

# 中医药治疗脑缺血再灌注损伤方剂用药规律分析

刘钊, 钟菊迎, 高尔宁, 杨鸿\*

(中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700)

**[摘要]** **目的:**基于中医传承辅助系统软件,分析和总结中医药治疗实验性脑缺血再灌注损伤的用药规律,并根据用药规律对新方剂做出预测。**方法:**收集中国全文数据库(CNKI)中治疗实验性脑缺血再灌注损伤的文献并建立方剂数据库,运用中医传承辅助系统软件挖掘其中的用药规律。**结果:**筛选治疗脑缺血再灌注损伤的方剂137篇,分析得到治疗脑缺血再灌注损伤的42味常用药物、11种药对用药模式、10个新方核心组合及5个新处方。**结论:**分析显示治疗实验性脑缺血再灌注损伤的药物主要以益气活血化瘀类药物为常见。通过聚类分析得到的新方,与临床上治疗脑缺血常用方剂补阳还五汤有异曲同工之效,但同时又参以补肝肾精血之药物,以补肾中精气之不足。其配伍组合符合益气活血、化痰祛瘀等临床主要治疗思路,为该病的新药处方发现、临床方剂应用或其基础研究提供了有益的参考和依据。

**[关键词]** 脑缺血再灌注损伤; 中医传承辅助系统; 组方规律

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)20-0226-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014200226

## Analysis on Composition Principles of Prescriptions for Treating Cerebral Ischemia-reperfusion Injury by Using Traditional Chinese Medicine Inheritance System

LIU Zhao, ZHONG Ju-ying, GAO Er-ning, YANG Hong\*

(Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the composing principles of herbs in the prescriptions for treating cerebral ischemia-reperfusion injury. **Method:** In the prescriptions for experimentally treating cerebral ischemia-reperfusion injury in China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were collected and a database was set up, then by using traditional Chinese medicine (TCM) inheritance system inherent the composing principles of herbs in the prescriptions were analyzed. **Result:** Based on the analysis of 137 cases of the prescriptions in the database, the frequency of each herb appeared in the database was computed, combination of herbs, associations principles and relationship framework between herbs were mined from the database. **Conclusion:** Composing principles of herbs in the prescriptions for treating cerebral ischemia-reperfusion injury be showed by TCM inheritance system.

**[Key words]** cerebral ischemia-reperfusion injury; the Chinese medicine heritage auxiliary system; prescription law

脑缺血再灌注损伤是指脑组织在缺血恢复血液灌注后损伤进一步加重的现象,抗脑缺血再灌注损伤是治疗脑梗死的有效措施。目前中医药防治脑缺血后再灌注损伤的研究已取得一定成果,不过由于临床研究的条件限制,中医复方

抗脑缺血再灌注损伤的研究多为实验性研究。中医传承辅助系统是在中医药行业科研专项研究中开发的一款适合于方剂组方规律分析以及新药处方发现的软件,具有数据录入-数据管理-数据查询-数据分析-网络可视化展示等功能。

**[收稿日期]** 20140612(012)

**[基金项目]** 中国中医科学院自主选题项目(ZZ2012001)

**[第一作者]** 刘钊, 硕士, 实习研究员, 从事中医证候的系统生物学及中药复方配伍的分子机制研究, E-mail: liuzhao05@sina.com

**[通讯作者]** \* 杨鸿, 博士后, 副研究员, 从事中医证候的系统生物学及中药复方配伍的分子机制研究, Tel: 010-64014411-3327, E-mail: leslie18029@163.com

该软件集成了改进关联度系数法<sup>[1]</sup>、复杂系统熵聚类法<sup>[2]</sup>以及无监督熵层次聚类<sup>[3]</sup>等数据挖掘方法,十分适合对具有混合性、离散性又具有连续性的中医药文献中的方剂数据进行统计分析。本文通过运用“中医传承辅助系统软件”,综合分析近年来治疗实验性脑缺血再灌注损伤的中医药用药规律,进一步挖掘分析其用药特点,以期对中医药在治疗脑缺血再灌注损伤的临床治疗和新药开发提供依据和参考。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 进入中国全文期刊数据库(CNKI)检索页面,选择初级检索,选用“脑缺血再灌注损伤”为检索词,检索项选为“摘要”,匹配选“模糊”,排序方式选“时间”,检索期限为2001至2012年,其余为默认。检索到与“脑缺血再灌注损伤”相关的文献记录共2 069条。

