

• 循证医学与临床用药 •

基于数据挖掘的中医药治疗酒精性肝病组方用药规律分析

陈 丰, 陈绍红*, 柳海艳, 修琳琳, 许 皖, 高 洁, 吕艳敏, 王 鑫, 葛超冉, 钟赣生*

北京中医药大学, 北京 100029

摘要:目的 应用“中医传承辅助系统(V2.50)”软件挖掘中医药方剂治疗酒精性肝病的组方规律。方法 检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库(VIP)中运用中医方剂治疗酒精性肝病的文献,运用中医传承辅助平台统计分析中医药治疗酒精性肝病的组方用药规律。结果 通过统计发现共涉及 107 首方剂,其中酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝硬化治疗的方剂较多。通过“频次统计”分析发现共涉及中药 149 味,累计频次 1 195 次。使用频次 ≥ 15 的中药共 23 味,累计使用频次为 737 次(62%),应用较多的是活血化瘀药、利水渗湿药、补益药、清热药、解酒毒药、理气药。用药频数排名前 10 的药物中丹参、茯苓、柴胡、甘草、白术、泽泻、郁金的常用剂量符合《中国药典》2015 年版规定的剂量,山楂、茵陈、葛根超出规定剂量。在药对频次分析中,丹参-柴胡组合应用最多;从药物间组合的关联规则分析中发现,郁金和丹参的关联性最强,即丹参随郁金的出现而出现的概率达 88%;从网络展示图可以看出,治疗以丹参、茯苓为主。通过无监督的熵层次聚类算法,提取出用于新方聚类的核心组合 14 个,进一步聚类可得到 7 个新处方。结论 中医药治疗酒精性肝病以活血化瘀、化湿、补益、解酒毒、行气为主,且始终以“顾护脾胃功能”为宗旨,符合中医药治疗酒精性肝病的理论基础。核心组合与新方为临床用药和新药研发提供了参考,但新处方不能直接应用到临床治疗,必须与中医药理论及临床实践相结合作进一步评判。

关键词: 酒精性肝病; 中医传承辅助平台; 组方规律分析; 丹参; 茯苓; 柴胡; 甘草; 白术; 泽泻; 郁金**中图分类号:** R28; R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)12-3253-07**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.12.017

Prescription regularity of traditional Chinese medicine for treating alcoholic liver disease based on traditional Chinese medicine inheritance support system

CHEN Feng, CHEN Shao-hong, LIU Hai-yan, XIU Lin-lin, XU Wan, GAO Jie, LV Yan-min, WAN Xin, GE Chao-ran, ZHONG Gan-sheng

Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To summarize the prescription rules of traditional Chinese medicine (TCM) for treating alcoholic liver disease (ALD) based on TCM inheritance support system (V2.50). **Methods** The literatures about TCM prescriptions for treating ALD were collected from CNKI, Wanfang database, and VIP database. The TCM inheritance platform system was used to analyze the prescription rules of TCM in the treatment of alcoholic liver disease. **Results** Statistics showed that the majority of prescriptions were used to treat alcoholic fatty liver, alcoholic hepatitis, and alcoholic cirrhosis. Through “frequency statistics” analysis, 107 prescriptions were found involving 149 flavors of TCM, with a cumulative frequency of 1 195 times. Twenty-three Chinese medicines with a frequency of ≥ 15 times were used, and the cumulative frequency was 737 times (62%). The most frequently used medicines were blood-activating and stasis-removing drugs, water-diffusing and damp-permeating drugs, tonics, heat-clearing drugs, antialcoholic poisons and *qi*-regulating drugs. The commonly used doses of *Salvia miltiorrhiza*, *Poria cocos*, *Bupleurum chinense*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Atractylodes macrocephala*, *Alismatis Rhizoma*, and *Curcumae Radix* in the top 10 medicines ranked in the frequency of medication accorded with the prescribed doses in the Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2015 edition), while *Crataegi Fructus*, *Artemisiae Scopariae Herba*, and *Puerariae Lobatae Radix* exceeded the prescribed doses. In the frequency analysis of drug pairs, the

