基于数据挖掘的中药治疗肾性贫血的用药规律研究Δ

郑　丽[1*]，刘　明[2]，孙雪林[3#]（1.中国航天科工集团七三一医院药学部，北京　100074；2.兰州大学循证医学中心，兰州　730000；3.北京医院药学部，北京　100010）

中图分类号　R932；R287　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）05-0591-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.15

摘　要　目的　对中药治疗肾性贫血的方剂进行数据挖掘，探究中药治疗肾性贫血的用药规律。**方法**　通过检索PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方、维普和中国生物医学文献数据库等中英文数据库，筛选中药治疗肾性贫血的相关文献。采用Excel整理并统计所有方药的信息，包括单味中药使用频次、性味、归经、功效；利用R语言对各味中药进行关联规则分析和层次聚类分析。**结果**　共纳入文献268篇，涉及中药169味，总使用频次3 919次，其中使用频次≥100次的药物有黄芪、当归、白术、大黄、茯苓、熟地黄、党参、丹参、川芎，药物性味以温药、甘味为主，归经以脾、肝、肾为主，功效以补气、养血、活血化瘀、利水渗湿、攻下为主。关联规则分析结果显示，核心组方为黄芪、当归、白术、茯苓、党参。层次聚类分析结果显示，聚类结果划分为1、2、3层，其中黄芪和当归簇集分类始终相同。**结论**　肾性贫血治疗用核心组方为黄芪、当归、白术、茯苓、党参，其中黄芪和当归在核心组方中处于中心位置，不可或缺；用药规律主要以补气、养血、健脾和化湿等为主，可根据患者的不同症状特点辨证论治，在核心组方的基础上加减其他中药。

关键词　肾性贫血；数据挖掘；R语言；中药；用药规律

Analysis of medication rules of traditional Chinese medicine in treatment of renal anemia based on data mining

ZHENG Li[1], LIU Ming[2], SUN Xuelin[3] (1. Dept. of Pharmacy, No. 731 Hospital of China Aerospace Science and Industry Corporation Limited, Beijing 100074, China; 2. Evidence-based Medicine Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100010, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To carry out data mining on the prescriptions of traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of renal anemia, and to explore the medication rules of TCM in the treatment of renal anemia. **METHODS** The Chinese and English databases including PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP and CBM were searched by computer to screen the related literature about TCM in the treatment of renal anemia. Excel software was used to extract prescription information, including frequency of use, property and flavor, meridian tropism and efficacy of single TCM. Association rule analysis and hierarchical clustering analysis were performed for each ingredient of TCM with R language. **RESULTS** A total of 268 literature were included, involving 169 ingredients with a total use frequency of 3 919 times. Among them, *Astragalus memeranaceus*, *Angelica sinensis*, *Atractylodes macrocephala*, *Rheum officinale*, *Poria cocos*, Radix Rehmanniae Praeparata, Radix Codonopsis, *Salvia miltiorrhiza* and *Ligusticum chuanxiong* were used more than 100 times. The properties and flavors of the drugs were mainly warm and sweet; meridian tropism mainly targeted spleen, liver and kidney; the function was mainly in replenishing qi, nourishing blood, promoting blood circulation and removing blood stasis, and clearing damp and promoting diuresis, purgation. The result of association rule analysis showed that the core ingredients were *A. memeranaceus*, *A. sinensis*, *A. macrocephala*, *P. cocos* and *S. miltiorrhiza*. Hierarchical cluster analysis showed that the clustering results were divided into grade 1, 2 and 3, and the cluster classification of *A. memeranaceus* and *A. sinensis* was always the same. **CONCLUSIONS** The core prescription for treating renal anemia includes *A. memeranaceus*, *A. sinensis*, *A. macrocephala*, *P. cocos* and *S. miltiorrhiza*; among them, *A. memeranaceus* and *A. sinensis* are at the center of the core prescription and indispensable. The medication rule is mainly guided by drugs for invigorating qi, nourishing blood, strengthening spleen, and removing dampness. According to the characteristics of different symptoms of patients, dialectical treatment is made, and other TCM is added or subtracted on the basis of the core prescription.

