

基于数据挖掘探讨中医药治疗艾滋病相关性腹泻用药规律研究[※]

● 刘晶晶 彭鑫 杨欣怡 张春梅 唐丽燕 周天玉[▲]

摘要 目的:基于数据挖掘方法,探讨中医药治疗艾滋病相关性腹泻的组方用药规律,为临床用药研究提供参考。方法:检索中国知识资源总库(CNKI)、中文科技期刊数据库(维普网)、中国学术期刊数据库(万方数据)从建库至2019年12月收录的中医药治疗艾滋病相关性腹泻的临床研究文献,提取相关方剂,建立数据库,采用中医传承平台软件(V2.5),分析用药频次、常用药物组合、功效分布、配伍规律及新方。结果:收集并筛选出48首治疗艾滋病相关性腹泻的方剂;使用频率较高的单味中药有白术、甘草、茯苓、黄连、党参等;高频次药对包括白术-茯苓,白术-甘草,党参-白术等;关联规则分析置信度为1的药对有茯苓→白术,甘草、茯苓→白术,党参、茯苓→白术;通过复杂系统聚类分析,演化出10个核心药物组合,获得新处方5首。结论:中医治疗艾滋病相关性腹泻以健脾益气、利水渗湿为主;新方组方规律以温补脾肾、收敛止泻为主。

关键词 艾滋病相关性腹泻;中医药;数据挖掘;用药规律

艾滋病(Acquired immune deficiency syndrome, AIDS)又叫获得性免疫功能缺陷综合征,是由艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)侵入人体,攻击和杀伤CD4+T淋巴细胞,导致人体免疫功能缺陷,各种机会性感染随之发生。引起艾滋病相关性腹泻的原因很多,有机会性感染、抗病毒药物副作用、肠道菌群失调或者患者自身体质问题,临床上艾滋病相关性腹泻(HIV/AIDS related diarrhea, HRD)的发生率为30%~80%,在发展中国家则高达90%,是导致AIDS患者死亡的重要因素之一^[1]。因艾滋病相关性腹泻病因复杂,且容易反复发作,目前暂无较好的解决方案。中医药在腹泻治疗方面积累了丰富的经验,

而中医药在HRD的治疗已有三十余年,因此本研究采用数据挖掘方法,通过对国内期刊收录的相关文献进行分析,探索中医药治疗HRD的用药规律,以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献来源 中文检索词:获得性免疫缺陷综合征、艾滋病、腹泻、中医药、中西医结合等;英文检索词:HIV、AIDS、diarrhea等。检索中国知识资源总库(CNKI)、中文科技期刊数据库(维普网)、中国学术期刊数据库(万方数据)从建库至2019年12月收录的与HRD相关的文献,检索时间为2019年12月。

1.2 纳入标准 ①治疗HRD的中医临床研究文献,包括病例报告、临床试验、随机对照试验、多中心研究、专方专药的研究、专家经验等;②治疗HRD的中西医结合临床研究文献中医部分;③文献报道的方剂包括全部药物组成。

1.3 排除标准 ①综述、动物实验等文献;②护理、食疗等治疗HRD的文献;③针灸、脐贴等外治法治疗

[※]基金项目 四川省省级科研院所基本业务专项(No. A-2019N-31);四川省科技厅重点研发项目(No.2020YFS0369)

[▲]通讯作者 周天玉,女,助理研究员。主要从事中医药信息挖掘等方面研究。E-mail:280690218@qq.com

• 作者单位 四川省中医药科学院(四川 成都 610041)

HRD的文献;④中药提取物或有效成分的药物类治疗HRD的文献;⑤重复收录的文献。

1.4 研究方法

1.4.1 原始资料的保存 把检索到的文献输入保存到计算机资料库中。

1.4.2 整理原始资料 逐项记录文献的标题、作者、发表年份、文献来源、中医证型、方剂名和中药名。

1.4.3 数据的预处理 参考《中华人民共和国药典》^[2]和2015年版《中药学》^[3],将表达同义的中药归类后进行标准化处理。如“生白术”“麸炒白术”“焦白术”统一为“白术”,“白附片”“黑顺片”“炮附片”规范为“附子”等。

1.4.4 数据录入 整理原始文献资料,确定统计变量,为每个统计变量采用规范化的名称,按照规范好的中药名称来描述;将所有数据依据上述方法输入到中医传承平台中。

1.5 数据分析 打开“中医传承辅助平台”,选择“数据分析”模块中“方剂分析”,进行组方规律分析。组方规律设置支持度个数为15次,置信度为0.8;新方分析应用聚类分析,设置相关度为6,惩罚度为2,进行聚类分析,点击“提取组合”,发现新组方。

