

基于中医传承辅助系统的复发性口腔溃疡治疗方剂的组方用药规律分析

吕静静¹, 王彦刚^{1,2*}, 王树则³, 杨倩²

(1. 河北医科大学 研究生学院, 石家庄 050017; 2. 河北省中医院, 石家庄 050011;
3. 中央财经大学, 北京 100081)

[摘要] **目的:**基于中医传承辅助平台软件,分析中国期刊全文数据库(CNKI)中以中医药治疗复发性口腔溃疡的组方用药规律,为进一步挖掘中医药治疗复发性口腔溃疡提供参考。**方法:**应用中医传承辅助平台软件 V2.5,构建中医药治疗复发性口腔溃疡的方剂数据库,采用软件集成的数据挖掘方法,对方剂数据库进行四气、五味、归经分布,频次统计、证型分布、组方规律、新方分析。**结果:**通过对治疗复发性口腔溃疡的 158 首方剂分析,确定了处方中药物出现的频次,常用药对及组合,演化得到新处方 11 首。**结论:**中国期刊全文数据库中收录治疗复发性口腔溃疡的方剂以清热解毒、清心凉血、补益气血、温补脾肾、疏肝解郁为主,药性多偏于寒或温,药味甘苦,中医证型可分为脾胃热盛证、阴虚火旺证、心火上炎证、气血两虚证、脾肾阳虚证、脾虚湿困证、肝郁蕴热证、气血瘀滞证等。

[关键词] 复发性口腔溃疡; 中医传承辅助平台; 方剂; 组方用药规律

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)05-0231-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016050231

Analysis on Composition Rules of Prescriptions in Treating Recurrent Oral Ulcer Based on Traditional Chinese Medicine Inheritance Support

LYU Jing-jing¹, WANG Yan-gang^{1,2*}, WANG Shu-ze³, YANG Qian²

(1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China;
2. Hebei Province Hospital of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China;
3. Central University of Finance and Economics, Beijing 100081, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the composition rules of prescriptions in treating recurrent oral ulcer in the literature in Chinese journal full-text database (CNKI) using the Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System, and provide reference for further research and development of new traditional Chinese medicines (TCM) in treating recurrent oral ulcer. **Method:** The Traditional Chinese Medicine Inheritance Platform Software V2.5 was used to build a prescription database of Chinese medicines in treating recurrent oral ulcer. The software integration data mining method was used to distribute prescriptions according to four natures of drugs, five flavours and meridians in the database and achieve frequency statistics, syndrome distribution, prescription rules and new prescription analysis. **Result:** Analysis on 158 prescriptions in treating recurrent oral ulcer determined the frequencies of herbs, commonly used herb pairs and combinations in prescriptions, and summarized 11 new prescriptions. **Conclusion:** This study indicated that the prescriptions in treating recurrent oral ulcer in Chinese journal full-text database are mostly those for heat-clearing and detoxifying, heart-relieving and blood cooling, spleen and kidney warming, soothing liver-Qi stagnation, with a cold or warm property, bitter and sweet in taste.

[收稿日期] 20150908(021)

[基金项目] 河北省中医药管理局项目(2014029)

[第一作者] 吕静静,在读硕士,Tel:15100175391,E-mail:ljj19900127@163.com

[通讯作者] *王彦刚,博士,主任医师,教授,从事消化系统的基础研究与临床工作,Tel:0311-69095007,E-mail:piwei001@163.com

TCM syndromes can be divided into accumulated heat in spleen and stomach, hyperactivity of fire due to Yin deficiency, flaming up of heart fire, deficiency of both Qi and blood, Yang deficiency of spleen and kidney, syndrome of Pi-deficiency with damp harassment, depressing internal heat in liver, and stagnation of Qi and blood stasis, etc.

[Key words] recurrent oral ulcer; Traditional Chinese Medicine Inheritance System; prescription; composition rules in prescriptions

复发性口腔溃疡 (recurrent oral ulcer, ROU), 又称阿弗他溃疡, 是以周期性复发为特点的口 腔黏膜局限性溃疡性损害, 其中轻型溃疡约占 80%。该病有自愈性, 发作间期一般初发较长, 此后逐渐缩短, 因刺激影响语言、进食、心情, 常给患者带来各种痛苦和不便, 尤其对频繁发作者生活质量产生较大影响。免疫功能异常、微循环障碍、营养因子缺乏、内分泌紊乱、精神心理因素等均有可能是复发性口腔黏膜溃疡的致病因素^[1]。治疗方法有贴膜、局部注射封闭、光疗的局部疗法和应用激素、细胞毒类药物的全身治疗^[2], 但疗效均不理想。

