

基于数据挖掘技术的中医药治疗骨质疏松性骨折组方规律分析

曾远兵¹ 郭哲璇² 蓝江滔¹ 戚子荣¹ 丘青中¹

(1.广州中医药大学附属广东中西医结合医院,广东佛山528200;2.广州中医药大学,广东广州510405)

摘要 目的:应用中医传承辅助平台系统(V2.5)挖掘分析治疗骨质疏松性骨折的中医用药规律。方法:从中国知网、万方期刊数据库、重庆维普中文期刊数据库搜集整理近20年治疗骨质疏松性骨折的中药方剂,并将其全部录入中医传承辅助平台系统(V2.5),利用该系统的挖掘方法进行分析。结果:共收集相关方剂178首,经筛选后系统纳入127首,合计157味中药。分析结果显示其中使用频率排名前五的中药单药分别为当归、熟地黄、骨碎补、淫羊藿、黄芪;药物归经以肝、肾、脾三脏为主,四气以温、平居多,五味以甘为首,其次依次为苦、辛二味;常用药对频率最高的为熟地黄-当归,其余常用药对多以补肾、行气、活血功效两两配对。对中药方剂进行聚类分析,得到8种新方组合,分别可应对骨质疏松性骨折三期。结论:应用中医传承辅助平台系统可以挖掘分析中药治疗骨质疏松性骨折的规律,为临床提供中医诊疗思路。

关键词 骨质疏松性骨折;数据挖掘;中医药疗法;处方分析

中图分类号 R683 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)03-0075-03

基金项目 广东省首批名中医师承项目[粤中医函(2015)20号]

骨质疏松患者由于骨脆性增强,在受到低能量碰撞时即可导致骨折,称为骨质疏松性骨折,是骨质疏松症最严重的结局之一^[1]。随着人口老龄化的到来,我国骨质疏松性骨折的发病率也与日俱增,但由于患者对该病的认识不足,临床医生对其治疗的忽视等原因,仅有少数患者得到了相应的抗骨质疏松治疗^[2]。传统中医学未见有对骨质疏松性骨折的直接论述,但其病因病机以及临床症状与“骨痿”“骨枯”“骨痹”等病的描述类似。中医药治疗骨质疏松性骨折有丰富的经验和独特的优势,其安全性好,疗效明显,易于被患者接受^[3]。笔者搜集整理近20年发表的文献中治疗骨质疏松性骨折的中药方剂,应用中医传承辅助平台系统(V2.5)挖掘分析其用药规律,以期为临床治疗骨质疏松性骨折提供中医诊疗思路。

1 研究资料

1.1 中药方剂来源 使用中国知网、万方期刊数据库、重庆维普中文期刊数据库,主题为“骨质疏松性骨折”并含“方”或“汤”,发表时间为1998年至2018年,检索近20年发表的中医药或中西医结合治疗骨质疏松性骨折临床研究类文献。

1.2 纳入标准 (1)治疗方法为中医药或中西医结合,研究类型为临床研究;(2)符合骨质疏松性骨

折诊断标准^[4];(3)临床疗效确切;(4)中药处方完整。

1.3 排除标准 排除药物组成完全一致的重复方剂。

2 研究方法

2.1 药名规范及数据录入 以《中华人民共和国药典》(2015版)^[5]为依据将中药名进行规范,如将“川断”统一改为“续断”,“仙灵脾”“羊藿叶”统一改为“淫羊藿”,“蛰虫”统一改为“土鳖虫”等。人工将整理后的127首方剂录入系统,再由另一人进行数据核对,以保证资料录入的准确性。

2.2 数据分析 使用中医传承辅助平台系统(V2.5),分别对药物的四气、五味、归经、药频进行统计分析,使用“组方规律”“新方分析”模块进行挖掘分析。

3 研究结果

3.1 四气、五味、归经 系统录入127首中药方剂合计157味中药,结果显示:药物归经以肝、肾、脾三脏为主;四气中属性为温的中药高居首位,其次为平;五味以甘为首,其后依次为苦、辛二味。结果见表1。

