

本文引用:廖林丽,李翔,王静敏,李新宇,彭清华. 基于关联规则和因子分析研究中医疗疗视网膜静脉阻塞的组方用药规律[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(11): 1384-1388.

基于关联规则和因子分析研究中医疗疗 视网膜静脉阻塞的组方用药规律

廖林丽¹,李翔¹,王静敏¹,李新宇¹,彭清华^{1,2,3*}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南省中医药防治耳鼻喉咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心,湖南长沙410208;3.中医药防治耳鼻喉咽喉疾病湖南省重点实验室,湖南长沙410208)

[摘要] **目的** 研究中医疗疗视网膜静脉阻塞的组方用药规律。**方法** 利用中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据知识服务平台(WF),以“视网膜静脉阻塞”为第一主题词,“中药治疗”或“中医药治疗”为第二主题词,检索2000年1月至2020年1月的期刊文献。分别运用SPSS Modeler 18.0和SPSS Statistics 24.0对符合纳入标准的中药做关联规则分析和因子分析。**结果** 符合纳入标准的方剂151首,涉及药物155种,累计出现频次1688次。药物使用频次排名前10的为当归、赤芍、川芎、生地黄、丹参、桃仁、红花、牛膝、牡丹皮、茯苓。以甘寒药、苦寒药居多,辛味药、平性药、温性药次之,大多药物归属于肝经。关联规则分析中,规则支持度 $\geq 27\%$ 的药对组合有10对,提取了规则置信度排名前10的药对组合。因子分析中,提取了9个公因子。**结论** 中医疗疗视网膜静脉阻塞既要行气活血、化瘀通脉,也要利水,活血化瘀要贯穿疾病的始终。临床上,多以活血化瘀药、行气药、利水药、养阴药组合配伍使用。

[关键词] 视网膜静脉阻塞;中医疗疗;用药规律;关联规则;因子分析

[中图分类号]R276.7

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.11.017

Based on Association Rules and Factor Analysis to Study Prescription and Medication Rules for Traditional Chinese Medicine Treatment of Retinal Vein Occlusion

LIAO Linli¹, LI Xiang¹, WANG Jingmin¹, LI Xinyu¹, PENG Qinghua^{1,2,3*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Engineering Technology Research Center for the Prevention and Treatment of Otorhinolaryngologic Diseases and Protection of Visual Function with Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Provincial Key Laboratory for the Prevention and Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases with Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To study the prescription and medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) for retinal vein occlusion. **Methods** The Chinese Academic Journal Full-text Database (CNKI) and Wanfang Data Knowledge Service Platform (WF) were used to retrieve the journal literatures from January 2000 to January 2020 with "retinal vein occlusion" as the first subject word and "TCM treatment" as the second subject word. SPSS Modeler 18.0 and SPSS Statistics 24.0 were respectively used to conduct association rule analysis and factor analysis on Chinese materia medica meeting the inclusion criteria. **Results** A total of 151 prescriptions met the inclusion criteria, involving 155 herbs, with a cumulative occurrence of 1688 times. The top 10 herbs

[收稿日期]2020-06-18

[基金项目]湖南中医药大学中医学国内一流建设学科资助(湘教通[2018]469号);中央财政支持地方高校重点学科和中医眼科创新团队建设;中医眼科学国家中医药管理局重点学科建设项目;中医五官科学湖南省重点学科建设项目;湖南省中医药防治耳鼻喉咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心建设项目(2018TP2008)。

