

基于数据分析的孟如教授治疗系统性红斑狼疮用药规律*

杨 瞳¹, 王 欣², 林 丽^{1△}

(1. 云南中医学院, 云南 昆明 650500; 2. 常德市桃源县人民医院, 湖南 常德 415700)

摘要: **目的** 总结全国名中医孟如教授治疗系统性红斑狼疮的用药组方规律。**方法** 基于中医传承辅助平台软件, 运用关联规则和复杂熵聚类分析法对孟如教授 1997–2018 年治疗系统性红斑狼疮病历资料中 615 首处方进行用药频次、关联规则、复杂熵聚类数据分析。**结果** 615 首处方中用药频次在 20 以上的药物有 82 味, 其中有补益作用药物 28 味, 有清热作用药物 26 味, 有理气消食、活血化瘀、祛风除湿、化痰利湿等作用药物各占一定比例。关联规则分析得到常用药物组合 53 组, 其中补益药物组合 18 组, 补泻药物组合 34 组; 常用处方为六味地黄丸、二至丸、生脉散。聚类算法分析得出常用药对 26 对, 以“生地黄, 水牛角”、“生地黄, 青蒿”、“青蒿, 鳖甲”等为临床常用。复杂系统熵聚类分析挖掘出核心药物组合 9 组, 得到可能的新处方 9 个。**结论** 孟如教授治疗系统性红斑狼疮方面有独到的用药组方规律, 应用中医传承辅助平台软件对于传承研究工作能起到一定的帮助和指导作用。

关键词: 系统性红斑狼疮; 中医药治疗; 数据分析; 名医经验; 孟如

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000–2723(2018)02–0086–05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.02.023

孟如教授系首届全国名中医, 云南省国医名师, 全国第二批名老中医药专家学术经验继承工作指导老师, 擅治红斑狼疮、硬皮病、类风湿关节炎、重症肌无力等自身免疫病及其他疑难病证, 具有丰富的临床经验和独到的学术见解。本研究通过运用中医传承辅助平台(V2.5)软件, 对孟如教授治疗系统性红斑狼疮(SLE)300 余份临床病历资料中 615 首中药处方进行关联规则、复杂熵聚类数据分析, 挖掘总结孟如教授辨治 SLE 的用药及配伍规律, 进一步传承研究其独特的学术经验。

1 资料与方法

1.1 处方资料来源 本研究的 615 首中药处方均从孟如教授 1997–2010 年诊治 SLE 患者的 300 余份临床病历资料中筛选。所有病例均为西医确诊的 SLE 病例, 为孟如教授学术继承人林丽教授等临床跟师随诊所收集保存, 资料真实可靠。

1.2 方法 “中医传承辅助平台(V2.5)”软件由中国中医科学院中药研究所提供。

1.2.1 处方录入与核对 将筛选出的中药处方进行数据预处理, 即中药名称规范化, 例如“淮药、山药”统一为“山药”, “杭芍”统一为“白芍”等, 然后录入“中医传承辅助平台(V2.5)”。录入完成后, 由双人负责数据审核, 以确保数据的准确性。运用“中医传承辅助平台(V2.5)”软件中“数据分析”模块的“方剂分析”功能, 进行用药频次、关联规则、复杂熵聚类分析^[1–2]。

1.2.2 数据分析 ①提取数据源: 在“西医疾病”项中输入“系统性红斑狼疮”, 提取出治疗 SLE 的全部方剂。②频次统计分析: 将治疗 SLE 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。③基于关联规则的组方规律分析: 将“支持度个数”^[3]设置为 123, “置信度”设置为 0.6, 按药物组合出现频次, 从大到小的顺序进行排序, 用“规则分析”分析所得规律。④基于复杂熵聚类的组方规律分析: 首先选择合适的相关度和惩罚度, 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), 得出核心药物组合规律; 点击“提取组合”按钮, 发现可能的新方

收稿日期: 2018–02–26

* 基金项目: 云南省科学技术厅–云南中医学院应用基础研究联合专项资金项目(2017FF116(–012))

第一作者简介: 杨瞳(1994–), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 常见疾病证治规律研究。

