

基于数据挖掘探讨中药热熨治疗膝骨关节炎用药规律及其毒性中药的应用

张潇斌, 马玉宁, 颜 晓, 周 悦, 夏庆昌, 路运萍, 马玉侠*

山东中医药大学, 山东 济南 250355

摘要: **目的** 探究临床中药热熨治疗膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 的用药规律及其毒性中药应用情况, 为临床应用和组建新热熨方提供参考。**方法** 检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库和 PubMed 数据库, 按照纳入与排除标准, 筛选中药热熨治疗 KOA 的处方, 运用 Microsoft Excel 2019 软件统计分析药物的使用频次、功效类别、性味归经、毒性中药用量, 采用 IBM SPSS Modeler 18.0、Cytoscape 3.8.2 和 SPSS Statistics 25.0 软件进行关联规则分析, 并对关联强度较高的中药用量进行聚类分析。**结果** 经筛选后共纳入处方 241 首, 共计 219 味中药, 包含毒性中药 37 味。使用频次较高的中药为红花、透骨草、伸筋草、独活、牛膝等, 药物功效以祛风湿药、活血化瘀药、补虚药为主, 药物归经以肝经、脾经、肾经为主, 四气以温为主, 五味以辛、苦为主。毒性中药使用频数较高的为透骨草、川乌、草乌等, 药物功效以祛风湿药、化痰止咳药、活血化瘀药为主, 药物归经以肝经、脾经、肾经为主, 四气以温为主, 五味以辛、苦为主, 其中大毒中药 6 味、小毒中药 12 味、有毒中药 19 味, 大毒、小毒、有毒的中药使用频次最多的依次为川乌、透骨草、制川乌。关联规则分析得到药对 4 条, 3 味药组 20 条, 4 味药组 17 条, 5 味药组 1 条。聚类分析可见中药热熨治疗 KOA 潜在新处方 4 首。**结论** 中药热熨治疗 KOA 的处方以祛风湿药和活血化瘀药为主, 兼补虚药等, 具有祛邪为先, 补虚为辅的用药特点。“乳香-没药”“透骨草-没药-乳香-伸筋草-红花”等配伍最常见。毒性中药在热熨治疗 KOA 时使用较多, 用量较大, 虽可增强疗效, 但需严控用量, 防止中毒现象的发生。

关键词: 膝骨关节炎; 中药热熨; 数据挖掘; 用药规律; 毒性中药; 乳香; 没药; 透骨草; 伸筋草; 红花

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2022)05 - 1483 - 11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.024

Medication rule of traditional Chinese medicine in treatment of knee osteoarthritis by hot ironing based on data mining and its toxicity TCM application

ZHANG Xiao-bin, MA Yu-ning, YAN Xiao, ZHOU Yue, XIA Qing-chang, LU Yun-ping, MA Yu-xia

Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Objective To explore the medication rules and toxic traditional Chinese medicine (TCM) application of TCM in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) by hot ironing, so as to provide reference for clinical application and establishment of new hot ironing prescriptions. **Methods** The databases of CNKI, Wanfang, VIP, China Biomedical Literature Database and PubMed were searched. According to the inclusion and exclusion criteria, the prescriptions of TCM in treatment of knee osteoarthritis by hot ironing were screened. Microsoft Excel 2019 software was used to statistically analyze the frequency of drug use, efficacy categories, sexual taste, flavor and meridian tropism and toxic TCM dosage. IBM SPSS Modeler 18.0, Cytoscape 3.8.2 and SPSS Statistics 25.0 software were used for association rule analysis, and cluster analysis was conducted for the consumption of TCM with high association strength. **Results** A total of 241 prescriptions were included after screening, with a total of 219 TCMs, including 37 toxic TCMs. All the TCMs with high frequency of use were Honghua (*Carthami Flos*), Tougucao (*Trberculatae Speranskia Herba*), Shenjincao (*Lycopodii Herba*), Duhuo (*Angelicae Pubescentis Radix*), Niuxi (*Achyranthis Bidentatae Radix*), etc. The drug efficacy was given priority to with dispelling wind and dampness drugs, promoting blood circulation and removing blood stasis drugs, tonifying deficiency drugs, etc. The drug meridian was given priority to with liver meridian, spleen meridian and kidney meridian, the four *qi* was given priority to with warm nature, and the five flavors were given priority to with pungent

收稿日期: 2021-11-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81774402); 山东省中医药高层次人才培训项目专项经费资助 (鲁卫中医药科教字 [2021] 6 号); 齐鲁卫生与健康领军人才培养工程专项经费资助 (鲁卫人才字[2020]3 号)

作者简介: 张潇斌, 博士研究生, 研究方向为针灸经典理论与临床研究和经穴药物外治法的研究。E-mail: 1292935955@qq.com

*通信作者: 马玉侠, 教授。E-mail: myxia1976@163.com

and bitter. The high frequency use of toxic TCM were *Trberculate Speranskia Herba*, Chuanwu (*Aconiti Radix*), Caowu (*Aconiti Kusnezoffii Radix*) and so on. The drug efficacy was given priority to with dispelling wind and dampness drugs, promoting blood circulation and removing blood stasis drugs, dispelling phlegm and relieving cough drugs, etc. The drug meridian was given priority to with liver meridian, spleen meridian and kidney meridian. The four *qi* was given priority to with warm nature, and the five flavors were given priority to with pungent and bitter. The toxicity classification showed that there were six kinds of big toxic TCMs, 12 kinds of small toxic TCMs and 19 kinds of toxic TCMs. The most frequently in order of big toxic TCMs, small toxic TCMs and toxic TCMs were *Trberculate Speranskia Herba*, *Aconiti Radix* and *Zhichuanwu (Aconiti Radix Cocta)*. Association rules analysis showed that there were four drug pairs, 20 pairs of three drug groups, 17 pairs of four drug groups and one pair of five drug groups. Cluster analysis found four potential new prescriptions of TCM in the treatment of KOA by hot ironing. **Conclusion** The prescriptions of TCM medicine in the treatment of KOA by hot ironing are mainly dispelling wind and dampness drugs and promoting blood circulation and removing blood stasis drugs, as well as tonifying deficiency drugs, which have the characteristics of dispelling pathogenic factors first and tonifying deficiency second. Ruxiang (*Olibanum*)-Moyao (*Myrrha*), *Trberculate Speranskia Herba*-*Myrrha*-*Olibanum*-*Lycopodii Herba*-*Carthami Flos* and other compatibility are the most common. Toxic TCM is widely used in the treatment of KOA by hot ironing, with large dosage. Although it can enhance the curative effect, it is necessary to strictly control the dosage to prevent the occurrence of poisoning.

