

基于文献数据挖掘中药复方治疗支气管扩张伴感染的用药规律*

戴冠冕¹, 俞正秋¹, 程 岭¹, 蔡宛如^{2△}

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005)

摘要: 目的 基于文献数据挖掘的方式, 收集近 20 年文献中治疗支气管扩张伴感染的中药复方, 探讨支气管扩张伴感染的中医用药规律。方法 将收集所得 83 个处方, 运用频数分析、聚类分析、关联规则进行数据挖掘, 探讨其潜在的用药规律。结果 频数分析显示共涉及药物 140 味, 使用频次 ≥ 10 次的中药有 29 味; 聚类分析反映了清肺祛痰消痈、祛瘀止血、益气养阴的治疗方法; 关联规则体现清热补虚为本病的基本方法, 重视消痈排脓。结论 支气管扩张的基本病机为本虚标实, 在清热祛痰排脓的同时, 要兼顾益气养阴、活血化痰。

关键词: 支气管扩张; 感染; 中药复方; 用药规律; 数据挖掘

中图分类号: R289.1; R259 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2019)06-0084-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.06.014

Based on Literature Data Mining, the Rule of Drug Administration of Chinese Traditional Medicine Compound for Oral Bronchodilation and Infection

DAI Guanmian¹, YU Zhengqiu¹, CHENG Ling¹, CAI Wanru²

(1. The Second Clinical Medical College of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310005, China)

ABSTRACT: **Objective** Based on the method of literature data mining, collect Chinese medicine prescriptions for bronchodilation and infection in the literature in the past 20 years, and explore the rules of traditional Chinese medicine for bronchodilation and infection. **Methods** Eighty-three prescriptions will be collected, and data analysis will be conducted using frequency analysis, cluster analysis, and association rules to explore their potential medication laws. **Results** Frequency analysis showed that 140 flavors of drugs were involved, and 29 flavors of Chinese medicines were used more than 10 times. The cluster analysis analysis reflected the treatment methods of clearing the lungs and removing phlegm, removing blood stasis and bleeding, and benefiting qi and nourishing yin. Tonic deficiency is the basic method of the disease, and it is important to eliminate pus. **Conclusion** The basic pathogenesis of bronchiectasis is based on virtual reality. While clearing heat and expelling phlegm and purging, it is necessary to take into account the benefits of nourishing qi, nourishing yin, promoting blood circulation and removing blood stasis.

KEY WORDS: bronchiectasis; infection; traditional Chinese medicine compound; medication law; data mining

支气管扩张是继发于反复的急、慢性支气管感染及阻塞的一种持续、不可逆的气道结构病变^[1]。由于支气管扩张导致气道壁结构破坏, 气道纤毛活动的丧失, 致使痰液在管腔内蓄积, 难以排出, 极易出现反复发作的肺部感染, 对患者的肺功能造成了严重损害。

这类患者临床表现为反复的咳嗽、咳黄脓痰、或伴咯血, 可逐渐出现呼吸困难并发展成慢性肺源性心脏病, 使生活质量进一步下降^[2]。目前, 支气管扩张伴感染的西医治疗以抗感染、祛痰、舒张支气管等对症支持治疗, 严重者将予以必要的支气管肺泡灌洗, 给患

收稿日期: 2019-12-09

* 基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2017ZKL013)