[作者简介]廖林丽,女,在读硕士研究生,研究方向:目诊与眼底病的研究。

[通讯作者]*彭清华,男,二级教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:pqh410007@126.com。

used frequency were *Radix Angelicae Sinensis*, *Radix Paeoniae Rubra*, *Rhizoma Ligustici Chuanxiong*, *Radix Rehmanniae Recens*, *Radix Salviae Miltiorrhizae*, *Semen Persicae*, *Flos Carthami*, *Radix Achyranthis Bidentatae*, *Cortex Moutan Radicis* and *Poria*. Sweet cold and bitter cold herbs were in the majority, followed by pungent herbs, flat herbs, and warm herbs. Most herbs had liver channel tropism. In association rule analysis, 10 pairs of herbs with rule support $\geq 27\%$ were selected, and the top 10 combinations with rule confidence were extracted. In factor analysis, 9 common factors were extracted. **Conclusion** Traditional Chinese medicine treatment of retinal vein occlusion should not only promote Qi movement, activate blood circulation, remove blood stasis, and unblock meridians, but also promoting urination. Activating blood circulation and resolving blood stasis should run through the whole process of diseases treatment. Clinically, the combination of activating blood circulation and resolving stasis herbs, promoting Qi circulation herbs, promoting urination herbs, and nourishing Yin herbs is often used.

[**Keywords**] retinal vein occlusion; traditional Chinese medicine treatment; medication rules; association rules; factor analysis

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是仅次于糖尿病性视网膜病变的第二位常见的、严重威胁视力的视网膜血管疾病^[1]。根据阻塞部位的不同,视网膜静脉阻塞一般可分为视网膜分支静脉阻塞、半侧性视网膜静脉阻塞和视网膜中央静脉阻塞^[2]。RVO 的治疗,目前尚无特效药。近 20 年来,中医治疗 RVO 积累了丰富的临床经验,取得了阶段性的成果。本文通过对中医治疗 RVO 近 20 年临床研究、报道的文献梳理,运用现代统计软件,通过关联规则和因子分析挖掘中医治疗 RVO 组方用药特点,以期为 RVO 的遣方处药提供更好的临床借鉴和指导。

1 资料与方法

1.1 数据来源

利用中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据知识服务平台(WF),以“视网膜静脉阻塞”为第一主题词,“中药治疗”或“中医药治疗”为第二主题词进行高级检索,检索时间为 2000 年 1 月至 2020 年 1 月。检索过程中,内容重复、雷同文献只保留其中最为详细的一篇。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:选择中药复方或中西医结合治疗 RVO 无其它并发症的、中药治疗效果明确的、有完整方药记录的临床研究和临床报道。重复文献只纳入其中最为详细的一篇。排除标准:排除基础实验研究、综述、会议论文、伴发其它并发症的 RVO、中药效果不明确的及无具体药物组成的文献。

1.3 数据规范处理

参照《中药学》^[3]对药物的名称、药性、药味、归经统一规范处理。如“寸冬”统一为“麦冬”,“坤草”统

一为“益母草”,“旱莲草”统一为“墨旱莲”。同一味中药不同的性味和归经,均统计在内。

1.4 统计学方法

将符合标准的方剂中的具体药物全部录入 Excel 2017,并进行全部中药计数排序,建立中医治疗 RVO 的方药数据库。利用 SPSS Modeler 18.0 进行药物的关联规则分析,利用 SPSS Statistics 24.0 进行药物的因子分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据设定的检索策略,初步得到 527 篇文献,去除重复、雷同文献后剩 346 篇文献。进一步根据纳入和排除标准,筛选出 92 篇文献。纳入 92 篇文献中的基本方,加减方舍去,最终纳入 151 首方剂,以此建立中医治疗 RVO 的方药数据库。

2.2 常用中药使用情况

对本次研究中筛选的 92 篇文献的 151 首方剂的全部药物进行初步分析统计。结果显示 151 首方剂中涉及药物 155 种,累计出现频次为 1 688 次。其中,使用频次 ≥ 20 次的药物有 25 种,累计出现频次为 1 115 次。药物使用频次排名前 10 的有当归(96 次)、赤芍(91 次)、川芎(88 次)、生地黄(86 次)、丹参(66 次)、桃仁(65 次)、红花(60 次)、牛膝(54 次)、牡丹皮(48 次)、茯苓(44 次)。使用频次 ≥ 20 次的药物具体见表 1。

