

基于数据挖掘探讨李堪印教授治疗 股骨头缺血性坏死用药规律^{*}

康武林¹ 姚彬² 袁普卫¹ 余红超¹ 王占魁¹

(1. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

摘要:目的 基于数据挖掘探讨关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死的用药规律为中医临床治疗股骨头缺血性坏死提供理论指导。方法 从2015—2021年在李堪印教授诊室就诊的股骨头缺血性坏死患者的病历中筛选出160份病历,使用SPSS Modeler 18.0和IBM SPSS 25.0软件进行关联规则分析和聚类分析。结果 160份处方中,共纳入中药96种,累计使用频次2358次,频次居于前10位的中药依次是:当归、黄芪、甘草、延胡索、牛膝、茯苓、鸡血藤、白术、赤芍、没药,关联规则分析显示关联度前3位的药物组合是当归→黄芪,当归→甘草,黄芪→当归。聚类分析得出5个有效聚类群。结论 李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死时,常以益气补血、活血化瘀止痛为治疗大法,组方常以当归补血汤佐以鸡血藤、延胡索为基础方并结合临床症状配合使用活血化瘀、醒脾开胃、疏肝解郁等中药。

关键词:股骨头缺血性坏死;数据分析;名医经验;当归补血汤;用药特点

中图分类号:R274.3

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2023)03-0030-07

DOI:10.13424/j.cnki.jstcm.2023.03.006

股骨头缺血性坏死(avascular necrosis of femoral head, ANFH)是股骨头血液供应受损导致股骨头内细胞死亡,从而引起病人出现关节疼痛及活动受限等临床表现,是骨科常见的多发性、难治性疾病^[1-4]。据流行病学资料^[5]显示,在中国非创伤性股骨头坏死患者累积已达812万,男性患病率(1.02%)显著高于女性(0.51%),北方居民患病率(0.85%)高于南方居民(0.61%),且出现逐年增长的迹象。股骨头坏死的病因除了常见的酗酒、糖皮质激素广泛使用和麻醉药物滥用、创伤和特发性病因外^[6-7],还有报道包括因高凝状态、镰刀细胞贫血等血液系统疾病引起^[8-9]。李堪印教授,关中李氏骨伤流派创始人^[10-11],主任医师,国家级名老中医,全国第二批名老中医药专家学术经验继承工作指导老师,从事中医骨科教学、临床、科研60年余,在骨科各类疾病的诊治方面具有很深的造诣,对ANFH的治疗有很深的见解,积极

提倡灵活运用中医四辨思想^[12]即辨位、辨病、辨证及辨体相结合的方法来诊治ANFH。名老中医的临床经验是中医学的重要瑰宝,运用数据挖掘技术总结和传承名老中医专家的临床学术思想、用药规律,对丰富中医学理论体系,推动中医药发展有重大作用^[13]。本研究从李堪印教授门诊中筛选出160份至少复诊两次、疗效明确的门诊病历处方进行数据管理、药物频次统计和数据挖掘分析,以客观量化的临床数据分析和总结李堪印教授诊治ANFH的个人学术特色和临证经验。

1 资料与方法

1.1 资料来源 来源于2015年1月—2021年12月在李堪印教授诊室就诊的股骨头缺血性坏死患者的160份病历。

1.2 诊断标准 符合股骨头坏死临床诊疗技术专家共识(2022年)^[14]中的诊断标准:①X线可观察到股骨头内存在斑片状低密度区和硬化区,伴或

* 基金项目:陕西省中医药管理局“骨退行性疾病中西医结合防治“双链融合”中青年科研创新团队”(2022-SLRH-LJ-001);长安医学关中李氏骨伤学术流派传承工作室建设项目(陕中医药发[2018]40号);陕西省骨退行性疾病中西医结合防治重点研究室建设项目(陕中医药发[2018]32号);陕西中医药大学学科建设创新团队(2019YL-02)

不伴有有关节面塌陷;②CT可见坏死灶或软骨下骨折;③T1WI带状低信号或坏死骨,T2WI双线征,符合以上三点任何一项即可诊断,无论是否存在临床症状或体征。

1.3 纳入标准 ①符合诊断标准;②病历记录完整;③至少复诊2次以上,治疗效果明确;④符合股骨头坏死国际骨循环学(ARCO)^[15]分期标准的股骨头坏死I期、II期或IIIa期者的患者。

