

· 临床论著 ·

李孔定教授治疗慢性阻塞性肺疾病用药经验挖掘

陈锦云¹ 王春荣¹ 沈其霖²

摘要 **目的** 探究李孔定教授运用中医药治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 组方的用药规律。**方法** 收集整理李孔定教授的门诊病历, 提取其中治疗 COPD 且记录完整的处方, 录入 Excel 表格建立数据库, 运用 IBM SPSS Statistics 23 进行频数、系统聚类分析; 运用 IBM SPSS Modeler 18.0 进行关联规则分析。**结果** 共筛选处方 76 首, 涉及中药 146 味, 频次较高的药物有黄芩、甘草、南沙参、赤芍、黄精等, 药性以寒、温为主, 药味以苦、甘、辛为主。归经以肺经为主, 涉及脾、胃、肝、肾等多个脏腑, 并得到二阶和三阶关联规则药物组合, 通过系统聚类分析方法得到聚类 5 方。**结论** 李孔定教授治疗 COPD 用药具有治肺活血、温清并施、培土生金、扶正与祛邪兼顾四大特点。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 数据挖掘; 用药规律

Prof. LI Kong-ding's Experience in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease CHEN Jin-yun¹, WANG Chun-rong¹, and SHEN Qi-lin² ¹ School of Basic Medicine, Chengdu University of Chinese Medicine, Chengdu (610000); ² Department of Pulmonary Disease, Mianyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sichuan (621000)

ABSTRACT **Objective** To study the prescription and medication rules of Prof. LI Kongding's treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with Chinese medicine. **Methods** The outpatient medical records written by Prof. LI were collected and sorted out. The prescriptions for the treatment of COPD with complete records were extracted. The Excel was entered to build database. Frequency and systematic cluster analysis were performed using IBM SPSS Statistics 23. Association rule analysis was performed using IBM SPSS Modeler 18.0. **Results** A total of 76 prescriptions were selected, involving 146 kinds of Chinese herbs. The most frequently used medicines were *Scutellaria Baicalensis*, liquorice root, *Radix Adenophorae*, red peony root, *Polygonatum Kingianum*, and so on. The medicinal properties were mainly cold and warm, and medicinal tastes were mainly bitter, sweet, and pungent. The main organs belong to Fei, involving Pi, Wei, Gan, Shen, and so on. Combinations of drugs with second-order and third-order association rules were obtained, and clustering 5 prescriptions were also obtained by systematic clustering analysis method. **Conclusion** Prof. LI's treatment of COPD had the four characteristics: treating Fei and activating blood circulation, warming and clearing, cultivating soil and generating gold, strengthening the body vitality and eliminating evil.

KEYWORDS chronic obstructive pulmonary disease; data mining; medication rule

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是呼吸系统的常见疾病之一, 也是全世界慢性发病率和病死率的主要原因。作为一

种可预防和可治疗的疾病, COPD 的特征在于持续的呼吸症状和气流限制, 临床表现主要为呼吸困难、咳嗽和 (或) 咳痰等。目前的治疗手段主要针对其发病机制和临床症状, 常用药物包括支气管扩张剂、祛痰药、糖皮质激素、抗炎药等, 但对于持续的气流受限无法逆转。另外, 与其他疾病相比, COPD 合并症的发病率高, 且存在合并症时病死率也随之增高^[1]。因此, COPD 治疗的首要原则应当是控制其病情进展, 减少其急性发作次数, 从而提高患者的生活质量。COPD 与中医学“肺胀”“咳嗽”“喘

基金项目: 四川省中医药管理局——李孔定中医药流派工作室 (No. 川中医药办发[2019] 26 号)

作者单位: 1. 成都中医药大学基础医学院 (成都 610000); 2. 四川省绵阳市中医医院肺病科 (四川 621000)

通讯作者: 沈其霖, Tel: 0816-2228086, E-mail: mysqlin@163.com.

