

# 基于便秘中医临床数据的真实世界研究及处方验证

倪昱橙<sup>1</sup>, 朱溪<sup>1</sup>, 潘思哲<sup>1</sup>, 朱雨楠<sup>1</sup>, 刘华<sup>1\*</sup>, 李家诚<sup>2\*</sup>

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437

2. 南京中医药大学苏州附属医院, 苏州 215009

**摘要** 以上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院4年内全体接受中医治疗的便秘患者处方配伍规律为研究对象,从16416例便秘患者的中医方药数据中挖掘医院特色的处方规律,并对核心处方从随机双盲安慰剂对照试验和网络药理学分析2方面进行验证。临床研究证明核心处方总有效率为77.78%,明显优于安慰剂组(33.33%)。网络药理学分析发现核心处方可能通过钙离子信号通路、MAPK信号通路、胆碱能突触和GABA能突触这4条通路发挥调控作用。结果表明,基于临床数据的知识发现技术能够挖掘出代表医院特征,与传统常用方剂不同的便秘治疗新处方(厚朴、莱菔子、肉苁蓉和大腹皮),为临床经验总结提供了一种研究模式的探索,为基于大数据的临床知识发现提供了一种路径。

**关键词** 临床数据挖掘;中医真实世界研究;便秘;网络药理学;随机对照试验

真实世界研究(real world study, RWS)是以人  
为中心、以数据为导向、以问题为驱动,医疗实践与  
科学技术相交替,从临床中来到临床中去的临床科  
研一体化范式<sup>[1]</sup>。真实世界研究针对预设的临床问  
题,在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的

数据或基于这些数据衍生的汇总数据,通过各种分  
析方法,得到解决临床问题的新证据<sup>[2]</sup>。目前在  
中医真实世界研究中,临床数据广泛应用于证候变化  
规律和诊断模型预测、名老中医处方规律研究、药  
性机制研究、中医药循证-系统评价研究等<sup>[3-6]</sup>。

收稿日期:2023-10-26;修回日期:2024-06-30

基金项目:上海医学创新发展基金会“未来计划”项目(WL-YBXN-2022002K);上海市2022年度“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(22S21901100);上海市高级中西医结合人才培养项目(ZYSNXD012-RC-ZXY012);上海中医药大学研究生创新创业能力培养项目(Y2020071)

作者简介:倪昱橙,住院医师,研究方向为中医药防治肛肠疾病,电子信箱:nyczyy@126.com;刘华(通信作者),主任医师,研究方向为中医药防治肛肠疾病,电子信箱:yliuhua@126.com;李家诚(共同通信作者),住院医师,研究方向为中西医结合防治肛肠疾病,电子信箱:lijiacheng@njucm.edu.cn

引用格式:倪昱橙,朱溪,潘思哲,等.基于便秘中医临床数据的真实世界研究及处方验证[J].科技导报,2024,42(21):94-101;  
doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2024.05.00467

随着信息化的发展,中医临床数据量巨大,内容广泛,包含大量可二次利用信息,为基于数据的临床研究提供了很好的基础。随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是目前最常用的临床研究方法之一,具有很高的证明力,但是也存在开展条件苛刻、伦理要求高、费用高昂等因素,相当一部分研究无法采用随机对照试验进行。因此,基于临床数据开展的真实世界研究作为一种更符合实际的科研方法近年来受到普遍关注<sup>[7]</sup>。真实世界研究与中医学“整体观念”和“辨证论治”的基本内涵不谋而合,基于真实世界的研究中医的方法探索是新时代的发展要求<sup>[8-9]</sup>。

便秘是一种常见的功能性胃肠道疾病。据报道,世界范围内患病率大约占普通人群的20%<sup>[10]</sup>。中医药治疗便秘具有良好优势,临床工作有大量诊

疗数据可供分析。故本研究团队以一家医院为研究对象,通过数据挖掘发现治疗便秘的特色核心处方,并对其展开随机双盲安慰剂对照临床疗效验证和网络药理学研究,以期探索一种基于数据挖掘的中医真实世界研究新方法,为同道提供借鉴。

