

应用数据挖掘技术研究中医药治疗再生障碍性贫血的组方规律

向 阳¹ 于景伟² 成玉斌¹ 李海霞¹ 常晓慧¹ 周大伟¹ 孙 锋¹ 方永光¹

摘要 **目的** 探讨中医药治疗再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)的组方规律。**方法** 应用文献检索方法检索 1979—2009 年在中国知网(CNKI)、维普资讯网(VIP)、万方数据知识服务平台收录的有关中医药治疗 AA 的文献;应用计算机数据库技术建立相关中药特征数据库;应用数据挖掘(data mining, DM)技术分析中药复方的药物归类、用药频次和关联程度。**结果** 筛选出相关文献 311 篇,收录方剂 677 首,涉及中药 254 味,其中补虚药 69 味、清热药 42 味、活血化瘀药 20 味、止血药 16 味、解表药 16 味,位居前 5 位;254 味中药的用药频次达 7 547 次,黄芪、生地黄、鸡血藤、仙鹤草、柴胡的用药频次分别为 379、248、167、85、13,分别位列补虚药、清热药、活血化瘀药、止血药和解表药之首;含 12 味、10 味及 11 味中药的方剂数量位列前 3 位;黄芪、当归两药的方剂覆盖率达 60%,由此确立了益气养血、补肾助阳、滋阴补肾和补肾填精、益气养血 4 个核心药物群;总结出益气养血,补助肾阳,滋阴补肾,健脾和胃,补血活血和清热解毒、凉血止血 6 个可能的组方原则。**结论** 应用 DM 技术发现了中医药治疗 AA 的基础核心药物为黄芪、当归,确立的 4 个核心药物群符合现代中医对 AA 病机的认识,总结的 6 个组方原则揭示了中医药治疗 AA 的用药规律。

关键词 再生障碍性贫血;中医药治疗;组方;数据挖掘

Study on Composing Prescription Laws of Treating Aplastic Anemia by Chinese Medicine Using Applying Data Mining Technique XIANG Yang¹, YU Jing-wei², CHENG Yu-bin¹, LI Hai-xia¹, CHANG Xiao-hui¹, ZHOU Da-wei¹, SUN Feng¹, and FANG Yong-guang¹ 1 Department of Traditional Chinese Medicine Hematology, The 210th Hospital of PLA, Liaoning (116021), China; 2 Department of Computer, Harbin College, Harbin (150086), China

ABSTRACT **Objective** To explore composing prescription laws of treating aplastic anemia (AA) by Chinese medicine (CM). **Methods** The literatures on treating AA by CM were recruited from various medical periodicals at home from 1979 to 2009 including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP information network, and Wangfang data knowledge service platform. The database correlated to CM features was established using the technique of computer data bank. The data mining (DM) technique was applied to analyze drugs sorts, frequency of drug application, and association degree. **Results** Three hundred and eleven pertinent literatures including 677 prescriptions and 254 Chinese herbs (CHs) were screened. There were 69 CHs for invigorating deficiency, 42 for heat clearing, 20 for promoting blood circulation and removing blood stasis, 16 for arresting bleeding, and 16 for relieving exterior synerome, which occupied the top 5. The frequency of drug application of 254 CHs amounted to 7 547, in which the frequencys of drug application of Mongolian milkvetch root, Rehmannia root, *Suberect spatholobus stem*, Hairyvein agrimonia herb, and Chinese thorowax root were 379, 248, 167, 85, and 13 respectively, and they occupied the first place of CHs for invigorating deficiency, heat clearing, promoting blood circulation and removing blood stasis, arresting bleeding, and relieving exterior synerome, respectively. The number of the prescriptions containing 12, 10, and 11 CHs was occupied the top 3. The

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81072752)

作者单位:1.中国人民解放军第 210 医院中医血液科(辽宁大连 116021);2.哈尔滨学院计算机系(哈尔滨 150086)

通讯作者:向 阳, Tel: 0411-85841093, E-mail: tcm210dl@yahoo.com.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2013.07.0906

coverage rate of the prescription including Mongolian milkvetch root and Chinese angelica was 60%, and thus 4 core drugs groups were established covering invigorating qi and enriching the blood, reinforcing Shen and supporting yang, replenishing yin to tonify Shen, tonifying Shen to replenish essence, and invigorating qi and enriching blood respectively. Summarized were six potential composing prescription laws covering invigorating qi and enriching blood, reinforcing Shen and supporting yang, replenishing yin to tonify Shen, strengthening Pi and harmonizing Wei, tonifying the blood and promoting blood circulation, clearing away heat and toxic materials, and removing heat from the blood to stop bleeding. Conclusions Applying DM technique, the fundamental core drugs groups consisting of Mongolian milkvetch root and Chinese angelica were discovered. The 4 core drugs groups established were in accordance with the realization of modern CM for the pathomechanism of AA. The 6 composing prescription laws summarized revealed the rules of drug application.

