

• 论 著 •

基于中医传承辅助平台研究治疗肾虚血瘀型骨质疏松症方剂的组方配伍规律

刘 成¹, 黄维琛^{2△}, 徐道情¹, 李晶晶¹

(1. 贵州中医药大学骨伤学院, 贵州 贵阳 550002; 2. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州 贵阳 550003)

[摘要] **目的** 探讨中医药治疗肾虚血瘀型骨质疏松症(OP)的方剂组方配伍规律,为临床用药提供理论指导。**方法** 从中国知网、万方、维普等数据库中筛选出近 20 年用于治疗肾虚血瘀型 OP 的方剂,通过中医传承辅助平台 V2.5 软件进行频次统计和药物组合分析,应用复杂熵层次聚类分析药物核心组合,并生成新处方。**结果** 共筛选出方剂 65 首,包含中药 127 味,使用频次较高的药物及药物组合以补虚药、活血化瘀药为主;性味以甘温为主,多归肝、肾、脾经,进一步演化得到药物核心组合 8 个及新处方 4 首。**结论** 中医药治疗肾虚血瘀型 OP 多以补益肝肾、活血化瘀为主,辅以补中益气,可为 OP 的临证治疗提供理论依据。

[关键词] 骨质疏松症; 中医传承辅助平台; 肾虚血瘀型; 方剂; 组方; 配伍规律

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.03.008

中图法分类号:R289.3

文章编号:1009-5519(2023)03-0399-05

文献标识码:A

Study on the compatibility law of prescription and formula for osteoporosis with kidney deficiency and blood stasis based on the auxiliary platform of traditional Chinese medicine

LIU Cheng¹, HUANG Weichen^{2△}, XU Daoqing¹, LI Jingjing¹

(1. College of Orthopedics and Traumatology, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550003, China)

[Abstract] **Objective** To explore the compatibility law of prescriptions and formula for osteoporosis (OP) with kidney deficiency and blood stasis in traditional Chinese medicine (TCM), and to provide theoretical guidance for clinical medication. **Methods** The prescriptions used to treat OP with kidney deficiency and blood stasis in recent 20 years were screened out from CNKI, Wanfang, VIP and other databases, and the frequency statistics and drug combination analysis were conducted by TCM Inheritance Assistance platform V2.5 software. The core drug combinations were analyzed by complex entropy hierarchical clustering, and new prescriptions were generated. **Results** A total of 65 prescriptions were screened, including 127 traditional Chinese medicines. The most frequently used drugs and drug combinations were tonifying drugs, promoting blood circulation and removing blood stasis. The nature and taste were mainly sweet and warm, and most of them mainly belonged to liver, kidney and spleen meridians. After further derivation, a total of eight drug core combinations and four new prescriptions were obtained. **Conclusion** The TCM treatment of OP with kidney deficiency and blood stasis mainly focuses on tonifying liver and kidney, promoting blood circulation and removing blood stasis, supplemented by tonifying middle energizer and benefiting qi, providing theoretical basis for the clinical treatment of OP.

[Key words] Osteoporosis; The auxiliary platform of traditional Chinese medicine inheritance; Kidney deficiency and blood stasis; Prescription; Formula; Compatibility law

骨质疏松症(OP)是一种以骨量低、骨组织微结构损坏导致脆性增加、易发生骨折为特征的全身性、代谢性骨病^[1]。流行病学调查结果显示,我国 65 岁以上人群 OP 患病率高达 32.0%,女性(51.6%)高

于男性(10.7%),呈现明显的区域差异,即农村地区 OP 患病率(35.3%)高于城市地区(25.6%)^[2]。OP 分为原发性和继发性两大类,可发生于任何年龄,但多见于绝经后女性和老年男性^[3]。最严重的并发症

