·新药述评与论坛·

基于大数据分析的古代疮疡溻渍方用药规律研究及新药研发前景

王　宁[1,2],鞠　上[2],李　创[2],杨光耀[2],邓莉娟[2],张　莹[2],周　彤[2],
王雪皖[2],王　刚[2],李园白[3],杨　阳[3],李　萌[3]
(1 北京市石景山区中医医院,北京 100043;2 北京中医药大学东直门医院,北京 100700;
3 中国中医科学院信息研究所,北京 100700)

[摘要] **目的**:基于大数据分析总结古代溻渍方治疗疮疡的用药规律,为现代中医外用药研发提供传承依据,探索新药研发思路。**方法**:筛选《中医经典古方数据库》自春秋战国以来治疗疮疡的溻渍方,数据预处理以后,采用频次统计及关联分析的数据挖掘技术,对高频单味药、药对及新处方组合的使用特点及规律,从临床应用角度并结合现有市售治疗疮疡的外用中成药进行分析。**结果**:共筛选古方 423 首,涉及中药 280 味,单味药频次统计结果:药味以辛苦甘为主,归经以脾肝肾经为主,多用具有止痛、解毒、清热、燥湿的药物;关联分析结果:高支持度置信度用药组合为:黄芩-黄连、当归-甘草、黄芩-甘草等;新方组合有 6 个,包括黄芩-黄柏-苦参-金银花-蒲公英-白芍-蜈蚣-连翘、白芷-细辛-荆芥-金银花-露蜂房-当归等。**结论**:古代治疗疮疡溻渍方选用药物以止痛解毒、清热燥湿功效为主,同时重视活血、祛腐排脓药物的应用,结合目前市售治疗疮疡的外用药及临床需求,新药仍待进一步研发。

[关键词] 疮疡;溻渍;古方;用药特点;数据挖掘;新药研发
[中图分类号] R95;R986　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)17－1565－05

Medication rules of ancient Tazi prescriptions for Chuangyang and prospects for new drug development based on big data analysis

WANG Ning[1,2], JU Shang[2], LI Chuang[2], YANG Guang-yao[2], DENG Li-juan[2], ZHANG Ying[2], ZHOU Tong[2],
WANG Xue-wan[2], WANG Gang[2], LI Yuan-bai[3], YANG Yang[3], LI Meng[3]
(1 *Beijing Shijingshan Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Beijing* 100043, *China*; 2 *Dongzhimen Hospital*, *Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijing* 100700, *China*; 3 *Institute of Information on Traditional Chinese Medicine*, *China Academy of Chinese Medical Sciences*, *Beijing* 100700, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: Based on the analysis using big data, the medication rules of Tazi prescriptions for Chuangyang were summarizedto provide inheritance basis for the development of modern Chinese medicines for external use, and to explore the development of new Chinese medicines for external use. **Methods**: The ancient Tazi prescriptions of Chuangyang was screened in Traditional Chinese Medicine Classic Database since the Spring and Autumn Period and the Warring States Period. The data mining technology, such as frequency and correlation analysis were used to analyze the characteristics and regularity of high frequency single-drug, drug groups, and new prescriptions from the view of clinical application combined with the existing commercially available external proprietary Chinese medicines for Chuangyang. **Results**: A total of 423 ancient prescriptions were collected, involving 280

[基金项目] 国家重点研发计划(2019YFC1709302);北京中医药新奥奖励基金课题(2018-XAJLJJ-001)
[作者简介] 王宁,女,住院医师,主要从事周围血管及“血管相关性慢创”的临床和基础研究。联系电话:(010)84013356,E-mail:18801020886@163.com。
[通讯作者] 鞠上,男,主任医师,博士生导师,主要从事周围血管及“血管相关性慢创”的临床和基础研究。联系电话:(010)84013356,E-mail:juuncle@163.com。

