

基于关联规则和复杂系统熵聚类的 膝骨关节炎用药规律研究

潘建科¹, 洪坤豪¹, 刘军^{2*}, 杨济源¹, 黄永明², 罗明辉²

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405; 2. 广东省中医院, 广州 510120)

[摘要] 目的: 基于中医传承辅助平台(TCMISS)软件, 分析膝骨关节炎中药处方的用药规律。方法: 收集近 5 年治疗膝骨关节炎文献中的中药处方, 采用关联规则 apriori 算法、复杂系统熵聚类类等无监督数据挖掘方法, 分析处方中各种药物的使用频次、归经及药物间的关联规则, 挖掘药物核心组合和新处方。结果: 对筛选出的 263 个中药处方进行分析, 确定处方中药物的使用频次、归经及药物间的关联规则, 挖掘出 16 个核心组合和 4 首新处方。结论: 膝骨关节炎常用的药物为活血化瘀药、补血药、补气药、补阳药、祛风湿散寒药等, 具有补肾、活血功效的药物是主要组成部分。药物归经主要为肝、肾两经。治法主要是补益肝肾、活血化瘀。中医传承辅助平台(TCMISS)有助于处方的用药规律研究。

[关键词] 膝骨关节炎; 组方规律; 关联规则; 聚类算法

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0201-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120201

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150428.1018.009.html>

[网络出版时间] 2015-04-28 10:18

Analysis on Medication Rule in Herbal Prescriptions for Knee Osteoarthritis Based on Apriori and Clustering Algorithm

PAN Jian-ke¹, HONG Kun-hao¹, LIU Jun^{2*}, YANG Ji-yuan¹, HUANG Yong-ming², LUO Ming-hui² (1. The Second School of Clinic Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

[Abstract] **Objective:** The aim of this study was to analyze the medication rule in herbal prescriptions for knee osteoarthritis by using Chinese medicine inheritance support system (TCMISS). **Method:** The herbal prescriptions for knee osteoarthritis from papers were collected, then the data were input into TCMISS and composition principles were analyzed by using data mining methods such as revised mutual information, complex system entropy cluster and unsupervised hierarchical cluster. **Result:** Based on the analysis of 263 herbal prescriptions, the frequency and meridian entry distributions of each herb were found, association rules among the herbs were computed, 16 core combinations and 4 new prescriptions were mined from the database. **Conclusion:** The common Chinese medicines used for knee osteoarthritis included blood-activating and stasis-resolving medicine, blood-tonifying medicine, qi-tonifying medicine, wind-dampness-dispelling and cold-dispersing medicine. The major components of the Chinese medicines for knee osteoarthritis were the medicines which have the function of tonifying the kidney or activating blood. The meridian entry distributions of herbs are composed of liver meridian and kidney meridian. The method of treatment for knee osteoarthritis are to regulate the liver and supplement the kidney, activate blood and resolve stasis. TCMISS contribute to the study of composition principle law of herbal prescriptions.

[收稿日期] 20141019(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473698,81273781);教育部高等学校博士点科研基金项目(20124425110004);广东省科技计划项目(2011B031700027);广东省财政厅项目([2014]157号);广东省中医药局科研项目(20131161);广东省中医院中医药科学技术研究专项(YK2013B2N19)

[第一作者] 潘建科, 博士, 住院医师, 从事骨关节退行性疾病的基础和临床研究, Tel: 020-87351238-61205, E-mail: panjianke0324@126.com

[通讯作者] * 刘军, 硕士, 主任医师, 博士生导师, 从事骨关节退行性疾病的基础和临床研究及医院管理工作, Tel: 020-87351238-61205, E-mail: liujun.tem@163.com

[Key words] knee osteoarthritis; composition principle of prescription; association rules; clustering algorithm

