

基于数据挖掘的李济仁教授 治疗活动期类风湿关节炎用药规律分析

张昭¹, 范为民², 黄育芳¹, 熊江华¹, 李艳^{2*}

(1. 皖南医学院, 安徽 芜湖 241001;

2. 皖南医学院 弋矶山医院, 国医大师李济仁工作室, 安徽 芜湖 241001)

[摘要] **目的:**分析李济仁教授治疗活动期类风湿关节炎的用药规律,为中医药治疗活动期类风湿关节炎提供参考。**方法:**收集 2013 年 1 月—2014 年 12 月李济仁教授治疗活动期类风湿关节炎的处方,基于中医传承辅助系统构建数据库,进而应用关联规则等数据挖掘方法,得到药物频次、药物组合、关联规则和核心组合等,分析李济仁教授治疗类风湿关节炎的用药规律。**结果:**运用中医传承辅助系统对筛选出的 84 首处方进行分析,得到治疗活动期类风湿关节炎的高频词药物为青风藤、苦参、萆薢等清热利湿药物,黄芪、当归、鸡血藤、大血藤、乳香、没药等补气活血通络药物;全蝎、蜈蚣等搜风通络止痛药物;制川乌、制草乌、桂枝等温经通络止痛药物,同时挖掘出 35 个核心组合和 9 首新处方。**结论:**李济仁教授治疗活动期类风湿关节炎经验丰富。他主张风寒湿热之邪在活动期类风湿关节炎的病因中具有重要意义,在辨证时,重视“寒、热”,以寒热平调、标本兼顾、顾护脾胃为治疗原则,以清络饮为主方,以风寒湿热的偏性、复杂转化为依据,寒热配伍用药,随症加减,使寒药不伤阳气、热药不伤阴精。

[关键词] 类风湿关节炎; 数据挖掘; 关联规则; 用药规律

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)08-0221-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016080221

Medication Rules Analysis on Professor LI Ji-ren's Treatment of Active Rheumatoid Arthritis Based on Data Mining

ZHANG Zhao¹, FAN Wei-min², HUANG Yu-fang¹, XIONG Jiang-hua¹, LI Yan^{2*}

(1. Wannan Medical College, Wuhu 241001, China;

2. Wannan Medical College Yijishan Hospital, National Physician,
Master LI Ji-ren Studies, Wuhu 241001, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the medication rules given by professor LI Ji-ren for treatment of active rheumatoid arthritis (RA), and provide reference for traditional Chinese medicine (TCM) treatment in active RA. **Method:** Prescriptions used for active RA in January 2013—December 2014 given by professor LI Ji-ren were collected. Then the data was entered into TCM inheritance support system to build a database, and drug frequency, drug combination, association rules and core combinations were obtained by using data mining methods such as association rule, to analyze professor LI Ji-ren's medication rules for the treatment of RA. **Result:** By analyzing 84 screened prescriptions based on TCM inheritance support system, high frequency herbs for the activity RA included the clearing heat and promoting diuresis herbs such as Scolopendra, Sophorae Flavescentis Radix,

[收稿日期] 20150725(009)

[基金项目] 国家中医药管理局重点学科中医痹病学建设项目(国中医药人教发[2012]32号);安徽省科技厅科技攻关项目(11010402173);安徽省卫生计生委中医药科研项目(2014zy27);皖南医学院重点科研项目(WK2015ZF06)

