

基于关联规则和熵聚类算法的颜正华治疗胸痹用药规律研究

吴嘉瑞, 张冰*, 杨冰, 陈丹
(北京中医药大学, 北京 100102)

[摘要] **目的:** 基于中医传承辅助系统软件, 分析颜正华教授治疗胸痹的用药经验。**方法:** 收集颜正华教授治疗胸痹的病案, 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, 确定处方中各种药物的使用频次及药物之间的关联规则, 分析颜正华教授治疗胸痹的用药经验。**结果:** 对筛选出的 122 处方进行分析, 确定处方中药物的使用频次, 药物之间的关联规则, 挖掘出 34 个核心组合和 7 首新处方。**结论:** 颜正华教授治疗胸痹经验丰富, 多用活血理气、养心安神之品。中医传承辅助系统对于挖掘名老中医临床经验具有重要实用价值。

[关键词] 颜正华; 胸痹; 关联规则; 聚类算法

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0348-04

Analysis on TCM Master YAN Zheng-hua's Medication Rule in Prescriptions for Chest Pain Based on Apriori and Clustering Algorithm

WU Jia-rui, ZHANG Bing*, YANG Bing, CHEN Dan
(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the composing experience of professor Yan Zheng-hua for chest pain by using traditional Chinese medicine (TCM) inheritance support system. **Method:** Collecting the prescriptions for chest pain, then the data were entered into TCM inheritance support system and composing principles were analyzed by using datamining methods such as revised mutual information, complex system entropy cluster and unsupervised hierarchical cluster. **Result:** Based on the analysis of 122 Prescriptions, the frequency of each herb and association rules among the herbs were computed, 34 core combinations and 7 new prescriptions were mined from the database. **Conclusion:** Professor Yan Zhenghua is good at simulating the circulation of blood, regulating qi and nourishing the heart for tranquilize to relieve chest pain, TCM inheritance support system can be used to analyze senior TCM doctor clinical experience.

[Key words] YAN Zheng-hua; chest pain; association rules; clustering algorithm

颜正华教授是国医大师, 首都国医名师, 治验甚

众, 尤擅长消化系统、心脑血管系统病证等的诊疗。本研究收集、整理颜正华教授治疗胸痹处方, 进而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, 探讨颜正华教授治疗胸痹的用药经验, 希冀为阐明颜正华教授胸痹用药思想提供参考。

1 资料与方法

1.1 处方来源与筛选 本研究以 2005 - 2010 年颜正华教授在北京中医药大学国医堂出诊处方为来源进行筛选, 以《中医内科学》教材胸痹主要症状为评判标准, 共筛选胸痹处方 122 首。

[收稿日期] 20120730(480)

[基金项目] 国家科技支撑计划课题(2007BAI10B01); 北京市自然科学基金课题(7112075); 北京市中医药科技发展基金课题(JJ-2010-70); 北京中医药大学科研创新团队项目(2011-CXTD-14); 北京中医药大学自主课题(JYB22-JS020)

[第一作者] 吴嘉瑞, 副教授, 博士, 硕士研究生导师, 从事临床中药学研究, Tel: 010-84738662, E-mail: exogamy@163.com

[通讯作者] * 张冰, 教授, 博士, 博士研究生导师, 从事临床中药学研究, Tel: 010-84738606, E-mail: zhangbing@263.net

1.2 分析软件 “中医传承辅助系统(V1.1)”软件,由中国中医科学院中药研究所提供。

1.3 处方的录入和核对 将上述筛选后的处方录入“中医传承辅助系(V1.1)”。录入完成后,由双人负责数据的审核,以确保数据的准确性。通过“中医传承辅助系统(V1.1)”软件中“数据分析”模块中的“方剂分析”功能,进行用药规律挖掘^[1-3]。

1.4 数据分析

1.4.1 提取数据源 在“中医疾病”项中输入“胸痹”,提取出治疗胸痹的全部方剂。

1.4.2 频次统计分析 将胸痹方剂中每味药的出现频次从高到低排序,并将“频次统计”结果导出。

1.4.3 组方规律分析 “支持度个数”(表示在所有药物中同时出现的次数)分别设为20,“置信度”设为0.8,按药物组合出现频次从高到低的顺序进行排序;“规则分析”分析所得的规则。

1.4.4 新方分析 首先进行聚类分析(核心算法包括改进的互信息法、复杂系统熵聚类),在聚类分析前,先选择合适的相关度和惩罚度,然后点击“提取组合”按钮,发现新组方(基本算法是无监督的熵层次的聚类),并可以实现网络可视化展示^[4-6]。

