

基于中医传承辅助平台的中医药治疗乙型肝炎肝硬化用药规律分析

张向磊¹ 卢立伟¹ 刘 阳¹ 魏小雪¹ 李 勇²

(1 山东中医药大学第一临床医学院, 济南, 250355; 2 山东省中医院肝病科, 济南, 250011)

摘要 目的:应用中医传承辅助平台分析中医药治疗乙型肝炎肝硬化方剂的组方用药规律。方法:收集近10年来中国期刊全文数据库(CNKI)中涉及中医药治疗乙型肝炎肝硬化的文献,运用中医传承辅助平台中集成的数据挖掘方法,分析方剂中药物的用药规律。结果:共筛选出符合标准的文献319篇,收集到治疗乙型肝炎肝硬化的253条方剂记录,分析得出核心药物组合28个,挖掘出新处方共14个。结论:通过中医传承辅助平台可对乙型肝炎肝硬化方剂数据进行数据挖掘,使复杂的用药规律清晰简明有序,对研究中医药治疗乙型肝炎肝硬化有很大的帮助。

关键词 中医传承辅助平台;乙型肝炎肝硬化;用药规律

Analysis on Medicinal Combination Rule for Liver Cirrhosis due to Chronic Hepatitis B by Traditional Chinese Medicine Inheritance Platform System

Zhang Xianglei¹, Lu Liwei¹, Liu Yang¹, Wei Xiaoxue¹, Li Yong²

(1 The First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;

2 Hepatopathy Department, Shandong Traditional Chinese Medicine Hospital, Jinan 250011, China)

Abstract Objective: To explain the combination rules of medicinal for liver cirrhosis due to chronic hepatitis B collected in CNKI by traditional Chinese medicine (TCM) inheritance Platform System. **Methods:** The prescriptions used for liver cirrhosis due to chronic hepatitis B in CNKI were collected and input into the TCM inheritance Platform System. TCM inheritance Platform System was used to explore the combination rules of medicinal in prescriptions for liver cirrhosis resulting from chronic hepatitis B.

Results: The combination rules of medicinal were extracted based on the analysis of 253 cases of prescriptions by TCM inheritance Platform System. The frequent-used herbs were analyzed. Twenty-eight main combinations and 14 new prescriptions were extracted. **Conclusion:** The complex combination rules of medicinal in prescriptions for liver cirrhosis due to chronic hepatitis B collected in CNKI have been clarified by TCM inheritance Platform System, which is helpful to study the treatment of Chinese TCM for liver cirrhosis due to chronic hepatitis B.

Key Words TCM Inheritance Platform System; Liver cirrhosis due to chronic hepatitis B; Combination rules of medicinals

中图分类号:R657.3+1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.060

我国是乙肝发病大国,现有慢性HBV感染者约为9800万人,其中慢性乙型肝炎患者约2100万。约四分之一的患者会转变为肝硬化。中医药治疗乙型肝炎肝硬化具有独特的优势,但因中医药处方灵活,其用药规律难以把握,给总结和传承中医处方用药经验带来一定困难。中医传承辅助平台已用于肺痿、肺痛、头痛等^[1-6]疾病的中医组方用药规律的挖掘,并取得一定成果。我们应用中医传承辅助平台,收集CNKI数据库中中医药治疗乙型肝炎肝硬化的方剂并建立数据库,对乙型肝炎肝硬化的用药进行分析,挖掘中医药治疗乙型肝炎肝硬化的处方用药规律。

1 资料收集

1.1 文献来源 进入CNKI检索页面,使用高级检索,检索项选“主题”,输入检索词“乙型肝炎肝硬化”,匹配项选“模糊”,检索期限为2006年至2015年,排序方式选“发表时间”,其余为默认。

1.2 文献标准

1.2.1 纳入标准 选择中医和中西医结合临床辨证论治乙型肝炎肝硬化的相关文献,以及含有中医药论治乙型肝炎肝硬化的专家经验介绍、理论探讨等文献。

1.2.2 排除标准 1)文献中方剂用药不明确或不完整者;2)注射剂、胶囊剂等试验研究类文献;3)少

基金项目:国家中医临床研究基地业务建设科研专项(编号:JDZX2012065);山东省自然科学基金项目(编号:ZR2015PH055);山东省青少年教育科学规划课题大学生学术课题(编号:16BSH048)

