

吴银根教授调治支气管哮喘膏方用药规律研究

孙鼎, 唐凌, 吴银根, 方泓*

(上海中医药大学 附属龙华医院, 上海 200032)

[摘要] 研究收集了吴银根教授调治支气管哮喘的膏方处方 108 首, 采用复杂系统熵聚类、关联规则 Apriori 算法等数据挖掘方法, 挖掘了膏方药物的使用频次及药物间的关联规则, 提取了“苍耳子-茜草-辛夷-白芷”等 10 个核心组合和“紫草-泽漆-鸡内金-射干-鬼箭羽-黄精”等 10 个新处方, 得出吴银根教授在运用膏方调治支气管哮喘的部分用药规律, 包括通过温补脾肾, 多途径调理“寒体”; 重视改善过敏性鼻炎和湿疹等相关疾病的症状; 分寒热治痰; 以调理枢机法治气; 对妇人与经产有关的哮喘注重通经络和血脉等。

[关键词] 吴银根; 支气管哮喘; 中医膏方; 关联规则; 聚类算法

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0217-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030217

Analysis on Prescription Rules of Cream Formula for Bronchial Asthma by Professor WU Yin-gen

SUN Ding, TANG Ling, WU Yin-gen, FANG Hong*

(Affiliated Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

[Abstract] Based on the data mining methods of association rules Apriori algorithm and complex system entropy clustering, 108 cream prescriptions for treating bronchial asthma by professor WU Yin-gen were collected and analyzed for the frequency of herbs usage and the association rules between herbs. 10 core combinations such as ‘Xanthii Fructus-Rubiae Radix-Magnoliae Flos-Angelicae Dahuricae Radix’ and 10 new prescriptions such as ‘Arnebiae-Wartwort-Gigeriae Galli Endothelium Corneum-Belamcandae Rhizoma-Ramuli Euonymi-Polygonati Rhizoma’ were extracted. Part of the prescription rules of the cream formula for bronchial asthma by professor WU Yin-gen were obtained, such as conditioning ‘cold constitution’ via tonifying spleen and kidney in different ways, taking seriously the related symptoms of allergic rhinitis and eczema, treating phlegm after distinguishing cold and heat, treating Qi movement via regulating mechanism of pivot, paying attention to dredging meridians and promoting blood circulation on asthma related with women’s menses and delivery.

[Key words] WU Yin-gen; bronchial asthma; traditional Chinese medicine cream formula; association rules; clustering algorithm

吴银根教授是全国名老中医药专家传承工作室导师、上海市名中医、中国中西医结合学会呼吸专业委员会荣誉主任委员, 长期致力于中医内科呼吸病的临床与科研, 擅长运用膏方调治呼吸系统疾病。中医膏方治疗是在中医学整体观、辨证论治理论指导下形成的独具特色的中医治疗方法。因其具有扶

正祛邪、抗衰防病、强壮体质的独特作用, 为维护人类健康作出了重要贡献^[1]。例如, 120 例患者经过为期 3 年的健脾补肾膏方调治, 总有效率 98.3%, 停止发作者可达 43.3%^[2]。因为膏方处方中药物多、关系复杂, 所以值得运用数据挖掘方法来探寻其中的用药规律^[3]。本研究首先收集、整理吴银根教

[收稿日期] 20150711(004)

[基金项目] 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(ZYYSNXD-CC-MZY039)

[第一作者] 孙鼎, 硕士, 医师, 从事中医膏方临床应用研究, Tel:021-64385700-3701, E-mail:denny_sunding@gmail.com

[通讯作者] *方泓, 博士, 主任医师, 从事中医学防治呼吸系统疾病的研究, Tel:021-64385700-3701, E-mail:15000297742@163.com

授运用膏方调治支气管哮喘的处方,进而通过中医传承辅助平台软件创建了膏方处方数据库,再采用关联规则 Apriori 算法、复杂系统熵聚类数据挖掘方法,分析了处方药物的使用频次及药物之间的关联规则和处方规律,探讨吴银根教授运用膏方调治支气管哮喘的用药规律。

1 材料与方法

1.1 处方来源与筛选 本次研究以 2014 年 9 至 12 月间吴银根教授冬季膏方处方为来源进行筛选,遵照《内科学》教材的支气管哮喘的诊断标准^[4],共筛选出用于调治支气管哮喘患者的膏方处方 108 首。

