

基于 FangNet 平台的陈彤云治疗黄褐斑的 用药规律与经验挖掘

谭馨宇¹ 陈朝霞² 余思慧¹ 段昱竹¹ 曲剑华³

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 首都医科大学附属北京中医医院北京市中医药研究所, 北京 100010;

3. 首都医科大学附属北京中医医院皮肤科, 北京 100010)

【摘要】目的 运用名医传承一体化平台内置 FangNet 分析系统, 挖掘国医大师陈彤云治疗黄褐斑的用药规律与经验。**方法** 收集 2010—2021 年陈彤云教授治疗黄褐斑的病案 165 例, 录入 FangNet 平台, 选择完成三诊的 111 例病案提取症状、处方标签, 进行网络建设及拓扑挖掘。**结果** 陈彤云治疗黄褐斑核心中药 23 味, 排名前 10 位的有当归、白芍、红花、桃仁、川芎、熟地黄、茯苓、白术、柴胡、枸杞子; 常用药对 15 对, 其中红花-桃仁最常用, 其次当归-川芎; 发现 5 个常用中药聚类, 其中当归、白芍、红花、桃仁、川芎是陈彤云治疗黄褐斑最重要的中药群。**结论** 陈彤云治疗黄褐斑时重视肝、脾、肾, 以补法和消法为主, 善于使用补虚及活血化瘀类中药。

【关键词】 黄褐斑; 陈彤云; 用药规律; 临床经验

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2023.08.025

陈彤云教授是首届全国名中医, 第二届首都国医名师, 第三、四、六批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师, 第四届国医大师, 临证 70 余载, 善于治疗各种损容性皮肤病, 陈教授不仅是燕京赵氏皮科流派的领军人及代表性传承人, 也是新中国中医教育事业的创始人之一^[1-2]。本研究通过名医传承一体化平台内置 FangNet 分析系统, 对陈彤云教授治疗黄褐斑的显效处方进行回顾性分析与挖掘, 确定核心中药, 分析中药协同及互斥关系以及中药与症状的关联^[3]。拟通过现代化信息技术深入挖掘, 分析名老中医处方规律, 以期更加科学地传承名老中医经验。

1 资料

1.1 处方来源

全部处方来源于名医传承一体化平台, 收录 2010—2021 年陈彤云教授治疗黄褐斑的病案 165 例, 选取处方信息完整、完成 3 个诊次的黄褐斑病案 111 例进行网络建设及拓扑挖掘。

1.2 诊断标准

参考《中西医结合诊治黄褐斑专家共识》^[4] 及

《中国黄褐斑诊疗专家共识(2021 版)》^[5] 中黄褐斑的诊断标准: 女性多发, 表现为面部深浅不一的弥漫性褐色斑, 多出现在颧骨部、前额部、口唇周围, 有时呈现网状、边界不清, 有时会在特定部位出现线状边界, 无炎症表现及鳞屑; 本病无明显自觉症状, 随着精神状态及内分泌变化, 患者的伴随症状有变化。

1.3 纳入标准

病案中患者基本信息、病史、四诊及处方信息完整; 中药药名、剂量记录详细。

1.4 排除标准

患者合并心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重系统性疾病以及精神疾病; 患者面部合并有其他皮肤病; 患者只服用中成药或西药。

2 方法

2.1 数据录入与标准化处理

收集、整理有效病案处方资料, 构建疾病医案队列, 通过 FangNet 平台录入基本信息、病史、四诊信息、处方信息, 其中四诊信息包括主诉、现病史、舌象、脉象、中医诊断与证型; 处方信

基金项目: 国家科技部重大研发课题(2018YFC1704102); 国家中医药管理局第二批流派传承工作室项目(LPGZS2012-03)

作者简介: 谭馨宇, 女, 25 岁, 硕士。研究方向: 中医药治疗皮肤疾病。

通信作者: 曲剑华, E-mail: xqumm@sina.com

引用格式: 谭馨宇, 陈朝霞, 余思慧, 等. 基于 FangNet 平台的陈彤云治疗黄褐斑的用药规律与经验挖掘[J]. 北京中医药, 2023, 42(8): 920-924.