作者简介:张向磊(1987.11—),男,山东中医药大学2014级博士生,研究方向:中西医结合治疗肝病的研究,E-mail:zxianglei@126.com

通信作者:李勇(1958.11—),女,博士,主任医师,博士研究生指导教师,研究方向:中西医结合治疗肝病的研究,E-mail:761383358@qq.com

数民族医药相关文献,如蒙、藏医药;4)部分方剂相同相似文献。

1.3 数据筛选 依据上述标准,筛选出符合纳入标准的文献 319 篇,含可供录入的方剂共 253 条。

1.4 中药规范 药物名称规范:未标明炮制方法的中药如黄芪、甘草等均按生者算;为防止药物频次降低而影响药物之间关联性,参考《中国药典》^[7],将双花、白菊花、姜半夏等分别统一计作金银花、菊花、半夏等。

2 资料分析

2.1 简历数据库 选择中医传承辅助平台的“临床采集系统”,将整理好的 253 条方剂进行数据录入,建立乙型肝炎肝硬化数据库,通过“数据分析系统”进行统计分析。

2.2 分析软件 “中医传承辅助平台”软件 2.5 版。

2.3 数据录入 由专人将筛选出的 253 条方剂录入中医传承辅助平台,完成录入后,由双人负责录入数据源的审核,保证数据挖掘结果准确可靠。

表 1 治疗乙型肝炎肝硬化方剂中出现频次≥22 的中药

序号	中药	频次	序号	中药	频次	序号	中药	频次
1	白术	166	16	陈皮	57	31	红花	29
2	茯苓	163	17	党参	56	32	香附	29
3	黄芪	110	18	桃仁	46	33	枳实	28
4	丹参	105	19	鸡内金	43	34	牡丹皮	27
5	甘草	102	20	枳壳	42	35	莪术	27
6	柴胡	94	21	厚朴	40	36	枸杞子	26
7	泽泻	83	22	车前子	40	37	干姜	26
8	当归	77	23	桂枝	39	38	半夏	26
9	猪苓	75	24	薏苡仁	39	39	木香	26
10	鳖甲	74	25	附子	37	40	砂仁	24
11	白芍	70	26	大黄	36	41	牛膝	24
12	大腹皮	70	27	川芎	32	42	麦芽	23
13	茵陈	68	28	山药	32	43	栀子	22
14	赤芍	66	29	白茅根	32	44	大枣	22
15	郁金	62	30	三七	30	45	山楂	22

2.4 数据分析 打开“中医传承辅助平台”,选择“数据分析”模块中“方剂分析”,进行组方规律分析。其程序如下:1)提取数据源,在“西医疾病”项中输入“乙型肝炎肝硬化”,提取出治疗乙型肝炎肝硬化全部方剂共 253 条;2)选择“频次统计”,对每味药物在所有方剂中出现的次数从高到低进行排序,并将“频次统计”结果导出至 Excel 文件;3)选择“组方规律”,设置“支持度个数”(所有方剂中药物同时出现的次数)为 50,“置信度”为 0.9,导出药物组合频次结果至 Excel 文件,进一步选择“用药模式”和“规则分析”,分析所得组合的用药规律;4)选择“新方分

析”,设置合适的相关度(本文为 8)和惩罚度(本文为 4),然后点击“提取组合”按钮,发现新组方。

3 结果

3.1 用药频次分析 本文共收集中医药治疗乙型肝炎肝硬化方剂 253 条,进行“频次统计”,按照频次从高到低对中药用药频次进行排序,用药频次在 22 以上的药物有 45 味。见表 1。

3.2 组方规律分析 运用中医传承辅助平台的“组方规律”分析,设定“支持度”为 50,“置信度”设为 0.9,选择“用药模式”得出用药模式共包含 13 味中药。见表 2。并分析此 13 味中药的关联情况进行网络化展示得出用药模式。见图 1。选择“规则分析”,分析所得组合的规则。见表 3。