第一作者简介: 戴冠冕(1995-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合呼吸系统疾病方向。

△通信作者: 蔡宛如, E-mail: caiwanru@aliyun.com

者带来了严重的心理及经济负担,且治疗效果一般^[3]。而中医药治疗以其多靶位、多途径的特点,可提高机体免疫力,改善气道炎症,减少咳痰量,以稳定患者症状,且治疗成本低^[4-5]。但中医药以辨证论治为前提,每个人的遣方用药不尽相同,对该病的研究也较为分散,多以个人经验或者小样本的临床试验为主,尚缺乏系统的用药规律总结。因此,探索中医药治疗支气管扩张伴感染的用药规律,对于支气管扩张伴感染的临床治疗具有重要意义。本文通过检索整理近20年支气管扩张伴感染的文献,进行组方用药配伍规律研究,以期对支气管扩张伴感染的中医药治疗提供客观参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 使用计算机全面检索中国知网、万方、重庆维普、中国生物医学文献数据库里收录的文献,检索时间为2000年1月1日至2019年10月31号。检索词设置为:#1以支气管扩张为主题词、自由词检索,#2以感染、急性加重等进行主题词、自由词检索,#3以中医、中药、中西医结合等进行主题词、自由词检索,#4以内服、口服等进行主题词、自由词检索,检索策略:#1 AND #2 AND #3 AND #4,并根据检索的结果及各个数据库的检索规则作出相应调整。

1.2 文献纳入标准 (1)中医药治疗支气管扩张伴感染有确切疗效的临床报道($P<0.05$),包括临床观察及随机对照试验;(2)具有明确的支气管扩张伴感染的诊断标准;(3)中药处方药物种类记录完整,且有明确的剂量;(4)每份临床报道的样本量 ≥ 25 。

1.3 文献排除标准 (1)综述、理论探讨、名老中医治疗的个人经验、医案、动物实验;(2)结合针灸、穴位敷贴等外治方法,不能判断是否为中药复方内服产生疗效的临床研究;(3)单味药治疗或中药种类记录不完整的文献;(4)少数民族医药包括藏医、蒙医等临床文献;(5)重复发表的文献。

1.4 数据的预处理

1.4.1 文献数据的筛选及规范化处理 文献的筛选及中药复方的提取由2位主治医师完成,以减少人为误差,提高数据的准确性。对于有疑问的文献,与第3名研究者共同讨论是否纳入。采用Excel 2010建立数据库,录入信息包括编号、作者、方剂名称(无方名则以处方1号、处方2号等代替)、证型、治法、中药名

称、四气五味等信息。运用Excel 2010对方剂中出现的各种中药的频数、四气五味及中药类别进行统计,并予以交叉核对,保证数据录入的准确性,建立中药复方治疗支气管扩张伴感染数据库。

由于不同文献的中药名称的多样性,故首先要对中药名称进行统一。以《中药学》^[6]为标准,《中药大辞典》^[7]为补充对中药名称进行统一,以保证同种中药名称的一致性。如:“北芪”规范为“黄芪”,“橘红”规范为“陈皮”,“米仁”规范为“薏苡仁”,“银花”规范为“金银花”等。中药经过炮制后,若功效有较大差异,则分别录入,如“生地黄”与“熟地黄”;同一种中药及炮制方法,作用部位不同,性能差别不大者,按同一种药物录入,如“全瓜蒌”“瓜蒌仁”,按“瓜蒌”录入。在剂量方面,只要方剂中出现过该味中药,不管剂量如何,均视为同味中药录入。

1.4.2 数据的录入及量化处理 将数据库中的中药字段设置为软件可识别的二分类变量模式,处方中存在某种中药即标记为“1”,不存在即为“0”。以《中药学》^[6]为标准,《中药大辞典》^[7]为补充,统一规范中药的四气五味,寒性的中药即在寒项下标记为“1”,其它各项标记为“0”;热性的中药即在热项下标记为“1”,余标记为“0”,以此类推。具有某味的中药,在该味下标记为“1”,其余各项记为“0”。

1.5 数据分析 采用Excel 2010对录入的中药及其四气、五味、类别进行频数频率统计。采用SPSS Statistic 20.0对方剂中使用频次 ≥ 14 的中药进行系统聚类。应用IBM SPSS Modeler 18.0软件,通过“类型”和“设为标志”两个节点对数据进行结构化处理,使用“关联”模块,使用Apriori算法,对使用频次 ≥ 14 中药进行关联分析,然后建立“网络图”节点,探寻方剂中使用频次 ≥ 10 的药物相关联的网络图。

