度/%		中药组	置信度/%	支持度/%
1	陈皮+法半夏+茯苓→甘草	13.614	48.611	1	法半夏+甘草+茯苓→陈皮	63.636	10.397
2	陈皮+法半夏+茯苓→麸炒白术	13.613	44.444	2	陈皮+法半夏+茯苓→甘草	48.611	13.611
3	陈皮+法半夏+茯苓→党参	13.613	40.278	3	法半夏+甘草+茯苓→麸炒白术	47.273	10.397
4	陈皮+法半夏+茯苓→炙甘草	13.613	29.167	4	陈皮+法半夏+茯苓→麸炒白术	44.444	13.611
5	陈皮+法半夏+茯苓→柴胡	13.612	29.166	5	柴胡+黄芩+法半夏→炙甘草	44.444	10.208
6	陈皮+法半夏+茯苓→煨苦杏仁	13.612	27.778	6	陈皮+法半夏+茯苓→党参	40.278	13.611
7	陈皮+法半夏+茯苓→黄芩	13.611	27.777	7	法半夏+甘草+茯苓→煨苦杏仁	40.000	10.397
8	陈皮+法半夏+茯苓→姜厚朴	13.611	23.611	8	法半夏+甘草+茯苓→桔梗	38.182	10.397
9	陈皮+法半夏+茯苓→砂仁	13.611	22.222	9	法半夏+甘草+茯苓→姜厚朴	38.182	10.396
10	陈皮+法半夏+茯苓→桔梗	13.610	22.221	10	柴胡+黄芩+法半夏→生姜	37.037	10.208

36个药物,详见图2。聚类分析结果具体如下:共得到“煨苦杏仁-生石膏-淡竹叶”“黄芩-柴胡-生白芍-知母”“甘草-桔梗-山药”“法半夏-陈皮-茯苓-麸炒白

术-党参”等11个聚类方。分析其组成特点,蕴含加减二陈汤、甘露消毒丹、小柴胡汤、生脉散、麻杏石甘汤、半夏厚朴汤与参苓白术散等中医经典方。

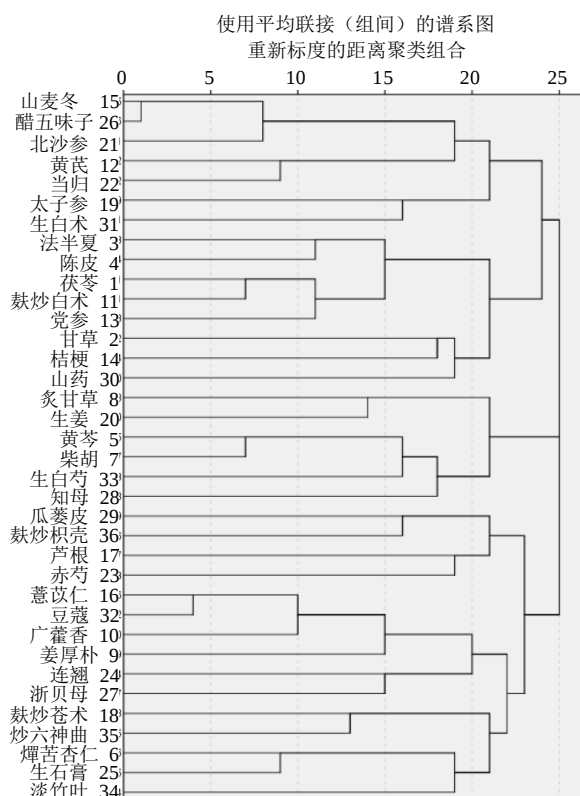


图2 高频中药系统聚类分析树状图(频数≥50次)

Fig. 2 Clustering analysis tree of high-frequency TCM system (frequency ≥ 50)

3 讨论

国家卫生健康委、国家中医药管理局发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》第三至七版,均制定了COVID-19中医药治疗的指导方案,确认本病源于感受了疫疠之气,同时也从中医理论角度确认属于“疫病”范畴。COVID-19具有强烈的传染性、流行性,一旦发病病情相似,属中医疫病、瘟疫范畴。目前从多地反馈的中医方案临床疗效来看,中药复方在控制病程进展,改善发热、呕吐、便秘症状、缩短治疗周期、降低重症死亡率等方面均有积极作用。中药治疗具有副作用小、多靶点、多层次、经济实惠等诸多优点。