## 1 治疗便秘处方规律的中医真实世界研究方法

本研究整理上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院4年治疗便秘的中医临床数据,利用数据挖掘的方法筛选出有别于传统治疗便秘的处方,并以此处方为干预方式进行了随机双盲安慰剂对照试验验证其临床疗效,运用网络药理学探索其作用机制,具体流程见图1。

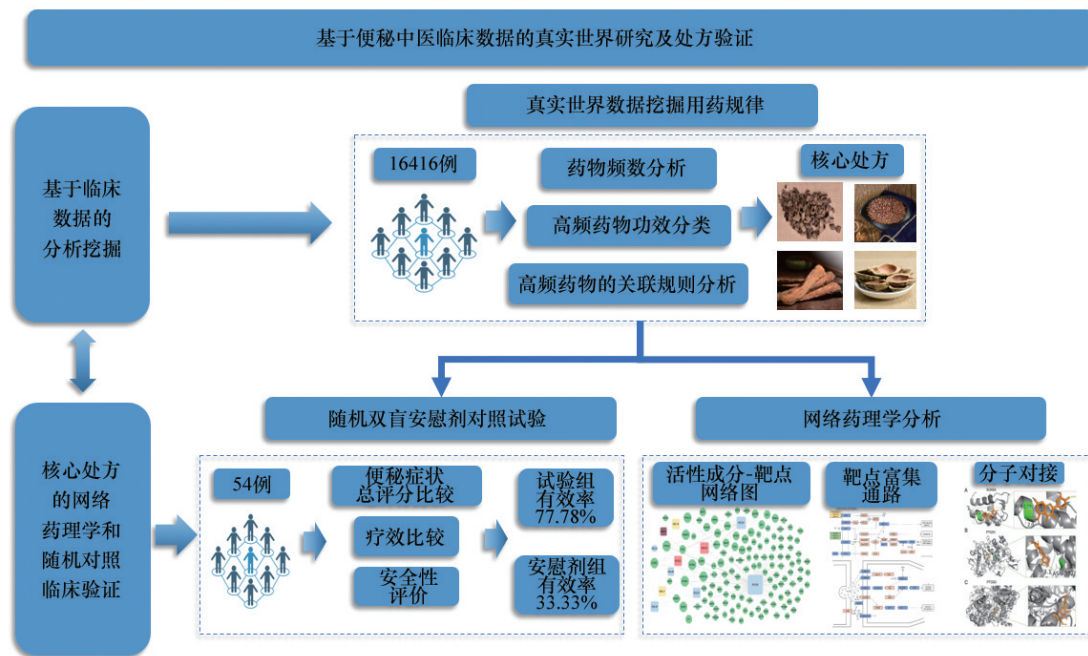


图1 研究流程

### 1.1 基于临床信息的数据挖掘

#### 1.1.1 数据准备

以上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院为研究对象,从医院信息系统(health information system, HIS)中提取2015年2月至2019年2月所有使用中药饮片处方治疗的中、西医第一诊断都是便秘的患者临床信息,包括性别、年龄和饮片处方等数据。

#### 1.1.2 数据挖掘方法

通过Excel软件构建数据库。运用Excel软件对数据库中的饮片根据使用频数筛选出高频药物,以获取所研究医院医师治疗便秘的常用药味。接着对高频药物根据四气、五味、归经及功效进行描述性统计;采用SPSS Modeler软件中的Apriori算法对高频药物进行关联规则分析,以挖掘出代表医院特征的核心处方。

## 1.2 核心处方的筛选

本研究共收集 16416 例接受中药饮片治疗的便秘患者信息,其中涉及饮片 731 种,使用频数排名前 5 位的药物依次为甘草、火麻仁、白术、枳实、厚朴。频数 $\geq 4000$  次的药对中,排名最高的为甘草-白术。通过对 30 味高频药物进行关联规则分析,调整参数将最大前项数设置为 3,最小置信度设置为 85%,最小支持度设置为 6%,共得到 9 项关联规则,置信度最高的组合为厚朴、莱菔子、肉苁蓉和大腹皮(88.28%)。本研究以此 4 味药作为便秘核心处方并开展后续研究<sup>[11]</sup>。

