

# 基于数据挖掘的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 中医用药规律分析<sup>※</sup>

蔡志胜<sup>1</sup> 蔡华钰<sup>2</sup> 王春娥<sup>1▲</sup> 陈志斌<sup>1</sup>

**摘要** 目的:通过数据挖掘分析中医药治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的用药规律。方法:收集中国知网、万方、维普及PubMed等数据库中关于中医药治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关文献,采用Excel 2020进行药物使用频次分析;使用SPSS Modeler 18及Origin 2021软件对药物进行关联及聚类分析,分析该病的中医用药规律并总结出核心药对。结果:共纳入64篇有效文献,累计方剂50首,药物126味,使用频率≥1%的高频药物有26味,茯苓、半夏、陈皮及甘草是使用频次最高的四味药物;性味以温性、辛味为主,多归属肺经;关联分析得到的核心药对为半夏-茯苓。结论:中医药治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的基础治法为化痰祛湿,常配清热化痰、活血化痰及益气健脾之法;基础方剂为二陈汤;核心药对为“半夏-茯苓”。

**关键词** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;中药;数据挖掘

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, OSAHS)是一种以夜间呼吸暂停、打鼾、睡眠觉醒阈值低和白天嗜睡为主要症状的睡眠呼吸障碍性疾病。OSAHS在欧美等发达国家的患病率约为4%~6%<sup>[1-2]</sup>,其中男性、肥胖者患病率更高<sup>[3]</sup>,这与我国流行病学的调查结果相差无几<sup>[4]</sup>。持续性的OSAHS除了表现出呼吸系统的症状外,还常并发高血压<sup>[5]</sup>、冠心病<sup>[6]</sup>及脑卒中<sup>[7]</sup>等心脑血管疾病,影响患者的生活质量,甚至威胁到患者的生命安全。

目前,OSAHS的治疗主要为持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP),但由于CPAP价格较昂贵且不易携带,患者的依从性并不高。研究<sup>[8]</sup>显示,约21.3%的OSAHS患者愿意接受CPAP治疗,而能坚持治疗的仅占9.4%。因此,寻找一种价格实惠、安全性好、患者依从性高的治疗方法势在必行,而中医药在这方面具有优势。司一妹等人<sup>[9]</sup>研究发现,单纯中药治疗在降低Epworth嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)评分方面显著优于安慰

剂,且安全性较高。采用数据挖掘可以通过归纳总结临床用药规律,发现核心药物,有利于OSAHS的临床治疗。因此,笔者采用数据挖掘的方法,挖掘当代中医医家对OSAHS的处方,整理并探索其用药规律,为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 处方来源** 对中国知网(CNKI)、万方数据(WANGFANG DATA)、维普中文期刊(VIP)及PubMed等数据库自建库以来至2022年1月1日的所有文献进行检索。具体方法如下:①以“阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征”AND(“中医”OR“中药”OR“中医药”OR“经验”OR“医案”)为检索式对中文数据库进行初步检索;②以“OSAHS”AND“traditional Chinese medicine”为检索式对PubMed数据库进行初步检索。

## 1.2 处方筛选标准

**1.2.1 纳入标准** ①关于OSAHS的中医药治疗的医案报道、专家经验和随机对照试验等临床研究资料;②以中药口服为主要干预措施,且药方组成完整,剂量明确;③临床治疗效果可靠,用药前后均有客观的检验或检查指标对比;④以1个方剂为基础进行临床证加减者只取该方主要组成;⑤有复诊者只取首诊的方剂。

**1.2.2 排除标准** ①文献中患者合并其他疾病;②综述;③方剂组成不足四味或为中药提取物者。

<sup>※</sup>基金项目 福建省中医学学术流派林求诚(陈志斌)中医肺病学术流派传承工作室建设项目(No. 闽卫中医[2019]129号)

▲通讯作者 王春娥,女,主任医师,副教授,博士研究生导师。主要从事呼吸系统疾病的研究。E-mail:2646455707@qq.com

• 作者单位 1.福建中医药大学附属第二人民医院(福建福州350000);2.厦门大学附属翔安医院(福建厦门361000)

