

· 临床研究 ·

# 基于sooPAT搜索引擎的中药复方专利治疗阿尔茨海默病用药规律挖掘研究<sup>※</sup>

● 范天田 王恒苍 马凤岐 白钰 杨益萍 陈永灿<sup>▲</sup>

**摘要** 目的:针对中药复方专利治疗阿尔茨海默病进行搜索,对其用药规律进行挖掘。方法:收集1985年8月至2018年12月sooPAT专利搜索引擎库中治疗阿尔茨海默病的中药复方专利,建立Excel数据库,运用中医传承辅助系统,进行频数分析、关联分析和聚类分析。结果:初筛治疗阿尔茨海默病专利数据561项,复筛293项,涉及中药343味,药味区间[1,36],平均(8.28±6.55)味药。功效分类以补虚药(74次)占比最高,其余依次为清热药(50次)、活血化瘀药(33次)、行气药(26次)、祛风湿药(24次)、化痰止咳平喘药(20次)等。频数最高单药为远志(77次,26.28%)等;频数最高对药为远志—石菖蒲(50次,17.06%)等;频数最高角药为川芎—远志—石菖蒲(31次,10.58%)等。关联规则显示药物相关性频数最高是川芎,远志→石菖蒲(置信度0.886)等。聚类分析发现,存在8个核心用药群,提取出4个新处方。结论:本研究揭示了治疗阿尔茨海默病的中药复方专利中常用中药组合规律,为临床用药提供参考。

**关键词** 阿尔茨海默病;老年痴呆;专利;数据挖掘;中药复方

中国是世界上人口老龄化速度最快的国家,据文献循证预测,2030年我国老年痴呆人数将达1645.6万人<sup>[1]</sup>。阿尔茨海默病,又称老年性痴呆症(Alzheimer's disease, AD),是老年人常见的一种神经退行性病变,以人格改变、认知功能障碍与记忆受损为主要临床表现<sup>[2]</sup>。目前病因和发病机制不详,研究热点多在遗传、环境与神经内分泌等层面<sup>[3]</sup>。西药多为作用于神经递质或脑代谢赋活药物以改善脑细胞,调节认知功能或抗抑郁、焦虑、精神症状等对症治疗,不甚理想。中医药在本病治疗上具备一定优势,目前虽有方

剂、针灸治疗等的相关挖掘,但缺乏对中药复方专利的系统整理。sooPAT是整合了中国和世界各国专利数据库的搜索引擎,中国专利检索链接至国家知识产权局互联网检索数据库。笔者对sooPAT专利库中治疗AD的用药规律进行研究,以期对临床治疗本病提供借鉴。

## 1 资料和方法

**1.1 纳入标准** ①sooPAT搜索引擎库中,1985年8月至2018年12月公开的全国范围内;②主要剂型为方剂、散剂、丸剂、汤剂等内服方式;③以中药、中药复方、中成药或中草药为主,中药提取物输入对应中药;④研究对象为以AD为主要治疗疾病。

**1.2 排除标准** ①食品类、营养类、保健类、饮料类、中西医结合类专利;②未明确给出具体药物组方者;③数据内容重复者,仅录入1次;④《中华人民共和国药典(2015版)》和《中药大辞典(第二版)》未收录中

<sup>※</sup>基金项目 浙江省名老中医专家传承工作室建设计划浙江省陈永灿名老中医专家传承工作室(No.GZS2017002)

<sup>▲</sup>通讯作者 陈永灿,男,主任医师,博士研究生导师。研究方向:中医医家学术思想及诊疗经验的研究。E-mail: cyc3123@sina.com

• 作者单位 浙江中医药大学(浙江 杭州 310053)

药;⑤治疗其他病为主,兼顾治疗AD者。

**1.3 专利检索** 以sooPAT专利检索网为数据源,进入中国专利的“表格检索”页面,以“中药 or 中药复方 or 中成药 or 中草药”and“老年痴呆 or 阿尔茨海默症 or 老年痴呆症”为检索主题词,初筛专利共561项,采用人工降噪方法,对初筛数据进行手工过滤,最终确定有效复筛专利共293项。

