

基于数据挖掘探讨慢性丙型病毒性肝炎治疗的用药规律

林敏¹, 薛博瑜^{2*}

(1. 南京中医药大学 研究生学院, 南京 210046; 2. 南京中医药大学 第一临床医学院, 南京 210046)

[摘要] **目的:**分析和总结薛博瑜教授治疗慢性丙型病毒性肝炎的临床用药规律。**方法:**收集薛教授治疗慢性丙型病毒性肝炎医案149份,将符合纳入标准的处方用药逐项录入仓公诊籍国医脉案数据记录挖掘系统 Medcase V3.2,采用关联规则、聚类分析等方法,确定处方中各药物的使用频次,常用药物组合及组方特点,探讨薛教授治疗慢性丙型病毒性肝炎的学术思想。**结果:**共纳入146份医案,共计176味药物,常用药物有丹参、地黄、赤芍、水牛角等26味。关联规则分析发现常用药物搭配有①水牛角、丹参,②地黄、赤芍,③牡丹皮、丹参、水牛角等,犀角地黄汤为治疗基本方。聚类分析发现药物偏向于清热解毒、活血化瘀,以及兼顾其他兼证。**结论:**数据挖掘有助于发现薛教授治疗慢性丙型病毒性肝炎的用药规律,能为以后的临床用药提供参考和客观依据。

[关键词] 薛博瑜教授; 慢性丙型病毒性肝炎; 关联规则; 聚类分析; 用药规律

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)01-0207-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016010207

Data Mining for Exploring Prescription Rules in Treating Chronic Hepatitis C

LIN Min¹, XUE Bo-yu^{2*}

(1. *Graduated School of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Nanjing 210046, China;*

2. *The First Clinical Medical College of Nanjing University of TCM, Nanjing 210046, China*)

[Abstract] **Objective:** To analyze and summarize the prescription rules of professor XUE Bo-yu in treating patients with chronic hepatitis C. **Method:** All 149 cases of chronic hepatitis C treated by professor XUE Bo-yu were collected. The herbs meeting the inclusion criteria in the selected cases were recorded into Medcase V3.2 item by item. Association rules and cluster analysis were used to determine the use frequency of herbs in the prescriptions, common herbs combinations and prescription features, and explore the academic thoughts of professor XUE Bo-yu in treating patients with chronic hepatitis C. **Result:** The 149 medical cases were included in the study, involving 176 herbs. 26 kinds of herbs such as *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, *Rehmanniae Radix*, *Paeoniae Radix Rubra* and *Bubali Cornu* were commonly used. According to association rules, the commonly used herbs combinations were ① *Bubali Cornu*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, ② *Rehmanniae Radix*, *Paeoniae Radix Rubra* ③ *Moutan Cortex*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, *Bubali Cornu*. *Xijiao Dihuang* decoction could be used as a basic prescription to treat chronic hepatitis C. Cluster analysis showed that the herbs commonly used were for clearing heat and detoxifying, activating blood and dissolving stasis, and considering other accompanying symptoms at the same time. **Conclusion:** Prescription rules of professor XUE Bo-yu in treating patients with chronic hepatitis C can be found out by data mining technique. It can provide a reference and objective basis for future clinical treatment.

[Key words] Professor XUE Bo-yu; chronic hepatitis C; association rules; cluster analysis; prescription rules

[收稿日期] 20150523(004)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2008ZX10005-009); 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012060)

[第一作者] 林敏, 硕士, 从事中医内科学肝脏病研究, Tel:15195998061, E-mail:kimberly_lin@126.com

[通讯作者] *薛博瑜, 博士, 主任中医师, 教授, 从事中医内科学肝脏病研究, Tel:025-8581229, E-mail:xueboyu9502@sina.com

