

范春琦治疗反流性食管炎用药规律的研究

于彦

(北京市垂杨柳医院中医科, 北京, 100022)

摘要 选取范春琦门诊治疗反流性食管炎 116 首方剂, 运用“中医传承辅助系统(V2.5)”软件开展范春琦用药规律数据挖掘研究, 经研究结果发现范春琦治疗反流性食管炎学术观点和西医治疗原则相一致。为范春琦反流性食管炎治验的深入挖掘和传承提供了参考。

关键词 @ 范春琦; 反流性食管炎; 用药规律

Research on the Medication Rule of Professor Fan Chunqi in Treating Reflux Esophagitis

Yu Yan

(Chuiyangliu Hospital of Beijing, Beijing 100022, China)

Abstract This article has selected 116 prescriptions of Fan Chunqi Clinics in the treatment of reflux esophagitis, then us the data mining software “TCM inheritance assist system (V2.5)” to extract and analyze data. It is found that the pattern of Fan's prescription conforms to Western medicine treatment principle. This provides a reference for further excavation and inheritance of Fan's experience in treating reflux esophagitis.

Key Words @ Fan Chunqi; Reflux Esophagitis; Medication Rule

中图分类号: R249.2/.7 文献标识码: B doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.02.021

范春琦主任是北京首都医科大学附属北京朝阳医院知名专家, 从事医疗、教学、科研 38 年, 师承国医大师方和谦教授。担任国家中医药管理局“国医大师方和谦传承工作室”和北京市中医管理局“薪火传承‘3+3’工程”之“方和谦名家研究室”的负责人。本人参加首批北京市朝阳区中医药学术经验继承工程, 我有幸成为范春琦老师的学术继承人。跟师 3 年, 耳濡目染, 对中医治疗脾胃病收获颇丰。范春琦老师作为中医脾胃病专家, 有丰富的中医脾胃病诊治临床经验, 经过几十年的临床实践和研究, 形成了自己独特的学术思想。范春琦老师在临床中治疗反流性食管炎灵活辨证, 审症求因, 疗效显著。现将其治疗反流性食管炎用药规律加以研究。反流性食管炎(Reflux Esophagitis, RE)是因胃内容物反流进入食管而引起的食管黏膜炎性反应。临床上主要表现为胸骨后灼热感与疼痛, 可并发生食管消化性溃疡或狭窄^[1]。消化内镜是 RE 的主要诊断方法^[2]。

1 资料和方法

1.1 处方来源和筛选

本研究以 2013—2014 年范

春琦在首都医科大学附属北京朝阳医院、北京市垂杨柳医院出诊处方为来源进行筛选, 分析内镜诊断为 RE 病例的临床治疗运用中药的规律, 共筛选治疗反流性食管炎处方 116 首。

1.2 纳入标准 胃镜检查诊断为 RE 患者。原发性 RE 分级按洛杉矶标准(世界胃肠病大会, 1994 年)。A 级: 黏膜破损局限于黏膜皱襞上, 且长度 < 0.5 cm; B 级: 黏膜破损局限于黏膜皱襞上, 其中至少一个黏膜皱襞破损长度 > 0.5 cm; C 级: 黏膜破损相互融合, 但少于食管周径的 75%; D 级: 黏膜破损相互融合, 至少侵犯食管周径的 75% 以上, 食管下段溃疡也归入 D 级。

1.3 排出标准 1) 上消化道手术后; 2) 幽门梗阻或高位肠梗阻; 3) 贲门失弛缓症或食管静脉曲张治疗前后; 4) 食管支架置入后; 5) 胃管或三腔二囊管置入后。

1.4 分析软件 “中医传承辅助系统(V2.5)”软件, 中国中医科学院中药研究所提供。软件集关联规则、聚类算法、频次统计等算法功能于一体, 可用于名老中医处方的储存、分析、挖掘。

1.5 处方的录入与核对 将筛选后的处方录入“中医传承辅助系统(V2.5)”,由 2 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(V2.5)”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^[3]。

