

引用:薛丹,郭宙,刘涓,等.基于数据挖掘技术分析姜良铎教授治疗胃食管反流病用药规律[J].陕西中医药大学学报, 2024,47(2):70-75.

# 基于数据挖掘技术分析姜良铎教授治疗 胃食管反流病用药规律\*

薛丹<sup>1</sup> 郭宙<sup>2</sup> 刘涓<sup>1</sup> 柴立民<sup>1\*\*</sup> 姜良铎<sup>1</sup>

(1.北京中医药大学东直门医院,北京 100700;2.北京市昌平区中西医结合医院,北京 102208)

**摘要:**目的 分析姜良铎教授治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的用药配伍规律。  
**方法** 临床采集姜良铎教授治疗 GERD 病例数据建立 GERD 病例数据库;基于关联规则分析、社群网络分析、层次聚类分析等数据挖掘方法分析其处方用药规律。**结果** 常用的药物关联组合为“枳实和枳壳”“赤芍和枳壳”“白芍和枳壳”等 10 条。社群网络分析可以将常用中药分为 3 个社群:枳实、枳壳、赤芍、白芍、黄连、吴茱萸、前胡、紫苏梗、白术、黄芩、厚朴、北柴胡、瓜蒌、半夏;海螵蛸、浙贝母;延胡索、川楝子。层次聚类可以将常用中药聚成 5 组:第 1 组为浙贝母、海螵蛸;第 2 组为川楝子、延胡索;第 3 组为瓜蒌、白术、北柴胡、黄芩;第 4 组为白芍、赤芍、枳壳、枳实;第 5 组为黄连、吴茱萸、厚朴、前胡、紫苏梗。方剂药性:在四气上,寒温并用,寒性药偏多以针对局部炎症;五味上以苦味为主,辛味次之,咸味涩味再次之,稍加之甘味,体现了苦降辛开甘缓调理之大法。方剂归经以肺、脾、胃用药居多,肾和大肠次之,辅以调心肝之药。**结论** 姜良铎教授认为 GERD 病机为少阳枢机不利、肝火旺加大阴脾虚,主方为左金丸加大柴胡汤加减。

**关键词:**胃食管反流病;反流性食管炎;关联规则;社群网络;层次聚类

**中图分类号:**R259

**文献标识码:**A

**文章编号:**2096-1340(2024)02-0070-06

**DOI:**10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.02.014

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是临床常见的消化系统疾病,指的是一种胃十二指肠内容物反流入食管引起不适症状和(或)并发症的疾病<sup>[1]</sup>。是全球各国共同面对的一大消化系统疾病,对人们的健康产生极大的威胁<sup>[2-4]</sup>。据流行病学资料显示,GERD 在全球不同国家和不同地区存在很大差异,近年来 GERD 的发病率有逐年上升趋势。我国基于人群的流行病学调查显示,每周至少一次烧心症状的患病率为 1.9%~7.0%<sup>[5]</sup>。GERD 可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux disease, RE)或称糜烂性食管炎(erosive esophagitis, EE)和 Barrett 食管(barrett esophagus, BE)等三种类型<sup>[6]</sup>。GERD 临床表现多种多样,最常见的典型症状是烧心、反流,烧心为胸骨后烧灼

感,反流指胃内容物向咽部或口腔方向流动的感觉。胃内容物反流所致的食管黏膜慢性炎症是食管腺癌发生的重要危险因素。部分患者仅表现为非典型症状或食管外症状,不伴有烧心和反流症状。常见的不典型症状包括胸痛、上腹烧灼感、上腹痛、上腹胀、嗝气等<sup>[7]</sup>。

GERD 发病机制复杂,其反复持续的症状严重影响患者的生命质量。根据其症状描述,该病属于中医的食管瘿、吐酸病、嘈杂等病证范畴<sup>[8]</sup>。对于 GERD 的治疗,中医药可通过调节防御因素与侵袭因素间的失衡,多靶点多维度发挥作用<sup>[9]</sup>,取得良好的疗效,具有多层次、多途径、副作用少等优势<sup>[10]</sup>。

姜良铎教授是北京中医药大学东直门医院主任医师、教授、博士生导师,享受政府特殊津贴专家,对发热性疾病、病毒性疾病、哮喘、功能性胃肠

\* 基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1704106)

