

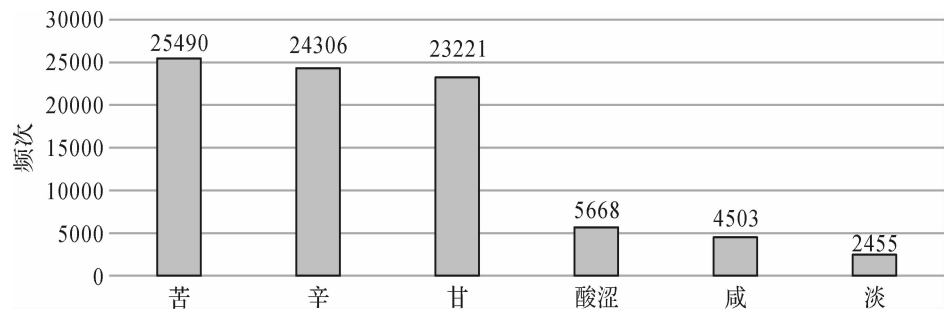


图 2 王真治疗支气管哮喘的药物药味频次

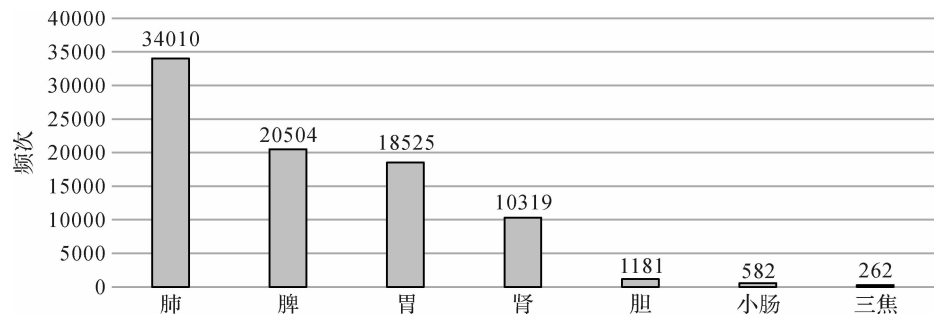


图 3 王真治疗支气管哮喘药物归经频次

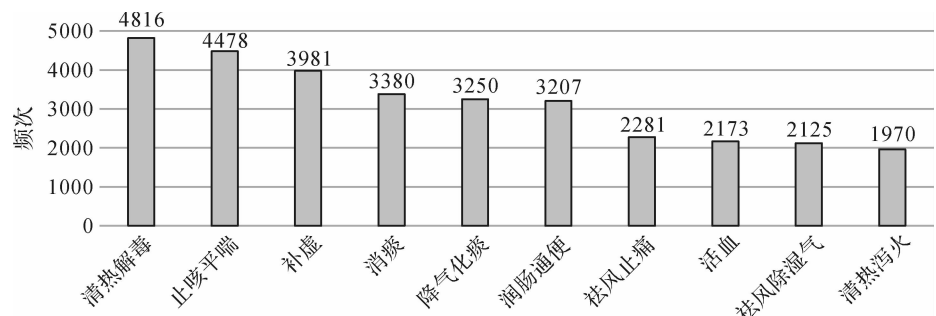


图 4 王真治疗支气管哮喘的药物药效频次

表 1 王真治疗支气管哮喘中药频次(降序排列)