息包括治法、方剂名称、中药处方、中成药处方、西药处方、医嘱等。本研究所用的 111 例医案利用 FangNet 平台进行标准化, 其中包括 2 690 条系统提供的症状, 以及 637 味中药。系统设定之外的词条利用自定义标签和同义词配置的方式进行归一化。

2.2 数据分析

应用 FangNet 平台系统进行网络建设和拓扑挖掘。将中药和症状设为节点, 使用 pageRank 算法, 基于每个节点与其他节点的关联来衡量该节点的重要性, 使用计算出的网络拓扑中心分数 (THScore) 进行分段线性回归分析, 确定断点阈值, 将大于阈值的药物定义为核心中药, 小于阈值的药物则是辅助中药^[3]。

中药间的协同及互斥水平 (Co_level), 由药物间相互作用的边缘权重和 Fisher 检验计算出的相关 P 值定义。共分为 9 个等级, -4~4, 0 表示无意义; 1~4 表示协同, 值越大说明药对关系越密切, 相辅相成; -1~-4 表示互斥, 值越小说明两者越无关联, 甚至相恶相反^[3]。

设定过滤参数, 通过边缘交互权重和共现事件过滤出症状与药物之间的高置信关系, 挖掘症状-中药间的关联性^[3]。

3 结果

3.1 核心中药

依据网络拓扑中心分数 (THScore) 由高至低排序, 最终得出陈彤云教授治疗黄褐斑的核心中药共 23 味, 分别是当归、白芍、红花、桃仁、川芎、熟地黄、茯苓、白术、柴胡、枸杞子、泽兰、黄芪、菟丝子、山茱萸、益母草、女贞子、续断、莪术、党参、枳壳、郁金、丹参、牡丹皮。见图 1, 表 1。

3.2 中药-症状的关联性

筛选“Event≥5”的中药进行计算, 得出陈彤云教授治疗黄褐斑的随症加减组合形式。若舌红、热症明显, 则随症增加栀子、牡丹皮以清热; 若有痛经症状, 则选用益母草、郁金以活血调经。见图 2。

3.3 中药的协同性和互斥性

利用 FangNet 平台进行药对分析, 并将中药间的协同性和互斥性进行可视化。浅色表示较高的协同性, 深色表示较高的互斥性。见图 3。

3.3.1 中药协同性: 以 2 种中药在同一处方中同



图1 核心中药群与辅助中药群

表1 核心中药网络拓扑中心分数

序号	药物	THScore	序号	药物	THScore
1	当归	21.000 165	13	菟丝子	11.455 583
2	白芍	20.224 948	14	山茱萸	10.718 032
3	红花	19.995 741	15	益母草	10.713 336
4	桃仁	18.697 164	16	女贞子	9.860 785
5	川芎	18.468 402	17	续断	9.442 544
6	熟地黄	17.770 396	18	莪术	9.202 204
7	茯苓	17.456 011	19	党参	7.990 519
8	白术	16.920 632	20	枳壳	7.880 326
9	柴胡	15.970 230	21	郁金	7.559 730
10	枸杞子	13.559 085	22	丹参	6.935 317
11	泽兰	13.161 698	23	牡丹皮	6.662 402
12	黄芪	13.112 988			

时出现的比例 (Co_ratio) 降序排列, 其中共现水平为 4, 且共同出现的次数 (Co_event) 大于 50 的组合如下, 共得到 15 组显著药对, 其中最常用的药对是红花-桃仁, 其次是当归-川芎。见表 2。

3.3.2 中药互斥性: 2 种中药在同一处方中同时出现的比例为 0, 共现水平为 -4, 且 2 种中药均为陈彤云教授常用药物, 在不同处方中出现的次数总和 > 50 的组合见表 3。