\*\* 通讯作者:柴立民,研究员。E-mail:liminchai@hotmail.com

疾病等疾病有丰富诊疗经验且疗效显著,并以解决疑难病症而著称。近年来,姜良铎教授在门诊治疗了大量的 GERD 患者,取得了良好的临床疗效。本研究以其所治疗的 GERD 病例处方数据为研究对象,采用关联分析、社群网络分析、层次聚类分析等数据挖掘方法对药物、组方等用药规律进行了分析和探讨。

1 材料与方法

1.1 处方来源 本文涉及的病例资料来源于姜良铎教授近五年(2017—2022 年)在北京中医药大学东直门医院门诊治疗 GERD 的临床病例数据。选取门诊病例诊断中包含“反流性食管炎”或“胃食管反流病”的处方,剔除复诊处方数据后纳入研究,共计 198 例,其中男性 81 例,女性 117 例;年龄最小者 27 岁,年龄最大者 84 岁,平均年龄(51.34±14.07)岁。将 GERD 病例处方用药等信息录入数据库中。

1.2 诊断标准 参照《胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017)》,存在烧心、反流的典型症状,伴或不伴上腹不适或胀痛、嗝气、胸痛,或慢性咳嗽、咽喉症状、哮喘和牙蚀症等非典型症状,或经上消化道内镜检查确诊<sup>[8]</sup>。

1.3 数据挖掘工具 本研究主要应用 R 语言(V4.02)与 Python 语言对处方数据进行统计分析和数据挖掘。首先,应用 R 语言的 arules 和 arules-

Viz 软件包的 Apriori 关联规则方法,对方处方中的药物进行关联性研究;应用 igraph 软件包的 spinglass.community(自旋玻璃法)进行社群分析,并绘制关系图。然后,在 Python 语言环境下,应用 sklearn 软件包中 TfidfVectorizer 函数提取关键词,进行矩阵化之后再行相关系数的计算,最后,通过 ward's method 法进行凝聚法层次聚类,挖掘治疗 GERD 的核心处方。

1.4 术语规范化 参考 2020 版《中华人民共和国药典》<sup>[11]</sup>,对中药名称和性味归经进行规范化处理,并对同一药物的不同炮制方法进行统一。将药物名称中表示炮制方法等文字去除,比如把“麸炒枳壳”“炒枳壳”统一为“枳壳”,“炒枳实”统一为“枳实”,“姜半夏”“清半夏”和“法半夏”统一为“半夏”,将“北柴胡”和“柴胡”统一为“北柴胡”等等。将性味中的五味中类似“微苦”“微寒”“微温”“大热”等带有“微”“大”程度的描述都去除,只保留“苦”“寒”“温”“热”等药性描述。

2 分析过程及结果

2.1 用药频数分析 使用 R 软件对本研究纳入的 198 首处方数据进行统计分析。结果如表 1 所示,处方中单味药物枳壳、赤芍、枳实、白芍、黄连、厚朴、吴茱萸、紫苏梗、前胡、浙贝母、北柴胡、瓜蒌、海螵蛸、白术、黄芩、延胡索、川楝子、半夏共 18 味药物的出现频数较高,均大于 30%,为高频中药。

表 1 高频中药使用频次表(出现频率>30%的 18 味药)

序号	中药	频次	频率(%)	序号	中药	频次	频率(%)
1	枳壳	129	65.15	10	浙贝母	91	45.96
2	赤芍	113	57.07	11	北柴胡	90	45.45
3	枳实	113	57.07	12	瓜蒌	90	45.45
4	白芍	107	54.04	13	海螵蛸	88	44.44
5	黄连	107	54.04	14	白术	84	42.42
6	厚朴	101	51.01	15	黄芩	78	39.39
7	吴茱萸	99	50.00	16	延胡索	66	33.33
8	紫苏梗	98	49.49	17	川楝子	65	32.83
9	前胡	92	46.46	18	半夏	62	31.31

依据《中药学》<sup>[12]</sup>对这 18 味高频中药进行功效分类,结果显示理气药 3 味:枳壳、枳实、川楝子;清热药 3 味:黄连、赤芍、黄芩;温里药 1 味:吴茱萸;化痰止咳药 4 味:前胡、浙贝母、半夏、瓜蒌;收

