

引用:赵建根,李家劼,刘金星,等.基于张杰治疗慢性萎缩性胃炎 1019 例处方的数据挖掘及生物信息学分析[J].陕西中医药大学学报,2023,46(6):36-45.

基于张杰治疗慢性萎缩性胃炎 1019 例处方的 数据挖掘及生物信息学分析*

赵建根 李家劼 刘金星 郭锦晨 吴凡 张杰** 李玲秀

(安徽中医药大学,安徽 合肥 230012)

摘要:目的 分析全国名中医张杰教授治疗慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的用药规律,探究其处方核心药物的潜在作用机制。方法 搜集、整理张杰教授治疗 CAG 病案的有效处方 1019 首,利用 Office 2016 构建数据库,通过数据挖掘软件对处方用药进行频数、功效分类、关联规则、系统聚类、药物因子等统计分析,通过 BATMAN-TCM 对处方核心配伍药对党参-蒲公英的成分潜在靶点进行疾病富集以及 KEGG 生物学通路富集分析。结果 1019 首 CAG 处方共使用中药 206 味,其中包含补虚药、清热药、活血化瘀药等 19 大类,用药频数高达 19232 次,频数>94 次的有 50 味;关联规则中有药物二项关联组合 30 项,三项关联组合 26 项,从关联网络图可得党参-蒲公英-黄芪-莪术之间关系紧密;药物系统聚类分为两大类,共得到 18 组药物组合;药物因子分析提取出 13 个公因子;生物信息学分析得到党参-蒲公英药对潜在靶点关联的 TTD 疾病 252 种,KEGG 通路 146 条,与 CAG 相关的信号通路 9 条。结论 CAG 以脾胃虚弱为根本内因,瘀毒为标,张杰主任医师用药以补虚扶正为先,解毒化瘀为要,注重气血,寒温并用,以补益脾胃、解毒化瘀主治,自创萎胃散等良方,结合经方,临证加减,而核心药对的生物信息学分析可能与 9 条通路相关,需进一步研究。

关键词:慢性萎缩性胃炎;张杰;中药;数据挖掘;用药特色;网络药理学;生物信息学

中图分类号:R256.3

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2023)06-0036-10

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.06.007

Data Mining and Bioinformatics Analysis of 1019 Prescriptions for ZHANG Jie's Treatment of Chronic Atrophic Gastritis

ZHAO Jiangen LI Jiajie LIU Jinxing GUO Jinchun WU Fan ZHANG Jie LI Lingxiu

(Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

Abstract: **Objective** To analyze the medication patterns of Professor ZHANG Jie, a nationally renowned traditional Chinese medicine, in the treatment of chronic atrophic gastritis (CAG) and explore the potential mechanism of action of his prescription core drugs. **Methods** Collect and organize 1019 effective prescriptions for Professor ZHANG Jie's treatment of CAG medical records, use Office 2016 to build a database, and use data mining software to conduct statistical analysis on prescription medication frequency, efficacy classification, association rules, system clustering, drug factors, and other factors. Use BATMAN-TCM to conduct disease enrichment and KEGG biological pathway enrichment analysis on the potential targets of Codonopsis pilosula dandelion components in the core compatibility drugs of the prescription. **Results**

* **基金项目:**国家名医经验传承创新项目(OP2100000353);国家中医药管理局全国名老中医药专家张杰传承工作室建设项目(国中医药人教发[2012]149号);安徽省级师承培养项目(OP2000000511);安徽省高校人文社会科学研究重点项目(SK2019A0231);安徽中医药大学校级自然科学基金项目(2020zryb02)

** **通讯作者:**张杰,主任医师。E-mail:zhangjie_0907@126.com

The results showed that a total of 206 traditional Chinese medicines were used in 1019 CAG prescriptions, including 19 categories such as tonifying deficiency drugs, clearing heat drugs, and promoting blood circulation and resolving blood stasis drugs. The frequency of use was as high as 19232 times, with 50 prescriptions having a frequency greater than 94 times; There are 30 drug binary association combinations and 26 triple association combinations in the association rules. From the association network graph, it can be seen that there is a close relationship between Codonopsis pilosula Taraxacum Astragalus Curcuma and Curcuma zedoary; The drug system clustering is divided into two categories, with a total of 18 drug combinations obtained; Drug factor analysis extracted 13 common factors; Bioinformatics analysis revealed 252 potential target associated TTD diseases, 146 KEGG pathways, and 9 CAG related signaling pathways associated with Codonopsis pilosula dandelion drugs. **Conclusion** CAG takes spleen and stomach weakness as the fundamental internal cause and blood stasis as the standard. Chief physician ZHANG Jie prioritizes the use of tonifying deficiency and tonifying the body, detoxifying and resolving blood stasis, emphasizing the combination of Qi and blood, cold and warm, to tonify the spleen and stomach, detoxify and remove blood stasis, and to create self created nourishing stomach powder and other effective formulas. Combined with classic formulas, clinical modifications are needed. The bioinformatics analysis of core drug pairs may be related to 9 pathways, and further research is needed.

