

· 临床论著 ·

基于数据挖掘的当代医家治疗儿童咳嗽变异性哮喘 风邪犯肺证用药规律探析

司振阳 张 骝

摘要 **目的** 基于现代文献探析当代医家治疗儿童咳嗽变异性哮喘风邪犯肺证的用药特点和组方规律。**方法** 以“咳嗽变异性哮喘”“中医”为主题词,检索 1997 年 1 月—2017 年 4 月中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊全文数据库、万方数据库中当代医家治疗儿童咳嗽变异性哮喘风邪犯肺证的处方。通过 Excel 2010 建立药物数据库,然后应用 SPSS 16.0、WEKA 3.9 以及 PAJEK 3.1 等软件挖掘处方中的用药特点和组方规律。**结果** 研究最终纳入文献 55 篇,涉及中药处方 55 首,中药 112 味,药物总频数 575 次,使用频率 $\geq 10\%$ 的药物 30 味。处方中的核心配伍药物包括麻黄、地龙、甘草、蝉蜕、苦杏仁、黄芩、桔梗、百部和僵蚕等。**结论** 宣降肺气、止咳平喘是当代医家治疗儿童咳嗽变异性哮喘风邪犯肺证的核心用药治法。

关键词 咳嗽变异性哮喘; 用药规律; 数据挖掘; 儿童

Analysis of Medication Regularity for Modern Doctors Treating Cough Variant Asthma in Children with Wind Pathogen Invading Fei Syndrome Based on Data Mining Si Zhen-yang and ZHANG Bi-ao *Department of Pediatric, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210022)*

ABSTRACT Objective To analyze medication characteristics and prescription regularity of modern doctors treating cough variant asthma in children with wind pathogen invading Fei syndrome based on modern literature. **Methods** Prescriptions of modern doctors for treating cough variant asthma in children with wind pathogen invading Fei in China National Knowledge Infrastructure, Chinese Scientific Journals Database, and Wanfang Data were retrieved. The time limit for retrieval was from January 1997 to April 2017. A drug database was established by Excel 2010. Then the medication features and the regularity of prescriptions were mined by means of SPSS 16.0, WEKA 3.9 and PAJEK 3.1. **Results** Totally 55 prescriptions were screened, involving 112 kinds of Chinese herbs and 575 frequencies. The results showed 30 herbs with a high frequency ($\geq 10\%$). The core compatible herbs in prescriptions covered *Herba ephedrae*, *Pheretima*, *Radix glycyrrhizae*, *Periostracum cicadae*, *Semen armeniacae amarum*, *Radix scutellariae*, *Radix platycodonis*, *Radix stemonae* and *Bombyx batryticatus*. **Conclusion** Ventilating Fei and relieving cough and dyspnea was the core medication rules for treating cough variant asthma in children with wind pathogen invading Fei.

KEYWORDS cough variant asthma; medication regularity; data mining; children

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是一种特殊类型的哮喘^[1],在我国儿童慢性咳嗽中的构成比高达 41.95%,临床上以咳嗽为唯一或主要表现^[2]。随着生活环境的改变和工业化进程的加速,我

国儿童 CVA 的发病率呈逐年上升趋势^[3]。CVA 不仅给患者带来了身体的不适,甚至常常导致患者存在着较典型哮喘更为严重的焦虑、抑郁等精神问题^[4]。CVA 可归属中医学“风咳”“顿咳”范畴。基于课题组前期临床资料统计和其他学者文献报道^[5,6],CVA 证型中的风邪犯肺证在其临床证型中居于核心地位。故本研究基于中医药治疗儿童 CVA 风邪犯肺证的现代文献,联用多种数据挖掘技术,探索现代医家治疗该证型儿童 CVA 的用药特点和组方规律,以期为临床用药提供有益的参考。

基金项目:江苏省中医药管理局资助项目(No. LZ13100);南京市医学科技发展资金资助(No. QRX17188)

作者单位:南京中医药大学附属南京中医院儿科(南京 210022)