△通信作者: 林丽, E-mail: 1602336898@qq.com

分析(基本算法是无监督的熵层次的聚类),并实现网络可视化展示^[4]。

2 结果

2.1 用药频次分析结果 对孟如教授治疗 SLE 的

615 首处方中用药频次进行统计,结果在 20 以上的药物有 82 味。排在前 11 位的依次为:甘草、生地黄、茯苓、麦冬、牡丹皮、山药、泽泻、女贞子、山茱萸、旱莲草、五味子。见表 1。

表 1 方剂中使用频次 20 以上的药物情况表

序号	中药名称	频率	序号	中药名称	频率	序号	中药名称	频率	序号	中药名称	频率
1	甘草	406	22	薏苡仁	98	43	厚朴	51	64	山楂	29
2	生地黄	323	23	生龙骨	93	44	葛根	49	65	威灵仙	28
3	茯苓	279	24	连翘	92	45	芦根	48	66	紫花地丁	28
4	麦冬	245	25	生牡蛎	91	46	青蒿	48	67	枸杞子	27
5	牡丹皮	204	26	黄芩	90	47	大蓟	47	68	姜黄	27
6	山药	201	27	陈皮	88	48	桃仁	46	69	神曲	27
7	泽泻	195	28	枳实	78	49	夜交藤	45	70	薄荷	25
8	女贞子	190	29	酸枣仁	73	50	忍冬藤	45	71	杜仲	25
9	山茱萸	188	30	黄柏	73	51	水牛角	39	72	板蓝根	25
10	旱莲草	180	31	桑寄生	70	52	枳壳	38	73	蒲公英	25
11	五味子	167	32	赤芍	70	53	桑枝	38	74	草薢	24
12	川芎	167	33	秦艽	68	54	续断	37	75	莱菔子	24
13	知母	131	34	太子参	68	55	桑叶	37	76	豨莶草	24
14	北沙参	130	35	白茅根	67	56	天花粉	36	77	杏仁	23
15	柴胡	119	36	黄芪	61	57	羌活	35	78	砂仁	23
16	白术	118	37	苍术	59	58	车前子	32	79	丹参	22
17	白芍	117	38	荆芥	58	59	延胡索	31	80	地骨皮	20
18	当归	113	39	桔梗	58	60	冬瓜仁	31	81	前胡	20
19	半夏	110	40	菊花	55	61	益母草	30	82	滑石	20
20	玄参	104	41	牛膝	52	62	鱼腥草	30			
21	防风	102	42	茯神	51	63	丹参	30			

2.2 基于关联规则的组方规律分析结果 按照支持度为 123 的条件下药物组合有 53 组,出现频次由高到低排序,前 3 位依次为“麦冬,甘草”、“麦冬,五味子”、“麦冬,生地黄”,见表 2;分析所得药对的用药规则,见表 3;进行关联规则的网络展示,见图 1。

2.3 基于熵聚类的组方规律分析结果

2.3.1 基于改进的互信息法的药物间关联分析 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 0.03 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析 设置相关度 5,惩罚度 2,点击“聚类”、“提取组合”演化出 3 个药物及以上的核心组合 9 个,见表 5;分析形成 9 个治疗系统性红斑狼疮的可能新处方,见表 6。

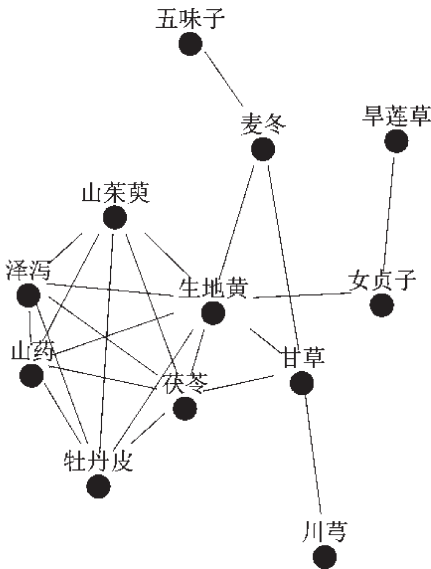


图 1 关联规则的药物网络展示(支持度 123,置信度 0.6)

