

基于数据挖掘的近 10 年中医辨治甲状腺功能减退症用药规律探讨 *

李秋莲¹, 刘海鹏², 王颜琦¹, 范源^{1, 2△}

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南中医药大学第二附属医院, 云南 昆明 650216)

摘要: **目的** 基于数据挖掘近 10 年中医药辨治甲状腺功能减退症的文章,通过中医传承辅助平台(V2.5 版)分析其用药规律,以期指导临床用药。**方法** 检索中国知识资源总库(CNKI)、万方医学网、中文期刊服务平台(维普网)公开发表的近 10 年中医药治疗甲状腺功能减退症的文献,筛选并且构建相关组方数据库,整理药物,分析其用药规律。**结果** 共筛选出 133 篇文献,140 首中药处方,涉及中药 203 味,分析得出高频次中药、四气五味、归经、关联规则的常用药对、常用核心药对及新处方。**结论** CNKI、万方及维普数据库收录的近 10 年中医药治疗甲状腺功能减退症的文章,重视选择性温平、味甘、归脾肾肝经的中药,药物功效以温补肾阳、益气健脾为主,配伍淡渗利水、补血养阴,为临床治疗甲状腺功能减退症提供文献支撑。

关键词: 甲状腺功能减退症;用药规律;中医传承辅助平台;数据挖掘

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)06-0079-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.06.013

Research on the Law of TCM Differentiation and Treatment of Hypothyroidism in the Past 10 years Based on the Data Mining

LI Qiulian¹, LIU Haipeng², WANG Yanqi¹, FAN Yuan^{1, 2}

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, 650500, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, 650216, China)

ABSTRACT: **Objective** Based on data mining articles on the treatment of hypothyroidism in the traditional Chinese medicine (TCM) in the past 10 years, analyze its medication rules through the TCM inheritance support platform (V2.5 version) in order to guide clinical medication. **Methods** To search the literature on the treatment of hypothyroidism with traditional Chinese medicine which was published in the CNKI, Wanfang Medical Network and VIP in the past 10 years, screening and constructing a database of relevant prescriptions, sorting out the drugs, and drawing the rules of medication. **Results** A total of 133 literatures and 140 Chinese medicine prescriptions were screened, involving 203 Chinese medicines. The analysis showed that the common drug pairs, common core drug pairs and new prescriptions of high-frequency Chinese medicine, four qi and five flavors, meridian distribution, and association rules were obtained. **Conclusion** Articles on the treatment of hypothyroidism with traditional Chinese medicine included in CNKI, Wanfang Med Online and VIP in the past 10 years, paying attention to choosing the drug properties were warm and neutral, the drug tastes were sweet and pungent, and the meridians were spleen, kidney and liver. The efficacy of drug is mainly to warm and tonify kidney-yang, invigorate qi and spleen, eliminate dampness and diuresis, nourish blood and yin, provides strong literature support for clinical treatment of hypothyroidism.

KEY WORDS: hypothyroidism; medication laws; TCM inheritance support platform; data mining

收稿日期: 2020-11-28

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81360652);云南省科技厅-云南中医学院应用基础研究联合专项[2017FF117(-008)];云南省高校中西医结合防治甲状腺病重点实验室项目

第一作者简介: 李秋莲(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗内分泌代谢疾病。

△通信作者: 范源, E-mail: 1647909799@qq.com

甲状腺功能减退症(hypothyroidism)简称甲减,是由于各种原因引起的甲状腺激素合成和分泌减少或组织作用减弱导致的全身低代谢综合征^[1-2]。甲减是常见的内分泌疾病之一,我国甲减患病率有增加趋势,女性多于男性^[1-3]。甲减患者可出现畏寒肢冷、乏力、记忆力减退,典型者可出现反应迟钝、表情呆滞等,甲减对血压、心脏收缩力,血管阻力、心率有一定的影响,被认为是继发性高血压的病因之一,可累积心脏引起心包积液、心力衰竭,甚至黏液性水肿昏迷^[1,4-5]。