2 结果

2.1 用药频次 对颜正华教授治疗胸痹的122首方剂中的药物频次进行统计,使用频次在20以上的药物有27味,使用频次前3位的分别是炒酸枣仁、丹参、川芎,见表1。

表1 方剂中使用频次≥20的药物

| No. | 药物 | 频次 | No. | 药物 | 频次 |
|-----|------|----|-----|-----|----|
| 1 | 炒酸枣仁 | 66 | 15 | 瓜蒌 | 26 |
| 2 | 丹参 | 59 | 16 | 佛手 | 26 |
| 3 | 川芎 | 53 | 17 | 焦三仙 | 25 |
| 4 | 赤芍 | 41 | 18 | 红参 | 24 |
| 5 | 陈皮 | 39 | 19 | 鸡内金 | 23 |
| 6 | 柴胡 | 36 | 20 | 红花 | 22 |
| 7 | 茯苓 | 34 | 21 | 当归 | 22 |
| 8 | 香附 | 33 | 22 | 百合 | 22 |
| 9 | 降香 | 31 | 23 | 清半夏 | 21 |
| 10 | 黄芪 | 29 | 24 | 麦冬 | 21 |
| 11 | 栀子 | 28 | 25 | 葛根 | 21 |
| 12 | 夜交藤 | 28 | 26 | 枳壳 | 20 |
| 13 | 枳实 | 27 | 27 | 薤白 | 20 |
| 14 | 远志 | 26 | | | |

2.2 基于关联规则的方剂组方规律分析 按照药

物组合出现频次由高到低排序,前3位分别是“丹参,赤芍”、“丹参,炒枣仁”、“丹参,降香”,见表2。根据同现关系,将中药之间的关联规则用网络视图方式展示,其中居于网络图中间的丹参、炒枣仁、赤芍等均为颜老临床治疗胸痹最常用中药,见图1,表3。

表2 处方中支持度为≥20条件下药物组合频次

| No. | 药物模式 | 频次 | No. | 药物模式 | 频次 |
|-----|----------|----|-----|-------------|----|
| 1 | 丹参,赤芍 | 36 | 16 | 枳实,柴胡 | 23 |
| 2 | 丹参,炒酸枣仁 | 33 | 17 | 丹参,瓜蒌 | 23 |
| 3 | 丹参,降香 | 30 | 18 | 丹参,佛手 | 23 |
| 4 | 川芎,炒酸枣仁 | 28 | 19 | 丹参,赤芍,降香 | 23 |
| 5 | 丹参,茯苓 | 27 | 20 | 丹参,炒酸枣仁,夜交藤 | 23 |
| 6 | 川芎,丹参 | 27 | 21 | 丹参,黄芪 | 22 |
| 7 | 丹参,夜交藤 | 26 | 22 | 丹参,远志,炒酸枣仁 | 21 |
| 8 | 香附,炒酸枣仁 | 25 | 23 | 丹参,远志 | 21 |
| 9 | 栀子,柴胡 | 24 | 24 | 丹参,茯苓,炒酸枣仁 | 21 |
| 10 | 远志,炒酸枣仁 | 24 | 25 | 鸡内金,焦三仙 | 20 |
| 11 | 茯苓,炒酸枣仁 | 24 | 26 | 丹参,红花 | 20 |
| 12 | 丹参,陈皮 | 24 | 27 | 川芎,赤芍 | 20 |
| 13 | 赤芍,降香 | 24 | 28 | 赤芍,黄芪 | 20 |
| 14 | 炒酸枣仁,夜交藤 | 24 | 29 | 赤芍,瓜蒌 | 20 |
| 15 | 柴胡,炒酸枣仁 | 24 | 30 | 赤芍,炒酸枣仁 | 20 |

表3 处方中药物组合的关联规则(置信度>0.8)