排序	中药	用药频次	占比一(%)	占比二(%)	排序	中药	用药频次	占比一(%)	占比二(%)
1	白芍	2 712	3.33	63.63	14	紫苏叶	1 073	1.32	25.18
2	旋覆花	2 405	2.95	56.43	15	麻黄	1 050	1.29	24.64
3	紫苏子	2 362	2.90	55.42	16	桔梗	1 027	1.26	24.10
4	前胡	2 226	2.67	51.01	17	款冬花	1 015	1.24	23.82
5	射干	2 174	3.23	61.89	18	细辛	1 000	1.23	23.46
6	甘草	2 057	2.52	48.26	19	紫菀	942	1.16	22.10
7	葶苈子	1 959	2.40	45.96	20	当归	931	1.14	21.84
8	茯苓	1 878	2.30	44.06	21	枇杷叶	920	1.13	21.59
9	穿山龙	1 828	2.44	46.78	22	西青果	904	1.11	21.21
10	白术	1 612	1.98	37.82	23	地肤子	902	1.11	21.16
11	僵蚕	1 507	2.05	39.22	24	肺形草	890	1.09	20.88
12	蝉蜕	1 500	1.84	35.19	25	玄参	887	1.09	20.81
13	地龙	1 340	1.64	31.44	26	芦根	854	1.05	20.74

王雅琴,等:基于数据挖掘探讨王真教授治疗支气管哮喘的用药经验

表2 高频中药关联规则分析(置信度>98%)

序号	前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
1	枇杷叶、款冬花	紫菀	10.05	100.00
2	肺形草、地龙	穿山龙	11.19	100.00
3	肺形草、款冬花	紫菀	20.36	99.67
4	地龙、款冬花	紫菀	10.05	99.33
5	芦根、僵蚕	穿山龙	11.46	98.82
6	桔梗、射干	麻黄	10.92	98.77
7	芦根、地龙	穿山龙	10.11	98.67
8	肺形草、枇杷叶	紫菀	11.46	98.24
9	肺形草、僵蚕	穿山龙	14.43	98.13
10	款冬花、地龙	僵蚕	10.59	98.09
11	桔梗、蝉蜕	射干	13.96	98.07
12	僵蚕、地龙	穿山龙	10.38	98.05

2.4 高频药物聚类分析运用SPSS Statistics 22.0软件对26味高频药物进行系统聚类分析,采用组间连接法,度量标准选择Pearson相关性,输出树状图。见图5。根据树状图及临床实践,在聚3类时达到相对较优分类。见表3。第1类为枇杷叶、紫菀、款冬花、肺形草、桔梗、射干、蝉蜕、紫苏叶、西青果、葶苈子、旋覆花、紫苏子、地龙、僵蚕、穿山龙、白芍、麻黄、甘草、前胡、地肤子、细辛,以化痰止咳平喘和清热解毒为主;第2类为芦根、玄参,以清热降火为主;第3类为白术、茯苓、当归,以补虚和健脾为主。见表3。

3 讨论

结合以上数据挖掘,将王真教授治疗支气管哮喘的用药经验总结如下。

3.1 辛开苦降,以温为期 从王真教授治疗哮喘总体用药分析可见,所用药物以“苦”“辛”为多,药性以“温”为主。正如《症因脉治·哮喘》所言:“哮喘之因,痰饮留伏,结成窠臼,潜伏于内,偶有七情之犯,饮食之伤,或外有时令之风寒束其肌表,则哮喘之症作。”^[3]王师认为,哮喘可归属为中医“哮喘”“咳嗽”的范畴,盖因宿痰伏肺,每因情志、饮食、外感及特殊气味等因素诱发,痰饮阻滞气机,升降失调,从而产生喘鸣,治疗哮喘时重视肺气的宣降,善用辛开苦降,常用枇杷叶、桔梗、射干、西青果、细辛等“苦”味药和紫菀、款冬花、紫苏叶、肺形草等“辛”味药配伍,开中焦痰实,降肺气之逆^[4]。药性频次分析提示,王师用药以“温”“寒”“平”“凉”为主,针对哮喘“痰”“虚”“瘀”“风寒”