1.6 数据分析

1.6.1 提取数据源 在“西医疾病”项中输入“反流性食管炎”,提取出治疗反流性食管炎的全部方剂。

1.6.2 频次统计分析 将反流性食管炎方剂中每味药的出现频次从大到小排序,并将“频次统计”结果导出。

1.6.3 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 23(支持度为 20%),“置信度”设为 0.8,按药物组合出现频次从大到小的顺序进行排序;“规则分析”分析所得的规则。

1.6.4 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),并可实现网络可视化展示^[4]。

2 结果

2.1 用药频次 对范老师治疗反流性食管炎的 116 首方剂中的药物频次进行统计,使用频次在 20 次以上的药物有 24 味,使用频次前五位的分别是炙甘草、茯苓、炒白术、陈皮、太子参,见表 1。

表 1 处方中使用频次 20 以上的药物情况表

序号	中药名称	频次	序号	中药名称	频次	序号	中药名称	频次
1	炙甘草	88	9	乌贼骨	55	17	郁金	27
2	茯苓	75	10	合欢皮	50	18	苏梗	26
3	炒白术	75	11	法半夏	46	19	生白术	24
4	陈皮	72	12	当归	46	20	焦神曲	24
5	太子参	72	13	炒谷芽	32	21	玉竹	23
6	砂仁	67	14	半夏曲	31	22	瓦楞子	23
7	浙贝母	64	15	生黄芪	30	23	牡丹皮	20
8	鸡内金	61	16	柴胡	27	24	白芨	20

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,前几位分别是“炒白术、炙甘草”“炙甘草、茯苓”“炙甘草、陈皮”“太子参、炙甘草”“炒白术、茯苓”,见表 2,分析所得药对的用药规则,见表 3,并进行关联规则网络展示,见图 1。

表 2 处方中使用频次 40 以上的组合

序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次
1	炙甘草,炒白术	64	15	陈皮,鸡内金	45
2	炙甘草,茯苓	63	16	太子参,茯苓	45
3	炙甘草,陈皮	56	17	炙甘草,乌贼骨	44
4	炙甘草,太子参	56	18	陈皮,炒白术	44
5	炒白术,茯苓	56	19	浙贝母,太子参	43
6	炙甘草,砂仁	52	20	炒白术,砂仁	43
7	陈皮,茯苓	50	21	炙甘草,陈皮,茯苓	43
8	太子参,炒白术	50	22	炙甘草,太子参,炒白术	42
9	炙甘草,炒白术,茯苓	50	23	鸡内金,茯苓	41
10	炙甘草,浙贝母	49	24	鸡内金,砂仁	41
11	炙甘草,鸡内金	49	25	浙贝母,炒白术	40
12	陈皮,砂仁	48	26	浙贝母,乌贼骨	40
13	陈皮,太子参	46	27	太子参,砂仁	40
14	砂仁,茯苓	46	28	鸡内金,太子参	40

表 3 处方中药物组合的关联规则(置信度≥0.85)

序号	规则	置信度
1	炒白术,炒谷芽->炙甘草	0.963
2	炒白术,当归->炙甘草	0.9615
3	炒谷芽->炙甘草	0.9375
4	浙贝母,炒白术,茯苓->炙甘草	0.931
5	太子参,炒谷芽->炙甘草	0.9259
6	当归,茯苓->炙甘草	0.9231
7	鸡内金,当归->炙甘草	0.9231
8	浙贝母,茯苓,乌贼骨->炙甘草	0.92
9	生黄芪->炙甘草	0.9
10	陈皮,鸡内金,茯苓->炙甘草	0.9
11	炒白术,茯苓,乌贼骨->炙甘草	0.9
12	炒白术,茯苓->炙甘草	0.8929
13	鸡内金,炒白术,茯苓->炙甘草	0.8929
14	浙贝母,茯苓->炙甘草	0.8919
15	陈皮,炒白术,茯苓->炙甘草	0.8857
16	陈皮,炒白术,乌贼骨->炙甘草	0.8846
17	陈皮,砂仁,茯苓->炙甘草	0.8824
18	鸡内金,茯苓->炙甘草	0.878
19	浙贝母,炒白术->炙甘草	0.875
20	法半夏,鸡内金->陈皮	0.871
21	炒白术,砂仁,茯苓->炙甘草	0.871
22	炙甘草,炒谷芽->炒白术	0.8667
23	炒白术,乌贼骨->炙甘草	0.8649
24	茯苓,乌贼骨->炙甘草	0.8649
25	砂仁,乌贼骨->炙甘草	0.8621
26	砂仁,乌贼骨->陈皮	0.8621
27	鸡内金,砂仁,茯苓->炙甘草	0.8621
28	陈皮,茯苓->炙甘草	0.86
29	法半夏,砂仁->陈皮	0.8571
30	陈皮,茯苓,乌贼骨->炙甘草	0.8571
31	浙贝母,太子参,炒白术->炙甘草	0.8571
32	太子参,炒白术,茯苓->炙甘草	0.8571
33	炒白术->炙甘草	0.8533
34	茯苓,合欢皮->炙甘草	0.8519