| No. | 关联规则 | 置信度 | No. | 关联规则 | 置信度 |
|-----|-------------|-------|-----|-------------|-------|
| 1 | 丹参,远志,炒酸枣仁 | 1 | 11 | 赤芍,丹参 | 0.878 |
| 2 | 降香,丹参 | 0.968 | 12 | 远志,炒酸枣仁,丹参 | 0.875 |
| 3 | 赤芍,降香,丹参 | 0.958 | 13 | 茯苓,炒酸枣仁,丹参 | 0.875 |
| 4 | 炒酸枣仁,夜交藤,丹参 | 0.958 | 14 | 鸡内金,焦三仙 | 0.870 |
| 5 | 夜交藤,丹参 | 0.929 | 15 | 栀子,柴胡 | 0.857 |
| 6 | 远志,炒酸枣仁 | 0.923 | 16 | 夜交藤,炒酸枣仁 | 0.857 |
| 7 | 红花,丹参 | 0.909 | 17 | 枳实,柴胡 | 0.852 |
| 8 | 瓜蒌,丹参 | 0.885 | 18 | 夜交藤,丹参,炒酸枣仁 | 0.821 |
| 9 | 佛手,丹参 | 0.885 | 19 | 远志,丹参,炒酸枣仁 | 0.808 |
| 10 | 丹参,夜交藤,炒酸枣仁 | 0.885 | 20 | 远志,丹参 | 0.808 |

2.3 基于熵聚类的方剂组方规律分析

2.3.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析 依据方剂数量,结合经验判断和不同参数提取数据的预读,设置相关度为8,惩罚度为4,进行聚类分析,得到方剂中两两药物间的关联度,将关联系数0.05以上的药对列表。见表4。

2.3.2 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分

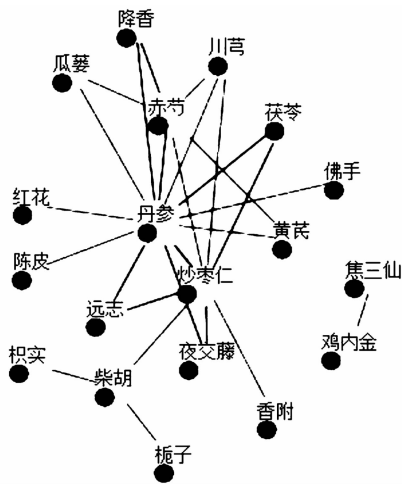


图 1 支持度为 20, 置信度为 0.8 的治疗胸痹常用药物

表 4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

| 药对 | 关联系数 | 药对 | 关联系数 |
|---------|-------|----------|-------|
| 柴胡, 鸡内金 | 0.102 | 赤芍, 天花粉 | 0.056 |
| 丹参, 瓜蒌 | 0.096 | 焦三仙, 瓜蒌 | 0.056 |
| 丹参, 红花 | 0.090 | 柴胡, 瓜蒌 | 0.056 |
| 丹参, 茯苓 | 0.078 | 车前子, 陈皮 | 0.055 |
| 丹参, 桑寄生 | 0.069 | 枳实, 茯苓 | 0.054 |
| 降香, 红参 | 0.065 | 赤芍, 百合 | 0.053 |
| 丹参, 益母草 | 0.063 | 佛手, 红参 | 0.053 |
| 柴胡, 清半夏 | 0.063 | 丹参, 清半夏 | 0.053 |
| 丹参, 怀牛膝 | 0.063 | 柴胡, 知母 | 0.052 |
| 柴胡, 陈皮 | 0.063 | 柴胡, 槟榔 | 0.052 |
| 降香, 鸡内金 | 0.062 | 车前子, 茺蔚子 | 0.051 |
| 柴胡, 桑寄生 | 0.060 | 佛手, 鸡内金 | 0.051 |
| 降香, 百合 | 0.059 | 鸡内金, 瓜蒌 | 0.051 |
| 红参, 清半夏 | 0.059 | 枳实, 红花 | 0.050 |
| 枳实, 焦三仙 | 0.059 | 三七粉, 降香 | 0.050 |
| 丹参, 薤白 | 0.057 | 夜交藤, 生龙骨 | 0.050 |
| 柴胡, 怀牛膝 | 0.057 | 夜交藤, 琥珀 | 0.050 |

析 以改进的互信息法的药物间关联度分析结果为基础, 按照相关度与惩罚度约束, 基于复杂系统熵聚类, 演化出 3~4 味药核心组合。见表 5。

2.3.3 基于无监督熵层次聚类的新处方分析 在核心组合提取的基础上, 运用无监督熵层次聚类算法, 得到 7 个新处方, 见表 6。其中药物多为颜老治疗胸痹常用代表药物。