复发性口腔溃疡, 中医称之为“口疮”, “口疔”, “口糜”。其病因可分为脾胃热盛型、心火上炎型、肝郁蕴热型、阴虚火旺型、脾虚湿困型、气血两虚型等^[3]。治疗以中医辨证论治为基础, 无论是辨证论治、经方治疗、经验方治疗, 还是中成药治疗都取得了良好的疗效^[4], 现收集了 2006—2015 年 CNKI 收录文献中治疗 ROU 的方剂, 运用中医传承辅助平台软件分析组方用药规律, 总结各医家的治疗经验, 并为进一步挖掘治疗 ROU 提供新思路。

1 资料与方法

1.1 处方来源与筛选 进入 CNKI 检索页面, 点击“高级检索”, 以“复发性口腔溃疡”为检索词, 检索 2006 年 1 月 1 日—2015 年所有与“复发性口腔溃疡”相关的参考文献共计 1 830 篇。

1.2 分析软件 中医传承辅助平台软件 V2.5, 由中国中医科学院中药研究所提供。

1.3 纳入标准 选择中医及中西医结合辨治复发性口腔溃疡的所有相关文献, 其中包括经方、专家介绍文章中治疗复发性口腔溃疡并提出具体治疗方剂的文献。

1.4 排除标准 诊断复发性口腔溃疡为其他疾病并发症如肿瘤等或伴有其他并发症者; 综述类文献及相关研究中重复出现的相同的方剂; 文献中方剂所罗列药物组成不全或用药剂量不清楚者。根据上述标准, 在 1 830 篇文献中筛选出符合研究条件的文献整理后共得出 158 首方剂。

1.5 方剂的录入与核对 依照上述标准, 选择中医传承辅助平台“平台管理系统”里的“方剂管理”模块, 由双人负责将整理好的方剂逐一录入, 为数据挖掘结果的可靠性提供保障。

1.6 数据分析 通过“中医传承辅助系统”中“数据分析”模块中“方剂分析”功能, 进行数据分析, 包括药物频次统计、组方规律分析、新方分析^[5-6]。

2 结果

2.1 统计报表分析 在统计报表系统中, 选择方剂统计, 在“中医疾病”栏中输入“口疮”, 点击“开始查询”, 后点击“基本信息统计”, 可以对口疮的证候分布、四气、五味、归经等进行统计分析, 四气、五味分布见表 1, 归经分布见表 2, 口疮证候分布见表 3。

表 1 治疗 ROU 方剂中药物四气、五味分布

Table 1 Distribution of Siqi and Wuwei of drugs

四气	频数/次	五味	频数/次
寒	712	甘	899
温	397	苦	718
平	289	辛	458
凉	54	酸	84
热	54	涩	42
		咸	40

表 2 治疗 ROU 方剂中药物归经分布

Table 2 Distribution of drugs main and collateral channels attributes

归经	频数/次	归经	频数/次
胃	759	大肠	233
脾	752	胆	150
肺	719	小肠	123
心	587	膀胱	106
肝	492	心包	24
肾	490	三焦	7

2.2 频次 对符合条件的 158 首方剂中的药物频次进行统计, 使用频率高于 20 的中药有 25 味, 使用频次在前 5 位的分别是甘草、地黄、黄连、茯苓、黄芩, 见表 4。

表 3 治疗 ROU 方剂中药物的证候分布

Table 3 Syndrome distribution rules of hypochondriac pain

证候	频数/次	证候	频数/次
脾胃热盛型	55	脾肾阳虚	22
阴虚火旺	37	脾虚湿困证	17
心火上炎	34	肝郁蕴热	13
气血两虚证	23	气血瘀滞证	7

表 4 治疗 ROU 方剂中药物的使用频次 >20 的药物统计

Table 4 Drugs that using more than 20 times in pre-scriptions

中药名称	频数/次	中药名称	频数/次
甘草	91	当归	33
地黄	64	焦栀子	30
黄连	57	淡竹叶	29
茯苓	45	半夏	27
黄芩	43	熟地黄	27
黄芪	39	白芍	25
牡丹皮	39	干姜	23
知母	39	升麻	22
党参	35	炙甘草	21
黄柏	34	肉桂	20
麦冬	34	山药	20
白术	33	薏苡仁	20
石膏	33		

2.3 基于关联规则的组方规律分析 由于置信度、支持度设置过高时没有出现统计结果或结果很少,故将支持度个数设置为 20(表示至少有 20 首方剂中出现),置信度 ≥ 0.6 条件下进行研究,按药物组合出现频次从大到小的顺序排序,利用软件中的“规则分析”功能运算关联规则。得到用药模式见表 5,用药规则见表 6。

