

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2019.05.006

基于古籍记载的痤疮用药规律数据挖掘

韩 亮¹ 涂胜豪² 杨明炜^{1△}

华中科技大学同济医学院附属同济医院¹ 中西医结合研究所,² 中西医结合科, 武汉 430030

摘要 **目的** 通过筛选古籍记载中医治疗痤疮的外用及内服方药,探讨治疗痤疮外用及内服方药用药规律。**方法** 通过对 43 首外用方剂及 15 首内服方剂进行频数分析、聚类分析及关联分析,总结了治疗痤疮常用中药、常用中药分类及常用中药药对。**结果** 治疗痤疮常用外用中药主要有白芷、苦杏仁、白及、白蔹、白附子等,可聚类为甘温、苦寒两大类,常见药对包括白附子与白芷、白及与白芷等;常用内服中药包括黄芩、甘草、川芎、栀子等,可聚类为苦寒、甘寒、辛温三大类,常见药对包括甘草与黄芩、川芎与黄芩等。**结论** 经数据挖掘发现的痤疮用药规律总体上与中医理论及现代药理学研究结果相契合,可为临床治疗痤疮及中药药理学研究提供参考。

关键词 寻常性痤疮;数据挖掘;中药;临床药理学

Data Mining of Traditional Chinese Medicine Use Rules for the Treatment of Acne Based on Ancient Literature

HAN Liang¹, TU Shenghao², YANG Mingwei¹

¹Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,

²Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital,

Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract **Objective** To explore the rule of traditional Chinese medicine(TCM) for treating acne by screening internal and external prescriptions from the databases of ancient literature. **Methods** The frequency analysis, cluster analysis and correlation analysis of 43 external prescriptions and 15 internal prescriptions were carried out to summarize the common herbs for acne, the classification of commonly used herbs and the pairs of commonly used herbs. **Results** The main external herbs used in the treatment of acne were Angelicae Dahuricae Radix, Armeniacae Semen Amarum, Bletillae Rhizoma, Ampelopsis Radix, Typhonii Rhizoma and so on, which could be classified into two categories according to their properties: sweet-warm and bitter-cold. Some commonly used combinations like Typhonii Rhizoma & Angelicae Dahuricae Radix, Bletillae Rhizoma & Angelicae Dahuricae Radix were discovered. The common internal administration of traditional Chinese herbs included Scutellariae Radix, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Chuanxiong Rhizoma and Gardeniae Fructus and so on, which could be grouped into three categories: bitter-cold, sweet-cold and pungent-warm. Commonly used combinations like Glycyrrhizae Radix et Rhizoma & Scutellariae Radix, Chuanxiong Rhizoma & Scutellariae Radix were found. **Conclusion** The rules of TCM used for acne treatment are generally in line with the theory of TCM and the results of pharmacology research. The results of this study can be used by clinicians and for further pharmacology research.

Key words acne vulgaris; data mining; traditional Chinese medicine; clinical pharmacology

痤疮(acne)好发于 15~30 岁青年,是一种以毛囊皮脂腺为单位的慢性炎症性皮肤病,以额面部、胸背部多发粉刺、炎性丘疹、脓包、结节、囊肿及瘢痕等皮

损为主要表现,常伴有毛孔粗大和皮脂溢出^[1]。痤疮是一种常见病、多发病——据统计,寻常性痤疮在美国 12~24 岁青少年中的患病率高达 85%,英国、法国和美国各自的流行病学调查均表明痤疮患病率位列皮肤病前三^[2]。除导致皮损外,痤疮亦可对青少年的心理造