1.4 数据规范化处理 将纳入的160份病历中的中药名称参照全国高等中医药院校规划教材第11版《中药学》^[16]教材和《中华人民共和国药典》^[17]进行名称规范化,如“醋元胡”统一为“延胡索”,“田七”统一为“三七”,“生甘草”“炙甘草”统一为“甘草”。

1.5 数据库建立与统计分析 利用 Microsoft Office Excel 2019 录入数据,建立处方原始数据库,包

括处方编号、姓名、性别、年龄、中医证型、处方药物6个列变量;将原始数据库中所出现的所有药物整理并建立药味、药性、归经数据库;将出现频率≥15次的药物定义为高频药物,利用 SPSS Modeler 18.0 软件中的 Apriori 算法对药物进行关联规则分析,应用 SPSS Statistic 25.0 软件中的 Pearson 相关性算法对高频药物进行系统聚类分析。

2 结果

2.1 药物功效分析 通过功效统计结果显示,李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死的处方包含12类功效的药物,补虚药出现次数最多(792次,34.17%),主要为补气药(211次,17.72%)、补血药(111次,9.32%)。其次为活血化瘀药(316次,26.53%),主要为活血调经药(159次,13.35%)、活血止痛药(115次,9.66%)。频次≥10的功效统计详见表1。

表1 关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死药物功效频次统计表

功效	频次	频率(%)	代表药	功效	频次	频率(%)	代表药
补虚药				利水渗湿药	122	5.12	茯苓、薏苡仁
补气药	411	17.72	黄芪、甘草、白术	理气药	94	3.94	陈皮、香附
补血药	211	9.32	当归、白芍、熟地	清热药	82	3.44	赤芍、生地黄
补阳药	104	4.36	续断、鹿角胶	消食药	78	3.27	山楂、麦芽
补阴药	66	2.70	天冬、麦冬	止血药	72	3.02	三七
活血化瘀药				温里药	54	2.26	附子、干姜
活血调经药	318	13.35	牛膝、鸡血藤	解表药	54	2.26	柴胡、桂枝
活血止痛药	330	9.66	延胡索、乳香、没药	收涩药	44	1.42	山茱萸、五味子
活血疗伤药	122	5.12	土鳖虫、骨碎补	化痰止咳平喘药	32	1.34	半夏、桔梗
破血消癥药	42	1.76	三棱	祛风湿药	26	1.09	威灵仙

2.2 用药频数分析 共涉及使用96味中药,累计使用频次2358次,频次≥15的中药(高频药物)共21味,占总频次的77.32%,按频次由高到低依次

为当归、甘草、黄芪、延胡索、牛膝、茯苓、鸡血藤、白术、赤芍、没药、骨碎补、三七等,主要功效为补血益气,活血化瘀止痛,补肾强骨为主。(见表2)。

表2 关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死高频药物统计

位次	药名	频数	频率(%)	位次	药名	频数	频率(%)
1	当归	152	88.75	12	三七	75	46.88
2	黄芪	140	87.50	13	陈皮	61	38.12
3	甘草	132	82.50	14	续断	58	36.25
4	延胡索	122	76.25	15	鹿角胶	46	28.75
5	牛膝	120	75.00	16	土鳖虫	44	27.50
6	茯苓	121	73.75	17	西洋参	40	25.00
7	鸡血藤	114	67.05	18	桃仁	38	23.75
8	白术	100	62.50	19	半夏	31	19.38
9	赤芍	82	51.25	20	香附	31	19.38
10	没药	82	51.25	21	柴胡	30	18.75
11	骨碎补	78	48.75				