Key words: Chronic atrophic gastritis; ZHANG Jie; Traditional Chinese Medicine; Data mining; Medication characteristics; Network pharmacology; Bioinformatics

张杰教授为国家级名中医,安徽省国医名师,安徽省名中医,主任医师,博士生导师,至今从事中医临床 50 余年。张杰主任医师学术上崇尚经典,善用经方,对多种内科疑难杂病的治疗颇有心得,其擅长治疗消化系统疾病,对慢性萎缩性胃炎、慢性结肠炎、慢性肝炎等研究颇深^[1],形成了独具特色的学术思想与临床经验。随着生活水平的改变,人们不良饮食习惯的形成,我国内镜诊断慢性萎缩性胃炎的比例已达到 17.7%,病理诊断为 25.8%^[2]。慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)作为一种多致病因素性、癌前病变的慢性胃部疾病,亦称萎缩性胃炎,由于个体差异大,西医治疗不存在绝对的最有效用药。为发挥传统中医药在现代治疗消化系统疾病中的作用,深入研究及传承名老中医临床经验,笔者搜集整理张杰主任医师近九年中医论治 CAG 的 1019 首处方,运用数据挖掘与网络药理学,对其临床用药特色和可能存在的作用机制进行分析与总结。

1 资料与方法

1.1 资料来源 搜集整理 2012 年 2 月—2020 年 6 月于张杰主任医师门诊处就诊,且符合 CAG 诊断标准的 533 位患者的病案,每位患者病案的多次诊治处方中至多选取疗效明显的两诊,筛选后得到治疗 CAG 的处方 1019 首。

1.2 诊断标准 结合内镜和病理诊断,参照国际

《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识意见》^[3](京都共识),中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[4],中华医学会消化病学分会《中国慢性胃炎共识意见(2017 年,上海)》^[5]修订的 CAG 诊断标准。

1.3 病案纳入标准与排除标准 纳入标准:①所选病案中患者明确诊断为 CAG;②采用中医药治疗,处方用药主要为中药汤剂,辅以新型颗粒剂以及张杰主任医师所创的丸剂、散剂,处方药物组成及剂量记录准确;③病案明确记录处方确有疗效。排除标准:①患者合并其他脏器及神经、血液系统等严重原发性疾病;②病案患者信息、病情与处方用药记载混乱或不全;③病案处方重复出现。

1.4 数据录入及规范化 严格遵守数据规范化的要求,病案处方用药数据由两人分两次录入 Office 2016,第三人通过查阅医案仔细筛选、审核所录数据,以保证数据的准确性,再统一合库,构建用药数据库。以 2015 年版《中华人民共和国药典》^[6]与国内中医药教材《中药学》^[7]为依据,参照张杰主任医师的用药、药名使用习惯,将处方中用药统一规范名称,排除明显药性、功效差异后,同种中药进行合并,如乌贼骨统一为海螵蛸,炒川连统一为黄连。

1.5 数据分析 ①描述性分析:使用 Office 2016 对处方用药进行频数、功效分类等分析;②关联规

则分析:通过 IBM SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 模块对使用频数>94 次的药物进行关联规则分析,并根据药物之间的关联程度绘制复杂网络图;③聚类分析:通过计算机软件 SPSS Statistics 22.0 对使用频数>94 次的 50 味药物进行系统聚类分析,度量区间采用平方 Euclidean 距离,使用 Ward 联接方法得到树状聚类谱系图;④因子分析:药物的主成分因子分析亦通过 SPSS 22.0 软件中的降维模块进行,并对因子展开适应型检验,包括 KMO 检验、Bartlett 球形检验;⑤生物信息学分析:将处方核心配伍药对输入到中药分子机制研究在线生物信息学分析工具 BAT-MAN-TCM 中^[8],对药对成分潜在靶点进行疾病富集以及 KEGG 生物学通路富集分析。

2 结果

2.1 中药分类及频数分析 1019 首张杰主任医师治疗 CAG 处方使用中药涉及 206 味,包含补虚药、清热药、活血化瘀药等 19 大类(见表 2),其中频数>650 次的 7 味中药为党参、蒲公英、黄芪、莪术、甘草、苍术、白术,频数>94 次的有 50 味(见表 1),累计用药频数高达 19232 次。考虑总体用药分类情况,对补虚药、清热药、活血化瘀药、理气药、化湿药、化痰止咳平喘药、解表药、温里药、止血药前 9 类高频药类进行具体功效分类(列举具体分类中须有单味药使用频数>94 次),并列出高频(频数>94 次)中药代表(见表 3),如补虚药中补气药、补血药、补阴药均存在高频中药代表,而补阳药中频数最高者淫羊藿亦仅有 59 次,故未列出。

表 1 1019 例 CAG 处方高频中药频数情况(频数>94 次)

中药	频数(次)	频率(%)	中药	频数(次)	频率(%)
党参	861	84.49	佛手	281	27.58
蒲公英	833	81.75	没药	266	26.10
黄芪	793	77.82	砂仁	265	26.01
莪术	780	76.55	山楂	253	24.83
甘草	767	75.27	瓦楞子	253	24.83
苍术	711	69.77	川芎	240	23.55
白术	689	67.62	柴胡	231	22.67
白花蛇舌草	624	61.24	黄芩	228	22.37
白芍	607	59.57	枳实	224	21.98
丹参	554	54.37	炙大黄	169	16.58
半夏	550	53.97	草豆蔻	165	16.19
干姜	534	52.40	乌药	154	15.11
厚朴	497	48.77	紫苏梗	152	14.92
石斛	456	44.75	当归	144	14.13
黄连	442	43.38	陈皮	144	14.13
木香	435	42.69	生地黄	120	11.78
茯苓	399	39.16	香附	119	11.68
桂枝	382	37.49	蒲黄	117	11.48
浙贝母	371	36.41	梔子	112	10.99
延胡索	335	32.88	麦冬	111	10.89
吴茱萸	331	32.48	仙鹤草	103	10.11
白及	330	32.38	三七	103	10.11
海螵蛸	321	31.50	徐长卿	103	10.11
甘松	295	28.95	珍珠母	102	10.01
白芷	287	28.16	五灵脂	96	9.42

