

基于中医传承辅助系统的
治疗慢性心力衰竭方剂组方规律分析

赵鑫,崔向宁*

(中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

〔摘要〕 目的:基于中医传承辅助系统软件,应用数据挖掘技术研究临床治疗慢性心力衰竭方剂的用药规律。方法:收集北京地区两所三甲医院中西医结合内科治疗慢性心力衰竭病历 272 份,采用频次统计法、改进的互信息法、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类等无监督数据挖掘方法,对其处方进行数据挖掘研究。结果:临床治疗慢性心力衰竭使用频率较高的药物有 78 味,使用频次均在 12 次以上;常用药对 32 个,其关联系数均在 0.02 以上;演化得到核心组合 26 个,新处方 13 个。结论:复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类等无监督数据挖掘技术分析治疗慢性心衰方剂的用药规律具有一定的科学性;中医传承辅助系统实现对方剂录入、管理和分析,对于研究中药组方规律和发现新处方有重要意义。

〔关键词〕 慢性心力衰竭;数据挖掘技术;中医传承辅助系统;组方规律

〔中图分类号〕 R287.6 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)19-0008-04

Analysis on Principles of Prescriptions for Chronic Heart Failure
by Using Traditional Chinese Medicine Inheritance System

ZHAO Xin, CUI Xiang-ning*

(Guanganmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To analyze the principles of prescriptions for chronic heart failure by using data mining technology based on Traditional Chinese Medicine Inheritance System. **Method:** The retrospective analysis of 272 patients with chronic heart failure treated by traditional Chinese medicine in two Three-A hospitals of Beijing by using the data mining methods, such as revised mutual information, complex system entropy cluster and unsupervised hierarchical clustering, etc. **Result:** Seventy-eight kinds of herbs were used frequently in clinical and 32 drug collocation correlative coefficients are more than 0.02; 26 core combinations and 13 new prescriptions were mined from the database. **Conclusion:** Traditional Chinese Medicine Inheritance System is a helpful tool on entering, administration and analyzing of the prescriptions and it has importance for creating new prescriptions.

〔Key words〕 chronic heart failure; data mining technology; Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System; composition principle

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由于多种原因引起的心肌收缩功能和(或)舒张功能

不全的一种综合征,是各种心脏病的主要并发症及终末期表现。根据其临床特征,属于中医学“水肿”“喘证”等病范畴。研究表明,临床运用中药治疗该病可显著改善症状、提高有效率。中国中医科学院中药研究所新药设计课题组既往采用改进的互信息法^[1]、复杂系统熵聚类^[2-3]、无监督的熵层次聚类^[4]等无监督数据挖掘方法,应用于中药组方规律和处方发现。为了便于应用,集成以上算法,中药新药设计课题组开发了中医传承辅助系统软件。本研究基于该系统对临床治疗慢性心衰的方剂的用药规律进

〔收稿日期〕 20120326(260)
〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(30873208)
〔第一作者〕 赵鑫,硕士,从事中西医结合防治心血管疾病研究, Tel: 13910975423, E-mail: happylion1987 @ 126. com
〔通讯作者〕 * 崔向宁,博士,主任医师,从事中西医结合防治心血管疾病研究, Tel: 18610586301, E-mail: cuixiangning@ 126. com

行分析,旨在研究治疗心力衰竭方剂的组方规律和发现新处方。

1 资料及方法

1.1 一般资料 收集 272 例临床病例,所有病例来源于 2006 年 1 月~2011 年 12 月在中日友好医院中西医结合心内科和中国中医科学院广安门医院心内科住院治疗、临床确诊为慢性心力衰竭的患者,研究期间反复住院者以最后一次住院资料计算。

1.2 病例选择标准

1.2.1 中医诊断标准 慢性心力衰竭诊断参考 Framingham 的心衰诊断标准 (1971 年)^[5],心功能分级标准参照美国纽约心脏病学会 (NYHA) 提出的心功能分级法^[6]。

1.2.2 中医诊断标准 参照 1993 年卫生部发布《中药新药治疗心力衰竭的临床研究指导原则》慢性心力衰竭诊断标准^[7]。

1.2.3 排除标准 合并有肺、肝、肾和造血系统等严重原发疾病患者。

1.3 处方的录入与核对 将收集的病案的入院首剂处方录入中医传承辅助系统,考虑录入过程中可能出现的纰漏,在完成录入后,再由双人负责录入数据源的审核,以确保数据源的准确,而为数据挖掘结果的可靠性提供保障。