通讯作者:张 骝, Tel: 025-86369254, E-mail: jiejejie9999

@sina.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200306.217

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照中华医学会儿科学分会呼吸学组 2016 年提出的 CVA 诊断标准^[1]; 中医证型诊断标准参照《咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011 版)》制订的诊断标准^[7]。

2 纳入标准 (1)符合 CVA 风邪犯肺证的中西医诊断标准;(2)年龄<18 岁;(3)运用中药复方治疗且有具体的全部药物组成的前瞻性临床研究文献(包括随机对照试验与非随机对照试验);(4)文献中 CVA 病例数在 30 例以上,且临床疗效总有效率≥80%。

3 排除标准 (1)个案报道、老中医经验、理论探讨、综述、系统评价、机制研究及动物实验等文献;(2)针灸、推拿、穴位敷贴等非药物治疗方法的文献;(3)重复发表或同方异名、同方多次报道文献;只有方剂名称无体药物或方剂药物不完整的文献;(4)患者伴有过敏性鼻炎等共患病的文献;(5)联合西医治疗方法的文献。

4 文献来源及检索方法 以“咳嗽变异性哮喘”“中医”为主题词,系统检索 1997 年 1 月—2017 年 4 月的中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)以及万方数据学术论文总库。

5 文献筛选与整理 将检索到的文献导入 Note Express 软件,借助软件相关功能进行文献查重、分类等管理,对符合纳入标准的文献进行全文下载。仔细阅读全文,并根据排除标准对纳入的文献进行进一步排除、筛选。

6 数据录入、处方提取及数据库建立 中药处方纳入、数据录入均由两位研究者独立完成,对有疑问的文献,通过讨论解决,兼顾数据录入的准确性和完整性。对符合纳入标准的文献,提取包括治疗病例数、中医证候疗效总有效率、处方药物组成等数据,并对数据进行规范化处理,以《中药学》^[8]为范本,2015 年版《中国药典》为补充,对方剂中出现的中药名称进行规范化处理,如将“蝉衣”“炒蝉衣”统一为“蝉蜕”,“炒地龙”“广地龙”统一为“地龙”等,然后利用 Excel 2010 软件建立中医药治疗儿童 CVA 的用药数据库。

7 数据挖掘和可视化分析 将每一篇纳入文献中的单味中药作为分析目标。采用 SPSS 16.0 进行高频数应用药物统计,应用 WEKA 3.9 对数据库进行关联规则分析,并借助 PAJEK 3.1 软件对高关联频度的药物数据进行可视化分析,生成基于关联规则的复杂网络分析结构图。关联规则常用支持度和置信度来衡量其重要程度。关联规则的支持度是用来估计在一

个数据集中同时观察到两个要素的概率,而关联规则的置信度是估计一个数据集中出现了前者时也出现后者的发生概率。关联规则的筛选目标一般是根据挖掘出支持度和置信度都较高的规则。

结 果

1 文献检索结果(图 1) 依据检索策略,初检获得文献 1 443 篇。严格按照纳入标准筛选后,最终纳入文献 55 篇(其中 RCT 文献为 31 篇,非 RCT 文献为 24 篇)。

