

基于数据挖掘方法分析黄春林教授治疗 肾病综合征用药经验*

凌颖茹¹, 赵 龙², 白 莉², 卢富华³, 刘旭生³, 郭新峰³, 邹 川^{3**}

(1. 广州市番禺区中医院 广州 511400; 2. 广州中医药大学第二临床医学院 广州 510405;
3. 广东省中医院 广州 510120)

摘 要:目的:应用中医传承辅助系统软件分析黄春林教授治疗肾病综合征(NS)的用药及组方规律。方法:收集黄春林教授治疗 NS 病例,录入“中医传承辅助平台”系统,采用系统中的关联规则、改进互信息法、复杂系统熵聚类等无监督数据挖掘方法,总结黄教授治疗 NS 的常用药物及分析方剂中的组方规律。结果:对纳入的 68 名患者病例,共 280 张处方进行分析,确定处方中药物的使用频次,药物间的关联,挖掘黄春林教授治疗 NS 的基本方及 8 首新处方。结论:数据挖掘法对于挖掘名老中医临床经验具有重要实用价值。

关键词:数据挖掘方法 肾病综合征 黄春林 用药经验

doi: 10.11842/wst.2013.05.032 中图分类号:R249 文献标识码:A

肾病综合征(Nephrotic Syndrome, NS)是由不同原因造成各种肾脏病理损害的一组肾小球疾病,是以大量蛋白尿、低蛋白血症、水肿和高血脂症以及其他代谢紊乱为特征的一组症候群,其中尤以大量蛋白尿为最基本特征。西医治疗以糖皮质激素及免疫抑制剂为主,疗效显著,但不可避免的带来了一定的副作用,长期的临床实践证明,中西医结合治疗 NS 可在一定程度上减少西药的毒副作用,从而可能改善预后。

中医传承辅助系统(V1.1)软件由中国中医科学院中药研究所和中国科学院自动化所联合开发,此软件以方剂分析为突破点,采用数据挖掘方法,

如集成关联、规则分析、改进的互信息法、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类等进行分析,并实现数据输出及网络可视化展示。软件中设置有临床信息采集系统、平台数据管理系统、资料管理系统、数据检索系统、统计表报系统、数据挖掘分析系统等 6 个系统,当录入数据后,设置相关参数,软件即可进行数据分析,得出相应结果,并可根据个人需求导出病案及文本,操作简单,使用方便。该软件有效辅助名老中医传承工作经验,加强临床医案的总结,为中新药处方发现提供新途径^[1]。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2008 年 1 月 1 日~2012 年 12 月 31 日间,广东

收稿日期:2013-06-19

修回日期:2013-07-12

* 国家中医药管理局 2011 年全国名老中医传承工作室建设项目(2012KT1301):黄春林全国名老中医药专家传承工作室,负责人:刘旭生;国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设科研专项,负责人:刘旭生。

黄春林教授是全国第 2、3、4 批全国老中医药专家学术经验继承工作的指导老师,广东省的名中医,从事临床、科研、教学 40 余年,擅长心、肾疾病等内科病的中西医诊治。本研究借助“中医传承辅助平台”软件系统,采用系统中的关联规则、复杂系统熵聚类等无监督数据挖掘方法,对黄春林教授治疗肾病综合征的用药规律进行分析。

** * 通讯作者:邹川,博士,副主任医师,主要研究方向:中医药防治慢性肾脏病。

省中医院黄春林教授门诊 68 名患者的病例及 280 首中药处方。

1.2 研究方法

1.2.1 分析软件

“中医传承辅助系统(V1.1)”软件,由中国中医科学院中药研究所提供。

1.2.2 处方录入及核对

将上述处方录入“中医传承辅助系统(V1.1)”。为减少录入错误,确保数据准确,录入完成后,由 2 人负责数据审核。

2 数据分析

通过“中医传承辅助系统”中“数据分析”模块的“方剂分析”功能,进行数据的提取及分析。分别点击按钮“药物频次统计”、“组方分析”、“新方分析”,得出治疗肾病综合征的常用药物、药物之间的关联规律、新的组合及新处方。