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210710.184

证”“痰饮”等病具有相似之处,历代医家多有论述,有研究表明中医药干预 COPD 的发病有多途径、多靶点作用的特点^[2]。李孔定教授是国家第一、二批名老中医药专家学术经验继承导师,也是四川省首届十大名中医,从医 60 余载,治学严谨,经验丰富。他先后编写出版了《温病三字经》《李孔定论医集》《新方实验录》等医著,对于难治性结核、COPD、内科癌病等的治疗具有独到见解。本研究运用数据挖掘技术,研究李孔定教授治疗 COPD 的组方用药经验,为名老中医经验传承提供数据支持。

资料与方法

1 数据来源及筛选 本研究数据来源于收集整理李孔定教授遗留的门诊病历,筛选其中治疗 COPD 的病案。

1.1 纳入标准 (1) 符合 COPD 诊断标准:参照慢性阻塞性肺疾病全球倡议组织发表的《慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗和预防全球策略》(2020 版)^[3],主要依据危险因素暴露史、症状、体征及肺功能检查等临床资料,并排除可引起类似症状和持续气流受限的其他疾病,综合分析确定;(2) 临床资料完善,包括姓名、性别、年龄、主症、诊断、辨证、治法、处方等,治疗方式均为服用中药汤剂。

1.2 排除标准 (1) 无明确诊断依据;(2) 合并其他系统严重疾病且主治病症非 COPD。

2 数据规范 主要参照《中国药典》进行中药名称规范,部分《中国药典》未收录者,依次参照《中华本草》《中药大辞典》做规范化处理。具体处理如下:北细辛、细辛统一为细辛;草薢规范为草豆蔻;川牛膝规范为牛膝;丹皮规范为牡丹皮;胆南星规范为胆星;附片、熟附片统一为附子;海浮石、海石统一为海浮石;旱莲草规范为墨旱莲;酒军规范为大黄;麻黄、麻绒统一为麻黄;排风藤规范为白英;泡参、沙参、南沙参统一为南沙参;三匹风规范为蛇莓;生地规范为生地黄;熟地规范为熟地黄;苏子、紫苏子统一为紫苏子;台乌规范为乌药;杏仁规范为苦杏仁;复花、旋复花、旋覆花统一为旋覆花;夜交藤规范为首乌藤;银花藤规范为忍冬藤;枣皮规范为山茱萸;炙甘草、甘草统一为甘草。

3 数据库建立和数据分析方法 将符合标准的病历输入 Excel 表格,建立数据库。数据录入将由一人独立录入,并由另外两位研究者分别核查,以保证数据库的正确性。然后,运用 IBM SPSS Statistics 23 进行频数、系统聚类分析;运用 IBM SPSS

Modeler 18.0 进行关联规则分析并绘制用药模式网络图。

结 果

1 用药频次分析(表 1) 对纳入研究的 76 首处方进行药物频次统计,得出纳入处方中药物共计

表 1 用药频次≥15 的药物

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	黄芩	64	11	连翘	29
2	甘草	60	12	知母	25
3	南沙参	57	13	神曲	24
4	赤芍	45	14	葶苈子	23
5	黄精	43	15	鱼腥草	20
6	丹参	33	16	大枣	19
7	天冬	33	17	五味子	16
8	木蝴蝶	32	18	枳实	16
9	山楂	31	19	紫苏子	16
10	胆星	30	20	菟丝子	15

146 种,其中出现频次≥15 次的药物共 20 味。

2 药物性味归经分析(图 1~3) 根据药物性味归经统计,李孔定教授治疗 COPD 所用药物药性以寒(42.57%)为主,其次为温(28.72%)、平(18.12%)。药味主以苦(34.13%)、甘(34.07%),辛味药(21.24%)次之。归经以肺经(21.70%)为多,脾经(16.70%)、胃经(13.74%)、肝经(13.70%)、肾经(10.03%)亦占有重要比例,反应用药以多脏

