

基于数据挖掘研究高祥福治疗系统性红斑狼疮的用药规律

黄昊¹ 席梦丹¹ 高祥福²

1.浙江中医药大学第一临床医学院 杭州 310053 2.浙江中医药大学附属第一医院

摘要:[目的] 挖掘高祥福教授治疗系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)的选方用药规律。[方法] 收集 2017 年 7 月 1 日至 2020 年 6 月 30 日高祥福教授门诊就诊的 SLE 患者资料,构建方剂数据库,对药物的累计频数、药物类别及性味等进行描述性分析,提取出频数最高的 50 种药物,并进行系统聚类分析以及关联规则分析。[结果] 符合纳入标准的诊次共 630 次,其中涉及中药 181 味,使用频数最多的前 5 项为生地黄、青蒿、丹参、金樱子、芡实。累计用药 20 大类,清热药、补虚药、活血化瘀药、收涩药位居前四。使用频数最高的药性药味是寒性、甘味。系统聚类分析得出了 7 组药物组合及 9 种单药,涉及青蒿鳖甲汤、水陆二仙丹、犀角地黄汤等方剂。关联规则分析获得二项关联组合 74 项,涉及金樱子与芡实、鳖甲与青蒿、牡丹皮与生地黄等药对;三项关联组合 97 项,涉及清热药+收涩药、收涩药+活血药、清热药+补虚药等配伍。[结论] 高祥福教授治疗 SLE 以养阴清热、滋补肝肾为核心,并随证搭配活血化瘀、凉血解毒、补益肺脾、温肾利水、祛风通络之品,用药善于甘、苦、辛配伍。

关键词: 系统性红斑狼疮;医案研究;名中医;临床经验;数据挖掘;用药规律;辨证论治;高祥福

中图分类号:R751 文献标识码:A 文章编号:1005-5509(2021)12-1325-06

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2021.12.012

The Medication Rule of GAO Xiangfu in Treating Systemic Lupus Erythematosus Based on Data Mining HUANG Hao¹, XI Mengdan¹, GAO Xiangfu² 1. The First Clinical Medical School of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053), China; 2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University

Abstract:[Objective] To explore the rule of prescription selection of Professor GAO Xiangfu in the treatment of systemic lupus erythematosus(SLE). [Methods] From July 1, 2017 to June 30, 2020, the patients with SLE in Professor GAO Xiangfu's outpatient clinic were collected, the prescription database was constructed. Descriptive analysis was conducted on the cumulative frequency, the category, the nature and flavor of Chinese herbs, and systematic cluster analysis and association rule analysis were conducted on the 50 herbs used most frequently. [Results] Among 630 visits included according to the criteria, 181 kinds of Chinese herbs were involved, and the top five items were *Rehmannia Glutinosa*, *Artemisia Annuua*, *SalviaeMiltiorrhiza*, *Rosa Laevigata* and *Gordon Euryale*. Accumulatively, 20 categories of Chinese herbs were used, including heat-clearing herbs, deficiency-supplementing herbs, herbs for promoting blood circulation and removing blood stasis, and astringent herbs. Cold nature and sweet flavor were the most frequently used. Systematic cluster analysis obtained 7 groups of herb combinations and 9 kinds of single herb, including formulas such as Qinghao Biejia decoction, Shuilu Erxian capsule and Xijiao Dihuang decoction, etc. In the analysis of association rules, a total of 74 two-herb combinations were obtained, which involved herb pairs of *Rosa Laevigata* and *Gordon Euryale*, *AmydaeCarapax* and *Artemisia Annuua*, *Cortexmoutan* and *Rehmannia Glutinosa*, etc. There were 97 items of three-herb combinations, involving the compatibility of heat-clearing herbs and astringent herbs, astringent herbs and those for promoting blood circulation, heat-clearing herbs and deficiency-supplementing herbs. [Conclusion] The core of Professor GAO Xiangfu's treatment of SLE is to nourish Yin and clear heat, nourish the liver and kidney, combined with herbs of promoting blood circulation and removing blood stasis, cooling blood and detoxify, tonifying the lung and spleen, warming the kidney and promoting diuresis, dispelling wind and clearing collateral. Professor GAO prefers to use sweet, bitter and acrid herbs.