“内热”的病机,体现其“消”“补”“温”“清”四大治疗大法。

药物归经频次分析提示,王师临证时多选择归肺、脾、胃经的药物,最常用清热解毒药、化痰止咳平喘药和补虚药。哮喘病位在肺,禀赋不足、情志刺激、饮食不当均可诱发,故与脾、肝、胃关系密切。中医素有“左肝右肺”的理论,左升右降,共同调控气机和津液输布。若肝疏泄不利,一则气机升降失调,二则肝郁化火,灼伤肺津,化成痰液,引发哮喘再次发作。《素问·平人氣象论》曰“胃之大络,名曰虚里,贯膈络肺”,久咳“聚于胃,关于肺”,可见脾胃对肺系疾病的重要性,故王师临证常用白术、茯苓等健脾,减少痰液生成。近年来,肠道微生物与哮喘的关系不断被揭示,研究表明哮喘患者尿液中某些肠道菌群代谢产物的含量显著增高^[5],因此保持腑气通畅亦为王师治疗哮喘的方法之一,苏子、当归、杏仁在降气平喘之外,又能润肠通便。《丹溪心法》所言:“未发以扶正气为主,既发以攻邪气为主。”^[6]王师认为,哮喘发作的主要诱因因为外邪侵袭,致痰阻气道,肺气上逆,气道挛急,痰鸣如吼,故常用清热解毒药以攻邪,佐以化痰止咳平喘。缓解期时则注重补虚,常用玉屏风散或化裁六君子汤补益肺脾,尤重以大剂量黄芪补气益卫。

在所有药物中,白芍的用药频次最高。白芍味苦、酸,治疗哮喘时常与甘草配伍,酸甘化阴,缓急止痉,也可湿化气道,促进痰液排出^[7]。研究发现,芍药苷可以抑制哮喘模型小鼠的炎症水平^[8]。芍药甘草汤具有