感染丙型肝炎病毒是引起慢性肝炎的主要原因之一,对患者的长期影响可从微小的组织学改变,发展到广泛的肝硬化,甚至肝癌^[1]。慢性丙型病毒性肝炎的全球感染人数大约有 1.6 亿,其中大部分患者对自己的感染并不知情^[2]。中国抗丙型肝炎病毒阳性率为 0.43%,全国丙型肝炎感染者约 560 万^[3],严重危害社会和公共卫生,给人民生活和国家经济造成巨大损失。目前抗病毒仍是慢性丙型病毒性肝炎的主要治疗方法,现代医学对该病的治疗方案正在不断优化,新的药物也不断涌现,尽管取得一定的突破,临床上还是不能解决所有问题^[4-6]。中医药在治疗上采用辨病与辨证相结合,有着自己的特色和优势^[7-14],因此吸收传统中医药的经验和成果,寻求更有效的治疗方案是临床治疗和丙肝患者的迫切需求。

薛博瑜教授师从国医大师周仲瑛,长期从事肝胆病临床、科研工作,主持了中医药防治重大传染病领域的“慢性丙型肝炎证候规律及中西医结合治疗方案的研究”,对慢性丙型病毒性肝炎诊治有着丰富的经验和特色。现代文献中,该病中医治疗用药规律的相关文献甚少^[11],之前有文献对金实教授诊治慢性肝病做了数据挖掘研究^[12-13],但是对慢性丙型肝炎的用药规律剖析不详尽,本研究通过收集薛教授治疗慢性丙型病毒性肝炎临床病例,运用仓公诊籍国医脉案数据记录挖掘系统 Medcase V3.2 对其进行统计分析,总结薛教授治疗慢性丙型病毒性肝炎遣方用药的特点和规律,探索其学术特色,为慢性丙型病毒性肝炎中医临床用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 医案资料来源 选择 2013 年 1 月—2014 年 11 月在江苏省中医院于薛博瑜教授处就诊的慢性丙型病毒性肝炎患者,共 149 例,其中男性 80 例,女性 69 例。年龄 23~79 岁,平均 57 岁。

1.2 纳入排除标准 医案纳入标准:①诊断符合慢性丙型病毒性肝炎;②以中药汤剂为主要干预措施,组方用药记录完整;③通过治疗病情好转。医案排除标准:①合并其他疾病;②组方药物记录不全。

1.3 数据研究方法 运用 Excel 对收集到的处方建立数据库。所有中药名、性味、归经均以 21 世纪课程教材《中药学》^[14] 为准,规范药物名称,如“生芪、黄芪”统一为“生黄芪”“大贝母、浙贝”统一为“浙贝母”等。将清洗过的处方用药数据逐项输入仓公诊籍国医脉案数据记录挖掘系统 Medcase V3.2,通过将数据导入 Medcase Record Mining 系

统,使用 Xminer Operation Tool 运算工具,对薛教授治疗慢性丙型病毒性肝炎的用药进行频数统计、关联规则分析和聚类分析。

2 数据结果和分析

2.1 药物使用频率统计 共收集 146 张处方,涉及药物 176 种,出现总频次 2 618 次,列出使用频次大于 30 的药物共 26 味,累计频次为 1 513 次,占总频次的 57.79%,高频药物分布见表 1。根据药物功效分类,高频药物中有清热药 11 种,补虚药 8 种,理气药 3 种,活血药 1 种,解表药 1 种,安神药 1 种,收涩药 1 种。

表 1 药物分布

Table 1 Medicine distribution

No.	药物	频数/次	频率/%	No.	药物	频数/次	频率/%
1	丹参	108	0.739 7	14	广木香	49	0.335 6
2	地黄	95	0.650 7	15	炒山药	48	0.328 8
3	赤芍	94	0.643 8	16	生甘草	47	0.321 9
4	板蓝根	86	0.589 0	17	陈皮	46	0.315 1
5	水牛角	85	0.582 2	18	北沙参	45	0.308 2
6	牡丹皮	81	0.554 8	19	半枝莲	41	0.280 8
7	炒白术	77	0.527 4	20	柴胡	39	0.267 1
8	生黄芪	75	0.513 7	21	炒党参	37	0.253 4
9	蛇舌草	73	0.500 0	22	炒枣仁	35	0.239 7
10	垂盆草	61	0.417 8	23	黄连	34	0.232 9
11	白芍	58	0.397 3	24	砂仁	32	0.219 2
12	五味子	53	0.363 0	25	虎杖	31	0.212 3
13	八月札	52	0.356 2	26	麦冬	31	0.212 3