## 1.3 核心处方特点分析

从中医临床数据挖掘的结果分析可知,所研究医院的临床医师治疗便秘以行气导滞,通腑下气为主要治则。高频药物功效统计分析发现,补气药、理气药和清热药的使用频率最高,如白术、大腹皮和厚朴。由此可得,临床医师根据病机辨证论治,巧用理气、健脾、清热等治法。通过关联规则分析,置信度最高的药物组合(厚朴、莱菔子、肉苁蓉和大腹皮)是体现医院用药特点的核心处方。

临床常用的通便药物种类繁多。传统的方剂以麻子仁丸、增液汤和补中益气汤为底方,辨证施治,随证加减<sup>[12-14]</sup>。而由数据挖掘所得核心处方有别于这些传统常用方剂。方中重用厚朴,温而能散,苦而能降,可泄肠中之积,行气消积导滞,为君药。大腹皮主为宽中利气之捷药,下大肠壅滞之气,故为臣药。莱菔子行气消胀,协助君臣,行气之中寓有化气之意。方中多为辛温之品,虽行气导滞之力彰,然易耗津液,故佐肉苁蓉补益津液。苁蓉温滑,滑以去着,润肠通便。以上 4 药共凑行气导滞之功,行肠中之气导腑中之积<sup>[15]</sup>。与核心处方功效类似的治疗便秘的传统方剂为六磨汤,两者皆可治疗气滞型便秘。六磨汤中诸药多为行气导下之用;其中大黄通腑泄泻,初服可导泄壅滞之便;但久服因蒽醌类药物易致结肠黑变,甚者形成泻剂结肠<sup>[16]</sup>。核心处方中药味多效捷力专,虽不是传统方剂中治疗便秘的君药,但在临床时方中常作为治疗便秘的单药或药对出现,且副作用少。这也说明岳阳医院医师在治疗便秘时将经方与时方结合,遣方用药有所创新。

## 2 核心处方的临床疗效验证及作用机制探索

### 2.1 核心处方的临床疗效验证

本研究共入组 58 例,试验组脱落 1 例,安慰剂组脱落 3 例,对 54 例受试者随机分为试验组和安慰剂组,试验组予核心处方口服,安慰剂组予安慰剂(核心处方 1/10 剂量模拟)口服。2 处方剂均提前统一制备为代煎汤剂。治疗方式均为每日 2 次,连续服用 14 天。分别在治疗前(第 0 天)和治疗后(第 14 天)记录 2 组便秘相关症状积分,并进行统计分析,对便秘核心处方的有效性和安全性进行评价。本研究经上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会审批(2020-062),并在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR2000036166)。

结果显示,试验组在治疗后第 14 天便秘相关症状总评分明显低于安慰剂组,试验组总有效率(77.78%)优于安慰剂组(33.33%),且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),试验组显愈率(44.44%)明显高于安慰剂组(11.11%)<sup>[15]</sup>。证明经数据挖掘得出的便秘核心处方具有良好临床疗效,可为便秘治疗提供新方药选择。

### 2.2 网络药理学分析核心处方治疗便秘的潜在作用机制

从 TCMSP(中药系统药理学数据库与分析平台)数据库中检索便秘核心处方中的潜在活性化合物及其作用靶点,从 OMIM(在线《人类孟德尔遗传》)数据库和 GeneCards(人类基因数据库)数据库中筛选出疾病相关靶点,两者交集取得核心处方治疗潜在靶点。运用 Cytoscape 3.7.1 建立成分-靶点网络,进一步将核心处方治疗便秘的潜在靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。通过 AutoDock Vina 进行分子对接,验证核心处方主要活性成分与核心靶点相互结合。