全小林^[5]认为COVID-19当属“寒湿(瘟)疫”,是感受寒湿疫毒而发病,病性以伤阳为主线。王玉光等^[6]认为本病病性为湿毒,可称之为湿毒疫,基本病机特点为“湿、毒、瘀、闭”,分早期、进展期、极期(危重期)、恢复期4个阶段辨治。初期多为寒湿,随后入里化热,后期多气阴两虚。武汉地区COVID-19具有一定的区域特点,杨家耀等^[7]发现湿浊毒贯穿疫病全程,COVID-19患者早期见发热、乏力、周身酸痛、纳呆、大便黏腻不爽;疾病后发展表现为低热、或身热不扬、脘痞呕恶、便溏等症状。

我院中药处方中药物使用频次和频率统计显示,高频中药分别为茯苓、甘草、法半夏、陈皮、黄芩、煨苦杏仁、柴胡、炙甘草、姜厚朴和广藿香,其中茯苓使用频率最高。茯苓健脾利水渗湿,广藿香芳香化浊,主要用于COVID-19患者湿的症状特点。柴胡疏散退热,黄芩热泻火解毒,主要针对COVID-19患者毒的症状特点。陈皮、姜厚朴燥湿消痰,法半夏燥湿化痰,主要针对COVID-19患者咳痰的症状。煨苦杏仁降气止咳平喘,甘草祛痰止咳,主要针对COVID-19患者气喘咳嗽的症状。炙甘草补脾和胃,广藿香和中止呕,主要针对COVID-19患者纳差的症状。西医主要采用直接抗病毒药物等方法进行治疗。COVID-19是病毒感染和机体免疫状态博弈的结果。现代研究表明,黄芩、甘草、广藿香等具有良好的抗病毒作用。甘草有效成分如甘草酸、甘草次酸、甘草多糖等在抗病毒方面均呈现较强的作用^[8]。广藿香的甲醇提取物广藿香醇^[9],为广藿香的主要有效成分之一,曾被发现其在体外能强烈抑制H1N1流感病毒的复制^[10]。黄芩素可呈剂量相关性抑制H1N1病毒mRNA中后期合成^[11]。体外抗H1N1的细胞半数毒性比较,黄芩素较利巴韦林具有更高的抗病毒作用。中药茯苓、甘草、苦杏仁等也具有调节人体免疫力的作用,增强抗病毒能力。中药茯苓所含的茯苓多糖、三萜类化合物^[12-13],均有显著的增强免疫力作用。Cheng等^[14]研究甘草多糖对巨噬细胞的免疫调节作用,结果表明,其能显著提高细胞内一氧化氮、白细胞介素-1、白细胞介素-6和白细胞介素-12的水平,且呈剂量相关性。苦杏仁中的有效成分苦杏仁苷具有镇咳、平喘及增强机体免疫力作用^[15]。黄芩、陈皮及柴胡有效成分都具有退热抗炎作用,能很好地解除COVID-19患者的发热、炎症症状。王洪玉等^[16]测定黄芩及黄芩苷类、黄芩苷元类成分对采用二甲苯致耳廓肿胀法小鼠急性炎症模型有明显的抗炎作用,对苯酚和干酵母致热法的大白鼠发热,也有显著退热效果。陈皮具有抗炎、抗氧化等功效,具有解痉平喘、稀化痰液的作用^[17]。总而言之,这些高频中药的使用,与此次COVID-19的“寒湿(瘟)疫”疾病特点有强的相关性,为疾病的治疗发挥了良好的作用。

在表2中药功效类别分析中显示前10位的药物分别为补虚药、化痰止咳平喘药、清热药、解表药、化湿药、利水渗湿药、理气药、活血化瘀药、消食药、安神药。目前COVID-19尚无特效药。在诊疗过程中我们发现,西药主要为对症治疗和预防并发