1.3 文献筛选 在对数据库初步检索的基础上阅读题目、摘要、关键词进行第二次筛选;根据纳入标准及排除标准对文献逐篇阅读进行第三次筛选。

1.4 处方整理 两位研究员独立将筛选出的文献的中药处方录入 Excel 2020,由第三位研究员再次审核以确保数据的准确性,确认无误后建立 OSAHS 方药数据库。所录入药物名称、分类、性味、归经等参照《中药学》<sup>[10]</sup>和《中国药典》<sup>[11]</sup>进行规范,如川厚朴规范为厚朴,广郁金规范为郁金,云茯苓规范为茯苓等。

1.5 数据分析

1.5.1 描述性分析 应用 Excel 2020 对 OSAHS 方药数据库中的中药做频次、频率统计,频率超过 1% 视为高频药物。对高频药物的功效、归经、四气、五味属性占比进行统计分析。

1.5.2 关联规则分析 应用 SPSS Modeler 18.0 中 Apriori 算法对高频药物进行关联分析;应用 Cytoscape 3.9.0 对高频药物之间的关联关系进行复杂网络图的可视化绘制及优化。

1.5.3 聚类分析 应用 Origin 2021 对高频药物进行聚类,通过 Ward 方法构建聚类图谱。

2 结果

2.1 文献筛选结果 最终共收集到文献 64 篇,有效方剂 50 首。筛选流程图见图 1。

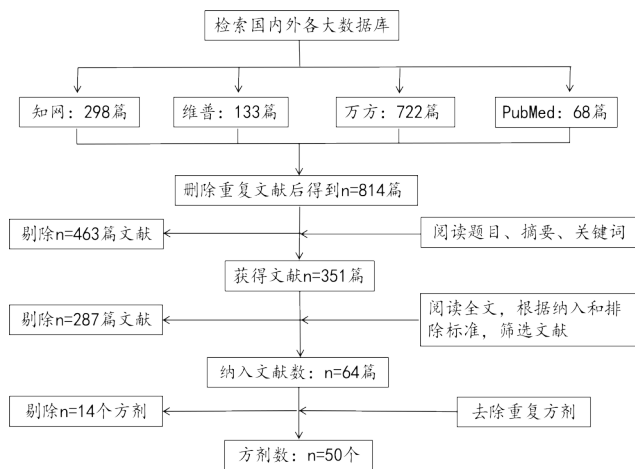


图 1 文献筛选流程图

2.2 药物频次分析 纳入的 50 首方剂共有药物 126 味,药物使用总频次为 573 次,使用频率≥1% 的高频药物 26 味。频次排名前 5 位的依次是:茯苓(38 次, 6.63%)、半夏(36 次, 6.28%)、陈皮(32 次, 5.58%)、甘草(25 次, 4.36%)、石菖蒲(20 次, 3.49%)。见表 1。

表 1 高频药物频次表

编号	药物	频率(%)	频次	编号	药物	频率(%)	频次
1	茯苓	6.63	38	14	丹参	2.09	12
2	半夏	6.28	36	15	红花	1.92	11
3	陈皮	5.58	32	16	枳壳	1.92	11
4	甘草	4.36	25	17	赤芍	1.75	10
5	石菖蒲	3.49	20	18	炙甘草	1.57	9
6	白术	3.32	19	19	柴胡	1.57	9
7	川芎	3.14	18	20	黄芪	1.57	9
8	桃仁	2.79	16	21	地龙	1.40	8
9	郁金	2.44	14	22	浙贝母	1.40	8
10	桔梗	2.44	14	23	党参	1.22	7
11	竹茹	2.44	14	24	生姜	1.22	7
12	枳实	2.44	14	25	厚朴	1.05	6
13	当归	2.27	13	26	连翘	1.05	6

2.3 药物功效、四气、五味和归经分析 按高频药物的功效分类,使用频次最高的是补虚药(82 次, 21%),以补气为主。高频药物的五味以辛味居首(205 次, 33.23%);四气以温性频次最高(171 次, 44.30%);归经中频次最多为肺经(234 次, 22.10%)。见图 2~5。