为 OP 性骨折,因其致残及致死率均较高^[4-5]被世界卫生组织定为中老年三大疾病之一,在常见疾病中居第 7 位^[6-7]。OP 作为与增龄相关的全身代谢性骨病,随我国人口老龄化进程将成为影响整个世界重要的危险因素,给家庭、社会造成巨大的经济负担^[8]。目前,西医治疗 OP 多以补充钙和维生素、促进骨质形成和抑制骨吸收剂为主^[9-10],但长期服用这些药物易出现胃肠道反应、肝肾毒性、非典型性骨折、颌骨坏死、血栓及心血管事件等。中医药在治疗 OP 方面具有独特的优势,既能辅助西药降低不良反应,又能提高临床疗效,具有较大的临床和基础研究价值。本研究旨在借助中医传承辅助平台(TCMISS) V2.5 软件,探讨中医药治疗肾虚血瘀型 OP 的遣药组方规律,以期为临床治疗 OP 提供参考,促进中医药理论的发展。

1 资料与方法

1.1 处方来源 检索中国知网、万方、维普等数据库,检索时间从 2004 年 4 月 10 日至 2022 年 1 月 20 日,检索词为“骨质疏松症、骨痿、骨枯、肾虚血瘀、中医、中药”等,检索流程见图 1。

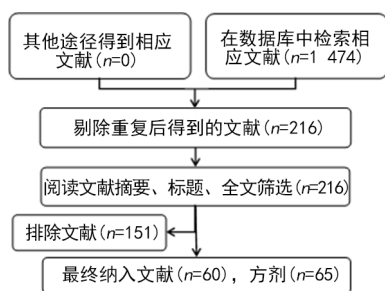


图 1 检索流程图

1.2 处方筛选

1.2.1 纳入标准 (1)治疗肾虚血瘀型 OP;(2)治疗方法中有中药方剂,药物、剂量明确;(3)临床疗效可靠。

1.2.2 排除标准 (1)中药名称、药量不明确;(2)中药外用;(3)动物实验研究;(4)重复方剂;(5)组方少于或等于 3 味。

1.3 处方录入 将筛选的方剂录入 TCMISS V2.5 软件,1 人录入,1 人核对,确保数据的准确性。

1.4 中药名称规范 参考《中华人民共和国药典》^[11]和《中药学》^[12],规范中药名称,如将“川牛膝、怀牛膝”规范为“牛膝”,将“山萸肉、萸肉”规范为“山茱萸”等。

1.5 数据分析 通过 TCMISS V2.5 软件的“数据分析”和“统计报表”模块,对药物频次及四气、五味、归经进行统计分析,设置支持度个数为 18,置信度为 0.75,进行组方规律分析。关联规则是指当出现“→”左侧的药物时,出现右侧药物的概率。并聚类生成新处方,设置相关度为 8,惩罚度为 2,进行复杂熵聚类分析。

2 结果

2.1 用药频次分析 共筛选出 65 首方剂,包含中药 127 味,用药频次大于或等于 18 次中药共 15 味,排前 5 位的依次为熟地黄(41 次)、杜仲(38 次)、牛膝(36 次)、淫羊藿(36 次)、丹参(35 次)。见表 1。

表 1 治疗肾虚血瘀型 OP 处方中频次大于或等于 18 的中药

序号	中药名称	频次(次)	序号	中药名称	频次(次)
1	熟地黄	41	9	川芎	26
2	杜仲	38	10	补骨脂	25
3	牛膝	36	11	山茱萸	23
4	淫羊藿	36	12	枸杞子	22
5	丹参	35	13	续断	20
6	当归	35	14	甘草	20
7	骨碎补	35	15	山药	19
8	黄芪	32			