2 结果

共检索出1002篇相关文献,筛选后得到114篇文献,文献涉及中药方剂48首,其中无名方14首。

2.1 用药频次 48首方剂涉及中药98味,总使用频次为580次。使用频次≥10次的药物有20味,共出现355次,占总用药次数的61.2%,其中使用频次前五位的中药依次为白术、甘草、茯苓、党参、黄连。见表1。

2.2 用药功效分类 结果显示,治疗HRD用药功效前五位依次为补虚药、利水渗湿药、收涩药、清热药、解表药。补虚药在所有用药中所占比例最大,达

35.2%,并以补气药为主,在补虚药中所占比例为77%。其中,白术、甘草、党参、山药为常用的补气药,补骨脂为常用的补阳药;利水渗湿药以利水消肿药为主,常用茯苓、薏苡仁;清热药以清热燥湿药为主,常用黄连、黄芩;收涩药以敛肺涩肠药为主,常用五味子、肉豆蔻;解表药常用葛根。见表2。

表2 中医药治疗HRD文献高频用药功效分类

功效	高频药物	频次(次)	比例(%)
补虚药	白术、甘草、党参、山药、 白芍、大枣、黄芪、补骨脂	204	35.2
利水渗湿药	茯苓、薏苡仁	61	10.5
收涩药	五味子、肉豆蔻	55	9.5
清热药	黄连、黄芩	54	9.3
解表药	葛根	47	8.1
理气药	陈皮、木香	42	7.2
温里药	附子、干姜	39	6.7
化湿药	砂仁	22	3.8
化痰止咳平喘药	半夏	19	3.3
消食药	山楂	16	2.8
止血药	炮姜	7	1.2
活血化瘀药	延胡索	4	0.7
祛风湿药	木瓜	3	0.5
驱虫药	槟榔	3	0.5
开窍药	石菖蒲	2	0.3
安神药	远志	1	0.2
泻下药	大黄	1	0.2
合计		580	

2.3 组方规律分析 设置支持度个数为15次,置信度为0.8,选择用药模式得到常用药对22条,包含10味药物,其中频次最高的药物组合是“白术、茯苓”,出现频次为29次。见表3。

在此条件下的关联规则分析结果显示,置信度大于0.8的药物组合共11组,其中茯苓→白术、甘草,茯苓→白术、党参,茯苓→白术的置信度最高,也就是说,针对HRD的中药组方,使用茯苓,或党参、茯苓,或甘草、茯苓时,必定会使用白术。见表4。

2.4 基于聚类的方剂组方规律分析 选择相关系数为6,惩罚系数为2,通过复杂系统聚类分析,演化出10个核心药物组合。见表5。

在核心组方的基础上,再次聚类得到5首新处方。见表6。

利用软件的“网络展示”功能,直观展示出药物不同组合之间的关系。见图1、图2。

表1 治疗HRD方剂中频次为10次以上的药物

序号	药物	频次(次)	序号	药物	频次(次)
1	白术	36	11	黄芩	15
2	甘草	32	12	黄芪	15
3	茯苓	29	13	补骨脂	14
4	党参	28	14	半夏	14
5	黄连	26	15	陈皮	13
6	山药	19	16	大枣	12
7	干姜	16	17	肉豆蔻	10
8	薏苡仁	16	18	葛根	10
9	白芍	15	19	附子	10
10	木香	15	20	砂仁	10

表3 中医药治疗HRD方剂常用药对

序号	药对	频次(次)	序号	药对	频次(次)
1	白术,茯苓	29	12	黄连,党参	16
2	白术,甘草	25	13	黄芪,白术	15
3	党参,白术	23	14	白术,薏苡仁	15
4	党参,甘草	22	15	白术,白芍	15
5	甘草,茯苓	20	16	白术,山药	15
6	黄连,甘草	20	17	山药,甘草	15
7	党参,茯苓	20	18	茯苓,薏苡仁	15
8	白术,甘草,茯苓	20	19	黄连,干姜	15
9	党参,白术,茯苓	20	20	白术,茯苓,薏苡仁	15
10	白术,山药	17	21	党参,甘草,茯苓	15
11	黄连,白术	17	22	党参,白术,甘草,茯苓	15

表4 中医药治疗HRD方剂中的关联规则分析

规则	置信度
茯苓→白术	1
甘草,茯苓→白术	1
党参,茯苓→白术	1
薏苡仁→白术	0.9375
薏苡仁→茯苓	0.9375
干姜→黄连	0.9375
山药→白术	0.8947
党参,白术,甘草→茯苓	0.8823
党参,白术→茯苓	0.8695
党参→白术	0.8214
白术→茯苓	0.8056

