

基于数据挖掘对刘健治疗骨关节炎用药规律的研究

周巧¹, 刘健², 忻凌², 宋倩¹, 郭锦晨¹, 黄旦¹

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230000; 2. 安徽中医药大学第一附属医院风湿科, 安徽 合肥 230031

[关键词] 骨关节炎; 数据挖掘; 用药规律; 刘健

[中图分类号] R684.3 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 06-0146-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.06.050

骨关节炎是一种严重危害中老年人身心健康的慢性进行性关节疾病, 最常受累于膝、手、足、髌和脊柱关节。年龄是骨关节炎高发率的危险因素之一, 因此随着世界人口的老年化, 骨关节炎正日益成为需要重视的问题。本病属中医学骨痹、历节等范畴。导师刘健教授在新安医学理论指导下, 结合多年理论研究、临床实践, 在治疗骨关节炎方面积累了丰富的临床经验, 提出了骨关节炎从脾防治的观点, 认为脾气亏虚是骨关节炎发病中医学病机的主要环节^[1]。笔者基于数据挖掘技术, 对刘健教授治疗骨关节炎的用药进行药物频数统计、药物关联规则分析及系统聚类分析, 以探索其组方用药规律, 结果报道如下。

1 资料来源

收集安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科 2012 年 6 月—2016 年 6 月骨关节炎住院患者的病历资料。骨关节炎的诊断依据参考 1995 年美国风湿病学会(ACR)修订的诊断标准及 2003 年中华医学会风湿病学分会骨关节炎诊断及治疗指南^[2]。

2 数据预处理

在进行统计分析前对医案中的数据进行规范统一, 将原始医案中的半自然语言转化为计算机可以识别的规范化语言。

2.1 病历录入 将上述筛选后的病历资料处方录入“风湿科临床病例采集系统”软件。录入完成后, 由双人负责数据的审核, 以确保数据的准确性。

2.2 数据量化 将数据库中的中药字段采用二值量化处理, 此药物出现即为 1, 没有出现即为 0。

3 统计学处理

3.1 频数统计 采用 Microsoft Excel 2010 建立数据库。利用 Excel 2010 进行频数统计, 根据所有患者的用药记录算出每一味药的用药次数, 即该药的频次; 每一味药的用药次数除以上述条件下的病例总数即为该药的用药频率(用药频率 =

频次 / 病例数 × 100%)。

3.2 关联规则 使用 SPSS Modeler 14.2 进行药物关联分析。关联规则挖掘的方法是发现大型数据库中的变量之间的关联或相关性的重要方法。其能够识别频繁项集的数据集, 然后使用这些频繁项集, 形成相关的关联规则。该软件提供了 Apriori、Carmal 等算法。其中, Apriori^[3]法是最基本也是最著名的一种, 算法的核心是基于频集理论的一种递推的方法, 其目的是挖掘出那些支持度和信任度都不低于给定的最小支持度阈值和最小信任度阈值的关联规则^[4]。两个参数(支持度和置信度)在关联规则挖掘中尤为重要。只有满足最低阈值的组合支持和置信被认为有意义的规则。阈值的选择(支持和置信)总是一个问题。如果最低信心设置过高, 将会错过很多有用的数据。故需找到一个有效的药物兼容模式, 发现 0.3 的支持度和 0.9 的置信度下的关联规则的药物的集中趋势更加明显^[5]。

3.3 聚类分析 使用 SPSS22.0 对使用频数较高的药物进行聚类分析, 聚类分析就是按照某种相似性度量具有相似特征的样本归为一类, 使得类内相似性较小, 而类间的差异则较大^[6]。本文采用系统聚类法, 变量之间的相似性测度选用皮尔逊相关系数(Pearson-correlation)。通过系统聚类分析法, 将数据进行归类, 从而找出组方用药规律。

4 结果

4.1 药物频数统计分析 见表 1。在所有医案中, 共用 3 609 张处方, 共用中药 461 种。其中, 用药频率在 50% 以上的中药共计 10 位分别为茯苓、甘草、陈皮、丹参、红花、山药、桃仁、薏苡仁、蒲公英、威灵仙。对 461 种药物进行频数分析, 其中茯苓频率最高, 为 85.7%, 共用 3 093 次。