2.2 性味归经分析 65 首方剂中,四气以温、平为主,五味以甘、苦、辛为主,归经以肝、肾、脾经为主。见图 2~4。

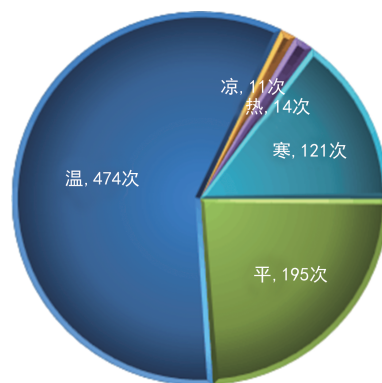


图 2 四气统计图

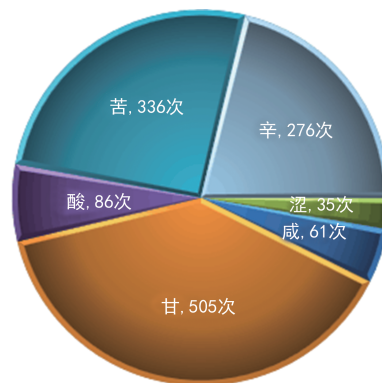


图 3 五味统计图

2.3 组方规律分析 用药频次排前 3 位的药物组合依次为熟地黄-杜仲、熟地黄-牛膝、熟地黄-骨碎补。见表 2。共得到 11 个药物组合的关联规则,排前 2 位的分别为山茱萸→熟地黄,丹参、杜仲→熟地黄。见

表 3. 药物关联规则分析网络化展示见图 5。

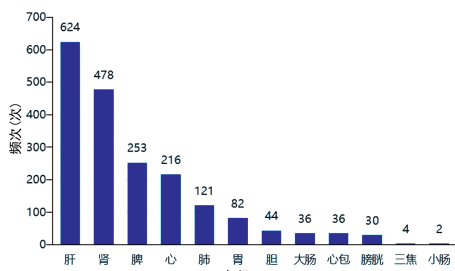


图 4 归经统计图

表 2 治疗肾虚血瘀型 OP 处方中使用频次大于或等于 18 的药物组合				
序号	药物组合	频次 (次)	序 号	药物组合 频次 (次)
1	熟地黄-杜仲	28	18	淫羊藿-当归 21
2	熟地黄-牛膝	26	19	熟地黄-牛膝-杜仲 21
3	熟地黄-骨碎补	25	20	熟地黄-补骨脂 20
4	熟地黄-淫羊藿	25	21	牛膝-淫羊藿 20
5	牛膝-杜仲	25	22	牛膝-当归 20
6	熟地黄-丹参	24	23	黄芪-当归 20
7	丹参-淫羊藿	23	24	丹参-黄芪 19
8	丹参-当归	23	25	骨碎补-黄芪 19
9	骨碎补-杜仲	23	26	熟地黄-枸杞子 18
10	熟地黄-当归	22	27	牛膝-骨碎补 18
11	丹参-骨碎补	22	28	牛膝-黄芪 18
12	杜仲-当归	22	29	淫羊藿-补骨脂 18
13	熟地黄-山茱萸	21	30	杜仲-补骨脂 18
14	丹参-牛膝	21	31	黄芪-杜仲 18
15	丹参-杜仲	21	32	熟地黄-丹参-杜仲 18
16	骨碎补-淫羊藿	21	33	熟地黄-淫羊藿-杜仲 18
17	淫羊藿-杜仲	21	34	熟地黄-杜仲-当归 18

表 3 治疗肾虚血瘀型 OP 处方中药物组合的关联规则(置信度大于或等于 0.75)		
序号	关联规则	置信度
1	山茱萸 → 熟地黄	0.913 043 478
2	丹参、杜仲 → 熟地黄	0.857 142 857
3	淫羊藿、杜仲 → 熟地黄	0.857 142 857
4	牛膝、杜仲 → 熟地黄	0.840 000 000
5	枸杞子 → 熟地黄	0.818 181 818
6	杜仲、当归 → 熟地黄	0.818 181 818
7	熟地黄、当归 → 杜仲	0.818 181 818
8	熟地黄、牛膝 → 杜仲	0.807 692 308
9	补骨脂 → 熟地黄	0.800 000 000
10	熟地黄、丹参 → 杜仲	0.750 000 000
11	熟地黄、杜仲 → 牛膝	0.750 000 000