表 2 1019 例 CAG 处方中药分类情况

中药分类	中药数	使用频数(次)	使用频率(%)	中药分类	中药数	使用频数(次)	使用频率(%)
补虚药	38	4770	24.80	收涩药	8	469	2.44
清热药	29	2583	13.43	消食药	6	354	1.84
活血化瘀药	18	2414	12.55	泻下药	4	189	0.98
理气药	18	1782	9.27	平肝熄风药	9	143	0.74
化湿药	7	1679	8.73	祛风湿药	4	127	0.66
化痰止咳平喘药	14	1259	6.55	安神药	6	34	0.18
解表药	15	1182	6.15	驱虫药	1	7	0.04
温里药	9	1005	5.23	开窍药	1	6	0.03
止血药	9	750	3.90	攻毒杀虫止痒药	1	2	0.01
利水渗湿药	9	477	2.48				

表 3 高频中药功效分类及使用频数分析

中药分类	具体功效分类	药物数	使用频数(次)	使用频率(%)	高频中药代表(频数>94)及频次
补虚药	补气药	14	3252	16.91	党参、黄芪、甘草、白术
	补血药	6	766	3.98	白芍、当归
	补阴药	9	620	3.22	石斛、麦冬
清热药	清热解毒药	15	1554	8.08	蒲公英、白花蛇舌草
	清热燥湿药	4	693	3.60	黄连、黄芩
	清热凉血药	4	193	1.00	生地黄
	清热泻火药	5	139	0.72	栀子
活血化瘀药	活血止痛药	6	992	5.16	延胡索、没药、川芎、五灵脂
	破血消癥药	3	839	4.36	莪术
	活血调经药	6	569	2.96	丹参
理气药	-	18	1782	9.27	木香、甘松、佛手、枳实、乌药、陈皮、香附
化湿药	-	7	1679	8.73	苍术、厚朴、砂仁、草豆蔻
化痰止咳平喘药	清化热痰药	5	682	3.55	浙贝母、瓦楞子
	温化寒痰药	3	559	2.91	半夏
解表药	发散风寒药	10	898	4.67	桂枝、白芷、紫苏梗
	发散风热药	5	284	1.48	柴胡
温里药	-	9	1005	5.23	干姜、吴茱萸
止血药	收敛止血药	2	433	2.25	白及、仙鹤草
	化瘀止血药	4	223	1.16	蒲黄、三七

2.2 中药关联规则分析 通过关联规则对张杰主任医师 1019 例 CAG 处方所用中药进行分析,取频数>94 次的药物作为关联对象。二项关联时,最小支持度设为 30%,最小置信度设为 90%,按规则支持度大小排序,得到 30 项药物关联组合(见表 4)。三项关联时,最小支持度设为 24.5%,置信度均为 100%,按规则支持度排序,得到 26 项药物关联组合(见表 5)。从关联结果可以看出药物关联多为

益气、清热解毒、活血化瘀、消痈去腐之间的相互组合。设置阈值为绝对、强链接较粗,可显示的最大链接数为 80,弱链接上限为 15,强链接下限为 35,链接大小显示强/正常/弱类别,生成图 1 高频药物关联规则复杂网络图,尺度大小 4~27;将阈值改为总体百分比、强链接较粗,生成图 2 核心药物关联规则网络图,尺度大小为 1.12~1.45。从关联网络图可以得知党参-蒲公英-黄芪-莪术之间关系紧密。

表 4 1019 例 CAG 处方中药二项关联分析情况

二项关联药物组合 后项→前项	支持度 (%)	置信度 (%)	增益	二项关联药物组合 后项→前项	支持度 (%)	置信度 (%)	增益
黄芪→莪术	76.35	90.10	1.16	白术→茯苓	39.74	94.07	1.40
党参→苍术	69.77	90.01	1.07	党参→茯苓	39.74	93.33	1.11
党参→白术	67.32	91.69	1.09	苍术→茯苓	39.74	92.59	1.33
蒲公英→白花蛇舌草	61.24	95.83	1.18	党参→桂枝	37.49	90.31	1.07
莪术→白花蛇舌草	61.24	95.03	1.24	蒲公英→浙贝母	36.31	95.14	1.17
黄芪→白花蛇舌草	61.24	94.87	1.22	蒲公英→延胡索	32.58	97.89	1.20
莪术→丹参	54.37	96.21	1.26	党参→延胡索	32.58	90.36	1.07
黄芪→丹参	54.37	95.49	1.23	黄连→吴茱萸	32.48	95.77	2.21
蒲公英→丹参	54.37	92.78	1.14	党参→吴茱萸	32.48	90.63	1.07
党参→干姜	52.40	91.20	1.08	蒲公英→白及	31.99	98.77	1.22
党参→厚朴	48.68	90.12	1.07	浙贝母→白及	31.99	97.24	2.68
黄芪→石斛	44.75	94.30	1.21	海螵蛸→白及	31.99	96.93	3.09
莪术→石斛	44.75	91.67	1.20	浙贝母→海螵蛸	31.40	99.38	2.74
党参→木香	42.59	95.62	1.13	白及→海螵蛸	31.40	98.75	3.09
苍术→木香	42.59	90.09	1.29	蒲公英→海螵蛸	31.40	98.44	1.21

表 5 1019 例 CAG 处方中药三项关联分析情况

三项关联药物组合 后项→前项	支持度(%)	置信度(%)	增益	三项关联药物组合 后项→前项	支持度(%)	置信度(%)	增益
浙贝母-延胡索→海螵蛸	25.52	100	2.75	浙贝母-瓦楞子→白芍	24.73	100	2.75
海螵蛸-延胡索→白及	25.42	100	3.18	浙贝母-瓦楞子→蒲公英	24.73	100	2.75
浙贝母-延胡索→白及	25.42	100	2.75	海螵蛸-瓦楞子→白及	24.63	100	3.18
蒲公英-延胡索→白及	25.42	100	1.23	浙贝母-瓦楞子→白及	24.63	100	2.75
蒲公英-甘松→延胡索	25.12	100	1.23	蒲公英-瓦楞子→白及	24.63	100	1.23
蒲公英-白芷→甘松	25.02	100	1.23	白芍-没药→甘松	24.63	100	1.68
蒲公英-白芷→延胡索	25.02	100	1.23	蒲公英-没药→甘松	24.63	100	1.23
海螵蛸-瓦楞子→浙贝母	24.83	100	3.18	浙贝母-甘松→海螵蛸	24.63	100	2.75
海螵蛸-瓦楞子→甘草	24.83	100	3.18	蒲公英-甘松→海螵蛸	24.63	100	1.23
浙贝母-瓦楞子→甘草	24.83	100	2.75	浙贝母-甘松→白及	24.63	100	2.75
蒲公英-甘松→浙贝母	24.83	100	1.23	蒲公英-甘松→白及	24.63	100	1.23
海螵蛸-瓦楞子→白芍	24.73	100	3.18	白芍-白芷→白及	24.53	100	1.68
海螵蛸-瓦楞子→蒲公英	24.73	100	3.18	蒲公英-白芷→白及	24.53	100	1.23