2.3 中药性味和归经分布情况 对纳入的中药的四气、五味以及归经进行分析发现,温性药物占比最多,平性药物次之;甘味药物应用最多,辛、苦

味药次之。具体分布见图1。使用中药药物归经频次肝经最多,高达631次,脾经、心经次之,分别为605次、425次,具体分布见图2。

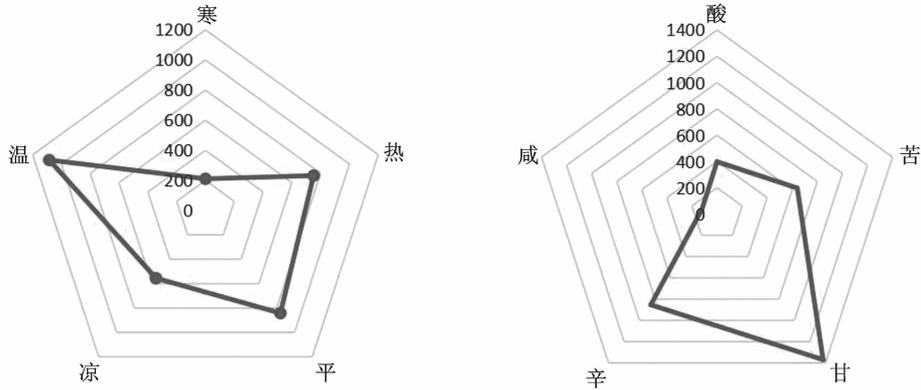


图1 关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死药物四气、五味雷达图

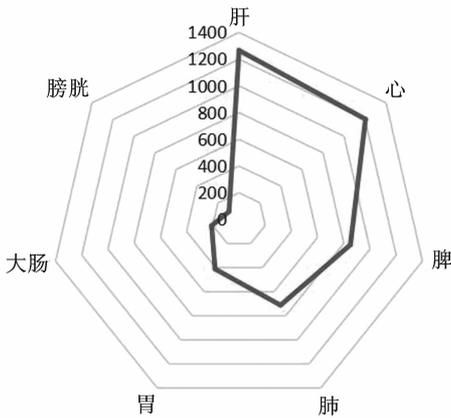


图2 关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死药物归经雷达图

2.4 关联规则分析 利用IBM SPSS Modeler 18.0中Apriori算法对处方中21味高频药物进行关联规则分析,置信度 $\geq 80\%$ 、支持度 $\geq 60\%$,得出22组关联度较高的药物组合,提升度均 > 1 ,共产生“当归→黄芪”“当归→甘草”“黄芪→当归”“黄芪→甘草”等15条二项关联规则(表3)和“当归、甘草→黄芪”“黄芪、当归→甘草”8条三项关联规则(表4),按照规则支持度百分比由高到低排序。对高频药物进行网络链接分析(图3),粗链代表药物间关联程度较高,细链代表关联度较低。

表3 关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死二项关联规则分析

排序	前项	后项	实例	支持度百分比(%)	置信度百分比(%)	增益
1	当归	黄芪	142	86.59	91.69	1.03
2	当归	甘草	142	86.59	90.14	1.03
3	黄芪	当归	130	79.27	89.23	1.03
4	黄芪	甘草	130	79.27	89.23	1.02
6	延胡索	当归	126	76.83	82.54	1.09
7	延胡索	黄芪	126	76.83	87.30	1.01
8	牛膝	黄芪	124	75.61	82.26	1.04
9	牛膝	当归	124	75.61	88.71	1.02
10	茯苓	黄芪	120	73.17	80.00	1.01
11	鸡血藤	当归	113	69.51	87.72	1.01
12	黄芪	鸡血藤	105	62.23	82.00	1.08
13	鸡血藤	牛膝	101	61.34	81.64	1.22
14	鸡血藤	白术	100	61.03	80.37	1.05
15	茯苓	白术	98	60.22	80.02	1.06

表4 关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死三项关联规则分析

排序	前项	后项	实例	支持度百分比(%)	置信度百分比(%)	增益
1	当归→甘草	黄芪	128	78.05	84.38	1.06
2	黄芪→当归	甘草	116	70.73	93.10	1.06
3	黄芪→甘草	当归	116	70.73	93.10	1.08
4	黄芪→当归	延胡索	110	67.07	80.00	1.09
5	延胡索→当归	牛膝	110	67.07	83.64	1.11
6	牛膝→当归	黄芪	110	67.07	83.64	1.06
7	茯苓→甘草	黄芪	106	62.35	82.34	1.03
8	茯苓→牛膝	延胡索	104	62.21	82.00	1.02

