

## · 临床经验 ·

运用 Apriori 关联规则探讨温成平教授治疗  
系统性红斑狼疮的用药规律李殿明<sup>1</sup> 郦琳<sup>1</sup> 郑明智<sup>2</sup> 黄琳<sup>1</sup> 温成平<sup>1</sup> 王俏<sup>1</sup>

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以免疫异常致多器官受累为特征的慢性系统性自身免疫性疾病, 病理表现为自身抗体产生、补体激活和免疫复合物沉积<sup>[1]</sup>。近年来 SLE 疾病的诊断和治疗的进步改善了预后, 但年轻人和中年女性的发病率和病死率仍高于一般人群<sup>[2]</sup>, 且尚无治疗 SLE 的特效药。临床上治疗主要予糖皮质激素、免疫抑制剂和抗疟药等治疗<sup>[3-5]</sup>, 虽然这些药物有较好的近期效果, 但长期使用其不良反应明显, 治疗存在一定的局限性<sup>[6]</sup>。结合临床和现代药理学研究发现, 中医药治疗可以有效控制 SLE 疾病的发生发展, 联合西药治疗可以增强疗效, 减少合并用药的毒副作用<sup>[7]</sup>。温教授多年来致力于风湿免疫性疾病中医临床和基础科学研究, 在治疗 SLE 等复杂性难治性疾病方面积累了丰富的临床经验。因此, 笔者收集整理了温成平教授治疗 SLE 的 50 例病案, 运用 Apriori 关联规则算法对 SLE 患者症状特点及温成平教授处方用药规律进行分析。

## 资料与方法

1 诊断标准 SLE 诊断符合 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南<sup>[8]</sup>。

2 纳入标准 (1) 符合 SLE 西医诊断且疾病处于 SLE 中度活动度及以下; (2) 病例信息完整, 包含患者的基本信息、现病史、辅助检查、方药等信息; (3) 签署知情同意书。

3 排除标准 合并其他自身免疫性疾病患者。

4 剔除标准: 研究采用 K-means 算法对病案中涉及的症状进行聚类, 过滤频次 <1 次的症状。

5 一般资料 选取 2020 年 6—12 月浙江中医药大学第一门诊部温成平教授接诊的 50 例 SLE 患者的病案。本研究通过浙江中医药大学医学伦理委员会审核 (No.20200521-1)。

6 数据库建立及数据规范化 将 50 例脉案录入中医辅助诊疗系统 (<http://106.12.195.182/>)。输入前期对病案数据进行整理并标准化。运用症状同义词库对相似的症状进行归纳, 并把含义相近表述多样的中医学术语统一表述 (如“咽哑”“咽涩”和“咽部不适”) 统一表述为“咽部不适”<sup>[9]</sup>, 共得到 51 个标准症状词汇。同时将产地和炮制方法不同的同种中药也进行了统一描述 (如“炒米仁”“生米仁”和“薏苡仁”) 统一表述为“薏苡仁”, 共得到 62 个常用药物。

## 7 数据分析及方法

7.1 频数分析 运用“Microsoft Office Excel 2020”软件统计症状和中药使用频数。

7.2 症状的聚类分析 研究采用 K-means 算法对病案中涉及的症状进行聚类, 过滤频次 <1 次的症状, 通过 R 语言 `fviz_nbclust` 函数确定最佳聚类数目并通过 `fviz_cluster` 进行可视化。

7.3 关联规则 采用 Apriori 关联规则, 通过 python 的第三方库 `efficient_apriori` 对病案进行分类计算, 分别计算中药和症状加中药中各组合的置信度、支持度和提升度。关联规则是形如  $X \rightarrow Y$  的蕴涵式, 其中,  $X$  和  $Y$  分别称为关联规则的先导 (left-hand-side, LHS) 和后继 (right-hand-side, RHS)。其中, 关联规则  $XY$ , 存在支持度和信任度。由于中医脉案症状描述多样, 经过前期的同义词处理, 与中药分析结果差异性仍较大, 据此在选择有效关联时采用差异化有效关联筛选。具体而言, 选取置信度 >0.70, 支持度 >0.12, 提升度 >1.5 作为中药有效关联筛选条件, 选取置信度 >0.82, 支持度 >0.1, 提升度 >1.55 作为中药和症状

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82004501, No. 81973829); 浙江中医药大学校级科研基金项目 (No.2020ZR10, No. 2020ZG07)