表 2 处方中支持度为 123 条件下的药物组合频次表

序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次
1	麦冬,甘草	133	19	山茱萸,山药	164	37	牡丹皮,泽泻,山药	125
2	麦冬,五味子	164	20	山茱萸,牡丹皮	158	38	山茱萸,生地黄,山药	161
3	麦冬,生地黄	145	21	生地黄,山药	168	39	山茱萸,生地黄,牡丹皮	157
4	甘草,茯苓	146	22	生地黄,牡丹皮	194	40	山茱萸,牡丹皮,山药	135
5	生地黄,甘草	169	23	牡丹皮,山药	136	41	生地黄,牡丹皮,山药	135
6	川芎,甘草	124	24	山茱萸,茯苓,泽泻	142	42	山茱萸,生地黄,茯苓,泽泻	141
7	茯苓,泽泻	174	25	生地黄,茯苓,泽泻	147	43	山茱萸,牡丹皮,茯苓,泽泻	139
8	山茱萸,茯苓	148	26	牡丹皮,茯苓,泽泻	144	44	生地黄,牡丹皮,茯苓,泽泻	141
9	生地黄,茯苓	171	27	山茱萸,生地黄,茯苓	146	45	山茱萸,生地黄,茯苓,山药	124
10	茯苓,山药	131	28	山茱萸,茯苓,山药	126	46	山茱萸,生地黄,牡丹皮,茯苓	141
11	牡丹皮,茯苓	156	29	山茱萸,牡丹皮,茯苓	142	47	山茱萸,生地黄,泽泻,山药	127
12	山茱萸,泽泻	151	30	生地黄,茯苓,山药	127	48	山茱萸,生地黄,牡丹皮,泽泻	146
13	生地黄,泽泻	160	31	生地黄,牡丹皮,茯苓	146	49	山茱萸,牡丹皮,泽泻,山药	124
14	泽泻,山药	130	32	山茱萸,生地黄,泽泻	150	50	生地黄,牡丹皮,泽泻,山药	124
15	牡丹皮,泽泻	152	33	山茱萸,泽泻,山药	128	51	山茱萸,生地黄,牡丹皮,山药	134
16	旱莲草,女贞子	178	34	山茱萸,牡丹皮,泽泻	147	52	山茱萸,生地黄,牡丹皮,茯苓,泽泻	138
17	生地黄,女贞子	127	35	生地黄,泽泻,山药	128	53	山茱萸,生地黄,牡丹皮,泽泻,山药	123
18	山茱萸,生地黄	185	36	生地黄,牡丹皮,泽泻	149			

表 3 处方中药物组合的关联规则(置信度>0.97)

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	山茱萸,牡丹皮→生地黄	0.993670886	21	泽泻,山药→山茱萸	0.984615385
2	山茱萸,泽泻→生地黄	0.993377483	22	山茱萸,茯苓,山药→生地黄	0.984126984
3	山茱萸,牡丹皮,泽泻→生地黄	0.993197279	23	山茱萸→生地黄	0.984042553
4	山茱萸,牡丹皮,茯苓→生地黄	0.992957746	24	牡丹皮,泽泻,山药→山茱萸,生地黄	0.984
5	山茱萸,茯苓,泽泻→生地黄	0.992957746	25	五味子→麦冬	0.982035928
6	山茱萸,牡丹皮,茯苓,泽泻→生地黄	0.992805755	26	山茱萸,山药→生地黄	0.981707317
7	牡丹皮,山药→生地黄	0.992647059	27	牡丹皮,泽泻→生地黄	0.980263158
8	牡丹皮,山药→山茱萸	0.992647059	28	生地黄,牡丹皮,泽泻→山茱萸	0.979865772
9	生地黄,牡丹皮,山药→山茱萸	0.992592593	29	牡丹皮,茯苓,泽泻→生地黄	0.979166667
10	山茱萸,牡丹皮,山药→生地黄	0.992592593	3031	山茱萸,牡丹皮,茯苓→泽泻	0.978873239
11	生地黄,泽泻,山药→山茱萸	0.9921875		山茱萸,茯苓,泽泻→牡丹皮	0.978873239
12	山茱萸,泽泻,山药→生地黄	0.9921875	32	生地黄,牡丹皮,茯苓,泽泻→山茱萸	0.978723404
13	牡丹皮,泽泻,山药→生地黄	0.992	33	山茱萸,生地黄,牡丹皮,茯苓→泽泻	0.978723404
14	牡丹皮,泽泻,山药→山茱萸	0.992	34	山茱萸,生地黄,茯苓,泽泻→牡丹皮	0.978723404
15	生地黄,牡丹皮,泽泻,山药→山茱萸	0.991935484	35	泽泻,山药→山茱萸,生地黄	0.976923077
16	山茱萸,牡丹皮,泽泻,山药→生地黄	0.991935484	36	生地黄,茯苓,山药→山茱萸	0.976377953
17	旱莲草→女贞子	0.988888889	37	山茱萸,泽泻→牡丹皮	0.973509934
18	山茱萸,茯苓→生地黄	0.986486486	38	山茱萸,生地黄,泽泻→牡丹皮	0.973333333
19	牡丹皮,山药→山茱萸,生地黄	0.985294118	39	山茱萸,牡丹皮,茯苓→生地黄,泽泻	0.971830986
20	泽泻,山药→生地黄	0.984615385	40	山茱萸,茯苓,泽泻→生地黄,牡丹皮	0.971830986

