

· 预防/保健 中医/康复 ·

# 使用数据挖掘方法总结周郁鸿免疫性血小板减少症组方用药规律

赖正清<sup>1</sup>, 王庆<sup>1</sup>, 凌剑蓉<sup>1</sup>, 周郁鸿<sup>2</sup>

1. 浙江中医药大学附属第二医院儿科, 浙江 杭州 310005;

2. 浙江中医药大学附属第一医院血液科, 浙江 杭州 310006

**摘要:**目的 通过对周郁鸿教授治疗免疫性血小板减少症中药处方的整理、分析, 总结周教授治疗 ITP 的组方用药规律。方法 整理筛选 2010 年 1 月—2015 年 12 月间, 周郁鸿教授在浙江中医药大学附属第一医院门诊治疗的免疫性血小板减少症患者处方 1 102 首, 其中男性 46 人, 女性 71 人, 以中医传承系统 (V2.5) 软件为平台, 专人录入, 双人审核, 建立数据库, 采用关联规则 Apriori 算法、复杂系统熵聚类数据挖掘分析方法, 统计中药使用频次, 分析中药之间的关联规则, 挖掘核心药物组合及新处方。结果 对方进行分析, 中药使用频次前五位的是仙鹤草、黄芪、茜草、茯苓、紫草。组方用药关联规则分析, 前五对分别是“黄芪, 仙鹤草”“茜草, 仙鹤草”“炙甘草, 仙鹤草”“黄芪, 茜草”和“茯苓, 炒麦芽”。中药药对规则分析, 前五对分别是“当归, 黄芪”“党参, 仙鹤草”“炙甘草, 仙鹤草”“白术, 仙鹤草”“酸枣仁, 仙鹤草”。中药用药关联度分析, 前五位分别是“黄芪, 牡丹皮”“白芍, 紫草”“茯苓, 水牛角”“黄柏, 旱莲草”“白芍, 芦根”。挖掘出 30 个 4~5 味中药的核心组合, 在此基础上得到 9 首新处方。结论 周郁鸿教授运用中医药治疗免疫性血小板减少症经验丰富, 临床上她多使用益气滋阴、补益气血、调理肝脾, 清热凉血、滋阴凉血及温补脾肾中药。

**关键词:**周郁鸿; 免疫性血小板减少症; 聚类算法; 关联规则

**中图分类号:** R558.2 R243 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2019)12-2099-04

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001137

## Summary of the rule of Zhou Yuhong's prescription for immune thrombocytopenia by data mining

LAI Zheng-qing, WANG Qing, LING Jian-rong, et al.

Department of Pediatrics, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310005, China

**Abstract: Objective** To analyzing and summarize the rule of Zhou Yuhong's herbal prescription for immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** A total of 1 102 prescriptions of Professor Zhou Yuhong for ITP disease in the outpatient department of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine between January 2010 and December 2015 were collected; the patients included 46 males and 71 females. On the platform of the software of Chinese Medicine Inheritance System (V2.5), the prescriptions were entered by specialists and checked by two persons to establish the database. The association rule mining (Apriori algorithm), entropy of complex system and other data mining methods were used to count the frequency of the herbs in prescriptions, analyze the association rules between traditional Chinese medicine, and mine core prescription herbs combinations and new prescriptions. **Results** According to the analysis of the prescriptions, the top five herbs were *Agrimonia pilosa*, *Astragalus membranaceus*, *Radix rubiae*, *Poria cocos* and *Radix lithospermi*. The association rule analysis for drugs-selecting revealed that the top five pairs were "Astragalus membranaceus and *Agrimonia pilosa*", "Radix rubiae and *Agrimonia pilosa*", "Roasted licorice and *Agrimonia pilosa*", "Astragalus membranaceus and *Radix rubiae*", "Poria cocos and Fried malt". The TCM synergy rules showed that the top five pairs of Chinese medicines were "Angelica sinensis and *Astragalus membranaceus*", "Codonopsis pilosula and *Agrimonia pilosa*", "Roasted licorice and *Agrimonia pilosa*", "Atractylodes macrocephala and *Agrimonia pilosa*", "Semen ziziphi spinosae and *Agrimonia pilosa*". Relevance analysis of traditional Chinese medicines showed that the top five were "Astragalus membranaceus and Peony bark", "Paeonia lactiflora and *Radix lithospermi*", "Poria cocos and Buffalo horn", "Cortex *Phellodendri* and *Eclipta*", "Paeonia lactiflora and Reed rhizome". Thirty core herbs combinations including 4-5 Chinese medicines were excavated and nine new prescriptions were obtained on this basis. **Conclusion** Professor Zhou Yu-hong has a rich experience in the treatment of ITP with traditional Chinese medicine. She do well in use of Chinese medicines such as benefiting Qi and nourishing YIN, nourishing Qi and blood, regulating liver and spleen, clearing heat and cooling blood, warmly invigorating spleen and kidney.