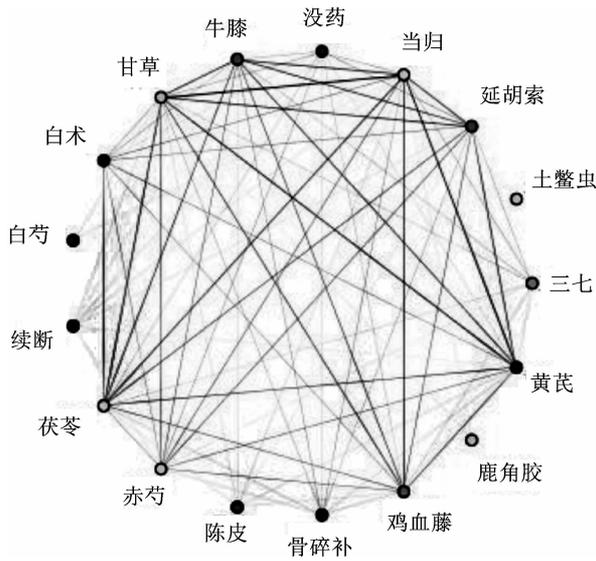


图3 关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死药物联系网络图

2.5 聚类分析 将高频药物进行系统聚类分析,使用组间联接法 (Between-groups Link-age),度量标准选择 Pearson 相关性,输出树形图。根据聚类分析树状图及临床分析,当截距为 21,聚 5 类时达到相对较优分类,见图 4、图 5,得到核心药物组合,见表 5。

表5 关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死聚类分析

聚类	药物	功效
C1	香附、柴胡	行气解郁
C2	茯苓、白术、陈皮、半夏	理气健脾
C3	没药、续断、赤芍、延胡索、桃仁	活血化痰止痛
C4	黄芪、当归、甘草、鸡血藤	益气补血,通经活络
C5	鹿角胶、西洋参、三七、牛膝、骨碎补、土鳖虫	补肾强骨,活血止痛