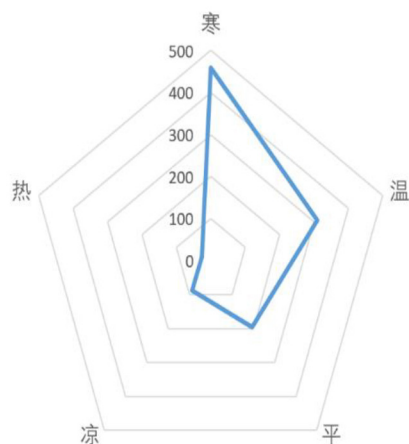


图 1 药性统计雷达图

腑兼顾为主。

3 基于关联规则的用药模式分析方法(图 4,表 2、3) 主要药对组合有黄芩-南沙参、甘草-黄芩、甘草-南沙参等。然后设置支持度为 35%,置信度为 80%,以 Apriori 算法对使用频次≥15 次的药物进行了二阶、三阶关联规则分析,其中支持

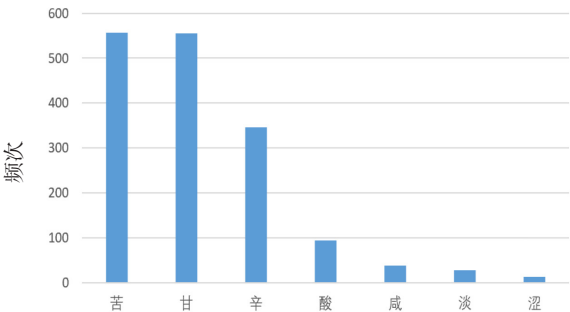


图2 药味统计图

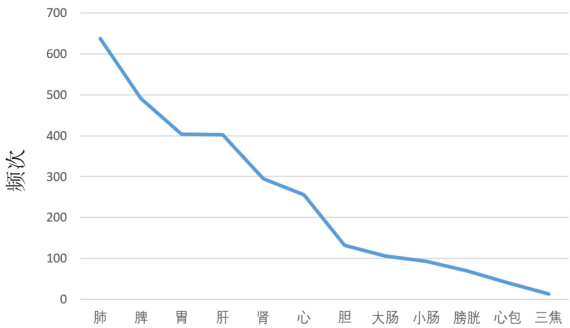


图3 药物归经统计图

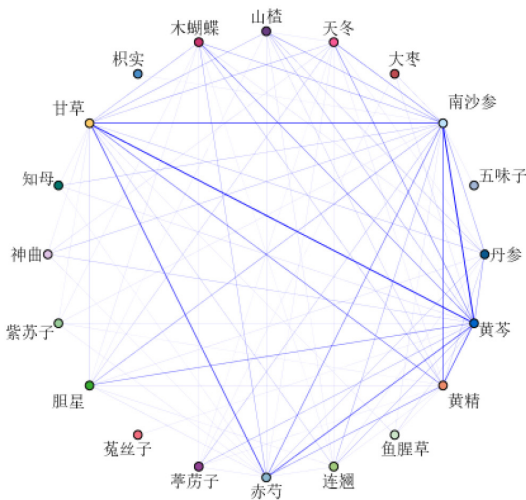


图4 用药模式网络化展示图

度最高的分别是南沙参 - 黄芩 (75.00%)、甘草 + 南沙参 - 黄芩 (52.63%)。

4 基于系统聚类的组合 (图 5, 表 4) 将使用频次≥ 15 次的 20 味中药进行聚类分析, 采用组间联接的聚类方法, 得到得到高频药物聚类分析树状图。得到聚 5~10 类的结果。根据中医理论指导, 选取其中聚 5 类结果展示。

