

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中药治疗规律的聚类分析

贾明月 李宁 张纾难

【摘要】 目的 使用数据挖掘的方法,对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease,AECOPD)中药用药规律进行分析,为临床组方用药提供启发和思路。**方法** 选择 211 例于 2012 年 1 月至 2015 年 12 月北京中日友好医院中医肺病科住院的 AECOPD 患者,其中男性 133 例,女性 78 例,年龄最小 48 岁,最大 96 岁,平均年龄(74.18±10.46)岁。收集患者中药方剂信息,对数据标准化后进行二次录入。运用系统聚类分析方法对中药应用情况进行分析。**结果** 188 味中药在总共 211 个方剂中出现,使用频次共计 3261 次。使用频次在 20 次以上的共计 41 味中药,对 41 味药物使用系统聚类方法进行聚类分析,得出常用药对 12 对,3 味药组合 5 个,多味药组合 2 个。**结论** AECOPD 患者中药应用以清热、涤痰、化湿、宣肺、平喘等药物为主,同时兼与健脾益气、调补肺肾中药并用。

【关键词】 聚类分析; 用药规律; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期
【中图分类号】 R256.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.04.001

Cluster analysis of Chinese medicinal formulae in the patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease JIA Mingyue,LI Ning,ZHANG Shunan. National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Center for Respiratory Diseases, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author:ZHANG Shunan,E-mail:shunan_zhang2010@qq.com

【Abstract】 Objective To provide inspiration and ideas for clinical treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) by data mining technology based frequency analysis and cluster analysis of Chinese medicinal formulae (CMF). **Methods** Totally 211 medical cases of AECOPD which were hospitalized in China-Japan hospital from January 2012 to December 2015 were collected. The number of male cases was 133, the number of female cases was 78. The max age was 96, the minimum age was 48, the average age was (74.18±10.46). The information of CMF was input into database twice which trimmed after unified standard. The situation of application of Chinese Herb was performed by the system cluster analysis. **Results** There were 188 herbs used in 211 CMF, with a total of 3261 times. There were 41 herbs used more than 20 times. The cluster analysis of the 41 herbs showed that 12 pairs of herb pairs were commonly used, and 5 kinds of drug combinations were contained 3 herbs, and 2 kinds of drug combinations were contained multiple herbs. **Conclusion** The mainly principles of TCM in treatment of AECOPD were clearing heat, removing phlegm, dissipating dampness, dispersing lung, relieving asthma. Besides, at the same time, traditional Chinese medicine with the function of invigorating

基金项目: 国家自然科学基金(81541173);国家临床重点专科
作者单位: 100029 北京,国家呼吸疾病临床研究中心 中日友好医院呼吸中心 中日友好医院中医肺病科(贾明月、张纾难);北京中医药大学(贾明月、张纾难);河北省邯郸市邯钢医院肛肠科(李宁)
作者简介: 贾明月(1985-),硕士,住院医师。研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病研究。E-mail: mingyue131415@163.com
通信作者: 张纾难(1963-),博士,主任医师,教授,博士生导师。研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病研究。E-mail: shunan_zhang2010@qq.com

spleen and supplementing qi and regulating and nourishing the lung and kidney is also used.

【Key words】 Cluster analysis; Laws of medication; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 简称慢阻肺, 是一种可以预防和治疗的常见疾病, 其特征是持续存在的气流受限。气流受限呈进行性发展, 多与气道和肺对烟草烟雾等气体或有害颗粒所致的慢性炎症反应性增强有关。慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是指一种急性起病的过程, 其特征是患者呼吸系统症状恶化, 超出日常的变异, 影响患者整体疾病的严重程度。AECOPD 的治疗目标是减少当前急性加重的临床症状和预防以后急性加重的发生^[1] 中医药在治疗 AECOPD 方面具有一定疗效^[2-3]。鉴于此, 通过对本科既往 AECOPD 住院患者所应用的中药方剂进行分析, 总结中药应用规律, 为临床中医药治疗此病提供一定参考。

1 对象与方法

1.1 对象

211 例患者均为 2012 年 1 月至 2015 年 12 月在北京中日友好医院中医肺病科住院的 AECOPD 患者, 且均接受口服中药汤剂治疗。其中男性 133 例, 占比 63.03%, 女性 78 例, 占比 36.97%。年龄最小 48 岁, 最大 96 岁, 平均年龄 (74.18±10.46) 岁。收集患者中医辨证及方药治疗信息。

1.2 诊断标准

COPD 的诊断参考中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组于 2011 年制定的慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)^[4]; AECOPD 的诊断参考慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组于 2014 年制定的慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家共识中制定的标准^[5]。

