

基于数据挖掘的林兰教授治疗甲状腺功能亢进症的经验研究

王秋虹 邱宗林 孙丰卉

【摘要】 **目的** 基于林兰教授治疗甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)的临床资料,通过数据分析,总结其治疗甲亢的方药运用规律。**方法** 筛选在广安门医院内分泌门诊确诊的160例甲亢患者的437诊次的病例录入Excel 2007表格。利用SPSS 19.0软件、weka 3.7数据挖掘软件、Liquorice数据挖掘软件,运用频数分析、关联规则、复杂网络等方法分析林兰教授处方用药规律,结合访谈交流,探析其诊治甲亢的思辨特色。**结果** (1)频数在10次以上的药物共有64味,其中生龙骨、煅磁石、珍珠母、麦冬、酸枣仁、五味子、夏枯草、法半夏、山慈菇等是林老治疗甲亢的核心药物。林老治疗甲亢使用最多的是补虚药、安神药,其次为清热药、活血化瘀药、平肝息风药等。在补虚类药物使用上,以用补血药和补阴药为主,补气药和补阳药为次。(2)采用Liquorice数据挖掘软件对高频中药进行分析,结果显示生龙骨、煅磁石、夏枯草、枸杞子、钩藤、太子参、麦冬、白芍、五味子、生地黄、熟地黄、柏子仁、酸枣仁是最常见的方剂组合。(3)采用weka3.7数据挖掘软件,运用关联规则方法

基金项目:中国中医科学院名医名家传承项目(CM2014GD1003)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院内分泌科[王秋虹、邱宗林、孙丰卉(硕士研究生)]

作者简介:王秋虹(1988-),女,博士,住院医师,中国中西医结合学会内分泌专业委员会秘书。研究方向:中医药防治甲状腺疾病。E-mail:qiuhongfortune@126.com

分析常用药对,并结合与林老交流总结出其临床常使用的药对。**结论** 林兰教授认为甲亢以气、痰、瘀三者互相凝结,壅于颈前为基本病机。林兰教授治疗甲亢分气滞痰凝、阴虚阳亢、阴虚火旺、气阴两虚四型论治,重视化痰活血。林兰教授治疗甲亢的核心处方以滋阴潜阳、化痰散结、益气养阴功效为特点。

【关键词】 数据挖掘; 林兰; 甲状腺功能亢进症; 临床经验

【中图分类号】 R249 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.08.011

Empirical study of professor *Lin Lan* in the treatment of hyperthyroidism based on data mining

WANG Qihong, QIU Zonglin, SUN Fenghui. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: Wang Qihong, E-mail: qihongfortune@126.com

【Abstract】 **Objective** Based on data analysis of the clinical data of Professor *Lin* in the treatment of hyperthyroidism to summarize the application rule of prescription. **Methods** 160 cases of patients with hyperthyroidism and totally 437 visits times in the endocrine clinic of *Guang'anmen* hospital were selected and the data was input EXCEL 2007 spreadsheet. The SPSS 19.0 software, weka 3.7 data mining software and Liquorice mining software were used. And frequency analysis, association rule and complex network were adopted to analyze the medication rule of prescription of Professor *Lin Lan*. **Results** (1) There were 64 drugs with more than 10 times of frequency. The Keel, Calcined magnet, Nacre, *Ophiopogon japonicus*, *Semen Ziziphi Spinosa*, *Schisandra chinensis*, *Prunella vulgaris*, *Pinellia tuber*, Mountain arrowhead and so on were the core drugs in the treatment of hyperthyroidism by Professor *Lin Lan*. The statistical results showed that the tonifying drugs and tranquilization medicine were the most widely used in treatment of hyperthyroidism by Professor *Lin Lan*, heat-clearing drugs, drugs for invigorating blood circulation and eliminating stasis, drugs for calming liver to stop endogenous wind in the second place. In the use of tonic drugs, the blood tonic and tonic *Yin* were the main ones, and the *qi*-tonifying drug and the *Yang* tonifying medicine were the second. (2) Liquorice mining software was used to analyse the high frequency herbal medicines, the results showed that Raw keel, Calcined magnet, *Prunella vulgaris*, Medlar, *Uncaria*, *Radix Pseudostellariae*, *Ophiopogon root*, White peony root, *Schisandra*, Prepared rhizome of *rehmannia*, Chinese arborvitae and Wild jujube benevolence was the most common combination in prescription. (3) Weka 3.7 data mining software and association rules was used to analyse the common herbal pair and to summarize the most common herbal pair. **Conclusion** Professor *Lin Lan* believes that the basic pathogenesis of hyperthyroidism is coagulation of *Qi*, phlegm, blood stasis in front of the neck. Hyperthyroidism is divided into four types by Professor *Lin Lan*, there are *qi* stagnation and phlegm coagulation, *yin* deficiency and *yang* excess, fire excess from *yin* deficiency, deficiency of both *qi* and blood, and dissipating phlegm to activate blood is appreciated. Professor *Lin Lan*'s core prescription for treating hyperthyroidism is characterized by Nourishing *Yin*, suppressing *yang*, resolving phlegm and masses, supplementing *qi* and nourishing *yin*.