3.2 用药频次 对157味中药进行用药频次统计,结果显示药物使用频率居于前10的中药单药分别为当归、熟地黄、骨碎补、淫羊藿、黄芪、续断、红花、牛膝、杜仲、补骨脂,用药频次≥20次的有21味药,见表2。

表1 骨质疏松性骨折中药处方中药物四气、五味、归经频次 次

四气		五味		归经			
项目	频次	项目	频次	项目	频次	项目	频次
温	845	甘	822	肝	1046	大肠	68
平	327	苦	593	肾	800	胆	60
寒	203	辛	534	脾	525	膀胱	50
凉	32	酸	121	心	393	心包	46
热	12	咸	109	肺	187	三焦	6
		涩	64	胃	141	小肠	3

表2 骨质疏松性骨折处方中用药频次≥20次的中药单药 次

中药名称	频次	中药名称	频次	中药名称	频次
当归	81	牛膝	45	枸杞子	34
熟地黄	75	杜仲	45	山茱萸	33
骨碎补	64	补骨脂	42	菟丝子	33
淫羊藿	55	山药	40	白芍	31
黄芪	54	茯苓	39	没药	22
续断	49	丹参	36	赤芍	21
红花	47	川芎	35	肉苁蓉	20

3.3 基于关联规则的组方规律分析 对系统录入127首中药方剂进行组方规律分析,支持度个数输入30,置信度调为0.6,分析得出21组药对共13味中药,其中熟地黄-当归这一组合出现频率最高,结果见表3。规则分析方面,结果显示有20条关联规则,见表4。网络展示功能查看其关联规则,可以看出居于网络图中央的是当归和熟地黄,见图1。

表3 骨质疏松性骨折处方中支持度≥30的药对 次

序号	药对	出现频次	序号	药对	出现频次
1	熟地黄,当归	52	12	熟地黄,续断	33
2	熟地黄,淫羊藿	43	13	牛膝,当归	33
3	红花,当归	40	14	熟地黄,山药	32
4	骨碎补,当归	39	15	淫羊藿,当归	32
5	熟地黄,骨碎补	38	16	黄芪,当归	32
6	杜仲,当归	38	17	熟地黄,杜仲	31
7	黄芪,淫羊藿	36	18	熟地黄,补骨脂	31
8	骨碎补,黄芪	35	19	骨碎补,续断	31
9	续断,当归	35	20	川芎,当归	31
10	熟地黄,黄芪	34	21	熟地黄,山茱萸	30
11	骨碎补,淫羊藿	34			

表4 骨质疏松性骨折处方中置信度≥0.6的药对

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	山茱萸→熟地黄	0.909090909	11	杜仲→熟地黄	0.688888889
2	川芎→当归	0.885714286	12	续断→熟地黄	0.673469388
3	红花→当归	0.85106383	13	黄芪→淫羊藿	0.666666667
4	杜仲→当归	0.844444444	14	淫羊藿→黄芪	0.654545455
5	山药→熟地黄	0.8	15	黄芪→骨碎补	0.648148148
6	淫羊藿→熟地黄	0.781818182	16	当归→熟地黄	0.641975309
7	补骨脂→熟地黄	0.738095238	17	续断→骨碎补	0.632653061
8	牛膝→当归	0.733333333	18	黄芪→熟地黄	0.62962963
9	续断→当归	0.714285714	19	淫羊藿→骨碎补	0.618181818
10	熟地黄→当归	0.693333333	20	骨碎补→当归	0.609375

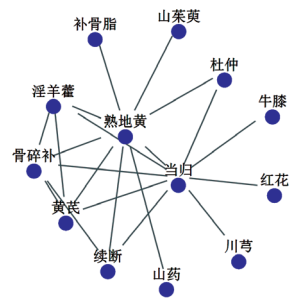


图1 常用药物组合网络展示图

3.4 基于无监督的熵聚类的药物组合和潜在新方组合分析 对127首中药方剂进行聚类分析,相关度调为7,惩罚度调为2,提取得到16种组合,结果见表5;进一步演化得到8种新方组合,见表6。