症,直接抗病毒或抑制病毒以及用康复者的血浆治疗等^[18],中药在 COVID-19 患者的治疗和康复方面做了强有力的支持。中医认为疫病的预防治疗,以扶正祛邪相结合,应重视人体正气内在因素。补虚药有助于提升免疫力,扶正祛邪。在表3中补虚类药中药功效类别分析中显示,以补气类中药最多。武晏屹等^[18]基于数据挖掘的中药增强机体免疫功能用药规律分析,发现以补虚药最多。此次疫情中老年患者为易感人群,老年人具有特殊的生理和病理特点,多表现为肾精亏虚,正气不足,免疫功能低下,及早调节机体免疫功能,有助于 COVID-19 的防控,对减轻症状、加快康复起积极作用^[19-20]。传统中医认为气能防御病邪,人体正气稳固,则邪气不易于侵袭人体,此外,气还有祛除邪气的作用,如《素问遗篇·刺法论》中说:“正气存内,邪不可干”。现代研究发现,黄芪甘草等补气类中药均具有一定的增强免疫力的作用。黄芪能够调节呼吸道黏膜黏液的分泌,增强呼吸道黏膜免疫功能^[21];笔者认为湖北省中西医结合医院补虚药使用较多,可能与接受治疗的 COVID-19 患者多为中老年患者,且患者主要以普通型 COVID-19 为主有一定关系。COVID-19 有“寒湿”特点,湿性粘腻,困阻中焦,脾失健运;同时病程缠绵,久病体虚;使用补虚药,补脾气运湿,补益脾肺之气。疫邪之邪从口鼻而入,先伤肺卫之气,故见发热并有咳嗽、胸闷憋气。温病学认为,湿毒之邪侵袭卫表,首先犯肺,以肺脾失调为主。若肺失宣降,水津不能通调输布,便可水湿停聚为痰,水湿已经凝结成痰,对于 COVID-19 患者使用了化痰止咳平喘药以解之。普通型 COVID-19 中医证型主要为寒湿阻肺证。基于“三因制宜”的原则,武汉常年身处湿蕴之地,疫情又爆发在冬季,气候比较寒湿,湿性粘腻,湿为水之渐,湿邪为疾病主要特点,采用利水渗湿药增强祛湿效果。患者患病初期多以寒湿入体为主,邪从寒化,则下注胃肠,见腹胀、不欲饮食、大便溏泻。脾主运化水湿,脾失健运则湿浊不化,困阻中焦。运用健脾理气药,治疗脾胃气滞所致恶心呕吐、腹泻或便秘等证;又因体质偏盛不同,随着病情发展,寒湿入里化热,湿邪而从热化,使用清热类药清热解毒;疾病治疗阶段,湿毒侵袭脾胃,导致患者脾胃虚弱,运化失常,运用消食药对症治疗脘腹胀满、不思饮食等证^[6]。苗青^[22]认为部分患者有疫毒入血之虑,当以清肺、活血、解毒为法,可选用麻杏石甘汤等,佐以活血化瘀药物,如桃仁、丹参等,湖北省中西医结合

医院使用活血化瘀药与苗青治疗思路一致。湿热扰心则兼心悸、烦闷、夜寐不安,则用安神药解决患者失眠。部分患者呈现风热表证或温病卫分证,外感风热或温热病邪侵袭卫表,选用发散风热解表药对症处理恶风、发热、咽干咽痛等证。湖北省中西医结合医院使用的高频次中药主要有补虚药、化痰止咳平喘药、清热药、解表药、化湿药,在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(第七版)中也大量采用燥湿、化湿药、补益药、扶正健脾药,说明本文高频次中药具有一定指导意义。