【Key words】 Data mining; *Lin Lan*; Hyperthyroidism; Clinical experience

甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)是当前最常见的甲状腺疾病之一。目前该病的发病机制尚不明确,尚缺乏针对性的治疗药物,尤其是针对甲亢的复发问题尚缺乏有效的疗法。首都国医名师林兰教授对甲状腺疾病的防治研究已达 50 余年,她对甲亢的病因病机、辨证论治等方面认识深刻,疗效显著。本文拟从数据挖掘角度探讨林兰教授治疗甲亢的用药规律,以期继承发扬名老中医学术经验。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究医案均来自 2013 年 12 月~2015 年 12 月就诊于中国中医科学院广安门医院林兰教授门诊,并且符合以下条件:病案信息(包括姓名、性别、年龄、现病史、舌苔脉象、处方用药)记录齐全;符合甲亢的诊断标准^[1]。此次共收集 160 例,其中男 28 例,女 132 例,年龄 15~62 岁,就诊次数 1~3 次,合计 437 诊次。

1.2 病历资料纳入标准

(1)符合甲亢西医诊断标准^[1]者(参照中华医学会内分泌学分会制定发布的《中国甲状腺疾病诊治指南》)。(2)有患者姓名、性别、年龄等基本信息。(3)初诊病历有主诉、现病史、刻下症、诊断、方药;复诊病历有刻下症、治法、方药。(4)患者同时具有其他疾病,但在治疗期间不需特殊处理,也不影响第一诊断者。

1.3 病历资料排除标准

(1)无确切诊断依据者。(2)数据不完整者。

1.4 数据采集和整理

运用 Excel 2007 软件,建立 microsoft Excel 数据库,将符合标准的甲亢患者的方药等录入。中药处方中出现的某种药物,标记为“1”,未出现的某种药物标记为“0”。

1.5 质量控制与核查

所有录入病例信息均由双人双机录入,数据录入完毕后,确认所有信息准确无误后,按照不同数据分析软件的要求整理数据,准备进行分析。

1.6 统计学处理

将整理过的符合相应规格的数据分别导入 SPSS 19.0 软件、weka 3.7 软件、Liquorice 数据挖掘软件。采用 SPSS 19.0 软件对中药进行频次分析、聚类分析,采用 weka 3.7 数据挖掘软件,运用关联规则方法分析常用药对^[2],采用 Liquorice 数据挖掘软件运用复杂网络方法进行用药规律的数据挖掘^[3-4]。

2 结果

2.1 中药频数分析

本研究对林兰教授治疗甲亢的 437 个诊次中开具的中药处方的用药进行频数分析。共录入中药 167 味,出现总频数为 9032 次,将处方中所有中药按照出现的总频次从高到低进行排序,对频数超过 10 次的中药作为高频中药进行统计,结果显示共有 64 味,总频数为 8634 次,结果见表 1。结合临床,可以认为这些药物基本囊括林老治疗甲亢的所有药物,而使用频次 10 次以下者,多为治疗一些兼证的药物。

