

基于中医传承辅助系统的毕荣修教授治疗 激素性股骨头坏死处方规律探析

李晓阳, 李茜*

(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] **目的:**分析毕荣修教授门诊及病房治疗激素性股骨头缺血性坏死(SANFH)方剂的处方规律。**方法:**收集并严格筛选毕荣修教授治疗 SANFH 的方剂,使用中医传承辅助系统(v2.5)软件进行逐一录入并进行数据处理,对筛选出的治疗 SANFH 的方剂,进行处方规律分析。**结果:**筛选出符合要求的 61 首治疗 SANFH 的处方,确定了处方中药物出现的常用药物和 4 味核心药物以及 6 首新处方等。**结论:**治疗 SANFH 应以补养肝肾、活血化瘀为主要治法,并根据不同兼证,酌情配伍具有行气止痛、益气养阴、接骨续筋等功效的药物,以达到标本同治的目的。中医传承辅助系统对于分析名中医处方用药规律具有科学性、实用性,能够客观全面地总结分析名中医的临证经验,对于中医药的传承与发展具有重大意义。

[关键词] 激素性股骨头缺血性坏死; 中医传承辅助系统(v2.5); 处方规律; 毕荣修

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)19-0177-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016190177

Analysis on Professor BI Rong-xiu's Herbal Prescription Experience for Steroid-induced Avascular Necrosis of Femoral Head Based on Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System

LI Xiao-yang, LI Qian*

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the prescription experience of professor BI Rong-xiu for steroid-induced avascular necrosis of femoral head (SANFH) based on traditional Chinese medicine (TCM) inheritance support system (TCMISS). **Method:** The prescriptions for SANFH were collected. The data was input into the TCMISS, and the 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 61 eligible prescriptions, the frequency of each herb and association rules among the herbs were computed, and the most commonly used Chinese herbs, 4 core combinations and 6 new prescriptions were determined from the database. **Conclusion:** Professor BI Rong-xiu focused on the therapy of promoting blood circulation and removing blood stasis, nourishing liver and kidney in the treatment of SANFH. In addition, according to different accompanied symptoms, professor BI Rong-xiu chose herbs with the efficacy of promoting Qi circulation and relieving pain, supplementing Qi and nourishing yin, and promoting bone, in order to achieve the treatment of both root causes and symptoms. The TCMISS is scientific and practicable to provide a comprehensive and objective analysis on the herbal prescriptions from famous TCM doctors, and so could be used to analyze famous TCM doctors' clinical experience.

[Key words] steroid-induced avascular necrosis of femoral head; traditional Chinese medicine inheritance support system (v2.5); herbal administration experience; BI Rong-xiu

[收稿日期] 20151027(008)

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(ZR2015HM056);山东中医药大学“名科工程”青年骨干培养计划普通课题(ZYDXY1306)