Key words: systemic lupus erythematosus; medical case study; famous Chinese medicine practitioner; clinical experience; data mining; medication rule; syndrome differentiation and treatment; GAO Xiangfu

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种病因复杂,与遗传、环境、性激素等多因素相关的系统性自身免疫性疾病,累及全身多系统多器官,可出现发热、皮肤红斑、关节疼痛等临床症状,若病情严重未能得到有效控制,则会导致死亡^[1]。现代医药常用糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂等治疗,不良反应明显,可能导致肝肾功能损害。研究证实,中医药治疗SLE可减少西药产生的不良反应,调节免疫功能,有效地提高患者的生活质量^[1-2]。高祥福教授为第二批全国优秀中医临床人才、浙江省名中

医,在运用中医药治疗风湿免疫性疾病方面具有丰富的临床经验。本文采用数据挖掘的方法对高祥福教授辨治SLE的遣方用药规律进行客观分析,有助于丰富本病的中医辨治理论体系,更好地指导临床。

1 资料和方法

1.1 纳入标准 (1)参照《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》^[3]的诊断标准,临床确诊为SLE;(2)个人门诊就诊记录次数>2次;(3)处方中中药名称及剂量记载完整清晰;(4)患者的性别及年龄不限。

1.2 排除标准 (1)不能明确SLE的诊断;(2)个人

通信作者:高祥福, E-mail:gaoxf6016@126.com

门诊记录 ≤ 2 次;(3)处方中药物及剂量记载缺失或模糊。

1.3 临床资料的收集及处理 收集患者的基本信息并将其录入Excel表中,按照《中药学》第10版,对中药名称进行规范化,并将处方中涉及的不同名称但品种相同的中药进行合并。

1.4 研究对象 2017年7月1日至2020年6月30日浙江中医药大学附属第三医院高祥福教授门诊就诊的SLE患者资料。

1.5 数据库的建立 共建立方剂数据库1个,包括处方编号、姓名、性别、年龄、处方药物等条目;子数据库2个,分别为药性、药味数据库;聚类分析数据库1个,纳入药物频数 ≥ 44 的50种中药;关联规则数据库1个。

1.6 统计学分析 采用SPSS 19.0统计软件对药物频数、药物类别、药性药味进行描述性分析,对频数最高5种药物进行系统聚类分析。采用SPSS Modeler

18.0软件进行药物关联规则分析,设置置信度大于80%,支持度大于30%,挖掘高祥福教授治疗SLE的常用药对(组)配伍规律。

2 结果

2.1 药物使用频数分析 2017年7月1日至2020年6月30日浙江中医药大学附属第三医院高祥福教授门诊就诊的SLE患者合计630诊次,其中男性74诊次、女性556诊次,年龄11~70岁,平均(41 \pm 15)岁。中药用药合计181味,累计频数9 538次;按用药频数排序,前5味依次为生地黄、青蒿、丹参、金樱子、芡实。见表1。

2.2 药物类别分析 药物类别合计20类,经统计排序,累计频数最高的前5项依次为清热药、补虚药、活血化瘀药、收涩药、解表药。见表2。

2.3 药性药味分析 各药味中,甘味药物使用最多,频数达4 978,频率为30.51%,其次为苦味、辛味;各药性中,则以寒性药物使用最多,频数达2 587,频率

表1 高频药物频数、频率分析(频数 ≥ 196)

药物	频数	频率 1(%)	频率 2(%)	药物	频数	频率 1(%)	频率 2(%)
生地黄	508	5.33	80.63	黄芪	265	2.78	42.06
青蒿	495	5.19	78.57	当归	245	2.57	38.89
丹参	494	5.18	78.41	黄芩	232	2.43	36.83
金樱子	420	4.40	66.67	白芍	216	2.26	34.29
芡实	420	4.40	66.67	防风	208	2.18	33.02
鳖甲	354	3.71	56.19	佛手	203	2.13	32.22
知母	344	3.61	54.60	川芎	199	2.09	31.59
牡丹皮	339	3.55	53.81	麦冬	196	2.05	31.11

注:频率1:单味药用药频数/总体用药频数;频率2:单味药用药频数/总处方数。

表2 药物类别分析

类别	累计频数	频率(%)	类别	累计频数	频率(%)
清热药	2 561	26.85	祛风湿药	120	1.26
补虚药	2 424	25.41	止血药	104	1.09
活血化瘀药	1 316	13.79	攻下药	84	0.88
收涩药	944	9.89	安神药	64	0.67
解表药	560	5.87	消食药	44	0.46
理气药	445	4.67	温里药	41	0.43
利水渗湿药	343	3.59	驱虫药	19	0.20
化湿药	191	2.00	化痰药	6	0.06
平肝息风药	132	1.38	开窍药	6	0.06
化痰止咳平喘药	131	1.37	攻毒杀虫止痒药	3	0.03

