

·数字中医药·

本文引用:龙远雄,孙克伟,雍苏南.基于因子分析和关联规则挖掘乙型肝炎肝硬化中医用药配伍规律[J].湖南中医药大学学报,2019,39(6):767-770.

基于因子分析和关联规则挖掘乙型肝炎肝硬化 中医用药配伍规律

龙远雄,孙克伟,雍苏南*

(湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007)

〔摘要〕 **目的** 分析中医药治疗乙型肝炎肝硬化用药配伍规律,为临床治疗提供用药指导。**方法** 收集本院2016年6月-2017年12月符合入选条件的165例乙型肝炎肝硬化患者的临床资料,运用因子分析与关联规则等方法对其用药规律进行挖掘。**结果** 纳入处方总数共206个,共198味中药,使用频次排名前10的中药依次为:白术、茯苓、泽泻、茵陈蒿、甘草、柴胡、黄芪、丹参、鳖甲、白芍;常用的2味药物组合模式38组,3味强关联药物组合5个;因子分析法将药物按其功效进行归类,主要分为6大类。**结论** 本院乙型肝炎肝硬化体现的主要治法:清热利湿,活血祛瘀、通络软坚,疏肝健脾,健脾利湿,补益肝肾,温补脾肾,该研究可为乙型肝炎肝硬化的中医药治疗提供一定参考。

〔关键词〕 乙型肝炎;肝硬化;中医药治疗;配伍规律

〔中图分类号〕 R256.4;R575.2

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.06.021

Exploration on the Compatibility Law of Traditional Chinese Medicine for Hepatitis B Cirrhosis Based on Factor Analysis and Association Rules

LONG Yuanxiong, SUN Kewei, YONG Sunan*

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

〔Abstract〕 Objective To analyze the compatibility law of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of hepatitis B cirrhosis, and to provide medication guidance for clinical treatment. **Methods** The clinical data of 165 patients with hepatitis B cirrhosis in our hospital from June 2016 to December 2017 were collected, and the compatibility law were explored by methods like factor analysis and association rules. **Result** There were 206 prescriptions included, with a total of 198 kinds of TCM. The top 10 kinds of TCM used were: *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Poria*, *Rhizoma Alismatis*, *Herba Artemisiae Scopariae*, *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*, *Radix Bupleuri*, *Radix Astragali*, *Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae*, *Carapax Trionycis* and *Radix Paeoniae Alba*. There were 38 commonly used couplet medicines and 5 strongly associated combinations of 3 kinds of TCM. According to the functions, the TCM was classified into 6 major categories by factor analysis. **Conclusion** The main treatment methods of hepatitis B cirrhosis in our hospital are: clearing heat and draining dampness, invigorating blood and dissolving stasis, unblocking the collaterals and softening hard masses, soothing the liver and strengthening the spleen, strengthening the spleen and draining dampness, replenishing and boosting the liver and kidney, as well as warming and replenishing the spleen and kidney. This study can provide certain references for TCM therapy in hepatitis B cirrhosis.

〔Keywords〕 hepatitis B; liver cirrhosis; TCM therapy; compatibility law

〔收稿日期〕 2019-03-10

〔基金项目〕 国家自然科学基金青年科学基金(81804077);“中医药防治重症肝炎临床服务能力建设”开放基金(ZZGY06);国家中医药管理局中医药部门公共卫生专项“中医药防治重大疑难疾病服务能力建设”(2100409);湖南省自然科学基金(青年基金项目)(2019JJ50468);湖南中医药大学中医学国内一流建设学科。

〔作者简介〕 龙远雄,男,硕士,实习研究员,主要从事中医临床数据分析与处理、中医药信息化与标准化等工作。

〔通讯作者〕 *雍苏南,女,硕士,主治医师, E-mail: 46164660@qq.com。

乙肝后肝硬化主要是由乙肝病毒感染导致肝实质的损害,大量炎症因子释放引起肝星状细胞活化,大量细胞外基质沉积,纤维组织增生,出现肝小叶结构的改变,是慢性乙型肝炎发展的晚期阶段^[1]。据统计目前我国乙肝患者将近1亿,约有25%的患者转为肝硬化,一旦进入失代偿期,其治疗难度和病死率都会加大,严重威胁人们的生命健康。本院是国家中医临床研究基地,肝衰竭、乙肝肝硬化是基地研究的重点病种,在早期本院率先提出了慢性重型肝炎的“阳黄-阴阳黄-阴黄”辨证论治模式^[2],对乙型肝炎肝硬化的治疗总体有效率位居国内领先,为更好总结其用药规律,现对其进行挖掘分析,以为乙肝肝硬化中医药治疗提供临床指导。

