

基于中医传承辅助系统的马勇治疗颈椎病用药规律分析

顾鸣¹ 马勇^{1△} 郭杨¹ 陈雯玥¹ 孙杰¹ 司誉豪¹ 王礼宁¹

[摘要] **目的:**借助中医传承辅助系统(V2.5),探讨马勇教授治疗颈椎病的用药经验。**方法:**收集马勇教授治疗颈椎病的门诊处方,通过使用中医传承辅助系统中的熵聚类及关联规则等方法挖掘出马勇教授的组方特点和用药规律。**结果:**1)共计纳入253首处方,涉及65种药物,累计使用频次共3205次。2)使用频次在18次以上的药物共28种,其中使用频次最高(114次以上,为高频使用药物)的14味药物分别为黄芪、桂枝、炒白芍、鸡血藤、附子、干姜、当归、炙甘草、威灵仙、川芎、葛根、枳壳、木瓜、桃仁。3)依据方剂数量,设置相关度(药物与药物之间的关联度)为8,惩罚度(减少负面数据信息干扰的参数)为2,基于改进的互信息法,得到23个关联系数大于0.155的药对。4)通过复杂系统熵聚类方法,按照相关度为8以及惩罚度为2的约束条件以及无监督的熵层次聚类,得出3~4味药物的核心组合10个,组合、演化出新处方3首。**结论:**总结出28味高频用药23个常用药对,10个核心药组,3首新处方;马勇教授治疗颈椎病常以补为主,以通为用,辅以祛邪,切合脾肾亏虚、肝肾不足、风寒湿邪侵袭的病机;中医传承辅助系统可用于名老中医经验的研究。

[关键词] 颈椎病;中医传承辅助平台;组方用药规律

[中图分类号] R681.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)01-0022-05

Analysis of Laws of Compositions and Medications for Treating Cervical Spondylosis Based on the Inheritance Platform of Traditional Chinese Medicine

GU Ming¹ MA Yong^{1△} GUO Yang¹ CHEN Wenyue¹ SUN Jie¹ SI Yuhao¹ WANG Lining¹

¹Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, china.

Abstract Objective: To analyze laws of compositions and medications for cervical spondylosis based on the inheritance platform of traditional Chinese medicine (Version 2.5). **Methods:** Prescriptions were gathered according to Professor Ma Yong's outpatients on treating cervical spondylosis, which characteristics and medication rules were analyzed by association rule mining and complex system entropy cluster in TCM inheritance support system. **Results:** 1) A total of 253 recipes were screened, including 65 drugs with a grand total frequency of usage of 3205. 2) There are 28 drugs in the prescription whose frequency are beyond 18. Among 14 highest frequency using drugs (high frequency of use over 114 times is high frequency of using drugs) were Huangqi, Guizhi, Chaobaishao, Jixueteng, Fuzi, Ganjiang, Danggui, Zhigancao, Weilingxian, Chuanxiong, Gegen, Zhike, Mugua, Taoren. 3) Based on the quantity of recipes and improved mutual information method, 23 couplet medicines that correlation coefficient was more than 0.155 were obtained whose relevance (degree of association between drugs and drugs) was set as 8 and the punishment degree (parameters that reduce the negative information interference) was 2. 4) According to the complex system entropy clustering and the constraints of correlation degree as 8 and penalty as 2, there were 10 core combinations and 3 new recipes. **Conclusion:** A total of 28 high frequency drugs, 23 common drug pairs, 10 core drug combinations, and 3 new prescriptions were summarized. Professor Ma Yong has rich clinical experience in the treatment of cervical spondylosis using supplementation. Fulfilling their purposes when there is free flow, supplemented by dispel evil. Catering to the pathogenesis of spleen and kidney deficiency, liver and kidney insufficiency, invasion by exogenous pathogenic wind, cold and dampness. TCM inheritance support system can be used for the study of experience of famous and veteran doctors of TCM.