1.2 分析软件 “中医传承辅助平台系统(V2.0.1)”软件,由中国中医科学院中药研究所提供。

1.3 处方的录入与核对 将筛选后的膏方处方中除细料以外的药物依次录入“中医传承辅助平台系统(V2.0.1)”。在数据输入完成后,由双人输入的数据进行审核,以确保输入数据的准确性。通过“中医传承辅助平台系统(V2.0.1)”软件中“数据分析系统”中的“方剂分析”功能,对所选数据进行用药规律的挖掘^[5-6]。

1.4 数据分析

1.4.1 提取数据源 在“西医疾病”项中输入“支气管哮喘”,点击查询,提取出治疗支气管哮喘的全部方剂,共 108 个处方。

1.4.2 频次统计分析 将支气管哮喘方剂中的所有药物的使用频次按从大到小的顺序排序,并将“频次统计”结果导出。

1.4.3 组方规律分析 本研究共涉及 108 个处方,183 味中药。先按“支持度”设为 95,“置信度”设为 0.99,按药物组合出现频次从大到小的顺序进行排序。在得到的 231 条“用药模式”数据中,发现其中包含的核心药物有 8 味,分别为党参、黄芪、白术、防风、淫羊藿、巴戟天、菟丝子、补骨脂。结合“用药频次统计”,可知这 8 味是使用最多的药物。结合临床,其正是吴教授用膏方调治支气管哮喘患者时,

表 2 高频次药物组合情况

Table 2 Herbs combinations with high usage frequency

| No. | 药物组合 | 频数/次 | No. | 药物组合 | 频数/次 | No. | 药物组合 | 频数/次 |
|-----|------------|------|-----|---------------|------|-----|---------------|------|
| 1 | 紫花地丁, 蒲公英 | 90 | 7 | 附子, 蒲公英 | 81 | 13 | 半夏, 胡芦巴 | 76 |
| 2 | 附子, 细辛 | 86 | 8 | 附子, 紫花地丁, 蒲公英 | 79 | 14 | 半夏, 蒲公英 | 76 |
| 3 | 细辛, 麻黄 | 84 | 9 | 细辛, 紫花地丁 | 78 | 15 | 细辛, 蒲公英 | 76 |
| 4 | 附子, 麻黄 | 83 | 10 | 半夏, 紫花地丁 | 77 | 16 | 附子, 细辛, 紫花地丁 | 76 |
| 5 | 附子, 紫花地丁 | 83 | 11 | 金荞麦, 胡颓子叶 | 77 | 17 | 麻黄, 紫花地丁 | 75 |
| 6 | 附子, 细辛, 麻黄 | 82 | 12 | 半夏, 附子 | 76 | 18 | 半夏, 紫花地丁, 蒲公英 | 75 |

宗李东垣之法治脾、按张景岳之补药框架益肾精心化裁而来的基本方^[7]。为了分析基本方以外的药物之间的关系,从各方剂中剔除这八味药物后,重新进行方剂“组方规律”分析,即按“支持度”设为 45,“置信度”设为 0.99,按药物组合出现频次从大到小的顺序进行排序。

1.4.4 新方分析 首先选择合适的相关度和惩罚度以进行聚类分析(采用改进的互信息法与复杂系统熵聚类算法),随后点击“提取组合”按钮以发现新组方(采用无监督的熵层次的聚类算法)。

2 研究结果

2.1 用药频次 通过统计 108 首支气管哮喘处方中的药物频次,发现使用频次在 50 次以上的有 25 味药,主要包括解表药、清热药、温里药、补虚药和化痰止咳平喘药等五大类,使用频次的前 8 位分别是淫羊藿、黄芪、巴戟天、菟丝子、白术、补骨脂、党参、防风。见表 1。

表 1 处方中出现频次 >50 次的药物情况

Table 1 Drugs that frequency more than 50 in prescriptions

| No. | 药物 | 频数/次 | No. | 药物 | 频数/次 |
|-----|------|------|-----|------|------|
| 1 | 淫羊藿 | 107 | 14 | 麻黄 | 85 |
| 2 | 黄芪 | 105 | 15 | 胡芦巴 | 82 |
| 3 | 巴戟天 | 105 | 16 | 胡颓子叶 | 77 |
| 4 | 菟丝子 | 104 | 17 | 金荞麦 | 77 |
| 5 | 白术 | 104 | 18 | 紫草 | 74 |
| 6 | 补骨脂 | 103 | 19 | 桂枝 | 73 |
| 7 | 党参 | 102 | 20 | 黄荆子 | 67 |
| 8 | 防风 | 101 | 21 | 苍耳子 | 63 |
| 9 | 附子 | 95 | 22 | 辛夷 | 60 |
| 10 | 紫花地丁 | 94 | 23 | 茜草 | 56 |
| 11 | 蒲公英 | 93 | 24 | 黄精 | 54 |
| 12 | 细辛 | 89 | 25 | 何首乌 | 51 |
| 13 | 半夏 | 86 | | | |