**Key words:** Drugs-selecting of Zhou Yuhong's prescriptions; Immune thrombocytopenia; Clustering algorithm; Association rules

周郁鸿教授为第五批国家名老中医药专家学术经

验继承指导老师, 现任中国民族医药学会血液病分会会长, 曾任中华中医药学会血液病分会副主任委员及浙江中医药学会血液病分会主任委员。善用中医药治疗血液系统疾病, 她提出以风药治疗小儿血液病<sup>[1]</sup>, 以

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (2016ZA097)

通信作者: 赖正清, E-mail: zqer550@126.com

膏方调治血液病患者<sup>[2]</sup>等,尤其在免疫性血小板减少症(imune thrombocytopenia, ITP)的诊疗方面有着极为丰富的临床经验和较好的临床效果。ITP是排除性诊断,以出血及外周血小板减少为主要特征,自身免疫异常导致,骨髓检查巨核细胞数增多或正常,伴有成熟障碍,西医以服用强的松等皮质激素、免疫抑制剂甚至手术切脾治疗为主要手段<sup>[3-4]</sup>。ITP患者特别是慢性ITP患者的治疗目前临床上仍是一大难题<sup>[5-6]</sup>。中医认为ITP属“血证”“葡萄疫”等范畴,中医药治疗ITP能够发挥毒副作用小,安全价廉、依从性较好的特长<sup>[7]</sup>。本病研究旨在借助中医传承辅助系统软件,整理、分析周教授ITP处方用药规律,使用数据挖掘方法,统计处方中出现的中药频次及分析相关中药之间的关联规则,探讨其治疗ITP的中药使用规律及临床用药经验。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2010年1月—2015年12月间,周教授在浙江中医药大学附属第一医院门诊出诊时ITP患者处方为研究来源,以《血液病诊断及疗效标准(第三版)》为ITP诊断标准<sup>[8]</sup>,男性患者46人,女性患者71人,年龄为5~77岁,总共整理筛选相关处方1 102首。

**1.2 分析软件** “中医传承辅助系统(V2.5)”软件,该软件由中国中医科学院中药研究所开发,具备统计频次、分析关联规则,聚类研究等强大功能,非常适合对中医处方进行挖掘分析<sup>[9-10]</sup>。

**1.3 研究处方的录入和处方审核** 研究处方由专人录入分析软件,双人审核确保数据的准确性,通过软件中的“方剂分析模块”功能,对周教授ITP组方用药规律进行总结分析<sup>[9-10]</sup>。

**1.4 分析方法** ①数据提取:在软件“西医疾病”选项栏中输入“免疫性血小板减少症”,提取本研究的所有处方。②组方用药频次分析:导出处方中出现的所有中药频次,并按照从大到小的顺序进行排序。③组方用药规律分析:设置“支持度个数”为280和“置信度”为0.6,将出现的中药药对组合按照从大到小的频次进行排序并且分析相关药对规则。④核心组合及新发现处方分析:设置相关度为8和惩罚度为4,进行聚类分析(核心算法包括复杂系统熵聚、改进的互信息法等),发现核心组合并获得新组方。

## 2 结果

**2.1 组方用药的频次分析** 统计1 102首周教授治疗ITP处方中出现的所有中药频次,共计21味中药出现频次高于280,前5位分别是仙鹤草、黄芪、茜草、茯苓、紫草,见表1。

**2.2 组方用药的关联规则分析** 设定支持度为280,

共出现77对中药药对组合,按出现频次由高到低进行排序,前5对分别是“黄芪,仙鹤草”“茜草,仙鹤草”“炙甘草,仙鹤草”“黄芪,茜草”和“茯苓,炒麦芽”。前30位药对组合见表2。

表1 出现频次超过280次的中药情况表

序号	中药	频次	序号	中药	频次
1	仙鹤草	848	12	白术	451
2	黄芪	762	13	酸枣仁	442
3	茜草	712	14	柴胡	423
4	茯苓	658	15	水牛角	410
5	紫草	610	16	女贞子	402
6	炒麦芽	605	17	生地黄	398
7	炙甘草	594	18	制何首乌	386
8	熟地黄	568	19	旱莲草	376
9	补骨脂	564	20	当归	340
10	白芍	521	21	党参	310
11	菟丝子	506			

