

数据挖掘口服中药治疗膝骨关节炎的用药规律

陈仕琦¹, 张 劲²

¹湖北中医药大学, 针灸骨伤学院, 湖北 武汉

²武汉市中医医院, 骨伤科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年2月20日; 录用日期: 2023年3月14日; 发布日期: 2023年3月28日

摘 要

目的: 通过数据挖掘分析的方法来得到口服中药治疗膝骨关节炎用药规律, 希望可以给临床一些参考思路。方法: 用“膝”“关节炎”“中药”等关键词对中国知网以及万方数据知识服务平台从2020年1月迄今和中药口服治疗膝骨关节炎有所关系的全部论文检索, 通过古今医案云平台, 对筛选出来的处方通过药物使用频率分析、药物性质及作用研究、二味药物之间的关联分析、药物的聚类分析和其中的复杂网络分析。结果: 口服中药治疗膝骨关节炎用药频率排名前3的药物依次为当归、牛膝、独活; 主要归经为肝、肾、脾经, 主要功效为强筋骨、补肝肾、祛风湿; 药性以温、平、微温为主, 药味以甘、辛、苦味为主; 药物关联分析表明置信度排名前三的中药组合为“秦艽-当归”、“杜仲-当归”、“细辛-防风”; 聚类分析表明高频中药可分为5种不同功用的组合; 复杂网络分析表明各位医家医治膝骨关节炎的核心处方是独活寄生汤加减。通过结果可以给临床一些更优良的对于口服中药治疗膝骨关节炎的思路。

关键词

口服中药, 膝骨关节炎, 数据挖掘, 用药规律

Data Mining on the Medication Rule of Oral Chinese Medicine in the Treatment of Knee Osteoarthritis

Shiqi Chen¹, Jing Zhang²

¹College of Acupuncture and Orthopaedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Orthopedics and Traumatology, Wuhan Hospital of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Abstract

Objective: Through the method of data mining and analysis, we can get the medication rules of oral Chinese medicine in the treatment of knee osteoarthritis, hoping to give some reference ideas to clinical practice. **Methods:** Search all papers related to the oral treatment of knee osteoarthritis by traditional Chinese medicine on CNKI and Wanfang Data Knowledge Service Platform from January 2020 to date with the keywords of “knee”, “arthritis” and “traditional Chinese medicine”. Through the ancient and modern medical record cloud platform, analyze the selected prescriptions through drug use frequency analysis, drug properties and effects research, and correlation analysis between the two drugs Cluster analysis and complex network analysis of drugs. **Results:** The top 3 drugs in the treatment of knee osteoarthritis with oral Chinese medicine are *Angelica sinensis*, *Achyranthes bidentata* and *Angelica pubescens*; the main meridians are liver, kidney and spleen meridians. The main functions are strengthening muscles and bones, tonifying liver and kidney, and removing wind and dampness; the drug properties are mainly warm, mild and mild, and the taste is mainly sweet, spicy and bitter; the drug association analysis showed that the top three Chinese medicine combinations with confidence were “*Gentiana macrophylla* - *Angelica sinensis*”, “*Eucommia ulmoides* - *Angelica sinensis*” and “*Asarum* - Fangfeng”; Cluster analysis shows that high-frequency Chinese medicine can be divided into five different functional combinations; Complex network analysis shows that the core prescription for treating knee osteoarthritis is Duhuo Parasitic Decoction plus or minus. The results can provide some better ideas for clinical treatment of knee osteoarthritis with oral Chinese medicine.

Keywords

Oral Chinese Medicine, Knee Osteoarthritis, Data Mining, Medication Rule

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膝骨关节炎, 是一类以关节痛和僵硬症状为主要表现的退行性膝关节病变, 其疾病特点主要表现为关节软骨被严重损伤、关节软骨下骨重塑、滑膜关节的反应性新骨形成, 和各种严重的滑膜炎症状。在局部症状中膝关节痛的出现几率约为 100%, 是该病中最主要的表现。膝骨关节炎的疼痛严重干扰了病人的正常生活与工作, 会使病人产生了不安情绪, 以至不能站立或走动。并随着病程增长, 逐渐发生了膝关节畸形、股四头肌萎缩[1]。王斌等[2]的调查结果表明膝骨关节炎发生率约为 18%, 其中男性患病率约为 11%, 女性患病率为 19%, 而女子膝骨关节炎发生率则明显超过男子($P < 0.05$)。目前在我国膝骨关节炎发生率较多, 中老年患者发病率高达 17%, 且发病负担也较高。西医可以使用非甾体抗炎药来止痛抗炎和阿片类药物急性镇痛, 但不良反应对胃肠道造成的副作用同样很大, 阿片类药物的成瘾性也很严重[3]。而传统中医则在膝骨关节炎的诊治当中累积了大量的临床经验, 对改善病情方面疗效显著, 且无明显副作用, 安全系数也较高[4]。本研究试图利用数据挖掘, 研究以口服中医药治疗膝骨关节炎的处方及其药物规律, 希望能给临床带来优良的行方思路。

