

· 数据库研究 ·

基于数据挖掘法探讨中药复方 治疗股骨头坏死的组方规律

顾勇¹, 赵艳明¹, 童培建², 肖鲁伟²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 目的:探讨中药复方治疗股骨头坏死的组方规律。方法:检索 2000 年 11 月 1 日至 2020 年 10 月 31 日,国家知识产权局中国专利公布公告网站(<http://epub.cnipa.gov.cn>)发布的含有中药复方的治疗股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)的专利。筛选检索到的专利项目,将专利中中药复方组成药物的名称规范后录入 Microsoft Excel 2010 软件和中医传承辅助平台(V2.5),建立数据库。对复方中中药的性味归经及出现频次进行统计,分析组方规律,并根据分析结果组合新方。结果:共纳入 184 项专利,包含 184 个中药复方,共有中药 640 味。常用中药有 172 味(出现频次≥3 次),药性主要为温、平,药味主要为甘、苦、辛,归经多归于肝、肾、脾经。出现频次较高的药对由高至低依次为没药-乳香、骨碎补-当归、熟地黄-当归等,出现频次较高的角药由高至低依次为没药-乳香、没药-乳香-骨碎补、红花-没药-乳香等。分析得到药物组合的 13 条关联规则,置信度最高的关联规则是乳香-骨碎补→没药;关联度最高的药对是乳香-牛膝;得到红参-麝香-猪胆粉、党参-淫羊藿-鸡血藤、白术-川芎-茯苓等 23 条 3 味药物的核心组合;提取了 8 组新方药物核心组合,组合了 4 个新方。结论:中药复方治疗 ONFH,多采用药性温、平,药味甘、苦、辛,归肝、肾、脾经的中药;以调补肝肾、活血化瘀、益气健脾药为主。

关键词 股骨头坏死;中药疗法;组方原则;方剂分析;计算机辅助;数据挖掘;聚类分析;专利

A study of medication rule of Traditional Chinese Medicine compounds for treatment of osteonecrosis of femoral head based on data mining approach

GU Yong¹, ZHAO Yanming¹, TONG Peijian², XIAO Luwei²

1. The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

2. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

ABSTRACT **Objective:** To explore the medication rule of Traditional Chinese Medicine (TCM) compounds for treatment of osteonecrosis of femoral head (ONFH). **Methods:** All authorized patents about TCM compounds for treatment of ONFH included from November 1, 2000 to October 31, 2020 were retrieved from the website (<http://epub.cnipa.gov.cn>) of China Patent Announcement of China National Intellectual Property Administration through computer. The obtained patents were screened, and the TCM compounds involved in the patents were extracted and their names were standardized and input into Microsoft Excel 2010 software and TCM inheritance support system (TCMISS) software (V2.5) to build the database. The statistics on property, flavour, meridian distribution and usage frequency of the TCM in compounds were conducted for analyzing medication rules and synthesizing new prescriptions. **Results:** One hundred and eighty-four patents were included in the final study, involving 184 TCM compounds and 640 TCMs, among which 172 ones were commonly used (occurrence frequency ≥ 3 times), and they exhibited the drug property mainly as warm and normal, the drug flavours mainly as sweet, bitter and pungent, and the meridian distributions mainly as liver meridian, kidney meridian and spleen meridian. According to the occurrence frequency from high to low, the paired-herbs included Myrrh-Frankincense, Drynaria Fortunei-Chinese Angelica and Rehmanniae Radix Praeparata-Chinese Angelica; and the triplet-herbs included Myrrh-Frankincense-Chinese Angelica, Myrrh-Frankincense-Drynaria Fortunei and Carthamus Tinctorius-Myrrh-Frankincense in turn. Thirteen association rules of drug combinations were obtained through analysis, and the one with the highest confidence was Frankincense-Drynaria Fortunei→Myrrh, and the paired-herbs with the highest correlation was Frankincense-Achyranthes Bidentata. Moreover, 23 core TCM combinations of triplet-herbs were obtained, including Radix Ginseng Rubra-Musk-Pulvis Fellis Suis, Codonopsis Pilosula-Epimedium-Caulis Spatholobi and Atractylodes Macrocephala Koidz-Ligusticum

Chuanxiong - Poria Cocos, and 8 groups of core combinations of new prescriptions were extracted out, and 4 new prescriptions were synthesized. **Conclusion:** The TCM compounds exhibit the drug property mainly as warm and normal; the flavours mainly as sweet, bitter and pungent; the meridian distributions mainly as liver meridian, kidney meridian and spleen meridian; and the pharmacological actions mainly as liver - kidney - regulating, blood - activating and stasis - resolving as well as Qi - replenishing and spleen - invigorating in treatment of ONFH.

