

• 方药研究 •

《临证指南医案》胃脘痛用药规律及作用机制探析^{*}

孙吉雅, 樊一桦, 周琼阳, 周桂桐[△]
(天津中医药大学, 天津 301617)

摘要: **目的** 探讨叶天士治疗胃脘痛的用药规律及核心药物可能的作用机制。**方法** 整理《临证指南医案·卷八》“胃脘痛”门所载医案, 使用 SPSS 22.0、SPSS Modeler 18.0 统计软件分析用药规律, 挖掘核心药物; 通过 BATMAN-TCM 在线分析工具对核心药物进行靶点预测及 KEGG 通路分析, 揭示核心药物治疗胃脘痛的分子机制。**结果** 《临证指南医案·卷八》“胃脘痛”门所载 44 则医案共包含 48 首方剂, 涉及 75 味中药, 以半夏、茯苓使用频次最高, 药物多为辛温之品, 归于脾、胃、肺经, 形成 7 组公因子及 4 对药物配伍关系; 其中半夏与茯苓作为核心药对包含 8 个与胃脘痛相关的潜在作用靶点, 7 条相关的信号通路。**结论** 叶氏治疗胃脘痛重在调整全身气机, 恢复脾胃运化枢机, 用药以辛温为主, 旨在理气、化痰、散寒、祛瘀。其作用机制可能是通过干预钙信号通路、cGMP - PKG 信号通路、神经活性配体-受体相互作用信号通路实现。

关键词: 临证指南医案; 胃脘痛; 数据挖掘; 网络药理学; 用药规律; 作用机制

中图分类号: R256.33

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)02-0072-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.02.014

Analysis on The Law and Mechanism of Medication for Stomacheache in *Clinical Guide Medical Record*

SUN Jiya, FAN Yihua, ZHOU Qiongyang, ZHOU Guitong
(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

ABSTRACT: Objective To explore the law of medication and the possible mechanism of core drugs in the treatment of stomachache. **Methods** To sort out the medical records in the “stomachache” section of *clinical guide medical records* · Volume 8, using SPSS 22.0 and SPSS modeler 18.0 statistical software to analyze the drug use rules and excavate the core drugs. Through the BATMAN-TCM online analysis tool to predict the target of the core drugs and KEGG pathway analysis, to reveal the molecular mechanism of the core drugs in the treatment of stomachache. **Results** There are 48 prescriptions in 44 cases of “stomachache” in *clinical guide medical record* · Volume 8, involving 75 traditional Chinese medicines. Pinellia and Poria cocos are the most frequently used drugs, most of which are Xinwen products, which are attributed to spleen, stomach and lung meridians, forming 7 groups of common factors and 4 pairs of drug compatibility relations. Pinellia and Poria cocos, as the core drugs, contain 8 potential targets and 7 signal pathways related to stomachache. **Conclusion** In the treatment of stomacheache, Ye's emphasis is to adjust the whole body Qi mechanism, restore the spleen and stomach movement and turn the axis. Xinwen is the main drug, aiming at regulating Qi, resolving phlegm, dispersing cold and removing blood stasis. The mechanism of action may be through the intervention of Calcium Signaling Pathway, CGMP-PKG Signaling Pathway, and Neuroactive Ligand-Receptor Interaction.

KEY WORDS: *clinical guide medical record*; stomachache; data mining; network pharmacology; law of drug use; mechanism of action

收稿日期: 2020-03-06

^{*} 基金项目: 国家中医药管理局科研基金项目(GZ-04)

第一作者简介: 孙吉雅(1992-), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 中医药治疗 2 型糖尿病及其并发症、脾胃系病证。