在本次关联药味分析中发现,由图1和表4可知,高频药对有法半夏-陈皮、陈皮-茯苓、茯苓-法半夏、甘草-茯苓、甘草-法半夏、黄芩-柴胡、黄芩-法半夏、茯苓-麸炒白术等药。药对主要以温化寒痰药、补气补虚药、理气宽胸药、利水渗湿药、宣肺平喘药与清热解毒药相互配伍为主。支持度最高的药对为茯苓-法半夏,法半夏燥湿化痰,茯苓健脾利水渗湿,两药配伍,健脾利湿化痰作用增强;置信度最高的药对为麸炒白术-茯苓,白术燥湿健脾,茯苓利湿健脾,两药相须为用,使脾气健,水湿除。由表5可知3个药物之间的主要关联规则,支持度最高的3个药物为法半夏-茯苓-陈皮,在茯苓-法半夏药对的基础上,增加行气药陈皮,增强健脾燥湿化痰作用;置信度最高的3个药物为麸炒白术+甘草→茯苓,茯苓-法半夏药对的基础上,增加补气药甘草,增强补气润肺化痰作用。由表6可知4个药物之间主要关联规则,其中支持度最高的为陈皮-法半夏-茯苓-甘草,此组合源于《太平惠民和剂局方》中的二陈汤。在《诸病源候论》中有“诸痰候”的记载,提出了“百病皆有痰作祟”的观点^[23]。半夏与益气健脾药同用,如“半夏-白术”;半夏与利水渗湿药同用,如“半夏-茯苓”;半夏与理气药同用,如“半夏-陈皮”,白术、茯苓配伍法半夏、陈皮,燥湿健脾,使湿去脾旺,痰浊不生;法半夏、陈皮理气化痰,两两配伍组合,增强了燥湿健脾化痰的功效。在现代药理研究中,徐莉莉等发现二陈汤加味可以改善慢性阻塞性肺病(COPD)大鼠的肺功能,保护细支气管的组织结构,其机制可能与二陈汤加味抑制大鼠细支气管中 IL-19、IL-20 及其受体 IL-20R1、IL-20R2 的表达有关。二陈汤在临床上应用广泛,其在慢性支气管炎、支气管哮喘、老年肺炎、慢性阻塞性肺疾病、消化系统疾病治疗方面临床疗效独特^[24]。

中医药防治疫病经验丰富,古代医家对温病治疗积累了丰富的临床经验,经过历代医家的不断完

善。中医经方,积聚了数千年的中华民族与疾病作斗争的经验结晶,应该加以利用并努力传承。在现代疫情斗争中,以经方为基本方变化运用,同时强调患者的个体化治疗。笔者采用聚类分析的方法对湖北省中西医结合医院使用中药治疗 COVID-19 进行分析,以期发现经方在治疗 COVID-19 的使用情况。聚类分析能够规避人为分析产生的主观因素,能够分析病案中蕴含的药物配伍、核心组方、剂量组合等^[25]。聚类分析是通过对量化后的中药方剂的分析,可以得出与传统中医理论近似的结论。

通过系统聚类分析发现高频中药组可分为 11 类,根据药味组成情况,分析其中蕴含二陈汤、甘露消毒丹、小柴胡汤生脉散、麻杏石甘汤、半夏厚朴汤与参苓白术散等中医经典方。华中科技大学团队在完成 9 例 COVID-19 逝世患者遗体病理解剖中发现,有部分患者肺部切面出现黏液性的分泌物,COVID-19 不仅损害了肺,还包括免疫系统及其他器官,其中痰栓是最主要的肺部病理表现^[26]。二陈汤是历代公认的祛痰剂祖方,该方既可理气,又能化痰,对痰饮证及相关疾病的疗效确切。近年来,关于二陈汤的药理学研究显示二陈汤的药理学研究多以呼吸系统疾病为主,尤其是 COPD^[24]。故二陈汤可以治疗 COVID-19 患者水湿壅肺成痰,寒湿阻肺证。小柴胡汤为张仲景所创,是和解少阳的经典名方,临床上常被用来治疗肺系统、免疫系统等疾病^[27-28]。现代药理学研究表明,小柴胡汤对免疫系统具有良好的调节作用,能够调节淋巴细胞、NK 细胞、巨噬细胞以及相关免疫因子^[29]。杨璐等^[30]采用网络药理学方法初步探讨了小柴胡汤缓解 COVID-19 发热的作用机制, β -谷甾醇、豆甾醇和 3'-羟基-4'-O-甲基葡萄糖苷可能为小柴胡汤中主要发挥抑制 SARS-CoV-2 的成分。故小柴胡汤可以治疗 COVID-19 患者邪在半表半里,往来寒热之少阳病证。另湖北省中西医结合医院在该病的诊疗过程中发现,其发病初期多伴有纳差、便溏的脾虚症状,半夏厚朴汤是《金匱要略》的经方之一,具有降气化痰、理气宽胸之效。林昶研究发现,半夏厚朴汤能有效治疗胃食管反流病、胃溃疡、功能性消化不良^[31]等多种胃肠疾病。故半夏厚朴汤可以治疗 COVID-19 患者纳差、便溏的脾虚症状。毕倩宇^[32]通过对湿热证型病毒性肺炎小鼠模型研究,发现甘露消毒丹对湿热型病毒性肺炎的治疗可能是通过影响炎性因子含量及炎性相关的 AQP1 的表达,抑制湿热证病毒性肺炎模型的炎性反应。故甘露消