1 资料与方法

1.1 研究资料

选取2016年6月-2017年12月在本院住院并符合入选条件的165例乙肝肝硬化患者的临床资料为研究数据,采集患者基本信息(住院号、姓名、性别、年龄等)、患者症状、中西医诊断以及中药处方等信息,建立Access数据库。纳入标准与排除标准如下:

1.1.1 纳入标准 (1)诊断标准参照2011年由中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制订的《肝硬化中西医结合诊疗共识》^[3]以及中华医学会肝病学会、中华医学会感染病学分会联合制订的《慢性乙型肝炎防治指南》(2015年)^[4],第一诊断明确为乙型肝炎肝硬化;(2)病历中患者症状、证型、治法、方药以及相关检验检查信息等记录完整;(3)疗效评定为有效(含显效或好转),评判标准参考国家中医药管理局颁发的《积聚(肝硬化)中医诊疗方案(2011版)》中的中医证候疗效评价标准或实验室指标、影像学指标评价标准;(4)患者知情同意。

1.1.2 排除标准 (1)合并感染、肝肾综合征、肝性脑病、合并恶性肿瘤等并发症患者;(2)病例资料书写不全,影响后续分析;(3)患者要求保密的病例数据。经医院伦理委员会批准后进行研究。

1.2 研究方法

收集患者资料,建立Access数据库,应用SPSS 22.0和SAS 9.3等统计软件对数据进行统计描述、因子分析和关联规则挖掘。

1.2.1 数据预处理 收集所有处方中各中药信息,按照《中华人民共和国药典》对所有药物名称进行标准化处理,保证一药一名,统计各药物的使用频次。

1.2.2 关联规则 关联规则是数据挖掘最基本分析

方法之一,目前已广泛应用于中医药领域,旨在从大量粗糙的中医药数据中发掘不同数据集之间潜在的关联关系,常用于证-症关联、证-药关联、症-药关联以及中药配伍规律研究等,支持度和置信度是关联规则中衡量关联强度两个基本指标,其中支持度是指所有药物组合中同时出现形如XY2味或多味药物组合模式的频率,可用 $(X,Y,\dots)$ 表示;置信度用来确定Y在包含X事务中出现的频繁程度,即在X药物出现的条件下,Y药物出现的概率,可用 $(X \rightarrow Y)$ 表示^[5-6]。

1.2.3 因子分析 因子分析的目的是用少数公因子去代替和解释众多的原始变量,将原始变量中关联程度较大的归为一类,每一类用一个公因子表示。分类和聚类是因子分析的主要应用之一,即通过变量间相关关系探测,将原始变量进行分类,使相关性高的变量分为一组,用共性因子代替该变量组^[7]。在本研究中主要借助因子分析法对所有中药变量进行归类,进而发掘不同中药类群的主要功效,以更进一步明确其主要治法。

2 结果

2.1 药物频次统计

药物频次统计在206个处方中,涵盖中药198味,使用频率在10%以上的药物有42种,排名前10的中药为白术、茯苓、泽泻、茵陈蒿、甘草、柴胡、黄芪、丹参、鳖甲、白芍。详见表1。

2.2 关联规则分析

将所有药物按照处方进行编号(同一处方下的所有中药为同一编号),再将所有数据导入软件SAS 9.3进行关联分析,将支持度阈值设为10%,得到常用2味药物的组合模式35组,其中支持度排名前5的药物组合依次为白术与茯苓、白术与泽泻、茯苓与泽泻、白术与黄芪、黄芪与茯苓(见表2)。同时将支持度设为20%,置信度设为90%,得到3味药物的强关联药物组合5个,结果见表3。