△通信作者,Corresponding author, E-mail: mwyang@tjh.tjmu.edu.cn

成负面影响,如痤疮发作可增加罹患抑郁症的风险^[3],因而对痤疮的治疗受到了临床工作者的关注和重视。

合理的中西医结合疗法与单纯西医治疗痤疮比较,具有高治愈率、低复发率等优点^[4-5],且中医药可根据不同患者的不同阶段,通过辨证论治制定个体化的治疗方案,优化治疗效果。本研究通过检索古籍记载的痤疮治疗方剂,通过相关算法对治疗痤疮相关外用及内服方药的用药规律进行总结,旨在系统阐释古人的痤疮治疗经验,为今后临床应用中医药治疗痤疮提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过检索上海中医药大学方证信息研究中心等研发的“中医方证研究与新药开发决策服务平台”(方剂资源库),以“粉刺”、“痘”、“痤疮”、“酒皴”、“面皰”、“面皰疱”、“面渣疱”、“面粉疹”、“痤疮”为关键词^[6],从约 12 万首方剂中检索,共检索出 77 首方剂。

1.2 纳入与筛选

对上述 77 首方剂进行筛选,功能主治和方药组成完全相同的重复方剂,仅保留一首;对数据库中缺失方药组成的方剂,通过互联网检索方剂名称和功能主治确定方药出处,并通过中国国家图书馆提供的电子书对方药组成验证后补全方剂。以 2015 版《中华人民共和国药典》一部为标准,对筛选后的方剂药物统一命名(特例:1、原方中仅提及贝母的,统计时归为浙贝母,因浙贝母具有软坚散结的功效;2、仅 1 首方剂使用沙参,且未记载为南北沙参,统计时以沙参命名,不再详细区分南北沙参),并剔除不在药典中的药物。最终共有 58 首方剂被纳入,其中 43 首为外用方剂,15 首为内服方剂。

1.3 统计学方法

将纳入的 58 首方剂分别录入 Excel 软件中构建方剂组成数据库,并进行频数分析。根据 2015 版药典中对每一味中药四气、五味和归经的记载,对核心药物的四气、五味及归经进行量化,运用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件对核心药物进行层次聚类,并作出树状图,最后运用 R 3.6.0 及 arules、arulesViz 程序包,使用 Apriori 算法进行关联分析。

2 结果

2.1 用药频次

最终纳入的药物共 104 种,外用方剂共 78 味,内服方剂共 48 味,外用方剂和内服方剂中单味药出现

频次 ≥ 4 的药物分别有 21 味和 20 味,具体药物频次见表 1、表 2。

表 1 治疗痤疮的外用方剂中使用频次 ≥ 4 的中药

中药	频次
白芷	15
苦杏仁	11
白及	10
白藜、白附子	9
硫黄、轻粉	8
大皂角	7
茯苓	6
牵牛子、升麻、防风、楮实子、甘松	5
山柰、白术、细辛、滑石、天花粉、雄黄、川芎	4

表 2 治疗痤疮的内服方剂中使用频次 ≥ 4 的中药

中药	频次
黄芩	13
甘草	11
川芎、栀子	9
荆芥、黄连、连翘、薄荷	7
赤芍、地黄、天花粉、桑白皮、枇杷叶	6
防风、白芷	5
当归、苦杏仁、葛根、牡丹皮、浙贝母	4

2.2 聚类分析

本研究将上述外用和内服方剂中使用频次 ≥ 4 的药物分别作为外用和内服方剂的核心药物,从四气、五味、归经三个维度对其进行层次聚类分析,聚类树形图如图 1、图 2 所示。

根据图 1、图 2 树形图可直观看出,外用方剂核心中药分为 2 类,内服方剂核心中药分为 3 类:

21 味外用方剂核心中药中,白附子、山柰、白芷、大皂角、细辛、雄黄、川芎、防风、硫黄、甘松、白术、茯苓这 12 味中药聚为一类,这类药大多性温、味甘,归经则无明显规律,但也可看出归胃经、肝经、肺经和大肠经的药物居多;剩余 9 味药物白及、天花粉、滑石、楮实子、轻粉、升麻、苦杏仁、牵牛子、白藜可归为一类,这类药物大都性寒、味苦、甘,多归肺、胃、大肠经。

20 味内服方剂核心中药中,栀子、浙贝母、连翘、黄芩、枇杷叶、苦杏仁、赤芍、牡丹皮、黄连 9 味药可归为一类,这类药大多苦寒,归肺、心两经者多;甘草、葛根、天花粉、桑白皮、地黄 5 味药归为一类,这类药多数性寒、味甘,归经仍以心、肺两经居多;剩余 6 味药防风、当归、荆芥、薄荷、川芎、白芷归一类,这类药多辛温、归经方面无明显规律。