1.4 数据分析 通过“中医传承辅助系统”中“数据分析”的“方剂分析”功能,进行组方规律分析。

第一步在中医疾病查询项中查询“心衰”,将治疗心力衰竭的方剂提取出来。

第二步药物频次统计,将方剂中每味药物的出现频次按照由大到小排序,并可以导出 Excel 文件。

第三步药物规则分析,自动计算药物的出现频率后,系统自主选择合适的相关系数 (54) 和惩罚系数 (70%),然后点击规则分析按钮,可导出 6 条规则,见表 1。

表 1 组方规则

序号	规则	置信度
1	陈皮->茯苓	0.711 111 111 111 111 14
2	白术->茯苓	0.753 424 657 534 246 59
3	麦冬->五味子	0.755 555 555 555 555 54
4	五味子->麦冬	0.829 268 292 682 926 79
5	大枣->葶苈子	0.838 235 294 117 647 08
6	葶苈子->大枣	0.934 426 229 508 197 676

第四步组方分析,首先进行聚类分析 (核心算法包括改进的互信息法、复杂系统熵聚类),在聚类

分析前,选择合适的相关系数和惩罚系数;然后点击提取组合按钮,发现新方 (核心算法是无监督的熵层次聚类) 并可以实现网络可视化展示,见图 1。

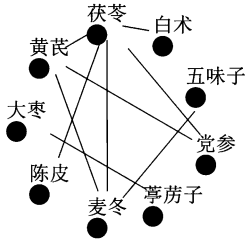


图 1 核心药物组合网络

2 结果

2.1 用药频次 两所医院治疗慢性心衰的 272 个方剂包含 289 种药物,进行“频次统计”,可得到治疗慢性心衰药物频次从高到低的排序。使用频次在 12 次以上的药物有 78 味,见表 2。

表 2 慢性心衰方剂中出现频次 >12 次的药物

药物	频次	药物	频次	药物	频次	药物	频次
茯苓	149	炒白术	51	赤芍	29	牡丹皮	15
黄芪	131	升麻	50	苦杏仁	29	酸枣仁	15
党参	119	甘草	49	大黄	28	焦山楂	14
陈皮	90	三棱	47	前胡	23	神曲	14
麦冬	90	白芍	45	厚朴	23	梔子	14
五味子	82	山茱萸	44	干姜	22	西洋参	14
白术	73	泽泻	43	玄参	22	山药	14
炙甘草	69	莪术	42	熟地黄	21	细辛	13
葶苈子	68	桃仁	42	砂仁	20	远志	13
当归	64	泽兰	41	郁金	20	葛根	12
桔梗	62	川芎	41	太子参	19	石菖蒲	12
丹参	62	桑白皮	40	山茱萸	19	枳壳	12
大枣	61	猪苓	38	紫苏子	19	地龙	12
桂枝	60	黄芩	38	天花粉	17	延胡索	12
柴胡	59	牡蛎	34	法半夏	17	黑附子	12
益母草	59	红花	34	薤白	16	川牛膝	12
瓜蒌	56	枳实	33	清半夏	16	紫苑	12
知母	55	清半夏	33	三七粉	15		
生地黄	54	黄连	32	龙骨	15		

2.2 基于改进的互信息法的药物间关联度分析 根据本次治疗慢性心衰方剂数量、结合经验判断和不同参数提取出数据的预读,选择相关系数为 10,惩罚系数为 5 进行聚类分析,得到治疗慢性心衰方剂中 289 味中药两两之间的关联度,将其中关联系数^[8-10]大于 0.02 的 32 个药对提取,见表 3。

表 3 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

药物 1	药物 2	关联系数	药物 1	药物 2	关联系数
升麻	桔梗	0.035 91	牡蛎	茯苓	0.023 52
升麻	桃仁	0.034 40	升麻	苦杏仁	0.023 05
知母	山茱萸	0.033 49	柴胡	桔梗	0.022 98
知母	半夏	0.029 46	黄芪	大黄	0.022 86
知母	茯苓	0.029 41	益母草	白术	0.022 70
升麻	黄芩	0.029 08	莪术	红花	0.022 54
柴胡	桃仁	0.028 08	牡蛎	桃仁	0.022 54
黄芪	清半夏	0.026 83	黄芪	炙黄芪	0.022 27
黄芪	郁金	0.026 65	升麻	大黄	0.022 20
莪术	炙甘草	0.026 62	莪术	清半夏	0.021 82
黄芪	甘草	0.025 77	黄芪	梔子	0.021 78
升麻	水红花子	0.025 40	牡蛎	山茱萸	0.021 24
党参	三棱	0.025 17	三棱	大黄	0.020 73
黄芪	黄连	0.024 86	牡蛎	白术	0.020 42
黄芪	车前子	0.024 81	升麻	桑白皮	0.020 21
三棱	法半夏	0.024 71	知母	厚朴	0.020 07