作者单位: 1. 浙江中医药大学基础医学院 (杭州 310053); 2. 中国信通院人工智能杭州研究中心 (杭州 311121)

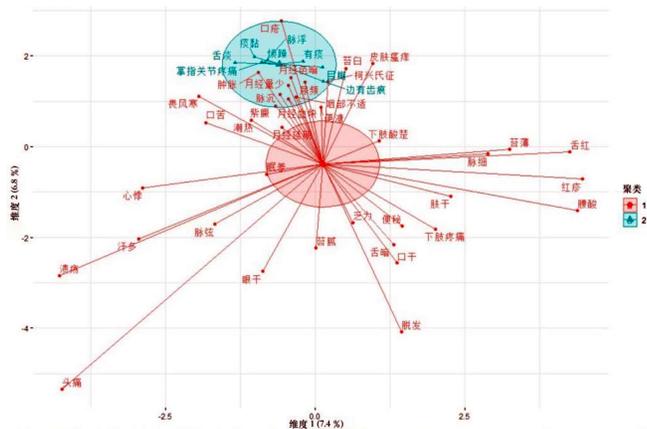
通讯作者: 王俏, Tel: 0571-86613587, E-mail: wangqiao0309@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210830. 244

关联度筛选条件。

## 结 果

1 症状分析概述 (图 1) 50 则病案中, 有 45 则病案记录了患者的舌脉信息。其中, SLE 患者舌脉数据中以舌暗脉细最常见, 而其余主症中, 频率大于 10% 的症状包括了口干、眼干、腰酸、脱发、月经量少、汗多等 9 个症状。研究过滤频次 <1 次症状名词, 最终共获得 46 个 SLE 患者主要症状名词。经 *fviz\_nbclust* 计算, 最佳聚类类别为 2 类。



注: 红色为症状聚类 1 组; 绿色为症状聚类 2 组

图 1 聚类可视化结果

### 2 中药频次分析

2.1 单味中药分析结果比较 (表 1) 治疗 SLE 的处方中, 频次  $\geq 10$  的单味中药有 17 味: 青蒿、生地、天冬、白花蛇舌草、重楼、玉米须、当归、芡实、杜仲、丹皮、金樱子、山药、鳖甲、桑寄生、熟地黄、薏苡仁、半边莲。其中, 青蒿使用频次 32 次, 生地使用频次 22 次, 使用频率均高于 40%。

表 1 中药频次分析

中药	频次 (%)	中药	频次 (%)	中药	频次 (%)
青蒿	32 (64.00)	丹皮	12 (24.00)	生地、青蒿	14 (28.00)
生地	22 (44.00)	金樱子	11 (22.00)	重楼、青蒿	13 (26.00)
天冬	16 (32.00)	山药	11 (22.00)	生地、重楼	11 (22.00)
白花蛇舌草	16 (32.00)	鳖甲	11 (22.00)	当归、青蒿	10 (20.00)
重楼	15 (30.00)	桑寄生	10 (20.00)	玉米须、金樱子	10 (20.00)
玉米须	14 (28.00)	熟地黄	10 (20.00)	生地、白花蛇舌草	10 (20.00)
当归	13 (26.00)	薏苡仁	10 (20.00)		
芡实	12 (24.00)	半边莲	10 (20.00)		
杜仲	12 (24.00)				

2.2 两味中药分析结果比较 (表 1) 共有 6 个中药药对符合有效关联标准, 生地、青蒿, 重楼、青蒿,

生地、重楼, 当归、青蒿, 玉米须、金樱子, 生地、白花蛇舌草。其中, 生地、青蒿这个药对出现频次最高。

2.3 三味及以上中药分析结果比较 (表 2) 共有 13 个中药药对符合有效关联标准, 共包括 13 个中药。其中, 频次高于 6 的有 3 组, 从高到低分别是: 生地、重楼、青蒿组, 玉米须、芡实、金樱子组和丹皮、生地、青蒿组。

表 2 三味及以上中药频率分析

中药	频次	频率 (%)
生地、重楼、青蒿	9	18.00
玉米须、芡实、金樱子	7	14.00
丹皮、生地、青蒿	7	14.00
当归、重楼、青蒿	6	12.00
山药、重楼、青蒿	6	12.00
生地、赤芍、青蒿	6	12.00
杜仲、桑寄生、青蒿	6	12.00
丹皮、半边莲、玉米须	6	12.00
半边莲、玉米须、芡实	6	12.00
丹皮、生地、重楼	6	12.00
丹皮、重楼、青蒿	6	12.00
丹皮、生地、赤芍	6	12.00
丹皮、生地、重楼、青蒿	6	12.00