表5 用于新方聚类的药物组合

核心组方	核心组方
五味子,肉豆蔻,补骨脂	半夏,黄连,干姜
吴茱萸,防风,陈皮	黄芩,半夏,大枣,干姜
茯苓,炮姜,车前草	茯苓,炮姜,薏苡仁
苍术,槟榔,马齿苋	苍术,槟榔,续断
升麻,车前草,党参	升麻,党参,山楂

表6 基于熵层次聚类的治疗HRD新处方

序号	新方组合
1	五味子,肉豆蔻,补骨脂,半夏,黄连,干姜
2	吴茱萸,防风,陈皮,黄芩,半夏,大枣
3	茯苓,炮姜,车前草,薏苡仁
4	苍术,槟榔,马齿苋,续断
5	升麻,车前草,党参,山楂

3 讨论

艾滋病是目前临床上难以治愈的疾病,腹泻是其常见并发症。艾滋病相关性腹泻归属于中医学“泄泻”范畴。从目前的文献报道来看,HRD主要是由于脏腑功能失调,水液代谢障碍,汇聚肠道而致^[7];临床常见的证型有脾胃虚弱、脾肾阳虚和肝脾不和;治疗从培补元气入手,以健脾益气为主,注重温肾健脾和调和肝脾,以参苓白术散为基本方^[4-6]。

中医传承辅助平台软件是由中国中医药科学院研发的,采用数字化、智能化和综合化手段,分析用药经验,对于总结某疾病或名老中医的用药经验,发现新方有重要的辅助作用^[11]。本研究采用中医药传承辅助平台对中医治疗HRD的文献进行分析,结果发现114篇中医治疗HRD的文献涉及中药方剂48首,共涉及98味中药,其中大部分以经典处方加减为主,自拟方14首。结果显示,高频用药包括白术、甘草、茯苓、黄连、党参、山药、薏苡仁、白芍、干姜等。功效分析结果显示,主要为补虚药、利水渗湿药、清热药、解表药、温里药、理气药、收敛药及化湿药等8类。李中梓在“治泄九法”中提出“淡渗法、升提法、清凉法、疏利法、甘缓法、酸收法、燥脾法、温肾法、固涩法”,从九法中可以看出,与高频药物功效基本一致。其中补虚药以补气药为主,白术的使用频次居首,补气药在补虚药中所占比例为77%,由此可见补气药在HRD治疗中居重要作用。

白术可健脾除湿,燥湿利水,是治疗脾虚泄泻的要药,主要化学成分为挥发油、白术多糖、白术内酯类等,白术多糖可有效提高免疫力,是提高免疫力的有效成分之一,白术内酯I是健脾运脾的有效成分^[8]。

图1 用于新方聚类的药物组合网络展示

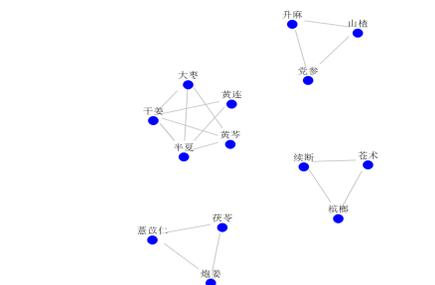
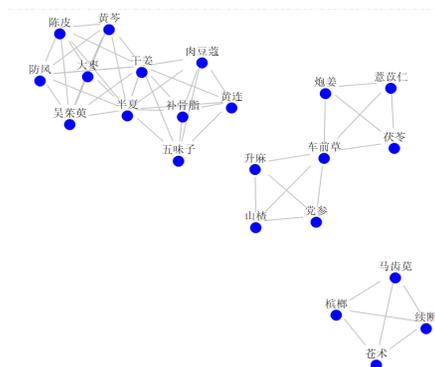


图2 新方聚类的核心组合网络展示



高频用药中除了黄连、白芍、干姜之外,其它均是参苓白术散的组成药物。黄连清热燥湿、泻火解毒,善除脾胃大肠湿热,同时黄连有很广的抗菌范围,对痢疾杆菌、伤寒杆菌、大肠杆菌等均有较显著抑制作用^[3],艾滋病患者免疫力低下,本身容易合并机会性感染,HRD 治疗中,可以常规使用黄连预防或治疗肠道感染;白芍具有养血调经,平肝止痛,敛阴止汗之功,HRD 患者使用白芍,主要取其平肝止痛之效,配白术治肝脾不调;干姜温中散寒,健运脾阳,HRD 多为慢性腹泻,久泻必伤脾阳。

从关联关系挖掘结果可以看出,中医治疗 HRD 的常用药对为茯苓-白术,甘草-茯苓-白术,党参-茯苓-白术等,各药对组合主要通过相须、相使配伍关系来增强疗效,发挥益气健脾除湿的作用。其中支持度最高的药对为茯苓-白术,两药相配,增强健脾渗湿功效。杨益萍对古代医籍泄泻医案用药规律的发掘研究也指出,古代治疗泄泻最常用的药对组合为茯苓-白术^[9],这也体现了 HRD 治疗方法还是以中医古代治疗泄泻经验为基础。

