

· 数据库研究 ·

# 基于中医传承辅助平台探讨国家专利中药复方 治疗骨髓炎的组方规律

吉富涛<sup>1</sup>, 闫露露<sup>1</sup>, 冯新越<sup>1</sup>, 黄鸿文<sup>1</sup>, 谢元洋<sup>1</sup>, 徐天利<sup>1</sup>, 陈葛<sup>1</sup>, 尹本敬<sup>2</sup>, 顾海潮<sup>2</sup>

(1. 云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明 650500;

2. 云南省中医医院, 云南 昆明 650021)

**摘要** 目的:探讨国家专利中药复方治疗骨髓炎的组方规律。方法:通过计算机检索国家知识产权局中国专利公布公告网(<http://epub.cnipa.gov.cn/>)中治疗骨髓炎的中药复方,按照纳排标准筛选中药复方,将筛选出的中药复方的组方药物及其剂量分别录入 Microsoft Office Excel 2010 软件和中医传承辅助平台(V2.5),建立数据库。采用 Microsoft Office Excel 2010 软件统计每味药物的出现频次及药物的性、味、归经分布情况,通过中医传承辅助平台(V2.5)分析中药复方的组方规律,并聚类生成新方。结果:共收集到 106 首中药复方,涉及 511 味中药,其中因穿山甲为国家一级保护动物,故未对此药做统计。510 味中药出现频次 $\geq 3$ 的有 150 味,其中排名前 20 位的中药分别为金银花、当归、黄芪、甘草、蒲公英、没药、骨碎补、丹参、乳香、红花、紫花地丁、熟地黄、川牛膝、黄柏、黄连、党参、茯苓、川芎、牡丹皮、三七。106 首中药复方的组方药物中,药性以寒性出现频次最多,其次为温性、平性;药味以苦味出现频次最多,其次为甘味、辛味;归经以肝经出现频次最多,其次为肾、脾、肺经;出现频次 $\geq 10$ 的药物组合有 10 个,排在前三位的为金银花-黄芪、金银花-蒲公英、黄芪-当归;核心药物组合 10 个,分别为金银花-黄芪-黄连-射干-穿心莲-北沙参-全蝎-肉桂-鱼鳔-茯苓-天葵子-金樱子-伸筋草-鸡血藤-土牛膝-杜仲-续断-骨碎补-板蓝根-大黄-杏仁、三七-乳香-没药-知母-黄柏-苏木-熟地黄-鸡血藤-石膏。经聚类分析得出新处方 5 首,分别为金银花-黄芪-黄连-杜仲-续断-骨碎补-射干-穿心莲-北沙参-板蓝根-大黄-杏仁、全蝎-肉桂-鱼鳔-三七-乳香-没药-茯苓-天葵子-金樱子-知母-黄柏-苏木-伸筋草-鸡血藤-土牛膝-熟地黄-石膏。结论:国家专利中药复方治疗骨髓炎,多用性偏寒,味偏苦,入肝、肾、脾、肺经的中药;组方以清热解毒、活血化瘀和消肿止痛药为主,辅以补益气血和托毒生肌药;核心组方和新方组合可为临床遣方用药和新药开发提供参考,但其疗效有待于进一步研究。

**关键词** 骨髓炎;复方(中药);专利;数据挖掘;方剂构成;组方原则;聚类分析

## A data mining-based analysis of clinical medication rules of national patent Chinese herbal compound prescriptions against osteomyelitis based on traditional Chinese medicine inheritance support system

Ji Futao<sup>1</sup>, Yan Lulu<sup>1</sup>, Feng Xinyue<sup>1</sup>, Huang Hongwen<sup>1</sup>, Xie Yuanyang<sup>1</sup>, Xu Tianli<sup>1</sup>, Chen Ge<sup>1</sup>, Yin Benjing<sup>2</sup>, Gu Haichao<sup>2</sup>

1. The First Clinical Medical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, Yunnan, China

2. Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, Yunnan, China

**ABSTRACT Objective:** To explore the clinical medication rules of national patent Chinese herbal compound (CHC) prescriptions in treatment of osteomyelitis. **Methods:** All CHC prescriptions for treatment of osteomyelitis 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 CHC prescriptions involved in the patents were extracted according to the predefined inclusion and exclusion criteria. The Chinese herbs and their corresponding dosages in the screened CHC prescriptions were standardized and input into the Microsoft Office Excel 2010 software and the Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (TCMISS) software (V2.5) respectively to build the database. The statistics on occurrence frequency, property, flavour, meridian tropism of Chinese herbs in CHC prescriptions were conducted by using Microsoft Office Excel 2010 software, and their clinical medication rules were analyzed by using TCMISS software (V2.5), furthermore, the new prescriptions were predicted by cluster analysis. **Results:** One hundred and six CHC prescriptions were included in the