讨 论

中医治疗 COPD 主要从肺、脾、肾三脏入手, 其病机包括两个方面: 一是“本虚”, 肺、脾、肾三脏亏虚是 COPD 发病的内在因素, 尤以气阴两虚

表 2 高频药物二阶关联规则分析

后项	前项	实例	支持度百分比	置信度百分比
黄芩	南沙参	57	75.00	84.21
黄芩	甘草	56	73.68	82.14
甘草	赤芍	45	59.21	86.67
黄芩	赤芍	45	59.21	82.22
黄芩	黄精	42	55.26	90.48
南沙参	黄精	42	55.26	80.95
黄芩	天冬	33	43.42	90.91
南沙参	天冬	33	43.42	87.88
黄芩	丹参	33	43.42	81.82
黄芩	木蝴蝶	32	42.11	93.75
南沙参	山楂	31	40.79	80.65
黄芩	胆星	30	39.47	96.67
南沙参	胆星	30	39.47	86.67
黄芩	连翘	29	38.16	82.76

表 3 高频药物三阶关联规则分析

后项	前项	实例	支持度百分比	置信度百分比
黄芩	甘草 + 南沙参	40	52.63	82.50
南沙参	黄精 + 黄芩	38	50.00	84.21
甘草	赤芍 + 黄芩	37	48.68	83.78
黄芩	黄精 + 南沙参	34	44.74	94.12
甘草	赤芍 + 南沙参	32	42.11	87.50
黄芩	赤芍 + 南沙参	32	42.11	84.38
黄芩	黄精 + 甘草	32	42.11	87.50
南沙参	天冬 + 黄芩	30	39.47	86.67
南沙参	木蝴蝶 + 黄芩	30	39.47	80.00
南沙参	胆星 + 黄芩	29	38.16	86.21
黄芩	天冬 + 南沙参	29	38.16	89.66
甘草	赤芍 + 黄精	28	36.84	85.71
黄芩	赤芍 + 黄精	28	36.84	89.29

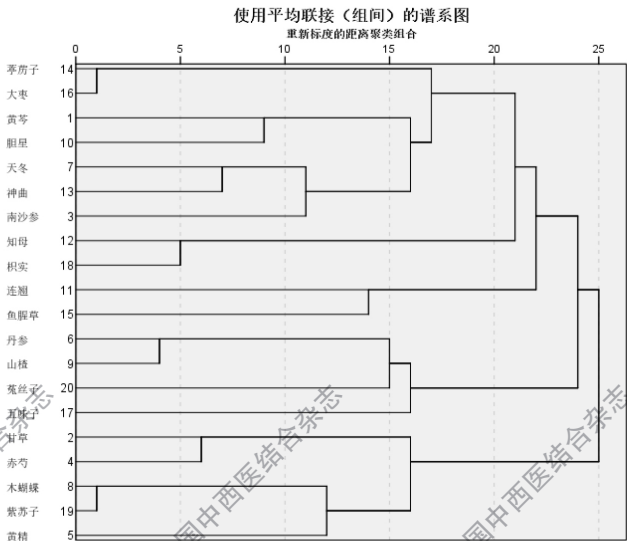


图5 高频聚类分析树状图

表 4 基于系统聚类的组合

序号	新方组合
1	黄芩、南沙参、天冬、胆星、神曲、葶苈子
2	甘草、赤芍、黄精、木蝴蝶、紫苏子
3	丹参、山楂、五味子、菟丝子
4	连翘、鱼腥草
5	知母、枳实

证最为常见；二是“标实”，气滞、痰饮、血瘀是 COPD 的主要病理因素。在治疗上，以补肺益肾、化痰止咳平喘、化瘀通络的组方思路治疗 COPD 稳定期已得到广泛认可^[4]。李孔定教授从医 60 余年，对于 COPD 的治疗研究颇深。他认为 COPD 多表现为虚实寒热错杂之证，治疗主张标本兼顾、补行清温同施。本研究运用现代统计学方法，对李孔定教授遗留的门诊病历处方进行数据挖掘，通过分析统计结果，可以得到李孔定教授治疗 COPD 的经验如下。