2.2 高频中药的功效分析

参考第七版《中药学》教材及《中华本草》,将 167 味中药按照功效进行分类,并将各类中药中的所有药物使用频次加和并排序。统计结果显示,林兰教授治疗甲亢使用最多的是补虚药、安神药,其次为清热药、活血化瘀药、平肝息风药、收涩药、化

痰止咳平喘药、理气药。从表 2 可以看出,使用频数在 800 以上的药物中补虚药频数为 2253 次,占总用药的 25.00%,安神药频数为 1439,占总用药的 16.00%,两者在治疗中占主导地位。其次清热药频数为 1409 次,占总用药的 15.60%,活血化瘀药频数为 918 次,占总用药的 10.20%,平肝息风药频数为 863 次,占总用药的 9.60%,结合表 1,共有 22 味中药使用频数 ≥ 140 (40.00% 的总频率),前 22 味中药分别为:五味子、夏枯草、白芍、生牡蛎、生地黄、生龙骨、枸杞子、煅磁石、麦冬、熟地黄、太子参、钩藤、酸枣仁、柏子仁、郁金、延胡索、半夏、枳实、浙贝母、山慈菇、牛蒡子、丹参。前 22 味中药总使用频率达 77.40%。可见,滋阴潜阳、化痰散结类药物是治疗甲亢的主要药物。

2.3 补虚药频数统计分析

补虚药主要分为四类:补气药、补血药、补阴药、补阳药,具体如表 3 所示。治疗甲亢的补虚药中,补血药使用最多,总频数为 876 次,频率为 38.90%,其余依次为补阴药、补气药、补阳药。

2.4 通过复杂网络发现核心复方配伍规律

本研究采用 Liquorice 数据挖掘系统,选择多尺度骨干网算法,每味药物与其他药物的连接边表示配伍关系,药物节点间连接边的权重表示配伍频次,其在一定程度上反映了药物之间同时应用的强度。基于复杂网络图分析方法,得出林兰教授治疗甲亢的核心复方,见图 1。结果显示林兰教授治疗甲亢的核心处方以滋阴潜阳、化痰散结、益气养阴功效为特点,生龙骨、煅磁石、夏枯草、枸杞子、钩藤、太子参、麦冬、白芍、五味子、生地黄、熟地黄、柏子仁、酸枣仁是最常见的方剂组合。

2.5 通过关联规则发现药对规律

根据表 4、表 5 的常用中医关联分析结果,结合与导师交流经验,总结出林兰教授临床常使用的药对组合为:息风潜阳组合——生龙骨、煅磁石、钩藤;化痰散结组合——山慈菇、牛蒡子、浙贝母、连翘、半夏、夏枯草;疏肝理气组合——柴胡、白芍;理气化痰组合——半夏、枳实、郁金、延胡索;健脾燥湿组合——苍术、厚朴;安神组合——生龙骨、生牡蛎、煅磁石、珍珠母、酸枣仁、柏子仁;健脾化湿组合:茯苓、泽泻;滋补肝肾组合——覆盆子、益智仁、杜仲;养肝明目组合——枸杞子、决明子;祛风明目组合——青箱子、密蒙花。

2.5.1 一阶关联 设最小支持度为 0.1,最小置信度为 0.9,药物之间的关联如所示,见表 4。

表 1 林兰教授治疗甲亢使用的高频中药列表

中药名称	使用总频次	频率(%)	中药名称	使用总频次	频率(%)
五味子	408	93.40	盐杜仲	53	12.10
夏枯草	404	92.40	泽泻	46	10.50
白芍	403	92.20	香附	45	10.30
生牡蛎	397	90.80	黄连	43	9.80
生地黄	397	90.80	川芎	43	9.80
生龙骨	393	89.90	决明子	42	9.60
枸杞子	357	81.70	生黄芪	38	8.70
煅磁石	354	81.00	红花	38	8.70
麦冬	350	80.10	檀香	35	8.00
熟地黄	349	79.90	覆盆子	34	7.80
太子参	348	79.60	益智仁	32	7.30
钩藤	339	77.60	木香	30	6.90
酸枣仁	324	74.10	茵陈	30	6.90
柏子仁	334	70.40	黄柏	25	5.70
郁金	252	57.70	制远志	25	5.70
延胡索	251	57.40	石决明	24	5.50
半夏	251	57.40	土鳖虫	24	5.50
枳实	251	57.40	龙眼肉	17	3.90
浙贝母	218	49.90	厚朴	17	3.90
山慈菇	217	49.70	桔梗	16	3.70
牛蒡子	210	48.10	诃子肉	15	3.40
丹参	183	41.90	金银花	15	3.40
山茱萸	108	24.70	甘草	14	3.20
茯苓	104	23.80	牛膝	14	3.20
当归	96	22.00	苍术	14	3.20
益母草	90	20.60	薤白	14	3.20
牡丹皮	88	20.10	瓜蒌	14	3.20
紫河车	77	17.60	肉桂	13	3.00
连翘	73	16.70	柴胡	12	2.70
砂仁	66	15.10	大腹皮	11	2.50
珍珠母	65	14.90	杏仁	11	2.50
炒白术	63	14.40	防风	10	2.30