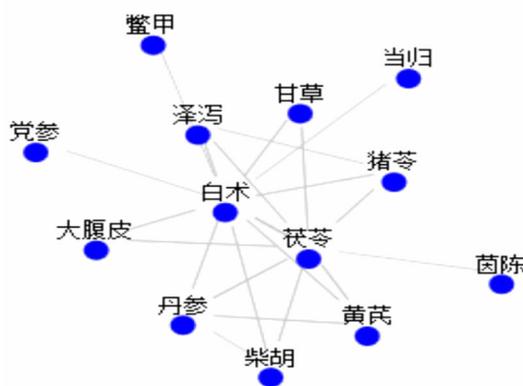


图 1 治疗乙型肝炎肝硬化药物关联规则分析结果的网络化展示

表 2 基于关联规则的治疗乙型肝炎肝硬化常用药物用药模式

序号	药物模式	频度	序号	药物模式	频度
1	白术,茯苓	135	16	白术,茯苓,泽泻	63
2	黄芪,白术	91	17	茯苓,大腹皮	62
3	黄芪,茯苓	87	18	白术,大腹皮	59
4	丹参,茯苓	80	19	白术,茯苓,猪苓	59
5	丹参,白术	80	20	丹参,黄芪	58
6	黄芪,白术,茯苓	76	21	白术,柴胡,茯苓	57
7	茯苓,泽泻	73	22	茯苓,茵陈	55
8	白术,泽泻	69	23	白术,甘草,茯苓	54
9	丹参,白术,茯苓	69	24	白术,茯苓,大腹皮	54
10	白术,柴胡	68	25	猪苓,泽泻	51
11	白术,猪苓	67	26	白术,鳖甲	51
12	甘草,茯苓	65	27	白术,当归	51
13	白术,甘草	65	28	党参,白术	50
14	茯苓,猪苓	64	29	丹参,柴胡	50
15	柴胡,茯苓	63	30	丹参,黄芪,茯苓	50

表 3 治疗乙型肝炎肝硬化常用药物规则分析

序号	规则	置信度
1	白术,泽泻->茯苓	0.913043
2	茯苓,猪苓->白术	0.921875
3	柴胡,茯苓->白术	0.904762
4	白术,大腹皮->茯苓	0.915254

3.3 新方分析 基于无监督的熵层次聚类分析,设置相关度 8,惩罚度为 4,点击“聚类”“提取组合”演化出 3 味及以上药物的核心组合 75 个。在以上核心组合所提取的基础上,点击系统中“提取组合”按钮,通过无监督的熵层次聚类算法其有 28 个核心组合。见表 4。形成 14 个治疗乙肝肝硬化的新处方。见表 5。

表 4 基于复杂系统熵聚类的治疗慢性乙肝肝硬化的核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	白茅根 丹参 赤芍	15	川芎 桃仁 赤芍 红花
2	栀子 大黄 田七	16	栀子 大黄 通草
3	连翘 神曲 藿香	17	佩兰 藿香 滑石
4	谷芽 熟地黄 肉桂	18	谷芽 熟地黄 稻芽
5	谷芽 麦芽 鸡内金	19	神曲 山楂 鸡内金
6	牡蛎 鳖甲 橘红	20	鳖甲 穿山甲 防己
7	熟地黄 山茱萸 山药	21	墨旱莲 山药 北沙参
8	枳壳 川芎 五灵脂	22	川芎 五灵脂 王不留行
9	莪术 水蛭 王不留行	23	莪术 柴胡 海藻
10	泽兰 车前子 半边莲	24	车前子 泽泻 大腹皮
11	泽兰 枸杞子 北沙参	25	麦冬 地黄 五味子 枸杞子 北沙参
12	附子 生姜 桂枝	26	附子 桂枝 干姜
13	苍术 陈皮 厚朴	27	大黄 厚朴 通草
14	山楂 麦芽 僵蚕	28	山楂 麦芽 鸡内金

表 5 基于熵层次聚类的治疗乙肝肝硬化新处方

序号	新方组合
1	白茅根 丹参 赤芍 川芎 桃仁 红花
2	栀子 大黄 田七 通草
3	连翘 神曲 藿香 佩兰 滑石
4	谷芽 熟地黄 肉桂 稻芽
5	谷芽 麦芽 鸡内金 神曲 山楂
6	牡蛎 鳖甲 橘红 穿山甲 防己
7	熟地黄 山茱萸 山药 墨旱莲 北沙参
8	枳壳 川芎 五灵脂 王不留行
9	莪术 水蛭 王不留行 柴胡 海藻
10	泽兰 车前子 半边莲 泽泻 大腹皮
11	泽兰 枸杞子 北沙参 麦冬 地黄 五味子
12	附子 生姜 桂枝 干姜
13	苍术 陈皮 厚朴 大黄 通草
14	山楂 麦芽 僵蚕 鸡内金