2.2 药物关联规则分析 通过对药物的关联分析,药物内关联概率在 0.5 以上,置信度在 0.9 以上的关联结果,按置信度降序排列前 5 位见表 2~4。

表 2 2 味药物关联结果

Table 2 Association rules results of 2 herbs

No.	规则项集	支持度/%	置信度/%
1	牡丹皮 -> 水牛角	0.544 8	0.987 5
2	牡丹皮 -> 赤芍	0.531	0.962 5
3	水牛角 -> 地黄	0.551 7	0.952 4
4	水牛角 -> 赤芍	0.551 7	0.952 4
5	牡丹皮 -> 地黄	0.524 1	0.950 0

关联规则分析表 2 中,从 2 味药关联分析,两药之间均为相须、相使的配伍。结果显示,常用药对为牡丹皮与水牛角、牡丹皮与赤芍、水牛角与地黄、水牛角与赤芍、牡丹皮与地黄。表 3 从 3 味药关联分

表 3 3 味药物关联结果

Table 3 Association rules results of 3 herbs

No.	规则项集	支持度/%	置信度/%
1	牡丹皮,地黄 -> 水牛角	0.524 1	1
2	牡丹皮,丹参 -> 水牛角	0.517 2	1
3	牡丹皮,赤芍 -> 水牛角	0.524 1	0.987 0
4	丹参,水牛角 -> 牡丹皮	0.517 2	0.986 8
5	水牛角,赤芍 -> 地黄	0.537 9	0.975 0

表 4 4 味药物关联结果

Table 4 Association rules results of 4 herbs

No.	规则项集	置信度/%
1	牡丹皮,地黄,赤芍 -> 水牛角	1
2	牡丹皮,赤芍,水牛角 -> 地黄	0.973 7
3	牡丹皮,地黄,水牛角 -> 赤芍	0.973 7
4	牡丹皮,地黄 -> 赤芍,水牛角	0.973 7
5	牡丹皮,赤芍 -> 地黄,水牛角	0.961 0

注:支持度均为 0.510 3%。

析,3 药间的配伍,体现出重用入血分的药物,清热解毒、凉血活血化瘀的基本治疗大法。表 4 的 4 味药关联分析,每组药物均含有水牛角、地黄、赤芍、牡丹皮,构成犀角地黄汤基本方。

表 5 4 分类聚类结果

Table 5 Four classification clustering analysis results

分类	中药/味	药材
1 类	20	八月札、北沙参、炒当归、丹参、杜仲、莪术、枸杞、菊花、麦冬、猫爪草、牛膝、桑寄生、白花蛇舌草、地黄、黄芪、熟地黄、天冬、五味子、续断、玉竹
2 类	12	白芍、板蓝根、柴胡、赤芍、垂盆草、丹参、牡丹皮、白花蛇舌草、地黄、黄芪、水牛角、五味子
3 类	15	板蓝根、炒白术、炒苍术、炒党参、炒山药、炒枣仁、陈皮、丹参、党参、法半夏、虎杖、黄连、佩兰、砂仁、山药
4 类	15	炒白术、炒山药、车前子、党参、茯苓、干姜、焦山楂、焦神曲、砂仁、山药、生黄芪、泽兰、泽泻、炙甘草、炙桂枝