涩药 1 味:海螵蛸;解表药 2 味:紫苏梗、北柴胡;活血化瘀药 1 味:延胡索;补虚药 2 味:白术、白芍;化湿药 1 味:厚朴。

2.2 药物关联规则分析 对 198 首方剂的药物配

伍情况进行关联规则分析,将支持度设置为 45%,置信度设置为 80%。合并药物相同顺序不同的组合,最终获得关联规则共计 10 条,如下:“枳实和枳壳”“赤芍和枳壳”“白芍和枳壳”“赤芍和白芍”“黄连和枳壳”“吴茱萸和黄连”“厚朴和枳壳”“白芍、赤芍和枳壳”“赤芍和枳实”“白芍、赤芍和枳实”。

将以上关联规则分析结果按出现次数排序作表(表 1),并用 R 软件生成直观的关联规则图,如图 1。由图 1 可知,药物规则包含两个部分,一部分以黄连和吴茱萸为核心,即左金丸,有清泻肝火,降逆止呕的作用;另一部分以枳壳、枳实、白芍、赤芍为核心,枳壳和枳实理气下气,白芍和赤

芍收敛气有余而生之火。

表 2 关联规则表

序号	关联中药	支持度	置信度	计数
1	枳实、枳壳	0.55	0.96	109
2	赤芍、枳壳	0.53	0.93	105
3	白芍、枳壳	0.51	0.93	100
4	白芍、赤芍	0.50	0.93	99
5	黄连、枳壳	0.48	0.90	96
6	吴茱萸、黄连	0.48	0.96	95
7	厚朴、枳壳	0.47	0.93	94
8	白芍、赤芍、枳壳	0.47	0.94	93
9	赤芍、枳实	0.46	0.81	92
10	赤芍、枳实、枳壳	0.45	0.97	89

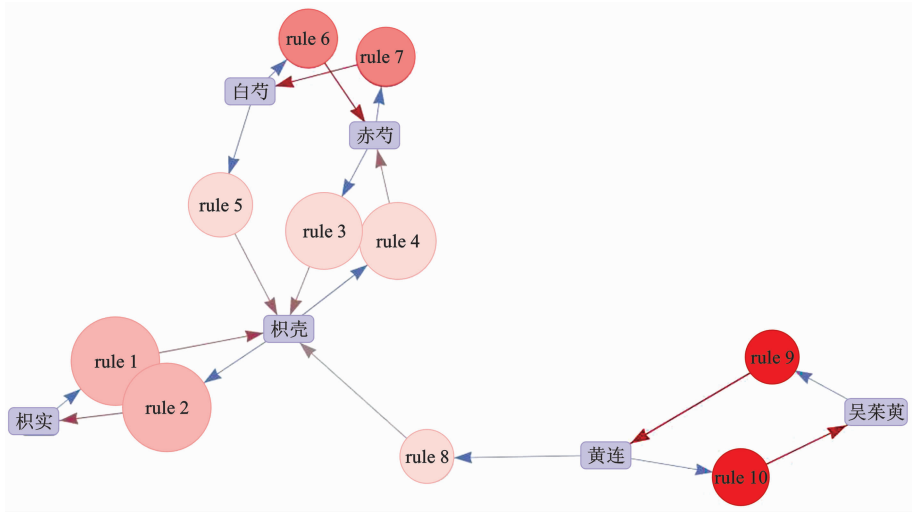


图 1 关联规则图

**2.3 药物社群网络分析** 社群网络分析是一种追踪各个社交个体之间相互关系的分析工具。本研究尝试性地将该方法用于单味中药之间关系的分析,从而对组方规律进行研究。使用 R 语言环境下的 igraph 软件包中 spinglass.community(自旋玻璃法)进行社群发现并绘制关系图。为便于解读结果和统计,根据经验,仅对方剂高频中药(使用率在 30% 以上)进行社群发现。

结果如图 2 所示,这些高频药物可分成 3 个社群。第 1 个社群为:枳实、枳壳、赤芍、白芍、黄连、吴茱萸、前胡、紫苏梗、白术、黄芩、厚朴、北柴胡、瓜蒌、半夏;第 2 个社群为:海螵蛸、浙贝母;第 3 个社群为:延胡索、川楝子。第 1 个社群药物主要药效为除痰清热、疏肝理气,用于病在气分,理气化