2 结果

初步共检索到文献740篇,2位主治医师通过阅读标题和摘要排除571篇,仔细阅读全文排除98篇,总计纳入71篇文献。仔细阅读全文后,得到治疗支气管扩张伴感染的中药复方共83首,涉及药物140味,药物使用频次共914次。140味药物里,每味药物至少使用1次,最多使用48次。使用频次 ≥ 10 的29种中药的总频次为561次,占有使用药次(914次)的61.3%。

83 首方剂共使用 140 味中药, 其中黄芩出现的频次最多, 为 48 次, 频率为 57.83%。用药使用频次在前 11 位的是黄芩、甘草、桔梗、桑白皮、瓜蒌、薏苡仁、杏仁、白及、鱼腥草、生地黄、陈皮(使用频次 ≥ 20)。使用频次 ≥ 10 的中药的频次频率(频次为 83 首方剂中出现该药物的频数, 频率为该药物的频次/总方剂数量), 见表 1。

2.1 中药复方治疗支气管扩张伴感染的药物频数统计情况

表 1 83 首中药复方治疗支气管扩张伴感染的药物(使用频次 ≥ 10)频数统计

序列	药物	频次	频率/%	序列	药物	频次	频率/%
1	黄芩	48	57.83	16	三七	16	19.27
2	甘草	38	45.87	17	海蛤壳	16	19.27
3	桔梗	30	36.14	18	白茅根	15	18.07
4	桑白皮	28	33.73	19	百合	15	18.07
5	瓜蒌	25	30.12	20	栀子	15	18.07
6	薏苡仁	24	28.92	21	侧柏叶	14	16.87
7	杏仁	23	27.71	22	桃仁	14	16.87
8	白及	23	27.71	23	白术	14	16.87
9	鱼腥草	21	25.30	24	青黛	13	15.66
10	生地黄	20	24.09	25	茜草	13	15.66
11	陈皮	20	24.09	26	芦根	12	14.45
12	茯苓	19	22.89	27	仙鹤草	11	13.25
13	半夏	18	21.68	28	连翘	11	13.25
14	麦冬	18	21.68	29	金银花	10	12.04
15	浙贝母	17	20.48				

2.2 中药复方治疗支气管扩张伴感染的药物类别情况 对 140 味中药的功效进行分类, 可分为清热药、补虚药、解表药、活血化瘀药等 16 类, 各类药物用药排名前 5 的分别是清热药, 补虚药, 化痰止咳平喘药、止血药、解表类。具体分类结果, 见表 2。

2.3 中药复方治疗支气管扩张伴感染的药物性味情况 140 味中药的药性可分为寒、热、平、温、凉 5 种, 药味可分为酸、苦、甘、辛、咸、涩、淡 7 种。中药复方治疗支气管扩张伴感染的使用药物的药性以寒、温为主; 药味以苦、甘、辛为主。(1 种中药可有多种药性药味, 但有主次之分, 本研究统计的为该中药的第一药性药味; 频率为第一药性药味出现的总频次/总方剂数量) 见表 3。

表 2 83 首中药复方治疗支气管扩张伴感染的药物类别情况

药物类别	药味数	频率/%	药味	药味数	频率/%
清热药	30	21.42	理气药	6	4.28
补虚药	24	17.14	平肝熄风药	4	2.85
化痰止咳平喘药	20	14.28	收涩药	4	2.85
止血药	16	11.42	化湿药	3	2.14
解表药	11	7.85	攻下药	3	2.14
活血化瘀药	8	5.71	安神药	3	2.14
利水渗湿药	8	5.71	消食药	2	1.42
温里药	7	5.00	攻毒杀虫止痒药	1	0.71

表 3 药性药味分布

药性	频次	频率/%	药味	频次	频率/%
寒	72	51.42	苦	50	35.71
温	31	22.14	甘	43	30.71
平	22	15.71	辛	24	17.14
凉	11	7.85	咸	11	7.85
热	4	2.85	涩	7	5.00
			酸	3	2.14
			淡	2	1.42