收稿日期: 2020-05-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81703723)

作者简介: 陈 丰(1991—),女,博士研究生,研究方向为中医药防治酒精性肝损伤, Tel: 18810255833 E-mail: 1451484528@qq.com

*通信作者 钟赣生(1961—),男,博士生导师,教授,研究方向为中药配伍禁忌本质的研究。Tel: (010)64287006 E-mail: zhonggansheng@sohu.com
陈绍红(1977—),女,副教授,研究方向为中医药防治酒精性肝损伤。Tel: (010)64287006 E-mail: chshh77@163.com

combination of *S. miltiorrhiza* and *B. chinense* was the most widely used. According to the association rules of drug combination, the correlation between *Curcumae Radix* and *S. miltiorrhiza* was the strongest, that was, the probability of *S. miltiorrhiza* appearing with the emergence of *Curcumae Radix* was 88%. From the network display chart, it was indicated that *S. miltiorrhiza* and *P. cocos* were the main herbs for treatment. Through unsupervised entropy hierarchical clustering algorithm, 14 core combinations for new clustering were extracted, and seven new prescriptions can be obtained by further clustering. **Conclusion** The basic principles of TCM treatment of ALD include promoting blood circulation and removing blood stasis, removing dampness, tonifying, detoxifying alcohol, and promoting *qi*, and with “protecting spleen and stomach function” as its purpose, which accords with the theoretical basis of traditional Chinese medicine in treating alcoholic liver disease. Core combinations and new prescriptions provide references for clinical drug use and new drug research and development, but new prescriptions must be further evaluated with the combination of traditional Chinese medicine theory and clinical practice.

Key words: alcoholic liver disease; traditional Chinese medicine inheritance support system; prescription regularity; *Salvia miltiorrhiza* Bunge; *Poria cocos* (Schw.) Wolf; *Bupleurum chinense* DC.; *Glycyrrhiza uralensis* Fisch; *Atractylodes macrocephala* Koidz.; *Alismatis Rhizoma*; *Curcumae Radix*

人们将长期大量摄入酒精所导致的肝脏损伤称酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD)。2018 年中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会指出 ALD 临床可分为轻症酒精性肝病、酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化、酒精性肝硬化 5 型^[1]。随着生活水平提高和饮食习惯的改变, 饮酒导致的酒精性肝损伤疾病发病率逐年上升^[2-4]。传统中医学未见有对酒精性肝病的直接论述, 但其病因病机以及临床症状与“酒病”“伤酒”“酒癖”“酒疸”“酒积”等病的描述类似。近年来, 随着中医药治疗酒精性肝病的临床与实验研究不断深入, 发现中医药治疗酒精性肝病前景广阔, 不仅从治疗疾病本身出发, 同时还兼顾患者的生活质量, 疗效佳且不良反应少^[5]。因此, 本研究通过检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、中文科技期刊全文数据库 (VIP) 中口服中药汤剂治疗酒精性肝病相关的文献, 运用中医传承辅助平台挖掘酒精性肝病处方的组方用药规律, 以期为中医药治疗酒精性肝病的临床及科研工作提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 处方来源

在 CNKI、万方数据库、VIP 中选择高级检索, 检索词为“酒精性肝病”或“酒精性肝损伤”或“ALD”和“中医”或“中药”或“中医药”或“中西医结合”或“草药”或“汤药”或“方剂”或“复方”。检索项选择“主题”, 年限为建库至 2019 年 6 月 21 日。

1.2 纳入标准

中医或中西医结合治疗酒精性肝病的临床试验、专家经验介绍, 中药处方服用方法为口服, 所

载文献方剂需有明确的药物组成及详细剂量。

1.3 排除标准

含并发症的文献; 没有明确的药物组成及详细剂量的文献; 文献综述和动物实验; 治疗药物为单味中药、注射剂的文献; 重复出现同一方剂的文献。

1.4 数据筛选

共检索到中医药治疗酒精性肝病相关文献 2 464 条。根据上述纳入及排除标准, 从中筛选出符合标准的文献 103 篇, 整理后共得到 107 首方剂。数据库检索及文献、方剂删选的具体流程见图 1。

