

基于数据挖掘的中药治疗血管性痴呆组方用药规律分析[※]

王雪可¹ 崔应麟^{2▲} 马瑞红¹ 侯露阳¹

摘要 目的:归纳并分析中医药治疗血管性痴呆的组方用药规律。方法:检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)和万方数据库从建库至2020年1月中医药治疗血管性痴呆的文献,运用中医传承辅助平台(V 2.5)进行相关数据的挖掘分析。结果:共筛选出符合要求的方剂198首,涉及171味中药,药物的性味、归经方面,温性、甘味、归肝经的药物使用最多;用药频次排名前5位的依次是石菖蒲、熟地黄、远志、川芎、山茱萸;使用频次≥25的药物组合共有25对;置信度>0.8的药物组合共有8组;药物关联度系数在0.018以上的共21个药对;核心组合20个、新处方9个。结论:运用中医传承辅助平台深入研究与挖掘中药治疗血管性痴呆的组方用药规律、核心组合及潜在新处方,可为临床诊疗和新药研发提供依据。

关键词 数据挖掘;中医传承辅助平台;血管性痴呆;用药规律

痴呆是一种与年龄相关的认知功能衰退的疾病,具体指的是在意识清醒下,出现已获得的社会生活技能减退或障碍,以呆傻愚笨及认知力、记忆力、定向力等功能减退为主要临床表现,严重者甚至会出现相应的人格、行为或情感的改变,如焦虑、抑郁、冷漠等,呈现进行性加重的趋势^[1-2]。全球65岁以上老年人有7%患有痴呆症,其中,发达国家人群由于寿命较长,患病率为8%~10%^[3]。现代医学认为,遗传、高龄、系统性血管疾病是本病发生、发展的主要危险因素^[4-5]。痴呆常分为神经退行性与非神经退行性,其中神经退行性痴呆常见的有阿尔茨海默病、路易体痴呆,老年人多见^[6]。临床常用药物有胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐、利凡斯明、加兰他明等,但会产生恶心、呕吐、腹泻,严重者甚至会出现晕厥、跌倒、心动过缓等不良反应。中医药以辨证论治与整体观念为基础,在诊疗痴呆方面具有不良反应小、远期疗效稳固等优势。笔者收集了多个数据库中运用中医药治疗血管性痴呆的

文献,借助中医传承辅助平台(V 2.5)分析其组方用药规律,为临床诊疗提供参考,亦可为中医药新药的研发提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献来源 以(“血管性痴呆” or “健忘”) and (“中药” or “中医药” or “中医”)为检索主题词,时间范围从建库至2020年1月,检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)和万方数据库相关文献。

1.2 纳入标准 ①符合血管性痴呆的诊断标准^[2];②处方中药味完整,剂量明确,且为内服;③在基础方上随证加减的复方,只保留基础方;④研究类型为临床随机对照研究,且结果表明中药或中西医结合治疗较单纯西药治疗具有统计学意义。

1.3 排除标准 ①诊断和主治不明确的文献;②综述类文献;③重复出现的文献;④文献数据结果表明治疗效果较差者。

1.4 中药药名规范 根据《中华人民共和国药典》对中药名进行标准化处理,如“龙牡”拆分为“龙骨”“牡蛎”,“芍药、离草”统一为“白芍”,“当归尾、干归”统一为“当归”等。

1.5 方剂的录入与核对 采用中医传承辅助平台(V 2.5)的“平台管理系统”,将方剂组成药物逐一录入,录入工作由双人负责并审核,确保数据挖掘的准确性。

※ 基金项目 河南省中医药科学研究重大专项课题(No. 20-21ZYZD09);河南省中医临床学科领军人才培养计划项目(No. 201301006);河南省中医药科学研究专项课题(No. 2019ZY2003; No. 20-21ZY2204);中医药古籍和特色技术传承专项(No. 0686-204001171345N);加强中医药科技成果转化研究(No. GZY-KJS-2020-006)

▲ 通讯作者 崔应麟,男,主任医师,教授。主要从事内科杂病的临床研究。E-mail: 18939255010@139.com

• 作者单位 1.河南中医药大学(河南 郑州 450046);2.河南省中医院(河南 郑州 450002)

