

· 临床经验 ·

基于数据挖掘郑新教授治疗慢性肾衰竭组方用药规律

任 静 熊维建 黎 颖 雷 蕾

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)中医学辨病属“慢性肾衰”范畴,是中医优势病种之一。我国终末期肾衰竭患者以每年 11% 以上的速率增长^[1],在中国成人及老年人群慢性肾脏病患病率 Meta 分析中,中国成人慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)未标化患病率为 13.4%,60 岁及以上老年人群患病率 19.3%^[2]。现代医学对早期的 CRF 尚无理想治疗方法,中医药治疗能有效延缓肾功能恶化的速度。国医大师郑新教授诊治 CRF 有丰富的临床经验,该文利用中医传承辅助平台通过数据挖掘总结郑新教授治疗 CRF 的组方用药规律,为中医诊治早期 CRF 提供治疗思路。

资料与方法

1 资料来源 收集整理现存的郑新教授 2005—2010 年治疗 CRF 的医案,按照《中药新药临床研究指导原则》^[3]的标准对医案的症状、证型进行规范化整理,按照《中药大辞典》^[4]的标准对医案中药物名进行规范化整理。

2 纳入及排除标准 纳入由郑新教授初诊的处于 CRF 肾功能代偿期、失代偿期、肾衰竭期并且病史完整的医案,排除患有或并发危急重症及其他可能影响中医辨证处方的医案。共纳入 352 例医案,录入 352 个处方。

3 数据挖掘 利用中国中医科学院中药研究所与中国科学院自动化研究所联合开发的中医传承辅助平台 2.5 版软件,建立郑新治疗 CRF 医案的数据库,利用软件自身集成的频次统计、关联规则分析、基于熵聚类方法分析、核心组合聚类等。通过“中医传承辅助平台”中“数据分析系统”模块中“方剂分析”功能,进行组方规律分析,选择“频次统计”主要高频药物提取;统计每味药的累积频次,将每味药物出现的频次从多到少进行排序,统计得到高频药物。基于关联规则分析:在软件“组方规律”模块中,设定的“支持度个数 212(60%,”

不同药物同时出现的频率)、置信度 0.99(两味药关联出现的概率)”,按照药物组合出现频次从大到小的依次排序,重点关注高频次药物组合。基于熵聚类方法分析:选择合适的相关系数为 14、惩罚系数为 4,进行聚类分析,得到各味中药之间的两两关联度,重点关注高关联系数的药对。核心组合分析:在药物间关联度分析的基础上,采用复杂系统聚类法,演化出核心组合;进行基于熵层次聚类,结合聚类图形成聚类处方。

结 果

1 药物频次统计(表 1) 收录 221 味中药中排名前 10 位中药分别是:茯苓、菟术、黄芪、熟地黄、丹参、川芎、泽泻、山药、当归、山茱萸。对所有药物的四气五味频次统计:温(2 298),寒(2 201),平(1 600),凉(270),热(31);甘(3 692),苦(2 806),辛(1 997),酸(232),咸(218),涩(99);药物归经频次统计:脾经(3 314),肝经(3 117),肾经(2 063),肺经(2 062)。

表 1 药物频次统计

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	茯苓	315	6	川芎	239
2	菟术	266	7	泽泻	238
3	黄芪	256	8	山药	218
4	熟地黄	255	9	当归	204
5	丹参	253	10	山茱萸	172

2 药物关联分析(表 2) 设置支持度为 212(60%),置信度为 0.99,在 352 个处方中,出现频次>212 次的药物组合(药对)有 10 个,由 7 味中药构成。

表 2 方剂中药物组合出现超过 60% 的频次表

序号	药物模式	出现频次
1	丹参-菟术	222
2	丹参-茯苓	224
3	菟术-茯苓	242
4	川芎-菟术	215
5	菟术-熟地黄	237
6	茯苓-泽泻	219
7	川芎-茯苓	213
8	黄芪-茯苓	235
9	熟地黄-茯苓	230
10	菟术-熟地黄-茯苓	217

作者单位:重庆市中医院肾病科(重庆 400000)

通讯作者:熊维建, Tel: 023-67983677, E-mail: xwj950806@

126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20200914.042

3 基于熵层次聚类的药物组合(图 1,表 3) 利用“新方分析”模块中的“聚类”分析,设置相关度为 14,惩罚度为 4,符合条件的记录共 144 条,然后“提取组合”,演化出 36 个核心组合,聚类得到的 18 个药物组合,结合网络展示图(图 1),经与郑新教授、熊维建教授讨论后去除无临床意义的 10 个药物组合,得到有临床意义的 8 个药物组合。

