

基于数据挖掘的中药专利复方治疗慢性胆囊炎的用药规律分析

郝少东^{1,2}, 杨闪闪¹, 刘彩萍^{1,2}, 李月廷^{2*} (1.北京中医药大学, 北京 100029; 2.北京市中西医结合医院外科, 北京 100039)

摘要: 目的 探讨中药专利复方治疗慢性胆囊炎的用药规律。方法 使用中国专利数据库检索治疗慢性胆囊炎的中药处方, 建立 Excel 数据表对方进行筛选处理, 应用古今医案云平台软件对数据进行分析。结果 筛选治疗慢性胆囊炎的复方 170 个, 用药以寒性、苦味为主, 归经以肝经为主。使用频次前 10 位的中药分别为柴胡、甘草、郁金、金钱草、茵陈、白芍、大黄、川楝子、黄芩、延胡索; 关联规则显示药物以白芍-柴胡、白芍-甘草、黄芩-柴胡、大黄-金钱草、川楝子-柴胡、川楝子-郁金、川楝子-金钱草配伍较多; 聚类分析得到 7 类药物组合; 复杂网络分析得到 30 味核心中药和 3 组核心药物网络配伍。结论 治疗慢性胆囊炎的中药专利复方药物性味以苦寒为主, 多归肝经, 用药以疏肝利胆、清热利湿、理气活血、泻下通腑类药物为主, 配伍以疏肝柔肝、缓急止痛、和解表里、清热利湿、疏肝利胆为主, 治疗上常用四逆散、金铃子散、大柴胡汤、茵陈蒿汤等方法进行加减。

关键词: 慢性胆囊炎; 古今医案云平台; 关联规则; 聚类分析; 核心网络

中图分类号: R285.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)09-1069-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.009

引用本文: 郝少东, 杨闪闪, 刘彩萍, 等. 基于数据挖掘的中药专利复方治疗慢性胆囊炎的用药规律分析[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1069-1073.

Analysis of Medication Rules of Traditional Chinese Medicine Patent Compound Based on Data Mining for Chronic Cholecystitis

HAO Shaodong^{1,2}, YANG Shanshan¹, LIU Caiping^{1,2}, LI Yueting^{2*} (1.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2.Department of Surgery, Beijing Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 100039, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the medication rule of traditional Chinese medicine patent compound for treating chronic cholecystitis. **METHODS** Search for Chinese medicine prescriptions for treating chronic cholecystitis through China patent database, establish an Excel data sheet to screen and process prescriptions, and use ancient and modern medical record cloud platform software to analyze the data. **RESULTS** The 170 compound prescriptions for the treatment of chronic cholecystitis were screened, the drugs were mainly cold and bitter, and the main meridian was liver meridian. The top 10 Chinese medicines used frequently were Radix Bupleuri, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Curcumae Radix, Lysimachiae Herba, Artemisiae Scopariae Herba, Paeoniae Radix Alba, Radix Rhei et Rhizome, Toosendan Fructus, Scutellariae Radix, Corydalis Rhizoma. Association rules showed that the medicines were more compatible with Paeoniae Radix Alba-Radix Bupleuri, Paeoniae Radix Alba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Scutellariae Radix-Radix Bupleuri, Radix Rhei Et Rhizome-Lysimachiae Herba, Toosendan Fructus-Radix Bupleuri, Toosendan Fructus-Curcumae Radix, Toosendan Fructus-Lysimachiae Herba. Cluster analysis obtained 7 types of drug combinations. Complex network analysis obtained 30 core Chinese medicines and 3 groups of core drug compatibility. **CONCLUSION** The Chinese medicine patent compound for treating chronic cholecystitis is mainly bitter and cold, and mainly enters the liver meridian. The efficacy of the medicine is mainly to disperse stagnated liver Qi for promoting bile flow, clear away heat and dampness, regulate Qi and promote blood circulation, and purify the lower organs. The main drug compatibility is to relieve liver and soften liver, relieving spasm and pain, reconcile superficies and interior, clear heat and dampness, and disperse stagnated liver Qi for promoting bile flow. In terms of treatment, Sini Powder, Jinlingzi Powder, Dachaihu Decoction, and Yinchenhao Decoction are often used.