痰,佐金平木,这是姜良铎教授在肝胃不和证的常用药物群<sup>[13]</sup>;第 2 个社群药物的主要药效为抑制胃酸,用于反酸严重的情况;第 3 个社群药物主要药效为理气止痛,用于疼痛明显的情况。

**2.4 药物层次聚类分析** 层次聚类分析的结果如图 3 所示,高频中药(使用率在 30% 以上)自动聚成 5 组:第 1 组为浙贝母、海螵蛸;第 2 组为川楝子、延胡索;第 3 组为瓜蒌、白术、北柴胡、黄芩;第 4 组为白芍、赤芍、枳壳、枳实;第 5 组为黄连、吴茱萸、厚朴、前胡、紫苏梗。其中,用药的核心是第 3、4、5 组药,为左金丸和大柴胡汤加减。由于甘能令人中满,所以去除甘草、大枣等补太阴之甘味药,无明显便秘则去大黄以免泻下。第 1 组药为抑制胃酸对症用药。第 2 组药可以理气活血止痛。

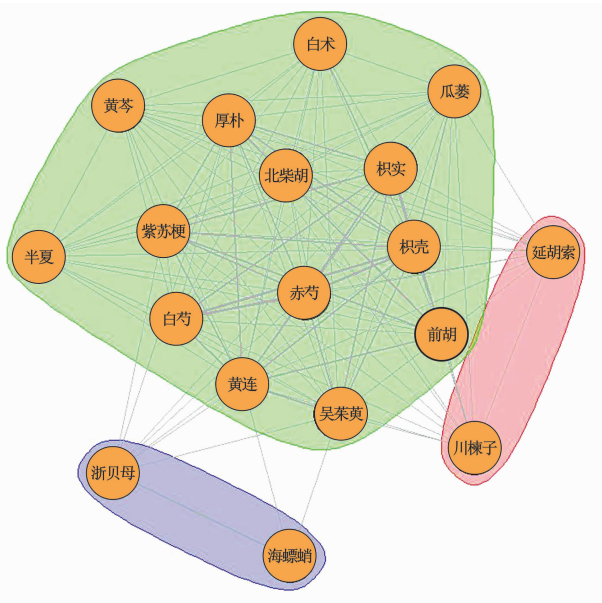


图 2 高频中药社群网络图

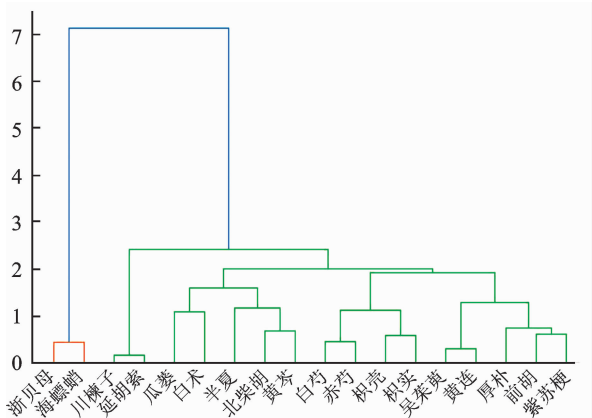


图 3 高频中药层次聚类图

**2.5 方剂性味归经分析** 对 198 个处方中每个处方中的中药性味归经进行总和,统计方法举例:如方中出现“苦”味“寒”性的药,那么就在“苦”味“寒”性对应的方剂计数中加 1。经统计,可以得出以下几个关于性味归经的表格(表 3、表 4、表 5)。但是这样只能大概了解一下方剂的性味归经的倾向。