1.5 数据分析

将整理后得到的 107 首方剂信息录入“中医传承辅助系统 (V2.50)” (由中国中医科学院中药研究所提供), 通过软件中“统计报表”及“方剂分析”2 个板块进行分析研究, 获取药物频次结果、常用药对、核心规律、核心组合、新方分析等结果, 挖掘口服中药汤剂治疗酒精性肝病的用药规律。

2 结果

2.1 药物频次分析

通过统计发现 107 首方剂共涉及酒精性肝病 107 个、轻症酒精性肝病 5 个、酒精性脂肪肝 53 个、酒精性肝炎 42 个、酒精性肝纤维化 11 个、酒精性肝硬化 46 个。通过“频次统计”分析发现 107 种口服中药汤剂治疗酒精性肝病共涉及中药 149 味, 累计频次 1 195 次。提取结果中使用频次 ≥ 10 的中药共 23 味, 累计使用频次为 737 次 (62%), 由高到低分别是丹参、茯苓、柴胡、山楂、甘草、茵陈、白术、泽泻、郁金、葛根、陈皮、大黄、葛花、半夏、赤芍、栀子、当归、黄芩、枳椇子、虎杖、黄芪、鳖甲、白芍。上述 23 味中药共涉及全国中医药

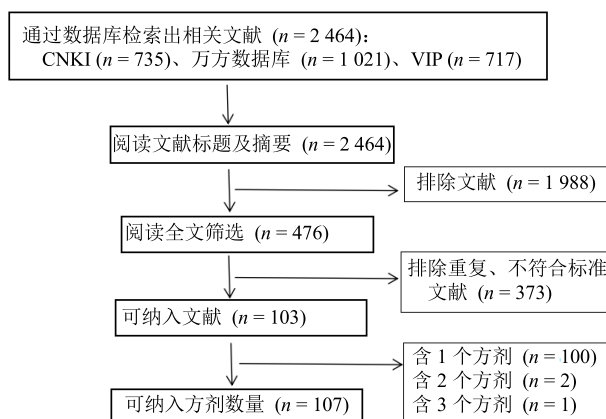


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Flow chart of literature selection and results

行业高等教育“十三五”规划教材《中药学》^[6]21 类药物中的 9 类（以下简称《中药学》），分别为利水渗湿药、补虚药、活血化瘀药、解表药、清热药、消食药、理气药、泻下药、化痰止咳药。中药原料类别及频数分析见表 1。通过“统计报表”模块中“药物频次”对酒精性肝病方剂中使用前 10 位的中药进行统计（图 2），对前 10 位中药进行剂量统计（表 2）。

表 1 使用频次 ≥15 次的中药类别及频次

Table 1 Category and use frequency of Chinese materia medica (above fifteen)

药物类别(频次)	二级分类(频次)	药味(频次)
利水渗湿药 (172)	利水消肿药 (112)	枳椇子 (19)、茯苓 (55)、泽泻 (38)
	利湿退黄药 (60)	虎杖 (18)、茵陈 (42)
补虚药 (155)	补气药 (100)	黄芪 (18)、甘草 (43)、白术 (39)
	补血药 (38)	白芍 (16)、当归 (22)
	补阴药 (17)	鳖甲 (17)
活血化瘀药 (99)	活血调经药 (99)	丹参 (65)、郁金 (34)
解表药 (85)	发散风热药 (85)	葛根 (32)、柴胡 (53)
清热药 (69)	清热泻火药 (23)	栀子 (23)
	清热解毒药 (20)	黄芩 (20)
	清热凉血药 (26)	赤芍 (26)
消食药 (50)	消食药 (50)	山楂 (50)
理气药 (29)	理气药 (29)	陈皮 (29)
泻下药 (26)	攻下药 (26)	大黄 (26)
化痰止咳药 (26)	燥湿化痰药 (26)	半夏 (26)
其他 (26)	其他 (26)	葛花 (26)

