

引用:张韵清,张宁宁,吴力群,陈海鹏,霍婧伟. 基于数据挖掘探析吴力群治疗儿童咳嗽变异性哮喘的用药规律[J]. 湖南中医杂志,2023,39(5):27-31.

基于数据挖掘探析 吴力群治疗儿童咳嗽变异性哮喘的用药规律

张韵清¹,张宁宁¹,吴力群²,陈海鹏²,霍婧伟²

(1. 北京中医药大学,北京,100029;

2. 北京中医药大学东方医院,北京,100078)

[摘要] 目的:基于数据挖掘分析吴力群教授治疗儿童咳嗽变异性哮喘(CVA)的用药规律。方法:收集吴教授门诊的63例CVA患儿的处方信息,对中药进行频数描述性分析、关联规则分析、聚类分析及复杂网络分析。结果:共纳入192首中药处方,涉及135味药物,其中频次 ≥ 77 次的中药有11味,前3味依次为炒莱菔子、生甘草、瓜蒌。关联规则15条,置信度最高的关联规则为茯苓-白芥子,炒莱菔子-白芥子,炒莱菔子-葶苈子,炒莱菔子-地龙、辛夷,黄芪-太子参、炒白术,胆南星-海浮石、橘红,瓜蒌-桑白皮、胆南星等;支持度最高的关联规则为炒莱菔子-苦杏仁,炒莱菔子-茯苓,瓜蒌-苦杏仁,炒莱菔子-银柴胡,炒莱菔子-辛夷等。聚类分析得到3类药物。复杂网络分析显示,法半夏、陈皮、炒莱菔子、瓜蒌、甘草、苦杏仁、胆南星、茯苓、蜜紫菀等20味中药之间的关联程度最高。结论:吴教授治疗儿童CVA用药味数较少、用药种类较为集中,常用处方为加味六安煎加减。

[关键词] 咳嗽变异性哮喘;儿童;中医疗法;数据挖掘;用药规律

[中图分类号] R272.56 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.05.006

Medication rule of Wu Liqun in treatment of children with cough variant asthma: A study based on data mining

ZHANG Yunqing¹, ZHANG Ningning¹, WU Liqun², CHEN Haipeng², HUO Jingwei²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

[Abstract] Objective: To investigate the medication rule of Professor Wu Liqun in the treatment of children with cough variant asthma (CVA) based on data mining. Methods: Prescriptions were collected from 63 children with CVA who were treated at the outpatient service of Professor Wu Liqun, and traditional Chinese medicine (TCM) drugs in these prescriptions were analyzed by frequency analysis, association rule analysis, cluster analysis, and complex network analysis. Results: A total of 192 TCM prescriptions were included, involving 135 drugs, among which 11 TCM drugs had a frequency of ≥ 77 , and the top three drugs were stir-fried Semen Raphani, raw Radix Glycyrrhizae, and Fructus Trichosanthis. A total of 15 association rules were obtained, the association rules with the highest degree of confidence included Poria cocos-Semen Sinapis Albae, stir-fried Semen Raphani-Semen Sinapis Albae, stir-fried Semen Raphani-Semen Lepidii, stir-fried Semen Raphani-Pheretima-Flos Magnoliae, Astragalus membranaceus-Radix Pseudostellariae-stir-fried Atractylodes macrocephala Koidz., Rhizoma Arisaematis Cum Bile-Os Costariae-red tangerine peel, and Fructus Trichosanthis-Mori Cortex-Rhizoma Arisaematis Cum Bile, and

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81874487)

第一作者:张韵清,女,2021级硕士研究生,研究方向:中医药治疗小儿肺系疾病

通信作者:吴力群,女,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药治疗小儿肺、肾系疾病,E-mail:wulq1211@163.com

the association rules with the highest degree of support included stir-fried Semen Raphani-Semen Armeniacae Amarum, stir-fried Semen Raphani-Poria cocos, Fructus Trichosanthis-Semen Armeniacae Amarum, stir-fried Semen Raphani-Radix Stellariae, and stir-fried Semen Raphani-Flos Magnoliae. The cluster analysis obtained 3 clusters of drugs. The complex network analysis showed the highest degree of association between 20 TCM drugs including Rhizoma Pinelliae Praeparatum, tangerine peel, stir-fried Semen Raphani, Fructus Trichosanthis, Radix Glycyrrhizae, Semen Armeniacae Amarum, Rhizoma Arisaematis Cum Bile, Poria cocos, and honey - fried Aster tataricus. Conclusion: Professor Wu often uses a few TCM drugs in the treatment of children with CVA, with modified Jiawei Liuan decoction as the commonly used prescription.