[第一作者] 李晓阳, 硕士, 助教, 从事四肢与关节的创伤及名医经验传承工作, Tel:15628957079, E-mail:lx2381@126.com

[通讯作者] *李茜, 博士, 从事临床中药学及名医经验传承工作, Tel:15098899443, E-mail:luckyxiaoxi@yeah.net

股骨头坏死(FH)是骨科较为常见的疾病,通常认为是生物因素与机械因素综合作用造成的股骨头骨质缺血的病症^[1],多属于中医学中“骨蚀”、“骨痹”、“骨痿”的范畴,主要影响 30~50 岁年龄段的人群。文献报道,在美国,年人均发生率在 2~3 万,约有 5%~12% 的髋关节置换患者诊断为股骨头坏死^[2]。激素性股骨头缺血性坏死(SANFH)是指因大剂量应用激素而造成股骨头的活性成分(骨组织、骨髓造血细胞和脂肪细胞)死亡所引起的病理过程^[3],主要包括导致诱导性细胞凋亡,诱导性骨质疏松以及血液流变学的改变 3 个方面^[4]。由于激素的大量应用,其发生率日益增加。腹股沟中点处的压痛,跛行,功能受限,甚至患肢的短缩是其临床特点。西医学对此病诊治有着巨大的进步,临床治疗方法较多,有手术治疗、介入治疗、中药治疗、针灸治疗等,有国外文献认为手术是治疗股骨头坏死的金标准,比如关节置换术,髓心减压术,带旋髂深血管蒂髂骨瓣移植术等。但是对于 SANFH 中早期以及不宜手术的患者,提高病患生活质量,促进坏死区域的血运以及骨质的再生,中医药病证同治,因人而异的特点有着得天独厚的优势。毕荣修教授为山东中医药大学附属医院骨科副主任,创伤骨科主任,山东省名中医药专家,同时还担任山东省中西医结合学会骨科分会副主任委员。毕教授从事骨科工作 30 余载,对于 SANFH 的认识深刻,中医药理论知识扎实,善用经方、验方,且不泥其方,不泥其药,中西医结合,对中药治疗 SANFH 积累了宝贵的经验,临床疗效甚佳。本文利用中医传承辅助系统(v2.5)对毕教授治疗 SANFH 方剂的组处方规律进行了系统的分析,并取得了一定的成果。

1 资料与方法

1.1 处方来源 本研究以 2014 年 3 月—2015 年 3 月毕荣修教授在山东中医药大学附属医院诊疗的 SANFH 处方为来源。

1.2 纳入标准 以陈孝平、汪建平主编的《外科学》教材中所记载的股骨头缺血性坏死主要症状为评判标准,再根据临证病患病史,筛选出符合条件的治疗 SANFH 处方 61 首。

1.3 分析软件 中医传承辅助系统(v2.5)软件,由中国中医科学院中药研究所提供。该软件具有关联规则、聚类算法及频次统计等算法与功能,可用于中医处方的录入、保存以及分析、挖掘^[5-7]。

1.4 处方的录入和核对 参照《中国药典》一部(2015 年版)上的中药名称,对 61 首处方的中药名称

进行统一规范,如丹皮记作牡丹皮,生地记作地黄,怀牛膝记作牛膝,元胡记作延胡索,山甲记作穿山甲,杞子记作枸杞子,土元记作土鳖虫等。将上述筛选后的处方录入“中医传承辅助系统(V2.5)”,录入完成后,由双人负责录入数据的审核,以确保数据的准确性。

1.5 数据分析

1.5.1 提取数据 在“中医疾病”项中输入“SANFH”,提取出治疗骨蚀的全部方剂。

1.5.2 用药频次统计 对治疗 SANFH 方剂中的药物进行“频次统计”,并按照药物频次从高到低进行排序,对高频药物进行列表。

1.5.3 组方规律分析 使用软件中的组方规律分析模块,将支持度个数(表示药物组合在所选处方中出现的频次)设为 10,支持度为 16%，“置信度”设为 0.9,对 SANFH 方剂的用药模式进行分析,按照药物组合出现的频次从高到低进行排序;将支持度分别设为 20%,30%,35%,置信度为 0.9,对方剂进行规则分析并网络展示。

1.5.4 新方分析 首先进行聚类分析(核心算法包括改进的互信息法、复杂系统熵聚类),在聚类分析前,先选择合适的相关度和惩罚度,然后点击“提取组合”按钮,发现新组方(基本算法是无监督的熵层次的聚类),并可以实现网络可视化展示。

1.5.5 性味归经分析 提取 61 个方剂中所有中药四气、五味及归经的比例,实现可视化的展示。

2 结果

2.1 用药频次分析 对 61 个方剂中包含的 114 味药物进行用药频次统计,使用频次在 10 以上的有 23 味药物。见表 1。

2.2 基于关联规则分析的组方规律分析 应用辅助系统的网络展示功能清晰地表现药物配伍之间的关系,得到的关联规则网络图见图 1。按照药物组合出现频次由高到低排序,前 3 位分别是“牛膝,当归”,“续断,当归”,“骨碎补,当归”。分析所得药对及药组的用药规则。见表 2,3。

置信度为 0.9 时,不同支持度条件下治疗 SANFH 的常用药物组合网络展示。见图 2。

2.3 基于熵聚类的方剂组方规律分析

2.3.1 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析 以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,演化出药物核心组合。见表 4。

