

# 基于数据挖掘分析中药内服治疗 骨折术后肿胀的用药规律

陈 双<sup>1</sup>, 周迎光<sup>2</sup>

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京, 210023;

2. 南京中医药大学连云港附属医院/江苏省连云港市中医院, 江苏 连云港, 222004)

**摘要:** **目的** 基于数据挖掘分析中药内服治疗骨折术后肿胀的用药规律。**方法** 应用计算机检索国内外主要大型数据库中药内服治疗骨折术后肿胀的临床文献,检索时间为建库至2021年4月1日。应用Excel 2016软件建立数据库,进行频次分析、性味归经分析;应用SPSS Statistics 23.0、SPSS Modeler 18.0软件分别进行高频药物聚类分析、关联规则分析。**结果** 分析得出高频中药主要为当归、红花、桃仁等;药性以温性最多;药味以甘、苦、辛味为主;归经以肝、脾、心、肾经为主。聚类分析结果发现,活血化瘀与补气利水药数量最多,组成桃红四物汤合五苓散加减。关联规则分析结果显示,常用药对及药物组合是当归-红花,红花-当归配伍桃仁,红花-桃仁。**结论** 骨折术后肿胀病机为“气滞血瘀,瘀水内结”,治法尊崇“活血化瘀,补气利水”,选方重视“桃红四物汤合五苓散”。

**关键词:** 数据挖掘; 中药; 骨折; 肿胀; 用药规律

中图分类号: R 274.1; R 289 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)12-013-05 DOI: 10.7619/jcmp.20211809

## Analysis in medication rule of oral administration of Chinese herbs for postoperative swelling after fracture based on data mining

CHEN Shuang<sup>1</sup>, ZHOU Yingguang<sup>2</sup>

(1. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210023;

2. Lianyungang Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang City Hospital of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province, Lianyungang, Jiangsu, 222004)

**Abstract: Objective** To explore the medication rule of oral administration of Chinese herbs for postoperative swelling after fracture based on data mining. **Methods** Clinical literatures on the oral administration of Chinese herbs for postoperative swelling after fracture were searched in major large databases at home and abroad by computers, and the retrieval time was from the establishment of the database to April 1, 2021. Excel 2016 software was used to establish the database for frequency analysis as well as nature, taste and meridian tropism analysis. SPSS statistics 23.0 and SPSS modeler 18.0 software were used for high frequency drug cluster analysis and association rule analysis. **Results** The analysis showed that the main high-frequency traditional Chinese medicines were Danggui, Honghua and Taoren, the dominant nature of drugs was warm, the main flavors of the drugs were sweet, bitter and acrid, and meridian tropism were liver, spleen, heart and kidney meridians. The cluster analysis showed that the number of drugs for promoting blood circulation and removing blood stasis as well as invigorating qi and promoting diuresis was the largest, which was able to form Taohong Siwu Decoction plus modified Wuling Powder. The association rule analysis showed that the common drug pairs and drug combinations were Danggui-Honghua, Honghua-Danggui plus Taoren, and Honghua-Taoren. **Conclusion** Pathogenesis of postoperative swelling after fracture is "qi stagnation and blood stasis, internal accumulation of stasis and dampness", the therapeutic principle is "promoting blood circulation

and removing blood stasis, invigorating qi and promoting diuresis", and the prescription selection attaches importance to "Taohong Siwu Decoction combined with Wuling Powder".

**Key words:** data mining; Chinese herbs; bone fracture; swelling; medication rule

骨折患者术后易出现肢体肿胀不适,干预不及时可导致机体抗感染能力下降,术后愈合效果较差,甚至出现筋膜间室综合征,延长住院时间<sup>[1-2]</sup>。临床上应用药物能有效减轻肿胀,但长期使用所致的副作用较多,如长期使用七叶皂苷钠会导致血管损害和凝血障碍,甘露醇可引起水电解质紊乱及寒战、发热等不良反应<sup>[3]</sup>。近年来,中医药治疗骨折术后肿胀疗效显著,能有效避免不良反应的发生<sup>[4-5]</sup>。本研究采用数据挖掘技术对中医药治疗骨折术后肿胀的处方用药进行分析,现将结果报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 检索方法