Keywords: cervical spondylosis; TCM inheritance support system; laws of compositions and medications

基金项目:江苏省研究生实践创新计划(SJCX18_0487)

¹ 南京中医药大学(南京,210023)

△通信作者 E-mail:zhongyi-my@263.com

颈椎病是指由于颈椎间盘退行性改变及其继发性改变所致的脊髓、神经和血管损害,以及由于这些改变和损害所表现出的相应症状和体征。目前,该病的病因与发病机制尚未完全明确,一般认为是由多种因素共同导致,发病机制主要有机械压迫学说、颈椎不稳学说。本研究通过使用中医传承辅助系统,深入挖掘马勇教授治疗颈椎病的遣方规律和用药特点,从而传承其学术经验,供临床参考。

马勇教授在中医骨伤科临床、科研、教学上已探索 30 余载,在运用中医药治疗颈椎病方面积累了非常丰富的经验。马勇教授主张从“扶阳”出发治疗骨伤科疾病,其临床疗效显著且未见明显不良反应。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

1)根据《中医病证诊断疗效标准》中的有关标准,明确诊断为颈椎病的患者。2)主要治疗手段为中药汤剂。3)患者个人信息、四诊信息及中药处方信息等完整,无缺漏。4)就诊次数≥3 次者,选取首诊处方及末次就诊处方;就诊次数<3 次者,选取首诊处方。5)排除心、肺、肾等重要脏器有严重原发疾病者。

1.2 资料来源

所有病例资料均来源于 2018 年 1 月 2 日至 2018 年 6 月 30 日期间,马勇教授于南京中医药大学第一附属医院骨伤科门诊诊治的颈椎病患者的临床病例资料。

1.3 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]。

1.4 方法

1.4.1 中药名称的规范 根据《中国药典》(2010 版)^[2]对方中的中药名称进行规范、统一,如“仙灵脾”统一为“淫羊藿”,“粉葛”统一为“葛根”。但对于炮制方法不同的同一种药物,需明确标明炮制方法,以示区分,如“生白术”和“炒白术”,“甘草”和“炙甘草”,“生黄芪”和“制黄芪”,对于产地不同的药物,需标明产地,如“川牛膝”和“怀牛膝”。

1.4.2 数据录入 在中医传承辅助系统中录入筛选出的处方中的所有药物。考虑在数据录入过程中存在一定的疏漏,因而采取双人分别独立录入,数据录入结束后,为确保数据准确无误,由另外两人再次核对所录入的数据,以确保数据的准确无误,从而保障数据挖掘及分析的可靠性^[3-6]。

1.4.3 数据分析

1)频次统计。通过中医传承辅助系统中的“方剂分析”功能,进行用药频次统计分析,按照从高到低的顺序将处方中出现的每味药物的频次进行排列,并将结果导出 Excel 文件^[3]。

2)组方规律分析。运用中医传承辅助系统中的“组方规律”功能^[5],参照有关文献,以支持度及置信度作为约束条件,分析得出各药物之间的相互关联规则。

3)新处方分析。相关度和惩罚度参照相关文献要求设置,并采用复杂系统熵聚类的核心组合分析法,对用药规律进行深入挖掘,演化得出核心组合药物,并在核心组合药物的基础上通过层次熵聚类方法归纳整理出新的处方。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入病例 253 例,其中男 111 例,女 142 例;年龄 16~70 岁,平均 38.1 岁。共纳入 253 首处方,使用 65 种药物,累计使用频次为 3 205 次。

2.2 中医证候的分布情况

中医证候的分布情况见表 1。

表 1 颈椎病证候分布情况

证候	频数	占比/%
脾肾两虚证	163	64.43
风寒入络证	130	51.38
气滞血瘀证	106	41.90
肝阳上扰证	40	15.81

2.3 药物频次分布的基础分析

对马勇教授治疗颈椎病所用的 65 种药物进行频次统计,使用频次在 18 次以上的药物共 28 种,其中生黄芪、桂枝、炒白芍、鸡血藤、附子、干姜、当归、炙甘草、威灵仙、川芎、葛根、枳壳是使用频次最高的前 12 味药物,用药频次均≥117 次,是临证时使用的高频药物,见表 2。

表 2 使用频次≥18 次的药物

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	黄芪	247	15	地龙	97
2	桂枝	210	16	牛膝	84
3	炒白芍	201	17	炒白术	84
4	鸡血藤	199	18	甘草	82
5	附子	197	19	薏苡仁	80
6	干姜	195	20	细辛	73
7	当归	125	21	僵蚕	62
8	炙甘草	123	22	大枣	62
9	威灵仙	122	23	红花	56
10	川芎	119	24	赤芍	50
11	葛根	117	25	淫羊藿	38
12	枳壳	117	26	白芥子	38
13	木瓜	115	27	全蝎	23
14	桃仁	114	28	伸筋草	18