表 4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

序号	药物 1	药物 2	关联系数	序号	药物 1	药物 2	关联系数	序号	药物 1	药物 2	关联系数
1	山茱萸	茯苓	0.102573	10	柴胡	泽泻	0.046168	19	防风	当归	0.034334
2	山药	茯苓	0.06397	11	防风	牡丹皮	0.045889	20	青蒿	鳖甲	0.034241
3	生地黄	柴胡	0.061954	12	生地黄	水牛角	0.042775	21	柴胡	牡丹皮	0.033836
4	山药	柴胡	0.056259	13	防风	山药	0.040693	22	甘草	五味子	0.033794
5	生地黄	玄参	0.05575	14	柴胡	知母	0.039162	23	防风	前胡	0.033296
6	山茱萸	陈皮	0.049386	15	生地黄	白术	0.035972	24	半夏	山茱萸	0.033253
7	柴胡	女贞子	0.047737	16	牡丹皮	厚朴	0.035256	25	半夏	厚朴	0.033011
8	生地黄	甘草	0.04773	17	甘草	茯苓	0.034876				
9	柴胡	前胡	0.046714	18	生地黄	青蒿	0.034755				

表 5 基于复杂熵聚类治疗系统性红斑狼疮的药物核心组合

序号	0	1
1	荆芥_枳壳_前胡	防风_羌活_姜黄
2	麦冬_北沙参_五味子	北沙参_五味子_太子参
3	茯苓_川芎_酸枣仁	川芎_当归_赤芍
4	熟地黄_鹿衔草_鸡血藤膏	淫羊藿_鹿衔草_鸡血藤膏
5	当归_薄荷_栀子	生地黄_山药_山茱萸_泽泻_牡丹皮
6	五加皮_猪苓_大腹皮	猪苓_大腹皮_防己
7	五灵脂_乌贼骨_贯众炭	五灵脂_乌贼骨_地榆
8	山楂_陈皮_厚朴	泽泻_牡丹皮_茯苓
9	草薢_骨碎补_杜仲	肉苁蓉_草薢_牛膝_杜仲

表 6 基于熵聚类治疗系统性红斑狼疮的可能新处方

序号	新方组合
1	荆芥-枳壳-前胡-防风-羌活-姜黄
2	麦冬-北沙参-五味子-太子参
3	茯神-川芎-酸枣仁-当归-赤芍
4	熟地黄-鹿衔草-鸡血藤膏-淫羊藿
5	当归-薄荷-栀子-生地黄-山药-山茱萸-泽泻-牡丹皮
6	五加皮-猪苓-大腹皮-防己
7	五灵脂-乌贼骨-贯众-地榆
8	山楂-陈皮-厚朴-泽泻-牡丹皮-茯苓
9	草薢-骨碎补-杜仲-肉苁蓉-牛膝