3 讨论

薛教授认为,慢性丙型病毒性肝炎多属伏气发病,湿热疫毒是该病发生的内因^[15]。湿热疫毒内伏于肝,遇感诱发肝病,扰乱机体功能,导致脏腑气血津液失调,肝气郁结,亦或肝强横逆乘脾,损耗人体正气,进而肝肾功能失和,络阻血瘀。因此该病病位以肝脾为主,久则及肾。病理因素主要有湿、热、瘀、毒,且各病理因素之间相互搏结,胶着缠绵,贯穿于疾病的始终。故湿热瘀毒互结,人体正气亏虚是慢性丙型病毒性肝炎的基本病机^[16]。该病病程长,早期患者缺乏临床症状和体征,中晚期患者临床症状

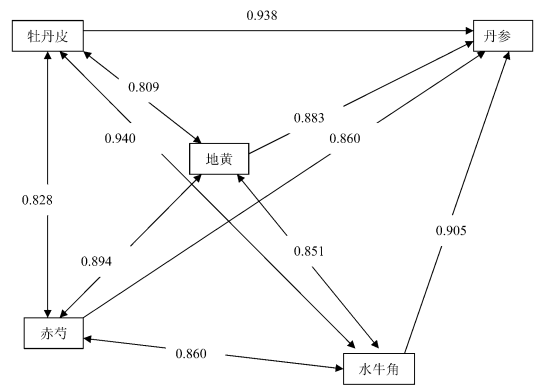


图 1 药物内关联规则位点结构

Fig. 1 Medicine internal association rule site web

2.3 药物聚类分析 结合薛教授治疗慢性丙型病毒性肝炎临床辨证和遣方用药特点,认为删除频次 4 及以下药物后,对余下 103 味药物进行 K-均值聚类分析所得到的结果较为合理,见表 5。

聚类结果分析表 5 中,第一类结果是一贯煎加减,滋阴疏肝,同时重视清热解毒及活血化瘀,并且用了补益脾肾的药物;第二类结果是犀角地黄汤加减,凉血散瘀、透热散邪、滋阴清热,加了清热解毒药、补气药,和保肝降酶药;第三类结果是二陈汤,燥湿化痰,疏肝理气和中,加减清热药、行气药;第四类结果是补益中焦的四君子汤加减清利湿热药。

复杂,有实证、虚证以及虚中夹实,即湿热未清,正虚邪恋。因此慢性丙型病毒性肝炎的治法,以清化瘀毒为本^[17]。

高频药物统计可看出薛博瑜教授在临床用药上多以清热药为主,佐以补虚、理气、活血、安神、收涩、解表等药物。活血药只有丹参 1 味,但使用频次最高为 108 次,占总频次的 73.97%。慢性丙型病毒性肝炎为热毒直接侵入血分,瘀热互结,病势缠绵,病变重点在血分,故治疗上应首选清热解毒,重用入血分的药物。丹参苦寒降泄,入心肝血分,活血化瘀、凉血消痈、清心安神,为活血化瘀要药^[18],故得

到重用。

关联规则分析中首先可以总结出薛教授常用药对为牡丹皮、水牛角、赤芍、地黄四药相互搭配使用。两两相配协同,能增强清热凉血,活血散解毒之功效。其次从 3 味、4 味药物关联规则中发现,常用药对及配伍的关键四药为水牛角、地黄、赤芍、牡丹皮,构成犀角地黄汤基本方。根据慢性丙型病毒性肝炎瘀热致病的病机特点,薛教授常用犀角地黄汤加减。该方有凉血散瘀、透热散邪、滋阴清热之功效,方中水牛角直入血分,清心凉血解毒;地黄助水牛角清血分热,滋阴亦可复已耗伤之阴血;赤芍牡丹皮清热凉血,活血散瘀,是消瘀血良方,尤其适合瘀热伴有阴伤的患者^[19-21]。临床上随症加减时,转氨酶反复升高者,用垂盆草、五味子、蒲公英;病毒载量高的患者,用八月札、板蓝根、白花蛇舌草;胁痛者,用川楝子、炒山栀、醋柴胡、广木香、广郁金、制香附、白芍、木瓜;脘腹胀满者用枳实、佛手、砂仁;体胖湿盛者用炒苍术、茯苓、薏苡仁;舌苔黄腻者用薏仁、藿香、佩兰;舌红者用丹参、泽兰、赤芍、牡丹皮。

