

· 文献研究 ·

基于数据挖掘法探讨中医药治疗脊髓型颈椎病的用药规律

李文浩¹, 牛逸群², 谭明生¹

(1. 中日友好医院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

摘要 目的:探讨中医药治疗脊髓型颈椎病的用药规律。**方法:**通过计算机检索中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普网、Cochrane Library、PubMed 及 EMBASE 数据库从建库至 2020 年 1 月收录的中医药治疗脊髓型颈椎病的文献,按照纳排标准筛选文献,将筛选出的方剂的相关数据录入 Microsoft Excel 2010 软件建立数据库,分析每味药物的使用频次及按性味、归经分类后药物的累积使用频次;基于中医传承辅助系统软件(V2.5)对所选数据采用关联分析中的 Apriori 算法分析常见组方规律,采用聚类分析法演化出核心组方及新方组合。**结果:**共筛选出 127 首方剂,其中使用频次居于前 3 位的中药依次为当归、黄芪、川芎,药性多偏温,药味偏甘、辛,归经以肝、脾、心、肾为主;分析出常用中药组合 15 个,挖掘出 26 个核心组合、13 个新方组合。**结论:**中医药治疗脊髓型颈椎病,多用性偏温,味偏甘、辛,入肝、脾、心、肾经的中药;多以补阳还五汤为核心进行加减组方;核心组方和新方组合可为临床遣方用药提供参考,但其疗效有待进一步研究。

关键词 颈椎病;中医药学文献;组方原则;数据挖掘;方剂分析,计算机辅助;聚类分析

A study of medication rule of Traditional Chinese Medicine for treatment of cervical spondylotic myelopathy based on data mining approach

LI Wenhao¹, NIU Yiqun², TAN Mingsheng¹

1. China - Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

ABSTRACT Objective: To explore the medication rule of Traditional Chinese Medicine (TCM) for treatment of cervical spondylotic myelopathy (CSM). **Methods:** All articles about TCM for treatment of CSM included from database establishing to January 2020 were retrieved from Chinese biomedical literature database, China national knowledge internet, WanFang database, VIP database, Cochrane Library, PubMed and EMBASE Database through computer. The articles were screened according to the inclusion and exclusion criterias of the articles. The TCM prescriptions involved in the articles that met the requirements were search out, and their information were inputted into Microsoft Excel 2010 software to build the database. The usage frequency of each drug and the accumulated usage frequency of drugs that were classified according to property and flavour and meridian distribution were analyzed respectively. Based on TCM inheritance support system (TCMISS) software (V2.5), the common medication rules were searched out through analyzing the selected data by using Apriori algorithm in association analysis and the core prescriptions and new prescription combinations were obtained by using cluster analysis. **Results:** One hundred and twenty-seven TCM prescriptions were searched out, and the top 3 Chinese drugs with high usage frequency included *angelica sinensis*, *astragalus membranaceus* and *ligusticum chuanxiong* in turn. The drug property presented mainly with warm, and the drug flavours presented mainly with sweet and pungent, and the meridian distributions presented mainly with liver meridian, spleen meridian, heart meridian and kidney meridian. Fifteen common TCM combinations, 26 core TCM combinations and 13 new TCM prescription combinations were obtained. **Conclusion:** In TCM for treatment of CSM, the drug property presented mainly with warm, and the drug flavours presented mainly with sweet and pungent, and the meridian distributions presented mainly with liver meridian, spleen meridian, heart meridian and kidney meridian. Buyang Huanwu Tang (补阳还五汤) was usually used as the core of TCM combinations. The core TCM combinations and new TCM prescription combinations can provide reference for clinical medication, while their curative effects need to be further studied.