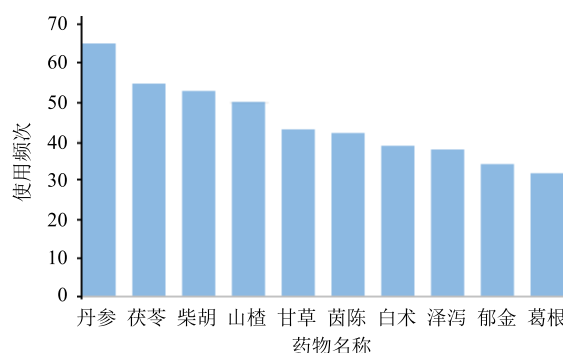


图 2 药物使用频次统计

Fig. 2 Statistics of drug use frequency

2.2 基于关联规则分析的组方规律分析

组方用药规律以规则分析为核心处理算法，根据支持度个数和置信度，确定用药模式和用药规律。设置支持度个数为 21（表示在所有药物中同时出现的个数），置信度为 0.7，点击“用药模式”，得到常用药物组合 25 组（表 3），包含中药 11 味，即丹参、茯苓、柴胡、山楂、甘草、茵陈、白术、泽泻、郁金、葛根、陈皮。通过挖掘方剂内部中药间的关联性，发现共 8 条规则（表 4）。将药物之间的关联进行网络展示，可以看出居于网络图中央的是丹参和茯苓（图 3）。提高支持度和置信度（支持度为 30，置信度 0.8），将药物之间的关联进行网络展示，见图 4。

2.3 基于熵聚类的方剂组方规律研究

对 107 首中药方剂进行聚类分析，设置相关度为“7”，惩罚度为“2”进行运算。应用复杂系统化熵聚类的核心组合分析，演化出 3 味药的核心组合共 34 个，见表 5。在以上核心组合的基础上点击系

表 2 使用频次前 10 位中药使用剂量统计

Table 2 Doses of top 10 Chinese medicines

序号	药名	使用剂量/g	常用剂量/g	序号	药名	使用剂量/g	常用剂量/g
1	丹参	9~30	15	6	茵陈	5~100	30
2	茯苓	8~30	15	7	白术	8~30	15
3	柴胡	5~36	10	8	泽泻	3~30	10、15
4	山楂	5~50	15	9	郁金	8~30	10
5	甘草	3~24	6	10	葛根	8~30	20

表 3 方剂中出现频次 21 以上的药物组合频次

Table 3 Drug combination and frequency (above 21) in prescriptions

序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次
1	丹参、柴胡	39	14	丹参、白术	23
2	丹参、山楂	37	15	丹参、泽泻	23
3	丹参、茯苓	34	16	甘草、柴胡	23
4	茯苓、茵陈	31	17	泽泻、山楂	23
5	郁金、丹参	30	18	郁金、柴胡	22
6	白术、茯苓	29	19	柴胡、茵陈	22
7	甘草、茯苓	28	20	郁金、山楂	22
8	柴胡、茯苓	27	21	陈皮、茯苓	22
9	丹参、茵陈	26	22	丹参、柴胡、茯苓	22
10	柴胡、山楂	25	23	葛根、丹参	21
11	茯苓、山楂	25	24	葛根、山楂	21
12	丹参、甘草	24	25	丹参、柴胡、山楂	21
13	茯苓、泽泻	24			

表 4 方剂中药物间组合的关联规则

Table 4 Association rules of combination in prescriptions

序号	关联规则	置信度
1	郁金→丹参	0.88
2	柴胡、山楂→丹参	0.84
3	柴胡、茯苓→丹参	0.81
4	陈皮→茯苓	0.76
5	白术→茯苓	0.74
6	山楂→丹参	0.74
7	茵陈→茯苓	0.74
8	柴胡→丹参	0.74

统中的“提取组合”通过无监督的熵层次聚类算法，提取出用于新方聚类的核心组合 14 个（表 6），进一步聚类可得到 7 个新处方（表 7）。通过“网络展示”功能，进行新处方的网络展示，见图 5。

