

基于中医传承辅助平台系统的骨质疏松症组方用药规律分析

宋敏¹ 刘涛^{1*} 巩彦龙¹ 董万涛² 周灵通¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730020

中图分类号: R287 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 04-0519-05

摘要: **目的** 基于中医传承辅助平台系统软件, 分析中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库中以中医药治疗骨质疏松症的组方用药规律。 **方法** 筛选 CNKI、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库上中医药治疗骨质疏松症的文献, 建立方剂数据库, 方剂录入中医传承辅助平台, 采用软件集成的数据进行挖掘方法, 对筛选出的方剂进行组方规律分析。 **结果** 筛选出治疗骨质疏松症的方剂 168 首, 涉及中药 135 味; 确定处方中药物出现的频次、常用药对及组合, 并演化得到新处方 10 张。 **结论** CNKI、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库中收录中药治疗骨质疏松症的方剂以补肾强骨, 健脾疏肝, 活血化瘀、补血益气为主, 为中医药临床靶向治疗骨质疏松症提供了依据。

关键词: 骨质疏松; 中医传承辅助平台; 用药规律; 中医中药

Analysis of the rule of prescription of osteoporosis based on TCM inheritance auxiliary platform system

SONG Min¹, LIU Tao^{1*}, GONG Yanlong¹, DONG Wantao², ZHOU Lingtong¹

1. University of Traditional Chinese Medicine in Gansu, Lanzhou 730000, China

2. Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine University in Gansu, Lanzhou 730020, China

Corresponding author: LIU Tao, Email: sm@gszy.edu.cn

Abstract: **Objective** To analyze the prescription rule of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis based on TCM inheritance support system software platform, using the Chinese journal full text database (CNKI), Wanfang database, VIP database, and China biomedical literature database. **Methods** The literatures of traditional Chinese medicine for the treatment of osteoporosis in CNKI, Wanfang database, VIP database, and Chinese biomedical literature database were screened. A database for prescription was established. The prescription was recorded in the heritage of Chinese medicine auxiliary platform. The screened prescription composition rules were analyzed using software integration of data mining methods. **Results** 168 prescriptions were selected for the treatment of osteoporosis, involving 135 kinds of Chinese medicine. The frequency of the prescription and the commonly used drug and the combination were confirmed. 10 new prescriptions were obtained. **Conclusion** The prescriptions of traditional Chinese medicine for the treatment of osteoporosis in CNKI, Wanfang database, VIP database, China biomedical literature database mainly focus on tonifying kidney and strengthening bone, soothing liver and invigorating spleen, promoting blood circulation and removing blood stasis, and tonifying blood and benefiting Qi. Our study provides the basis of TCM for the clinical target treatment of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Traditional Chinese medicine auxiliary platform; Medication rule; Traditional Chinese medicine

基金项目: 甘肃省自然科学基金计划(1506RJZA048); 甘肃省财政厅基本科研业务课题(BH2010-428); 甘肃省中药现代制药工程研究院项目(YWW-2015049); 甘肃省中医药管理局科研课题(GZK-2016-17)

* 通讯作者: 刘涛, Email: sm@gszy.edu.cn

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是人类最常见的骨骼疾病, 它的特点是低骨量, 骨组织和骨微结构破坏, 骨强度受损, 以及骨折的风险增加^[1]。骨质疏松症会影响到一个巨大的人口, 无论男女, 所有种族, 其患病率将随着人口年龄的增加而增加。西医

治疗该病一般采用补钙、非甾体抗炎药、糖皮质激素及生物制剂,但对患者经济负担大、胃肠副作用大以及依从性差。近年来中医药治疗 OP 的机制研究取得了重大进展,可通过调节内分泌、增强细胞和体液免疫功能,防止氧自由基的过量产生,促使骨密度增加,骨抗弯曲和抗压缩能力增强,骨小梁显微结构破坏也得到改善和修复,从而达到防治 OP 的目的^[2-3],说明中医药治疗骨质疏松症具有良好的疗效,并且还具毒副作用小等优势。故总结归纳治疗 OP 的组方规律对指导临床规范合理用药有积极的作用。依托于现代网络系统软件,本文通过中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库收集从 1979 年 1 月 1 日至 2016 年 5 月 30 日期刊文献中中医药治疗 OP 的方剂,录入到中医辅助平台(V2.5)中,利用它的数据分析功能,发掘所录组方的用药特点与规律,为中医药治疗 OP 提供新思路,以及对新药开发利用提供数据支持。