骨关节炎 (OA) 是中老年人致残的主要原因, 其高速上升的发病率影响着高达 1/8 的成年人; 人口老龄化、肥胖和不断增加的关节损伤这些社会发展趋势将导致骨关节炎的患者在未来 10 年内增加 1 倍^[1]。中医药治疗手段如针灸、按摩、中药内服、中药外敷和熏洗等, 在膝骨关节炎的治疗上发挥着重要的作用, 有着较好的临床疗效^[2-5]。其中, 中药内服用极为广泛, 在改善膝关节功能和症状方面疗效确切^[5]。由于治疗膝骨关节炎的中药内服处方众多, 有必要对这些中药处方的用药规律进行总结。有学者^[6]采用归类研究结合文献比较研究对膝骨关节炎的用药规律及其研究思路进行了分析。受研究方法所限, 这些研究均未能以数据分析为基础, 系统地总结膝骨关节炎的用药规律。由于中医文献数据的快速积累, 应用相应的快捷、方便、实用的分析方法和工具在用药规律研究中显得尤为重要^[7]。本研究收集整理中药治疗膝骨关节炎的现代文献, 运用关联规则和复杂系统熵聚类等方法对数据进行分析, 以期能系统总结中医药治疗膝骨关节炎的处方用药规律并揭示其辨证思路。

1 方法

1.1 处方收集 本研究以 2009 年 1 月—2013 年 12 月中国知网、重庆维普、万方数据库收录文献中治疗膝骨性关节炎的中药处方为来源进行筛选, 膝骨关节炎诊断标准包括美国风湿病学会制定的标准^[8-9]、《中医病证诊断疗效标准》中的标准^[9]、《实用骨科学》中的标准^[10]、中华医学会风湿病学分会制定的标准^[11]与《中药新药临床研究指导原则》中的标准^[8]等。剔除只有方名而无具体药物或药物不完整及组成重复的处方, 共筛选膝骨关节炎处方 263 首。

1.2 处方录入 将上述筛选后的处方录入“中医传承辅助平台 (V2.0.1)”软件。录入完成后, 由双人负责数据的审核, 以确保数据的准确性。

1.3 数据分析 通过中医传承辅助平台中“数据分析”模块中“方剂分析”功能, 利用系统“数据查询”功能, 按指定中药“膝骨关节炎”提取录入系统的方剂 263 首。然后点击相应功能按钮进行数据分析, 包括药物频次统计、组方规律分析 (包括聚类分析、提取组合、网络化展示等)、新方发现。统计分析方法为该软件自带的挖掘算法, 包括关联规则 apriori 算法和复杂系统熵聚类^[12]。

2 结果

2.1 用药频次 对治疗膝骨关节炎的 263 首方剂中 184 种药物的频次进行统计, 使用频次 > 28 的药物有 30 味, 使用频次前 3 位的分别是牛膝、当归、甘草, 见表 1。

2.2 药物归经分布 对治疗膝骨关节炎的 263 首方剂中 184 种药物的归经频次进行统计, 使用频次前 3 位的分别是肝、肾、脾, 见表 2。

2.3 基于关联规则的方剂组方规律分析 选取出现频次 >

表 1 治疗膝骨关节炎的处方中频次 > 28 的药物

Table 1 Herbs used with frequency > 28 in prescription for KOA

No.	药物	频数 / 次	No.	药物	频数 / 次	No.	药物	频数 / 次
1	牛膝	219	11	骨碎补	72	21	续断	48
2	当归	151	12	茯苓	68	22	薏苡仁	38
3	甘草	124	13	秦艽	65	23	桂枝	34
4	杜仲	118	14	黄芪	65	24	肉桂	34
5	熟地黄	117	15	威灵仙	59	25	淫羊藿	34
6	白芍	112	16	红花	53	26	党参	32
7	独活	92	17	防风	52	27	赤芍	32
8	桑寄生	92	18	木瓜	51	28	川乌	31
9	川芎	92	19	丹参	50	29	苍术	29
10	鸡血藤	88	20	细辛	49	30	补骨脂	29