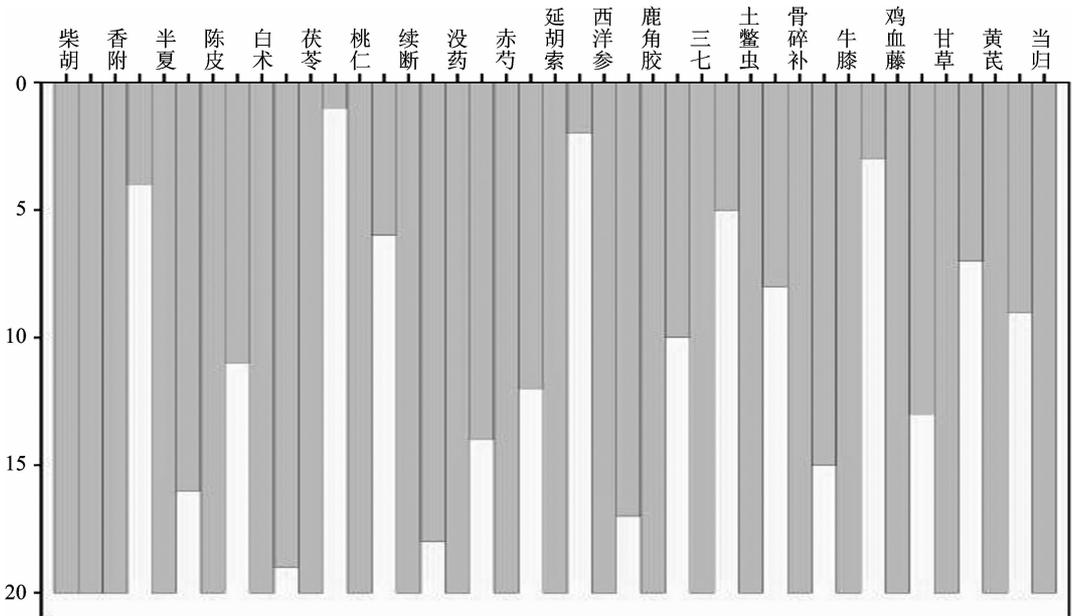


图4 关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死高频药物聚类分析结果 1

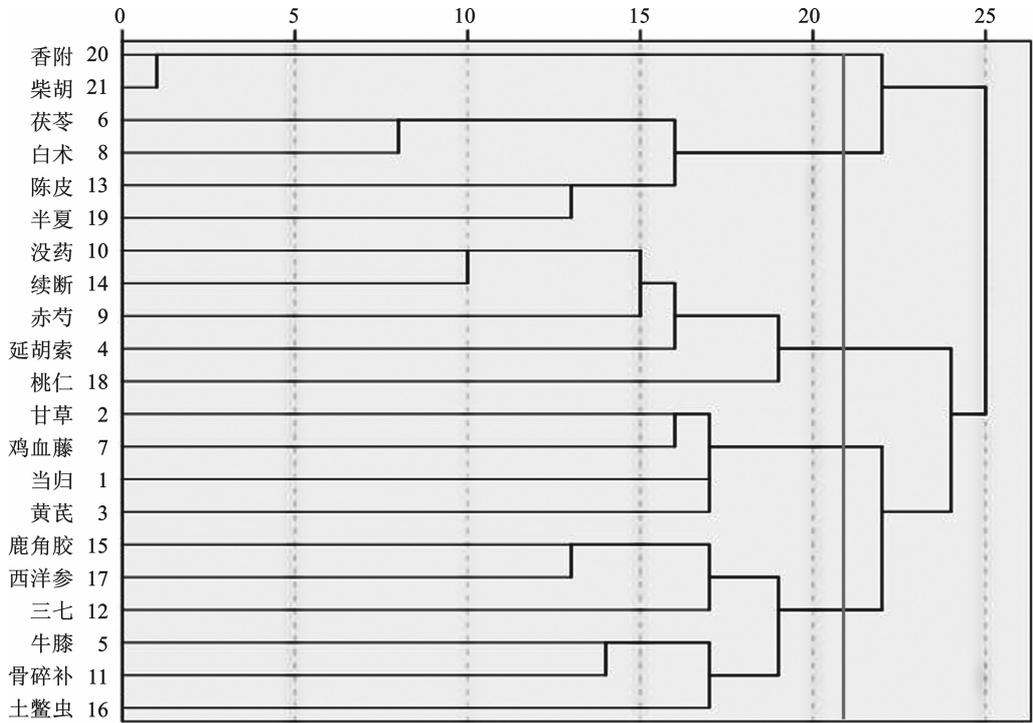


图5 关中李氏骨伤流派李堪印教授治疗股骨头缺血性坏死高频药物聚类分析结果2

3 讨论

中医并未对股骨头坏死这一病名展开专门论述,按其病因病机该病属于中医“骨蚀”“骨痹”“骨痿”范畴^[18]。《素问·长刺节论》^[19]云:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,名曰骨痹。”对该病的临床特点做了简单的概述,即骨髓酸痛。李堪印教授在治疗 ANFH 有着丰富的临床经验,他认为该病是一个长期慢性发病的过程,在不同的发病阶段所表现出来的临床症状与证候各不相同,但其发病过程始终是外感内伤后,脏腑功能失调,导致脉络闭塞,血不滋骨,最终导致骨坏死的发生,治疗因从脏腑亏虚与血瘀脉络进行辨证论治,以益气补血,活血化瘀止痛为治则。

本研究结果分析显示,治疗 ANFH 的 160 份病历处方中使用频次排名前 20 位药物功效以活血化瘀止痛、补肾益气为主,表明李堪印教授对 ANFH 治疗以补益气血为本,辅以化瘀,遵循“必伏其所主,而先其所因”的治疗原则,在补益气血的同时兼顾补肾强骨、活血化瘀止痛。使用频次最高的前五位药分别是当归、黄芪、甘草、延胡索、牛膝,当归具有补血活血,调经止痛的功效,《本草纲目》^[20]中记载:“当归润肠胃筋骨皮肤,治痈疽,排脓止痛,和血止血。”正因为当归具有这种去恶血,

养新血的特性,故很多医家都用当归治疗因血瘀引起的诸身疼痛。黄芪补气固表,托毒排脓,利尿,生肌,主治气虚引起的诸证,有“补气圣药”之称,现代药理发现黄芪在中医外伤科的治疗中具有促进血管修复与再生、提高机体免疫力、抗炎抗病毒的功效^[21]。延胡索具有活血行气、止痛的功效,《本草纲目》对其描述为“专治一身上下诸痛”,可见其止痛功效始终为历代医家所认可^[22]。牛膝在《神农本草经》^[23]中被列为上品,具有补肝肾,逐瘀通经,引血下行的功效。