**1.2 选择标准** 选择中医和中药复方治疗实验性脑缺血再灌注损伤的文献,排除脑缺血再灌注损伤伴有其他合并症、文献综述类及个别重复文献。根据上述标准,在2 069条相关文献中选出含有方剂的符合研究条件的相关期刊文献,整理后共得出137条方剂,记做137条数据记录。

**1.3 中药名称的规范** 为便于数据分析,笔者参考《中国药典》(2010年版)上的中药名称,对期刊文献中的中药名称进行统一规范,如生晒参、人参统称为人参;生杭芍、白芍统称为白芍;菖蒲、石菖蒲统称石菖蒲;豨莶草、豨草统称豨莶草;当归尾、岷当归、当归统称当归等。

**1.4 数据库的建立及数据分析** 选择“中医传承辅助系统”的“平台管理系统”中的“方剂管理”,将整理好的方剂逐一进行录入,建立关于脑缺血再灌注损伤的实验方剂数据库。然后通过“中医传承辅助系统”的“数据分析系统”的“方剂分析”进行统计分析。中医传承辅助系统软件v1.1版本,由中国中医科学院中药研究所杨洪军教授提供。

## 2 结果

**2.1 药物频次统计** 对录入数据库的治疗脑缺血再灌注损伤的137个方剂中的药物进行“频次统计”,可得到181种药物频次从高到低的排序。使用频次在5次以上的药物有42味(表1)。

### 2.2 用药模式和网络展示

**2.2.1 用药模式分析** 在中医传承辅助系统中的“方剂分析”界面上,点击“组方规律”,设定支持度个数为“14”(约相当于整体数据的10%),置信度为“0.6”,再分别点击“用药模式”、“规则分析”、“网络展示”按键,即可得出相应的结果。共得出11种用药模式,其中2味药的核心组合是9条,所有模式中共包含8味中药,即川芎、黄芪、丹参、当归、水蛭、地龙、赤芍、红花(表2,3)。

**2.2.2 网络展示** 网络展示可以显示出用药模式所包含的中药药物之间的关联性,图1为10%支持度下用药模式的分析结果。结果显示,川芎、黄芪、丹参、红花与其他药物的关联较多,在配伍中属于应用比较广泛的药物。其他药物多与其直接或间接相关。

表1 治疗脑缺血再灌注损伤方剂中出现频次≥5次的中药

No.	中药名称	频率	No.	中药名称	频率	No.	中药名称	频率
1	川芎	57	15	地黄	11	29	细辛	6
2	黄芪	41	16	何首乌	11	30	白芍	6
3	丹参	38	17	郁金	10	31	栀子	6
4	当归	30	18	大黄	9	32	银杏叶	6
5	水蛭	28	19	土鳖虫	8	33	白术	6
6	地龙	27	20	钩藤	8	34	麝香	6
7	三七	25	21	茯苓	8	35	远志	5
8	红花	23	22	全蝎	7	36	玄参	5
9	石菖蒲	23	23	胆南星	7	37	五味子	5
10	赤芍	23	24	天麻	7	38	黄芩	5
11	桃仁	17	25	牛膝	7	39	桂枝	5
12	人参	17	26	甘草	6	40	枸杞子	5
13	葛根	17	27	牛黄	6	41	僵蚕	5
14	冰片	13	28	泽泻	6	42	羌活	5

表2 治疗脑缺血再灌注损伤的药对组合模式

No.	药物模式	出现频度
1	川芎,丹参	23
2	丹参,黄芪	14
3	丹参,红花	15
4	川芎,黄芪	26
5	川芎,当归	19
6	川芎,地龙	17
7	川芎,红花	18
8	川芎,赤芍	19
9	川芎,水蛭	16
10	当归,黄芪	15
11	红花,赤芍	14

表3 治疗脑缺血再灌注损伤的2味药核心组合模式

No.	核心组合	置信度
1	丹参,川芎	0.605 263
2	红花,丹参	0.652 174
3	黄芪,川芎	0.634 146
4	当归,川芎	0.633 333
5	地龙,川芎	0.629 63
6	红花,川芎	0.782 609
7	赤芍,川芎	0.826 087
8	赤芍,红花	0.608 696
9	红花,赤芍	0.608 696