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。关联系数 > 0.02 以上的药对列表。见表4。

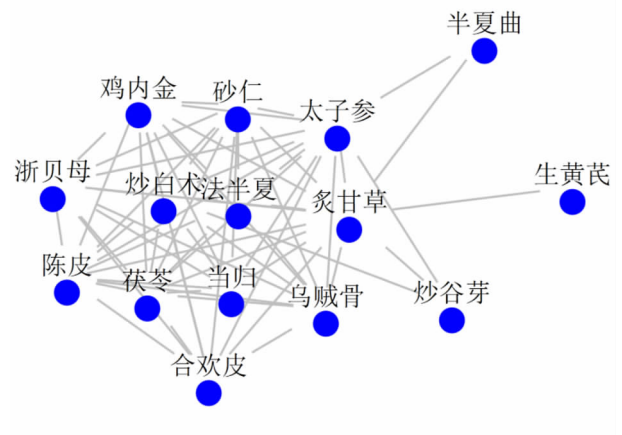


图1 关联规则网络展示图(支持度 30,置信度 0.8)

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
炙甘草、玫瑰花	0.03043	炒白术、大枣	0.022529
炙甘草、土白芍	0.03043	生地黄、肉苁蓉	0.022498
炙甘草、大枣	0.03043	合欢皮、稻芽	0.022219
法半夏、鸡内金	0.029337	石斛、煅龙齿	0.022104
法半夏、厚朴	0.029182	焦神曲、炒白术	0.021876
焦神曲、芡实	0.027754	麦冬、紫菀	0.021538
生地黄、玉竹	0.026796	麦冬、知母	0.021538
生地黄、炒谷芽	0.026265	麦冬、火麻仁	0.021538
柴胡川、楝子	0.025639	麦冬、肉桂	0.021538
党参、百合	0.025291	全瓜蒌、生黄芪	0.021515
生地黄、生白术	0.025114	麦冬、生地黄	0.021406
焦神曲、藿香	0.025114	麦冬、鸡内金	0.021146
焦神曲、佛手	0.025041	焦神曲、白花蛇舌草	0.02102
炙甘草、栀子	0.024988	炙黄芪、牡丹皮	0.020784
炙甘草、清半夏	0.024898	大枣、牡丹皮	0.020784
麦冬、北沙参	0.02475	全瓜蒌、首乌藤	0.020726
玉竹、半夏曲	0.024403	全瓜蒌、薄荷	0.020726
炙黄芪、玉竹	0.024297	麦冬、法半夏	0.020621
玉竹、大枣	0.024297	党参、石斛	0.020498
麦冬、郁金	0.024049	党参、北沙参	0.020498
党参、甘草	0.023675	合欢皮、香附	0.020438
麦冬、炒白术	0.023547	砂仁、鸡内金	0.020426
绿萼、梅茯苓	0.023522	生黄芪、甘草	0.020266
焦神、曲丹参	0.023245	合欢皮、牡丹皮	0.020262
生地黄、桑白皮	0.023203	麦冬、瓦楞子	0.020034
佩兰、苍术	0.022951		