基金项目:2022 年云南省“兴滇英才支持计划”项目(云卫人发[2022]8 号)

通讯作者:顾海潮 E-mail:haichaogu@163.com

final analysis, involving 511 Chinese herbs, among which *Manis Squama* was excluded from the statistics due to its original material came from the first-class national protected animal *Manis pentadactyla* Linnaeus. Among the 510 Chinese herbs, 150 ones displayed a occurrence frequency of  $\geq 3$ , and the top 20 ones with high occurrence frequency included *Lonicerae Japonicae Flos*, *Angelica sinensis*, *Astragalus propinquus*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (TCD), *Taraxaci Herba*, *Myrrha*, *Drynariae Rhizoma*, *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (TCD), *Olibanum* (TCD), *Carthami Flos* (TCD), *Viola Herba*, *Rehmanniae Radix Praeparata*, *Cyathula officinalis*, *Phellodendri Chinensis Cortex*, *Coptidis Rhizoma*, *Codonopsis Radix*, *Poria* (TCD), *Chuanxiong Rhizoma*, *Moutan Cortex* and *Notoginseng Radix et Rhizoma* (TCD). The results of statistics on medicinal property, flavor and meridian tropism showed that, among the 106 CHC prescriptions, the most frequently used Chinese herbs were those with a cold property, followed by the ones with a warm property and a neutral property; the ones with bitter flavors were more preferred, followed by sweet and pungent flavors, and they mainly acted on the liver meridians, kidney meridians, spleen meridians and lung meridians. The results of analysis on prescription rules showed that, among the 106 CHC prescriptions, 10 ones displayed a occurrence frequency of  $\geq 10$ , and the top 3 ones with high occurrence frequency included *Lonicerae Japonicae Flos*–*Astragalus propinquus*, *Lonicerae Japonicae Flos*–*Taraxaci Herba* and *Astragalus propinquus*–*Angelica sinensis*. The cluster analysis on all the included Chinese herbs generated 10 core herb combinations, namely *Lonicerae Japonicae Flos*–*Astragalus propinquus*–*Coptidis Rhizoma*, *Belamcandae Rhizoma* (TCD)–*Andrographis Herba* (TCD)–*Glehniae Radix*, *Scorpio*–*Cinnamomi Cortex*–*Colla Pisces*, *Poria* (TCD)–*Semiaquilegiae Radix*–*Rosae Laevigatae Fructus*, *Lycopodii Herba*–*Spatholobi Caulis*–*Radix et Rhizoma Achyranthes*, *Eucommiae Cortex*–*Dipsaci Radix*–*Drynariae Rhizoma*, *Isatidis Radix*–*Rhei Radix et Rhizoma*–*Almond*, *Notoginseng Radix et Rhizoma* (TCD)–*Olibanum* (TCD)–*Myrrha*, *Anemarrhenae Rhizoma*–*Phellodendri Chinensis Cortex*–*Sappan Lignum* and *Rehmanniae Radix Praeparata*–*Spatholobi Caulis*–*Gypsum Fibrosum*. Furthermore, 5 new prescriptions were obtained by cluster analysis, namely *Lonicerae Japonicae Flos*–*Astragalus propinquus*–*Coptidis Rhizoma*–*Eucommiae Cortex*–*Dipsaci Radix*–*Drynariae Rhizoma*, *Belamcandae Rhizoma* (TCD)–*Andrographis Herba* (TCD)–*Glehniae Radix*–*Isatidis Radix*–*Rhei Radix et Rhizoma*–*Almond*, *Scorpio*–*Cinnamomi Cortex*–*Colla Pisces*–*Notoginseng Radix et Rhizoma* (TCD)–*Olibanum* (TCD)–*Myrrha*, *Poria* (TCD)–*Semiaquilegiae Radix*–*Rosae Laevigatae Fructus*–*Anemarrhenae Rhizoma*–*Phellodendri Chinensis Cortex*–*Sappan Lignum* and *Lycopodii Herba*–*Spatholobi Caulis*–*Radix et Rhizoma Achyranthes*–*Rehmanniae Radix Praeparata*–*Gypsum Fibrosum*. **Conclusion:** The Chinese herbs are often the ones presented with cold property and bitter flavor and mainly act on liver, kidney, spleen and lung meridians in CHC prescriptions from national patent database aimed at treating osteomyelitis, and the prescriptions are centred on clearing-heat and removing-toxicity, promoting blood circulation for removing blood stasis as well as detumescence for relieving pain herbs, supplemented by reinforcing Qi and Blood herbs as well as expressing toxins and promoting granulation herbs. The core herb combinations and new prescriptions can serve as references for clinical medication and new drug development, while their curative effects requires further research.