3 讨论与小结

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种多发于青年女性的累及多脏器的自身免疫性的炎症性结缔组织病^[5]。是世界公认的难治性疾病之一,其病情复杂,迁延难愈,本病可归属中医“阴阳毒”、“鬼脸疮”、“虚劳”等病证范畴。根据孟如教授临床经验,本病中医辨证分为热毒炽盛、阴虚内热、风湿热痹、气阴两虚、邪热伤肝、脾肾两虚等证型进行治疗^[6-7]。

本研究是在前期临床总结研究^[8-11]的基础上,运用中医传承辅助平台软件的数据分析法对孟如教授辨治 SLE 的用药规律进行挖掘分析。经过关联规则分析,得到孟如教授治疗 SLE 的常用药物有 82 味,如表 1 所示。其中,有补益作用的药有 28 味,有清热作用的药 26 味,共占常用药的 65.85%;其次,还有理气、消食、活血化痰、祛风除湿、化痰利湿等作用的药物,各占一定比例。具有补益作用的药物以滋阴补肾、益气健脾药居多,如甘草、生地黄、麦冬、山药、女贞子、山茱萸、早莲草、五味子、北沙参、白术、黄芪等;具有清热作用的药物主要包括清热凉血、清热解毒、清热燥湿、清虚热等之类,如牡丹皮、知母、玄参、连翘、黄芩、黄柏、青蒿、水牛角、鱼腥草、紫花地丁等。现代药理研究表明,黄芪、女贞子、枸杞子、芍药、北沙参、生地黄、甘草等具有双向免疫调节作用,其中,黄芪还具有保护肾脏、消除蛋白尿和利尿的作用;甘草具有皮质激素样作用,既能抑制体液免疫功能,又能提高补体活性;黄柏、黄连、知母、青蒿、白茅根、黄芩等均具有抑制免疫功能的作用,部分药物还能减轻免疫抑制剂的毒副作用^[12-14]。孟如教授的用药特点符合其对 SLE 基本病机的认识,即以肾阴亏虚、阴虚火旺为病之本,以外感邪毒炽盛为标;也符合其病证结合、辨证论治的学术思想^[7]。

通过关联规则分析,得到孟如教授常用药物组合有 53 组,如表 2 所示。其中,有补益作用的药物组合药对有 18 组,如有“麦冬,五味子”、“麦冬,生地黄”、“早莲草,女贞子”等滋阴药为伍相须为用,也有“麦冬,甘草”、“山茱萸,茯苓”、“生地黄,茯苓”等滋阴与益气药为伍相使为用。“早莲草、女贞子”这一药对组成名方“二至丸”,方中女贞子滋补肝肾、乌须明目,早莲草滋补肝肾之阴、凉血止血,二药配伍具有补肝肾、

益阴血、乌须发、壮筋骨之功效,是补益肝肾之代表方;“生地黄、山茱萸、山药”是名方“六味地黄丸”中三补的组合,注重扶正固本。另外,补泻药物组合的药对有 34 组(占 64%),如“茯苓、泽泻”、“牡丹皮、茯苓”、“生地、泽泻”等一补一泻,相辅相成。符合对 SLE 病机特点为本虚标实的认识,也符合中医标本兼治的基本原则。分析得出常用药物组合关联规则,如表 3 及图 1 所示,得出孟如教授治疗 SLE 的常用处方为六味地黄丸、二至丸、生脉散,核心处方为六味地黄丸和二至丸。孟老临床上往往根据 SLE 病情复杂多变、缠绵难愈的病理特点,治疗上通常将这两个核心方剂进行配伍(方对)联合使用,二者相须为伍,相得益彰。由此充分地体现出孟如教授灵活多变的临证思路和经验特色^[15-17]。

