

· 临床论著 ·

# 基于数据挖掘技术的张玉柱治疗早期膝骨性关节炎(膝痹病)的用药规律研究

孙奇<sup>1△</sup> 郎永<sup>1</sup> 胡柏松<sup>1</sup> 柴君雷<sup>1</sup> 周虹<sup>1</sup> 张玉良<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:利用数据挖掘技术整理研究名中医张玉柱治疗膝痹病的用药经验和规律。方法:筛选符合纳入标准的张玉柱治疗早期膝痹病病例 130 例,利用频次分析、熵层次聚类数据挖掘方法及关联规则分析张玉柱治疗早期膝痹病的用药规律,总结其用药经验。结果:核心药物组合如下:外感湿热为蒲公英,苍术,虎杖,绵萆薢,赤小豆;瘀血阻滞为水蛭,红花,制川乌,防己,络石藤;肝肾亏虚为狗脊,木瓜,牛膝,杜仲,威灵仙。结论:数据挖掘技术和中医传承辅助系统在整理总结名老中医经验过程中价值明显。

**[关键词]** 数据挖掘;膝骨性关节炎;用药经验

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)11-0051-04

## Study on the Rule of ZHANG Yuzhu's Medication in the Treatment of Early Knee Osteoarthritis (Knee Arthralgia) Based on Data Mining Technology

SUN Qi<sup>1△</sup> LANG Yong<sup>1</sup> HU Baisong<sup>1</sup> CHAI Junlei<sup>1</sup> ZHOU Hong<sup>1</sup> ZHANG Yuliang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fuyang TCM Orthopedics Hospital, Fuyang 311400, Zhejiang China.

**Abstract Objective:** Use data mining technology to collate and study the medication experience and rules of ZHANG Yuzhu's famous traditional Chinese medicine in treating knee arthralgia. **Methods:** A total of 130 cases of patients with early knee arthralgia treated by ZHANG Yuzhu who met the inclusion criteria were screened, and the rules of medication for early knee arthralgia treated by ZHANG Yuzhu were analyzed by frequency analysis, entropy hierarchical clustering and other data mining methods, and the experience of medication was summarized. **Results:** The main medicine combinations were as follows: Dandelion, atractylodes, polygonum cuspidatum, cotoneaster, adzuki bean were suitable for exogenous dampness-heat type, Leech, safflower, radix aconiti, stephania tetrandra, rattan were suitable for blood-stasis syndrome type and rhizoma cibotii, papaya, achyranthes bidentata, eucommia ulmoides, clematis were suitable for liver-kidney deficiency type. **Conclusion:** Data mining technology and TCM inheritance assistance system have obvious value in the process of collating and summarizing the experience of famous and old TCM doctors.

**Keywords:** data mining; osteoarthritis of the knee; experience

张玉柱主任中医师是全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,浙江省第二批国医名师,第二届中国中医骨伤十大名师。早期膝痹病属于关节炎改变的早期,X线检查一般表现不明显,磁共振可见早期软骨损伤表现。对于早期膝痹病无特殊治疗方法,而中药

具有毒副作用小、整体药效明显、对症性强、病人依从性好等优势,是一种较为有效的治疗选择。本研究基于数据挖掘技术分析张玉柱治疗早期膝痹病的临床病例,总结其用药规律和经验。

### 1 资料和方法

#### 1.1 病例收集

收集张玉柱主任中医师在 2016 年 12 月至 2018 年 12 月期间在“张玉柱名医工作室”专家门诊早期膝痹病病例。所有病例全部由张玉柱主任医师亲自诊疗,由侍诊的名医工作室成员及时记录,对存疑的信息及时向张玉柱医师确认。登记内容包括病历号、姓名、性别、年龄、症状、体征、影像检查号、中医证候、方剂、

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2018ZB113)

国家中医药管理局张玉柱全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教发[2013]47号)

“十三五”浙江省中医药(中西医结合)重点学科建设项目(中西医结合骨伤科学 2017-XK-D04)

<sup>1</sup>浙江中医药大学附属富阳中医骨伤医院(杭州,311400)

△通信作者 E-mail:hzsunqi@163.com

中药名称、剂量等相关信息。

1.2 诊断标准

根据 1995 年美国风湿病协会(ACR)膝关节骨性关节炎诊断标准<sup>[1]</sup>,同时参照国家中医管理局重点专科协作组“膝痹”诊断标准,分级参考 Kellgren 和 Lawrecne 的放射学诊断标准<sup>[1]</sup>。