1.6 数据分析 借助中医传承辅助平台(V 2.5)的功能面板,进行具体数据的统计分析,包括药物性味归经、药物频次统计、组方规律及聚类分析。

2 结果

通过对以上数据库的检索分析,共收集符合纳入标准的处方198条,包含171味中药。

2.1 药物四气、五味及归经 选择“统计报表系统”中“基本信息分析”,分别选择“四气统计”“五味统计”“归经统计”,对纳入方剂中药物的性味归经进行统计分析。结果表明,温性药物使用最多,寒性和平性药物次之;甘味药使用最多,辛味药和苦味药次之;归肝经的药物使用最多,归肾经和心经药物次之。见图1~3。

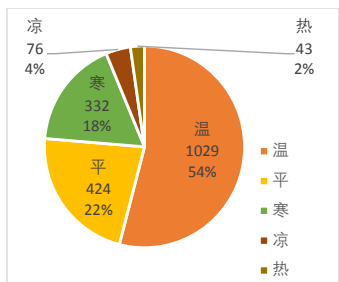


图1 药物四气分布

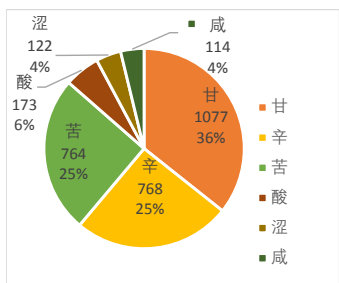


图2 药物五味分布

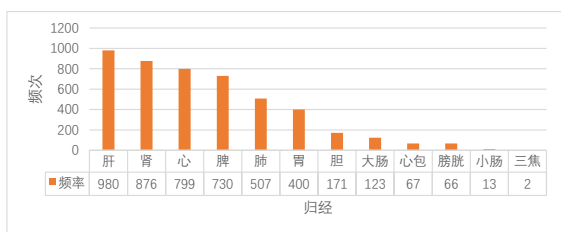


图3 药物归经分布

2.2 用药频次分析 对171味中药进行“频次统计”,使用频率最高者达123次,最低的仅为1次,频次排名前5位的中药依次是石菖蒲、熟地黄、远志、川芎、山茱萸。见表1。

表1 处方中使用频次排名前10位的药物统计

序号	药物	频率(次)
1	石菖蒲	123
2	熟地黄	79
3	远志	77
4	川芎	74
5	山茱萸	71
6	茯苓	71
7	黄芪	61
8	丹参	55
9	当归	54
10	枸杞子	54

2.3 基于关联规则的方剂组方规律分析 选择“组方规律”分析,依据关联规则,分别将支持度个数和置信度设置为25和0.8,依次点击“用药模式”和“规则分析”,分析药物间关系,并进行网络化展示,得出结果。使用频次≥25的药物组合共有25对,使用频率前3位的组合依次是远志-石菖蒲、川芎-石菖蒲、熟地黄-山茱萸,见表2。置信度>0.8的药物组合共有8组。见表3。

表2 处方中使用频次≥25的药物组合统计

序号	药物组合	频次	序号	药物组合	频次
1	远志,石菖蒲	61	14	川芎,当归	30
2	川芎,石菖蒲	55	15	山茱萸,枸杞子	30
3	熟地黄,山茱萸	50	16	山茱萸,茯苓	30
4	茯苓,石菖蒲	45	17	茯苓,远志	30
5	丹参,石菖蒲	45	18	丹参,远志	30
6	熟地黄,石菖蒲	43	19	川芎,丹参	29
7	山茱萸,石菖蒲	42	20	熟地黄,山药	29
8	熟地黄,远志	38	21	何首乌,石菖蒲	29
9	熟地黄,枸杞子	36	22	熟地黄,川芎	28
10	黄芪,石菖蒲	36	23	川芎,黄芪	28
11	枸杞子,石菖蒲	31	24	益智仁,石菖蒲	28
12	山茱萸,山药	31	25	枸杞子,远志	28
13	山茱萸,远志	31			