**Keywords** osteomyelitis; compounds (TCD); patent; data mining; constitution of formula; formula composing principles; cluster analysis

骨髓炎是骨的感染和破坏,可分为急性骨髓炎和慢性骨髓炎。急性骨髓炎主要表现为疼痛、发热和水肿,患者常在初次感染后几天至几周内无骨坏死出现。慢性骨髓炎大多由急性骨髓炎治疗不当或不及时发展而成,其病程长,易反复发作,或形成经久不愈的窦道<sup>[1-3]</sup>。急慢性骨髓炎与中医学的附骨疽类似,是一种邪毒内陷、附骨而生的化脓性疾病<sup>[4-5]</sup>。目前,西医治疗骨髓炎主要是积极应用抗生素和清理创面,但长期使用抗生素会使致病菌产生耐药性,导致不良反应的发生。因此,探索一种更安全、有效的骨髓炎治疗方法显得尤为重要<sup>[6]</sup>。有研究<sup>[7]</sup>显示,采用常规抗菌药物联合中药治疗骨髓炎可以产生协同作用,对抑制多重耐药菌具有明显的疗效。中医强调整体观念和辨证论治,在治疗骨髓炎方面具有独特的优

势<sup>[8-9]</sup>。许多治疗骨髓炎的中药复方已获国家发明专利,但目前尚缺乏对这些中药复方组方规律的研究。本研究利用数据挖掘法分析国家专利中药复方治疗骨髓炎的组方规律,以期为临床治疗骨髓炎提供借鉴。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源** 登录国家知识产权局中国专利公布公告网 (<http://epub.cnipa.gov.cn/>),在“高级查询”界面中选择“发明授权”及“发明公布”选项,在“文本-名称”或“文本-摘要/简要说明”项目中进行检索,检索式为“(骨髓炎 or 附骨疽)and(中药 or 中成药 or 草药)”,检索时间范围为建库至 2022 年 8 月 16 日。

**1.2 中药复方筛选** 根据纳入标准和排除标准对中药复方进行筛选。

**1.2.1 纳入标准** ①专利名称或摘要或简要说明中,明确指出用于骨髓炎或附骨疽的中药复方;②专利中用法为内服中药(中草药或中药制剂等);③中药必须具有明确的药物名称描述。

**1.2.2 排除标准** ①中药复方中未表明具体药物组成的专利;②保健品类专利。

**1.3 药物名称规范化处理** 按照《中华人民共和国药典》<sup>[10]</sup> 和中国医药查询平台 (<https://www.dayi.org.cn/>) 中使用的药物名称对纳入药物名称进行规范化处理,如将“破故纸”规范为“补骨脂”,“仙灵脾”规范为“淫羊藿”,“土元”规范为“土鳖虫”等,并将“黄芪”分别录为“黄芪(生黄芪)”“炙黄芪”,“甘草”分别录为“甘草(生甘草)”“炙甘草”等。

**1.4 数据收集** 由 2 位研究者独立收集国家知识产权局中国专利公布公告网中治疗骨髓炎的中药复方,并将所收集中药复方的组方药物及其剂量录入 Microsoft Office Excel 2010 软件和中医传承辅助平台(V2.5)。录入完成后,2 位研究者进行交叉核对,如有分歧,则通过讨论或由通讯作者协助解决。

**1.5 数据统计** 采用 Microsoft Office Excel 2010 软件统计治疗骨髓炎的国家专利中药复方中各种药物的出现频次及药物的性、味、归经分布情况<sup>[11]</sup>,通过中医传承辅助平台(V2.5)分析中药复方的组方规律,并聚类生成新方。

## 2 结果

**2.1 组方药物的应用频次统计结果** 共收集到 106 首中药复方,涉及 511 味中药,其中因穿山甲为国家一级保护动物,故未对此药做统计。510 味中药出现频次 $\geq 3$  的有 150 味,其中排名前 20 位的中药分别为金银花、当归、黄芪、甘草、蒲公英、没药、骨碎补、丹

参、乳香、红花、紫花地丁、熟地黄、川牛膝、黄柏、黄连、党参、茯苓、川芎、牡丹皮、三七(表 1)。

表 1 106 首治疗骨髓炎的中药复方中出现频次排名前 20 位的中药

序号	中药	出现频次	序号	中药	出现频次
1	金银花	30	11	紫花地丁	14
2	当归	28	12	熟地黄	13
3	黄芪	27	13	川牛膝	13
4	甘草	23	14	黄柏	12
5	蒲公英	19	15	黄连	12
6	没药	16	16	党参	12
7	骨碎补	16	17	茯苓	11
8	丹参	15	18	川芎	11
9	乳香	15	19	牡丹皮	11
10	红花	15	20	三七	11

**2.2 组方药物的性味及归经统计结果** 106 首中药复方的组方药物中出现频次排名前 20 位中药的药性、药味及归经情况见表 2。药性以寒性出现频次最多,其次为温性、平性;药味以苦味出现频次最多,其次为甘味、辛味;归经以肝经出现频次最多,其次为肾、脾、肺经,其中脾经与肺经频次相同(图 1)。