2.3.2 基于无监督熵层次聚类的新处方分析 在以上核心组合提取的基础上,运用无监督熵层次

表 1 使用频次 ≥ 10 次的药物情况

Table 1 Analysis of using frequency ≥ 10 of herbs

No.	药物名称	频数/次	No.	药物名称	频数/次
1	当归	40	13	没药	14
2	牛膝	35	14	乳香	14
3	续断	32	15	桃仁	13
4	骨碎补	28	16	鸡血藤	13
5	甘草	26	17	自然铜	12
6	熟地黄	25	18	地龙	11
7	川芎	22	19	杜仲	10
8	黄芪	21	20	黄柏	10
9	红花	21	21	山茶萸	10
10	丹参	19	22	鹿角胶	10
11	白芍	16	23	独活	10
12	补骨脂	15			

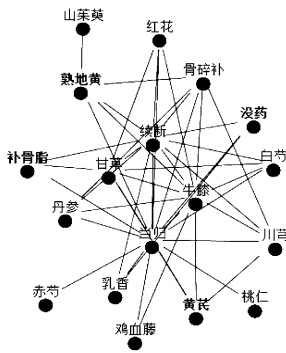


图 1 药物关联规则网络展示(支持度 16%, 置信度 0.9)

Fig. 1 Drug association rule network presentation (support of 16%, confidence of 0.9)

表 3 处方中药物组合的关联规则(支持度个数 10, 置信度 > 0.9)

Table 3 Association rules for drug combinations in prescriptions (support number of 10, confidence > 0.9)

No.	关联规则	置信度	No.	关联规则	置信度
1	乳香-> 没药	1	7	续断,白芍-> 当归	0.916 67
2	没药-> 乳香	1	8	川芎,续断-> 当归	0.916 67
3	补骨脂-> 当归,	0.933 33	9	川芎-> 当归	0.909 09
4	红花, 续断-> 当归	0.933 33	10	鸡血藤, 当归-> 牛膝	0.909 09
5	鸡血藤-> 牛膝	0.923 08	11	川芎, 骨碎补-> 当归	0.909 09
6	川芎, 牛膝-> 当归	0.916 67	12	续断, 补骨脂-> 当归	0.909 09

聚类算法, 得到 6 个新处方。见表 5。

通过“网络展示功能”, 可以直观地展示出药物不同组合之间的关系见图 3。性味归经分析见图 4, 5。

3 讨论

本研究应用中医传承辅助系统软件, 运用关联

表 2 处方中支持度个数为 10 条件下药物组合(频次 ≥ 13)

Table 2 Drugs combination frequency ≥ 13 under support number of 10

No.	药物名称	频数/次	No.	药物名称	频数/次
1	牛膝, 当归	24	16	丹参, 当归	15
2	续断, 当归	24	17	熟地黄, 骨碎补	14
3	骨碎补, 当归	21	18	熟地黄, 续断	14
4	牛膝, 续断	20	19	补骨脂, 当归	14
5	骨碎补, 续断	20	20	没药, 乳香	14
6	川芎, 当归	20	21	红花, 续断, 当归	14
7	红花, 当归	18	22	牛膝, 黄芪, 当归	14
8	牛膝, 骨碎补	18	23	牛膝, 续断, 当归	14
9	甘草, 当归	18	24	骨碎补, 续断, 当归	14
10	黄芪, 当归	17	25	丹参, 牛膝	13
11	牛膝, 甘草	16	26	丹参, 黄柏	13
12	牛膝, 黄芪	16	27	黄柏, 白芍	13
13	甘草, 续断	16	28	牛膝, 骨碎补, 续断	13
14	红花, 续断	15	29	甘草, 续断, 当归	13
15	熟地黄, 当归	15	30	桃仁, 当归	13