表 2 甲亢药类频次及频率表

分类	使用总频次	频率(%)
补虚药	2253	25.00
安神药	1439	16.00
清热药	1409	15.60
活血化瘀药	918	10.20
平肝息风药	863	9.60
收涩药	575	6.40
化痰止咳平喘药	533	5.90
理气药	401	4.40
解表药	273	3.00
利水渗湿药	194	2.20
化湿药	101	1.10
其它	61	0.70

表 3 补虚药用药频次及频率列表

药物类别	使用总频次	频率(%)	常用药物
补血药	876	38.90	白芍、熟地黄、当归
补阴药	725	32.20	枸杞子、麦冬
补气药	476	21.10	太子参、炒白术、黄芪
补阳药	176	7.80	紫河车、益智仁、杜仲

2.5.2 二阶关联 设最小支持度为 0.1,最小置信度为 0.9,药物之间的关联如所示,见表 5。

3 讨论

本课题通过整理林兰教授治疗甲亢的病例,应用 Excel 2007 软件建立数据库,运用频数分析、关联

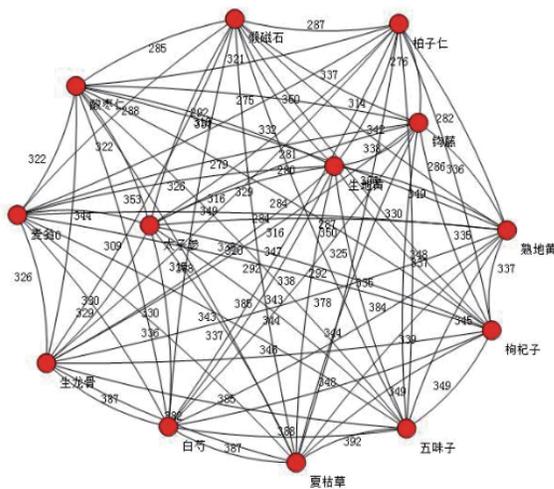


图 1 核心复方配伍规律

表 4 常用中药一阶关联

关联规则	频次	置信度 (conf)
枳实→半夏	232	1
延胡索→郁金	249	1
牛蒡子→山慈菇	207	1
麦冬→太子参	344	1
生龙骨→煅磁石	353	1
夏枯草→半夏	236	1
酸枣仁→柏子仁	321	1
连翘→浙贝母	57	1
川芎→当归	37	1
黄连→木香	28	1
益智仁→覆盆子	32	1
茯苓→炒白术	32	1
茵陈→黄柏	23	1
薤白→瓜蒌	14	1
柴胡→白芍	12	1
紫花地丁→蒲公英	10	1
青箱子→密蒙花	2	1

表 5 常用中药二阶关联

关联规则	频次	置信度 (conf)
麦冬、太子参→五味子	340	1
生龙骨、煅磁石→钩藤	337	1
夏枯草、连翘→浙贝母	56	1
茵陈、黄柏→大枣	19	1
茯苓、牡丹皮→泽泻	26	1
山茱萸、茯苓→牡丹皮	42	1
枳实、白术→半夏	40	1
半夏、枳实→厚朴	10	1
丹参、檀香→砂仁	34	1

