

基于数据挖掘及辨证论治探讨中药治疗肝病的用药特点

满珊珊, 王立新*

天津市第二人民医院, 天津市肝病研究所, 天津 300192

摘要: 基于数据挖掘及辨证论治探讨国家药品标准中中药治疗肝病的用药特点。分析《中国药典》2015 年版、《中国药典·临床用药须知》2010 年版(中药卷)和中华人民共和国卫生部药品标准中治疗肝病的经典方剂, 建立数据库; 采用 Excel 统计分析软件进行频数分析, 采用 SAS 9.1 统计分析软件作为数据挖掘平台, 进行关联规则分析。共获得肝病治疗用中药复方 114 个, 涉及药物 246 种; 以使用频次 ≥ 10 次的 27 种作为主要药物进行分析, 归为补虚药、理气药、活血化瘀药、清热药、利水渗湿药、化湿药、解表药、泻下药、收涩药 9 大类; 经关联规则分析, 共获得两联药对 18 对, 三联药对 20 对; 结合病症分析了用药特点。结合数据挖掘和辨证论治有助于解读中药复方治疗肝病的用药规律和特点。

关键词: 肝病; 中药; 关联规则; 用药规律; 数据挖掘; 辨证论治

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)15-2775-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.15.030

Based on data mining and syndrome differentiation and treatment to research characteristics of Chinese materia medica for treatment of liver diseases

MAN Shan-shan, WANG Li-xin

The Second People's Hospital of Tianjin/Tianjin Medical Research Institute of Liver Disease, Tianjin 300192, China

Abstract: Study on the characteristics of Chinese materia medica (CMM) for treating liver disease in CMM standard based on data mining and theory of syndrome differentiation and treatment. To analyze the prescriptions of oral Chinese patent medicine (CPM) for liver disease treatment of *China Pharmacopoeia*, *China Pharmacopoeia-Clinical Medication Notice* [2010 edition (CMM vol.)] and *Drug standard of Ministry of Health of the People's Republic of China*; Excel statistical analysis software was used to frequency analysis, using SAS 9.1 statistical analysis software as a data mining platform to carry out the association rules analysis. In 114 prescriptions for the treatment of liver disease, 246 herbs were involved. A cluster analysis was used to analyze 27 herbs with high frequency (≥ 10) of usage, which were classified into nine clusters including complement virtual medicine, medicine for regulating *qi*, promoting blood circulation to remove blood stasis, antipyretic, diuretics for eliminating dampness drugs, cathartic, and astringent drug. Eighteen pairs of herbs and 20 pairs of three herbs for oral CPM for liver disease treatment were obtained by association rule analysis. Combined with the characteristics of disease medication. the data mining and the theory of syndrome differentiation and treatment can help to interpret the law and characteristics of CMM in the treatment of liver disease.

Key words: liver disease; Chinese materia medica; association rules; regularities and rules of prescription; data mining; syndrome differentiation and treatment

我国为肝病大国, 近几年来病毒性肝炎、脂肪肝、酒精性肝病、药物性肝损伤及肝癌等肝病已成为当今威胁人类健康的主要疾病之一。近年来, 越来越多的统计学方法应用到用药规律的研究当中, 大部分的研究对象针对的是数据库中的中药组方。本研究拟对国家药品标准中收录的治疗肝病的经典方剂进行整理总结、归纳分析, 在构建数据库的基础上, 应用关联规则数据挖掘方法进行处方用药规