1 资料和方法

1.1 处方来源

计算机检索 CNKI、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库,运用高级检索功能,检索词为“骨质疏松症”,检索方式为“主题”检索,匹配选择“模糊”,排序方式选择“发表时间”,其余为默认,共检索到“骨质疏松症”相关文献 20927 篇。

1.2 筛选标准

纳入标准:选择辨证治疗骨质疏松症的中医和中西医结合相关文献及专家学术思想等文献;阅读全文选取组方符合中医辨证论治理论、药味具体完整、剂量准确详细的中药复方^[4]。排除标准:文献综述、单味中药研究等文献未纳入;同一中药复方的多篇文献只纳入 1 篇。依据上述标准,在 20927 篇文献中筛选出符合条件的方剂共 168 首。

1.3 数据规范

中药药名规范参考《中国药典》上的中药名称,对所录文献涉及到的中药名进行统一,如将“红参”“晒参”统一为“人参”;如“全当归”“当归尾”“当归”一律录为“当归”;“生黄芪”“炙黄芪”“黄芪”均录为“黄芪”;将“仙灵脾”统一为“淫羊藿”等。

1.4 分析软件

中医传承辅助平台软件 V2.5,由中国中医科学院中药研究所提供。

1.5 方剂录入

核对进入中医辅助平台的平台管理一方剂管

理,将筛选出的 168 首方剂逐一添加到系统中,每首方剂录入完成后,必须由双人负责对数据源审核,确保数据源的准确性。

1.6 数据分析

进入平台的“数据分析”模块,在方剂名称中输入“骨质疏松症”点击查询,即可对录入的 168 首方剂进行组方分析。利用“数据查询”功能提取处方,并进行药物频次统计、组方规律分析、新方分析等。

2 结果

2.1 药物性味和归经

统计报表分析在统计报表系统中,选择方剂统计,在“中医疾病”栏中输入“骨质疏松症”,点击“开始查询”,后点击“基本信息统计”,可以对骨质疏松症的证候分布、四气、五味、归经等进行统计分析。168 首中医治疗骨质疏松处方中使用温性药物的频次最多,为 1030 次,其次是平性(381 次)、寒性(221 次)、凉性(24 次)、热性(20 次)等。对于药物的五味而言,处方中以甘味出现频次最多(1127 次),其次为苦味(635 次)、辛味(565 次)、酸味(151 次)、咸味(138 次)、涩味(85 次)。168 首中医治疗骨质疏松处方中归肝经的药物最多(1216 次),其次为肾经(1106 次)、脾经(568 次)、心经(369 次)、肺经(268 次)、胃经(153 次)、胆经(61 次)、大肠经(60 次)、心包经(48 次)、膀胱经(45 次)、三焦经(5 次)、小肠经(3 次)。

2.2 药物频次统计

药物频次分析对录入的 168 首方剂进行“频次统计”,平台会将 135 种中药的使用频次顺序全部列出,处方中使用频次 ≥ 10 次的药物有 39 味,其中前 3 位是淫羊藿、熟地黄、当归,见表 1。

表 1 中医治疗骨质疏松症处方使用
频次 ≥ 10 以上的药物统计

Table 1 The drugs frequently used more than
10 times in the prescription of traditional Chinese
medicine for the treatment of osteoporosis

序号	药物频次	频率	序号	药物频次	频率
1	淫羊藿	122	20	肉苁蓉	25
2	熟地黄	94	21	狗脊	23
3	当归	74	22	川芎	23
4	杜仲	73	23	红花	22
5	骨碎补	70	24	桑寄生	19
6	补骨脂	70	25	巴戟天	18
7	黄芪	68	26	三七	18
8	山药	61	27	党参	16
9	牛膝	58	28	生地黄	16

序号	药物频次	频率	序号	药物频次	频率
10	山茱萸	50	29	鸡血藤	15
11	续断	46	30	女贞子	15
12	丹参	46	31	桃仁	15
13	甘草	39	32	何首乌	14
14	菟丝子	36	33	紫河车	13
15	鹿角胶	34	34	龟甲胶	13
16	枸杞子	32	35	牡蛎	13
17	茯苓	32	36	龟甲	11
18	白术	28	37	泽泻	10
19	白芍	122	38	黄柏	10
			39	土鳖虫	10

