

基于数据挖掘技术的肝硬化腹水辨证处方规律分析

戴庆红¹,王 雅²,熊 焰^{2*}

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘要:目的:检索中国知网(CNKI)文献,分析中药治疗肝硬化腹水组方规律。方法:检索 CNKI 中药治疗肝硬化腹水文献,建立数据库并导入 IBM SPSS Statistics 25,进行证型、高频药物、性味归经和关联规则、聚类分析。结果:共纳入中药复方 465 个,共出现 233 味中药,脾肾阳虚水停证、脾虚水停证频次最高,药物归经前 5 位分别为肝、肺、胃、脾、肾,药性主要为寒、温,药味以苦、甘、辛居多,关联规则分析显示,茯苓-白术为核心药对,对频次>100 次的中药进行聚类分析后,共得到药物组合 3 组。结论:健脾益气、化瘀利水为肝硬化腹水的基本治则,治疗以扶正为本、逐水为标,用药当以补益为先,兼用理气、清热、温中等法随证治之,其中气滞水停证和脾虚水停证多加用止咳化痰药以达“提壶揭盖”之效,寒温并用,诸脏并调。

关键词:肝硬化;腹水;辨证;处方规律

DOI:10.11954/ytctyy.202304037

中图分类号:R25 **文献标识码:**A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

文章编号:1673-2197(2023)04-0163-05



- [14] YUAN X, LU H, ZHAO A, et al. Transcriptional regulation of CYP3A4 by nuclear receptors in human hepatocytes under hypoxia[J]. Drug Metab Rev, 2020, 52(2): 225-234.
- [15] KUKAL S, GUIN D, RAWAT C, et al. Multidrug efflux transporter ABCG2: expression and regulation[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(21-22): 6887-6939.
- [16] HSU H H, CHEN M C, BASKARAN R, et al. Oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells is mediated via activation of ABCG2 to alleviate ER stress induced apoptosis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(7): 5458-5467.
- [17] VENKATESWARAN N, CONACCI-SORRELL M. MYC leads the way[J]. Small GT Pases, 2020, 11(2): 86-94.
- [18] 方俊,姜永亮,黄波. P38、MAPK-1 和 AQP-4 在糖皮质激素调节大鼠创伤性脑水肿中的作用[J]. 医学信息, 2019, 32(21): 56-60.
- [19] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [20] SABBAH D A, HAJJO R, SWEIDAN K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors[J]. Curr Top Med Chem, 2020, 20(10): 815-834.
- [21] MIRICESCU D, TOTAN A, STANESCU-SPINU II, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 173.
- [22] YUE J, LÓPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2346.
- [23] ZHANG Y, GU X, LI D, et al. METTL3 regulates osteoblast differentiation and inflammatory response via smad signaling and MAPK signaling[J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 199.
- [24] 吴丹,高耀,向欢,等. 逍遥散“异病同治”抑郁症和糖尿病的网络药理学作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(8): 1818-1827.
- [25] JAFARI M, GHADAMI E, DADKHAH T, et al. PI3k/AKT signaling pathway; Erythropoiesis and beyond[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2373-2385.
- [26] GÜNDÜZ D, TROIDL C, TANISLAV C, et al. Role of PI3K/Akt and MEK/ERK signalling in cAMP/Epac-mediated endothelial barrier stabilisation[J]. Front Physiol, 2019, 7(10): 1387.
- [27] KMA L, BARUAH T J. The interplay of ROS and the PI3K/Akt pathway in autophagy regulation[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2022, 69(1): 248-264.
- [28] XIE Y, SHI X, SHENG K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review) [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2): 783-791.
- [29] JOHANSEN K H, GOLEC D P, THOMSEN J H, et al. PI3K in T cell adhesion and trafficking[J]. Front Immunol, 2021, 6(12): 708908.
- [30] SHORNING B Y, DASS M S, SMALLEY M J, et al. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: at the cross-roads of AR, MAPK, and WNT signaling[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4507.
- [31] NUSSINOV R, TSAI C J, JANG H. Does ras activate raf and PI3K allosterically[J]. Front Oncol, 2019, 15(9): 1231.