李孔定教授认为，肺与血有着密切的联系，并总结性的提出：“肺主一身之气，肺气和，则血脉利；肺气病，则血脉瘀；血脉瘀，则肺病益甚。故肺病多夹瘀”^[5]。可以从 3 个方面来理解，其一，肺主气，《素问·五藏生成》说：“诸气者，皆属于肺”，《血证论》又曰：“运血者，即是气”^[6]。肺具有调节气机，辅心行血的作用；其二，中焦脾胃运化的水谷精微上注于肺，与肺吸入的清气相合，乃化生为有用的血液，营养全身，正如《灵枢·营卫生会》说：“此所受气者，泌糟粕，蒸津液，化其精微，上注与肺脉，乃化而为血，以奉生身。”亦即现代解剖学肺循环气体交换的过程；其三，肺为气之主，血为气之母，血具有濡养和滋润全身脏腑组织器官的功能，肺的生理功能正常有赖于血的濡养。若肺的功能失常，则血行不畅，血液不能正常进行气体交换，而致血脉瘀滞。血脉瘀滞，肺失其濡养，气失其承载，则“肺病益甚”^[7]。因此，李孔定教授主张在治疗肺系疾病时，加入活血化瘀之品，实者如桃仁、赤芍、莪术之品，虚者选丹参、鸡血藤等药，若胸闷、痛加郁金、香附，若血瘀痰滞加泽兰、红花。从表 1 中可以看出，除清热、化痰、补虚药物以外，药物频次较高的当属活血化瘀药，如丹参、赤芍等。丹参性味平和，化瘀而不伤正，虚实皆可用，现代药理研究已经证明其具有抗氧化、增强免疫和抗肺纤维化的作用^[8]。赤芍既可活血又可凉血，现代药理研究证明其具有抗炎、抗氧化和缓解支气管痉挛的作用^[9]。

李孔定教授认为疾病发生发展的过程即为阴阳失调的过程，治疗的最终目的就是使人体阴阳恢复动态

平衡，并提出“和而不同，治取中和”的组方原则。他强调 COPD 是虚实、寒热错杂之证，治疗时当遵从《素问·至真要大论》：“寒者热之，热者寒之，温者清之，清者温之，……衰者补之，强者泻之”的法则，清热与温散同施，阴阳同调。表 1 中用药频次居于前 20 位的药物有：黄芩、甘草、南沙参、赤芍、黄精、丹参、天冬、木蝴蝶、山楂、胆星、连翘、知母、神曲、葶苈子、鱼腥草、大枣、五味子、枳实、紫苏子、菟丝子，其中黄芩、甘草、南沙参、赤芍、黄精、木蝴蝶、胆星、葶苈子、紫苏子为李孔定教授自拟方剂金水交泰汤的重要组成部分。金水交泰汤是李孔定教授“治取中和”学术观点的代表方剂之一，全方谨守阴阳，温清并施。同时，图 1 药性统计中，寒性药物（42.57%）与温性药物（28.72%）居于前两位，均占有重要比例，也从侧面体现出其温清同用的治疗法则。

从图 3 药物归经统计来看，用药除主以肺经（638 次）为主外，脾胃亦占有重要比例，脾（491 次）、胃（404 次）分别居于第二、三位，并且脾胃二经总占比远高于肺经，可见李孔定教授对于调养脾胃重视程度。他认为“治内科杂病，调理脾胃为先”^[5]，脾胃运化水谷的关键脏腑，若脾胃的功能失常，水谷精微失于布散而致多种病症。另外，许多疾病在其发生发展的过程中又常影响到脾胃。COPD 是呼吸系统的常见疾病，其典型的特点就是病情迁延、反复发作，在其漫长的疾病过程中，常易累及他脏。从五行来看，脾、胃皆属土，肺属金，脾、胃为肺之母，肺脏受病，子病及母，而致肺、脾、胃三脏同病，正如《素问·示从容论》曰：“夫伤肺者，脾气不守，胃气不清，经气不为使，真脏坏决”。从痰饮的生成与贮存来看，“脾为生痰之源，肺为贮痰之器”，脾不能运化水液，痰饮由生，痰饮贮存于肺，影响肺之宣发肃降，而脾胃运化的水谷精微有赖于肺气宣降而输布全身，肺气不宣，水停于脾胃则脾胃愈虚，由此形成恶性循环。因此，治疗 COPD，在调理肺功能的同时须重视调理脾胃功能，培土以生金。《素问·藏气法时论》有曰：“脾苦湿，急食苦以燥之”“脾欲缓，急食甘以缓之”，用苦泻之，甘补之”“肺苦气上逆，急食苦以泄之”，所以治疗时用药应以苦、甘、辛味药物为主，与图 2 药味统计结果相吻合。