KEYWORDS　renal anemia; data mining; R language; traditional Chinese medicine; medication rules

Δ**基金项目**　国家重点研发计划资助项目（No.2020YFC2009001）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：医学信息学、循证医学。E-mail：zhenglis1270755@163.com

＃**通信作者**　副主任药师，博士。研究方向：循证医学、临床药物评价。E-mail：sxl1220@163.com

肾性贫血是慢性肾脏病的常见并发症之一，其发病率随慢性肾脏病的进展而增加，内源性促红细胞生成素缺乏是引起肾性贫血的主要原因[1]。目前临床治疗肾性贫血的主要药物有促红细胞生成素刺激剂、铁剂等，但因以上药物副作用大，临床使用受限[2－3]。中医认为肾性贫血的早期病机多为脾肾亏虚、气血生成不足所致，主要归为“肾劳”“虚劳”“血劳”范畴[4]。现代中医专家认为，此病为本虚标实之证，脾肾亏虚为本，病位在脾肾，同时与心、肝、肺等脏腑相关[5]。随着对中医药研究的深入，研究者发现，中药治疗肾性贫血具有靶点多、副作用较少等特点，与化学药相比治疗费用相对低廉，药物的有效性及安全性得到临床试验的验证且易于被患者接受[6－7]。但是，中药治疗肾性贫血的临床试验研究多为随机对照试验、病例报道及回顾性研究，虽然中药治疗效果明确，但是临床治疗上涉及的方药品种较多，样本量较小，缺乏对方药信息的整体掌握。此外，现阶段肾性贫血的临床诊疗指南和专家共识均未指出中药在肾性贫血治疗领域的作用。因此，研究中药治疗肾性贫血的用药规律十分重要。

数据挖掘是从大量数据中揭示出隐含的、先前未知的并有潜在价值信息的过程[8]，利用数据挖掘的方法可分析中药治疗肾性贫血的数据信息、发现临床用药规律、提出更精准的用药方案、总结中医诊疗经验等。R语言是一套完善、有效的可编程语言，具有强大的数据分析功能，相较于算法较为固定的中医传承辅助平台系统，R语言覆盖领域多且针对不同数据类型可设计个性化、精准化的研究方案[9]。本研究通过筛选中英文数据库收录的关于肾性贫血中药疗法的研究，并通过R语言进行数据挖掘，发现中药治疗肾性贫血的用药规律，进而得到临床治疗该疾病的核心组方，以期为相关研究者提供新的研究思路和参考。

1　资料与方法

1.1　文献检索与数据来源

系统检索PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库等中英文数据库。中文检索词包括“肾性贫血”“肾贫血”“中药”“中医”“中西医”“祖国医学”“传统医学”“中草药”等，英文检索词包括“renal anemia”“traditional Chinese medicine”“TCM”“herbs”等。以中国知网为例，检索式如下：“((SU＝‘中医’ OR SU＝‘中药’ OR SU＝‘中医药’ OR SU＝‘中西医’ OR SU＝‘祖国医学’ OR SU＝‘传统医学’ OR SU＝‘中草药’) OR (TI＝‘方’ OR TI＝‘剂’ OR TI＝‘汤’ OR TI＝‘丸’ OR TI＝‘颗粒’ OR TI＝‘散’ OR TI＝‘液’)) AND ((SU＝‘肾’ AND SU＝‘贫血’) OR (SU＝‘肾性贫血’OR SU＝‘肾贫血’))”。检索年限为建库起至2022年6月22日，将所有数据库的检索记录导入EndNote软件。

1.2　纳入与排除标准

本研究的纳入标准：(1)文献类型为“论著”和“病例报道”；(2)研究主题与中药治疗肾性贫血相关；(3)干预措施以中药作为治疗手段；(4)结局指标不限。本研究的排除标准：治疗手段为中成药的研究。由2位研究者根据纳入、排除标准对检索记录背靠背逐条筛选，完成后再逐条核对，通过讨论解决分歧。

1.3　数据提取与清洗

运用Excel软件建立中药治疗肾性贫血数据库，由其中1位研究者提取数据，内容包括标题、第一作者、文献类型、用药方式、中医证型、处方名称和具体中药名称等。再通过查询2020年版《中国药典》(一部)[10]及《中药大辞典》[11]，对处方中的中药名称进行规范化处理，但是保留因不同炮制方法导致药性差别较大的中药，如甘草与炙甘草、地黄与熟地黄等，将筛选的中药性味、归经、功效录入Excel表格中，再对药物性味中的四气、五味和归经分布进行分析，并按照《中药学》[12]中药类型对不同功效的药物进行分类。最终结果由另一位研究者进行数据核对。

1.4　数据分析

运用R语言对数据进行统计分析。将整理好的数据导入R语言的集成开发环境RStudio，基于Apriori算法，运用R软件开发的“arules”“arulesViz”“RColorBrewer”“shinythemes”等函数进行关联规则分析。关联规则分析中，可通过支持度、置信度和提升度3个指标衡量数据的关联性。支持度指X药和Y药同时使用的概率；置信度是条件概率，指在使用X药的前提下，Y药同时被使用的概率；提升度指在使用X药的前提下，Y药同时被使用的概率与使用Y药的概率之比，提升度＞1表示正相关性越高，为有效规则[13－14]。运用围绕中心点划分算法对数据进行层次聚类分析并绘制树状图以反映中药治疗肾性贫血的组方规律。

