

基于中医传承辅助系统的糖尿病足外治方剂用药规律分析

王洪武¹, 郑纺^{1*}, 梁永利², 张新歌³, 田露¹

(1. 天津中医药大学中医学院, 天津 300193; 2. 济南市急救中心, 济南 250000;
3. 天津市南开大学化学学院功能高分子材料教育部重点实验室, 天津 300193)

[摘要] 目的: 对临床糖尿病足溃疡常用外治方剂进行分析、总结, 挖掘临床中药治疗糖尿病足外治法方剂组方规律, 以更有效指导临床治疗本病。方法: 基于中医传承辅助系统软件, 针对《CNKI 期刊全文数据库》的医学期刊中治疗糖尿病足的外用方剂, 录入中医传承辅助系统, 分析糖尿病足外治法方剂的组方规律。结果: 通过筛选, 收集明确外治法治疗糖尿病足方剂共 110 首, 中药 192 味。确定药物出现的频次, 演化得到核心组合 41 个, 糖尿病足治疗以益气活血, 清热解毒为主, 并形成新方剂 11 个。结论: 表明中医传承辅助系统可实现对方剂数据录入、管理、查询和分析, 可为今后的临床疾病治疗和基础研究提供有效指导, 是一个有价值的中医药研究辅助工具。

[关键词] 糖尿病足; 中医传承辅助系统; 用药规律

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0005-04

Analysis on Compositon Principles of Prescriptions for Diabetic Foot by Using Traditional Chinese Medicine Inheritance System

WANG Hong-wu¹, ZHENG Fang^{1*}, LIANG Yong-li², ZHANG Xin-ge³, TIAN Lu¹

(1. Chinese Medical College of Tianjin University Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

[收稿日期] 20120208(155)

[基金项目] 教育部博士点专项科研基金(20101210120005)

[第一作者] 王洪武, 副教授, 从事糖尿病及其并发症的研究, Tel: 13102153996, E-mail: whw897@sina.com

[通讯作者] * 郑纺, 副教授, 从事中医药防治骨代谢疾病研究, Tel: 13821193592, E-mail: black897@sohu.com

法提取出的药对及关联系数, 演化出 23 个核心组合, 进一步演化出 6 个新方。统观新处方中的核心药物, 人参、茯苓、甘草益心胆之气, 茯神、远志、龙齿、石菖蒲化痰宁心, 镇惊安神, 酸枣仁调血养心, 山药滋补肝肾, 填精益髓, 泽泻健脾渗湿, 清泄相火, 朱砂重镇安神, 人参、白术、甘草益气健脾, 半夏、茯苓、枳实健脾化痰, 理气和胃, 竹茹清心降火化痰, 符合失眠的基本治则, 临床可根据病性的虚实确定相应的治法, 实证在清肝泻火的基础上佐以宁心安神, 虚证则应在补益心脾的同时注重养心安神。系统分析得出的核心组合及新处方的临床价值, 尚需要通过溯源、临床医生的判读、临床试验的研究等进一步评判, 本文所做的探索为临床或基础研究提供了有益的线索。

本课题组将在此软件的基础上, 把文献记载与临床实际相结合, 不断在实践中检验分析得到的新处方, 对疾病的诊疗起到指导作用。

[参考文献]

- [1] 李健, 卢朋, 唐仕欢, 等. 基于中医传承辅助系统的治疗肺癆方剂组方规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 254.
- [2] 彭怀仁. 中医方剂大辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 36103.
- [3] 杨洪军, 赵亚丽, 唐仕欢, 等. 基于熵方法分析中风病方剂中药物之间的关联度[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(9): 706.
- [4] 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.
- [5] 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: 中国科学院研究生院, 2008.
- [6] Yang Hongjun, Chen Jianxin, Tang Shihuan, et al. New drug R&D of TCM: Role of data mining approaches[J]. J biological Systems, 2009, 17(3): 329.