Key words: knee osteoarthritis; traditional Chinese medicine hot ironing; data mining; medication rules; toxic traditional Chinese medicine; *Olibanum*; *Myrrha*; *Trberculate Speranskia Herba*; *Lycopodii Herba*; *Carthami Flos*

膝关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是以关节疼痛、肿胀、活动障碍为主要症状的关节退行性疾病, 严重时可导致关节畸形、功能丧失, 给患者及其家庭和社会带来沉重负担^[1]。KOA 随年龄增长呈递增趋势, 我国中老年人 KOA 的发生率约 8.5%, 女性发病率高于男性^[2]。现代医学以口服或外用非甾体类抗炎药、关节腔注射药物及手术治疗为主, 虽可缓解症状, 但不良反应明显^[3]。中医治疗主要有针刺、艾灸、口服中药、中药外敷、中药热熨、中药熏洗等方法^[4]。

根据 KOA 的症状, 可归属为中医学“骨痹”“鹤膝风”等范畴, 其病机多为本虚标实, 虚多为肝肾亏虚, 实多为风寒湿邪、痰浊瘀血, 治疗原则以祛风散寒除湿、活血化瘀通络、补肝肾强筋骨为主。

中药热熨法^[5]是采用药物和适当的辅料经过加热处理后, 敷于患部或腧穴的一种治疗方法。最早见于《素问·调经论》所载:“病在骨, 焮针药熨。”热熨法被广泛运用于内、外、妇、儿、皮肤、伤科等病的治疗, 尤宜于 KOA 等局部病痛^[6]。现阶段暂无对中药热熨治疗 KOA 的处方研究, 故本研究基于数据挖掘对治疗 KOA 的中药热熨处方进行组方规律及其毒性中药应用分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

应用计算机检索中文数据库中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库和英文数据库 PubMed 与中药热熨治疗 KOA 的相关文献。检索年

限定为建库至 2021 年 10 月 9 日。

1.2 检索策略

通过主题词与自由词相结合的方法对检索词限定, 以“膝关节炎”“膝关节骨关节炎”“膝关节骨性关节炎”“膝关节增生性关节炎”“退行性膝关节炎”“膝骨关节病”“膝增生性关节炎”“退行性膝骨关节炎”“膝增生性骨关节炎”“膝关节疼痛”“膝痹”“骨痹”“膝痛”“膝游风”“游膝风”“膝眼风”“鹤膝风”“膝眼毒”“膝痠”“骨痠”“膝搏”“白虎风”“鼓褪风”“历节风”“柳拐子病”“流痰”“膝肿”为检索词^[7-10]检索中文数据库。以“knee osteoarthritis”“clinical trial”为检索词检索英文数据库。

1.3 文献选择标准

1.3.1 纳入标准 (1) 中药热熨治疗 KOA 的临床研究文献; (2) 符合 KOA 的中医和西医诊断标准; (3) 中西医结合治疗 KOA 时包括中药热熨治疗的临床文献; (4) 中药处方完整、用量明确; (5) 中药处方使用方式为热熨法; (6) 同一文献不同证型用药, 根据辨证类型分开录入。

1.3.2 排除标准 (1) 综述、系统评价、理论分析、动物实验研究、临床经验、会议、验案等类型文献; (2) 中药熏洗、穴位贴敷、中药塌渍、离子导入等与中药热熨治疗无关文献; (3) 中药外敷中不符合中药热熨操作的文献; (4) 相同文献重复出现, 仅纳入 1 篇; (5) 中药处方不完整, 中药剂量不明确。

1.4 文献资料提取

2 位研究员严格按照文献纳入和排除标准对检

索获得的文献独立地筛选文献、提取信息。运用 EndNote X9 软件对检索文献进行管理，初筛去重，复筛通过阅读文献题目、摘要对文献筛选分类，最后阅读全文确定纳入文献。运用 Microsoft Excel 2019 软件建立中药热熨治疗 KOA 数据库，数据库录入信息包括编号、题目、中药组成、中药剂量等。

1.5 文献数据规范

本研究中药名称规范参照《中国药典》2020 年版^[11]，若药典未收录则参照《中华本草》^[12]。如土元和地鳖虫规范为土鳖虫，元胡规范为延胡索，仙灵脾规范为淫羊藿，枸杞规范为枸杞子等。本研究保留因炮制方法或产地不同，且在参考书籍^[11-12]目录中有记载的中药名称，如“地黄与熟地黄”“牛膝与川牛膝”“川乌、制川乌与川乌头”“草乌、制草乌与草乌头”等。

1.6 数据统计方法

运用 Microsoft Excel 2019 软件统计纳入文献处方中全部中药及毒性中药分别进行频数、功效分类、性味归经及毒性中药的用量。将全部中药规范后的数据分别录入 IBM SPSS Modeler 18.0 软件进行关联规则分析，统计关联强度较高中药的用量。采用 Cytoscape 3.8.2 软件绘制关联规则展示图。采用 SPSS Statistics 25.0 软件统计关联强度较高中药的毒性和用量，并进行聚类分析。

2 结果

2.1 纳入文献情况

检索数据库共获得 54 954 篇文献，初筛根据文献题目及作者运用 EndNote X9 软件查重，剔除重复文献 29 038 篇；复筛阅读文献题目和摘要，剔除不符合纳入标准文献 25 090 篇，并将不符合标准的文献分类；最后阅读全文全文，剔除并分类不符合纳入标准的文献 588 篇，最终获得 238 篇文献，纳入 241 首中药处方。