1.3 纳入标准

1)符合 KOA 诊断;2)2 年内无同侧膝关节的外伤史或者手术史;3)K-L 分级≤Ⅱ级;4)能够耐受中药口服治疗;5)无其他严重的器质性疾病;6)未经历长时间的其他治疗方案治疗。

1.4 排除标准

1)有同侧膝关节的风湿性或者炎症疾患;2)有同侧膝关节的外伤史或者手术史;3)不能耐受中药口服治疗;4)有严重的器质性疾病;5)已经历长时间的其他治疗方案治疗。

1.5 研究方法

利用中医传承辅助系统 V2.5(TCMISS) 软件,对方剂进行数据挖掘,使用频次分析统计方法、复杂系统熵聚类方法、改进互信息方法以及无监督熵层次聚类等方法分析挖掘方法,研究并展示张玉柱主任中医师治疗早期膝痹病用药特色及规律。

2 结果

2.1 用药频次

利用 TCMISS 对早期膝痹病病例的门诊中药处方进行用药频次统计分析。130 张处方中共有 59 种中药,其中频次在 50 次以上的中药共有 10 种(见表 1)。

表 1 用药频次统计	
中药名称	频次
川牛膝	124
当归	124
泽兰	111
黄柏	108
土茯苓	97
猫人参	93
水蛭	91
狗脊	88
木瓜	82
蒲公英	57

2.2 药物之间关联分析

支持度设为 80,置信度设为 0.9,统计共获得 36 条数据。其意义为 130 张处方中出现概率大于 80 次的中药组方共有 36 组,其中频次前 15 的药物组合见表 2.得出治疗早期膝痹病处方中两两药物之间的关联度见表 3.表 4 表示左边药物出现时右边可能会出现的药物,“置信度”表示左边药物出现时右边出现的概率,分析所得药对的用药规则。

表 2 药物组合频率	
药物模式	出现频次
当归,川牛膝	119
泽兰,川牛膝	108
泽兰,当归	106
黄柏,川牛膝	105
泽兰,当归,川牛膝	104
黄柏,当归	102
黄柏,当归,川牛膝	100
黄柏,泽兰	98
黄柏,泽兰,川牛膝	95
黄柏,泽兰,当归	93
土茯苓,川牛膝	92
土茯苓,当归	91
猫人参,川牛膝	91
黄柏,泽兰,当归,川牛膝	91
当归,猫人参	89

表 3 药物间关联度分析					
药物 1	药物 2	关联系数	药物 1	药物 2	关联系数
狗脊	土茯苓	0.065 454	绵萆薢	当归	0.037 426
苍术	木瓜	0.062 064	防己	黄芪	0.037 165
狗脊	红花	0.058 377	牛膝	黄芪	0.036 592
绵萆薢	红花	0.050 728	威灵仙	防己	0.035 739
苍术	当归	0.048 954	虎杖	海桐皮	0.035 400
苍术	土茯苓	0.048 158	虎杖	防己	0.035 400
牛膝	附子	0.048 136	车前草	木瓜	0.035 346
绵萆薢	黄芪	0.048 113	制川乌	炒白术	0.032 745
牛膝	木瓜	0.046 618	苍术	地龙	0.032 507
狗脊	黄柏	0.046 342	蒲公英	炒白芍	0.032 265
牛膝	制川乌	0.044 985	牛膝	山楂	0.031 828
牛膝	枸杞子	0.044 659	杜仲	绵萆薢	0.031 652
牛膝	泽兰	0.040 974	虎杖	五加皮	0.031 169
黄柏	木瓜	0.040 296	红花	地龙	0.031 070
蒲公英	枸杞子	0.039 873	蒲公英	红花	0.030 358
蒲公英	牛膝	0.039 347	杜仲	炒白芍	0.030 298
绵萆薢	土茯苓	0.038 520	威灵仙	赤小豆	0.030 085
苍术	黄柏	0.038 492	绵萆薢	水蛭	0.029 483
苍术	黄芪	0.038 054	山楂	络石藤	0.029 295
牛膝	车前草	0.037 797	土茯苓	络石藤	0.029 207

2.3 中药之间的关联分析

选择相关度为 8,惩罚度为 2,进行系统聚类分析,见表 4.