4.2 药物关联规则分析 在本次分析中, 以刘健教授治疗骨关节炎医案中用药频率在前 20 种药物为分析对象, 将前项最小支持度设置为 0.3, 规则的最小置信度设置为 0.9, 分别进行二项关联及三项关联分析。

[收稿日期] 2017-01-03

[基金项目] 中国中医科学院中医药行业科研专项 (201307001); 2016 年中央引导地方科技发展专项 (财教 [2016] 1188); 安徽省科技攻关项目 (1604a0802085); 现代中医内科应用基础与开发研究安徽省重点实验室 (财教 [2016] 518); 安徽省科技厅 2015 年技术创新服务体系专项 (财教 [2015] 1551)

[作者简介] 周巧 (1992-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治风湿病。

[通讯作者] 刘健, E-mail: liujianahzy@126.com。

4.3 药物二项关联分析 见表2。刘健教授治疗骨关节炎时最常用7个药对：蒲公英、白花蛇舌草，茯苓、豨莶草，茯苓、白花蛇舌草，茯苓、山药，茯苓、蒲公英，茯苓、桃仁，茯苓、陈皮。

表1 药物频数统计表

药物	频次	频率	性味	归经
茯苓	3093	85.7	甘淡平	心脾肾
甘草	3082	85.4	甘平	心肺脾胃经
陈皮	2946	81.6	辛苦温	脾肺经
丹参	2851	79.0	苦微寒	心肝经
红花	2649	73.4	辛温	心肝经
山药	2605	72.2	甘平	脾肺肾经
薏苡仁	2496	69.2	甘平	脾肺肾经
桃仁	2469	68.4	甘淡凉	脾胃肺经
威灵仙	2203	61.0	辛咸温	膀胱经
蒲公英	2032	56.3	苦甘寒	肝胃经
鸡血藤	1730	47.9	甘平	心肝经
豨莶草	1561	43.2	苦寒	肝脾肾经
白花蛇舌草	1372	38.0	苦性寒	胃大肠小肠经
独活	1307	36.2	辛苦微温	肾膀胱经
麦芽	1269	35.2	甘平	脾胃
川芎	1263	35.0	辛温	肝胆
杜仲	1259	34.9	甘温	肝肾
川牛膝	1164	32.2	甘苦平	肝肾经
黄芪	1124	31.1	甘微温	肺脾肝
羌活	791	21.9	辛苦温	肾膀胱经

表2 药物二项关联分析

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)
蒲公英	白花蛇舌草	38.01	97.89
茯苓	豨莶草	43.25	92.72
茯苓	白花蛇舌草	38.02	91.99
茯苓	山药	72.18	90.78
茯苓	蒲公英	56.30	90.55
茯苓	桃仁	68.41	90.23
茯苓	陈皮	81.62	90.05

4.4 药物三项关联分析 见表3。刘健教授治疗骨关节炎案中最常用的三项关联药物组合是健脾药与祛风除湿、活血化瘀、清热解毒药的配伍，其中健脾药主要是茯苓和陈皮，这样的组合体现了刘健教授治疗骨关节炎时注重标本兼顾的思想。

4.5 药物系统聚类分析 根据上述频数统计结果，选取使用用药频率前20种药物进行系统聚类分析，聚类分析树状图见图1，聚类结果见表4。聚类树形图可以直观的显示聚类过程中每一步合并及被合并的两项之间的距离以及观测量或变量加

入到一类的聚类水平，因此可以通过此图跟踪聚类过程；由于接近的两类先聚为一类，因此可以通过聚类过程清楚地查看哪些观测量更接近^[7]。从图1可以看出，功效相同或相近的药物聚为同一类。表4可以直观看出刘教授治疗骨关节炎常用的配伍组合。

表3 药物三项关联分析

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)
蒲公英	白花蛇舌草 薏苡仁	33.28	98.33
蒲公英	白花蛇舌草 丹参	33.31	97.92
茯苓	豨莶草 山药	33.30	94.68
茯苓	豨莶草 桃仁	34.33	94.18
茯苓	白花蛇舌草 陈皮	33.66	93.49
茯苓	豨莶草 蒲公英	31.84	93.12
茯苓	蒲公英 山药	41.78	93.10
茯苓	豨莶草 陈皮	38.54	93.03
茯苓	豨莶草 威灵仙	33.44	92.96
茯苓	山药 陈皮	61.65	92.90
陈皮	豨莶草 威灵仙	33.44	92.13
茯苓	鸡血藤 山药	36.63	91.91