[第一作者] 张昭,在读硕士,从事中西医结合风湿病治疗学研究,Tel:18375348862,E-mail:zhangzhao1227@126.com

[通讯作者] *李艳,主任医师,从事中医药防治风湿、肿瘤疾病研究,Tel:13093626158,E-mail:1062893570@qq.com

Dioscoreae Hypoglaucae Rhizoma; tonifying Qi and invigorating blood circulation herbs such as Astragal Radix, Angelicae Sinensis Radix, Spatholobi Caulis, Sargentodoxae Caulis, Olibanum, Myrrha; expelling wind, dredging collateral and pain relieving herbs such as Scorpio, Scolopendra; warming and activating meridian and pain relieving herbs such as Aconiti Radix Cocta, Aconiti Kusnezoffii Radix Cocta, and Cinnamomi Ramulus. Meanwhile, 35 core combinations and 9 new prescriptions were dig out. **Conclusion:** Professor LI Ji-ren is experienced in treatment of active RA. He believes that the pathogenic wind-cold damp-heat is of great significance in the activity of rheumatoid arthritis etiology. In the syndrome differentiation, the ‘cold, hot’ should be emphasized. Mildly regulating cold and heat, relieving both primary and secondary symptoms and protecting spleen and stomach shall act as the treatment principles, Qingluoyin as the main composition, with compatibility of cold and heat drugs based on the bias and complex transformation of wind-cold damp-heat. The herbs can be added or subtracted according to the symptoms, so that the cold herbs would not hurt Yangqi and hot herbs would not hurt Yin essence.

[**Key words**] rheumatoid arthritis; data mining; association rules; medication rules

李济仁教授是首届国医大师、国家级非物质文化遗产“张一贴”第十四代传人、中国百年百名中医临床医家、首批国务院政府津贴获得者,为新安医学的代表性人物,2011 年被聘为皖南医学院终身教授。李济仁教授从医 60 余年,治验丰富,注重将新安医家学术思想与《黄帝内经》理论融合,善于治疗内科、妇科疑难杂症,尤擅痹病、痿病等的治疗;代表著作有《济仁医录》、《新安名医考》、《痹病通论》、《痿病通论》等^[1]。根据痹证的临床特点,李教授提出了治疗早、中期类风湿的“寒热三期新疗法”,即:主要对类风湿早期、活动期的寒性疗法(清热解毒,活血通络);针对类风湿早期、缓解期的热性疗法(补益肝肾,温阳益气);对于类风湿中期病情复杂、病势迁延的患者,采用寒热并用疗法(脏腑、气血、寒热并治)^[2],并创立自拟清络饮,治疗类风湿关节炎热证临床疗效显著,其组成为苦参、青风藤、黄柏、萆薢^[3]。为继承发扬李教授的诊疗经验,本研究首先收集、整理李教授治疗活动期类风湿关节炎处方,基于中医传承辅助系统软件,采用关联规则 Apriori 算法、复杂系统熵聚类等无监督数据挖掘方法,分析处方中药物的使用频次及药物之间的关联规则、处方规律,探讨其中的用药规律,为临床治疗类风湿关节炎用药提供指导。

1 资料与方法

1.1 处方收集 收集、筛选 62 例临床病例,所有病例源自 2013 年 1 月—2014 年 12 月在弋矶山医院中医科就诊治疗、临床诊断为类风湿关节炎患者,共筛选 84 首处方。

1.2 病例选择标准 西医诊断标准:参考 2009 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟提出的新的分

类诊断标准^[4]。中医诊断标准:符合普通高等教育“十一五”国家级规划教材《中医内科学》2007 年第二版所列痹病诊断依据临床主诉以肢体关节不适为主,辨证分型为风湿热痹者^[5]。排除标准:①病案信息不完整方药组成介绍不完整或缺少剂量的。②为确保统计结果的准确性,复诊次数大于 2 次以上的,只选择 1 次复诊病案。③个别重复出现的病案。④临床疗效不显著的病案。

1.3 分析软件 “中医传承辅助平台系统(2.5)”,由中国中医科学院中药研究所提供,使用方法参照《中医传承辅助平台的开发与应用》^[6]。

1.4 中药的规范 参照《中国药典》上的中药的名称,将中药名称进行规范化统一。例如:左秦艽改为秦艽、川蜈蚣改为蜈蚣、大抽芪改为黄芪。

1.5 处方的录入与核对 将收集的医案的处方(包括一次复诊处方)录入中医传承辅助平台系统(2.5),为保证数据的准确性及分析结果的可靠性,在完成录入后,由双人负责数据源的审核。通过“中医传承辅助系统(2.5)”软件中“数据分析”模块中“方剂分析”功能,进行用药规律的挖掘。

2 结果

2.1 基本信息统计 对 84 首处方进行基本信息统计,得到治疗类风湿关节炎方剂中使用频次在 20 次以上的共 29 味药物(表 1),归经分布中,以肝、肾、脾、胃经居多(表 2)。