药物的四气五味及归经分析结果显示,李堪印教授在治疗 ANFH 时甘味药物使用最多,药性以温性为主,归经主要为肝、脾、心三经。甘味五行属土,五脏为脾,能补、能和、能缓,具有补虚、缓急止痛等功效,如黄芪、当归之类。使用甘味药物一方面可起到补益气血的作用,另一方面也可以缓和活血化瘀药物的峻烈药性。ANFH 患者病程迁延日久,虚瘀夹杂,且临床主要症状以疼痛为主,所以药物选用多为甘味药物以补益、止痛。温性中药多具温经助阳、活血通络、补虚、散寒等功效,可温通血脉,促进血脉运行,同时兼有补肾助阳的功效,如常用的当归、延胡索、鸡血藤等。在药物归经方面,以肝经药物最多,脾、肾二经药物

次之,反映了李堪印教授治疗 ANFH 多从肝、脾、肾三脏论治,肾主骨生髓,肝主筋藏血,脾为后天之本,通过补益肝脾肾,起到补益气血,强筋健骨的作用。

关联规则分析得出,二项关联、三项关联支持度和置信度较高的分别是当归—黄芪、当归—甘草、当归—甘草—黄芪、黄芪—当归—延胡索,整体配伍体现出益气补血与活血化瘀并行。黄芪当归配伍名曰当归补血汤,出自李东垣《内外伤辨惑论》^[24],《医方考》^[25]云:“当归……为阴中之阴,故能养血;而黄芪则味甘补气者也……而曰补血汤者,有形之血不能自生,生于无形之气故也。”现代研究证明当归补血汤可以通过调控 OPG/RANKL/RANK、VEGF164/VEGFR2 信号,进而改善骨髓水肿、降低骨细胞死亡率、抑制破骨细胞过度活动,抑制血管硬化,促进血管新生的作用^[26]。

对高频药物进行聚类规则分析,共得出 5 个聚类分组,均符合李堪印教授临床用药经验。具体如下:C1 组,香附、柴胡,本方组药物功效为疏肝解郁,行气止痛,李堪印教授常用此两味药治疗刚确诊 ANFH 或患病已久导致情志抑郁的患者,治病先治人,治人先调心,二药合用既能起到增强疏散肝郁之功,又能起到行气止痛之效。C2 组,茯苓、白术、陈皮、半夏,本方组药物由半夏白术汤加减化裁而来,茯苓健脾利湿,白术健脾益气,燥湿化痰,陈皮理气和胃,半夏化痰散结,降逆止呕,四药配伍共奏健脾益气,化痰散结之效,李堪印教授常用此组药物治疗 ANFH 患者因活动受限而致脾胃运化失司,不思饮食,肢体倦怠之症。C3 组,没药、续断、赤芍、延胡索、桃仁,本方组药物主要功效为活血化瘀止痛,赤芍、没药散瘀止痛,延胡索活血止痛,续断补肝肾强筋骨,桃仁活血化瘀,李堪印教授常用此组药物治疗因血瘀脉道,脉络不通而致髋关节疼痛。C4 组,黄芪、当归、甘草、鸡血藤,此组药物以当归补血汤佐以鸡血藤组成,李堪印教授常以此组药物作为治疗 ANFH 的基础方,当归补血汤大补一身气血搭配善养血通络的鸡血藤,既可补气生血、行气活血又可以养血柔筋。在高频药物统计、关联分析中,当归补血汤均高频出

现,这与李堪印教授对 ANFH 的治疗重视调补益气血的特点相符。C5 组有鹿角胶、西洋参、三七、牛膝、骨碎补、土鳖虫。本组药物主要功效为补益肝肾,活血止痛,益精养血,强筋健骨,李堪印教授常配伍此组药物治疗肝肾亏虚型 ANFH。综上所述可见,李堪印教授临床治疗 ANFH 时组方灵活多变,但总以补益气血,活血化瘀止痛,补肾强骨为主,根据临床症状灵活多变,佐以疏肝解郁,健脾消食。

本研究通过对李堪印教授临床治疗 ANFH 处方进行用药频次及规律、高频药物关联规则分析和系统聚类分析,并结合其临床用药特色进行系统性挖掘,以期将名中医李堪印教授的临床经验进一步传承、发扬。