通过 TCMSP 数据库将核心处方药物分别进行检索。以 OB(生物利用度) $\geq 30\%$  和 DL(药物相似性) $\geq 0.18$  为标准,筛选出槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇、桉油醇、蔗糖内酯等 11 种潜在生物活性成分。筛选出药物成分相关靶点 179 个,从 OMIM 数据库和 Gen-

eCards 数据库中共获得疾病相关靶点 2139 个,二者取交集后得到重合靶点 127 个。通过 Cytoscape 3.7.1 构建核心处方活性成分-靶点网络图(图 2)。11 种活性化合物中有 3 种 degree(网络靶标)值较高(degree>10),分别是槲皮素(Quercetin, degree=109, MOL8)、 $\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol, degree=28, MOL4)和桉树醇(Eucalyptol, degree=18, MOL2),与

活性成分关联度程度排名前 3 的靶点为前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2, degree=10),前列腺素内过氧化物合酶 1(PTGS1, degree=8),钠通道蛋白 5 亚基  $\alpha$ (SCN5A, degree=7)。由核心处方活性成分-靶点网络图中可知,活性成分作用于多个靶点,其中部分靶点又与多个活性成分相关联,由此可推测核心处方通过多靶点起效。

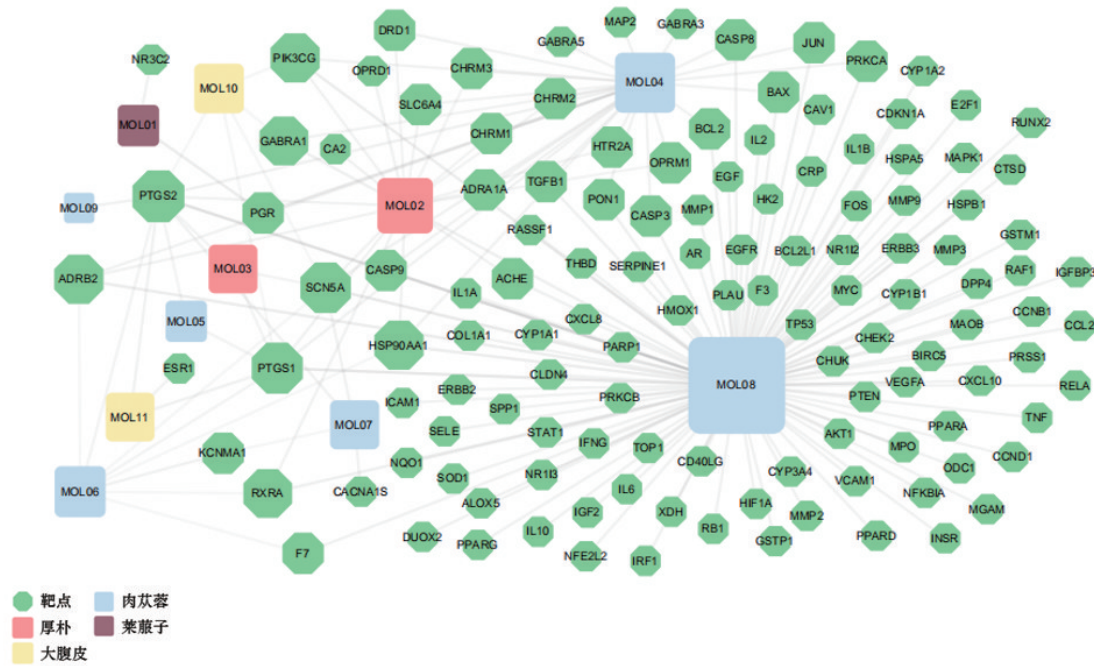
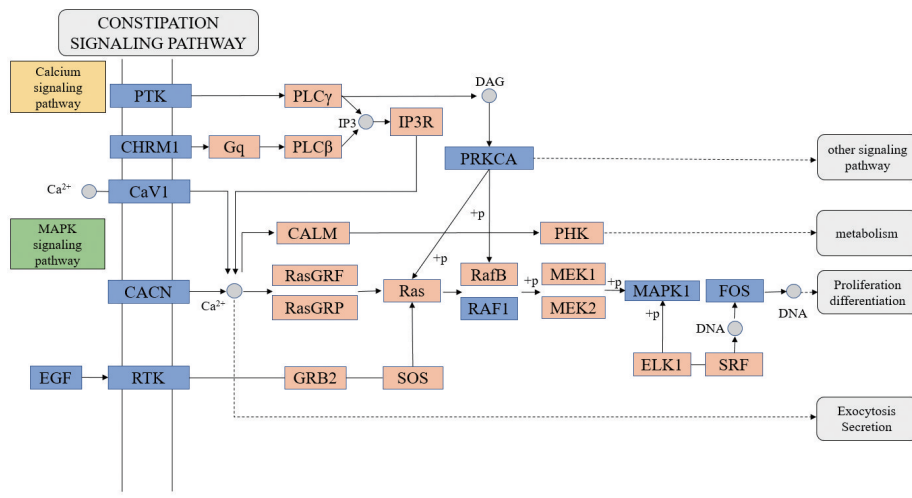