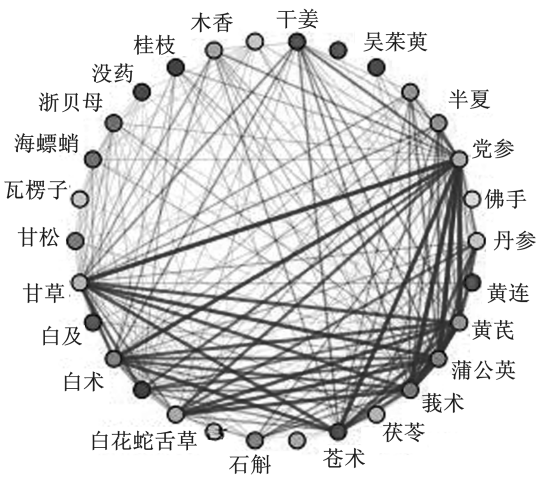


图 1 高频药物关联规则复杂网络图

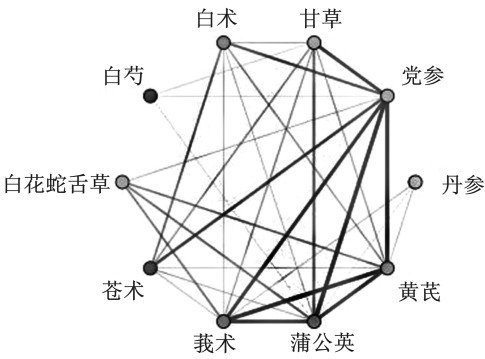


图 2 核心药物关联规则网络图

2.3 中药聚类分析 对 1019 例张杰主任医师治疗 CAG 处方的 50 味高频用药 (使用频数>94 次) 进行系统聚类分析 (见图 3), 归纳总结张杰主任医师常用中药组合。结果显示可将药物聚为两大类, 第一大类包含 31 味药, 可分为 11 组药物组合; 第二大类包含 19 味药, 可分为 7 组药物组合, 大致

按临床用药规律归纳主要功效 (见表 6)。

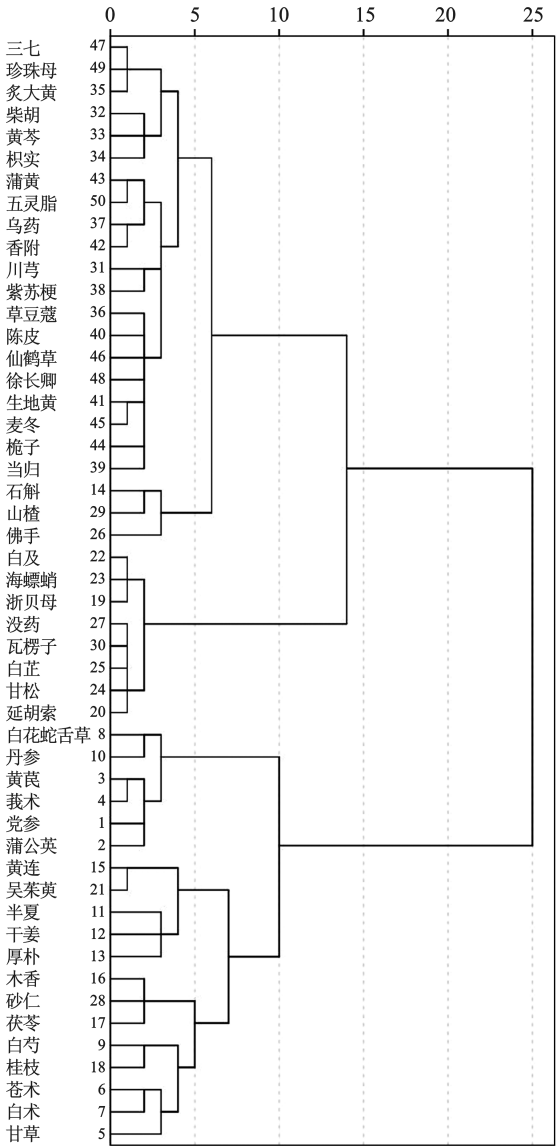


图 3 1019 例 CAG 处方高频药物树状聚类图

表 6 1019 例 CAG 处方中药聚类分析情况

大类	聚类	药物组合	主要功效	大类	聚类	药物组合	主要功效
一	C1	三七、珍珠母、炙大黄	散瘀消肿止痛	一	C10	白及、海螵蛸、浙贝母	消肿敛疮、制酸止痛
	C2	柴胡、黄芩、枳实	和解清热、行气破结		C11	没药、瓦楞子、白芷、甘松、延胡索	活血散瘀、消肿止痛
	C3	蒲黄、五灵脂、乌药、香附	化瘀、行气止痛	二	C12	白花蛇舌草、丹参	清热消痈
	C4	川芎、紫苏梗	活血、行气止痛		C13	黄芪、莪术、党参、蒲公英	益气健脾、破血散瘀消痈
	C5	草豆蔻、陈皮	燥湿行气		C14	黄连、吴茱萸	清泻肝火、降逆止呕
	C6	仙鹤草、徐长卿	止血止痛		C15	半夏、干姜、厚朴	降逆化痰
	C7	生地黄、麦冬	清热养阴生津		C16	木香、砂仁、茯苓	行气利水、温中止痛
	C8	栀子、当归	活血凉血		C17	白芍、桂枝	温脾散寒、和中缓急
	C9	石斛、山楂、佛手	行气理气、开胃健胃		C18	苍术、白术、甘草	燥湿健脾、益气和胃

