

基于数据挖掘的刘宝文教授治疗骨髓增殖性疾病用药特色分析

周己扬¹ 王 婧² 刘 欣³ 张会永³ 刘宝文³

(1 辽宁中医药大学, 沈阳, 110032; 2 沈阳国际旅行卫生保健中心, 沈阳, 110016; 3 辽宁中医药大学附属医院血液科, 沈阳, 110032)

摘要 目的:采用数据挖掘技术分析刘宝文教授中医药治疗骨髓增殖性疾病用药特色。方法:对刘宝文教授治疗骨髓增殖性疾病的28例(149诊次)患者病案建立信息数据库。采用SPSS Modeler作为数据挖掘平台,分析用药频次,对药物进行关联分析,绘制关联规则网状图。结果:刘宝文教授中医药治疗骨髓增殖性疾病常用药物22味,核心用药8味,分别为陈皮、甘草、丹参、当归、牛膝、熟地黄、山药、红花。关联分析发现43组药对,其中11组药对与刘宝文教授经验相符合,数据挖掘发现5组新药对,分别为丹参与柴胡、柴胡与牛膝、蒲黄与丹参、牛膝与丹参、当归与青黛。结论:刘宝文教授治疗骨髓增殖性疾病以活血化瘀药物为主,配合补气、补血、滋阴等药物。数据挖掘的结果基本体现了刘宝文教授治疗骨髓增殖性疾病的学术思想与用药特色。

关键词 数据挖掘;名老中医经验;骨髓增殖性疾病;关联规则

Analysis of Professor Liu Baowen's Administration Features in the Treatment of Myeloproliferative Disease Based on Data Mining

Zhou Jiyang¹, Wang Qiang², Liu Xin³, Zhang Huiyong³, Liu Baowen³

(1 Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China; 2 Shenyang International Travel Health Care Center, Shenyang 110016, China; 3 The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract Objective: To analyze professor Liu Baowen's administration features on treating myeloproliferative applying data mining technology. **Methods:** A database was set up including 28 myeloproliferative cases (149 clinic consultations) treated by Prof. Liu. Frequency of administration and correlation of herbs was tested. Analysis was performed by SPSS Modeler. **Results:** The herbs that were most frequently used by Prof. Liu on treating MPD were Chenpi, Gancao, Dansheng, Danggui, Nuxi, Shudi, Shanyao, Honghua. There were 43 parts of herbs tested from the correlated analysis, of 12 pairs corresponded to Prof. Liu's experience. Besides, we found 5 new pairs: Dansheng and Chaihu, Chaihu and Niuxi, Niuxi and Dangsheng, Puhuang and Dangsheng, Danggui and Qingdai. **Conclusion:** Prof. Liu treated MPD mainly by promoting blood circulation and removing blood stasis, and also combined with generating qi and blood herbs. The result of data mining basically reflects Prof. Liu's medical experience on treating MPD.

Key Words Data Mining; TCM Experience; Myeloproliferative Disease; Association Analysis

中图分类号:R311;R249.2/.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.03.047

骨髓增殖性疾病(Myeloproliferative Disease, MPD)是一组造血干细胞肿瘤增生性疾病,在骨髓细胞普遍增生的基础上有一个系列细胞增生尤为突出,呈持续不断的过度增殖。其中真性红细胞增多症、原发性血小板增多症及骨髓纤维化均属于骨髓增殖性疾病。中医学无MPD病名,依据主要病机及临床表现,可归属于中医学“血积”“脉痹”“血证”“癥瘕”等范畴。《素问·举痛》云:“血气不得注于

大经,血气稽留不得,故宿昔而成积”。《素问·痹论》曰:“夫痹之为病……在于脉则血凝而不流”。《血证论·脏腑病机论》云:“设木郁为火,则血不和,火发为怒,则血横决,吐血、错经、血痛诸证作焉”。中医学认为其发病多与瘀血内阻有关,其病位浅在血脉,深在骨髓,与肝关系密切^[1-2];其主要病机为血行瘀滞、气火偏盛,瘀火搏结,蕴而成毒,内攻骨髓^[3-5]。刘宝文教授为辽宁省名中医,从事临床、教