2.4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析 根据此次收集的治疗血管性痴呆方剂的数量,结合临床经验和不同参数提取出数据的预读,分别将相关系数和惩罚系数设置为8和2,进行聚类分析,得到171味药物两两之间的关联度,其中关联度系数在0.018以上的共21个药对。见表4。

表3 处方中药物组合的关联规则(置信度>0.8)

序号	规则	置信度
1	胆南星→石菖蒲	0.900000
2	丹参,远志→石菖蒲	0.900000
3	熟地黄,山药→山茱萸	0.896552
4	益智仁→石菖蒲	0.875000
5	川芎,丹参→石菖蒲	0.862069
6	山茱萸,山药→熟地黄	0.838710
7	山茱萸,枸杞子→熟地黄	0.833330
8	丹参→石菖蒲	0.818182

表4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

序号	药对	关联系数	序号	药对	关联系数
1	山茱萸,牡丹皮	0.02920964	12	巴戟天,赤芍	0.02135754
2	山茱萸,人参	0.02796841	13	肉苁蓉,肉桂	0.02125695
3	山茱萸,肉苁蓉	0.02736667	14	肉苁蓉,陈皮	0.02112380
4	熟地黄,鹿角胶	0.02499589	15	枳壳,香附	0.02030881
5	山茱萸,白术	0.02388099	16	山茱萸,炙甘草	0.01919591
6	巴戟天,白术	0.02386793	17	白芍,干姜	0.01898269
7	熟地黄,菟丝子	0.02330288	18	半夏,麦冬	0.01866445
8	巴戟天,陈皮	0.02302575	19	半夏,僵蚕	0.01863766
9	肉苁蓉,石菖蒲	0.02213058	20	熟地黄,黄精	0.01827189
10	肉苁蓉,薄荷	0.02163902	21	熟地黄,钩藤	0.01821288
11	肉苁蓉,蜂胶	0.02163902			

2.5 基于复杂系统熵聚类的核心组合及新处方分析 以改进的互信息法的分析结果为基础,点击“聚类-提取组合”,通过无监督的熵层次聚类算法,演化出3~5味药物的20组核心组合,见表5。利用软件的“网络展示”功能,直观展示出药物不同组合之间的关系,见图4。系统根据核心药物演化出治疗血管性痴呆的9组新处方,见表6,网络展示图见图5。

表5 基于复杂系统熵聚类的治疗痴呆潜在核心药物组合

序号	核心药物组合	序号	核心药物组合
1	白芍-黄柏-蔓荆子	11	白芍-麻黄-桂枝
2	升麻-黄柏-蔓荆子	12	升麻-柴胡-苏木
3	熟地黄-山茱萸-巴戟天	13	熟地黄-山药-山茱萸-枸杞子
4	甘草-天麻-僵蚕	14	甘草-陈皮-厚朴
5	附子-干姜-肉桂	15	附子-五味子-石斛-肉桂
6	半夏-枳实-生姜	16	胆南星-半夏-枳实-陈皮
7	川芎-丹参-赤芍	17	川芎-赤芍-麝香
8	柴胡-黄连-龙胆	18	柴胡-黄连-火麻仁
9	三七-柏子仁-茯苓	19	泽泻-牡丹皮-茯苓
10	丹参-赤芍-郁金	20	赤芍-郁金-红花

表6 基于熵层次聚类的治疗痴呆的潜在新处方

序号	潜在新处方组合
1	白芍-黄柏-蔓荆子-麻黄-桂枝
2	升麻-黄柏-蔓荆子-柴胡-苏木
3	熟地黄-山茱萸-巴戟天-山药-枸杞子
4	甘草-天麻-僵蚕-陈皮-厚朴
5	附子-干姜-肉桂-五味子-石斛
6	川芎-丹参-赤芍-麝香
7	柴胡-黄连-龙胆-火麻仁
8	三七-柏子仁-茯苓-泽泻-牡丹皮
9	丹参-赤芍-郁金-红花