2　结果

2.1　纳入研究文献

初步筛选文献6 263篇，删除重复文献1 287篇，根据题目和摘要删除文献4 438篇，根据纳入和排除标准仔细阅读全文后删除270篇，最终纳入268篇文献，且均为中文文献。

2.2　单味中药使用频次分析结果

对纳入文献涉及的全部方药中的中药使用频次(即所有文献的全部方剂中该药物出现的次数)进行统计分析，结果显示，共有169味中药，总使用频次3 919次。其中使用频次≥100次的中药有9味，分别为黄芪(n＝291)、当归(n＝284)、白术(n＝212)、大黄(n＝181)、茯苓(n＝162)、熟地黄(n＝156)、党参(n＝146)、丹参(n＝141)、川芎(n＝125)；使用频次≥30次的中药有35味，占总中药味数的20.7%，结果见图1；使用频次＜10次的

中药有112味，占总中药味数的66.3%。全部方剂中药不同使用频次对应的中药味数结果见图2。

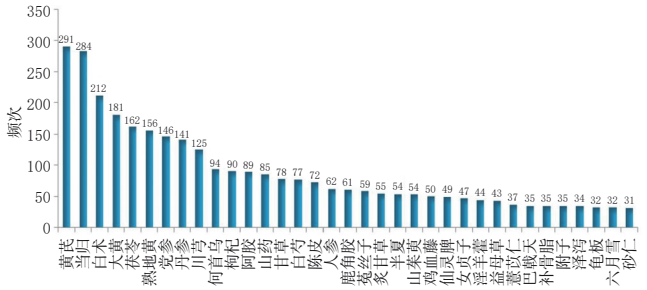


图1　全部方剂中使用频次≥30次的中药及具体频次

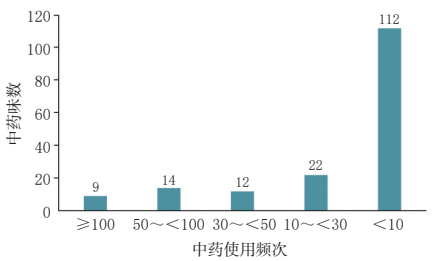
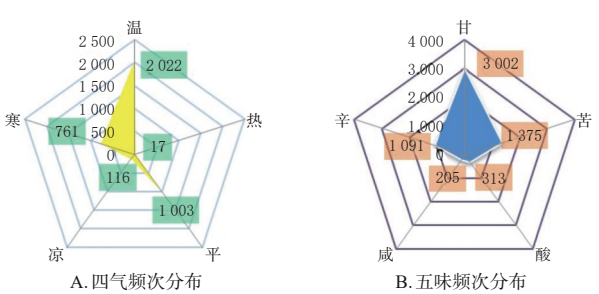


图2　全部方剂中药不同使用频次对应的中药味数

2.3　中药性味、归经分析结果

对纳入的169味中药进行性味、归经分析，结果显示，药物性味中的四气主要以温药为主，使用频次依次为温药（n=2 022）、平药（n=1 003）、寒药（n=761）、凉药（n=116）、热药（n=17），结果见图3A；药物性味中的五味主要以甘味为主，使用频次依次为甘味（n=3 002）、苦味（n=1 375）、辛味（n=1 091）、酸味（n=313）、咸味（n=205），结果见图3B；药物归经排名前3位的为脾（n=2 152）、肝（n=2 110）、肾（n=1 574），结果见图4。



A.四气频次分布　　B.五味频次分布

图3　药物性味中的四气、五味频次分布图

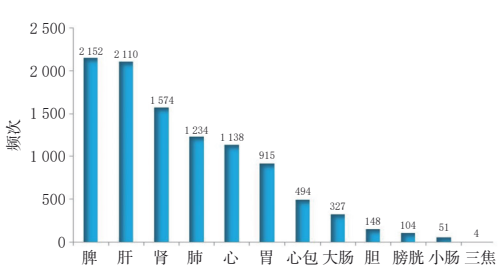


图4　药物归经频次分布图

2.4　中药功效分析结果

169味中药共有298种不同的功效，总使用频次3 919次，统计分析使用频次≥100次的9味中药的功效，结果显示，药物功效主要以补气、养血、活血化瘀、利水渗湿、攻下为主。结果见表1。