[△]通信作者: 周桂桐, zhouguitong@126.com

叶天士为吴门医派的代表人物,创立了温病学说,为中医学的发展作出了贡献^[1]。他在遵循张仲景和李东垣等祖法的基础上,提倡胃病的治疗当分论脾胃,重视补胃阳,润养胃阴起到宣达通降目的,制肝木而和胃气,对于久病入脉络者可采用虫蚁散辛香通之,极大地拓宽了临床辨治脾胃病的思路^[2]。其门人无锡华岫云收集叶氏晚年医案,取其方药治验,分类编辑而著《临证指南医案》,列内科时证、杂病、妇科、幼科临证验案二千五百六十九例。本文分析《临证指南医案·卷八》“胃脘痛”门中的医案,探讨叶氏治疗胃脘痛的用药特点,并结合网络药理学方法预测其药理学机制,以期能够更好地指导临床应用。

1 资料

以《临证指南医案·卷八》^[3]“胃脘痛”门中收录的 44 则医案为资料来源,筛选治疗胃脘痛初诊及复诊处方,对于未给出明确组成的处方不予纳入,最终共纳入 48 首方剂进行分析。

2 方法

2.1 数据整理 采用 Microsoft Excel 2010 构建处方信息数据库,由 2 名人员分别提取并核对整理录入数据。同时参照 2015 版《中华人民共和国药典》对方中所包含的药物称进行规范,如“金铃子”记作“川楝子”,“山梔”“黑山梔”统一为“梔子”。为方便分析,药物的性、味、归经根据第九版《中药学》教材规范,将药性属“寒”“大寒”“微寒”一类的中药统一记为“寒”;药味属“苦”“微苦”的中药统一归作“苦”进行统计。

2.2 数据分析 采用 SPSS Statistics 22.0 进行描述性统计,分析药物使用频次及其药性、药味、归经,并对使用频数≥5 的药物提取公因子,进行因子分析。运用 SPSS Modeler 18.0 对高频药物进行网络可视化分析,并利用 Apriori 建模进行关联规则分析。进一步应用北京蛋白组研究中心开发的中药分子机制生物信息学在线分析工具(bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine, BATMANTCM)预测核心药物治疗胃脘痛可能的作用机制。

3 结果

3.1 频数统计

3.1.1 药物使用频次 纳入分析的 48 个处方中包含 75 味中药,累计使用 309 次。将使用频数≥5 的药物

作为高频药物,共 19 味,使用 213 次,占用药总频数的 68.9%。使用频次位居前 5 位的药物分别是半夏、茯苓、桂枝、生姜、延胡索,尤以半夏、茯苓使用频次最高,达 26 次。见表 1。

表 1 高频药物表(使用频数≥5)

编号	中药	频数	编号	中药	频数
1	半夏	26	11	橘红	9
2	茯苓	26	12	陈皮	8
3	桂枝	18	13	大枣	8
4	生姜	14	14	桃仁	8
5	延胡索	14	15	高良姜	7
6	川楝子	12	16	梔子	7
7	人参	11	17	厚朴	6
8	干姜	10	18	附子	5
9	甘草	10	19	香附	5
10	当归	9			

3.1.2 高频药物性味归经频次 图 1 所示为高频药物性味及归经统计结果的雷达图,其中药味频数累计 32 次,以辛味使用频数最高,共 12 次,占比 37.5%,其次为甘味及苦味药;药性频数共计 19 次,频数最高的为温性药物,使用 10 次,占比 52.6%;药物归经频数共计 54 次,以归属脾、胃、肺经的药物最多,脾经 14 次、胃经及肺经各 10 次,累积频数 34 次,占比 57.6%。

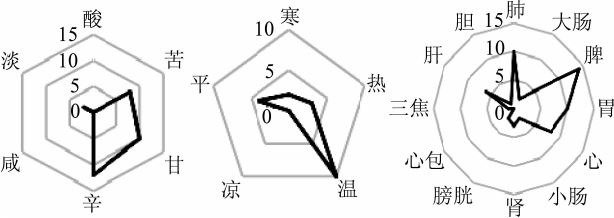


图 1 高频药物性味归经统计

3.2 高频药物因子分析^[4-5] 运用 SPSS22.0 统计软件对高频药物进行因子分析。结果显示:KMO 值为 0.592>0.5, Bartlett 的球形度检验的 χ^2 值=369.424,差异显著($P<0.001$),数据具有较好的线性关系,可进行因子分析。选取最大方差法旋转,特征根>1 时,累积方差贡献率达 75.053%,按碎石图(图 2)提示可提取出 7 个公因子,图 3 所示为因子分析成分图。为提取具有实际意义的因子,按载荷系数绝对值≥0.6 提取公因子,表 2 为公因子信息表。

