

中图分类号: R973; G353 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)04-0053-05
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.04.013



肌萎缩侧索硬化症个案处方用药规律挖掘*

滕羽鸥, 朱 顺, 李 婷, 倪敬年, 魏明清, 时 晶[△]

(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

摘要:目的 为中医临床治疗肌萎缩侧索硬化症(ALS)提供参考。方法 计算机检索中国知网中以中药治疗ALS的个案文献,检索时限为自建库起至2022年11月。采用Excel软件统计复方中组方药物的使用频次(率)、四气(性)、五味、归经、功效,并导入中医传承计算平台(V3.0)进行数据挖掘。结果 共纳入个案文献110篇,涉及中药组方139个、中药218味,累计使用频次1946次。常用药物(使用频率>10%)45味,性味归经分别以温性(47.35%)、甘味(42.45%)、归脾经(20.29%)为主,药物功效以补虚类(41.37%)为主。中药组合98个,涉及中药24味,其中以黄芪、白术、党参组合(33次)最常见,药对以黄芪-山药、黄芪-熟地黄最常见(均使用32次);聚类分析提取核心药物组合5类。结论 ALS个案用药处方以补虚类中药为核心,分补气、补血、补阳、补肝肾,配以升阳、温里、行气等药味。处方组合以气血双补、阴阳双补、清热化痰和益气活血为主要功效。

关键词:肌萎缩侧索硬化;中医传承计算平台;个案;补虚;中药;用药规律

Exploration of Prescription Medication Rules in Case Reports of Amyotrophic Lateral Sclerosis

TENG Yuou, ZHU Shun, LI Ting, NI Jingnian, WEI Mingqing, SHI Jing

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 100700)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with traditional Chinese medicine. **Methods** Case reports of Chinese materia medica in the treatment of ALS in the CNKI from the inception of this database to November 2022 were searched. The medicinal frequency of use, nature, flavor, meridian returned and efficacy in prescriptions were recorded by the Excel software and imported into the Traditional Chinese Medicine Inheritance Computer System (V 3.0) for data mining. **Results** A total of 110 case reports were included, involving 139 prescriptions and 218 Chinese materia medicas, with the cumulative use frequency of 1 946 times. Forty - five Chinese materia medicas were commonly used, with a frequency of use > 10%, the nature, flavor and meridian returned was mainly warm (47.35%), sweet (42.45%) and spleen meridian (20.29%), and the efficacy was mainly tonifying deficiency (41.37%). There were 98 drug combinations, involving 24 Chinese materia medicas, mainly Astragali Radix - Atractylodis Macrocephalae Rhizoma - Codonopsis Radix (33 times), with the main drug pairs of Astragali Radix - Dioscoreae Rhizoma (32 times) and Astragali Radix - Rehmanniae Radix Praeparata (32 times). The cluster analysis showed that five core drug combinations were extracted. **Conclusion** The deficiency - tonifying drugs are the core in the medication prescriptions for ALS in case reports, including Qi -, blood -, Yang -, liver - and kidney - tonifying drugs, and they are supplemented with Yang - lifting, interior - warming and Qi - moving drugs. The prescription combination are mainly based on the principles of tonifying Qi and blood, tonifying Yin and Yang, clearing heat and dissipating phlegm, and benefiting Qi and activating blood.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis; Traditional Chinese Medicine Inheritance Computer System; case report; tonifying deficiency; Chinese materia medica; medication rule

肌萎缩侧索硬化症(ALS)以逐渐加重的肌肉无力、萎缩、肌束震颤、延髓麻痹及锥体束损害为主要表现,是运动神经元疾病中最常见的类型^[1]。50%的患者平均存活时间为2.5年,5年存活率为20%,10年存活率为10%^[2]。目前,现代医学对ALS的治疗方法有限,药物治疗以利鲁唑^[3]、依达拉奉^[4-5]为主,但能否适用于疾病全程仍存在争议^[6]。ALS属中医“痿证”范畴,既往报道的个案、专家经验及小样本的临床干预性队列研究均

提示中药治疗ALS有一定疗效,但分散的个案报道观点差异较大。为此,本研究中收集了中医治疗ALS公开发表的个案报道,并借助中医传承计算平台系统进行数据挖掘,总结用药规律,形成“经验-知识-证据”的转化,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以篇名含“肌萎缩侧索硬化”或“运动神经元病”检

* 基金项目:中国工程院战略研究与咨询项目[2022-XY-33,2022-XBZD-15-04];北京中医药大学基本科研业务费项目[2023-JYB-KYPT-04];北京中医药大学“解码中医”协同攻关项目[BZY-JMZY-2022-002]。