KEYWORDS: chronic cholecystitis; ancient and modern medical case cloud platform; association rules; cluster analysis; core network

基金项目: 国家自然科学基金项目(81473570); 首都卫生发展科研专项项目(首发 2020-3-7043)

作者简介: 郝少东, 女, 硕士生 Tel: 18811003468 E-mail: 1652846981@qq.com *通信作者: 李月廷, 男, 博士, 主任医师 Tel: (010)88223585 E-mail: ly8191@sina.com

慢性胆囊炎是一种常见的胆道慢性炎症。近年来随着人们饮食结构的改变,中国慢性胆囊炎的发病率不断上升^[1]。对于慢性胆囊炎,目前西医以解痉止痛、抗感染及手术治疗为主,但存在胆囊炎反复发作和术后并发症等问题。近年来中医药治疗慢性胆囊炎取得诸多进展,在缓解患者临床症状、改善患者生活质量、减少并发症等方面具有优势^[2]。

中药复方专利具有迅速及时、实用性强的特点,是中医药数据挖掘的重要来源,具有较大的研究价值。目前治疗慢性胆囊炎的中药专利复方用药多样,但对其开发有限,具体用药规律未经系统分析。基于此,本研究基于数据挖掘技术,采用中国中医科学院中医药信息研究所开发的古今医案云平台(V2.2.1)^[3-4],对治疗慢性胆囊炎中药复方的用药配伍规律进行分析探讨,以期慢性胆囊炎的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

进入中国知网中的专利数据库和国家知识产权局中国专利公布公告网站(<http://epub.sipo.gov.cn/>),以“慢性胆囊炎”和“中药”或“中成药”或“方剂”为关键词,检索治疗慢性胆囊炎的中药专利复方。检索建库至2020年3月31日所有相关的中药专利复方。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:治疗慢性胆囊炎的中药专利复方。排除标准:单味中药处方;含中药提取物的处方;中西药物联用的处方;民族医药处方;以不同剂型重复发表的处方;包含 ≥ 2 种方剂的处方;剂型为药酒、外用膏药、穴位贴敷的处方。

1.3 数据规范及数据表建立

选取中医专利数据库专利主权项中的复方药物,建立Excel表。根据《中药学(第十版)》^[5]规范药名,如金铃子改为川楝子,川军改为大黄,双花改为金银花,旱莲草改为墨旱莲,元胡、玄胡改为延胡索,清半夏、姜半夏、法半夏改为半夏等。

1.4 数据导入与核对

通过古今医案云平台“医案统计分析”中“医案标准化”模块,将整理后的Excel表按要求导入数据库,由2人负责进行审核,后纳入标准池进行分析。

1.5 统计分析

通过古今医案云平台中“数据挖掘分析”模块,对中药专利复方中的中药进行频次统计、关联分析和聚类分析(欧氏距离,最长距离法),利用复杂网络分析得出核心方药及配伍。

2 结果

共纳入分析170个治疗慢性胆囊炎的中药专利复方,复方中最少药物数量为2个,最多为33个,共涉及391味中药,用药总频次为2103,复方平均用药12味。

2.1 用药属性分析

对170个专利复方中药物的四气频次进行分析,前3位分别为寒(535次)、微寒(489次)、温(460次),以寒和微寒为主,温、平次之。对药物五味频次进行分析,前3位分别为苦(1141次)、辛(839次)、甘(653次),以苦为主,辛、甘次之。对药物归经频次进行分析,前3位分别为肝(1034次)、脾(908次)、胃(773次),以肝经为主,脾、胃经次之。结果见图1。

2.2 用药频次分析

统计治疗慢性胆囊炎用药频次前30的中药,分别是利湿退黄药:金钱草、茵陈、虎杖;渗湿燥湿药:茯苓、白术、半夏;清热药:黄芩、栀子、蒲公英、黄连、金银花、龙胆;理气药:柴胡、枳壳、川楝子、木香、陈皮、香附、枳实、厚朴、青皮;活血药:郁金、延胡索、川芎、丹参;泻下药:大黄;消食药:山楂、鸡内金;缓急止痛药:白芍、甘草。结果见表1。