表 2 中医治疗骨质疏松症处方药物组合频次(置信度 >0.8)

Table 2 The prescription drug combination frequency of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis (confidence level >0.8)

序号	药物模式	出现频度	序号	药物模式	出现频度
1	牛膝,淫羊藿	44	22	熟地黄,当归	44
2	牛膝,当归	32	23	杜仲,当归	38
3	熟地黄,牛膝	35	24	补骨脂,当归	34
4	骨碎补,黄芪	34	25	熟地黄,山茱萸	44
5	骨碎补,淫羊藿	55	26	熟地黄,山药	45
6	骨碎补,当归	33	27	熟地黄,甘草	31
7	熟地黄,骨碎补	40	28	熟地黄,杜仲	52
8	黄芪,淫羊藿	59	29	熟地黄,丹参	31
9	黄芪,当归	36	30	熟地黄,补骨脂	38
10	熟地黄,黄芪	41	31	山茱萸,山药	31
11	黄芪,杜仲	31	32	山药,杜仲	30
12	丹参,黄芪	31	33	杜仲,续断	30
13	黄芪,补骨脂	30	34	杜仲,补骨脂	31
14	淫羊藿,当归	53	35	熟地黄,牛膝,淫羊藿	30
15	熟地黄,淫羊藿	71	36	熟地黄,骨碎补,淫羊藿	32
16	山茱萸,淫羊藿	35	37	黄芪,淫羊藿,当归	31
17	山药,淫羊藿	50	38	熟地黄,黄芪,淫羊藿	38
18	淫羊藿,杜仲	54	39	熟地黄,淫羊藿,当归	33
19	丹参,淫羊藿	40	40	熟地黄,山药,淫羊藿	36
20	淫羊藿,续断	33	41	熟地黄,淫羊藿,杜仲	38
21	淫羊藿,补骨脂	54	42	熟地黄,淫羊藿,补骨脂	30

表 3 中医治疗骨质疏松症处方药物组合
关联规则(置信度 >0.8)

Table 3 The prescription drug combination association
rules of traditional Chinese medicine
(confidence level >0.8)

序号	关联规则	置信度
1	黄芪→淫羊藿	0.867647059
2	山药→淫羊藿	0.819672131
3	丹参→淫羊藿	0.869565217
4	山茱萸→熟地黄	0.880000000
5	熟地黄,牛膝→淫羊藿	0.857142857
6	黄芪,当归→淫羊藿	0.861111111
7	熟地黄,黄芪→淫羊藿	0.926829268

2.4 基于熵聚类的组方分析

万方数据

2.3 高频药物及关联分析

基于关联规则的方剂组方规律分析,将支持度个数设定为 30,置信度为 0.8,得到常用药物组合 42 组,包含中药 13 味,使用频率前 3 的组合分别是熟地黄-淫羊藿,黄芪-淫羊藿,骨碎补-淫羊藿,见表 2。点击“网络展示”得到 13 味中药之间的网络图,见图 1。药物间关联规则见表 3。

基于熵聚类的方剂组方规律分析基于改进的互信息法的药物间关联度分析^[6],根据方剂的数量设置相关度为 8,惩罚度为 2^[7],通过无监督的熵层次聚类算法提取相关组合,演化得到潜在的 3~4 味药物新组合 20 个,见表 4。进而演化出 10 个中药治疗骨质疏松症的核心组合新方剂,即:肉苁蓉_菟丝子_菊花_大枣;牡蛎_全蝎_伸筋草_乌梢蛇;土鳖虫_狗脊_穿山甲_血竭_乳香;桑寄生_骨碎补_香附_续断_杜仲;白芍_川芎_当归_大枣;茯苓_山药_紫河车_泽泻_牡丹皮;黄柏_知母_仙茅_黄芪;淫羊藿_独活_黄芪_秦艽;山药_泽泻_水蛭_山茱萸_牡丹皮;鹿角胶_知母_穿山甲_肉桂_生地黄_水蛭_三棱。