规则、复杂网络等数据挖掘技术,对林兰教授治疗甲亢的临床用药经验进行了分析,并结合林教授的论著、与林师交流,秉持“人机结合,以人为本”的原则,总结出林教授治疗甲亢的用药规律和临床经验,为传承名老中医经验提供借鉴,为甲亢的中医诊治提供临床依据。

林兰教授认为甲亢的病因主要为内伤七情。精神因素与本病的发生与发展密切相关,多因精神抑郁或精神刺激、生活工作紧张等因素诱发。患者长期忧思恼怒,肝气郁结,气滞则津行不畅,凝结成痰,痰气交阻,留于颈前,形成甲状腺肿大。气行则血行,气滞日久则气血运行不畅,留而为瘀,甲状腺由软变硬。或突遭精神刺激,肝气暴张,横逆莫制,导致病情复发或加重。肝郁日久,化火伤阴,导致阴虚阳亢。因此,甲亢以气、痰、瘀三者互相凝结,壅于颈前为基本病机。初起多表现为肝郁气滞,久则化火伤阴,由实转虚,或虚实夹杂,实为气郁、痰阻、血瘀、郁火,虚为肝肾阴虚、心肾阴虚、以至气阴两虚^[5-8]。病位主要在肝,与心、脾、胃、肾等脏相关;病性初起多实,病久由实致虚。

从文献来看,甲亢的临床证型分 2~8 型不等,甲亢之本虚证型,主要为阴虚,或兼气虚,或为气阴两虚,甲亢之标实证型主要为肝郁气滞、肝郁化火、肝阳上亢、痰浊阻滞、瘀血内停等^[9-17]。根据数据分析结果,结合与林兰教授的深入交流,课题组总结出:甲亢治疗以滋阴潜阳、化痰散结为基本治法,兼以开郁、祛瘀,清热,重视调理脾胃。

林兰教授认为甲亢基于发病因素、发病机制、临床特征、病程进展,大致可分为四型:(1)气滞痰凝型:临床症见胸闷善叹息、胁肋作胀或痛、颈前瘰疬,舌红苔薄白,脉弦滑或兼数。治以疏肝理气、化痰散结之法,方以四逆散合化痰、软坚散结之品^[5]。常用药为柴胡、白芍、枳实、夏枯草、山慈菇、浙贝母、连翘、香附、郁金等。本型多为甲亢的早期。(2)阴虚阳亢型:林老认为,甲亢患者肝郁日久化火伤阴,水不涵木,致阴虚阳亢,病变由实转虚。本型呈现了典型的甲亢临床症状和体征。临床表现为颈前肿大,质柔软或偏硬韧,急躁易怒、怕热多汗、头晕目眩,心悸不宁,失眠,面红目赤,眼突有神,手指颤抖,消瘦,口舌干燥,月经不调,舌红,苔薄黄少津,脉弦数。治以滋阴潜阳、化痰散结为法,以甲亢宁为基本方加减^[5]。在既往研究中,林兰教授带领的团队也发现甲亢以阴虚阳亢型多见^[18],常用五味