2.2 基于关联规则的组方规律分析 除去基本方后,按药物组合出现的频次将药对由高到低排序,前 3 位分别是“紫花地丁、蒲公英”,“附子、细辛”,“细辛、麻黄”,见表 2。对所得出的药对进行关联规则分析,结合临床实际,提取了 60 则含 3 味药的关联

规则,并绘制关联药物网络图,见图 1。

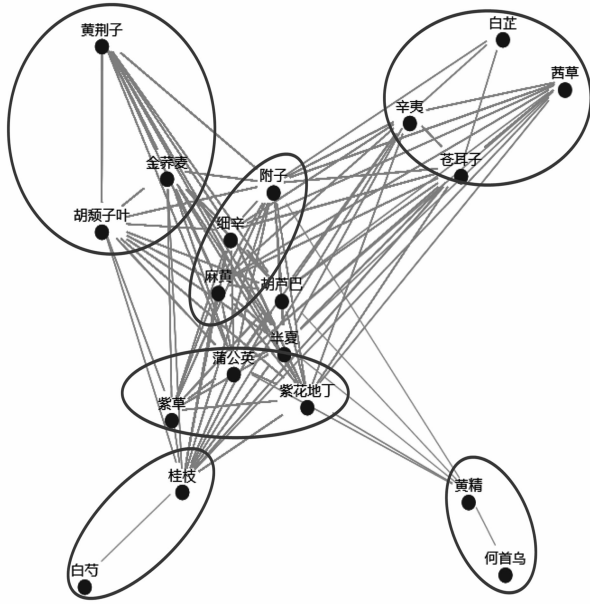


图 1 关联药物网络

Fig.1 Network diagram of associated drugs

图 1 中将最可能关联使用的药物显示在了一起,结合临床实际,其中有意义的关联药对有 6 组:麻黄、细辛、附子、胡颓子叶、金荞麦、黄荆子、苍耳子、辛夷、白芷、茜草、蒲公英、紫草、紫花地丁、桂枝、白芍和黄精、何首乌。

2.3 基于熵聚类的组方规律分析

2.3.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

根据处方数量,结合经验判断和不同参数提取数据的预读,设置相关度为 3,惩罚度为 20,进行聚类分析,得到方剂中两两药物之间的关联度,将关联系数 0.040 以上的 15 个药对列表,见表 3。

表 3 基于改进的互信息法的药物间关联情况

Table 3 Association rules of drugs based on mutual information

| No. | 药对 | 关联系数 | No. | 药对 | 关联系数 |
|-----|---------|--------------|-----|---------|--------------|
| 1 | 麦冬,地黄 | 0.075 088 80 | 9 | 麦冬,茵陈 | 0.044 349 58 |
| 2 | 麦冬,天冬 | 0.063 130 30 | 10 | 麦冬,煅瓦楞子 | 0.044 349 58 |
| 3 | 苍耳子,牡蛎 | 0.052 446 72 | 11 | 苍耳子,龙骨 | 0.044 285 36 |
| 4 | 苍耳子,酸枣仁 | 0.050 944 91 | 12 | 辛夷,骨碎补 | 0.042 728 36 |
| 5 | 苍耳子,骨碎补 | 0.049 634 40 | 13 | 半夏,浮小麦 | 0.040 428 85 |
| 6 | 苍耳子,五味子 | 0.046 011 18 | 14 | 茜草,牡蛎 | 0.040 213 88 |
| 7 | 辛夷,金银花 | 0.045 735 90 | 15 | 辛夷,五味子 | 0.040 200 62 |
| 8 | 麦冬,桑白皮 | 0.044 794 62 | | | |

2.3.2 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析

在以上药物间关联度分析的基础上,按照相关度与惩罚度相互约束原理,设置相关度 = 3,惩罚度 = 2

的约束,应用复杂系统熵聚类的层次聚类分析,演化出 10 组 3~4 味核心药物的组合,见表 4。设置相关度为 8,惩罚度为 2,可以得到 10 个新处方,见表 5。