第一作者:滕羽鸥,女,在读博士研究生,研究方向为中医药防治神经变性疾病,(电子信箱)13810282060@163.com。

[△]通信作者:时晶,女,博士研究生,主任医师,研究方向为中医药防治神经变性疾病,(电子信箱)shijing87@hotmail.com。

索中国知网(CNKI)自建库起至2022年11月的有关文献,然后人工筛选其中以中医治疗的个案文献。筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:文献中提及诊断为ALS,或诊断为运动神经元疾病且根据症状考虑属ALS;应用中药治疗,药物名称明确(按2020年版《中国药典(一部)》规范涉及的中药名,如山萸肉规范为山茱萸,熟地规范为熟地黄等)。

排除标准:综述、理论研究、实验研究、护理、科普保健类文章;中药组方成分不明确;中药使用方法非口服;应用针刺等非中药疗法;1个案例多篇刊发(仅纳入1篇)。

1.3 数据录入与分析

将规范化的数据录入Excel软件制成表格,导入中医传承计算平台(V 3.0);使用平台数据分析中的统计分析、方剂分析模块,统计复方中组方药物的使用频次(率)、四气(性)、五味、归经、功效并作图;通过聚类分析(设置聚类个数为3~5个,采用k-means算法提取核心药物组合)和关联规则分析(设定支持度为20,置信度为0.8),挖掘处方用药规律和核心药物组合。

2 结果

2.1 文献检索与筛选

初步检索到文献4530篇,初筛出个案报道文献110篇,最终纳入个案139个。

2.2 用药频次

共纳入中药组方139个,中药218味,累计使用频次1946次;平均每种中药出现8.93次,使用频率大于10%的中药45味,累计使用频率72.30%。其中使用频次最高的为黄芪,其次为当归,频数分布曲线(见图1)显示高频药味少,频次占比高,提示存在ALS治

表1 高频中药常用剂量(g)

Tab. 1 Common doses of high-frequency Chinese materia medicas (g)

中药	使用频次	个案常用剂量	个案剂量范围	M(P ₂₅ , P ₇₅)	规定剂量
黄芪	95	30	10~120	30(20,45)	9~30
当归	71	15	6~60	12(10,15)	6~12
白术	68	15	9~30	15(12,20)	6~12
甘草	63	6	3~30	6(5,10)	2~10
茯苓	62	15	9~45	15(12,25)	10~15
熟地黄	53	30	9~30	20(15,30)	9~15
陈皮	51	10	5~30	10(6,10)	3~10
党参	51	15	9~40	16.5(15,20)	9~30
白芍	45	15	9~30	14(15,25)	6~15

疗的常用药物组合。使用频次排前10的药物的常用剂量见表1(规定剂量范围摘自2020年版《中国药典(一部)》)。

2.3 性味归经

药性以温性为主(47.35%),其次为平性、寒性;药味以甘味为主(42.45%),其次为苦味、辛味;归经以脾经为主(20.29%),其次为肝经、肾经。详见图2(同一中药的不同性味归经均纳入统计)。

2.4 药物功效分析

治疗ALS的常用药物详见表2[其中仅列出使用频次排前9中药类别及各类(含亚类)使用频次≥10次的代表中药]。以补虚(又分补气、补血、补阳、补阴)类为主;其次为化痰类,包含利水渗湿类、祛风湿类、化湿类和化痰止咳平喘类。若需益气温阳,常在温阳的基础上加黄芪。

2.5 组方规律分析

共提取药物组合98个,涉及中药24味,各中药间的关联情况见图3。结合药物功效(见表2)分析,ALS的治疗原则以补虚为主,常用中药组合见表3(各类别取使用频次排前2的组合,药物组合中包含的药对不列入)。