3 讨论

本研究应用关联规则和聚类算法分析颜正华教授治疗胸痹的用药经验。经过关联算法分析, 提炼

表 5 基于复杂系统熵聚类的治疗胸痹的药物核心组合

| No | 核心组合 | No | 核心组合 |
|----|---------------|----|-------------------|
| 1 | 白芍, 钩藤, 天花粉 | 18 | 青皮, 煨瓦楞子, 绿萼梅 |
| 2 | 紫菀, 黄芩, 炙紫苏子 | 19 | 远志, 夜交藤, 茯苓 |
| 3 | 紫菀, 黄芩, 鱼腥草 | 20 | 柴胡, 红参, 茯苓 |
| 4 | 钩藤, 益母草, 天花粉 | 21 | 柴胡, 茯苓, 栀子 |
| 5 | 枳壳, 郁金, 金钱草 | 22 | 鸡内金, 红参, 茯苓 |
| 6 | 枳壳, 郁金, 香附 | 23 | 砂仁, 炙甘草, 冬瓜子 |
| 7 | 生葛根, 磁石, 莲子心 | 24 | 赤芍, 桑寄生, 怀牛膝 |
| 8 | 生葛根, 磁石, 炒川楝子 | 25 | 天麻, 益母草, 天花粉 |
| 9 | 甘草, 防风, 炒酸枣仁 | 26 | 瓜蒌, 红花, 薤白 |
| 10 | 甘草, 金银花, 炒酸枣仁 | 27 | 白芍, 钩藤, 石决明, 石斛 |
| 11 | 车前子, 三七粉, 檀香 | 28 | 车前子, 三七粉, 石菖蒲, 冰片 |
| 12 | 三七粉, 石菖蒲, 细辛 | 29 | 降香, 赤芍, 瓜蒌, 红花 |
| 13 | 佛手, 降香, 枳实 | 30 | 枳实, 柴胡, 丹参, 栀子 |
| 14 | 佛手, 降香, 红花 | 31 | 柴胡, 红参, 焦三仙, 丹参 |
| 15 | 降香, 枳实, 栀子 | 32 | 柴胡, 焦三仙, 丹参, 栀子 |
| 16 | 降香, 焦三仙, 栀子 | 33 | 柴胡, 丹参, 赤芍, 栀子 |
| 17 | 降香, 赤芍, 栀子 | 34 | 柴胡, 丹参, 百合, 栀子 |

表 6 基于熵层次聚类治疗胸痹的新处方

| No | 候选新处方 |
|----|---------------------|
| 1 | 紫菀, 黄芩, 炙紫苏子, 鱼腥草 |
| 2 | 生葛根, 磁石, 莲子心, 炒川楝子 |
| 3 | 甘草, 防风, 炒酸枣仁, 金银花 |
| 4 | 佛手, 降香, 枳实, 红花 |
| 5 | 降香, 赤芍, 栀子, 瓜蒌, 红花 |
| 6 | 柴胡, 红参, 茯苓, 栀子 |
| 7 | 柴胡, 红参, 焦三仙, 丹参, 栀子 |

出颜教授治疗胸痹常用的药物有炒酸枣仁、丹参、川芎、赤芍、陈皮、柴胡、茯苓、香附、降香、黄芪、栀子、夜交藤、枳实、远志、瓜蒌、佛手、百合、麦冬、枳壳、薤白等, 这些药物多数具有理气、活血、养心、安神等功效。常用的药物组合有: ①丹参、赤芍; ②丹参、炒枣仁; ③丹参、降香; ④川芎、炒枣仁; ⑤丹参、茯苓, 川芎、丹参; ⑥丹参、夜交藤, 香附、炒枣仁; ⑦栀子、柴胡, 远志、炒枣仁; ⑧茯苓、炒枣仁; ⑨丹参、陈皮等。经过聚类算法分析, 常用药对包括: 柴胡-鸡内金、丹参-瓜蒌、丹参-红花、丹参-茯苓、丹参-桑寄生、降香-红参、丹参-益母草等。基于复杂系统熵聚类的治疗胸痹的核心组合主要有: 佛手-降香-红花、枳壳-郁金-香附、降香-赤芍-瓜蒌-红花、瓜蒌-红花-薤白等。基于熵层次聚类的新的处方包括: ①紫菀、黄芩、炙