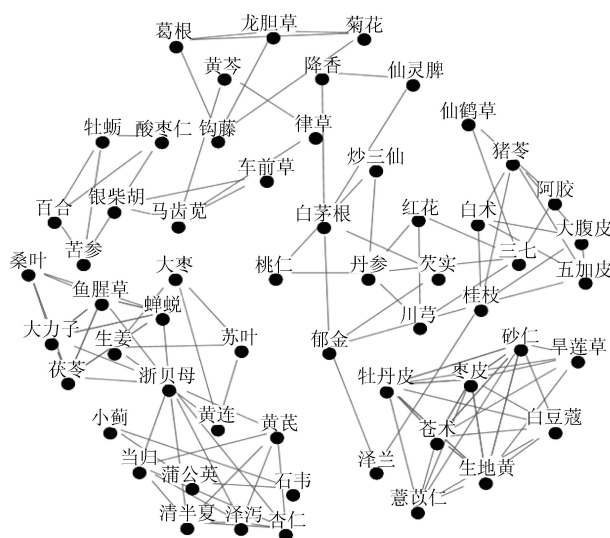


图 1 聚类得到的核心组合图

表 3 基于熵层次聚类药物组合

序号	药物组合
1	泽兰-桂枝-白术-五加皮-猪苓-大腹皮
2	姜半夏-黄连-紫苏-大枣-苏叶-生姜
3	三七-侧柏叶-阿胶-仙鹤草
4	钩藤-菊花-葛根-天麻-龙胆草
5	牡蛎-酸枣仁-苦参-珍珠母-百合
6	川芎-三七-桃仁-丹参-红花
7	浙贝母-桑叶-茯苓-鱼腥草-北沙参-大力子-蝉蜕
8	生地-白豆蔻-砂仁-牡丹皮-山茱萸-山药-薏苡仁-苍术

4 基于熵层次聚类分析得出核心处方(图 2) 设置支持度 100、置信度 0.8,得到核心组合网络展示图,图中越靠中心的药物,与其他药物关联程度越高,由图可知,核心药物为丹参、当归、黄芪、莪术、熟地黄、泽泻、川芎、茯苓、枣皮(山茱萸)、山药,其余药物随症加減。

讨 论

郑新教授治疗 CRF 的常用药物:茯苓、莪术、黄芪、熟地黄、丹参、川芎、泽泻、山药、当归、山茱萸,证型以气阴两虚、脾肾气虚、血瘀证为主,体现了 CRF 病机为本虚标实,以脾肾气虚为本,血瘀为标,治疗当扶正祛邪,扶正重在脾肾,祛邪以活血化癥为主。郑新教授认

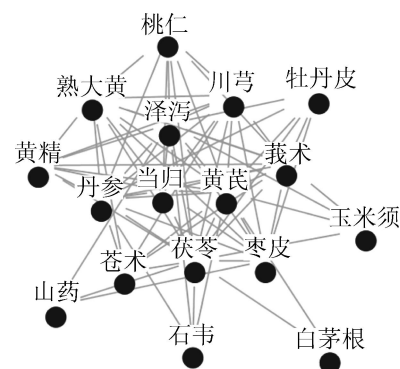


图 2 核心处方展示图

为 CRF 出现的肾脏纤维化、肾小球硬化可考虑为血瘀证,宜活血化癥改善血供治疗,故辨证不忘血瘀,治疗不忘化癥,即郑新教授的肾病多瘀论。根据统计结果及结合郑新教授意见提炼出治疗 CRF 的核心处方:当归、黄芪、川芎、莪术、丹参、泽泻、茯苓、山药、熟地黄、山茱萸、熟地黄,其余药物为随症加減。此方中黄芪、山药、山茱萸补益脾肾,固先后天之本,茯苓、泽泻、山茱萸、山药、地黄,利用“六味地黄丸”的补泻并用,补肾阴为主,合黄芪滋补气阴。加用“当归、川芎、莪术、丹参”等药达到补血活血、破血化癥的目的。选用泻下作用偏弱的熟地黄通腑泻浊排毒,且用量偏小,常用剂量为 3 g。临床上对于 CRF 患者,可依据该核心处方加減辨证论治。

药对分析:茯苓配泽泻:两药同用,祛邪又可扶正,利水而不伤正气,利水渗湿的功效更强。黄芪配茯苓:黄芪配合茯苓既能健脾益气,又能利尿消肿,标本兼治,为治气虚水肿的常用药对。熟地黄、茯苓配莪术:熟地黄乃酒制大黄,能泻下、活血,茯苓健脾补中,利水渗湿,莪术善破血行气,共奏行气活血化癥利水之功,尤适用于 CRF 患者久病水瘀互结所致水肿者。

根据聚类分析得出常用的药物组合有:(1)三七、侧柏叶、阿胶、仙鹤草:CRF 患者常有血尿,郑新教授选用侧柏叶凉血止血、善清血热,兼能收敛止血;仙鹤草味涩以收敛止血为主;合三七化癥止血,使诸药止血而无留瘀之害;阿胶为补血止血之要药;诸药配伍,共奏补血止血之功,养血止血不留瘀,尤其适于血热致出血者。(2)浙贝母、桑叶、茯苓、鱼腥草、北沙参、牛蒡子、蝉蜕:咽喉之病与肾脏关系密切,咽为肺之门户,外邪袭肺,咽喉不利,肺失通调发为水肿。故治疗 CRF 患者伴外感风热咽痛咳嗽者,利用本组药物清热利咽止咳,其中浙贝母、桑叶、鱼腥草,归肺经,疏风清热化痰,合北沙参养阴、牛蒡子蝉蜕利咽,茯苓治疗痰饮。(3)钩藤、葛根、龙胆草、菊花、天麻:这一组合有平肝