[责任编辑 何伟]

2. Jinan City Emergency Center, Ji'nan 250000, China; 3. Nankai University Key Laboratory of Functional Polymer Materials Ministry of Education, Tianjin 300193, China)

[Abstract] Objective: To analyze the composing principles of the prescriptions for diabetic foot connected in the conferences of China National Knowledge Infrastructure (CNKI) using traditional Chinese medicine (TCM) inheritance system. **Method:** The prescriptions using for diabetic foot in the conferences of CNKI were collected. The composing principles were analyzed using revised mutual information, complex system entropy cluster and unsupervised hierarchical clustering in the TCM inheritance system after data entry. **Result:** Based on the analysis on 110 case of prescriptions, the frequency of each herb included in the database was computed, 41 core combinations and 11 new prescriptions were mined from the database. **Conclusion:** TCM inheritance system can be used for entry, administration, search and analysis of the prescriptions and is a helpful tool for the research of traditional Chinese medicine.

[Key words] diabetic foot; TCM inheritance system; composition principle

糖尿病足溃疡,是糖尿病神经、血管病变引起的下肢病变总称,可归属于中医学中“脱疽”、“消渴”、“血痹”等范畴。近年来相关医学文献显示,中医药治疗糖尿病足有独到优势,特别是外治法,临床主要用清热解毒、祛腐生肌、活血化瘀、温通经脉的中药,采用外洗、外敷、内服加外洗等法治疗,取得较好的临床疗效^[1]。

本文采用中国中医科学院中药研究所与中国科学院自动化研究所联合开发的中医辅助传承系统软件对 1994 年至今近 20 年期间医学期刊文献资料进行检索,选取具有代表性的治疗糖尿病足的 110 个中药外用方进行了全面统计,系统分析,以期对临床治疗本病有所裨益。

1 资料和方法

1.1 处方来源 《CHKD 期刊全文数据库》的医学期刊中治疗糖尿病足的外用方剂。

1.2 处方筛选 选取期刊中记载治疗糖尿病足,且方剂组成、剂量完整者。通过筛选,收集明确外治法治疗糖尿病足方剂 110 首,中药 192 味,中药名称参照《中国药典》^[2]规范名称。

1.3 数据分析^[3] 通过“中医传承辅助系统(V1.1)”中“数据分析”模块中“方剂分析”功能,进行用药规律分析。

第一步在中医疾病查询项中查询“消渴”、“脱疽”,将治疗糖尿病足的方剂提取出来。

第二步药物频次统计,将方剂中每味药物出现的频次按照由多到少排序,并导出 Excel 文件。

第三步组方分析,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,选择合适的相关系数和惩罚系数,然后点击

提取组合按钮。

2 结果

2.1 用药频次 近 20 年期刊记载临床治疗糖尿病足方剂 110 首,包含 192 味中药。应用“频次统计”可得到治疗糖尿病足中药频次由高到低的排序,使用频次在 5 以上的药物有 43 味,见表 1。

表 1 治疗糖尿病足方剂出现频次 ≥ 5 的药物

No.	中药名称	频率	No.	中药名称	频率	No.	中药名称	频率
1	当归	42	16	牛膝	13	31	麝香	7
2	黄芪	25	17	忍冬藤	12	32	黄连	7
3	乳香	23	18	生地黄	11	33	鸡血藤	6
4	红花	22	19	大黄	11	34	皂角刺	6
5	血竭	22	20	桃仁	11	35	白及	6
6	黄柏	22	21	水蛭	11	36	连翘	5
7	川芎	19	22	地龙	10	37	生黄芪	5
8	没药	18	23	甘草	10	38	全蝎	5
9	冰片	18	24	苦参	10	39	牡丹皮	5
10	赤芍	17	25	穿山甲	9	40	当归尾	5
11	丹参	17	26	天花粉	9	41	白术	5
12	金银花	16	27	紫草	8	42	麻油	5
13	白芷	15	28	苍术	8	43	土茯苓	5
14	桂枝	14	29	蜈蚣	8			
15	玄参	13	30	蒲公英	8			

2.2 基于改进的互信息法的药物关联度分析 根据本次治疗糖尿病足方剂数量、结合经验判断和不同参数提取出数据的预读,选择相关系数(correlation)为 10,惩罚系数(penalty)为 5,进行聚类分析,得到治疗糖尿病足方剂中 192 味中药之间的关联度,其中,将关联系数在 0.02 以上的 43 药对