2.4 高频药物关联规则分析 应用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件 Apriori 算法对使用频次 ≥ 10 的中药进行关联规则分析以挖掘潜在药物组合。设支持度 $\geq 10\%$ (即 A 药与 B 药在所有内服处方中出现的概率), 置信度 $\geq 80\%$ (即处方中使用 A 药的同时使用 B 药的概率), 共得到 5 对二药组合。此外, 对彼此之间大于 80 的连接进行描绘分析, 以构建复杂网络关系图。见表 4、图 1。

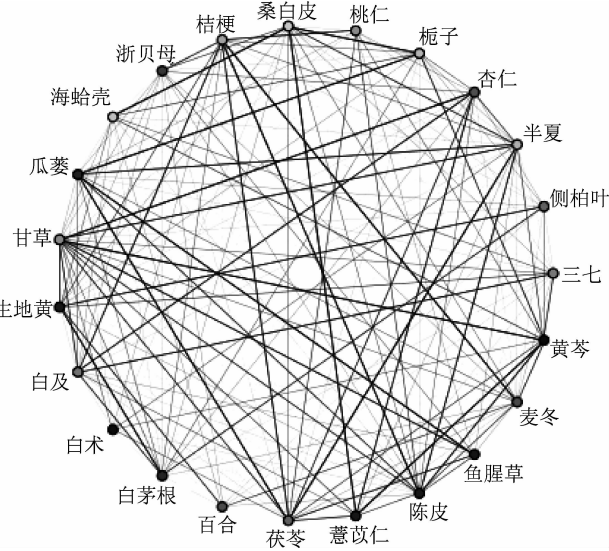


图 1 中药复方治疗支气管扩张伴感染的常用药物(频次 ≥ 14)关联图

表 4 二联关联结果

后项	前项	支持度/%	置信度/%
黄芩	甘草	45.78	84.21
黄芩	白茅根	18.07	80.00
白茅根	生地黄	10.84	88.89
薏苡仁	桃仁	16.87	75.42
生地黄	侧柏叶	12.04	80.00

2.5 中药复方治疗支气管扩张伴感染药物的系统聚类 对 23 味中药(频次≥14)进行系统聚类,对核心药物进行分析和提取,生成聚类树状图。树状图中,纵坐标代表中药变量,横坐标代表药物距离,距离越小,表明两种药物之间共性越大,据此对药物进行分类,共得 10 组核心药物。见图 2、表 5。

表 5 支气管扩张伴感染用药聚类分析树状图分类

序号	药物组成	功效
C1	白茅根-侧柏叶	清热止咳,凉血止血
C2	生地黄-麦冬	清热养阴,润肺清心
C3	海蛤壳-栀子	清泻肺热,祛痰化湿
C4	陈皮-茯苓	理气健脾,燥湿化痰
C5	半夏-白术	益气健脾,燥湿化痰
C6	白及-三七	活血化痰,收敛止血
C7	薏苡仁-桃仁	清热消痈,止咳平喘
C8	桔梗-鱼腥草	宣肺泻热,祛痰排脓
C9	杏仁-桑白皮	泻肺平喘,降气止咳
C10	黄芩-甘草	清热解毒,益气润肺