[**Keywords**] cough variant asthma; child; traditional Chinese medicine treatment; data mining; medication rule

咳嗽变异性哮喘(cough variant asthma, CVA)是一种以咳嗽为主要或唯一临床表现的特殊类型哮喘,虽不伴有支气管哮喘的典型喘息、呼吸困难和气促,但有气道高反应性、气道慢性炎症及气道重塑等病理表现^[1]。CVA 是导致儿童慢性咳嗽的最主要病因^[2], 如果不及及时治疗,可发展为典型哮喘^[3]。本病属中医学“咳嗽”“哮病”范畴。西医治疗常予糖皮质激素、 β_2 受体激动剂、抗胆碱药和抗过敏药等治疗,但存在药物成瘾性、激素耐药性等问题^[4]。中医药治疗本病具有良好的疗效和广阔的前景。

吴力群教授系北京中医药大学东方医院儿科主任医师,师从第五批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师胡天成教授、全国名中医丁樱教授、首都国医名师王素梅教授及岐黄学者马融教授,从事中医药治疗儿科疾病三十余年,在应用中医药治疗儿童 CVA 方面有着丰富的临床经验。本研究采用数据挖掘方法分析吴教授治疗儿童 CVA 的用药特点及组方规律,以期为该病的临床用药提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集 2018 年 10 月 27 日至 2021 年 6 月 17 日于北京中医药大学东方医院儿科吴教授门诊就诊的 CVA 患儿,年龄最大者 18 岁,最小者 1 岁 11 个月。

1.2 纳入标准 1)符合《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》^[5]中的西医诊断标准与《中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘(制订)》^[6]中的中医诊断标准;2)年龄 ≤ 18 岁,性别不限;3)病案资料完整,主诉与诊断描述一致;4)使用纯中药治疗。

1.3 排除标准 1)主诉与诊断描述不一致的处方;2)病案资料不完整;3)无确切诊断依据;4)非纯中药治疗。

1.4 术语规范 中药名称参考《中华人民共和国药典·一部》^[7]进行规范。

1.5 数据处理 1)数据录入:将符合纳入标准的病例信息录入 Excel 表格,记录患儿姓名、性别、年龄、就诊次数、每次就诊的中药处方。2)描述性分析:利用 Excel 表格的分类统计和频数分析功能对病案的一般情况和用药情况进行分类和频数统计。3)关联规则分析:采用 SPSS Modeler 18.0 软件的 Apriori 算法^[8],对药物进行关联规则分析,探究处方药物的组配规律。4)复杂网络分析:采用 SPSS Modeler 18.0 软件绘制用药复杂网络图,直观地分析用药核心处方。

2 结 果

2.1 单味中药频次分析 192 首处方中,涉及中药(含不同炮制方法)共 135 味,累计用药频次总计 2847 次,处方中用药最多者有 17 味,最少者有 8 味,平均 14.82 味。共筛出频次 ≥ 77 次的中药有 11 味,前 3 位依次为炒莱菔子、生甘草、瓜蒌。(见表 1)

表 1 单味中药频次分析(频次 ≥ 77 次)

序号	中药	频次/ 次	频率/ %	序号	中药	频次/ 次	频率/ %
1	炒莱菔子	165	85.94	7	辛夷	97	50.52
2	生甘草	129	67.19	8	蜜炙紫菀	90	46.88
3	瓜蒌	117	60.94	9	防风	85	44.27
4	茯苓	101	52.60	10	牛蒡子	84	43.75
5	苦杏仁	101	52.60	11	前胡	77	40.10
6	银柴胡	98	51.04				

2.2 关联规则分析 置信度表示在所有处方中出现前项药同时出现后项药的概率,支持度表示前、后项药在所有处方中同时出现的概率,此两者数值越大,表示关联性越强^[9]。使用 SPSS Modeler 18.0 软件的 Apriori 模块进行药物之间的关联规则分析,设定最低条件支持度为 10%,最小规则置