COPD 病情反复，迁延难愈，其病情进展依次为外邪侵袭、脏气虚损、痰饮瘀血内生 3 个阶段，最终发展为本虚标实、虚实夹杂的病理状态。李孔定教授认为，治疗 COPD，应当标本兼顾，扶正与补虚同

施,补而不滞,行而不伤。从表 2 二阶关联规则的结果来看,黄芩-南沙参、黄芩-甘草、甘草-赤芍、黄芩-黄精、黄芩-天冬等药对,皆以补益药配伍清热、活血等祛邪药物。表 3 三阶关联规则的药物配伍皆在二阶关联规则药对的基础上,根据虚实的侧重进行加味,若以虚为主则加甘草、黄精、南沙参、天冬等,若邪更甚加赤芍、木蝴蝶、胆星等,可见其配伍中攻补同用的特性。

系统聚类结果如表 4 所示,其中聚一类为黄芩、南沙参、天冬、胆星、神曲、葶苈子,体现了温清并施、固护脾胃、正邪兼顾的治疗法则。聚二类包括甘草、赤芍、黄精、木蝴蝶、紫苏子,聚三类包括丹参、山楂、五味子、菟丝子,均体现了李孔定教授治疗 COPD 的四大原则,即治肺需活血、调养脾胃、温清并施、扶正与祛邪兼顾。另外聚一类和聚二类组合为李孔定教授自拟方金水交泰汤的组成部分。聚四类连翘、鱼腥草为清热解毒药物,聚五类知母、枳实为清热润燥、消积化痰类药物,主要用于 COPD 急性加重期表现为痰结热甚者。

本研究基于数据挖掘技术对李孔定教授治疗 COPD 处方进行了频数、关联规则和系统聚类分析,初步得出了李孔定教授治疗 COPD 的用药组方规律。根据数据挖掘结果,结合 COPD 的病机特点,可以发现李孔定教授治疗 COPD 的组方四大原则:其一,肺病多瘀,治肺需活血;其二,谨守阴阳,温清并施;其三,调养脾胃,培土以生金;其四,明辨虚实,扶正与祛邪兼顾。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 陈华萍,胡明冬,张君国,等.慢性阻塞性肺疾病合并症及其对预后的影响[J].解放军医学杂志,2020,45(8):834-839.
- [2] 吕明圣,张沂,张迪,等.中医药多靶点干预慢性阻塞性肺疾病机制研究概述[J].中医杂志,2019,60(19):1697-1700.
- [3] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 Report) [EB/OL]. 2019-11-05. <http://www.goldcopd.org>.
- [4] 李国栋,牛洁,吴志松,等.近 20 年中药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期组方用药规律文献研究[J].中医杂志,2019,60(7):614-618.
- [5] 沈其霖主编.川派中医名家系列丛书·李孔定[M].北京:中国中医药出版社,2018:141.
- [6] 清·唐宗海著,魏武英,李俊整理.血证论[M].北京:人民卫生出版社,2017:25.
- [7] 李孔定主编.李孔定研经验实践录[M].北京:中国中医药出版社,2016:199.
- [8] 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.
- [9] 陆小华,马骁,王建,等.赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(4):595-602.

(收稿:2021-01-06 在线:2022-01-04)

责任编辑:李焕荣

英文责编:张晶晶