### 2.3 新方分析

**2.3.1 新方分析** 根据数据库中方剂的数量,结合经验判

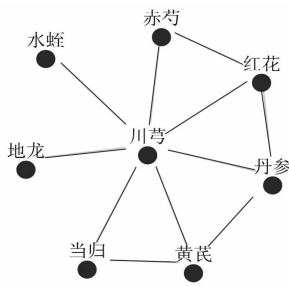


图1 分析结果的网络化展示

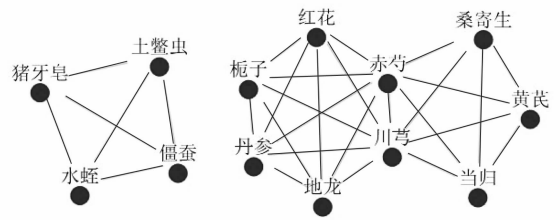


图3 治疗脑缺血再灌注损伤的新方药物网络

断和不同参数下的数据预读,在以上核心组合提取的基础上,选择相关系数为10,惩罚系数为5,进行聚类分析,得到符合条件的2味药新方组合154条,3味药新方组合13条,4味药新方组合1条。在此基础上再点击提取组合按键,得到10个核心组合,在此基础上进一步聚类得到5个新处方(表4,5)。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(图2,3)。

表4 用于新方聚类的核心组合

序列号	核心组合1	核心组合2
1	当归,黄芪,桑寄生	当归,黄芪,川芎,赤芍
2	何首乌,泽泻,山药	何首乌,泽泻,肉苁蓉
3	川芎,丹参,栀子	川芎,丹参,赤芍,红花,地龙
4	水蛭,土鳖虫,僵蚕	水蛭,土鳖虫,猪牙皂
5	石菖蒲,郁金,泽泻	石菖蒲,泽泻,肉苁蓉

系数,进行聚类分析得到181种药物中的两两关联系数,其中关联系数在0.015以上有17个药对(表6)。

表6 药物间关联度分析

药物1	药物2	关联系数
白芍	川楝子	0.023 452
全蝎	僵蚕	0.021 902
川芎	地鳖虫	0.019 548
川芎	川牛膝	0.019 548
全蝎	胆南星	0.016 464
全蝎	天麻	0.016 464
川芎	蒲黄	0.016 019
川芎	肉苁蓉	0.016 019
黄芪	麝香	0.016 000
黄芪	栀子	0.016 000
赤芍	地黄	0.015 448
桃仁	桑枝	0.015 424
桃仁	燕白	0.015 424

表5 基于熵层次聚类的治疗脑缺血再灌注损伤的新处方

序列号	候选新处方
1	当归,黄芪,桑寄生,川芎,赤芍
2	何首乌,泽泻,山药,肉苁蓉
3	川芎,丹参,栀子,红花,地龙
4	水蛭,土鳖虫,僵蚕,猪牙皂
5	石菖蒲,郁金,泽泻,肉苁蓉

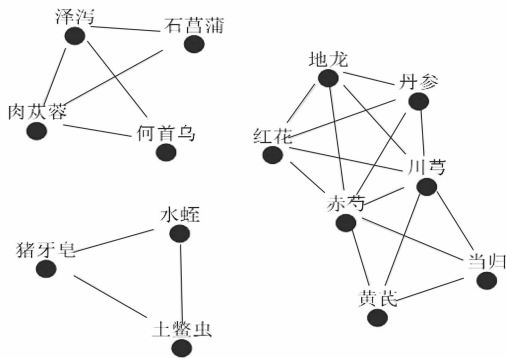


图2 用于新方聚类的核心组合药物网络

### 3 讨论

脑缺血再灌注损伤属中医学“中风”范畴,究其原因,正虚为本,邪实为标。缺血性中风病因病机复杂多样,唐宋以来一直都有风、火、痰、瘀、虚等诸论,现代研究认为其病机为气虚不能统血或气滞血瘀、脉络不通<sup>[4]</sup>,其临床证型基本可分为风痰火亢证、风火上扰证、痰热腑实证、风痰瘀阻证、痰湿蒙神证、气虚血瘀证、阴虚风动证7个基本证类<sup>[5]</sup>。脑缺血再灌注损伤属中医学“中风”范畴,究其原因,正虚为本,邪实为标。缺血性中风病因病机复杂多样,唐宋以来一直都有风、火、痰、瘀、虚等诸论,现代研究认为其病机为气虚不能统血或气滞血瘀、脉络不通<sup>[4]</sup>,其临床证型基本可分为风痰火亢证、风火上扰证、痰热腑实证、风痰瘀阻证、痰湿蒙神证、