2.2 基于关联规则分析的用药规律分析 将支持度个数设置为 21,置信度设置为 0.95,共得到 4 291 条数据,包含中药 29 味,其中,频次在 50 以上的共 34 个药对,最常见的为“苦参-青风藤”,“青风藤-萆

表 4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

Table 4 Analysis on correlation between herbs based on improved mutual information method

关联药物	关联系数	关联药物	关联系数
草薢, 绞股蓝	0.057 025	黄柏, 甘松	0.043 208
草薢, 白花蛇舌草	0.056 069	黄柏, 麦冬	0.043 208
青风藤, 巴戟天	0.051 412	黄柏, 绞股蓝	0.043 208
草薢, 三七	0.050 342	蒲公英, 知母	0.042 670
苦参, 乌梢蛇	0.049 438	蒲公英, 车前草	0.042 090
当归, 延胡索	0.048 225	鸡血藤, 怀牛膝	0.041 472
当归, 火麻仁	0.047 919	砂仁, 忍冬藤	0.041 211
羌活, 火麻仁	0.047 919	知母, 桑寄生	0.040 649
蒲公英, 木瓜	0.046 720	黄柏, 陈皮	0.040 270
鸡血藤, 知母	0.043 729		

表 5 基于复杂系统的熵聚类的治疗类风湿关节炎的核心组合

Table 5 Analysis on correlation between herbs based on improved mutual information method

No.	核心组合	No.	核心组合
1	羌活, 当归, 独活	19	苦参, 麦冬, 草薢
2	羌活, 没药, 独活	20	制草乌, 砂仁, 黄芪
3	鹿蹄草, 甘松, 补骨脂	21	制川乌, 砂仁, 黄芪
4	老鹤草, 豨莶草, 穿山龙	22	当归, 海风藤, 独活
5	络石藤, 全蝎, 生石膏	23	防风, 首乌藤, 酸枣仁
6	鸡血藤, 蜈蚣, 乌梢蛇	24	苍术, 麦冬, 佩兰
7	鸡血藤, 蜈蚣, 黄芪	25	苍术, 绞股蓝, 佩兰
8	防己, 防风, 酸枣仁	26	海风藤, 独活, 桑寄生
9	伸筋草, 附子, 巴戟天	27	海风藤, 黄芪, 桑寄生
10	桂枝, 姜黄, 附子	28	羌活, 蒲公英, 乌梢蛇, 独活
11	八楞麻, 威灵仙, 没药	29	羌活, 蒲公英, 独活, 桑寄生
12	川芎, 威灵仙, 穿山龙	30	羌活, 秦艽, 独活, 桑寄生
13	川芎, 雷公藤, 丹参	31	伸筋草, 巴戟天, 细辛, 薏苡仁
14	川芎, 雷公藤, 三七	32	青风藤, 苦参, 海风藤, 黄芪
15	蜈蚣, 乌梢蛇, 山药	33	当归, 砂仁, 海风藤, 黄芪
16	蜈蚣, 砂仁, 黄芪	34	山药, 苍术, 麦冬, 藿香
17	蜈蚣, 黄芪, 桑寄生	35	山药, 苍术, 绞股蓝, 藿香
18	刺五加, 黄柏, 草薢		

规则和聚类算法分析李教授治疗类风湿关节炎的用药规则。经过基本信息统计, 提炼出常用药物为清热除湿药(青风藤、苦参、黄柏、秦艽), 补血活血通络(鸡血藤、大血藤), 搜风通络(全蝎、乌梢蛇、蜈蚣), 补气药(黄芪)等; 主要归肝、肾、脾、胃经, 体现了李教授治疗类风湿以祛风除湿、活血通络、兼扶助正气的治疗原则。本研究得到的常用药物组合为苦

表 6 基于熵层次聚类的治疗类风湿关节炎的新处方

Table 6 New prescription for rheumatoid arthritis based on hierarchical clustering entropy