表2 支持度为280条件下的药对组方规律表(前30位)

序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次
1	黄芪,仙鹤草	697	16	菟丝子,仙鹤草	434
2	茜草,仙鹤草	615	17	菟丝子,黄芪	426
3	炙甘草,仙鹤草	587	18	白术,茯苓	415
4	黄芪,茜草	578	19	菟丝子,补骨脂	414
5	茯苓,炒麦芽	527	20	仙鹤草,酸枣仁	413
6	炙甘草,茜草	525	21	菟丝子,茯苓	412
7	紫草,炒麦芽	525	22	紫草,黄芪	410
8	炙甘草,黄芪	514	23	白芍,茜草	410
9	茯苓,仙鹤草	479	24	黄芪,补骨脂	407
10	紫草,补骨脂	477	25	菟丝子,茜草	401
11	炒麦芽,仙鹤草	455	26	黄芪,柴胡	394
12	白芍,仙鹤草	453	27	黄芪,酸枣仁	393
13	白术,仙鹤草	444	28	紫草,仙鹤草	392
14	补骨脂,炒麦芽	441	29	菟丝子,白术	390
15	黄芪,茯苓	435	30	柴胡,仙鹤草	387

**2.3 对所得中药药对进行规则分析** 设定置信度>0.6,符合条件的共计97条,前30位见表3。

表3 中药药对关联规则表(置信度>0.6,前30位)

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	当归→黄芪	1	16	炙甘草→茜草	0.883 838
2	党参→仙鹤草	1	17	炒麦芽→茯苓	0.871 074
3	炙甘草→仙鹤草	0.988 215	18	白芍→仙鹤草	0.869 482
4	白术→仙鹤草	0.984 479	19	制何首乌→茯苓	0.867 876
5	酸枣仁→仙鹤草	0.934 389	20	制何首乌→炒麦芽	0.867 876
6	柴胡→黄芪	0.931 442	21	炒麦芽→紫草	0.867 769
7	制何首乌→补骨脂	0.924 871	22	炙甘草→黄芪	0.865 319
8	水牛角→白芍	0.924 391	23	白术→菟丝子	0.864 745
9	白术→茯苓	0.920 177	24	茜草→仙鹤草	0.863 764
10	柴胡→仙鹤草	0.914 894	25	紫草→炒麦芽	0.860 656
11	当归→仙鹤草	0.914 706	26	紫草→茯苓	0.859 016
12	黄芪→仙鹤草	0.914 698	27	菟丝子→仙鹤草	0.857 707
13	水牛角→茜草	0.912 195	28	补骨脂→紫草	0.845 745
14	水牛角→仙鹤草	0.904 878	29	制何首乌→紫草	0.841 967
15	酸枣仁→黄芪	0.889 141	30	菟丝子→黄芪	0.841 897

**2.4 关联规则网络图** 设定支持度为280,置信度为



noma stage at diagnosis; an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results data[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2018, 28(4):350-354.

[13] 张冬梅, 魏建国, 杨民霞. 具有特殊形态学特征的肉瘤样肾细胞癌8例临床病理及预后分析[J]. *广东医学*, 2016, 37(21):93-96.

[14] KAWAKAMI F, SIRCAR K, RODRIGUEZ-CANALES J, et al. Programmed cell death ligand 1 and tumor-infiltrating lymphocyte status in patients with renal cell carcinoma and sarcomatoid dedifferentiation[J]. *Cancer*, 2017, 123(24):4823-4831.

[15] HAAS N B, LIN X, MANOLA J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):761-767.

[16] TANTRAVAHU S K, ALBERTSON D, AGARWAL A M, et al. Survival outcomes and tumor IMP3 expression in patients with sarcomatoid metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Oncol*, 2015, 2015(8):18-21.

[17] MALOUF G G, ALI S M, WANG K, et al. Genomic Characterization of renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation pinpoints recurrent genomic alterations[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2):348-357.

[18] BI M, ZHAO S, SAID J W, et al. Genomic characterization of sarcomatoid transformation in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(8):2170-2175.

[19] ACHKAR T, ARJUNAN A, WANG H, et al. High-dose interleukin 2 in patients with metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid features[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12):e0190084.

[20] TIRUMANI S H, SOUZA D, KRAJEWSKI K M, et al. Impact of histologic subtype and sarcomatoid transformation on metastasis in renal cell carcinoma: a single institute experience in 149 patients[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2016, 41(2):295-302.

