

本文引用:谢丽华,廖君.基于关联规则的中药组分配伍治疗脑缺血再灌注损伤规律研究[J].湖南中医药大学学报,2020,40(1):65-69.

# 基于关联规则的中药组分配伍治疗脑缺血再灌注损伤规律研究

谢丽华,廖君\*

(湖南中医药大学,湖南长沙410208)

**〔摘要〕**目的 探讨治疗脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)的高频用药,并揭示用药与证型、组分与组分的关系,从组分层面解析中药治疗 CIRI 的配伍规律。**方法** 收集中国知网(1998-08-25至2018-08-25)20年期刊文献数据库中治疗 CIRI 的中药及相关组分的研究,采用关联规则 Apriori 计算方法,对治疗 CIRI 的中药复方及相关组分的研究结果进行挖掘分析。**结果** 高频次药物包括补阳还五汤、川芎嗪注射液、黄芪提取物等,印证及推测出构成丹参、三七等单味中药的活性成分及血栓通注射液和脑心通胶囊等中药复方的药效物质基础,并发现了芍药苷-阿魏酸、黄芪甲苷-藜本内酯-阿魏酸等新的组分配伍形式。**结论** 基于关联规则,为 CIRI 中药组分配伍治疗挖掘高频用药、用药与证型、组分与组分的关联关系,可为组分配伍研发提供依据与参考。

**〔关键词〕** 脑缺血再灌注损伤;组分配伍;关联规则

**〔中图分类号〕** R255.2;R743.31

**〔文献标志码〕** A

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.01.015

## Study on Component Compatibility Regularity of Chinese Medicine in Treatment of Ischemia Cerebral Reperfusion Injury Based on Association Rules

XIE Lihua, LIAO Jun\*

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**〔Abstract〕 Objective** To explore the high frequency Chinese medicine for ischemia cerebral reperfusion injury (CIRI), reveal the relationship between the medication and syndromes, and different components, and analyze the component compatibility regularity of Chinese medicine in the treatment CIRI from component level. **Methods** The research on the Chinese medicine and related components for treating CIRI in the CNKI (1998-08-25 to 2018-08-25) 20-year periodical literature database were collected, and the association rule Apriori algorithm was used to perform mining analysis of the research results of Chinese medicine for CIRI and its related components. **Results** The high-frequency drugs included Buyang Huanwu Decoction, Ligustrazine Injection, *Radix Astragali seu Hedysari* Extract, etc., which confirmed and speculated the active ingredients that made up the single Chinese medicine such as *Radix Salviae Miltiorrhizae* and *Radix Notoginseng*, and medicinal effect base of Chinese medicine compound such as Xueshuantong Injection and Naoxintong Capsule, and found new groups of compatibility such as paeoniflorin-ferulic acid, astragaloside-4, ligustilide-ferulic acid, etc. **Conclusion** Based on the association rules, this paper explores the high-frequency medications, medications and syndrome types, component and component associations for the Chinese medicine component compatibility in the treatment of CIRI, which can provide basis and references for the development of component compatibility research.

**〔Keywords〕** cerebral ischemia reperfusion; component compatibility; association rule

**〔收稿日期〕** 2018-10-10

**〔基金项目〕** 国家自然科学基金面上项目(81774033);湖南省教育厅优秀博士学位论文获得者项目(YB2016B030);湖南中医药大学校级大学生研究性学习和创新性试验计划课题项目(102210001019132)。

**〔作者简介〕** 谢丽华,女,在读硕士研究生,研究方向:心脑血管疾病的中医药防治。

**〔通讯作者〕** \*廖君,女,副教授,E-mail:junliao2015@hotmail.com。

脑卒中亦称脑中风,是一种突发性脑血液循环异常的疾病,包括脑出血和脑缺血,是临床常见的严重威胁人类健康的疾病之一,脑缺血性卒中尽早恢复缺血区脑组织的血液再灌注,使其重新获得血氧供应是临床上的首要治疗原则,而缺血后血流的再通可导致脑组织的缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)<sup>[1]</sup>。近年来研究表明,许多中药对 CIRI 有一定的保护作用,中医药治疗在 CIRI 中得到了广泛的应用,并发挥着不可或缺的作用。而由于中药发挥临床疗效是通过多种活性成分协同作用的结果<sup>[2-3]</sup>,所以明确多药物联合运用的活性成分及配伍关系是中药应用的关键问题。