3 研究结果

3.1 用药范围统计分析

本研究共有 280 条处方,134 味中药。使用频率 $\geq 10\%$ 的药物,其中使用频次前 10 位的分别是杜仲、菟丝子、黄芪、芡实、女贞子、丹参、藿香、蒲公英、甘草、山药。具体见表 1。

134 味药中,使用诊次较多的有补虚药、收涩药、清热药、利水渗湿药、活血化瘀药、化湿药,具体见表 2。

3.2 基于关联规则分析的组方规律分析

应用关联规则方法,使用软件“数据分析系统”中的“组方规律”模块,进行数据预读后,把支持度(表示该药物组合在所有药物组合中同时出现的次数)设为 170,置信度设为 0.95,得到常用药物模式 72 条,包含 8 味中药,具体见表 3。

3.3 基于熵聚类的方剂组方规律分析

3.3.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

依据黄春林教授治疗肾病综合征录入处方数量,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关联度,将关联系数为 0.02 以上的药对列表,具体见表 4。

3.3.2 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度分析结果为基础,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,共 40 个。具体见表 5。

3.3.3 基于无监督的熵层次聚类新方分析

在以上核心组合的基础上,通过软件集成的熵层次聚类方法,挖掘得到聚类新处方的组合共 8 对。

表 1 常用药物分布情况(频率 $\geq 10\%$)

中药名称	频次	频率(%)	中药名称	频次	频率(%)
杜仲	270	96.43	枸杞子	90	32.14
菟丝子	263	93.93	山萸肉	75	26.79
黄芪	233	83.21	炒薏苡仁	63	22.50
芡实	232	82.86	制何首乌	55	19.64
女贞子	226	80.71	小蓟	53	18.93
丹参	223	79.64	北沙参	48	17.14
藿香	218	77.86	黄精	46	16.43
蒲公英	212	75.71	当归	46	16.43
甘草	172	61.43	白茅根	43	15.36
山药	168	60.00	香附	37	13.21
茯苓皮	143	51.07	苏木	37	13.21
淫羊藿	131	46.79	重楼	36	12.86
石斛	98	35.00	丹皮	36	12.86
炙甘草	96	34.29	沙参	32	11.43
海螵蛸	94	33.57	生地	30	10.71

表 2 134 种药物归类

药物种类	药物数	使用诊次	使用频率 (%)
补虚药	35	2 093	50.97
收涩药	8	416	10.31
清热药	17	376	9.16
利水渗湿药	11	306	7.45
活血化瘀药	9	284	6.92
化湿药	2	233	5.67
止血药	6	108	2.63
化痰止咳平喘药	6	58	1.41
理气药	4	55	1.34
安神药	6	41	1.00
平肝熄风药	4	39	0.95
解表药	12	38	0.93
泻下药	1	25	0.61
消食药	2	18	0.44
祛风湿药	4	11	0.27
温里药	3	3	0.07
杀虫止痒药	1	2	0.05

具体见表 6。

3.3.4 核心药物组合聚类分析

在核心药物组合的基础上,进一步聚类,得到 8 个新处方,具体见表 7。

利用系统中的“网络展示”功能,可直观地把新方中不同药物间的联系展示成图,具体见图 1。

4 讨论

4.1 核心方药的分析

黄春林教授认为 NS 以脾肾功能失调、气血阴阳亏虚为病变之本;冰湿、湿热、瘀血阻滞为病变之标,因此应以健脾、固肾、养肝,清利活血为大法,予以相应功效的中药组方进行治疗^[2]。

从使用频次上看,使用频次在 100 次以上的药物有杜仲、菟丝子、黄芪、芡实、女贞子、丹参、藿香、蒲公英、甘草、山药、茯苓皮、淫羊藿;从功效上看,补虚药使用频率最高,大于 50%,其中补气药 8 味,补血药 6 味,补阴药 10 味,补阳药 11 味,补阳药、补气药使用频次最高;使用频次在 200 次以上的有收涩药、清热药、利水渗湿药、活血化瘀药、化湿药。根据关联规则分析方法,设置支持度为 170,置信度为 0.95 后得出 72 条用药模式,包含 8 味中药:黄芪、杜仲、菟丝子、女贞子、芡实、丹参、蒲公英、藿香,这 8 味药联系紧密,组成了黄春林教授治疗 NS 的核心方。