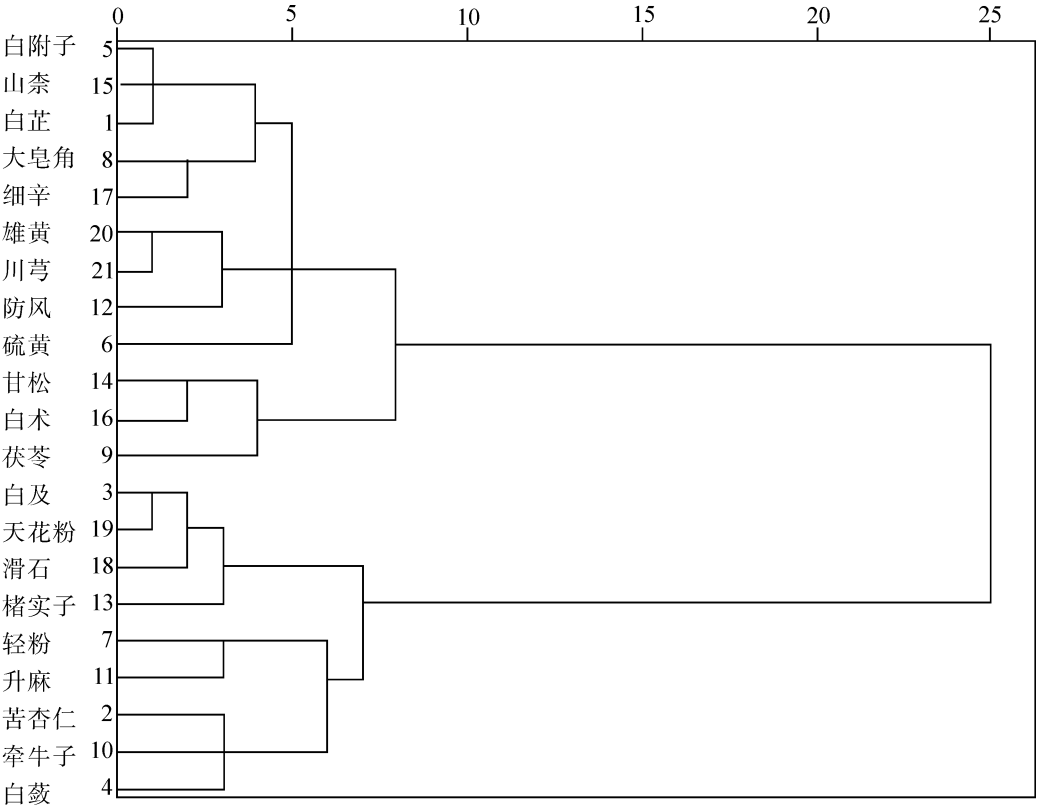


图 1 外用方剂核心中药聚类分析树形图

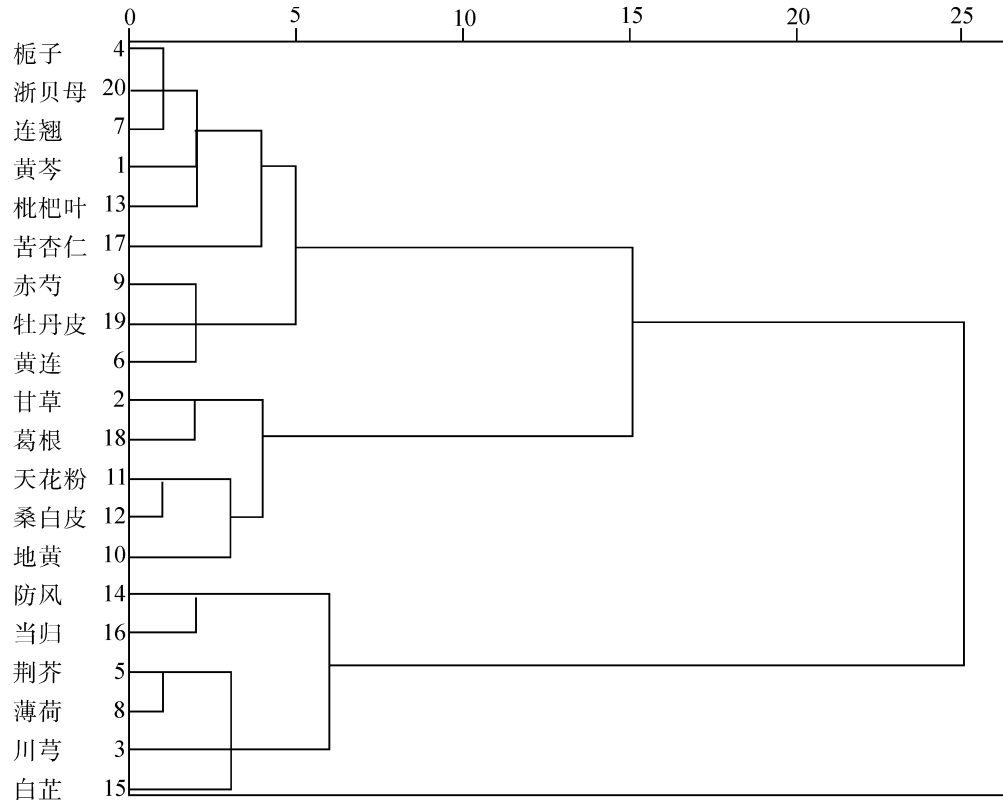


图 2 内服方剂核心中药聚类分析树形图

2.3 关联分析

2.3.1 外用及内服方药强关联分析 通过 Apriori 算法对古籍记载的治疗疮疮外用及内服方药进行分析,限定外用方剂中支持度 $\geq 15\%$,置信度 $\geq 80\%$,发现关联规则 2 条;限定内服方剂中支持度 $\geq 30\%$,置信度 $\geq 80\%$,发现关联规则 3 条。具体结果见表 3、表 4。

表 3、表 4 关联规则显示,当古人使用白附子、白及作为治疗疮疮的外用药物时,同时使用白芷的概率

为 88.9%;同样的,当使用川芎、甘草、黄芩作为内服药物治疗疮疮时,同时使用黄芩、黄芩、甘草的概率分别为 100%、85.7%、85.7%。

2.3.2 外用及内服方药弱关联分析 若限定外用方剂中支持度 $\geq 10\%$,置信度 $\geq 50\%$;限定内服方剂中支持度 $\geq 25\%$,置信度 $\geq 50\%$,则在外用方剂和内服方剂中可分别发现 83 条和 82 条关联规则,相关关联规则如图 3、图 4 所示。

表 3 外用方剂药物组成关联分析结果

前项	后项	支持度	置信度	提升	频数
白附子	白芷	0.1860	0.8889	2.5481	8
白及	白芷	0.1860	0.8000	2.2933	8

表 4 内服方剂药物组成关联分析结果

前项	后项	支持度	置信度	提升	频数
川芎	黄芩	0.3333	1.0000	2.1429	5
甘草	黄芩	0.4000	0.8571	1.8367	6
黄芩	甘草	0.4000	0.8571	1.8367	6