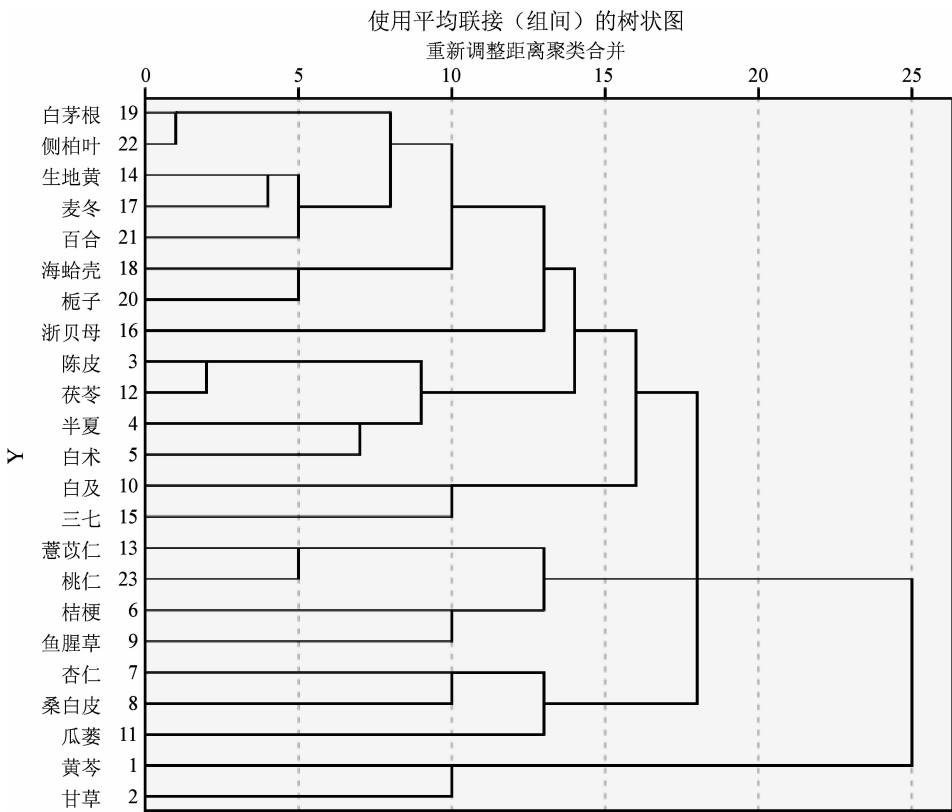


图 2 中药复方治疗支气管扩张伴感染常用药物(频次≥14)系统聚类树状图

3 讨论

支气管扩张伴感染,多有咳嗽、咳大量黄脓痰,咯血等表现,故可归属于中医学中的“肺癰”“咳嗽”等范畴,并与中医学中的肺癰极为相似^[8-9]。中医理论认为该病以肺虚为本,痰、热、瘀为标。基于此,现代医家对其中医病机多有见解。胡国俊^[10]认为该病多为肺气阴

两虚为本,痰热瘀为标,应以清热化痰为主,辅以益气养阴。史锁芳^[11]认为该病咯血总属热伤肺络,以肝、气、火为病变为主,应辨证论治,提出肝宜清、火当泻、气宜降的治法。蔡宛如^[12]认为该病常因复感六淫外邪加重,并抛弃前人清肺消痈,解毒止血之成见,以辛凉甘润之法治之。可见,不同医家对于该病的病因病机

及治法的侧重点各有不同,这也直接导致了该病在中医治疗上有较大的临床异质性。鉴于此,本研究以两位主治医师对文献的纳入与排除进行了严格筛选,最大可能的保证纳入文献的同质性,并运用系统聚类及关联规则分析法,寻找处方中各中药所隐藏的内在联系,以相对客观、系统的方式揭示遣方用药规律。

3.1 中药频数分析 本研究频数统计结果表明,黄芩、甘草、桔梗、桑白皮、瓜蒌、薏苡仁、杏仁等是治疗支气管扩张伴感染的核心药物。用药频次位于前 2 位的分别是黄芩和甘草。黄芩,性寒,味苦,无毒,归肺经、脾经、胆经、大肠经、小肠经。《本草正》谓其:“清上焦之火,消痰利气,定喘嗽,止失血……疗肺痿肺癰。”且“泻六经实火”,说明黄芩具有很好的泻火解毒的功效。现代药理学表明,黄芩对肺部细菌、真菌、病毒感染均有一定的抑制作用,并能降低气道炎性反应,在临床上较多用于呼吸道感染性疾病^[13-15]。甘草的使用频次仅次于黄芩,其性平,味甘,归肺经、脾经、胃经及心经,具有益气健脾,润肺止咳,缓急止痛,调和诸药的作用。甘草的有效成分可减轻肺部感染,并能抗氧化,增强机体免疫力,缓解气道痉挛,及降低炎症因子对肺组织及气道损伤^[16-18]。因此,可以将黄芩、甘草作为治疗支气管扩张伴感染的核心药物。此外,从频数统计结果可知,高频药物多以清热药居多,其次为补益药与止咳化痰药。补益药中又以补气药与补阴药居多,由此可以反推气阴两虚可能是贯穿该病始终的一个证型,治疗上清热化痰的同时,应顾护气阴,这也与曲敬来的思想相符合^[19]。