王雅琴,等:基于数据挖掘探讨王真教授治疗支气管哮喘的用药经验

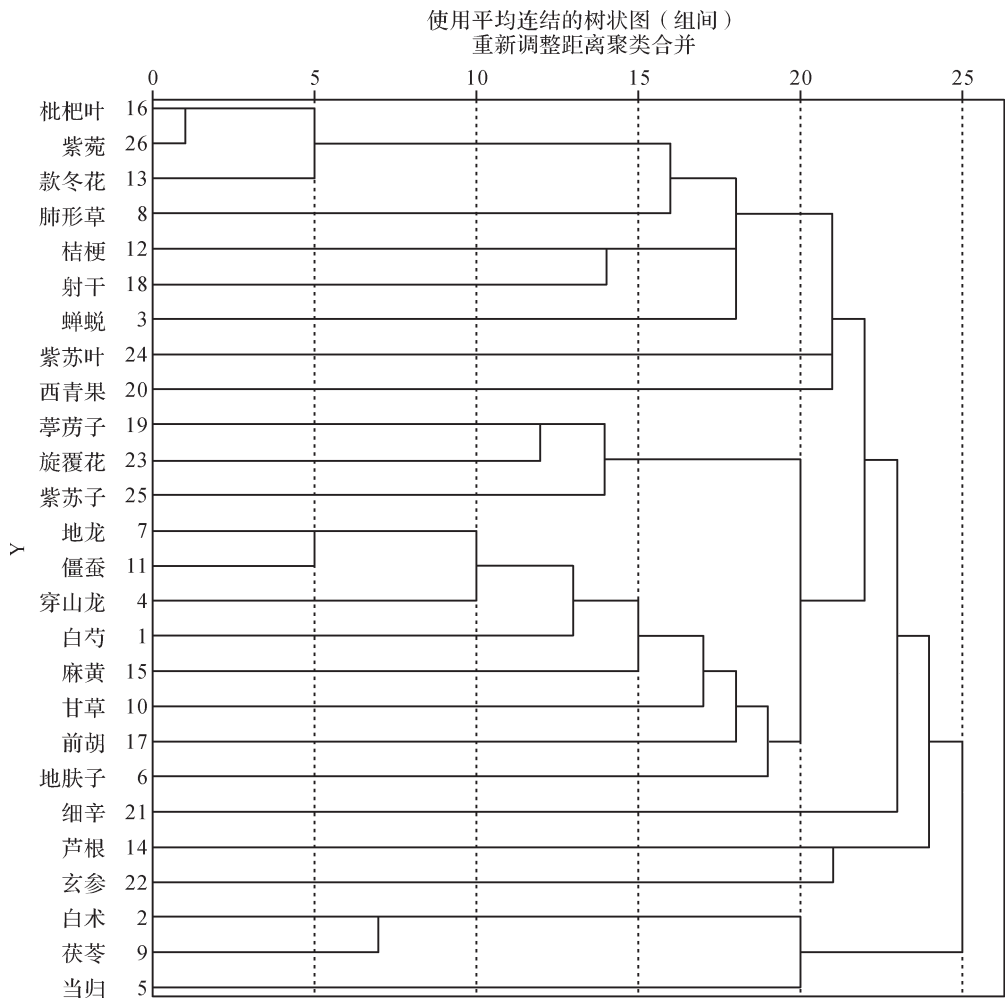


图5 高频中药聚类分析图

表3 聚类结果分析

分类	药味	中药组成
第一类	21	枇杷叶、紫菀、款冬花、肺形草、桔梗、射干、蝉蜕、紫苏叶、西青果、葶苈子、旋覆花、紫苏子、地龙、僵蚕、穿山龙、白芍、麻黄、甘草、前胡、地肤子、细辛
第二类	2	芦根、玄参
第三类	3	白术、茯苓、当归

明显的抗炎解痉、抑制气道重构的作用^[9]。

3.2 善用角药、药对，病证结合本研究采用关联规则分析，总结了王真教授常用的药对。(1)枇杷叶、款冬花、紫菀：紫菀和款冬花是临床常用止咳药对，且有化痰润肺之效，二者药性平和，无论病程长短均可使用。再加枇杷叶之味“苦”，三者合用，辛开苦降，化痰止咳^[10]。(2)穿山龙、地龙和肺形草：王师常用此3味治疗哮喘发作期的热证，地龙和肺形草均为寒性之品，具有清肺止咳平喘的功效，尤其适合肺热喘咳，肺形草还可凉血解毒。再加以穿山龙，增强止咳化痰平喘

的功效。此外，哮喘久病易瘀，穿山龙还具有活血化瘀的功效。王真教授团队前期研究发现，穿山龙总皂苷对慢性哮喘的气道重塑有一定的预防作用^[11]。(3)桔梗、射干和麻黄：《丹溪心法》有云：“善治痰者，不治痰而先治气，气顺则一身之津液亦随之而顺矣。”^{[6]203}王师认为，宿痰伏肺，当重治气。麻黄与射干，一升一降，温肺化饮、降逆祛痰，再加少量桔梗载诸药入肺。若咳嗽较重，则用大量桔梗镇咳。(4)僵蚕、地龙和款冬花：咳嗽为哮喘常见症状，部分患者仅见咳嗽一症，每发可迁延日久。王师认为，此为“风痰”引起的顽咳，