表 2 治疗膝骨关节炎的处方中药物归经分布

Table 2 Meridian entry distribution of herbs in prescription for KOA

No.	归经	频数 / 次	No.	归经	频数 / 次
1	肝	1 821	7	膀胱	353
2	肾	1 270	8	胆	175
3	脾	987	9	心包	95
4	心	719	10	大肠	53
5	肺	477	11	小肠	14
6	胃	382	12	三焦	14

60 的药物组合, 按照由高到低排序, 前 3 位分别是“牛膝, 当归”、“牛膝, 杜仲”、“牛膝, 熟地黄”, 见表 3。根据同现关系, 将中药之间的关联规则用网络视图方式展示, 其中居于网络图中间的牛膝、杜仲、熟地黄等均均为临床治疗膝骨关节炎最常用中药, 见图 1, 表 4。

2.4 基于熵聚类的方剂组方规律分析



图 1 支持度 ≥ 30, 置信度 ≥ 0.95 的治疗膝骨关节炎

Fig. 1 Frequently used herbs in prescription for KOA (support level ≥ 30, confidence level ≥ 0.95)

表 3 处方中支持度个数 ≥ 30 条件下药物组合频次

Table 3 Herb combinations in prescription for KOA with support level ≥ 30

No.	药物	频数 / 次	No.	药物	频数 / 次
1	牛膝, 当归	135	16	牛膝, 白芍, 当归	68
2	牛膝, 杜仲	114	17	川芎, 当归	68
3	牛膝, 熟地黄	104	18	熟地黄, 杜仲	68
4	牛膝, 甘草	102	19	甘草, 当归	68
5	牛膝, 白芍	96	20	牛膝, 当归, 桑寄生	67
6	牛膝, 桑寄生	89	21	杜仲, 桑寄生	67
7	当归, 杜仲	88	22	牛膝, 杜仲, 桑寄生	66
8	牛膝, 独活	86	23	牛膝, 熟地黄, 杜仲	66
9	川芎, 牛膝	85	24	当归, 独活	66
10	牛膝, 当归, 杜仲	84	25	牛膝, 秦艽	63
11	熟地黄, 当归	83	26	牛膝, 骨碎补	63
12	牛膝, 熟地黄, 当归	79	27	牛膝, 当归, 独活	61
13	白芍, 当归	77	28	川芎, 牛膝, 当归	61
14	牛膝, 鸡血藤	75	29	独活, 桑寄生	61
15	当归, 桑寄生	69	30	甘草, 杜仲	61

表 4 处方中药物组合的关联规则 (置信度 > 0.95)

Table 4 Herb combinations in prescription for KOA with confidence level ≥ 0.95

No.	规则	置信度
1	杜仲, 桑寄生, 牛膝	0.985 075
2	甘草, 杜仲, 牛膝	0.983 607
3	熟地黄, 桑寄生, 牛膝	0.981 481
4	当归, 杜仲, 桑寄生, 牛膝	0.981 132
5	当归, 桑寄生, 牛膝	0.971 014
6	熟地黄, 杜仲, 牛膝	0.970 588
7	秦艽, 牛膝	0.969 231
8	桑寄生, 牛膝	0.967 391
9	杜仲, 牛膝	0.966 102
10	威灵仙, 牛膝	0.966 102
11	杜仲, 独活, 牛膝	0.965 517
12	川芎, 杜仲, 牛膝	0.962 963
13	熟地黄, 当归, 杜仲, 牛膝	0.962 963
14	当归, 杜仲, 牛膝	0.954 545
15	熟地黄, 当归, 牛膝	0.951 807
16	独活, 桑寄生, 牛膝	0.950 82

2.4.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析 依据方剂数量, 结合经验判断和不同参数提取数据的预读, 设置相

关度为 8, 惩罚度为 4, 进行聚类分析, 得到方剂中两两药物间的关联度, 将关联系数 0.025 以上的药对列表, 见表 5。

表 5 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

Table 5 Association degree analysis of herbs developed by improved mutual information method