中药有效组分研究已被认为是中药用药的一个重要的发展方向<sup>[4-5]</sup>,能为中药成分的有效利用、后续新药开发和临床应用研究提供理论基础。故本文收集了治疗 CIRI 的中医药临床/实验文献,从文献中提取相关的药物配伍、药理作用、药物主要有效组分等信息,使用关联规则挖掘算法,挖掘治疗 CIRI 的中药中关联度较高的组分配伍,揭示其隐藏着的组分与组分之间的关系,探索治疗 CIRI 的组分配伍规律,为组分中药的研发提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源与纳入标准

本文使用的数据来源于中国知网 1998 年 8 月 25 日至 2018 年 8 月 25 日的数据库,确定的关键字有“脑缺血再灌注损伤”,纳入标准:(1)主治中有明确载有 CIRI 或缺血再灌注脑损伤等字样;(2)排除其他慢性疾病如糖尿病引起的 CIRI 的文献;(3)文献类型包括化学实验研究、随机对照研究、临床对照研究等一次文献;(4)方剂超过 20 味药的文献不予纳入;(5)单体不予纳入。

### 1.2 数据规范

由于中药饮片有效成分的研究目前尚处于探索阶段,相关科研文献很多,但大部分中药组分的研究成果尚未形成统一的标准,因此,在中药组分的数据选择方面,首先遵照 2015 版《中华人民共和国药典》,选择《中华人民共和国药典》收录中药提取物,同时筛选一些有关研究中中药药效物质基础的中药谱效学及中药药动学-药效学等相关学术文献记载的中药

有效成分,文献资料通过中国知网、万方、维普等文献数据库检索、整理和收集<sup>[6]</sup>。故中药组分主要为目前已明确的中药提取物,这部分数据被《药典》收录,或被相关文献报道。

此外,参考 2015 年版《中华人民共和国药典》对所收集的中药、组分、证候等信息进行正异名规范,如黄芪甲苷 IV、黄芪苷 IV、黄芪甲苷均以黄芪甲苷计算等。

### 1.3 数据分析

本文主要使用 Excel 及中国中医科学院中医药信息研究所建立的中医药数据挖掘系统 TCM Miner,通过该平台“数据挖掘类”模块中“关联关系挖掘”功能,采用关联规则算法进行数据挖掘,所得数据利用 Apriori 算法计算。在 Excel 中建立数据表,每行各字段依次代表编号、中药、组分名称、药理作用、证型等,整理好数据后录入系统,然后按照相应步骤进行数据分析。在关联关系分析中,是从数据库中挖掘出满足支持度和置信度最低阈值的所有关联关系,其中支持度表示在所建立的数据库中,该样本项目集所占的百分比,即表示该样本项目集的可能性大小;置信度表示该样本在所建立的数据库中真实性的程度,即表示该样本的可靠性。

## 2 结果

该数据库共收集了 15 775 篇相关文献。经筛选后,其中符合的文献有 1 344 篇,涉及到的中药(包括中药复方或中成药)有 203 种,收集到的组分单体共有 283 种。

### 2.1 中药-证型-药理作用关系挖掘结果及分析

收集了 203 种中药(包括中药复方或中成药),并对数据进行关联规则分析挖掘频繁项集,找出频数较高的中药,分析 CIRI 的用药趋势,以出现次数 $\geq 25$ 次作为阈值,研究支持度大于 10%的中药,结果见表 1。

### 2.2 组分间关系挖掘结果及分析

文献中共收集 283 种组分,对所收集到的组分进行关联关系分析,根据数据量的大小进行多次挖掘,参数设置为组分间置信度大于 50%,支持度大于 5%,得到组分间关系网络图,图中节点代表组分,箭线代表组分间的关联关系,箭线由前项指向后项,见图 1。其中选取置信度大于 50%及最小支持度为