1.3 数据录入和标准化

收集患者年龄、性别等一般信息。收集患者住院中药方剂使用信息, 参照高等院校七版统编教材《中药学》^[6] 对方剂中药名称予以规范, 以“1”代表使用某种中药, 以“0”代表无。上述信息均利用 Excel 表格进行数据录入, 所有数据均进行二次录入。对两次录入的数据利用 Excel 表格的条件格式功能建立函数, 将两次录入数据中不一致的内容进

行标记, 并翻阅原始病历核对, 将最终完成录入的数据导入 SPSS 软件。

1.4 统计学处理

应用 SPSS18.0 软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料进行频数分析。中药聚类分析采用系统聚类的方法, 以中药作为个案, 中药方剂作为变量, 使用二分类度量标准, 绘制树状图。根据树状图结果, 得出常用药对, 3 味药组合以及多味药组合。

2 结果

2.1 药物频数分析

211 个中药方剂共使用药物 188 味, 共计使用 3261 次。使用频数在 20 次以上的药物共计 41 味, 累积使用 2242 次, 占药物总使用频次的 68.75%, 具体药物见表 1。

2.2 药物聚类分析

对 41 味药物使用系统聚类方法进行聚类分析, 得出树状图 (见图 1)。根据树状图结果, 每个分叉表示分类的等级关系, 当以横轴的 10 作为分类标准时, 除单味药外, 药对及多味药组合可分为 9 类, 具体包括: 第一类: 鸡内金、丹参、山药、神曲、莱菔子、橘红、百部、当归、白芍; 第二类: 陈皮、枳实、石膏; 第三类: 麦冬、太子参、五味子、山茱萸; 第四类: 地龙、蝉蜕; 第五类: 枇杷叶、白茅根; 第六类: 款冬花、桔梗; 第七类紫菀、前胡、紫苏叶; 第八类: 浙贝母、芦根、生薏苡仁; 第九类: 白术、黄芪。上述 9 类中, 包括药对 4 个 (第四、五、六、九类), 3 味药组合 3 个 (第二、七、八类), 多味药组合 2 个 (第一、三类)。

对 3 味药组合以及多味药组合的进一步分类, 可进一步得到药对 8 个, 具体包括鸡内金与丹参、莱菔子与橘红、当归与白芍、陈皮与枳实、麦冬与太子参、五味子与山茱萸、紫菀与前胡、浙贝母与芦根。对多味药组合进一步分类可得到 3 味药组合 2 个, 具体包括鸡内金、丹参与山药; 莱菔子、橘红与百部。

最终可得出常用药对 12 对, 3 味药组合 5 个, 多味药组合 2 个, 具体药物情况及药物功效见表 2~4。

表 1 AECOPD 患者高频次中药使用情况

中药	频次	占比	中药	频次	占比	中药	频次	占比	中药	频次	占比
紫苏子	138	4.23%	白术	68	2.09%	款冬花	42	1.29%	太子参	29	0.89%
杏仁	122	3.74%	瓜蒌	66	2.02%	当归	38	1.17%	鸡内金	28	0.86%
半夏	114	3.49%	白果	60	1.84%	山茱萸	37	1.13%	枳实	27	0.83%
麻黄	98	3.01%	浙贝母	57	1.75%	蝉蜕	36	1.10%	白芍	25	0.77%
甘草	88	2.70%	芦根	56	1.72%	黄芪	35	1.07%	白茅根	24	0.74%
紫菀	88	2.70%	五味子	55	1.69%	陈皮	33	1.01%	丹参	24	0.74%
厚朴	87	2.67%	麦冬	53	1.63%	桔梗	32	0.98%	山药	21	0.64%
前胡	87	2.67%	枇杷叶	53	1.63%	莱菔子	32	0.98%	橘红	20	0.61%
紫苏叶	87	2.67%	金荞麦	52	1.59%	神曲	31	0.95%	合计	2242	68.75%
黄芩	72	2.21%	地龙	49	1.50%	石膏	31	0.95%			
茯苓	68	2.09%	生薏苡仁	49	1.50%	百部	30	0.92%			