Keywords cervical spondylosis; med pharmacol literature TCM; formula composing principles; data mining; formula anal, comput assist; cluster analysis

基金项目:国家自然科学基金项目(81873141)

通讯作者:谭明生 E-mail: zrtanms@sina.com

脊髓型颈椎病 (cervical spondylotic myelopathy, CSM) 是颈椎病中最严重的一种, 主要由突出的髓核、椎体后缘骨赘、钙化的后纵韧带等压迫脊髓所致, 临床多表现为四肢乏力、走路不稳、感觉减退、手指精细动作困难等^[1], 其发病率仍不明确^[2]。CSM 发病隐匿, 不容易早期诊断, 而多数患者就诊时病情已较为严重, 需采用手术治疗^[3]。虽然手术治疗可有效缓解脊髓受压状态, 但手术风险较大, 患者因畏惧手术转而寻求非手术治疗。在针对 CSM 的非手术治疗方案中, 除西医消炎止痛、营养神经等药物治疗及物理治疗外, 具有活血化瘀、温通经络、补益肝肾等功效的中药在改善症状、促进术后功能恢复和提高患者生活质量方面起着非常重要的作用。本研究利用数据挖掘技术, 分析中医药治疗 CSM 的组方用药规律, 以期为临床中医药治疗 CSM 提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 通过计算机检索中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库、维普网、Cochrane Library、PubMed 及 EMbase 数据库从建库至 2020 年 1 月收录的中医药治疗 CSM 的文献。中文检索词为“脊髓型颈椎病”“中医”“中西医”“中药”“中医药”, 英文检索词为“cervical spondylotic myelopathy”“CSM”“traditional Chinese medicine”“TCM”。

1.2 文献纳入标准 ①治疗 CSM 的文献; ②使用中药汤剂、丸剂、颗粒剂、散剂、片剂、胶囊剂等内服治疗的文献。

1.3 文献排除标准 ①研究中纳入病例除患有 CSM 外, 还合并其他严重疾病或并发症的文献; ②动物实验、药理机理研究及综述类文献; ③所用方剂仅有名称而没有明确药物组成的文献; ④组方中加入了少数民族药物的文献; ⑤重复发表的文献。

1.4 中药名称规范化 将检索到的中药名参照《现代中药学大辞典》^[4] 和《中药学》^[5] 教材进行统一规范形成标准名称。

1.5 数据录入 将检索到的文献按纳入标准筛选。将筛选出的文献中的方剂名、中药名及中药性味、归经录入 Microsoft Excel 2010 软件和中医传承辅助系统软件 (V2.5) 建立数据库。

1.6 数据统计分析 采用 Microsoft Excel 2010 软件和中医传承辅助系统软件 (V2.5) 对数据进行统计分析, 对方剂中每味药物的使用频次及按性味、归经分

类后药物的累积使用频次采用频数分析, 对方剂组方规律采用关联分析中的 Apriori 算法, 对方剂中药物核心组合、新方组合采用聚类分析。

2 结果

2.1 用药规律 检索到 275 篇文献, 按纳入标准筛选后最终纳入 82 篇文献。共筛选出 127 首方剂, 涉及 169 味中药。127 首方剂中使用频次居于前 3 位的中药依次为当归、黄芪、川芎 (表 1)。对使用频次 ≥ 30 的中药进行性味、归经分析, 中药药性多偏温 (表 2), 药味偏甘、辛 (表 3), 归经以肝、脾、心、肾经为主 (表 4)。

表 1 127 首方剂中使用频次 ≥ 30 的中药

序号	药名	频次	序号	药名	频次
1	当归	106	9	桃仁	46
2	黄芪	94	10	熟地黄	46
3	川芎	90	11	丹参	43
4	红花	75	12	葛根	40
5	白芍	72	13	鸡血藤	35
6	地龙	61	14	党参	35
7	赤芍	60	15	甘草	33
8	桂枝	53	16	羌活	30

表 2 127 首方剂中使用频次 ≥ 30 的中药药性分类

药性	累积频次
温	969
寒	368
平	284
凉	57
热	16

表 3 127 首方剂中使用频次 ≥ 30 的中药药味分类

药味	累积频次
甘	866
辛	741
苦	666
咸	166
酸	136
涩	45

表 4 127 首方剂中使用频次 ≥ 30 的中药归经分类

归经	累积频次	归经	累积频次
肝	1159	膀胱	211
脾	689	胆	123
心	562	大肠	95
肾	500	心包	51
肺	335	小肠	7
胃	235	三焦	7