为27.15%。见表3。

2.4 高频药物系统聚类分析 将频数 ≥ 44 的50种药物进行系统聚类分析,可分为16类。其中,第1~7类以清热解毒、滋阴降火、补益肝肾、益气养血、凉血祛斑、除痹止痛、健脾宁心药物为主;第8~16类为高祥福教授治疗SLE的常用单药。见图1、表4。

2.5 二药关联规则分析 可见金樱子与芡实的置信度、支持度均较高,其次为鳖甲与青蒿、牡丹皮与生地黄、鳖甲与生地黄等搭配。见表5。

2.6 三药关联规则分析 金樱子、青蒿、芡实搭配的支持度最高,金樱子、丹参、芡实搭配次之,三药搭配置信度均为100%。见表6。

3 讨论

3.1 用药频数、频率分析 《医法圆通》曰:“病有万端,发于一元……一气盈缩,病即生焉。”^[4]中医学认为,阴阳失衡,疾病乃生,辨证论治以求阴平阳秘。中医古籍中并没有SLE这一病名,但根据其面部红斑似蝶的特点,可将其归于中医“红蝴蝶疮病”范畴^[5]。高祥福教授认为红蝴蝶疮病的发生多因患者素体亏虚,真阴不足,肝肾阴虚,瘀热痹阻经络,外发肌表,内袭脏腑。本病以阴虚内热为本,故高祥福教授善用生地黄养阴津而泻伏热。现代药理学研究表明,生地黄含有的地黄多糖可通过对免疫器官、淋巴细胞、巨噬细胞、细胞因子等的调节,增强机体的免疫功能^[6]。综合高祥福教授的选方用药,治疗SLE所用频数最高的前8味中药为生地黄、青蒿、丹参、金樱子、芡实、鳖甲、知母、牡丹皮,此即在青蒿鳖甲汤滋阴清热的基础上,配

以水陆二仙丹及活血化瘀之品。高祥福教授认为风湿免疫性疾病活动易产生免疫复合物等浊物,堆积于肾,易致肾损害,继发肾小球疾病,表现为泡沫尿、水肿,故未病先防,搭配水陆二仙丹益肾消浊。

3.2 药物类别、性味分析 在SLE的治疗中,清热药使用最多,其次为补虚药及活血化瘀药;在药味选择上最多的是甘味,其次为苦味;药性上,多用寒性、平性、微寒性药物。可见,高祥福教授临证善用清热法,并辅以补虚、活血化瘀之法。高祥福教授认为本病的临床表现以热证为主,可分为实热、虚热证,临证多循清热凉血、清虚热法。急性期,病邪来势汹汹,热毒弥漫三焦,见高热不退;热迫血行,血不循经,离经之血溢于上,则表现为颜面红斑、面红目赤;热盛伤津,无源上乘则感口干,喜冷饮;热毒侵犯关节,可有肢体关节疼痛;同时舌脉也表现一片火热之象,舌红苔黄,脉洪数。高祥福教授认为此阶段需要搭配西医治疗,首选激素、免疫抑制剂等,协助迅速有效地控制疾病,但使用大剂量的激素,进一步助阳化热、迫血妄行,患者往往兼见烦躁易怒、面色潮红、口渴,舌红脉数等症,故治以清营凉血、滋阴降火之法,以犀角地黄汤等加减治疗^[7]。常选以羚羊角、水牛角等类代替原方中的犀角,再配伍当归、川芎、益母草、桃仁、红花、大黄等活血之品。若存在肢节酸痛等情况,可加以祛风通络药,如秦艽、豨莶草、伸筋草、威灵仙、防风、忍冬藤等。待疾病进入缓解期后,需着眼于滋补。高祥福教授认为,SLE患者以肝肾亏虚为基础,热毒后期,灼伤血络,炼液成瘀,耗气伤阴,此期需滋肝肾之阴,养肺脾

表3 药味药性分析

药味	频数	频率(%)	药性	频数	频率(%)
甘	4 978	30.51	寒	2 587	27.15
苦	4 351	26.66	平	2 407	25.27
辛	3 297	20.20	微寒	2 372	24.90
酸	1 160	7.11	温	1 378	14.46
涩	927	5.68	微温	571	5.99
咸	661	4.05	凉	163	1.71
微苦	505	3.09	大热	40	0.42
淡	219	1.34	大寒	8	0.08
微甘	164	1.01	热	1	0.01
微辛	56	0.34			