**1.4 数据库建立与标准化** 中药名称以《中华人民共和国药典(2015版)》<sup>[4]</sup>和《中药大辞典(第二版)》<sup>[5]</sup>为依据进行规范,建立Excel数据库并输入TCMISS

V2.5,利用“数据分析”模块的“方剂分析”功能,进行数据挖掘。

## 2 结果

在293项中药复方专利中,包含343味中药,药味最少为1味药,最多为36味药,平均(8.28±6.55)味药,具体分述如下。

**2.1 药物功效分类** 对343味中药进行功效性归类,得出补虚药(74次)占比最高,其余依次为清热药(50次)、活血化瘀药(33次)、行气药(26次)、祛风湿药(24次)、化痰止咳平喘药(20次)等,见图1。

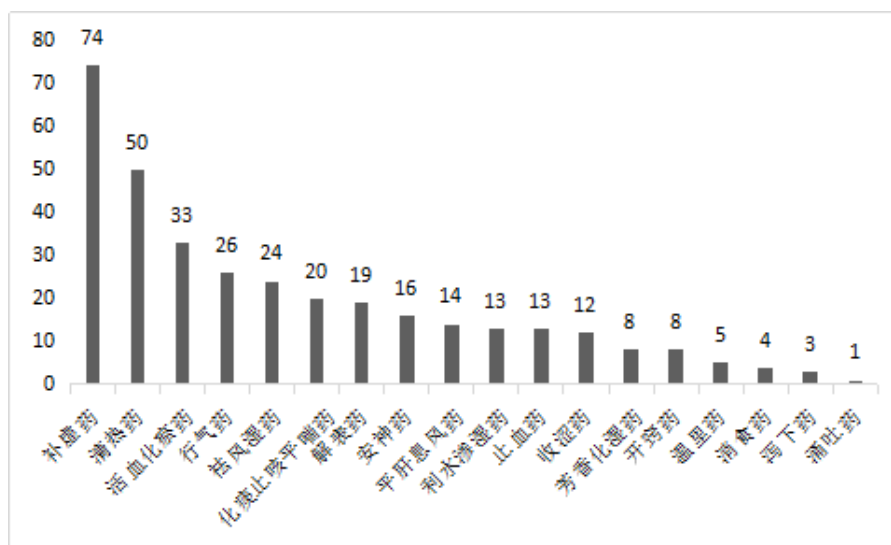


图1 不同功效药物治疗阿尔兹海默病使用频数分布图

**2.2 中药复方专利治疗阿尔兹海默病高频药物使用统计** 在293项中药复方专利中,远志77次(26.28%)最高,其次为黄芪75次(25.60%)、石菖蒲74次(25.26%)、川芎72次(24.57%)等,频数≥30,频率≥10.24%的降序排列药物,见表1。

表1 中药复方专利治疗阿尔兹海默病高频药物使用统计(频数≥30,频率≥10.24%)

药物名称	频数	频率[%]	药物名称	频数	频率[%]
远志	77	26.28	熟地黄	48	16.38
黄芪	75	25.60	何首乌	41	13.99
石菖蒲	74	25.26	甘草	40	13.65
川芎	72	24.57	三七	37	12.63
人参	70	23.89	白术	34	11.60
丹参	62	21.16	益智	34	11.60
茯苓	56	19.11	酸枣仁	33	11.26
枸杞子	55	18.77	淫羊藿	33	11.26
当归	53	18.09	五味子	30	10.24

**2.3 中药复方专利治疗阿尔兹海默病高频药对使用统计** 统计治疗AD的高频药对使用情况,得出远志—石菖蒲50次(17.06%)最高,其次为川芎—石菖蒲42次(14.33%)、川芎—远志35次(11.95%)等,频数≥20,频率≥6.83%的降序排列对药,见表2。