No.	新方组合
1	羌活, 当归, 独活, 海风藤
2	羌活, 没药, 独活, 八楞麻, 威灵仙
3	鸡血藤, 蜈蚣, 乌梢蛇, 山药
4	鸡血藤, 蜈蚣, 黄芪, 桑寄生
5	防己, 防风, 酸枣仁, 首乌藤
6	伸筋草, 附子, 巴戟天, 细辛, 薏苡仁
7	制草乌, 砂仁, 黄芪, 制川乌
8	羌活, 蒲公英, 乌梢蛇, 独活, 桑寄生
9	山药, 苍术, 麦冬, 藿香, 绞股蓝

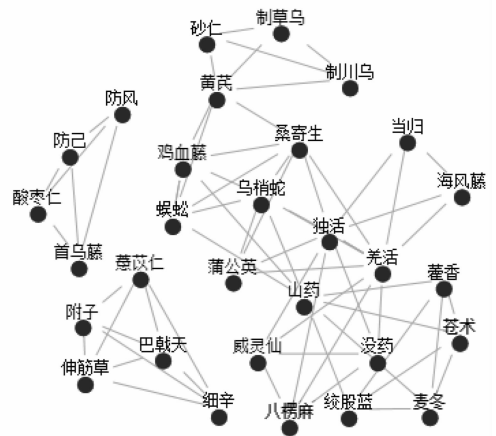


图 2 治疗类风湿关节炎的新方药物网络展示

Fig. 2 New prescriptions network for treatment of rheumatoid arthritis

参-青风藤, 青风藤-草薢, 黄芪-青风藤, 大血藤-鸡血藤, 苦参-草薢, 青风藤-全蝎。这些是李教授治疗活动期类风湿关节炎常用的药对。苦参-青风藤, 青风藤-草薢, 苦参-草薢具有清热解毒、祛风除湿利关节之效, 大血藤-鸡血藤、青风藤-全蝎有通络止痛之效, 黄芪-青风藤具有补气、解毒止痛之效。经过聚类分析, 得到的常用的药对组合为大血藤-鸡血藤, 知母-苦参, 蔓荆子-苦参, 知母-青风藤等。基于熵聚类分析得到的核心组合为羌活-当归-独活, 羌活-没药-独活, 鹿蹄草-甘松-补骨脂, 老鹤草-豨莶草-穿山龙, 青风藤-苦参-黄柏-知母等。基于熵聚类分析得到的新处方方 1 由羌活, 当归, 独活, 海风藤组成; 方 2 由羌活, 没药, 独活, 八楞麻, 威灵仙组成, 具有清热解毒、活血通络之效, 可用于类风湿关节炎疾病初期, 活动期的寒性疗法。方 3 由鸡血藤, 蜈蚣, 乌梢蛇, 山药组成; 方 4 由鸡血藤, 蜈蚣, 黄芪, 桑寄生组成, 具有祛风通络、补益肝肾之效, 可用于类风湿关

节炎早期、缓解期的热性疗法。方5,6,7,8,9具有补益肝肾、寒热平调的疗法之效,适用于类风湿中期病情复杂,病势迁延的患者。9个新方药味简单,充分体现了李教授治疗类风湿关节炎基本原则,即重视寒热、固本培元,同时体现了“寒热平调”的治疗靶向。

类风湿关节炎属于中医学痹证范畴。《素问·痹论篇》曰:“所谓痹者,各以其时,重感于风寒湿之气也。”李教授临床治疗活动期类风湿关节炎从病因入手,辨别标本,着重以寒、热辨证论治。他认为风寒湿热之邪在活动期类风湿关节炎的病因中具有重要意义,尤其以“寒、热”为代表,并致虚、致瘀、致痰。根据风寒湿热的偏胜、错杂转化为依据,分为风湿热证、风寒湿证、寒热错杂证等。在疾病活动期,患者多表现为热证或寒热错杂证。李教授以寒热平调为基本治疗原则,以经验方清络饮为主方,寒热配伍用药,使寒药不伤阳气,热药不伤阴精。其中,清络饮主要由青风藤、黄柏、苦参、草薢4药物组成,具有祛风除湿、清热解毒、通络止痛之效,曾在国际药理学权威刊物《Trends in Pharmacological Sciences》的综述文章中被列为抗风湿病血管新生唯一的代表性中药复方并专门论述。李教授用苦参治疗类风湿关节炎与《圣济总录》中治疗肌痹之“苦参丸”属意相近^[7]。现代药理研究证明,苦参碱、青藤碱具有抑制滑膜细胞、致炎因子增生、促进抑炎因子增生,减轻滑膜细胞变性等作用^[8-11]。从图1可以看出,当支持度为45%时,显示为清络饮的加减组方。