2.3 关联规则分析

支持度表示同时包含A和B的事务占所有事务的比例。置信度表示使用包含A的事务中同时

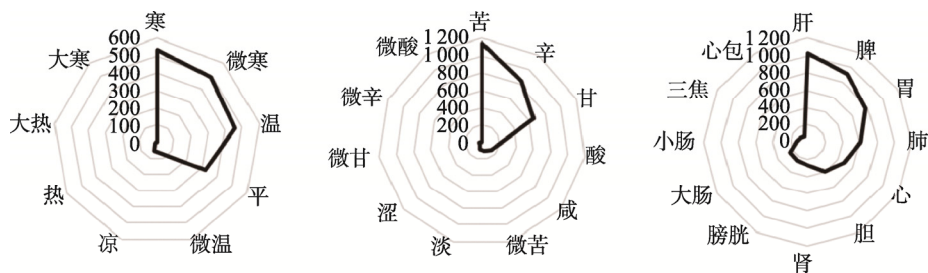


图1 药物四气、五味和归经分析

Fig. 1 Analysis of the four Qi, five flavors and meridian of drugs

表 1 治疗慢性胆囊炎用药频次前 30 的中药

Tab. 1 Chinese medicines with use frequency in the top 30 used in the treatment of chronic cholecystitis

序号	药名	频次	百分比/%	序号	药名	频次	百分比/%
1	柴胡	78	45.88	16	鸡内金	30	17.65
2	甘草	77	45.29	17	栀子	29	17.06
3	郁金	75	44.12	18	枳实	28	16.47
4	金钱草	70	41.18	19	白术	28	16.47
5	茵陈	63	37.06	20	茯苓	28	16.47
6	白芍	58	34.12	21	虎杖	26	15.29
7	大黄	55	32.35	22	黄连	25	14.71
8	川楝子	49	28.82	23	金银花	23	13.53
9	黄芩	48	28.24	24	半夏	22	12.94
10	延胡索	47	27.65	25	厚朴	22	12.94
11	枳壳	46	27.06	26	青皮	20	11.76
12	木香	38	22.35	27	丹参	19	11.18
13	陈皮	37	21.76	28	川芎	18	10.59
14	香附	32	18.82	29	龙胆	18	10.59
15	蒲公英	31	18.24	30	山楂	17	10.00

包含 B 事务的比例。提升度反映了关联规则中的 A 与 B 的相关性，提升度>1 且越高表明正相关性越高。根据现有数据集结果和常用药物配伍关系原则，将支持度设置为 0.10，置信度设置为 0.60，得到关联规则共 18 个。在治疗慢性胆囊炎药物关联方面，后项集中于柴胡、甘草、金钱草、郁金，前项集中于白芍、黄芩、大黄、川楝子、延胡索、枳壳、木香、鸡内金、枳实、金银花、半夏。结果见表 2。

表 2 治疗慢性胆囊炎的常见关联药物

Tab. 2 Commonly associated drugs for the treatment of chronic cholecystitis

序号	前项	后项	同现频次	置信度	支持度	提升度
1	白芍	柴胡	43	0.74	0.25	1.61
2	白芍	甘草	39	0.67	0.23	1.48
3	黄芩	柴胡	37	0.77	0.22	1.68
4	大黄	金钱草	36	0.65	0.21	1.58
5	川楝子	柴胡	31	0.63	0.18	1.37
6	川楝子	郁金	30	0.61	0.18	1.38
7	川楝子	金钱草	30	0.61	0.18	1.48
8	延胡索	柴胡	28	0.60	0.16	1.31
9	枳壳	柴胡	28	0.61	0.16	1.33
10	木香	柴胡	26	0.68	0.15	1.48
11	木香	金钱草	23	0.61	0.14	1.48
12	鸡内金	郁金	19	0.63	0.11	1.43
13	鸡内金	甘草	18	0.60	0.11	1.32
14	鸡内金	柴胡	18	0.60	0.11	1.31
15	枳实	金钱草	18	0.64	0.11	1.55
16	金银花	甘草	17	0.74	0.10	1.63
17	枳实	柴胡	17	0.61	0.10	1.33
18	半夏	柴胡	17	0.77	0.10	1.68