表 5 治疗 ROU 方剂中药物的药物组合频次

Table 5 Frequency of drug combinations

No.	药物模式	频数/次	No.	药物模式	频数/次
1	地黄,甘草	42	11	知母,地黄	22
2	黄连,甘草	39	12	淡竹叶,地黄	22
3	黄连,地黄	30	13	黄芩,地黄	22
4	黄芩,甘草	28	14	牡丹皮,甘草	21
5	地黄,牡丹皮	25	15	淡竹叶,甘草	21
6	黄芩,黄连	25	16	黄芪,甘草	21
7	黄柏,甘草	23	17	半夏,甘草	20
8	焦栀子,甘草	23	18	麦冬,知母	20
9	甘草,当归	22	19	黄连,地黄,甘草	20
10	麦冬,地黄	22			

表 6 治疗 ROU 处方中药物组合关联规则 (置信度 ≥ 0.6)

Table 6 Association rules of drug combinations (confidence ≥ 0.6)

No.	关联规则	置信度
1	焦栀子->甘草	0.766 666 667
2	淡竹叶->地黄	0.758 620 690
3	半夏->甘草	0.740 740 741
4	淡竹叶->甘草	0.724 137 931
5	黄连->甘草	0.684 210 526
6	黄柏->甘草	0.676 470 588
7	当归->甘草	0.666 666 667
8	黄连,地黄->甘草	0.666 666 667
9	地黄->甘草	0.656 250 000
10	黄芩->甘草	0.651 162 791
11	麦冬->地黄	0.647 058 824
12	牡丹皮->地黄	0.641 025 641

2.4 基于熵聚类的方剂组方规律分析

2.4.1 基于复杂系统熵聚类的核心组合分析^[4]

以改进的互信息法分析结果为基础,依据处方数量,结合经验判断和不同参数提取数据的预读,设置相关系数为 8,惩罚系数为 2,基于复杂系统熵聚类,演化出 3 到 4 味药的核心组合,见表 7。

表 7 基于复杂系统熵聚类的治疗 ROU 药物核心组合

Table 7 Table 7 Core combinations of drugs based on complex system entropy clustering

No.	核心组合 1	核心组合 2
1	蜂房,郁金,紫花地丁	蜂房,蝉蜕,丝瓜络
2	白芍,川芎,黄精	白芍,生姜,薄荷
3	炒麦芽,白豆蔻,猪苓	炒麦芽,白豆蔻,佛手
4	杏仁,薏苡仁,厚朴	薏苡仁,苍术,厚朴
5	杏仁,白豆蔻,猪苓	杏仁,白豆蔻,滑石
6	党参,地黄,牡丹皮	党参,地黄,半夏,干姜
7	茵陈,天冬,枇杷叶	茵陈,石菖蒲,细辛
8	熟地黄,牛膝,知母	熟地黄,知母,山药,山茱萸
9	板蓝根,金银花,重楼	板蓝根,金银花,川贝母
10	甘草,山茱萸,泽泻	甘草,泽泻,茯苓
11	桔梗,人参,柏子仁	枸杞子,人参,炮姜

2.4.2 基于无监督的熵层次聚类的新处方分析

在以上核心组合提取的基础上,应用系统集成的“聚类”,“提取组合”功能,通过无监督的熵层次聚类算法,得到药物的核心组合,可以进一步聚类,得到 11 首新处方,见表 8。

表 8 基于熵层次聚类的新处方

Table 8 New prescriptions based on entropy clustering

No.	新方组合
1	蜂房, 郁金, 紫花地丁, 蝉蜕, 丝瓜络
2	白芍, 川芎, 黄精, 生姜, 薄荷
3	炒麦芽, 白豆蔻, 猪苓, 佛手
4	杏仁, 薏苡仁, 厚朴, 苍术
5	杏仁, 白豆蔻, 猪苓, 滑石
6	党参, 地黄, 牡丹皮, 半夏, 干姜
7	茵陈, 天冬, 枇杷叶, 石菖蒲, 细辛
8	熟地黄, 牛膝, 知母, 山药, 山茶萸
9	板蓝根, 金银花, 重楼, 川贝母
10	甘草, 山茶萸, 泽泻, 茯苓
11	桔梗, 人参, 柏子仁, 枸杞子, 炮姜