2.3 因子分析

本研究选取用药频率在10%以上的42味中药建立原始变量并纳入因子分析,经最大方差分析正交旋转法转换,选取因子载荷矩阵中因子载荷量>0.2的中药变量纳入相应公因子,提取累计贡献率在70%的前6个公因子。结果:(1)KMO and Bartlett球形检验(又称因子分析适用性检验),KMO统计量值为0.723>0.7且 $P<0.05$,说明本研究适合因子分析;(2)提取排名前6的公因子,累计贡献率达71.325%,

表 1 治疗乙型肝炎肝硬化高频次药物统计表(频率>10%)

序号	药物	频次	频率/%	序号	药物	频次	频率/%
1	白术	116	56.31	22	黄连	55	26.70
2	茯苓	105	50.97	23	厚朴	52	25.24
3	泽泻	102	49.51	24	川芎	49	23.79
4	茵陈蒿	100	48.54	25	地黄	49	23.79
5	甘草	97	47.09	26	五灵脂	48	23.30
6	柴胡	96	46.60	27	桂枝	46	22.33
7	黄芪	92	44.66	28	白茅根	45	21.84
8	丹参	86	41.75	29	瓜蒌	45	21.84
9	鳖甲	87	42.23	30	薏苡仁	42	20.39
10	白芍	85	41.26	31	桃仁	42	20.39
11	猪苓	83	40.29	32	山药	40	19.42
12	大腹皮	80	38.83	33	三七	36	17.48
13	赤芍	79	38.35	34	香附	32	15.53
14	车前子	78	37.86	35	枸杞	29	14.08
15	郁金	72	34.95	36	党参	29	14.08
16	鸡内金	69	33.50	37	麦冬	28	13.59
17	陈皮	66	32.04	38	苍术	24	11.65
18	当归	65	31.55	39	山茱萸	22	10.68
19	枳实	62	30.10	40	莪术	21	10.19
20	大黄	61	29.61	41	砂仁	21	10.19
21	黄芩	56	27.18	42	虎杖	21	10.19

各公因子所负载的中药变量详见表 4,经临床专家分析及讨论,给予药效鉴定。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是由乙型肝炎逐步发展而来,中医学无“乙肝后肝硬化”病名,根据其症状特点归类于“胁痛”“积聚”“臌胀”等范畴^[8]。大量研究表明中医药对乙型肝炎肝硬化的治疗具有独特的优势,目前中医对乙型肝炎肝硬化的辨证分型和治法也各有千秋:刘延中^[9]主张六型论治,将其按肝郁脾虚、气滞血瘀、水湿内阻等六种不同中医证型,使用中西医结合治疗,效果满意;周信有主张分四型论治,他认

表 2 治疗乙型肝炎肝硬化高频次药物组合模式(支持度>10%)

序号	药物	支持度/%	序号	药物	支持度/%
1	白术、茯苓	33.98	19	鳖甲、黄芪	19.42
2	白术、泽泻	30.58	20	鳖甲、丹参	18.93
3	茯苓、泽泻	29.13	21	鳖甲、茯苓	18.45
4	白术、黄芪	28.16	22	白术、白芍	17.48
5	黄芪、茯苓	28.16	23	白术、鳖甲	16.99
6	茵陈蒿、茯苓	27.67	24	猪苓、白术	16.50
7	茵陈蒿、白术	26.70	25	丹参、猪苓	16.02
8	白术、柴胡	25.73	26	大腹皮、茯苓	16.02
9	黄芪、茯苓	25.73	27	大腹皮、鳖甲	16.02
10	柴胡、茯苓	25.24	28	大腹皮、丹参	15.53
11	丹参、白术	23.79	29	大腹皮、泽泻	15.05
12	柴胡、丹参	23.30	30	白术、大腹皮	14.56
13	丹参、茯苓	22.82	31	丹参、泽泻	14.08
14	丹参、黄芪	22.33	32	大腹皮、猪苓	12.62
15	茯苓、猪苓	22.33	33	大腹皮、黄芪	12.14
16	猪苓、泽泻	21.84	34	车前子、茯苓	11.65
17	甘草、白术	20.87	35	白术、党参	11.65
18	甘草、茯苓	19.42			