(编辑:陈湧涛)

收稿日期:2022-10-27

基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(2022JJ30459)

作者简介:戴庆红(1996—),女,湖南中医药大学硕士研究生,研究方向为中医药防治肝病。E-mail:1821012972@qq.com

通讯作者:熊焰(1963—),男,博士,湖南中医药大学第一附属医院主任医师,教授,硕士生导师,研究方向为中医药防治肝病。E-mail:dxh18229898522@163.com

Analysis of the Prescription Law of Liver Cirrhosis Ascites Based on Data Mining Technology

Dai Qinghong¹, Wang Ya², Xiong Yan^{2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. The First Hospital

Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

Abstract: **Objective:** Analyzing the prescription rules of documents in CNKI for the Treatment of Liver Cirrhosis Ascites. **Methods:** Search the CNKI literature on the treatment of liver cirrhosis ascites with traditional Chinese medicine, then establish a database and import it into IBM SPSS Statistics 25 for syndrome type, high-frequency drugs, nature and taste tropism, association rules, and cluster analysis. **Results:** A total of 465 traditional Chinese medicine prescriptions were included, and 233 traditional Chinese medicines appeared in total. The most syndrome types were water stop due to spleen and kidney yang deficiency, and water stop due to spleen deficiency. The first five drug meridians were liver, lung, stomach, spleen, and kidney respectively. Cold and warm were the main drug properties. And the drug flavors were mostly bitter, sweet, and spicy. Association rule analysis showed that fu ling-bai zhu was the core drug pair. Three groups of drug combinations were obtained after cluster analysis of Chinese medicines with a frequency greater than 100. **Conclusion:** The basic treatment principle of ascites due to liver cirrhosis is to invigorate the spleen and replenish qi, remove blood stasis, and promote water. The treatment is based on strengthening the body's integrity and driving out the water. The drug should be used first to invigorate the body, and the methods of regulating Qi, clearing heat, and warming the body should be used along with the syndrome. The syndrome of Qi stagnation and water stagnation and the syndrome of spleen deficiency is mostly treated with antitussive and expectorant drugs to achieve the effect of "lifting the kettle and uncovering the lid". Cold and warm are used together, and the viscera are adjusted together.

Keywords: Cirrhosis; Ascites; Syndrome Differentiation; Prescription Rules

肝硬化腹水(Liver cirrhosis ascites)是肝硬化失代偿期的严重并发症^[1]。其病理机制主要为门脉高压和低蛋白血症等^[2-3]。相关数据表明,肝硬化腹水患者1年内的病死率为15%,5年病死率可高达44%^[4],其是临床治疗的一个难点。目前,该病以利尿、补充白蛋白等对症治疗为主,但研究发现,仍有15%~20%患者不能对利尿剂产生应答反应^[5],且利尿剂具有抗性激素、电解质紊乱等不良反应^[6-7]。大量临床研究发现,中药治疗腹水不仅可改善症状,还可以避免西药不良反应。基于中医辨证论治的特点,病证结合、分期论治是目前中西医结合治疗肝硬化腹水的主要模式^[8]。故本研究统计分析CNKI自建库至2022年5月中药治疗肝硬化腹水随机对照研究(RCT)文献的辨病辨证用药规律,旨在为中药治疗肝硬化腹水提供临床用药参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以“腹胀、鼓胀、腹水、肝硬化腹水”为主题词进行第一次检索,再分别以“中医”“中西医”“中医药”“中药”为主题词进行二次检索,时间限定为建库至2022年5月1日。

1.2 处方筛选

1.2.1 纳入标准 ①参照2017年版《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[9],第一诊断为肝硬化腹水;②文献为临床随机对照试验,且试验结果具有统计学差异($P < 0.05$);③为口服中药汤剂或颗粒剂,不合并中药外治。

1.2.2 排除标准 ①第一诊断不是肝硬化腹水,或合并有顽固性腹水、肝癌等严重并发症;②非随机对照试验文献,或试验结果不具有统计学差异($P \geq 0.05$);③动物实验类文献;④中药处方不完整。

1.3 录入处方及数据处理

将符合纳入标准的文献中证型、处方、中药录入Excel 2010表格,进行以下处理:按照《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》中标准分为6个证型,无确定分型的统计入“未分型”中,根据《中医证候规范》规范证型;根据“十三五”规划教材《中药学》规范中药名称,统一药物功效分类、四气五味及归经。