2.3.2 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析

以改进的互信息法的药物间关联分析结果为基础,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。

表5 基于复杂系统熵聚类的治疗反流性食管炎的核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	麦冬,茯苓,桑白皮	8	甘草,炒谷芽,牡丹皮
2	旋复花,藿香,白前	9	炙甘草,牡丹皮,桔梗
3	乌贼骨,浙贝母,瓜蒌子	10	佩兰,太子参,厚朴
4	生地黄,炙甘草,炒白术	11	莱菔子,炒谷芽,炒白术
5	砂仁,柴胡,陈皮	12	玉竹,生稻芽,北沙参
6	焦神曲,郁金,百合	13	法半夏,牡丹皮,半夏曲
7	焦神曲,郁金,焦山楂		

2.3.3 基于无监督熵层次聚类的新处方分析

在以上核心组合提取的基础上,运用无监督熵层次聚类算法,得到12个新处方,具体见表6。

表6 基于无监督的熵层次聚类的新处方

序号	候选新处方
1	旋复花,藿香,前胡,白前
2	茯苓皮,瓦楞子,乌贼骨,浙贝母,瓜蒌子
3	生地黄,甘草,炙甘草,炒白术
4	砂仁,柴胡,薄荷,陈皮
5	焦神曲,石斛,郁金,百合
6	焦神曲,合欢皮,郁金,焦山楂
7	甘草,佩兰,炒谷芽,牡丹皮
8	甘草,炙甘草,牡丹皮,桔梗
9	佩兰,炒谷芽,太子参,厚朴
10	生白术,莱菔子,炒白术,炒谷芽
11	当归,玉竹,生稻芽,北沙参
12	清半夏,法半夏,半夏曲,牡丹皮

3 讨论

本研究应用关联规则和聚类算法分析范老师治疗反流性食管炎的用药经验。经过关联算法分析,提炼出范老师治疗反流性食管炎常用的药物有太子参、茯苓、炒白术、砂仁、陈皮、法半夏、浙贝母、乌贼骨、炙甘草、鸡内金、生黄芪、当归、合欢皮、半夏曲、炒谷芽等,这些药多数具有补气、补血、消食、化痰、收涩、安神等功效。本研究得到范老师治疗反流性食管炎常用的药物组合有:1)炙甘草、炒白术;2)炙甘草、茯苓;3)炙甘草、陈皮;4)炙甘草、太子参;5)炒白术、茯苓;6)炙甘草、砂仁;7)陈皮、茯苓;8)太子参、炒白术;9)炙甘草、炒白术、茯苓等。经过聚类算法分析,常用药对包括:炙甘草——玫瑰花、炙甘草——土白芍、炙甘草——大枣、法半夏——鸡内金、法半夏——厚朴、焦神曲——芡实、生地黄——玉竹、生地黄——炒谷芽、柴胡——川楝子等。基于复杂系统熵聚类的治疗反流性食管炎的核心组合包括:麦冬—茯苓—桑白皮、旋复花—藿香—白前、乌贼骨—浙贝母—瓜蒌子、生地黄—炙甘草—炒白术、砂仁—柴胡—陈皮等。基于熵层次聚类的治疗反流性食管炎新处方主

要有:1)旋复花、藿香、前胡、白前;2)茯苓皮、瓦楞子、乌贼骨、浙贝母、瓜蒌子;3)生地黄、甘草、炙甘草、炒白术;4)砂仁、柴胡、薄荷、陈皮;5)焦神曲、石斛、郁金、百合;6)焦神曲、合欢皮、郁金、焦山楂;7)甘草、佩兰、炒谷芽、牡丹皮;8)甘草、炙甘草、牡丹皮、桔梗;9)佩兰、炒谷芽、太子参、厚朴等。