KEYWORDS aplastic anemia; Chinese medicine treatment; compose prescription; data mining

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一组由化学、物理、生物因素、药物及不明因素引起的骨髓造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)和造血微环境损伤以及免疫异常导致的造血组织减少、造血功能衰竭,进而引起全血细胞减少为主的综合病症^[1]。目前西医治疗 AA 的主要方法包括免疫抑制剂、雄激素、造血干细胞移植,疗效较前虽有提高,但并不令人满意,且可出现肝肾功能损害、性激素紊乱、女性男性化、消化道反应等不良反应^[2],加之治疗时间长,经济负担重,在一定程度上影响和限制了 AA 的治疗及疗效。临床研究已证实,中医药治疗 AA 可获得较好的疗效,但目前中医药治疗 AA 的临床研究多为各医家、各学派的临床经验总结,组方不一,药味各有不同,相互间规律性、共性的组方原则、用药规律的研究尚无人涉足。本研究以 1979—2009 年在中国知网(CNKI)、维普资讯网(VIP)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)上公开发表的中医药治疗 AA 的临床研究文献为研究对象,应用数据挖掘(data mining, DM)技术对中药组方的内涵进行分析研究,以阐明药物间的相互联系,确立核心药物群;进而总结组方原则,揭示用药规律,为中医药治疗 AA 的研究提供理论依据。

资料与方法

1 文献纳入与排除标准 文献纳入标准:CNKI 科技学术文献总库或 VIP 中文科技期刊数据库(全文版)或 Wanfang Data 医药卫生学术期刊库收录的中医药治疗 AA 的临床资料总结,有固定而明确的组方、疗效记录;同一医院的临床资料,可能有多篇文献,仅纳入报告病例数最多的文献;同一作者的多篇文献,也仅纳入报告病例数最多的文献。排除标准:综述和

(或)引用他人文献资料总结、单纯实验研究;纯西医药文献。

2 检索方法 以 1979—2009 年为检索年代,以“再生障碍性贫血”和“中医治疗”或“中药治疗”或“中医药治疗”或“中西医结合治疗”为检索表达式,经检索、查重后,共筛选出相关文献 311 篇,收录方剂 677 首。

3 数据预处理 参照《中药学》^[3]、《中华人民共和国药典中药彩色图集》^[4]对每一首方剂中的每一味中药进行名称统一、功效与归经分类。

4 中药特征数据库建立 为给 DM 技术提供研究数据,从文献、中药、方剂等不同层次入手,建立 6 个相关数据库:(1)AA 文献数据库;(2)AA 方剂数据库;(3)AA 单味药物归属数据库;(4)AA 单味药性味归经数据库;(5)AA 方剂分析(表层)组分数据库;(6)AA 方剂分析(深层)组效数据库。

5 统计学方法 采用 SPSS 15.0 软件,应用数据挖掘技术中的频繁项集与关联分析、多维布尔关联规则分析、分类分析、聚类分析、粗糙集分析等功能对中药复方的药物归类、用药频次、方剂结构、关联程度等指标进行分析。

结 果

1 药物归类(表 1) 677 首方剂涉及中药 254 味,归 19 大类,37 小类,其中补虚药、清热药、活血化瘀药、止血药、解表药位居前 5 位。

2 用药频次(表 2、3) 254 味中药用药频次达 7 547 次,其中黄芪、当归用药频次最高,分别为 379、376 次。其中黄芪、生地黄、鸡血藤、仙鹤草、柴胡的用药频次分别位列补虚药、清热药、活血化瘀药、止血药和解表药之首。