3 讨论

中医传承辅助平台软件将一般统计法、文本挖掘、关联规则、复杂系统熵方法等挖掘分析方法加

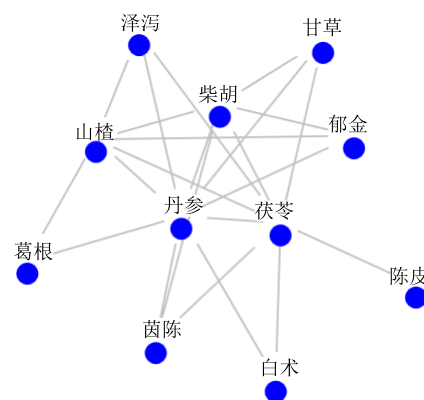


图 3 常用药物组合网络展示（支持度为 21，置信度 0.7）

Fig. 3 Common drug combination network (the support degree is 21, and the confidence level is 0.7)

以集成，软件将信息资料录入、保存、提取、统计和分析等功能融为一体，为名老中医经验总结、医案整理和分析、疾病用药防治规律分析、中药应用规律、新药研发及处方筛选等方面提供了便利有效

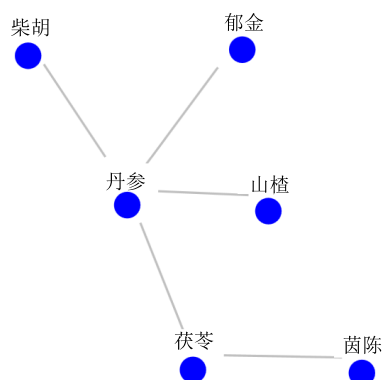


图 4 常用药物组合网络展示 (支持度为 30, 置信度 0.8)
Fig. 4 Common drug combination network (the support degree is 30, and the confidence level is 0.8)

的工具^[7]。本研究运用中医传承辅助平台总结口服中药治疗酒精性肝病的用药规律,并根据方剂数据集使用数据挖掘算法生成新方。

中医认为酒为体湿性热有毒之品,少量饮酒能够祛寒、舒筋活络,但过量饮酒则会伤害人的脾胃肝胆等脏腑,长期大剂量的饮酒是导致肝损伤的主要原因。此外,酒精性肝病不仅能导致肝损害,还能造成经脉虚、胃不和、精气竭、四肢不营等。酒精性肝病的病因除了与饮酒量以及饮酒习惯有关以外,还与其他因素密切相关,如情志内伤、饮食无度、体质因素等。酒精性肝病是在禀赋不足、脾胃虚弱的基础上,感受湿热酒毒而成,气、血、痰、湿、热等相互博结,最终形成本虚标实的特点。中

表 5 基于复杂系统熵聚类核心组合

Table 5 Core combination based on complex systematized entropy clustering

编号	核心组合	编号	核心组合
1	木香-白豆蔻-砂仁	18	泽兰-赤小豆-紫金牛
2	木香-白豆蔻-猪苓	19	当归-生地黄-木通
3	木香-砂仁-葛花	20	当归-生地黄-龙胆草
4	木香-葛花-赤芍	21	何首乌-五味子-紫苏
5	垂盆草-胆南星-海藻	22	白豆蔻-砂仁-人参
6	垂盆草-胆南星-绞股蓝	23	白豆蔻-砂仁-白术
7	白茅根-藿香-麦饭石	24	白豆蔻-猪苓-人参
8	党参-半夏-凌霄花	25	白豆蔻-猪苓-白术
9	党参-半夏-朱砂	26	佩兰-藿香-麦饭石
10	神曲-白豆蔻-猪苓	27	青皮-人参-墨旱莲
11	神曲-猪苓-麦芽	28	青皮-大黄-田基黄
12	神曲-麦芽-制何首乌	29	青皮-枸杞子-田基黄
13	神曲-麦芽-苏木	30	三七-阿胶-大腹皮
14	板蓝根-女贞子-太子参	31	三七-桂枝-大腹皮
15	枳壳-赤芍-牡丹皮	32	鳖甲-大黄-朱砂
16	枳壳-牡丹皮-制何首乌	33	山楂-丹参-郁金
17	泽兰-赤小豆-生姜	34	大黄-栀子-田基黄