信度为 80%,共获得 898 条关联规则,并统计出 2 味或 2 组药物同时出现的实例关联频数。在关联规则中,置信度最高(100%)的关联规则(前项药-后项药)(见表 2)。支持度最高($\geq 50\%$)的关联规则(前项药-后项药)(见表 3)。支持度最高的关联规则组同时也是出现频数最高的关联规则组。

表 2 药对置信度分析

序号	前项药	后项药	置信度/%
1	茯苓	白芥子	100
2	炒莱菔子	白芥子	100
3	炒莱菔子	葶苈子	100
4	炒莱菔子	地龙、辛夷	100
5	黄芪	太子参、炒白术	100
6	胆南星	海浮石、陈皮	100
7	瓜蒌	桑白皮、胆南星	100

注:因置信度 100%的药对有 68 对,此处仅为部分节选。

表 3 药对关联规则分析(支持度 $\geq 50\%$)

序号	前项药	后项药	关联频度
1	炒莱菔子	苦杏仁	101
2	炒莱菔子	茯苓	101
3	瓜蒌	苦杏仁	101
4	炒莱菔子	银柴胡	98
5	炒莱菔子	辛夷	97
6	瓜蒌	苦杏仁、炒莱菔子	95
7	炒莱菔子	蜜炙紫菀	90
8	瓜蒌	蜜炙紫菀	90
9	苦杏仁	蜜炙紫菀	90
10	炒莱菔子	苦杏仁、瓜蒌	88
11	蜜炙紫菀	苦杏仁、瓜蒌	88
12	炒莱菔子	瓜蒌、甘草	86
13	炒莱菔子	防风	85
14	苦杏仁	蜜炙紫菀、炒莱菔子	84
15	瓜蒌	蜜炙紫菀、炒莱菔子	84

2.3 聚类分析 将处方中所含中药中的 25 味高频中药以二分类变量的模式录入 SPSS Statistics 25.0 软件,对 25 味高频中药采用组间连接法进行聚类分析,距离测量选择 Pearson 相关性分析,得到树状图(见图 1)。由树状图可知,当测量距离为 20 时,可将高频数药物分为 3 类,第 1 类为银柴胡、乌梅、防风、五味子、牛蒡子、玄参、蝉蜕、辛夷、白芷,第 2 类为生黄芪、炒白术、陈皮、焦神曲,第 3 类为苦杏仁、蜜炙紫菀、瓜蒌、前胡、茯苓、半夏、胆南星、陈皮、桑白皮、炒莱菔子、地龙、生甘草。

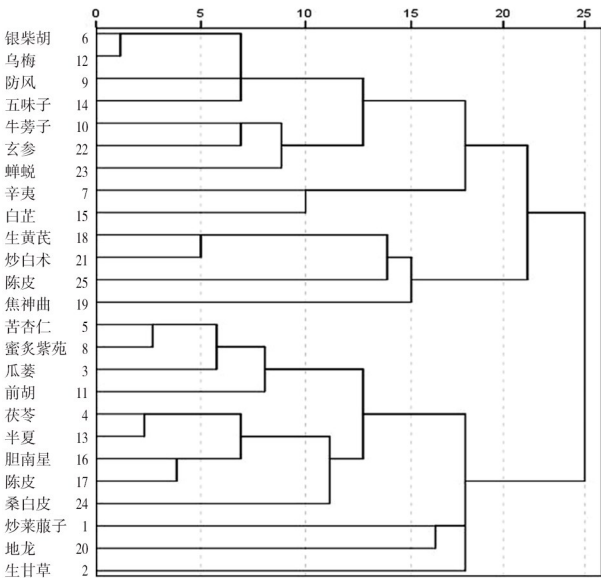


图 1 高频用药聚类分析树状图

2.4 复杂网络分析 采用 SPSS Modeler 18.0 软件对用药规律进行分析,并绘制复杂网络分析图,线段越粗,药物间的关联越强。法半夏、陈皮、炒莱菔子、瓜蒌、甘草、苦杏仁、胆南星、茯苓、蜜紫菀等 20 味中药之间的关联程度最高。(见图 2)