黄芪,首记《神农本草经》,味甘,微温,有补虚之效;《本草正义》:“黄芪,补益中土,温养脾胃,凡中气不振,脾土虚弱,清气下陷者最宜”。现代药理表明黄芪具有调血压、保肝、利尿、抗菌、增强机体免疫功能的作用,其主要成分黄芪多糖能通过一氧化氮介导信息传导通路,提高体液免疫能力,并能促

进胸腺、脾等免疫器官的发育,对多种细胞因子有调节作用^[3]。黄芪多糖可以抑制转化生长因子 β_1 mRNA 在受损肾小管细胞的过度表达,从而延缓肾小球硬化的发展;还可抑制 NF- κ B 的表达,上调 IkB 的表达,抑制肾脏局部组织的炎症;并可以明显降低大鼠肾髓质水通道蛋白 2 的表达,增加尿量,缓解水钠储留;黄芪多糖还可以减少足细胞凋亡,改善尿蛋白^[4]。杜仲,为补肾之要药。《神农本草经》曰:“味辛平。主腰脊痛,补中,益精气,坚筋骨,强志,除阴下痒湿,小便余沥。久服轻身耐老”。黄春林教授常用菟丝子与杜仲配伍,菟丝子味甘,性温,归肝、肾、脾经,有补肾固精,养肝明目之效;2 者均为补阳药,共凑补肾阳之效。但《本草新编》则认为杜

表 3 支持度 170,置信度 0.95 的药物模式 (显示频次 ≥ 180)

药物	出现频次	药物	出现频次
杜仲,菟丝子	259	女贞子,芡实,杜仲,菟丝子	195
杜仲,黄芪	225	丹参,芡实	194
黄芪,菟丝子	224	芡实,杜仲,黄芪	193
芡实,杜仲	223	女贞子,黄芪	191
女贞子,杜仲	222	芡实,黄芪,菟丝子	191
杜仲,黄芪,菟丝子	221	女贞子,丹参	190
女贞子,菟丝子	219	丹参,黄芪,菟丝子	190
女贞子,杜仲,菟丝子	217	丹参,杜仲,黄芪	189
芡实,菟丝子	216	女贞子,黄芪,菟丝子	189
丹参,杜仲	214	芡实,杜仲,黄芪,菟丝子	189
芡实,杜仲,菟丝子	213	女贞子,杜仲,黄芪	188
杜仲,藿香	212	女贞子,杜仲,黄芪,菟丝子	188
丹参,菟丝子	212	丹参,芡实,杜仲	187
丹参,杜仲,菟丝子	208	丹参,杜仲,黄芪,菟丝子	187
杜仲,蒲公英	207	芡实,藿香	186
菟丝子,蒲公英	207	女贞子,丹参,杜仲	186
菟丝子,藿香	205	女贞子,丹参,菟丝子	186
女贞子,芡实	204	丹参,芡实,菟丝子	185
杜仲,菟丝子,蒲公英	203	女贞子,丹参,杜仲,菟丝子	184
杜仲,菟丝子,藿香	203	黄芪,藿香	183
芡实,黄芪	200	丹参,藿香	183
女贞子,芡实,杜仲	200	丹参,芡实,杜仲,菟丝子	182
女贞子,芡实,菟丝子	197	芡实,杜仲,藿香	180
丹参,黄芪	196		

补肾药,大多滋腻,芡实能祛湿,同时不伤阴。此 5 药合用补肾气、滋肾阴、温肾阳,且补而不腻,为补肾之上品。

黄春林教授认为 NS 患者因其高凝、高血脂等常出现血瘀证,丹参具有活血祛瘀之效,现代药理表明丹参不仅具有抗血栓形成,改善微循环的功能,而且具有保肝,降低血脂功效^[5]。南方多湿,多用藿香,其味辛,微温,归脾、胃、肺经,《本草正义》曰“藿香,清芬微温,善理中州湿浊痰涎,为醒脾快胃,振动清阳妙品”。黄春林教授认为肾病若滋补太过,有碍脾气升清,有聚湿之嫌,所以创立健脾 5 法^[6],在补肾的同时应用健脾化湿之品,方能补而不腻。蒲公英性甘寒,防黄芪、杜仲等温燥太过,且不伤脾胃正气,体现了黄教授寒热并用思想。此 8 味药物为黄春林教授治疗 NS 的基本方,体现了健脾补肾、清热利湿活血的治疗大法,亦体现出黄教授辨证施治,西为中用的用药特点^[7],且与临床用药经验相一致。