应用计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(WF)、维普数据库(VIP)、Pubmed 等数据库,中文以“中药”“骨折术后”“肿胀”为主题词,英文以“Postoperative Period”“Fractures, Bone”“Administration, Oral”“Treatment Outcome”为主题词,检索时限为建库至 2021 年 4 月 1 日。

#### 1.2 纳入标准

① 文献研究类型为临床随机对照研究;② 骨折诊断明确<sup>[6]</sup>,并行手术治疗;③ 干预方法以中药内服为主要治疗方法,单独或结合其他方法治疗骨折术后肿胀;④ 明确给出中药处方及用量;⑤ 随证加减的方药只记录其基础方;⑥ 明确给出疗效判定标准。

#### 1.3 排除标准

① 不符合纳入标准的方剂;② 不以研究骨折术后肿胀为主的文献,如治疗髋关节周围骨折术后下肢深静脉血栓;③ 无明确服法的方剂;④ 动物实验研究、经验总结、验案报道、综述文献或资料不全的会议论文;⑤ 文献作者、处方药味完全相同时,仅取 1 次。

#### 1.4 数据规范

根据《中国药典》(2020 版)<sup>[7]</sup>规范处方中的中药名称,如将“熟地”规范改写为“熟地黄”,“生米仁、薏米、生薏苡仁”规范改写为“薏苡仁”,“地必虫、地鳖虫”规范为“土鳖虫”,“银花、双花”规范为“金银花”,“苏梗”规范为“紫苏梗”等。

#### 1.5 处方录入和数据提取

通过检索共获得文献 299 篇,最终纳入文献 77 篇,筛选得到有效处方 78 张,涉及中药 128 味。将规范后的中药处方录入 Excel 2016 软件,进行频次分析、性味归经分析;应用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件进行聚类分析;应用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件,基于 Apriori 法分别进行药物二阶、三阶关联规则分析,设置最低支持度为 10%,最小置信度为 80%,最大前项数为 2。

### 2 结果

#### 2.1 纳入药物频次分析

对 128 味中药进行频次分析,中药总使用频次为 895 次,使用频次最高为 59 次,最低为 1 次。排名前 10 味的高频次中药依次为当归、红花、桃仁、甘草、川芎、赤芍、牛膝、茯苓、生地黄、泽泻。见表 1。

表 1 频次 ≥ 10 次的处方中高频次中药分布

序号	中药	频次/次	频率/%
1	当归	59	6.59
2	红花	50	5.59
3	桃仁	43	4.80
4	甘草	36	4.02
5	川芎	36	4.02
6	赤芍	35	3.91
7	牛膝	26	2.91
8	茯苓	25	2.79
9	生地黄	23	2.57
10	泽泻	21	2.35
11	黄芪	19	2.12
12	陈皮	19	2.12
13	续断	18	2.01
14	白术	17	1.90
15	没药	17	1.90
16	土鳖虫	17	1.90
17	乳香	16	1.79
18	泽兰	15	1.68
19	熟地黄	15	1.68
20	三七	15	1.68
21	白芍	13	1.45
22	骨碎补	12	1.34
23	猪苓	12	1.34
24	延胡索	12	1.34
25	地龙	11	1.23
26	大黄	11	1.23
27	丹参	11	1.23
28	桂枝	10	1.12
29	苏木	10	1.12

## 2.2 中药性味、归经分析

将纳入的所有中药进行性味、归经分类,依次进行四气、五味及归经分析,结果显示治疗骨折术后肿胀处方中的药物药性以温性最多,热性最少,见表2;药味以甘、苦、辛为主,见表3;归经以肝、脾、心、肾经为主,见表4。

表2 纳入文献的所有中药药性分析

序号	药性	频次/次	频率/%
1	温	340	37.99
2	平	240	26.82
3	寒	137	15.31
4	微寒	100	11.17
5	微温	63	7.04
6	凉	10	1.12
7	大热	3	0.34
8	热	2	0.22