2.4 药物因子分析 对张杰主任医师 CAG 处方的高频用药(使用频数>94 次)进行因子分析,以验证总结其治疗 CAG 的常用治法及立方,Kaiser-Meyer-Olkin = 0.844, Bartlett 球形度检验: $\chi^2 = 31166.227$,df=1225, $P=0$,表示具备统计学意义,可正常进行因子分析。坐标图建立时横轴表示药物因子序号,纵轴表示特征值,得到碎石图(见图 4),因子的重要程度可根据图中点间连线坡度的

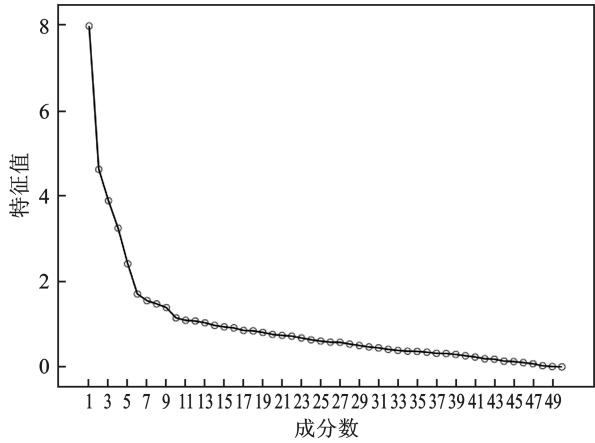


图 4 1019 例 CAG 处方中药因子分析碎石图

陡缓程度进行比较判断。根据“旋转元件矩阵”生成药物旋转空间元件图(见图 5),可直观看出各药物变量之间的空间分布与聚集关系。提取方法采用主成份分析,进行 Kaiser 标准化最大方差旋转,特征根>1 时,药物累计贡献率为 65.584%,选取载荷系数>0.3 的药物变量组成公因子,共选取得到 13 个公因子(见表 7)。

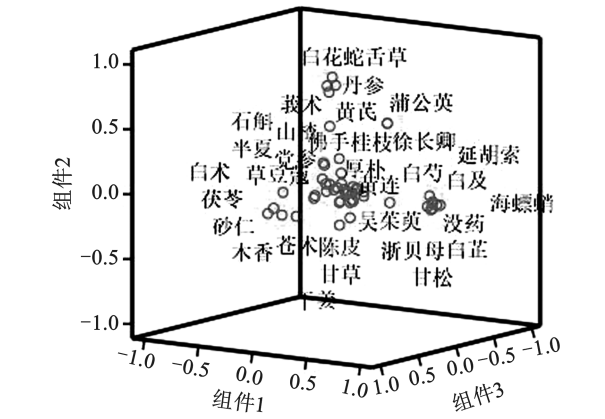


图 5 1019 例 CAG 处方中药旋转空间元件图

表 7 1019 例 CAG 处方中药因子分析情况

公因子	药物组成	因子贡献率(%)	公因子	药物组成	因子贡献率(%)
F1	瓦楞子、没药、白芷、甘松、海螵蛸、白及、延胡索、浙贝母、蒲公英、白芍、甘草	14.357	F6	黄连、吴茱萸	4.050
F2	白花蛇舌草、莪术、丹参、黄芪、蒲公英、石斛	6.520	F7	黄芩、半夏、柴胡	4.031
F3	砂仁、茯苓、木香、白术、苍术、甘草	6.304	F8	紫苏梗、徐长卿、川芎、厚朴	3.879
F4	海螵蛸、白及、浙贝母、珍珠母、三七、炙大黄	6.244	F9	白术、苍术、党参	3.782
F5	五灵脂、蒲黄、乌药	4.151	F10	柴胡、香附、乌药、栀子	3.239
			F11	桂枝、白芍、甘草	3.134
			F12	仙鹤草、川芎	3.066
			F13	石斛、佛手、党参	2.827

2.5 党参-蒲公英药对的生物信息学分析 党参、蒲公英作为用药频数最高的两味中药,分别是张杰主任医师良方养胃散、萎胃散方中之君药,且通过核心药物关联规则网络图可见两者作为核心药物的关联性之高,亦同属于聚类第二大类的 C13 组合,故对党参-蒲公英药对做出如下生物信息学分析。

2.5.1 党参-蒲公英药对疾病富集分析 基于 TTD 数据库疾病基因关联对党参-蒲公英药对进行疾病富集分析,设置“Score cutoff”为 80,“Adjusted P-value cutoff”为 0.05,得到药对潜在靶点关联的 TTD 疾病 252 种。显着富集的疾病中潜在靶点数≥5 个的有 19 种(见表 8),其中与 CAG 相关的疾病有疼痛、炎症、精神分裂症、焦虑症、沮丧、癌症、神经退行性疾病、神经精神障碍。

表 8 党参-蒲公英药对疾病富集分析情况

序号	疾病名称	潜在靶点个数(个)
1	疼痛	12
2	高血压	11
3	哮喘	10
4	阿尔茨海默氏病	10
5	炎症	8
6	未明确的心血管疾病	8
7	精神分裂症	7
8	焦虑症,未明确	7
9	沮丧	7
10	癌症,非特异性	7
11	前列腺癌	6
12	疼痛,不明	6
13	神经退行性疾病	6
14	勃起功能障碍	6
15	乳腺癌	6
16	心律失常	5
17	帕金森病	5
18	神经精神障碍	5
19	非胰岛素依赖型糖尿病	5