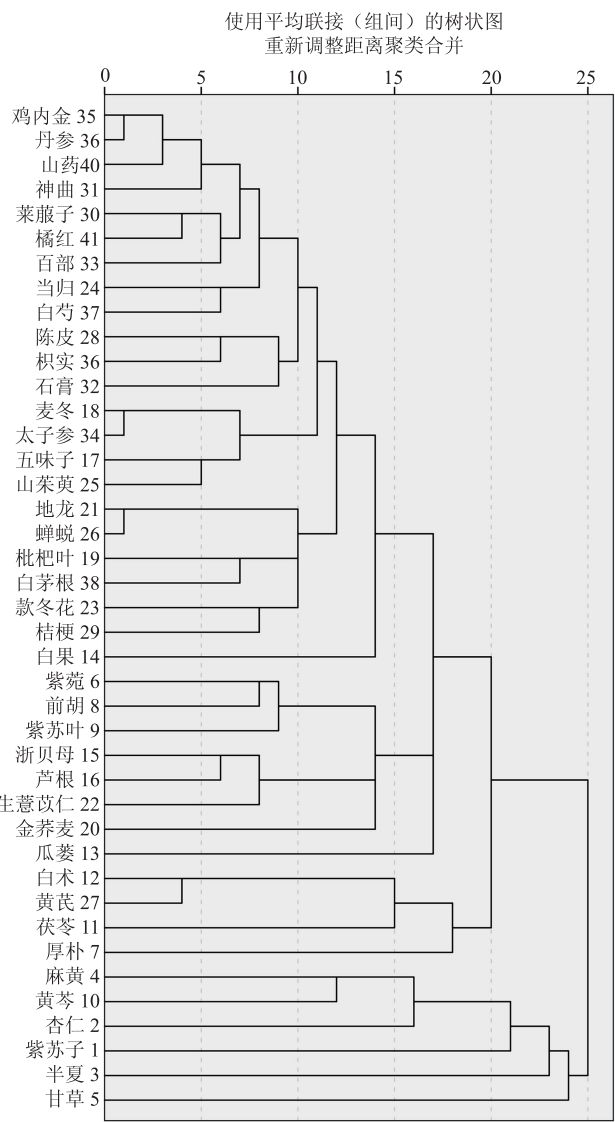


图 1 聚类分析树状图

表 2 AECOPD 患者中药药对组合聚类结果

编号	药物	功效
B1	鸡内金、丹参	活血化瘀、消食健胃
B2	莱菔子、橘红	宽中化痰
B3	当归、白芍	补血敛阴
B4	陈皮、枳实	燥湿化痰
B5	麦冬、太子参	养阴润肺
B6	五味子、山茱萸	敛肺止咳
B7	地龙、蝉蜕	解痉平喘
B8	枇杷叶、白茅根	清肺止咳
B9	款冬花、桔梗	止咳化痰
B10	紫菀、前胡	降气化痰
B11	浙贝母、芦根	清肺化痰
B12	白术、黄芪	益气健脾

表 3 AECOPD 患者中药 3 味药组合聚类结果

编号	药物	功效
C1	鸡内金、丹参、山药	活血化瘀、消食健胃
C2	莱菔子、橘红、百部	理气化痰
C3	陈皮、枳实、石膏	燥湿化痰止咳
C4	紫菀、前胡、紫苏叶	降气化痰止咳
C5	浙贝母、芦根、生薏苡仁	清热化痰

表 4 AECOPD 患者中药多味药组合聚类结果

编号	药物	功效
D1	鸡内金、丹参、山药、神曲、莱菔子、橘红、百部、当归、白芍	健脾化痰、活血化瘀
D2	麦冬、太子参、五味子、山茱萸	养阴益气、调补肺肾

3 讨论

COPD 是一种严重的危害人类健康的多发病,目前居全球死亡原因的第 4 位,据世界银行/世界卫生组织预计,至 2020 年 COPD 将位居世界疾病经济负担的第 5 位。AECOPD 是 COPD 患者死亡的重要因素,严重影响患者的生活质量,加重社会负担。在西医抗感染、抗炎基础上配合中药治疗,可改善 AECOPD 症状,延缓疾病进展,避免有创通气治疗。中医将 COPD 归为“肺胀”范畴,肺胀病名首见于《内经》,如《灵枢·胀论》“肺胀者,虚满而喘咳”,该条文阐释了慢阻肺“本虚标实”的病机特点。COPD 稳定期、病机以气(阳)虚、气阴两虚为主,常兼痰瘀,一般认为 AECOPD 以实为主,病机为痰(痰热、痰浊)阻或痰瘀互阻,常兼气虚或气阴两虚,虚实相互影响,以痰瘀互阻为关键^[7]。

聚类分析的目标就是在相似的基础上收集数据来分类。通过衡量不同数据源间的相似性,以及把数据源分类到不同的簇中。在中药组方规律方面,通过聚类分析,将方剂中的中药进行分类,可以发现某些潜在的用药规律,更加全面地认识用药规律。近年来,聚类分析在中药组方规律探讨方面的应用日益广泛^[8-9],也获得了诸多研究成果,对于提高中医药防治临床疾病发挥了一定作用。中日友好医院中医肺病科秉持国医大师晁恩祥教授以及科室主任张纾难教授治疗 AECOPD 的学术思想^[10-12],在治疗 AECOPD 方面积累了大量的病例,取得了良好的疗效。