**2.4 中药复方专利治疗阿尔兹海默病三味药物组合使用统计** 统计治疗AD的三味药物组合使用情况,得出川芎—远志—石菖蒲31次(10.58%)最高,其次为人参—远志—石菖蒲22次(7.51%)等,具体频数≥20,频率≥6.83%的降序排列,见表3。

**2.5 处方中药物组合的关联分析** 依据关联规则,设支持度个数为20,置信度0.6,共39条规则,置信度≥0.62的从高到低排序,与上述高频三味药使用统计结果一致,见表4、图2。

**2.6 处方中药物组合的聚类分析** 为进一步获得核心处方特征,设定相关度与惩罚度两个参数分别为5

**表2 中药复方专利治疗阿尔茨海默病高频药对使用统计(频数≥20, 频率≥6.83%)**

对药	频数	频率 [%]	对药	频数	频率 [%]
远志, 石菖蒲	50	17.06	川芎, 丹参	24	8.19
川芎, 石菖蒲	42	14.33	熟地黄, 川芎	23	7.85
川芎, 远志	35	11.95	丹参, 远志	23	7.85
川芎, 黄芪	31	10.58	丹参, 石菖蒲	23	7.85
熟地黄, 远志	31	10.58	酸枣仁, 远志	23	7.85
人参, 石菖蒲	30	10.24	川芎, 人参	22	7.51
川芎, 当归	29	9.90	人参, 枸杞子	22	7.51
黄芪, 石菖蒲	28	9.56	枸杞子, 茯苓	22	7.51
丹参, 黄芪	27	9.22	熟地黄, 黄芪	21	7.17
熟地黄, 石菖蒲	27	9.22	黄芪, 枸杞子	21	7.17
茯苓, 远志	27	9.22	人参, 茯苓	21	7.17
茯苓, 石菖蒲	27	9.22	枸杞子, 石菖蒲	21	7.17
人参, 远志	26	8.87	川芎, 甘草	20	6.83
枸杞子, 远志	26	8.87	川芎, 茯苓	20	6.83
黄芪, 当归	25	8.53	丹参, 当归	20	6.83
黄芪, 远志	25	8.53	远志, 益智	20	6.83
人参, 黄芪	24	8.19	石菖蒲, 益智	20	6.83

**表3 中药复方专利治疗阿尔茨海默病三味药使用统计(频数≥20, 频率≥6.83%)**

三味药物组合	频数	频率 [%]
川芎, 远志, 石菖蒲	31	10.58
人参, 远志, 石菖蒲	22	7.51
茯苓, 远志, 石菖蒲	22	7.51
川芎, 黄芪, 石菖蒲	21	7.17
熟地黄, 远志, 石菖蒲	20	6.83

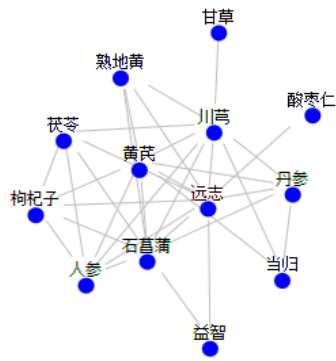


图2 治疗阿尔兹海默病关联规则网络图

和2, 进行聚类, 可以得到8个核心用药群和4个新方组合, 见表5、6和图3。

**表4 中药复方专利治疗阿尔兹海默病处方关联分析(置信度≥0.62)**

序号	关联规则	置信度
1	川芎, 远志→石菖蒲	0.886
2	人参, 远志→石菖蒲	0.846
3	茯苓, 石菖蒲→远志	0.815
4	茯苓, 远志→石菖蒲	0.815
5	黄芪, 石菖蒲→川芎	0.750
6	熟地黄, 石菖蒲→远志	0.741
7	川芎, 石菖蒲→远志	0.738
8	人参, 石菖蒲→远志	0.733
9	酸枣仁→远志	0.697
10	川芎, 黄芪→石菖蒲	0.677
11	石菖蒲→远志	0.676
12	远志→石菖蒲	0.649
13	熟地黄→远志	0.646
14	熟地黄, 远志→石菖蒲	0.645
15	远志, 石菖蒲→川芎	0.620