毒丹可以治疗 COVID-19 患者湿热咳嗽证。生脉散是治疗气阴两虚证的代表方剂被广泛推荐,《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》推荐生脉散及其制剂作为 COVID-19 恢复期治疗药物,陈祝君等^[33]认为 COVID-19 恢复期可见气阴两伤,推荐使用中成药生脉饮。曹新福对全国各地区防治 COVID-19 的中医药方案进行用药规律分析,发现麻杏石甘汤使用频率高^[34]。现代研究认为,麻杏石甘汤有解热、抗炎、抗病毒和镇咳平喘等作用^[35];韩晶岩研究发现,麻杏石甘汤可改善内毒素引起的肺间质水肿,有可能在治疗 COVID-19 重症中发挥作用^[36]。故麻杏石甘汤可以治疗 COVID-19 患者风寒郁而化热,热壅于肺而见的发热症状。

湖北省中西医结合医院呼吸内科 1-6 病区主要由首批国家中医医疗队和本院医师共同组成,对武汉病情较重的患者进行中西医联合治疗,取得了良好的治疗效果,特别是中药在轻症和中度症状时,能较好的阻止患者病情进一步的恶化。其中医药治疗 COVID-19 中药处方规律,可能受到当地气候和地方专业用药习惯的影响,当然还有个人医师对疾病的认识不同有关,笔者对方剂进行分析,虽然有一定的局限性,但是为与中南地区的 COVID-19 患者的治疗处方用药提供参考,不同省份不同地区治疗疾病呈现不同的特点,丰富了不同地区 COVID-19 的治疗遣方用药方法。聚类分析在一定程度上能规避人为分析产生的主观因素,能够分析大量处方中蕴含的药物配伍、核心组方等规律。由于本次收集的中药处方量大,本文尝试采用数据挖掘中的聚类分析方法,将处方用药规律相近的归为一类。

湖北省中西医结合医院中医药在防治 COVID-19 方面取得了一些临床经验,显示良好的疗效。但由于目前病例资料有限,仍需要更多的临床实践数据和资料,才能在疫情防治中发挥更大的作用。通过数据挖掘技术分析我院在治疗 COVID-19 用药规律,得出的药味使用、药物类别的使用、经典方的聚类分析符合中医药理论,为中医药治疗 COVID-19 提供了参考,为新制剂的研发提供思路。

参考文献

- [1] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院新闻办就中医药防治新冠肺炎疫情的重要作用及有效药物举行发布会 [EB/OL]. (2020-03-23)[2020-04-05]. http://www.gov.cn/xinwen/2020-03/23/content_5494694.html.
- [2] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新