2. 对资料的收集与选择

2.1. 收集方法和成果

以“膝”“关节炎”“中药”等关键字,对中国知网以及万方数据知识服务平台自2020年1月迄今出版的所有关于中医口服治疗膝骨关节炎的有关论文展开了搜索,得出相应论文一千零一十一篇,查阅文题和摘录初筛得一百二十一条,通过查阅本文内容复筛得出符合条件的现代临床治疗RCT论文九十六篇,共处方九十六张,所涉及中草药共一百八十二味,用药频次一千一百四十四个。

2.2. 对收集资料的使用与剔除

2.2.1. 使用的标准

1) 文献中的研究是临床随机对照试验(RCT); 2) 具有膝骨关节炎的标准,其标准多采用《膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)》[5]及《膝关节骨关节炎疗效评定标准》[6]; 3) 治疗组中主要使用内服中草药来治疗; 4) 处方中有确定的中药组成、药量和口服方法; 5) 治疗有良好的效果。

2.2.2. 剔除不合格的文献标准

1) 文献中数据有缺失,比如中医方剂不齐全或无用药剂量等; 2) 学术论文品质差或反复出版的学术论文; 3) 综合分析类、动物试验类、学术会议研究论文类、个案研究类学术论文。

2.3. 资料筛选

通过二位人员按照资料的使用、剔除要求对资料进行初筛,抽取数据,将选取的方药录入古今医案云平台[7],为避免资料录入中发生错误,由其他二位人员对初筛资料进行汇总和核对,以保证数据真实性。

2.4. 数据选择标准

数据标准化管理根据2015版的《中国药典》[8]和《中药学(全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材)》[9]对其实行数据标准化管理: 1) 对药材名称中不遵循专业标准的实行统一规范名称,如: 芎藭、胡藭统称为川芎,元胡、玄胡统称为延胡索; 2) 药物炮制前后区别较大的予以不同规范名称,比如黄芪和炙黄芪; 3) 对药材的性味归经与作用都按照国家同一标准加以归纳,如当归: 甘、辛、温,归肝、心、脾经,补气活血,调经镇痛。

2.5. 数据分析的途径

数据分析的挖掘和统计处理通过古今医案云平台软件系统,对医治膝骨关节炎的内服药物使用了药物使用频率分析、药物性质及作用研究、二味药物之间的关联分析、药物的聚类分析和其中的复杂网络分析。

3. 分析

3.1. 药物使用频率分析

在九十六个内服治膝骨关节炎药方中,治疗频数 ≥ 20 次的药材共有十六味,其中应用频数位居前十的为当归、牛膝、独活、甘草、川芎、杜仲、茯苓、桑寄生、秦艽、防风,见图1。

3.2. 药物性质及作用研究

在对九十六张治愈膝骨关节炎的内服方剂中药材性质与作用统计后可以看到,四气中温性药性的中

药数量最多, 有 386 频次; 五味中以甘味药性的数量最多, 有 621 频次; 归经中排首位的为肝经, 共 665 频次; 而在功效上则首推强筋骨的作用, 共 149 频次, 见表 1。