4.2 新方分析

通过软件熵层次聚类法提出了 8 个新处方,既推演出黄教授临床常用的治疗模式,也探索出日常临床中容易忽略的隐性知识。

新方 8 中芡实、山萸肉、何首乌、鹿角胶、苏木、沙参,均由较高频次药物组成,此方为黄教授治疗慢性肾小球疾病蛋白尿的自拟方^[8],可随证加减灵活运用。新方 6 中女贞子、山萸肉、牡丹皮、芡实、苏木、沙参方,与前方相比较,少了鹿角胶、首乌等温阳、补血之品,增加女贞子以加强滋阴之效,牡丹皮清虚热、凉血活血,适用于肾病综合征阴虚化热患者。此 2 方均为黄教授临床上常

用。杜仲性过燥,须与滋阴之品同用。黄春林教授则常用女贞子与杜仲配伍使用,女贞子味甘、苦,性凉,归肝肾经,具有滋补肝肾,乌须明目之效;所谓“善补阳者,必阴中求阳”;杜仲、菟丝子与女贞子相配,阴阳调和,温凉并用,燥湿相宜,健腰补肾。芡实甘、涩、平,归脾、肾经,有益肾固精,补脾止泻,祛湿止带之效;《本草新编》认为其功全在补肾去湿,认为

仲性过燥,须与滋阴之品同用。黄春林教授则常用女贞子与杜仲配伍使用,女贞子味甘、苦,性凉,归肝肾经,具有滋补肝肾,乌须明目之效;所谓“善补阳者,必阴中求阳”;杜仲、菟丝子与女贞子相配,阴阳调和,温凉并用,燥湿相宜,健腰补肾。芡实甘、涩、平,归脾、肾经,有益肾固精,补脾止泻,祛湿止带之效;《本草新编》认为其功全在补肾去湿,认为

表4 药物间关联度分析(相关度为8,惩罚度为4)

项目1	项目2	关联系数	项目1	项目2	关联系数
芡实	甘草	0.047 434 72	制何首乌	旱莲草	0.022 313 68
芡实	决明子	0.047 333 54	女贞子	旱莲草	0.021 858 22
山萸肉	山药	0.034 259 92	甘草	苏木	0.021 592 71
沙参	灵芝	0.029 011 28	丹参	藿香	0.021 097 00
芡实	丹参	0.027 673 04	芡实	海螵蛸	0.020 956 55
甘草	香附	0.026 308 27	山萸肉	猪苓	0.020 839 63
甘草	海螵蛸	0.025 956 03	淫羊藿	辛夷	0.020 745 84
女贞子	山药	0.025 781 45	炙甘草	丹参	0.020 437 00
芡实	重楼	0.024 543 67	女贞子	制何首乌	0.020 362 29
芡实	北沙参	0.023 948 04	丹参	制何首乌	0.020 362 05
芡实	炙甘草	0.023 436 75	炙甘草	苏木	0.020 267 75
炙甘草	土茯苓	0.023 390 82	甘草	猪苓	0.020 204 07
甘草	山萸肉	0.023 032 78	丹参	山萸肉	0.020 160 85

表5 基于复杂系统熵聚类的治疗NS核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	石苇,芡实,山药	21	藿香,合欢花,香附
2	小蓟,炒麦芽,法半夏	22	藿香,延胡索,辛夷
3	小蓟,白茅根,香附	23	女贞子,山萸肉,丹皮
4	小蓟,合欢花,香附	24	女贞子,丹皮,灵芝
5	天麻,地肤子,仙鹤草	25	秦皮,合欢花,香附
6	龟甲胶,丹参,延胡索	26	当归,淫羊藿,枸杞子
7	龟甲胶,女贞子,灵芝	27	当归,茯苓皮,茯神
8	炒麦芽,法半夏,木香	28	当归,茯苓皮,猪苓
9	黄精,当归,茯神	29	淫羊藿,太子参,枸杞子
10	黄精,当归,猪苓	30	淫羊藿,太子参,黄芪
11	白茅根,淫羊藿,大黄	31	淫羊藿,枸杞子,大黄
12	丹参,甘草,延胡索	32	淫羊藿,枸杞子,山药
13	丹参,甘草,沙参	33	山萸肉,丹皮,鹿角胶
14	丹参,延胡索,黄芪	34	丹皮,泽泻,石斛
15	丹参,苏木,沙参	35	茵陈,麦芽,肉苁蓉
16	菟丝子,豨莶草,麦冬	36	炒黄连,薄盖灵芝,蝉花
17	蒲公英,枸杞子,大黄	37	辛夷,牡丹皮,旱莲草
18	蒲公英,大黄,薏苡仁	38	芡实,山萸肉,首乌,鹿角胶
19	决明子,女贞子,沙参	39	芡实,首乌,苏木,山药
20	藿香,合欢花,乌药	40	龟甲胶,延胡索,辛夷,紫苏梗

