

本文引用:王 雅,陈 斌,龙远雄,张 涛.基于数据挖掘的慢加急性(亚急性)肝衰竭证素分布特点及用药规律研究[J].湖南中医药大学学报, 2017,37(11):1234-1237.

基于数据挖掘的慢加急性(亚急性)肝衰竭证素分布特点及用药规律研究

王 雅,陈 斌,龙远雄,张 涛*
(湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 运用数据挖掘方法,分析乙型肝炎相关性慢加急性(亚急性)肝衰竭(hepatitis B-associated Acute-on-Chronic Liver Failure,HBV-ACLF)辨证及组方规律,进而探讨其证治规律和用药特点。**方法** 收集湖南中医药大学第一附属医院住院 HBV-ACLF 患者病例资料,录入数据库,由研究人员对录入数据进行字段提取后,相关数据进行频数分析、关联规则、社会网络等分析。**结果** 根据对 247 例患者病例数据分析,其主证型从高到低依次为:湿热瘀黄证、湿热内蕴兼脾虚证、寒湿困脾证;药物频次 ≥ 12 的药物 43 味,使用频率居于前 10 位的药物分别为茵陈、赤芍、丹参、白术、甘草、薏苡仁、石菖蒲、黄芩、虎杖、滑石,以清热、凉血解毒、利水渗湿、活血补气药物为主。**结论** HBV-ACLF 病位主要在肝、脾,证型以湿热瘀黄证、脾虚瘀黄证、寒湿困脾证为主,治疗多以祛湿退黄、化瘀解毒、温阳健脾为法。

[关键词] 慢加急性(亚急性)肝衰竭;数据挖掘;辨证;用药规律

[中图分类号] R256.4;R575.3

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.11.016

Distribution Characteristics of TCM Syndromes of Acute-on-Chronic Liver Failure and Medication Rules Based on Data Mining

WANG Ya, CHEN Bin, LONG Yuanxiong, ZHANG Tao*

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the rules of TCM syndromes and prescriptions of hepatitis B virus and Acute-on-Chronic Liver Failure Disease (HBV-ACLF) by using data mining. **Methods** The data patients with HBV-ACLF from our hospital were collected. Then the researchers extracted the field and analyzed it, using frequency analysis, association rule, social network and so on. **Results** According to the analysis of the data of 247 patients with acute hepatic failure, the major pattern of syndrome from high frequency to low in turn: damp heat and blood stasis yellow card, muggy and spleen deficient syndrome and syndrome of cold-dampness; as for the herbs being used, of which the frequency more than 12 are 43. The top 10 herbs of using frequency respectively as oriental wormwood, radix paeoniae rubra, the root of red-rooted salvia, white atractylodes rhizome, licorice, coix seed, acorus tatarinowii, scutellaria, polygonum cuspidatum and talc, mainly with the effects of clearing away heat, cooling blood and detoxicating, promoting diuresis and dampness, promoting blood circulation and invigorating Qi. **Conclusion** The HBV-ACLF may be located in liver and spleen, with the primary syndromes: damp heat and blood stasis yellow card, spleen deficiency and blood stasis yellow card, syndrome of cold-dampness disturbing spleen. These diseases are usually treated with methods of clearing damp and removing jaundice, dissolving blood stasis and detoxication, warming Yang and tonifying spleen.

[Keywords] acute-on-chronic liver failure; data mining; differentiation; drug law

[收稿日期] 2017-08-23

[基金项目] 国家中医临床研究基地“中医药防治重症肝炎临床服务能力建设”科研专项(ZZGY03,ZZGY01);中医诊断国家重点学科开放基金(2015ZYD20)。