表 1 治疗 CIRI 的中药-证型-药理作用关系

序号	频数	支持度/%	关联规则		
			中药	证型	药理作用
1	142	69.95	补阳还五汤	气虚血瘀	保护神经细胞
2	130	64.04	川芎嗪注射液	脑络瘀阻	改善脑循环
3	114	56.16	黄芪提取物	脑络瘀阻	抗炎、抗氧化
4	100	49.26	血栓通注射液	脑络瘀阻	改善循环
5	72	35.47	银杏叶提取物	脑络瘀阻	抗氧化
6	56	27.59	通心络胶囊	气虚血瘀	调节免疫、降脂稳斑
7	40	19.70	康脑液	气虚血瘀	促进神经再生
8	36	17.73	丹红注射液	脑络瘀阻	改善循环、抑制细胞凋亡
9	34	16.75	醒脑静注射液	脑络瘀阻	抗炎、改善血脑屏障
10	34	16.75	脑络欣通颗粒	气虚血瘀	改善血流动力学
11	32	15.76	脑心痛胶囊	气虚血瘀	改善循环
12	31	25.27	参附注射液	益气回阳	保护神经细胞
13	28	13.79	参麦注射液	气阴两虚	保护脑组织、改善脑循环
14	26	12.60	丹龙醒脑方	熄风通络	改善神经功能

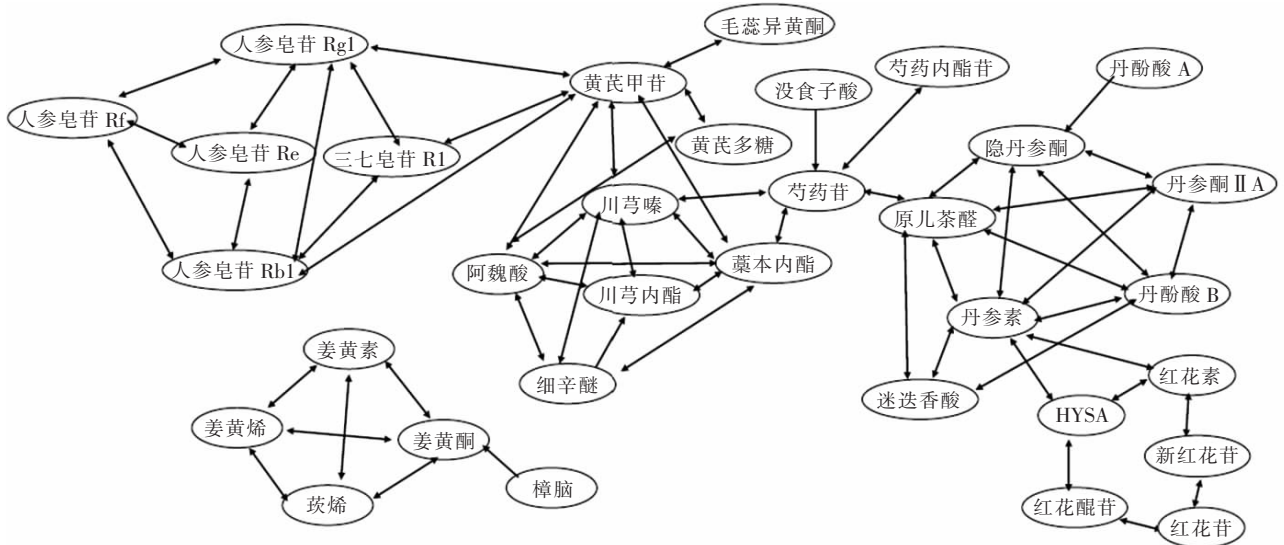


图 1 治疗 CIRI 中药组分配伍的组分间关系网络图

10%的中药组分配伍,结果见表 2。

### 3 结论

#### 3.1 中药复方-证型-药理作用关系的分析

表 1 显示,补阳还五汤用药频次最多,在符合标准的 203 种中药中使用了 142 次,支持度 69.95%,川芎嗪注射液使用 130 次,支持度 64.04%,血栓通注射液使用了 100 次,支持度 49.26%。分析结果显示 CIRI 使用的核心中药药理作用主要集中在改善脑循环、保护神经细胞、抗炎、抗氧化、改善血脑屏障,辅以调节免疫、降脂稳斑、改善血流动力学等。补阳还五汤出自清代王清任《医林改错》,具有益气活血通络作用。该方针对气虚血瘀型 CIRI 治疗是通过抑