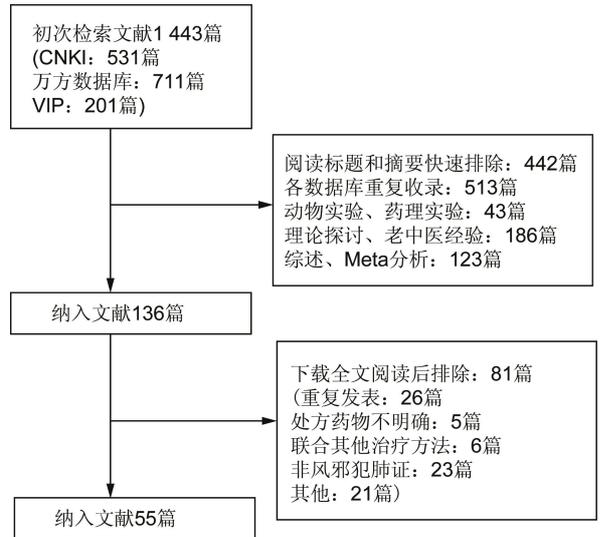


图 1 文献检索流程图

2 纳入文献高频使用中药的频次分析(表 1) 最终纳入文献 55 篇,涉及方剂 55 首,中药 112 味,药

表 1 药物使用频数及频率表

序号	药名	频数 (次)	频率 (%)	序号	药名	频数 (次)	频率 (%)
1	甘草	36	65.45	16	细辛	11	20.00
2	麻黄	34	61.82	17	白前	9	16.36
3	地龙	30	54.55	18	白芍	8	14.55
4	苦杏仁	29	52.73	19	钩藤	8	14.55
5	蝉蜕	22	40.00	20	款冬花	8	14.55
6	百部	19	34.55	21	射干	8	14.55
7	黄芩	18	32.73	22	浙贝母	8	14.55
8	僵蚕	18	32.73	23	川贝母	7	12.73
9	桔梗	18	32.73	24	防风	7	12.73
10	半夏	16	29.09	25	南沙参	7	12.73
11	桑白皮	14	25.45	26	前胡	7	12.73
12	紫菀	13	23.64	27	紫苏子	7	12.73
13	陈皮	12	21.82	28	桂枝	6	10.91
14	五味子	12	21.82	29	荆芥	6	10.91
15	茯苓	11	20.00	30	鱼腥草	6	10.91

注:频数=单味药在 55 首复方中出现的次数;频率(%)=单味药使用频数/复方数×100%

物总频数 575 次。其中, $\geq 10\%$ 的中药有 30 味; 频率最高的前 10 位中药依次为甘草、麻黄、地龙、苦杏仁、蝉蜕、百部、黄芩、僵蚕、桔梗、半夏。

3 关联规则挖掘结果(表 2、3) 本研究运用 WEKA 软件关联规则分析“中医治疗儿童 CVA 风邪犯肺证文献用药数据集”中的 55 张中药处方。在 WEKA 中导入数据集后, 运用 Apriori 算法分析中药配伍规则, 设置最小支持度为 20% 和最小置信度为 50%, 共获得关联规则 180 条。其中置信度最高的两点药物组合为麻黄配伍甘草, 置信度最高的多点药物组合为麻黄、地龙配伍甘草, 麻黄、苦杏仁、甘草配伍地龙, 蝉蜕、甘草配伍麻黄、地龙。

表 2 二项关联表

药物	频数	置信度
麻黄-甘草	34	1.00
地龙-苦杏仁	29	0.97
麻黄-地龙	30	0.88
麻黄-苦杏仁	29	0.85
甘草-地龙	30	0.83
甘草-苦杏仁	29	0.81
苦杏仁-蝉蜕	22	0.76
地龙-蝉蜕	22	0.73
麻黄-蝉蜕	22	0.65
甘草-蝉蜕	22	0.61

表 3 多项关联表

药物	频数	置信度
麻黄、地龙-甘草	30	1.00
麻黄、苦杏仁、甘草-地龙	29	1.00
蝉蜕、甘草-麻黄、地龙	22	1.00
麻黄、地龙-苦杏仁	29	0.97
麻黄-苦杏仁、甘草	29	0.85
甘草-麻黄、地龙	30	0.83
甘草-苦杏仁、地龙	29	0.81
麻黄、苦杏仁-蝉蜕	22	0.76
苦杏仁、地龙-麻黄、蝉蜕	22	0.76
苦杏仁、地龙、甘草-蝉蜕	22	0.76
地龙-苦杏仁、蝉蜕	22	0.73
麻黄、甘草-苦杏仁、蝉蜕	22	0.65
甘草-麻黄、地龙、苦杏仁、蝉蜕	22	0.61