[作者简介] 王 雅,女,主治医师,研究方向:慢性肝病研究。

[通讯作者] * 张 涛,男,副主任医师, E-mail:hello-zhangtao@aliyun.com。

乙型肝炎相关性慢加急性(亚急性)肝衰竭(hepatitis b-associated acute-on-chronic liver failure, HBV-ACLF)是继发于慢性乙型肝炎、肝硬化等一类严重肝病症候群。HBV-ACLF 病情进展迅速,预后差,5 年病死率在 40%以上,因其发病机制的复杂性,寻找有效治疗手段是全球医学同仁面临的难题^[1-2]。近年来,多项中西医结合治疗 HBV-ACLF 临床研究提示联合中医药治疗对提高其存活率,改善生活质量有明显优势^[3-4]。湖南中医药大学第一附属医院肝病科是国家中医临床研究基地重点学科,HBV-ACLF 作为其重点病种研究对象,收集了大量中医药干预治疗 HBV-ACLF 临床病历资料,本研究结合“中医临床科研信息一体化科研平台”采用频数分析、关联规则、社会网络等分析方法,总结 HBV-ACLF 中医临床辨证、用药规律,以期更好服务临床。

1 资料与方法

1.1 纳入对象

采集 2012 年 1 月-2016 年 12 月湖南中医药大学第一附属医院肝病中心 HBV-ACLF 住院患者 247 名信息。其中男 197 例,女 50 例,平均年龄(40.2±5.7)岁。

1.2 纳入标准

诊断标准参照《肝衰竭诊疗指南(2012 年版)》^[5](中华医学会感染学分会肝衰竭与人工肝组)及《中医内科病证诊疗常规》^[6],疾病诊断为慢性乙型肝炎慢加亚急性肝衰竭,且证型、治法、方药记录完整的病历纳入本研究。

1.3 排除标准

(1)重叠其他型(如甲型、丙型)等病毒感染患者;(2)合并感染、肝肾综合征、肝性脑病等并发症患者;(3)合并原发性胆汁性肝硬化或硬化性胆管炎等自身免疫性肝病;(4)妊娠或哺乳期妇女。

1.4 数据录入与统计学分析

依托“中医临床科研信息一体化科研平台”将病例采集内容分为一般信息、中医诊断、西医诊断、证型、治法、中药、西药等部分,依据《中医黄疸病临床术语字典》形成标准术语规则集,将采集数据录入 Microsoft access 建立的数据库中,采用频数分析、关联规则、社会网络等分析方法进行数据处理。采用 Liquorice 软件进行证候与中药关联分析。

2 结果

2.1 证型频数分析

247 例 HBV-ACLF 患者中,湿热证患者 33 例,

占 13.36%;湿热瘀黄证患者 97 例,占 39.27%;湿热内蕴+阴虚证患者 8 例,占 3.24%;湿热内蕴兼脾虚+瘀血阻络证 46 例,占 18.62%;湿热内蕴兼脾虚证 30 例,占 12.15%;寒湿困脾证 26 例,占 10.53%;脾肾阳虚证 7 例,占 2.83%。

2.2 证素分布特点

相应证型分解后得到 14 个证素,其中病位性证素 4 个,病性证素 10 个。进一步规则化数据处理,Liquorice 网络分析软件得出,HBV-ACLF 病位主要在肝、脾;病性以湿热、血瘀、气虚、阴虚为主,其余证素出现次数在 8 次以下。见表 1。

表 1 HBV-ACLF 高频证素统计表

证候要素	频次	比例(%)
湿	249	32.14
热	222	28.65
肝	209	26.98
血瘀	169	22.06
脾	145	18.73
气虚	125	16.19
阴虚	81	10.47

2.3 药物频数分析

对 247 例 HBV-ACLF 患者病程记录中 1 674 首处方所包含中药进行提取,总计使用药物 172 味。使用频率在前 20 的中药见表 2。使用频率较高用药涉及 9 个类别,分别为清热凉血药(赤芍、大黄);清热解毒药(白花蛇舌草、黄芩、虎杖);利水渗湿药(茵陈、薏苡仁、茯苓、石菖蒲、滑石、通草);活血祛瘀药(丹参、郁金);补气药(白术、甘草、黄芪);破气消积药(枳壳);化湿行气药(白豆蔻);健胃消食药(鸡内金);温里药(附子)。