图 2 活性成分-靶点网络图

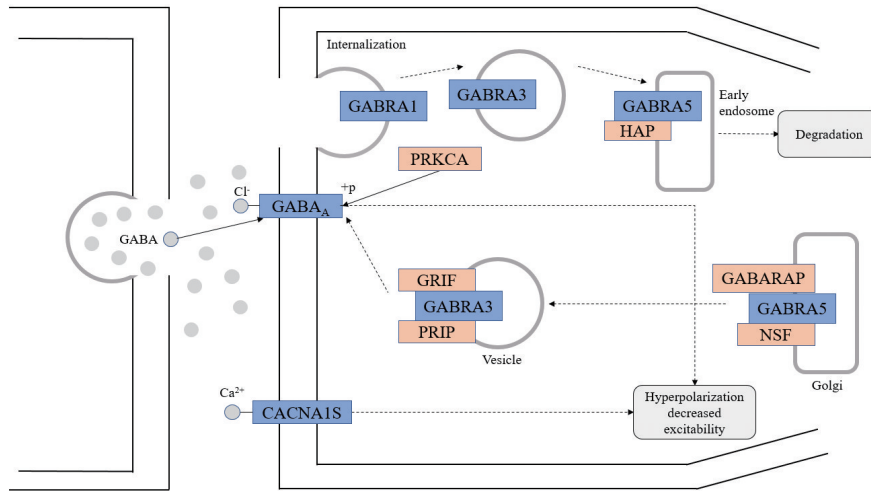
GO 功能分析显示,相关靶点主要富集于类固醇激素受体活性、核受体的活性、转录因子的活性等功能。为进一步揭示核心处方治疗便秘的多靶点作用机制。通过 KEGG 通路富集分析,绘制了一个完整的便秘相关通路图。如图 3(a)~(c)所示,由 Calcium 信号通路(hsa04020)、MAPK 信号通路(hsa04010)、胆碱能突触(hsa04725)和 GABA 能突触(hsa04727)4 条通路组成,便秘相关通路的整合靶点与便秘相关蛋白具有功能关系。便秘的相关通路可分为 3 个模块:超极化兴奋性降低模块、代谢模块和突触可塑性模块。代谢模块由 Calcium 信号

通路(hsa04020)组成,由 GABA 能突触(hsa04727)组成。突触可塑性模块由胆碱能突触(hsa04725)组成。综上所述,核心处方可以较好地调节肠道递质的兴奋性、新陈代谢和突触可塑性,从而改善便秘。