3.4 中药聚类分析结果

在 FangNet 平台中, 选择拓扑中心分数 > 5 且出现频率 > 0.1 的中药, 将中药共现比例设定 > 0.5, 共同出现的次数设定 > 10, 模组设置为 5, 进行中药聚类分析。

采用网状图呈现中药聚类, 每个节点代表 1 种

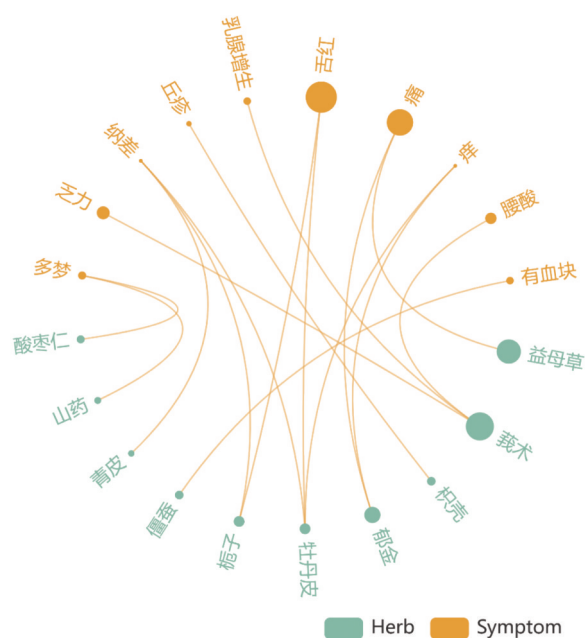


图2 中药-症状的关联性

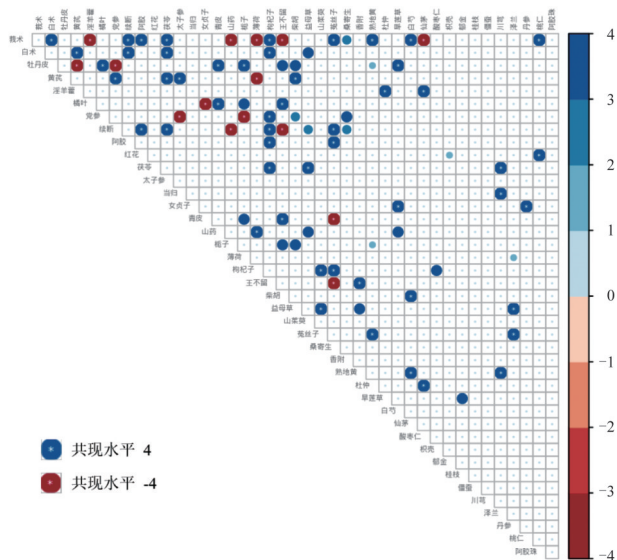


图3 中药的协同性与互斥性

中药, 相同颜色的中药为同一药群。C2组当归、白芍、红花、桃仁、川芎是陈彤云教授治疗黄褐斑最重要的中药群, 与C3组茯苓、白术, C4组黄芪、党参、菟丝子、续断、莪术, C5组泽兰、枸杞子、益母草、山茱萸、女贞子这4组药物共同构成网状骨架, 是陈彤云教授治疗黄褐斑的框架药物; C1组香附、郁金、枳壳、丹参、牡丹皮、栀子等药物均为陈彤云教授治疗黄褐斑时的常用药物。见图4。

采用条形图来呈现中药聚类, 每行代表1种中

表2 处方中的协同作用中药组合

序号	药物组合	Co_ratio	Co_event
1	红花, 桃仁	0.93	98
2	当归, 川芎	0.88	91
3	熟地黄, 白芍	0.80	84
4	白术, 茯苓	0.90	81
5	柴胡, 白芍	0.75	77
6	熟地黄, 川芎	0.75	77
7	茯苓, 川芎	0.60	67
8	枸杞子, 茯苓	0.66	64
9	枸杞子, 白术	0.65	62
10	黄芪, 白术	0.61	54
11	黄芪, 茯苓	0.59	54
12	菟丝子, 熟地黄	0.56	53
13	莪术, 白芍	0.51	52
14	茯苓, 续断	0.58	51
15	莪术, 桃仁	0.52	51