traditional Chinese medicines. Spicy, bitter and sweet taste were the main medicinal properties. The high frequency single-drugs meridians enter the spleen, liver and kidney meridians, and their main effects were relieving pain, detoxification, clearing heat, and eliminating dampness. In the results of correlation analysis, high-frequency drug groups include Scutellaria baicalensis-Coptis chinensis, Angelica-Licorice, and Scutellaria baicalensis-Licorice. There are 6 new prescriptions, including Scutellaria-Phellodendron-Sophora-Sophora-Honeysuckle-Dandelion-White Peony-Centipede-Forsythia, Angelica-Asarum-Nepeta-Honeysuckle-Dew Hive-Angelica and so on. **Conclusion**: The ancient prescriptions for the treatment of Chuangyang are mainly used to relieving pain and detoxification, clearing heat and drying dampness, promoting blood circulation, as well as removing rot and pus. Combined with the current marketed external medicines for the treatment of Chuangyang, new drugs still need further research and development.

[**Key words**] Chuangyang; Tazi; ancient prescriptions; characteristics of drug use; data mining; new drug research and development

疮疡指一切体表外科疾病的总称,分为急性疮疡和慢性疮疡,急性疮疡容易发生走黄和内陷、严重时危及生命,而慢性疮疡常为他病所并发[1],发病率高且迁延难愈[2]。疮疡是中医外科的基础疾病,中医外治法是中医外科治疗疮疡的重要手段,而溻渍法是中医外治法中的重要门类。溻者,湿敷也,指用中药药液浸于药棉或药布后,敷于患处;渍者,浸渍也,指用中药药液直接浸渍患部。从南朝开始对溻渍法有了记载,本研究针对古代溻渍方治疗疮疡数据资源丰富、疗效显著但缺乏在处方规律系统整理且现代溻渍方中成药少的问题,通过全面系统收集古代治疗疮疡的溻渍方并对方剂组成提取和规范化,以期从古代用方为科学应用溻渍方提供依据,为中药外用药研发提供思路。

1 古方来源与规范化

古方数据来源于中国中医科学院中医药信息研究所科学数据研究室自主研发的《中医经典古方数据库》[3],该库收录自春秋战国以来古方 8 万余首,数据源于经典,版本考究,由专业人员加工,所收录的古方来自《刘涓子鬼遗方》、《千金要方》、《太平圣惠方》、《圣济总录》、《普济方》、《本草纲目》《外科精义》、《外科正宗》、《外科证治全生集》等经典古籍,以该数据库为来源进行数据分析,能较全面真实的反映古方全貌。

对该数据库中同一味药物采取不同名称的情况,以 2015 年版《中华人民共和国药典》[4]中记载的中药正名为标准,进行规范化处理,例如把“川椒”、“青椒”、“椒红”等规范为“花椒”;若出现多个药物合并名称的现象,则拆分各个药物并规范为中药正名,如将“生龙牡”拆分并规范为“龙骨”、“牡蛎”;若出现不同炮制工艺的药物名称,仅保留中药正名,如将“生甘草”、“炙甘草”规范为“甘草”;对于出现频次极少且无法考究的药物,保留原药物名称不做更改,如久年册。

2 方法

2.1 检索策略

凡是主治信息中含有治疗疮疡疾病的古方均被纳入,为了保证数据的全面性,参照《中医临床诊疗术语·疾病部分》[5],凡是主治信息中包含疮、疡、痈、疽、疖、疔、丹毒、流注、发颐、瘰疬、流痰、缠腰火丹、痰核、鹤膝痰、烂脚、烂腿、臁、青蛇毒、恶脉等术语的古方均被纳入。“溻渍法”相关概念暨古籍文献检索关键词为:溻、渍、浸、湿敷、湿傅、湿热敷、湿热傅、热熨、泡、洗、浴、罨等。

2.2 数据整理与分析方法

针对检索结果,对古方中药数据利用“医案大数据分析系统”(中国中医科学院信息所数据室自主研发)进行数据处理,包括规范化、结构化处理、频次统计、四气五味分布、归经分布、关联分析、新方分析。