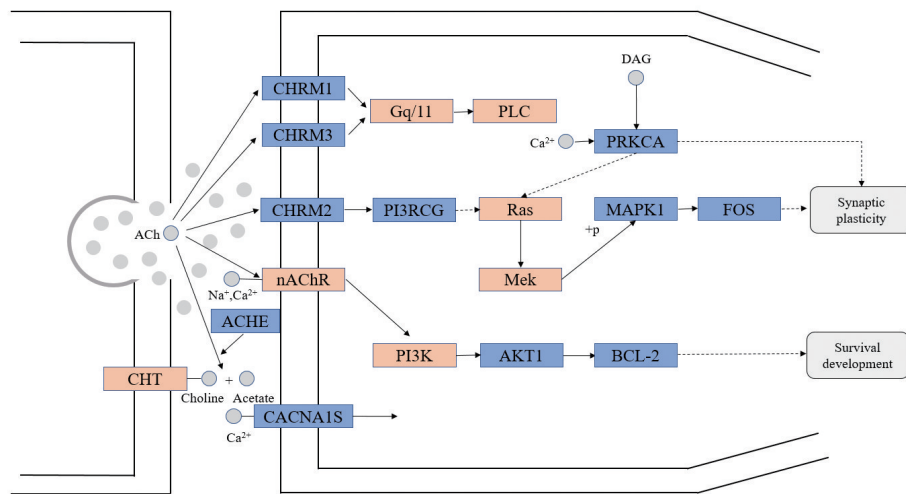
将活性有效成分排名第一的槲皮素与 degree 值排名前 3 的关键靶点 PTGS2、PTGS1、SCN5A 进行分子对接,利用 Pymol 软件对结果进行可视化(图 4)。所有分子与靶点的结合能均小于  $-6$  kcal/mol,说明槲皮素与核心靶点具有较好的结合能。槲皮素与 PTGS2、PTGS1、SCN5A 蛋白的结合能分别为:  $-10.2$ 、 $-8.6$ 、 $-6.3$  kcal/mol。



(a) 便秘相关信号通路



(b) 胆碱能突触示意



(c) GABA能突触示意

图3 便秘相关信号通路示意

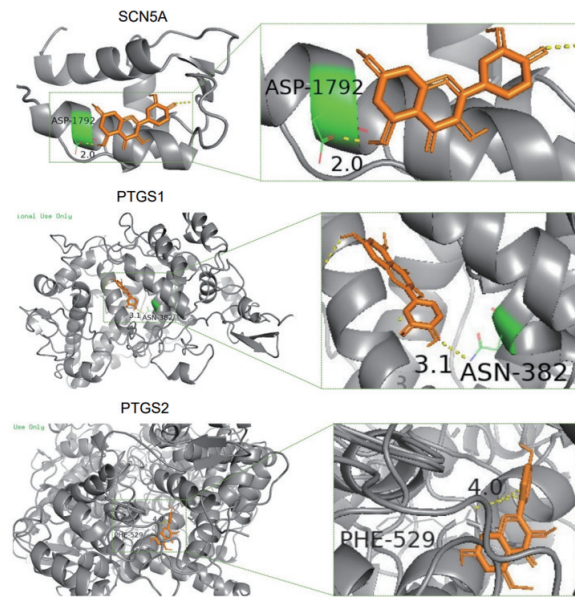


图4 槲皮素与核心靶点分子对接可视化结果

### 3 讨论

真实世界研究通过医疗实践与科学计算,为中医药研究发展提供了新的领域<sup>[17]</sup>。目前的中医真实世界研究多以名老中医经验或医院 HIS 系统数据为分析对象,探索证型及用药规律<sup>[18-20]</sup>。本研究在用药规律探索的基础上对核心处方进行了随机双盲安慰剂对照试验和网络药理学机制探索,对临床数据分析的结果进行验证,探索新的临床研究模式,是一种基于数据挖掘技术的真实世界研究新实践。本研究以岳阳医院 100 余位医生的处方为研究对象,反映了特定医生群体的用药习惯。如果能够开展更大规模的临床用药习惯研究,将对临床指南的制定和修改提供良好的帮助。