2.2 中药使用频次分析

对纳入的 241 首中药热熨处方进行统计，共获 219 味中药，其中包括毒性中药 37 味。对 219 味中药进行频数统计，结果按照降序排列，其中使用频次 ≥ 10 的中药共 67 味，其中使用频次较高的为红花 156 次、透骨草 132 次、伸筋草 131 次等，见表 1。毒性中药使用频次较高的为透骨草 132 次、川乌 79 次、草乌 74 次等，见表 2。

2.3 中药功效类别分析

运用《中药学》^[13]分类方法将中药按功效分类。结果显示，中药热熨治疗 KOA 的 219 味中药可分为 20 类功效，使用频次居前 3 位的是祛风湿药、活血化瘀药、补虚药，见表 3。37 味毒性中药可分为 13 类功效，使用频次最多的为祛风湿药，其次为活血化瘀药、化痰止咳药，见表 4。

表 1 中药热熨治疗 KOA 的使用频次分析 (频次 ≥ 10)

Table 1 Usage frequency analysis of traditional Chinese medicine in treatment of KOA by hot ironing (frequency ≥ 10)

中药	频次	频率/%	中药	频次	频率/%	中药	频次	频率/%	中药	频次	频率/%
红花	156	4.94	细辛	55	1.74	刘寄奴	29	0.92	地龙	14	0.44
透骨草	132	4.18	鸡血藤	46	1.46	甘草	27	0.85	莪术	14	0.44
伸筋草	131	4.15	苏木	46	1.46	五加皮	27	0.85	络石藤	14	0.44
独活	113	3.58	杜仲	43	1.36	制草乌	27	0.85	冰片	13	0.41
牛膝	107	3.39	海桐皮	43	1.36	干姜	26	0.82	千年健	13	0.41
威灵仙	99	3.13	花椒	43	1.36	川牛膝	24	0.76	肉桂	13	0.41
当归	98	3.10	赤芍	42	1.33	白芍	22	0.70	黄芪	12	0.38
乳香	85	2.69	白芷	39	1.23	土鳖虫	22	0.70	淫羊藿	12	0.38
桂枝	82	2.59	秦艽	37	1.17	海风藤	21	0.66	茯苓	11	0.35
川乌	79	2.50	大黄	37	1.14	丹参	20	0.63	熟地黄	11	0.35
没药	79	2.50	续断	37	1.14	麻黄	20	0.63	葛根	10	0.32
川芎	77	2.44	桑寄生	35	1.11	延胡索	20	0.63	路路通	10	0.32
草乌	74	2.34	骨碎补	33	1.04	附子	16	0.51	马钱子	10	0.32
防风	65	2.06	桑枝	33	1.04	血竭	16	0.51	青风藤	10	0.32
羌活	62	1.96	制川乌	32	1.01	三棱	15	0.47	吴茱萸	10	0.32
艾叶	60	1.90	桃仁	31	0.98	白芥子	14	0.44	泽兰	10	0.32
木瓜	55	1.74	姜黄	30	0.95	胆南星	14	0.44			

表 2 毒性中药热熨治疗 KOA 的毒性分类、频次和用量分析

Table 2 Toxicity classification, frequency and dosage analysis of toxic traditional Chinese medicine in treatment of KOA by hot ironing

药物	毒性	频次	最小用量/g	最大用量/g	平均用量/g	外用方法
川乌	大毒	79	5	100	21.48	建议炮制使用 ^[11-12]
草乌	大毒	74	8	100	22.46	建议炮制使用 ^[11-12]
马钱子	大毒	10	3	60	13.00	
雷公藤	大毒	6	15	30	20.83	外用适量 ^[11-12]
川乌头	大毒	4	15	30	21.25	外用适量 ^[11-12]
草乌头	大毒	2	15	30	22.50	外用适量 ^[11-12]
透骨草	小毒	132	9	1000	32.18	外用适量 ^[11-12]
艾叶	小毒	60	9	150	22.50	外用适量 ^[11-12]
土鳖虫	小毒	22	5	40	14.73	
吴茱萸	小毒	10	10	100	41.33	外用适量 ^[11-12]
樟脑	小毒	4	3	10	4.75	外用适量 ^[11-12]
椒目	小毒	3	15	30	25.00	外用适量 ^[11-12]
川楝子	小毒	1	15	15	15.00	外用适量 ^[11-12]
黑骨头	小毒	1	30	30	30.00	外用适量 ^[11-12]
急性子	小毒	1	20	20	20.00	
两面针	小毒	1	30	30	30.00	外用适量 ^[11-12]
水蛭	小毒	1	30	30	30.00	
重楼	小毒	1	9	9	9.00	外用适量 ^[11-12]
制川乌	有毒	32	9	30	16.31	
制草乌	有毒	27	9	30	18.22	
附子	有毒	16	6	50	16.40	
白附子	有毒	9	9	30	12.13	外用适量 ^[11-12]
半夏	有毒	7	9	30	19.86	外用适量 ^[11-12]
全蝎	有毒	7	3	15	8.43	
铅丹	有毒	6	6	10	9.00	外用适量 ^[11-12]
藤黄	有毒	3	15	12	16.67	外用适量 ^[11-12]
蜈蚣	有毒	3	3	20	11.00	
天南星	有毒	2	30	30	30.00	外用适量 ^[11-12]
八角枫叶	有毒	1	30	30	30.00	外用适量 ^[11-12]
苍耳子	有毒	1	30	30	30.00	
金钱白花蛇	有毒	1	3	3	3.00	
狼毒	有毒	1	30	30	30.00	熬膏外敷 ^[11-12]
六轴子	有毒	1	5	5	5.00	外用适量 ^[11-12]
木鳖子	有毒	1	30	30	30.00	外用适量 ^[11-12]
蕲蛇	有毒	1	12	12	12.00	
芫花	有毒	1	12	12	12.00	外用适量 ^[11-12]
紫金龙	有毒	1	30	30	30.00	外用适量 ^[11-12]

2.4 中药归经分析

参照《中国药典》2020年版^[11],药典未收录的中药则参照《中华本草》^[12],对中药热熨治疗 KOA 的 219 味中药进行归经统计,其中藤黄、一枝蒿、枫荷梨、六轴子、五爪金龙和血党没有归经记载,