2.4 组方规律分析

2.4.1 四气统计

对所用药四气分类统计见图 1。

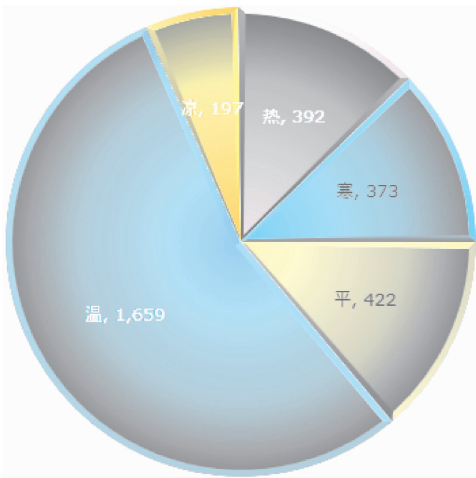


图 1 四气统计

2.4.2 五味统计

对所用药物五味分类统计见图 2.

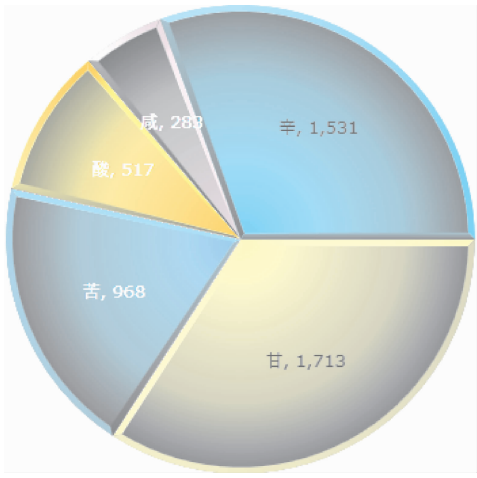


图 2 五味统计

2.4.3 归经统计

对所用药物归经分类统计见图 3.

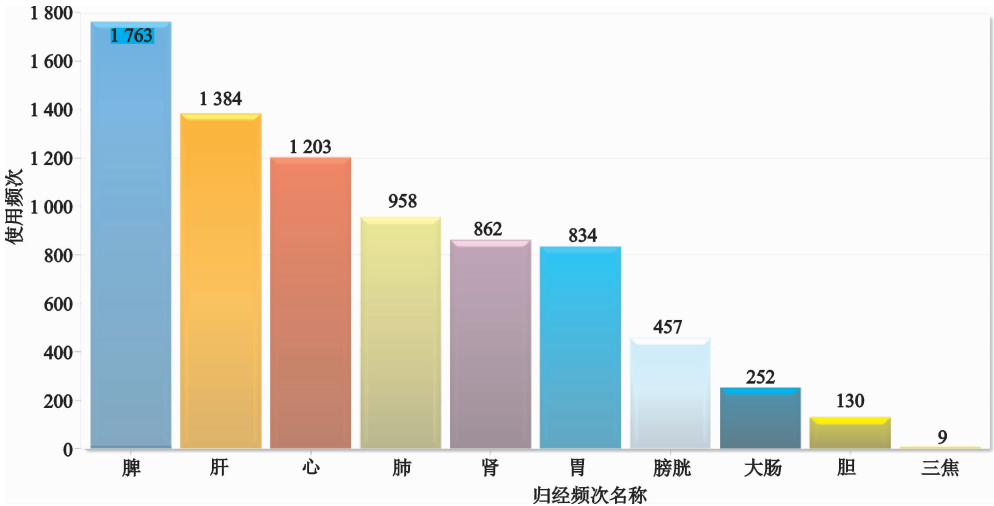


图 3 归经统计

2.4.4 基于改进的互信息法的药物关联度分析

依据方剂数量,设置相关度(药物与药物之间的关联度)为 8,惩罚度(减少负面数据信息干扰的参数)为

2,进行聚类分析,得到方剂中两两药物间的关联度,其中关联系数在 0.155 以上的药对有 23 个,见表 3.

表 3 基于改进的互信息法的药物关联度分析结果

序号	药对	关联系数	序号	药对	关联系数
1	炙甘草,生薏苡仁	0.281 619 6	13	甘草,葛根	0.180 409 0
2	木瓜,生薏苡仁	0.228 954 6	14	葛根,地龙	0.179 365 2
3	威灵仙,细辛	0.221 564 0	15	威灵仙,炒白术	0.178 780 0
4	怀牛膝,葛根	0.217 734 3	16	桃仁,大枣	0.172 905 8
5	威灵仙,生薏苡仁	0.217 774 6	17	葛根,薏苡仁	0.172 587 0
6	枳壳,细辛	0.206 408 3	18	桃仁,赤芍	0.165 780 4
7	枳壳,生薏苡仁	0.200 951 6	19	桃仁,威灵仙	0.164 913 8
8	木瓜,细辛	0.200 582 5	20	当归,牛膝	0.162 836 0
9	甘草,僵蚕	0.193 431 1	21	木瓜,地龙	0.160 975 8
10	枳壳,炒白术	0.188 418 9	22	威灵仙,僵蚕	0.159 430 0
11	木瓜,炒白术	0.181 972 1	23	附子,炙甘草	0.155 589 3
12	川芎,附子	0.180 627 5			