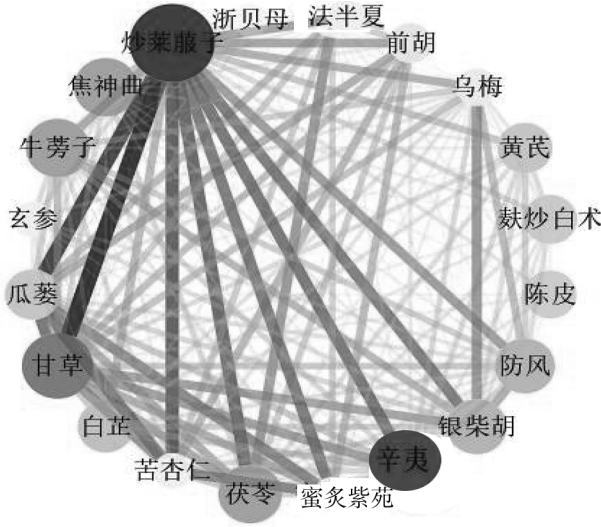


图 2 复杂网络图

3 讨 论

3.1 用药思路 根据中药使用频数、频率统计分析,处方中平均用药 14.82 味,药物最多的处方为 17 味药,体现出吴教授处方用药味少精简的特点。根据数据及吴教授临床诊疗实践,分析出吴教授在治疗儿童 CVA 时的用药思路为:以治痰为主,兼补肺健脾。

CVA 患儿以咳嗽为主要临床表现,痰黏稠难

咳,病程缠绵,易反复发作。CVA 属于中医学“久咳”的范畴。《素问·咳论》言:“五脏六腑皆令人咳,非独肺也。”儿童 CVA 的病位主要在肺,与脾、肝、肾、心相关。万全提出小儿“肝常有余,脾常不足,心常有余,肺常不足、肾常虚”的五脏有余与不足的体质观;《临证医案指南·幼科要略》中提出小儿“体属纯阳”,感邪易从阳化热。吴教授认为小儿肺脾二脏常有不足。肺主宣肃,又主通调水道,脾主运化水液,肺气虚,则水道通调不畅,水液积聚而阻;脾气虚,则水液运化失司,津液不化,凝聚生痰;肺脾气虚,则水液输布失常,水湿凝聚成痰,痰阻肺络,而小儿体质素禀纯阳,所受内外之邪易从阳化热,痰热内蕴,致肺失宣肃,肺气上逆,故而发病。吴教授基于小儿生理病理特点将本病的主要病机特点归结为脾虚痰伏,肺热气逆。因此在临床治疗时重视健脾化痰,杜绝生痰之源,畅达壅塞之气。

本研究结果显示,炒莱菔子、生甘草、瓜蒌、茯苓和苦杏仁的使用频次较多(>100次)。莱菔子降气化痰,甘草补脾益气,瓜蒌清热化痰,茯苓渗湿补脾,杏仁止咳平喘。在药对关联规则分析中,炒莱菔子-苦杏仁、炒莱菔子-茯苓、瓜蒌-苦杏仁出现次数最多,由此体现出吴教授治疗儿童 CVA 以健脾补肺、祛痰止咳为治法的诊疗思路。

3.2 中药组合 设定最低条件支持度为 10%,最小规则置信度为 80%,共获得 898 条关联规则,并统计出 2 味或 2 组药物同时出现的实例频率,结合吴教授对儿童 CVA 的认识及临床治疗经验,总结出以下常用的用药组合。

3.2.1 善用炒莱菔子、苦杏仁、瓜蒌降气化痰止咳

药物关联分析结果显示,炒莱菔子-苦杏仁关联频度为 101,瓜蒌-苦杏仁关联频度为 101,瓜蒌-苦杏仁、炒莱菔子关联频度为 95,苦杏仁-蜜炙紫菀、炒莱菔子关联频度为 84,均属于关联频度及支持率较高的药物组合。炒莱菔子、瓜蒌、苦杏仁均具有降气平喘、化痰止咳的功效。莱菔子辛甘平,归肺、脾二经,炒制能够缓和辛散药性,具有降气化痰之功,常用于治疗痰壅咳嗽。苦杏仁味苦微温,降气止咳平喘。《伤寒论》言:“喘家,厚朴杏仁佳”,指出苦杏仁为咳嗽气喘之良药。《丹溪心法》中以杏仁与莱菔子各半两合治痰嗽,由此也可印证二药合用的功效。瓜蒌主润肺、化痰、散结,《本草纲目》言其能润肺燥、降火,涤痰结、治咳嗽。此 3 味药物高度