No.	药对	关联系数	No.	药对	关联系数
1	细辛, 茯苓	0.034 213 87	7	秦艽, 牛膝	0.028 581 17
2	细辛, 白芍	0.033 607 1	8	细辛, 川芎	0.028 221 99
3	细辛, 杜仲	0.033 041 39	9	肉桂, 甘草	0.026 520 28
4	秦艽, 茯苓	0.032 822 01	10	细辛, 骨碎补	0.025 598 2
5	秦艽, 僵蚕	0.032 712 82	11	防风, 杜仲	0.025 201 77
6	肉桂, 红花	0.031 432 6			

2.4.2 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析 以改进的互信息法的药物间关联度分析结果为基础, 按照相关度与惩罚度约束, 基于复杂系统熵聚类, 演化出 3 味药核心组合, 见表 6。

表 6 基于复杂系统熵聚类的治疗膝骨关节炎的药物核心组合

Table 6 Core combinations for KOA developed by complex system entropy cluster method

No.	核心组合	No.	核心组合
1	细辛, 地黄, 肉桂	9	地黄, 鹿衔草, 马钱子
2	续断, 防己, 杜仲	10	牛膝, 桑寄生, 杜仲
3	大枣, 炙甘草, 仙鹤草	11	赤芍, 炙甘草, 姜黄
4	木瓜, 羌活, 红花	12	木瓜, 麻黄, 炮姜
5	黄柏, 苍术, 骨碎补	13	伸筋草, 骨碎补, 透骨草
6	三七, 乳香, 没药	14	胆南星, 乳香, 陈皮
7	淫羊藿, 人参, 熟地黄	15	阿胶, 熟地黄, 仙鹤草
8	枸杞子, 龟板, 鹿角胶	16	山茱萸, 陈皮, 龟板

2.4.3 基于无监督熵层次聚类的新处方分析 在核心组合提取的基础上, 运用无监督熵层次聚类算法得到 4 个新处方, 见表 7。

表 7 基于无监督熵层次聚类治疗膝骨关节炎的新处方

Table 7 New prescriptions for KOA Developed by the Unsupervised Hierarchical Clustering Method

No.	候选新处方
1	细辛, 地黄, 肉桂, 鹿衔草, 马钱子, 续断, 防己, 杜仲, 牛膝, 桑寄生
2	大枣, 炙甘草, 仙鹤草, 赤芍, 姜黄, 枸杞子, 龟板, 鹿角胶, 人参, 山茱萸
3	桂枝, 苍术, 骨碎补, 伸筋草, 透骨草, 木瓜, 羌活, 红花, 麻黄, 炮姜
4	淫羊藿, 熟地黄, 阿胶, 骨碎补, 仙鹤草, 三七, 乳香, 胆南星, 陈皮

3 讨论

祖国医学将本病纳入“痹症”、“鹤膝风”、“历节”等范

疝,其发病多以肝肾不足、筋骨失荣为本,外伤、瘀血或外邪侵入、经络阻塞为标,主要病机是“虚与阻”,虚主要是肝肾虚、血虚;阻主要是血瘀气滞、寒凝等,为本虚标实之证,治疗宜补益肝肾、活血化瘀为主^[13-14]。从用药频次分析中可看到治疗膝骨关节炎常用的中药有活血化瘀药(牛膝、川芎、鸡血藤、骨碎补)、补血药(当归、熟地黄、白芍)、补气药(甘草、黄芪、党参)、补阳药(杜仲、续断、淫羊藿、补骨脂)、祛风湿药散寒药(独活、桑寄生、秦艽、威灵仙)等,具有补肾、活血功效的药物是主要组成部分(牛膝、杜仲、桑寄生、骨碎补、续断、肉桂、淫羊藿、补骨脂)。在药物归经分布分析中,主要归经为肝、肾两经。因此,本研究得到的用药分析结果,也符合祖国医学对本病因病机的认识。

常用的药物组合有:牛膝,当归;牛膝,杜仲;牛膝,熟地黄;牛膝,甘草;牛膝,白芍等。常用的药对有:细辛,茯苓;细辛,白芍;细辛,杜仲等。药物组合的功效与药对相似,具有相须、相使的作用,如牛膝和当归,牛膝活血祛瘀、补肝肾强筋骨,当归补血活血、调经止痛,两药合用能补肝肾、补血、活血化瘀,起到“补虚与通阻”的效果。