王雅琴，等：基于数据挖掘探讨王真教授治疗支气管哮喘的用药经验

桔梗、枇杷叶之品过于轻扬,不能祛除深处“风痰”,故常用虫类药僵蚕、地龙,循经入络,化深处伏痰。此外,僵蚕、地龙均可息风止痉,祛喉中之风,平气道痉挛。

对常用药物进行聚类分析发现,聚3类为较优分类。第1类:枇杷叶、紫菀、款冬花、肺形草、桔梗、射干、蝉蜕、紫苏叶、西青果、葶苈子、旋覆花、紫苏子、地龙、僵蚕、穿山龙、白芍、麻黄、甘草、前胡、地肤子、细辛,以止嗽散合射干麻黄汤为基础,配以大量平喘药物,温肺化饮、下气祛痰,如伴有鼻咽瘙痒之症,再加祛风之品如地肤子、僵蚕、地龙止痒止咳。第2类:芦根、玄参。王师临证时善用鲜芦根,治疗热哮时剂量可达30~45 g,既取芦根清轻散热之意,又因鲜药汁多,甘甜增液,可促进痰液排出;玄参亦有清热解毒之功。第3类:白术、当归、茯苓。哮喘反复发作,日久易“虚”易“瘀”,王师认为,脾为生痰之源,肺为储痰之器,若要化痰,则需健脾。白术、当归均为补虚药,再加茯苓,共奏补气健脾、活血化痰之功。亦有研究表明,由麻黄、紫苏子、甘草等组成的平喘方具有诱导免疫耐受,缓解气道炎症,改善气道重建的作用^[12]。

本研究基于数据挖掘技术对王真教授治疗支气管哮喘处方进行了中药归经、频数及关联规则和系统聚类分析,初步得出了王真教授治疗支气管哮喘的用药组方规律。根据数据挖掘结果,结合支气管哮喘的病机特点,可以发现王真教授治疗支气管哮喘的组方原则特点:其一,辛开苦降,以温为期,用药重视攻补兼施,既清热解毒,又健脾益气;其二,善用角药、药对,病证结合,以止咳化痰平喘为基础,佐以化痰、健

脾、祛风。

参考文献:

- [1] HUANG K, YANG T, XU J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: A national cross-sectional study[J]. Lancet, 2019, 394 (10196): 407-418.
- [2] 中华医学会呼吸病学会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.
- [3] 秦昌遇. 症因脉治[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 114.
- [4] 刘立亭, 陈宪海, 甄维帅, 等. “辛开苦降法”肺系病应用浅析[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(5): 68-69.
- [5] 陈伟琼, 孙欢欢, 骆仙芳, 等. 肠道微生物与哮喘中医诊疗相关性的研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(2): 205-208.
- [6] 朱丹溪. 丹溪心法[M]. 田思胜, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
- [7] 郑苏群, 王真. 王真应用白芍治疗肺系疾病临床经验[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(5): 345-346.
- [8] 刘家齐, 赵正晓, 魏颖, 等. 芍药苷对哮喘模型小鼠气道炎症趋化因子及受体的干预作用[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(5): 460-464.
- [9] 何飞, 汝触会, 沈晓强, 等. 芍药甘草汤对哮喘大鼠辅助性T细胞17及其细胞因子白细胞介素-17的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(2): 112-116, 135.
- [10] 韩佳颖, 王真. 王真教授治疗“风咳”药对浅析[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(7): 551-553.
- [11] 蔡晓璐, 王真, 江立斌. 穿山龙总皂苷对哮喘小鼠气道重塑的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(6): 756-760.
- [12] 刘斐, 虞坚尔, 薛征, 等. 平喘方对哮喘模型小鼠pDC/cDC通路的干预作用研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(7): 693-701.

(收稿日期: 2021-12-27)

基于数据挖掘探讨鲁科达治疗肾性蛋白尿的用药规律

洪慧婕¹ 程天阳¹ 鲁科达^{1,2}

1.浙江中医药大学第一临床医学院 杭州 310053 2.浙江中医药大学附属第三医院

摘要: [目的] 探讨鲁科达教授治疗肾性蛋白尿的用药规律,归纳总结其组方经验,以供临床参考。[方法] 收集 2018 年 1 月至 2020 年 12 月鲁科达教授中医门诊的肾性蛋白尿医案,以 Microsoft Excel2019 软件将处方信息转化为可分析的结构化数据,并建立相关数据库,利用频次统计分析、关联规则分析、聚类分析对高频药物、四气五味归经、高频药对、核心处方等进行数据挖掘。[结果] 共纳入肾性蛋白尿病例 691 则,处方 3750 首,共涉及中药 261 味,将使用频次前 34 味的药物作为高频关联药物,如黄芪、党参、白术、山药、茯苓、山茱萸、甘草、薏苡仁、地黄、川牛膝、青风藤、地龙等,这些药物功效以健脾益气、祛湿、养阴、化痰、散风为主。利用关联规则分析得到高频药对 21 组,通过聚类分析演化得到 4 个核心处方。[结论] 鲁科达教授治疗肾性蛋白尿以补肾健脾、益气养阴、散风祛湿、消痰泄浊为主。