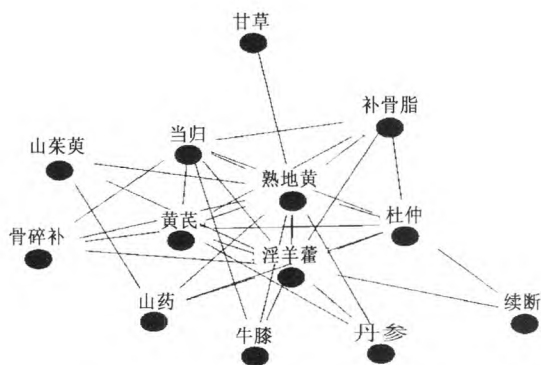


图 1 中医治疗骨质疏松症处方药物组合关联网络(置信度 > 0.8)

Fig. 1 The prescription drug combination association network of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis (confidence level > 0.8)

表 4 用于新方聚类的中医治疗骨质疏松症处方核心组合

Table 4 The core prescription combination of traditional Chinese medicine for the treatment of osteoporosis

序号	核心药物组合	序号	核心药物组合
1	肉苁蓉_菟丝子_菊花	11	肉苁蓉_菟丝子_大枣
2	牡蛎_全蝎_伸筋草	12	牡蛎_全蝎_乌梢蛇
3	土鳖虫_狗脊_穿山甲	13	土鳖虫_血竭_乳香
4	桑寄生_骨碎补_香附	14	桑寄生_续断_杜仲
5	白芍_川芎_当归	15	白芍_当归_大枣
6	茯苓_山药_泽泻_车前子	16	茯苓_山药_泽泻_牡丹皮
7	黄柏_知母_仙茅	17	黄柏_知母_黄芪
8	淫羊藿_独活_黄芪	18	淫羊藿_独活_秦艽
9	山药_泽泻_水蛭	19	山茱萸_山药_泽泻_牡丹皮
10	鹿角胶_知母_穿山甲	20	肉桂_生地黄_鹿角胶_水蛭_三棱

3 讨论

中医对骨质疏松的记载最早见于《黄帝内经》“刺腰痛”专篇。根据骨质疏松临床表现及发病机制,当属“骨痿”“骨痹”范畴。现代中医从辨证角度分析骨质疏松,认为本病的病因、病机归纳为本虚以肝脾肾多见,标实主要为血瘀、痰浊互结,病位在肾,而涉及肝、脾,因此临床上对骨质疏松症的治疗应以温补肾阳、强筋壮骨、填精生髓为主,兼以益气养血、通络止痛化痰为辅^[8]。

经过软件统计分析,从药物的四气、五味分布可以看出,现代治疗骨质疏松症的中药药性多偏于温平,药味多甘苦辛,体现骨质疏松的“甘温补虚,苦寒泻实”的治疗原理,甘能补、能和、能缓,多针对肾精不足、脾胃虚弱等虚证,佐以药物苦寒,能泻热、燥

湿、坚阴,多针对于肝失调达和瘀血阻络等实证。从药物的归经分布上也能看出来,药物归经的前 2 位分别是肝经、肾经,故中医有“肝肾同源”“乙癸同源”“精血同源”之称,肾精与肝血相互资生和转化,盛则同盛,衰则同衰,进一步总结出治疗骨质疏松的常见药物有淫羊藿、熟地黄、当归、杜仲、骨碎补、补骨脂、黄芪、山药、牛膝、续断等。治疗骨质疏松症多甘温,淫羊藿《本草纲目》中称有“补命门,益精气,坚筋骨,实腰膝,强心力”之功效,淫羊藿在骨质疏松症治疗中有不可或缺的作用^[9]。熟地黄归肝肾经,可补血滋润,益精填髓。熟地黄、骨碎补补肾强骨,培元固本,使肾精充足,而骨髓化生有源;当归、杜仲、牛膝补肝肾,强筋骨,活血通经;黄芪健脾补中,升阳举陷,均为治疗骨质疏松症之要药^[10]。进一步对其用药模式进行分析,出现频次较高的药物组合有(前 10 位):①熟地黄,淫羊藿;②黄芪,淫羊藿;③骨碎补,淫羊藿;④淫羊藿,杜仲;⑤淫羊藿,补骨脂;⑥熟地黄,杜仲;⑦山药,淫羊藿;⑧熟地黄,山药;⑨熟地黄,当归;⑩牛膝,淫羊藿,以上这些药物及组合为临床治疗骨质疏松症经验方中的主要药物及组合,充分验证了骨质疏松症的发病机理,即:年老体弱、肾气不足、肾阳虚和肾阴虚、经络不通、气血瘀阻,属本虚标实之疾。