3 结果

在《中医经典古方数据库》中,共检索到古方 423 首,涉及单味药 280 味。

3.1 高频单味药

3.1.1 频次统计 对《中医经典古方数据库》中涉及溻渍方治疗疮疡的 280 味单味药进行频次统计,使用频次在 14 以上的药物有 30 味,结果见表 1。

表 1 溻渍方治疗疮疡单味药频次统计表(前 30 味)

序号	中药	频次	序号	中药	频次	序号	中药	频次
1	甘草	81	11	赤芍	34	21	白芍	18
2	黄连	75	12	荆芥	34	22	升麻	18
3	当归	58	13	蛇床子	33	23	独活	17
4	苦参	57	14	川芎	29	24	荆芥穗	16
5	防风	54	15	葱白	27	25	木香	16
6	黄芩	54	16	花椒	22	26	雄黄	16
7	白芷	49	17	白蔹	20	27	何首乌	15
8	白矾	43	18	细辛	20	28	羌活	15
9	大黄	40	19	朴消	19	29	地骨皮	14
10	功劳木	39	20	秦皮	19	30	轻粉	14

3.1.2 功效统计 对表 1 高频药物进行功效标引 归类,结果详见表 2。

表 2 高频药物功效分类统计表(前 30 味)

序号	功效分类	药物	数目
1	止痛	甘草、当归、防风、白芷、赤芍、川芎、花椒、细辛、白芍、独活、木香、羌活	12
2	解毒	甘草、黄连、黄芩、白矾、大黄、功劳木、白蔹、秦皮、升麻、雄黄、何首乌	11
3	清热	甘草、白蔹、黄连、苦参、黄芩、秦皮、升麻、大黄、功劳木、赤芍	10
4	燥湿	黄连、苦参、黄芩、白芷、白矾、功劳木,蛇床子、秦皮、雄黄	9
5	祛风	防风、白芷、蛇床子、川芎、细辛、独活、羌活	7
6	杀虫	苦参、白矾、蛇床子、花椒、雄黄、轻粉	6
7	止痒	白矾、蛇床子、花椒、独活、雄黄	5
8	敛疮消疮	荆芥、白蔹、荆芥穗、轻粉	4
9	凉血	大黄、赤芍、地骨皮	3
10	活血	当归、赤芍、川芎	3

3.1.3 性味归经分析 参照 2015 年版《中华人民 及归经标引,结果见表 3。
共和国药典》,对前 50 味高频单味药进行四气五味

表 3 单味药(前 50)性味归经频次统计表

四气	频次	五味	频次	五脏归经	频次	六腑归经	频次
温	24	辛	32	脾	28	胃	14
平	2	苦	23	肝	23	大肠	6
寒	20	甘	23	肾	21	膀胱	5
热	3	酸	4	肺	17	胆	4
凉	1	淡	0	心	16	小肠	1
		涩	4			三焦	1
		咸	4				

3.2 药物组分析

3.2.1 高频药物组分析 两味药物组频次统计,即两味中药组合应用共同出现在同一方剂中,则计数 1 次。药对组合出现的总频次,一定程度上体现了药对配伍使用情况,结果见表 4。

表 4 高频药物组频次统计表(部分)

序号	药物组	频次	序号	药物组	频次	序号	药物组	频次
1	黄芩-黄连	32	11	防风-甘草	23	21	赤芍-甘草	16
2	当归-甘草	31	12	大黄-黄连	22	22	功劳木-黄芩	16
3	黄芩-甘草	28	13	防风-苦参	21	23	荆芥-防风	16
4	大黄-黄芩	26	14	功劳木-甘草	20	24	赤芍-黄连	15
5	当归-黄连	25	15	大黄-甘草	19	25	川芎-黄芩	15
6	黄芩-当归	24	16	白芷-当归	19	26	蛇床子-白矾	15
7	功劳木-黄连	24	17	川芎-当归	19	27	防风-当归	14
8	赤芍-当归	24	18	苦参-甘草	17	28	秦皮-黄连	14
9	白芷-甘草	24	19	川芎-甘草	17	29	赤芍-功劳木	14
10	黄连-甘草	23	20	大黄-当归	17	30	白芷-黄芩	13