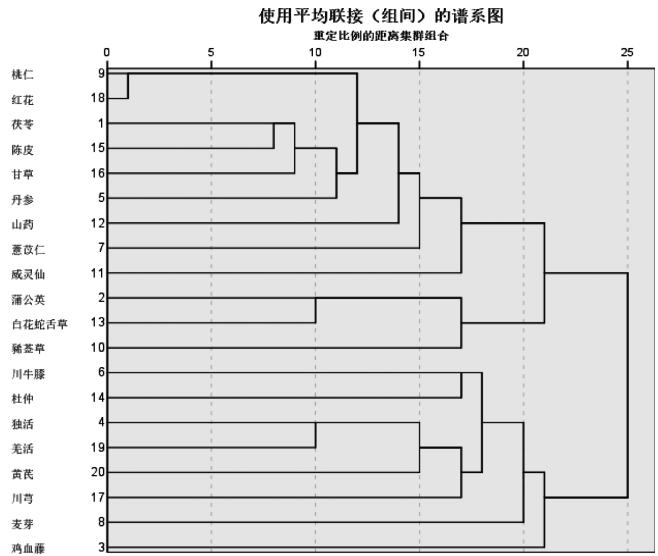


图1 聚类分析树状图

表4 聚类结果

聚类	成员数	药物	主要功效
C1	2	桃仁 红花	活血化瘀
C2	3	茯苓 陈皮 甘草	补脾健脾
C3	2	蒲公英 白花蛇舌草	清热解毒
C4	2	杜仲 川牛膝	补肝肾、强筋骨
C5	2	独活 羌活	祛风胜湿、宣痹止痛

5 讨论

5.1 药物频数分析 刘健教授治疗骨关节炎中用药频数前20味的中药,主要有健脾化湿、活血通络、祛风除湿和清热解毒四大类,其中健脾类药物使用频率较高。其中茯苓、甘草、陈皮的用药频数分别是3 093、3 082、2 946,远远高于其他药物。这与刘健教授从脾论治骨关节炎的学术思想是一致的。刘健教授提出骨关节炎的中医病机为本虚标实,其中本虚又以脾虚为先,标实则以湿盛为主^[8]。①脾胃虚弱,气血不足:脾胃为后天之本,为气血生化之源。《脾胃论》亦云:“百病皆因脾胃衰而生也。”《内经》指出痹证的发病机理为:“血气皆少,感于寒湿,则善痹骨痛”,说明气血亏虚是痹证的内在原因。②脾胃虚弱,湿浊内生:《素问·至真要大论》云:“诸湿肿满,皆属于脾。”脾位于中焦,主运化,是一身水液代谢的枢纽。脾运失司,饮食水谷不能转化为水谷精微,反而聚为水饮,此时若感受外邪,外邪引动内湿,可致痹证发作。③脾胃虚弱,痰瘀互结:《类证治裁》云:“痹者……必有湿痰败血瘀滞经络。”脾气亏虚,则气血生化乏源,脉络不充,加之气虚推动无力,血行缓慢,日久成瘀;或因脾虚运化失司,水湿内停,聚而为痰,痰可碍血,瘀可化水,日久痰浊瘀血互结,致使脉络瘀阻。综上所述,脾虚则贯穿骨关节炎发病过程的始末^[9]。因此治疗上需重视健脾化湿,辅之活血通络、祛风除湿和清热解毒,控制急性发作症状及改善关节功能。

四季脾旺不受邪。健脾包括健脾和胃和健脾化湿。脾胃功能受损,气血营卫不足是本病发病的根本原因^[10]。健脾和胃的治疗方法在补气养血、扶正固本以及抑制某些药物副作用等方面起着重要作用。临床观察中可见,患者除一般的关节局部表现以外,常见气血生化乏源之证候如乏力、肌肉消瘦、甚则肢体萎弱不用等。故处方之中善用山药、甘草、黄芪等,一方面补益气血,一方面补而不腻。脾胃运化失司,湿聚为痰,留驻关节,常应用急则治标,兼顾本虚的原则,故善用健脾化湿类中药。患者的临床表现也可见脾湿不运、胃失和降之证候如胃脘痞满、大便溏泄、食少纳呆等,故善用薏苡仁、茯苓、陈皮等,一方面祛除痰湿,一方面保护胃黏膜不受辛烈药物的损伤。