Keywords femur head necrosis; drug therapy (TCD); formula composing principles; formula anal comput assist; data mining; cluster analysis; patents

股骨头坏死 (osteonecrosis of femoral head, ONFH) 是一种进展性、多因素的髋关节疾病, 与股骨头软骨下骨的血供减少密切相关^[1]。目前针对 ONFH 的治疗方法主要包括改善微循环类和抗骨质疏松类药物口服、电磁疗法、制动牵引、体外冲击波疗法等非手术疗法, 及髓芯减压、关节镜清理、人工关节置换术等手术疗法^[2-3]。中药治疗 ONFH 已被广泛应用于临床, 并取得了良好的疗效^[4-5]。有很多含有中药复方的 ONFH 治疗方法申请了国家专利, 为探讨中药复方治疗 ONFH 的组方规律, 我们基于数据挖掘法对这些专利中的中药复方组方规律进行了分析, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索方法 数据来源于国家知识产权局中国专利公布公告网站 (<http://epub.cnipa.gov.cn>) 发布的含有中药复方的治疗 ONFH 的专利。进入网站, 选择“高级查询”, 公布公告时间范围设定为 2000 年 11 月 1 日至 2020 年 10 月 31 日, 分别以“股骨头坏死 and 中药”和“股骨头坏死 and 草药”为检索词进行检索。

1.2 纳入标准 ①治疗 ONFH 的专利; ②专利中含有中药复方。

1.3 排除标准 ①中药复方没有具体药物组成的专利; ②中药复方的用法仅为外用的专利; ③将中药复方制作为或添加入食物、酒、茶及其他饮品的专利; ④保健品专利; ⑤含有非中药成分提取物的专利。

1.4 名称规范 复方中的中药名称参照 2020 版《中华人民共和国药典》进行规范, 该版药典中未收录的中药, 则参照 1999 年出版的国家中医药管理局主持编写的《中华本草》进行规范, 以上文献均未收录的中药则保留专利中的名称。专利中未明确炮制方法的中药默认为未进行特殊炮制。中药提取物名称规范为相应的中药名称。

1.5 数据处理 采用 Microsoft Excel 2010 软件和中

医传承辅助平台 (V2.5) 处理数据。由 2 名研究人员以双人双机方式独立录入数据建立数据库。药物组成相同而剂型或制备工艺不同的中药复方仅录入 1 次。录入后 2 人交叉校对, 以确保数据录入的准确性。对中药复方中药物的性味归经及出现频次进行统计, 采用 Apriori 关联规则算法与复杂网络分析中药复方的组方规律, 采用改进的互信息法进行药物间关联度分析, 采用复杂系统熵聚类等挖掘算法分析复方的药物核心组合和新方组合^[6]。

2 结果

2.1 检索结果 初检共检索到相关专利 213 项, 按前述标准筛选后共纳入专利 184 项。纳入的各年度国家知识产权局公布公告的含有中药复方的治疗 ONFH 的中国专利情况见图 1。

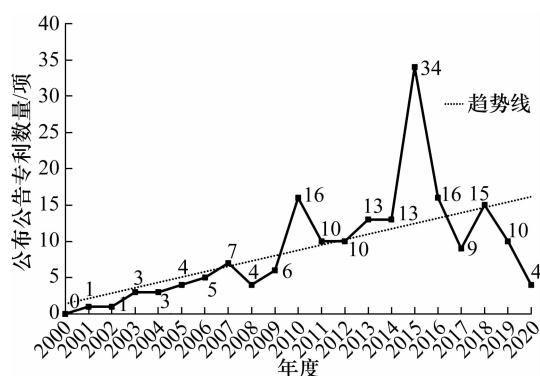


图 1 各年度国家知识产权局公布公告的含有中药复方的治疗股骨头坏死的中国专利情况统计图

2.2 药物统计结果 184 项专利包含 184 个中药复方, 共含中药 640 味。出现频次较高的单味药由高至低依次为当归、骨碎补、三七等 (表 1)。对出现频次 ≥ 3 次的 172 味中药的性味归经进行统计, 药性主要为温、平, 药味主要为甘、苦、辛, 归经多归于肝、肾、脾经 (图 2)。出现频次较高的药对由高至低依次为没药 - 乳香、骨碎补 - 当归、熟地黄 - 当归等 (表 2)。出现频次较高的角药由高至低依次为没药 - 乳香 - 当归、没药 - 乳香 - 骨碎补、红花 - 没药 - 乳香等 (表 3)。