表5 层次聚类核心组合

序号	核心药物组合	序号	核心药物组合
1	党参、龙骨、鸡内金	9	煅牡蛎、龙骨、磁石
2	熟地黄、菟丝子、生地黄	10	熟地黄、菟丝子、山茱萸、肉苁蓉
3	枳壳、厚朴、香附	11	枳壳、厚朴、苏木
4	锁阳、牡蛎、瓦楞子	12	锁阳、姜黄、香附
5	黄芪、山药、淫羊藿	13	黄芪、桃仁、淫羊藿
6	牡蛎、刺五加、紫河车	14	牡蛎、刺五加、巴戟天
7	桃仁、丹参、赤芍	15	川芎、赤芍、生地黄
8	乳香、自然铜、土鳖虫、甜瓜子	16	乳香、自然铜、土鳖虫、落得打

表6 层次聚类新方组合

序号	新方组合
1	党参、龙骨、鸡内金、煅牡蛎、磁石
2	熟地黄、菟丝子、生地黄、山茱萸、肉苁蓉、枸杞子
3	枳壳、厚朴、香附、苏木
4	锁阳、牡蛎、瓦楞子、姜黄、香附
5	黄芪、山药、淫羊藿、桃仁
6	牡蛎、刺五加、紫河车、巴戟天
7	桃仁、丹参、赤芍、川芎、生地黄
8	乳香、自然铜、土鳖虫、甜瓜子、落得打

4 讨论

中医认为骨质疏松性骨折基本病机以肾虚为主,且与肝、脾二脏密切相关。《中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)》^[6]从肾、肝、脾三脏亏虚以及血瘀将本病分为6个证型。而在治疗方面则多分三期论治,早期行气活血、祛瘀止痛,中期续筋接骨、活血养血,后期补肾健骨^[3]。

本研究结果表明,临床治疗骨质疏松性骨折的方剂中性味甘温类中药使用频次居于首位。甘具有补益、和中、缓急止痛的作用,多用治疗正气虚弱、身体诸痛等症,温有温中、温阳等作用,使用甘温之品

治疗骨质疏松性骨折既能补虚又能缓急止痛。苦具有坚阴的作用,使用苦味药以助养精填髓。辛具有行气、行血之用,使用辛味药以行血化瘀。归经频次结果显示治疗骨质疏松性骨折的中药多入肝、肾、脾三经,符合中医学从肾、肝、脾三脏亏虚辨治本病的理论基础。

从表2可以看出,治疗骨质疏松性骨折中药单药使用频次最高的为当归,当归性温,味甘、辛,入肝、心、脾经,具有补血活血止痛之功,多用治血虚血瘀诸症。郑树^[7]通过动物实验发现当归多糖对去卵巢骨质疏松大鼠有良好的治疗作用。用药频次居于前20位的中药大多具有补养肝肾之功,亦有部分具有补气健脾之效,且有6味药具有活血化瘀的作用。在药对频次分析中(表3),熟地黄-当归这一组合出现频率最高,且在支持度 ≥ 30 的21组药对中,熟地黄和当归分别和其他药物组成的药对均高达半数之多。从药物的关联规则上看(表4),山茱萸和熟地黄的置信度达到0.91,说明其关联性最强,即熟地黄随山茱萸的出现而出现的概率达91%。从网络展示图(图1)也可看出,治疗骨质疏松性骨折以熟地黄、当归为主,辅以补骨脂、淫羊藿、黄芪、川芎、红花等补益活血之品。张梅玲等^[8]研究表明熟地黄可通过改善5-羟色胺等指标修复骨质结构,增强骨密度,从而防治骨质疏松症。亦有相关研究表明山药、山茱萸、补骨脂、淫羊藿、杜仲等对骨质疏松症有治疗作用^[9-13]。综上所述,大多数中医师辨治骨质疏松性骨折在补养肝肾脾的同时尤为注重活血化瘀。