关键词: 肾性蛋白尿;数据挖掘;脾肾亏虚;用药规律;临床经验;鲁科达

中图分类号: R692 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-5509(2022)08-0878-08

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2022.07.012

Study on the Medication Rules of LUKeda in the Treatment of Renal Proteinuria Based on Data Mining Hong Huijie¹, Cheng Tianyang¹, LU Keda^{1,2} 1. The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou(310053), China; 2. The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University

Abstract: [Objective] To explore the medication rules of Professor LU Keda in the treatment of renal proteinuria and summarize his prescription experience for clinical reference. [Methods] The medical records of renal proteinuria in Professor LU Keda's traditional Chinese medicine(TCM) clinic from January 2018 to December 2020 were collected, the prescription information was transformed into analyzable structured data with Microsoft Excel 2019 software, and the relevant database was established. The frequency statistical analysis, association rule analysis and cluster analysis were used to mine the data of high-frequency herbs, four properties, five tastes, channel distributions of herbs, high-frequency drug pairs and core prescriptions. [Results] There are 691 cases of renal proteinuria were included, with 3750 prescriptions, involving 261 herbs. The top 34 herbs frequent in use were selected as high-frequency related herbs, such as Astragali Radix, Codonopsis Radix, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, Dioscoreae Rhizoma, Poria Cocos, Corni Fructus, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Coicis Semen, Rehmanniae Radix, Cyathulae Radix, Caulis Sinomenii, Pheretima, etc. The effects of these herbs were mainly to strengthening the spleen and replenishing Qi, removing dampness and nourishing Yin, removing blood stasis and dispersing wind. Using association rule analysis, 21 groups of high-frequency herb pairs were obtained, and four core prescriptions were obtained by cluster analysis. [Conclusion] Professor LU Keda's treatment of renal proteinuria is mainly tonifying the kidney and spleen, replenishing Qi and nourishing Yin, dispersing wind and removing dampness, eliminating blood stasis and turbidity.

Key words: renal proteinuria; data mining; deficiency of spleen and kidney; medication rules; clinical experience; LU Keda

基金项目:浙江省中医药科技计划重点研究项目(2020ZZ008);浙江省中医药科技计划现代化专项项目(2021ZX007);全国中医药创新骨干人才项目(国中医人教函[2019]128号)

Fund projects: Key Research Project of Zhejiang Provincial TCM Sci-tech Plan(2020ZZ008); Special Modernization Project of Zhejiang Provincial TCM Sci-tech Plan(2021ZX007); National TCM Creation Key Talents Project(G.TCM R.J.H.[2019]128)

通信作者:鲁科达, E-mail: lukedaq@126.com

全球成人慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)的患病率逐年增加,截至2017年全球约有6.975亿CKD患者,占世界人口总数的9.1%,我国约有1.323亿CKD患者;仅2017年全球就有120万例患者死于CKD,较1990年增加41.5%,预计到2040年CKD将成为导致人类死亡的五大原因之一^[1]。肾性蛋白尿是肾小球、肾小管功能受损所致,各种原因导致的CKD如糖尿病肾病、IgA肾病等均可表现为蛋白尿。在临床上肾性蛋白尿既是CKD早期主要的表现之一,也是导致CKD进展至终末期肾脏病的独立危险因素^[2],故控制好蛋白尿水平对于CKD整个病程都具有重要意义。同时以肾性蛋白尿为切入点,也符合中医“异病同治”的原则。鲁科达教授师从第二、三、四批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,第二批国家级名中医,叶氏内科传人李学铭教授,从事肾脏病临床和科研工作二十余载,擅长运用中医经方治疗各类肾脏疾病。本研究基于数据挖掘方法,通过分析高频药物、四气五味归经、高频药对及核心处方等,探讨鲁科达教授治疗肾性蛋白尿的用药规律,为其学术思想提供数据支持,以更好地继承和发扬名老中医的诊疗经验。