表 4 基于复杂系统熵聚类的调治支气管哮喘的核心组合

Table 4 Core combinations for bronchial asthma treatments made with complex system entropy cluster

| No. | 核心组合 | No. | 核心组合 |
|-----|------------|-----|--------------|
| 1 | 白芍,前胡,百部 | 6 | 白芥子,鹿角,干姜 |
| 2 | 当归,玄参,大黄 | 7 | 山茱萸,熟地黄,山药 |
| 3 | 乌药,车前子,百合 | 8 | 射干,鬼箭羽,泽漆 |
| 4 | 酸枣仁,龙骨,白蒺藜 | 9 | 鬼箭羽,泽漆,黄精 |
| 5 | 苦参,徐长卿,白鲜皮 | 10 | 苍耳子,茜草,辛夷,白芷 |

表 5 基于复杂系统熵聚类的候选新处方

Table 5 New prescriptions made with complex system entropy cluster

| No. | 候选新处方 |
|-----|---------------------|
| 1 | 葶苈子,白芥子,防己,威灵仙 |
| 2 | 连翘,蒲公英,紫花地丁,紫苏子 |
| 3 | 天葵子,胡颓子叶,黄荆子,白鲜皮 |
| 4 | 黄芩,半夏,山药,柴胡 |
| 5 | 茜草,辛夷,鸡内金,苍耳子,附子,桂枝 |
| 6 | 薏苡仁,苍术,野菊花,地肤子 |
| 7 | 菟藟子,稀莶草,红花,乳香,威灵仙 |
| 8 | 苦参,麻黄,徐长卿,附子,细辛,太子参 |
| 9 | 半夏,肉桂,胡芦巴,鹿角 |
| 10 | 紫草,泽漆,鸡内金,射干,鬼箭羽,黄精 |

3 讨论

本研究运用关联规则和聚类算法分析等数据挖掘方法研究吴银根教授运用膏方调治支气管哮喘的处方,研究结果较好地验证了吴银根教授诊疗支气管哮喘的经验。

3.1 温补脾肾,多途径调理“寒体” 吴银根教授认为,支气管哮喘患者的体质属于“寒体”^[8],故运用膏方调治时,总以温补脾肾为大法,由玉屏风散合赞育丹化裁出包含党参、黄芪、白术、防风、淫羊藿、巴戟天、菟丝子、补骨脂等 8 味药物的基本方。在此基础上,多以麻黄附子细辛汤温肺肾,另加仙茅、淮山药等以补肾气,或加益智仁、蛇床子、小茴香、胡芦巴等以助肾阳,或加首乌、黄精、地黄、当归、枸杞子等以补肾填精髓。根据图 1 的提示,吴教授在膏方调理寒体时喜用麻黄附子细辛汤温肺肾,多加胡芦巴助肾阳,并以何首乌、黄精补肾填精。而表 4 则提示,吴教授还常宗阳和汤法,以白芥子、鹿角、干姜等药物温阳改善患者体质。

3.2 重视改善哮喘患者合并过敏性鼻炎、湿疹等疾病的兼症 临床常见哮喘患者合并患有过敏性鼻炎

或湿疹,且哮喘、鼻炎、湿疹三者常反复交替出现,严重时可同时发作。此皆与患者过敏体质有关,乃先天禀赋不足,肾气亏虚,后天失于调摄,饮食劳倦所伤,肺脾气虚所致。哮喘患者来求膏方调治时,会对上料膏方服毕以来半年到1年的情况作一整体回顾,常提到鼻炎、湿疹等合并疾病的兼症反复发作情况。吴教授多以下列药对予以改善。

3.2.1 苍耳子、辛夷、白芷、茜草与桂枝、白芍 苍耳子和辛夷是治疗过敏性鼻炎的常用药对。辛夷味辛性温,有散上部风寒,通鼻窍作用,善治因风寒引起的鼻塞流涕、不闻香臭等症,有通鼻窍功效;苍耳子味甘苦性温,有毒,善于宣肺通窍,疏散风湿,能上达巅顶,下走足膝,内通筋骨,外透皮肤,为祛风疹湿邪要药。两药加白芷、薄荷即是鼻科常用的“苍耳子散”药方。因苍耳子有小毒,故以茜草配伍以减毒,此即图1和表4中共同出现的“苍耳子、茜草、辛夷、白芷”药组的意义。而图1中的“桂枝-白芍”药对则取桂枝汤之意。桂枝汤功能调和营卫,祛邪风,兼能温阳,为治疗慢性鼻炎的重要方剂,与苍耳子散合用更能加强改善过敏性鼻炎症状的效果。