表3 纳入文献的所有中药药味分析

序号	药味	频次/次	频率/%
1	甘	459	31.68
2	苦	380	26.22
3	辛	359	24.78
4	淡	80	5.52
5	酸	60	4.14
6	咸	57	3.93
7	微苦	46	3.17
8	涩	4	0.28
9	微甘	4	0.28

表4 纳入文献的所有中药归经分析

序号	归经	频次/次	频率/%
1	肝	624	27.73
2	脾	386	17.16
3	心	342	15.20
4	肾	254	11.29
5	肺	194	8.62
6	胃	169	7.51
7	膀胱	84	3.73
8	大肠	67	2.98
9	胆	55	2.44
10	心包	50	2.22
11	小肠	15	0.67
12	三焦	10	0.44

## 2.3 高频药物聚类分析

对使用频次 $\geq 10$ 次的29味中药进行聚类分析,使用平均联接(组间)的谱系图,重新标度的距离聚类组合,见图1。参考《中国药典》(2020版)<sup>[7]</sup>、《中药学》<sup>[8]</sup>,高频中药可划分为7类:活血祛瘀类药,为赤芍、生地黄、红花、桃仁、当归、川芎、甘草;补气利水类药,为黄芪、白术、茯苓、泽泻、猪苓、桂枝、丹参;活血止痛类药,为乳香、没药、苏木、三七、陈皮、土鳖虫;补肾强骨类药,为续断、骨碎补、熟地黄;调经通络类药,为泽兰、大黄、地龙;调补肝肾类药,为牛膝、白芍;行气止痛类药,为延胡索。高频药物主要为活血化瘀与补气利水药物,见表5。

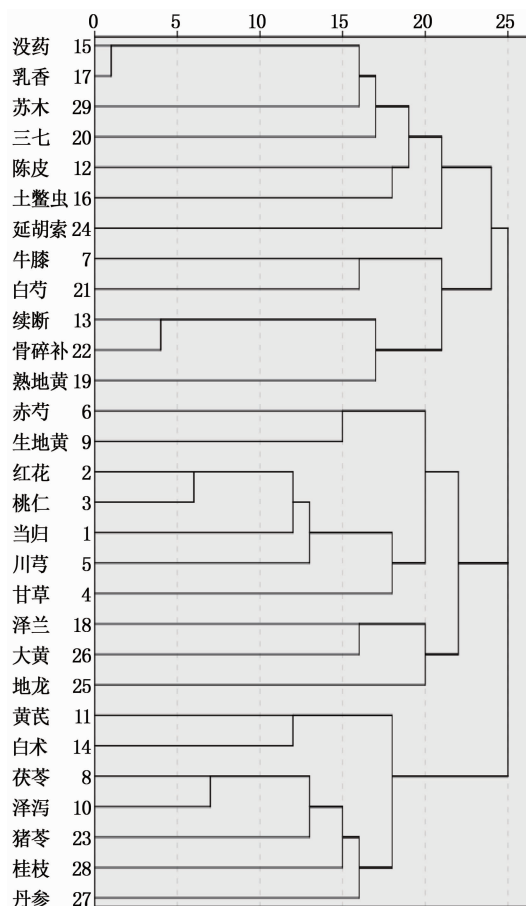


图1 高频药物聚类分析树状图

表5 高频药物聚类分析结果

序号	功效作用	药味数/味	中药名称
1	活血祛瘀	7	赤芍、生地黄、红花、桃仁、当归、川芎、甘草
2	补气利水	7	黄芪、白术、茯苓、泽泻、猪苓、桂枝、丹参
3	活血止痛	6	乳香、没药、苏木、三七、陈皮、土鳖虫
4	补肾强骨	3	续断、骨碎补、熟地黄
5	调经通络	3	泽兰、大黄、地龙
6	调补肝肾	2	牛膝、白芍
7	行气止痛	1	延胡索