2.3 高频药物药性、药味和归经分布情况

根据教材《中药学》^[3]中的药物分类标准,对使用频次 ≥ 10 次的高频药物的药性、药味和归经做统计分析,同一味药物的不同性味和归经均统计在内。在 151 首方剂中,使用频次 ≥ 10 次的药物有 43 种,

表1 常用中药使用情况(频次≥20次)

药物名称	使用频次	频率/%	药物名称	使用频次	频率/%
当归	96	63.58	白芍	30	19.87
赤芍	91	60.26	枳壳	29	19.21
川芎	88	58.28	郁金	27	17.88
生地黄	86	56.95	黄芪	27	17.88
丹参	66	43.71	蒲黄	27	17.88
桃仁	65	43.05	车前子	25	16.56
红花	60	39.74	白茅根	24	15.89
牛膝	54	35.76	桔梗	23	15.23
牡丹皮	48	31.79	枸杞子	23	15.23
茯苓	44	29.14	地龙	21	13.91
柴胡	42	27.81	葛根	20	13.25
三七	42	27.81	菊花	20	13.25
甘草	37	24.50			

注:药物使用频率=药物使用频次/方剂总数

累计出现 43 次药性、70 次药味和 109 次归经。从药性雷达图可以看出,寒性药(24 次)居多,平性药(9 次)和温性药(8 次)次之。从药味雷达图可以看出,苦味(24 次)、甘味(21 次)居多,辛味(12 次)次之。从归经雷达图可以看出,多数药物归属于肝经(30 次),其次为肺经(15 次)、脾经(13 次)、心经(13 次)、肾经(13 次)。详见图 1-3。

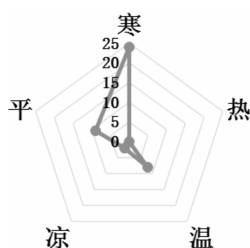


图1 药物药性分布图

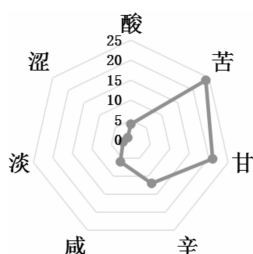


图2 药物药味分布图

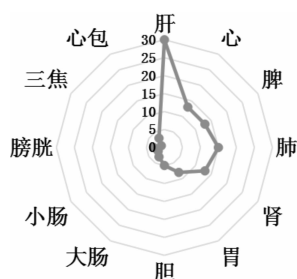


图3 药物归经分布图

2.4 高频药物关联规则分析

利用 SPSS Modeler 18.0 统计软件对使用频次≥20 次的 25 味高频药物做关联规则分析,建立高频药物简单关联规则数据流,同时使用 Apriori 算法挖掘出药物之间的配伍组合关系。设置最低条件支持度为 15%,最小规则置信度为 85%,最大前项数为 5,运行数据后,共产生了 283 条规则。283 条规则中,所有药物组合的提升度都>1,说明这些药物组合在统计学上都有意义,提升度越大越好^[4]。筛选出规则支持度≥27%的药对组合,一共有 10 对,将其按降序排序,具体见表 2。筛选出规则置信度排名前 10 的药对组合,将其按降序排序,具体见表 3。绘制出这 25 味高频药物的网络关系图,从图中可以看出,当归、川芎、赤芍、桃仁、红花、生地黄之间连线较粗,说明它们之间的关联性强,具体见图 4。

表2 高频药物之间的关联规则分析(按规则支持度排序)