表 6 用于新方聚类的核心组合

Table 6 Core combinations for new prescription clustering

编号	药物组合 1	药物组合 2
1	木香-砂仁-葛花	木香-葛花-赤芍
2	垂盆草-胆南星-海藻	垂盆草-胆南星-绞股蓝
3	白茅根-藿香-麦饭石	佩兰-藿香-麦饭石
4	神曲-白豆蔻-猪苓	白豆蔻-猪苓-人参
5	泽兰-赤小豆-生姜	泽兰-赤小豆-紫金牛
6	青皮-大黄-田基黄	鳖甲-大黄-朱砂
7	白芍-党参-鳖甲-三棱	党参-莪术-鳖甲-凌霄花

表 7 基于熵层次聚类的新处方

Table 7 New prescription based on entropy hierarchical clustering

编号	新方组合
1	木香-砂仁-葛花-赤芍
2	垂盆草-胆南星-海藻-绞股蓝
3	白茅根-藿香-麦饭石-佩兰
4	神曲-白豆蔻-猪苓-人参
5	泽兰-赤小豆-生姜-紫金牛
6	青皮-大黄-田基黄-鳖甲-朱砂
7	白芍-党参-鳖甲-三棱-莪术-凌霄花

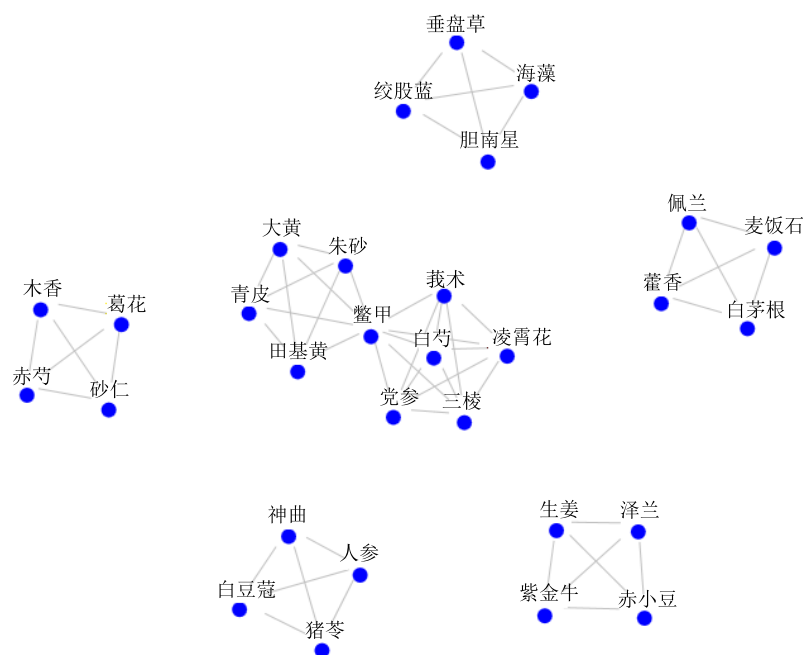


图 5 新处方网络展示

Fig. 5 New prescription network

医药治疗酒精性肝病应谨遵病机,抓住重要准则“从脾论治”^[8-10],配伍扶正、解毒、化湿、活血化瘀等疗法。通过统计发现涉及酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝硬化治疗的方剂较多。治疗酒精性肝病的 107 个中药处方共涉及中药 149 味,使用频次 ≥ 15 的中药共 23 味,累计使用频次为 737 次(62%),由高到低分别是丹参、茯苓、柴胡、山楂、甘草、茵陈、白术、泽泻、郁金、葛根、陈皮、大黄、葛花、半夏、赤芍、栀子、当归、黄芩、枳椇子、虎杖、黄芪、鳖甲、白芍。上述 23 味中药共涉及《中药学》^[6]21 类药物中的 9 类。分别为利水渗湿药、补虚药、活血化瘀药、解表药、清热药、消食药、理气药、泻下药、化痰止咳药。本研究以《中药学》的中药分类为标准对药物进行分类统计,药类频次高低难免有看似矛盾的地方。实际上,解表药中葛根是解酒毒的常用药,柴胡能够疏解肝胆之气机郁滞;消食药中山楂能够消食健胃、行气散瘀,化浊降脂;泻下药中大黄能够逐瘀通经;化痰止咳药中半夏能够燥湿化痰;葛花能解酒醒脾;其中茯苓、山楂、甘草、白术、陈皮、葛花、半夏、黄芪、白芍能够顾护脾胃。研究发现应用较多的是活血化瘀药、利水渗湿药、补益药、清热药、解酒毒药、理气药。用药频数排名前 10 名的药物中丹参、茯苓、柴胡、甘草、白术、泽泻、郁金的常用剂量符合《中国药典》2015 年版规定的剂量,而山楂、茵陈、葛