1.4 数据统计及分析

将Excel 2010表格中数据导入IBM SPSS Statistics 25中进行证型、中药、性味归经的频数分析,并对频次 >100 次的中药进行聚类分析,选择聚类方法为组间联合、皮尔逊相关性,最小聚类数5,最大聚类数10,得到核心药物群组。运用IBM SPSS Modeler 18中的Apriori算法进行关联规则分析,设定置信度为80%,最低支持度为15%,最大前项数为5,得出处方规律,挖掘核心药对。

2 结果

2.1 频数统计

共下载4622篇文献,经过筛选后保留465首方剂,各证型类方占比见表1,所有复方共有233味中药,共出现5788次,频次 >100 次的有15味中药(见表2)。

表 1 证型频次与占比

证型	频次(次)	占比(%)	证型	频次(次)	占比(%)
脾肾阳虚水停证	34	7.31	气滞水停证	14	3.01
脾虚水停证	33	7.09	湿热水停证	7	1.50
血瘀水停证	23	4.94	未分型	331	71.18
肝肾阴虚水停证	23	4.94			

表 2 总体药物频次与占比

药物	频次(次)	占比(%)	药物	频次(次)	占比(%)
白术	359	6.20	甘草	155	2.67
茯苓	359	6.20	当归	144	2.48
黄芪	289	4.99	柴胡	142	2.45
泽泻	269	4.64	赤芍	127	2.19
丹参	236	4.07	党参	127	2.19
大腹皮	221	3.81	车前子	119	2.05
猪苓	216	3.73	白芍	118	2.03
鳖甲	182	3.14			

2.2 中药功效统计

肝硬化腹水处方中中药功效分类及各证型中药

功效分类见图 1 及表 3。

2.3 性味归经统计与分析

肝硬化腹水处方中中药归经以肝脾胃脾肾为主,药味苦、甘、辛居多,药性主要为寒、温。见图 2、图 3、图 4。

2.4 关联分析与聚类分析

2.4.1 关联规则分析 按支持度由高到低排序,共得到常用药对 10 个(见表 4),关联规则网络化展示见图 5。

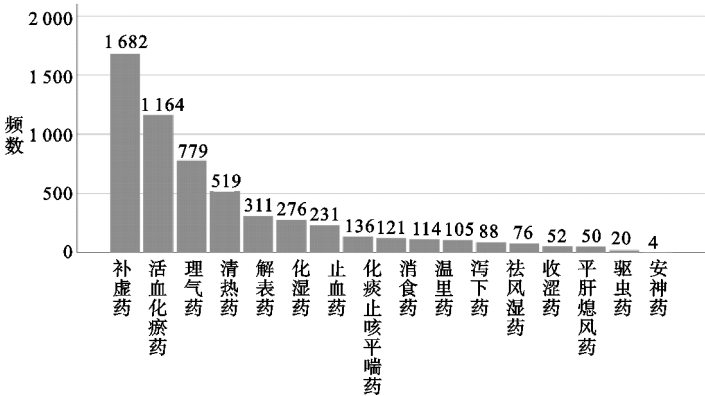


图 1 肝硬化腹水处方中的中药功效分类

表 3 不同证型中药功效分类

证型	功效 1	功效 2	功效 3	功效 4	功效 5
气滞水停证	活血化瘀药	利水渗湿药	补气药	理气药	化痰止咳平喘药
脾虚水停证	利水渗湿药	补气药	化痰止咳平喘药	活血化瘀药	清热药
湿热水停证	利水渗湿药	清热药	理气药	补气药	活血化瘀药
血瘀水停证	活血化瘀药	利水渗湿药	补气药	理气药	清热药
脾肾阳虚水停证	活血化瘀药	利水渗湿药	补气药	理气药	补阳药
肝肾阴虚水停证	活血化瘀药	利水渗湿药	补阴药	补气药	理气药