### 2.4 药物关联规则分析

对高频药物进行关联分析,得到其网络关联规则图(图2)。对高频药物分别进行二阶、三阶关联规则分析。结果显示,二阶关联分析中支持度最高的是当归-红花,支持度为 64.103%,置信度为 90.000%,支持度前 10 的二阶关联分析结果见表 6。三阶关联分析中支持度最高为桃仁-红花-当归,支持度为 57.692%,置信度为 82.222%,支持度前 10 的三阶关联分析结果见表 7。

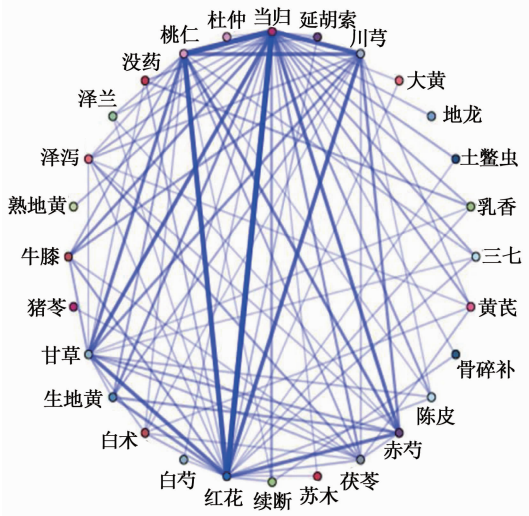


图 2 高频药物关联规则分析网状图

表 6 高频药物二阶关联规则

后项	前项	支持度/%	置信度/%	增益
当归	红花	64.103	90.000	1.190
红花	桃仁	55.128	90.698	1.415
当归	桃仁	55.128	90.698	1.199
红花	川芎	46.154	86.111	1.343
当归	川芎	46.154	91.667	1.212
当归	甘草	46.154	80.556	1.065
当归	赤芍	44.872	80.000	1.058
红花	生地黄	29.487	86.957	1.357
当归	生地黄	29.487	86.957	1.150
当归	陈皮	24.359	84.211	1.113

表 7 高频药物三阶关联规则

后项	前项	支持度/%	置信度/%	增益
桃仁	红花 + 当归	57.692	82.222	1.491
当归	桃仁 + 红花	50.000	94.872	1.254
红花	桃仁 + 当归	50.000	94.872	1.480
红花	川芎 + 当归	42.308	84.848	1.324
桃仁	川芎 + 红花	39.744	80.645	1.463
当归	川芎 + 红花	39.744	90.323	1.194
桃仁	甘草 + 当归	37.179	82.759	1.501
红花	甘草 + 当归	37.179	86.207	1.345
红花	赤芍 + 当归	35.897	85.714	1.337
桃仁	甘草 + 红花	35.897	85.714	1.555

### 3 讨论

伤科肿胀属中医“水肿”“筋伤”范畴。中医对伤科肿胀的病机早有记载。《素问》<sup>[9]</sup>曰:“气伤痛,行伤肿。故先痛而后肿者,气伤形也;先肿而后痛者,形伤气也。”《普济方·折伤门》<sup>[10]</sup>曰:“若因伤折,血动经络,血行之道不得宣通,瘀积不散,则为肿、为胀。”《血证论》<sup>[11]</sup>提出“瘀血化水,亦发水肿,是血病兼水也。”气与血、瘀与水确有紧密联系。暴力外伤波及筋骨,损伤局部经络,气机运行不利,血运离经,聚集脉外则为肿;气血瘀阻,脏腑功能失调,津液输部不畅,外溢肌肤则肿更甚<sup>[12-13]</sup>。因此,骨折术后肿胀病机从属“气滞血瘀,瘀水内结”,唯有正确辨证,方能遣方有效。