制凋亡诱导基因的表达,达到抑制神经细胞凋亡,改善神经功能的治疗目的<sup>[7]</sup>。血栓通注射液主要成分三七总皂苷具有活血化瘀、通经活络功效,可通过降低血液黏度、增加血流量、抗炎及抗氧化等多种机制发挥神经保护作用<sup>[8-9]</sup>。脑心痛胶囊中黄芪可降低血液黏度、改善血压,地龙可溶解血栓,红花、川芎等具有活血化瘀作用,防止血栓形成<sup>[10]</sup>。脑心痛胶囊通过改善脑部循环、保护神经细胞、降低血液黏度机制治疗气虚血瘀型脑卒中<sup>[11]</sup>。

#### 3.2 组分间关系图、表印证及推测出药效物质基础或可能的配伍组分

表 2 中,丹参酮 II A、丹参素、隐丹参酮、丹酚酸 B、原儿茶醛、迷迭香酸均为丹参的活性成分。目前

表 2 治疗 CIRI 中药组分配伍的组分-组分关系表

序号	支持度/%	置信度/%	中药组分配伍	备注
1	10	100.00	丹参酮 II A、丹酚酸 B、丹参素	印证
2	10	100.00	姜黄烯、姜黄酮、姜黄素	印证
3	16.67	62.50	黄芪甲苷、藁本内酯、阿魏酸	新配伍
4	20	100.00	阿魏酸、藁本内酯、川芎嗪	印证
5	13.33	66.67	芍药苷、阿魏酸、藁本内酯	推测
6	16.67	83.33	丹参素、丹酚酸 B	印证
7	26.67	100.00	藁本内酯、阿魏酸	印证
8	16.77	100.00	丹参素、原儿茶醛、丹酚酸 B	印证
9	26.67	100.00	人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rg1	印证
10	10	75.00	细辛醚、川芎嗪、阿魏酸	新配伍
11	16.67	100.00	黄芪甲苷、黄芪多糖	印证
12	13.33	100.00	三七皂苷 R1、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rg1	印证
13	13.33	80.00	丹酚酸 B、原儿茶醛、迷迭香酸	印证
14	16.67	55.56	黄芪甲苷、阿魏酸	推测
15	10	75.00	黄芪甲苷、三七皂苷 R1、人参皂苷 Rg1	推测
16	10	60.00	原儿茶醛、丹参素、隐丹参酮	印证
17	10	100.00	川芎嗪、川芎内酯	印证
18	13.33	66.67	芍药苷、阿魏酸	新配伍

已证实,这些组分是丹参用于治疗 CIRI 的药效物质基础,其机制包括清除自由基、抑制细胞凋亡、促进神经生长因子表达等<sup>[12]</sup>。三七皂苷 R1、人参皂苷 Rb1、人参皂苷 Rg1 都是三七的活性成分,具有良好的阻止血栓形成和溶栓作用<sup>[13]</sup>,已有研究提出三七皂苷 R1-人参皂苷 Rg1-人参皂苷 Rb1 的配伍是血栓通注射液在组分层面的体现,是其抗 CIRI 的药效物质基础<sup>[14-16]</sup>,证实了挖掘结果的可靠性。黄芪甲苷、阿魏酸、藁本内酯、芍药苷、丹酚酸 B 是黄芪、川芎、赤芍、丹参在组分层面的体现,是脑心通胶囊的重要成分之一<sup>[17]</sup>,此 5 种成分是否为脑心通胶囊治疗 CIRI 的药效物质基础,可通过实验进一步验证。