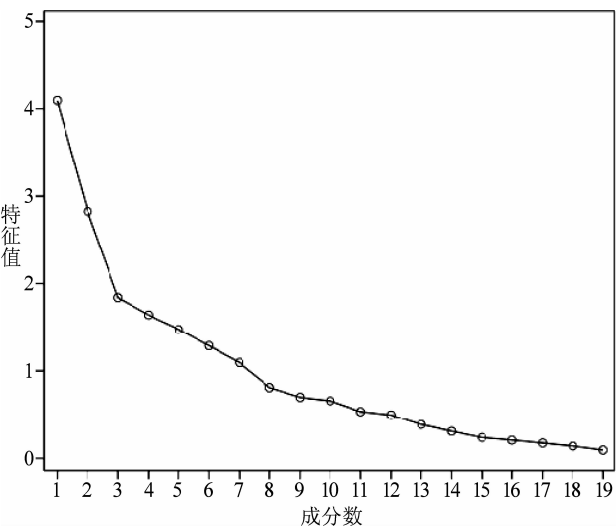


图 2 高频药物因子分析碎石图

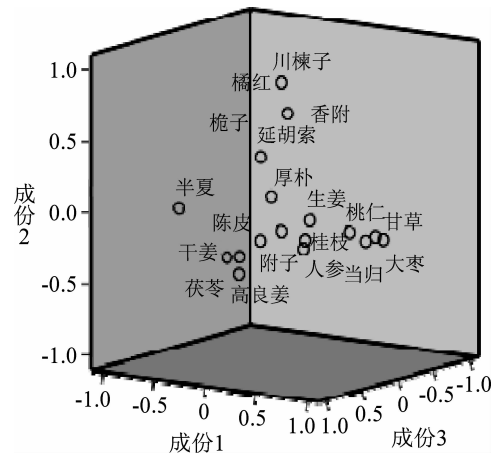


图 3 高频药物因子分析成分图

表 2 公因子信息表

公因子	因子分析药物组合
F1	甘草、大枣、当归
F2	川楝子、橘红、香附、栀子、干姜
F3	半夏、茯苓、桃仁
F4	延胡索、高良姜、陈皮
F5	附子、生姜
F6	厚朴
F7	桂枝、人参

3.3 高频药物关联规则分析^[6] 为挖掘不同中药之间的配伍关系,使用 SPSS Modeler 18.0 统计软件对高频药物进行关联规则分析。运用 Apriori 算法^[7],设定置信度>70%,支持度>20%,最大前项数为 1,提升度>1,形成高频率、高药物配伍率的药对。表 3 所示为按支持度排序所得到的 5 个药对,因半夏与茯苓之

间为重复组合,因此共形成 4 对药物配伍关系。结合置信度及支持度分析,半夏与茯苓为核心药对。图 4 所示为高频药物配伍关联网络图。

表 3 高频药物关联规则分析

编号	前项	后项	支持度	置信度
1	半夏	茯苓	54.167	73.077
2	茯苓	半夏	54.167	73.077
3	延胡索	半夏	29.167	71.429
4	川楝子	延胡索	25.0	75.0
5	干姜	半夏	20.833	80.0