**表5 中药复方专利治疗阿尔兹海默病用药核心组合**

序列号	核心组合1	核心组合2
1	党参、白术、附子	白术、茯苓、菟丝子
2	香橼、蒺藜、水牛角	香橼、蒺藜、麝香、佛手
3	姜黄、西洋参、绞股蓝	姜黄、西洋参、玉米须
4	远志、酸枣仁、龟甲	龙骨、茯神、牡蛎

**表6 中药复方专利治疗阿尔兹海默病新方发掘**

序列号	发掘新方组合
1	党参、白术、附子、茯苓、菟丝子
2	香橼、蒺藜、水牛角、麝香、佛手
3	姜黄、西洋参、绞股蓝、玉米须
4	远志、酸枣仁、龟甲、龙骨、茯神、牡蛎

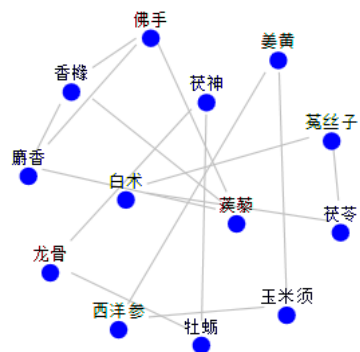


图3 治疗阿尔兹海默病新方展示图

### 3 讨论

阿尔兹海默病发病率高, 病程长, 临床以记忆障

碍、失语、失用、失认及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征,是现代医学的研究难点。中医认为其病因多由年迈体虚、情志不遂或久病损耗而致髓减脑消、神机失用;病位在脑,与心、肝、脾、肾关系密切;病性属本虚标实,多以肾虚为本,而髓海不足、脾肾两虚、痰浊蒙窍、瘀血内阻等为常见证型,应以补虚泻实为基本治则<sup>[6-7]</sup>。

本文对293项中药复方专利进行数据分析结果显示:专利中最多36味药,最少1味药,平均(8.28±6.55)味药;最常用功效分类为补虚药,其余为清热药、活血化瘀药、行气药、祛风湿药、化痰止咳平喘药等,提示AD病性多属本虚标实,本为气血阴阳亏虚,标乃火、瘀、气、痰湿内阻脑窍。研究表明,高频药物有远志、黄芪、石菖蒲等,其中远志是最常见的养心安神药,《神农本草经》记载其“主咳逆伤中,补不足,除邪气,利九窍,益智慧,耳目聪明,不忘,强志倍力”。其抗AD的病理机制可能与抗氧化、抑制Tau蛋白磷酸化和神经细胞凋亡、调整神经递质水平、改善突触功能及提升认知记忆能力等药理作用有关<sup>[8]</sup>。黄芪为补虚药,可补气活血,黄芪多糖通过抑制Aβ和IL-6蛋白水平,从而改善AD模型小鼠的学习记忆功能及海马神经元形态结构,降低AD模型小鼠血脑屏障破坏程度<sup>[9]</sup>。石菖蒲为芳香开窍药,陈氏认为石菖蒲乃治忘强记益智良药,唐代孙思邈《备急千金要方》《千金翼方》,高度重视其地位,列为第二<sup>[10]</sup>。其可改善学习记忆能力、保护中枢神经元、影响中枢胆碱能神经功能、抗神经细胞凋亡等<sup>[11]</sup>。川芎为活血化瘀药,为血中气药,上行头目,川芎嗪对于改善学习记忆具有良好效果<sup>[12]</sup>。高频对药组合使用主要有远志—石菖蒲、川芎—石菖蒲、川芎—远志、川芎—黄芪等,4组对药为前4味高频药物之间的配伍,其中远志—石菖蒲药对为现代诸多医家治疗AD首选。清代医家陈士铎认为呆病乃痰涎作祟,治痰即治呆,陈氏认为远志祛痰宁神、石菖蒲豁痰开窍,二药配伍可化痰浊、宁心神<sup>[10,13]</sup>。张氏认为远志皂苷、远志寡糖酯与β-细辛醚配伍,能够有效防治AD、改善学习记忆功能障碍<sup>[14]</sup>。其余3组均以川芎为主,提示瘀血内阻是AD的重要病机,配石菖蒲意为川芎活血通窍、石菖蒲芳香开窍,二者合用可使脑窍灵活;配远志意为活血祛痰、益智强记;配黄芪意为针对因虚致瘀,补气活血、祛瘀利窍。高频三味药使用组合有川芎—远志—石菖蒲、人参—远志—石菖蒲、茯苓—远志—石菖蒲等,即开心