3.2.2 关联分析 关联分析主要反映的是药物间配伍使用的紧密程度,表示当出现箭头左侧的药物时,箭头右侧可能会出现的药物。本研究对治疗疮疡的 423 首溻渍古方进行关联分析,取置信度 > 75%,且重要性 >1.0 进行分析,如表 5 所示。

表 5 药物关联分析表(部分)

序号	重要性	置信度/%	关联药物	序号	重要性	置信度/%	关联药物
1	1.95	100	桑枝, 柳枝->槐枝	16	1.31	100	藁本, 黄芩->细辛
2	1.77	80	何首乌, 川芎->威灵仙	17	1.31	100	藁本, 川芎->细辛
3	1.76	100	黄精, 丁香->皂荚	18	1.31	100	肉桂, 苦参->细辛
4	1.69	100	黄精, 皂荚->丁香	19	1.31	100	肉桂, 防风->细辛
5	1.69	80	丁香, 白芷->皂荚	20	1.31	100	麻黄, 白芷->细辛
6	1.69	80	升麻, 白芷->缬草	21	1.29	83	肉桂, 白芷->细辛
7	1.69	80	皂荚, 丁香->黄精	22	1.29	83	藁本, 大黄->细辛
8	1.65	83	细辛, 大黄->藁本	23	1.28	83	藁本, 甘草->细辛
9	1.63	80	皂荚, 白芷->丁香	24	1.27	75	大枣->秦皮
10	1.57	80	细辛, 川芎->藁本	25	1.24	80	肉桂, 当归->细辛
11	1.40	100	射干, 大黄->升麻	26	1.24	80	藁本, 黄连->细辛
12	1.39	80	威灵仙, 防风->何首乌	27	1.24	80	藁本, 当归->细辛
13	1.39	80	威灵仙, 川芎->何首乌	28	1.15	100	威灵仙, 防风->川芎
14	1.36	100	射干, 甘草->升麻	29	1.09	89	功劳木, 当归->赤芍
15	1.33	100	大枣, 黄连->秦皮	30	1.06	80	藁本, 当归->川芎

3.3 新处方分析

聚类算法提取相关组合,共演化出 6 个新方剂,见表 6。

表 6 基于聚类分析的新处方组合

序列号	新处方组合
1	黄芩、黄柏、苦参、金银花、蒲公英、白芍、蜈蚣、连翘
2	白芷、细辛、荆芥、金银花、露蜂房、当归
3	木香、麝香、黄连、白芷、甘草
4	荆芥、苍术、金银花、防风、当归
5	僵蚕、白蔹、白芷、黄连、乳香
6	冰片、熊胆、轻粉、炉甘石、珍珠

4 讨论

本研究以《中医经典古方数据库》为处方来源,尝试以现代大数据方法对古代溻渍方治疗疮疡的用药规律进行分析,揭示了其中所蕴含的辩证思想、配伍关系、治则治法,使隐性知识数据化、显像化,为中药外用新药的研发提供了翔实的理论基础与思路来源,同时从数据挖掘中所获取的增值信息,也增加了研发人员的知识产出,缩短了新药研发的周期,提高了药物研发的水平。高频药物功效分类统计表明,古代溻渍方治疗疮疡以止痛解毒、清热燥湿为主。回归古籍可以发现,古代医家早期就认识到“痈疽