关联,可作为治疗因痰结气逆而咳的药物组合。

3.2.2 善用茯苓、陈皮、黄芪、白术培土生金,祛湿止咳 小儿肺、脾常不足,脾虚失于运化,母病及子,则痰湿阻肺,咳嗽反复发作,病程迁延,故治疗本病以补脾为关键。根据复杂网络图可知,茯苓、黄芪关联度及使用度较高。根据聚类分析分类,可知黄芪、白术、陈皮联系较大。此 4 味药物为吴教授治疗儿童 CVA 的常用药物。《本草正》言茯苓补中健胃,为治痰之本;《医学衷中参西录》言茯苓能化胃中痰饮为水液,引之输于脾而达于肺,培土生金;《汤液本草》言黄芪为“上中下、内外、三焦药”。顾志荣等^[10]总结宋元明医书,认为黄芪具有治疗“脾胃虚弱”“补三焦,实卫气”等功效。黄芪、茯苓均入肺、脾两经,前者补气,后者祛湿,共同补肺益脾,脾土旺而生肺金,以达培土生金之效;黄芪亦能补气固表,补益肺气。陈皮入脾肺两经,《本草纲目》言:“脾乃元气之母,肺乃摄气之仓,故橘皮为二经气分之药,但随所配而补泻升降也。”《本草通玄》曰:“白术,补脾胃之药,得中宫冲和之气,故更无出其右者。土旺则能健运,故不能食者,食停滞者,有痞积者,皆用之也。”可见陈皮、白术为健补脾胃之要药。脾为生痰之源,茯苓、黄芪、白术均味甘,甘为脾土之味,故此 3 味药具有培土健脾的功效。脾运复,脾气健,痰湿自除,培土可生金,补脾亦补肺,尤适用于治疗本病肺脾气虚证,亦适合用于其他证型的补脾治疗。

3.2.3 善用地龙、桃仁、川芎、丹参通络活血 久病入络,痼疾必瘀。儿童 CVA 病程较长,反复发作,清代医家王清任在《医林改错》中言:“久病入络为瘀”,因此在多次就诊的患儿处方中常见祛瘀散结、活血通络药。数据分析显示,吴教授最常用的为地龙(瓜蒌-地龙关联频度为 53)。地龙味咸性寒,归于肝、脾、膀胱经,有较好的通络功效。现代研究发现,地龙通过解除支气管平滑肌痉挛来抑制哮喘的气道高反应性及气道重塑^[11-12]。地龙还具有较好的平喘功效,适用于儿童 CVA 的治疗,与补脾药同用,可使其补而不滞。《名医别录》言桃仁可“止咳逆上气”,川芎为血中之气药、行气活血,丹参活血清热。对于诊治久病的 CVA 患儿,吴教授会根据辨证的不同予以不同用药。

3.3 核心处方 吴教授治疗儿童 CVA 以炒莱菔子配杏仁为核心用药,这体现了降气化痰、补脾益气

的治疗思路。由复杂网络图可知,吴教授常用辛夷、茯苓、焦神曲、牛蒡子、瓜蒌、陈皮、苦杏仁、法半夏等药。莱菔子降气化痰,辛夷发散肺气,甘草和中补脾,茯苓祛湿补脾,神曲消食和胃,牛蒡子宣肺祛痰,瓜蒌清肺热涤痰,陈皮理气健脾化痰,苦杏仁降气止咳平喘,半夏降逆化痰,诸药合用,共奏健脾祛痰、理肺止咳之效。此用药规律切合脾虚痰伏、肺热气逆的病机。

