

# 基于数据挖掘探究中药治疗脑小血管病性 认知功能障碍用药规律<sup>※</sup>

张 珊<sup>1\*</sup> 侯志峰<sup>2▲</sup> 李 俊<sup>2</sup> 杨文明<sup>2</sup>

**摘 要 目的:**基于数据挖掘技术探析中药治疗脑小血管病性认知功能障碍的用药规律,为其临床治疗提供参考。**方法:**检索中国知网数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)从建库至 2022 年 3 月的中药治疗脑小血管病性认知功能障碍的临床文献,提取相关处方药物,运用 Microsoft Excel 2019 建立药物数据库,通过 Microsoft Excel 2019、SPSS Statistics 23.0、IBM SPSS Modeler 18.0 等软件对中药进行使用频率统计分析、性味归经及药物功效分析、关联规则分析、复杂网络分析和聚类分析。**结果:**符合纳入标准的文献共 47 篇,处方 47 首,共计 120 味中药,药物使用总频次为 479 次,其中单味中药使用频次排名前 5 位的分别是川芎、当归、地龙、石菖蒲、丹参;常用药物四气以温、平为主,五味以甘、辛、苦为主,归经主要归肝、脾经,药物功效分类主要为补虚药、活血化瘀药;关联规则分析得出川芎-当归、川芎-赤芍、当归-赤芍-川芎等高关联药对共 16 对;聚类分析共得到 6 组药物聚类组合。**结论:**脑小血管病性认知功能障碍的病机为本虚标实,其本虚主要为肾精亏虚,而标实则痰、瘀等,其治疗多以补肾填精、化痰通络、活血化瘀、开窍醒神等法为主。

**关键词** 数据挖掘;脑小血管病性认知功能障碍;中药;用药规律

脑小血管病(cerebral small-vessel disease, CSVD)是指由多种机制引发的一系列临床症状、影像学改变的综合征,累及脑内小血管,如小动脉、小静脉、穿支动脉等,导致小血管出现结构或功能上的改变<sup>[1]</sup>。脑小血管病性认知功能障碍(cerebral small vascular cognitive impairment, CSVCI)占血管性痴呆的 35%~67%<sup>[2]</sup>。其临床表现主要为语言能力、计算能力、记忆力、集中力、视空间能力及执行能力下降<sup>[3]</sup>。西医对 CSVCI 多选用胆碱酯酶抑制剂、营养神经药物等加以防治,但具体效果不明确,且患者个体差异大,可出现一定的不良反应。CSVCI 归属于中医学“痴呆”“健忘”的范畴,其基本病机是肾精亏虚<sup>[4]</sup>,诊治应以益肾填精为主,兼顾疾病发生、发展过程中所出现的痰、

瘀、火等标实病邪。目前,中医药治疗 CSVCI 的研究虽不断增加,但尚无统一的指南推荐,因此,本文运用数据分析技术探究中药治疗 CSVCI 的用药规律,以求更准确、更全面地了解中医对本病的认识。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 收集中国知网数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)建库至 2022 年 3 月有关中药治疗 CSVCI 的临床文献。选用高级检索方式,以(“脑小血管病” OR “腔隙性脑梗死” OR “脑微出血” OR “脑白质病变”) AND (“认知” OR “痴呆” OR “呆病”) AND (“中医” OR “中药” OR “中西医”)等作为主题词和中文关键词进行精确搜索。

**1.2 文献纳入标准** (1)符合《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南 2019》<sup>[3]</sup>中 CSVCI 的诊断标准;(2)运用中药治疗 CSVCI 的临床随机对照试验研究;(3)治疗组采用中药内服(包含汤剂、丸剂、颗粒剂等)治疗,对照组未采用中药治疗,经过统计分析后能证明治疗组较对照组疗效更好;(4)中药处方需包含完整、详细的中药及剂量。

<sup>※</sup>基金项目 国家重点研发计划项目(No.2018YFC1312000);安徽省高校优秀选拔人才培养资助项目(No.gxgwfz2021029);国家中医药管理局第七批全国老中医专家学术经验继承资助项目(2022)

\* 作者简介 张珊,女,在读硕士研究生。研究方向:中西医结合防治脑病。

▲ 通讯作者 侯志峰,男,主任中医师。研究方向:中西医结合防治脑病。E-mail:housz197711@163.com

• 作者单位 1.安徽中医药大学(安徽 合肥 230038);2.安徽中医药大学第一附属医院(安徽 合肥 230031)