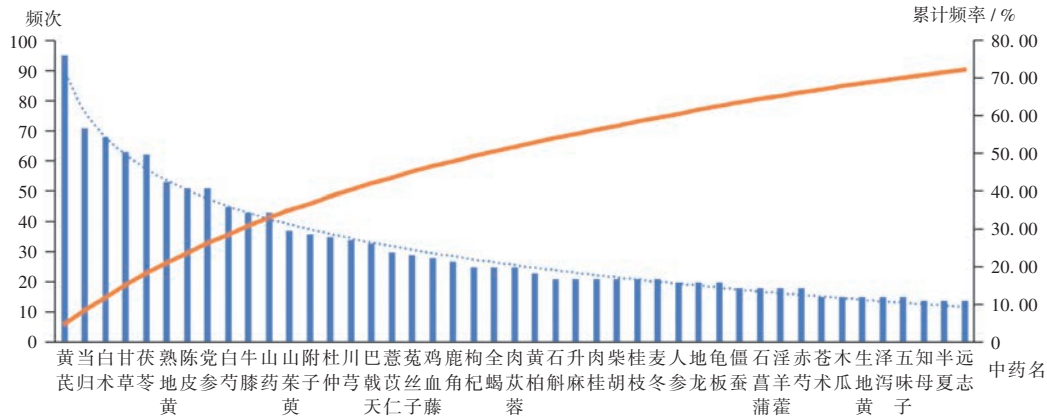
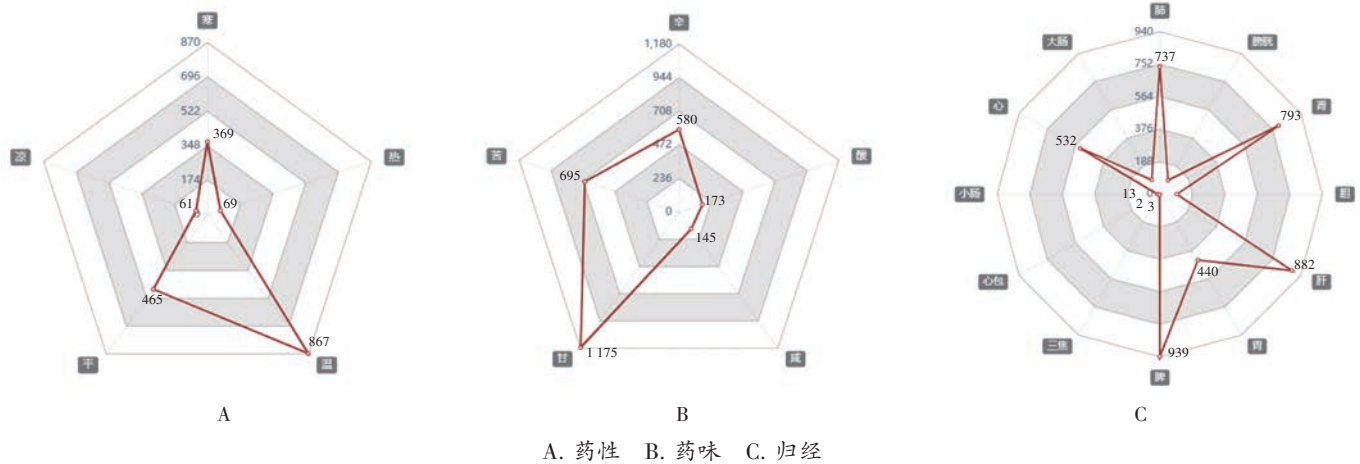


图1 高频中药使用频次分布及拟合曲线

Fig. 1 Distribution of use frequency of high-frequency Chinese materia medicas and fitting curves



A. 药性 B. 药味 C. 归经

图2 中药性味归经统计雷达图

A. Nature B. Flavor C. Meridian returned

Fig. 2 Radar chart of nature, flavor and meridian returned of Chinese materia medicas

表2 中药功效归类(次)

Tab. 2 Classification of efficacy of Chinese materia medicas (time)

功效	频次	代表中药
补虚类	805	
补气		黄芪(95)、白术(68)、甘草(63)、党参(51)、山药(43)、人参(20)
补血		当归(71)、熟地黄(53)、白芍(45)
补阳		杜仲(35)、巴戟天(33)、菟丝子(29)、鹿角(27)、肉苁蓉(25)、淫羊藿(18)、锁阳(12)
补阴		枸杞(25)、石斛(21)、麦冬(21)、龟板(20)、黄精(10)
化痰类	254	茯苓(62)、薏苡仁(30)、石菖蒲(18)、苍术(15)、木瓜(15)、泽泻(15)、半夏(14)、远志(14)、砂仁(12)、桑寄生(10)
化痰类	176	牛膝(43)、川芎(34)、鸡血藤(28)、赤芍(18)、丹参(12)
清热类	131	黄柏(23)、生地黄(15)、知母(14)
解表类	99	升麻(21)、柴胡(21)、桂枝(21)、葛根(10)
熄风类	99	全蝎(25)、地龙(20)、僵蚕(18)、蜈蚣(12)、天麻(12)
温里类	69	附子(36)、肉桂(21)、干姜(11)
理气类	67	陈皮(51)
收涩类	64	山茱萸(37)、五味子(15)