本研究纳入 78 篇文献,涉及中药 128 味,高频药物主要为活血化瘀与补气利水类;性味、归经分析结果显示药性以温性最多,温性具有温经通络、补火助阳的功效;药味以甘、苦、辛味为主,甘味药有补益、和中、缓急止痛的作用,苦能泄能燥,辛能行气行血;归经以肝、脾、心、肾经为主,瘀血留滞机体,损伤于内,多种脏腑功能失调,应重视调心肝,补脾肾。张景岳认为水气同类,互生互化,气机失调,气不能温化行水,则发水肿<sup>[14]</sup>,故而肿胀宜治水治气。研究<sup>[15]</sup>发现活血散瘀汤能明显改善胫腓骨骨折术后肿胀,减轻局部疼痛,缓解患者不良情绪,加速患肢康复。周升伟等<sup>[16]</sup>采用活血化瘀、补气利水法治疗下肢骨折术后肿胀,并与甘露醇组进行比较,结果发现中药组肢体肿胀改善明显,不良反应较少。因此,治疗骨折术后肿胀应重视调理肝、脾、肾,尊崇“活血化瘀,补气利水”之法。

药物关联规则分析结果显示,支持度和置信度较高的药对有当归-红花,红花-当归配伍桃仁,红花-桃仁,当归-桃仁。现代药理研究<sup>[17]</sup>表明,桃仁-红花药对的提取物可干预血流动力学和血细胞聚集,其多项靶点可有效抗凝血,调控细胞增殖和凋亡。当归的主要成分包括藁本内酯类、阿魏酸、多糖、苯丙素、黄酮类等物质,具有改善血液循环、消炎镇痛及降低胆固醇等作用<sup>[19-20]</sup>。本研究将高频药物聚类分析,结果显示活血化瘀与补气利水药数量最多,均为 7 味,分别是活血祛瘀类药物如赤芍、生地黄、红花、桃仁、当归、川芎、甘草,即桃红四物汤加减,补气利水类药物如黄芪、白术、茯苓、泽泻、猪苓、桂枝、丹参,即五苓散加减。聚

类分析结果显示,临床上运用桃红四物汤治疗伤科肿胀时,多将原方中熟地黄改为生地黄,白芍则改为赤芍。桃红四物汤具有调节炎症因子和细胞凋亡的作用,能有效改善骨折早期血液流变学和软组织损伤<sup>[21-22]</sup>。患者术后营血不足,津液亏耗,津血同源,皆属于阴,营阴不足则生热。现代医学<sup>[23]</sup>认为吞噬细胞吞噬坏死细胞的蛋白质分解产物后,释放出致热原引起术后应激性低热。生地黄性寒味甘,育阴生津,清热不伤阴;赤芍性微寒味苦,散瘀止痛,善泄血分郁热<sup>[24]</sup>,两药协同增效,共奏活血化瘀、凉血养阴之效。五苓散具有利水渗湿、温阳化气的作用,其药理机制是抑制机体炎症反应,调节机体免疫功能及调控细胞凋亡通路,有效治疗水肿诸症<sup>[25]</sup>。气为血之帅,血为气之母,黄芪伍白术补脾益气,使得气生助血行,血行则水利。黄芪-白术药对可调节免疫炎症反应,改善肾系膜细胞的异常增殖和凋亡<sup>[26]</sup>,协同五苓散发挥利水消肿的功效。因此,桃红四物汤合五苓散治疗伤科肿胀具有显著疗效。

本研究仍存不足之处:对处方中药物未行量效关系分析,临床相关性未行系统分析;相关的国外文献较少;纳入的文献质量未行客观评价。总之,骨折术后肿胀病机为“气滞血瘀,瘀水内结”,治法尊崇“活血化瘀,补气利水”,选方重视“桃红四物汤合五苓散”。