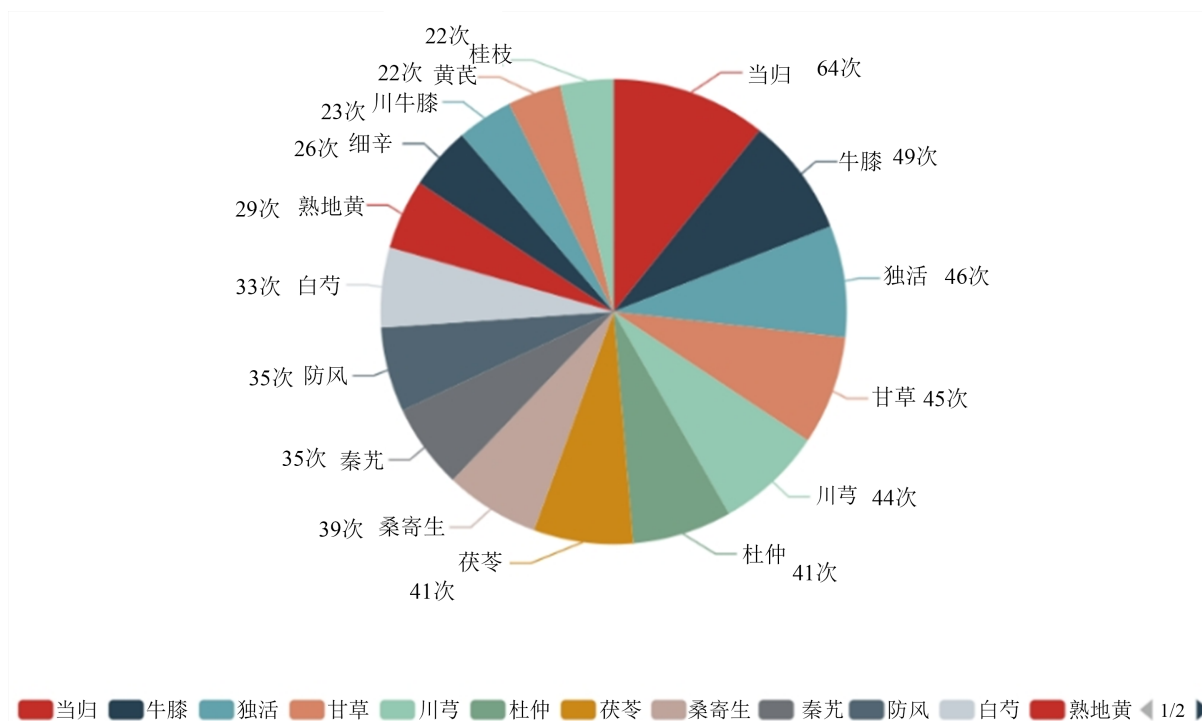


Figure 1. Drugs with drug frequency ≥ 20 times in 96 prescriptions

图 1. 96 张处方中用药频次 ≥ 20 次的药物

Table 1. The properties and effects of 96 prescriptions

表 1. 96 张方剂中药物性质及作用

四气	频次	五味	频次	归经	频次	功效	频次
温	386	甘	621	肝	665	强筋骨	149
平	322	辛	472	肾	464	补肝肾	138
微温	171	苦	406	脾	441	祛风湿	109
寒	75	酸	106	心	324	润肠通便	82
微寒	68	淡	71	肺	257	祛风止痛	79
凉	22	微苦	55	胃	184	调经止痛	77
大热	20	咸	40	膀胱	163	利尿通淋	73
热	9	涩	16	胆	88	逐瘀通经	73
大寒	0	微辛	1	心包	45	祛风除湿	72
		微咸	0	大肠	24	补血活血	64
				小肠	12		
				三焦	1		

3.3. 二味药物之间的关联分析

通过古今医案云平台服务软件提供的数据挖掘功能开展了组方规律的分析, 通过在这九十六个中医

方剂中发现结果。同现频率意味着这二味药物一起组方的频率, 置信度表明当一味药物组方的时候, 而另一味药物同时组方的几率; 支持度表明二味药物一起组方的几率; 提升度表明二味药物它们的置信度和二位药物中的后一味药物同时组方的几率的百分比, 从而体现出在关联规则中的二味中医药的正关联性, 提升度 > 1 且越高说明正关联性越多, 提升度 < 1 且越低说明负关联性较多, 提升度 $= 1$ 说明无关联。在设定置信度 ≥ 0.50 , 且支持度 ≥ 0.20 , 则根据置信度由高至低的情况降序执行。在九十六个内服治疗膝骨关节炎的中药配方当中, 应用频率比较多的具有高度相关性的用药组成是: 秦艽 - 当归(34)、杜仲 - 当归(39)、细辛 - 防风(24)、细辛 - 当归(24)、川芎 - 当归(40)、防风 - 当归(32)、桑寄生 - 当归(35)等, 见表 2。