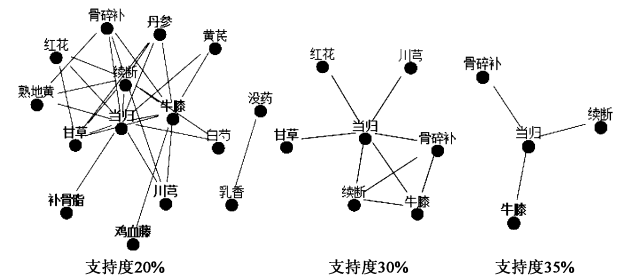


图 2 不同支持度下的药物关联规则网络展示

Fig. 2 Drug association rule network presentation in different support

规则和聚类算法分析毕荣修教授治疗 SANFH 的用药经验。通过对药物使用频次进行分析, 发现毕荣修教授治疗 SANFH 的药物多以补肝益肾、活血化瘀、续筋接骨之品为主, 因此治疗该病, 毕教授认为滋补肝肾、活血化瘀、接骨续筋为其主要立法依据, 同时, 毕教授在临床中发现, 长期大量使用激素, 早

表 4 基于复杂系统熵聚类的治疗 SANFH 的核心组合

Table 4 Core combinations of drugs in treatment of SANFH based on a complex system entropy clustering

No.	核心组合	No.	核心组合
1	肉苁蓉, 山茱萸, 枸杞子	7	山茱萸, 枸杞子, 知母
2	仙茅, 巴戟天, 续断	8	仙茅, 路路通, 续断
3	仙茅, 红花, 黄柏	9	红花, 当归, 补骨脂
4	鸡血藤, 川芎, 路路通	10	川芎, 地黄, 淫羊藿
5	山茱萸, 龟甲, 牛膝	11	山茱萸, 淫羊藿, 牛膝
6	黄柏, 丹参, 甘草	12	丹参, 熟地黄, 甘草

表 5 基于熵层次聚类的治疗 SANFH 的新处方

Table 5 New prescriptions in treatment of SANFH based on hierarchical clustering entropy

No.	候选新方组合
1	肉苁蓉, 山茱萸, 枸杞子, 知母
2	仙茅, 巴戟天, 续断, 路路通
3	仙茅, 红花, 黄柏, 当归, 补骨脂
4	鸡血藤, 川芎, 路路通, 地黄, 淫羊藿
5	山茱萸, 龟甲, 牛膝, 淫羊藿
6	黄柏, 丹参, 甘草, 熟地黄