2.3 基于复杂系统熵聚类的核心组合分析 以改进的互信息法分析结果为基础,按照相关系数与惩罚系数的约束,基于复杂系统熵聚类,演化出 3~4 味药的核心组合,共计 26 个,见表 4。并且可以利用软件的“网络”展示功能,导出网络可视化展示,直观展示出药物不同组合之间的关系,见图 2。

表 4 基于复杂系统熵聚类的治疗慢性心衰剂的核心组合

编号	药物核心组合	编号	药物核心组合
1	竹茹、通草、青蒿	16	葶苈子、地龙、川牛膝
2	葶苈子、大枣、猪苓	17	豆蔻、姜半夏、款冬花
3	葶苈子、远志、石菖蒲	18	细辛、白芍、麻黄、干姜
4	细辛、姜半夏、紫苏子(炒)	19	麦冬、前胡、五味子、太子参
5	白芍、黑附子、干姜	20	苦杏仁、川贝母、前胡、太子参
6	麦冬、五味子、西洋参	21	知母、桃仁、三棱
7	苦杏仁、玄参、前胡	22	赤芍、生地黄、茜草炭
8	莪术、知母、桃仁	23	泽泻、清半夏、瓜蒌
9	赤芍、川芎、生地黄	24	远志、酸枣仁、柏子仁
10	泽兰、泽泻、瓜蒌	25	枳实、黄连、法半夏、瓜蒌
11	远志、酸枣仁、龟板	26	川贝母、炙甘草、太子参、炒白术
12	桔梗、炙甘草、太子参		
13	黄连、清半夏、瓜蒌		
14	车前子、通草、女贞子		
15	葶苈子、大枣、石菖蒲		

2.4 基于无监督的熵层次聚类的新处方分析 在以上核心组合提取的基础上,点击系统中“提取组合”按钮,通过无监督的熵层次聚类算法,有 26 组核心组

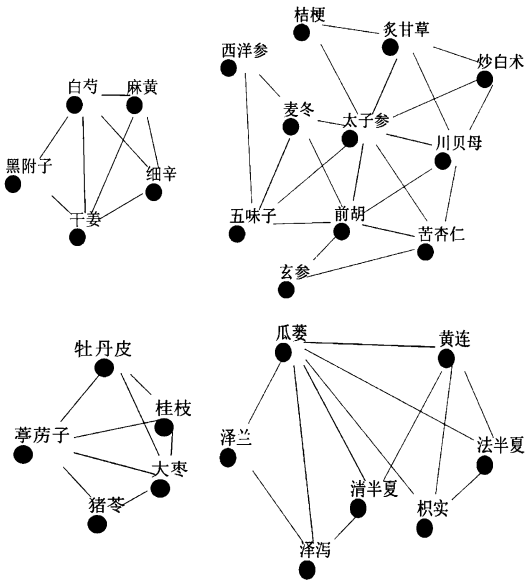


图 2 不同药物组合的网络图

合;可以进一步聚类,得到 13 个新处方,见表 5。

表 5 基于熵层次聚类的治疗慢性心衰新处方

编号	新处方
1	竹茹,通草,青蒿,车前子,女贞子
2	葶苈子,大枣,猪苓,石菖蒲
3	葶苈子,远志,石菖蒲,地龙,川牛膝
4	细辛,姜半夏,紫苏子(炒),豆蔻,款冬花
5	白芍,黑附子,干姜,细辛,麻黄
6	麦冬,五味子,西洋参,前胡,太子参
7	苦杏仁,玄参,前胡,川贝母,太子参
8	莪术,知母,桃仁,三棱
9	赤芍,川芎,生地黄,茜草炭
10	泽兰,泽泻,瓜蒌,清半夏
11	远志,酸枣仁,龟板,柏子仁
12	黄连,清半夏,瓜蒌,枳实,法半夏
13	桔梗,炙甘草,太子参,川贝母,炒白术

3 讨论

近年来,随着人口老龄化,心力衰竭的发病率有明显增高,严重危害人们的健康,有抽查^[11]表明我国 35~74 岁城镇居民的发病率达到 0.9%,因此,研究如何预防和治疗此病有重要意义。中医药治疗心力衰竭有较好疗效,目前已被医学界公认。但中医药治疗心衰的治则治法多样化,所用药物也极为繁杂^[12]。因此在分析中药复方治疗心力衰竭的大量临床资料的基础上,对中药治疗该病的用药规律作初步探讨,以更好地指导临床用药,提高临床疗效,并希望能对心力衰竭治则治法的研究提供一定的科学依据。

既往分析方剂组方规律常常以用药频次为基

础,该类方法用于发现显性经验,难以有创新性发现与认识^[13]。中国中医科学院中药研究所新药设计课题组多年来致力于采用改进的互信息法、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类等无监督数据挖掘方法,分别实现对药物之间关联性的定量描述、核心组合演化与提取、新处方发现等功能。所采用的方法强调相关性分析,可以提取低频次高相关的组合,更适合隐形经验的挖掘与发现^[14]。本文采用中药新药设计课题组开发的“中医传承辅助系统”软件,录入临床治疗慢性心力衰竭的方剂,分析得到治疗心力衰竭的药物使用频次,基于互信息法提取出药对及关联系数,演化 26 个核心组合,进一步演化出 13 个新方。