表 6 新方聚类的药物组合

新方药物组合	新方药物组合
小蓟-白茅根-香附	小蓟-合欢花-香附
黄精-当归-茯神	黄精-当归-猪苓
丹参-甘草-延胡索	丹参-甘草-沙参
生地-杜仲-牡丹皮	辛夷-牡丹皮-旱莲草
藿香-合欢花-乌药	藿香-合欢花-香附
女贞子-山萸肉-牡丹皮	芡实-女贞子-山萸肉-苏木-沙参
当归-茯苓皮-茯神	当归-茯苓皮-猪苓
芡实-山萸肉-制何首乌-鹿角胶	芡实-山萸肉-制何首乌-苏木-沙参

表 7 基于熵层次聚类的治疗 NS 新方

序列号	新方组合
1	小蓟-白茅根-香附-合欢花
2	黄精-当归-茯神-猪苓
3	丹参-甘草-延胡索-沙参
4	生地-杜仲-牡丹皮-辛夷-旱莲草
5	藿香-合欢花-乌药-香附
6	女贞子-山萸肉-牡丹皮-芡实-苏木-沙参
7	当归-茯苓皮-茯神-猪苓
8	芡实-山萸肉-制何首乌-鹿角胶-苏木-沙参

用的消蛋白方。新方 7 中当归、茯苓皮、猪苓,茯苓、猪苓利水渗湿,含五苓散之义,配以当归补血活血,适用于阴虚水泛者。新方 2 中黄精、当归、茯神、猪苓,黄精补滋阴益精,茯神渗湿安神,与前方比,适用于水肿较轻,阴血亏虚兼失眠者。新方 5 中藿香、合欢花、乌药、香附,乌药行气止痛,温肾散寒,香附疏肝理气止痛,解郁安神,藿香芳香化湿,肝主一身之气,肝气不舒,则气机不畅,气停则水生,适用于肝气不舒,湿阻中焦的患者。新方 3 含丹参、甘草、延胡索、沙参,延胡索活血、行气、止痛,丹参活血祛瘀,适用于瘀血阻络之痛证。新方 1 含小蓟、白茅根、香附、合欢花,小蓟、白茅根同为凉血止血之效,2 者常相须而用,香附、合欢花理气解郁,此方适用于气滞血尿患者。新方 4 含生地、杜仲、牡丹皮、辛夷、旱莲草;生地、旱莲草 2 者共补肾阴,杜仲补肾阳,牡丹皮凉血活血,辛夷发散风寒,通鼻窍,此方适用于日常体虚易感冒的患者,在感冒前期症状较轻时使用,防止反复感染刺激,诱发 NS 复发。而在本研究的方剂中辛夷仅出现 5 次,由此可见此软件善于挖掘低频次高联系度的隐性药物。

5 结语

数据挖掘法已成为现今名老中医传承工作中的重要、流行的方法。数据挖掘方法能多角度、多层次地对名老中医治疗经验进行分析与推演,并且能将临床中容易忽略的隐性知识呈现出来,帮助临床医生进一步领悟名老中医学学术思想,有利于临床应用及新