### 3 中药关联分析

3.1 2 味中药组合分析结果比较 (表 3) 在 61 组中药药对中, 有 8 个中药药对符合有效关联标准, 共包含 10 个中药: 重楼、生地, 金樱子、玉米须, 芡实、玉米须, 桑寄生、杜仲, 丹皮、生地。其中支持度最高的为重楼、生地组, 支持度为 0.22, 桑寄生对杜仲的提升度最高, 为 3.75, 置信度最高药物组合为金樱子、玉米须组, 置信度为 0.91。

表 3 2 味中药组合分析

LHS	RHS	置信度	支持度	提升度
金樱子	玉米须	0.91	0.20	3.25
桑寄生	杜仲	0.90	0.18	3.75
赤芍	生地	0.89	0.16	2.02
半边莲	玉米须	0.80	0.16	2.86
赤芍	丹皮	0.78	0.14	3.24
芡实	玉米须	0.75	0.18	2.68
丹皮	生地	0.75	0.18	1.70
重楼	生地	0.73	0.22	1.67

3.2 3 味中药组合分析结果比较 (表 4) 在 61 组中药药对组合中, 共有 17 个中药组合符合有效关联标准。

3.3 4 味中药的组合分析结果比较 (表 5) 在 19 组中药药对组合中, 有 4 组符合有效关联标准,

表 4 3 味中药的组合分析

LHS	RHS	置信度	支持度	提升度
山药、重楼	青蒿	1.00	0.12	1.56
芡实、金樱子	玉米须	1.00	0.14	3.57
丹皮、玉米须	半边莲	1.00	0.12	5.00
丹皮、半边莲	玉米须	1.00	0.12	3.57
丹皮、重楼	生地	1.00	0.12	2.27
丹皮、重楼	青蒿	1.00	0.12	1.56
赤芍、青蒿	生地	0.86	0.12	1.95
桑寄生、青蒿	杜仲	0.86	0.12	3.57
杜仲、青蒿	桑寄生	0.86	0.12	4.29
半边莲、芡实	玉米须	0.86	0.12	3.06
丹皮、赤芍	生地	0.86	0.12	1.95
玉米须、芡实	金樱子	0.78	0.14	3.54
丹皮、青蒿	生地	0.78	0.14	1.77
山药、青蒿	重楼	0.75	0.12	2.5
半边莲、玉米须	丹皮	0.75	0.12	3.12
半边莲、玉米须	芡实	0.75	0.12	3.12
生地、赤芍	丹皮	0.75	0.12	3.12

分别是丹皮、重楼、青蒿、生地组，丹皮、生地、重楼、青蒿组，丹皮、重楼、生地、青蒿组和丹皮、生地、青蒿、重楼。其中，前三组的置信度最高，置信度均为 1。每组的支持度相同，都为 0.12，提升度最高的是丹皮、重楼、生地、青蒿组，为 3.57。

表 5 4 味中药的组合分析

LHS	RHS	置信度	支持度	提升度
丹皮、重楼、青蒿	生地	1.00	0.12	2.27
丹皮、生地、重楼	青蒿	1.00	0.12	1.56
丹皮、重楼	生地、青蒿	1.00	0.12	3.57
丹皮、生地、青蒿	重楼	0.86	0.12	2.86

4 症状和中药关联度结果比较(表 6) 由于甘草和舌暗、脉细症状出现频率过高，区分能力差，因此在分析过程中，将此 3 种因素剔除。分析结果显示，共有 13 组有效症状与对应中药有效关联。

## 讨 论

SLE 控制良好可长期生存，如在疾病前期未能及时给予有效控制，SLE 患者的神经、肺、肾和其他内脏器官会受到影响，严重者甚至死亡，远期预后极差<sup>[10]</sup>。根据患者症状、体征，SLE 属于中医学中“蝴蝶斑”“日晒斑”“阴阳毒”范畴。本研究系统搜集了温成平教授临床治疗 SLE 患者的 50 例病案，对患者临床表现和温教授用药特点进行了数据分析，总结其治疗经验。