散主要组成,养心止忘、开窍益智<sup>[15]</sup>。其中人参为补虚要药,大补元气,人参皂苷Rg1可通过降低P-tau表达水平,提高ChAT活性,起到兴奋大脑皮层、益智、抗疲劳、抗衰老等抗痴呆作用<sup>[16]</sup>。茯苓渗湿健脾、宁心安神,《景岳全书·本草正》谓其“味甘淡,气平……能利窍去湿。利窍则开心益智,导浊生津”。茯苓、远志、石菖蒲均有镇静作用,能对抗戊四氮所致的惊厥,增强耐缺氧能力<sup>[17]</sup>。陈氏对以上大多药物的益智强记作用皆有概括<sup>[18]</sup>。

经功效归纳发现,上述药物核心组合和新方演化多为补虚泻实组合:①党参—白术—附子—茯苓—菟丝子,以补虚为主,用于肾虚髓减者;②香橼—蒺藜—水牛角—麝香—佛手,为疏肝、平肝、凉肝与开窍组合,用于肝郁化火或肝风内动者;③姜黄—西洋参—绞股蓝—玉米须,为补虚与清热、活血、利湿组合,用于虚实夹杂者;④远志—酸枣仁—龟甲—龙骨—茯神—牡蛎,为安神与滋阴潜阳组合,用于阴虚阳亢、心神不宁者。吾师陈永灿临证治疗本病,常用白术、茯神、佛手、远志、酸枣仁、牡蛎等组合化裁。以上挖掘的新方为今后治疗AD新药开发提供新思路。

综上,阿尔茨海默病虽病因和发病机制复杂多样,但也有迹可循。因其基本病机为髓减脑消、神机失用,故治疗时首选补虚药,如人参、茯苓、黄芪等;再根据痰、瘀、湿、气、热的侧重而具体配伍如远志、川芎、茯苓、佛手、水牛角等化痰、活血、利湿、行气、清热药;然后结合开窍、安神等对症治疗,采用如石菖蒲、酸枣仁、龙骨、牡蛎等辨证化裁。在现代临床中,治疗AD应从饮食、运动、生活方式、针灸、心理疗法、药物以及综合护理模式等多个方面入手,以提高临床疗效<sup>[19-20]</sup>。专利文献是有价值的资源和信息,中药复方治疗AD的专利,颇能衡量中药治疗AD创新能力活跃度。本研究从中药复方专利分析角度,采用TSMISS V2.5针对治疗AD专利进行数据挖掘,以期对临床治疗有所裨益。

### 参考文献

[1]李 昂,殷淑琴,徐 勇,等. 2010 ~ 2030 年中国老年期痴呆的预测[J]. 中国老年学杂志,2015,35(13):3708.  
 [2]Bonet-Costa V, Pomatto LC, Davies KJ. The Proteasome and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 25(16): 886-901.  
 [3]曾令烽,王宁生,王 奇,等. 中医药治疗老年痴呆症的疗效与安全

(下转第53页)