2.3.2 基于改进关联度系数法分析得到的两两药物间关联度 根据数据库中的方剂数量,选择合适的相关系数和惩罚

气虚血瘀证、阴虚风动证7个基本证类<sup>[5]</sup>。目前临床上较常用的治法主要有活血化瘀法、益气活血法、化痰通腑法、化痰通络法、平肝熄风法、清热解毒法、醒神开窍法、祛风散邪法等。本研究以脑缺血再灌注损伤为研究对象,通过运用中医传承辅助系统软件中集成的无监督数据挖掘方法,从以频次为核心的显性经验分析,到以关联为核心的隐性经验进行了分析发现,探索了其用药规律。

从笔者的分析结果来看,11种药对组合模式中所包含的8味中药均是频次居于前10位的中药,基本上可以认为是脑缺血再灌注损伤中医复方的核心用药,这8味药物包含了益气黄芪,活血的川芎、丹参、水蛭、地龙、红花、赤芍,现代药理研究也显示单味药黄芪、川芎、丹参、水蛭等中药及其有效成分都具有改善脑缺血再灌注损伤的作用<sup>[6-10]</sup>。

同时本研究对数据库中所有181味治疗脑缺血再灌注损伤中药中关联度最大的2~4味药物组合进行了聚类分析,得到10个新方核心组合并进一步聚类得到5个新处方。从药物组成和功效来看新方1和临床上治疗脑缺血常用方剂补阳还五汤有异曲同工之效,但同时又参以性平的桑寄生<sup>[11]</sup>,《本草求真》中谓其为补肝肾精血要剂,临床上本病多以老年患者居多,《黄帝内经》云“年四十则阴气自半”即指肾中精气不足,故参以补肾添精之药以治其本,同时现代药理研究也证实桑寄生具有抑制血小板聚集,抗血栓形成,改善微循环以及降压作用。符合西医关于本病的治疗原则。但这些核心组合及新处方的核心价值尚需要通过溯源、临床医生的判读、临床试验的研究来做进一步评判。通过本研究初步分析了中医药治疗缺血再灌注损伤的用药规律,并基于中医学中的辨证论治对与临床实际相符的新方进行了可行性和科学性分析,以期为临床应用或其基础研究提供一定的参考和依据。

## [参考文献]

- [1] 赵亚丽.一类复杂系统的熵方法研究[D].北京:中国科学院自动化研究所,2005.
- [2] 唐仕欢,陈建新,王波,等.基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现新思路[J].世界科学技术,2009,11(2):225.
- [3] Hongjun Yang, Jianxin Chen, Shihuan Tang, et al. New drug R&D of traditional Chinese medicine-role of data mining approaches[J]. *Biolog Systems*,2009,17:1.
- [4] 王永炎.中医内科学[M].6版.上海:上海科学技术出版社,1994:24.
- [5] 国家中医药管理局脑病急症协作组.中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J].北京中医药大学学报,1996,19(1):55.
- [6] 朱慧渊.黄芪总苷对局灶性脑缺血再灌注损伤模型大鼠的影响[J].山东中医杂志,2013,32(5):345.
- [7] 张景秋,赵喜庆,吉训明,等.丹参抗脑缺血再灌注损伤的作用[J].河北医药,2010,32(24):3501.
- [8] 来要水,胡跃强.水蛭治疗中风的研究进展[J].河北中医,2013,35(5):785.
- [9] 王希,武建卓,宋淑亮,等.水蛭多肽对局灶大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用[J].中国生化药物杂志,2010,31(1):42.
- [10] 陈德森,郭俐宏,李莉,等.川芎嗪对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响[J].山西医科大学学报,2010,41(9):780.
- [11] 刘丽娟.桑寄生现代临床应用研究进展[J].检验医学与临床,2009,6(12):1001.

[责任编辑 邹晓翠]