基金项目:国家中医药管理局“十二五”中医药重点学科中医血液病建设项目(编号:国中医药人教发(2012)32号)

作者简介:周己扬(1990—),女,汉族,江苏盐城人,硕士研究生,研究方向:从事中西医结合血液病临床研究

通信作者:张会永(1983—),男,汉族,河北保定人,副主任中医师,研究方向:名老中医学术经验传承、中医药临床疗效评价与方法, E-mail: shangchishui@gmail.com

学、科研工作 30 余年,擅长诊治血液系统疾病。他认为气滞、血瘀、热蕴为骨髓增殖性疾病的主要病机,在此基础上根据多年临床经验将 MPD 分为三个证型^[6]:肝火上炎兼血瘀;肝肾阴虚兼血瘀;气血亏虚兼血瘀。为探索刘宝文教授治疗骨髓增殖性疾病的用药规律,我们利用数据挖掘平台,对刘宝文教授 2013 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日门诊诊治骨髓增殖性疾病^[7]患者中药处方进行了关联分析研究,探讨药物频率、药物与药物之间的关联性,总结刘宝文教授治疗骨髓增殖性疾病的经验及用药特点。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取刘宝文教授 2013 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日门诊收治属骨髓增殖性疾病范畴且复诊一次以上病例 28 例,共 149 诊次,方剂 149 首。

1.2 数据预处理 提取上述资料中患者姓名、年龄、性别、就诊时间、西医诊断、中医诊断、中医证候、选用处方、中药处方用量 9 个项目一并输入 Microsoft Excel 中^[8]。中药药物信息规范,对于一药多名、一药多种别称的情况,参考《中华人民共和国药典》进行药名定义和规范。对于中药颗粒剂剂量按照《中药配方颗粒品种规格表》转化为中药饮片剂量。

1.3 分析方法 运用 SQL Server 分析频数,计算每味药使用频次,按第七版《中药学》教材功效分类及归经分类方法,选录药物中出现频次超过 30% 以上者作为常用药物。运用 SPSSModeler14.1 进行关联分析(Apriori 算法^[9-11]),设置最小支持度 40%,最小置信度 80%^[12],绘制关联规则网状图。

2 结果

2.1 基本资料 刘宝文教授 2013 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日门诊 MPD 就诊患者中真性红细胞增多症患者 15 例、血小板增多症患者 9 例、骨髓纤维化患者 4 例。其中男女比例相等,平均年龄为 59 岁。就诊次数在 7~10 次之间最多,中药处方平均味数 19 味。见表 1。

2.2 常用药物分析 在 149 首方剂中,涉及单味中药 142 味,常用用药 22 味,其中频度大于 50% 的药物频次由高到低依次为:陈皮、甘草、丹参、当归、牛膝、熟地黄、山药、红花(见表格 2)。常用量在 10~20 g 的药物居多,其中用量最大为黄芪 60 g,最小为青黛 3 g。按功效分类常用药物,其中活血化瘀类药物使用最频,补益类药物次之,见表 3。按归经分类

常用药物可见归经涉及肝经的药物居多,此外涉及到心经、脾经、肾经药物次之,见表 4。

表 1 基本资料描述

患者信息		频数	百分比
性别	男	14	50%
	女	14	50%
年龄(岁)	59(Min,Max:29,82)		
西医诊断	真红细胞增多症	15	53%
	血小板增多症	9	32%
	骨髓纤维化	4	14%
中医诊断	眩晕		
	血痹		
中医证型	肝火上炎兼血瘀	15	53%
	肝肾阴虚兼血瘀	8	28%
	气血亏虚兼血瘀	5	17%
就诊次数(次)	2	1	3%
	3~6	6	21%
	7~10	16	57%
	>10	5	17%
中药处方大小(味)		19(Min8,Max:28)	