4 数据可视化处理(图 2) 进一步对关联规则挖掘结果中关联频度在 15 以上的组合用药情况进行可视化处理。其中, 麻黄、地龙、苦杏仁、甘草、蝉蜕、黄芩、桔梗、百部和僵蚕等作为药对中的单味中药出现在配伍中的次数最多。具体来说, 中医药治疗儿童 CVA 风邪犯肺证主要以麻黄、地龙、甘草、苦杏仁为核心, 配伍蝉蜕、僵蚕、百部, 辅以桔梗、黄芩。

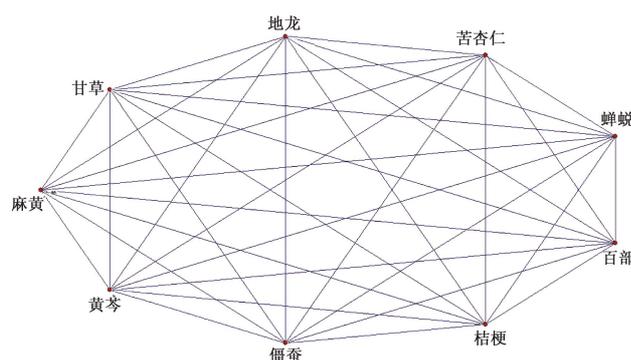


图 2 关联频度 15 以上儿童 CVA 治疗用药网络图

讨 论

本研究药物频次统计显示, 出现频次最高的药物为甘草、麻黄、地龙、苦杏仁、蝉蜕、百部、黄芩、僵蚕、桔梗、半夏。这些药物与咳嗽中医诊疗专家共识意见中治疗风盛挛急型咳嗽的推荐方药基本一致^[7]。其中麻黄性温, 味辛、微苦, 归肺、膀胱经, 辛散苦泄、温通宣畅, 外开皮毛之郁闭, 内降上逆之肺气, 以复肺司肃降之常; 地龙性寒, 味咸, 归肝、脾、膀胱经, 性寒降泄, 长于清肺平喘, 且善于通行经络, 两者肝肺同调以治脏腑气机升降之乱。尤其值得注意的是使用频次最高的甘草。甘草性味甘平, 是儿科临床最常用的中药之一, 具有补益中气、润肺止咳、缓急止痛、缓和药性之功, 具有抗炎、抗变态反应的糖皮质激素样作用^[9]。这也与当前西医使用糖皮质激素控制儿童 CVA 的治疗用药具有异曲同工之妙。蝉蜕甘寒质轻, 既能疏散肺经风热而利咽, 又善于凉肝息风止痉, 缓解气道慢性炎症、改变“微观血瘀”状态, 进而缓解支气管平滑肌痉挛的作用^[10]。《本草纲目》谓“麻黄乃肺经专药, 故治肺病多用之”, 麻黄通过对 TNF- α 诱导的人支气管上皮细胞中嗜酸性粒细胞趋化因子表达的影响而发挥治疗哮喘的药理作用^[11]。整体而言, 高频药物以息风止痉、止咳平喘为主, 并有相当部分收涩之品, 与冯文杰等^[12]的研究结果相似。

药物间的关联规则分析结果显示, 关联度较高的药物组合为甘草、麻黄配合苦杏仁、地龙、僵蚕、蝉蜕等以 2 味药或多味药的模式进行的组合。其中以麻黄、甘草、苦杏仁为核心药物, 取其宣降肺气之功, 以复肺失宣降之乱, 并配用息风止痉、化痰止咳之品以缓挛急。而麻黄、甘草、苦杏仁 3 味药物恰恰是来源于《太平惠民和剂局方》中三拗汤的药物组成, 提示临床上可以应用三拗汤加减来治疗儿童 CVA, 与沈明等^[13]的报道可以相互佐证。