经过聚类算法分析,得出孟如教授治疗 SLE 的常用药对有“山茱萸、茯苓”,“生地黄,玄参”、“生地黄,水牛角”,“生地黄,青蒿”,“青蒿,鳖甲”,“半夏,厚朴”等 26 对,如表 4 所示,进一步验证了孟如教授治疗 SLE 的用药规律,符合相须为用、或相使为用的配伍原则。如“生地黄,水牛角”与“生地黄,青蒿”是孟老临床治疗 SLE 的常用药对,其中,滋肾益阴、清热凉血的生地黄与清热凉血、解毒消斑的水牛角配伍,二者相须、相使为用,治疗 SLE 热毒炽盛证效果尤显;而“生地黄,青蒿”这一药对具有滋阴清热、除蒸消斑之效,临床治疗本病阴虚热盛证也获显效^[18-20]。基于复杂系统熵聚类分析得出治疗 SLE 的核心药物组合为:荆芥-枳壳-前胡-麦冬-北沙参-五味子、北沙参-太子参-五味子、泽泻-茯苓-牡丹皮等,从而得到治疗本病的可能新处方有 9 个,如表 6 所示。其中的新处方“麦冬-北沙参-五味子-太子参”含有名方“生脉散”的药物组合,其所具有的益气养阴、生津、敛汗之功效早已为临床所验证。

以上基于中医传承辅助平台软件的数据分析结果,较客观地反映出孟如教授辨治 SLE 的组方用药规律,进而发现其用药的潜在隐性规律及可能的新方药物组合,为进一步深入研究孟如教授的学术经验提供了客观的数据依据;部分可能的新处方还有待于进一步的临床验证和深入的理论分析研究。运用中医传承辅助平台软件整理、挖掘和分析名老中医学术经验,对传承研究工作能起到一定的帮助和指导作用。

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):706-709.

[2] 潘碧琦,潘建科,刘军,等. 基于关联规则和复杂系统熵聚类的痛风用药规律研究 [J]. 中华中医药杂志,2014(6):2040-2043.

[3] 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:福建科学技术出版社,2013:45.

[4] 李振强. 中药归经(肺经)和肺系方剂配伍规律的解析应用[J]. 中国医药指南,2013(20):672-673.

[5] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2003:2343-2347.

[6] 詹文涛,孟如. 难治病中医证治精华[M]. 昆明:云南科技出版社,2000:37-42.

[7] 江春春,苏晓. 系统性红斑狼疮的中医药治疗研究进展 [J]. 风湿病与关节炎,2013,2(5):50-53.

[8] 王萍,张广中,王禾. 养阴益气解毒法治系统性红斑狼疮探讨[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2003,2(2):79-82.

[9] 杨坤宁,郑德勇. 孟如治疗系统性红斑狼疮诊疗思路[J]. 中医文献杂志,2009,27(5):45-46.

[10] 林丽,詹青,曹惠芬. 孟如教授学术思想研究[J]. 云南中医学院学报,2010,33(5):44-48.

[11] 黄文,张学宁,孟如,等. 系统性红斑狼疮患者自由基损伤的探讨[J]. 中国综合临床,1999(3):2.

[12] 郑虎占,董泽宏,余靖. 中药现代研究与应用[M]. 北京:学苑出版社,1998:724-738

[13] 钟赣生. 中药学 [M]. 北京:中国中医药出版社,2016:373.

[14] 陈娟,邓军,周佳,等. 青蒿-鳖甲药对配伍治疗系统性红斑狼疮小鼠的代谢组学研究 [J]. 中国药理学通报,2016,32(5):727-732.

[15] 唐于平,束晓云,李伟霞,等. 药对研究(I)——药对的形成与发展 [J]. 中国中药杂志,2013,38(24):4185-4190.

[16] 林丽,曹惠芬,詹青. 孟如教授治疗系统性红斑狼疮临证思辨特点[J]. 云南中医中药杂志,2010,31(10):1-5.

[17] 李广文,孟如. 孟如教授对疑难病的诊治特色[J]. 中国中医药信息杂志,2000,7(6):75.

[18] 施孟如,林全,吕建新. 狼疮肾炎小鼠肾脏的比较蛋白质组学[J]. 基础医学与临床,2008,28(3):256-259.

[19] 刘文琴,汤小虎,吉勤. 孟如治疗自身免疫性疾病常用方剂规律初探[J]. 江苏中医药,2013(3):63-64.

[20] 王清,吉勤,张春艳,等. 孟如教授用中医双处方治疗慢性杂病的经验 [J]. 中华中医药学刊,2012(10):2158-2160.