吴教授治疗儿童CVA的基础方为加味六安煎加减。加味六安煎源自《景岳全书·新方八阵》中的六安煎加减化裁,原方由二陈汤(陈皮、半夏、茯苓、甘草)加杏仁、白芥子、瓜蒌皮、海浮石而成,临床上治疗各类肺系疾病具有较好的疗效^[13]。吴教授团队前期以CVA豚鼠为研究对象,通过实验证明了加味六安煎治疗CVA可能通过调节白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-13(IL-13)水平,进而调节辅助型T细胞(Th)Th1/Th2的平衡状态,减轻气道炎症程度;通过调节肿瘤坏死因子- β (TGF- β) mRNA和基质金属蛋白酶-9(MMP-9) mRNA的表达,减轻气道胶原沉积状态,进而改善气道重塑,在免疫学上印证了加味六安煎治疗CVA的疗效^[14]。临床研究结果显示,加味六安煎在中医证候积分、肺功能、气道指标和临床总有效率方面均优于西药,印证了加味六安煎的确切疗效^[15]。

吴教授临床治疗儿童CVA以理肺补脾,祛痰止咳为治疗大法,以加味六安煎为基础方进行随证加减。合并鼻炎者,加辛夷、苍耳子;兼食积者,加焦神曲、炒谷芽、山楂;兼热者,加胆南星、玄参、蝉蜕;久病入络瘀结者,加地龙、丹参、桃仁等。

综上所述,本研究运用数据挖掘技术对吴教授治疗儿童CVA的处方进行了分析,结果显示吴教授有用药较少、用药较为集中的特点,其常用方剂为加味六安煎加减以补脾化痰、清肺止咳。通过数据挖掘的核心药物,结合关联规则分析,将复杂的数据与抽象的中医思维可视化,总结出核心基础方加

味六安煎为指导临床儿童CVA的治疗提供了思路。但本研究分析的处方数偏少,在后续的研究中我们将不断记录、增加病例和处方的数量,为进一步研究充实数据。

参考文献

- [1] URYASJEV MO, PONOMAREVA IV, BHAR M, et al. The cough variant asthma [J]. Terapevticheski Arkhiv, 2020, 92 (3): 98-101.
- [2] 中国儿童慢性咳嗽病因构成比研究协作组. 中国儿童慢性咳嗽病因构成比多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(2): 83-91.
- [3] 刘航. 基于数据挖掘的刘建秋教授治疗咳嗽变异性哮喘的用药规律[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2021.
- [4] 余思捷. 儿童咳嗽变异性哮喘治疗进展[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(6): 64-66.
- [5] 赖克方. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [6] 冯晓纯, 段晓征, 孙丽平, 等. 中医儿科临床诊疗指南·小儿咳嗽变异性哮喘(制订)[J]. 中医儿科杂志, 2016, 12(5): 1-4.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 1088.
- [8] 沈毅, 傅萍, 孔丽娅. 数据挖掘方法在名老中医用药规律研究中的应用[J]. 中医杂志, 2016, 57(10): 890-893.
- [9] 赖建敏, 万力生, 王启杨, 等. 基于数据挖掘探析万力生教授治疗儿童哮喘慢性持续期的用药规律[J]. 中医儿科杂志, 2021, 17(3): 33-38.
- [10] 顾志荣, 葛斌, 许爱霞, 等. 基于本草考证的黄芪功效主治及用药禁忌挖掘[J]. 中成药, 2018, 40(11): 2524-2530.
- [11] 杨新, 刘欣, 万明, 等. 地龙抗凝血活性物质研究进展[J]. 江汉大学学报:自然科学版, 2017, 45(1): 83-88.
- [12] 张秋凤, 李薇, 吴晓东. 气道重构的发病机制与地龙的药理作用[J]. 医学综述, 2018, 24(6): 1115-1120.
- [13] 张宁宁, 吴力群. “加味六安煎”治疗小儿肺系疾病临证心得[J]. 江苏中医药, 2020, 52(8): 50-52.
- [14] 张宁宁, 吴力群, 陈海鹏, 等. 加味六安煎对咳嗽变异性哮喘模型豚鼠白细胞介素-4、白细胞介素-13水平及气道重塑相关基因表达的影响[J]. 环球中医药, 2021, 14(9): 1573-1579.
- [15] 荀旭蕾. 六安煎加减治疗儿童咳嗽变异性哮喘脾虚痰热证的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.

(收稿日期:2022-05-15)

[编辑:刘珍,韩吟]