## 参考文献

- [1] 叶继红, 屈伟. 七叶皂苷钠治疗胫腓骨骨折后肢体肿胀的临床研究[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(18): 2862 - 2864.
- [2] MCKEON K E, O'DONNELL J C, BASHYAL R, *et al.* Immobilization after pinning of supracondylar distal humerus fractures in children: use of the A-frame cast[J]. *J Pediatr Orthop*, 2012, 32(1): e1 - e5.
- [3] 赵崇智, 徐志强, 潘海文, 等. 中医治疗骨折早期肿胀的研究进展[J]. 中国中医急症, 2016, 25(8): 1564 - 1567.
- [4] 张鹏, 张殿乙, 段俞伽, 等. 五味消毒饮加味对跟骨关节内骨折切开复位内固定术后肢体肿胀及骨折愈合的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2020, 42(9): 856 - 860.
- [5] 黄磊, 杨绍华, 张伟军. 活血化瘀汤治疗跟骨骨折术后肿胀临床观察[J]. 光明中医, 2020, 35(17): 2704 - 2706.
- [6] 王亦聰. 骨与关节损伤[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 211 - 213.
- [7] 国家药典委员会. 《中华人民共和国药典(一部 2020年版)》[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 12 - 402.
- [8] 唐德才, 吴庆光. 中药学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 45 - 357.
- [9] 张其成. 张其成全解黄帝内经·素问[M]. 北京: 华夏出版社, 2021: 34 - 36.
- [10] 赵晓. 基于“气伤痛、形伤肿”理念探讨桃红四物汤治疗膝关节置换术后肿胀的临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019: 26.
- [11] (清)唐宗海著. 血证论[M]. 魏武英, 李俊整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 66 - 122.
- [12] 俞益火, 田治标, 吴锦西, 等. 五皮饮加减治疗下肢骨折术后肢体肿胀 32 例[J]. 江西中医药, 2013, 44(1): 43 - 44.
- [13] 刘超, 曹玉净, 李扬, 等. 中医内治法治疗下肢骨折术后肿胀的研究进展[J]. 光明中医, 2021, 36(5): 847 - 850.
- [14] 张秋, 张昱. 张景岳治疗水肿特点探析[J]. 北京中医药, 2010, 29(10): 764 - 765.
- [15] 冉妮, 周建伟. 活血散瘀汤对胫腓骨骨折术后肿胀的疗效分析[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(1): 203 - 206.
- [16] 周升伟. 桃红四物汤合防己黄芪汤治疗下肢骨折术后肿胀的临床疗效[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(12): 33 - 35.
- [17] LIU L, DUAN J A, TANG Y, *et al.* Taoren-Honghua herb pair and its main components promoting blood circulation through influencing on hemorheology, plasma coagulation and platelet aggregation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 381 - 387.
- [18] 杨凯麟, 曾柳庭, 葛安琪, 等. 基于网络药理学探讨桃仁-红花药对活血化瘀的分子机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(12): 2208 - 2216.
- [19] 朱芳莹, 胡亚雯, 姜哲, 等. 东当归化学成分及其药理活性的研究进展[J]. 延边大学学报: 自然科学版, 2020, 46(2): 176 - 181.
- [20] LIN Z H, GU J, XIU J, *et al.* Traditional Chinese medicine for senile dementia[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2012, 2012: 692621.
- [21] 杨卓, 邱振南, 余晓愉, 等. 桃红四物汤组方药物主要有效单体成分伍对早期骨折愈合的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(12): 1462 - 1467.
- [22] 王伟军, 段雪云, 汪伟. UPLC-Q-TOF-MS 联合网络药理学和实验验证分析桃红四物汤治疗软组织损伤的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021: 1 - 11.
- [23] 杨士勇, 刘现金, 张启恩. 中医论治骨科术后非感染性发热[J]. 中医临床研究, 2014, 6(23): 85 - 86.
- [24] 温志歌, 顾成娟. 全小林运用赤芍、生地黄、黄连治疗肝热、血热、湿热互结经验[J]. 吉林中医药, 2021, 41(3): 333 - 335.
- [25] 钱凯, 杜彦仪, 韩隆胤, 等. 基于网络药理学探讨五苓散治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 138 - 146.
- [26] 轩晨, 席雨蒙, 张玉笛, 等. 基于网络药理学探讨“黄芪-白术-熟地黄”组方防治肾病综合征的作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(2): 304 - 312.

(本文编辑: 梁琥)