### 3.3 新的组分配伍挖掘

发现芍药苷-阿魏酸、黄芪甲苷-藁本内酯-阿魏酸等新的组分配伍,目前没有发现将这些组分配伍联合治疗 CIRI 的报道,而新的配伍可能对 CIRI 的多个靶点起作用,从而达到配伍增效目的。

**3.3.1 芍药苷-阿魏酸配伍** 芍药苷为赤芍的主要成分,赤芍具有清热凉血、活血化瘀止痛之效。研究表明芍药苷具有抗炎、抗氧化、抑制神经细胞凋亡、保护神经功能等作用<sup>[18]</sup>,阿魏酸为当归、川芎等中药的主要成分之一,当归既能补血,又能活血散瘀止痛,常用治血虚血瘀诸痛症,川芎可祛风通络、活血

止痛,为治血脉瘀阻之要药。阿魏酸可扩张血管、清除氧自由基、抗氧化<sup>[19]</sup>等,芍药苷、阿魏酸配伍可活血化瘀,通络止痛,两者配伍对 PC12 细胞损伤具有保护作用,其机制可能是清除自由基、抑制脂质过氧化的抗氧化效应<sup>[20]</sup>,两者单独应用均对脑梗死有一定的疗效。但两者配伍后是否对 CIRI 产生协同作用,是否能发挥每个单一成分更强的药理活性,值得深入研究。

**3.3.2 黄芪甲苷-藁本内酯-阿魏酸配伍** 黄芪甲苷为黄芪的主要成分之一,有补气、化瘀、消肿之功,具有抗炎、抑制神经细胞凋亡、保护血脑屏障、抗氧化及调节免疫的作用<sup>[21]</sup>,藁本内酯、阿魏酸为当归、川芎的主要成分,藁本内酯可干预缺血导致的神经炎症,减轻脑梗死,还可抑制 TNF- $\alpha$  表达来保护神经等<sup>[22]</sup>,阿魏酸能抑制细胞凋亡、抗氧化从而起到降低神经细胞损伤的作用<sup>[23]</sup>。虽然目前没有黄芪甲苷-藁本内酯-阿魏酸配伍的临床研究,但已有实验研究表明黄芪、川芎药对中主要成分配伍可保护细胞稳定性、提高氧自由基清除能力、抑制细胞凋亡等,对脑血管内皮细胞缺氧损伤有显著的保护作用<sup>[24]</sup>。根据挖掘结果显示,新组分的配伍产生的药效及作用机制值得进一步研究,并有望投入临床市场研究。

## 4 结语

组分配伍规律是传统中医学理论与现代科学技术相交融发展的结果,是中医整合调节与靶向效应相结合与发展的趋势。本研究对治疗 CIRI 的中药进行数据挖掘,获得了治疗该病高频用药,如补阳还五汤、川芎嗪注射液、黄芪提取物、血栓通注射液等,印证及推测出隐藏的构成单味中药或中药复方的药效基础,如丹参、三七等的活性成分,血栓通注射液和脑心通胶囊的药效物质基础等,并发现新的组分配伍,如芍药苷-阿魏酸配伍、黄芪甲苷-藁本内酯-阿魏酸配伍等。关联规则的 CIRI 用药分析为中药的药效基础的研究提供参考,同时为组分配伍研发提供依据和参考。由于本研究推测出的药效基础及新的组分配伍尚缺乏临床实践,需结合中医药传统理论与临床实际情况综合分析评价,本研究为脑缺血再灌注损伤的临床新药研发与应用提供指导依据。