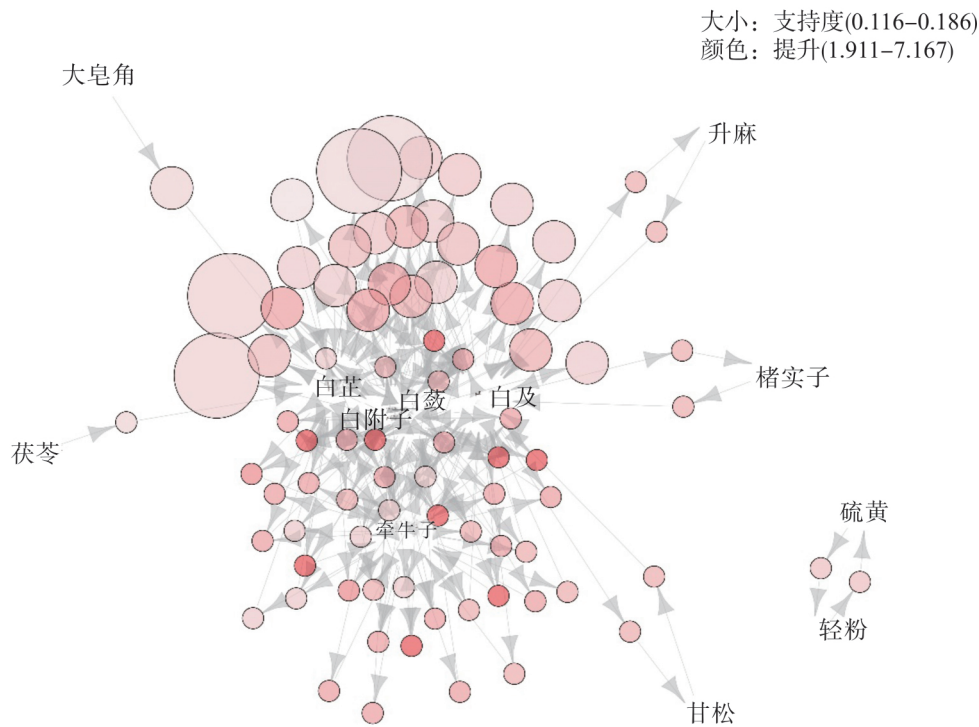


图 3 外用方剂药物组成关联分析结果

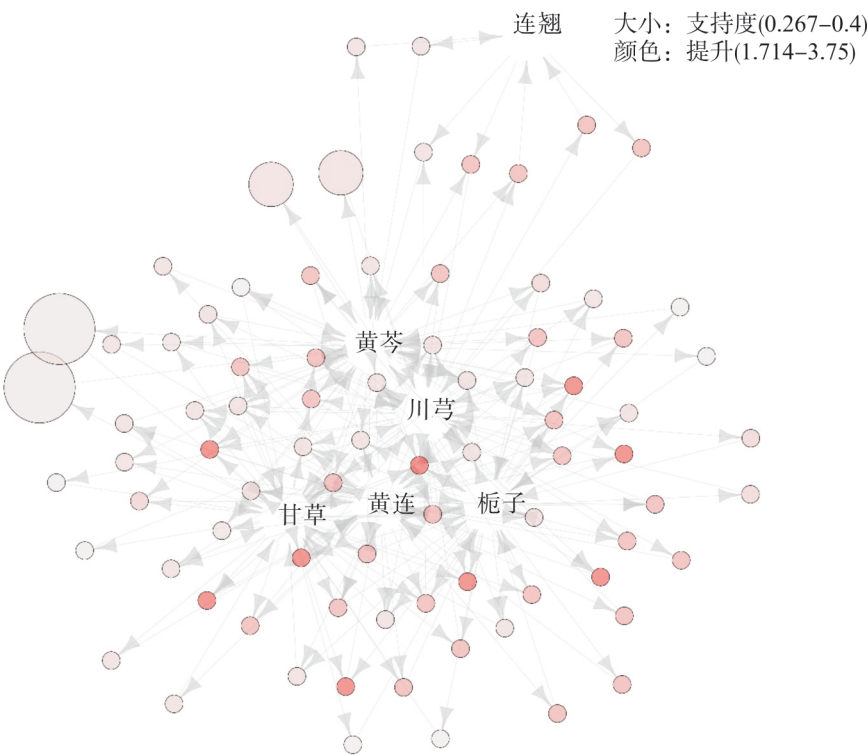


图 4 内服方剂药物组成关联分析结果

在以上 165 条关联规则中,外用方剂关联规则中出现的药物为:白芷、白蔹、白附子、白及、牵牛子、茯苓、楮实子、升麻、甘松、大皂角;内服方剂关联规则中出现的药物为:黄芩、甘草、川芎、栀子、黄连、连翘。这些药物均属外用、内服方剂中核心药物,且这些药物之间存在大量纷繁复杂、交织成网的关联规则。