故 213 味中药归经频数共 529 次,其中最高为肝经 (139 次, 26.28%),其次脾经 (86 次, 16.26%)、肾经 (70 次, 13.23%)、肺经 (65 次, 12.29%)、胃经 (60 次, 11.34%)、心经 (49 次, 9.26%)、膀胱经 (23 次, 4.35%)、大肠经 (14 次, 2.65%)、胆经 (9

表3 中药热熨治疗 KOA 的功效分类

Table 3 Efficacy classification of traditional Chinese medicine in treatment of KOA by hot ironing

功效分类	频次	频率/%	功效分类	频次	频率/%
祛风湿	54	24.66	平肝息风	5	2.28
活血化瘀	33	15.07	泻下	4	1.83
补虚	26	11.87	攻毒杀虫止痒	3	1.37
清热	25	11.42	化湿	2	0.91
解表	15	6.85	收涩	2	0.91
化痰止咳平喘	12	5.48	安神	1	0.46
利水渗湿	11	5.02	拔毒化腐生肌	1	0.46
理气	9	4.11	开窍	1	0.46
温里	7	3.20	消食	1	0.46
止血	6	2.74	涌吐	1	0.46

表4 毒性中药热熨治疗 KOA 的功效分类

Table 4 Efficacy classification of toxic traditional Chinese medicine in treatment of KOA by hot ironing

功效分类	频次	频率/%	功效分类	频次	频率/%
祛风湿	11	30.56	拔毒化腐生肌	1	2.78
活血化瘀	8	22.22	解表	1	2.78
化痰止咳平喘	3	8.33	理气	1	2.78
温里	3	8.33	清热	1	2.78
攻毒杀虫止痒	2	5.56	泻下	1	2.78
平肝息风	2	5.56	止血	1	2.78
泻下	1	2.78			

次, 1.70%)、小肠经 (7次, 1.32%)、心包经 (4次, 0.76%)、三焦经 (3次, 0.57%)。毒性中药中六轴子、黑骨头、八角枫和藤黄无归经记载, 故 33 味毒性中药归经频数共 80 次, 其中归经最高的为肝经 (26 次, 32.50%), 其次为脾经 (18 次, 22.50%)、肾经 (11 次, 13.75%)、心经 (10 次, 12.50%)、胃经 (6 次, 7.50%)、肺经 (5 次, 6.25%)、膀胱经 (2 次, 2.50%)、胆经 (1 次, 1.25%)、小肠经 (1 次, 1.25%)。

2.5 中药药性分析

参照《中国药典》2020 年版^[11], 药典未收录的中药则参照《中华本草》^[12], 每味中药对应一种药性。219 味中药的药性总频次为 219, 其中使用频次最高为温 (71 次, 32.42%), 其次为平 (49 次, 22.37%)、寒 (40 次, 18.26%)、微寒 (18 次, 8.22%)、凉 (15 次, 6.85%)、微温 (14 次, 6.39%)、热 (9 次, 4.11%)、大热 (2 次, 0.91%)、微湿 (1 次, 0.46%)。毒性中药的药性使用最多的为温 (15 次, 40.54%), 其次为热 (8 次, 21.62%)、凉 (4 次,

10.81%)、平 (4 次, 10.81%)、寒 (3 次, 8.11%)、大热 (1 次, 2.70%)、微寒 (1 次, 2.70%)、微温 (1 次, 2.70%)。

2.6 中药药味分析

参照《中国药典》2020 年版^[11], 药典未收录的中药则参照《中华本草》^[12], 每味中药可有多种药味。中药热熨治疗 KOA 的 219 味药物的药味总频次 326, 频次最高为辛 (110 次, 32.08%), 其次为苦 (104 次, 29.77%)、甘 (67 次, 19.36%)、咸 (24 次, 6.94%)、微苦 (16 次, 4.62%)、酸 (9 次, 2.60%)、涩 (8 次, 2.31%)、淡 (5 次, 1.45%)、微甘 (2 次, 0.58%)、微辛 (1 次, 0.29%)。毒性中药的药味总频次为 60, 其中频数最多的为辛 (26 次, 43.33%), 其次为苦 (21 次, 35.00%)、咸 (5 次, 8.33%)、甘 (4 次, 6.67%)、涩 (1 次, 1.67%)、酸 (1 次, 1.67%)、微甘 (1 次, 1.67%)、微苦 (1 次, 1.67%)。

2.7 毒性中药的毒性等级分类及用量

毒性中药的毒性分类及用法用量按照《中国药

典》2020年版^[11]和《中华本草》^[12]的定量分级分为大毒、有毒、小毒3类, 中药热熨治疗 KOA 的 37 味毒性中药中大毒 6 味、小毒 12 味、有毒 19 味, 其中大毒、小毒、有毒的中药使用频次最多的分别为川乌、透骨草、制川乌。运用 SPSS Statistics 25.0 软件对毒性中药用量进行分析, 最大用量≥100 g 的有川乌 100 g、草乌 100 g、吴茱萸 100 g、透骨草 1000 g、艾叶 150 g, 平均用量最大的为吴茱萸 41.33 g, 见表 2。

2.8 中药关联规则分析

基于 IBM SPSS Modeler 18.0 软件的 Apriori 算法, 设置支持度为 15%, 置信度为 85%, 最大前项数为 5, 提升度大于 1, 对中药热熨治疗 KOA 的 219 味中药, 频次≥10 次的高频中药进行关联规则分析。结果产生 42 条规则, 提取中药药对关联规则和中药药组关联规则, 其中药对 4 条, 3 味药组 20 条, 4 味药组 17 条, 5 味药组 1 条。在药对关联规则分析中, 支持度最高的药对是没药→乳香, 为 34.85%; 置信度最高的药对是乳香→没药, 为 96.20%; 提升度>2 的药对有 3 条。在 3 味药组关联规则分析中, 支持度最高的是没药→乳香-红花和乳香→没药-红花, 均为 25.73%; 置信度最高的是乳香→没药-伸筋草和乳香→没药-透骨草, 均为 100%; 提升度>2 的 3 味药组有 13 条。在 4 味药组关联规则中, 支持度较高的药组为没药→乳香-透骨草-红花和透骨草→没药-乳香-伸筋草, 均为 19.09%; 置信度最高的有乳香→没药-透骨草-红花、乳香→没药-透骨草-伸筋草和乳香→没药-伸筋草-红花, 均为 100%; 提升度>2 的 4 味药组有 9 条。在 5 味药组关联规则中, 支持度和置信度较高的药组均为透骨草→没药-乳香-伸筋草-红花, 分别为 15.35%和 89.19%; 提升度>2 的 5 味药组 0 条。