2.5.2 党参-蒲公英药对潜在信号通路分析 基于中药潜在靶点的生物信息学,对党参-蒲公英药对进行 KEGG 生物学通路富集分析,设置“Score cutoff”为 80,“Adjusted P-value cutoff”为 0.05,得到药

对潜在靶点关联的 KEGG 通路 146 条。显着富集的通路中与 CAG 相关的信号通路有神经活性配体-受体相互作用通路等 9 条(见表 9)。

表 9 党参-蒲公英药对 CAG 相关潜在 KEGG 信号通路分析情况

序号	通路 ID	通路名称	潜在靶点个数(个)
1	hsa04080	神经活性配体-受体相互作用	58
2	hsa04151	PI3K-Akt 信号通路	6
3	hsa04010	MAPK 信号通路	6
4	hsa04064	NF-κB 信号通路	4
5	hsa04070	磷脂酰肌醇信号系统	4
6	hsa04668	TNF 信号通路	2
7	hsa04350	TGF-β 信号通路	2
8	hsa04630	Jak-STAT 信号通路	1
9	hsa04060	细胞因子-细胞因子受体相互作用	1

3 讨论

CAG 作为慢性胃炎的一种重要类型,是以胃黏膜上皮和固有腺体萎缩,伴或不伴幽门腺化生和肠腺化生为特征的慢性消化系统疾病。有症状者常表现为上腹部隐痛、胀满、暖气,食欲不振、反酸,或消瘦、贫血等,根据其临床表现,中医学称 CAG 为“胃痛”“吐酸”“嘈杂”“痞满”等。CAG 发生常因脾胃虚弱,邪气袭之,日久毒腐成疡,瘀阻胃络,终致胃黏膜腺体血运障碍而萎缩,或肠上皮化生及炎症反应^[9]。

3.1 脾胃虚弱,以补虚扶正和胃 经过多年来诊治大量 CAG 患者的经验,张杰主任医师对 CAG 的治疗形成了一套独具特色的学术思想与临床用药特色。张杰主任医师认为脾胃虚弱乃 CAG 发生和转归的根本内在病因,故根据“治病求本”“扶正”的基本原则,运用“虚则补之”的治则,先以补虚扶正为本,多给予补益中气、滋阴养胃等法。通过观察药物分类频数分析结果,张杰主任医师治疗 CAG 用药以补虚药为主,且主要包含补气药、补血药、补阴药三大类。紧扣 CAG 脾胃虚弱的内因,“虚”具体而言,主要是气虚与阴血虚,针对脾胃气虚,张杰主任医师善用党参、黄芪、甘草、白术等补益中气;针对胃之阴血亏虚,以石斛、当归、麦冬等滋胃阴、和胃络^[10]。基于关联规则的用药分析中,

补虚药的相互组合仅有党参-白术相伍补气健脾,黄芪-石斛气阴双补;二项关联中补气药多与活血化瘀、行气、清热解毒之品组合,补气生血,行气活血,以助化瘀之功;三项关联中补血药多与消痈去腐之品组合,在消散痈结、祛除毒腐的同时防止耗伤阴血。聚类中 C7 共奏养阴益胃生津之功,生地黄又可清热凉血以治血热毒盛^[11]。C8 当归、梔子在补血活血的同时清热凉血,以防滋腻碍胃。C13 黄芪、党参与莪术、蒲公英聚类,在扶助正气的基础上,助以破血散瘀、解毒消痈之品,且张杰主任医师处方中黄芪多以生品用之,取其“疮痍圣药”之义,奏托毒生肌之功,解 CAG 毒腐之疡。C18 中张杰主任医师多以炒白术、炒苍术共用,奏燥湿利水、益气健脾之效。

3.2 湿热毒邪,以清热解毒化湿 除脾胃虚弱根本内因外,CAG 发生常与外邪犯胃、饮食不节(洁)、情志不和等有关。现代医学表明幽门螺杆菌(HP)感染对于 CAG 的发病尤为重要^[12],张杰主任医师将 HP 与中医病因中的外来毒邪相联系,因饮食不洁而“病从口入”感染 HP,或由于饮食、情志等因素致人体脏腑功能失调而内生湿热毒邪,皆可致胃体损伤。依“祛邪”的基本原则,以解毒为主,具体给予清热解毒消痈、化湿解毒等法,因此用药排名第二的分类为清热药,以清热解毒、清热燥湿两大类为主,并辅以化湿药为用。结合关联规则分析,除黄连-吴茱萸外,与清热药相关的组合皆围绕蒲公英或白花蛇舌草两药展开,且多是与具有消痈去腐功效的药物关联。其中唯一的清热药组合蒲公英-白花蛇舌草,在张杰主任医师治疗 CAG 的用药中尤为重要,两者皆入胃经,不仅清热解毒,更能消散痈肿^[13],为治热毒壅盛所致疮痈肿毒之佳品。临床研究表明蒲公英具有抗氧化、抗肿瘤、抗癌、抗炎、降血糖、抑菌等多种药理作用^[14],并因较好的抗幽门螺杆菌^[15]与促进胃肠道动力的作用,而被众多医家用于治疗消化系统疾病^[16],且疗效显著;白花蛇舌草亦具有抗肿瘤、神经保护、抗炎、抗菌、抗氧化、增强免疫力等作用^[17],其在杀除幽门螺杆菌的同时^[18],对于消除胃黏膜的炎症反应,阻断肠上皮化生皆有疗效^[19]。聚类 C2 取大柴胡汤之义,邪入阳明,化热成实,黄