4 讨论

乙肝肝硬化由慢性乙肝进展而来,在中医学多属于“积聚”“臌胀”的范畴,其主要病机为素体脾虚、“杂气”入侵、湿毒为患,久踞体内不去,导致脾虚湿盛、肝热血瘀,最终湿毒炽盛、扰营入血。病久则脉络瘀阻,瘀血内生,以致气、血、痰、湿互结于胁下,发为积聚,或影响水液代谢形成臌胀。在治疗上,应肝脾生理特性用药,用药轻柔,疏而不燥、化而

不热、养而不敛。常采用软坚散结、渗湿利水、凉血活血、疏肝健脾、解毒化湿的治法。本研究采用中医传承辅助平台软件对所收集的方剂分析得出近 10 年治疗乙肝肝硬化方剂药物用药规律,利用集成系统中的 Apriori 算法,进一步揭示了乙肝肝硬化组方中药物的关联规则并演化得出新处方。软件中所采用的方法强调相关性分析,可以提取低频次高相关的组合,更适合隐形经验的挖掘与分析^[8]。

对用药频次分析得出,前 10 位中药为白术、茯苓、黄芪、丹参、甘草、柴胡、泽泻、当归、猪苓、鳖甲,可见治疗乙肝肝硬化药物多以健脾疏肝为主,辅助以活血散结利水。白术、茯苓二者一健一渗,使湿出有路,故脾可健、湿可除。郁金体轻气窜,入气分可行气解郁,达血分可凉血破瘀,均为疏肝解郁的要药。黄芪功擅补气健脾,为补中益气之要药,现代药理学证明,黄芪可以提高机体的免疫力,且其本身含有微量的硒,对肝炎有良好的治疗作用。郁金体轻气窜,入气分可行气解郁,达血分可凉血破瘀,均为疏肝解郁的要药。丹参可用于治疗瘀血引起的癥瘕积聚,还可凉血清心,除烦安神,用以治疗温病热入营血。甘草补中益气,缓急止痛,调和药性。柴胡气味俱轻,升而不降,长于疏肝开郁。黄芪功擅补气健脾,为补中益气之要药,现代药理学证明,黄芪可以提高机体的免疫力,且其本身含有微量的硒,对肝炎有良好的治疗作用。泽泻利水渗湿泄热,利小便而实大便,当归辛甘温润,为血中之气药,既能补血养血,又可柔肝活血止痛,猪苓利水渗湿,现代研究证实猪苓多糖具有抗良好的抗肝炎作用,鳖甲可滋肝肾之阴而潜纳浮阳,治肝肾不足或阴虚阳亢又能软坚散结,破瘀通经。以上 10 位药物为治疗乙肝肝硬化的最常用药物,且均为治疗乙肝肝硬化的要药。

对其用药规则进行分析,置信度越接近 1,前后 2 组药物同时出现的频率越大。由表 3 可知,健脾利水之法在乙肝肝硬化的治疗中必不可少。进一步分析其用药模式,设置支持度为 50,得到含有 13 种药物的组合,包含药物白术、茯苓、黄芪、丹参、甘草、柴胡、泽泻、当归、猪苓、鳖甲、大腹皮、茵陈、党参,这些药物的功效可以分为益气健脾、疏肝解郁、祛湿解毒、活血利水四类。以上 13 种药物的组合是治疗乙肝肝硬化最常用的药物组合,体现了中医治疗乙肝肝硬化以健脾疏肝为要务,注重活血利水的治疗思想。

基于无监督的熵层次聚类分析,得到 14 个治疗乙肝肝硬化的新处方。从新处方的药物组成进行分

析,大部分遵循健脾疏肝,活血利水等的主体治疗方案,对新方剂进行分析,体现了乙肝肝硬化疾病进展过程中不同阶段不同的治疗原则:方5当为疾病初起,以健脾为要务,方13、14当于疾病进展、脾虚湿蕴应用,方2治以利湿活血,标本兼顾;方3、方6用于病久湿毒炽盛,治以健脾清热祛湿解毒,针对脾虚湿毒蕴藉的病患;方1由活血行气药组成,适用于身体壮实、标实为主要表现者;方4、方12“温阳以化饮利水”,阳虚型肝硬化患者脾阳素虚,日及必会累及肾阳,加入温阳药物“泻水正所以实土也”;方11用于阴虚型肝硬化患者肝肾阴虚、湿热水饮内蕴,此时需滋阴与清利并举,但需明辨二者之偏胜,做到既顾护阴液又清利适度。这方8、方9、方10分别行气活血利水,用于疾病后期腹胀形成;方7用以滋补肝肾,调和阴阳,适用于疾病后期。这都提示我们在临床上治疗病患时,不光要遵守病机遣方用药,还要根据疾病病机的演变、转归灵活加减。由此可见,在探索乙肝肝硬化治疗的过程中,不仅要遵循基本的法度病机,还要学会借助各种软件工具的便利,有着自己的特色和创新。