律的研究, 并基于辨证论治分析用药特点, 为肝病的临床治疗提供理论基础, 为治疗肝病的新药开发提供参考。

1 研究方法

1.1 资料来源

本研究以《中国药典》2015 年版、《中国药典·临床用药须知》2010 年版(中药卷)^[1]和中华人民共和国卫生部药品标准(以下简称《部颁标准》)收

收稿日期: 2016-02-20

作者简介: 满珊珊(1982—), 女, 主管中药师。E-mail: zihuadiding_1982@126.com

*通信作者 王立新 E-mail: crxyk@126.com

录的治疗肝病的经典方剂为来源, 选取其中的口服剂型, 筛去其他剂型如注射剂, 共收录成方 114 首。

1.2 数据的整理

将整理好的方剂逐一录入 Excel 软件, 根据《中华本草》^[2]规范药名, 如将“元胡”统一为“延胡索”。对采用不同炮制方法的同一药物, 均不计炮制方法, 如“法半夏”“姜半夏”, 统一为“半夏”。对相同组分, 不同剂型的方剂只录入其中一个, 如“乙肝清热解毒颗粒”“乙肝清热解毒胶囊”“乙肝清热解毒片”, 只录入其中一个剂型的方剂。考虑录入过程中可能出现纰漏, 在完成录入之后, 再采用双人负责对录入数据源进行审核, 为数据挖掘结果的可

靠性提供保障^[3]。

1.3 数据处理

将方剂中每味药的出现频次从大到小排序, 导出统计结果。确定在支持度, 置信度的条件下开展研究, 按药物组合出现频次从大到小排序, 进行用药分析。

2 结果

2.1 用药频次

在 114 首方剂中, 涉及单味中药 246 种, 将药物按使用频次从高到低进行排序, 前 3 位分别为茵陈、甘草、柴胡, 表 1 列出了排名前 15 的药物名称、频次、频率(频次/方剂数)及其功效。

表 1 治疗肝病常用中药及其功能主治

Table 1 Commonly used CMM for treatment of liver disease and their functions

序号	中药名称	频次	频率/%	功效
1	茵陈	30	26.3	清利湿热、利胆退黄
2	甘草	28	24.6	补中益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和药性
3	柴胡	28	24.6	疏散退热、疏肝解郁、升阳举陷
4	郁金	24	21.1	活血行气、止痛、解郁清心、利胆退黄、凉血
5	大黄	21	18.4	泻下攻积、清热泻火、止血、解毒、活血祛瘀
6	五味子	20	17.5	敛肺滋肾、生津敛汗、涩精止泻、宁心安神
7	当归	20	17.5	补血、活血、调经、止痛、润肠
8	香附	19	16.7	疏肝理气、调经止痛
9	木香	19	16.7	行气止痛
10	板蓝根	19	16.7	清热解毒、凉血利咽
11	丹参	18	15.8	活血调经、凉血消痈、安神
12	白芍	18	15.8	养血调经、平肝止痛、敛阴止汗
13	茯苓	17	14.9	利水渗湿、健脾安神
14	黄芩	17	14.9	清热燥湿、泻火解毒、凉血止血、除热安胎
15	陈皮	17	14.9	理气健脾、燥湿化痰

2.2 基于关联规则的组方规律

依据药物组合出现的提升度从高到低排序, 两联组合确定置信度大于 50、支持度大于 10 的组合药物见表 2; 3 联组合确定置信度大于 60、支持度大于 8 的组合药物见表 3。

3 讨论

3.1 基于数据挖掘分析用药规律及合理性

本研究共筛选出处方 114 首, 涉及和解剂、清热剂、祛湿剂、消导剂、理气剂、理血剂、补益剂、祛痰剂、开窍剂 9 大类, 包括调和肝脾、清热解毒、清脏腑热、解毒消癥、清肝利胆、健胃消食、理气疏肝、理气和中、行气活血、化瘀消癥、益气、滋

阴、补肺平喘、凉开 14 个小类。方中共使用单味中药 246 种, 其中使用频次 ≥ 10 的有 27 种, 包括补虚药(6)、理气药(5)、活血化瘀药(4)、清热药(4)、利水渗湿药(3)、化湿药(2)、解表药(1)、泻下药(1)、收涩药(1) 9 大类。在慢性肝病的治疗过程中, 一般临床多采用清热利湿、疏肝健脾、活血化瘀、补虚扶正的方法进行辨证施治^[4]。在本次研究的经典方剂中, 频数 ≥ 10 的中药种类中以清热解毒药、活血化瘀药和补虚药为主。