潜阳、降压止晕的功效,郑新教授认为,CRF 并发肾性高血压病,中医学则认为肝阳化风,上扰清窍致头昏,故郑新教授选用天麻钩藤饮中的天麻、钩藤为君药,平肝潜阳止眩晕,钩藤性清热平肝,两药合用共奏平肝潜阳之功,再配伍苦寒之龙胆草,能清泻肝经之实火,再加平抑肝阳之菊花,用于肝阳上亢之头昏、头痛,二者共为臣药;结合现代医学研究葛根能直接扩张血管,有明显的降压效应,为佐药;五药合用,共奏平肝潜阳、降压止晕之功效。(4)黄连、紫苏、苏叶、生姜、姜半夏、大枣:这一组有降逆止呕的功效,CRF 晚期常合并代谢性酸中毒,患者多表现为恶心呕吐、纳差。中医学认为患者久病脾胃虚弱,不化水湿,若水湿停滞于胃肠,久生郁热,气机上逆,则发为呕吐。本方中的黄连、苏叶,引用了《温热经纬》中的苏叶黄连汤^[5],黄连用于脾胃湿热蕴结中焦、气机不畅之呕吐尤为适宜;生姜呕家之圣药,本方取其和中降逆止呕之功;生姜配伍姜半夏,取《金匱要略》中的小半夏汤,温胃散寒止呕;紫苏、苏叶,性辛、温,用于行气宽中止呕;大枣性甘、温,归脾胃经,补中益气,缓和药性;寒热并用,升降调和,达到燥湿降逆止呕之功效。(5)牡蛎、珍珠母、百合、酸枣仁、苦参:这一组有安神助眠的功用,CRF 患者临床多见失眠,中医学认为心主神明,神安则寐,神不安则不寐,肾阴亏虚,肾水不能上济心火,心火扰神明则神不安,本方中牡蛎、珍珠母咸、寒,取其重镇安神、平肝潜阳之功,用于阴虚阳亢所致的烦躁不安、心神不宁、心烦失眠;百合能清心安神;酸枣仁养心安神之功效;苦参,《本草经百种录》:“专治心经之火”^[6],为引经药;诸药配伍,心肝同治,共奏清心重镇安神之效。尤适用于肾阴不足于下,心火上炎之实证所致失眠。(6)生地黄、山药、山茱萸、牡丹皮、苍术、薏苡仁、砂仁、白豆蔻:这一组有滋阴除湿的功效,CRF 患者常肾阴不足,兼夹水湿蓄于体内,治疗时,滋阴有碍除湿,除湿恐又伤阴,滋阴与除湿之法难以合而奏效,本方取六味地黄丸的三补(生地、山药、山茱萸),取其三泄中的牡丹皮,结合砂仁、苍术、薏苡仁、白豆蔻健脾祛湿而不

伤阴,诸药合用滋阴而不留邪,除湿不伤正。(7)丹参、桃仁、川芎、红花、三七:这一组有活血化瘀的功效,郑新教授认为肾病多瘀,故本方以归肝经为主的丹参、桃仁、川芎、红花四药合用,行气活血化瘀,通血脉、行血滞,破血消癥;辅以三七化瘀而止血,使化瘀不伤正,尤适用于 CRF 瘀血者。(8)泽兰、桂枝、白术、五加皮、猪苓、大腹皮:这一组有利水的功效,CRF 患者常见浮肿少尿,严重者见腹水等症,本方中泽兰活血利水消肿之功;大腹皮,宣肺气而利水消肿,行气宽中,配伍五加皮、猪苓加强利水渗湿,使水湿从小便排出;佐以白术健脾除湿,使祛邪不伤正;湿为寒邪,桂枝性温,可助阳化气,助脾阳运水湿,诸药合用,使水湿从小便而出,利尿作用强,祛邪又不伤正。临床上可根据患者表现临证加减。

郑新教授诊治 CRF 经验丰富,提出的“肾病三因论”及“肾病多瘀论”对临床诊治 CRF 意义重大。本研究得出的核心处方针对 CRF 的病因标本并治,有助于延缓肾功能恶化,对 CRF 并发的各种临床症状,可使用各药物组合随症加减,对临床诊治 CRF 提供了新的治疗思路。

参 考 文 献

- [1] 王海燕. 译后评论:我国慢性肾脏病的新数据及其警示[J]. 英国医学杂志(中文版), 2006, (3): 136.
- [2] 王善志, 朱永俊, 唐文庄, 等. 中国成人及老年人群慢性肾脏病患者 Meta 分析[J]. 中国老年学, 2017, 37 (21): 5384-5387.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药的临床研究指导原则试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 143-151.
- [4] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 1-3875.
- [5] 清·王孟英. 温热经纬[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 138-139.
- [6] 清·徐大椿. 神农本草经百种录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1956: 1956-1957.

(收稿: 2018-04-13 在线: 2020-10-22)

责任编辑: 白 霞