子、夏枯草、白芍、生牡蛎、生地黄、生龙骨、枸杞子、煅磁石、麦冬等，五味子甘酸，入心肾二经，可益心肾阴而宁心安神。夏枯草味苦辛，性寒，入肝胆经，功在清肝火、散郁结，白芍入肝经，敛阴柔肝、平抑肝阳，常用于肝阳上亢之证。生地黄性寒凉，滋阴凉血，养阴生津。枸杞子味甘性平，功专滋补，入肝肾经，故凡肝肾阴亏之候，皆为所宜。生龙骨质重祛怯，入心、肝经，重镇安神，平降肝阳。煅磁石味辛、性寒，入心、肝、肾经，功在重镇安神，益肾潜阳。生龙骨配磁石，滋阴潜阳、重镇安神，常用于阴虚阳亢所致之心悸失眠等。(3) 阴虚动风型：林兰教授认为本型基于阴虚阳亢，肝肾阴虚加重，该型表现为甲亢尚未得到控制。临床主要表现为颈前肿大，质柔软或偏硬韧，面红目赤，烦躁易怒，头晕欲倒，手舌细颤以至全身颤抖，怕热多汗，心悸眼突，心烦少寐，舌质红少苔，脉弦细数。当以滋阴补肾、息风止痉为法，以地黄饮子加减。常用药为生龙骨、煅磁石、生地黄、麦冬、山药、远志、五味子、山茱萸、夏枯草、连翘等。(4) 气阴两虚型：林兰教授认为本型多为病情初步得到控制，由于前期壮火耗伤气阴而表现以虚证为主的虚实夹杂证。临床表现为颈前肿大，质柔软或偏硬韧，乏力气短，自汗盗汗，心悸怔忡，心烦失眠多梦，手指颤抖，便溏纳呆，舌红苔薄白，脉濡细无力。治以益气养阴、宁心安神为法，方以天王补心丹加减^[5]。常用药为太子参、麦冬、五味子、生地黄、丹参、炒酸枣仁、柏子仁、夏枯草、磁石、连翘、茯苓等。(5) 重视化痰活血：林老强调痰、瘀贯穿于甲亢的病程中，^[6]故在治疗甲亢时重视化痰活血。化痰祛浊常用半夏、贝母、白芥子、南星、皂刺、竹沥、竹茹、陈皮、瓜蒌、泽泻、车前子等，活血化瘀常用桃仁、红花、赤芍、郁金、泽兰、益母草、莪术、三棱、丹参、三七、牛膝等。

参 考 文 献

[1] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南编写组》. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J].

中华内科杂志,2007,46(10):876-882.
 [2] 周琳,刘树春. 关联规则在中医临床信息分析中的应用[J]. 2014,38(4):13-15.
 [3] 周雪忠,刘保延,王映辉,等. 复方药物配伍的复杂网络方法研究[J]. 中国中医药信息杂志,2008,15(11):98-100.
 [4] 王映辉,周雪忠,张润顺,等. 利用复杂网络与点式互信息法分析挖掘名老中医用药经验研究[J]. 中国数字医学,2011,4(24):76-80.
 [5] 李鸣镛. 林兰辨治甲状腺功能亢进症经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2011,17(2):183-184.
 [6] 郭小舟,魏军平,孟庆杰. 林兰治疗甲状腺功能亢进症经验[J]. 上海中医药杂志,2010,44(11):9-10.
 [7] 庞健丽,倪青,王洪武,等. 林兰教授辨治甲亢性肝损害经验[J]. 四川中医,2009,27(9):6-7.
 [8] 郑亚琳,黄达,林兰. 林兰教授治疗甲状腺疾病经验介绍[J]. 新中医,2013,45(9):176.
 [9] 刘丽娟. 黄仰模教授中医治疗甲亢的经验[J]. 中国中医药现代远程教育,2008,6(10):1158-1159.
 [10] 张杨,谢晶日. 中医药特色疗法治疗甲亢经验举隅[J]. 中医药信息,2012,29(1):70.
 [11] 黄蔚,黄江荣. 辨证治疗甲状腺机能亢进临床观察[J]. 湖北中医杂志,2011,33(10):39-40.
 [12] 梁莘茂,张国霞. 格雷夫斯病辨证治疗经验[J]. 中医杂志,2002,43(7):500-501.
 [13] 林红. 史奎钧治疗甲状腺功能亢进症经验[J]. 浙江中医杂志,2010,45(2):91.
 [14] 刘娇萍,曹继刚,邹小娟,等. 浅议象思维在甲状腺功能亢进症中医证候分型中的应用[J]. 湖北中医杂志,2012,34(9):27-28.
 [15] 邝秀英. 廖世煌辨治甲亢性甲状腺肿大的经验[J]. 江宁中医杂志,2001,28(7):398.
 [16] Inga Spatari,刘公望. 甲状腺功能亢进的中医辨证施治[J]. 天津中医药,2006,23(3):225-228.
 [17] 德学慧,倪青,高齐健. 甲状腺机能亢进症证候量化诊断标准的探讨(一)[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,14(8):621-622.
 [18] 林兰,李鸣镛,刘喜明,等. 中药甲亢宁治疗阴虚阳亢型甲状腺功能亢进症的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(3):144-146.

(收稿日期: 2016-10-02)

(本文编辑: 王馨瑶)