现代医学采用优甲乐替代治疗,可以改善促甲状腺激素(TSH)水平,临床观察发现中西医治疗甲减较单纯西医治疗甲减疗效更佳,临床症状改善上有其优势^[6-8]。中医治疗甲减多局限于专家个人经验或个案报道,本文借助中医传承辅助平台(V2.5 版),挖掘近 10 年 CNKI、万方医学网、维普网公开发表治疗甲状腺功能减退症的文献,将搜集的文献进行整理分析,得出近 10 年中医药辨治甲减的用药规律,为临床中医药治疗甲减提供理论支撑。

1 资料与方法

1.1 数据来源 检索近 10 年来 CNKI、万方医学网、维普网公开发表的关于中医药辨治甲状腺功能减退症的文献,分别以“甲状腺功能减退症”“甲减”为主题检索词,并含“中医”“中药”“中医药”进行高级检索,检索时间设置为 2010 年 1 月 1 日至 2020 年 6 月 30 日。

1.2 数据筛选 将检索到的文献参照纳入标准及排除标准进行数据筛选,共筛选出 133 篇文献,140 首中药处方,涉及中药 203 味。

1.2.1 纳入标准 将明确诊断为甲状腺功能减退症且有明确疗效评价的文献纳入,其中包括临床观察文章、专家经验总结、医案医话、治疗体会、辨证论治的文献(具体举例说明);不同文献中药物组成一样的视为同一篇文献;配方颗粒、膏剂、复合制剂、丸剂等制剂中中药组成及剂量完整时同样纳入。

1.2.2 排除标准 诊断及疗效不明确的文献;处方中中药组成及剂量不完整的文献;治疗中中药处方联合针灸、穴位贴敷、穴位注射等中医外治的文献。

1.3 数据库的建立及规范

1.3.1 数据库的建立 将上述文献中筛选出的处方录入中医传承辅助平台(V2.5),选择中医传承辅助平台系统中的“平台管理系统”→“数据分析系统”→“方剂分析”模块录入数据,录入并核查。

1.3.2 数据库的规范 将处方中的中药参照《中药学》^[9]、《中华人民共和国药典》^[10]录入,其中入药部位及炮制方法不同的同一种中药,但功效相同者,计为一味药,如“炒白术”计为“白术”;中药名称不一样的同一味中药,将其名称规范化,如“双花”统一为“金银花”,“仙灵脾”统一为“淫羊藿”。

2 数据统计分析

将中医药治疗甲状腺功能减退症的 140 首处方、203 味中药进行分析,进入中医传承辅助平台,选取统计报表模块,可统计出药物频次、四气统计、五味统计、归经统计;选取数据分析模块,可对组方规律进行分析,最终得到以下结果。

3 数据统计报表结果

3.1 用药频次 通过数据筛选,录入 133 篇文献,包含 140 首处方,203 味中药,对其进行药物频次分析,可得出频次大于 44 次以上的中药有 10 味(如图 1),其中包括以下中药:黄芪(88)、白术(87)、茯苓(80)、党参(62)、淫羊藿(61)、熟地黄(55)、附子(49)、当归(45)、山药(45)、山茱萸(44)。见图 1。

3.2 四气、五味、归经分析 对 140 首处方中的 203 味中药进行统计报表分析,四气中温性药占 45.23%,平性药占 24.42%,寒性药占 19.33%,热性药占 8.63%,凉性药物占 2.38%(如图 2)。五味中甘味药占 44.36%,辛味药占 25.04%,苦味药占 21.02%,酸味药占 4.31%,咸味药占 3.03%,涩药占 2.24%(如图 3)。归经前三依次为脾(821 次)、肾(760 次)、肝(728 次)(如图 4)。