2.4 用药聚类分析

对用药频次前 20 位的中药进行聚类分析，根据聚类分析结果，以分组距离>8 为界，得到 7 类药物。结果用圆形树状聚类图表示，见图 2。

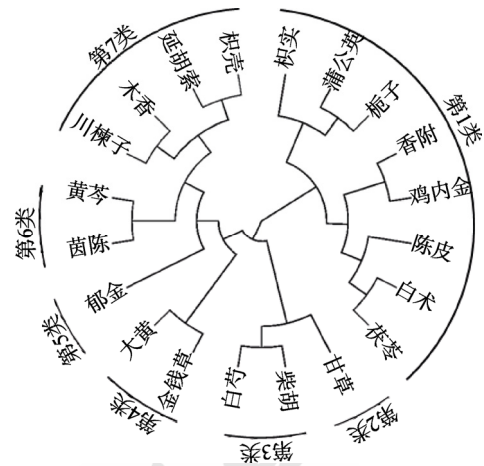


图 2 用药频次前 20 位的中药聚类分析

Fig. 2 Cluster analysis of Chinese medicine with use frequency in the top 20

2.5 复杂网络分析

2.5.1 节点度网络分析 选择古今医案云平台复杂网络分析，节点度设置为 110，提取治疗慢性胆囊炎处方中的核心药物。节点度越大，药物越重要。核心药物网络由金钱草、甘草、郁金、柴胡、白芍、茵陈、大黄、川楝子等 30 味中药组成。结果见图 3。

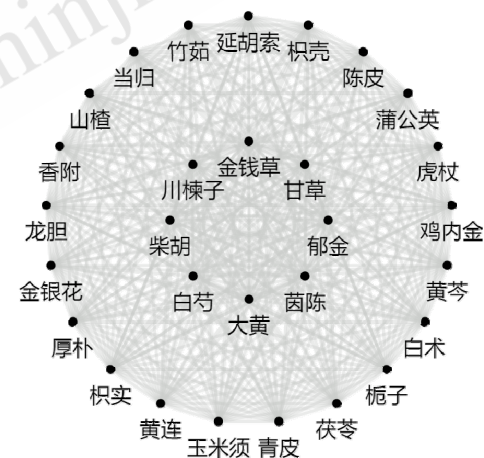


图 3 核心用药网络分析图

Fig. 3 Core medication network analysis diagram

2.5.2 边权重网络分析 应用古今医案云平台复杂网络分析，提取治疗慢性胆囊炎处方中的核心药物配伍，边权重越大，提示药物关系越密切。将边权重≥70、边权重≥60、边权重≥50 绘制成图 4。由图可知，药物配伍关系以疏肝利胆、柔肝缓急、泻下通腑、利湿退黄配伍为主。

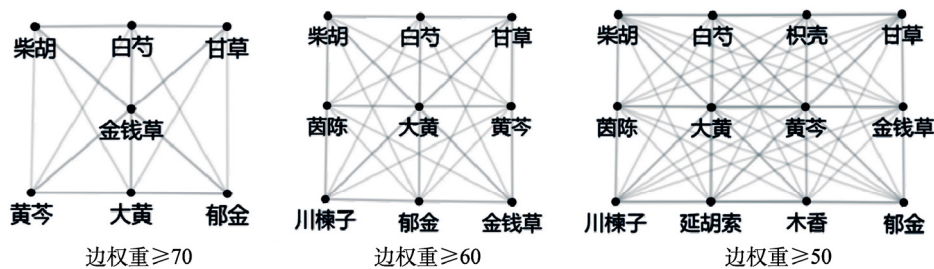


图4 核心配伍网络分析图

Fig. 4 Core compatibility network analysis diagram

3 讨论

慢性胆囊炎归属中医“胁痛”“胆胀”等范畴，病变脏腑主要在胆，涉及肝、脾、胃。慢性胆囊炎多为情志不遂、饮食不节、感受外邪、虫石阻滞及劳伤过度所致，病机为胆失通降，不通则痛或胆络失养，不荣则痛。“慢性胆囊炎的中医诊疗共识”^[6]将慢性胆囊炎证型分为肝胆气滞证、肝胆湿热证、气滞血瘀证、肝郁脾虚证等，治疗以疏肝利胆、清热祛湿、理气活血、健脾和胃为主。