Table 2. Analysis of drug association rules in 96 prescriptions

表 2. 96 张方剂中药物关联规则分析

中药	中药	共现度	置信度	支持度	提升度
秦艽	当归	34	0.97	0.35	1.45
杜仲	当归	39	0.95	0.41	1.42
细辛	防风	24	0.92	0.25	2.52
细辛	当归	24	0.92	0.25	1.38
川芎	当归	40	0.91	0.42	1.36
防风	当归	32	0.91	0.33	1.36
桑寄生	当归	35	0.9	0.36	1.35
细辛	独活	23	0.88	0.24	1.84
独活	当归	40	0.87	0.42	1.3
桑寄生	独活	34	0.87	0.35	1.82

3.4. 中药聚类分析方法

通过古今医案云平台的数据挖掘功能, 对九十六张方剂中频次 ≥ 22 的使用频率较高的中药使用了聚类分析的方法, 分别把条件设置成“Lance 距离法”和“最长距离法”, 并把间距 > 120 当成界限, 把上述药材细分成五种各个功能的组成: 第 1 组是川牛膝, 以其活血通经、通利膝骨关节为长, 主治膝骨关节的痹疼; 第 2 组为桂枝、黄芪, 以桂枝祛风散寒、温通经络, 以黄芪补气升阳、利水消炎、行滞通痹, 两者合用产生了祛风除湿, 调经镇痛的作用; 第三组是白芍、熟地黄, 第 4 组是当归、川芎、牛膝、甘草、茯苓, 这二个组成是由八珍汤加减, 以补益气血运行的功效, 白芍养血敛阴、熟地黄滋阴补血、当归养血和营、川芎活血行气、牛膝活血祛瘀、茯苓健脾渗湿、甘草益气补脾和中, 并调和诸药, 诸药合运利于治疗膝骨关节炎患者日久之后的气血两虚证; 第 5 组是防风、细辛、秦艽、独活、杜仲、桑寄生, 为独活寄生汤基本组成部分, 用其祛风散寒, 除湿止痛, 利于膝骨关节炎疼痛缓解, 见图 2。

3.5. 复杂网络分析

通过古今医案云平台软件的“复杂网络分析”功能(设置条件为: 每个节点与其他节点之间的最大边权重必须大于 25), 在九十六个治膝骨关节炎的中药方剂当中选择了最基础药物组成成分是: 当归、牛膝、独活、甘草、川芎、杜仲、茯苓、桑寄生、防风、秦艽、白芍、熟地黄、细辛, 从而进一步确定: 各位医生治膝骨关节炎的基础方剂均为独活寄生汤加减。复杂网络图见图 3。