5.2 药物关联分析 通过二项及三项关联分析,最常见的为健脾药与活血通络、祛风除湿和清热解毒三大类药的配伍,而又以健脾药为主。健脾药以茯苓和陈皮为主,其中茯苓淡渗利湿以祛湿邪。脾虚则变生内湿,因脾主四肢,而湿邪其性缠绵,故久病则气血亏虚则必致肢体失用。陈皮味苦、辛,性温,具有理气健脾、燥湿化痰的功效,为脾肺二经气分之药,能随所配药之不同而补泻升降也。张海丽^[11]研究发现,陈皮中黄酮化合物具有较强的抑制有机自由基 DPPH,羟自由基的抗氧化活性。清热解毒药以蒲公英、白花蛇舌草为主。祛风除湿

以豨莶草、威灵仙为主。

5.3 药物聚类分析 根据系统聚类结果,聚一类的为桃仁、红花。其中桃仁破血行瘀,善入血分,且质润多脂,润肠通便;红花活血通经,化瘀止痛。前者长于破瘀,后者长于行血,二者配伍,活血通经、化瘀止痛之效增强,用于治疗膝痹病日久,瘀血内阻见关节刺痛、固定不移者。现代药理研究发现在红花注射液的作用下,佐剂性关节炎大鼠的巨噬细胞吞噬指数和吞噬百分率、CD⁺4 T细胞与 CD⁺8 T细胞比值及血清白介素-1含量均显著降低^[12]。聚二类的为茯苓、陈皮、甘草。其中茯苓功主健脾渗湿利水;陈皮功能理气健脾,燥湿化痰;甘草补脾益气,调和中药。三药合用,相须相使,可补脾健脾,标本兼治,土旺则能胜湿,土旺则能健运,针对脾虚湿困或脾胃虚弱之病机特点或湿邪偏盛之着痹,正合“参以补脾之剂”之义。既往研究发现茯苓多糖具有增强免疫系统功能的作用,包括细胞免疫和体液免疫。甘草多糖主要通过刺激 T 淋巴细胞的增殖以增强机体抵抗力,同时甘草多糖还能激活内皮系统,诱导人体免疫球蛋白的产生,具有抗补体活性作用^[13]。聚三类的为蒲公英、白花蛇舌草。两者均可清解火热毒邪,其中蒲公英有明显的体内抗炎作用,其提取物对毛细血管扩张和通透性亢进、渗出水肿、白细胞向炎症聚集、纤维组织增生等具有抑制作用。聚四类的为杜仲、川牛膝。其中杜仲能入肝而补肾。川牛膝苦重于甘,攻破之力较胜,活血调经、祛瘀止痛,治瘀血实证多用川牛膝。杜仲配川牛膝,则补肝肾及强筋骨之力增强,常用于治肝肾不足的腰腿疼痛等症。聚五类的为独活、羌活。其中独活能祛风湿、宣痹止痛,入膀胱经和肾经,其升中有降,行下焦而理下,长于疏导腰膝腿足。羌活能发汗解表,祛风湿止痹痛,散足太阳膀胱经游风,其行“上焦而理上,上行巅顶,横行支臂”,常用于治疗上部风湿湿邪。二药相合而用,直通上下督脉,疏调太阳之经气,用于治疗膝痹病风寒湿邪为患,项背拘急,关节肿痛,游走不定,周身窜痛,痛势剧烈,昼轻夜重者。根据此聚类结果,治疗骨关节炎在临床配伍时,可以将上述聚为同一类的药物配合使用加强药效。

由此可以看出,刘健教授在骨关节炎防治中重视扶正祛邪。扶正当以健脾为主,因脾虚运化失职,湿邪内生,可合他邪而致痹证发生、加重或复发。治疗上以健脾化湿为主,辅以祛风除湿、清热解毒、活血通络之法。