3 结论

该病属于中医中“口疮”的范畴, 中医认为脾开窍于口, 舌为心之苗, 舌尖为心肺; 舌中为脾胃, 且脾胃为膜相连, 颊龈属胃肠; 舌根为肾, 肾脉与咽喉和舌相连; 舌边为肝胆。故该病的发生与五脏六腑受邪, 热蒸灼阴或阴虚火旺或血气失于营养, 火不安位等上泛口腔黏膜发为火邪之势^[7]。

本文采用中医传承辅助平台(V2.5)软件, 对 158 首治疗复发性口腔溃疡的方剂整理并录入, 进行药物的四气五味及归经分布, 配伍规律及核心组合药物方面的分析, 并从其组方用药中的组合成新方。对治疗 ROU 药物的四气、五味分布进行分析, 结果显示, 现代治疗 ROU 的中药药性多偏于寒和温、药味多甘和苦, 体现 ROU 的治疗以苦寒清热和甘温补虚较多, 苦能泻热、燥湿、坚阴, 用于治疗脾胃热盛、心火上炎等实证; 甘能补、能和、能缓, 用于治疗气血两虚、脾肾阳虚等虚证, 另外亦可用于虚实夹杂证者。

基于中医传承辅助平台软件的数据挖掘分析, 治疗 ROU 的用药频次 ≥ 20 的药物有: 甘草、地黄、黄连、茯苓、黄芩、黄芪、牡丹皮、知母、党参、黄柏、麦冬、白术、石膏、当归、焦栀子、淡竹叶、半夏、熟地黄、白芍、干姜、升麻、炙甘草、肉桂、山药、薏苡仁。具有清热解毒、清心凉血、补益气血、温补脾肾、疏肝解郁等功效。其中如生地、地黄、黄连、当归、升麻组成清胃散, 清胃泻火, 主治脾胃热盛证; 地黄、山药、茯苓、泽泻、牡丹皮可衍化为六味地黄丸可治疗阴虚火旺证等。

基于关联规则的处方用药规律分析, 得到含有

11 种药物的组合, 这 11 种药物的组合是 ROU 最常用的药物组合, 包含药物地黄、甘草、黄连、黄芩、牡丹皮、焦栀子、当归、麦冬、知母、淡竹叶、半夏、黄柏、黄芪, 其中甘草与诸药关联较多, 其次为地黄、黄连、黄芩、牡丹皮、麦冬、知母、淡竹叶、当归、焦栀子、半夏、黄柏、黄芪, 这些药物多味甘、苦, 性寒或温, 入脾、胃、肺、心、肝、肾等经, 体现了治疗 ROU 以清热凉血、清心滋阴、补益气血为主, 进一步证实了 ROU 的临床中医证型主要有脾胃热盛证、心火上炎证、阴虚火旺证、气血两虚证等。

基于复杂系统熵聚类新处方分析, 分别得到 26 首新方。其中新方 1, 9 功效清热解毒; 新方 2 可活血行气, 温肾健脾; 新方 3 有理气和胃, 清热利湿之功; 新方 4, 5 功效健脾祛湿, 理气和胃; 新方 6 可清热凉血、益气生津; 新方 7 有清热化湿之功; 新方 8, 10, 11 可滋阴降火、温肾补虚。总之新方与现代研究的口疮的中医证型基本符合, 但新处方的临床价值, 仍需要通过理论上的追本溯源以及临床进一步的试验以确定, 仍需在中医理论的指导下在临床加以灵活运用。

总之, 运用中医传承辅助平台(V2.5)软件分析治疗 ROU 方剂的组方配伍规律, 初步得到药物使用频次、核心组合及多个新处方, 为笔者从不同角度, 更加全面的了解 ROU 的治疗提供了新的方向。但核心组合及新处方的临床价值, 仍需要通过理论上的追本溯源以及临床进一步的试验以确定, 仍需在中医理论的指导下在临床加以灵活运用。

[参考文献]

- [1] 刘洪. 复发性口腔溃疡中西医结合病因研究与治疗进展[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(8): 748-749.
- [2] 李乘琦. 口腔黏膜病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 49-52.
- [3] 李源媛, 王新文. 复发性口腔溃疡的治疗研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 270-273.
- [4] 辛梦琳, 张永慧, 刘海枝. 复发性口腔溃疡中医药治疗进展[J]. 光明中医, 2013, 28(7): 1524-1527.
- [5] 卢朋, 李健, 唐仕欢, 等. 中医传承辅助系统软件开发与应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 1-4.
- [6] 唐仕欢, 陈建新, 杨洪军, 等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(2): 225-228.
- [7] 周青. 经方治疗复发性口腔溃疡的探讨[J]. 中国民族民间医药杂志, 2006, 14(2): 87-88.

[责任编辑 邹晓翠]