**2.3 组方规律分析结果** 106 首治疗骨髓炎中药复方中出现频次 $\geq 10$  的药物组合有 10 个(设置支持度为 10、置信度为 0.6),排在前 3 位的为金银花-黄芪、金银花-蒲公英、黄芪-当归(表 3)。依据关联规则当出现“→”左侧的药物时,出现右侧药物的概率置信度较高的有 7 个组合(表 4),网络展示图见图 2。

**2.4 新方分析结果** 在预实验的基础上,设置相关度为 5、惩罚度为 2,得出含 3 味药物的核心药物组合 10 个(表 5)。再以得出的核心药物组合为基础进行无监督熵层次聚类分析,得到新处方 5 首(表 6),网络展示图见图 3。

表 2 106 首治疗骨髓炎的中药复方中出现频次排名前 20 位中药的药性、药味及归经

序号	中药	药性	药味	归经	序号	中药	药性	药味	归经
1	金银花	寒	甘	心、肺、胃	11	紫花地丁	寒	辛、苦	心、肝
2	当归	温	辛、甘	心、肝、脾	12	熟地黄	温	甘	肝、肾
3	黄芪	微温	甘	脾、肺	13	川牛膝	平	苦、甘	肝、肾
4	甘草	平	甘	心、脾、肺、胃	14	黄柏	寒	苦	肾、膀胱
5	蒲公英	寒	苦、甘	肝、胃	15	黄连	寒	苦	心、肝、脾、胆、胃、大肠
6	没药	平	辛、苦	心、肝、脾	16	党参	平	甘	脾、肺
7	骨碎补	温	苦	肝、肾	17	茯苓	平	甘、淡	心、脾、肺、肾
8	丹参	微寒	苦	心、肝	18	川芎	温	辛	肝、胆、心包
9	乳香	温	辛、苦	心、肝、脾	19	牡丹皮	微寒	辛、苦	心、肝、肾
10	红花	平	甘	心、肝	20	三七	温	苦、甘	肝、胃

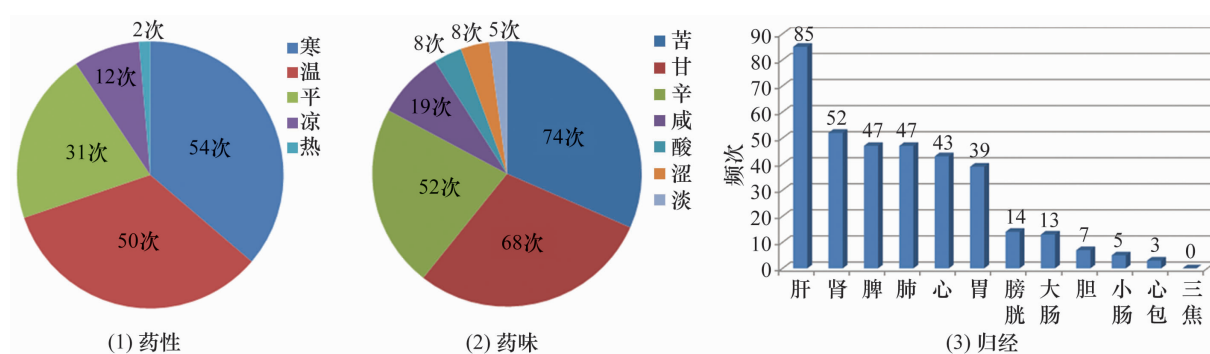


图 1 106 首治疗骨髓炎的中药复方中常用药物的药性、药味及归经

表 3 106 首治疗骨髓炎的中药复方中常用药物组合

序号	药物组合	出现频次
1	金银花-黄芪	16
2	金银花-蒲公英	15
3	黄芪-当归	15
4	金银花-当归	14
5	没药-乳香	13
6	金银花-赤芍	10
7	金银花-甘草	10
8	蒲公英-紫花地丁	10
9	甘草-当归	10
10	金银花-黄芪-当归	10

表 4 106 首治疗骨髓炎的中药复方中高频药物的关联规则

序号	关联规则	置信度
1	乳香→没药	0.866
2	没药→乳香	0.812
3	蒲公英→金银花	0.789
4	紫花地丁→蒲公英	0.714
5	金银花、当归→黄芪	0.714
6	黄芪、当归→金银花	0.666
7	金银花、黄芪→当归	0.625