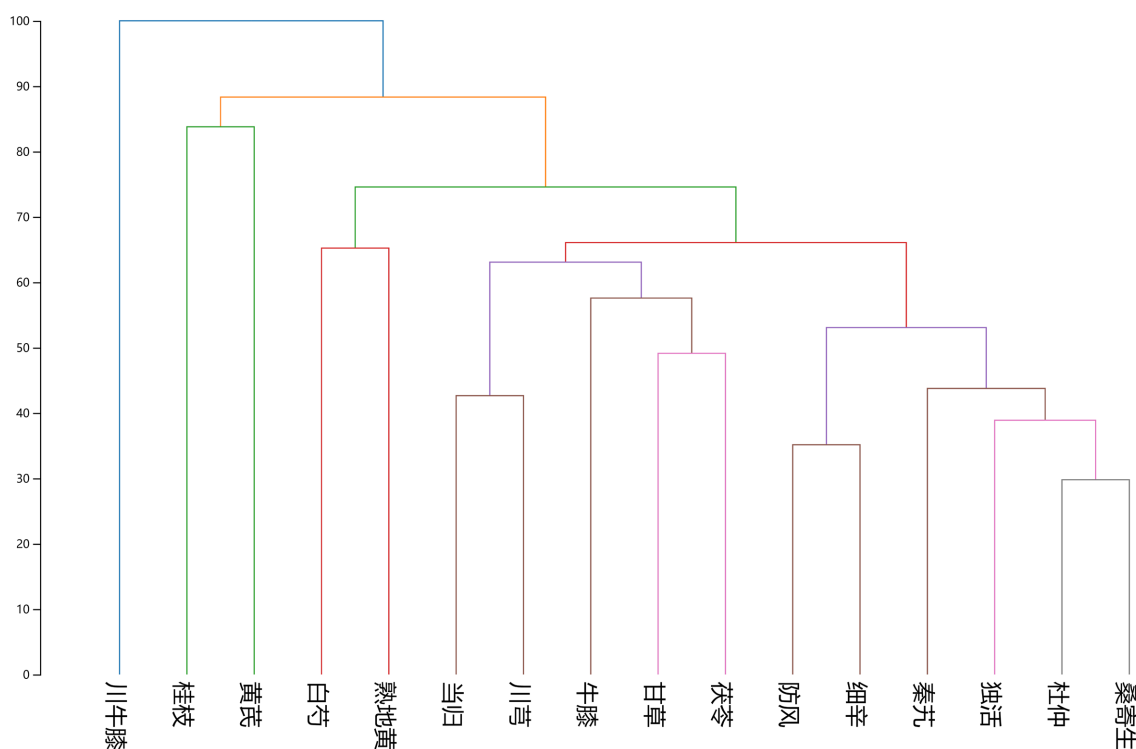


Figure 2. Cluster analysis of drugs in 96 prescriptions

图 2. 96 张处方中药物聚类分析图

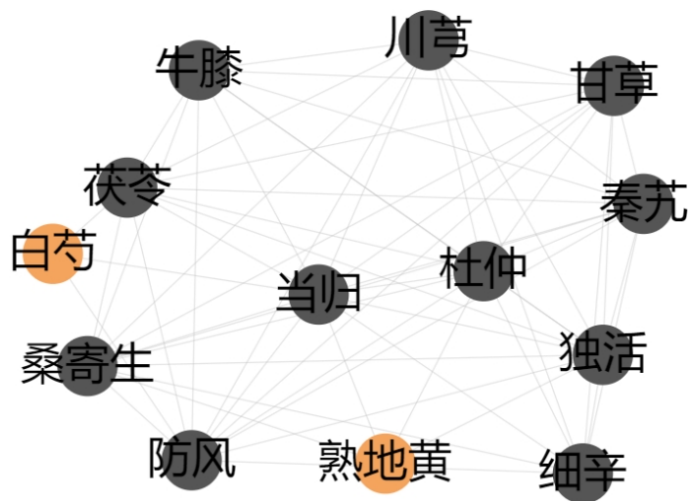


Figure 3. Complex network diagram of core drugs in 96 prescriptions

图 3. 96 张处方中核心药物复杂网络图

独活寄生汤中以独活埋伏风，祛下焦和筋骨之间的风寒湿邪；以细辛，发散阴经风寒、祛筋骨风湿以镇痛；防风祛风邪以胜湿；秦艽去风湿舒筋；桑寄生、杜仲、牛膝祛风燥湿，兼补肝肾；当归、川芎、熟地黄、白芍养血活血；茯苓补气健脾而甘草调合诸药，能够有效减轻膝关节炎的症状。现代科学研究^[10]发现独活寄生汤治疗膝关节炎的总有效率为 90%，具有缓解关节酸痛、水肿以及改善功能活动的作用，且稳定性好，无不良反应的疗效也予以了充分肯定。

4. 讨论

依据临床上常见的病症与体征, 膝骨关节炎属中医上“膝痹”的范围, 是因为风、寒、湿、热等外邪侵入身体, 闭阻经脉, 兼有运行不畅而引起的肌腱、筋骨、关节的疼痛、麻木、重着、屈伸不利或关节肿大等临床表现[11]。肾气不足, 或常年劳作体虚, 或外邪侵袭、外伤久积, 或年迈多病致身体脏腑、气血功能障碍等是膝骨关节炎的主要原因。

本论文利用古今医案云服务软件, 对各大期刊资料库进行挖掘, 探讨中医师药物治疗膝骨关节炎的辨证方法及其临床使用原则。对筛选出的九十六个中医方剂的频次研究表明, 应用频率高的中药依次为当归、牛膝、独活、甘草等。当归是血中圣品, 古人所说的治风先治血, 而血行之后风自灭, 所以当归属活血补气, 调经镇痛, 还可以祛风湿止疼。董晴[12]等研究发现当归有着增强造血机能、镇痛等功效; 牛膝活血化瘀通经, 兼可利尿通淋, 并且有着补肝肾、强筋骨的药效, 亦可引药下行, 到达病所。现代科学研究证明, 牛膝还有抗骨质疏松和抗炎的功效, 研究中显示牛膝水提取液经过 D101 型的大孔树脂采用 50%乙醇洗脱后的部位具有抗骨质疏松的作用, 并且该部位对肉芽肿胀具有一定的抑制作用, 提现了牛膝的抗炎作用[13]; 独活可散里之伏风, 祛湿止痛, 医治风寒湿痹。周璐丽[14]从独活中提取出香豆素类成分进行研究发现, 此成分能够抗炎、抗凝血、抗癌等; 甘草含有益气补中、缓急镇痛、调和药性等疗效[15], 所以甘草在处方时可缓和其他中药的副作用, 并防止了祛风燥湿药物辛散太过。以上高频中药既反映了古代医家药物研究的延续, 也融合了现代医学研究成果, 用以改善膝骨关节炎的情况, 提高生活质量。