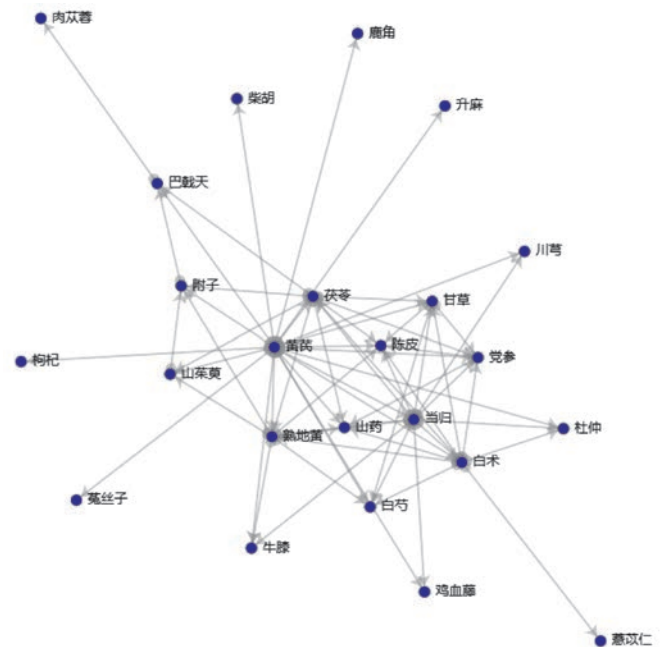


图3 中药关联情况

Fig. 3 Association of Chinese materia medicas

2.6 聚类分析

共提取出核心中药组合5类,详见表4。

3 讨论

ALS的病理机制是运动神经元损伤,因累及部位不同,有肢体起病和延髓起病之分,以前者多见,其首发症状常不对称,起病部位常较局限,以手部肌肉无力和萎缩最多见,部分患者可表现为足部肌肉无力,如足下垂^[1];后者主要表现为言语不清、吞咽困难、舌肌萎缩和舌肌纤颤^[1],多因呼吸吞咽肌群受累导致。总之,ALS表现因累及部位不同而有差异,但其本质仍为痿证。

古代中医无ALS病名,但《黄帝内经》记载,五脏内热、湿热不攘是痿证的核心病机,为以补虚为主、兼顾清热去湿的治疗原则奠定了基础,其治痿独取阳明的

论述更是强调了治疗脾胃的重要作用。后世诸家在《黄帝内经》五脏热的基础上强调五脏精血虚耗,可见脾胃虚、肝肾虚、气血虚,在湿热的基础上归纳了热、痰、湿、瘀等病理因素,提示临床以补益为主,兼顾清热、化痰湿、活血化瘀诸法。

随着医学的发展,现代医家逐渐将ALS从痿证中单列出来明确诊断,但ALS的中医治疗经验目前仍以个案报道为主,早在1985年,姚树田^[7]以补中益气为法治疗ALS即取得了疗效。随着经验的积累,一些古代名方化裁后成功通过了2~3个月干预性队列研究的验证,提示以补虚为主兼顾清热、化痰湿的治疗原则切实可行。

既往研究发现,古代医家治疗ALS样痿证用药的

表3 常用中药组合频次分布

功效	中药组合	频次	药对	频次
补气	黄芪,白术,党参	33	黄芪-山药	32
	黄芪,白术,茯苓	31	白术-山药	28
补血			当归-熟地黄	28
			当归-白芍	27
补气血	黄芪,当归,白术,党参	24	黄芪-熟地黄	32
	黄芪,当归,白芍	22	黄芪-白芍	30
补阳			巴戟天-肉苁蓉	21
			巴戟天-附子	20
补肝肾			熟地黄-山茱萸	29
			熟地黄-茯苓	28
益气升阳			黄芪-柴胡	21
			黄芪-升麻	21
益气活血	黄芪,当归,川芎	24	黄芪-牛膝	31
	黄芪,当归,牛膝	22	黄芪-川芎	29
补血活血			当归-牛膝	26
			当归-川芎	24

表4 核心中药组合聚类(n = 139)

功效/方剂	常用中药	频数[例次(%)]
气血双补(当归补血汤、四君子汤)	白术、甘草、当归、党参、茯苓、黄芪	39(28.06)
阴阳双补(地黄饮子)	附子、山茱萸、茯苓、巴戟天、熟地黄、黄芪	33(23.74)
清热化痰(调元健步丸)	白术、茯苓、甘草、陈皮、黄柏、白芍	31(22.30)
益气活血(补阳还五汤)	当归、川芎、赤芍、地龙、红花、黄芪	20(14.39)
益气活血补血	当归、牛膝、甘草、白芍、川芎、黄芪	16(11.51)