2.2 常用中药组方规律 支持度设置为 40% 时 127 首方剂中的常用中药组合共 15 个 (表 5), 其中居于

前 3 位的中药组合依次为川芎-当归、黄芪-当归、红花-当归,常用中药组合的“网络展示”见图 1。使用基于 Apriori 算法的关联规则挖掘方法,将支持度设为 40%,置信度设为 0.8,得到常用中药关联规则共 14 个,其中 2 味药的组合 5 个、3 味药的组合 9 个(表 6)。

2.3 核心组方和新方组方 基于复杂系统熵聚类法^[6],设定相关度为 8、惩罚度为 2 的约束条件,进行聚类分析,得出关联系数 >0.05 的 7 个药物组合(表 7)。以上述分析结果为基础,按照相关度和惩罚度互相约束原理,基于复杂系统熵聚类,演化出 26 个 3~6 味可能发挥作用的中药核心组合(表 8)。在上述中药核心组合提取的基础上,运用无监督的熵层次聚类算法,得到 13 个可能发挥作用的新处方(表 9、图 2)。

3 讨论

中医认为 CSM 的病机为“本虚标实”,“本虚”为肝肾不足、心脾两虚,“标实”为气滞、血瘀造成的经脉闭阻。在本研究中,通过频次统计分析法得出治疗 CSM 的中药性多偏温,味偏甘、辛,归经多以肝、脾、

表 5 支持度为 40% 时 127 首方剂中出现的中药组合

序号	中药组合	频次	序号	中药组合	频次
1	川芎-当归	63	9	川芎-黄芪-当归	43
2	黄芪-当归	62	10	当归-地龙	42
3	红花-当归	59	11	赤芍-黄芪	42
4	红花-川芎	52	12	红花-黄芪-当归	42
5	川芎-黄芪	52	13	赤芍-黄芪-当归	41
6	红花-川芎-当归	51	14	当归-白芍	39
7	赤芍-当归	44	15	黄芪-地龙	38
8	红花-黄芪	44			

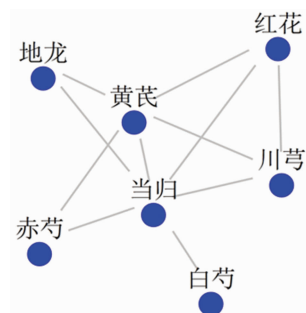


图 1 支持度为 40% 时 127 首方剂中常用中药组合网络示意图

表 6 支持度为 40%、置信度为 0.8 时 127 首方剂中出现的中药组合的关联规则

序号	关联规则	置信度 ¹⁾	序号	关联规则	置信度 ¹⁾
1	川芎→当归	0.88	8	红花+川芎→当归	0.98
2	红花→川芎	0.83	9	红花→川芎+当归	0.81
3	赤芍→当归	0.92	10	川芎+黄芪→当归	0.83
4	红花→当归	0.94	11	赤芍+当归→黄芪	0.93
5	赤芍→黄芪	0.86	12	赤芍+黄芪→当归	0.98
6	川芎+当归→红花	0.81	13	赤芍→黄芪+当归	0.85
7	红花+当归→川芎	0.86	14	红花+黄芪→当归	0.96

1) 置信度表示前项出现时,后项出现的可能性;置信度越接近于 1,出现的可能性越大。

表 7 基于复杂系统熵聚类的中药间关联度分析结果

药物组合	关联系数
熟地黄-赤芍	0.07
熟地黄-泽兰	0.06
何首乌-黄芪	0.06
党参-鸡血藤	0.06
肉苁蓉-鸡血藤	0.06
党参-川芎	0.06
山茱萸-鹿角胶	0.05