表1　169味中药使用频次≥100次的主要药物功效

功效分类	中药名称	出现频次	频率/%
补气	黄芪、白术、党参	649	16.56
养血	当归、熟地黄	440	11.23
活血化瘀	丹参、川芎	266	6.79
利水渗湿	茯苓	162	4.13
攻下	大黄	181	4.62

2.5　中药之间的关联规则分析

对169味中药进行关联规则分析，剔除提升度≤1的无效规则，按照支持度高低排序，统计2种药物、3种药物、4种及以上药物（即2种、3种、4种及以上药物一起出现的可能性）支持度排名前10位的关联规则，结果见表2（表中{}表示关联规则的符号，例如{X}=>{Y}表示在X药存在的前提下，Y药作为一种结果也会出现）、图5。由表2可知，治疗肾性贫血的核心组方为黄芪、当归、白术、茯苓和党参；由图5可知，黄芪、当归、白术、茯苓、党参为连线次数较多的药物。

表2　2种药物、3种药物、4种及以上药物支持度排名前10位的关联规则

药物组合	支持度/%	置信度/%
2种药物		
{当归}=>{黄芪}	71.14	85.92
{黄芪}=>{当归}	71.14	83.85
{白术}=>{黄芪}	52.48	85.71
{黄芪}=>{白术}	52.48	61.86
{大黄}=>{黄芪}	46.36	89.33
{黄芪}=>{大黄}	46.36	54.64
{大黄}=>{当归}	43.15	83.15
{当归}=>{大黄}	43.15	52.11
{茯苓}=>{白术}	39.94	85.63
{白术}=>{茯苓}	39.94	65.24
3种药物		
{白术,当归}=>{黄芪}	42.86	85.96
{大黄,黄芪}=>{当归}	38.48	83.02
{当归,黄芪}=>{大黄}	38.48	54.10
{大黄,当归}=>{黄芪}	38.48	89.19
{党参,黄芪}=>{当归}	34.11	87.31
{当归,党参}=>{黄芪}	34.11	92.13
{当归,黄芪}=>{党参}	34.11	47.95
{当归,茯苓}=>{白术}	32.94	84.96
{白术,当归}=>{茯苓}	32.94	66.08
{当归,黄芪}=>{熟地黄}	32.65	45.90
4种及以上药物		
{白术,当归,黄芪}=>{茯苓}	25.95	60.54
{当归,茯苓,黄芪}=>{白术}	25.95	83.18
{白术,党参,黄芪}=>{当归}	24.78	85.00
{白术,当归,党参}=>{黄芪}	24.78	93.41
{当归,党参,黄芪}=>{白术}	24.78	72.65
{白术,当归,黄芪}=>{党参}	24.78	57.82
{白术,黄芪,熟地黄}=>{当归}	22.74	86.67
{当归,黄芪,熟地黄}=>{白术}	22.74	69.64
{白术,当归,黄芪}=>{熟地黄}	22.74	53.06
{白术,丹参,当归}=>{黄芪}	20.12	85.19

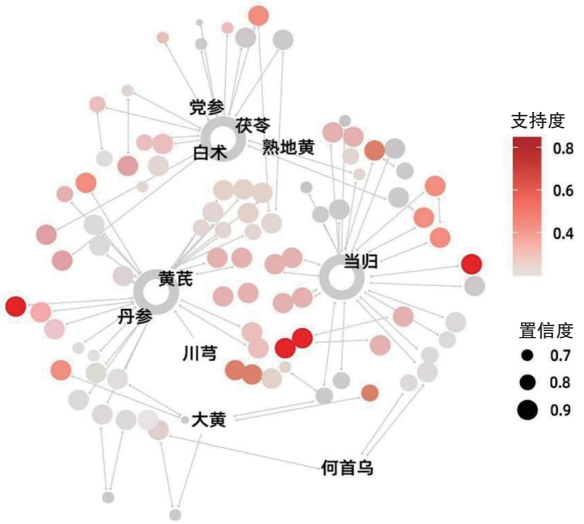


图5　中药之间的关联规则可视化网络图

2.6　中药的层次聚类分析结果

对使用频次≥50次的中药（22味）进行层次聚类分析并绘制树状图，将聚类结果划分为1、2、3层，结果见图6。如图6所示，层次聚类中，黄芪和当归簇集分类始终相同，其他中药会随着聚类的划分层次改变聚类结果。