2.4 证型与药物回归分析

将中药设置为自变量,证型设置为应变量,采用二级分类向前回归方法,筛选出与各证型存在明显相关性的中药($P<0.05$)。回归方程式: $\text{logit}(P)=B_0+B_1X_1+B_2X_2+BPXP$,其中 X 为自变量,B 为偏回归系数。具体分布见表 3。

2.5 证候与中药关联分析

为寻找 HBV-ACLF 各证型中医用药规律,本研究采用 Liquorice 网络分析软件对 1 674 首处方进行数据挖掘,筛选关联频率在 10%的节点,形成中医证候与中药之间的复杂网络关联图谱,如图 1 所示。图中显示,与湿热证相关且关联频率在 10%以上的中药共有 15 味,其中使用频率较多的中药依

表 2 247 例患者使用药物前 20 位频次一览表

中药	频次	频率(%)	中药	频次	频率(%)	中药	频次	频率(%)
茵陈	1 674	100	黄芩	2 431	89.77	黄芪	1 549	57.20
赤芍	1 640	98.00	虎杖	2 156	79.62	茯苓	1 532	56.57
丹参	1 612	96.34	滑石	1 987	73.38	大黄	1 327	49.00
白术	1 591	95.08	枳壳	1 801	66.50	鸡内金	1 104	40.77
甘草	1 582	94.53	白花蛇舌草	1 090	65.14	郁金	590	35.30
薏苡仁	1 546	92.38	白豆蔻	1 077	64.33	附子	534	31.91
石菖蒲	1 530	91.43	通草	1 020	60.93			

表 3 247 例患者证型与中药之间回归分析结果

证型	中药	B	Sig.	Exp(B)
湿热证	茵陈	1.325	0.006	3.762
	赤芍	-1.705	0.006	0.181
	虎杖	1.873	0.009	6.507
	滑石	1.855	0.047	6.391
	栀子	-0.742	0.061	0.476
湿热瘀黄证	茵陈	2.761	0.004	15.815
	赤芍	-1.456	0.001	0.233
	丹参	1.659	0.032	5.254
	葛根	-2.378	0.002	0.092
	瓜蒌	5.764	0.000	318.620
湿热内蕴+阴虚证	茵陈	2.543	0.037	12.717
	赤芍	3.782	0.053	43.903
	泽泻	-3.761	0.000	0.023
	茯苓	-2.631	0.051	0.072
	生地黄	-6.217	0.000	0.001
湿热内蕴兼脾虚+瘀血阻络证	茵陈	2.219	0.004	9.198
	白术	4.418	0.006	82.930
	附片	-4.514	0.008	0.010
	赤芍	2.417	0.037	11.212
	丹参	-1.657	0.005	0.190
湿热内蕴兼脾虚证	茵陈	1.326	0.003	3.765
	白术	-1.549	0.006	0.212
	黄芪	1.653	0.007	5.222
	虎杖	1.427	0.021	4.166
	茯苓	-0.536	0.032	0.585
寒湿困脾证	茵陈	2.753	0.003	15.689
	白术	3.547	0.005	34.709
	附片	-3.672	0.006	0.0254
	薏苡仁	3.547	0.046	34.709
	滑石	-1.732	0.006	0.176
脾肾阳虚证	茵陈	1.432	0.003	4.187
	附片	-1.743	0.005	0.174
	白术	1.832	0.007	6.246
	干姜	1.653	0.015	5.222
	茯苓	-0.769	0.016	0.463