表 2 常用药物情况

药物	使用频次 (次)	频度 (%)	常用量 (g)	药物	使用频次 (次)	频度 (%)	常用量 (g)
陈皮	127	85.20	15~20	菊花	66	44.29	15~20
甘草	127	85.20	15	川芎	66	44.29	15~20
丹参	115	77.18	20~30	黄芪	66	44.29	15~60
当归	92	61.74	15~20	青黛	61	40.94	3
牛膝	86	57.72	15~20	鳖甲	61	40.94	15~20
熟地黄	76	51.01	20~30	白芍	61	40.94	15~20
山药	75	50.33	20~30	白术	56	37.58	15~20
红花	74	50.00	10~15	郁金	54	36.24	15
黄精	73	48.99	15~20	龙骨	51	34.23	30
蒲黄	73	48.99	15	莪术	50	33.56	10~20
柴胡	72	48.32	10~15	薏苡仁	46	30.87	30

表 3 按功效分类常用药物情况

分类	味数	频次	常用药物(频次)
活血化瘀药	6	445	丹参(115)牛膝(86)红花(74)川芎(66)郁金(54)莪术(50)
补气药	4	324	甘草(127)山药(75)黄芪(66)白术(56)
补血药	3	229	熟地黄(76)白芍(61)当归(92)
补阴药	2	134	黄精(73)鳖甲(61)
发散风热药	2	138	柴胡(72)菊花(66)
清热解毒药	1	61	青黛(61)
化瘀止血药	1	731	蒲黄(73)
重镇安神药	1	51	龙骨(51)
利水渗湿药	1	46	薏苡仁(46)

2.3 中药关联 中药二项关联取最小支持度 40%,最小置信度 80%,关联规则结果显示:常用药对 43 对,其中按置信度由高到低依次为丹参、桃仁、牛膝、山药、丹参、青黛、蒲黄、丹参、蒲黄、牛膝、桃

仁、红花、丹参、当归、丹参、川芎、牛膝、柴胡等药对。中药 3 项关联,取最小支持度 40%,最小置信度 80%,关联规则结果显示:常用药对 8 对,丹参、柴胡、牛膝药对置信度最高,其次为丹参、桃仁、红花、当归、牛膝、青黛,丹参、红花、当归,丹参、蒲黄、牛膝,丹参、当归、牛膝。中药四项关联取最小支持度 40%,最小置信度 80%,关联规则结果显示:常用药对 1 对,为当归、桃仁、红花、丹参药对组。见表 5,图 1。

表 4 按归经分类常用药物情况

常用药物分类	常用药物味数	常用用药频次	常用药物(频次)
肝、肾经	4	223	熟地黄(76)鳖甲(61)牛膝(86)
脾、胃经	4	456	甘草(127)陈皮(127)白术(56)薏苡仁(46)
肝、胆经	3	253	丹参(115)川芎(66)柴胡(72)
心、肝经	3	179	红花(74)郁金(54)龙骨(51)
肝经(心包经)	2	134	蒲黄(73)青黛(61)
肺、脾、肾经	2	148	黄精(73)山药(75)
肝、脾经	2	111	白芍(61)莪术(50)
肺、脾经	1	66	黄芪(66)
肺、肝经	1	66	菊花(66)