紫苏子、鱼腥草;②生葛根、磁石、莲子芯、炒川楝子;③甘草、防风、炒枣仁、金银花;④佛手、降香、枳实、红花;⑤降香、赤芍、栀子、瓜蒌、红花;⑥柴胡、红参、茯苓、栀子;⑦柴胡、红参、焦三仙、丹参、栀子。国医大师颜正华教授在继承历代医家诊疗胸痹思路的基础上亦有创新,他认为胸痹的病理变化多为本虚标实、虚实夹杂。其本虚为气阴两虚,标实为气滞血瘀。应标本同治,补气养血固其本,行气活血治其标^[7-10]。本研究结果较好地验证了颜正华教授诊疗胸痹的经验。结合研究结果对颜正华教授治疗胸痹处方中出现频次较高的药物进行分析。酸枣仁是频次最高的单味中药,其味甘酸,性平,归心肝胆经,功能养血安神,常用于心肝阴血亏虚证。丹参味苦,性微寒,归心、心包、肝经,古人云:“一味丹参,功同四物”,可见其活血之效捷,功善活血通经、祛瘀止痛、凉血消痈、除烦安神,可用于胸痹等瘀血证兼热者。川芎味辛、性温、归肝胆心包经,功能活血行气、祛风止痛,为“血中之气药”,具有通达气血之功效,治心脉瘀阻之胸痹心痛常用之。赤芍味苦,性微寒,归肝经,功能清热凉血、散瘀止痛,入肝经血分有活血散瘀止痛之功,亦可用于胸痹等瘀血证兼热者。陈皮味辛、苦,性温,归肺脾经,功能理气健脾、燥湿化痰,其性辛行温通,入肺走胸而能行气通痹止痛。柴胡味苦、辛,性微寒,归肝胆经,功能解表退热、疏肝解郁、升举阳气,其性善条达肝气,取气行助血行之意。其他频次较高药物亦多具有活血、行气、宁心等功效,另有黄芪、当归等补益之品。可见颜教授治疗胸痹一病,在攻伐瘀血之时,亦辅以理气、补益之法,使虚实错杂之病证迎刃而解。再者,基于复杂系统熵聚类的分析结果也验证了颜老的用药经验,如所得核心组合“瓜蒌-红花-薤白”即为颜老最喜用组合,其组合源于汉代医圣张仲景的瓜蒌薤白半夏汤和瓜蒌薤白酒汤,其中瓜蒌长于宽胸行气,薤白善于通阳散结,二者合用通阳散瘀、利气止痛,用于胸痹,证见胸背疼痛、痰多喘闷、气短不得卧,苔白腻而滑,脉沉弦者最为适宜。颜老临床中对胸痹见以上症状者,多在瓜蒌、薤白配伍基础上,加红花等活血化瘀药,收效甚佳^[11-13]。

本研究基于中医传承辅助系统平台开展颜正华教授用药规律数据挖掘研究,获得了既往传统医案整理和统计学研究未获得的新知识、新信息,为颜正

华教授胸痹治验的深入挖掘和传承提供了参考。当然,应用关联规则和聚类研究得到的组方规则、核心组合和新处方等还需进一步临床验证,数据挖掘方法亦有其局限性,需结合中医药理论与实践综合分析、评价。同时,本研究过程亦表明,中医传承辅助系统为深入分析、挖掘名老中医经验提供了良好的平台,值得进一步推广和应用。

[参考文献]

- [1] 杨洪军,赵亚丽,唐仕欢,等.基于熵方法分析中风病方剂中药物之间关联度[J].中国中医基础医学杂志,2005,11(9):706.
- [2] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等.基于复杂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.
- [3] 李健,卢朋,唐仕欢,等.基于中医传承辅助系统的治疗肺病方剂用药规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):254.
- [4] 李健,卢朋,张瑞贤,等.中医方剂大辞典中治疗肺痿方剂用药规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(10):1.
- [5] 卢笑晖,单琦玮.基于中医传承辅助系统分析的卢尚岭教授治疗头风病用药经验[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):5.
- [6] 孙敬昌,王燕平.基于中医传承辅助系统的治疗水肿方剂用药规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(10):11.
- [7] 吴嘉瑞,张冰.国医大师颜正华临床经验实录[J].北京:中国医药科技出版社,2011:149.
- [8] 吴嘉瑞,张冰.颜正华胃脘痛治验举隅[J].中华中医药杂志,2009,24(12):1594.
- [9] 张冰,吴嘉瑞.国医大师颜正华临床经验与用药思想探赜[J].中华中医药杂志,2009,24(6):742.
- [10] 常章富.颜正华教授治疗慢性胃炎的经验[J].北京中医药大学学报,1996,19(3):24.
- [11] 吴嘉瑞,张冰,叶恩培.国医大师颜正华诊疗消化系统常见病用药规律分析[J].国际中医中药杂志,2012,34(6):532.
- [12] 吴嘉瑞,张冰,叶恩培.基于数据库分析的颜正华消化系统用药总体规律研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):242.
- [13] 张冰,吴嘉瑞.颜正华治学思想探析[J].中医杂志,2012,53(7):550.

[责任编辑 何伟]