表 1 254 味中药的药物归类

药物归类					药物归类				
序号	大类	中药味数	小类	中药味数	序号	大类	中药味数	小类	中药味数
1	补虚药	69	补阳药	27	8	化痰止咳平喘药	11	止咳平喘药	5
			补阴药	17				清热化痰药	4
			补气药	13				温化寒痰药	2
			补血药	12	9	收涩药	10	固精缩尿止带药	7
2	清热药	42	清热解毒药	16				敛肺涩肠药	2
			清热凉血药	10				固表止汗药	1
			清热泻火药	6	10	安神药	10	养心安神药	5
			清热燥湿药	6				重镇安神药	5
			清虚热药	4	11	消食药	8		
3	活血化瘀药	20	活血调经药	6	12	祛风湿药	8	祛风湿强筋骨药	4
			活血止痛药	6				祛风寒湿药	2
			活血疗伤药	4				祛风湿热药	2
			破血消癥药	4	13	平肝息风药	7	平肝抑阳药	4
4	止血药	16	凉血止血药	7				息风止痉药	3
			收敛止血药	5	14	泻下药	4	攻下药	2
			化瘀止血药	4				润下药	1
5	解表药	16	发散风寒药	11				峻下逐下药	1
			发散风热药	5	15	温里药	3	—	—
6	理气药	12	—	—	16	化湿药	3	—	—
7	利湿渗水药	11	利水消肿药	6	17	解毒杀虫燥湿止痒药	2	—	—
			利水通淋药	3	18	开窍药	1	—	—
			利湿退黄药	2	19	驱虫药	1	—	—

表 2 254 味中药用药频次分布

用药频次	中药味数	最高频次中药
>300	3	黄芪
200 ~ 300	7	枸杞子
150 ~ 199	6	菟丝子
100 ~ 149	8	淫羊藿
50 ~ 99	16	墨旱莲、肉苁蓉
40 ~ 49	7	太子参
30 ~ 39	7	牛膝
20 ~ 29	10	木香、白茅根、金银花
10 ~ 19	28	麦芽、牡蛎
2 ~ 9	89	代赭石、续断、小茴
1	73	—

3 方剂结构(表 4) 在收录的 677 首方剂中,有 20 首有名无方药,其余 657 首方剂中,方剂结构大小不一,少则 1 味,多则 30 味,其中含 12 味中药方剂的数量最多,其次是含 10 味中药的方剂,位列第 3 的是含 11 味中药的方剂。

4 核心药物群 以 442 首含 8 ~ 15 味药的方剂为研究重点,发现黄芪、当归两药的方剂覆盖率达 60%,为治疗 AA 的基础核心药物。在此基础上,扩展出治疗 AA 的 4 个核心药物群。

4.1 益气养血核心药物群 由黄芪、当归、白术和甘草构成,方剂覆盖率达 50%。

表 3 254 味中药高频用药情况

序号	药物归类		高频用药	用药频次
	大类	小类		
1	补虚药	补阳药	菟丝子	197
		补阴药	枸杞子	268
		补气药	黄芪	379
		补血药	当归	376
2	清热药	清热解毒药	连翘	35
		清热凉血药	生地黄	248
		清热泻火药	知母	56
		清热燥湿药	黄柏	35
		清虚热药	地骨皮	40
3	活血化瘀药	活血调经药	鸡血藤	167
		活血止痛药	川芎	62
		活血疗伤药	骨碎补	17
		破血消癥药	穿山甲	7
4	止血药	凉血止血药	白茅根	28
		收敛止血药	仙鹤草	85
		化瘀止血药	三七	58
5	解表药	发散风寒药	生姜	10
		发散风热药	柴胡	13

4.2 补肾填精、益气养血核心药物群 由黄芪、当归、枸杞子、熟地、菟丝子和补骨脂构成,方剂覆盖率达 50%。

4.3 补肾助阳核心药物群 由黄芪、当归、枸杞子、熟地、菟丝子、补骨脂和淫羊藿构成,方剂的覆盖率达 30.9%。

表 4 657 首方剂结构

方剂结构	数量(首)	方剂结构	数量(首)
1 味药方	5	14 味药方	46
2 味药方	13	15 味药方	42
3 味药方	8	16 味药方	22
4 味药方	21	17 味药方	14
5 味药方	17	18 味药方	12
6 味药方	26	19 味药方	10
7 味药方	32	20 味药方	12
8 味药方	43	21 味药方	8
9 味药方	48	22 味药方	7
10 味药方	80	24 味药方	4
11 味药方	51	27 味药方	3
12 味药方	82	30 味药方	1
13 味药方	50		