聚类分析结果中表明,薛教授在清化瘀毒的同时不忘顾及调理肝脾、滋养肝肾扶正,调理肝脾肾又应以脾脏为先。常用补益中焦的四君子汤、燥湿化痰疏肝理气的二陈汤、以及滋阴疏肝的一贯煎加减。纳呆停滞者用焦楂曲、鸡内金、炒莱菔子;便溏者用苍术、山药、茯苓、薏苡仁;气短乏力者加生黄芪;腰腿酸沉者用牛膝、杜仲、桑寄生、川断;头晕目眩者用菊花、钩藤;失眠多梦者用首乌藤、炒枣仁、远志;痞块不消者用夏枯草、杏仁、陈皮消痰除痞。扶正药物多属甘温,长期服用甘温药物易生热,热易化火成瘀,因此可配合少量苦寒之药用于反佐。

[参考文献]

[1] Strader D B, Wright T, Thomas D L, et al. American association for the study of liver diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C [J]. Hepatology, 2004, 39(4): 1147-1171.

[2] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 [J]. J Hepatol, 2015, (3): 25.

[3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染学分会. 丙型肝炎防治指南 [J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 7-11.

[4] 聂红明, 高月求, 陈建杰. “慢性丙型病毒性肝炎证候规律及中西医结合治疗方案的研究”研究方案 [J].

中西医结合学报, 2011, 9(4): 365-373.

[5] 辛忠, 袁少飞. 不同干扰素联合利巴韦林抗丙肝病毒治疗的疗效比较及疗效影响因素分析 [J]. 中国处方药, 2015, 11(10): 70-71.

[6] 杨晓宇, 王菊仙. 抗丙型肝炎病毒新药及治疗方案研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22): 2624-2630.

[7] 沈健, 陈建杰, 商斌仪等. 丙肝冲剂治疗难治性丙型肝炎研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(18): 1947-1949.

[8] 李秀惠. 丙型肝炎中医研究近况 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12(10): 127-128.

[9] 王化猛, 杨林, 曹崇玉, 等. 益气实脾法对慢性丙型肝炎临床疗效及中医证型的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2014, 25(6): 578-581.

[10] 赵琳, 陈建杰, 聂红明, 等. 难治性丙型肝炎 HCV 基因型临床特征及芪术冲剂抗病毒疗效观察 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 55(5): 422-424.

[11] 李红玉, 许雪莲, 孙丽霞, 等. 基于数据挖掘探讨金实教授对慢性肝病的辨治思路 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(5): 216-219.

[12] 吴嘉瑞, 宋京美, 张冰, 等. 基于数据挖掘的国家级名老中医治疗肝病用药规律研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 11(6): 30-33.

[13] 许雪莲. 基于数据挖掘的金实教授诊治慢性肝病的经验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.

[14] 黄兆胜. 中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 48.

[15] 李焱光, 华忠, 薛博瑜. 薛博瑜辨治慢性丙型肝炎经验举隅 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(4): 237-238.

[16] 肖莉, 郭军, 叶放. 国医大师周仲瑛教授对 753 例慢性肝病病机辨识经验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(10): 2461-2465.

[17] 孙晓琦, 薛博瑜. 从瘀毒论治慢性丙型病毒性肝炎 [J]. 四川中医, 2011, 29(1): 27-28.

[18] 张帆, 苏淑贞, 卓仲芬. 丹参治疗肝病的相关性研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(13): 1556-1559.

[19] 叶放, 陶帅, 徐吉敏, 等. 周仲瑛教授应用犀角地黄汤临床经验要素数据挖掘分析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(10): 1577-1579.

[20] 袁征. 邵铭用犀角地黄汤治疗慢性丙型肝炎经验 [J]. 陕西中医, 2012, 33(1): 72-73.

[21] 仇伟. 犀角地黄汤的文献研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2008.

[责任编辑 邹晓翠]