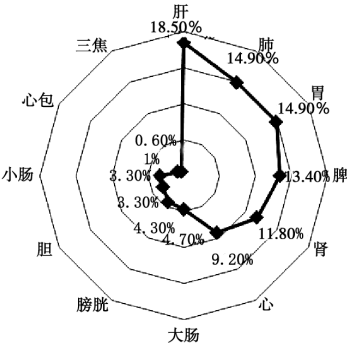


图 2 归经

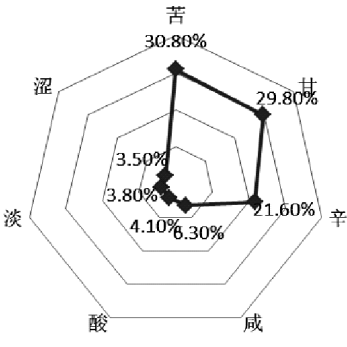


图 3 五味

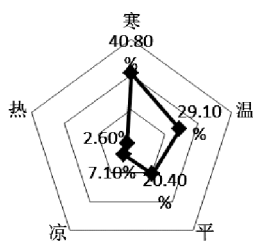


图 4 四气

2.4.2 治疗肝硬化腹水高频中药聚类分析 共得到 3 个中药聚类组合,结果见表 5、图 6。

3 讨论

肝硬化腹水属于中医学“臌胀”“水臌”等范

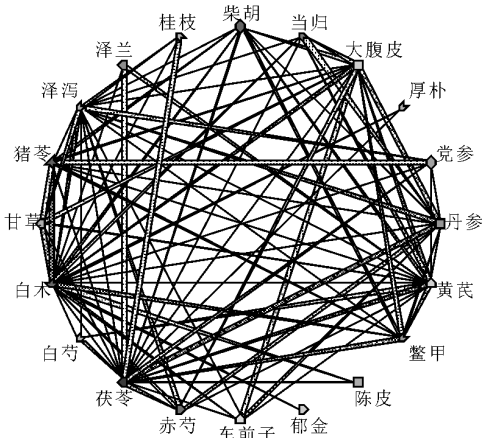


图 5 关联规则网络

表 4 治疗肝硬化腹水药物组合的关联规则分析

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	后项	前项	支持度(%)	置信度(%)
茯苓	白术	76.99	81.01	白术	丹参	50.54	85.11
白术	茯苓	75.70	82.39	白术	大腹皮	47.53	86.43
白术	黄芪	61.94	83.68	白术	黄芪 and 茯苓	46.88	87.61
茯苓	泽泻	57.85	88.48	茯苓	猪苓	46.45	84.26
白术	泽泻 and 茯苓	51.18	80.67	白术	猪苓	46.45	80.56

表 5 治疗肝硬化腹水药物组合

序号	药物
C1	泽泻—猪苓—茯苓—甘草—党参
C2	当归—白芍—柴胡
C3	大腹皮—车前子—白术—丹参—鳖甲—黄芪—赤芍

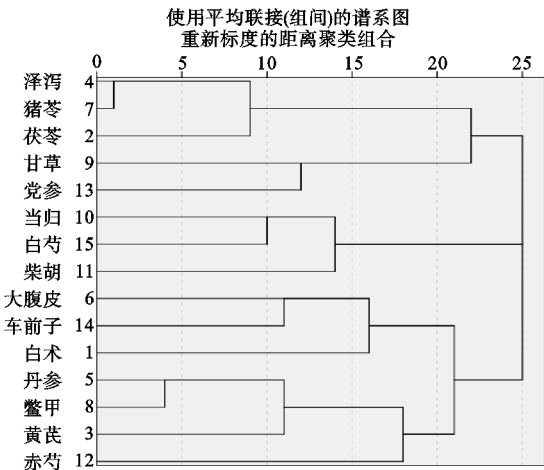


图 6 治疗肝硬化腹水药物聚类分析谱系

畴^[10]。其基本病机为肝脾肾受损,气滞、血瘀、水停腹中^[11]。此病早期患者正气尚存,邪气瘀结不著,若及时辨证论治,可延缓病情甚则转愈,若病情进展至后期,邪气互结强盛,正气耗伤于内,则预后较为凶险,腹水难以消除^[12]。现代医学治疗肝硬化腹水,多以“攻邪治标”为主要手段^[13],但这种短期迅速利水方法并非中医药所长。中医药治疗水臌的特色在于除平稳利水外,对肝肾功能可进行长期调整,愈后防