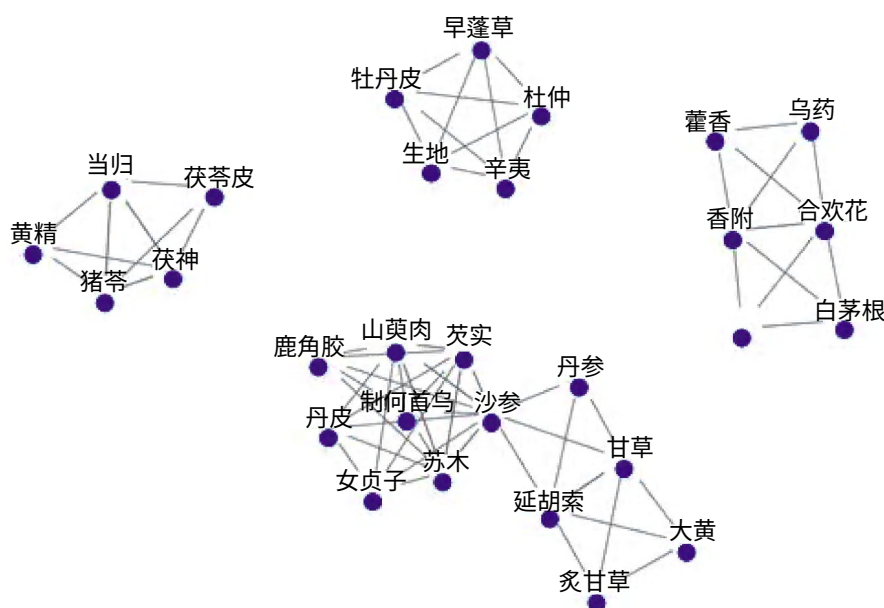


图 1 治疗 NS 的新方组合图

药的开发。

数据挖掘技术有其局限性,如应用聚类分析和关联规则等数据挖掘方法得到的核心组合、组方规则和新处方等,还需结合中医药理论与实践进行综合分析、评价,并进一步验证才能应用到临床中去。

参考文献

- 1 卢朋,李健,唐仕欢,等.中医传承辅助系统软件开发与应用.中国实验方剂学杂志,2012,518(9):2~4.
- 2 刘旭生.黄春林教授治疗肾病综合征经验.陕西中医,2003,24(4):342~344.
- 3 吴梅,谭睿.黄芪多糖研究进展.川北医学院学报,2013,28(1):17~22.
- 4 闫凌云,杨叔禹,李学军.黄芪多糖对糖尿病肾病防治机制的研究进展.医学综述,2012,18(11):1727~1729.
- 5 黄春林,朱晓新.中药药理与临床手册.北京:人民卫生出版社,2006:694~701.
- 6 李芳,徐大基.黄春林教授健脾五法简介.现代中西医结合杂志,2004,13(23):3108~3109.
- 7 林启展,徐大基,刘旭升.名中医黄春林教授的用药特点.中医教育,2001,20(1):53~55.
- 8 李显波,黄春林.补身体抑制免疫法治慢性肾小球肾炎蛋白尿辨证思路浅析.新中医,2009,41(5):113~114.

Analysis on Professor *Huang Chunlin's* Experiences in Herbal Administration for Nephrotic Syndrome Based on Data Mining

*Ling Yingru*¹, *Zhao Long*², *Bai Li*², *Lu Fuhua*³, *Liu Xusheng*³, *Guo Xinfeng*³, *Zou Chuan*³

(1. Panyu Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 511400, China;

2. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

Abstract: This study was aimed to analyze the medication and herbal prescription rules in the treatment of nephrotic syndrome (NS) by Prof. *Huang Chunlin* with Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (TCMISS). Prescriptions used for NS treatment were collected and the data was entered into the TCMISS. The commonly used herbs and herbal prescription rules in NS treatment by Prof. *Huang* were summarized through the association rules, revised mutual information, complex system entropy cluster and other unsupervised hierarchical clustering methods. The results showed that based on the analysis of 280 prescriptions from 68 patients, the frequency of each herb and association rules among herbs included in the database were identified. And the basic NS treatment prescription by Prof. *Huang Chunlin* and 8 new prescriptions were mined from the database. It was concluded that data mining is of great practical value to the summarization of clinical experiences of well-known TCM doctors.

Keywords: Data mining, nephrotic syndrome, *Huang Chunlin*, medication experiences

(责任编辑 张丰丰 张志华, 责任译审 王 晶)