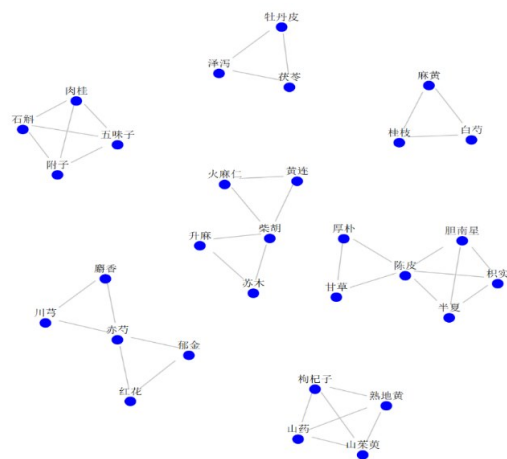


图4 聚类分析的核心药物组合的网络展示

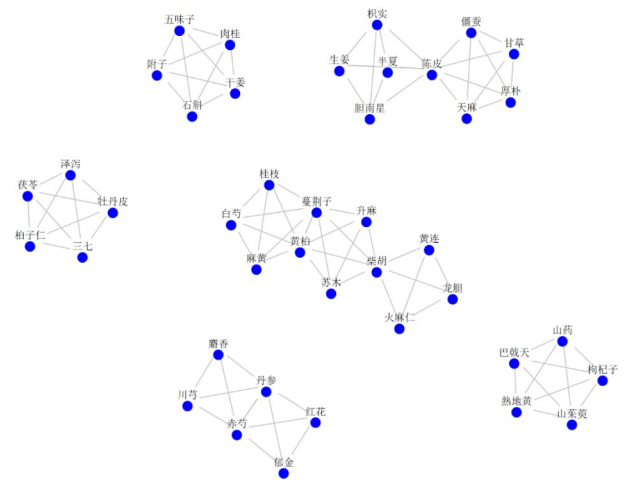


图5 治疗痴呆潜在新处方药物网络展示

3 讨论

中医学认为,痴呆病机为髓减脑消、神机失用,病位在脑,与心、肝、肾密切相关^[7]。久病不复、年老体弱等导致气血不足、肾精亏虚、痰浊互阻、气滞血瘀,日久渐至脑髓空虚,脑窍失养,临床上以虚实夹杂者多

见^[8]。《医林改错》言：“年高肾虚，髓海空虚，发为呆病。”可见髓海与肾密切相关，若肾气充盈，则脑旺髓充，神机聪慧；若肾精亏虚，无生髓之源，则脑窍失养，神识呆滞，发为本病，因此，历代医家在治疗上多注重补肾益气。《石室秘录》载“痰气最盛，呆气最深”，从痰浊辨证了痴呆发病的又一机制：痰浊阻滞，困阻脏腑，蒙蔽清窍。《伤寒论》云“其人喜忘者，必有蓄血”，《医林改错》亦言“凡有瘀血也令人善忘”，可见瘀血阻滞脉络亦可导致痴呆的发生。由此可见，痴呆的发病无外乎虚、痰、瘀三者夹杂而生。其中，“虚”指的是气血亏虚，脑窍失养，或肾精亏空，髓减脑消；“痰”指的是痰浊中阻，蒙蔽脑窍，或痰火互结，上扰心神；“瘀”指的是瘀血痹阻，脑脉不通，清窍失养^[9]。

数据挖掘结果表明，治疗血管性痴呆的方剂中温性药物使用最多，寒性和平性药物次之；甘味药使用最多，苦味药和辛味药次之；归肝经的药物使用最多，归肾经和心经药物次之。药物频次统计从高到低依次是石菖蒲、熟地黄、远志、川芎、山茱萸、茯苓、黄芪、丹参、当归、枸杞子等，多为豁痰开窍、益智醒神、化湿通络、补益气血的药物。石菖蒲辛温，归心、胃经，具有祛痰开窍、化湿开胃、醒神益智的功效^[10]，《重庆堂随笔》记载其“益心志，妙药也，清解药用之，赖以祛痰秽之浊而卫宫城，滋养药用之，借以宣心思之结而通神明。”药理研究^[11]表明，石菖蒲可以抑制炎症与氧化应激反应，防治痴呆类疾病。熟地黄甘、微温，入肝、肾经，具有滋阴补血的功效。药理研究^[12]表明，熟地黄具有抗衰老、抗氧化、抗疲劳、促进造血的作用；临床研究^[13]表明，熟地黄以及复方可改善痴呆患者的记忆能力、认知功能及行为异常的症状。远志味苦，性微温，入心、肾、肺经，具有安神益智、祛痰开窍功效，临床上远志-石菖蒲配伍常用来治疗老年性痴呆^[14]。研究^[15]表明，其有效成分皂苷、寡糖脂等均可对中枢神经系统产生作用，有效防治痴呆。川芎辛温，归肝、胆、心包经，具有活血行气之效。药理研究^[16-17]表明，其可通过升高血清脑、肝、肾SOD活力和GSH-Px活性，降低MDA含量，从而改善衰老小鼠的学习记忆力，起到抗衰老的作用等。