表 1 184 个治疗股骨头坏死中药复方中高频出现的单味药

序号	药名	频次/次	序号	药名	频次/次
1	当归	99	8	黄芪	56
2	骨碎补	70	9	没药	55
3	三七	68	10	牛膝	54
4	熟地黄	61	11	川芎	51
5	乳香	60	12	续断	49
6	红花	58	13	杜仲	47
7	丹参	57	14	土鳖虫	46

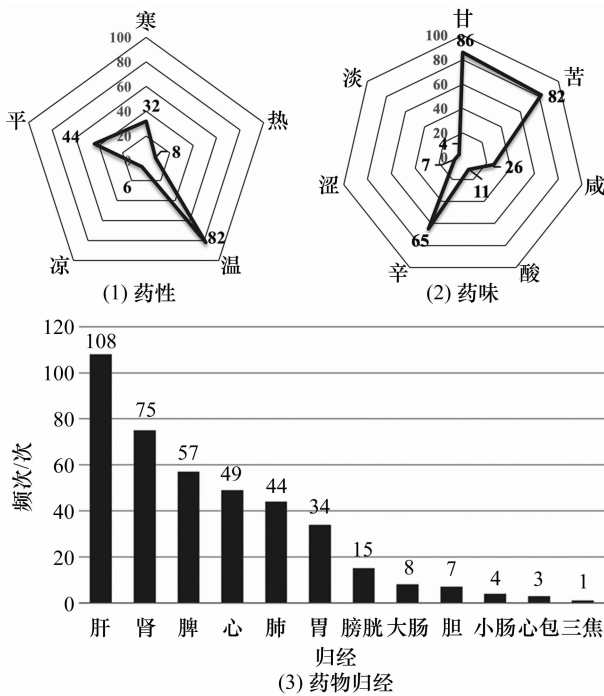


图 2 184 个治疗股骨头坏死中药复方中出现频次 ≥ 3 次的 172 味中药的性味归经统计图

表 2 184 个治疗股骨头坏死中药复方中高频出现的药对

序号	药对	频次/次	序号	药对	频次/次
1	没药 - 乳香	52	8	川芎 - 当归	40
2	骨碎补 - 当归	50	9	丹参 - 当归	38
3	熟地黄 - 当归	46	10	没药 - 当归	38
4	当归 - 三七	45	11	没药 - 骨碎补	36
5	黄芪 - 当归	44	12	牛膝 - 当归	36
6	红花 - 当归	43	13	乳香 - 骨碎补	35
7	乳香 - 当归	42			

2.3 组方规律分析结果 基于关联规则算法从 184 个中药复方中得到药物组合的 13 条关联规则 (表 4), 中药复方核心药物复杂网络示意图 (支持度 ≥ 25 , 置信度 = 0.7), 见图 3。基于改进的互信息法 (设置相关度为 6, 惩罚度为 5) 得出复方中两两关联中药间的关联度, 关联度 > 0.025 的药对见表 5。聚类分析得出 23 条 3 味药物的核心组合 (表 6)。以关联度分析结果为基础, 以相同的相关度和惩罚度, 通

过复杂系统熵聚类运算提取 8 组新方核心组合 (表 7)。在新方核心组合的基础上, 运用无监督熵层次聚类算法分析得到 4 个新方 (表 8)。

表 3 184 个治疗股骨头坏死中药复方中高频出现的角药

序号	角药	频次/次
1	没药 - 乳香 - 当归	36
2	没药 - 乳香 - 骨碎补	35
3	红花 - 没药 - 乳香	29
4	没药 - 乳香 - 三七	29
5	熟地黄 - 没药 - 乳香	29
6	没药 - 乳香 - 牛膝	28
7	没药 - 骨碎补 - 当归	27
8	骨碎补 - 黄芪 - 当归	26
9	乳香 - 骨碎补 - 当归	26
10	血竭 - 没药 - 乳香	26
11	熟地黄 - 骨碎补 - 当归	25
12	没药 - 乳香 - 续断	25
13	熟地黄 - 黄芪 - 当归	25