本研究纳入 16416 例接受中药饮片治疗的便秘患者,共涉及 731 种饮片。采用数据挖掘的方法融合了不同特色的学术思想针对便秘专病的治疗共性,分析出代表医院医师群体治疗便秘特色与传统常用方剂不同的核心处方(厚朴、莱菔子、肉苁蓉和大腹皮)。为了从真实世界数据中寻求高质量因果关系,实现“从临床中来,到临床中去”<sup>[17]</sup>,通过网络药理学分析发现核心处方可能通过钙离子信号通路、MAPK 信号通路、胆碱能突触和 GABA 能突

触这 4 条通路进行调控;核心处方可能通过调节肠道递质的兴奋性、新陈代谢和突触可塑性,从而改善便秘。槲皮素作为核心处方的主要活性成分与 SCN5A、PTGS1 和 PTGS2 很好地结合,后续机制研究将进一步深入。现有中医用药规律的研究多是通过名医名家医案或经典著作分析,针对特定专家的临床诊疗数据挖掘出相关用药规律<sup>[21-22]</sup>。而本研究针对一家医院的医生群体开展数据分析,并对结果进行双盲安慰剂随机对照试验,从临床研究的角度验证了核心处方的疗效;通过网络药理学分析,从生物信息学的角度验证了核心处方的可能作用机制。这一双重验证增强了前期数据挖掘结果的可靠性。这一模式既避免了网络药理学理论预测与实际的偏差,又证明了经数据挖掘得出的便秘核心处方具有良好疗效。在方法学上,为后续的中医药真实世界研究提供经验借鉴。

作为一次新的探索,本研究仍存在一定局限性:

1) 由于临床现实情况,门诊 HIS 中证型数据缺乏严格质控,随意性较大,无法充分反映实际情况,故本研究未对中医证候规律进行分析,导致中医内涵研究不足。这一问题需要通过对门诊病历录入的准确性进行质控,提升数据质量后,才能够开展更深入研究。2) 核心处方缺乏有效成分的研究,通过公共数

据库获得的化学成分和靶点信息有限且不完全。因此,后续需要进一步确定核心处方发挥作用的有效成分,并对该方多靶点治疗便秘的作用进行深层次实验验证。3) 机制研究仅从网络药理学入手,未进行进一步动物实验验证,使得机制的证明力不足。在未来的研究中需要进一步深入的机制探索。

## 4 结论

本研究旨在建立一种基于临床数据探索中医真实世界方药研究的新方法,由数据挖掘、临床验证和机制探索3个环节组成。此研究初步揭示了通过数据分析能够总结临床治疗经验,发掘出有特点的新处方,并通过随机双盲安慰剂对照试验、网络药理学分析从疗效、机制2方面进行验证,证实数据挖掘出的便秘核心处方不同于传统方剂,为临床经验的科学总结提供了一种新视角,为推进中医药的数字化发展贡献一种思路。