4.4 滋阴补肾核心药物群 由黄芪、当归、枸杞子、熟地、何首乌、女贞子、生地黄、阿胶和菟丝子构成,方剂覆盖率达 27%。

5 组方原则 选择了 19 大类中药中的解表药、清热药、泻下药、祛风湿药、化湿药、利水渗湿药、温里药、理气药、消食药、止血药、活血化瘀药、化痰止咳平喘药、安神药、平肝息风药、补虚药、收涩药等 16 大类中药,并将其中的补虚药分解为补气药、补血药、补阳药和补阴药构成 19 个变量进行主因子分析,8 个因子的特征值大于 1,表明在理论上有 8 种可能的组方原则;进一步总结出补气养血,补肾助阳,滋阴补肾,健脾和胃,补血活血和清热解毒、凉血止血 6 个与 AA 治疗有关的组方原则。

5.1 益气养血方 1 号方 = 补气药 + 补血药 + 理气药 + 安神药 + 解表药。该方主要由 5 大类药物,覆盖率达 89%;其中补气、补血药占 31%。可见,1 号方以益气养血为主。

5.2 补肾助阳方 2 号方 = 补阳药 + 温里药 + 补气药 + 收涩药。该方主要由 4 大类药物组成,覆盖率达到 93%;其中补阳药占 41%,温里占 33%。可见,2 号方以补肾助阳为主。

5.3 清热解毒、凉血止血方 3 号方 = 清热药 + 止血药 + 泻下药 + 平肝息风药 + 利水渗湿药 + 解表药。该方主要由 6 大类药物组成,覆盖率达到 84%;其中清热药、止血药共占 25%;泻下药与平肝息风药分别占 25%、7%,两者用药频次位于前列的分别是大黄、羚羊角,均有清热泻火,凉血解毒的攻效。可见,3 号方以清热解毒、凉血止血为主。

5.4 健脾和胃方 4 号方 = 利水渗湿药 + 化湿药 + 收涩药 + 平肝息风药 + 化痰止咳平喘药 + 消食药 + 解表药。该方主要由 7 大类药物组成,覆盖

率达到 93%;其中,利水渗湿药、化湿药、化痰止咳药和消食药共占 52%,各类药物中的用药频次位居前列的中药皆有健脾和胃之功效。可见,4 号方以健脾和胃为主。

5.5 滋阴补肾方 5 号方 = 补血药 + 补阴药 + 收涩药 + 补气药 + 活血化瘀药。该方主要由 5 大类药物组成,覆盖率达到 94%,其中补血、补阴药占 59%,可见,5 号方以滋阴补肾为主。

5.6 活血补血方 6 号方 = 活血化瘀药 + 止血药 + 补血药 + 泻下药 + 消食药 + 化湿药。该方主要由 6 大类药物组成,覆盖率达到 94%,其中活血化瘀药、止血药、补血药共占 71%;三者的高频用药均具有补血活血之功效。可见,6 号方以活血补血为主。

讨 论

DM 即数据库中的知识发现,是从大量的、不完全的、有噪声的、模糊的、随机的数据中提取潜在有用的信息和知识的过程。目前 MD 已逐渐介入中医药学领域的研究,但处于起步阶段,主要集中在以下几个方面:(1)中医药信息化研究;(2)中药研究;(3)方剂研究;(4)中医证候研究^[5]。其中,方剂的研究较为活跃,探讨中药复方配伍规律的研究是目前研究的主要内容^[6]。应用中医药治疗同一疾病的大量复方里必定蕴含着对疾病认识和治疗的科学规律,有些可能已经被认识和掌握了,但有些更深层次的规律尚未被认识;DM 可在一定程度上帮助人们发现和认识那些隐藏的模式和规律,如搜寻临床病症与复方组方的关系、复方药物的配伍关系、药味之间的相互作用关系等^[7-10]。早在 1958 年我国的中医药工作者率先开展了中医中药治疗 AA 的临床研究,在理法方药上积累了丰富的经验和独到的见解,以“再生障碍性贫血(任意字段)”和“中医(任意字段)”或“中药(任意字段)”为检索式,即可在 CNKI 检索到 2009 年前的相关文献 846 篇,为此本研究以国内有关中医药治疗 AA 的临床研究文献为切入点,应用 DM 技术开展中医药治疗 AA 组方规律的研究,以期确立核心药物群;总结组方原则,揭示用药规律。