表 4 184 个治疗股骨头坏死中药复方中药物组合的关联规则

序号	关联规则	置信度
1	乳香 - 骨碎补 \rightarrow 没药	1.00
2	没药 - 骨碎补 \rightarrow 乳香	0.97
3	没药 - 当归 \rightarrow 乳香	0.95
4	没药 \rightarrow 乳香	0.95
5	乳香 \rightarrow 没药	0.87
6	乳香 - 当归 \rightarrow 没药	0.86
7	黄芪 \rightarrow 当归	0.79
8	川芎 \rightarrow 当归	0.78
9	血竭 \rightarrow 当归	0.77
10	熟地黄 \rightarrow 当归	0.75
11	红花 \rightarrow 当归	0.74
12	杜仲 \rightarrow 当归	0.72
13	骨碎补 \rightarrow 当归	0.71

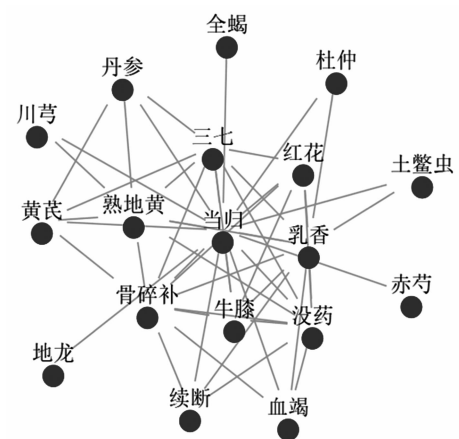


图 3 184 个治疗股骨头坏死中药复方中核心药物复杂网络示意图

表 5 184 个治疗股骨头坏死中药复方中关联度较高的药对

序号	药对	关联系数	序号	药对	关联系数
1	乳香 - 牛膝	0.041	13	红花 - 血竭	0.029
2	乳香 - 穿山甲	0.038	14	血竭 - 牛膝	0.029
3	没药 - 马钱子	0.037	15	骨碎补 - 白芷	0.028
4	黄芪 - 龟甲	0.031	16	麝香 - 黄连	0.028
5	乳香 - 马钱子	0.031	17	红花 - 全蝎	0.028
6	黄芪 - 枸杞子	0.031	18	白术 - 威灵仙	0.028
7	没药 - 穿山甲	0.031	19	黄芪 - 骨碎补	0.027
8	血竭 - 当归	0.030	20	天麻 - 穿山甲	0.027
9	黄芪 - 人参	0.030	21	鹿角胶 - 干姜	0.027
10	乳香 - 儿茶	0.030	22	鹿角胶 - 六大天王	0.027
11	黄芪 - 陈皮	0.030	23	乳香 - 当归	0.026
12	续断 - 川乌	0.030	24	天麻 - 地龙	0.026

表 6 184 个治疗股骨头坏死中药复方的药物核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	红参 - 麝香 - 猪胆粉	13	冬虫夏草 - 何首乌 - 血风藤
2	党参 - 淫羊藿 - 鸡血藤	14	丹参 - 黄芪 - 鸡血藤
3	白术 - 川芎 - 茯苓	15	黄芪 - 熟地黄 - 鸡血藤
4	白术 - 丹参 - 黄芪	16	黄芪 - 熟地黄 - 当归
5	麝香 - 牡丹皮 - 川贝母	17	红花 - 乳香 - 没药
6	麻黄 - 木瓜 - 羌活	18	红花 - 牛膝 - 没药
7	麻黄 - 羌活 - 儿茶	19	血竭 - 乳香 - 自然铜
8	独活 - 肉桂 - 白芷	20	肉苁蓉 - 五加皮 - 刺猬骨
9	延胡索 - 伸筋草 - 姜黄	21	肉苁蓉 - 五加皮 - 无名异
10	续断 - 乳香 - 骨碎补	22	山药 - 附子 - 山茱萸
11	接骨木 - 威灵仙 - 透骨草	23	附子 - 山茱萸 - 仙茅
12	防风 - 赤芍 - 黄连		