表 4 药物组合的关联统计	
规则	置信度
狗脊,川牛膝→当归	1
狗脊→当归	1
木瓜→当归	1
当归,猫人参→川牛膝	0.988 764
黄柏,当归,猫人参→川牛膝	0.987 805
泽兰,当归,猫人参→川牛膝	0.987 500
泽兰,当归→川牛膝	0.981 132

(续表 4)

规则	置信度
黄柏,当归→川牛膝	0.980 392
黄柏,泽兰,当归→川牛膝	0.978 495
猫人参→川牛膝	0.978 495
黄柏,猫人参→川牛膝	0.976 744
泽兰,猫人参→川牛膝	0.975 904
土茯苓,泽兰→川牛膝	0.975 610
黄柏,土茯苓→川牛膝	0.975 610
泽兰,猫人参,川牛膝→当归	0.975 309
泽兰,水蛭→川牛膝	0.975 309
泽兰→川牛膝	0.972 973
黄柏→川牛膝	0.972 222
黄柏,泽兰→川牛膝	0.969 388
猫人参,川牛膝→当归	0.967 033

2.4 复杂系统熵聚类方法核心药物提取组合

通过改进互信息法数据分析,基于预先设定的相关度和惩罚度的约束,运用复杂系统熵聚类方法,提取 3~5 味中药核心组合,共 4 组组合,见表 5。

表 5 核心药物组合

证型	药物组合
外感湿热	蒲公英,苍术,虎杖,绵萆薢,赤小豆
瘀血阻滞	水蛭,红花,制川乌,防己,络石藤
肝肾亏虚	狗脊,木瓜,牛膝,杜仲,威灵仙

3 讨论

3.1 药物频次统计分析

表 1 处方中使用频次前十的中药分别是川牛膝(活血调经药)、当归(补血药)、泽兰(活血调经药)、黄柏(清热燥湿药)、土茯苓(清热解毒药)、猫人参(清热解毒药)、水蛭(活血化瘀药)、狗脊(祛风湿强筋骨药)、木瓜(祛风寒湿)、蒲公英(清热解毒药)。牛膝既能活血祛瘀,又能补益肝肾,强筋健骨,兼能祛除风湿,故既可用于肝肾亏虚之腰膝酸软,又可用于痹痛日久,腰膝酸痛。当归辛行温通,为活血行瘀之要药。泽兰既能活血祛瘀以消肿止痛,又能利水消肿,对瘀血阻滞、水瘀互阻之水肿尤为适宜。黄柏苦寒沉降,长于清泻下焦湿热。土茯苓药性甘淡,既能解毒除湿,又能通利关节。猫人参是浙江民间的一种常用药材,作为药材始用于 1960 年代,由于此植物新鲜的茎叶能引起猫的特异性嗜食,并且在猫肢体受伤时,常嚼食该植物作自我疗伤,遂被民间命名为猫人参。浙江省杭州富阳中医师根据猫服食本植物以接骨疗伤的现象,用于治疗骨髓炎,获得满意效果。目前广泛用于肿瘤治疗,在抑制肿瘤生长、改善生命征象方面有独特的效果。此处取猫人参清热解毒、消肿之功效。水蛭咸苦入血,破血逐瘀力强。狗脊甘温散风寒湿邪,甘温以补肝肾、强腰膝、坚筋骨,能行能补,既能祛风湿,又能强腰膝。木瓜味酸入肝,益筋活血,善舒筋活络,且能去湿除痹,筋脉拘挛要药,亦常用于腰膝关节酸重疼痛。蒲公英取其

清热解毒之效。

3.2 药对配伍规律分析

频次前 15 的药对中共有 6 种药物,分别为当归、川牛膝、泽兰、黄柏、土茯苓、猫人参。这六味药是使用频次在前 6 的药物,也构成了张玉柱治疗早期膝痹病的处方核心。当归、川牛膝和泽兰三味药都有活血化瘀之效;当归为活血行瘀之要药,泽兰活血兼有利水消肿的功效。川牛膝长于活血,性善下行。黄柏、土茯苓和猫人参都有清热解毒之效,其中黄柏清下焦之热,配合牛膝效果更佳。土茯苓兼能通利关节,猫人参则善消水肿。