表 5 刘宝文教授治疗骨髓增殖性疾病二阶关联分析表

关联规则				支持度% 置信度%				关联规则				支持度% 置信度%			
丹参	柴胡	52.63	95.71	甘草	川芎	41.35	85.46	甘草	川芎	41.35	85.46	甘草	川芎	41.35	85.46
丹参	桃仁	48.87	95.39	牛膝	青黛	45.87	85.25	牛膝	青黛	45.87	85.25	牛膝	青黛	45.87	85.25
甘草	熟地黄	45.11	93.33	陈皮	甘草	86.47	85.22	陈皮	甘草	86.47	85.22	陈皮	甘草	86.47	85.22
甘草	黄精	53.38	91.55	丹参	当归	59.40	84.81	丹参	当归	59.40	84.81	丹参	当归	59.40	84.81
甘草	牛膝	61.65	91.46	甘草	红花	54.14	84.72	甘草	红花	54.14	84.72	甘草	红花	54.14	84.72
丹参	青黛	45.87	90.16	丹参	菊花	48.87	84.62	丹参	菊花	48.87	84.62	丹参	菊花	48.87	84.62
陈皮	熟地黄	45.11	90.00	甘草	菊花	48.87	84.62	甘草	菊花	48.87	84.62	甘草	菊花	48.87	84.62
甘草	当归	59.40	89.87	丹参	蒲黄	53.38	84.51	丹参	蒲黄	53.38	84.51	丹参	蒲黄	53.38	84.51
甘草	桃仁	48.87	89.23	甘草	丹参	79.70	83.96	甘草	丹参	79.70	83.96	甘草	丹参	79.70	83.96
丹参	红花	54.14	88.89	陈皮	青黛	45.87	83.61	陈皮	青黛	45.87	83.61	陈皮	青黛	45.87	83.61
甘草	蒲黄	53.38	88.73	牛膝	蒲黄	53.38	83.10	牛膝	蒲黄	53.38	83.10	牛膝	蒲黄	53.38	83.10
甘草	青黛	45.87	88.53	陈皮	菊花	48.87	83.08	陈皮	菊花	48.87	83.08	陈皮	菊花	48.87	83.08
甘草	陈皮	83.46	88.29	陈皮	山药	48.12	82.81	陈皮	山药	48.12	82.81	陈皮	山药	48.12	82.81
丹参	牛膝	61.65	87.81	当归	青黛	45.87	81.97	当归	青黛	45.87	81.97	当归	青黛	45.87	81.97
陈皮	牛膝	61.65	87.81	陈皮	红花	54.14	81.94	陈皮	红花	54.14	81.94	陈皮	红花	54.14	81.94
陈皮	当归	59.40	87.34	陈皮	蒲黄	53.38	81.69	陈皮	蒲黄	53.38	81.69	陈皮	蒲黄	53.38	81.69
牛膝	柴胡	52.63	87.14	牛膝	山药	48.12	81.25	牛膝	山药	48.12	81.25	牛膝	山药	48.12	81.25
甘草	山药	48.12	85.94	桃仁	红花	54.14	80.56	桃仁	红花	54.14	80.56	桃仁	红花	54.14	80.56
陈皮	黄精	53.38	85.92	陈皮	丹参	79.70	80.19	陈皮	丹参	79.70	80.19	陈皮	丹参	79.70	80.19
甘草	柴胡	52.63	85.71	丹参	川芎	41.35	80.00	丹参	川芎	41.35	80.00	丹参	川芎	41.35	80.00
当归	川芎	41.35	85.46	陈皮	桃仁	48.87	80.00	陈皮	桃仁	48.87	80.00	陈皮	桃仁	48.87	80.00
陈皮	川芎	41.35	85.46												

3 讨论

3.1 用药规律分析 1)血实者宜决之:刘宝文教授认为本病的基本病机是血瘀,血瘀应贯穿 MPD 整个病程。治疗当以祛邪为要,活血化瘀为 MPD 基本治

法,故活血化瘀药物用药频次最高,刘宝文教授常用丹参、牛膝、红花、川芎、莪术等活血化瘀药物。刘教授认为 MPD 初期正气不虚邪实较盛,以肝热、肝火、肝阳上亢所致的瘀血阻滞为主,结合表 3、表 4 可见吾师用药泻肝与补肝兼之,但泻多于补。在活血化瘀中刘宝文教授常配伍清肝、疏肝之品以增强活血化瘀之功,气行则血活,瘀去则邪无所依。其中柴胡在疏肝中使用频次最高,柴胡不仅具有疏肝行气之效,其还可以诱发红系祖细胞凋亡来治疗真性红细胞增多症^[13]。常用药中清肝药中使用频次最高依次为菊花、青黛。菊花可以清肝明目,对于 MPD 患者症见头晕、视物模糊有效。2)填精益血:刘宝文教授认为本病中期病情趋于稳定,正气不虚,邪气不实,故应扶正祛邪并施。应滋补肝肾,培真阴以制伏肝火之力,常用熟地黄、白芍、黄精、鳖甲,养血补血常用当归。熟地黄甘温味厚质润入肝、肾经,长于滋养阴血,补肾填精,为养血补虚的要药;当归甘辛温,归肝、心、脾经,为补血之圣药,兼具活血行瘀之功效。3)甘缓建中:刘宝文教授认为本病晚期多因瘀血内阻,新血不荣经脉而导致气血亏虚,久瘀则虚。故不宜攻伐太过,太过则伤正,伤正则积愈甚。故刘宝文教授常用甘草、山药、黄芪、白术等药物甘缓建中、益气化瘀。