表3 处方中的互斥作用中药组合

序号	药物组合	Co_ratio	Ex_event
1	牡丹皮, 黄芪	0	79
2	青皮, 菟丝子	0	71
3	菟丝子, 王不留	0	70
4	黄芪, 薄荷	0	68
5	续断, 山药	0	65
6	莪术, 山药	0	65
7	王不留, 续断	0	63
8	王不留, 莪术	0	63
9	仙茅, 莪术	0	61
10	薄荷, 莪术	0	61
11	淫羊藿, 莪术	0	60
12	橘叶, 女贞子	0	55
13	党参, 栀子	0	51
14	党参, 牡丹皮	0	51
15	太子参, 党参	0	50

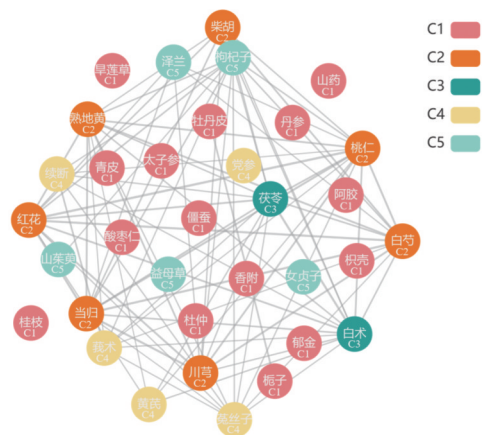


图4 中药聚类分析网状图

药, 条形的长度代表拓扑中心分数 (THScore), 其中使用频率最高的是 C2 组当归、白芍、红花、桃仁、川芎。见图 5。

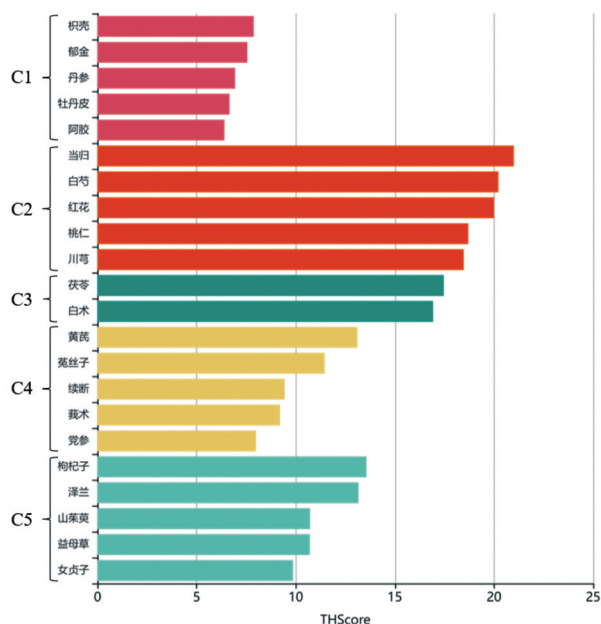


图 5 核心中药聚类分析条形图

4 讨论

黄褐斑是一种慢性、获得性面部色素增加性皮肤病, 临床表现为对称分布于面颊、前额及下颌处深浅不一、边界不清的淡褐色或深褐色斑片, 亚洲育龄期女性发病率高达 30%, 易复发, 难治愈^[4-5]。黄褐斑又俗称肝斑、妊娠斑, 与中医学文献记载的“面尘”“黧黑斑”“黧黑黥黯”“黑肝”“面皦”相类似^[6]。《外科证治全书》记载: “面色如尘垢, 日久煤黑, 形枯不泽, 或起大小黑斑, 与面肤相平。”黄褐斑病因复杂, 治疗困难, 且复发率高, 给患者日常生活、精神、心理与社交等多方面带来了很大程度的困扰^[4]。