从用药频率可以看出临床治疗慢性心衰常用中药主要是以益气、活血、利水、养阴为主;从使用频率前 30 的药物可见,既有益气、升陷之党参、黄芪、柴胡、桔梗、升麻,又有活血、利水之丹参、桃仁、当归、川芎、三棱、莪术、泽兰、益母草、茯苓、白术、泽泻、葶苈子等,还有养阴之麦冬、五味子、白芍、山茱萸,化痰之瓜蒌,温通之桂枝。体现了以益气升陷、活血利水为主的用药特点,体现了以益气升陷、活血利水为主的用药特点,与慢性心衰以宗气不足,血瘀水停为主要病机,在不同的病理阶段又常兼阳虚、阴虚、痰浊的认识是一致的^[15]。现代药理研究也证实^[16]益气、活血中药对心力衰竭大鼠神经内分泌系统有明显的抑制作用。

从药物关联可以看出临床常用组合有益气、升陷药黄芪、党参、升麻、柴胡与郁金、桃仁、三棱、半夏、车前子等配伍,体现了益气、升陷与活血、利水、化痰相互补充、标本兼顾的治法,还有升麻与桔梗、知母与山茱萸、莪术与红花等功能相近的药物配合同用,相辅而行,互相发挥其特长,从而增强其药效。

从核心药物和新方可以看出,生脉饮、葶苈大枣泻肺汤、麻黄附子细辛汤、小陷胸汤、瓜蒌薤白半夏汤等益气养阴、泻肺利水、温补心肾、化痰泻浊经典方药是临床治疗慢性心衰的核心,这符合传统的中医临床经验。核心组合和新生方剂为临床或基础提供了有益的线索,我们将通过临床和实验研究进一步探讨其疗效和作用机制。

[参考文献]

- [1] 邹旭,周袁申,潘光明,等.慢性心力衰竭中医临床路径的回顾性分析[J].中华中医药杂志,2011,26(1):1415.
- [2] 杨晓琨.论活血化瘀法治疗慢性充血性心力衰竭

- [J].中国中医急症,2007,16(7):834.
- [3] 段锋,高培阳.益气活血中药治疗慢性心力衰竭随机对照试验的系统评价[J].中西医结合研究,2010,2(5):238.
- [4] 魏凤玲.升补宗气法治疗慢性充血性心力衰竭的体会[J].山西中医,2010,26(10):58.
- [5] Williams Hlatky M A, Bristow M R, et al. Guidelines for the evaluation and management of heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 26(5):1376.
- [6] 陈灏珠. Braunwald. 心脏病学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 1999: 407.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 77.
- [8] 杨洪军,赵亚丽,唐仕欢,等.基于熵方法分析中风病方剂中药物之间的关联度[J].中国中医基础医学杂志,2005,11(9):706.
- [9] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等.基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J].世界科学技术——中医药现代化,2009,11(2):225.
- [10] 陈建新.中医证候的复杂系统律模及其与疾病的相关性研究[D].北京:中国科学院研究生院,2008.
- [11] 顾东风,黄广勇,何江.中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J].中华心血管病杂志,2003,31(1):3.
- [12] 潘光明,邹旭,盛小刚,等.中医药治疗慢性心力衰竭的优势和切入点[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(4):44.
- [13] 陈守强,张建民,袁峰.丁书文教授用药频率的计算机辅助分析[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(2):108.
- [14] 李健,卢朋,唐仕欢,等.基于中医传承辅助系统的治疗肺癆方剂组方规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):254.
- [15] 李立志,陈可冀.治疗充血性心力衰竭经验[J].中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(2):136.
- [16] 曾垂义,王振涛.温阳、益气、活血中药对心力衰竭大鼠神经内分泌的远期疗效[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(16):157.
- [17] 王永霞,任杰,朱明军,等.参附益心颗粒对慢性心力衰竭大鼠血清心钠素、脑钠素的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):118.
- [18] 邝志斌,赵丹璇.生脉散加味联合美托洛尔治疗慢性充血性心衰临床研究[J].中国现代医生,2011,49(4):27.
- [19] 宁睿华,职利琴.五苓散加减治疗慢性心力衰竭 70 例总结[J].浙江中医药大学学报,2012,36(2):143.
- [20] 张晓杰.葶苈大枣泻肺汤加味治疗肺源性心脏病急性发作合并心力衰竭疗效观察[J].河北中医,2009,31(3):394.

[责任编辑 何伟]