药物归类研究发现,出自 677 首治疗 AA 的方剂中,共涉及中药 254 味,归 19 大类,其中补虚药 69 味、清热药 42 味、活血化瘀药 20 味、止血药 16 味、解表药 16 味位居前 5 位,可见 AA 的病理实质为本虚邪实,大多数医家均以此为依据遣方用药。

用药频次的研究可见,黄芪、当归和熟地黄用药频次最高,均大于 300 次;尤其黄芪、当归两药,方剂覆

盖率大于 50%, 且是李东垣创制的当归补血汤的组成成分, 具有益气补血之功效, 而 AA 患者的主证是气血两虚, 故黄芪、当归是治疗 AA 的核心药物。用药频次研究结果提示: (1) 用药频次越高, 对组方规律研究的贡献越大, 遣方用药的机率就越大; (2) 用药频次低的中药为数不少, 如用药频次在 2 ~ 9 次的中药有 89 味, 仅 1 次的中药有 73 味, 这部分中药不可轻视, 可能在治疗 AA 兼证方面具有重要的作用, 亦不排除某些低频用药可能具有治疗 AA 的特殊潜能, 因此值得进一步深入研究。

方剂结构的研究表明, 收录方剂中含药味数多在 8 ~ 15 味之间, 其中含 12 味中药方剂的分布频次最高, 其次是含 10 味中药的方剂, 位列第 3 的是含 11 味中药的方剂。由此可见, 各医家多选用 10 ~ 12 味左右的中药组方治疗 AA。

由于含 8 ~ 15 味中药的方剂共 442 首, 方剂覆盖率为 65.3%, 涉及中药 234 味, 用药频次达 5 057 次, 位于正态分布的中间高峰段, 故以含 8 ~ 15 味药的方剂为研究重点, 以黄芪、当归两药为基础核心药物确立出 AA 的 4 个核心药物群: (1) 益气养血; (2) 补肾填精、益气养血; (3) 补肾助阳; (4) 滋阴补肾, 与现代中医对 AA 病机的认识, 即肾虚是基础, 气血两虚是主要表现相一致, 也与 AA 的分型, 即肾阳虚、肾阴虚及肾阴阳两虚相符合。在此基础上, 萃取出益气养血, 补肾助阳, 滋阴补肾, 健脾和胃, 补血活血和清热解毒、凉血止血 6 个与 AA 治疗有关的组方原则, 不仅对治疗 AA 的中药组方具有指导作用, 而且对 AA 常见兼证治疗的研究具有重要意义。

综上所述, 应用 DM 技术开展中医药治疗 AA 组方规律的研究, 不仅有助于临床疗效的提高, 而且可获得中医药治疗 AA 的基础理论和临床实践规律的统一认识, 并为中药单体研究与新药开发奠定基础, 为中医

药治疗其他疾病的临床研究提供可以借鉴的研究思路、方法与经验。由于国内医药卫生文献期刊库收录的多为 1979 年以后发表的文献, 因此本研究未对 1958—1978 年间的文献进行分析, 或多或少会对信息量获取产生影响, 这将是一下步本项研究需加以解决的问题。

参 考 文 献

- [1] 杨崇礼主编. 再生障碍性贫血 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2000: 1-2.
- [2] 中华医学会血液分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 31(11): 790-792.
- [3] 张廷模主编. 中医学(中医药类专业用) [M]. 北京: 高等教育出版社, 2010: 91-511.
- [4] 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 中华人民共和国药典中药彩色图集(1995 版) [M]. 广州: 广东科技出版社, 1996: 1-522.
- [5] 张颖, 杨钧, 刘建平. 数据挖掘在中医药研究中的应用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(3): 153-154.
- [6] 吴荣, 王阶. 数据挖掘在中医药领域中的应用进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(2): 314-315.
- [7] 姚美村, 艾路, 袁月梅, 等. 消渴病复方配伍规律的关联规则分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(6): 48-50.
- [8] 张承江, 闫朝升, 宋立群. 中医肾病治疗信息中关联规则的挖掘算法 [J]. 黑龙江大学自然科学学报, 2005, 22(6): 842-845.
- [9] 纪荣芳, 牛建昭, 许树强, 等. 从数据挖掘角度看中医药治疗健忘与痴呆 [J]. 中日友好医院学报, 2006, 20(6): 337-340.
- [10] 吴荣, 刘晔, 王阶, 等. 基于关联规则的名老中医冠心病用药规律研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(17): 1786-1788.

(收稿: 2012-10-22 修回: 2013-02-08)