进行列表,见表2。

表2 基于改进的互信息法的药物关联度分析

药对	关联系数	药对	关联系数
黄芪-牛膝	0.031 357	当归-紫草	0.022 02
乳香-珍珠	0.029 102	血竭-地龙	0.021 395
黄芪-黄柏	0.027 774	生地黄-百合	0.021 317
黄芪-麻黄	0.027 519	生地黄-怀牛膝	0.021 317
黄芪-太子参	0.027 519	忍冬藤-九里香	0.021 317
黄芪-茯苓	0.027 519	水蛭-鬼箭羽	0.021 317
黄芪-大黄	0.027 377	水蛭-土鳖虫	0.021 317
当归-牛膝	0.026 603	水蛭-壁虎	0.021 317
乳香-炉甘石	0.025 61	水蛭-枸杞子	0.021 317
乳香-象皮	0.025 61	水蛭-露蜂房	0.021 317
乳香-桃仁	0.024 888	桃仁-龙胆	0.021 317
苍术-百合	0.024 38	桃仁-壁虎	0.021 317
苍术-九里香	0.024 38	桃仁-露蜂房	0.021 317
黄芪-虎杖	0.023 393	桃仁-百合	0.021 317
黄芪-细辛	0.023 393	忍冬藤-桂枝	0.021 054
玄参-没药	0.022 616	蜈蚣-白术	0.020 969
当归-当归尾	0.022 527	苍术-土茯苓	0.020 969
乳香-甘草	0.022 498	当归-甘草	0.020 826
桂枝-知母	0.022 396	黄芪-冰片	0.020 807
黄芪-苦参	0.022 146	黄芪-没药	0.020 807
蜈蚣-桃仁	0.022 042		

2.3 基于复杂系统熵聚类的核心组合分析 以改进的互信息法的分析结果为基础,按照相关系数与惩罚系数的约束,基于复杂系统熵聚类,演化出3~5味药的核心组合共计41个,见表3。

表3 基于复杂系统熵聚类的核心组合

No. 核心组合	No. 核心组合
1 当归-桂枝-黄芪-川芎	22 蜈蚣-鸡血藤-百合
2 当归-桂枝-黄芪-玄参	23 蜈蚣-鸡血藤-土鳖虫
3 当归-黄芪-川芎-水蛭	24 乳香-白芷-没药
4 当归-川芎-水蛭-丹参	25 忍冬藤-苦参-地榆
5 当归-川芎-水蛭-穿山甲	26 川芎-桃仁-地龙
6 忍冬藤-苦参-苍术-百部	27 川芎-赤芍-地龙
7 忍冬藤-苦参-苍术-千里光	28 川芎-穿山甲-茯苓
8 桂枝-玄参-冰片-血竭	29 蜈蚣-生地黄-龙胆
9 黄芪-川芎-水蛭-桃仁	30 水蛭-穿山甲-白芷
10 玄参-乳香-冰片-血竭	31 乳香-白芷-血竭
11 乳香-冰片-血竭-赤石脂	32 白芷-血竭-虫白蜡
12 乳香-冰片-血竭-龙骨	33 桂枝-黄柏-玄参
13 忍冬藤-苍术-羌活	34 桂枝-川芎-地龙
14 蒲公英-天花粉-百合	35 黄芪-水蛭-白术

续表3

No. 核心组合	No. 核心组合
15 白芷-丹参-甘草	36 黄芪-玄参-知母
16 蜈蚣-生地黄-土鳖虫	37 黄芪-玄参-乳香
17 蜈蚣-生地黄-鳖虫	38 黄柏-苦参-百部
18 乳香-没药-透骨草	39 黄柏-水蛭-桃仁
19 当归-苦参-苍术	40 玄参-牛膝-虎杖
20 当归-白芷-丹参	41 乳香-冰片-没药
21 白芷-天花粉-甘草	

2.4 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,点击系统中“提取组合”按钮,通过无监督的熵层次聚类算法,有22个核心组合,见表4。经过进一步聚类可以得到11个新处方,见表5。