基于关联规则的药对分析发现，药物组合出现频次较高的药对多为补益气血、活血化瘀之品，药对用药规律分析可得出，置信度较高的药对为胆南星、石菖蒲、丹参、熟地黄、山药、益智仁的不同组合形式。置信度越接近1，表示后边药物出现的概率越高。以改进的互信息法的分析结果为基础，通过复杂系统熵

聚类演化出治疗痴呆的3~5味药核心组合20个，如白芍-黄柏-蔓荆子、升麻-黄柏-蔓荆子、熟地黄-山茱萸-巴戟天等。在此基础上基于无监督的熵层次聚类法演化出9个潜在新处方。

中医传承辅助平台为深入研究与挖掘组方用药规律提供了新的技术平台，实现了有效的数据挖掘算法、中医数据的标准化及方剂数据的立体重构，为临床及科研提供了一种新的思路与线索。本文借助此系统分析了中医药治疗血管性痴呆的组方用药规律、核心组合及潜在新处方，为临床诊疗和新药研发提供依据。但数据挖掘仍存在一定的局限性，所得结果的临床价值，需要进一步的临床溯源与实践，方可确定。

参考文献

- [1] TISHER A, SALARDINI A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia[J]. Semin Neurol, 2019, 39(2): 167-178.
- [2] RAZ L, KNOEFEL J, BHASKAR K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(1): 172-86.
- [3] GALE SA, ACAR D, DAFFNER KR. Dementia[J]. Am J Med, 2018, 131(10): 1161-1169.
- [4] AARSLAND D. Epidemiology and Pathophysiology of Dementia-Related Psychosis[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(5): AD19038BR1C.
- [5] HACHINSKI V. Dementia: new vistas and opportunities[J]. Neurol Sci, 2019, 40(4): 763-767.
- [6] GOLDFARB D, SHEARD S, SHAUGHNESSY L, et al. Disclosure of Alzheimer's Disease and Dementia: Patient-and Care Partner-Centric Decision-Making and Communication[J]. J Clin Psychiatry, 2019, 80(2): MS18002BR1C.
- [7] 王中琳, 刘海亮, 刁建伟, 等. 王新陆教授从血浊论治血管性痴呆学术思想探微[J]. 天津中医药, 2021, 38(3): 280-284.
- [8] 程越, 于漫, 王彩霞. 阿尔茨海默病之气血津液辨治[J]. 中医学报, 2021, 36(3): 482-485.
- [9] 杨涛, 程红亮. 程红亮治疗血管性痴呆临床经验总结[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(4): 33-36.
- [10] 胡鹏跃, 李国文, 谢燕. 熟地黄、石菖蒲防治阿尔茨海默病作用机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(6): 99-104.
- [11] 张晓莹, 郭宏伟. 石菖蒲药理作用研究进展[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(2): 320-321.
- [12] 申文玲, 彭相君, 于丽萍. 熟地黄活性成分药理作用的相关研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(85): 194.
- [13] 孙文贤, 安红梅. 熟地黄及其复方在老年性痴呆治疗中的作用[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(4): 766-768.
- [14] 黄秋强, 林连华. 安神中药远志的研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志, 2021, 8(1): 183-184.
- [15] 陈其润, 张旭. 远志三萜类成分及其药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(19): 49-56.
- [16] 张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
- [17] 李芊, 吴效科. 川芎化学成分及药理作用研究新进展[J]. 化学工程师, 2020, 34(1): 62-64, 44.

(收稿日期: 2021-11-04)

(本文编辑: 金冠羽)