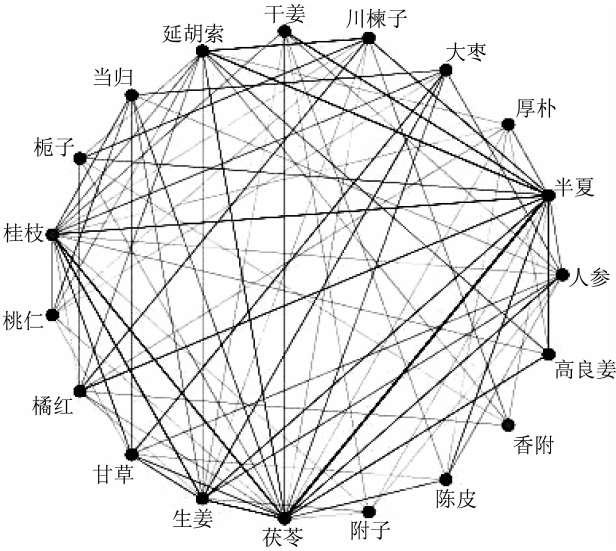


图 4 高频药物关联网络图

3.3 基于 BATMAN-TCM 分析核心药物中治疗胃脘痛的作用机制^[8-9] 结合上述频数分析及关联规则分析结果,认为半夏与茯苓 2 味中药的配伍可能为《临证指南医案·卷八》在胃脘痛治疗中的核心药对并发挥重要作用。因此,将半夏、茯苓作为核心药物输入 BATMAN-TCM 在线系统,设置“Score cutoff”为 80,“Adjusted P-value”选择 0.05,从核心药物的疾病表型丰度分析与 KEGG 通路分析两方面探讨其治疗胃脘痛可能的作用机制。

3.3.1 半夏-茯苓配伍治疗疾病表型丰度分析 利用 BATMAN-TCM 在线平台的疾病表型丰度分析(数据来源为 OMIM 与 TTD 数据库)功能,共得到半夏与茯苓富集的疾病 31 种。表 4 所示为与胃脘痛最相关的 3 种疾病和 8 个潜在作用靶点,包括 ADORA1、ADORA2A、DLG4、KCND3、OPRK1、TRPA1、TRPM8、TRPV3。

表 4 半夏与茯苓疾病表型丰度分析及潜在靶点

疾病名称	靶点个数	潜在靶点
疼痛 (Pain)	5	ADORA1;ADORA2A; KCND3;TRPA1;TRPM8
镇痛 (Analgesics)	8	ADORA1;ADORA2A;DLG4; KCND3;OPRK1;TRPA1; TRPM8;TRPV3
炎症(Irritation)	2	TRPA1;TRPM8

3.3.2 半夏-茯苓配伍治疗胃脘痛 KEGG 通路分析在 BATMAN-TCM 在线系统中,通过 KEGG 通路分析得到 7 条半夏-茯苓富集的生物学通路。同时结合表 3 中疾病表型丰度分析预测的 11 个潜在作用靶点进行分析,认为半夏与茯苓治疗胃脘痛可能与钙信号通路、cGMP-PKG 信号通路、神经活性配体-受体相互作用信号有关。见表 5。

表 5 半夏-茯苓 KEGG 信号通路

通路 ID	KEGG 通路名称	所含基因
hsa04020	钙信号通路 (Calcium Signaling Pathway)	ADORA2A;ADRA1A; DRD1;DRD5
hsa04022	CGMP-PKG 信号通路 (CGMP-PKG Signaling Pathway)	ADORA1;ADRA1A; ADRA2A
hsa04080	神经活性配体-受体相互作用 (Neuroactive Ligand-Receptor Interaction)	ADORA1;ADORA2A; ADRA1A;ADRA2A; DRD1;DRD2;DRD3; DRD4;DRD5;OPRK1
hsa00071	脂肪酸降解 (Fatty Acid Degradation)	ADH1A;ADH1B; ADH1C;ALDH2
hsa00350	酪氨酸代谢 (Tyrosine Metabolism)	ADH1A;ADH1B; ADH1C;TPO
hsa04726	含血清素的神经突触 (Serotonergic Synapse)	KCND2
hsa04728	多巴胺能突触 (Dopaminergic Synapse)	DRD1;DRD2;DRD3; DRD4;DRD5