陈彤云教授根据中医五色归五脏的藏象理论, 肝主青, 脾主黄, 肾主黑, 认为本病与肝、脾、肾三脏关系密切, 提出“三脏为根, 瘀滞成斑”的理论, 总以肝脾肾三脏功能失调, 气血瘀滞不能上荣于面部为主要病机^[7-8]。随着社会发展, 患者饮食、体质等发生改变, 陈彤云教授依据临床经验, 在三脏理论基础上进一步提出从“血”论治黄褐斑, “治血四法”, 即运用养血、调血、温(阳)血、活血治疗黄褐斑^[9], 疗效显著。

名医传承一体化平台与 FangNet 平台由北京中医药大学和中国科学院计算技术研究所根据名医

道术结合经验传承与处方中药关联挖掘的需要而研制, 该系统通过数字化算法, 从处方中建立症状-中药网络, 通过综合性的分析, 挖掘处方中隐藏的知识, 包括中药重要性等级、中药协同与互斥关系以及中药与症状的关联^[3]。通过 FangNet 平台分析, 陈彤云教授治疗黄褐斑的核心中药为当归、白芍、红花、桃仁、川芎、熟地黄、茯苓、白术、柴胡、枸杞子、泽兰、黄芪、菟丝子、山茱萸、益母草、女贞子、续断、莪术、党参、枳壳、郁金、丹参、牡丹皮共 23 种。其中, 红花、当归、白芍、桃仁、川芎这几味药的拓扑中心分数均超过 18, 出现频率超过 80%。核心中药的归经以五脏经为主, 入肝经的药物占比最大, 为 78%, 其次是脾经、肾经; 分类以补虚药和活血化瘀药为主, 且补虚药中补益气、血、阴、阳的药味均有涉及, 与陈彤云教授治疗黄褐斑的“养、调、温、活”的治血四法相符合。

在症状-中药关联性分析中, 可见陈彤云教授针对舌红、热证较重的患者, 喜用栀子、牡丹皮清热; 针对痛经较明显的患者, 喜用益母草、郁金活血调经; 针对乳腺增生的患者, 喜用莪术破血行气。

在中药协同性分析中得出“红花-桃仁”“当归-川芎”是陈彤云教授最常用的两组药对。红花活血通络、散瘀止痛, 桃仁活血祛瘀, 两者是活血化瘀的常用中药, 现代药理研究发现, 红花含有多种黄酮、生物碱、聚炔、多糖等成分, 具有调节血流动力学、抗氧化、免疫调节等作用^[10]; 桃仁含有葡萄糖、苦杏仁苷、苦杏仁酶等多种脂质、糖类、苷类成分, 其乙醇提取物可以促进黑素瘤细胞内酪氨酸酶的成熟与稳定内质网输出, 减少黑色素产生^[11]。当归补血调经、活血止痛, 川芎活血行气, 此二者是补血活血的常用药物。现代药理研究发现, 当归富含多糖类、有机酸、氨基酸、挥发油等, 具有抗炎、补血、抗血小板、抗血栓等作用^[12]; 川芎含有多种挥发油、生物碱、有机酸、苯酚类等成分, 除了抗氧化、免疫调节、抗菌的作用, 还可以改善血液黏稠度^[13]。该 2 组药对均具有较好的美白祛斑的作用, 因此陈彤云教授临床应用较多。