3.3 核心中药组合分析

组合一为蒲公英、苍术、虎杖、绵萆薢、赤小豆;组合二为水蛭、红花、制川乌、防己、络石藤;组合三为狗脊、木瓜、牛膝、杜仲、威灵仙。在当归、川牛膝、泽兰、黄柏、土茯苓、猫人参 6 味药的基础上,这三组中药组合分别为清热消肿、活血止痛、补益肝肾三种功效,对应张玉柱治理早期膝痹病外感湿热、瘀阻痹痛和肝肾亏虚三大证型。

3.4 早期膝痹病治疗总结

膝关节骨性关节炎(膝痹病)是膝关节关节面软骨发生原发性或继发性退变及结构紊乱,伴随软骨下骨质增生、软骨剥脱,从而使关节逐渐破坏、畸形、最终发生膝关节功能障碍的一种退行性疾病<sup>[2,3]</sup>。对于早期膝痹病无特殊治疗方法,在治疗过程中仍以减轻疼痛、减缓发病进程为目的<sup>[4]</sup>。中药具有毒副作用小、整体药效明显等优势<sup>[5-7]</sup>,中医将膝骨性关节炎归属“骨痹”“痛痹”范畴。膝痹病与年老肝肾亏虚、肢体筋脉失养,或因外感风寒湿邪、长期劳损、筋骨受累等有关<sup>[8]</sup>,治疗上补肾为主,围绕实证或按虚实夹杂之证来进行<sup>[9-11]</sup>。同时中药熏洗、膏药等外用药因为作用明显且副作用小而应用广泛<sup>[12-14]</sup>。

但是早期膝痹病的发病机制并不明确<sup>[15]</sup>,张玉柱认为早期膝痹病的起始因素是由外感风寒湿邪,表现为膝关节红肿热痛伴活动受限的一种实证,类似于膝关节滑膜炎表现。结合数据挖掘的用药规律可以发现,张玉柱治疗早期膝痹病分三期治疗,早期清热解毒、中期活血化瘀及晚期补益肝肾。膝痹病早期风寒湿痹日久痹阻经脉而致气血运行不畅,临床上主要表现为膝关节疼痛,压痛明确而拒按,活动不利。而久病久瘀导致患者腰膝酸软,活动后疼痛明显,休息后好转。张玉柱认为早期膝痹病虽然病程较长,但是发病机制和外感风寒湿邪相关,所以治疗上以清热解毒贯穿三期治疗。早期膝痹病主要为风寒湿痹和气滞血瘀实证表现,两者彼此消长,但治疗核心以活血化瘀、清热解毒为主。药物分别以当归、川牛膝、泽兰合用共取活血化瘀之效,黄柏、土茯苓、猫人参合用共收清热解毒之功。若临床表现以红肿热痛的外感实证表现,则配伍蒲公英、苍术、虎杖、绵

萆薢、赤小豆等药物,加大清热解毒、利水消肿的功效。若临床表现为疼痛明显,压痛固定瘀血阻滞证候,则加重水蛭、红花、制川乌、防己、络石藤等药物达到活血止痛、舒筋活络的治疗效果。若同时伴有肝肾亏虚的虚实夹杂的表现则加用狗脊、木瓜、牛膝、杜仲、威灵仙等药物补益肝肾、强筋壮骨。

张玉柱治疗早期膝痹病特色与疗效明显,其学术经验值得研究并推广。本研究基于频次分析、聚类分析、关联规则等数据挖掘方法对张玉柱治疗早期膝痹病处方信息的分析,探讨其临床治疗思路 and 用药规律,总结张玉柱治疗早期膝痹病的学术思想,并为临床治疗提供新的思路和方法。同时现代信息技术及数据挖掘技术,快速高效地总结提炼老中医的临证经验,特别是分析总结老中医的用药经验和规律,显示了较好的前景,是值得推荐的途径和方法<sup>[16]</sup>。

### 参考文献

- [1] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会,中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)[J]. 中医正骨, 2015, 27(7):4-5.
- [2] JONES A C, DOHERTY M. The treatment of osteoarthritis[J]. Br J Clin Pharmacol, 1992, 33(4):357-363.
- [3] CREAMER P, FLORES R, HOCHBERG M G. Management of osteoarthritis in older adults[J]. Clin Geriatr Med. 1998, 14(3):435-454.
- [4] GLASS G G. Osteoarthritis[J]. Dis Mon, 2006, 52(9):343-362.
- [5] 张清, 杨功旭, 钟传棋, 等. 基于数据挖掘的杨功旭治疗膝

关节骨性关节炎用药规律研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(9):46-49.