3.3 用药规律分析 基于关联规则的组方规律分析,选择数据分析,设置支持度为 25,置信度为 0.6,支持度个数为 35,常用中药药对的用药模式为 14 组(如表 1),通过用药模式分析,可得药物组合出现的频次。通过关联规则分析,药物组合中置信度为 60%的关联药物共 16 组(如表 2)。

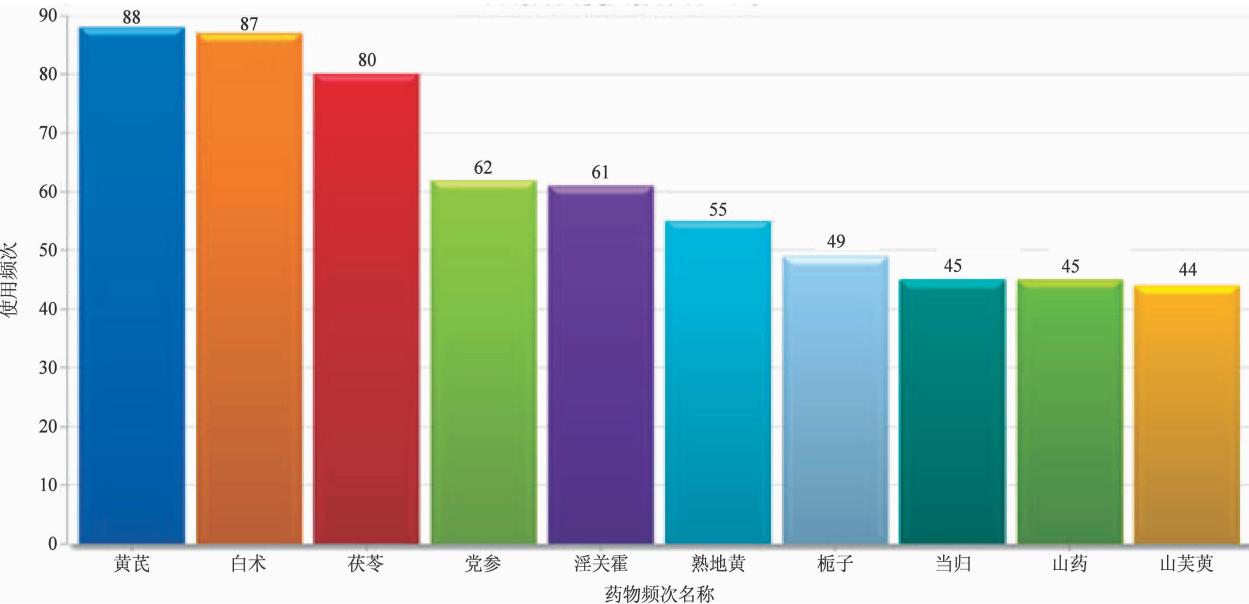


图 1 治疗甲减中药使用频次图

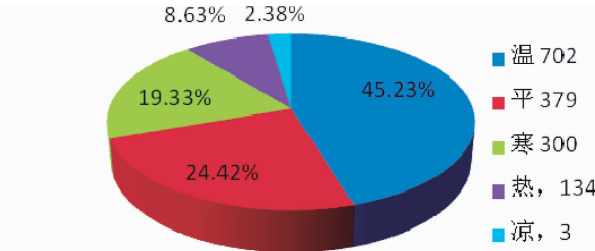


图 2 药物四气的使用频次统计

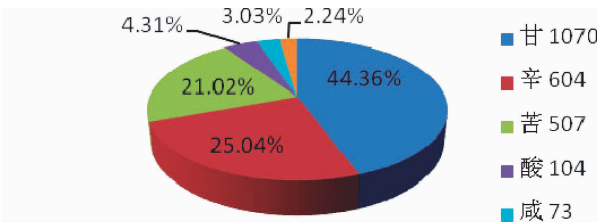


图 3 药物五味的使用频次统计

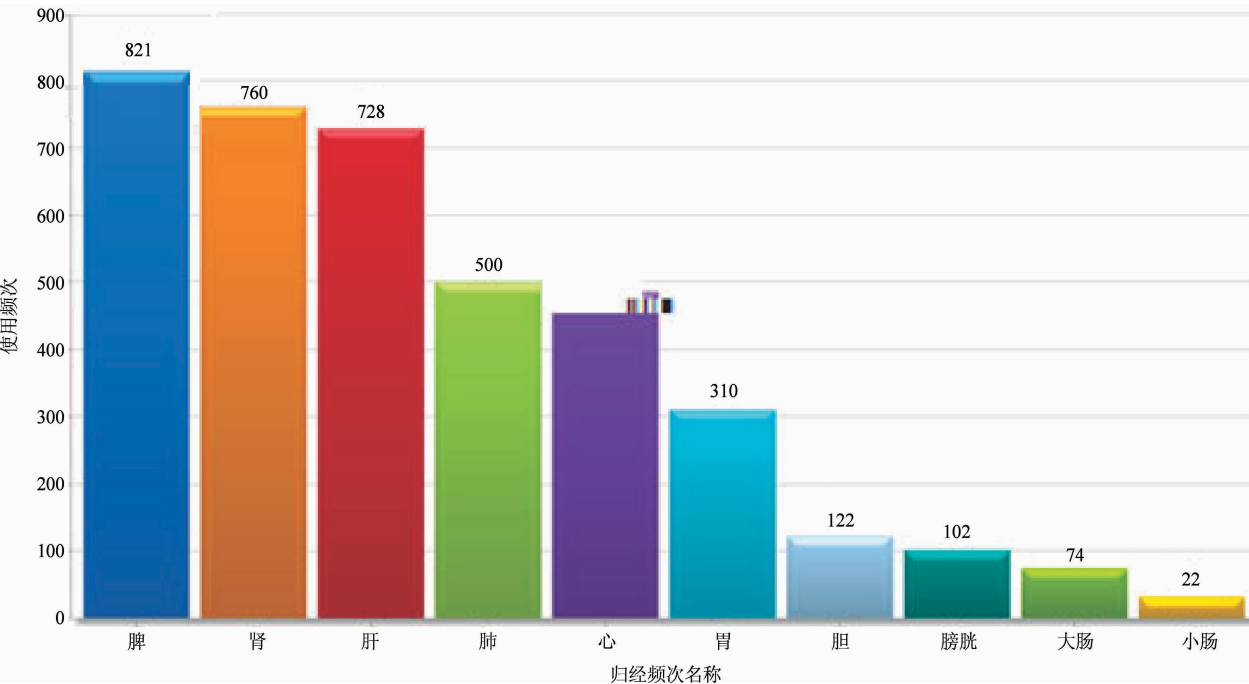


图 4 药物归经使用频次统计

表 1 常用药对及频次

序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次
1	白术,茯苓	57	8	茯苓,附子	36
2	黄芪,白术	54	9	白术,淫羊藿	36
3	黄芪,茯苓	51	10	黄芪,白术,茯苓	36
4	黄芪,淫羊藿	49	11	熟地黄,黄芪	35
5	党参,白术	43	12	党参,茯苓	35
6	党参,黄芪	41	13	黄芪,附子	35
7	淫羊藿,茯苓	41	14	黄芪,当归	35

表 2 常用中药关联规则分析

序号	药物模式	出现频度/%
1	淫羊藿→黄芪	0.803 279
2	当归→黄芪	0.777 778
3	附子→茯苓	0.734 694
4	附子→黄芪	0.714 286
5	茯苓→白术	0.712 5
6	黄芪,茯苓→白术	0.705 882
7	党参→白术	0.693 548
8	淫羊藿→茯苓	0.672 131
9	黄芪,白术→茯苓	0.666 667
10	党参→黄芪	0.661 29
11	白术→茯苓	0.655 172
12	茯苓→黄芪	0.637 5
13	熟地黄→黄芪	0.636 364
14	白术,茯苓→黄芪	0.631 579
15	白术→黄芪	0.620 69
16	黄芪→白术	0.613 636