通过软件集成的熵聚类方法,可以聚类获得能够组合成新方的潜在组合 10 首。发现其组成并非全以补肝肾为主,而呈现出药物组合配伍的多样性,如新处方 5 组成为理气补血组合,新处方 1、7 和 8 为补肾益气、清热化痰组合,新处方 2、3 和 10 为补肾活血通络药物组合,新处方 6 和 9 为补肾健脾、利水渗湿,新处方 4 为补肾壮骨、活血止痛。这些组合中有常用的药物组合,如:桑寄生_骨碎补_香附_续断_杜仲等;也有不常用的药物组合,如:牡蛎_全蝎_伸筋草_乌梢蛇等。这些潜在组合通过进一步配伍后可以生成与已有的 168 首方剂不同的新方,为临床用药提供了新思路。

总之,药物组合的多样性和用药的集中性,蕴含着治疗骨质疏松症的规律,其临床价值还需进一步验证,在中医基础理论指导下继续对骨质疏松症组方用药规律进行探索。

【参考文献】

- [1] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis International, 2014, 25(10): 2359-2381.

- [2] Yan HM, Zhang ZH, Sun E, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis. Chinese Traditional and Herbal Medicines, 2014, 45 (8): 1174-1178.
- [3] Xing Y, Tian XF, Zhang QN, et al. Development of traditional Chinese medicine in the treatment of osteoporosis. Chinese Journal of osteoporosis, 2013, 19(3): 302-306.
- [4] Zhao YQ, Teng J. Analysis of TCM inheritance auxiliary platform of prescriptions for treatment of hypochondriac pain prescription based on rules. China Journal of Chinese Materia Medica, 2015, 40(6): 1203-1206.
- [5] Zhao YQ, Teng J. Analysis of prescription rule of auxiliary platform system based on TCM epilepsy. Journal of information on Traditional Chinese Medicine, 2015, 32(3): 91-93.
- [6] Li YL, Zhu YJ. Study on the rule of law in the treatment of insomnia with the spleen and stomach based on literature. Journal of traditional Chinese medicine, 2016, 23(7): 51-53.
- [7] Lu JJ, Wang YG, Wang SZ, et al. Journal of prescription rule analysis of recurrent oral ulcer treated by prescription of TCM inheritance auxiliary system. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2016, 22(5): 231-234.
- [8] Guo YB, Wang LL, Ma RF, et al. Analysis of the etiology and pathogenesis of osteoporosis and the prospect of medical treatment. World science and technology modernization of traditional Chinese medicine, 2015, 17(4): 768-772.
- [9] Song M, Luo X, Li N, et al. Effects of epimedium flavonoids containing serum on the expression of OPG/OPGL in osteoblasts. Lishizhen medicine and Traditional Chinese Medicine, 2012, 23(4): 883-886.
- [10] Huang JF, Song M, Li ZJ, et al. The kidney and the side effects on osteoporosis of ovariectomized rats bone density, bone mineral content and the content of CT. Chinese clinical laboratory science journal, 2015, 21(4): 149-152.

(收稿日期: 2016-09-10; 修回日期: 2016-10-10)

(上接第 505 页)

- Zhong J, Zhou YR, Liu SQ. Effect of salmon calcitonin on bone metabolism, fracture healing and low back pain in elderly patients with osteoporotic vertebral fracture [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9 (27): 156-157. (in chinese)
- [9] 杨惠光, 唐天驷, 李忠泽, 等. 鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 10(14): 751-753.
- Yang HG, Tang TS, Li ZZ, et al. Salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis in the elderly clinical study [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 10 (14): 751-753. (in chinese)
- [10] 肖强, 熊龙, 杨庆秋, 等. 降钙素治疗骨折的疗效观察及机制探讨[J]. 山东医药, 2010, 6(18): 25-26.
- Xiao Q, Xiong L, Yang QQ, et al. Observation of curative effect of calcitonin in the treatment of fracture and its mechanism [J]. Shandong Medicine, 2010, 6 (18): 25-26. (in chinese)
- [11] 谭磊, 邢牧军. 甲状旁腺激素通过增加血管及骨的形成防治骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(9): 1112-1115.
- Tan L, Xing YJ. Parathyroid hormone by increasing blood vessels and bone formation prevention and treatment of osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2016, 22 (9): 1112-1115. (in chinese)

(收稿日期: 2016-10-31; 修回日期: 2016-11-24)