复发,其优势在于能“补”,且需补能补,故治疗该病关键在于审证攻补兼施,治疗大法当重在补虚扶正,权取攻邪利水^[14]。这与数据统计中中药功效频数最高为补虚药结果相呼应。气虚血滞是肝硬化发病中的关键病理环节,痰瘀、水湿等既是病理产物,又是病情进展的病理因素^[15],贯穿于肝硬化发病的各个阶段。湿热凝聚结痰,瘀阻血络,加之肝脾肾受损,三焦气化不利,气血运行不畅,水湿无出路可循,故聚而成水,最终出现肝硬化腹水^[16]。因此,关幼波教授根据多年的临证经验,提出活血行气、化痰利水应贯穿肝硬化腹水治疗的始终。本研究观察到肝硬化腹水各证型中药功效分类中均有利水渗湿药和活血化瘀药,与关幼波教授的理论一致。

根据中药归经、药性、药味分析显示,中药归经主要涉及肝肺胃脾肾,四气以寒、温为主,五味以苦、甘、辛居多。《景岳全书》云:“水为至阴,其本在肾;水化于气,其标在肺;水惟畏土,其制在脾。”^[17]《临证指南医案》言:“肝从左而升,肺从右而降,升降得宜,则气机舒展”,肝气调达舒畅,肺气宣肃有常,两者功能相互协调配合,气机方可正常运转^[18]。因此,肺气正常的宣发肃降功能,不仅能畅通水液运行的道路,而且在维持水液代谢平衡中也发挥着重要作用^[19]。臌胀在内表现为水湿停聚,其病机关键在“气结”,朱丹溪提出运用催吐法治疗癰闭是“提壶揭盖法”的首次尝试,现今《中医大辞典》解释本法为通过宣肺以通利小便^[18]。简单来说,“提壶揭盖”就是调畅气机^[20],使之气至脏腑,全身之气周转不休^[21],从而达到气血津液正常运行的功效。本研究发现,肝硬化

腹水气滞水停证和脾虚水停证处方中均使用止咳化痰药较多,如以葶苈子、桑白皮等泻肺利水,以杏仁、紫苏子肃肺通水道,这均是“提壶揭盖法”的应用。相较于茯苓、薏苡仁等淡渗利湿、直接利尿作用,葶苈子、桑白皮等更有间接利水的意味。

药物关联规则分析表明,茯苓—白术组合支持度最高,置信度也较高,是治疗肝硬化腹水的核心药对。茯苓—白术自古即是常用健脾利湿药对^[22]。茯苓味甘、性淡,味甘益脾,利水渗湿。白术味甘、性温,甘以补虚,苦温燥湿,有补中益气、健脾燥湿之效。两药配伍而用,一健一渗,共奏健脾除湿利水之效。现代药理学研究表明,茯苓多糖、茯苓酸等是茯苓的主要有效成分^[23],它们可能通过调节胃组织水液代谢相关通路发挥利水渗湿作用^[24]。白术主要由白术内酯、苍术酮等成分组成^[25]。有研究认为,白术可能通过调节消化液分泌、腹胸膜对水的吸收等间接途径发挥燥湿利水作用^[26]。

聚类分析结果共得到3组药物组合。第1组是泽泻—猪苓—茯苓—甘草—党参,主要为补中益气、淡渗利湿之品,反映了中医药治疗肝硬化腹水以扶正为本、逐水为标的特点。第2组是当归—白芍—柴胡,因肝硬化腹水气滞血瘀的病理特点,利用柴胡行气、疏肝解郁,配合白芍养肝柔肝、滋养肝血,辅以当归补血养阴,以恢复肝脏正常的疏泄功能,达到祛瘀生新的目的。第3组是大腹皮—车前子—白术—丹参—鳖甲—黄芪—赤芍,气滞、血瘀、水停是肝硬化腹水的主要病理过程,以鳖甲、丹参、赤芍清热化瘀利水,有形之瘀血去,则水湿得消;辅以大腹皮、车前子淡渗利湿加强利尿作用,攻邪且不忘用白术、黄芪固护后天之本。由此可见,健脾益气、化瘀利水应为肝硬化腹水的基本治疗方法。