3.2 中药四气五味分析 通过对 140 味中药的四气分析可知,治疗上以寒性、温性药物为主,且寒性药物运用最多。寒性药物可清泄肺热、滋补肺阴;温性药物可温化痰饮、温通血脉、温补脾肺,此类药物的多数使用与国医大师洪广祥“治肺不远温”的思想相符^[20-21]。这提示支气管扩张伴感染的患者治疗上以清热为主,兼以补虚温通。通过药味分析可知,该病用药以甘味、苦味、辛味为主。苦味能泄热、燥湿、坚阴,可清泄火热、防热盛伤阴;辛味能发散、行气,可行气祛瘀;甘味能补中、缓急,具有益气生津、和中缓急的作用;辛甘合用,相反相成,甘味补中助津液生成使辛味发散有源;辛味发散太过而伤阴之弊则靠甘味缓和。因此,支气管扩张伴感染的用药多以甘寒之中药如生地黄、瓜

蒌;苦寒之中药如黄芩、浙贝母;苦温之中药如杏仁;辛温之中药如陈皮、半夏。

3.3 系统聚类分析 聚类分析是根据相似事物的共性将其分为几类,以找出隐藏的特点。在中医研究中,采用系统聚类分析可寻找出常见的药物配伍规律。对用药频次 ≥ 14 的 23 味中药予以系统聚类,可得 10 组核心药物。即清热凉血组(2 组):白茅根-侧柏叶、栀子-海蛤壳;养阴清肺组(2 组):生地黄-麦冬、黄芩-甘草;健脾祛痰组(2 组):陈皮-茯苓、半夏-白术;行气平喘组(2 组):桔梗-鱼腥草、杏仁-桑白皮;消痈排脓组(1 组):桃仁-薏苡仁;祛瘀止血组(1 组):白及-三七。通过聚类分析得到的核心药物组充分体现了支气管扩张伴感染的清肺祛痰消痈、祛瘀止血、益气养阴的治疗大法。例如 C4、C5 两组药物合用,多针对痰湿内蕴之证;C6、C7、C8 三组药物合用,多针对热毒蕴肺、痰热瘀结证;C2、C10 两组药物合用多针对气阴两亏之证。方证对应,疗效理想。

3.4 关联规则分析 应用关联规则分析预测药物使用潜在规则,共提取 5 组核心药物,多以清热药与补虚药为主,这也反应出当代医家多认为热毒蕴肺,气阴两亏是该病的常见证型。核心药物组中支持度最高的药对为黄芩-甘草,其次为黄芩-白茅根、白茅根-生地黄、薏苡仁-桃仁、生地黄-侧柏叶。可见,黄芩-甘草为治疗支气管扩张伴感染的基本药对,具有清热解毒、益气润肺的功效,表明在该病治疗中清热润肺是重要的治疗方法。白茅根与生地黄的置信度为 88.89%,可见,清泻肺热的同时应兼顾养阴。

4 总结

本研究发现,中医治疗支气管扩张伴感染的基本规律为:(1)清热为主,重在泻火、凉血、解毒三方面。应用较多的药对主要有海蛤壳-栀子、黄芩-甘草、生地黄-侧柏叶。(2)兼顾补虚,重视益气养阴药物的使用。气阴两虚证候贯穿该病始末,黄芪、党参、白术、甘草、百合、麦冬、生地黄等为常用的益气养阴药物,清热之余不忘补益。(3)重视消痈排脓、止咳平喘,常用药对为桔梗-鱼腥草,薏苡仁-桃仁。(4)酌情使用活血化瘀、止血药物,常用药物有白及-三七,并重视行气祛瘀。本研究探究的支气管扩张伴感染的用药规律与现代医家对该病发病病机研究相一致,较系统地总结了支气管扩张伴感染的常用且效果肯定的药物,以