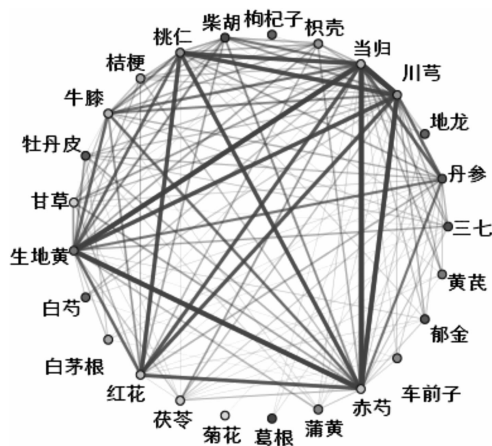
药物组合	规则支持度/%	置信度/%	提升度
红花-桃仁	35.762	90.000	2.091
红花-桃仁-川芎	31.126	87.037	1.493
红花-川芎-桃仁	31.126	95.918	2.228
桃仁-川芎-红花	31.126	85.455	2.151
桃仁-赤芍-川芎	30.464	86.792	1.489
桃仁-当归-川芎	30.464	85.185	1.462
生地黄-川芎-当归	30.464	86.792	1.365
红花-当归-桃仁	29.139	91.667	2.129
红花-赤芍-桃仁	28.477	89.583	2.081
红花-赤芍-川芎	27.152	85.417	1.466

表3 高频药物之间的关联规则分析(按规则置信度排序)

药物组合	置信度/%	规则支持度/%	提升度
枳壳-红花-生地黄	100.000	15.232	1.756
枳壳-桃仁-生地黄	100.000	15.894	1.756
枳壳-当归-生地黄	100.000	15.894	1.756
枳壳-牛膝-桃仁-生地黄	100.000	15.232	1.756
牛膝-红花-川芎-桃仁	100.000	15.232	2.323
红花-生地黄-川芎-桃仁	96.970	21.192	2.253
红花-生地黄-川芎-当归-桃仁	96.667	19.205	2.246
牛膝-红花-桃仁	96.552	18.543	2.243
牛膝-红花-生地黄	96.552	18.543	1.695
牛膝-赤芍-川芎-生地黄	96.552	18.543	1.695

2.5 高频药物因子分析

利用 SPSS Statistics 24.0 统计软件对使用频次≥20 次的 25 味高频药物做因子分析,经检验得出 KMO 统计量为 0.685,说明可以做因子分析,Bartlett 球形检验的 $P=0.000$,说明该检验是显著的,适合做



注:线条粗细代表药物之间的关联强弱,线条越粗则关联性越强

图 4 高频药物(频次≥20次)之间的网络关系图

因子分析。采用主成分分析法,得出初始特征值>1的成分有 9 个,因此提取 9 个公因子,因子累计贡献率为 65.688%,表示可以涵盖大部分信息。通过具有 Kaiser 标准化的最大方差旋转法得到旋转后的成分矩阵表,把药物归入其贡献值最大的公因子内,选取载荷系数绝对值>0.39 的药物,具体见表 4。从表中可以看出:因子 1 包含桔梗、枳壳、柴胡、牛膝、甘草、生地黄;因子 2 包含川芎、当归、桃仁、郁金、红花;因子 3 包含黄芪、牡丹皮;因子 4 包含地龙、白茅根、白芍;因子 5 包含茯苓、车前子;因子 6 包含菊花、枸杞子;因子 7 包含蒲黄、丹参;因子 8 包含三七、赤芍;因子 9 含有葛根。

表 4 公因子的药物组成及其载荷系数

公因子	药物及其载荷系数
因子 1	桔梗 0.824, 枳壳 0.800, 柴胡 0.746, 牛膝 0.604, 甘草 0.600, 生地黄 0.393
因子 2	川芎 0.793, 当归 0.628, 桃仁 0.559, 郁金 0.521, 红花 0.491
因子 3	黄芪 0.704, 牡丹皮 0.678
因子 4	地龙 0.751, 白茅根 0.470, 白芍 0.425
因子 5	茯苓 0.776, 车前子 0.521
因子 6	菊花 0.775, 枸杞子 0.720
因子 7	蒲黄 0.719, 丹参 0.426
因子 8	三七 0.791, 赤芍 0.458
因子 9	葛根 0.806