表 3 方剂之味统计表

味	酸	苦	甘	辛	咸	淡	涩	酸
方剂计数	139	189	146	145	144	41	121	190

表 4 方剂之性统计表

性	寒	热	温	凉
方剂计数	190	22	189	49

表 5 方剂归经统计表

归经	肝	心	脾	肺	肾	心包
方剂计数	144	184	190	191	177	12

续表

归经	胆	小肠	胃	大肠	膀胱	三焦
方剂计数	89	105	148	129	87	26

为了更进一步统计出每个处方中性味归经的用药频率,使用以下公式计算单方中药特性(性味归经)。单方中药特性=单方中特性出现次数/单方药味数。例如,某方一共 10 味药,其中 4 味药属苦味,那么苦味特性为 0.4。然后设定阈值为 0.4 (也就是说如果方剂中苦味用药占到 4 层,就认为该方味苦,其他药性、归经与之同理),挑出所有单方中药特性>0.4 的处方,就认为该方的性味归经特点为拥有这些中药特性。比如说某方“苦”“辛”“寒”“热”“大肠经”中药特性频度>0.4,那么就认为该方属于“苦”“辛”“寒”“热”之方,属于大肠经。其中一个例外是寒温并用的统计。要统计该特性的处方,需要计算同时满足“寒”和“温”两个条件的处方。

最后分别对每个处方进行单方中药特性统计,最后除以方剂总数(198),就可以得出单个方剂的性、味、归经在总体中所占百分比,以此来观察姜良铎教授在治疗 GERD 时所选处方的性、味、归经特点。详细结果见图 4、图 5 和图 6。

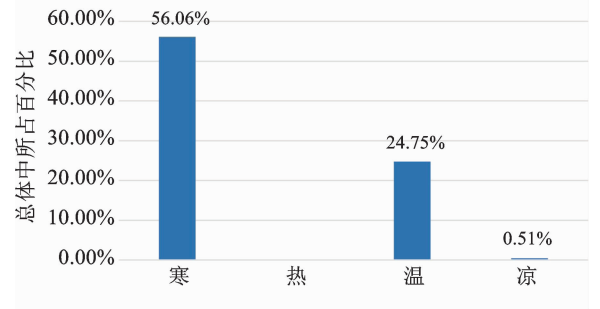


图 4 方剂药性统计图

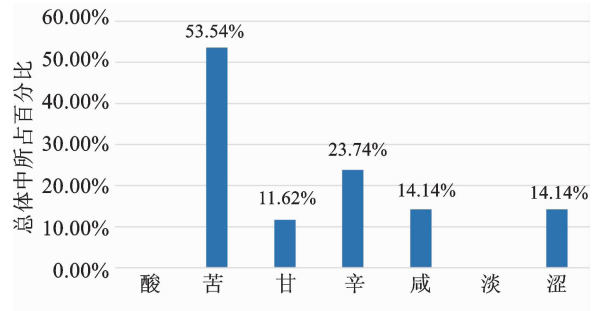


图 5 方剂药味统计图

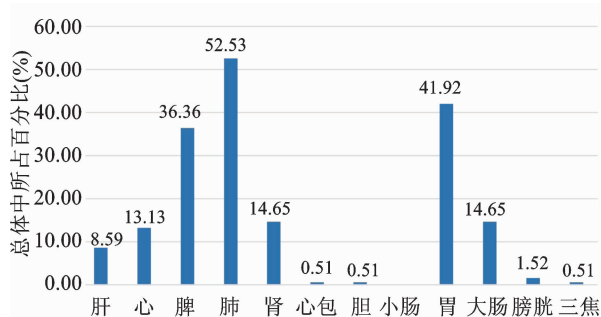


图 6 方剂归经统计图

由图 4 可看出方剂总体偏寒,温性次之。由图 5 则可看出,所用方剂在味的特性上,以苦味为主,辛味次之,咸味涩味再次之,稍加之甘味,体现了苦降辛开甘缓调理中焦的用药特点。图 6 可知,方剂归经以肺、脾、胃用药居多,肾和大肠次之,稍加调心肝之药。其中,特别地针对胃食管反流症状而选用治肺之药,用药体现了脏腑同治之特色,重点在肺脾胃用药,辅以通调大肠和肝。该结果恰与前述层次聚类所获得的核心处方大柴胡汤去大黄和左金丸加减相契合。该方佐金平木,疏肝同时通调阳明胃肠,归经分析结果完全一致,并且在性味上也体现了辛开苦降之法,寒温并用之道。