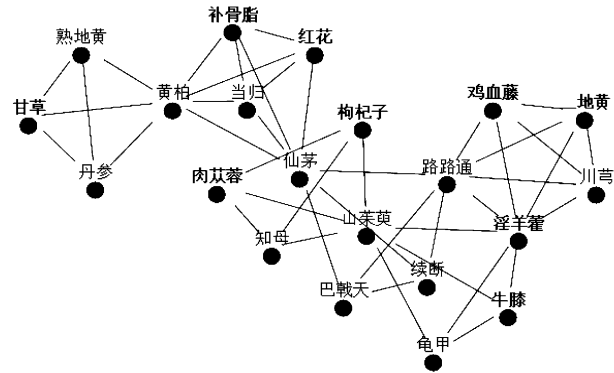


图 3 治疗 SANFH 新处方的药物网络

Fig. 3 Drug network of new prescriptions in treatment of SANFH

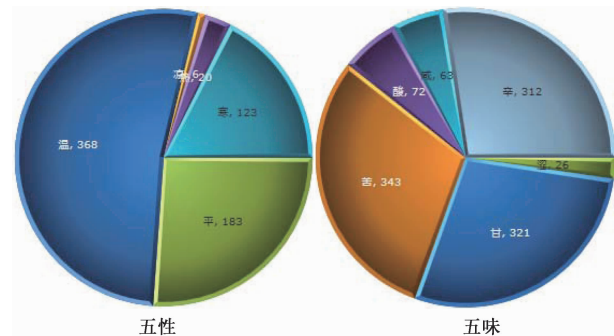


图 4 114 味中药中五性、五味所占比重

Fig. 4 Percentage of five properties and five tastes in 114 herbs

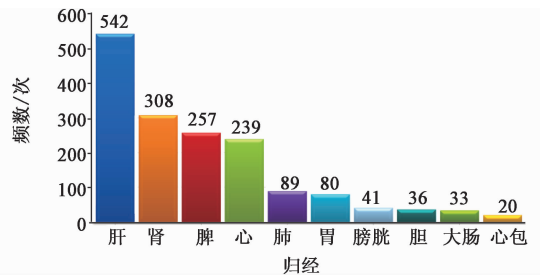


图 5 114 味中药中归经频数

Fig. 5 Frequency of meridian tropism in 114 herbs

期多药毒化热, 热毒蕴结^[8]; 热毒蒸化阴精, 后期则可见气阴两虚的证型, 其治疗关键在于辨明虚实轻重, 故根据不同证型, 酌情配伍具有清热、止痛、益气、养阴等功效的药物为辅, 相辅相成, 标本同治。

3.1 药物频次分析 通过系统分析, 毕教授擅用药物分别为当归、牛膝、续断、骨碎补、甘草、熟地黄、川芎、黄芪、红花、丹参。其中, 《魏氏家藏方》卷八中记载, 续断一两, 牛膝一两(酒浸) 成续断散, 主治老人转筋骨痛, 可强筋骨通经脉; 《医垒元戎》记载当归、熟地黄成益血丹, 为养血要品, 合用则生血有源; 《圣济总录》卷一百四十五方, 芍药汤基础上加熟地黄, 地黄(频次 28) 成当归汤, 主治跌仆损伤, 筋骨疼痛; 当归、黄芪成当归补血汤, 《正体类要》云: “杖创伤, 金疮等致血气损伤等症”; 《圣济总录》卷五十八牛膝丸(牛膝, 续断, 川芎, 地黄), 功能壮筋骨, 补肝肾; 《外伤可惜》驳骨丸(乳香、没药、自然铜、土鳖虫) 功能活血化瘀, 接骨续筋; 《圣济总录》卷一百二十方, 骨碎补散功可补肾气; 《医宗金鉴》桃红四物汤(桃仁、红花、当归、川芎、芍药、熟地黄) 既能活血, 又能养血, 攻补兼施, 药理实验研究表明桃红四物汤具有扩张血管, 改善微循环, 增加红细胞等功效^[9]。以上诸方合用, 共奏补养肝肾, 养血活血, 化瘀止痛之功。

通过对用药模式和规则进行分析, 将支持度提高至 35% 后, 筛选出当归、牛膝、续断、骨碎补 4 味核心药物, 而毕教授擅用的药对前 4 个组合也是由此 4 味药构成, 即为《证治准绳》续断丹加骨碎补而成。《汤液本草》曰: “当归入手少阴, 足厥阴、太阴经”, 其补血活血, 兼能止痛, 为血中之气药。现代药理研究表明, 当归多糖通过间接与直接途径促进动物机体的淋巴细胞与造血微环境中的基质细胞合成与分泌“粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子样”物质, 从而有效促进粒单系血细胞的发生^[10]。《神农本草经》言: “牛膝主寒湿痿痹, 四肢拘挛, 膝痛不可屈伸, 逐血气, 伤热火烂, 堕胎, 久服轻身耐老”, 现

代研究证实,牛膝具有抗骨质疏松和改变血液流变学等作用^[11]。《滇南本草》:云“续断,补肝,强筋骨,走经络,止经中酸痛……”张兴^[12]用续断和丹参的提取液制备续断骨合液注射于大鼠骨折断端部位,结果显示续断骨合液对骨折的愈合和修复有明显的促进作用。《开宝本草》:“骨碎补主破血,止血,补伤折”,陈顺等^[13]在探讨丹参和骨碎补对激素性股骨头坏死的防治机制及其交互作用中发现骨碎补能提高血钙、磷水平,能激活成骨细胞,提高股骨头的骨密度,能预防激素性骨质疏松。以上4药合用,攻补兼施、标本兼顾,这也正体现了毕教授治疗 SANFH 处方思想,其诸多处方也多由此化裁而来。