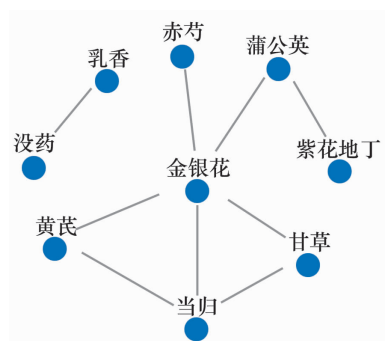


图 2 106 首治疗骨髓炎的中药复方中高频药物的关联规则网络示意图

表 5 106 首治疗骨髓炎的中药复方的核心药物组合

序号	核心药物组合
1	金银花-黄芪-黄连
2	射干-穿心莲-北沙参
3	全蝎-肉桂-鱼鳔
4	茯苓-天葵子-金樱子
5	伸筋草-鸡血藤-土牛膝
6	杜仲-续断-骨碎补
7	板蓝根-大黄-杏仁
8	三七-乳香-没药
9	知母-黄柏-苏木
10	熟地黄-鸡血藤-石膏

表 6 基于无监督熵层次聚类的治疗骨髓炎的新方

序号	新方
1	金银花, 黄芪, 黄连, 杜仲, 续断, 骨碎补
2	射干, 穿心莲, 北沙参, 板蓝根, 大黄, 杏仁
3	全蝎, 肉桂, 鱼鳔, 三七, 乳香, 没药
4	茯苓, 天葵子, 金樱子, 知母, 黄柏, 苏木
5	伸筋草, 鸡血藤, 土牛膝, 熟地黄, 石膏

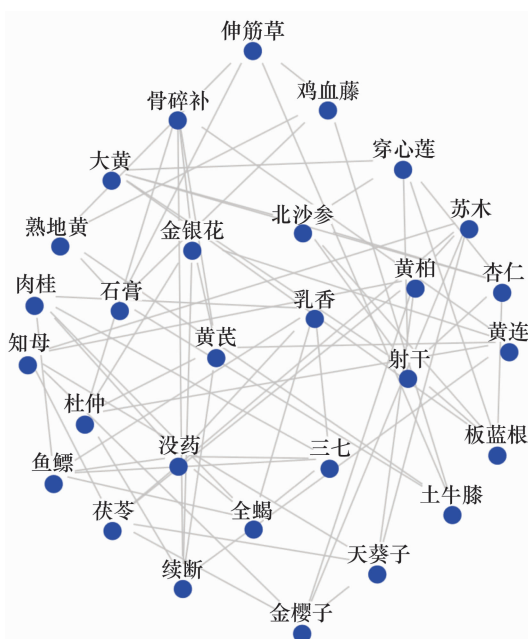


图 3 基于无监督熵层次聚类的治疗骨髓炎的新方网络示意图

### 3 讨 论

骨髓炎是一种骨组织感染性疾病,临床上根据其感染途径可分为:①血源性骨髓炎。此类骨髓炎主要由身体其他部分的化脓性病灶经血液循环传播至骨内所致。②创伤性骨髓炎。此类骨髓炎主要由创口感染所引起,如开放性骨折继发的骨髓炎,或闭合性骨折经手术后感染所引起,如骨折内固定术、关节置换假体植入术等。③感染性骨髓炎。此类骨髓炎主要由附近软组织感染直接蔓延而引起,如化脓性指头炎引起的骨髓炎。④其他骨髓炎,如椎体骨髓炎、糖尿病足骨髓炎。骨髓炎是由致病菌通过血液、创伤及手术等途径,扩散到骨组织,从而引起骨质的破坏<sup>[12]</sup>。西医主要应用敏感抗生素,并配合手术彻底清创、反复冲洗、Ilizarov 外固定架、修复骨缺损、新鲜皮瓣覆盖等措施治疗<sup>[13]</sup>。但该病具有容易复发、缠绵难愈等特点,而且手术治疗所需费用较高、创伤大,故不易被患者所接受。

骨髓炎属中医“附骨疽”的范畴。《备急千金要方》云:“……附骨成脓,故名附骨疽。”<sup>[14]</sup>此病多因外感风寒湿热之邪,痹阻于筋骨;或因疔疮走黄,疽毒内陷;或因病后余毒未清,其毒入里,留滞筋骨;或因外伤骨骼,使之受损,又复感邪毒,瘀热互结,凝滞筋骨而成<sup>[15-16]</sup>。故治疗该病应以清热解毒、去腐生肌为主。若久病则必致气血亏虚,虚则气血运行不畅,日久则气血瘀滞,患处失于濡养致创口难以愈合,此时应以补益气血、活血化瘀、消肿止痛为治疗原则。本研究通过数据挖掘发现,106 首治疗骨髓炎的中药复方中出现频次排名前 20 位的中药主要为清热解毒药(金银花、蒲公英、紫花地丁、黄柏、黄连、甘草、牡丹皮)、补益气血药(当归、黄芪、熟地黄、党参)以及活血化瘀、消肿止痛药(没药、骨碎补、丹参、乳香、红花、川牛膝、川芎、三七)。此结果与中医治疗骨髓炎的原则相符合。