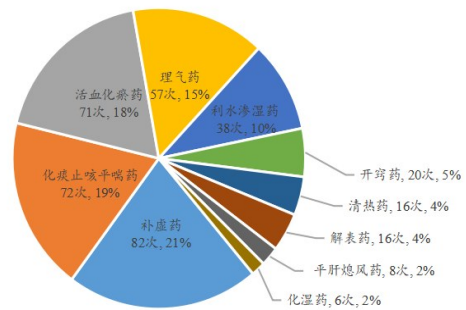


图 2 药物功效频次图

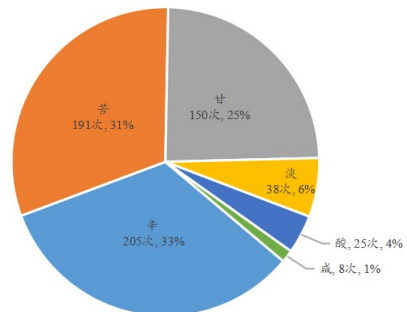


图 3 药物五味频次图

2.4 关联规则分析 设置最小支持度为 0.25,最小置信度 0.90,获取二项关联规则 8 条,三项关联规则 14 条,四项关联规则 1 条。在关联规则中,半夏-茯苓

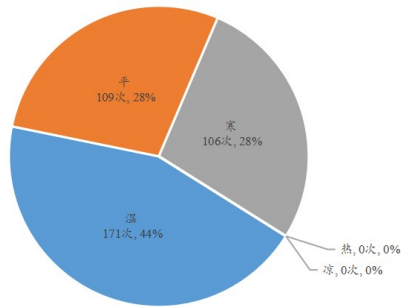


图4 药物四气频次图

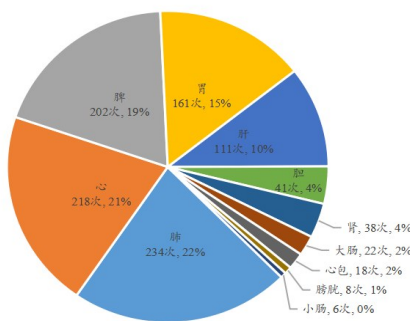


图5 药物归经频次图

支持度最高且提升度>1,表明该药对在数据库中出现频率最大且半夏与茯苓两味中药之间具有正相关性。这提示半夏-茯苓为治疗 OSAHS 的核心药对。在可视化关联复杂网络中,药物间连接线条越粗,颜色越深,表明二者关联性越强。从网络图可以看出,半夏-茯苓这两味药物之间颜色最深,线条最粗,提示半夏-茯苓关联性最强。见表2~4、图6。

表2 高频药物二项关联规则表

后项	前项	实例	支持度	置信度	提升度
茯苓	半夏	36	0.72	0.92	1.21
茯苓	川芎	18	0.36	0.94	1.24
茯苓	郁金	14	0.28	1.00	1.32
茯苓	枳实	14	0.28	1.00	1.32
半夏	竹茹	14	0.28	1.00	1.39
半夏	郁金	14	0.28	0.93	1.29
半夏	枳实	14	0.28	0.93	1.29
陈皮	竹茹	14	0.28	0.93	1.50

**2.5 聚类分析** 对26味高频药物进行Ward聚类分析,构建聚类谱系图。共得到5类。类1:半夏、茯苓、甘草、生姜、陈皮、竹茹、枳壳;类2:红花、桃仁、柴胡、当归、赤芍、桔梗;类3:浙贝母、连翘、厚朴;类4:炙甘草、地龙、党参、白术、黄芪;类5:丹参、枳实、川芎、郁金、石菖蒲。见图7。