中药关联规则展示见图 1, 其中节点大小代表度值, 连线粗细表示关联程度。关联规则结果见表 5~7。关联规则分析得关联强度较高的药物有 19 味, 用量最大的威灵仙和当归均 1000 g, 见表 8。

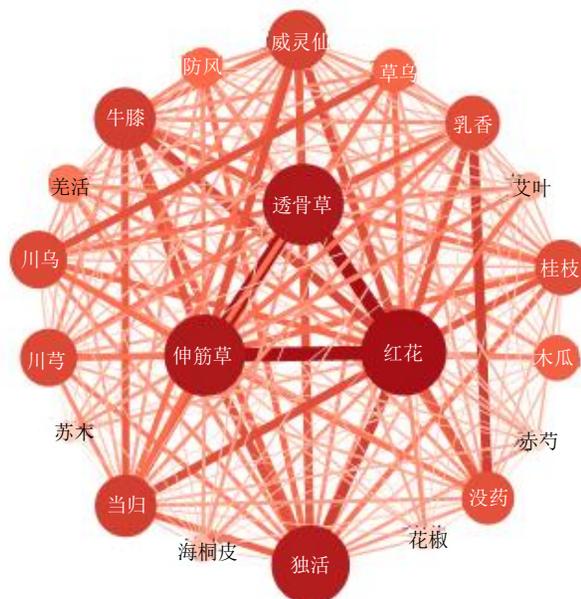


图 1 中药热熨治疗 KOA 高频中药关联规则展示图

Fig. 1 High frequency association rules display chart of traditional Chinese medicine in treatment of KOA by hot ironing

表 5 中药热熨治疗 KOA 高频中药二项关联规则分析结果
Table 5 Analysis results of binomial association rule of high frequency drugs in traditional Chinese medicine for treating KOA by hot ironing

后项→前项	支持度/%	置信度/%	提升度
没药→乳香	34.85	90.48	2.76
乳香→没药	32.78	96.20	2.76
川乌→草乌	30.71	86.49	2.64
红花→花椒	17.84	86.05	1.37

表 6 中药热熨治疗 KOA 高频中药 3 项关联规则分析结果

Table 6 Analysis results of three association rule of high frequency drugs in traditional Chinese medicine for treating KOA by hot ironing

后项→前项	支持度/%	置信度/%	提升度	后项→前项	支持度/%	置信度/%	提升度
没药→乳香-红花	25.73	93.55	2.85	红花→川芎-伸筋草	19.09	86.96	1.34
乳香→没药-红花	25.31	95.08	2.73	乳香→没药-伸筋草	19.09	100.00	2.87
没药→乳香-透骨草	24.48	88.14	2.69	透骨草→没药-伸筋草	19.09	86.96	1.59
伸筋草→牛膝-透骨草	23.65	85.96	1.58	川乌→草乌-透骨草	18.26	88.64	2.70
乳香→没药-透骨草	21.58	100.00	2.87	伸筋草→草乌-透骨草	18.26	88.64	1.63
川乌→草乌-红花	20.75	88.00	2.68	红花→艾叶-伸筋草	17.43	85.71	1.32
伸筋草→川乌-透骨草	20.37	85.71	1.58	没药→乳香-牛膝	15.77	86.84	2.65
没药→乳香-伸筋草	19.92	95.83	2.92	没药→乳香-独活	15.77	92.11	2.81
透骨草→乳香-伸筋草	19.92	87.50	1.60	川乌→草乌-牛膝	15.35	86.49	2.64
川乌→草乌-伸筋草	19.50	89.37	2.73	没药→乳香-当归	15.35	86.49	2.64

表 7 中药热熨治疗 KOA 高频中药 4 项关联规则分析结果

Table 7 Analysis results of four association rule of high frequency drugs in traditional Chinese medicine for treating KOA by hot ironing

后项→前项	支持度/%	置信度/%	提升度	后项→前项	支持度/%	置信度/%	提升度
没药→乳香-透骨草-红花	19.09	91.30	2.79	伸筋草→草乌-川乌-透骨草	16.18	89.74	1.65
透骨草→没药-乳香-伸筋草	19.09	86.96	1.59	川乌→草乌-透骨草-伸筋草	16.18	89.74	2.74
乳香→没药-透骨草-红花	17.43	100.00	2.87	川乌→草乌-伸筋草-红花	16.18	89.74	2.74
没药→乳香-透骨草-伸筋草	17.43	95.24	2.91	透骨草→乳香-伸筋草-红花	16.18	89.74	1.64
草乌→川乌-伸筋草-红花	17.01	85.37	2.78	伸筋草→川乌-透骨草-红花	16.18	87.18	1.60
乳香→没药-透骨草-伸筋草	16.60	100.00	2.87	红花→桂枝-透骨草-伸筋草	16.18	87.18	1.35
伸筋草→牛膝-透骨草-红花	16.60	90.00	1.66	乳香→没药-伸筋草-红花	15.35	100.00	2.87
伸筋草→桂枝-透骨草-红花	16.60	85.00	1.56	透骨草→没药-伸筋草-红花	15.35	89.19	1.63
没药→乳香-伸筋草-红花	16.18	94.87	2.89				

表 8 中药热熨治疗 KOA 关联强度较高的药物毒性、频次、用量

Table 8 Toxicity, frequency and dosage of associated with higher drugs in traditional Chinese medicine for treating KOA by hot ironing