3.4 基于无监督的熵层次聚类的新处方 通过药物之间相关性发现其隐性规律,进入数据分析页面,选择新方分析,设置相关度为 8,惩罚度为 2,点击聚类,共有 201 条数据,提取出 20 个常用核心药物组合(如表 3),进一步演化为 10 个治疗甲状腺功能减退症的新处方(如表 4)。

4 讨论

甲减当属中医“癭病”“劳癭”范畴,其发病与饮食水土内伤、情志因素、体质因素相关。《吕氏春秋·季春纪》:“轻水所,多凸与癭人。”《诸病源候论·癭候》:“诸山水黑土中,山泉流者,不可久居,常食令人作癭病,

表 3 常用核心药物组合

序号	药物
1	白芍_苍术_补骨脂
2	神曲_阿胶_石菖蒲
3	黄连_生地黄_沙参
4	黄芩_牡蛎_茯苓
5	黄芪_酸枣仁_栀子
6	车前子_补骨脂_槟榔
7	白芥子_鹿角片_麻黄
8	菟丝子_浙贝母_夏枯草
9	墨旱莲_知母_焦麦芽
10	熟地黄_山茱萸_泽泻_山药
11	白芍_柴胡_蒲公英
12	神曲_阿胶_黄豆卷
13	生地黄_川芎_厚朴
14	茯苓_白术_栀子
15	黄芪_巴戟天_黄精
16	车前子_猪苓_补骨脂_川牛膝
17	红参_鹿角片_灵芝
18	菟丝子_夏枯草_杜仲
19	墨旱莲_五味子_百合
20	熟地黄_肉桂_山药_枸杞子

表 4 无监督的熵层次聚类的新处方组合

序号	药物
1	白芍_苍术_补骨脂_柴胡_蒲公英
2	神曲_阿胶_石菖蒲_黄豆卷
3	黄连_生地黄_沙参_川芎_厚朴
4	黄芩_牡蛎_茯苓_白术_栀子
5	黄芪_酸枣仁_栀子_巴戟天_黄精
6	车前子_补骨脂_槟榔_猪苓_川牛膝
7	白芥子_鹿角片_麻黄_红参_灵芝
8	菟丝子_浙贝母_夏枯草_杜仲
9	墨旱莲_知母_焦麦芽_五味子_百合
10	熟地黄_山茱萸_泽泻_山药_肉桂_枸杞子

动气增患。”《杂病源流犀烛·颈项病源流》谓:“西北方依山聚涧之民,食溪谷之水,受冷毒之气,其间妇女,往往生结囊如癭。”均指明癭病的发生与饮食、水土、

情志及体质因素有着密切关系。现今医家认为甲状腺功能减退症的病机关键是阳气虚衰,多为肾阳虚及脾阳虚^[11-16],脾肾阳虚则温煦失常,气血生化不足,患者可表现为畏寒、肢冷,腰膝酸软,少腹部冷痛,倦怠疲乏无力,月经量少,记忆力减退,部分患者可见五更泄泻,严重者可出现心包积液、黏液性水肿。当以温肾助阳,健脾益气为治则遣方用药。

4.1 药物频次、性味归经分析 对近10年中医药治疗甲减的用药规律进行数据分析,从中发现在治疗甲减过程中多选用补益药。首先排名前四均为补气健脾之药,分别为黄芪、白术、茯苓、党参。其中黄芪使用频次最高,其始于《神农本草经》,性温味甘,归脾、肺经,为补益健脾之要药,治疗脾气虚弱,倦怠乏力,常与白术、人参等配伍,如归脾汤。其次为温补肾阳药淫羊藿、附子、山茱萸,最后取补血之品当归、熟地黄,所谓“阳气根于阴,阴气根于阳,无阴则阳无以生”,此处以补阴以生阳。四气中温性药占比最大,其次是平性药。温性药物药性偏温热,具有温里去寒、补火助阳的作用。温性药物的运用,进一步佐证了甲减治疗中温补肾阳的重要性。平性药物作用缓和,调和诸药,与温性药配伍相辅相成。对203味中药进行数据统计分析,发现甘味药选用最多,甘味药具有补益和中之功效,甘温同用入脾肾治以温补脾肾之阳。