中药的功能方面研究显示, 四气中以温性的、平性的药物居多, 性平, 则功能稳定, 性温, 能促进气血的正常运转, 其中补益气血为伤科病行方的基础; 而五味中甘味、辛味较多, 甘, 能补、能和、能缓, 有和中止痛、调节药性的功能, 辛, 能散、能走、能化, 有行气活血、祛寒温中功能, 甘辛两种药加在一起使用, 既能缓膝骨关节炎的风寒湿性疼痛, 又可标本并重, 此类思路, 都应该受到医学的关注; 而归经研究则表明膝骨关节炎病变主要以肝、肾、脾为主, 病理特征主要体现在: 肝失条达则诸筋失养, 干扰骨关节活动; 肝亏则人体骨髓失充, 引起痹疼, 预后不佳; 肾失健运则为水湿内源性, 引起膝关节水肿。所以医学上治膝骨关节炎多用入肝、肾、脾经的方法, 这就和在作用分析上通过补肝肾强筋骨的原则不谋而合。

最后在药物的复杂网络分析的处理上便可得出, 其中独活寄生汤加减是医治膝骨关节炎的最基本方剂, 基本理论上是祛风散寒、补肺肾、养经络气血, 但在临证时, 由于每位病人的实际情况也各异, 因此方剂亦相应的作出加减, 而加减的方法可以通过之前二味药物的关联分析进行相应的加减, 分为以下四种: 膝屈肌不利者, 加川牛膝; 脉浮身重, 汗出恶风者, 加桂枝、黄芪; 发病日久, 气血二虚者, 加白芍、熟地黄、当归、川芎、牛膝、甘草、茯苓; 膝关节酸痛难耐者, 加防风、细辛、秦艽、独活、杜仲、桑寄生。

本研究运用了数据挖掘方式, 对中国各大数据库上中药口服治疗膝骨关节炎的方剂用药规律, 从几个维度上展开了研究, 经过大量数据分析和作出结论, 进一步提高了以后对于膝骨关节炎的组方用药的认识, 还可以给治疗患者的医生提供了更多的行方思路。

参考文献

- [1] 申延清, 刘凤霞, 曹红, 马爱国. 膝骨关节炎患者的临床表现及相关影响因素[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(9): 1643-1646.
- [2] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 帖儒修, 张志强, 林剑浩, 卫小春. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.

-
- [3] 陈定家, 刘军. 中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病(膝关节炎) [J]. 康复学报, 2019, 29(3): 1-7.
- [4] 刘淑刚, 王金榜. 现代中医对膝关节炎的认识[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(13): 1473-1475.
- [5] 陈卫衡, 刘献祥, 童培建, 詹红生. 膝关节炎中医诊疗专家共识(2015年版) [J]. 中医正骨, 2015, 27(7): 4-5.
- [6] 周益友, 赵勇, 汪玉江, 张秀红, 王丽芳, 刘俊昌, 王新军. 膝关节骨关节炎疗效评定标准综述[J]. 新疆中医药, 2011, 29(4): 107-109.
- [7] 于琦, 李敬华, 李宗友, 王映辉, 孙晓峰, 于彤, 高宏杰, 田野, 徐丽丽. 基于本体的中医医案知识服务与共享系统构建研究[J]. 中国数字医学, 2017, 12(5): 103-105.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 87.
- [9] 钟赣生. 全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材·中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 264.
- [10] 孙学东, 姚华, 姚杰, 高天好. 独活寄生汤加减治疗膝关节炎[J]. 北京中医药, 2008, 27(5): 361-363.
- [11] 余庆阳, 黄巍. 膝关节炎从痹论治的病因与证候探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(3): 40-43.
- [12] 董晴, 陈明苍. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(2): 32-34.
- [13] 胡婷婷, 张振凌. 中药牛膝化学成分、药理作用及储藏保管[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(13): 3321-3322.
- [14] 周璐丽, 曾建国. 独活化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2019, 21(12): 1739-1748.
- [15] 张利. 甘草的药理作用及现代研究进展[J]. 中医临床研究, 2014(10): 147-148.