4 讨论

胃脘痛是常见的胃肠道症状,临床表现为上腹部近心窝处疼痛,常见于急慢性胃炎、溃疡、功能性消化不良等多种消化系统疾病,其病因多端,治法多变。目前临床上常用的治疗措施主要包括松弛胃肠平滑肌、保护胃粘膜及抑制胃酸分泌等,近期疗效尚可,但远期疗效欠佳。而中医药在胃脘痛的治疗中有自身独特的疗效和优势,系统评价结果表

示,中医药治疗胃痛疗效显著^[10],且对于防治胃癌前病变具有一定疗效^[11]。

叶氏在《临证指南医案·脾胃》有言:“脾胃之病,虚实寒热,宜燥宜润,固当详辨,其于升降二字,尤为紧要。”故其治疗胃脘痛时重在“通”,寒客者,温而通之;邪郁者,疏而通之;浊聚者,泄而通之;络阻者,辛润通之;胃阴虚者,滋阴以通;胃阳虚者,温中以通;气营不足者,理营以通;寒热错杂者,辛开苦降以通^[12]。现代临床研究运用上述诸法亦取得显著疗效^[13-15]。本文运用文献挖掘技术与网络药理学相结合的方法,探讨叶氏论治胃脘痛的用药规律及其可能存在的作用机制。

频数分析结果显示纳入医案中以半夏、茯苓使用频次最高。半夏乃辛温之品,可辛开散结,化痰消痞,除阴寒之邪气;茯苓其气平入肺,味甘入脾,肺能通调,脾能转输,其功在利小便。结合药物性味及归经结果分析,胃脘痛用药主温,五味又以辛、苦、甘为最多,多归入脾经、胃经、肺经。温性中药可温中散寒,而药味性辛则能散、能行,甘味有补、和、缓之特性,具有补虚、和中的特点,苦则能降泄、燥湿。因子分析提取 7 个公因子,以补益药和理气药居多。关联规则分析后发现形成 4 组关联强度较高的核心药对,因为置信度可反映出规则预测的准确程度,且半夏与茯苓间的配伍为重复组合,提示叶氏在《临证指南医案·卷八》胃脘痛的治疗中重视半夏与茯苓的配伍运用,可认为两药是治疗胃脘痛的核心药物。结合上述分析结果,可发现叶氏治疗胃脘痛多从脾、胃、肺出发,重在调整全身气机,其中尤重恢复脾胃运化之枢机,用药以性温,味辛甘苦为主,理气、化痰、散寒、祛瘀为治疗大法。

中医药治疗疾病获得临床疗效是多因素综合作用的结果,并非是现代药理学某种机制能全部解释的。网络药理学作为药物研究的新模式,其整体性、系统性的特点与中医的整体观、辨证论治、组方配伍原则不谋而合,它强调从“单靶标”向“网络靶标”研究模式的转变^[16]。基于上述研究结果,故利用 BATMAN-TCM 在线分析系统,运用网络药理学的研究方法从微观层面出发探讨半夏-茯苓药对治疗胃脘痛的作用机制。结果分析发现在半夏与茯苓配伍所富集的疾病中,疼痛、镇痛、炎症与胃脘痛最相关,潜在作用靶点为 ADORA1、ADORA2A、DLG4、KCND3、OPRK1、TR-

PA1、TRPM8、TRPV3;结合潜在靶点进行 KEGG 通路分析,发现 CGMP-PKG 信号通路、钙信号通路、神经活性配体-受体相互作用信号通路可能为两药配伍治疗胃脘痛的作用机制。闫泽明等^[17]分析中医药治疗慢性胃炎作用机制有关文献后发现,现代研究显示其作用机制多与神经保护机制、免疫保护机制、内分泌保护机制及一些其它因素有关,同时亦存在缺少广泛的深度和广度等问题。阮氏秋贤^[18]基于粘膜保护机制探讨胃痞消对 CAG 大鼠的作用,发现其作用机制可能与其增加胃粘膜微血管密度、恢复胃粘膜细胞结构、增强胃粘膜屏障功能、调节胃酸分泌、抗自由基损伤等有关。同时有研究表明 CGMP 在胃扩张刺激引起胃痛敏感性增高的过程中发挥重要作用^[19]。崔亚玲等^[20]通过实验研究确定了气滞胃痛颗粒各组分与促胃肠动力活性的相关程度及相互协同作用,其作用机制与胃肠组织中的 NO、CGMP 含量降低, Ca^{2+} 含量升高有关。结合网络药理学分析结果,提示未来可从上述 8 个靶点及靶点涉及的相关通路对胃脘痛进行进一步研究。