1.3 文献排除标准 (1)观察对象除 CSVCI 外还合并其他疾病的文献;(2)治疗组除服用中药外,同时联合针灸、推拿、行为疗法等其他治疗方法的文献;(3)重复出现的文献,或研究内容重复的文献。

1.4 中药规范化处理 按照筛选标准,将符合条件的方剂逐一录入 Microsoft Excel 2019,在录入数据之前,依据《中华人民共和国药典 2020》<sup>[5]</sup>及《中药学》<sup>[6]</sup>规范中药名称,使方药数据规范化,如“归尾”统一为“当归”,“山萸肉”统一为“山茱萸”,“元胡”统一为“延胡索”,“生地”统一为“生地黄”等,建立 CSVCI 数据库。

1.5 统计学方法 对符合要求的中药,使用 Microsoft Excel 2019 对药物使用频率及性味、归经、功效分布情况进行分析;使用 SPSS Statistics 23.0、IBM SPSS Modeler 18.0 软件对频数≥5 的药物进行关联规则分析、复杂网络分析、系统聚类分析。

## 2 结果

2.1 治疗 CSVCI 的高频中药 筛选出符合条件的中药处方 47 首,共 120 味中药,药物总频数 479 次,使用频率超过 10% 的中药有 30 味,排名前 10 位的中药依次是:川芎、当归、地龙、石菖蒲、丹参、黄芪、肉苁蓉、熟地黄、赤芍、甘草。见表 1。

表 1 使用频率>10% 的药物情况

序号	药名	频数/次	频率/%	序号	药名	频数/次	频率/%
1	川芎	25	53.19	16	红花	9	19.15
2	当归	18	38.30	17	山茱萸	9	19.15
3	地龙	18	38.30	18	半夏	8	17.02
4	石菖蒲	17	36.17	19	三七	8	17.02
5	丹参	16	34.04	20	陈皮	7	14.89
6	黄芪	14	29.79	21	党参	7	14.89
7	肉苁蓉	13	27.66	22	何首乌	7	14.89
8	熟地黄	13	27.66	23	黄精	7	14.89
9	赤芍	12	25.53	24	僵蚕	7	14.89
10	甘草	11	23.40	25	大黄	6	12.77
11	全蝎	11	23.40	26	天麻	6	12.77
12	益智仁	11	23.40	27	牛膝	5	10.64
13	茯苓	10	21.28	28	桑寄生	5	10.64
14	郁金	10	21.28	29	桃仁	5	10.64
15	远志	10	21.28	30	蜈蚣	5	10.64

2.2 治疗 CSVCI 中药之四气、五味及归经分布情况 对纳入本研究的 120 味中药进行四气、五味及归经分析,均采用第一属性对四气、五味及归经进行统计。可以得出治疗 CSVCI 中药的四气主要为温、平;五味主要是甘、辛、苦;归经主要为肝、脾、心。见表 2~表 4、图 1~图 3。

表 2 治疗 CSVCI 中药四气分布情况

四气	药味/味	频数/次	频率/%	四气	药味/味	频数/次	频率/%	
温		29	170	35.49	微温	12	58	12.11
平		27	103	21.50	凉	6	10	2.09
寒		22	66	13.78	热	4	5	1.04
微寒		19	65	13.57	大热	1	2	0.42

表 3 治疗 CSVCI 中药五味分布情况

五味	药味/味	频数/次	频率/%	五味	药味/味	频数/次	频率/%	
甘		39	168	35.07	咸	10	37	7.72
辛		40	150	31.32	酸	3	15	3.13
苦		27	108	22.55	微苦	1	1	0.21

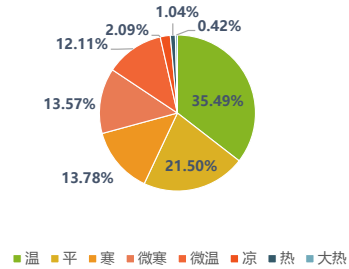


图 1 治疗 CSVCI 中药四气频率分布图

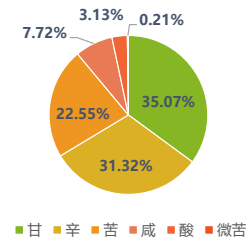


图 2 治疗 CSVCI 中药五味频率分布图

表 4 治疗 CSVCI 中药归经分布情况

归经	药味/味	频数/次	频率/%	归经	药味/味	频数/次	频率/%	
肝		44	215	44.89	肾	4	20	4.18
脾		27	106	22.13	胃	7	9	1.88
心		25	98	20.46	膀胱	1	3	0.63
肺		12	28	5.85				