3.2.2 苦参、徐长卿、白鲜皮与薏苡仁、苍术、野菊花、地肤子 苦参,大苦大寒,纯阴沉降,为皮肤病要药,对湿疹的功效尤其显著。吴教授用膏方调治有湿疹的支气管哮喘患者时常以苦参配白鲜皮、徐长卿、地肤子以清热燥湿,湿象重者加苍术、薏苡仁,热象重者加野菊花。

3.3 分寒热治痰 支气管哮喘患者见寒痰者,吴教授多予半夏、南星、陈皮、茯苓、紫菀、冬花等,对痰饮难下者,则以射干、鬼箭羽、泽漆化痰饮而下之。表5中的“紫草、泽漆、鸡内金、射干、鬼箭羽、黄精”新处方提示:痰饮难下的患者多有消化道症状,且需填肾精,值得临床进一步观察。

若患者见黄痰、脓痰,或黏腻不易咯出,此时虽虚寒之体亦当投寒凉之药^[9],图1所示的蒲公英、紫草、紫花地丁及胡颓子叶、金荞麦、黄荆子之属,均在此列。

3.4 通过调理枢机治气 表5得到的新处方中的“黄芩、半夏、山药、柴胡”提示吴教授常将小柴胡汤加入膏方中。其实如《阴阳离合论》言:“太阳为开,阳明为阖,少阳为枢,如户牖之轴。是病则开合不利,表里不和,升降失使,上焦清肃之气不得下布,下焦命门之火不能上煦则诸逆而起,上为喘鸣。”故吴教授提出哮喘发病“其标在肺,其本在脾肾,而其制在肝”的观点^[10],治支气管哮喘之逆气时,常宗仲

景小柴胡法调肝以转枢机,以复气机之升降。

3.5 重视特殊人群如妇人与经产有关的哮喘 临床上除了典型的哮喘之外,妇人与经产有关的哮喘亦不少见。吴教授认为:与经产有关的哮喘多因妇人经产之际,精血下注胞宫,骤实骤虚,或因子脏开,热入血室,或因脉络空虚,贼邪不泻,血脉瘀滞,气机不畅,上逆作喘^[11]。先贤有云:女子以血为先。故于温补脾肾、降气化痰之法外,更当施以通经络、和血脉之法,如王不留行、茺蔚子、蒲黄、当归、丹参、茜草、桃仁、红花、郁金、香附等。表5所提取的新处方“茺蔚子,稀莩草,红花,乳香,威灵仙”正与此相关。

综上所述,本研究基于中医传承辅助系统平台挖掘了吴银根教授运用膏方调治支气管哮喘的用药规律,较以往传统医案整理和统计学研究所得结论更为全面,为吴银根教授运用膏方调治支气管哮喘治验的深入挖掘和传承提供了参考。

[参考文献]

- [1] 吴银根,方泓. 中医膏方治疗学[M]. 北京:人民军医出版社,2011:2.
- [2] 吴银根,要全保,于素霞,等. 健脾温肾膏方治疗哮喘120例远期疗效分析[J]. 浙江中医杂志,2000,35(4):8-9.
- [3] 杨一帆,陈博来,何嘉健. 施杞应用膏方治疗腰椎管狭窄症的处方分析与经验总结[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(27):133,156.
- [4] 王吉耀. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:53.
- [5] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2009,11(2):225-228.
- [6] 李健,卢朋,唐仕欢,等. 基于中医传承辅助系统的治疗肺癆方剂用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):254-257.
- [7] 胡爽杨. 吴银根运用膏方治疗支气管哮喘经验浅析[J]. 上海中医药杂志,2013,47(1):14-16.
- [8] 陶建峰,方泓,唐斌擎,等. 吴银根“祛邪实温脾肾”法治支气管哮喘经验[J]. 上海中医药杂志,2013,47(8):13-15.
- [9] 何芳,周露,方泓,等. 吴银根辨治哮喘经验[J]. 上海中医药杂志,2013,47(5):1-2.
- [10] 孔庆寅,倪伟. 吴银根教授应用虫类药物治支气管哮喘经验撷英[J]. 河北中医药学报,2013,28(4):41-42.
- [11] 吴银根工作室. 吴银根学术经验撷英[M]. 上海:上海中医药大学出版社,2009:29.

[责任编辑 邹晓翠]