根超出规定剂量。卫生部《关于进一步规范保健食品原料管理的通知》(卫法监发[2002]51号)中规定山楂、葛根既是食品又是药品。在药对频次分析中,丹参-柴胡组合应用最多;从药物间组合的关联规则分析,郁金和丹参的关联性最强,即丹参随郁金的出现而出现的概率达 88%;从网络展示图可以看出,治疗以丹参、茯苓为主。由药物频次的高低、常用药物组合及药物间组合的关联规则可知,治疗酒精性肝病的中药多能活血化瘀、化湿、补益、解酒毒、行气,符合中医药治疗酒精性肝病的理论基础。通过无监督的熵层次聚类算法,提取出用于新方聚类的核心组合 14 个,进一步聚类可得到 7 个新处方分别为:①木香-砂仁-葛花-赤芍;②垂盆草-胆南星-海藻-绞股蓝;③白茅根-藿香-麦饭石-佩兰;④神曲-白豆蔻-猪苓-人参;⑤泽兰-赤小豆-生姜-紫金牛;⑥青皮-大黄-田基黄-鳖甲-朱砂;⑦白芍-党参-鳖甲-三棱-莪术-凌霄花。

综上所述,本研究通过检索 CNKI 数据库、万方数据库、VIP 数据库中口服中药汤剂治疗酒精性肝病相关的文献,运用中医传承辅助平台挖掘酒精性肝病处方的组方用药规律,统计药物使用频次,得到 14 个核心组合并在此基础上演化出 7 个潜在的新方组合。中医药治疗酒精性肝病活血化瘀、化湿、补益、解酒毒、行气为主,且始终以“顾护脾胃功能”为宗旨。核心组合与新方为临床用药和新药研

发提供了参考,但新处方不能直接应用到临床治疗,必需与中医药理论及临床实践相结合合作进一步评判。

参考文献

- [1] 酒精性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 939-946.
- [2] 高潇雪, 刘立新. 酒精性肝病流行病学及发病机制研究进展 [J]. 中华消化病与影像杂志: 电子版, 2016, 6(2): 62-65.
- [3] Jang J Y, Kim D J. Epidemiology of alcoholic liver disease in Korea [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2018, 24(2): 93-99.
- [4] 张 洁, 虞朝辉. 酒精性肝病的流行病学与自然史 [J]. 现代医药卫生, 2017, 33(1): 3-4.
- [5] 蒋 琴, 毛德文, 易鑫宇, 等. 中医药治疗酒精性肝病的研究及思考 [J]. 大众科技, 2017, 19(8): 90-93.
- [6] 钟赣生. 中药学 [M]. 第 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [7] 唐仕欢, 申 丹, 卢 朋, 等. 中医传承辅助平台应用评述 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 329-331.
- [8] 卢殿强, 邵 铭. 邵铭教授从脾论治酒精性肝病 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(11): 1160-1161.
- [9] 方艳琳, 张 强, 张凡鲜. 理脾疏肝方治疗酒精性肝病 60 例观察 [J]. 实用中医药杂志 2016, 32(6): 524-525.
- [10] 钱山海. 基于数据挖掘王邦才教授治疗酒精性肝病用药规律研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2018.