利用 FangNet 对陈彤云教授治疗黄褐斑的临床常用中药进行聚类分析, 可以得到 5 个药群。C2 组当归、白芍、红花、桃仁、川芎是陈彤云教授

治疗黄褐斑时最重要的中药群,这5味药共奏养血活血、化瘀行气之效,常加熟地黄补肾养血,辅以柴胡疏肝以调血,陈老认为无瘀不成斑,无论辨证在何脏,均会使用此类活血行气、化瘀消斑的中药;C3组茯苓、白术是网状图的重要节点,两者补气健脾,脾是血脏,脾健则血生,可用于面色㿔白、倦怠乏力等脾虚证的患者;C4组黄芪、党参、菟丝子、续断、莪术,补肾阳健脾气,具有滋肝补肾益气的功效,辅以行气活血,用于倦怠乏力、畏寒肢冷、腰膝酸软等脾肾亏虚证的黄褐斑患者往往会取得良好疗效;C5组泽兰、枸杞子、益母草、山茱萸、女贞子均归肝、肾经,可补益肝肾、活血调经,肝肾亦为血脏,滋补肝肾可以养血,用于月经不调、行经不畅、冲任不固的黄褐斑患者时有良好的效果;C1组中既有香附、郁金、枳壳等解郁行气之药,又有丹参、牡丹皮、栀子凉血清热之药,陈彤云教授常根据患者的具体症状和辨证选用此组药物。

综上所述,陈彤云教授治疗黄褐斑时重视肝、脾、肾,以补法和消法为主,善于使用补虚及活血化瘀类中药,处方思路与用药规律均体现了陈教授对黄褐斑“无瘀不成斑,治斑先治血”的认识。通过 FangNet 平台挖掘得到的陈彤云教授治疗黄褐斑的核心中药、常用药对及常用中药群,可更好地传承名老中医临床经验,并为临床治疗黄褐斑提供思路与借鉴。

参考文献

- [1] 韩颐,徐佳,曲剑华.陈彤云分缓急辨治变应性皮肤血管炎经验[J].北京中医药,2022,41(1):14-15.
- [2] 席榕,杨磊,朱慧婷,等.燕京赵氏皮科流派论治神经性皮炎的学术思想浅析[J].北京中医药,2022,41(9):1014-1020.
- [3] BU D, XIA Y, ZHANG J, et al. FangNet: Mining herb hidden knowledge from TCM clinical effective formulas using structure network algorithm[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2020, 19: 62-71.
- [4] 赵俊英,赵广,李航,等.中西医结合诊治黄褐斑专家共识[J].中华医学美容美容杂志,2021,27(6):455-458.
- [5] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病工作组,中华医学会皮肤性病学会白癜风研究中心,中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组.中国黄褐斑诊疗专家共识(2021版)[J].中华皮肤科杂志,2021,54(2):110-115.
- [6] 赵炳南,张志礼.简明中医皮肤病学[M].北京:中国中医药出版社,2014:243-244.
- [7] 陈勇,曲剑华.陈彤云治疗黄褐斑医案[J].北京中医,2006,25(4):205-207.
- [8] 曲剑华.三脏为根,瘀滞成斑——陈彤云应用脏腑辨证结合化瘀法治黧黑斑经验[N].中国中医药报,2014-03-03(004).
- [9] 徐佳,姜希,曲剑华,等.陈彤云治血四法治疗黄褐斑经验[J].中医杂志,2019,60(13):1095-1098.
- [10] 李响,俱蓉,李硕.红花化学成分药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J].中国现代中药,2021,23(5):928-939.
- [11] 张妍妍,韦建华,卢澄生,等.桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J].中华中医药学刊,2022,40(1):234-241.
- [12] 马艳春,吴文轩,胡建辉,等.当归的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药学报,2022,50(1):111-114.
- [13] 赵红.川芎的鉴定方法及药理分析与临床应用[J].光明中医,2021,36(10):1730-1732.

Mining of medication regularity and clinical experience of CHEN Tong-yun in the treatment of melasma based on FangNet platform

TAN Xin-yu, CHEN Zhao-xia, YU Si-hui, DUAN Yu-zhu, QU Jian-hua

(收稿日期: 2022-11-07)