表3 高频药物三项关联规则表

后项	前项	实例	支持度	置信度	提升度
茯苓	陈皮+半夏	27	0.54	0.93	1.22
半夏	陈皮+茯苓	27	0.54	0.93	1.29
茯苓	甘草+半夏	18	0.36	1.00	1.32
半夏	石菖蒲+茯苓	16	0.32	0.94	1.30
茯苓	甘草+陈皮	16	0.32	0.94	1.23
半夏	石菖蒲+陈皮	15	0.30	0.93	1.30
茯苓	川芎+半夏	14	0.28	1.00	1.32
半夏	郁金+茯苓	14	0.28	0.93	1.29
半夏	枳实+茯苓	14	0.28	0.93	1.29
陈皮	竹茹+半夏	14	0.28	0.93	1.50
茯苓	郁金+半夏	13	0.26	1.00	1.32
茯苓	枳实+半夏	13	0.26	1.00	1.32
半夏	竹茹+陈皮	13	0.26	1.00	1.39
茯苓	白术+半夏	13	0.26	1.00	1.32

表4 高频药物四项关联规则表

后项	前项	实例	支持度	置信度	提升度
茯苓	甘草+陈皮+半夏	13	0.26	1.00	1.32

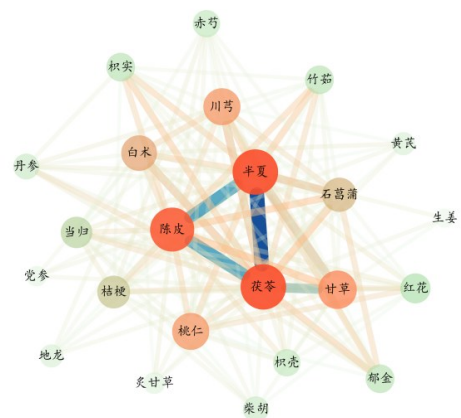


图6 高频药物复杂网络图

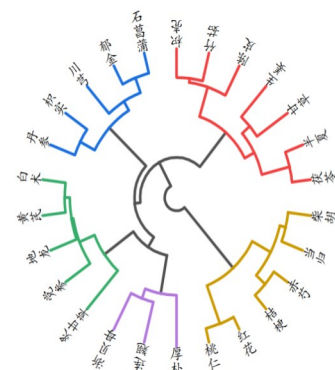


图7 高频药物Ward聚类谱系图

### 3 讨论

OSAHS 是一种常见的呼吸系统疾病,其特征主要是在睡眠过程中由于呼吸暂停而出现低氧血症及睡眠结构紊乱。OSAHS 归属于中医学“鼾症”的范畴。《素问·逆调论》称鼾是“鼻息有声也”,认为“阳明之逆也……肺之络脉逆也”是鼾的病因。隋代医家巢元方首次明确记载鼾症疾病,并从生理结构方面阐述了鼾症的病因,认为“鼾眠者……气有不合,则冲击喉咙而做声”,这与西医学对 OSAHS 的认识非常接近。现代中医医家多认为鼾症病因与痰、瘀、虚相关;病性可见实证、虚证及虚实夹杂,以实证居多。

从频次分析结果可以看出,使用频次排名前 4 位的药物是茯苓、半夏、陈皮及甘草。此四味是二陈汤的重要组成药物。二陈汤主要被用于治疗各种痰证疾病。方中茯苓具有健脾、渗湿之功,一来可使脾气得健则痰无从化生,二来可使体内多余水湿之气得以渗出排泄则痰无以形成。半夏燥湿化痰,祛湿之力较茯苓为甚。两药相配,一方面健脾从根源抑制痰浊形成,另一方面化散已成形之痰浊,相辅相成。陈皮可理气健脾、燥湿化痰,兼具茯苓与半夏之功,加之更增强健脾化痰的疗效。佐使甘草以补脾益气,调和诸药。从药物功效分析可看出,补虚药使用频次最高,其代表药物为甘草、白术、黄芪等,属于补气药,这提示气虚是 OSAHS 发生、发展过程中的一个重要因素,治疗应兼补脾气。在药物四气中,温性药物的使用占比最高。“病痰饮者,当以温药和之”,痰浊是贯穿了 OSAHS 全过程的病理因素<sup>[12]</sup>,温性药物的应用是温化痰饮法的重要体现。五味则主归辛、苦二味,辛味药物能行、能化,具有调达气机、化痰化湿之效;苦味药物能泄、能燥,可燥化痰湿,亦能清后期之痰热。在药物归经方面,使用最多的是归属肺经的药物,引药入病所以达到更好的治疗效果。综合分析,可以认为痰湿是 OSAHS 患者的常见病理因素,气虚是 OSAHS 的主要病机;随着病程进展,痰湿常与瘀、热相兼为病,因此临床上倾向于茯苓、半夏等祛痰化痰药物的应用,并随证配伍补气、活血或清热等药物。