[21] PSUTKA S P, CHEVILLE J C, COSTELLO B A, et al. Concordance of pathologic features between metastatic sites and the primary tumor in surgically resected metastatic renal cell carcinoma[J]. *Urology*, 2016, 96(10):106-113.

[22] ADIBI M, THOMAS A Z, BORREGALES L D, et al. Percentage of sarcomatoid component as a prognostic indicator for survival in renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation[J]. *Urol Oncol*, 2015, 33(10):427.

( 本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2018-11-19

(上接第2101页)

理研究显示具有很好的抗凝、抗血栓形成、抗炎镇痛及增加免疫力等作用。其次为黄芪,甘,微温,有补脾益气,补肺固表的作用,药理研究显示,黄芪具有增强免疫功能,增加血红细胞、白细胞及血小板数的作用。排序第三的药物为茜草,苦,寒,有凉血止血,化瘀通经的作用,药理研究显示能缩短出、凝血时间,抗血小板聚集及升高白细胞等作用。从排名前三的药物属性及新方2(法半夏,菟丝子,补骨脂,羊蹄根)、新方3(菟丝子,酸枣仁,羊乳参,熟地黄)、新方7(白茅根,山茱萸,山药,黄芪,生地黄)、新方8(白芍,水牛角,制何首乌,补骨脂,羊蹄根)来看,寒温具备,攻补兼施,非常契合周教授对于ITP的临证用药经验。再从排名靠前的药物关联度分析,黄芪-牡丹皮,白芍-紫草,茯苓-水牛角组合等也符合上述用药特点。新方6(黄芩,法半夏,紫草,补骨脂,水牛角,羊蹄根)是她运用和血宁络调肝扶脾法治疗慢性ITP处方的重要组成部分<sup>[14]</sup>,为其重视“和法”治疗ITP的很好佐证。

本研究使用数据挖掘方法总结周教授ITP组方用药规律,不仅为分析其学术经验提供了客观数据,使研究结果相对而言更加客观、准确,又获得了她治疗ITP的新组方信息,对深入挖掘和传承周教授临床经验有很好的参考价值。

### 参考文献

[1] 赖正清. 周郁鸿运用风药治疗小儿血液病经验[J]. *中医杂志*, 2015, 56(14):1187-1189.

[2] 曾玉晓, 吴迪炯, 周郁鸿. 周郁鸿用膏方调治血液病经验[J]. *浙江中医杂志*, 2014, 49(2):85-86.

[3] 中华医学会血液病分会止血与血栓组. 成人免疫性血小板减少症诊断与治疗专家共识(2016版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(2):89-92.

[4] IRAQI M, PERDOMO J, YAN F, et al. Immune thrombocytopenia anti-platelet autoantibodies inhibit pro platelet formation by megakaryocytes and impair platelet production in vitro[J]. *Haematologica*, 2015, 100(5):623-632.

[5] 石立鹏, 刘明怀, 彭方毅, 等. 特发性血小板减少性紫癜临床研究进展[J]. *实用中医药杂志*, 2016, 32(3):294-295.

[6] 侯明, 秦平. 成人原发性免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(2016版)解读[J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(7):523-527.

[7] 夏小平. 血病论[M]. 兰州:甘肃科学技术出版社, 2016:531-535.

[8] 张之南, 沈娣. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京:科学出版社, 2007:172-173.

[9] 何煜舟, 祝晨, 杜颖, 等. 基于数据挖掘对徐志瑛教授治疗慢性阻塞性肺病用药规律的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(6):2103-2106.

[10] 谷红苹, 马伟明, 倪约翰, 等. 基于数据挖掘技术的马伟明治疗胃食管反流病组方用药规律研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(12):2975-2978.

[11] 刘婷婷. 周郁鸿教授运用《血证论》思想治疗免疫性血小板减少症的经验[J]. *广西中医药*, 2015, 38(1):58-59.

[12] 武利强. 周郁鸿教授治疗免疫性血小板减少症经验总结[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(4):1120-1122.

[13] 周郁鸿, 刘峰, 陈信义. 中医血液病当代名医验案集[M]. 杭州:浙江科学技术出版社, 2013:131-133.

[14] 赖正清. 周郁鸿治疗小儿血小板减少性紫癜经验[J]. *浙江中医杂志*, 2015, 50(9):639.

[15] 吴迪炯, 赖正清, 陈志炉, 等. 周郁鸿教授治疗血液病学术经验集[M]. 杭州:浙江科学技术出版社, 2017:5-6.

( 本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2019-03-20