通过数据挖掘算法,本研究较好地总结了刘健教授骨关节炎用药规律,从而发现药物的组合运用情况,这些配伍和组合是在大样本的临床数据下挖掘总结得出,有着可靠的疗效,可以直接指导疾病治疗,为初学者治疗某种病证提供宝贵的经验。当然,应用关联规则和系统聚类研究得到的组合配伍规律有其局限性,还需结合中医药理论与临床实践进行综合分析和评价。

[参考文献]

- [1] 程园园, 刘健, 万磊, 等. 骨关节炎发病与脾气亏虚的关系探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(7): 742-749.
- [2] 中华医学会风湿病专业委员会. 骨关节炎诊疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(11): 702-704.
- [3] WenLei, Li Minqiang. A new association rules mining algorithm- based on directed itemsets graph[J]. LNAI, 2003, 2639(1): 660-663.
- [4] 钱雪忠, 孔芳. 关联规则挖掘中对 Apriori 算法的研究[J]. 计算机工程与应用, 2008, 44(17): 138-140.
- [5] Yanhua He, Xiao Zheng, Cindy Sit, et al. Using association rules mining to explore pattern of Chinese medicinal formulae (prescription) in treating and preventing breast cancer recurrence and metastasis[J]. J Transl Med, 2012, 10(Suppl 1): S12.
- [6] 周涛, 陆慧玲. 数据挖掘中聚类算法研究进展[J]. 计算机工程与应用, 2012, 48(12): 100-110.
- [7] 李茵, 杨晓敏. 活血化瘀药的模糊聚类分析[J]. 中药视窗, 2008, 9(19): 715-717.
- [8] 万磊, 刘健, 程园园. 基于脾虚湿盛病机的类风湿关节炎“从脾论治”研究[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(5): 455-458.
- [9] 张金山. 中医健脾单元疗法对膝骨关节炎患者的疗效及免疫学机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2012.
- [10] 刘健. 韩明向教授治疗历节病学术经验[J]. 安徽中医学院学报, 1999, 18(5): 45-47.
- [11] 张海丽. 陈皮提取物的抗氧化活性研究[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(2): 306-309.
- [12] 商宇, 王建杰, 马淑霞, 等. 红花注射液对佐剂性关节炎大鼠的免疫调节作用[J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(3): 21-22.
- [13] 王兵, 王亚新, 赵红燕, 等. 甘草的主要成分及其药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2013, 34(3): 215-218.

(责任编辑: 冯天保)

高尿酸血症的中医药研究进展

周敏, 杨喆, 林启展

广东省中医院, 广东 广州 510120

[关键词] 高尿酸血症; 中医疗法; 动物模型; 综述文献

[中图分类号] R589.7 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 06-0149-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.06.051

近年来, 随着经济发展、人们生活水平的提高以及饮食结构的改变, 我国高尿酸血症的发病率逐年增高^[1], 已接近西方发达国家水平。高尿酸血症已经成为威胁人类健康的代谢性疾病之一, 它与高血压、糖尿病、冠心病、慢性肾脏疾病等密切相关, 大量临床数据表明高尿酸血症也是上述疾病的独立危险因素, 可使病情进展迅速, 病死率明显增加。目前, 临床上无治疗高尿酸血症的特效疗法, 西药虽然可以降低血尿酸水平, 但停药后容易反复, 不良反应也比较多, 而中药治疗高尿酸血症具有安全、经济、无依赖性等优势。在目前临床中, 中医药

治疗高尿酸血症多见于临床经验方及古籍中的方剂记载, 而对高尿酸血症的研究还缺乏一个系统的认识。本文对高尿酸血症的中医药研究现状综述如下。

1 中医对高尿酸血症的认识

中医学并无高尿酸血症、痛风等病名的记载, 从临床症状看, 高尿酸血症多归属于痹症、历节等范畴。《素问·痹论》中记载“风寒湿三气杂至合而为痹”, 指出风寒湿三种邪气混杂侵犯人体导致痹证发生; 朱丹溪《格致余论》云“痛风者, 大率因血受热已自沸腾, 其后或涉水或立湿地……寒凉外搏,

[收稿日期] 2016-12-26

[基金项目] 2015年广东省中医药局课题 (20151252)

[作者简介] 周敏 (1982-), 女, 主治医师, 研究方向: 中医药防治慢性肾脏病。