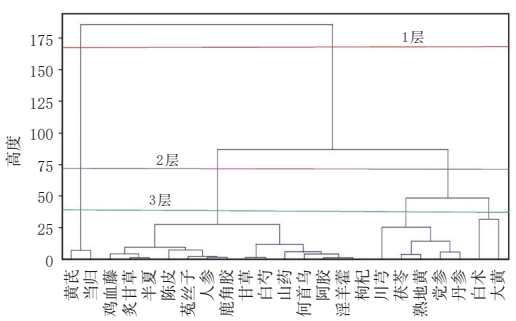


图6　中药层次聚类树状图

3　讨论

中药治疗肾性贫血的疗效明确、安全性高，但中药方剂治疗肾性贫血的临床试验研究及观察性研究文献数量大、方剂种类繁多，缺乏对方药信息的整体把握，所以临床深入挖掘分析中药治疗肾性贫血的用药规律具有重要意义。本研究对纳入的169味中药使用规律进行数据挖掘，结果显示，在中药使用频次分析中，总使用频次3 919次。其中使用频次≥100次的中药有9味，依次为黄芪、当归、白术、大黄、茯苓、熟地黄、党参、丹参、川芎，这些药物大多具有补气养血、健脾益气、化湿等功效，表明补气养血、健脾化湿是治疗肾性贫血的主要手段[15]。同时有112味中药使用频次＜10次，占全部中药的66.3%，表明目前临床上治疗肾性贫血的中药种类较多，且治疗方案比较混杂，缺乏统一性。

本研究对药物性味、归经分析结果显示，药物性味中四气主要以温药为主，其次是平药、寒药；药物的性味中五味主要以甘味为主，其次是苦味和辛味。肾性贫血的病机多为脾肾亏虚、气血不足所致，故以健脾益肾、补气养血药为主[4]。本研究还显示，该类中药归经以脾、肝、肾为主。《张氏医通》指出："血之源头在于肾"，说明肾在血液生成中的重要作用；孙思邈在《千金方》中指出："肾劳病者，补肝气以益之"；《名医汇粹》言："脾统诸经之血"。因此，肾性贫血病位不仅在肾脏，肝、脾的作用机制也不容忽视。

本研究药物功效分析结果显示，治疗肾性贫血使用的药物主要有补气药、养血药、活血化瘀药、利水渗湿药及攻下药。因脾主运化精微，肾主气化开阖，湿浊阻遏气机，气机若不畅，则血行不利、瘀血内生，最终会加重贫血症状。由此可知，肾性贫血的治疗主要以健脾补气、补肾、化湿为主。

在药物关联规则分析中，按照支持度高低排序，分别统计2种药物、3种药物、4种及以上药物支持度排名前10位的关联规则，结果显示，治疗肾性贫血的核心组方为黄芪、当归、白术、茯苓和党参；可视化网络图显示黄芪、当归、白术、茯苓、党参为连线次数较多的药物。以上结果均表明，黄芪、当归、白术、党参、茯苓为治疗肾性贫血的核心组方。《内外伤辨惑论》中当归补血汤原料为黄芪、当归，《太平惠民和剂局方》中四君子汤原料为人参（党参）、甘草、茯苓、白术；这2种方剂均是临床常见的用于治疗肾性贫血的药物[16－17]。黄芪性温，归脾肺，具有补气升阳、益气固表的功效；当归性温，归肝脾，具有补血调血、活血止痛的功效；白术性温，归脾，具有补脾益气、燥湿利水的功效；茯苓性平，归肾脾，具有利水渗湿、健脾补中的功效；党参性平，归脾肺，具有补中益气、补气生津的功效[10]。5种药物主要归脾肾肝，由此可知治疗肾性贫血的用药规律主要是选取具有补气、养血、健脾、化湿功效的中药。

在药物层次聚类分析中，将聚类结果分别划分为1、2、3层，结果显示，黄芪和当归簇集分类始终相同，同时黄芪和当归的使用频次也排在前2位。这提示黄芪和当归对治疗肾性贫血有着举足轻重的作用，结合关联规则分析结果可知，黄芪和当归在核心组方中处于中心位置，不可或缺。

本研究基于R语言对中药治疗肾性贫血的方剂进行数据挖掘，通过中英文数据库文献检索，对纳入研究文献进行中药频次分析，性味、归经及功效分析，药物关联规则分析，层次聚类分析，最终总结出肾性贫血治疗用核心组方及用药规律。但是本研究仍存在一定的局限性：（1）纳入的文献中包括个案报道和病例报道，这一类研究的方药信息可能存在个体化和特异性；（2）本研究仅对中药的性味、归经及关联规则等做了数据挖掘，缺乏药物剂量对方药影响的信息，需要进一步的临床研究来验证；（3）本研究缺乏临床注册网站里收录的相关文献，存在文献纳入数量不足而影响研究结果的可能性。

（下转第619页）