芩与柴胡和解清热,解少阳之邪,枳实内泻阳明热结;因子 F7 亦有黄芩、柴胡,取小柴胡汤方义,佐半夏以和胃降逆。聚类 C12 白花蛇舌草与丹参皆有清热消痈之效,且丹参具活血凉血止痛,祛瘀生新之妙。因子 F6 黄连、吴茱萸为治肝火犯胃证经典方左金丸,在二项关联与聚类 C14 中皆有出现,二药寒热并用,辛开苦降,肝胃同治,共奏清泻肝火、降逆止呕之功。

3.3 胃络瘀阻,以理气活血化瘀 CAG 疾病发展过程中,因脾胃虚弱,而致气血生化无力,或气机失畅,伴毒邪、痰浊内蕴,日久化热,血热互结,煎灼津液,血运失常,积而成瘀,胃络瘀阻,进而毒腐成疡,产生一系列病变。本病虚实夹杂,瘀毒与脾胃虚弱可相互兼夹与转化,贯穿始终,故张杰主任医师在补虚、清热、解毒的基础上,亦多用活血化瘀药,主要有活血止痛药、破血消癥药、活血调经药三类。关联规则中涉及的活血化瘀药主要是莪术、丹参、延胡索、没药,而聚类中活血化瘀药多与行气、理气之品组合,用药第三、四位的即为活血化瘀药与理气药,气、血作为构成人体和维持人体生命活动的基本物质,张杰主任医师在补益其生成的同时,亦不忘气血的正常运行对人体生理活动的重要性。聚类 C3 包含因子 F5 组合,四味药皆有止痛的功效,分别从气血入手,蒲黄化瘀止血止痛,五灵脂活血止痛,二者功在血;乌药、香附行气止痛,功在气^[20]。聚类 C4 与因子 F8 中川芎、紫苏梗、徐长卿皆为辛温之品,且皆能止痛,川芎为活血行气止痛,中开郁结,紫苏梗为理气宽中、止痛,徐长卿亦能祛风化湿以止痛,佐以厚朴梳理气机,加强紫苏梗的作用以行气消胀。

3.4 聚类与因子分析验证张杰主任医师组方特点 主成分因子分析与系统聚类分析运用了不同的数据挖掘方法,但并不妨碍二者得出相同的结果,且相同结果同时具有聚类以及降维的特点,更值得探析。观察用药因子分析,发现结果除与聚类分析有共同之处外,且与张杰主任医师所创制经验方有较高重合度,验证了数据挖掘的可行性与正确性。因子 F1 包含聚类 C10 与 C11 等 11 味药,张杰主任医师将其制成丸剂或散剂,与汤剂配合服用,因三味主药白及、白芍、白芷,成方取名三

白丸(三白粉),功在消肿散结、止痛,方中白及、白芷、瓦楞子、蒲公英、浙贝母、没药皆能消肿散结,白及以苦寒消散血热痈肿,白芷以辛温除湿消肿排脓,瓦楞子以咸入肺胃消痰化瘀、软坚散结,蒲公英以清热解毒、消肿散结,浙贝母以清热化痰、解毒散结,没药以活血散瘀消肿;白芍、瓦楞子、海螵蛸、浙贝母、甘松、甘草、延胡索、没药皆能改善 CAG 的疼痛症状,白芍以养血柔肝止痛,瓦楞子、海螵蛸、浙贝母以制酸止痛,甘松以辛温行气消胀止痛,甘草以调和脾胃、缓急止痛,延胡索、没药以活血化瘀止痛。因子 F2 是张杰主任医师菱胃散方加上石斛构成,法以益气养阴、解毒化瘀,亦与聚类 C12、C13 构成相似,方中黄芪、石斛气阴并补,蒲公英、白花蛇舌草清热解毒消痈,丹参、莪术活血祛瘀、消痈止痛^[21]。因子 F3 包含聚类 C16、C18,结合 F9,为张杰主任医师养胃散方,且似香砂六君子汤方之义,功在益气健脾养胃、行气温中。因子 F4 包含聚类 C1、C10,为张杰主任医师胃安丸方,亦因剂型不同而名胃安胶囊、胃安冲剂,方名“胃安”,海螵蛸、珍珠母取贝壳之品重镇安胃,白及、三七收敛止血,大黄灸用泻火解毒消肿。因子 F11 包含聚类 C17,为张杰主任医师温中饮方去黄芪,桂、芍配伍,桂枝甘温,温助中焦脾胃阳气,白芍敛阴,柔肝止痛以缓挛急,一温一寒,一敛一散,白芍得桂枝,使滋而能化中寓补,引桂枝入里,而具有温脾散寒、和中缓急之功,以治中焦虚寒、肝脾失和、化源不足。

3.5 核心配伍药对党参-蒲公英的相关疾病/通路特点 通过生物信息学分析工具 BATMAN-TCM 挖掘处方核心配伍药对党参-蒲公英的疾病富集,得到疼痛、炎症、精神分裂症、焦虑症、沮丧、癌症、神经退行性疾病、神经精神障碍等疾病或症状与 CAG 相关。现代研究显示,CAG 患者的非特异消化不良症状包含疼痛,病理诊断所示其 5 种组织学变化之一为慢性炎症,并且多数稳定,但存在一定的癌变可能^[22]。CAG 能引起人体对营养物质、内因子等的吸收功能减弱,合成细胞正常生命活动所需物质来源不足,严重者影响人体各项生理活动,精力体力受限,或“胃不和则卧不安”,久之睡眠不足致生物钟紊乱,使人体交感神经、副交感神