期为后续该病的治疗提供参考。然而,本研究尚有以下局限性:(1)纳入文献的数量偏少,处方数略显不足;(2)所纳入的文献的诊断标准、有效标准并非完全统一;(3)部分纳入的文献以有效率评估治疗效果,有较大的主观差异性。

参考文献:

- [1] TERPSTRA L C, BIESENBEK S, ALTENBURG J, et al. Aetiology and disease severity are among the determinants of quality of life in bronchiectasis [J]. Clin Respir J, 2019, 13(8):521-529.
- [2] ARAÚJO D, SHTEINBERG M, ALIBERTI S, et al. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis [J]. Eur Respir, 2018, 51(2):1701953.
- [3] 徐小勇, 施毅. 支气管扩张的诊断和治疗进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2017, 16(2):186-190.
- [4] 杨聪宾, 樊茂蓉, 张燕萍, 等. 基于数据挖掘方法总结张燕萍教授治疗支气管扩张症用药经验 [J]. 河北中医, 2018, 40(11):1609-1613.
- [5] 陈磊, 黄燕, 杨爽. 从肺脾论治支气管扩张症的研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(1):157-158.
- [6] 钟麟生. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012:1-10.
- [7] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006:1-194.
- [8] 李雪, 马君. 陶凯教授辨治支气管扩张的经验[J]. 吉林中医药, 2019, 39(2):151-154.
- [9] 荣毅, 曲畅, 李国勤, 等. 李国勤教授辨治支气管扩张症经验总结[J]. 中国医药导报, 2019, 16(7):120-123.
- [10] 闫朋朋, 朱慧志, 胡国俊. 胡国俊运用苇茎汤合生脉散加减治疗支气管扩张症经验[J]. 江西中医药, 2017, 48(6):18-20.
- [11] 杨兴嫒, 周奎龙, 王娟, 等. 史锁芳教授治疗咯血经验撷英[J]. 中国中医急症, 2013, 22(9):1530-1532.
- [12] 邓浩然, 蔡宛如. 蔡宛如教授辛凉甘润法辨治支气管扩张的经验[J]. 陕西中医药大学学报, 2016, 39(5):18-20.
- [13] 张艳丽, 王聪, 朱雷蕾, 等. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 河南中医, 2019, 39(9):1450-1454.
- [14] 徐红日, 李雅莉, 王成祥, 等. 黄芩对流感病毒 FM1 感染所致病毒性肺炎小鼠肺中炎症细胞因子蛋白与基因表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23):5166-5173.
- [15] 邓嘉, 王导新, 梁爱玲, 等. 黄芩苷对急性肺损伤大鼠肺泡液体清除作用的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(5):577-580.
- [16] 李想, 李冀. 甘草提取物活性成分药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2019, 51(5):81-86.
- [17] 陈伟, 马磊, 杨立山. 甘草次酸对哮喘大鼠气道重塑及肺组织 Caspase-3、Bax、Bcl-2 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4):16-19.
- [18] 耿艳艳, 于冰, 周植星, 等. 甘草次酸衍生物 TY501 抗肺纤维化作用及机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2):210-215.
- [19] 王亚琼, 喻群, 张小瑾, 等. 曲敬来治疗支气管扩张经验 [J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(5):29-30.
- [20] 张元兵, 王丽华, 洪广祥. 洪广祥从“治肺不远温”辨治支气管扩张[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(2):1-4.
- [21] 余建玮, 薛汉荣, 张元兵, 等. 国医大师洪广祥教授诊疗肺系疾病学术思想荟萃 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11):3824-3829.