106 首治疗骨髓炎的中药复方中出现频次排名前几位的中药依次为金银花、当归、黄芪、甘草等。金银花,性寒,味甘,归心、肺、胃经,具有清热解毒、疏散风热的功效,临床上主要用于治疗痈肿疔疮、外感风热、温病初起、热毒血痢等。金银花主要含有黄酮类、有机酸类等化学成分,可通过抑制白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  等炎症因子的分泌,降低毛细血管通透性,减少炎性渗出<sup>[17-18]</sup>。当归,性温,味辛、甘,归心、肝、脾经,具有补血活血、调

经止痛的功效,临床上主要用于治疗气血亏虚证、跌扑损伤等。当归不仅有补血活血的功效,还具有抗炎镇痛、调节机体免疫功能的作用<sup>[19]</sup>;其含有的中性油成分能抑制抗体的产生,发挥抗补体的作用,提高体液免疫功能<sup>[20]</sup>。黄芪,性微温,味甘,归脾、肺经,具有健脾补中、托毒生肌、升阳举陷、益卫固表的功效,临床上主要用于治疗气血亏虚证、疮疡难溃难腐、或溃久难敛等;其主要含有多糖类、皂苷类及黄酮类等化学成分,具有提高免疫功能、抗氧化应激保护、抗肿瘤、抗衰老及保护心脑血管的作用<sup>[21]</sup>。甘草,性平,味甘,归心、脾、肺、胃经,具有清热解毒、补脾益气、缓急止痛的功效,临床上主要用于治疗痈疽喉痹、脾胃虚弱证、四肢挛急疼痛等;其主要含有甘草酸类、黄酮类及甘草苷类等化学成分,具有抗氧化、抗菌、抗炎、抗癌等作用<sup>[22]</sup>。金银花、当归、黄芪、甘草这 4 味中药合用具有清热解毒、补益气血的功效。时永健等<sup>[23]</sup>研究发现,金银花、当归、黄芪及甘草中主要含有槲皮素、木犀草素、山奈酚等有效成分,可通过雌激素、前列腺素及黏着斑等多条信号通路,减少炎症反应,降低体内氧化应激水平,同时可通过促进成骨细胞增殖分化、调控血管生成等来干预骨髓炎进程。

106 首治疗骨髓炎中药复方的药物组成中,药性以寒性出现频次最多,其次为温性、平性;寒性药具有凉血解毒、清热泻火的功效,温、平药具有温通气血、温里散寒的功效。药味以苦味出现频次最多,其次为甘味、辛味;苦味药具有清泄火热、燥湿坚阴的功效,甘味药具有补益和中、缓急止痛的功效,辛味药具有行气、行血的功效。归经以肝经出现频次最多。肝主藏血,《伤科补要》载有“盖肝主血也,败血必归于肝”。在治疗骨髓炎时应注重调肝,肝气调达则血液收摄有度,才能起到活血、补气养血的作用。基于关联规则得出的常用药物组合 10 个,其中居于前 3 位的药物组合依次为金银花-黄芪、金银花-蒲公英、黄芪-当归。药物组合中大多采用相须、相使的配伍方法。金银花配黄芪,可增强清热解毒、补益气血的功效。崔喜喜等<sup>[24]</sup>研究发现,金银花-黄芪药对可从抗氧化应激、抗炎抗菌、提高免疫力及减少细胞凋亡等 4 个途径发挥治疗骨髓炎的作用。金银花配蒲公英,可增强清热解毒的功效。青杰超等<sup>[25]</sup>研究发现,金银花配伍蒲公英具有抑菌、抗氧化的作用。黄芪配当归,可增强补益气血、活血化瘀、托毒生肌的功效。彭

熙炜等<sup>[26]</sup>研究发现,黄芪配当归能抑制血管内膜增生时血管局部的炎性反应。这些中药复方中较为成熟的用药经验及药物组合,可为临床治疗骨髓炎提供一定的参考。