表4 用于新方聚类的核心组合

No. 核心组合1	核心组合2
1 蜈蚣-鸡血藤-龙胆	蜈蚣-鸡血藤-百合
2 蜈蚣-生地黄-土鳖虫	蜈蚣-生地黄-鳖虫
3 当归-白芷-丹参	白芷-丹参-甘草
4 桂枝-黄柏-玄参	桂枝-玄参-冰片-血竭
5 桂枝-川芎-地龙	川芎-桃仁-地龙
6 黄芪-玄参-乳香	玄参-乳香-冰片-血竭
7 乳香-白芷-血竭	乳香-冰片-血竭-赤石脂
8 乳香-冰片-没药	乳香-没药-透骨草
9 当归-桂枝-黄芪-川芎	当归-桂枝-黄芪-玄参
10 当归-黄芪-川芎-水蛭	当归-川芎-水蛭-穿山甲
11 忍冬藤-苦参-苍术-百部	忍冬藤-苦参-苍术-千里光

表5 基于熵层次聚类的治疗糖尿病足的新处方

No.	候选新处方
1	当归-桂枝-黄芪-川芎-玄参
2	当归-黄芪-川芎-水蛭-穿山甲
3	当归-白芷-丹参-甘草
4	桂枝-黄柏-玄参-冰片-血竭
5	蜈蚣-鸡血藤-龙胆-百合
6	蜈蚣-生地黄-土鳖虫-鳖虫
7	桂枝-川芎-地龙-桃仁
8	黄芪-玄参-乳香-冰片-血竭
9	乳香-白芷-血竭-冰片-赤石脂
10	乳香-冰片-没药-透骨草
11	忍冬藤-苦参-苍术-百部-千里光

3 讨论

参照1999年国际糖尿病足工作组(IDF)的定义^[4],糖尿病足为与局部神经异常和下肢远端外周血管病变相关的足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏。坏疽为皮肤及皮下组织(肌肉、肌腱、关节或

骨) 持续性坏死,提示不可逆损害,如不进行截肢手术,治愈几无可能。本文采用“中医传承辅助系统”软件,录入临床应用的治疗糖尿病足的方剂,分析得到治疗糖尿病足外治法药物使用频次;基于互信息法提取出药对及关联系数^[5]。用药组合以黄芪、当归、红花、血竭、川芎、桂枝、玄参、金银花、甘草等为主配伍,这与临床糖尿病足早期多采用保守治疗有关;治则以益气活血化瘀、清热解毒为主,糖尿病坏疽期则以外科治疗为主,故消痈排脓的中药反而频率较少^[6]。通过对外用方剂分析可以发现,糖尿病后期肢端缺血合并溃疡者多采用清热解毒与活血通络、祛腐生肌的中药合用。常用药物有黄连、大黄、苦参、黄柏、乳香、没药、炉甘石、明矾、冰片等。基于复杂系统熵聚类分析演化出 41 个核心组合,其中 22 个核心组合进一步演化出 11 个新方,这也为该病临床和基础研究提供了有益的线索。

徐大椿在《医学源流论》中指出:“用膏贴之,闭塞其气,使药性从毛孔而入其腠理……较之服药尤为有力”。中医外治法是治疗糖尿病足的特色疗法之一,结合本软件分析结果,发现外用药治疗核心组合有当归、黄芪、川芎、玄参、甘草配伍,对我们前期“四妙勇安汤/复合水凝胶调控糖尿病溃疡局部微环境研究”课题的研究有所启发,对中药配伍进行优化,以四妙勇安汤加黄芪为主,使之更有效地针对

糖尿病足溃疡的病因病机,以益气清热解毒为主,与酸敏感水凝胶材料制备三维复合物,进一步探讨中药/水凝胶复合物作为一种新型的中药剂型调控糖尿病溃疡局部微环境的作用。本研究对中药治疗糖尿病溃疡的作用机制有所阐发,也对临床治疗提供新思路、新方法。

[参考文献]

- [1] 杨群英,薛耀明,曹瑛,等. 糖尿病足溃疡的临床特点及危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(3):189.
- [2] 中国药典. 一部[S]. 2010:1.
- [3] 李健,卢朋,唐仕欢,等. 基于中医传承辅助系统的治疗肺病方剂组方规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 18(2):254.
- [4] 国际糖尿病足工作组. 糖尿病足国际临床指南[M]. 北京:人民军医出版社, 2003:6.
- [5] 杨洪军,赵亚丽,唐仕欢,等. 基于熵方法分析中风病方剂中药物之间的关联度[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(9):706.
- [6] 张坤朋,黄允瑜,于秀辰. 糖尿病足中医外治法研究[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版, 2006, 13(3):44.

[责任编辑 何伟]