3 讨论

RVO 是临床常见的、严重威胁视力的视网膜血管性疾病。它的临床表现为突发性视力下降或眼前黑影飘动,受累的视网膜静脉迂曲扩张,视网膜内呈现火焰状出血,视网膜水肿、渗出、棉絮斑,出现新生血管者,可形成玻璃体积血。本病的发生与血小板数量增多、血小板凝集性增高、血液高黏度、血管病

变、血管炎症和血流动力学异常等密切相关^[5]。高血压、动脉硬化、糖尿病等是 RVO 发生的危险因素。目前,针对 RVO 的治疗尚无特效药,多是对症治疗,如:黄斑水肿时,多予以玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物;眼底无灌注区形成时,予以视网膜激光光凝术封闭无灌注区。

根据 RVO 的临床表现和特点,可将其归属于中医学“暴盲”“络瘀暴盲”“视瞻昏渺”的范畴。其病位在视衣、脉络,内应于肝、心、脾、肾诸脏^[6]。其病因主要为情志内伤、饮食劳倦、热病、头风痰火等^[7]。其基本病机为脉络瘀阻、血不循经、溢于目内^[8]。血瘀是 RVO 最突出的病机,但是,在疾病的过程中,始终存在着血水夹杂的病机,疾病中后期又表现为水血互结,因而要注意水血同治^[9]。中医治疗 RVO 具有显著优势,根据 RVO 的不同时期和不同证型,分期施治和辨证论治相结合,活血化瘀贯穿 RVO 的始终。

本研究结果表明,使用频次排名靠前的中药有当归、赤芍、川芎、生地黄、丹参、桃仁、红花。当归甘辛温,具有活血补血功效;赤芍苦微寒,具有清热凉血功效;川芎辛温,具有行气活血功效;丹参苦微寒,具有凉血活血祛瘀功效;生地黄甘寒,具有清热养阴凉血功效。这些用药都切合 RVO 血瘀的突出病机。现代药理研究也表明,当归中的阿魏酸可以降低血小板聚集,减少血栓的形成^[10];赤芍中的赤芍总苷可以通过抗血小板聚集、降低血液黏度等多靶点作用达到抗栓抗凝和改善血液流变学的效果^[11];川芎中的川芎嗪和阿魏酸可以有效促进血管舒张,同时还具有抗血栓形成的作用^[12];丹参、桃仁、红花也具有很好的抗凝血和抗血小板聚集作用^[13-15]。

通过对药物的药性、药味分析可知,甘寒、苦寒药居多,辛味药、平性药、温性药次之。甘寒养阴,苦寒清热,辛散行气行血,甘味能补能和能缓,用药切合 RVO 的病因病机特点。药物归经主要归属于肝经。“肝气通于目”“肝经连目系”“肝开窍于目”,肝和目生理上密切相关。又肝主藏血、主疏泄,全身气血的通畅有赖于肝的疏泄功能正常。综合可知,RVO 的用药要善入肝经,善清肝热、补肝阴,通行肝经气血,临床可配合使用当归、赤芍、川芎、生地黄、丹参等药。

药物关联规则分析中,规则支持度说明了规则的应用机会,值越大,规则的实际应用价值越高。规

则置信度反映了规则的可信程度,值越大,规则的相关性越强。按规则支持度降序排序,红花-桃仁(活血化瘀药-活血化瘀药)、红花-桃仁-川芎(活血化瘀药-活血化瘀药-行气活血药)、红花-川芎-桃仁(活血化瘀药-行气活血药-活血化瘀药)、桃仁-川芎-红花(活血化瘀药-行气活血药-活血化瘀药)多搭配使用。按规则置信度降序排序,枳壳-红花-生地黄(行气药-活血化瘀药-清热养阴凉血药)、枳壳-桃仁-生地黄(行气药-活血化瘀药-清热养阴凉血药)、枳壳-当归-生地黄(行气药-活血药-清热养阴凉血药)、枳壳-牛膝-桃仁-生地黄(行气药-活血利水药-活血化瘀药-清热养阴凉血药)多搭配使用。综合表2和表3的药物组合可得,治疗RVO的临床处方常为血府逐瘀汤加减。血府逐瘀汤出自清代医家王清任的《医林改错》,它主要由桃仁、红花、当归、生地黄、川芎、牛膝、枳壳、赤芍等药物组成,具有行气活血化瘀功效,常用于治疗血瘀诸症。其用于RVO的治疗,正中RVO血瘀的突出病机。同时,分别从表2和表3中分析了关联强度排名前四的药物组合特点,提示了RVO的临床用药要注意活血化瘀药、行气药、清热养阴凉血药、利水药之间的配伍组合,红花、桃仁、川芎、当归、生地黄、枳壳、牛膝是治疗RVO的常用中药。