药性以温、平、微温、寒为主,药味以甘、苦、辛为主,归经以肝、脾、肾经为主^[8],本研究结果与之一致。分析原因,中药性温、平,味甘者,多有补益作用,因ALS以肝脾肾虚多见,故选用归肝、脾、肾经诸药为主。治热以寒药,苦寒能清湿热,辛散能化痰湿、通络祛瘀,故辨证配伍性寒,味苦、辛之药兼以泻实。就具体用药而言,古代医家治疗ALS常用当归、茯苓、牛膝、熟地黄、甘草、人参、黄芪、白术等,方用四君子汤补气、六味地黄丸补阴、四物汤补血、生脉饮补气阴、地黄饮子补阴阳、二妙丸清湿热^[8]。与之相比,现代医家更常用黄芪、白术、党参等补气之药,亦在补益气血阴阳的基础上增加了补阳还五汤、调元健步丸等虚实兼顾的处方,体现了从ALS以虚为主到兼顾泻实的辨证用药的进步。

本研究中发现,ALS的治疗以补虚为主,常用黄芪-白术-党参补气,当归-熟地黄及当归-白芍补血,巴戟天-肉苁蓉、巴戟天-附子补阳,熟地黄-山茱萸、熟地黄-茯苓补肝肾。值得注意的是,补气药中以黄芪使用频次较高。黄芪味甘,性微温,归肺、脾经,具有益

气、固脱、生肌、利水功效,具有“补气兼扶阳,走而不守”^[9-10]的特点。与人参相比,黄芪更适用于内伤疾病,张仲景《伤寒论》多用人参,《金匱要略》多用黄芪即是例证。临床不同剂量黄芪功效有所差异,大剂量多补气,小剂量可升阳^[11],故治疗ALS多用大量黄芪,如邓铁涛教授常用黄芪30~120g^[12-13]。在补虚的基础上,临床或加升麻、柴胡升阳益气,或加附子温阳,或加陈皮理气行滞、补气防壅,以增补虚之效。若兼痰湿、内热、瘀血、内风诸证,常用茯苓、泽泻利水渗湿,石菖蒲、远志化痰开窍,薏苡仁、木瓜、苍术、黄柏清利湿热,生地黄、知母滋阴清热,或加牛膝、川芎、鸡血藤活血化瘀,加全蝎、地龙、僵蚕熄风通络。

但本研究也存在一定不足。一是因样本量较小,本研究中未能将累及不同部位的ALS加以区分,纳入患者以累及肢体为主,较少涉及累及延髓的患者;二是本研究基于公开发表的病案,时间跨度长,地域广泛,各医家用药习惯有所差异,未能形成各中药的参考用量。在今后的研究中,应根据ALS不同的累及部位和用药特点加以分析,并探讨药物剂量导致的可能的疗效差异,以期临床提供更详细的参考。

综上所述,本研究基于中医传承计算平台,探索了ALS的处方用药规律,形成了“经验-知识-证据”的转化,可为临床治疗提供参考。

参考文献

- [1] 党静霞. 肌萎缩侧索硬化症临床特征及诊治进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(5): 613-619.
- [2] BROWN RH, AL-CHALABIA. Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(2): 162-172.
- [3] FANG T, AL KHLEIFAT A, MEURGEY JH, et al. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(5): 416-422.
- [4] BHANDARI R, KUHAD A, KUHAD A. Edaravone: a new hope for deadly amyotrophic lateral sclerosis[J]. Drugs Today (Barc), 2018, 54(6): 349-360.
- [5] ROTHSTEIN JD. Edaravone: A new drug approved for ALS[J]. Cell, 2017, 171(4): 725.
- [6] DE CARVALHO M. Advances in amyotrophic lateral sclerosis research in 2022[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(1): 21-22.
- [7] 姚树田. 痿证(肌萎缩性侧索硬化症)[J]. 新中医, 1985, 17(5): 36.
- [8] 曹天雨, 滕羽鸥, 卓于迪, 等. 基于数据挖掘探讨古籍中药治疗肌萎缩侧索硬化相关痿证的处方用药规律[J]. 环球中医药, 2020, 13(6): 986-992.
- [9] 徐泳芳, 刘敏. 人参、黄芪在仲景方中应用探析[J]. 中国