归经以脾、肾、肝经为主。脾为后天之本、气血生化之源,脾气虚则气血生化不足,四肢肌肉无以滋养,故常见易疲乏,倦怠无力。妇女以血为本,李时珍云:“妇人,阴类也,以血为主,其血上应太阴,下应海潮,月事一月一行,与之相符”,若脾虚气血生化不足,妇女可见月经量少、时常疲乏无力。肾阳亏虚,肾阳为一身阳气之本,“五脏之阳气,非此不能发”,肾阳亏虚,累及脾脏,脾肾阳虚并见,温煦失司,阳虚则寒冷,临床上可出现畏寒怕冷、腰膝酸软,面色苍白,不欲饮食等症状。肝主疏泄,畅调全身之气机,性喜舒畅而恶抑郁。专家认为肝郁脾虚是甲减的重要病机,当情志不畅时,肝失疏泄,气机郁滞,可见心情低落,时常叹息^[17]。由此,脾肾肝的归经用药对甲减的治疗具有重要意义。

4.2 基于关联规则组方用药分析 药物配伍频次由高向低分别为:白术-茯苓,黄芪-白术,黄芪-茯苓,黄芪-淫羊藿,党参-白术,党参-黄芪,茯苓-附子,白

术-淫羊藿,黄芪-白术-茯苓,熟地黄-黄芪,党参-茯苓,黄芪-附子,黄芪-当归。由上高频次用药组合以黄芪、白术、茯苓、淫羊藿、党参为主要药物,功效温补肾阳、益气健脾,配合茯苓健脾利水渗湿,附子温补肾阳,当归、熟地黄补血养阴,高频用药模式与高频次单药物相吻合,再次证明甲减治疗中补气健脾、温阳利水、补血养阴的重要性。通过关联规则分析,排名前三依次为淫羊藿→黄芪,当归→黄芪,附子→茯苓。淫羊藿辛甘性温燥烈,可温补肾阳,黄芪归脾肺经,性甘温,为补益脾气之要药,两者合用,即可补肾阳,又可健脾益气,脾肾兼补。方水林主任医师认为甲减治疗应健脾补肾温阳为主^[18],临床研究表明补肾阳法治疗甲减可以缓解临床症状,并改善甲状腺功能及机体代谢^[19-20]。甲减患者脾气亏虚,气血生化无源,乏力、女子月经量少等气血亏虚的症状,当归味甘,辛温,可补血活血,为补血之圣药,黄芪补气,两药相配伍,气血双补。附子辛甘温煦,有益火消阴、峻补元阳之效,茯苓味甘,入脾经,可健脾益气,亦利水渗湿,甲减重症患者,可出现心衰、胫前黏液性水肿。据五行学说^[21]:“脾主土,肾主水,土克水”,若脾虚土不能克制于水,则肾水泛滥出现水肿。附子与茯苓两药相合,即可增强健脾,补益脾气,又可增加温肾阳、利水之功。

4.3 基于无监督的熵层次聚类的新处方分析 基于无监督的熵层次聚类分析中,可以得到20个核心药物组合,10个新处方。新方中应用补骨脂、墨旱莲、菟丝子、黄精、鹿角片、柴胡、浙贝母、夏枯草、牡蛎、沙参、生地黄等药物。其中补骨脂、墨旱莲、菟丝子、黄精、鹿角片等具有补肾阳、益肝肾的作用,对于临床治疗甲减中补肾温阳药物选用提供一个更广泛的思路,不局限于某一部分药物。甲减在中医归属于“癭病”,以疏肝理气、消癭散结为治法^[14,22],柴胡、浙贝母、夏枯草、牡蛎具有疏肝解郁、软坚散结的作用。新方中单味药物在甲减治疗中的运用具有参考价值,但新方药物组合的配伍比例及剂量不明确,尚不完整,需要进一步临床实践证明。