表 7 基于复杂系统熵聚类分析得出的治疗股骨头坏死的新方药物核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	红参 - 麝香 - 猪胆粉	5	麝香 - 牡丹皮 - 川贝母
2	麻黄 - 木瓜 - 羌活	6	防风 - 赤芍 - 黄连
3	延胡索 - 伸筋草 - 姜黄	7	秦艽 - 天麻 - 伸筋草 - 寻骨风
4	黄芪 - 熟地黄 - 鸡血藤	8	山药 - 附子 - 山茱萸

表 8 无监督熵层次聚类算法分析得到治疗股骨头坏死的新方

序号	新方
1	红参, 麝香, 猪胆粉, 牡丹皮, 川贝母
2	麻黄, 木瓜, 羌活, 防风, 赤芍, 黄连
3	延胡索, 伸筋草, 姜黄, 秦艽, 天麻, 寻骨风
4	黄芪, 熟地黄, 鸡血藤, 山药, 附子, 山茱萸

3 讨论

ONFH 致残率较高, 病变一旦进展到围塌陷期, 需进行人工髋关节置换^[7]。但目前人工关节的使用寿命尚不能满足较年轻患者的需求, 后期翻修难以避免。因此, 目前 ONFH 研究的重点在于保髋。中医学中没有 ONFH 的专属病名, 可纳入“骨萎”“骨痹”“骨

蚀”的范畴^[8]。ONFH 的主要中医病因病机为肝肾不足、气血衰少、气机不畅、痰凝血瘀, 属本虚标实之证, 肝肾亏虚为本, 痰浊、血瘀阻滞为标。中医药治疗 ONFH 有着良好的疗效^[9]。但不同医家的治疗思路和方法不尽相同, 治疗 ONFH 的中药复方也有很多。国家知识产权局公布公告的治疗 ONFH 的专利中的中药复方为经过临床检验和药理研究证实有效的组方, 分析这些复方潜在的用药规律, 有利于发现更好的 ONFH 治疗药物。

温、平药可温里散寒、补火助阳、温通气血。甘味药能补、能和、能缓, 可滋补和中、缓急止痛; 苦味药能泄、能燥、能坚, 有燥湿坚阴之功; 辛味药能散、能行, 有行气行血的作用。药物归肝、肾、脾经则体现了 ONFH 的治疗应以调补肝肾、益气健脾为本。当归有补血活血、调经止痛之功, 骨碎补可疗伤止痛、补肾强骨, 三七散瘀止血、消肿定痛。现代药理研究表明, 当归具有多种药理活性, 如抗动脉粥样硬化、神经保护、抗癌、抗炎和镇痛等, 其主要成分之一藁本内酯可通过抑制核因子 κB 受体活化因子表达而抑制该因子配体诱导的破骨细胞生成和骨吸收, 并能够促进成骨细胞分化^[10-11]; 当归还可抑制 Wnt/ β - catenin 信号通路过度激活而延缓造血干细胞衰老, 且具有多方面的免疫调节活性^[12-13]。骨碎补用于 ONFH 的治疗, 可调节转化生长因子 - β 的表达^[14], 促进骨髓间充质干细胞分化为成骨细胞^[15]; 又可抑制破骨细胞分化而减少骨质吸收^[16]; 还能抑制血管内皮细胞凋亡, 促进内皮祖细胞增殖及血管形成, 利于骨坏死修复, 降低股骨头坏死率^[17-18]。三七总皂苷能够促进血管新生、预防骨丢失^[19], 并能降低血脂、抑制炎症, 起到预防或减缓 ONFH 的作用^[20-21]。药对乳香 - 没药, 乳香行气活血、没药活血散瘀, 二药合用, 气血兼顾, 共奏宣通脏腑、流通经络、活血祛瘀、消肿止痛、敛疮生肌之功。角药没药 - 乳香 - 当归, 是在乳香、没药二药基础之上加入当归, 进一步加强了活血止痛的效果。药物核心组合如续断 - 乳香 - 骨碎补, 调补肝肾、活血化瘀、壮筋强骨; 白术 - 川芎 - 茯苓, 益气健脾、行气养血、和中化湿; 黄芪 - 熟地黄 - 鸡血藤, 滋阴养血、益精填髓、活血补血。《股骨头坏死中医辨证标准(2019 年版)》^[22]将 ONFH 分为气滞血瘀、痰瘀阻络、经脉痹阻、肝肾亏虚 4 个证型。根据以上组方规律, 基于熵层次聚类的治疗 ONFH 新处方, 方 1 可