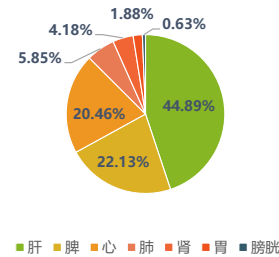


图 3 治疗 CSVCI 中药归经频率分布图



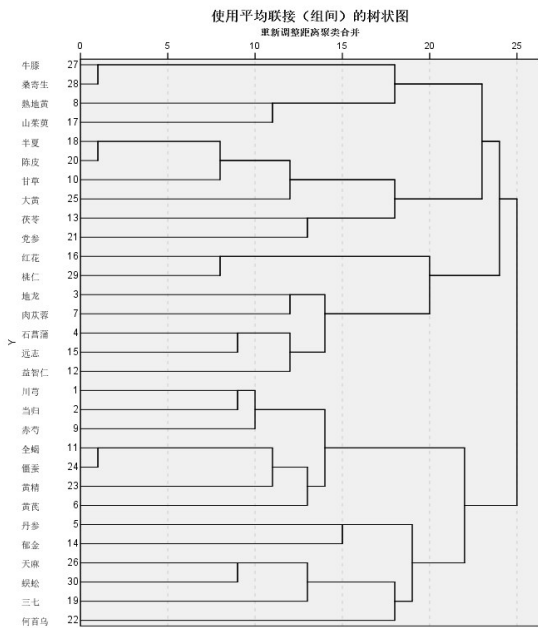


图5 治疗CSVCI高频中药聚类分析树状图

证指南医案·中风》记载“中风初起，神呆遗溺，老人厥中显然”，表明认知功能的下降与脑卒中的发病有密切关系。陈士铎在《辨证录》立有“健忘门”之说，主张健忘多归咎于肾水衰竭，认为痰邪阻滞于内，使经络阻塞，脏腑失养，上扰清窍，从而神明不清，指出了呆病与痰密切相关。当代医家对CSVCI的理解与古代医家基本相同，认为本病的病位在脑，与肝、脾、心、肾的功能相关，与虚、痰、瘀相关。刘立瑾等<sup>[7]</sup>认为，影响血管性认知功能的因素主要为肾虚和瘀血阻滞，通过对入组患者的延迟回忆亚域进行评估，发现二者均能影响最终得分。郭清等<sup>[8]</sup>则认为，五脏分藏五神，五脏之气充盈，才使神有所藏，神思敏捷，脑腑的认知功能得以依存；若五脏之气衰败，神失所养，则神志模糊，智能下降。

**3.1 频数分析结果** 高频药物使用频数分析结果显示，治疗CSVCI的高频药物主要为川芎、当归、地龙、石菖蒲、丹参等。川芎为辛香之品，既能行散祛瘀，又能解郁止痛。《神农本草经》记载川芎“上行，专解头脑诸疾”，指出川芎对瘀血阻滞引起的头风、头痛疗效极佳。相关研究<sup>[9]</sup>表明，川芎含有的川芎嗪及川芎挥发油能起到神经保护作用，从而改善学习、记忆等相关认知障碍。当归辛温而散，清浮而上以治头痛；味亦甘，则能补，二者相辅相成，故能“补中有动，行中有补”，可防止补益太过而致瘀血加重。相关研究<sup>[10]</sup>表明，当归提取物可减少神经元凋亡和氧化应激反应，对神经元具有显著的保护作用。地龙性寒而下行，通

经利水，散瘀热，定抽搐。《日华子本草》记载地龙可“治中风，并痲疾”。杨明等<sup>[11]</sup>运用“四管闭塞法”进行动物实验，发现地龙提取物能够抑制神经损害物质及反应，从而对完全性脑缺血及对缺血再灌注所造成的脑组织损伤起到一定的保护作用。石菖蒲味辛而开窍，善通气，能豁痰开窍，通神明。《药鉴》记载石菖蒲“开心志，益智慧”。相关研究<sup>[12]</sup>表明石菖蒲的化学成分中 $\alpha$ -细辛醚和 $\beta$ -细辛醚能够抗氧化，清除自由基，调节胆碱能系统，减轻神经元损伤，从而改善认知障碍。丹参归心、肝二经，可调血敛血，去滞生新。《日华子本草》记述丹参“养神安志，通利关脉”。相关研究<sup>[13]</sup>表明，丹参提取物能增强中枢胆碱能系统的活性，对神经元的凋亡起到抑制作用，有利于血管的形成和重塑，从而改善脑血管疾病的认知障碍。