依据数据关联规则, 提升度表示组合药物之间的关联程度, 数值大于 1 表示组合之间有关联, 数值越大, 表示挖掘出来的组合越有价值, 更有利于

表 2 两药关联规则

Table 2 Two kinds of herbal medicine association rules

序号	中药名称	提升度	频次	频率/%	序号	中药名称	提升度	频次	频率/%
1	柴胡→白芍	4.05	11	9.65	10	大黄→茵陈	2.53	10	8.77
2	黄芩→茵陈	3.82	10	8.77	11	香附→甘草	2.52	10	8.77
3	砂仁→木香	3.68	10	8.77	12	木香→厚朴	1.99	11	9.65
4	白术→茯苓	3.68	10	8.77	13	五味子→茵陈	1.89	10	8.77
5	香附→木香	3.68	10	8.77	14	丹参→茵陈	1.78	10	8.77
6	板蓝→柴胡	3.68	10	8.77	15	柴胡→甘草	1.74	15	13.1
7	陈皮→木香	3.66	13	11.4	16	当归→郁金	1.71	10	8.77
8	柴胡→枳壳	3.00	12	10.5	17	白芍→当归	1.69	10	8.77
9	延胡索→香附	2.76	10	8.77	18	当归→柴胡	1.52	10	8.77

表 3 3 药关联规则

Table 3 Three kinds of herbal medicine association rules

序号	中药名称	提升度	频次	频率/%	序号	中药名称	提升度	频次	频率/%
1	木香&陈皮→砂仁	4.31	8	7.02	11	郁金&白芍→柴胡	2.89	8	7.02
2	砂仁&木香→陈皮	4.28	8	7.02	12	香附&柴胡→当归	2.80	8	7.02
3	砂仁&陈皮→木香	4.26	8	7.02	13	柴胡&白芍→郁金	2.76	8	7.02
4	当归&柴胡→白芍	4.04	8	7.02	14	甘草&板蓝根→茵陈	2.70	8	7.02
5	当归&柴胡→香附	3.83	8	7.02	15	香附&甘草→柴胡	2.60	8	7.02
6	柴胡&白芍→当归	3.31	8	7.02	16	当归&白芍→柴胡	2.60	8	7.02
7	枳壳&甘草→柴胡	3.25	8	7.02	17	枳壳&柴胡→甘草	2.17	8	7.02
8	郁金&柴胡→白芍	3.11	8	7.02	18	茵陈&甘草→柴胡	2.00	8	7.02
9	茵陈&甘草→板蓝根	2.95	8	7.02	19	茵陈&板蓝根→甘草	2.00	8	7.02
10	香附&当归→柴胡	2.90	8	7.02	20	香附&柴胡→甘草	2.00	8	7.02

临床应用。在两联组合中，以置信度大于 50、支持度大于 10，筛选出 18 对药物组合，其频次均≥10，提升度均大于 1，其中柴胡、白芍组合提升度最高(4.05)。柴胡苦、辛，微寒；归肝、胆经；具有疏散退热、疏肝解郁、升阳举陷的功效；白芍苦、酸、甘，微寒；归肝、脾经；具有养血调经、平肝止痛、敛阴止汗的功效。二药合用，活血疏肝、清热利湿。

在 3 联组合中，以置信度大于 60、支持度大于 8，筛选出 20 对药物组合。组合频次相同，提升度均大于 1，其中砂仁、木香、陈皮的三联组合的提升度最高。现代研究表明^[5]，慢性肝病的病机肝湿热蕴脾证的发生主要有 2 种可能：一是外邪入侵，郁滞脾胃，脾气被困，水湿不化，聚而化热，湿热蕴蒸；二是患者脾气先虚，内湿已存，外邪入侵，内外湿邪相引留滞于脾胃，湿蕴热蒸。因此，在清热解毒药、活血化瘀药和补虚药的基础上常佐以化湿药砂仁，理气药陈皮、木香以祛除湿气兼疏肝理气。