2.4.5 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析

基于复杂系统熵聚类方法,将约束条件设定为相

关度为 8 和惩罚度为 2,从而演化出 10 个 3~5 味的药物核心组合,见表 4 及图 4.

表 4 用于新处方聚类的药物核心组合分析结果

序号	核心组合	序号	核心组合
1	桃仁,红花,地龙	6	茯苓,生黄芪,熟地黄
2	茯苓,秦艽,生黄芪	7	桃仁,当归,川芎,葛根
3	茯苓,木香,泽泻	8	桃仁,川芎,当归,地龙
4	茯苓,泽泻,生黄芪	9	炙甘草,炒白术,牛膝,细辛,薏苡仁
5	茯苓,独活,生黄芪	10	威灵仙,木瓜,枳壳,怀牛膝,炙甘草

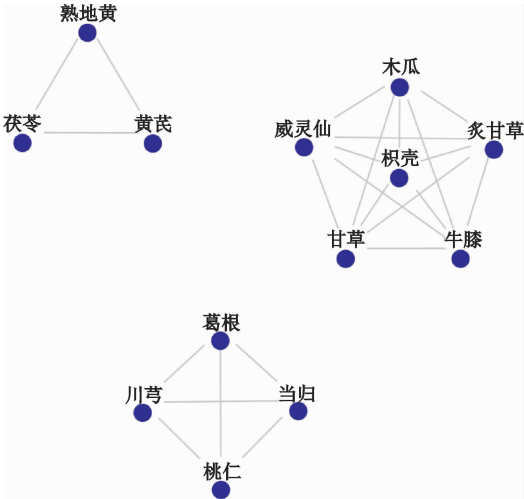


图 4 药物核心组合网络

2.4.6 新处方分析

基于以上药物核心组合分析的结果,点击“提取组合”,通过无监督的熵层次聚类方法,进一步组合、演化出新处方 3 首,见表 5 及图 5。

表 5 基于熵层次聚类方法的新处方

序号	新处方组合
1	桃仁,红花,地龙,川芎,当归,葛根
2	茯苓,秦艽,生黄芪,熟地黄
3	炙甘草,炒白术,怀牛膝,细辛,薏苡仁,威灵仙,木瓜,枳壳

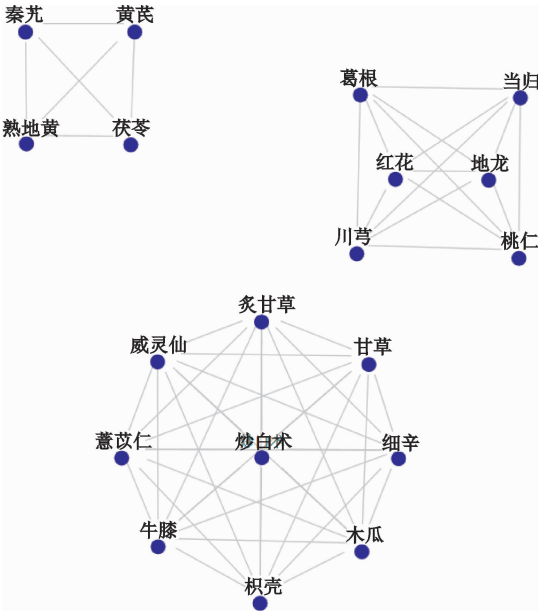


图 5 新处方组合网络

3 讨论

颈椎病的主要临床表现为颈部胀痛,伴有四肢麻木、乏力、头晕,属中医学“痹症”范畴,自古就有关于颈椎病的论述,但没有颈椎病的明确病名,大多见于“眩晕”“项痹”“痿证”“项强”“头痛”“颈肩痛”等方面的论述,是骨伤科临床常见疾病。