次为(排名前五):茵陈、滑石、赤芍、黄芩、虎杖;与湿热瘀黄证相关关联频率在 10%以上的中药共 22 味,其中使用频率较多的中药依次为(排名前五):茵

陈、赤芍、丹参、葛根、瓜蒌;与湿热内蕴+阴虚证相关关联频率在 10%以上的中药共 17 味,其中使用频率较多的中药依次为(排名前五):茵陈、赤芍、泽泻、生地黄、茯苓;与湿热内蕴兼脾虚+瘀血阻络证相关关联频率在 10%以上的中药共 16 味,其中使用频率较多的中药依次为(排名前五):茵陈、白术、赤芍、丹参、党参;与湿热内蕴兼脾虚证相关关联频率在 10%以上的中药共 19 味,其中使用频率较多的中药依次为(排名前五):茵陈、白术、茯苓、石菖蒲、黄芪;与寒湿困脾证相关关联频率在 10%以上的中药共 16 味,其中使用频率较多的中药依次为(排名前五):茵陈、白术、薏苡仁、滑石、附片;与脾肾阳虚证相关关联频率在 10%以上的中药共 15 味,其中使用频率较多的中药依次为(排名前五):茵陈、附片、干姜、白术、茯苓。

3 讨论

HBV-ACLF 病情重,发展迅速,预后差^[6]。联合中医辨证论治治疗在提高其生存率,改善生活质量,减少并发症发生率上有明显优势^[7]。我院作为国家中医药肝衰竭重点病种临床研究基地,结合中医药治疗 HBV-ACLF 颇有成果^[8]。但未能对其辨证用药做系统性研究。

本研究借助“中医临床科研信息一体化技术平台”对 247 例入院 HBV-ACLF 患者基本信息、用药、辨证进行采集,运用数据挖掘技术,对所采集的海量、模糊、复杂信息进行关联分析,以期获得潜在治疗 HBV-ACLF 规律性辨证、用药方案。对证型进行规律性研究发现,湿、热、血瘀、气虚是 HBV-ACLF 发病主要证素,病位主要集中在肝、脾,证型以湿热证,或兼加瘀黄、阴虚、脾虚、寒湿困脾为主,治疗上以清热利湿、凉血解毒、活血化瘀、温阳健脾为主。对用药进行频数分析研究结果得出,共计使用 172 味中药,使用频率居于前 10 位的药物分别为茵陈、赤芍、丹参、白术、甘草、薏苡仁、石菖蒲、黄芩、虎杖、滑石。常用清热利湿核心用药包括:茵陈、薏苡仁、石菖