药物	毒性	频次	最小用量/g	最大用量/g	平均用量/g	外用方法
红花	无毒	156	6	100	18.08	
透骨草	小毒	132	9	1000	32.18	外用适量 ^[11-12]
伸筋草	无毒	131	10	150	26.76	外用适量 ^[11-12]
独活	无毒	113	6	100	20.67	
牛膝	无毒	107	5	100	21.12	
威灵仙	无毒	99	9	150	26.84	
当归	无毒	98	6	1000	30.04	
乳香	无毒	85	5	500	23.20	外用适量 ^[11-12]
桂枝	无毒	82	5	100	21.13	
没药	无毒	79	6	100	17.51	外用适量 ^[11-12]
川乌	大毒	79	5	100	21.48	建议炮制使用 ^[11-12]
川芎	无毒	77	5	500	25.35	
草乌	大毒	74	8	100	22.46	建议炮制使用 ^[11-12]
防风	无毒	65	9	60	19.42	
羌活	无毒	62	3	100	24.22	
艾叶	小毒	60	9	150	22.50	外用适量 ^[11-12]
花椒	无毒	43	9	50	17.09	外用适量 ^[11-12]
海桐皮	无毒	43	10	150	24.42	外用适量 ^[11-12]
赤芍	无毒	42	10	60	19.19	

2.9 聚类分析

运用 SPSS Statistics 25.0 软件对中药热熨治疗 KOA 的 219 味药物中使用频次 ≥ 25 次的中药进行系统聚类, 可将药物分为 4 组, 见图 2。根据聚类结果, 可得到 4 首中药热熨治疗 KOA 的潜在新处方, 见表 9。

3 讨论

膝骨关节炎根据其症状体征可归属为中医“骨痹”“鹤膝风”等范畴。病机多为本虚标实, 虚多在肝肾亏虚, 实多为风寒湿、痰浊瘀血。治疗原则多为补肝肾、祛风寒、除湿浊、化瘀血^[14]。

本研究结果显示, 中药热熨治疗 KOA 的 219

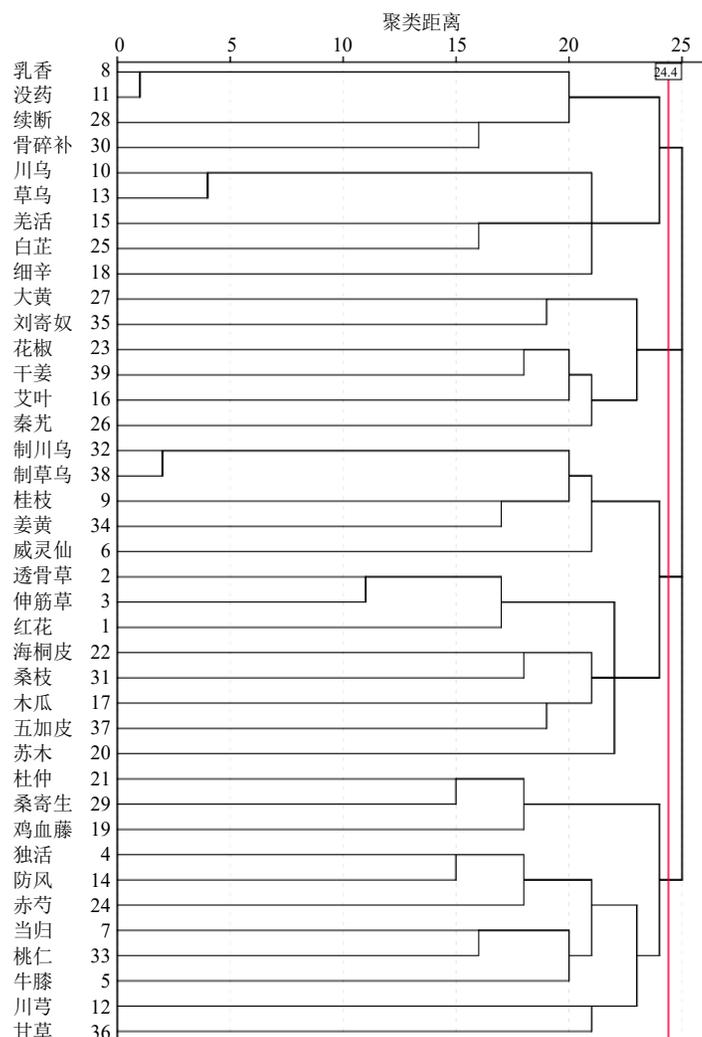


图 2 中药热熨治疗 KOA 用药聚类分析树状图 (频次 ≥ 25)

Fig. 2 Medication cluster analysis tree of traditional Chinese medicine for treating KOA by hot ironing (frequency ≥ 25)

表 9 中药热熨治疗 KOA 的潜在新处方

Table 9 Potential new prescription of traditional Chinese medicine in treatment of KOA by hot ironing

序号	中药组成
C1	乳香、没药、续断、骨碎补、川乌、草乌、羌活、白芷、细辛
C2	大黄、刘寄奴、花椒、干姜、艾叶、秦艽
C3	制川乌、制草乌、桂枝、姜黄、威灵仙、透骨草、伸筋草、红花、海桐皮、桑枝、木瓜、五加皮、苏木
C4	杜仲、桑寄生、鸡血藤、独活、防风、赤芍、当归、桃仁、牛膝、川芎、甘草

味药物,其中包括 37 味毒性药物,功效分类以祛风湿药、活血化瘀药为主,以补虚药、化痰止咳药等为辅,药物归经均以肝经、脾经、肾经为主,药性均以温为主,药味以辛、苦为主,切合本病的病因病机,与本病的治则基本相符。

本研究对中药热熨治疗 KOA 的 219 味药物使用频次从高到低进行排序,结果显示频次前 5 位的

中药依次是红花、透骨草、伸筋草、独活、牛膝,均为活血化瘀药和祛风湿药。红花使用频次最多,其味辛,性温,归心、肝经,辛有发散解表、行气行血之效,温可散寒、助阳。《得配本草》载其可“破瘀血,行新血,散肿止痛”。现代药理研究表明,红花所含的红花黄色素^[15]具有改善微循环、抗氧化等作用,红花活血化瘀之效与其所含的羟基红花黄色