- 型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. 心肺血管病杂志, 2020, 39(2): 103-108.
- [3] 张冰. 临床中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [4] 王晓丽, 奚克敏, 刘占波, 等. 基于Apriori算法的关联规则分析[J]. 软件, 2019, 40(2): 23-26.
- [5] 王宁. 健康报独家专访仝小林院士: 中医治疗方案即将更新(附中医预防处方)[OL]. 健康报, (2020-02-12) [2020-04-05]. <https://mp.weixin.qq.com/s/OSPjdLKu2Gjyxxh3-HfDdw>.
- [6] 王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 281-285.
- [7] 杨家耀, 苏文, 乔杰, 等. 90例普通型新型冠状病毒肺炎患者中医证候与体质分析[J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 645-649.
- [8] 李阳, 高欢, 朱庆均, 等. 甘草化学成分抗病毒活性研究进展[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(2): 167-171.
- [9] Kiyohara H, Ichino C, Kawamura Y, et al. Patchouli alcohol: *in vitro* direct anti-influenza virus sesquiterpene in *Pogostemon cablin* Benth [J]. J Nat Med, 2012, 66(1): 55-61.
- [10] Wu X L, Ju D H, Chen J, et al. Immunologic mechanism of Patchouli alcohol anti-H1N1 influenza virus may through regulation of the RLH signal pathway *in vitro* [J]. Curr Microbiol, 2013, 67(4): 431-436.
- [11] 苏真真, 窦洁, 徐志鹏, 等. 黄芩素抑制流感病毒A/FM1/1/47(H1N1)的一个新机理: 干扰病毒中后期mRNA的合成[J]. 中国天然药物, 2012, 10(6): 415-420.
- [12] 吴科锐, 韩凌. 羧甲基茯苓多糖药理作用研究进展[J]. 中药材, 2017, 40(3): 744-747.
- [13] 崔鹤蓉, 王睿林, 郭文博, 等. 茯苓的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(5): 694-700.
- [14] Cheng A W, Wan F C, Wang J Q, et al. Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from *Glycyrrhiza uralensis* Fish [J]. Int Immunopharmacol, 2008, 8(1): 43-50.
- [15] 方炳虎, 邱灵才, 陈建新, 等. 甘草主要成分抗H9N2亚型流感病毒作用研究[J]. 广东农业科学, 2007(3): 66-69.
- [16] 王洪玉, 苑艺蕾, 陈平平, 等. 黄芩解热抗炎作用有效组分筛选的研究[J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2016, 32(5): 542-545.
- [17] 李卫霞. 陈皮的药理分析及临床应用研究[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(10): 1521-1522, 1555.
- [18] 武晏屹, 田硕, 雷会霞, 等. 基于数据挖掘的中药增强机体免疫功能用药规律分析[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 41-45.
- [19] 王拥军, 施杞, 唐德志, 等. 防治新冠肺炎老人要重视补肾益精[N]. 健康报, 2020-02-19(5).
- [20] 关于新型冠状病毒肺炎患者的医学营养治疗专家建议[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2020, 14(1): 1.
- [21] 秦书敏, 林静瑜, 黄可儿. 黄芪的免疫调节作用研究概述[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 699-702.
- [22] 苗青, 丛晓东, 王冰, 等. 新型冠状病毒肺炎的中医认识与思考[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 286-288.
- [23] 王东坡, 叶超, 陈婧, 等. 论痰湿体质的发病趋势及其综合调理[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(8): 517-519, 522.
- [24] 张爽, 张乃方, 杨璐, 等. 二陈汤治疗呼吸系统疾病的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(15): 153-155.
- [25] 崔丽君, 张艳, 郑志娟, 等. 近六十年半夏泻心汤相关研究文献分析[J]. 西部中医药, 2015, 28(7): 43-46.
- [26] 新冠肺炎遗体解剖取得重要发现: 病毒或有损免疫系统[EB/OL]. (2020-02-25) [2020-04-05]. <http://mil.news.sina.com.cn/2020-02-26/doc-iimxyqvz5801540.shtml>
- [27] 谢伟, 熊广, 曲敬来. 曲敬来运用小柴胡汤加减治疗肺系疾病经验[J]. 河南中医, 2019, 39(1): 31-35.
- [28] 张莹, 周小莉. 小柴胡汤对机体免疫系统的影响及临床应用[J]. 中医药导报, 2016, 22(8): 116-118, 121.
- [29] 聂锦坤. 小柴胡汤合三仁汤加减治疗外感热病疗效观察[J]. 山西中医, 2020, 36(1): 39, 56.
- [30] 杨璐, 崔换天, 刘相国, 等. 基于网络药理学的小柴胡汤治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)发热的可行性探讨[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1761-1775.
- [31] 林昶, 杨长福, 杨红梅, 等. 半夏厚朴汤的现代药理研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2016, 38(6): 92-95, 99.
- [32] 毕倩宇, 张桂菊, 崔有利, 等. 甘露消毒丹对湿热证型病毒性肺炎小鼠模型的多靶点干预作用[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(8): 1840-1844.
- [33] 陈祝君, 边原, 杨勇, 等. 新型冠状病毒感染性肺炎中成药的合理使用[J]. 医药导报, 2020, 39(4): 489-492.
- [34] 曹新福, 刘子豪, 李享, 等. 全国各地区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.
- [35] 刘莲, 张辉阳. 麻杏石甘汤的药理功效[J]. 中国药物经济学, 2015(12): 16-17.
- [36] 韩晶岩. 麻杏石甘汤改善肺间质水肿、注射用益气复脉(冻干)改善休克脱证的作用机理[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2020, 22(2): 248-256.