从关联规则分析结果可以看出,在提升度>1 的情况下,二项关联规则中“半夏-茯苓”药对支持度最高(0.72);三项关联规则中“茯苓-陈皮+半夏”药对支持度最高(0.54)。尽管四项关联规则中“半夏-茯苓+陈皮+甘草”支持度仅为 0.26,但其置信度达 1.00,表明该项关联规则预测准确度达 1.00。综合上述分析结

果可以看出半夏-茯苓是治疗 OSHA 的核心药对。从可视化复杂网络图也可以直观看出茯苓与半夏之间密切的关联性。

聚类分析共获得 5 组聚类。第一类为半夏、茯苓、甘草、生姜、陈皮、竹茹、枳壳,为温胆汤的主要药物,改枳实为枳壳,主要用于 OSAHS 脾虚痰湿内蕴证的治疗。枳实重在破气消积,枳壳较枳实则力缓。OSAHS 非一日生成,待症状明显而来求医时病程往往已较久,痰湿内蕴已成。此时脾受困于痰湿,脾虚失健,气本不足,若以枳实破气猛攻,则气虚益甚。第二类为红花、桃仁、柴胡、当归、赤芍、桔梗,为桃红四物汤加减。方中桃仁、红花活血化瘀;当归养血活血;赤芍凉血散瘀;柴胡疏散清热;桔梗祛痰、宣肺。诸药相配,共治 OSAHS 气滞血瘀兼有化热之实证。第三类为浙贝母、连翘、厚朴,浙贝母与连翘同归肺经,均有清热之功,OSAHS 患者常痰蕴化热,痰热胶结,二药同用,清肺经痰热效更佳;配伍燥湿消痰之厚朴,痰湿祛则热自消。研究<sup>[13]</sup>发现,OSAHS 与 TNF- $\alpha$  水平升高之间存在显著关联且其水平与 OSAHS 的严重程度之间呈正相关性。连翘酯苷 A 被证实能明显抑制 TNF- $\alpha$  蛋白的基因表达和分泌<sup>[14]</sup>。浙贝母所含的生物碱成分(如西贝素、浙贝甲素及浙贝乙素等)则能够通过舒张气道而改善 OSAHS 患者上气道狭窄的状况<sup>[15]</sup>。第四类为炙甘草、地龙、党参、白术、黄芪,为补中益气汤的重要组成药物,可针对 OSHA 肺脾气虚之证。肥胖是 OSAHS 发病的危险因素,肥胖者形胜而气羸,形体有余,多痰多湿,不宜过补,故改人参为党参,虽补益之力稍逊,但更重在健肺脾之气;并加黄芪、白术以增强健气化痰之功。第五类为丹参、枳实、川芎、郁金、石菖蒲。方中石菖蒲豁痰开窍;枳实破气化痰;川芎、郁金与丹参三药相配则共奏清热行气活血之功。此类药物针对痰、瘀、热相互胶结的 OSHA 的患者,多见气粗痰鸣、身热烦躁、舌色紫黯或见瘀点等标实症状,治当以涤痰、化瘀、清热之法。

综上,中医治疗 OSAHS 的基础治法为化痰祛湿,常配清热化痰、活血化瘀及益气健脾之法;基础方剂为二陈汤,核心药对为半夏-茯苓。本研究所纳入的文献多为小样本的临床研究,用药的理论基础仍依托于古代文献的理论记载,现代化研究仍有所欠缺。因此,未来可进一步从现代药理学角度研究核心药物治疗 OSAHS 的机制,实现中医药在该疾病领域的现代化。

(下转第 36 页)