### 参考文献(References)

- [1] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [2] 张冬, 张俊华, 孙凤, 等. 真实世界研究与中医药大数据[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3119-3122.
- [3] 李易真, 夏椰, 张佳玮, 等. 中医药大数据在真实世界中的应用现状研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3471-3474.
- [4] 李春晓, 陈玉欢, 凌霄, 等. 基于真实世界数据的注射用血栓通(冻干)治疗脑梗死急性期疗效比较研究[J]. 中医杂志, 2023, 64(16): 1661-1669.
- [5] 毕颖斐, 王贤良, 王聪, 等. 中医药辨治稳定性冠心病的病、证、症-疗效-用药规律的真实世界研究[J]. 中医杂志, 2023, 64(7): 702-709.
- [6] 庞国明, 曹秋平, 李鹏辉, 等. 纯中药“辨病-辨证-辨体诊疗模式”治疗2型糖尿病患者546例临床特征分析: 一项真实世界回顾性研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(18): 1766-1772.
- [7] 陈吉, 孙月, 布优祥, 等. 中医领域真实世界研究现状分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(11): 1216-1223.
- [8] 陆玉林, 骆文, 陆丽明. 开展真实世界中医药临床研究的机遇与挑战[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4443-4446.
- [9] 符宇, 邵明义, 燕树勋, 等. 真实世界研究与中医临床疗效评价[J]. 中医杂志, 2019, 60(7): 546-550.
- [10] Vazquez Roque M, Bouras E P. Epidemiology and management of chronic constipation in elderly patients[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2015, 10: 919-930.
- [11] 李家诚, 刘华. 基于真实世界数据分析的中医治疗便秘用药规律研究[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(3): 27-30.
- [12] 李剑婷. 麻子仁丸加减治疗功能性便秘的效果分析[J]. 名医, 2022(9): 162-164.
- [13] 高建恩, 邓志灏, 蔡德光. 增液汤治疗阴虚型老年功能性便秘临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(22): 72-74.
- [14] 徐格磊, 张敏. 补中益气汤治疗气虚型功能性便秘临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(9): 114-116.
- [15] 李家诚, 刘梦佳, 秦凯健, 等. 行气导滞汤治疗气滞型功能性便秘临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(7): 123-126.
- [16] 张泽曦, 王佳宝, 吕玲, 等. 含蒽醌类中药致结肠黑变病影响及机制研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(4): 539-544.
- [17] 周雪忠, 王世华, 张迪, 等. 构建中医药特色真实世界临床研究新模式的实践与思考[J]. 科技导报, 2023, 41(14): 22-31.
- [18] 赵泽慧, 胡思源, 张依, 等. 基于真实世界脾醒颗粒的临床用药特征及临床疗效分析[J]. 药物评价研究, 2023, 46(5): 1057-1063.
- [19] 卫若楠, 万砺, 张湘苑, 等. 基于真实世界研究全小林院士治疗围绝经期2型糖尿病的用药规律[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(3): 716-720.
- [20] 姜平, 杜星辰, 章渊源, 等. 基于多中心真实世界数据研究痛风中医证型与中药应用规律[J]. 中草药, 2022, 53(24): 7816-7830.
- [21] 张博, 高敏, 任献青, 等. 国医大师丁樱治疗过敏性紫癜用药规律研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(6): 47-53.
- [22] 聂连鹏, 周明爱. 基于数据挖掘探讨中医古籍中乏力的用药规律[J]. 光明中医, 2024, 39(11): 2145-2149.

## Preliminary exploration of real world study and prescription validation based on traditional Chinese medicine clinical data of constipation

NI Yucheng<sup>1</sup>, ZHU Xi<sup>1</sup>, PAN Sizhe<sup>1</sup>, ZHU Yu'nan<sup>1</sup>, LIU Hua<sup>1\*</sup>, LI Jiacheng<sup>2\*</sup>

1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

2. Nanjing University of Chinese Medicine Affiliated Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215009, China

**Abstract** With the rapid advancement of medical informatization, clinical diagnostic and treatment data are becoming extensively available, providing a solid foundation for real world study. This study focuses on prescription compatibility patterns of constipation patients who have received traditional Chinese medicine (TCM) treatment at Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine over a 4-year period. Analyzing TCM prescription data from 16,416 constipation patients, the study aims to identify distinctive prescription patterns unique to the hospital. The identified core prescription is validated through randomized double-blind placebo-controlled trials and network pharmacology analysis. Clinical research demonstrates an overall effective rate of 77.78% for the core prescription, significantly surpassing the placebo group (33.33%). Network pharmacology analysis indicates that the core prescription may modulate biological pathways, including calcium ion signaling, MAPK signaling, cholinergic synapses, and GABAergic synapses. The results suggest that knowledge discovery techniques based on clinical data can uncover novel constipation treatments (Houpo, Laifuzi, Roucongrong, and Dafupi) that represent the hospital's characteristics and differ from commonly used traditional formulations. This study explores a research paradigm for summarizing clinical experience and provides a pathway for clinical knowledge discovery based on big data.

**Keywords** clinical data mining; real world study in traditional Chinese medicine; constipation; network pharmacology; randomized controlled trials ●



(责任编辑 徐丽娇)