挖掘近10年中医药治疗甲减的140首处方,发现甲减治疗中的前10个高频中药,分别为黄芪、白术、茯苓、党参、淫羊藿、熟地黄、附子、当归、山药、山茱萸,以补气药及补阳药为主,配伍补血及利水渗湿药,药性多为温性及平性,以甘味多见,主要归经为

脾、肾、肝经。关联规则显示淫羊藿配伍黄芪、当归配伍黄芪、附子配伍茯苓等为组方常用药对。由此,对近 10 年中医药治疗甲减的文献分析发现温补肾阳、健脾益气为主要治疗方法,配伍淡渗利水、补血养阴,为中医药治疗甲减提供一些可参考的理论依据,使中医药在治疗甲减中更具优势。

参考文献:

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊疗指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2): 167-180.
- [2] 陈灏珠. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 724.
- [3] 关云凤, 陆征, 姜鹏, 等. 我国成人甲状腺功能减退症患病率的系统综述 [J]. 中华地方病学杂志, 2017, 36(10): 772-776.
- [4] UDOVICIC M, PENNA R H, PATHAM B, et al. Hypothyroidism and the Heart [J]. Methodist Debaque Cardiovasc J, 2017, 13(2): 55-59.
- [5] STABOULI S, PAPA KATSIKA S, KOTSIS V. Hypothyroidism and hypertension [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010, 8(11): 1559-1565.
- [6] 王美阁. 中西医结合治疗甲状腺功能减退临床观察[J]. 中医临床研究, 2017, 9(8): 121-123.
- [7] 于晓红. 中医药治疗甲状腺功能减退的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2014, 1(1): 197.
- [8] 李承沅, 谢春光. 中医药治疗甲状腺功能减退症研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(20): 65-66.
- [9] 钟赣生. 中药学 [M]. 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 59-454.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 3-384.
- [11] 方水林. 甲状腺功能减退症辨证分型施治浅析 [J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(10): 3-4.
- [12] 毛阳, 张晓昀, 王旭玲, 等. 甲状腺功能减退症的中医药辨证治疗概述[J]. 黑龙江中医药, 2015, 44(2): 82-84.
- [13] 焦婷婷, 娄锡恩. 甲状腺功能减退症中医药研究概况[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(3): 92-94.
- [14] 张美珍, 倪青. 甲状腺功能减退症中医药治疗进展[J]. 北京中医药, 2018, 37(9): 851-854.
- [15] 周雨, 陈惠, 倪青. 甲状腺功能减退症中医学病因病机探讨[J]. 北京中医药, 2012, 31(3): 189-190.
- [16] 张正阳, 李斌斌, 刘春红. 阳虚证甲状腺功能减退症中医药研究现状[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(11): 2177-2180.
- [17] 张梅菊, 马小军, 张津怀, 等. 王志刚主任医师从肝脾论治甲状腺功能减退症经验 [J]. 中医研究, 2016, 29(5): 37-39.
- [18] 陈徐栋, 方水林, 宁帆. 健脾益肾方治疗脾肾阳虚证原发性甲状腺功能减退症临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(7): 84-87.
- [19] 刘丽丽. 温肾阳法治疗甲减临床疗效观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [20] 熊莉华, 魏华, 隋昞, 等. 温肾阳法治疗甲状腺机能减退症疗效观察[J]. 新中医, 2014, 46(6): 39-40.
- [21] 孙广仁, 郑洪新. 中医基础理论[M]. 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 45-46.
- [22] 黄学阳, 刘大晟, 林鸿国, 等. 从病因病机探析瘰疬病的中医防治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4): 460-462.