- [6] 刘文成, 黄相杰. 中医药治疗膝骨性关节炎研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(12):79-82.
- [7] 张建新, 任睿双. 加味益肾强骨汤联合三步推拿点穴手法治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(1):34-38.
- [8] 孙树椿. 中医骨伤学[M]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2018:546.
- [9] 朱健儿. 加味独活寄生汤治疗膝关节骨关节炎 262 例[J]. 吉林中医药, 1998, 18(4):15.
- [10] 杨康, 朱蜀云, 成向东, 等. 推拿加独活寄生汤治疗膝关节骨性关节炎 60 例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(1):69-71.
- [11] 陈星南, 陈建良. 补气活血法治疗膝部关节炎的临床应用体会[J]. 光明中医, 1998, 13(3):48.
- [12] 范华雨, 张向东. 中药外用治疗膝骨性关节炎机制的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(10):83-85.
- [13] 甄朋超, 王倩倩, 刘钢. 夏季贴敷膏治疗膝关节炎(膝痹病-风寒湿痹型)的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(12):21-23.
- [14] 李平, 陈惠君. 乌松汤配合隔药灸治疗寒湿型膝骨性关节炎 76 例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(9):63-65.
- [15] 王亮, 陈祁青, 童培建, 等. 膝骨性关节炎早期诊断的研究进展[J]. 中国骨伤, 2016, 29(3):288-291.
- [16] 孙奇, 杨力, 王人彦, 等. 基于数据挖掘的张玉柱治疗老年退行性腰痛的用药规律研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2):277-279.

(收稿日期:2019-05-09)

(上接第 50 页)

- [3] LAWRENCE R C, FELSON D T, HELMICK C G, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part2[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(1):26-35.
- [4] 赵晋, 谢燕燕, 闫振宇. 膝骨性关节炎患者胫骨软骨和软骨下骨 ERK1/2 信号蛋白表达[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(6):545-551.
- [5] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 4 版. 北京:人民军医出版社, 2012:1678.
- [6] 上海生物制品研究所血型组. 血型与血库[M]. 1 版. 上海:上海人民出版社, 1977:9.
- [7] INGVARSSON T, LOHMANDER S. Icelandic genealogical registry sheds light on the significance of heredity in osteoarthritis[J]. Lakartidningen, 2002, 99(4):4724-4728.
- [8] HRISTGAU S, TANKO L B, CLOOS P A, et al. Suppression of elevated cartilage turnover in postmenopausal women and in ovariectomized rats by estrogen and a selective estrogen receptor modulator(SERM)[J]. Menopause, 2004, 11(5):508-518.
- [9] SONG J H, LEE H S, KIM C J, et al. Aspartic acid repeat polymorphism of the asporin gene with susceptibility to osteoarthritis of the knee in a Korean population[J]. Knee, 2008, 15(3):191-195.

- [10] JIANG Q, SHI D, YI L, et al. Replication of the association of the aspartic acid repeat polymorphism in the asporin gene with knee-osteoarthritis susceptibility in Han Chinese[J]. J Hum Genet, 2006, 51(12):1068-1072.
- [11] 叶丙霖, 李盛华, 周明旺, 等. 膝骨性关节炎基因多态性研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(19):1787-1791.
- [12] MUSTAFA Z, DOWLING B, CHAPMAN K, et al. Investigating the aspartic acid(D) repeat of asporin as a risk factor for osteoarthritis in a UK Caucasian population[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(11):3502-3506.
- [13] 郭运岭, 李蕊, 张拓. 膝痹病与腰痛病的相互影响及相关性临床分析[J]. 中医药学报, 2019, 47(2):64-67.
- [14] 吕厚山. 关节置换手术的利弊权衡:一名关节外科老夫的感悟[J]. 中国骨伤, 2009, 22(6):405-406.
- [15] 胡晓琴, 杨静, 侯丰苏, 等. 四川省中老年居民骨关节炎流行现况调查[J]. 中国慢性病预防与控制, 2011, 19(1):20-22.
- [16] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:251-252.
- [17] 王华军, 陈均源, 罗斯敏. 糖尿病与骨关节炎相关性的 Meta 分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(11):994-998.

(收稿日期:2019-01-06)