参考文献

- [1] 中国成人股骨头坏死临床诊疗指南(2020)[J]. 中华骨科杂志,2020,40(20):1365-1376.
- [2] Tsukagoshi Y, Kamegaya M, Kamada H, et al. The correlation between Salter's criteria for avascular necrosis of the femoral head and Kalamchi's prognostic classification following the treatment of developmental dysplasia of the hip. [J]. The bone & joint journal, 2017, 99-B(8): 1115-1120.
- [3] Kuroda Y, Okuzu Y, Kawai T, et al. Difference in therapeutic strategies for joint-preserving surgery for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head between the United States and Japan; a review of the literature [J]. Orthop Surg, 2021, 13(3): 742-748.
- [4] Cui QJ, Jo WL, Koo KH, et al. ARCO consensus on the pathogenesis of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head [J]. J Korean Med Sci, 2021, 36(10): e65.
- [5] 朱诗白, 张啸天, 陈曦, 等. 股骨头坏死的保髋治疗[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2020, 14(6): 741-746.
- [6] Wang C, Peng J, Lu S. Summary of the various treatments for osteonecrosis of the femoral head by mechanism: A review [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(3): 700-706.
- [7] Zeng YR, He S, Feng WJ, et al. Vascularised greater trochanter bone graft, combined free iliac flap and impaction bone grafting for osteonecrosis of the femoral head [J]. Int Orthop, 2013, 37(3): 391-398.
- [8] Beckmann R, Shaheen H, Kweider N, et al. Enoxaparin

- prevents steroid-related avascular necrosis of the femoral head[J]. Scientific World Journal, 2014; 347813.
- [9] Premkumar M, Dhanwal DK, Mathews S, et al. Avascular osteonecrosis of femoral head in a postoperative patient of pituitary cushing's disease[J]. J Assoc Physicians India, 2013, 61(6): 413-415.
- [10] 余红超, 康武林, 王占魁, 等. 长安医学关中李氏骨伤学术流派治疗慢性筋伤病学术思想概述[J]. 现代中医药, 2022, 42(1): 65-68.
- [11] 陈松, 袁普卫, 李堪印, 等. 关中李氏骨伤学术流派儿童肱骨髁上骨折治疗技术[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 82-84.
- [12] 袁普卫. 李氏四辨思想在膝骨关节炎防治中的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(7): 782-783.
- [13] 吴林伟, 王雁南, 李素丽. 数据挖掘技术在名老中医经验传承中的应用进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 115-118.
- [14] 徐鑫, 时利军, 高福强. 股骨头坏死临床诊疗技术专家共识(2022年)[J/OL]. 中国修复重建外科杂志: (2023-01-08) [2022-11-28]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1372.R.20220926.1854.002.html>.
- [15] Yoon BH, Mont MA, Koo KH, et al. The 2019 revised version of association research circulation osseous staging system of osteonecrosis of the femoral head[J]. J Arthroplasty, 2020, 35(4): 933-940.
- [16] 钟赣生. 中药学[M]. 11版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [17] 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, 2022.
- [18] 施乐, 张超, 季文辉, 等. 补肾活血汤治疗股骨头坏死的作用机制研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(16): 2377-2380.
- [19] 袁普卫, 康武林, 刘德玉, 等. 中医对股骨头缺血性坏死病因病机的认识[J]. 现代中医药, 2013, 33(6): 90-93.
- [20] 张建荣. 《金匱》治痛用药规律探讨[J]. 现代中医药, 2002, 22(3): 4-6.
- [21] 葛斌, 高原, 梁建国, 等. 黄芪在中医外科中的应用进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(6): 1202-1205.
- [22] 于定荣, 翁小刚, 王本晓, 等. 延胡索、白芷炮制配伍对元胡止痛方中延胡索乙素、欧前胡素含量以及镇痛作用的影响[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2306-2312.
- [23] 林竹霞, 谢晋, 张俊婷, 等. 牛膝“下行”功效考辨[J]. 中药材, 2018, 41(11): 2709-2711.
- [24] 黄金山, 常兵, 程治海. 当归补血汤对PFNA治疗老年股骨粗隆间骨折隐性失血影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(4): 200-202.
- [25] 邢赛伟, 王莹. 新安医家吴崑《医方考》气血理论思想探析[J]. 甘肃中医药大学学报, 2020, 37(6): 25-28.
- [26] 吴曦. 当归补血汤对早期股骨头坏死大鼠股骨头微结构、OPG/RANKL/RANK、VEGF164/VEGFR2影响的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.

(修回日期: 2022-11-16 编辑: 巩振东)