2.3.3 外用及内服方剂中常用药对 倘若不限定关联规则的置信度,仅限定关联规则的前项和后项之和为 2,将所得的规则按出现频数进行排序,选取频数≥4 且前项后项同时交替存在的关联规则(相当于间接限定支持度),便可得到外用方剂和内服方剂中常用药对,见表 5、表 6。

表 5 外用方剂常用中药药对

药对	频数
白附子 白芷*、白及 白芷*	8
大皂角 白芷、白蔹 白附子*、白蔹 白及*、白芷 白蔹、白附子 白及*	6
硫黄 轻粉*、升麻 白及*、甘松 白及*、楮实子 白及*、茯苓 白芷、牵牛子 白蔹*、牵牛子 白附子*、牵牛子 白及*、牵牛子 白芷	5
山柰 白及、天花粉 白芷、川芎 大皂角*、川芎 白芷、白术 白芷、升麻 白芷、甘松 白芷、楮实子 大皂角*、楮实子 白芷、茯苓 白蔹、茯苓 白附子、茯苓 白及、大皂角 白及	4

* 双向关联规则的置信度均大于等于 0.5

表 6 内服方剂常用中药药对

药对	频数
甘草 黄芩**	6
川芎 黄芩*	5
连翘 川芎*、连翘 黄芩*、黄连 栀子**、黄连 川芎**、黄连 甘草*、黄连 黄芩*、栀子 川芎**、栀子 甘草*、栀子 黄芩*、川芎 甘草*	4

* 双向关联规则的置信度均大于等于 0.5; ** 双向关联规则的置信度均大于 0.8

3 讨论

中药治疗痤疮由来已久,本研究通过对治疗痤疮的外用及内服中药进行数据挖掘发现:白芷、苦杏仁、白及、白蔹、白附子等中药在痤疮治疗外用方剂中使用频率较高。此 21 味核心中药多为植物药,仅有硫黄、轻粉、滑石、雄黄 4 味药味来源于矿物。总体来看,这些药物外用多有消肿、散结、解毒等功效,用于治疗痤疮,确实可起到减轻局部症状的作用。现代药理学研究亦表明这些药物对痤疮具有缓解作用,如轻粉、白及乙醇浸提液、白蔹提取物具有较强的抗菌作用^[7-9];白芷提取液、茯苓提取物可通过抑制酪氨酸酶活性减轻皮肤色素沉着^[10-11]。这为其外用治疗痤疮提供了坚实的药理学基础。

聚类分析是综合考虑数据的某些特性,将数据划分为群组的一种无监督机器学习方法^[12]。一般来讲,

临床应用主要考虑中药的四气、五味和归经,对中药的四气、五味、归经进行聚类,使聚类结果具有足够的临床意义。由聚类树形图可直观看出不同中药之间性质差异,进而可分析辨证论治下的核心中药应用规律。聚类分析结果表明,外用方剂核心中药主要分为甘温、苦寒两大类,苦寒之药清热泻火,凉血解毒,佐以甘温之药,可防苦寒之品清热过甚。即便是局部外用中药,古人亦注意寒热搭配以顾护阳气,这一组方规律可供临床参考。

世间万物之间都存在着千丝万缕的联系,有些联系显而易见,而更多的联系因数据量过于庞大,仅靠人力很难被发现,但通过机器学习相关算法对大数据进行挖掘,可发现仅靠肉眼观察难以总结出的关联规则。Apriori 算法是关联规则中常用且有效的一种算法^[13],对治疗痤疮的外用方剂使用 Apriori 算法进行关联分析,当限定支持度大于 0.15、置信度大于 0.8 时发现的两条关联规则提示,古人使用白附子、白及作为外用药物治疗痤疮时有较大概率同时使用白芷。同样的,适当放宽条件后得到的关联规则及药对,也都在不同程度上揭示治疗痤疮相关外用中药联用的现象。白附子与白芷联用、白及与白芷联用,抑或是其他的药物联合外用治疗痤疮等疾患是否比单用效果更优,是否会产生新的药理学作用,仍有待进一步研究证明。