2.4 新处方分析 演化出 3 味药的核心组合 8 个(表 4、图 6)。聚类分析得到新处方 4 首(表 5、图 7)。

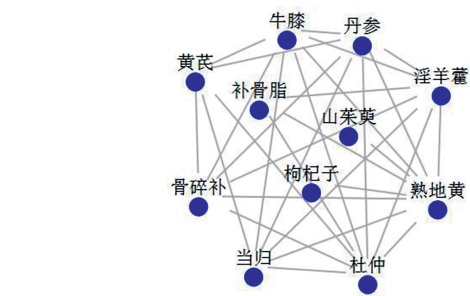


图 5 常用药物关联规则网络化展示图

表 4 基于熵层次聚类分析的治疗肾虚血瘀型 OP 药物核心组合			
序号	核心组合	序号	核心组合
1	羌活、骨碎补、香附	5	骨碎补、煅牡蛎、煅龙骨
2	山茱萸、鹿角霜、牛膝	6	鹿角霜、牛膝、防风
3	川芎、甘草、枸杞子	7	川芎、枸杞子、煅牡蛎
4	山药、黄芪、熟地黄	8	续断、黄芪、土鳖虫

表 5 基于熵层次聚类分析的治疗肾虚血瘀型 OP 新处方	
序号	新处方组合
1	羌活、骨碎补、香附、煅牡蛎、煅龙骨
2	山茱萸、鹿角霜、牛膝、防风
3	川芎、甘草、枸杞子、煅牡蛎
4	山药、黄芪、熟地黄、续断、土鳖虫

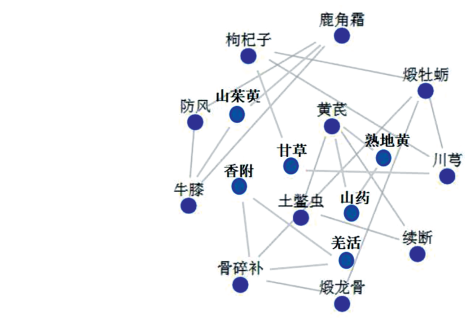


图 6 药物核心组合网络展示图

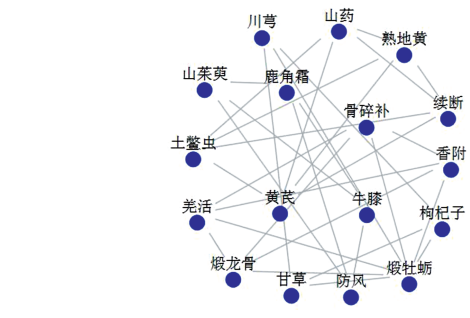


图 7 新处方网络展示图

3 讨 论
OP 是一种痿痹共存的疾病,属中医“骨痿”“骨极”“骨枯”等范畴,中医对于 OP 的认识和诊治历史悠久。《素问·五脏生成论》云:“肾之合,骨也”。《素

问·痿论》云：“肾气热，则腰脊不举，骨枯而髓减，发为骨痿……”。表明肾精充足则骨髓化生有源，骨得到骨髓的滋养而坚固有力；反之，肾精亏虚，骨髓化源不足，精亏髓乏则骨质脆弱，进而发展为骨质疏松。《张氏医通·诸血门》谓其“气不耗，归精于肾而为精；精不泄，归精于肝而化清血。”肾精肝血，荣则俱荣，损则俱损。肝血不足与肾精亏虚多相互影响，若肝血不足，可引起肾精亏虚，进而形成骨痿。《素问·玄机原病氏》进一步提出：“五脏六腑，四肢百骸，受气皆在于脾胃”。表明由于营养失调，损伤脾胃，无以化生精血以滋肾充骨，也可致本病。此外，《灵枢·营卫生会》谓之：“老者之气血衰，其肌肉枯，气道涩。”作为退行性疾病，随着年龄的增长，肾气渐虚，无力推动血行，血液运行迟滞，瘀阻经脉，可致气虚血瘀。由此可见，本病病因、病机责之于肝、脾、肾及血瘀。