表 3 治疗乙型肝炎肝硬化强关联药物规则

序号	规则	置信度
1	白术、泽泻→茯苓	0.932
2	茯苓、柴胡→白术	0.924
3	黄芪、白术→茯苓	0.921
4	柴胡、白术→茯苓	0.918
5	白术、丹参→茯苓	0.915

为临床上代偿期辨证分为肝郁脾虚和肝郁血淤两型,失代偿期分为脾肾阳虚和血淤癥积两型^[10];马国俊等^[11]主张分五型论治,认为本虚标实、虚实夹杂为本病的主要病机特点,将其分为气滞湿阻、肝脾血淤、肝肾阴虚、脾肾阳虚、湿热蕴结五型辨证施治,补虚不忘实、泄实不忘虚。总之,由于医生个人经验以及对本病认识的层面不同,辨证和治疗各有不同,不利于临床经验总结。本研究借助国家中医临床研

表 4 治疗乙型肝炎肝硬化用药因子分析结果

公因子	因子贡献率/%	中药变量	药效
F1	19.568	茵陈蒿、白术、黄芩、黄连、猪苓、茯苓、泽泻、大黄、甘草、车前子、白茅根、大腹皮、虎杖	清热利湿
F2	15.761	鳖甲、丹参、赤芍、郁金、柴胡、当归、桃仁、川芎、三七、瓜蒌、五灵脂、莪术	活血祛瘀、软坚散结
F3	12.214	柴胡、枳实、香附、白芍、陈皮、党参、山药、黄芪、砂仁、鸡内金、白术、茯苓、丹参	疏肝健脾
F4	9.463	党参、白术、猪苓、茯苓、泽泻、桂枝、赤芍、丹参、甘草	温补脾肾、行气活血
F5	8.118	陈皮、厚朴、苍术、桂枝、甘草、薏苡仁	健脾利湿
F6	6.201	当归、地黄、枸杞、麦冬、郁金、赤芍、山茱萸	补肝益肾、养血活血

究基地平台,对乙型肝炎肝硬化辨证与治疗等方面做了深入研究,并挖掘其用药规律,为其临床应用提供用药参考。

本研究中,使用频率在 10% 以上的药物有 42 种,排名前 10 的中药有白术、茯苓、泽泻、茵陈蒿、甘草、柴胡、黄芪、丹参、鳖甲、白芍;其中白术、茯苓、泽泻均具有健脾利水渗湿之效,茵陈蒿清热利湿,甘草补中益气、为诸方调和药,柴胡疏肝解郁,黄芪健脾益气,丹参、白芍养血活血祛瘀,鳖甲软坚散结;以上 10 味药物为乙型肝炎肝硬化治疗之常药,也为乙型肝炎肝硬化治疗指明了大体方向。由关联规则分析结果表 2 和表 3 得知:治疗乙肝肝硬化高频次药物组合模式共有 35 对,强关联药物组合模式 5 对,根据(白术、茯苓)、(茯苓、泽泻)、(白术、泽泻)、(白术、黄芪)、(黄芪、茯苓)、(柴胡、茯苓)、(丹参、白术)等高支持度药对组合模式以及强关联规则(白术、泽泻→茯苓)、(茯苓、柴胡→白术)、(黄芪、白术→茯苓)、(柴胡、白术→茯苓)、(白术、丹参→茯苓)可知,本院治疗乙型肝炎肝硬化是以清热利湿、活血祛瘀、疏肝健脾补气等基本治法为主。因子分析结果为探索更多治法做了进一步梳理与归类,表 4 中对因子分析结果中的前 6 个公因子进行了提取,对其所负载的中药变量进行了归类,临床专家对各公因子做了药效鉴定,公因子 F1、F2、F3、F4、F5、F6 分别体现清热利湿、活血祛瘀、软坚散结、疏肝健脾、温补脾肾、行气活血、健脾利湿、补肝益肾、养血活血 6 种基本治法,其因子贡献度逐渐下降,使用比重也逐渐降低。事实上,前人对于乙型肝炎肝硬化的认识和治疗与本研究结果主体是一致的:张涛、张斌等^[1]认为乙肝后肝硬化的形成多因湿热疫毒侵袭肝脏,并伤及脾、胃、肾等多个脏腑,从而引起各脏腑气机升降失调,引发多种病证,说明清热利湿治法是治疗之本;刘成海^[3]总结近年来肝硬化治疗的研究资料,发现气滞血瘀和气虚血瘀是肝硬化的主要证型,因此养血活血、行气活血祛瘀的治法临床上也极为常见;最后,综合诸多文献总结发现:肝郁脾虚证、脾虚湿盛证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚型等证型也是诸多学者的提出主要证型^[12-15],因此疏肝健脾、健脾利湿、温补脾肾、补肝益肾等治法临床上也常有之。笔者认为慢性肝炎肝硬化的病理特点无外乎湿热、肝郁、脾虚和血瘀,在辨证论治的基础上,要突出清热利湿、