原是火毒生,经络阻隔气血凝”、“痈疽只是热盛血”,将药物的清热解毒、止痛活血的功效与溻渍法直达病所、荡涤创面的优势相结合,可迅速而充分发挥作用。现代溻渍机制研究表明,由于低浓度组织液向高浓度药液的流动,使皮损渗液减少或停止渗出,炎症得以消退[6]。对高频药物组合特点进行分析可见,配伍多为清热与活血止痛并用,祛风与燥湿并用的特点。通过关联分析可以发现,古代溻渍方同时也强调祛腐、消肿排脓、止痛药物相结合的重要性。纵观古代溻渍方,其多用于疮疡初、中期之交,作用相当于内治法中“消”的阶段,有清热解毒、活血止痛、涤荡污秽、祛腐排脓之功。以方推病,回归古方,溻渍方主要用于阳证疮疡。结合现代文献及临床经验,我们发现:溻渍方对于局部辨证属阳的难愈性创面,效如桴鼓[7]。

在进行大数据挖掘后,我们继续对现有市售治疗疮疡的外用中药进行了检索,发现液态制剂治疗疮疡契合度最高的是复方黄柏液,说明该药符合中药“传承——创新”的研发规律。复方黄柏液主要成分为黄柏、金银花、蒲公英、蜈蚣、连翘,是一种具有清热解毒、消肿祛腐功效的中药外用涂剂,临床试验和动物实验表明:复方黄柏液可通过抑制细菌繁殖、消除炎症水肿、保持创面湿性环境、促进肉芽生长等作用,促进皮肤伤口的愈合[8-9]。得到的新处方组合中,我们还发现许多药物组成与五味消毒饮(金银花、野菊花、蒲公英、紫花地丁、紫背天葵子)、黄连膏(黄连、黄柏、姜黄、生地黄、当归)、四妙勇安汤(金银花、玄参、当归、甘草)类似,这也再次验证了溻渍方发挥清热解毒而应用的广泛性。此外,新处方组合还出现了细辛、白芷、冰片、麝香等药物。细辛止痛力强;白芷消肿排脓;冰片、麝香辛散走窜,有透皮、引药直达病所的作用。这些作用也是临床用药急需解决的问题,但在目前市售药物中还有所欠缺。

在数据挖掘方面,本研究仍存在一定的局限性。在数据收集过程中,我们仅对方剂名称和药物名称进行了整理,对于不同时期、不同地域的医家,其潜方用药特点对整体数据产生的影响并未涉及,对方剂不同剂量对临床疗效产生的影响也并未纳入数据分析,数据挖掘结果的全面性、准确性有待进一步提升。

本研究基于数据挖掘对溻渍方治疗疮疡病用药规律进行分析,初步探索了溻渍方的共性规律,为指导临床溻渍方科学应用提供了依据,为新外用药液的研发提供了思路。如何充分发挥溻渍方的治疗优势,仍待结合中医基础理论、基础研究和临床实践、临床药理,进一步梳理、研究、开发。

[参 考 文 献]

[1] 曾鸿孟,唐乾利. 体表慢性难愈合创面的研究进展[J]. 中国烧伤创疡杂志,2016,28(5):340-344.

[2] 李全,王凌峰. 难愈性创面治疗新进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版),2012,7(4):414-417.

[3] 中国中医科学院中医药信息研究所科学数据研究室. 中医经典古方数据库[DB/OL]. [2019-01-09]. http://bxjk.cintcm.ac.cn:8099/pdms/.

[4] 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.

[5] 国家技术监督局. GB/T1675.1-1997 中医临床诊疗术语·疾病部分[M]. 北京:中国标准出版社,1997:1-86.

[6] 历建萍. 中药溻渍的应用研究[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(6):1058.

[7] 鞠上,高瑜,杨博华, 等. 中医外科溻渍法的历史源流及现实意义[J]. 北京中医药,2016,35(10):931-933.

[8] 张硕峰,贾占红,吴金英, 等. 复方黄柏液对家兔皮肤创口肉芽组织增生的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(5):40-42.

[9] 张硕峰,贾占红,吴金英,等. 复方黄柏液对家兔皮肤破损创口愈合的影响及其抗菌活性[J]. 中国新药杂志,2014,23(11):1330-1332,1236.

编辑:王宇梅/接受日期:2021-04-15