## 参考文献

- [1] ELTZSCHIG H, ECKLE T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation[J]. *Nature medicine*, 2011, 17(11): 1391–1401.
- [2] YAN Y, CHAI C Z, WANG D W, et al. HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS analysis and HPLC quantitation of chemical constituents in traditional Chinese medicinal formula Ge-Gen Decoction[J]. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2013, 80(3): 192–202.
- [3] 周德生,谭惠中.基于络脉理论辨治脑小血管病——中医脑病理理论与临床实证研究(二)[J].*湖南中医药大学学报*,2019,39(2):153–158.
- [4] 颜素容,王 耘,乔延江.基于多主体的中医药复杂适应系统实现途径[J].*北京中医药大学学报*,2007,30(10):653–655.
- [5] 张俊华,樊官伟,张 晗,等.组分中药理论的发展与应用[J].*中国中药杂志*,2017,42(21):4054–4058.
- [6] 付先军.基于数据挖掘技术探讨治疗肺系疾病方剂中药物化学成分类别构成及其配伍关系[J].*中国中医药信息杂志*,2013,20(1):28–30.
- [7] 钟芳芳,吴承龙,孙新芳,等.补阳还五汤联合依达拉奉对小鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J].*中国老年学杂志*,2017,37(21):5251–5253.
- [8] 王 焱,赵 娟,严晓燕,等.血栓通注射液对急性脑梗死患者脑血流动力学及血清指标的影响[J].*中华保健医学杂志*,2018,20(1):40–43.
- [9] 邵媛焯.血栓通注射液治疗心脑血管疾病的药理作用及研究进展[J].*湖南中医药大学学报*,2018,38(A01):840–841.
- [10] 朱 伟,赵合庆.脑心通胶囊治疗脑梗死及对血液流变学和血脂的影响[J].*中国血液流变学杂志*,2007,17(4):552–553.
- [11] 于妮妮.脑心通胶囊治疗脑卒中气虚血瘀证的临床疗效研究[J].*中国医药指南*,2018,16(4):166.
- [12] 田 慧,王 倩,梅艳飞,等.丹参 7 种水溶性有效成分配伍对脑缺血再灌注所致记忆损伤模型小鼠的影响[J].*神经药理学报*,2014,4(6):6–16.
- [13] 陈云华,张硕峰,孙建宁,等.血栓通滴丸抗大鼠血栓形成及溶栓作用的实验研究[J].*中国中药杂志*,2007,32(3):253–256.
- [14] LEE J S, SONG J H, SOHN N W, et al. Inhibitory effects of ginsenoside Rb1 on neuroinflammation following systemic lipopolysaccharide treatment in mice[J]. *Phytotherapy Research*, 2013,27(9):1270–1276.
- [15] 陈志勇,杜天明,陈善成.人参皂甙 Rg1 对海马电损伤大鼠的学习记忆功能和海马神经细胞形态的影响[J].*南方医科大学学报*, 2011,31(6):1039–1042.
- [16] CHEN L M, ZHOU X M, CAO Y L, et al. Neuroprotection of ginsenoside Re in cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Journal of Asian natural products research*, 2008, 10(5): 439–445.
- [17] 李 耿,孟繁蕴,杨洪军,等.UPLC 法同时测定脑心通胶囊中 5 个成分的含量[J].*药物分析杂志*,2013,33(3):414–418.
- [18] 黄丽苹,时桂芹,陈利平,等.芍药苷提取方法及药理作用研究进展[J].*农产品加工*,2018(2):71–75.
- [19] GUILLÉM-VILLAR R C, VARGAS-ÁLVAREZ Y, VARGAS R, et al. Study of the oxidation mechanisms associated to new dimeric and trimeric esters of ferulic acid[J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2015, 740: 95–104.
- [20] 马丽君,苗珍花,马 伟,等.阿魏酸和芍药苷混合剂对 PC12 细胞损伤的影响[J].*中国中医药信息杂志*,2009,16(2):36–38.
- [21] 靳晓飞,高维娟,黄芪甲苷生物活性及神经保护作用研究进展[J].*河北中医药学报*,2017,32(3):54–57.
- [22] 桑 纳,王平汉,杜俊蓉.藁本内酯对小鼠海马区损伤的保护作用及其作用机制[J].*华西药理学杂志*,2016,31(3):245–247.
- [23] 李广意,赵 娟.阿魏酸钠对 MCAO 小鼠脑缺血再灌注损伤神经细胞保护作用[J].*保健文汇*,2017(5):138, 145.
- [24] 杨 珍,周惠芬,周 鹏,等.川芎、黄芪有效成分配伍对缺氧脑微血管内皮细胞的影响[J].*中草药*,2015,46(9):1326–1332.

(本文编辑 贺慧娥)