通过对四气、五味及归经频数的分析可知，治疗CSVCI中药的四气主要为温、平，五味主要是甘、辛、苦；归经主要为肝经，其次归脾经、心经。说明本病本质为虚，与治疗主要运用补虚药一致。甘入脾，脾为后天之本，气血生化之源，脾胃虚弱则气血生化乏源，脑络失养，神明失用。侯志峰等<sup>[14]</sup>在小鼠不同记忆阶段给予药物干预小鼠跳台、避暗训练，发现小鼠跳下、避暗潜伏期时间与归脾汤剂量成正比，错误次数与归脾汤剂量成反比，证明归脾汤对小鼠有明显的促智作用。辛能发散，可行气、行血散瘀。苦能泻火、降气、燥湿化痰。温、甘行补益之功，诸性配伍，共奏补虚益肾，活血化瘀之功。

药物功效频数分析结果表明，治疗CSVCI的中药主要为补虚药、活血化瘀药。其中补虚药以补肾药居多。《灵枢·经脉》曰：“人始生，先成精，精成而脑髓生。”肾藏精，精生髓，可见脑髓的化生多依赖于肾精的充足<sup>[15]</sup>。脑小血管属脑内络脉，输布气血津液，濡养脑髓。络脉纵横交错，愈分愈细，易滞易瘀，邪气凝滞，气血津液难充于脑，久而神志恍惚<sup>[16]</sup>。杨文明教授认为本病是由于年老体衰，肾精亏虚，无法上通于脑窍而致脑髓不足，加之瘀血等邪，使得脑络荣气虚滞，髓海无法得到充养，则精神呆滞，认为需从虚、瘀两方面着手，在补益肾精的同时，兼活血通络<sup>[17]</sup>。

**3.2 关联规则分析结果** 高频中药关联规则分析显示，治疗CSVCI的常用药对可分为4类：①活血化瘀通络药对(川芎-当归、川芎-赤芍、川芎-全蝎、川芎-红花、当归-赤芍-川芎、僵蚕-全蝎-川芎)，多是“通窍活血汤”的核心药物组合，药物之间相互配伍，增强活血化瘀的功效，多针对瘀血阻滞型CSVCI；②补血活血

通络药对(川芎-黄芪、当归-赤芍、当归-全蝎、川芎-黄芪-当归、当归-全蝎-川芎),多是“补阳还五汤”的核心药物,药物之间相互配伍,既可补气,又可活血,一气一血,阴阳调和,多针对气虚血瘀型CSVCI;③补肾固精通络药对(地龙-益智仁、地龙-远志),地龙通经活络,益智仁暖肾固精,远志安神益智、交通心肾,多针对肾精亏虚型CSVCI;④化痰开窍益智药对(石菖蒲-远志),二者均入心经,均可化痰开窍,宁心安神,且二者均是“远志汤”的核心药物,可化痰开窍,补肾健脑益智,多针对痰浊阻络型CSVCI。

**3.3 高频药物复杂网络分析** 通过高频药物复杂网络分析可知,川芎、当归、地龙、石菖蒲为核心用药,与黄芪、赤芍、全蝎、肉苁蓉、石菖蒲、远志药物间的关联性较强。诸药组合之处方,乃补阳还五汤去桃仁、红花,佐以补肾开窍益智之品。黄芪补气,当归补血兼活血,二者配伍,气为血之帅,气行则血行,补气之中兼养血,活血而不伤正;川芎、赤芍相伍,共奏活血化痰之功;地龙、全蝎有走窜之性,通经利水,定抽搐;肉苁蓉、益智仁温肾益智;石菖蒲味辛而开窍,善通气,能豁痰开窍,通神明,远志益智豁痰开窍,二者合用,可通气化痰行滞而开窍。诸药合用,共奏益气补肾、活血化痰、醒神开窍之功。研究表明,补阳还五汤能改善脑灌注功能,改善血液循环,通过促进血管的新生,从而促进神经功能的修复,改善认知功能障碍<sup>[8]</sup>。