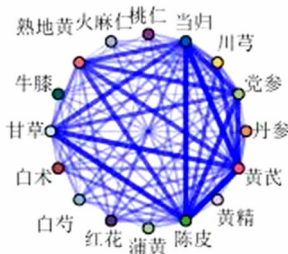


图 1 刘宝文教授治疗眩晕病所选的药物关联规则
注:线的粗细表示关联的强弱。

3.2 药对规律分析 在对刘宝文教授中药处方进行二阶关联时发现药对 43 对。根据其用药经验,其中共有 11 对与其治疗 MPD 临床经验相符,分别为丹参与桃仁,牛膝与山药,蒲黄与牛膝,桃仁与红花,丹参与当归,丹参与川芎,牛膝与青黛,丹参与当归,菊花与丹参,牛膝与山药,丹参与川芎,主要为活血药与行气药、活血药与止血药、滋阴药与活血药、活血药与清肝火药之间配伍。本次数据挖掘我们还发现出新药对 5 对,分别为丹参与柴胡、柴胡与牛膝、牛膝与丹参、蒲黄与丹参、当归与青黛。如丹参与柴胡药对,丹参苦,微寒。归心、肝经,有活血祛瘀、凉血清心、养血安神之功效;柴胡苦,凉,入肝、胆经,有

和解表里,疏肝解郁之效。气为血之帅,血为气之母,气行则血行,气滞血瘀为贯穿 MPD 始终的基本病机,故以丹参与柴胡配伍,丹参以苦咸寒之性入肝血化瘀,柴胡行肝气,两者共奏疏肝行气、活血化瘀之功。另如柴胡与牛膝药对,牛膝有补肝肾,强筋骨,逐瘀通经,引血下行之功效,柴胡可宽胸中之气滞,柴胡与牛膝配伍畅中导下,调畅气机,使血活气行。而牛膝与丹参相伍既能加强活血又能滋补肝肾之精,精血同源,使活血而不伤血。蒲黄有止血之效,蒲黄与丹参配伍则体现出止血而不留瘀。当归与青黛药对,当归味苦、温,有补血和血之效。青黛味咸、寒,可入血分,既善清泄肝火,又善凉血消斑,当归与青黛配伍则止血而无凉遏之弊。进行三阶药物关联时发现常用药对 8 对,其中以活血药物与疏肝理气药、滋阴药组合较多。因刘宝文教授认为骨髓增殖性疾病多与“肝”相关,因肝体阴而用阳、主疏泄,维持气血、津液的运行。肝气失调、肝肾阴虚,则致肝阳上亢、气血瘀滞。故刘宝文教授多用活血药与疏肝、滋阴药物相伍。四阶药物关联常用药对 1 对,主要是活血化瘀药物的联合,以血府逐瘀汤加减。此外频数较高的药物对甘草也有较高的置信度。因凡活血、破血之药,必用甘草以缓其势,寒热相杂之药,必用甘草以和其性^[14]。

3.3 基本资料分析 由于 MPD 病程缓慢、病情较为复杂,若可适当治疗则不易出现严重并发症^[15],故一年之间患者复诊次数较频,每首中药处方药味数也较多。中药处方中黄芪用量可达 60 g,可见刘宝文教授喜重用黄芪大补脾肺之气,气能生血,以丰生血源,气旺则血生。重量黄芪对于 MPD 后期疾病实转虚,以脾气虚损,血虚不濡,脉络瘀阻之病机患者大有裨益。处方中用量较小有蜈蚣、青黛,刘宝文教授认为蜈蚣有通络破血、攻毒散结之效,对于骨髓纤维化等临床常见肝、脾、淋巴结肿大的患者常用此药。但此药辛温、有毒,大量易耗血动血,故宜小量应用。而青黛可清肝泻火、凉血解毒,其有效成分为靛玉红,有良好的抗肿瘤、抗白血病的作,故对于高危的 MPD 患者抑制其向白血病转化有良好的预防作用^[16-17]。但由于青黛性味咸寒,大量服用恐有伏冰之遏,故用量宜小。