同时,李教授作为国家级非物质文化遗产“张一贴”第十四代传人,特别推崇汪机、孙一奎等医家的“固本培元”学说,他认为脾胃为后天之本,气血生化之源;肾为先天之本,为五脏六腑阴阳之根本。类风湿关节炎病程久,又因感受风寒湿热之邪所致,治疗当扶正祛邪,守方与更方有机结合,尤其在疾病后期,固本培元更为重要。并且,患者长期服药,加重脾胃负担,结合治疗未病之理,当顾护脾胃,防止脾胃受损,产生格拒。同时,李教授认为气是维持人体生命活动最基本的物质,它有肺、脾、肾共同作用而化生,可转化为推动和维持脏腑经络进行生理活动的能量,可充实脏腑经络的组织结构,并生成五脏六腑之精而贮,临床善用黄芪补气。《本草正》曰:“黄芪因其味轻,故专于气分而达表,所以能补元阳,充腠理,治劳伤,长肌肉。”而“久病入络”则虫蚁搜剔、益肾蠲痹^[12],临床常使用虫类药物。同时李教授强调,虫类药物独具个性,根据类风湿关节炎的

不同表现而选择。全蝎、蜈蚣擅长止痛、僵蚕擅长祛风化痰、乌梢蛇擅长温通经络止痛,土鳖虫、穿山甲等擅长破血逐瘀^[13]。

综上所述,利用中医传承辅助系统软件,可以获得李教授治疗类风湿关节炎的基本用药特点,为李教授治疗类风湿关节炎的深入挖掘和继承奠定了基础,核心组方及核心处方的发现为临床用药提供指导和启示,数据挖掘结果产生的新方有待临床验证,同时,该数据挖掘方法有一定的局限性,数据挖掘的结果仍需要结合中医理论基础和临床实践进行综合分析。

[参考文献]

- [1] 范为民,胡怡芳,李艳. 李济仁教授辨治痹病学术经验摘要[J]. 风湿病与关节炎,2014,3(8):40-42.
- [2] 李艳. 李济仁、张舜华辨治痹证经验集粹[J]. 中国乡村医药,2012,19(4):3-4.
- [3] 李艳. 国医大师李济仁辨治痹与痿学术思想与经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,21(12):1309-1310.
- [4] 王吉耀. 内科学(上、下册)[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:1110.
- [5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:463-468.
- [6] 杨洪军,唐仕欢,卢朋. 中医传承辅助平台的开发与应用[M]. 福州:福建科技出版社,2013:25-52.
- [7] 李艳. 国医大师李济仁辨治痹证经验集粹[J]. 中医药临床杂志,2010,22(9):806-808.
- [8] 赖永旭. 苦参碱对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞生物学活性的影响[J]. 四川医学,2015,25(1):21-24.
- [9] 孙钰,欧阳桂林,张永立,等. 青藤碱对胶原诱导性大鼠关节炎炎症的影响及其作用机制[J]. 湖南中医药大学学报,2009,29(9):51-55.
- [10] 丁从珠,姚瑶,方芸,等. 青藤碱对胶原诱导的关节炎大鼠血清 OPG/RANKL、IL-17 含量的影响[J]. 南京中医药大学学报,2012,53(4):330-333.
- [11] 陈光星,刘良,赵诗哲,等. 青藤碱对胶原诱导型关节大鼠滑膜细胞增殖及凋亡影响的研究[J]. 中华风湿病学杂志,2005,9(5):284-287.
- [12] 张贵才,范为民,胡怡芳,等. 新安医家风湿病治验浅析[J]. 中医药临床杂志,2014,26(2):127-128.
- [13] 储成志,李艳,张宏,等. 浅议国医大师李济仁教授运用虫类药物治疗痹证的经验[J]. 承德医学院学报,2014,31(4):320-322.

[责任编辑 邹晓翠]