表 8 基于复杂系统熵聚类法挖掘出的中药核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	丹参-胆南星-蜈蚣	14	丹参-知母-补骨脂
2	全蝎-天麻-泽漆	15	全蝎-天麻-僵蚕
3	大枣-当归-川芎	16	当归-川芎-生姜
4	生地黄-肉苁蓉-地龙	17	肉苁蓉-补骨脂-地龙
5	独活-秦艽-肉桂	18	秦艽-肉桂-豨莶草
6	防风-桃仁-姜黄	19	防风-桃仁-地龙
7	水蛭-僵蚕-芥子	20	水蛭-僵蚕-麝香
8	水蛭-香附-芥子	21	土鳖虫-香附-芥子
9	狗脊-白术-丝瓜络	22	狗脊-白术-茯苓
10	狗脊-肉桂-伸筋草	23	独活-肉桂-伸筋草-防己
11	三七-肉苁蓉-补骨脂	24	党参-三七-肉苁蓉-枸杞子
12	知母-补骨脂-鹿角胶	25	桑寄生-何首乌-千年健-桑枝-鹿角胶-姜黄
13	淫羊藿-骨碎补-贯众	26	细辛-骨碎补-贯众

表 9 基于无监督熵层次聚类算法挖掘出的中药新方组合

序号	新方组合	序号	新方组合
1	丹参 - 胆南星 - 蜈蚣 - 知母 - 补骨脂	8	水蛭 - 香附 - 芥子 - 土鳖虫
2	全蝎 - 天麻 - 泽漆 - 僵蚕	9	狗脊 - 白术 - 丝瓜络 - 茯苓
3	大枣 - 当归 - 川芎 - 生姜	10	狗脊 - 肉桂 - 伸筋草 - 独活 - 防己
4	生地黄 - 肉苁蓉 - 地龙 - 补骨脂	11	三七 - 肉苁蓉 - 补骨脂 - 党参 - 枸杞子
5	独活 - 秦艽 - 肉桂 - 豨莶草	12	知母 - 补骨脂 - 鹿角胶 - 桑寄生 - 何首乌 - 千年健 - 桑枝 - 姜黄
6	防风 - 桃仁 - 姜黄 - 地龙	13	淫羊藿 - 骨碎补 - 贯众 - 细辛
7	水蛭 - 僵蚕 - 芥子 - 麝香		