素 A 的抗氧化效应有关^[16]。透骨草其味辛、苦，性温，小毒，《汤液本草》述其可“主诸风湿冷，通五脏，去腹内痼滞，腰膝冷痛及治伤损。”其含有的槲皮素和山柰酚具有抗炎、镇痛作用^[17]，动物实验表明其毒性甚微^[18]。伸筋草味微苦、辛，性温，归肝、脾、肾经，有祛风除湿、舒筋活络之效，其主要含有生物碱和三萜类成分，有抗炎、镇痛、抗氧化等作用，可缓解关节炎疼痛，抑制膝关节炎、氧化损伤^[19]。独活味辛、苦，性微温，有研究表明^[20]独活挥发油可减少炎性介质白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)的分泌、促进转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的分泌，从而减轻滑膜炎，缓解关节软骨破坏，且所含的呋喃香豆素^[21]可下调受损脊髓背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元中瞬时受体电位香草酸亚型 1(transient receptor potential vanillic acid subtype 1, TRPV1)和蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)的表达以发挥镇痛作用。牛膝味苦、甘、酸，性平，《名医别录》载有“主治诸贼风，百节痛风无久新者。”其所含的牛膝总皂苷有抑制促炎因子^[22]、减轻滑膜炎、抑制软骨细胞凋亡及促进软骨细胞增殖等作用^[23]，其水提液有抗骨质疏松^[24]之功效。

毒性中药运用历史悠久，历代医家对中药毒性的认识和临床使用经验丰富，临床应用恰当取效甚捷，在治疗重疾和顽疾时发挥重要作用^[25]。通过对中药热熨治疗 KOA 的 37 味毒性中药的分析可见，频次排名前 5 的依次为透骨草、川乌、草乌、艾叶、制川乌，主要为祛风湿药。其中川乌味辛、苦，性热，大毒，有祛风除湿、温经止痛之功效。药理研究表明，川乌所含的乌头碱能刺激脊髓小胶质细胞强啡肽 A 表达发挥镇痛作用^[26]，所含的苯甲酰乌头原碱通过丝裂原活化蛋白激酶、蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)和核因子- κ B 途径发挥抗炎作用^[27]，且有研究表明该成分浓度达到 50 μ mol/L 时对 SW982 细胞无毒性。川乌虽然药用价值大，但其所含的乌头碱具有心脏毒性、神经毒性、肝毒性等，生用或炮制后使用均需严格把控用量。艾叶味辛、苦，性温，小毒，有散寒止痛、温经止血的功效。现代药理研究表明，艾叶萜类和黄酮类化合物能通过核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)途径，抑制促炎细胞因子和促炎介质的产生，发挥抗关节炎的作用^[28]。动物实验表明，小鼠分别 ig 艾叶水

提物 1.17~9.0 g/(kg·d)、艾叶挥发油 0.13~0.25 mL/(kg·d)，均造成了明显的肝毒性损伤，但其为单味给药，且用量为临床常用量的 10~200 倍^[29]；也有研究认为艾叶挥发油有无毒性与提取方法密切相关^[30]。动物实验表明，艾叶挥发油长期雾化吸入无明显毒性^[31]；也有研究表明小鼠 ig 蕲艾挥发油，外用于日本大耳白兔的正常和破损皮肤、眼结膜及 sc 耳廓均无明显的毒性及皮肤刺激性^[32]。现代研究对艾叶的毒性认识和研究结论存在一定的争议，因此临床应用时需规范使用^[33]。

对中药热熨治疗 KOA 的 37 味中药的毒性等级及用法用量统计可知，毒性中药在热熨治疗 KOA 时用量大，多数运用时超过中药内服用量，甚至透骨草、川乌、草乌、艾叶和吴茱萸的用量 ≥ 100 g，且川乌、草乌、狼毒的用法不符合《中国药典》及《中华本草》的用法，部分药物虽未记述其可用于外治，但根据《理渝骈文》：“外治之药，即内治之药，所异者，法耳。”可知其可用于热熨治疗。通过阅读纳入文献可知，所有运用毒性药物治疗 KOA 时均无不良反应和中毒现象的报道，其原因可能与中药加热、配伍等因素有关。

对使用频次 ≥ 10 次的 67 味中药进行关联规则分析可知，2 项、4 项和 5 项关联规则分析均提示祛风湿药与祛风湿药、祛风湿药与活血化瘀药之间存在较大关联性；3 项关联规则分析以祛风湿药与祛风湿药，祛风湿药与活血化瘀药，祛风湿药、活血化瘀药与补虚药之间存在较大关联性；可知中药热熨治疗 KOA 时以祛风除湿、活血化瘀为主要治法，辅以补肝肾、强筋骨，重在治标，兼顾治本。关联强度较高的中药以无毒性中药为主，最大用量均超过《中国药典》及《中华本草》内服用量，但未有不良反应和中毒现象的报道。

对使用频次 ≥ 25 的 39 味中药进行聚类分析，得到 4 首潜在的新中药热熨处方，4 首潜在新方的配伍体现出中药热熨治疗 KOA 时以活血化瘀、祛风除湿、补肝肾、强筋骨、疏风散寒、温经止痛、清热凉血等为治法，聚类分析结果与关联规则分析结果基本相同，不同之处在于聚类分析结果 C1 组方为活血化瘀药、补虚药、祛风除湿药和解表药相配，以方测证，适用于肝肾亏虚证，体现了以补肝肾、强筋骨治其本，以祛风散寒除湿治其标的治法。C2 组方为祛风湿药、活血化瘀药、泻下药、温里药、止血药相配，适用于寒湿痹阻证，体现了温中散寒

胜湿与活血化瘀止痛并用的祛邪治法。C3组方为祛风湿药、活血化瘀药和解表药相配使用,适用于KOA的风湿痹证,体现祛邪的同时,兼及其本。C4组方为祛风湿药、活血化瘀药、清热药与补虚药相配,适用于湿热壅盛证,体现了湿热重浊难移时,重在祛邪的治则。由以上结果可知,经系统聚类得出的4个潜在新中药热熨方,可通过适当加减分别运用于KOA的不同证型^[14]。