本研究利用中医辅助平台提供的新方分析数据挖掘技术,实现了核心药物组合的提取和新方组方的发现。研究结果得出了 10 个核心药物组合和 5 个新方,这为临床骨髓炎的遣方用药提供了参考。10 个核心药物组合中的金银花-黄芪-黄连具有清热解毒、托毒生肌的功效;射干-穿心莲-北沙参具有清热解毒、滋阴生津的功效;全蝎-肉桂-鱼鳔具有攻毒散结、通脉止痛的功效;茯苓-天葵子-金樱子具有清热解毒、利水消肿散结的功效;伸筋草-鸡血藤-土牛膝具有补血活血、化瘀解毒、舒筋活络的功效;杜仲-续断-骨碎补具有补益肝肾、散瘀止痛的功效;板蓝根-大黄-杏仁具有清热解毒消痈、宣肺逐瘀的功效;三七-乳香-没药具有活血化瘀止痛、消肿生肌的功效;知母-黄柏-苏木具有清热解毒、活血散瘀止痛的功效;熟地黄-鸡血藤-石膏具有补血活血、清热化瘀止痛的功效。可见,这些核心药物组合多采用清热解毒、补血活血、化瘀止痛、补益肝肾、舒筋通络和消肿生肌的药物。在 5 个新方中出现了一些临床上不常用的药物如鱼鳔、金樱子等,这些药可能在治疗骨髓炎方面具有一定的潜在研究价值。中医临床上常将骨髓炎分为湿热瘀阻、热毒炽盛、脓毒蚀骨 3 个证型。本研究通过组方规律分析得到的治疗骨髓炎的新处方中,方 1、方 3 可用于脓毒蚀骨证,方 4 可用于湿热瘀阻证,方 2、方 5 可用于热毒炽盛证。这些新方组合仅为临床治疗骨髓炎的遣方用药提供一定的思路,其作用还需进行基础实验和临床试验进一步证明。

本研究结果表明,国家专利中药复方治疗骨髓炎,多用性偏寒,味偏苦,入肝、肾、脾、肺经的中药;组方以清热解毒、活血化瘀和消肿止痛药为主,辅以补益气血和托毒生肌药;核心组方和新方组合可为临床遣方用药和新药开发提供参考,但其疗效有待于进一步研究。

### 参考文献

- [1] BURY D C, ROGERS T S, DICKMAN M M. Osteomyelitis: diagnosis and treatment [J]. Am Fam Physician, 2021, 104(4): 395-402.
- [2] HOFSTEE M I, MUTHUKRISHNAN G, ATKINS G J, et al. Current concepts of osteomyelitis: from pathologic mechanisms to advanced research methods [J]. Am J Pathol, 2020, 190(6): 1151-1163.
- [3] 文强强, 刘岩, 苏子龙, 等. 金黄色葡萄球菌骨髓炎发病机制的研究进展[J]. 实用骨科杂志, 2020, 26(10): 901-905.
- [4] 董航, 黄培镇, 蔡群斌, 等. “扶正消骨疽方”联合局部病灶清除与抗生素负压冲洗术治疗慢性骨髓炎气阴两虚证 36 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2020, 52(8): 40-43.
- [5] 俞华军, 马苟平, 张晓文, 等. 仙方活命饮加减结合手术治疗慢性创伤性髌骨骨髓炎 9 例[J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(8): 591.
- [6] ROUX K M, COBB L H, SEITZ M A, et al. Innovations in osteomyelitis research: a review of animal models [J]. Animal Model Exp Med, 2021, 4(1): 59-70.
- [7] 顾卓珺, 顾维凤, 吴飞跃, 等. 医院感染病原菌中药与抗菌药物联合治疗的研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(10): 2236-2238.
- [8] 郑世维, 徐浩, 李黔春, 等. 基于中医理论探讨化脓性骨髓炎的病因病机 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 80-83.
- [9] 殷凡彪. 烙法联合仙方活命饮加减治疗附骨疽的临床效果 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(16): 3020-3022.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [11] 顾勇, 赵艳明, 童培建, 等. 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 [J]. 中医正骨, 2021, 33(6): 49-53.
- [12] SCHMITT S K. Osteomyelitis [J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(2): 325-338.
- [13] YANG J, YAO J L, WU Z Q, et al. Current opinions on the mechanism, classification, imaging diagnosis and treatment of post-traumatic osteomyelitis [J]. Chin J Traumatol, 2021, 24(6): 320-327.
- [14] 窦涌泉, 王卫国. 王卫国治疗慢性骨髓炎经验 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(11): 29-30.
- [15] 谭伟欣, 李国韶. 透脓散治疗成人慢性骨髓炎的临床疗效 [J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(2): 36-37.
- [16] 喻杉, 朱阳蓬勃, 袁峰. 基于快速康复理念“托毒补虚”中医综合方案对慢性骨髓炎术后恢复的疗效观察 [J]. 四川中医, 2019, 37(12): 141-144.
- [17] PAN H, ZHOU H, MIAO S, et al. An integrated approach for global profiling of multi-type constituents: comprehensive chemical characterization of *Ioniceriae japonicae* flos as a case study [J]. J Chromatogr A, 2020, 1613: 460674.