温教授认同 SLE 多因先天禀赋不足、七情内伤、

表 6 中药与症状关联分析

LHS	RHS	置信度	支持度	提升度
汗多	生地	0.86	0.12	1.95
月经血块	青蒿	1.00	0.10	1.56
乏力、口干	天冬	0.86	0.12	2.68
乏力、眼干	天冬	0.83	0.10	2.60
口干、腰酸	青蒿	1.00	0.10	1.56
乏力、口干、眼干	天冬	0.83	0.10	2.60
乏力、口干、苔腻	天冬	0.83	0.10	2.60
厚朴	苔腻	0.86	0.12	1.95
炒白芍、生地	口干	0.83	0.10	2.60
天冬、白花蛇舌草	苔腻	0.83	0.10	1.89
炒白芍、生地	眼干	0.83	0.10	3.21
半边莲、水蛭	苔腻	1.00	0.10	2.27
炒白芍、生地	口干、眼干	0.83	0.10	4.17

外邪侵袭和药物损害等致邪郁化火，内外合邪，使机体阴阳失衡，脏腑气机紊乱，气血运行失调这一观点<sup>[11]</sup>。他认为肝肾阴虚、毒瘀互结是 SLE 的基本病机，该病机贯穿疾病始终，又因不同的病程阶段毒、瘀、虚的病机动态变化而表现各异<sup>[12]</sup>。因此温师临证时，习惯将补阴药物与活血化瘀解毒药物配伍使用，并根据主兼证的不同来灵活加减。本研究发现结果与温师对疾病的认识以及用药习惯是基本一致的。

研究发现，SLE 患者舌脉数据中以舌暗脉细最常见，症状聚类结果显示肾阴虚、热毒和血瘀是贯穿 SLE 的证候，这肾阴亏虚证的一系列体质表现和症状聚类结果都符合温师对 SLE 病因病机的认识。而在此之外，不同组别患者体现了不同的特点：第一组证候特征为脾失健运，水液输布失常，临床上 SLE 患者长期使用激素，造成脾气受损，脾失健运，水液输布失常酿生痰湿，因此一些患者可见有痰，痰黏，边有齿痕等症；第二组证候特征为热毒血瘀兼脾失健运，如热毒扰乱心神，血瘀阻于窍脏腑，血海不能满溢按时以下，变症丛生，在一些患者中可有舌暗，脉弦，脉涩，心悸，月经不规律，月经血块，月经色暗，柯兴氏征，鼻腔溃疡等症，脾失健运则可出现便秘，便溏，腹胀等症。

在中药使用频率方面，单味中药温师使用频率较高的有青蒿，生地，丹皮，鳖甲等 17 味中药。而在药对的配伍中，最常用的为金樱子、玉米须，桑寄生、杜仲，赤芍、生地，半边莲、玉米须，赤芍、丹皮，芡实、玉米须，丹皮、生地和重楼、生地 7 对药对。因 SLE 容易引起肾损伤，而狼疮性肾炎是 SLE 的重要并发症之一<sup>[13]</sup>，故温师用金樱子滋补肝肾之阴，玉米须清热解毒利水湿，二者合用，补肾利水，寓有

顾护肾脏之义；桑寄生杜仲合用，补肝肾强筋骨；在各组配伍中，山药、薏苡仁使用频率较大起到固护后天之妙用，体现温师重视脾胃调养的特点<sup>[14]</sup>。

本研究发现 SLE 的病机归纳为肾阴亏虚为本，热毒血瘀为标，两大证候特征分别是肾阴亏虚伴有脾失健运和肾阴亏虚热毒血瘀兼脾失健运。温师习惯将补阴药与活血解毒药结合，并重视固护脾胃。温教授治疗灵活，在“解毒祛瘀滋肾”大法之内，分别针对汗多、月经血块、咽干口干等各种兼症，辨证加减用药。如表 6 显示温教授辨证善用生地清热凉血养阴生津来治疗 SLE 伴汗多患者；对于月经有血块患者，常用青蒿清热凉血安冲任；对于虚热暗耗肾阴出现口干等症者，选用青蒿透热可防止阴液的进一步耗伤；伴有口干眼干患者，用天冬或炒白芍加生地以滋阴润燥，并兼有乏力者，也可用天冬以滋阴益气。再如苔腻一症，温师结合临床辨证施以不同药物。若 SLE 伴中焦湿热者，温师选用厚朴燥湿和胃祛浊治疗苔腻；若 SLE 热毒偏盛者，用天冬、白花蛇舌草治疗苔腻，一则清热解毒以祛浊，二则以防方中辛温之药化燥伤阴；而对于伴热毒血瘀患者之苔腻，选用半边莲、水蛭解毒通络以祛浊。