3.2 新方分析 在本研究中,得出的新处方也反映了毕教授临证思想。比如新处方“肉苁蓉、山茱萸、枸杞子、知母”,其中肉苁蓉为滋肾补精血之要药;山茱萸补益肝肾,《雷公炮制论》言其能状元气;枸杞子补肝肾、益精,《神农本草经》记载:“久服能坚筋骨”;知母可入肾经,可清利由激素所致热毒。如“黄柏、丹参、甘草、熟地黄”,其中丹参一味,功同四物;甘草、熟地可有益气滋阴之效,兼可防黄柏清燥太过。本研究中这些新处方的发现为进一步探讨毕荣修教授治疗 SANFH 的用药规律提供了更多的参考,同时也提供了新的处方思路与方法。

3.3 性味归经分析 图4~5显示,温性中药占据了绝大部分,此处主要运用其具有温肾助阳、散寒止痛、温通经脉等功效,研究表明,温性中药能够提高中枢神经系统的兴奋性,促进呼吸、代谢、循环系统的活动及内分泌系统的功能^[14]。在温性中药中最主要的药味为“辛”,辛味药具有“能散、能行”的药效特点,可发散、行气、活血,《医学启源》曰:“辛泻气”,《内外伤辨惑论》夜记载:“辛味下咽,先攻泻肺之气”;均说明辛具有能行气,破气之功效。气为血之帅,血为气之母,气能推动血液循行于脉内,辛能行气,故亦能行血,调达气机升降,通行血脉,使气血运行通畅。热可致瘀,气滞亦可致血瘀,气虚也致瘀,治应清热,理气,补气,苦味药能泄、能燥。《黄帝内经》曰:“苦者直行而泄”,说明很多活血祛瘀中药的功效与苦味相关^[15]。研究中114味中药,以肝肾经为之多,也正好验证了 SANFH 治疗中以补益肝肾为大法的科学性。

中医传承辅助平台软件将一般统计法、文本挖掘、关联规则、复杂系统熵方法等挖掘分析方法加以

集成,已经在名医医案数据挖掘、疾病方剂用药规律分析等方面得到了广泛的应用^[16]。本研究基于中医传承辅助系统,对毕荣修教授治疗 SANFH 的处方用药规律进行了数据挖掘研究。该系统在处方规律的研究上具有较强的科学性和实用性,为深入分析名中医经验提供了良好的平台,值得进一步推广和应用。

[参考文献]

- [1] Meyers M H. Osteonecrosis of the femoral head. Pathogenesis and long-term results of treatment[J]. Clin Orthop, 1988, 231(231):51-61.
- [2] Zalavras C G, Lieberman J R. Osteonecrosis of the femoral head; evaluation and treatment[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2015, 23(7):455-464.
- [3] 王昊,周金水. 激素性股骨头缺血性坏死的病理研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(23):3184-3186.
- [4] 郭自强,刘万林. 激素性股骨头缺血坏死病理机制的研究进展[J]. 中外医疗, 2014(30):197-198.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 陈建新. 中医证候的复杂系统建模及其与疾病的相关性研究[D]. 北京:中国科学院, 2008.
- [8] 毕荣修,陈煜峰. 激素性股骨头缺血性坏死早期辨治及临床疗效评价[J]. 山东中医药大学学报, 2014, 38(6):543-547.
- [9] 吴芸,陈志鹏,蔡宝昌,等. 桃红四物汤化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中成药, 2011, 33(11):1965-1968.
- [10] 刘颖. 浅议当归的化学成分与临床药理作用[J]. 中国医药指南, 2010, 27(8):51-53.
- [11] 沈舒,王琼,李友宾,等. 牛膝的化学成分和药理作用研究进展[J]. 海峡药学, 2011, 23(11):1-6.
- [12] 张兴. 续断骨合液对骨折愈合中钙盐积及血运重建影响的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2007.
- [13] 陈顺,关延彬. 骨碎补药理作用的研究进展[J]. 医药导报, 2006, 25(7):685-687.
- [14] 陈素红,吕圭源. “性、味结合归经”层面研究中药药性[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3):58-61.
- [15] 赖昌生,张惠莲. 苦味中药性能及功效特点分析[J]. 河南中医, 2015, 35(1):167-170.
- [16] 唐仕欢,申丹,卢朋,等. 中国传承辅助平台应用评述[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2):329-331.

[责任编辑 邹晓翠]