治疗痤疮内服方药的频数分析结果显示,黄芩、甘草、川芎、栀子等中药在痤疮治疗内服方剂中的使用较为频繁。聚类分析结果表明,内服方剂核心中药包括苦寒、甘寒、辛温三大类。

对于痤疮的辨证论治,祖国医学多从肺经风热、肺胃蕴热、痰瘀互结等证进行阐述^[14],且以肺经风热为主^[15],故治疗痤疮当首先从肺论治、从风论治。在 20 味内服方剂核心中药中,第一组栀子、浙贝母、连翘、黄芩、枇杷叶、苦杏仁、赤芍、牡丹皮、黄连等 9 味以苦寒为主的药物占内服方剂核心中药将近半数,且其中多数中药都作用于上焦,这一聚类结果与肺经风热的辨证相契合。其余两组分别以甘寒、辛温类中药为主,甘寒类药物以清热为主,兼以润肺;辛能散能行,辛温类药物既能疏散肺经风热,又可防整方过于苦寒。整体看来,痤疮治疗内服方剂以清热疏风为主要治法,方剂主要使用苦寒、甘寒、辛温三类中药。

与外用方剂的局部治疗作用不同,内服方药是通过调节整体的动态平衡治疗疾病,因此难以根据药物分子、细胞层面的作用直接推断其治疗痤疮的相关机制。内服方剂关联分析结果中,不乏有黄芩、黄连及栀子、黄芩等经典药对,也有川芎、黄芩这些鲜于使用

的药对。频数、聚类分析及关联分析结果可为临床医师开具内服方剂提供参考。不常见的药对是否具有更好的临床作用,还需一系列临床试验及药理研究加以证明。

综上,本研究通过频数、聚类及关联分析对古籍记载治疗痤疮外用及内服方剂的用药规律进行分析,总结了痤疮治疗外用及内服方剂中的常用中药、常用中药类别及高频药对,其结果与中医理论及现代药理学研究相契合,研究结果为临床治疗痤疮提供相关参考,也为今后相关中药药理学研究提供依据。

参 考 文 献

- [1] 张学军,郑捷. 皮肤性病学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:167-168.
- [2] Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris[J]. Br J Dermatol, 2013, 168(3): 474-485.
- [3] Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, et al. Risk of depression among patients with acne in the UK: a population-based cohort study[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(3): e194-e195.
- [4] 李全科,李晓雅,李小龙,等. 消痤汤加减配合痘可净酊治疗痤疮的临床研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(6): 522-525.
- [5] 古国明,唐勇,陈宁. 中西医结合治疗寻常性痤疮 100 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(12): 19-22.
- [6] 李皓月,王远红,姜德友,等. 痤疮源流简述[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2019, 35(2): 112-114.
- [7] 陆继梅,孟建华,安立,等. 红粉、轻粉体外抗菌作用实验研究[J]. 新中医, 2012, 44(7): 157-158.
- [8] 万大群,赵仁全,刘海,等. 白及的成分、药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国药业, 2017, 26(2): 93-96.
- [9] 林玲,魏巍,吴疆. 白芷的化学成分和药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2012, 35(5): 391-392.
- [10] 董韬,廉洁,孙丽慧,等. 白芷提取液活性研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(29): 173-174.
- [11] 李亚鼎,卞跃峰,顾雨婷,等. 茯苓与僵蚕粗提物对 UVB 诱导豚鼠皮肤色素沉着的干预作用[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(3): 308-312.
- [12] 欧湘旋,孙伟. 聚类分析在中医药研究中的应用[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(6): 565-568.
- [13] 张庆,轩扬,马恒毅. 关联规则在中医药方剂挖掘中的应用[J]. 医学信息杂志, 2018, 39(11): 69-72.
- [14] 中国痤疮治疗指南专家组. 中国痤疮治疗指南(2014 修订版)[J]. 临床皮肤科杂志, 2015, 44(1): 52-57.
- [15] 顾炜,张小卿,吴景东. 从中医病因病机与常用药探讨痤疮的中医治疗特色[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(4): 739-742.

(收稿日期:2019-08-11)