3.2 基于辨证论治探讨肝病用中成药的合理使用

目前，随着中成药广泛应用到临床，问题也日益突出：缺乏辨证，部分临床医生在选用中成药时往往根据说明书中的证候信息简单的辨“病”、辨“证”选药，甚至只根据药物名称机械地选用中成药。未学过中医理论的西医大夫，问题更加严重。中成药的组方与其功能主治是密切相关的。辨证论治是中医治病的基本原则，是保证安全、合理用药的前提。

在急、慢性肝炎中症见肝气不疏，湿热蕴结，肝胆疏泄失调的多选用茵陈（使用频率为 26.3%）、柴胡（24.6%）或茵陈、柴胡共为君药，甘草（24.6%）发挥其清热缓急、调和诸药的使药作用。而频次排在前 3 位的恰好为茵陈、甘草、柴胡，茵陈为利水渗湿药中的利湿退黄药，甘草为补虚药中的补气药，柴胡是解表药中的发散风热药。茵陈苦，微寒，归脾、胃、肝、胆经，具有清利湿热、利胆退黄的功效，是治疗黄疸的要药。现代研究表明，茵陈可保

护肝细胞膜,防止肝细胞坏死,促进肝细胞再生及改善肝脏微循环;对 CCl_4 诱导的肝细胞损坏具有一定的保护作用,且茵陈能够提高肝细胞的抗氧化能力,稳定肝细胞膜结构,达到保肝的作用。甘草甘,平,归心、肺、脾、胃经,具有益气补中、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和药性的功效。现代药理研究表明,甘草的多种有效成分包括甘草酸、甘草多糖均具有抗病毒、保肝的作用。柴胡苦、辛,微寒,归肝、胆经,具有疏散风热、疏肝解郁、升阳举陷的功效。现代研究表明,柴胡能够使 CCl_4 所致急性肝损伤小鼠血清中丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平降低及肝组织中丙二醛 (MDA) 的量降低和超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性升高,说明柴胡通过提高抗氧化能力达到保肝的作用。

肝硬化多因肝气郁滞太久,血运不畅,毒瘀内蕴,瘀阻于脉络而致,临床上多以柴胡疏肝解郁为君药,白芍养血柔肝为臣药,佐以郁金等活血化瘀药,诸药合用,疏肝健脾、活血解毒,如肝脾康胶囊和络舒肝胶囊等。《神农本草经》记载,柴胡“主心腹肠胃中结气,饮食积聚,寒热邪气,推陈致新”;白芍“主邪气腹痛,……阴益营之力,赤则止有散邪行血之意;白芍则能于土中泻木,赤则能于血中活滞”。现代研究表明,二药合用相互依赖、相互促进,清胆疏肝,和解表里,升阳敛阴,解郁止痛;

主治寒热不解、肝郁气血不调、胸胁苦满、两胁胀痛串痛等病症。

4 结语

本研究筛选了《中国药典》2015年版、《中国药典·临床用药须知》2010年版(中药卷)和《部颁标准》收录的治疗肝病的经典方剂,包括治疗病毒性肝炎、肝硬化、肝性脑病、肝脾肿大、酒精性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝炎项下的中成药方剂,因此所得结果单品种种类较多,出现频率较高的药物频次相对较低;而如何以中医理论指导临床用药是目前中药师面临的重要问题和难题,希望在今后的研究工作中进一步细化,以期为肝病治疗用中药的临床应用以及新制剂的开发提供依据。

参考文献

- [1] 中国药典·临床用药须知 [S]. 2010.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [3] 徐慧明, 王越敏, 张天嵩. 基于数据挖掘的非酒精性脂肪肝中医临床用药规律研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014(8): 38-41.
- [4] 周萍, 周滢. 中医对慢性乙型肝炎治疗的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2160-2162.
- [5] 张旸, 谭善忠. 慢性重型肝炎/肝衰竭的中医病因病机特点研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2011(6): 380-383.