用药基本信息分析发现，中药专利复方治疗慢性胆囊炎的药物以苦寒为主，辅以辛温，归经以肝经为主，体现了“胆病从肝论治”“肝胆共主疏泄”的理论。用药频次分析显示，治疗慢性胆囊炎常用药物有柴胡、甘草、郁金、金钱草、茵陈、白芍、大黄、川楝子、黄芩、延胡索等，药物类型以利湿退黄药、疏肝理气药、清热解毒药、利湿燥湿药、活血化瘀药、泻下药、消食药为主，体现了胆囊炎的基本治法为疏肝利胆、清热利湿、理气活血、泻下通腑，反映出胆“以通为用”“以降为顺”的生理特点和“久病入络”“久病多瘀”的病理特点。关联规则分析显示，在治疗慢性胆囊炎方面，常见药对有白芍-柴胡、白芍-甘草、黄芩-柴胡、大黄-金钱草、川楝子-柴胡、川楝子-郁金、川楝子-金钱草等，体现了治疗慢性胆囊炎疏肝柔肝、缓急止痛、和解表里、清热利湿、疏肝利胆的配伍方法，反映出“肝胆并治”“体用同调”的治疗理念。治疗方法及理念也得到相关文献的支持，如刘向津等^[7]研究显示，治疗慢性胆囊炎常用药物有柴胡、枳实、白芍、黄芩、郁金、甘草、金钱草、大黄、川楝子、延胡索等。梁艺钟^[8]研究表明，治疗慢性胆囊炎常用柴胡、金钱草、甘草、白芍、大黄5味中药，常用药对有白芍-柴胡、甘草-柴胡、柴胡-大黄、柴胡-金钱草等。陈慕媛等^[9]研究显示，疏肝利胆法治疗慢性胆囊炎疗效确切。

贾良林等^[10]治疗慢性胆囊炎在疏肝同时应用利胆通腑、健脾燥湿、活血化瘀等法，从“气湿瘀”治疗慢性胆囊炎。

聚类分析得到7类药物。第1类：枳实、蒲公英、栀子、香附、鸡内金、陈皮、白术、茯苓为清热利湿、燥湿健脾、理气止痛类；第2,3类：甘草、柴胡、白芍为疏肝柔肝、缓急止痛类，是四逆散的化裁方；第4,5,6类：金钱草、大黄、郁金、茵陈、黄芩为清热利湿类，是茵陈蒿汤的加减方；第7类：川楝子、木香、延胡索、枳壳为理气止痛类，含有金铃子散。体现了治疗慢性胆囊炎常用清热利湿、疏肝利胆、理气止痛类药物。复杂网络分析发现，治疗胆囊炎的核心用药以疏肝利胆、柔肝缓急、泻下通腑、利湿退黄类药物为主，形成的药物组合多为治疗慢性胆囊炎的经典方和经验方，如四逆散、金铃子散、颠倒木金散、大柴胡汤、茵陈蒿汤，胆囊炎以气滞为主者，可选用四逆散、金铃子散、颠倒木金散理气止痛；胆腑不通者，可选用大柴胡汤、茵陈蒿汤泻热通腑。刘丽萍等^[11]研究发现，四逆散可明显改善慢性胆囊炎患者症状。郭雨菲等^[12]研究显示，茵陈蒿汤治疗慢性胆囊炎效果显著。王翠芳等^[13]研究发现，金铃子散具有明显的镇痛抗炎作用。陈佳骏等^[14]研究发现，大柴胡汤可显著改善慢性结石性胆囊炎患者胆囊收缩功能。本课题组^[15]研究发现，利胆汤(柴胡、茵陈、木香、金钱草、白芍、甘草、厚朴、枳实、大黄等)治疗胆囊炎临床疗效确切；孔俊飞等^[16]研究显示，利胆汤有明显的利胆作用，能增加胆汁中胆汁酸含量，降低胆固醇和胆红素含量。这些研究结果与本次的专利复方挖掘结果相符合，也验证了数据挖掘所产生核心药物的功效。