本研究用药频次统计分析显示，用药频次较高的依次为熟地黄、杜仲、牛膝、淫羊藿、丹参、当归、骨碎补、黄芪、川芎、补骨脂、山茱萸、枸杞子、续断、甘草、山药等，主要以补虚药物及活血化瘀药物为主。其中补血药物熟地黄使用频次最高。《珍珠囊》谓之：“大补血虚不足，通血脉，益气力”。本品甘而微温，入手足少阴、厥阴经，功善补血滋阴，益精填髓，为滋补肝肾阴血之要药。GONG 等^[13]发现，熟地黄水提取物可提高糖尿病模型大鼠血清碱性磷酸酶(ALP)活性，降低血清骨钙素(BGP)，抑制骨丢失和微结构恶化。XIA 等^[14]发现，地黄水提取物可提高地塞米松所致 OP 小鼠模型血清 ALP 活性和骨基质矿化水平，促进成骨细胞增殖，增加骨小梁参数，改善骨微结构。当归辛行温通，为活血行瘀之良品。现代研究表明，当归提取物可调节去卵巢 OP 大鼠血清雌二醇水平，降低骨 ALP 与骨总 ALP 的比值，抑制骨丢失，促进骨形成^[15]。补阳药物以杜仲、淫羊藿为主，其中杜仲味甘而温，入手足少阴、厥阴经，善补肝肾，肝充则筋健，肾充则骨强；淫羊藿辛香甘温，辛以润肾，温以助阳，善治阳痿绝伤等证。现代研究表明，淫羊藿提取物通过激活成骨细胞内信号通路，增加 ALP 的表达促进成骨细胞的增殖^[16-17]。补气药物以黄芪为主，本品甘而微温，归脾经、肺经，能补气以行血。TOLBA 等^[18]发现，黄芪提取物具有雌激素样作用，增加去卵巢所致 OP 大鼠血清 ALP，降低血清 BGP，改善骨密度和骨微结构，与其他学者研究结果类似^[19]。活血化瘀药物以牛膝、丹参为主。牛膝味甘缓补，主归肝经、肾经，既能活血祛瘀，又能补益肝肾、强筋健骨，善治肝肾不足之证。现代研究发现，牛膝提取物通过降低大鼠血清 I 型胶原蛋白交联 N 端肽和抗酒石酸酸性磷酸酶水平，抑制骨吸收，同时提高 ALP、BGP 和 I 型前胶

原氨基端前肽水平，促进骨形成^[20]。LI 等^[21]发现，牛膝提取物通过刺激 Wnt/ β -catenin 信号通路调节骨代谢，提高骨密度。

本研究药物组合及关联规则的规律结果显示，使用频次较高的药物组合有熟地黄、杜仲，熟地黄、牛膝，熟地黄、骨碎补，熟地黄、淫羊藿等。置信度大于或等于 0.75 的药物组合有 11 个，置信度较高的有山茱萸→熟地黄，丹参、杜仲→熟地黄，淫羊藿、杜仲→熟地黄。《正体类要》提出：“筋骨作痛，肝肾之气伤也”，故治疗肾虚血瘀型 OP 常用熟地黄、杜仲、淫羊藿等补益肝肾、益精填髓、强筋壮骨。《素问·调经论》云：“是故血和……筋骨强劲”，故用丹参活血祛瘀，牛膝逐瘀通经，二者共行活血之效。国医大师刘柏龄通过几十年的临床实践提出了“治肾亦即治骨”的学术理论。其认为，骨痿的内在因素是肾脏虚衰，外在因素则为外邪侵袭及创伤、劳损等；临证用药以补虚药物为主，臣用药以活血化瘀药物及解表药物为主^[22]。

基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析，得到治疗肾虚血瘀型 OP 的 8 个药物核心组合，新处方 4 首。处方 1 由羌活、骨碎补、香附、煅牡蛎、煅龙骨组成，具有补肾壮骨、滋阴潜阳功效；处方 2 由山茱萸、鹿角霜、牛膝、防风组成，具有补益肝肾、强筋壮骨功效；处方 3 由川芎、甘草、枸杞子、煅牡蛎组成，具有活血行气、滋补肝肾功效；处方 4 由山药、黄芪、熟地黄、续断、土鳖虫组成，具有补血滋阴、益精填髓功效。综上所述，新处方主要以补虚药物为主，配伍活血化瘀药物、解表药物。其中，活血化瘀及解表类中药，多辛散温通，具有通达气血，行散瘀滞，舒筋活络，解痉止痛等多方面功用。王明杰等^[23]通过基础及临床研究发现，解表药物配伍活血化瘀药物对血瘀诸症的复杂病因病机均具有综合的协同增效作用。