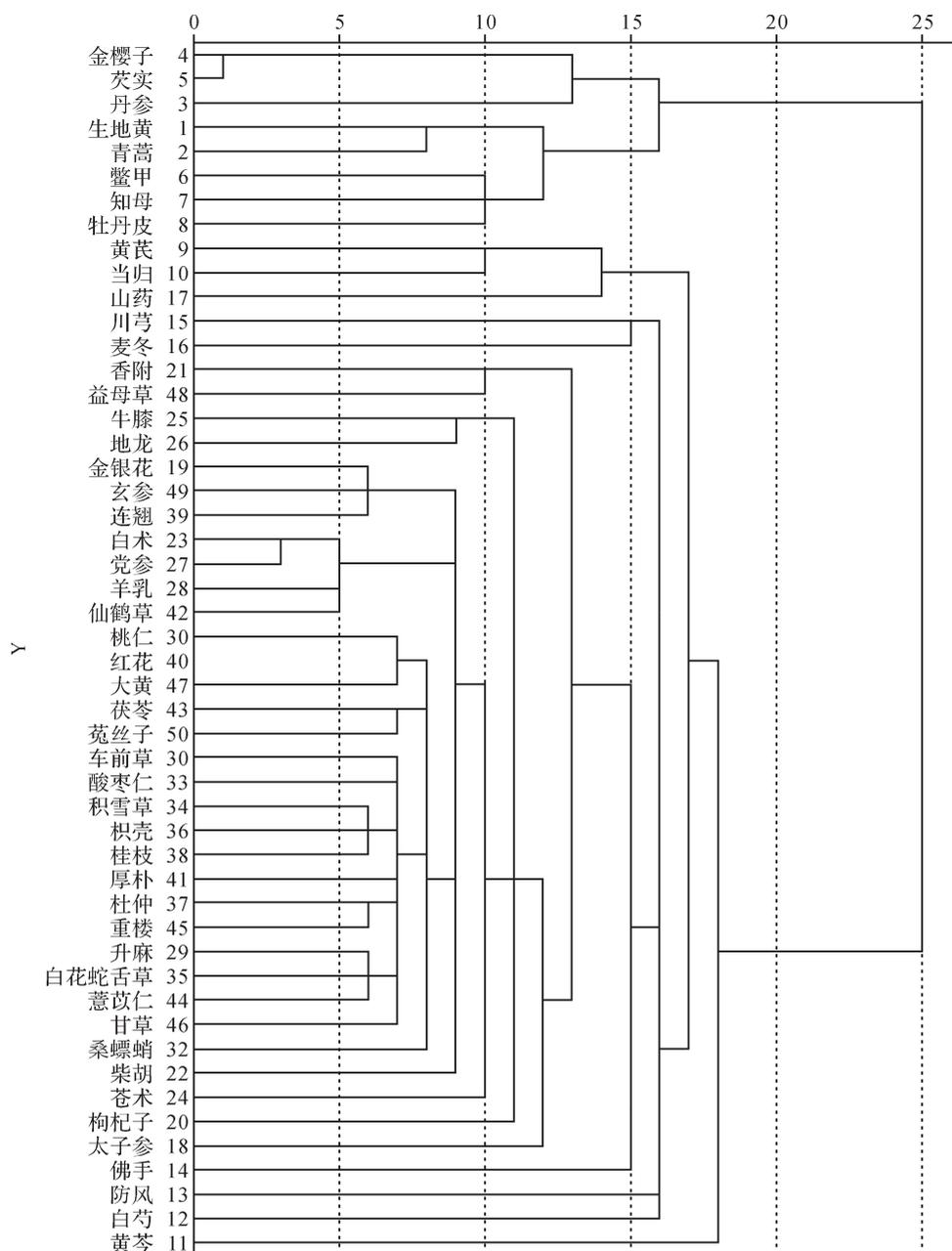


图1 高频药物系统聚类分析

黄昊,等:基于数据挖掘研究高祥福治疗系统性红斑狼疮的用药规律

之气,故可选甘寒之类以助阴液的生成。而针对慢性活动期的患者,高祥福教授倡导以甘寒养阴为主,佐以清热解毒药。针对存在情志病变的患者,高祥福教授善从整体调整,喜用安神定志、养肝疏肝法^[8]。