综上所述，本研究利用数据挖掘技术，揭示了治疗慢性胆囊炎中药专利复方的核心用药及配

伍规律,为慢性胆囊炎的临床治疗用药提供了参考。临床治疗慢性胆囊炎可着重选用苦寒、归肝经的中药,重点把握“不通则痛”的病机特点,在辨证论治的基础上灵活选用利胆退黄药、疏肝理气药、清热利湿药、泻下通腑药等;在配伍上可选用疏肝柔肝、缓急止痛、和解表里、清热利湿、疏肝利胆药对,将治胆与治肝相结合;在方剂应用上可优先选用四逆散、金铃子散、大柴胡汤、茵陈蒿汤等基础方。

REFERENCES

- [1] HE X Y, SHI J. Consensus on diagnosis and treatment of chronic cholecystitis and gallstones in China (2018)[J]. J Clin Hepatol(临床肝胆病杂志), 2019, 35(6): 1231-1236.
- [2] CHEN M Y, LI H B, TANG H M, et al. Meta-analysis on effectiveness and safety of modified *Shuganlidan* decoction and *Xiaoyanlidan* pills in treating chronic cholecystitis[J]. Pharm Today(今日药学), 2018, 28(5): 344-348.
- [3] YU Q, LI J H, LI Z Y, et al. Research on medical record knowledge service and sharing system of traditional Chinese medicine based on ontology[J]. China Digit Med(中国数字医学), 2017, 12(5): 103-105.
- [4] HE Y Q, DENG Y H, MO J H, et al. Medication rules of traditional Chinese medicine patent compound prescriptions in treating insomnia in 2009-2019[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(16): 1926-1932.
- [5] 钟赣生. 中药学[M]. 第 10 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [6] 张声生, 朱生樑, 王宏伟, 等. 胃食管反流病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(4): 321-326.
- [7] LIU X J, GUO H. Analysis on composition and medication regularities of prescriptions of traditional Chinese medicine in treating chronic cholecystitis[J]. Tianjin J Tradit Chin Med(天津中医药), 2017, 34(6): 384-387.
- [8] LIANG Y Z. Shuganlidan combined conventional western medicine treatment of chronic cholecystitis efficacy and safety evaluation system[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2019.
- [9] CHEN M Y, LI H B, TANG H M, et al. Meta analysis on the effectiveness and safety of modified Shugan Lidan Decoction in treating chronic cholecystitis[J]. Northwest Pharm J(西北药学杂志), 2018, 33(6): 844-848.
- [10] 贾良林, 谢晶日, 张启佳, 等. 谢晶日教授从“气湿瘀”论治慢性胆囊炎经验举隅[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(6): 474-476.
- [11] LIU L P, WANG B C. Experience introduction of WANG Bangcai in applying sini powder[J]. J New Chin Med(新中医), 2019, 51(2): 63-65.
- [12] GUO Y F, SUN F X, LI X L, et al. Clinical application of Yinchenhao decoction in hepatobiliary disease[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2020, 22(3): 57-60.
- [13] WANG C F, YANG J Y, XIAO B K, et al. Comparison of analgesic and anti-inflammatory effect of Jinlingzisan compound and its single herbal[J]. Sci Technol Eng(科学技术与工程), 2018, 18(24): 209-212.
- [14] CHEN J J, ZHANG H Y, CAO X D, et al. Effects of Dachaihu Decoction on gallbladder contractile function in patients with chronic calculous cholecystitis[J]. Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志), 2020, 54(S1): 44-46.
- [15] ZHANG C G, FENG G N, WU J T, et al. The clinical observation of Lidantang on gallstones with cholecystitis in 66 cases[J]. Med Recapitul(医学综述), 2011, 17(8): 1270-1271.
- [16] KONG J F, LI Y T, WU J T, et al. Cholagogic effect of Lidantang in rats[J]. China Med Her(中国医药导报), 2013, 10(35): 21-23.

收稿日期: 2020-04-06
(本文责编: 李艳芳)