经功能失调,影响血管的收缩与扩张,引发或加重精神分裂症、焦虑症、神经退行性病变、抑郁症、神经刷弱等一系列神经系统病症^[23]。而神经活性配体-受体相互作用通路作为一条与神经功能关系密切的信号通路,党参-蒲公英配伍成分潜在靶点数目高达 58 个,推测党参-蒲公英药对可能通过提高神经活性配体-受体的相互作用以改善胃黏膜细胞活动,可进一步通过深入实验研究等方法对此进行验证,以开拓靶向治疗 CAG 的新思路。根据参考相关文献可知,PI3K-Akt 信号通路作为经典信号通路,与细胞分化、增殖、自噬、凋亡的介导密切相关,党参通过抑制 PI3K-Akt 信号通路,与蒲公英阻断 NF- κ B 信号通路核转位协同治疗 CAG。TNF- α 抑制胃酸分泌,党参、蒲公英抑制 HP 感染,通过 TNF 信号通路降低血清中 TNF- α 含量达到保护胃黏膜的作用^[24],遏制 CAG 癌变。实验研究表明在 CAG 伴肠上皮化生中 Jak1、pSTAT3 蛋白表达较高^[25],因而阻断 Jak-STAT 信号通路以防治 CAG。细胞因子-细胞因子受体相互作用通路包含 TGF- β 基因,TGF- β 是胃癌浸润、转移的重要因子,在 CAG、肠化生、胃癌中表达较高,可抑制人体免疫系统^[26]。

4 结论

通过将数据挖掘与生物信息学分析相结合,对 1019 例张杰主任医师治疗 CAG 的病案处方进行分析,得到脾胃虚弱作为 CAG 发生的根本内因,瘀毒为标,疾病虚实夹杂。张杰主任医师遣方用药以补虚扶正为先,解毒化瘀为要,理气、化湿为辅,注重气血阴阳的协调,寒温并用,具体施以健脾益胃、滋阴养胃、益气养血、清热解毒消痈、化湿解毒、活血化瘀、行气宽中等法。经过几十年的临床经验积累,张杰主任医师创造了以菱胃散、三白丸、胃安丸等为代表的诸多良方,结合左金丸、半夏泻心汤、小柴胡汤等经方,临证加减配伍用药,拓宽了现代临床治疗 CAG 的思路,而其临床用药的生物信息学分析得到的神经活性配体-受体相互作用通路等还需实验、临床的后续深入研究。

参考文献

- [1] 洪靖,王鹏,张杰.张杰教授辨治慢性萎缩性胃炎特色探析[J].浙江中医药大学学报,2020,44(6):546-549.

- [2] Du Y, Bai Y, Xie P, et al; Chinese Chronic Gastritis Research group. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey[J]. BMC gastroenterology, 2014, 14: 21.
- [3] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [4] 李军祥, 陈詒, 吕宾, 等. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 121-131.
- [5] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 24-580.
- [7] 钟赣生. 中药学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 16-389.
- [8] Liu ZY, Guo FF, Wang Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 21146.
- [9] 张杰, 章天寿. 从“虚”“毒”“瘀”论治慢性萎缩性胃炎[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(1): 44-45.
- [10] 许永攀, 王捷虹, 雷根平. 沈舒文教授治疗慢性萎缩性胃炎用药经验诠释[J]. 陕西中医药大学学报, 2020, 43(5): 18-21.
- [11] 袁杰, 宋健, 简焕萍, 等. 孙洽熙教授运用“调中下气汤”治疗萎缩性胃炎临床经验[J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(2): 25-28.
- [12] 朱倩倩, 洪靖, 谭辉. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎研究进展[J]. 陕西中医药大学学报, 2020, 43(5): 88-93.
- [13] 郭军, 田腊群, 寇媛, 等. 李学武主任医师治疗萎缩性胃炎经验的数据库分析研究[J]. 现代中医药, 2021, 41(3): 73-77.
- [14] 孟然, 薛志忠, 鲁雪林, 等. 蒲公英的功效成分与药理作用研究进展[J]. 江苏农业科学, 2021, 49(9): 36-43.
- [15] 王亚军. 一味蒲公英饮联合 14d 序贯疗法治疗 H.pylori 阳性消化性溃疡疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(13): 1454-1456.
- [16] 张玉立, 刘同亭, 贾爱芹. 中药蒲公英对消化系统疾病的作用进展[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2018, 8(2): 83-86.
- [17] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [18] 于亮, 王芳, 郭琪, 等. 白花蛇舌草的化学成分及其药理活性研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(12): 1104-1114.
- [19] 王震, 孙理军, 党照丽, 等. 根幽方合四君子汤治疗耐药幽门螺杆菌感染慢性萎缩性胃炎脾虚湿热证疗效及对 COX-2、Ki-67 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(34): 3846-3849.
- [20] 洪靖, 王鹏, 李秋慧, 等. 张杰治疗慢性萎缩性胃炎药对浅析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7155-7159.
- [21] 钱舒萍, 黄钰萍, 严展鹏, 等. 朱方石基于“治中焦如衡”思想治疗慢性萎缩性胃炎经验撷英[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(1): 50-52.
- [22] 赵蒙蒙, 马红学. 唐旭东运用通降化痰法治疗慢性萎缩性胃炎经验介绍[J]. 新中医, 2021, 53(17): 215-217.
- [23] 陈云国, 陈晓智, 王红宏, 等. 慢性萎缩性胃炎与临床相关疾病关系的探讨[J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(S2): 188-189.
- [24] 梁玉华, 梅全喜, 李亦聪, 等. 基于网络药理学的党参治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 838-841.
- [25] 韦丽双, 韦维, 韦德锋, 等. 中医药对慢性萎缩性胃炎信号通路的调控作用[J]. 吉林中医药, 2019, 39(8): 1112-1116.
- [26] 王佳慧, 郑洋, 王嘉孺, 等. 基于 KEGG 通路和基因网络对慢性萎缩性胃炎靶点基因的筛选[J]. 中国医药导报, 2019, 16(2): 159-163, 173.

(修回日期: 2023-06-13 编辑: 杨芳艳)