3.3 系统聚类分析 根据系统聚类分析的结果及高祥福教授的临证经验,可将高频药物归为7组。第1组由金樱子、芡实、丹参、生地黄、青蒿、鳖甲、知母、牡丹皮8味药组成,其中生地黄、青蒿、鳖甲、知母、牡丹皮取《温病条辨》青蒿鳖甲汤之意,养阴清热、透邪外出,加金樱子、芡实又取《洪氏集验方》水陆二仙丹益肾摄

精消浊之意,再配以丹参活血祛瘀,以消瘀浊等有形实邪对肾脏的损伤。第2组由黄芪、当归、山药、川芎、麦冬组成,其中黄芪、山药培本益气补虚,当归、川芎补血活血,麦冬养阴生津,五药合用,气血得源以生。黄芪被誉为“补气第一要药”,成分黄芪多糖具有免疫调节作用,可引起自身抗体水平的下调^[9]。第3组由香附、益母草、牛膝、地龙组成,高祥福教授临证中发现SLE患者常伴不同程度的情志问题,表现为多郁多怒多忧,肝主疏泄,故疏肝之法也不可忽视;再者,SLE本在阴虚,肝体阴而用阳,失于疏泄,阴血不足,进而

表4 中医药治疗SLE的聚类

聚类	中药组合	主要功效
1	金樱子、芡实、丹参、生地黄、青蒿、鳖甲、知母、牡丹皮	养阴透热、益肾活血
2	黄芪、当归、山药、川芎、麦冬	益气养阴、养血活血
3	香附、益母草、牛膝、地龙	疏肝活血、益肾通络
4	金银花、玄参、连翘、白术、党参、羊乳、仙鹤草	清热解毒、健脾益气
5	桃仁、红花、大黄、茯苓、菟丝子	养血活血、益气补虚
6	车前草、酸枣仁、积雪草、枳壳、桂枝、厚朴	清热利尿、理气养血
7	杜仲、重楼、升麻、白花蛇舌草、薏苡仁、甘草	清热解毒、除痹透疹
8	桑螵蛸	温肾壮阳、固精缩尿
9	柴胡	解表退热、疏肝解郁
10	苍术	健脾燥湿、益气利水
11	枸杞子	补益肝肾
12	太子参	健脾益气
13	佛手	燥湿化痰
14	防风	祛风胜湿止痛
15	白芍	补血滋阴、柔肝止痛
16	黄芩	清热燥湿、止血

表5 二药关联规则分析(按置信度从高到低排序)

前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
金樱子	芡实	66.67	100.00
鳖甲	青蒿	56.19	99.44
牡丹皮	生地黄	53.81	98.82
鳖甲	生地黄	56.19	98.02
知母	生地黄	54.60	96.80
牡丹皮	青蒿	53.81	96.17
知母	青蒿	54.60	95.06
青蒿	生地黄	78.57	89.09
生地黄	青蒿	80.64	86.81
丹参	生地黄	78.41	81.38

条达不畅。香附、益母草、牛膝、地龙均入肝经,可通畅气机,香附味苦,主疏泄,为疏肝解郁之要药,加之益母草、地龙活血通络、清热解毒,牛膝补肝肾、强筋骨,四药合用,疏肝理气、益肾活血、清热通络。第4组是金银花、玄参、连翘、白术、党参、羊乳、仙鹤草,其中金银花、玄参取四妙勇安汤之意,清热解毒、活血止痛,搭配仙鹤草收涩止血、解毒补虚,加之连翘消肿散结,合用能有效消退休表红斑;白术、党参、羊乳侧重

于健脾益气,补益后天之本。第5组由桃仁、红花、大黄、茯苓、菟丝子等五味药组成,取之“养血活血,益气补虚”之意。其中茯苓入心、肺、脾、肾,淡渗利湿、健脾宁心;菟丝子主入肝、肾,补益肝肾、固精缩尿,此二药兼顾五脏;桃仁苦甘性平,红花辛温,大黄苦寒,三者均可活血散瘀。五药合用,一方面补虚不忘祛瘀,另一方面利尿不忘固精,尤适用于伴有水肿的狼疮肾炎患者。第6组是车前草、酸枣仁、积雪草、枳壳、桂枝、厚

表6 三药关联规则分析(按支持度从高到低排序)