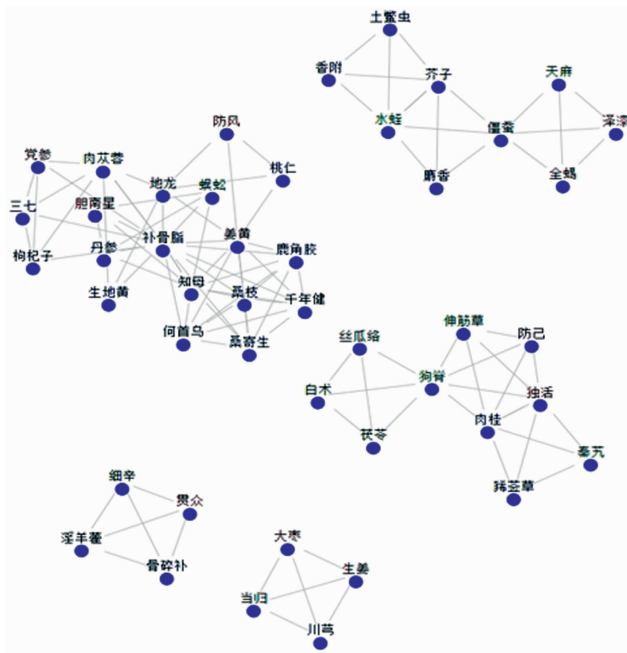


图 2 基于无监督熵层次聚类算法挖掘出的中药新方组合网络化示意图

心、肾经为主。药性偏温,符合“劳者温之”的治疗原则;甘味药能起到补益、调和脾胃、缓解疼痛的作用,适用于肝肾不足、脾胃不和、经脉闭阻等证候;辛味药能发散、行气、行血,适用于外邪侵袭、气滞血瘀等证候。这说明中医药治疗 CSM 时,多从“补虚”和“活血”出发,从“补益肝肾”和“调和心脾”入手,符合该病“本虚标实”的病机特点。通过频次统计分析法得出,治疗 CSM 的中药居于前 3 位的依次是当归、黄芪、川芎。当归味甘、辛,性温,归肝、心、脾经,具有补血活血、调经止痛的功效,特点是活血而不伤血。现代药理研究表明,当归有补血活血、保护损伤神经和促进神经再生的作用^[7]。黄芪味甘,性温,归脾、肺经,具有益气固表、托毒排脓的功效,黄芪长于补气。研究表明黄芪多糖有促进脊髓损伤后神经功能恢复的作用^[8]。川芎味辛,性温,入肝、胆经,具有行气开郁、活血止痛的功效。“气为血之帅,气行则血行”,川芎既能行气活血,又能止痛。研究表明川芎嗪可以促

进脊髓损伤后运动、感觉神经功能的恢复^[9]。并且在使用频次 ≥ 30 的其他药物中,桃仁、红花、丹参、地龙、赤芍等活血化瘀药物占大部分。可见,中医药治疗 CSM 时不离“活血”与“补气”两大法,同时为了避免补益太过和气血壅滞,又重视“行气”之法,以促进气血流通。

基于关联规则得到常用药物组合 15 个,其中居于前 3 位的药物组合依次为川芎 - 当归、黄芪 - 当归、红花 - 当归,这些药物均有活血化瘀、补益气血的功效。川芎与当归组合能起到养血、补血、活血的作用。黄芪与当归组合具有气血同补的作用。红花味辛,性温,归心、肝经,具有活血通经,散瘀止痛的功效。红花与当归组合能活血养血、疏通经络。此外,赤芍、地龙也经常与上述药物组合应用。赤芍味苦,性微寒,归肝经,能清热凉血、散瘀止痛;地龙味咸,性寒,归肝、脾、膀胱经,具有清热定惊、通络、平喘、利尿的功效,现代药理研究证明地龙具有抗凝血、溶血栓的双重作用^[10]。这 2 味药与上述药物组合使用,能增强活血化瘀通络之力。因此,从药物组合规律来看,“活血化瘀”仍是中医药治疗 CSM 的大法之一。

应用关联规则挖掘方法,当支持度设置为 40%,置信度设置为 0.8 时,得到中医药治疗 CSM 的核心处方:当归、黄芪、红花、川芎、地龙、赤芍、白芍,该方与补阳还五汤的药物组成高度相似。补阳还五汤出自清代医家王清任的《医林改错》,主治中风之气虚血瘀证,主症为半身不遂、口眼喎斜、语言謇涩、口角流涎、下肢痿废等。该方以补气为主、以活血通络为辅,是益气活血法的代表方剂。方中以黄芪为君药,“大补元气而起痿废”,使脏腑经脉营卫之气充足,气盛则血行,血行则瘀去,瘀去则督通;当归尾为臣药,活血养血,化瘀力强而不伤血,血和则气旺;赤芍、川芎、红花、桃仁与当归共奏活血化瘀、疏通督脉之效;地龙力专善走,通经活络,行气行血,使气血周行全身。诸药合用,气旺血行,瘀去而督脉通。在临床上,因补阳还

五汤补气、活血、疏通督脉的功效显著,该方常用于 CSM 的术后治疗。目前已有多项研究^[11-14]报道了补阳还五汤配合椎管减压内固定手术,不论口服还是外用,在促进术后神经功能恢复、改善颈椎功能、减轻术后疼痛、提高患者生活质量等方面均具有较好的效果。此外,补阳还五汤改善神经功能的作用也得到现代药理研究的支持,其可能的作用机制主要有:①降低血液中 A β 蛋白、血浆内皮素和一氧化氮水平^[15];②增加 I 型胶原蛋白和 IV 型胶原蛋白的表达^[16];③促进大鼠少突胶质前体细胞分化为少突胶质细胞,从而促进髓鞘形成^[17];④降低脊髓损伤大鼠红核神经元 L-型钙通道开放时间抑制 L-型钙通道的开放,防止钙超载^[18];⑤促进大鼠脊髓损伤节段缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子的表达,改善局部缺血缺氧环境^[19];⑥降低脊髓组织血小板活化因子的表达^[20]。