4 结语

综上,肝硬化腹水主要病机为肝疏泄功能失常,脾气亏虚,失于健运,久之则瘀血内阻,水湿内停。根据本研究结果可知,健脾益气、化瘀利水应为肝硬化腹水的基本治则,当攻补兼施,以扶正为本,逐水为标,用药以补益为先,常用药对有茯苓—白术、白术—黄芪和茯苓—泽泻,其中核心药对为茯苓—白术,辅以利水渗湿、活血化瘀药为多,气滞水停证和脾虚水停证多加用止咳化痰药,如葶苈子、桑白皮、杏仁等以达“提壶揭盖”之效,兼用理气、清热、温中等法随证治之。总体看,用药应寒温并用,注重调节肝、肺、胃、脾、肾的功能。

参考文献:

- [1] 冯丽娟,贾继东.关于肝硬化并发症诊治的共识与争议[J].肝脏,2022,27(1):4-8.
- [2] 徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化诊治指南[J].实用肝脏病

- 杂志,2019,22(6):770-786.
- [3] 王磊.肝硬化腹水的中西医结合诊治[J].临床肝胆病杂志,2022,38(9):1956-1961.
- [4] ERWIN B. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis[J]. World Journal of Gastroenterology,2011,17(10):1237-1248.
- [5] 丁惠国.从《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》探讨肝硬化顽固性腹水诊治“路线图”[J].临床肝胆病杂志,2018,34(1):31-34.
- [6] DAVIDK, ROOSHI N, ROBERTA F, et al. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications[J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(8): 888-908.
- [7] 孟娜娜,薛世明,李白杨,等.大量白蛋白、利尿剂联合腹腔穿刺放腹水治疗难治性肝硬化腹水的效果观察[J].中国临床实用医学,2021,12(3):40-43.
- [8] 赵文霞.中医药内服外治治疗肝硬化腹水的临床应用[J].北京医学,2021,43(9):853-855.
- [9] 徐小元,丁惠国,李文刚,等.肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南(2017,北京)[J].中华胃肠内镜电子杂志,2018,5(1):1-17.
- [10] 符博雅,刘俊宏,王森蕾,等.国医大师周信有基于“缓中补虚”论治肝硬化腹水[J].河北中医,2022,44(8):1241-1245.
- [11] 李瑛,胡振斌,徐昆,等.中医药治疗肝硬化腹水临床研究概述[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(2):185-188.
- [12] 姚元谦,吕建林,柳琳琳,等.基于数据挖掘和网络药理学收集的国家专利复方治疗肝硬化腹水作用机制分析[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(9):831-836.
- [13] 施健,谢渭芬.肝硬化腹水的处理[J].胃肠病学,2018,23(4):197-203.
- [14] 高司成,祝峻峰,王灵台.王灵台教授治疗肝硬化腹水临证经验[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(5):391-396.
- [15] 陈紫梦,张莹雪,孙凤霞,等.关幼波教授气血辨证学术思想在肝硬化诊疗中的应用[J].现代中医临床,2022,29(2):23-26.
- [16] 刘敏,李献平.关幼波治疗肝硬化腹水的经验[J].中医药通报,2006(4):11-12.
- [17] 张介宾.景岳全书·上册[M].北京:人民卫生出版社,2007:521-530.
- [18] 刘丹,郑鑫卓,王琮,等.运用提壶揭盖法治疗肝硬化腹水浅析[J].环球中医药,2021,14(10):1833-1835.
- [19] 王振常,黄晶晶,宾容.从肺论治肝硬化腹水[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(1):17-18.
- [20] 鲍艳举,花宝金.“提壶揭盖法”临证体悟[J].中国中医急症,2012,21(12):1967-1968.
- [21] 夏凯,扈晓宇.浅谈从提壶揭盖法论治肝硬化腹水[J].四川中医,2016,34(1):36-37.
- [22] 孙磊.《伤寒杂病论》治则探析[D].南京:南京中医药大学,2011.
- [23] 贺梦媛,丛竹凤,王升光,等.真武汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J].中华中医药学刊,2022,40(2):56-62.
- [24] 李慧君.茯苓利中焦水湿的药效物质及其机制研究[D].武汉:湖北中医药大学,2021.
- [25] 李尧,李伟,王琳,等.麸炒白术研究述要[J].山东中医药大学学报,2018,42(2):182-185.
- [26] 姚兆敏,陈卫东,仰忠华,等.白术研究进展及其质量标志物(Q-marker)的预测分析[J].中草药,2019,50(19):4796-4807.

(编辑:赵可)