对系统录入的127首中药方剂进行聚类分析,得到治疗骨质疏松性骨折的16种核心药物组合(表5),并进一步演化而成表6所示的8种新方组合。应对骨质疏松性骨折三期:3号方(枳壳、厚朴、香附、苏木)、4号方(锁阳、牡蛎、瓦楞子、姜黄、香附)、5号方(黄芪、山药、淫羊藿、桃仁)、7号方(桃仁、丹参、赤芍、川芎、生地黄)重在行气活血止痛,适用于骨质疏松性骨折的早期治疗;8号方(乳香、自然铜、土鳖虫、甜瓜子、落得打)重在续筋接骨,适用于骨质疏松性骨折的中期治疗;1号方(党参、龙骨、鸡内金、煅牡蛎、磁石)、2号方(熟地黄、菟丝子、生地黄、山茱萸、肉苁蓉、枸杞子)、6号方(牡蛎、刺五加、紫河车、巴戟天)重在补益肝肾、强筋健骨,适用于骨质疏松性骨折的后期治疗。

综上所述,应用中医传承辅助平台系统可以挖掘分析中药治疗骨质疏松性骨折的规律,从众多方

剂中归纳总结四气五味、归经、药频等方面的规律,并演化出8个新处方,为中医三期辨治骨质疏松性骨折提供中医诊疗思路。下一步拟对中药内服结合外治法治疗本病进行研究探讨,以充分发挥中医治疗特色。

参考文献

- [1] 张立岩,王华,季瑞达,等.骨质疏松骨折的特点及治疗新进展[J].北京大学学报(自然科学版),2018,19(4):499.
- [2] 付勤.老年髌部脆性骨折的治疗现状及关注热点[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(1):7.
- [3] 张皓源,杨鹤祥.中医药防治老年骨质疏松性骨折研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(9):117.
- [4] 邱贵兴,裴福兴,胡侦明,等.中国骨质疏松性骨折诊疗指南(骨质疏松性骨折诊断及治疗原则)[J].中华骨与关节外科杂志,2015,8(5):371.
- [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,2015.
- [6] 葛继荣,郑洪新,万小明,等.中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2015)[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1023.
- [7] 郑树.不同加工法影响当归多糖提取及当归多糖对去势大鼠骨质疏松作用研究[D].扬州:扬州大学,2015.
- [8] 张梅玲,卫泽武,郑笛.中药治疗骨质疏松症机理研究进展[J].中国中医药科技,2005,12(6):413.
- [9] 那俊夫,杨鹤祥.中药靶向治疗原发性骨质疏松症的研究进展[J].中华中医药学刊,2017,35(9):2429.
- [10] MENG Q X, WANG B L, YU P, et al. Extract of cornus officinalis SIEB ameliorates osteoporosis in spinal cord-injured rats[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(5):627.
- [11] 刘颖,袁晓美,毕亚男,等.补骨脂对维甲酸诱导的大鼠骨质疏松的治疗[J].实验动物科学,2018,35(1):44.
- [12] 赵冰洁,宋捷,章丽,等.淫羊藿醇提取物对去卵巢大鼠骨质疏松治疗作用及机制研究[J].中草药,2016,47(11):1919.
- [13] 刘跃辉,张波,李伟,等.杜仲叶醇提取物对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢生化指标、骨密度、IL-6及TNF- α 的影响[J].中医学报,2018,33(3):445.

第一作者:曾远兵(1992—),男,硕士研究生,研究方向为中西医结合治疗骨关节疾病。

通讯作者:丘青中,本科学历,主任医师,硕士研究生导师。13709658016@163.com

收稿日期:2018-11-04

编辑:吴宁