中药使用频数分析显示,188 味中药在总共 211 个方剂中出现,使用频次共计 3261 次。聚类分析显示 AECOPD 最常用的 41 味中药大致可分为 6 类,包括祛邪宣肺之品,药有紫苏子、炙麻黄、紫苏叶、前胡、桔梗、蝉蜕、地龙等;燥湿化痰之品,药有半夏、陈皮、茯苓、橘红、生薏苡仁等;清热化痰之品,药有浙贝母、石膏、黄芩、金荞麦、瓜蒌、枇杷叶、桑白皮、芦根、白茅根等;止咳平喘之品,药有杏仁、白果、紫菀、款冬花、厚朴、百部等;健脾益气、消积化痰之品,药有茯苓、白术、黄芪、神曲、鸡内金、山药、枳实、莱菔子等;调补肺肾之品,药有五味子、麦冬、山茱萸、太子参等。

药对是中医临床常用的相对固定的 2 味药的配伍组合,是中药配伍应用中的基本形式。本次研究分析共计得到药对 12 组,具体功效方面 B2(莱菔

子、橘红)、B4(陈皮、枳实)为治疗湿痰的常用药对,共奏燥湿化痰之功;B5(太子参、麦冬)、B6(五味子、山茱萸)主要为调补肺肾药对,共同体现了 COPD 肺脾肾三脏虚损,治疗上祛邪与扶正并施的原则;B7(地龙、蝉蜕),主要为解痉平喘药对,主要用于肺气上逆、喘满不得卧者;B9(款冬花、桔梗)、B10(紫菀、前胡)主要为化痰止咳平喘药对,药性较为平和,治疗咳喘无论寒热虚实,皆可配伍应用;B8(枇杷叶、白茅根)、B11(芦根、浙贝母),主要为治疗热痰药对,多为苦寒、甘寒之品,常用于肺热咳痰浓稠腥臭者;B12(白术、黄芪),主要为健脾益气药对;B1(鸡内金、丹参)、B3(当归、白芍)为活血化瘀之品,主要用于慢阻肺久病瘀血内阻者。3 味药物组合体比药对范围稍大,是治疗上关系密切的药物组合体。本次研究分析共计得到药物组合体 5 组,C1 药味多为活血化瘀、消食健胃之品;C2、C3、C4 除石膏外,药味多辛温之品,适用于寒痰证、湿痰证。C5 药味多苦寒之品,擅清肺热而化痰止咳。多味药组合方面,D1 主要用于化痰消积、补血活血;D2 主要用于养阴益气、调补肺肾。

通过对单味药、药对、三味药以及多味药组合的分析,发现治疗 AECOPD 主要以清热、涤痰、化湿、宣肺、平喘等药物为主,体现了 AECOPD 辨证多偏于“标实”;同时兼与健脾益气、调补肺肾中药并用,体现 COPD“本虚标实”这一疾病特点。

本研究通过数据挖掘技术分析治疗 AECOPD 方药的用药规律,结果较为客观,且能够较为全面地发现组方用药规律,对临床辨证组方治疗疾病起到一定的指导作用。

参 考 文 献

- [1] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease(Revised 2011) [OEB/OL]. (2011-12-30) [2012-03-15]. <http://www.goldcopd.com>.
- [2] 李建生,王至婉,余学庆,等. 中药治疗 COPD 急性加重期的系统评价[J]. 天津中医药,2008,25(5):428-432.
- [3] 朱立成,朱文娟,尚云飞. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病并呼吸衰竭疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(31):3789-3794.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2014 年修订版)[J]. 国际呼吸杂志,2014,34(1):1-11.

- [6] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:593-603.
- [7] 李建生,李素云,余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011 版)[J]. 中医杂志,2012,53(1):80-84.
- [8] 任毅,陈志强,张敏州,等. 当代名老中医治疗冠心病用药规律的聚类分析[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(4):411-414.
- [9] 吴建军,李欣,靳锐锋,等. 基于聚类分析的支气管哮喘急性发作用药规律探讨[J]. 中国中医急症,2015,24(1):10-12.
- [10] 敬岳,来薛,张洪春. 晁恩祥诊治慢性阻塞性肺疾病急性加重期经验[J]. 北京中医药,2013,32(8),581-583.
- [11] 韩桂玲,张纾难. 化浊祛瘀法对慢性阻塞性肺疾病急性发作期血气分析的影响[J]. 北京中医药,2011,30(2):94-96.
- [12] 苏铭瑞,张纾难. 补肺益肾法对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的疗效及生活质量影响的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2015,(8):1837-1840.

(收稿日期:2016-04-22)

(本文编辑:董历华)