1 资料和方法

1.1 资料来源 选取2018年1月至2020年12月于浙江中医药大学附属第一医院鲁科达教授门诊就诊的肾性蛋白尿患者的病历资料,共691例患者,就诊3750例次,平均每位患者诊疗5次以上。

1.2 纳入标准 (1)符合《临床诊疗指南肾脏病学分册》^[3]中肾性蛋白尿的诊断:常规尿蛋白定性持续出现3次阳性反应,24 h尿蛋白定量>150 mg或每小时>4 mg/m²,尿蛋白/肌酐>200 mg/g,排除肾脏以外原因导致的蛋白尿;(2)年龄18~75岁,性别不限;(3)病例资料完整、依从性较好的患者。

1.3 排除标准 (1)同时服用其他中药或中成药的患者;(2)通过尿培养证实有泌尿系统感染的患者;(3)心、肝、肺等其他脏器严重受损,或者合并恶性肿瘤、活动性结核等消耗性疾病的患者;(4)因胡桃夹综合征、多发性骨髓瘤、药物中毒、尿路肿瘤、急性肾盂肾炎、急性肾小球肾炎、血液系统疾病等导致蛋白尿的患者。

1.4 数据库的建立 将符合标准的处方录入Microsoft Excel2019,参照《中国药典(2020年版)》对中药名称

进行规范化命名,未被《中国药典》收入的中药参照《中华本草》进行规范化命名。删除重复值后,共保留261味中药,由此将处方信息转化为可分析的结构化数据,建立鲁科达教授治疗肾性蛋白尿的处方数据库。

1.5 分析方法

1.5.1 药物频次分析 使用Microsoft Excel2019软件“数据透视表”功能,以261味中药名作为行标签,以3750首处方作为列标签,将处方中包含的中药标注为“1”,未包含的中药为空格,建立中药频次分布表,统计得出各中药的使用频次,筛选使用频次前34味的中药作为高频使用药物并以中药在总频次中的比例计算频率,以及用上述方法对高频使用药物进行四气五味归经频次分析。

1.5.2 关联规则分析 将上述得到的中药频次分布表中的数字1(即列标签对应的中药处方中包含行标签对应的中药)标注为“Y”,空格(即列标签对应的中药处方中不包含行标签对应的中药)标注为“N”,作为中药关联规则导入SPSSModeler 18.0软件并建立工作流,进行网络可视化分析。选择所有中药字段,显示所有链接,输出结果提示预设最大链接数为2620;丢弃低于最大链接数10%(即262)的值,绘制基于关联规则的组方规律网络图。药物之间的线条颜色深浅、粗细表示药物间的关联程度,与药物相连的线条数量表示用药频次。

使用“Apriori关联建模”功能,设置最低支持度为20,最小规则置信度为90%,最大前项数为5,共得到353条结果,即353条中药配伍方案出现在至少20%的处方中,由于结果过多故未完全列出,仅以支持度从高到低排列,筛选得到高频药对20组。

1.5.3 聚类分析 根据关联规则结果剔除知母、白芍,以高频、高关联的32味中药名称作为行标签,以3750首处方作为列标签,将处方中包含的中药标注为“1”,未包含的中药标注为“0”建立聚类分析表,导入SPSSStatistics25.0软件进行系统聚类分析,显示聚类谱系图。

1.5.4 核心组方分析 通过聚类分析总结出4个核心处方,依次筛选用药频次及药物关联规则数据,导入CiteSpace 3.8.2软件进行可视化分析,分别以图形大小、颜色深浅、透明度高低表示用药频次,以连线粗细表示药物间关联程度。