疏肝理脾活血通络法等治疗,既突出辨证的重要性,又抓住了慢性病毒性肝炎的辨证要点。

总之,本院治疗乙型肝炎肝硬化主要以清热利湿、疏肝解郁、疏肝健脾、补肾健脾、健脾利湿、活血化瘀为主要治法。本院是国家中医临床研究基地,乙型肝炎肝硬化是本院研究的重点病种,近年来,基地围绕乙型肝炎肝硬化等病种,先后承担了国家中医药管理局、省卫健委及中医药管理局数十项课题,并取得了大量的研究成果,本研究是建立在此平台的基础之上,研究结果可为同行提供参考。

参考文献

- [1] 张涛,张斌,吴眉,等.疏肝健脾法治疗乙肝后肝硬化临床应用概述[J].长春中医药大学学报,2018,34(6):1218-1221.
- [2] 房赤,雍苏南,孙克伟.基于因子分析和关联规则挖掘中医治疗黄疸病用药配伍规律[J].时珍国医国药,2018,29(4):993-995.
- [3] 刘成海,危北海,姚树坤.肝硬化中西医结合诊疗共识[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(4):277-279.
- [4] 王贵强,王福生,成一军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J].实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [5] 张庆,轩扬,马恒毅.关联规则在中医药方剂挖掘中的应用[J].医学信息学杂志,2018,39(11):69-72.
- [6] 窦鹏伟.面向中医药方剂分析的数据挖掘方法及应用研究[D].南京:南京中医药大学,2017:8-31.
- [7] 史周华,何雁.中医药统计学与软件应用[M].9 版.北京:中国中医药出版社,2015:465-466.
- [8] 张向磊,卢立伟,刘阳,等.基于中医传承辅助平台的中医药治疗乙肝肝硬化用药规律分析[J].世界中医药,2016,11(10):2160-2163.
- [9] 刘延中,万廷信,张福婕.中西医结合治疗肝硬化 80 例体会[J].甘肃中医,2002,15(6):56.
- [10] 吴全学.周信有教授治疗肝炎后肝硬化经验介绍[J].甘肃医学院学报,2005,22(3):3.
- [11] 马国俊,任进,上官新红,等.中药为主治疗肝硬化腹水 40 例[J].四川中医,2006,24(8):44.
- [12] 魏果,周立琴,郭平波,等.乙型肝炎肝硬化患者中医证型与超声特征及血流动力学参数的相关性分析[J].中西医结合肝病杂志,2017,27(6):338-339.
- [13] 李净.慢性乙型肝炎后肝硬化患者中医证候与血清 TGF- β 1、HA、LN、IV-C、PC-III 水平相关性研究[J].中医学报,2017,32(9):1749-1752.
- [14] 罗清香,薛晓琳,王天芳,等.乙型肝炎肝硬化患者血清五羟色胺水平及其与中医常见病性类证候要素的相关性探讨[J].中华中医药杂志,2016,31(7):2543-2546.
- [15] 党中勤,党志博,王宇亮,等.黄芪泽苓颗粒口服联合逐水膏脐贴辅助治疗中重度乙型肝炎肝硬化腹水 48 例临床观察[J].中医杂志,2018,59(16):1396-1400.

(本文编辑 马薇)