数据挖掘是从海量数据中提炼出隐含的、先前未知的并有潜在价值的信息的过程。近年来,数据挖掘在中医药研究领域中的应用日益广泛,特别是在名老中医经验传承领域发挥着重要作用^[7,18]。本研究以现代最新信息技术为手段,采用数据挖掘方法

对刘宝文教授辨治 MPD 的临证经验及学术思想进行了系统研究,数据挖掘技术能将大量数据背后隐藏的有价值的信息挖掘出来,通过挖掘刘宝文教授治疗骨髓增殖性疾病用方,得出了一些新的发现,并分析这些新的发现,进一步证明其合理性及可靠性。但还存在如下几点问题:1)原始资料中缺乏相应症状与体征,导致无法探讨症状与药物之间的关联。2)没有根据 MPD 的不同证型进行探讨,药物与不同证型之间的关联没有体现。3)只选取了最近 1 年的 MPD 门诊电子病案,之前的电子病案尚未来得及整理,留待日后整理总结。

参考文献

- [1]袁鹏英,杨向东,张蕾,等.杨文华治疗骨髓增殖性疾病经验[J].中华中医药杂志,2009,24(7):897-898,923.
- [2]曲文闻,马俊丽,宋敏敏,等.活血化瘀解毒法在骨髓增殖性疾病中的应用[J].河南中医,2013,33(1):148-150.
- [3]肖海燕,方苏,胡晓梅,等.邓成珊论治真性红细胞增多症经验摘英[J].上海中医药杂志,2014,48(2):1-3.
- [4]梁春灵,王沁,代喜平,等.试论从瘀毒辨治原发性血小板增多症[A].中华中医药学会.中华中医药学会第二届岐黄论坛——血液病中医药防治分论坛论文集[C].中华中医药学会,2014.
- [5]黄振翘.骨髓增生性疾病血瘀证的肝木失条病机及其论治[J].上海中医药杂志,1990,24(4):1-4.
- [6]王丽,刘宝文.刘宝文教授辨证治疗真性红细胞增多症[J].实用中医内科杂志,2012,26(6):21-22.
- [7]张之南,杨天楹,郝玉书.血液病学[M].北京:人民卫生出版社,2007:668,1464,1671-1675.
- [8]罗智博,陈旭,张会永,等.辽宁省名老中医经验总结系统就诊信息存储开发研究[J].上海医药,2012,33(9):34-35.
- [9]曾孝文.关联规则数据挖掘方法的研究[J].计算机与现代化,2006(9):91.
- [10]黄龙坚.基于关联规则中医药治疗单纯性肥胖用药规律研究[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(10):10.
- [11]赵洪英,蔡乐才,李先杰.关联规则挖掘的 Apriori 算法综述[J].四川理工学院学报:自然科学版,2011,24(1):66-70.
- [12]李国白,崔蒙,杨阳,等.中医处方的关联分析与频次统计方法异同探析[J].中医学报,2013,28(12):1940-1943.
- [13]王宝金,刘宝文,刘欣.关于柴胡诱发红系祖细胞凋亡来治疗真性红细胞增多症的科学论证[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(10):46-47.
- [14]杨柏灿,潘颖宜.甘草“调和”的影响因素探析[J].中成药,2013,35(1):154-156.
- [15]梁颖,米玉红,刘双.门静脉海绵样变性伴骨髓增殖性疾病并文献复习[J].中国医药,2014,9(7):1051-1053.
- [16]王英,沙飞,陈月华,李铭源.靛玉红及其类似物抗肿瘤和神经保护作用的研究进展[J].中草药,2014,45(16):2404-2411.
- [17]谢友良,何百寅,李远彬,等.青黛药材中的靛蓝和靛玉红含量的同时测定[J].中药新药与临床药理,2011,22(4):452-455.
- [18]毕雪华,吴森,吴晶.浅析数据挖掘技术在中医域内的应用[J].电脑知识与技术,2012,8(10):2175-2176.