### 3 讨论

研究揭示左金丸可能通过参与调控炎症反应、细胞增殖和凋亡等途径发挥治疗 GERD 的作用<sup>[14]</sup>。左金丸可以和柴胡疏肝散、麦门冬汤、旋覆代赭汤、柴胡六君汤、半夏厚朴汤、小柴胡汤、四逆散、大柴胡汤等方剂联合应用于 RE 或 GERD 的治疗<sup>[15-22]</sup>。可见柴胡汤类方和左金丸复方是治疗 RE 或 GERD 的一个重要方向。

近现代老专家在治疗 RE 或 GERD 上观点大致相仿。刘凤斌教授认为 RE 主要发病机制在于气机不舒,与脾胃升降失司,肝胆疏泄失常,三焦运行失衡有关,用药注重健脾益气、制酸降逆、疏肝解郁安神<sup>[23]</sup>。姚乃礼教授认为气机失于调畅贯穿疾病始终,脾胃气机失调是其病理基础,在治疗中注重调畅脏腑气机,体现在健运脾气、润降胃气、疏理肝气、畅通腑气、肃降肺气、清化痰气 6 个方面<sup>[24]</sup>。刘启泉教授认为本病的基本病机在于气机之升降出人失常,和胃降逆佐以清热活血为 GERD 治疗大法<sup>[25]</sup>。王健教授认为 GERD 乃多脏共病,以胃为主,肝胃不和予舒肝和胃,温中健脾

为固本之法,寒热错杂宜辛开苦降<sup>[26]</sup>。黄福斌教授认为本病病位在食管和胃,与脾、肝胆、肺等脏密切相关,久病脾胃更虚且夹痰夹瘀,以扶正健脾、和胃降逆、行气通腑、祛痰散瘀为基本治疗大法<sup>[27]</sup>。

姜良铎教授认为中焦气机阻滞不通是脾胃病的基本病机<sup>[28]</sup>,在此基础上,“肝木左郁而血病,肺金右滞而气病”,最终形成三焦壅滞状态<sup>[29-30]</sup>。通过关联分析、社群网络分析、层次聚类三种数据挖掘的结果可以看出是以左金丸为重点,加大柴胡汤加减来调节肝脾之间的关系,再辅以浙贝母、海螵蛸制酸,川楝子、延胡索理气止痛,白术安中除湿,厚朴降气,前胡、紫苏梗降肺胃之气专门针对反流症状。可以看出,姜良铎教授认为该病病机为少阳枢机不利、肝火旺加太阴脾虚,主方为左金丸加大柴胡汤加减,以左金丸佐金平木,大柴胡汤泻胆胃之实。就方剂药性来说,在四气上,寒温并用,寒性药偏多以针对局部炎症;五味上以苦味为主,辛味次之,咸味涩味再次之,稍加之甘味,体现了苦降辛开甘缓调理之大法。方剂归经以肺、脾、胃用药居多,肾和大肠次之,辅以调心肝之药。

关联分析从微观分析层面提取方剂中的“药对”、社群网络分析、层次聚类这三种数据挖掘方法用于中医专家临床治疗某个专科疾病的用药规律研究时各有优缺点。关联分析能很好地分析方剂中的“药对”,对于 3 种以上药物的关联就显得力不从心,属于微观分析层面。社群网络分析能比较宏观的进行某病的治则治法分析,以药测证。相比之下,聚类分析擅于拆方研究,可以把常用药物拆成若干个小方<sup>[31]</sup>,相对中观。这三种方法结合使用,就能做到在微观、中观、宏观三个尺度进行用药规律的分析,综合结果比较理想。

### 参考文献

- [1]葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:347.
- [2]Vaezi MF,Fass R,Vakil N,et al.IW-3718 reduces heartburn severity in patients with refractory gastroesophageal reflux disease in a randomized trial[J].Gastroenterology, 2020,158(8):2093-2103.
- [3]Beckett JM, Singh NK, Phillips J, et al. Anti-heartburn effects of sugar cane flour: a double-blind, randomized, pla-