前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
金樱子、青蒿	芡实	57.46	100.00
金樱子、丹参	芡实	56.51	100.00
鳖甲、生地黄	青蒿	55.08	100.00
金樱子、生地黄	芡实	54.92	100.00
牡丹皮、鳖甲	生地黄	42.86	100.00
牡丹皮、鳖甲	青蒿	42.86	100.00
鳖甲、金樱子	青蒿	42.86	100.00
鳖甲、金樱子	芡实	42.86	100.00
知母、金樱子	芡实	38.57	100.00
牡丹皮、金樱子	芡实	38.41	100.00

黄昊,等:基于数据挖掘研究高祥福治疗系统性红斑狼疮的用药规律

朴。积雪草苦辛寒,《本草求原》言其有除热毒、治白浊、浸疔疮之功,联合车前草,入肝肾而清热利尿,适于素体肝肾亏虚的湿热证患者。桂枝温通经脉,桂枝性温,可遏车前草、积雪草等寒凉之性,使热证去而不伤阳气,除关节之痹痛。理气行滞之枳壳搭配燥湿行气之厚朴,可治气滞湿阻之证,再添一味酸枣仁,补肝体、养肝用,生津养血,使湿去而不伤津血。第7组由杜仲、重楼、升麻、白花蛇舌草、薏苡仁、甘草构成。重楼、薏苡仁、白花蛇舌草、甘草四药均可清热解毒,其中重楼尤善消肿止痛,薏苡仁助除痹排脓,白花蛇舌草通淋,甘草缓急止痛,诸药合用,热毒去而痹痛可止。《玉楸药解》言杜仲可“益肝肾,养筋骨,去关节湿淫”^[10],升麻辛散,可升举脾胃之阳气,清解阳明经之热毒,尤善透疹外出。此二药合用,表里兼顾,除却表疹、补益肝肾、强壮筋骨。

3.4 关联规则分析 关联规则分析可见,金樱子与芡实、鳖甲与青蒿、牡丹皮与生地黄的支持度与置信度均较高,为高祥福教授治疗SLE常用药对。金樱子搭配芡实长于益肾消浊、固精缩尿;咸而微寒之鳖甲,合以苦寒芳香之青蒿,可直达阴分,清透阴分之伏热,虚热得清,阴液得充,伏邪可散;生地黄甘凉而退虚热,牡丹皮入血分而清伏热,二者配伍,虚实热象兼顾。根据以上结果,可看出高祥福教授在临床上以养阴清热为主要治则,重视SLE对肾脏的损伤,辅以益肾消浊治疗。三药关联分析可知,清热药、活血药、收

涩药是高祥福教授治疗SLE常用的药物组合,清热药加以活血化瘀药养阴清热活血,收涩药针对SLE患者易继发出现的蛋白尿,再辅以补虚药培本补虚。该结果亦证实高祥福教授论治SLE以清热取之。

综上所述,高祥福教授治疗SLE多着眼于虚热之证,以养阴清热、滋补肝肾为本,同时着眼于机体存在的“瘀、毒、虚、湿、风”,随证治之,配伍活血化瘀、凉血解毒、补益脾肺、温肾利水、祛风通络之法。

参考文献:

- [1] 季兰岚,张卓莉.系统性红斑狼疮达标之路:《2019年欧洲抗风湿病联盟系统性红斑狼疮管理指南》解读[J].协和医学杂志,2020,11(3):283-288.
- [2] 李星,刘晓彤,许娅萌,等.中医药治疗系统性红斑狼疮的研究进展[J].医学综述,2021,27(5):987-990.
- [3] 曾小峰,陈耀龙.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.
- [4] 郑钦安.医法圆通[M].成都:巴蜀书社,1991:213-214.
- [5] 黄丹云,温成平.温成平教授论治系统性红斑狼疮皮肤损害的经验[J].浙江中医药大学学报,2019,43(6):580-583.
- [6] 王志江,魏国栋,马思缙.地黄多糖的化学和药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(16):231-235.
- [7] 范永升.系统性红斑狼疮的中医临床探索与实践[J].浙江中医药大学学报,2019,43(10):1030-1035.
- [8] 冉婷,高祥福.高祥福教授运用二型九证辨治系统性红斑狼疮情志病变的经验[J].浙江中医药大学学报,2020,44(4):357-361.
- [9] 魏瑜,赵珍,张传标,等.黄芪多糖对系统性红斑狼疮小鼠免疫调节的影响[J].安徽医药,2021,25(5):863-867.
- [10] 黄元御.玉楸药解[M].北京:中国医药科技出版社,2017:22.

(收稿日期:2021-06-24)