用于 ONFH 瘀瘀阻络证,方 2、3 可用于 ONFH 经脉痹阻证,方 4 可用于 ONFH 肝肾亏虚证。

本研究结果表明,中药复方治疗 ONFH,多采用药性温、平,药味甘、苦、辛,归肝、肾、脾经的中药;以调补肝肾、活血化瘀、益气健脾药为主。这些组方规律可为治疗 ONFH 的临床遣方用药和新药开发提供参考。

参考文献

- [1] LESPASIO M J, SODHI N, MONT M A. Osteonecrosis of the hip: a primer[J]. Perm J, 2019, 23: 18 – 100.
- [2] 宋梦歌, 李记天, 薛志鹏, 等. 股骨头坏死保髋治疗的临床疗效分析[J]. 中医正骨, 2020, 32(1): 36 – 39.
- [3] 聂士超, 郭波. 股骨头坏死的治疗进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(30): 144 – 148.
- [4] 尹啸飞, 周正新. 中医药治疗股骨头坏死临床研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(2): 218 – 221.
- [5] 朱蜀云, 杨康, 王巍, 等. 股骨头坏死中医治法应用分析[J]. 中医正骨, 2020, 32(1): 40 – 42.
- [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] SHENG H, SHENG C J, CHENG X Y, et al. Pathomorphological changes of bone marrow adipocytes in process of steroid-associated osteonecrosis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(6): 1046 – 1050.
- [8] 陈雷雷, 何伟, 张庆文, 等. 中医药治疗股骨头坏死临床试验的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 710 – 715.
- [9] 赵宝祥. 中医辨证治疗股骨头坏死临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(8): 1208 – 1210.
- [10] YANG F, LIN Z W, HUANG T Y, et al. Ligustilide, a major bioactive component of angelica sinensis, promotes bone formation via the GPR30/EGFR pathway[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6991.
- [11] WANG D, LI J, FENG W Y, et al. Ligustilide suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and bone resorption via inhibition of RANK expression[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(11): 18667 – 18677.
- [12] 张岩岩, 李静, 贾道勇, 等. 当归多糖对衰老模型小鼠造血干细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中草药, 2015, 46(14): 2111 – 2116.
- [13] 丁学兰, 赵信科, 邱勇玉, 等. 当归多糖对环磷酰胺致骨髓抑制小鼠外周血细胞、免疫功能的影响[J]. 卫生职业教育, 2016, 34(16): 153 – 155.
- [14] 王雨榕, 邓强, 李中锋, 等. 中药调节 TGF- β 表达促成骨作用治疗骨质疏松症研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(9): 1391 – 1394.
- [15] 韩宇, 郭晏华, 于艳. 补骨脂甲素介导 cAMP/PKA/CREB 信号通路调控促进骨髓 MSC 成骨分化作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1597 – 1600.
- [16] 李啸群, 徐凯航, 纪方. 补骨脂异黄酮抑制破骨细胞分化缓解小鼠去卵巢骨质疏松[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(2): 186 – 190.
- [17] 李慧英, 孟东方, 阮志磊. 骨碎补总黄酮对激素性股骨头坏死血钙、血磷及空骨陷窝率的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5352 – 5354.
- [18] 申意伟, 徐西林, 张晓峰, 等. 骨碎补中柚皮苷治疗股骨头坏死研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(7): 128 – 131.
- [19] HU H, CHEN Y, ZOU Z, et al. Panax notoginseng saponins prevent bone loss by promoting angiogenesis in an osteoporotic mouse model[J/OL]. Biomed Res Int, 2020, 10[2020 – 12 – 01]. www. researchgate. net/publication/347629007 – Panax_Notoginseng_Saponins_Prevent_Bone_Loss_by_Promoting_Angiogenesis_in_an_Osteoporotic_Mouse_Model.
- [20] LIU S, YANG Y, QU Y, et al. Structural characterization of a novel polysaccharide from panax notoginseng residue and its immunomodulatory activity on bone marrow dendritic cells[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 161: 797 – 809.
- [21] 陈杰, 张堃, 孔令俊, 等. 三七总皂苷通过调控 Wnt/ β -catenin 通路减轻家兔股骨头坏死[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 95 – 99.
- [22] 中华中医药学会. 股骨头坏死中医辨证标准(2019 年版)[J]. 中医正骨, 2019, 31(6): 1 – 2.

(收稿日期: 2020-12-05 本文编辑: 杨雅)