经云:“风寒湿三气杂至,和而为痹也”,“诸风掉眩,皆属于肝。诸寒收引,皆属于肾……诸痉项强,皆属于湿……诸暴强直,皆属于风。”^[7]后世医家大多沿用此看法,认为该病多与风寒湿邪气及肝肾之不足有关。《证治准绳》曰:“然则颈项强急之证,多由邪客三阳经也。寒搏则筋急,风搏则筋弛……戴云:颈痛,非是风邪,即是气挫,亦有落枕而成痛者……皆由肾虚不能生肝,肝虚无以养筋,故机关不利。”^[8]马勇教授认为,邪之所凑,其气必虚,本病主要因为长期劳损,素体正气不足,肝肾亏虚,复感于风寒湿三邪,痹结于筋骨关节,而成此病。正如《诸病源候论》^[9]所言:“由体虚受于风邪,风邪随气而行,气虚之时,邪气则盛,与正气交争相击,痛随虚而生”。《病源》又曰:“虚劳损血,不能荣养于筋,致使筋气极虚,又为寒邪所侵,故痉挛也,治同寒痹。”^[6]从上文中的用药四气、五味、归经统计可以看出,马勇教授治疗本病时,用药多偏于温补,合于经“寒者热之,劳者温之”之义。而多选用性味为甘、苦、辛的药物,正如《素问·至真要大论》所云:“诸气在泉,风淫于内,治以辛凉,佐以苦甘,以甘缓之,以辛散之……湿淫于内,治以苦热,佐以酸淡,以苦燥之,以淡泄之……寒淫于内,治以甘热,佐以苦辛,以咸泻之,以辛润之,以苦坚之。”^[7]《素问·脏器法时论》亦云:“病在肝……用辛补之,酸泻之……病在脾……用苦泻之,甘补之……病在肾……用苦补之,咸泻之。”^[7]辛以发散解表,行气行血,甘以滋补和中,缓急止痛,调和药性,苦以燥湿。而所用药物归经多属于脾、肝、肾之经,多施以益气健脾、滋补肝肾之法。

本研究基于中医传承辅助系统,运用关联规则和聚类算法分析马勇教授治疗颈椎病的用药规律,结果显示:高频药物包含黄芪桂枝五物汤、补阳还五汤的药物组成,同时含有活血通络、补益肝肾、益气健脾的药物。现代药理学研究表明,黄芪桂枝五物汤复方具有抗炎、抗氧化、镇痛、调节免疫、改善微循环等作用^[10]。而补阳还五汤具有可以通过减轻自由基反应,进而修复已经损伤的神经血管内皮细胞,缓解氧自由基介导的脂质过氧化反应,最终扩张血管,改善血液循环,可显著提高脊髓神经的活性,甚至可以修复脊髓神经组织^[11]。就本病而言,肝脾肾之亏虚乃其本,挟风、挟

寒、挟湿、挟痰是感邪之由,故通揽表 2 诸药,以补为先,以通为用;其后,或祛风,或化湿,或散寒,或消痰,或清络,按所需随证施治,符合本病的病因病机。

通过中医传承辅助系统,本研究提取出 3~4 味核心药物的组合共 10 组(见表 3),其中多数具益气健脾、补益肝肾、活血通络、疏风渗湿之功效。由此可推知,马勇教授多从肝脾肾亏虚、外邪侵袭论治颈椎病,亦可知本病的主要病机为脾脏亏虚、肝肾不足、风寒湿三邪痹结。