上述结果除了与温师对 SLE 病因病机的认识和用药习惯一致，与团队拟定的 SLE 的经验方思路也是一脉相承的。团队由国医大师何任教授、全国名中医范永升教授和国家重点学科带头人温成平教授 3 代人组建并传承，主要开展中医临床经典理论传承、中医药对风湿免疫病的治疗等研究。温成平教授传承了两位名家的学术思想，并继承了范永升教授治疗 SLE 的学术经验。范师经过长期临床实践发现热毒血瘀阴虚证为 SLE 疾病的最常见证型，因而创建了解毒祛瘀滋阴方<sup>[15,16]</sup>。温成平教授临床辨治 SLE 善用解毒祛瘀滋阴法，且不拘泥于“解毒祛瘀”，针对较为常见的伴发证脾失健运证，用药灵活机动，加减配伍顾护脾胃之品。

本研究结果表明 SLE 患者以肾阴亏虚，热毒血瘀为总病机，并演变出两大证候特征：(1) 肾阴亏虚伴有脾失健运；(2) 肾阴亏虚热毒血瘀兼脾失健运。治疗上温教授以解毒祛瘀滋肾法为大法，并固护脾胃。

**利益冲突：**本文内容及研究未存在利益冲突。

#### 参 考 文 献

[1] Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus

erythematosus[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16 (10): 565–579.

[2] Choi MY, Flood K, Bernatsky S, et al. A review on SLE and malignancy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2017, 31 (3): 373–396.

[3] 杨欣, 李学义. 2019 年欧洲抗风湿病联盟对系统性红斑狼疮治疗推荐更新意见的解读[J]. *世界临床药物*, 2019, 40 (6): 375–382.

[4] 季兰岚, 张卓莉. 欧洲抗风湿联盟发布系统性红斑狼疮新的管理指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24 (7): 500–502.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14 (5): 342–344.

[6] 何美莹, 陈新林, 李先涛. 基于复杂网络分析系统性红斑狼疮热毒炽盛证中医临床症方药规律[J]. *中华中医药刊*, 2019, 37 (11): 2699–2703, 2821.

[7] 张绍琴, 贾敏, 蔡鑫. 中西医结合治疗系统性红斑狼疮的 Meta 分析[J]. *风湿病与关节炎*, 2020, 9 (11): 28–33, 38.

[8] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59 (3): 172–185.

[9] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语·证候部分[M]. 北京: 中国标准出版社, 1997: 2–36.

[10] 马姝, 金云玉, 史莹, 等. 红斑清汤辅助治疗对系统性红斑狼疮 sIL-2R 水平及预后的影响研究[J]. *四川中医*, 2019, 37 (8): 141–143.

[11] 刘志勤, 苏艾华. 姜泉治疗系统性红斑狼疮经验[J]. *中医杂志*, 2009, 50 (8): 691–692.

[12] 张丹丹, 范永升, 温成平. 以系统性红斑狼疮为例探析慢性难治病整体性治疗与阶段性治疗的思路[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31 (11): 4623–4625.

[13] 刘必成, 仰欣. 2018 年狼疮性肾炎诊治新进展回顾[A]. 贵州省中西医结合学会. 2019 年贵州省中医、中西医结合风湿病学术会议暨全国中西医结合诊治风湿病新进展学习班讲义、论文及新进展汇编[C]. 贵州省中西医结合学会: 贵州省中西医结合学会, 2019: 4.

[14] 阿古达木, 陈薇薇, 苏晓. 苏晓辨治系统性红斑狼疮的经验[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54 (9): 36–39.

[15] 闻向晖, 范永升, 温成平. 系统性红斑狼疮证候特征、中医临床疗效及作用机制研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43 (10): 1108–1113.

[16] 温成平, 范永升, 唐晓颀, 等. 解毒祛瘀滋阴药对系统性红斑狼疮患者性激素水平的调节作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2004, 4 (10): 580–582.

(收稿: 2020-12-24 在线: 2021-11-01)

责任编辑: 汤 静