成方是中医数千年临床实践的经验记录,利用数据挖掘技术对其进行归纳统计,不仅可以提高资源利用效率,也是造福后代的重大工程^[9-12]。本文运用中医传承辅助平台,分析了乙肝肝硬化的用药规律。进一步挖掘出乙肝肝硬化用药的核心组合并得到新处方。“中医传承辅助平台”为总结和传承中医用药经验、提高中医药临床疗效提供了科学有

效的方法,值得进一步推广。

参考文献

- [1]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组方规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):254-257.
- [2]吴嘉瑞,郭位先,张晓蒙,等.基于数据挖掘的国医大师颜正华含赤芍处方用药规律研究[J].世界中医药,2014,9(11):1543-1546.
- [3]李健,卢朋,张瑞贤,等.《中医方剂大辞典》中治疗肺癆方剂的用药规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(10):1-5.
- [4]唐仕欢,卢朋,李健,等.《中医方剂大辞典》中治疗哮喘方剂组方规律分析[J].中医杂志,2012,53(14):1230-1233.
- [5]葛玉莲,冯学功.基于中医传承辅助系统的治疗失眠经方治疗组方规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(22):4-7.
- [6]张秀荣,刘国伟,季旭明,等.基于中医传承辅助系统治疗黄疸方剂组方规律分析[J].中华中医药学刊,2013,31(11):2461-2463.
- [7]国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].6版.北京:中国医药科技出版社,2012.
- [8]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的关联度[J].中国中医基础医学杂志,2005,11(9):706-709.
- [9]傅斌,彭建华,陈华,等.数据挖掘技术在中医现代化研究中的运用[J].长春中医药大学学报,2010,26(5):802-803.
- [10]李垠含,石岩.数据挖掘技术在中医研究中的运用初探[J].长春中医药大学学报,2009,25(1):8-9.
- [11]王雅楠,马悦,宋殿荣,等.基于数据挖掘的韩冰教授治疗月经过少用药经[J].天津中医药,2015,32(5):268-270.
- [12]戴水平,谢鸣.建立中医方剂数据挖掘系统的探讨[J].湖南中医药大学学报,2012,53(14):1230-1233.

(2015-12-20 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第2159页)

- [18]任献青,丁樱,崔瑞琴.菟丝子黄酮干预雷公藤多苷所致雄性幼鼠睾丸组织损伤的实验研究[J].中国中西医结合儿科学,2010,2(4):302-305.
- [19]苏洁,陈素红,吕奎源,等.杜仲及菟丝子对肾虚大鼠生殖力及性激素的影响[J].浙江中医药大学学报,2014,38(9):1087-1090.
- [20]章振保,杨庆涛,杨镜秋,等.淫羊藿甙、菟丝子提取物对雄激素部分缺乏大鼠生殖保护作用的比较研究[J].中国老年学杂志,2006,26(10):1389-1391.
- [21]Liao JC,Chang WT, Lee MS, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of cuscuta chinensis seeds in mice[J]. The American Journal of Chinese Medicine,2014,42(1):223-242.

- [22]张曼,王桂敏.菟丝子黄酮对大鼠脑缺血再灌注损伤后细胞凋亡及 Bcl-2、Bax、Caspase-3 表达的影响[J].中药药理与临床,2014,30(5):78-81.
- [23]杨迪,王桂敏,翟宏颖.菟丝子黄酮对脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑组织中炎症反应的影响[J].中国药房,2013,24(11):979-982.
- [24]刘岸,邓姿峰,胡金喜,等.大黄素对人胰腺癌 Panc-1 细胞增殖和凋亡的影响[J].中草药,2011,42(4):756-759.
- [25]杨蕾,舒奕,姚冬冬,等.葛根素对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠降糖作用[J].中国医院药学杂志,2014,34(16):1338-1342.
- [26]武凡,刘鹏年,马玉倩.三七皂甙抗大鼠肝纤维化的作用及机制研究[J].河北医药,2013,35(18):2731-2734.

(2015-10-10 收稿 责任编辑:张文婷)