综上所述，通过搜集治疗肾虚血瘀型 OP 的处方，运用 TCMISS 进行数据挖掘，得到方剂组方规律，表明中医药治疗肾虚血瘀型 OP 多以补益肝肾、活血化瘀为主，辅以补中益气，为临床研究提供参考。

参考文献

- [1] BIJLSMA A Y, MESKERS C G, WESTEN-DORP R G, et al. Chronology of age-related disease definitions: Osteoporosis and sarcopenia[J]. Ageing Res Rev, 2012, 11(2): 320-324.
- [2] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 骨质疏松症中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(45): 3524-3533.
- [3] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 原发性骨质疏松症诊

- 疗指南(2017)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(3):281-309.
- [4] BLACK D M, ROSEN C J. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis [J]. N Engl J Med, 2016, 374(3):254-262.
- [5] KHOSLA S, SHANE E. A crisis in the treatment of osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(8):1485-1487.
- [6] SI L, WINZENBERG T M, JIANG Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010—2050 [J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7):1929-1937.
- [7] 姚新苗, 史晓林, 王健, 等. 浙江省中医药防治原发性骨质疏松症分级诊疗专家共识(2017)[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(4):237-241.
- [8] CENTER J R. Fracture burden: What two and a half decades of dubbo osteoporosis epidemiology study data reveal about clinical outcomes of osteoporosis [J]. Curr Osteoporos Rep, 2017, 15(2):88-95.
- [9] POIGENFÜRST J, TUCHMANN A. Bedeutung der ulnaren bandverletzung beim speichenbruch an typischer stelle significance of ulnar ligament injuries in typical radius fractures [J]. Handchirurgie, 1978, 10(3):121-125.
- [10] WALENKAMP M M, AYDIN S, MULDER M A, et al. Predictors of unstable distal radius fractures: A systematic review and meta-analysis [J]. J Hand Surg Eur Vol, 2016, 41(5):501-515.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2015:201-202.
- [12] 钟赣生. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2012:202-203.
- [13] GONG W, ZHANG N, CHENG G, et al. Rehmannia glutinosa libosch extracts prevent bone loss and architectural deterioration and enhance osteoblastic bone formation by regulating the IGF-1/PI3K/mTOR pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16):3964.
- [14] XIA T, DONG X, JIANG Y, et al. Metabolomics profiling reveals rehmanniae radix preparata extract protects against glucocorticoid-induced osteoporosis mainly via intervening steroid hormone biosynthesis [J]. Molecules, 2019, 24(2):253.
- [15] 彭斯伟, 宋敏, 范凯, 等. 单味中药治疗肾虚型骨质疏松症机制研究状况 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(1):76-80.
- [16] 石文贵, 李雪雁, 陈克明, 等. 基于 cAMP-PKA 信号通路的淫羊藿苷促进骨形成研究 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(2):131-136.
- [17] CALLAWAY D A, JIANG J X. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases [J]. J Bone Miner Metab, 2015, 33(4):359-370.
- [18] TOLBA M F, EL-SERAFAI A T, OMAR H A. Caffeic acid phenethyl ester protects against glucocorticoid-induced osteoporosis in vivo: Impact on oxidative stress and RANKL/OPG signals [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 324:26-35.
- [19] 柴艺汇, 高洁, 田兴中, 等. 黄芪多糖对 MC-3T3-E1 成骨细胞 CYP27B, CYP24A mRNA 及蛋白表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13):147-151.
- [20] 杨豪, 曾范慧. 牛膝多糖调控 Wnt/ β -catenin 通路改善骨质疏松性骨折大鼠骨代谢的研究 [J]. 中医学报, 2021, 36(10):2188-2194.
- [21] LI R, RUAN Q, YIN F, et al. MiR-23b-3p promotes postmenopausal osteoporosis by targeting MRC2 and regulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. J Pharmacol Sci, 2021, 145(1):69-78.
- [22] 孙铁锋, 李振华. 对国医大师刘柏龄治疗骨痿症的验案探析 [J]. 当代医药论丛, 2015, 13(21):250-251.
- [23] 王明杰, 黄淑芬, 罗在琼. 解表药之再认识 [J]. 中医研究, 2014, 27(4):1-5.

(收稿日期:2022-05-06 修回日期:2022-12-03)