本研究在药物核心组合分析的基础上,通过无监督熵层次聚类分析,演化出治疗颈椎病 3 首新处方。以方测证,新处方 1 颇似桃红四物汤,以补血调血、逐瘀通经为主,辅以息风通络、解肌发表之品,适用于现代医学中因为椎-基底动脉供血不足的椎动脉型颈椎病,而症见头痛、眩晕者。韩岚等通过动物实验表明,桃红四物汤可以降低血瘀大鼠血浆中血栓素 B₂ (TXB₂)水平, TXB₂/62keto2PGF_{1α}, 血浆血管性血友病因子(VWF), GMP2140 含量均能显著降低。说明其有较好的多途径、多靶点、抗血小板活化的作用,从而达到中医意义上的活血化瘀作用^[12]。临床上,历代医家论治本病,多从风火痰虚四方面论治,重在祛邪,而忽视了颈部脉络瘀滞、气血运行不畅的病理实质。本方从“瘀”着手,另辟蹊径。新处方 2 药味虽少,选药却精,补益与祛邪兼施, Watanuki^[13] 通过对交感神经型颈椎病生理病理功能上的研究显示颈椎失稳是交感神经型颈椎病发病的最主要的病理机理,而过度的颈椎不稳可出现炎症反应,刺激到中枢神经受体,使患者出现交感神经兴奋或抑制的症状。方中黄芪具有抗炎和双向免疫调节的作用^[14], 秦艽具有抗炎镇痛的作用^[15], 熟地黄在提升机体免疫功能方面具有明显的作用^[16], 稍大剂量的茯苓,则有利水消肿、抗炎、抑制免疫的功用,所以本方可通过减轻椎间盘及其周围组织的炎症反应,使患者疼痛、头晕、恶心及呕吐等交感神经症状得到缓解,效专力宏。新处方 3 标本兼顾,攻补兼施,祛风散寒除湿、行气活血止痛的同时,辅以补益肝肾的药物,适用于现代医学的混合型颈椎病,临床中单一分型的颈椎病较为少见,多为两种以上的证型混合,故而本方适用范围较广,方中炒白术、薏苡仁两药益气健脾、利水渗湿;威灵仙、木瓜祛风渗湿,通络止痛,舒筋活络;怀牛膝,活血通经,补肝肾,强筋骨;细辛解表散寒,祛风止痛,现代医学表明其具有抗炎镇痛、抗组胺和调节免疫的作用^[17];甘草调和诸药。体现了颈椎病的病因病机,素体正气不足,肝肾亏虚,复感于风寒湿三邪,痹结于筋骨关节。也进一步证实颈椎病治疗不能一味地祛邪,需攻补兼施,中西医结合指导用药。

通过分析新处方中的药物组合并结合临床实际,总结马勇教授治疗颈椎病的组方用药特点如下:1)益气健脾、补益肝肾与祛风散寒除湿贯穿颈椎病治疗的始终。2)本病之病因主要因为长期劳损,素体正气不足,肝肾亏虚,复感于风寒湿三邪,痹结于筋骨关节。

3)细辛用量常为 6 g 以上,且多同煎,以增强其祛风邪、除寒湿、止痹痛之功效。

综上,本研究通过中医传承辅助系统这个平台,探讨了马勇教授治疗颈椎病遣方用药规律,通过与传统医案整理及统计学研究迥然不同的视角,获得了有别于两者的新认知,对于深入挖掘和传承马勇教授治疗颈椎病的学术经验具有较高的参考价值。但是,本研究也有不足之处:其一,本研究基于全面的海量数据的数据挖掘,而此次仅收录半年的门诊病例,忽略了季节对于辨证及用药经验的影响,所以还有待今后进一步的完善、补充;其二,本研究中临床证型基于马勇教授临证之时的辨证,而临床使用时往往少见单一证型,多为多种证型夹杂。因而今后在数据挖掘的过程中,还需要进一步细化、精确证型分型。

参考文献

- [1] 唐仕欢,申丹,卢朋,等. 中医传承辅助平台应用评述[J]. 中华中医药杂志,2015,30(2):329-331.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010.
- [3] 杨洪军,唐仕欢,卢朋. 中医传承辅助平台的开发与应用[M]. 福州:福建科学技术出版社,2013.
- [4] 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关联度[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(9):706-709.
- [5] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等. 基于复杂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] 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用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):254-258.
- [7] 田代华(整理). 黄帝内经·素问[M]. 北京:人民卫生出版社,2005.
- [8] 王肯堂. 证治准绳(一)杂病证治准绳[M]. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [9] 丁光迪. 诸病源候论校注[M]. 北京:人民卫生出版社,2013.
- [10] 陈斌,袁普卫,康武林,等. 黄芪桂枝五物汤在骨伤科的应用进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2015,23(5):71-74.
- [11] 郭平,王浩,王晶. 补阳还五汤对实验性脑缺血再灌注损伤抗氧化作用的研究[J]. 山东中医杂志,2001(10):621-623.
- [12] 韩岚,彭代银,许钊,等. 桃红四物汤抗血小板活化作用及机制研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(19):2609-2612.
- [13] WATANUKI A. The effect of the sympathetic nervous system on cervical spondylosis[J]. Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi,1981,55(4):371-385.
- [14] 赵延龙. 中药黄芪的临床应用及药理作用分析[J]. 中医临床研究,2018,10(11):128-129.
- [15] 聂安政,林志健,王雨,等. 秦艽化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2017,48(3):597-608.
- [16] 李乃谦. 熟地黄活性成分药理作用的研究进展[J]. 中国处方药,2017,15(1):14-15.
- [17] 费可,胡瑕瑜,邹璐,等. 细辛临床应用与药理作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2010,24(6):87-90.

(收稿日期:2018-08-01)