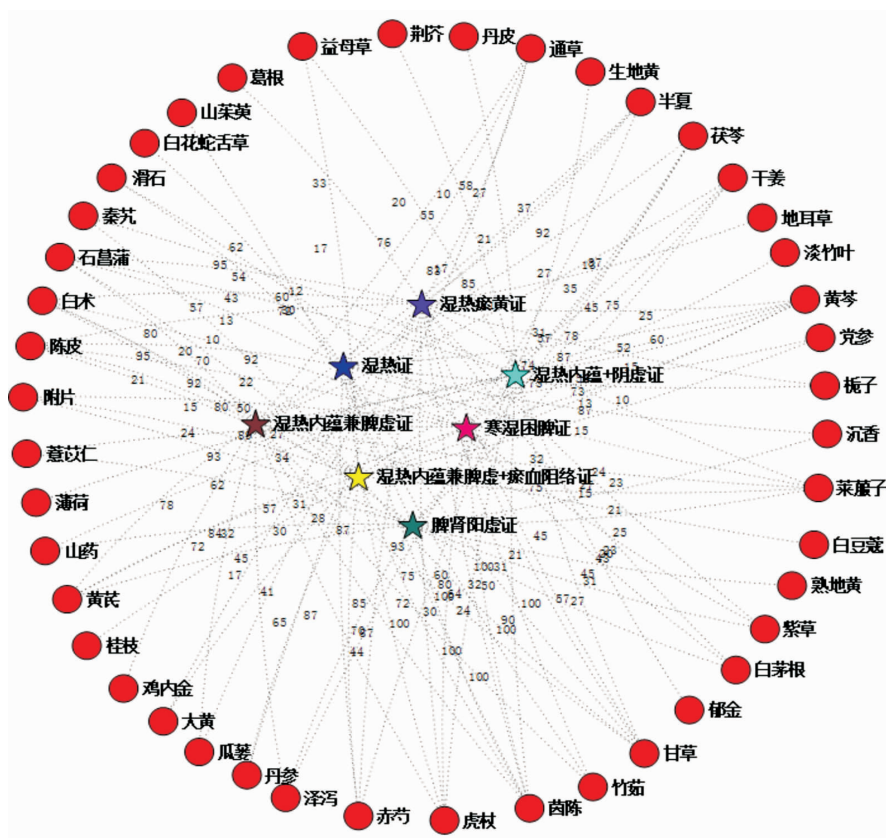


图 1 中医证候-中药复杂网络图谱

蒲、黄芩;活血通络核心用药包括:赤芍、丹参;健脾利湿类核心用药包括:白术、茯苓、薏苡仁;温阳健脾核心用药包括:附片、黄芪。综上,攻补兼施为治疗 HBV-ACLF 主要治疗法则,以清热利湿兼加活血祛瘀、温阳健脾为法。进一步进行证药关联分析得出, HBV-ACLF 不同证关联相对较高的两味、三味药物组合。多以清热、利湿、活血、祛瘀、解毒、健脾、滋阴、温阳配伍组合为主。湿热证主要以茵陈、滑石为核心用药,湿热瘀黄证主要以茵陈、赤芍、丹参为核心用药,湿热内蕴+阴虚证主要以茵陈、生地黄、茯苓为核心用药,湿热内蕴兼脾虚+瘀血阻络证主要以茵陈、白术、赤芍为核心用药,湿热内蕴兼脾虚证主要以茵陈、白术、茯苓为核心用药,寒湿困脾证主要以茵陈、白术、薏苡仁为核心用药,脾肾阳虚证主要以茵陈、附片、干姜为核心用药。以上说明临床治疗 HBV-ACLF 主要在清热利湿退黄基础上,随病情进展兼夹活血解毒,祛瘀,温阳健脾药物联合治疗,这与该病本虚标实,病情进展实质在于脾肾虚为本,湿、毒、瘀为标相一致。本研究虽在“中医临床科研信息一体化技术平台”基础上借助数据挖掘技术研究本院治疗的 HBV-ACLF 证候规律和用药规律,对本院治疗 HBV-ACLF 规律有初步认识和掌握。但本研究仅对高频药进行研究,尚未对离点群进行分析,所

以尚不能涵盖对 HBV-ACLF 证候、用药特点。本研究仅纳入我院 247 例患者住院病例用药处方,数据仍不够丰富,希望能有多中心、大样本临床数据,为数据挖掘提供原始数据,为形成更加权威、实用分析数据,服务临床提供数据支持。

参考文献:

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝病学组.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J].中华肝脏病杂志,2013,21(3):177-183.
 - [2] 马臻,乌云.肝衰竭的治疗现状[J].临床肝胆病杂志,2016,9(32):1668-1672.
 - [3] 李兰娟.肝衰竭诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2010,18(11):801-802.
 - [4] 赵丹,刘鹏.中医药治疗肝衰竭研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(5):78-80.
 - [5] 陈园桃.中医证诊疗常规[M].福建:东南大学出版社,2008:187-195.
 - [6] 司慧远,靳雁斌,李晓娟,等.抗病毒治疗乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者的临床研究[J].现代生物医学进展,2014,14(33):6464-6466.
 - [7] 陈斌,孙克伟,彭杰,等.基于阳黄-阴阳黄-阴黄辨证模式治疗慢性重型肝炎的临床观察[J].中国中医药科技,2012,19(1):57-58.
 - [8] 王国栋,陈斌,王若宇,等.基于数据挖掘的肝瘟病阳黄-阴阳黄-阴黄辨证模式用药规律研究[J].湖南中医药大学学报,2016,36(1):78-80.
- (本文编辑 智慧城)

(本文编辑 贺慧娥)