本研究发现了 5 个新方:方 1 由五味子、肉豆蔻、补骨脂、半夏、黄连、干姜组成,由半夏泻心汤及四神丸合方加减,有温肾散寒,涩肠止泻,调和寒热之功,可用于肾阳虚、寒热不调型 HRD;方 2 由吴茱萸、防风、陈皮、黄芩、半夏、大枣组成,有寒热平调,消痞止泻的作用,可用于肝脾不和,寒热不调型 HRD;方 3 由茯苓、炮姜、车前草、薏苡仁组成,有健脾除湿止泻之功,可用于脾虚湿盛型 HRD;方 4 由苍术、槟榔、马齿苋、续断组成,有温补肝肾,燥湿凉血止泻之功,可用于寒湿型 HRD;方 5 由升麻、车前草、党参、山楂组成,有益气升阳除湿止泻之功,可用于脾虚湿盛型 HRD。

HRD 病因较多,病机复杂,治法也较为多样,从文献数据挖掘中可见一斑。从研究结果来看,目前主要以益气健脾、利水渗湿为治法,与泄泻的基本病机较为一致^[10];从新方组方规律来看,更侧重于温补脾肾,收敛止泻,这也为后期研究提供了方向。当然,数据挖掘也有一定局限性,本研究处方数相对较少,其得到的核心组方和新方还需进一步临床验证。

参考文献

- [1] 朱柯颖,郭会军,李鹏宇,等.从脾胃论治艾滋病相关腹泻[J]. 中医临床研究,2020,12(6):16-17,44.
- [2] 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,2015.
- [3] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2010.
- [4] 张亚萍,梁 健,邓 鑫,等.试析赧补元气在艾滋病相关性腹泻防治中的作用[J]. 中华中医药杂志,2011,26(9):1987-1989.
- [5] 张亚萍,邓 鑫,梁 健,等.艾滋病相关性腹泻从“脾胃后天之本”论治[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(12):2343-2345.
- [6] 李永亮,邓 鑫,梁 健,等.艾滋病相关性腹泻中医证候学研究[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(11):2166-2167.
- [7] 李永亮,唐红珍,邓 鑫,等.从李中梓“治泄九法”谈艾滋病相关性腹泻的防治[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(6):1114-1116.
- [8] 曾星星,鹿爱娟,高晓慧,等.白术化学成分的检测方法及其研究进展[J]. 农产品加工,2019(23):82-85,89.
- [9] 杨益萍,白 钰,马凤岐,等.古代医籍泄泻医案用药规律的发掘研究[J]. 中华中医药杂志,2019,34(10):4881-4884.
- [10] 张 菁,陈涤平,靳政玺,等.从“脾病则泄泻”治疗腹泻临床体会[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(9):180-181.
- [11] 唐仕欢,申 丹,卢 朋. 中医药传承辅助平台运用评述[J]. 中华中医药杂志,2015,30(2):329-331.

(收稿日期:2020-08-04)

(本文编辑:金冠羽)

(上接第 49 页)

- [27] 霍松妹,赵永辰,李元滨,等.动脉粥样硬化的中医病机探析[J]. 医学研究与教育,2016,33(6):64-67.
- [28] 麻 莉,杨迎飞,童晓云.《金匮要略》“阳微阴弦”病机在动脉粥样硬化治疗中的应用探讨[J]. 浙江中医药大学学报,2017,41(11):855-859.
- [29] 李 敏,全小林.全小林运用清热药物治疗 2 型糖尿病经验[J]. 北京中医药,2017,36(6):508-510.
- [30] 苏建锋. 中医温阳健脾法与降糖药合用治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗抗阳虚 41 例患者观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(87):220.
- [31] 晏和国,杨 博,侯建婷,等.2 型糖尿病气阴两虚证与中医体质分布特点及其相关性[J]. 中医药通报,2017,16(3):46-49.

- [32] 王姗姗,张文高,吴 敏,等.黄连微粉干预颈动脉粥样硬化斑块及其机制研究[A]. 中国中西医结合学会心血管病专业委员会.第八次全国中西医结合心血管病学术会议论文集[C]. 中国中西医结合学会心血管病专业委员会:中国中西医结合学会,2007:2.
- [33] 刘美霞,张文高,殷镜海,等.大黄微粉干预颈动脉粥样硬化斑块的超声学研究[J]. 江苏中医药,2008(7):31-33.
- [34] 刘龙涛,吴 敏,张文高,等.虎杖苷对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的干预研究[J]. 北京中医药,2009,28(3):172-175.

(收稿日期:2020-12-20)

(本文编辑:金冠羽)