以上结果较好地验证了范老师诊疗反流性食管炎的治疗经验。范老师认为本病属于中医“胸痛”“胃痛”“反酸”“嘈杂”“噎膈”等范畴。病位在食管、胃与肝脾关系密切,多因饮食不节及七情所伤,也可因过饮酒浆,偏嗜辛辣,热烫食物等损伤脾胃、胃中蕴热又兼情志不畅,肝气郁滞,气郁化热,横逆犯胃,胃气上逆,酸水泛溢,损伤食管黏膜而发病。病机为脾胃虚弱,内生湿化痰,郁阻气机,胃气不降,痰郁而化热,痰热上扰胸膈食管,而致该病的发生。临床诊疗中,范老师注重中焦脾胃之气机,“保胃气,存津液”。常用健脾和胃、温运中州、舒肝和胃法调畅气机。经过关联算法分析,提炼出范老师治疗反流性食管炎常用的方剂包含了六君子汤、乌贝散,还有消食化积之品鸡内金、炒谷芽,健脾益气之品生黄芪。六君子汤健脾益气,燥湿化痰,增加胃降逆止呕之功,促进胃肠动力及胃排空^[5]。减少胃食管的返流。

本研究显示频次和置信度较高的药物配伍均具有补气健脾、消食化痰,养血之功。可以看出范老师治疗本病重在益气健脾,顾护胃气。百病皆可以因脾胃虚而生^[6]。如《医林绳墨》云:“脾胃一虚,则脏腑无所禀受,百脉无所交通,气血无所荣养而为诸病。”用药频次其次分别为砂仁性味辛温,入脾胃肾经,行气调胃解郁,为醒脾胃之良药。浙贝母苦寒,归肺、心经。浙贝母清热化痰凉血,乌贼骨制酸止痛,收敛止血,在《现代实用中药》中乌贼骨“为制酸药”,两者合用可以消内痛促使病变局部糜烂溃疡修复,保护胃黏膜^[7];鸡内金甘平,归脾、胃、小肠、膀胱经,功能运脾健胃,消食化积。擅治食积不化,脘腹胀满。鸡内金、炒谷芽、砂仁、当归和中养阴益气,消食化积,顾护脾胃,注重脾胃后天之本,体现了范师

扶正祛邪的学术思想^[8-9]。现代西医治疗反流性食管炎原则包括减少食管反流、避免反流物刺激损伤食管黏膜及改善食管下段括约肌(LES)功能状态^[1]。经研究结果发现范师治疗反流性食管炎学术观点和西医治疗原则相一致。中药有其独特的优势:不良反应少,价廉效优,可治愈,复发率低等特点。

本研究基于中医传承辅助系统平台开展范春琦主任医师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,为范春琦主任医师反流性食管炎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^[10]。今后工作中我们将继续积累样本量,为进一步深入挖掘反流性食管炎用药规律奠定基础。

参考文献

- [1]陈灏珠.内科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:336.
- [2]中华医学会消化内镜学分会.反流性食管炎诊断及治疗指南(2003年)[S].中华消化内镜杂志,2004,21(4):221-222.
- [3]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.
- [4]李健,卢朋,张瑞贤,等.《中医方剂大辞典》中治疗肺癆方剂用药规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(10):1-4.
- [5]刘永,石海霞,来要良.逍遥散加减治疗反流性食管炎的临床观察[J].中国基础医药,2011,18(9):1246-1247.
- [6]李文泉,范春琦,权红,等.方和谦学术思想研究[J].中医杂志,2010,51(6):491-494.
- [7]刘柳芳,韦燕萍.白枯矾乌贼骨粉治疗Ⅲ度压力性溃疡的疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(6):1441-1442.
- [8]高剑虹,李文泉,范春琦,等.方和谦治疗肝郁脾虚证中药配伍规律研究[J].北京中医药,2013,32(2):95-97.
- [9]李文泉,范春琦,权红,等.方和谦成才之路经验总结[J].世界中医药,2009,4(1):55-56.
- [10]吴嘉瑞,唐仕欢,郭位先,等.基于数据挖掘的名老中医经验传承研究述评[J].中国中药杂志,2014,39(4):614-616.

(2015-09-11 收稿 责任编辑:王明)