综上所述,本研究采用数据挖掘与网络药理学相结合的方法,分析叶天士《临证指南医案·卷八》治疗胃脘痛医案的用药规律和核心药物可能的作用机制,为未来进一步研究提供了参考。但由于本研究所纳入医案数量有限,可能存在一定不足,故后期可从实验及临床运用中进一步验证。

参考文献:

- [1] 刘臻华. 从《临证指南医案》看叶天士辨治胃阳虚证[J]. 江苏中医药, 2014, 46(8): 9-10.
- [2] 康恺, 徐艺. 《临证指南医案》脾胃病学术渊源与学术经验分析[J]. 四川中医, 2019, 37(7): 14-16.
- [3] 叶天士. 临证指南医案[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 240-244.
- [4] 何伟. 基于关联规则及因子分析的现代中医药治疗肺癌组方配伍规律研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(9): 1303-1305.
- [5] 房赤, 雍苏南, 孙克伟. 基于因子分析和关联规则挖掘中医治疗黄疸病用药配伍规律 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 993-995.
- [6] 闫蔷薇, 王至婉, 李海霞. 关联规则技术在中医药中的应用现状及思考[J]. 中医学报, 2019, 34(3): 464-467.
- [7] 高兵, 郭锦晨, 万四妹, 等. 基于 Apriori 算法联合多元统计对《舟山医案》内伤杂病临证方药规律的研究[J]. 新中医, 2018, 50(2): 131-135.
- [8] 白明, 刘保松, 彭孟凡, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的 2 型糖尿病用药规律及机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 182-188.
- [9] 严瑶琦, 孙静, 张莉, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的痛风湿热蕴结证用药规律和作用机制分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2824-2830.
- [10] 祁佳, 唐跃年, 张宇峰, 等. 参附黄蒲汤治疗脾胃虚寒型胃痛随机对照临床研究的 Meta 分析 [J]. 中医药导报, 2016, 22(3): 101-105.
- [11] CHEN X, DAI Y K, ZHANG Y Z, et al. Efficacy of traditional Chinese Medicine for gastric precancerous lesion: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Complement Ther Clin Pract, 2020, 38: 101075.
- [12] 于佳琪, 付姝菲. 论通法在叶天士治疗胃痛中应用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(2): 115-117.
- [13] 丁艳霞, 景小东, 徐丽哲. 胃痛消方治疗老年慢性浅表性胃炎的临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(14): 176-177.
- [14] 李进东. 平胃散加味治疗胃脘痛伴幽门螺旋杆菌感染 70 例的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(25): 101-104.
- [15] 李俊伯, 李宝国. 良附丸联合柴胡疏肝散加味治疗寒凝气滞型胃痛临床观察 [J]. 光明中医, 2019, 34(23): 3610-3612.
- [16] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(6): 883-892.
- [17] 闫泽明, 包安, 李华南, 等. 中医药治疗慢性胃炎作用机制研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 435-438.
- [18] 阮氏秋贤. 基于粘膜保护机制探讨胃痞消对 CAG 大鼠干预研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [19] 章菲菲, 莫剑忠, 吕有灵, 等. CGRP 在大鼠胃痛觉过敏形成机制中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2006(25): 2484-2487.
- [20] 崔亚玲, 孟宪生, 包永睿, 等. 气滞胃痛颗粒促胃肠动力有效物质组分协同关系及作用机制研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(1): 52-57.