另外, 对关联规则挖掘结果中关联频度在 15 以上

的组合用药情况进行可视化处理,则更加直观地反映出如下特点:目前中医药治疗儿童 CVA 风邪犯肺证的中药主要以麻黄、地龙、苦杏仁、甘草为核心,配伍蝉蜕、僵蚕和百部,辅以桔梗和黄芩。图中单味中药和周边药物之间连线的数量表示不同药物之间配伍的几率,同时能够在一定程度上反映该药物在治疗儿童 CVA 众多药物中地位的重要性。这从另一个角度显示了祛风解痉、降逆止咳法在儿童 CVA 风邪犯肺证治疗中的重要性。并可与宋莘等^[14]对本病的临床治法相互印证。

数据挖掘作为人工智能与数据库交叉融合的高级信息处理技术,在一定程度上可以帮助人们更好地得到隐藏在数据中反映事物本质的有用知识,并以这些知识为基础辅助科学决策^[15]。而关联规则挖掘是数据挖掘领域中重要的研究方法之一,广泛应用于医学、互联网等多个领域^[16,17]。

综上可知,本文利用多个数据挖掘工具对中医药治疗儿童 CVA 风邪犯肺证的有效处方数据集进行了挖掘分析,明确其以宣降肺气、止咳平喘为主的用药特点和以宣降肺气为核心治法加以祛风、收涩、活血、化痰等治法的组方规律,并将其以具体药物、药物组合以复杂网络分析图的形式呈现,使其直观化、可视化。本文的研究结果初步探索了当代医家治疗儿童 CVA 风邪犯肺证的用药特点和配伍规律,为临床医生治疗该病的用药提供了有益的参考。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组慢性咳嗽协作组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童慢性咳嗽诊断与治疗指南(2013年修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(3): 184-188.
- [3] Zhang YX, Liu Y, Xue Y, et al. Correlational study on atmospheric concentrations of fine particulate

matter and children cough variant asthma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(12): 2650-2654.

- [4] Saito N, Itoga M, Tamaki M, et al. Cough variant asthma patients are more depressed and anxious than classic asthma patients [J]. J Psychosom Res, 2015, 79(1): 18-26.
- [5] 王菲菲. 基于临床的小儿咳嗽变异性哮喘中医证候分布规律初探[D]. 南京:南京中医药大学, 2010.
- [6] 罗社文, 李友林, 晁恩祥. 咳嗽变异性哮喘中医证型的初步探讨[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(10): 708-710.
- [7] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011版)[J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 896-899.
- [8] 高学敏主编. 中药学[M]. 第2版. 北京:中国中医药出版社, 2007: 51-500.
- [9] 王访, 苏耀海. 甘草的药理作用及临床应用[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(5): 303-304.
- [10] 王永梅, 徐树楠, 张美玉, 等. 蝉蜕对哮喘大鼠模型支气管和肺组织形态学及血清中 TXB2 和 6-keto-PGF1 α 的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(6): 45-47.
- [11] 李中燕, 邓俊, 熊彬, 等. 麻黄碱对 TNF- α 诱导人支气管上皮细胞 eotaxin 表达的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(8): 1016-1018.
- [12] 冯文杰, 李向林. 咳嗽变异性哮喘的中医治疗现状[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(1): 99-100.
- [13] 沈明, 沈立. 加味三拗汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘 63 例[J]. 医学信息, 2015, 28(9): 283.
- [14] 宋莘, 张溪, 张瞳, 等. 祛风解痉汤治疗咳嗽变异性哮喘的药理作用[J]. 中国医药导报, 2018, 15(22): 14-17.
- [15] 姚美村, 袁月梅, 艾路, 等. 数据挖掘及其在中医药现代化研究中的应用[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(5): 20-23.
- [16] 周巧, 刘健, 忻凌, 等. 芙蓉膏外敷联合中药治疗活动期膝关节关节炎的临床数据挖掘及关联分析研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4): 505-508.
- [17] 崔妍, 包志强. 关联规则挖掘综述[J]. 计算机应用研究, 2016, 33(2): 330-334.

(收稿:2017-08-27 在线:2020-04-20)

责任编辑:白 霞