**3.4 高频药物聚类分析** 通过对高频药物聚类树状图的分解,可以得到6组聚类组合。第1组药物均为补虚药,熟地黄、山茱萸配伍可增强益肾填精之力,牛膝、桑寄生相佐相成,可使补益肝肾之力得到加强,四药相伍,可补益肝肾,填精通络,主要针对肾精亏虚这一主要病机进行治疗。第2组药物中党参补脾益肺,大黄下瘀血、除痰实,其余药物为“二陈汤”“温胆汤”的核心药物,能燥湿化痰、理气和中,诸药合用,共奏涤痰开窍、祛瘀通经之功。第3组药物中,红花、桃仁均为“通窍活血汤”“补阳还五汤”的核心药物,且二者相须为用,一升一降,一散一收,是活血化痰的常用药对,相互之间能加强活血作用。第4组药物主要为补虚药、开窍药、平肝息风药,主要作用为化痰开窍、固肾通经。第5组药物中全蝎、僵蚕相须为用,力能搜风通络,入血解痉;补益药黄精可健脾益肾;其余药物为“补阳还五汤”核心药物,可补气活血通络。诸药合用,能补气活血化痰,开窍醒神。第6组药物能活血化痰,平肝潜阳。这6组药物分别能补肾益精、化痰通络、活血化痰、开窍醒神、补气活血、平肝潜阳,体现

了CSVCI本虚标实的病机与“扶正祛邪”的治疗原则。

中医认为CSVCI的病机主要为本虚标实,本虚主要为肾精亏虚,标实为痰、瘀等,故治疗时要注重扶正祛邪。扶正重在补肾填精,补益气血;祛邪重在活血化瘀、化痰通络、开窍醒神。本文通过对中药治疗CSVCI的临床研究文献进行探究,得出的用药规律与本病的基本病机相符,但基于CSVCI的临床研究文献有限,得出的结果可能存在一定的偏差,仍需更多的数据,多方位、高质量地进行分析。中医在防治CSVCI还应继续探究,寻找更适宜的治疗本病的方法。

### 参考文献

- [1]胡文立,杨磊,李讓婷,等.中国脑小血管病诊治专家共识2021[J].中国卒中杂志,2021,16(7):716-726.
- [2]张薇,刘会,张亚岚,等.脑小血管病致认知障碍的危险因素研究进展[J].解放军医学院学报,2021,42(2):235-238.
- [3]彭丹涛,邵文.脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)[J].阿尔茨海默病及相关病杂志,2019,2(3):405-407.
- [4]孟胜喜,霍清萍.从肾论治脑小血管病[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(11):1242-1246.
- [5]国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2020:1-6.
- [6]高学敏,钟赣生.中药学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2013:440-450.
- [7]刘立瑾,蔡浩斌,王建军,等.血管性认知障碍患者痰、瘀、虚型中医证候与认知功能损害的相关性研究[J].中华中医药学刊,2019,37(11):2686-2689.
- [8]郭清,宫洪涛.从中医五脏论血管性痴呆的病机[J].中国中医药现代远程教育,2018,16(1):71-72.
- [9]蒲忠慧,代敏,彭成,等.川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展[J].中国药房,2020,31(8):1020-1024.
- [10]高成林,王瑞旋,陈娟.当归对血管性痴呆作用机制的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2017,12(4):350-351.
- [11]杨明,杨虹,陈锦香.地龙提取液对兔急性脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].吉林医学,2011,32(19):3847-3848.
- [12]李晓青,赵佳奇,田雅娟,等.远志、石菖蒲及其对药改善记忆的物质基础和作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(3):190-199.
- [13]WANG W, HU W. Salvianolic acid B recovers cognitive deficits and angiogenesis in a cerebral small vessel disease rat model via the STAT3/VEGF signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2):3146-3151.
- [14]侯志峰,徐国存.归脾丸对小鼠学习记忆作用的影响[J].北京中医, 2006(12):754-755.
- [15]张尚鑫,徐海燕,毕家香,等.基于“肾藏精生髓”理论探讨脑小血管病所致认知功能障碍[J].湖南中医杂志,2018,34(11):107-109.
- [16]周德生,谭惠中.基于络脉理论辨治脑小血管病——中医脑病理论与临床实证研究(二)[J].湖南中医药大学学报,2019,39(2):153-158.
- [17]杨文明,韩明向.老年性痴呆病机探析[J].中国中医药信息杂志, 2001,8(4):11-13.
- [18]丁彩娟,江勤,王鑫,等.补阳还五汤有效部位对动物全脑缺血损伤的保护作用及抗氧化与凋亡机制[J].中药药理与临床,2017,33(4):2-7.

(收稿日期:2022-05-04)

(本文编辑:金冠羽)