药物因子分析中发现,因子1和因子2的药物组成实际为血府逐瘀汤加减,用于RVO的治疗,取其行气活血化瘀功效。因子4中地龙、白茅根、白芍,因子5中茯苓、车前子,这些用药主要体现了通络、养阴、利水的特点。因子7(蒲黄、丹参)和因子8(三七、赤芍)主要体现了活血止血的用药特点。在RVO早期的治疗中,关注止血勿留瘀,化瘀要避免再出血。因子6中菊花、枸杞子的用药,提示要注意滋阴明目药的运用。一系列基础实验研究^[16]和临床研究^[17]证明了活血利水法治疗RVO的必要性及重要性,活血药和利水药的联合运用,可以有效改善眼底的情况。

通过对中医治疗RVO相关临床研究和临床报道的文献梳理、分析,初步得出中医治疗RVO既要

行气活血、化瘀通脉,也要利水,活血化瘀要贯穿疾病的始终。临床上,活血化瘀药、行气药、利水药、养阴药经常搭配使用。常见药物组合有红花、桃仁、川芎、当归、生地黄、牛膝、车前子等。本研究通过数据挖掘技术,归纳并总结了中医治疗RVO的组方用药特点,为RVO临床遣方处药提供一定的借鉴和指导。

参考文献

- [1] 杨培增,范先群.眼科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:191.
- [2] IP M, HENDRICK A. Retinal vein occlusion review[J]. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.), 2018, 7(1): 40-45.
- [3] 钟赣生.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2012:60-418.
- [4] 薛薇.SPSS Modeler数据挖掘方法及应用[M].北京:电子工业出版社,2020:304.
- [5] 彭清华.中西医结合眼底病学[M].北京:人民军医出版社,2011:106.
- [6] 谢立科.中西医诊治视网膜静脉阻塞之管窥[J].中国中医眼科杂志,2020,30(5):303-307.
- [7] 傅仁宇.审视瑶函[M].郭君双,赵艳,整理.北京:人民卫生出版社,2006:206.
- [8] 彭清华.中医眼科学[M].北京:中国中医药出版社,2016:166.
- [9] 彭清华.眼科活血利水法的研究[M].北京:中国中医药出版社,2018:402.
- [10] 张金榜.中药当归的炮制及应用与药理初探[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(4):157,159.
- [11] 董国菊.赤芍总苷药理作用的研究进展[J].环球中医药,2017,10(9):1157-1160.
- [12] 李芊,吴效科.川芎化学成分及药理作用研究新进展[J].化学工程师,2020,34(1):62-64,44.
- [13] 万新焕,王瑜亮,周长征,等.丹参化学成分及其药理作用研究进展[J].中草药,2020,51(3):788-798.
- [14] 赵永见,牛凯,唐德志,等.桃仁药理作用研究近况[J].辽宁中医杂志,2015,42(4):888-890.
- [15] 田志伟.红花药理分析及临床应用研究[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(80):15833.
- [16] 彭清华.眼科活血利水法的研究[M].北京:中国中医药出版社,2018:274-300.
- [17] 彭清华,孙学争,戴宗顺.活血利水法在眼科的临床运用[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(5):128-131.

(本文编辑 匡静之)