(下转第 60 页)

- [19] 刘志超,祝永刚,肖辉灯,等. 益气活血方对静水压下兔椎间盘软骨细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响[J]. 环球中医药,2019,12(10):1470-1475.
- [20] 付美艳,杨镜以,温欣,等. 青藤碱通过阻止 NF- $\kappa$ B 通路激活抑制 IL-1 $\beta$  诱导的椎间盘终板软骨细胞炎症及退变[J]. 中国老年学杂志,2022,42(16):4045-4049.
- [21] 薛凡. 补肝肾腰方对大鼠退变终板软骨细胞增殖能力及 IKK $\alpha$ /NF- $\kappa$ B p65 mRNA 表达的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学,2020.
- [22] 王刚良. 石蒜碱通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路缓解软骨终板退变和椎间盘退变[D]. 杭州:浙江大学,2018.
- [23] 丁慧琴,应俊,厉驹,等. 补骨壮筋汤通过调控 Hedgehog 信号通路延缓椎间盘退变研究[J]. 中华中医药杂志,2021,36(7):4173-4177.
- [24] 徐永明,徐宏光,高智,等. 淫羊藿素通过抑制 Hedgehog 信号通路保护终板软骨细胞退变[J]. 中国临床药理学与治疗学,2017,22(4):373-380.
- [25] 蒋伟,王镌,任政. 桂枝加葛根汤通过 SDF-1/CXCR4 信号轴改善大鼠椎间盘终板软骨细胞退变的研究[J]. 天津中医药,2022,39(1):96-103.
- [26] ZHANG X B, XU S Q, HUI Y G, et al. Lactotransferrin promotes intervertebral disc degeneration by regulating Fas and inhibiting human nucleus pulposus cell apoptosis[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(10):4572-4585.
- [27] WANG F, JIANG J M, DENG C H, et al. Expression of Fas receptor and apoptosis in vertebral endplates with degenerative disc diseases categorized as Modic type I or II[J]. Injury, 2011, 42(8):790-795.
- [28] ZHANG H J, LIAO H Y, BAI D Y, et al. MAPK/ERK signaling pathway: a potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143:112170.
- [29] KONG D, ZHENG T, ZHANG M, et al. Static mechanical stress induces apoptosis in rat endplate chondrocytes through MAPK and mitochondria-dependent caspase activation signaling pathways[J]. PLoS One, 2013, 8(7):e69403.
- [30] WU Z L, CHEN Y J, ZHANG G Z, et al. SKI knockdown suppresses apoptosis and extracellular matrix degradation of nucleus pulposus cells via inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and ameliorates disc degeneration[J]. Apoptosis, 2022, 27(1/2):133-148.
- [31] 郑权,徐宏光,张晓玲,等. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在终板软骨细胞体外自然退变模型中的表达[J]. 中华医学杂志,2014,94(31):2464-2467.
- [32] 高智,徐宏光,张晓玲,等. 调控转录因子 NF- $\kappa$ B 信号通路对体外自然退变终板软骨细胞的影响[J]. 中华医学杂志,2016,96(27):2182-2186.
- [33] WANG S, YANG K, CHEN S, et al. Indian hedgehog contributes to human cartilage endplate degeneration[J]. Eur Spine J, 2015, 24(8):1720-1728.
- [34] DONG Y, LIU H, ZHANG X, et al. Inhibition of SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 signalling in subchondral bone attenuates post-traumatic osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6):943.
- [35] GAO Z Y, YU L L, SHI B X, et al. T140 inhibits apoptosis and promotes proliferation and matrix formation through the SDF-1/CXCR4 Receptor-4 signaling pathway in endplate chondrocytes of the rat intervertebral discs[J]. World Neurosurg, 2020, 133:e165-172.

(收稿日期:2023-04-19 本文编辑:吕宁)

(上接第 56 页)

- [18] 曾安琪,华桦,陈朝荣,等. 金银花、山银花抗炎药理作用研究[J]. 中国中药杂志,2020,45(16):3938-3944.
- [19] 李伟霞,泥文娟,王晓艳,等. 当归化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中华中医药学刊,2022,40(6):40-47.
- [20] 曹颜冬. 当归化学成分及药理作用的分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(2):93.
- [21] 胡妮娜,张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2021,38(1):76-82.
- [22] EL-SABER BATIHA G, MAGDY BESHBIHY A, EL-MLEEH A, et al. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of glycyrrhiza glabra L[J]. Biomolecules, 2020, 10(3):352.
- [23] 时永健,杜全红,隋明军,等. 基于网络药理学探究清热解毒与补气养血中药配伍对骨髓炎的分子作用机制[J]. 陕西中医,2021,42(6):797-801.
- [24] 崔喜喜,韩宗昌,李记天,等. 基于网络药理学和分子对接研究金银花-黄芪药对治疗骨髓炎的分子机制[J]. 云南中医学院学报,2021,44(3):79-88.
- [25] 青杰超,林子然,莫开林. 金银花和蒲公英抑菌、抗氧化以及抗紫外作用初探[J]. 四川林业科技,2018,39(6):55-57.
- [26] 彭熙炜,阎卉芳,黄娟,等. 黄芪-当归配伍对大鼠血管内膜增生模型炎症反应的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(2):580-584.

(收稿日期:2022-11-26 本文编辑:时红磊)