- cebo-controlled study[J].Nutrients,2020,12(6):1813.
- [4]张楠,程艳梅,王磊.难治性胃食管反流病的中西医结合诊治进展[J].现代消化及介入诊疗,2021,26(7):908-911,915.
- [5]张玲,邹多武.胃食管反流病的流行病学及危险因素[J].临床荟萃,2017,32(1):1-4.
- [6]李岩,陈治水,危北海.胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2010)[J].中国中西医结合杂志,2011,31(11):1550-1553.
- [7]中华医学会消化病学分会.2020年中国胃食管反流病专家共识[J].中华消化杂志,2020,40(10):649-663.
- [8]李军祥,陈諒,李岩.胃食管反流病中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(3):221-226+232.
- [9]魏秀秀,张北华,尹晓岚,等.胃食管反流病的中西医结合治疗现状述评[J].世界中医药,2022,17(15):2101-2107.
- [10]盖学明,迟莉丽.胃食管反流病中医辨治思路与方法[J].现代中医药,2016,36(1):53-55.
- [11]国家药典委员会.中华人民共和国药典(2020年版一部)[S].北京:中国中医药科技出版社,2020:1-616.
- [12]高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2007:51-523.
- [13]戎文译.姜良铎教授基于肝胃不和辨治慢性胃炎经验初探[D].北京:北京中医药大学,2015.
- [14]曹云,陈建新,符欣,等.基于网络药理学探讨左金丸治疗反流性食管炎的作用机制[J].北京中医药,2020,39(9):975-979,1009.
- [15]周培金.柴胡疏肝散合左金丸旋覆代赭汤治疗肝胃郁热型反流性食管炎的效果观察[J].内蒙古中医药,2020,39(8):37-38.
- [16]张勇,周勇锋,罗璐.麦门冬汤联合左金丸治疗食管癌术后反流性食管炎的临床观察[J].世界中西医结合杂志,2020,15(6):1096-1099,1103.
- [17]刘少康,林依娜.旋覆代赭汤合左金丸加减配合西药治疗反流性食管炎40例疗效观察[J].新疆中医药,2019,37(4):27-29.
- [18]马英歌,张艳丽,张晓楠,等.柴芍六君汤联合左金丸治疗肝胃郁热型反流性食管炎临床研究[J].新中医,2019,51(1):78-82.
- [19]邓丽霞.半夏厚朴汤合左金丸治疗反流性食管炎的临床观察[J].光明中医,2017,32(24):3516-3518.
- [20]向华.小柴胡颗粒合左金丸联合西药治疗胃食管反流病的疗效观察[J].中国中医药科技,2020,27(5):783-784.
- [21]丁军威,李先芝,陶琳.四逆散合左金丸治疗胃食管反流病的Meta分析[J].中医药导报,2020,26(12):127-132.
- [22]唐茶娣.大柴胡汤合左金丸联合针刺治疗肝胃郁热型难治性胃食管反流病36例观察[J].浙江中医杂志,2019,54(9):646-647.
- [23]李丽娟,侯政昆,刘凤斌.基于信息熵算法的反流性食管炎用药规律分析[J].陕西中医药大学学报,2019,42(5):84-88.
- [24]刘慧敏,刘绍能,刘震,等.姚乃礼基于气机升降理论治疗胃食管反流病经验[J].北京中医药,2020,39(4):335-336.
- [25]王志坤,张纨.刘启泉教授治疗胃食管反流病经验[A].中华中医药学会脾胃病分会.中华中医药学会脾胃病分会第二十次全国脾胃病学术交流会论文汇编[C].中华中医药学会脾胃病分会:中华中医药学会,2008:1.
- [26]李冬霞,赵美霞,程洋洋,等.王健教授治疗胃食管反流病经验[J].陕西中医药大学学报,2017,40(3):17-19.
- [27]黄河,张阳,刘柱成,等.黄福斌主任医师治疗难治性胃食管反流病经验[J].陕西中医药大学学报,2018,41(4):30-33.
- [28]安荣仙,康雷,苏泽琦,等.姜良铎治疗脾胃病常用角药举隅[J].中华中医药杂志,2022,37(7):3946-3949.
- [29]董环,张晓梅,肖培新,等.姜良铎状态中医学与系统科学思想的临床解析[J].中华中医药杂志,2019,34(10):4630-4632.
- [30]刘涓,王兰.姜良铎教授应用疏通三焦法治疗脾胃病的临床经验[J].现代中医临床,2019,26(2):58-60.
- [31]王玉,朱慧志.基于数据挖掘的胃食管反流性咳嗽用药规律分析[J].中国民间疗法,2021,29(6):63-65.

(修回日期:2022-11-30 编辑:杨芳艳)