本研究利用中医辅助平台软件提供的复杂系统熵聚类、无监督熵层次聚类 2 种数据挖掘技术,实现核心组合的提取和新方组方的发现。研究结果得出 13 个新处方,这为临床遣方用药提供参考。若患者四肢串痛麻木、感觉障碍,辨证以风邪阻络为主,则可用新方组合 2 祛风通络止痛;若患者颈部或四肢刺痛,痛处固定,夜间加重,面色黧黑,口唇、指甲青紫色暗,肌肤甲错,伴胸胁腹胀闷疼痛,辨证以气滞血瘀为主,则可用新方组合 7、新方组合 8 破血行气;若患者头晕目眩,头重如裹,四肢困重、麻木不仁,辨证以痰湿阻络为主,则可用新方组合 9、新方组合 10、新方组合 1 化痰燥湿通络;若患者腰膝酸软无力,头晕耳鸣,目干涩,辨证以肝肾不足为主,则可用新方组合 4、新方组合 11、新方组合 10、新方组合 12 等补益肝肾。但新方组合仅为选方用药提供一些新思路,其用药组方还需要具有丰富临床经验的医生来解读,同时需要进行临床试验和基础实验进一步证明。

本研究基于数据挖掘方法,对中医药治疗 CSM 的方剂进行研究,总结出了中医药治疗 CSM 方剂的常用药物规律,还得到了可能发挥治疗作用的核心组方和新方组合,但最终分析结果的解读需要研究者具有扎实的中医理论基础,还需结合丰富的医学经验和现代实验研究进一步探讨组方用药意义及新方组合的可用性。本研究存在的不足为:纳入研究的文献质量不高,部分文献为个人经验总结或回顾性案例分

析;本研究所用的中医传承辅助平台系统作为中医药处方数据挖掘软件,亦有其自身的局限性。

参考文献

- [1] 裴福兴,陈安民. 骨科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016:394.
- [2] KALSI - RYAN S, KARADIMAS S K, FEHLINGS M G. Cervical spondylotic myelopathy: the clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder[J]. Neuroscientist, 2013, 19(4): 409 - 421.
- [3] BOOGAARTS H D, BARTELS R H. Prevalence of cervical spondylotic myelopathy[J]. Eur spine, 2015, 24(Suppl 2): 139 - 141.
- [4] 宋立人,洪恂,丁旭亮,等. 现代中药学大辞典[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:1 - 2488.
- [5] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007: 51 - 502.
- [6] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2009, 11(2): 225 - 228.
- [7] 李曦,张丽宏,王晓晓,等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023 - 1028.
- [8] 茶晓锋,周琴. 黄芪多糖对脊髓损伤大鼠脊髓运动神经元组织形态及自噬相关蛋白表达水平的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(10): 46 - 50.
- [9] 吴贤良,王小勇,黄建军. 川芎嗪对急性脊髓损伤患者术后神经功能恢复的影响[J]. 山东医药, 2019, 59(29): 67 - 69.
- [10] 刘文雅,王曙东. 地龙药理作用研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 282 - 285.
- [11] 郭马珑,朱新华,崔宏勋,等. 疏通督脉手术联合补阳还五汤治疗脊髓型颈椎病的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(2): 53 - 54.
- [12] 陈梦霞,郭遂群,李新军. 椎体次全切除减压融合术联合补阳还五汤治疗双节段脊髓型颈椎病临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(10): 1190 - 1191.
- [13] 倪慧英,张一鸣,张学民. 颈前路手术配合补阳还五汤熏蒸治疗脊髓型颈椎病[J]. 中医正骨, 2014, 26(2): 34 - 37.
- [14] 周峻,熊振成,董春科,等. 椎管减压联合补阳还五汤治疗脊髓型颈椎病的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 135 - 139.
- [15] 陈晓东,翟明玉,欧传双,等. 补气通络法对脊髓型颈椎病术后 A β 蛋白、ET 及 NO 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(4): 18 - 23.

(下转第 33 页)