综上所述,中药热熨治疗KOA时的219味中药,包含37为毒性中药,以祛风湿药、活血化瘀药为主,归经以肝、脾、肾经为主,四气以温为主,五味以辛、苦为主。治法重在治标,兼顾治本。常用药对为乳香-没药,常用药组为红花-没药-乳香-透骨草-伸筋草;药物聚类分析得到4个潜在中药热熨治疗KOA方,通过适当加减可运用于KOA的不同证型。在中药热熨治疗KOA时充分发挥毒性中药“以毒攻毒”之效,严控其用量,通过配伍、使用炮制品、调控加热时间等方法控制中药毒性^[34],防止中毒现象的发生。本研究结果可为临床上中药热熨治疗KOA提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 詹红生,潘富伟. 膝关节炎治疗中不可或缺的基础治疗:《膝关节炎中医诊疗指南(2020年版)》解读[J]. 中医正骨, 2021, 33(8): 1-6.

[2] Ren Y, Hu J, Tan J, et al. Incidence and risk factors of symptomatic knee osteoarthritis among the Chinese population: Analysis from a nationwide longitudinal study [J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 1491.

[3] 宋梦歌,薛志鹏,叶恒力,等. 基于德尔菲法及共识会议法的《膝关节炎中医诊疗指南(2020年版)》治疗措施适用分期研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(4): 112-115.

[4] 林瀚洋,修忠标,陈志达. 针刀治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(7): 70-73.

[5] 全国中药外治专业委员会. 实用外治临床大全[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994: 12.

[6] 洪博文,梅伟,丁亮,等. 膝骨关节炎中医外治法的文献研究[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(8): 1769-1774.

[7] 王锐卿,陈瑜,刘敬萱,等. 运用数据挖掘技术探究近10年不同针灸疗法治疗膝骨关节炎临床应用特点[J]. 针刺研究, 2020, 45(6): 490-494.

[8] 李满意,娄玉钤. 膝痹的源流及相关历史文献复习[J].

风湿病与关节炎, 2016, 5(11): 49-55.

[9] 刘东霞. 风湿免疫疾病的诊断与治疗[M]. 第2版. 长春: 吉林科学技术出版社, 2019: 722.

[10] 李远栋,杨琨,王平,等. 中药基于Wnt/ β -catenin信号通路治疗膝骨性关节炎的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6717-6723.

[11] 中国药典[S]. 一部. 2020: 1-616.

[12] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草: 精选本(上、下册)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 55-2547.

[13] 钟麟生. 中药学[M]. 第3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 60-454.

[14] 马勇. 膝骨关节炎的辨证分型和中草药治疗:《膝关节炎中医诊疗指南(2020年版)》解读[J]. 中医正骨, 2021, 33(9): 1-2.

[15] 冯丹萍,段宝忠,夏从龙,等. 红花化学成分的研究[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2253-2255.

[16] 金鸣,李金荣,吴伟. 羟基红花黄色素A抗氧化作用的研究[J]. 中草药, 2004, 35(6): 741-743.

[17] 常安,王维宁,杨燕云,等. HPLC同时测定辽宁省不同来源和产地透骨草中槲皮素和山柰酚的含量[J]. 中药材, 2015, 38(10): 2053-2055.

[18] 谭辉. 中药透骨草的化学成分及药理活性探究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(25): 29-30.

[19] 潘利明,韩亮. 伸筋草超临界萃取物工艺参数优化及药效验证[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(8): 1944-1945.

[20] 乙军,周业庭,潘武,等. 独活挥发油关节腔注射对实验性兔膝骨性关节炎的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(20): 1670-1672.

[21] Li R L, Zhao C, Yao M N, et al. Analgesic effect of coumarins from *Radix Angelicae Pubescentis* is mediated by inflammatory factors and TRPV₁ in a spared nerve injury model of neuropathic pain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195: 81-88.

[22] 高坤,张勇,陈大字,等. 牛膝总皂苷干预兔膝骨关节炎滑膜液来源细胞因子的表达[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(33): 5317-5321.

[23] 马笃军,彭力平,余阆,等. 牛膝总皂苷对骨关节炎模型兔软骨修复及低氧诱导因子1信号通路的影响[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(27): 4332-4337.

[24] 杨柳,张颖,刘季田媛,等. 牛膝补肾壮骨有效部位抗炎、镇痛作用研究[J]. 中医药学报, 2015, 43(6): 25-28.

[25] 辛小红,蒋洁,马洪艳,等. 小金丹治疗类风湿关节炎探微[J]. 中医药导报, 2020, 26(16): 206-208.

[26] 陈良妮,程雪梅,陈勇,等. 川乌药理作用、毒性、质量

- 控制方法研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43(3): 722-729.
- [27] Yu H H, Li M, Li Y B, *et al.* Benzoylaconitine inhibits production of IL-6 and IL-8 via MAPK, Akt, NF- κ B signaling in IL-1 β -induced human synovial cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(2): 334-339.
- [28] Yoon W J, Moon J Y, Song G, *et al.* *Artemisia fukudo* essential oil attenuates LPS-induced inflammation by suppressing NF- κ B and MAPK activation in RAW 264.7 macrophages [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(5): 1222-1229.
- [29] 黄伟, 张亚囡, 王会, 等. 艾叶不同组分多次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 397-400.
- [30] 刘红杰, 白杨, 洪燕龙, 等. 不同提取方法制备的艾叶挥发油化学成分分析与急性肝毒性比较 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(11): 1439-1446.
- [31] 万军梅, 郭群, 付杰. 艾叶油雾化吸入对大鼠的长期毒性研究 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(5): 15-18.
- [32] 蒋涵, 候安继, 项志学, 等. 蕲艾挥发油的毒理学研究 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(5): 43-44.
- [33] 梅全喜, 高玉桥, 董鹏鹏. 艾叶的毒性探讨及其研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(16): 2289-2292.
- [34] 黄弈涵, 朱姝, 李俊圻, 等. 有毒中药减毒方法探究 [J]. 中药材, 2021(8): 2028-2031.

[责任编辑 潘明佳]