常用的药物核心组合主要有:细辛,地黄,肉桂;续断,防己,杜仲;牛膝,桑寄生,杜仲等。这些核心组合的功效同样与药对相似,具有相须、相使或相畏、相杀的作用,如细辛,地黄,肉桂这个组合中,细辛、肉桂辛散温通,散寒力胜,生地黄甘苦寒,能养阴生津润燥,3药合用,能起到散寒而不伤阴的效果。而牛膝,桑寄生,杜仲这个组合中,三药均有补肝肾的作用,合用增强了补益肝肾的效果。

从新处方中可以发现新方1,2和4具有补益肝肾、活血化瘀的功效,适用于本虚标实,肝肾亏虚、气滞血瘀的患者。新方3具有活血化瘀、祛风湿散寒的功效,适用于以标实为主,气滞血瘀、风寒湿邪痹阻的患者。

本研究较好地总结了中医药治疗膝骨关节炎的用药规律,通过中医传承辅助平台软件运用数据挖掘技术对现代文献进行用药规律研究,可获得传统文献整理和统计不能发现的隐性知识和信息。当然,这些新知识、新信息也必须通过中医理论和临床实践来进一步分析和验证^[15-16]。本研究亦证实,中医传承辅助平台软件在处方的用药规律研究中具有重要的实用价值。

[参考文献]

[1] Hunter D J. Osteoarthritis[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2013, 39(1):15-18.
[2] De Luigi A J. Complementary and alternative medicine in osteoarthritis [J]. PM R, 2012, 4(5 Suppl): S122-S133.
[3] Liu J, Pan J, Wang Y, et al. Component analysis of Chinese medicine and advances in fuming-washing

therapy for knee osteoarthritis via unsupervised data mining methods[J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(5): 686-691.

[4] Karner M, Brazkiewicz F, Remppis A, et al. Objectifying specific and nonspecific effects of acupuncture: a double-blinded randomised trial in osteoarthritis of the knee[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 20(13):427265.
[5] Tsai C, Chou Y, Chen Y, et al. Effect of the herbal drug guilu erxian Jiao on muscle strength, articular pain, and disability in elderly men with knee osteoarthritis[J]. Evi-Bas Comple Altern Med, 2014, 20(14):1-9.
[6] 杨锦华. 膝骨性关节炎用药规律及其研究思路[J]. 中医研究, 2010, 23(5):74-76.
[7] 唐仕欢, 杨洪军. 中医组方用药规律研究进展述评[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5):359-363.
[8] 范利锋, 陈汉玉, 翁庚民. 中西医结合治疗膝关节炎性关节疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(10):71-72.
[9] 张家林, 延亮, 裴瑞霞. 黄芪桂枝五物汤加减治疗2型糖尿病合并早中期膝骨性关节炎疗效观察[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(12):890-891.
[10] 蒋尧传. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(11):27-29.
[11] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6):416-419.
[12] Liu J, Pan J, Wang Y, et al. Component analysis of Chinese medicine and advances in fuming-washing therapy for knee osteoarthritis via unsupervised data mining methods [J]. J Trad Chi Med, 2013, 33(5): 686-691.
[13] 高戈, 吴轟, 田静, 等. 补肾活血祛痹方治疗膝骨关节炎临床疗效及其对血液流变学、抗炎、抗氧化的影响[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(3):390-396.
[14] 于娟, 李莎莎, 叶莹仪, 等. 补肾活血方对兔膝骨性关节炎的治疗作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6):171-174.
[15] 潘碧琦, 潘建科, 刘军, 等. 基于关联规则和复杂系统熵聚类的痛风用药规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 21(6):2040-2043.
[16] 潘建科, 何於, 刘军, 等. 基于属性偏序结构图方法的膝骨关节炎熏洗处方用药规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 24(5):1677-1681.

[责任编辑 邹晓翠]